·实验研究·

三七总皂苷对小鼠 Treg 细胞分化的影响及其机制初探

王　祥,狄昱希,申美玉,张明菲,许阿兰,周玲玲
(南京中医药大学药学院,南京 210023)

[摘要]　**目的:**观察三七总皂苷(panax notoginseng saponins,PNS)对 CD_4^+ T 细胞向调节性 T 细胞(Treg)分化的影响,并初步探讨其效应与调节细胞脂肪酸氧化代谢的相关性。**方法:**分离 C57BL/6 小鼠的脾细胞并磁珠分选 CD_4^+ T 细胞进行体外培养,采用 CCK-8 法筛选 PNS 的最佳给药浓度并检测其对细胞活力的影响,之后分别设对照组、PNS 干预组(5,10,20 μg·mL^{-1}),相应药物干预后,流式细胞术检测 Treg 细胞的比例,ELISA 方法检测上清液中 β-羟基丁酸(BHBA)水平,q-PCR 方法检测细胞肉毒碱棕榈酰转移酶 1A(CPT-1A) mRNA 表达水平,Western Blot 法检测细胞中 CPT-1A 蛋白表达水平。**结果:**5,10,20 μg·mL^{-1}的 PNS 可显著增加 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化的比例,明显增加细胞上清液中 BHBA 水平,升高细胞中 CPT-1A mRNA 和 CPT-1A 蛋白的表达水平。**结论:**一定浓度的 PNS 可显著促进小鼠 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化,其作用机制可能与提高 CD_4^+ T 细胞脂肪酸氧化代谢水平有关。

[关键词]　三七总皂苷;调节性 T 细胞;细胞分化;脂肪酸氧化
[中图分类号]　R967　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)24－2300－06

Preliminarily explore the effect of panax notoginseng saponins on differentiation of mouse treg cells and its mechanism

WANG Xiang, DI Yu-xi, SHEN Mei-yu, ZHANG Ming-fei, XU A-lan, ZHOU Ling-ling
(*School of Pharmacy*, *Nanjing University of Chinese Medicine*, *Nanjing* 210023, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To observe the effect of panax notoginseng saponins (PNS) on the differentiation of CD_4^+ T cells into regulatory T (Treg) cells and preliminarily explore its relationship with regulating cellular fatty acid oxidation metabolism. **Methods**: The spleen cells of C57BL/6 mice were isolated and CD_4^+ T cells were cultured *in vitro* by magnetic beads sorting. The optimal concentration of PNS was screened by the CCK-8 method and its effect on cell viability was tested. Then the cells were divided into control group and PNS intervention groups (5, 10, 20 μg·mL^{-1}). After corresponding drug intervention, the proportion of Treg cells was detected by using flow cytometry, the level of β-hydroxybutyric acid (BHBA) in the supernatant was measured by using ELISA, cellular carnitine palmitoyl transferase 1A (CPT-1A) mRNA expression was detected by using q-PCR, and the expression of CPT-1A protein was detected by using Western Blot method. **Results**: The differentiation ratio of Treg cells and BHBA level in the supernatants significantly increased in the PNS intervention groups (5, 10, 20 μg·mL^{-1}). The increasing expressions of CPT-1A mRNA and protein in the cells were also observed in the PNS intervention groups. **Conclusion**: Certain concentrations of PNS can significantly promote the differentiation of mouse CD_4^+ T cells into Treg cells, and its mechanism may be related with promoting the fatty acid oxidation of CD_4^+ T cells.

[**Key words**]　panax notoginseng saponins; regulatory T cell; cell differentiation; fatty acid oxidation

[基金项目]　国家自然科学基金资助项目(81673937);江苏省研究生科研实践创新计划(KYCX19_1326)
[作者简介]　王祥,男,硕士,主要从事抗炎免疫药理学研究。E-mail:2358359354@qq.com。
[通讯作者]　周玲玲,女,教授,主要从事抗炎免疫药理学、中药药理学研究。E-mail:zhoulingling@njucm.edu.cn。

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种以慢性、对称性、多关节病变为特征,累及全身各系统的自身免疫性疾病,CD_4^+ T 细胞的分化失衡是 RA 重要的病理机制之一[1],CD_4^+ T 细胞可分化为如 Th17、调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)等多种亚型。已有研究表明,Treg 细胞具有介导免疫抑制作用,可释放白介素-10(IL-10)、转化生长因子-β(TGF-β)等细胞因子,降低炎性细胞因子的产生及抗体分泌。其在 RA 中的作用也日益受到关注,RA 患者体内 Treg 数量减少、功能低下,而提高 Treg 细胞比例对 RA 具有一定的改善作用,因此促进 CD_4^+ T 细胞向 Treg 方向的分化成为 RA 重要的治疗策略。

越来越多的证据支持代谢是维持免疫细胞稳态的内在机制,代谢在 Th 分化和表型维持中的关键作用已得到公认[2-3]。CD_4^+ T 细胞代谢的变化可影响其向不同细胞亚型的分化,其中 Treg 细胞亚型的分化主要依赖于脂肪酸氧化代谢,而脂肪酸 β 氧化是其中的关键环节,CD_4^+ T 细胞脂肪酸 β 氧化水平的升高有利于其向 Treg 细胞方向的分化,促进 Treg 细胞特征性因子 Foxp3 的表达[4]。肉毒碱棕榈酰转移酶 1A(carnitine palmitoyltransferase 1A,CPT-1A)是脂肪酸 β 氧化的限速酶,β-羟基丁酸(β-hydroxybutyric acid,BHBA)是脂肪 β 氧化的关键代谢产物,因此检测细胞上清中 BHBA 含量及细胞中 CPT-1A mRNA 和蛋白的表达,可反映细胞脂肪酸 β 氧化的水平。

三七是云南道地药材三七的干根或根茎,具有活血化瘀[5]、消肿定痛的功效,可治疗血液系统、心脑血管系统和免疫系统等疾病。三七总皂苷(panax notoginseng saponins,PNS)是三七的主要有效活性成分,可改善细胞能量代谢、抗氧化、抗炎、降血脂、调节脂代谢紊乱等[6]。项目组的前期研究结果显示,三七和其主要成分 PNS 对 RA 具有一定的防治作用,可影响关节炎小鼠 CD_4^+ T 细胞的分化和活性[7]。因此,本研究应用磁珠分离纯化小鼠 CD_4^+ T 细胞,观察 PNS 对 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化的影响,并观察细胞上清中 BHBA 水平和细胞 CPT-1A mRNA 和蛋白表达水平,明确 PNS 对 CD_4^+ T 细胞脂肪酸代谢的调节作用,初步探讨 PNS 干预 CD_4^+ T 细胞分化的效应及与调控细胞脂肪酸代谢的相关性,为深层次机制研究提供依据。

材料与方法

1 药物与试剂

PNS 规格:每支 20 mg,批号 JZ15101407,纯度≥90%,购自南京景竹生物科技有限公司;红细胞裂解液,批号 20190215,购自碧云天公司;Trizol,批号 79403,购自美国 Life Technologies 公司;Mouse-Naive CD_4^+ T 细胞分选磁珠,批号 8129931,购自德国美天旎公司;Mouse anti-CD3,批号 553057,Mouse anti-CD28,批号 553297,CD4-FITC 流式抗体,批号 7017982,Foxp3-PE 流式抗体,批号 6190826,购自美国 BD 公司;BHBA ELISA 试剂盒,批号 1379046-2,购自上海双赢生物科技有限公司;RPMI1640 培养液,批号 8118287,胎牛血清,批号 10099141,购自美国 Gibco 公司;LS 柱,批号 518-22101,购自德国美天旎公司;TGF-β1,批号 0330819,IL-2,批号 0030888,购自 R&D Systems 公司;cDNA 合成试剂盒,批号 R222-01,购自诺唯赞生物公司;CPT-1A 一抗,批号 15184-1-AP,购自 Proteintech 公司。

2 仪器

超净台:浙江苏净净化设备有限公司;CO_2 培养箱:日本 SANYO 电气有限公司;超低温冰箱:常州国华电器有限公司;倒置显微镜:日本 Nikon 公司;7500 型荧光定量 PCR 仪:美国 ABI 公司;5417R 型低温离心机:德国 Eppendorf 公司;SyneRgy 2 型多功能酶标仪:美国 BioTek 公司;Cytomics FC 500 MPL 流式细胞仪,半自动磁珠分选仪:德国美天旎公司。

3 动物

C57BL/6 雄性小鼠,SPF 级,6~8 周龄,来自南京江宁青龙山动物繁殖场,动物合格证:SYXK(苏)2017-0001,实验动物使用许可证号:SYXK(苏)2018-0049。

4 Naive CD_4^+ T 细胞分离鉴定与培养

无菌制备小鼠脾细胞悬液,加红细胞裂解液处理后,磁珠分选出 Naive CD_4^+ T 细胞,流式鉴定 CD_4^+ T 细胞纯度,之后添加到纯净的预包被 2 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 的 anti-CD3 和 2 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 的 anti-CD28 抗体 24 孔板中,加入 TGF-β1(2.5 $ng \cdot mL^{-1}$),IL-2(40 $ng \cdot mL^{-1}$)定向分化刺激剂诱导其向 Treg 细胞分化[8]。

5 细胞分组与给药

CD_4^+ T 细胞计数、接种于 24 孔板中(2.5×10^5 个细胞·孔$^{-1}$),设对照组(RPMI-1640 完全培养基、Treg 细胞定向分化刺激剂和细胞)、PNS 给药组

[RPMI-1640 完全培养基、Treg 细胞定向分化刺激剂、细胞和 PNS(5,10,20 μg·mL^{-1})],每个剂量设 3 个复孔。5% CO_2 培养 72 h,分别收集细胞上清和细胞,进行相应指标检测。

6 CCK-8 法检测细胞活力

将不同浓度的 PNS 分别作用于细胞,并设置空白组(仅 RPMI-1640 完全培养基)和对照组(RPMI-1640 完全培养基和细胞)以及分别设置 5 组平行对照(n = 5),培养 72 h 后每孔加入 20 μL 增强型 CCK-8 溶液,继续于 37 ℃孵育 1 h,用酶标仪检测 450 nm 处吸光度(A),并计算细胞活力,筛选出合适的给药浓度。

细胞活力/% = ($A_{给药} - A_{空白}$)/($A_{对照} - A_{空白}$) × 100%

7 流式细胞仪检测 CD_4^+ T 与 Treg 细胞的比例

磁珠分选脾细胞悬液,收集细胞至 2 mL 离心管中,3 000 r·min^{-1}离心 5 min,收集细胞,细胞中避光加入抗 CD4-FITC 抗体 1 μL,4 ℃避光孵育 20 min,加入 PBS 清洗,加入 500 μL PBS 重悬细胞,流式细胞仪检测 CD_4^+ T 细胞比例。

将培养 72 h 的细胞转移至 2 mL 离心管中,3 000 r·min^{-1}离心 5 min,收集细胞,细胞中避光加入抗 CD4-FITC 抗体 1 μL,抗 CD25-PE 抗体 2 μL,充分混匀,4 ℃避光孵育 20 min,加入 PBS 清洗,3 000 r·min^{-1}离心 5 min,重复清洗 2 次;弃上清,加入 1 mL Treg 破膜剂(1x),充分混匀,4 ℃避光孵育 40 min;加入 1 mL 破膜洗液(1x)清洗,3 000 r·min^{-1}离心 5 min,重复清洗 2 次;弃上清,避光加入抗 Foxp3-PE 抗体 2.5 μL,充分混匀,4 ℃避光孵育 40 min;加入 1 mL 破膜洗液(1x)清洗,3 000 r·min^{-1}离心 5 min,重复清洗 2 次;上述处理后,均加入 500 μL PBS 重悬细胞,流式细胞仪检测 Treg 细胞比例。

8 ELISA 法检测细胞上清中 BHBA 含量

参照 ELISA 试剂盒说明书检测已收集的各组细胞上清中 BHBA 的水平,450 nm 测光密度(OD)值,与标准曲线对照,换算成 BHBA 的水平。

9 q-PCR 检测细胞 CPT-1A mRNA 表达水平

如前所述将 CD_4^+ T 细胞分组给药处理,使用 Trizol 法提取细胞 RNA,q-PCR 法检测 CPT-1A mRNA 的相对表达量,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,结果用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 表示。引物根据 Primer 5.0 引物设计软件设计,由生工生物工程(上海)有限公司合成,引物序列见表 1。

表 1 q-PCR 引物序列

基因	引物序列(5'→3')
GAPDH	正向:AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
	反向:TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA
CPT-1A	正向:CTACATCACCCCAACCCATATT
	反向:GATCCCAGAAGACGAATAGGTT

10 Western Blot 法检测细胞中 CPT-1A 蛋白表达水平

如前所述将 CD_4^+ T 细胞分组给药加入 1 mL 蛋白裂解液(RIPA)试剂[RIPA 裂解液 + 苯甲基磺酰氟(PMSF) + 磷酸酶抑制剂]对细胞进行匀浆,4 ℃离心,12 000 r·min^{-1},30 min,取上清,用 BCA 法测定蛋白浓度。取 30 μg 上述蛋白在 10% 聚丙酰胺凝胶中电泳分离,将蛋白质从胶恒流转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,封闭 2 h,将稀释好的抗体和膜一起孵育,4 ℃冰箱过夜,TBST 洗涤后,二抗孵育2 h,增强化学发光法(ECL)显色系统检测目的蛋白的表达,以 GAPDH 为内参照。扫描胶片,用 Image-J 软件进行统计分析。

11 统计学方法

采用 GraphPad Prism 7.0 软件对结果进行统计分析和作图,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用单因素方差分析,$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结　果

1 CD_4^+ T 细胞的鉴定

采用磁珠分选脾细胞单细胞悬液,得到 Naive CD_4^+ T 细胞,以流式细胞术鉴定 CD_4^+ T 细胞纯度。图 1 结果显示:磁珠分选可明显提高 Naive CD_4^+ T 细胞的纯度,Naive CD_4^+ T 细胞比例由 1.29% 提升至 86.5%,细胞纯度符合后续实验要求。

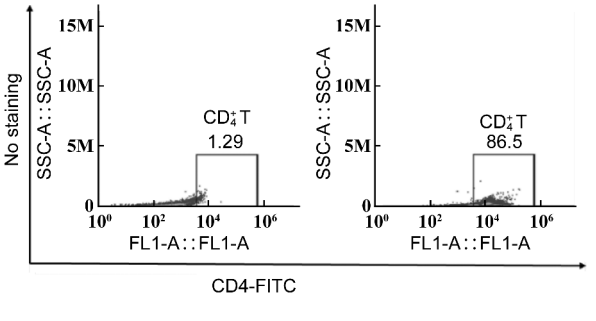
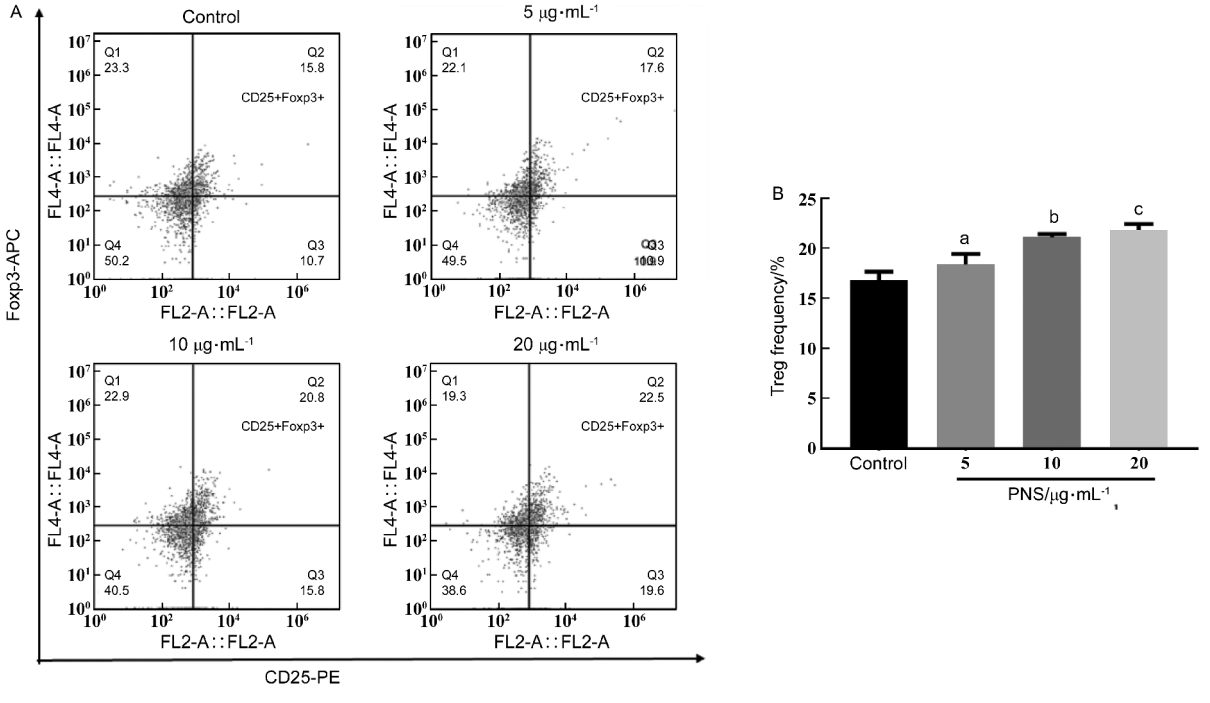


图 1 CD_4^+ T 细胞的纯度鉴定

2 PNS 对 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化的影响

Foxp3 是 Treg 细胞的特征性转录因子，Foxp3 的表达可直接反映 Treg 分化情况，结合小鼠来源 Treg 细胞表面标记情况，目前流式细胞术检测 CD_4^+ $CD_{25}^+FoxP_3^+$ T 细胞亚群为 Treg 细胞。图 2 结果显示：浓度为 5，10，20 μg·mL^{-1} PNS 干预的 CD_4^+ T 细胞，其 Treg 细胞分化比例均明显高于对照组（$P<0.05$，0.01，0.001），且具有一定的剂量依赖性。



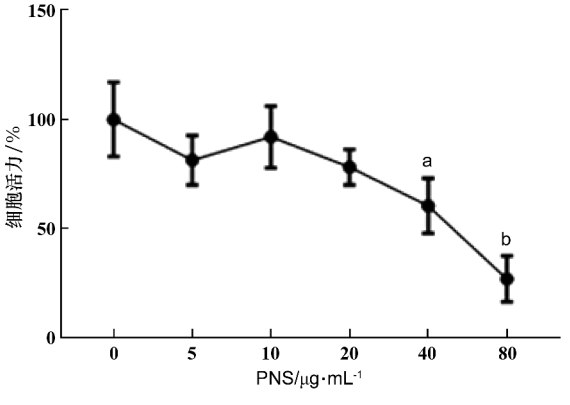
A：PNS 处理后，Treg 细胞分化比例的代表性流式图；B：PNS 处理后，Treg 细胞分化百分比

$\bar{x} \pm s$，$n=3$；与对照组比较，a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，c：$P<0.001$

图 2 PNS 对 Treg 细胞分化比例的影响

3 PNS 对 CD_4^+ T 细胞活力的影响

CCK-8 法是一种基于 WST-8 而广泛应用于细胞增殖的快速、高灵敏度的检测方法。本研究首先将 5～80 μg·mL^{-1} 的 PNS 分别加入 CD_4^+ T 细胞培养液中作用 72 h，观察其对细胞活力的影响，以筛选 PNS 对 CD_4^+ T 细胞无明显影响的浓度，进行后续实验。



$\bar{x} \pm s$，$n=5$；与对照组比较，a：$P<0.01$，b：$P<0.000\ 1$

图 3 PNS 对 CD_4^+ T 细胞活力的影响

图 3 结果显示：40，80 μg·mL^{-1} 的 PNS 可明显抑制 CD_4^+ T 细胞的活力，而 5，10，20 μg·mL^{-1} 的 PNS 对 CD_4^+ T 细胞活力无明显影响，故确定 5，10，20 μg·mL^{-1} PNS 的给药浓度进行后续实验。

4 PNS 对 CD_4^+ T 细胞上清液中 BHBA 水平的影响

BHBA 是脂肪酸氧化的关键产物[9]，因此检测 BHBA 的水平反映细胞的脂肪酸氧化代谢情况。表 2 结果显示：5，10，20 μg·mL^{-1} 的 PNS 干预 CD_4^+ T 细胞后，细胞上清液中 BHBA 水平较对照组明显升高（$P<0.05$）。

表 2 PNS 对细胞上清 BHBA 水平的影响

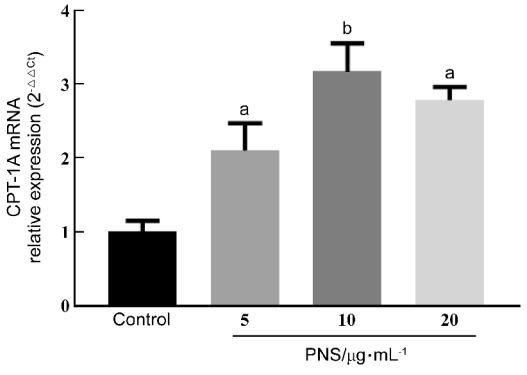
$\bar{x} \pm s$，$n=3$

组别	BHBA 水平/μmol·L^{-1}
空白对照组	109.73 ± 4.22
PNS 5 μg·mL^{-1} 组	124.94 ± 3.53[a]
PNS 10 μg·mL^{-1} 组	123.83 ± 5.30[a]
PNS 20 μg·mL^{-1} 组	120.28 ± 7.69[a]

与对照组比较：a：$P<0.05$

5 PNS 对 CD_4^+ T 细胞中 CPT-1A mRNA 表达水平的影响

CPT-1A 是脂肪酸 β 氧化途径的限速酶[10]，CPT-1A 表达水平是了解脂肪酸氧化代谢情况的重要指标。图 4 显示：5，10，20 μg·mL^{-1}的 PNS 干预后，CD_4^+ T 细胞 CPT-1A mRNA 表达水平较对照组明显增加。

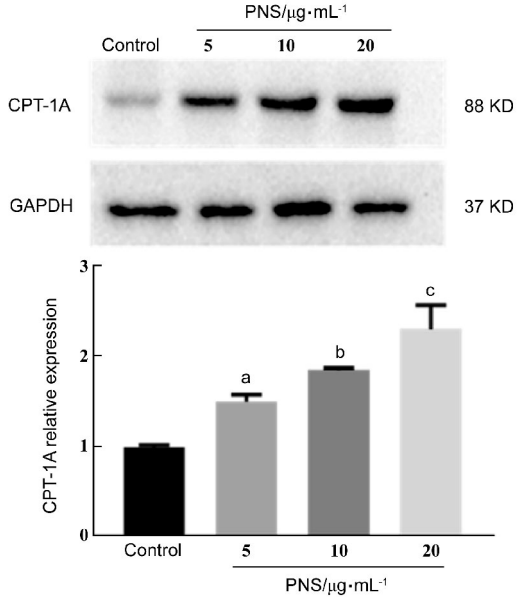


$\bar{x} \pm s$，$n = 3$；与对照组比较：a：$P < 0.01$，b：$P < 0.001$

图 4 PNS 对细胞 CPT-1A mRNA 表达水平的影响

6 PNS 对 CD_4^+ T 细胞中 CPT-1A 蛋白表达水平的影响

本研究同时从蛋白水平观察了 CPT-1A 的变化，图 5 结果显示：5，10，20 μg·mL^{-1}的 PNS 干预后，CD_4^+ T 细胞 CPT-1A 蛋白表达水平较对照组明显增加。



$\bar{x} \pm s$，$n = 3$；与对照组比较：a：$P < 0.01$，b：$P < 0.001$，c：$P < 0.000\ 1$

图 5 PNS 对细胞 CPT-1A 蛋白表达水平的影响

讨　论

RA 是临床常见的难治性疾病，CD_4^+ T 细胞在其发生和发展过程中起着重要作用，CD_4^+ T 细胞分化而来的 Treg 细胞可拮抗过度的炎症免疫反应，RA 中 Treg 细胞的转移和缺失、Treg 细胞被抑制是导致关节炎症恶化的重要原因[11]，Treg 细胞的比例改变可影响 RA 疾病的病情。研究促进 CD_4^+ T 细胞分化为 Treg 细胞的药物及相应的机制，可能为 RA 治疗提供新的策略。

三七是临床常用的中药，其对 RA 的治疗效应已获公认，PNS 是三七的主要活性成分，可调节多种疾病病程中的炎症和免疫反应[12]。项目组的前期研究显示，三七及 PNS 可增加关节炎动物外周血和脾脏 CD_4^+ T 细胞分化为 Treg 细胞的比例。小鼠脾细胞中含有较多发育成熟的 Naïve CD_4^+ T 细胞，因此本研究在分离小鼠脾细胞的基础上，进一步采用磁珠分选 CD_4^+ T 细胞，分选后获得的细胞经流式细胞术鉴定，CD_4^+ T 细胞的比例明显增加，保证了后续实验的需要。本研究旨在了解 PNS 对细胞分化过程的影响，因此首先筛选出不影响 CD_4^+ T 细胞活性的 PNS 浓度范围，并确定 5，10，20 μg·mL^{-1}为适合的给药浓度，观察其对 CD_4^+ T 细胞向 Treg 方向分化的影响。实验结果表明：5 ~ 20 μg·mL^{-1}的 PNS 可提高 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化的比例，这与之前的研究结果相一致，进一步证实了 PNS 对 Treg 细胞分化的促进作用。

代谢与免疫的关系是免疫学领域研究热点。已有研究表明，CD_4^+ T 细胞代谢的改变可直接影响其分化和功能的发挥[13]。CD_4^+ T 细胞的代谢需求主要包括糖代谢、脂代谢和谷氨酰胺代谢[14]，各亚群具有不同的代谢特征，Treg 细胞主要依赖于脂肪酸氧化代谢，此代谢途径水平的升高会促进 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化，调节 CD_4^+ T 细胞代谢的药物可能对 RA 治疗具有积极的作用[15]。

三七和 PNS 对脂代谢均有良好的调节作用，其可能通过影响 CD_4^+ T 细胞脂肪酸氧化代谢过程，进而影响 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化的比例。为了明确二者的相关性，本研究检测了不同浓度的 PNS 对 CD_4^+ T 细胞分化的过程中脂肪酸氧化代谢水平的影响。结果表明：在 PNS 促进 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化的浓度下，脂肪酸 β 氧化的关键代谢酶和

代谢产物出现变化:CPT-1A mRNA 和蛋白水平均明显增加、细胞上清中 BHBA 水平明显升高,提示 PNS 可促进 CD_4^+ T 细胞脂肪酸氧化代谢,这可能是其促进 Treg 分化的重要原因。进一步深入分析其调控代谢影响 CD_4^+ T 细胞分化的机制,可能发现 RA 的治疗靶标。

研究结果表明:一定浓度的 PNS 可促进 CD_4^+ T 细胞向 Treg 细胞分化,这一作用与提高 CD_4^+ T 细胞脂肪酸氧化代谢相关,今后的研究将探明 PNS 是否通过调节 CD_4^+ T 细胞的脂肪酸氧化代谢实现其促进 Treg 分化,明确其中的关键位点,为 RA 病理机制及治疗药物研究提供依据。

[参 考 文 献]

[1] CHEMIN K, GERSTNER C, MALMSTRÖM V. Effector functions of CD_4^+ T cells at the site of local autoimmune inflammation-lessons from rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 353.

[2] 耿晶, 李佳薪, 念诚, 等. 免疫细胞代谢及其功能调节研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(7): 1225 - 1235.

[3] JUNG J, ZENG H, HORNG T. Metabolism as a guiding force for immunity[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 85 - 93.

[4] GERRIETS VA, KISHTON RJ, JOHNSON MO, *et al*. Foxp3 and Toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(12): 1459 - 1466.

[5] 陶慧娟, 乐世俊, 唐于平, 等. 基于主成分分析和多指标综合指数法研究丹参-三七药对活血化瘀作用量效关系[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(17): 2141 - 2147.

[6] 卢健棋, 林浩, 朱智德, 等. 黄芪-三七药对调节脂质代谢预防主要不良心血管事件的研究进展及潜在机制探讨[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3466 - 3473.

[7] 张明菲, 范瑶婕, 杨培, 等. 三七冻干粉及其活性组分对小鼠 1 型辅助性 T 细胞分化和活性的影响[J]. 食品工业科技, 2020, 41(10): 289 - 293.

[8] KASHIWAKURA Y, KOJIMA H, KANNO Y, *et al*. Heparin affects the induction of regulatory T cells independent of anti-coagulant activity and suppresses allogeneic immune responses[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202(1): 119 - 135.

[9] DENG Q, LIU G, LIU L, *et al*. BHBA influences bovine hepatic lipid metabolism via AMPK signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(6): 1070 - 1079.

[10] MIGUEL V, TITUAÑA J, IGNACIO HERRERO JI, *et al*. Renal tubule Cpt1a overexpression protects from kidney fibrosis by restoring mitochondrial homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e140695.

[11] WALTER GJ, FLESKENS V, FREDERIKSEN KS, *et al*. Phenotypic, functional, and gene expression profiling of peripheral CD45RA + and CD45RO + CD4 + CD25 + CD127(low) treg cells in patients with chronic rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 103 - 116.

[12] 范盎然, 于雪, 王旭, 等. 三七总皂苷对小鼠巨噬细胞炎性反应的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(8): 1098 - 1101.

[13] RICCIARDI S, MANFRINI N, ALFIERI R, *et al*. The translational machinery of human CD_4^+ T cells is poised for activation and controls the switch from quiescence to metabolic remodeling[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(6): 895 - 906. e5.

[14] GERRIETS VA, KISHTON RJ, NICHOLS AG, *et al*. Metabolic programming and PDHK1 control CD_4^+ T cell subsets and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 194 - 207.

[15] PATEL CH, POWELL JD. Targeting T cell metabolism to regulate T cell activation, differentiation and function in disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 82 - 88.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 05 - 14