

# CD4<sup>+</sup> T细胞能量代谢在神经系统自身免疫性疾病中的研究进展

齐崇志<sup>1</sup>, 冯勋刚<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年8月5日; 录用日期: 2022年8月28日; 发布日期: 2022年9月6日

## 摘要

CD4<sup>+</sup> T细胞在机体免疫系统中具有重要作用, 根据活化后的功能不同可分为辅助性T细胞(T helper cells, Th)和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg), Th包括Th1、Th2、Th9、Th17、Th22等亚群。CD4<sup>+</sup> T细胞在发育、激活和介导免疫应答等过程中均会进行代谢重编程, 以满足其对应的能量需求, CD4<sup>+</sup> T细胞能量代谢异常会导致机体免疫功能紊乱, 在自身免疫性疾病中发挥重要作用。本文主要对CD4<sup>+</sup> T细胞亚群能量代谢异常与自身免疫性疾病相关研究进展进行综述。

## 关键词

CD4<sup>+</sup> T细胞, 能量代谢, 自身免疫性疾病

# Research Progress of CD4<sup>+</sup> T Cell Energy Metabolism in Autoimmune Diseases of the Nervous System

Chongzhi Qi<sup>1</sup>, Xungang Feng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 5<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 6<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

CD4<sup>+</sup> T cells play an important role in the body's immune system. According to different functions

\*通讯作者。

文章引用: 齐崇志, 冯勋刚. CD4<sup>+</sup> T细胞能量代谢在神经系统自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8162-8169. DOI: 10.12677/acm.2022.1291176

after activation, they can be divided into helper T cells (T helper cells, Th) and regulatory T cells (Treg). Th includes Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 and other subgroups. CD4<sup>+</sup> T cells undergo metabolic reprogramming during development, activation, and mediating immune responses to meet their corresponding energy needs. Abnormal energy metabolism of CD4<sup>+</sup> T cells can lead to immune dysfunction and play an important role in autoimmune diseases. This article mainly reviews the research progress of abnormal energy metabolism of CD4<sup>+</sup> T cell subsets and autoimmune diseases.

## Keywords

CD4<sup>+</sup> T Cells, Energy Metabolism, Autoimmune Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

T 细胞是数量最多、功能最复杂的一类淋巴细胞,按细胞表面分化抗原的不同,可分为 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞两大亚群; CD4<sup>+</sup> T 细胞是一群高度异质性细胞,根据其功能不同又可分为 Th1、Th2、Th9、Th17、Th22 和 Treg 等亚群[1]。CD4<sup>+</sup> T 细胞发育、激活和介导免疫应答等过程均与特定的细胞能量代谢途径密切相关[2], CD4<sup>+</sup> T 细胞会根据所处组织环境调整其能量代谢需求,代谢产生的中间产物能通过表观遗传影响 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖与功能发挥;因此, CD4<sup>+</sup> T 细胞能量代谢异常会引起机体免疫功能紊乱,在自身免疫性疾病的发展中发挥关键作用。本文主要对 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群能量代谢异常与自身免疫性疾病相关研究进展进行综述。

## 2. CD4<sup>+</sup> T 细胞及其亚群能量代谢特征

### 2.1. CD4<sup>+</sup> T 细胞能量代谢基本特征

细胞基本代谢途径主要有以下几种:糖酵解:在氧气不足条件下,将葡萄糖分解为乳酸产生 ATP 的过程。葡萄糖有氧氧化:葡萄糖在有氧条件下彻底氧化成水和二氧化碳,生产 ATP 的反应过程。有氧糖酵解:在氧气充足的情况下,细胞内绝大多数葡萄糖通过糖酵解代谢。戊糖磷酸途径:葡萄糖的一种代谢途径,不必经过糖酵解和三羧酸循环,可为细胞提供大量还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸以及核糖。脂肪酸氧化:将脂肪酸分解为乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环循环产生 ATP 的过程。氧化磷酸化:代谢底物在三羧酸循环中通过电子传递链氧化生成 ATP。谷氨酰胺代谢:谷氨酰胺转化为谷氨酸,然后转化为 α-酮戊二酸进入三羧酸循环产生 ATP。

CD4<sup>+</sup> T 细胞在胸腺中成熟,之后迁移到外周,静息状态下的 CD4<sup>+</sup> T 细胞主要依赖葡萄糖有氧氧化、脂肪酸氧化提供能量,维持免疫监视等功能。CD4<sup>+</sup> T 细胞激活需要双信号:CD4<sup>+</sup> T 细胞的受体接收到激活信号后,通过磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路(PI3K-AKT-mTOR)使 CD4<sup>+</sup> T 细胞代谢重编程,细胞能量代谢从葡萄糖有氧氧化和脂肪酸氧化向有氧糖酵解和谷氨酰胺代谢转变[3];也有研究认为 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化时除有氧糖酵解明显增强外,线粒体内三羧酸循环与氧化磷酸化也较静息时增强[4]。激活后的 CD4<sup>+</sup> T 细胞脂质代谢主要为依赖外部脂质源(长链和短链脂肪酸)和内部脂质源(通过脂肪酸合成)进行膜构建,也有一部分通过三羧酸循环产生 ATP 和参与 T 细胞受体信号调节。CD4<sup>+</sup> T 细胞活化后分化成的 Th1、

Th2、Th9、Th17、Th22、Treg 等亚群, 根据其功能以及细胞所处的组织环境差异, 每个细胞亚群采取不同的代谢途径; 当细胞因营养物质不足等原因使细胞代谢途径受限时, 细胞的免疫功能也会受到影响[5]。谷氨酰胺在活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞中的消耗增加, 谷氨酰胺分解代谢的产物  $\alpha$ -酮戊二酸是三羧酸循环的中间体, 也是组蛋白去甲基化酶和 DNA 去甲基化酶的底物[6]; 因此, 谷氨酰胺可能通过调节染色质可及性来影响 CD4<sup>+</sup> T 细胞增值及细胞亚群分化。当谷氨酸缺乏时, CD4<sup>+</sup> T 细胞的活化减少, CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖以及白细胞介素 2(IL-2)和干扰素  $\gamma$  的产生受到抑制[7], 细胞分化也受到影响; 谷氨酸缺乏可以促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 TH1 细胞, 抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 TH17 细胞, 对 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg 细胞没有明显影响[8]。亮氨酸是一种必需氨基酸, 可刺激 mTOR 信号传导和 CD4<sup>+</sup> T 细胞激活, 亮氨酸缺乏会抑制 mTORC1 的活性, 限制 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化和分化为 T<sub>eff</sub> 细胞和 TH17 细胞, 不影响 TH1 和 TH2 细胞极化[9]。饮食来源的脂质类型也会影响 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化, 长链脂肪酸通过 p38-MAPK 途径促进肠道中 Th1 和 Th17 细胞的增殖, 而短链脂肪酸通过抑制 JNK1 和 p38 途径促进肠道中 Treg 细胞的增殖[10]。

有人认为, CD4<sup>+</sup> T 细胞相关细胞因子也参与细胞能量代谢, 例如, 可诱导 T 细胞共刺激分子可以激活 mTORC1 和 mTORC2 复合物, 促进糖酵解、脂肪生成和滤泡辅助性 T 细胞反应; 干扰素调节因子 4 可抑制糖酵解酶的转录阻遏物 BCL6, 促进糖酵解[11]。

## 2.2. CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群能量代谢基本特征

### 2.2.1. Th1 细胞能量代谢基本特征

Th1 细胞主要介导细胞免疫应答, 协助细胞毒性 T 细胞和巨噬细胞杀灭细胞内的细菌、病毒等病原体。与静息状态下的 CD4<sup>+</sup> T 细胞相比, TH1 细胞中的糖酵解增加[12]。葡萄糖转运蛋白 1 在小鼠 CD4<sup>+</sup> T 细胞中表达过度会导致细胞葡萄糖摄取以及 IL-2、干扰素  $\gamma$  分泌增加; 葡萄糖转运蛋白 1 在小鼠 CD4<sup>+</sup> T 细胞中表达过低会引起细胞葡萄糖摄取减少, 抑制 CD4<sup>+</sup> T 增值和向 Th1 细胞的分化[13]。缺氧诱导因子 1 $\alpha$  可以促进细胞中的葡萄糖代谢, 促进 CD4<sup>+</sup> T 向 TH1 细胞分化[14]。

### 2.2.2. Th2 细胞能量代谢基本特征

Th2 细胞主要介导对细胞外的微生物(如寄生虫)产生免疫反应, 其分泌的细胞因子可以促进 B 细胞增殖、分化以及抗体的生成, 发挥体液免疫的作用。糖酵解在分化的 TH2 细胞代谢途径中占比很高, 但糖酵解在 TH2 细胞中的作用尚未研究清楚[15]。在 TH2 细胞分化过程中, 需要 Ras 同源基因家族成员 RhoA 来协调糖酵解, 因为 Ras 同源基因家族成员 RhoA 的活性受到 mTORC2 的调节, 所以 mTORC2 对 TH2 细胞的分化非常重要[16]。

### 2.2.3. Th17 细胞能量代谢基本特征

Th17 是由 CD4<sup>+</sup> T 细胞在 IL6 和 IL23 等细胞因子的刺激下分化而成的辅助性 T 细胞, 主要分泌 IL17、IL22 等促炎症因子。与静息状态下的 CD4<sup>+</sup> T 细胞相比, TH17 细胞中的糖酵解增加[12]。缺氧诱导因子 1 $\alpha$  可以促进细胞中的葡萄糖代谢, 促进 CD4<sup>+</sup> T 向 TH17 细胞分化[14]。糖酵解产生的丙酮酸可以通过乳酸脱氢酶催化在细胞质中转化为乳酸, 也可以通过丙酮酸脱氢酶在线粒体中转化为乙酰辅酶 A。丙酮酸脱氢酶磷酸酶催化亚基 2 使丙酮酸脱氢酶去磷酸化, 导致丙酮酸脱氢酶激活, 而丙酮酸脱氢酶磷酸酶催化亚基 1 丙酮酸脱氢酶磷酸化, 导致丙酮酸脱氢酶失活; TH17 细胞中的一个重要转录因子 ICER 可以抑制丙酮酸脱氢酶磷酸酶催化亚基 2, 增加细胞内丙酮酸脱氢酶磷酸酶催化亚基 1 的水平, 导致细胞内乳酸水平升高, 抑制糖酵解[17]。此外, ICER 还可以通过促进谷氨酰胺酶的表达促进谷氨酰胺分解。脂肪酸的从头合成对 Th17 细胞的分化非常重要, 乙酰辅酶 A 羧化酶 1 可以催化乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A, 阻止脂肪酸进入线粒体, 促进脂肪酸链在细胞质中延长[18]。使用药物抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 1

可以阻断脂肪酸的从头合成, 通过糖酵解和三羧酸循环干扰葡萄糖的代谢通量, 抑制 TH17 细胞分化[18]。

#### 2.2.4. Treg 细胞能量代谢基本特征

Treg 细胞是一群对维持机体免疫耐受非常重要的免疫细胞, Foxp3 是一种转录调控因子, 对 Treg 细胞的发育和免疫功能非常重要。与 Th1、Th2 和 Th17 细胞相比, Treg 细胞对糖酵解的依赖性较低, 主要依赖氧化磷酸化产生能量[19]。有体外研究表明, Foxp3 可使 CD4<sup>+</sup> T 细胞代谢重编程, 表现为抑制糖酵解和增强氧化磷酸化[20]。有体内研究表明, 表达葡萄糖转运蛋白 1 的转基因小鼠表达 Foxp3<sup>+</sup> 的细胞比例高于野生型小鼠, 过度糖酵解可导致 Treg 细胞稳定性降低[21]。这些研究共同证明, 不受限制的糖酵解会导致 Treg 细胞维持机体免疫耐受的功能降低。对人类 Treg 细胞的研究表明, 糖酵解酶烯醇化酶-1 与 Foxp3 启动子及其 CNS2 区域结合, 并抑制包含外显子-2 的剪接异构体的转录对 Treg 细胞发挥抑制功能很重要[22]。此外, 最近的研究已经证实, 糖酵解还会增加 Treg 细胞的迁移[23]。因此可以推测, Treg 细胞可以精确计算并平衡细胞内葡萄糖的消耗, 其中糖酵解增强会增加 Treg 细胞增殖或迁移, 但会通过其增强氧化磷酸化来平衡, 从而维持 Treg 细胞的稳定性和抑制功能。由于 Treg 细胞中的 Toll 样受体信号已被证明可促进 PI3K/Akt 信号传导, 增加糖酵解和增殖, 同时降低抑制功能[21]。因此, 可以认为 Treg 细胞的稳定性和功能受糖酵解的精确控制, 但糖酵解与 Foxp3 表达相互作用的详细机制仍需进一步研究。目前 Treg 细胞代谢研究的热点是细胞外营养物质对氧化磷酸化的调节, 由于糖酵解的上调可能会抑制对 Treg 细胞功能, 因此一些研究开始关注脂肪酸在调节 Treg 细胞功能维持免疫耐受方面的作用。脂肪酸可以分解代谢产生乙酰辅酶 A, 乙酰辅酶 A 进入线粒体三羧酸循环以调节线粒体 OXPHOS 和其他功能, 有利于 Treg 细胞发挥功能[18]。但脂肪酸代谢对 Foxp3 表达和 Treg 细胞功能的影响仍需要进一步研究。

#### 2.2.5. Treg 细胞能量代谢基本特征

Th9 与 Th22 是新发现的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 其具体代谢过程与细胞功能的相关研究较少, 因此, 本综述将不作讨论。

### 3. CD4<sup>+</sup> T 细胞能量代谢与神经系统自身免疫性疾病

#### 3.1. 多发性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)

MS 是一种自身免疫性疾病, 其发病机制为髓鞘被错误地识别为外来物并受到适应性免疫系统的攻击。CD4<sup>+</sup> T 细胞是参与 MS 发病机制的主要 T 细胞亚群, MS 患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞代谢重编程表现为糖酵解的上调和氧化磷酸化的下调。一项肥胖与 MS 发病风险的研究表明, 肥胖患者 MS 患病风险高, 而且对一线治疗药物的反应较差[24]。同时已有研究证明脂肪酸与胆固醇浓度在 CD4<sup>+</sup> T 细胞的激活、分化和功能中发挥重要作用, 肥胖患者的微环境条件易引起 CD4<sup>+</sup> T 细胞自身免疫耐受的丧失[25]。可以猜测肥胖患者 MS 患病风险高是由于肥胖患者体内脂肪酸与胆固醇浓度高引起 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫耐受丧失导致的。而将肥胖与 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫耐受丧失联系起来的桥梁是脂肪细胞合成与分泌的瘦素, 瘦素可效应性 T 细胞增殖和促炎细胞因子分泌, 抑制 Treg 细胞增殖[26]。Gerriets 等人则发现了瘦素会通过缺氧诱导因子-1a(HIF1a)促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞糖酵解代谢, 促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖以及向 TH7 细胞分化[27]。瘦素与 MS 的联系也在实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)模型中被证明, 在 EAE 模型中, 瘦素缺乏小鼠对 MS 的有诱导具有抗性, 此时补充外源性瘦素可使瘦素缺乏小鼠逆转为 MS 易感性[28]。而且无论是 MS 发作之前还是 MS 发作之后对小鼠使用抗瘦素治疗, 均可疾病进展延缓, 同时降低疾病复发风险[29]。

Gerriets 等人发现 Th17 细胞中高表达丙酮酸脱氢酶激酶 1, 丙酮酸脱氢酶激酶 1 可特异性抑制丙酮



酸脱氢酶, 从而抑制三羧酸循环, 促进糖酵解, 增强 Th17 细胞功能; 使用二氯乙酸盐抑制丙酮酸脱氢酶激酶 1 可抑制 Th17 细胞糖酵解, 并阻止疾病进展[30]。同理, 用 2-脱氧-D-葡萄糖通过 mTOR 信号通路阻断糖酵解也会影响 Th17 功能以及 EAE 模型小鼠病程的进展[31]。关于二甲双胍治疗 EAE 模型小鼠的研究发现, 二甲双胍降低了 Th17 细胞百分比以及相关细胞因子的水平, 增加了 Treg 细胞百分比以及相关细胞因子的水平, 接受二甲双胍治疗的 EAE 模型小鼠出现延迟发病而且临床评分明显低于未接受二甲双胍治疗的 EAE 模型小鼠, 这个过程可能是通过抑制 mTOR 及其下游靶标 HIF-1 $\alpha$  的活化来介导的[32]。我认为, 此研究证明了二甲双胍治疗对 EAE 模型小鼠具有保护作用, 论证了通过能量代谢调节 T 亚型来治疗 MS 的可行性, 为当下 MS 的治疗提供了新的研究方向。

mTOR 途径对疾病的持续进展具有关键作用, 胰岛素样生长因子是自身免疫中 Th17 细胞与 Treg 细胞平衡的关键调节因子, 它可以通过激活 AKT-mTOR 信号通路促进 T 细胞向 Th17 分化, 导致致病性 Th17 细胞在中枢神经系统中积累[33]。而且 AKT-mTOR 途径的过度激活与 Treg 细胞增殖潜力降低相关[34]; 因此我认为通过抑制 AKT-mTOR 信号通路来增强 Treg 细胞的增殖能力, 可以作为 MS 治疗的一个研究方向。一项关于醋酸格拉替雷(Glatiramer acetate, GA)治疗复发-缓解型 MS 的相关研究将 20 个接受 GA 治疗复发-缓解型 MS 患者组与 20 个健康人分为 2 组, 每 6 个月收集血液样本, 分析 GA 治疗患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞与健康人群的 CD4<sup>+</sup> T 细胞线粒体活性与其抗氧化状态的关系, 发现 GA 能够通过增加线粒体活性以及对氧化应激的反应来减少 CD4<sup>+</sup> T 细胞的功能障碍[35]。

各种能量代谢程序的协调对维持 Treg 细胞的稳定性、可塑性和组织特异性具有重要作用[36], 在 Treg 细胞激活时, 糖酵解一方面可以为其增殖与免疫应答提供燃料, 另一方面可以通过糖酵解酶烯醇化酶-1 控制含有外显子 2 的 Foxp3 剪接变体赋予 Treg 细胞更高的抑制能力, 这对于机体建立和维持免疫自身耐受是非常重要的[37]。有研究证明, MS 患者的 Treg 细胞显示出糖酵解受损, 这个糖酵解受损是可逆的, 可以通过干扰素  $\beta$ -1a 上调葡萄糖转运蛋白-1 治疗来改善[38]; 因此我认为 MS 患者体内 Treg 未能表现出应有的抑制能力可能与糖酵解受损有关, 而且上述研究证明这是可以通过调节细胞代谢来改善的。

### 3.2. 重症肌无力(Myasthenia Gravis, MG)

MG 是一种自身抗体介导的获得性自身免疫性疾病, 主要表现为神经肌肉接头传递障碍导致的肌肉收缩无力, 最新的一些研究证实了免疫细胞的能量代谢异常参与了 MG 的发生与进展。相比于健康人群, MG 患者外周血 Treg 细胞中的 Foxp3 的 mRNA 和蛋白表达均下降, 且抑制对自身 AChR 产生免疫应答的 T 细胞的增殖的能力明显减弱[39]。通过对 MG 患者外周血免疫细胞的葡萄糖代谢模式的研究发现, MG 中免疫细胞的不同亚型表现出不同的葡萄糖代谢模式, 除 Th2 外, Th1、Th17 以及 Treg 等 CD4<sup>+</sup> T 细胞中参与糖酵解的关键酶和 HIF-1 $\alpha$  表达水平均显著升高[40]。而且 MG 患者外周血中 Treg 细胞 Foxp3 表达下调, Treg 细胞数量显著降低, MG 患者的临床症状与其体内 Treg 细胞水平呈负相关关系。针对 Treg 细胞线粒体自噬的相关研究发现, 与对照组比较, MG 组电镜下 Treg 细胞线粒体自噬明显减少, 变形线粒体较多, 线粒体膜电位下降, 上述研究表明 MG 患者 Treg 细胞维持机体免疫耐受功能降低与其线粒体自噬功能降低有关[41]。上述研究证明, MG 患者体内的 Treg 细胞通过下调 Foxp3 进行代谢重编程, 导致 Treg 细胞群功能异常, 引起 MG 患者的免疫功能障碍[42]。

### 3.3. 其他神经系统自身免疫性疾病

除了 MG 和 MS 外, 有学者发现吉兰-巴雷综合症的发生发展也与 CD4<sup>+</sup> T 细胞能量代谢异常相关[43]。但相关研究较少, 本文不作详细讨论。

## 4. 结论与展望

综上所述, CD4<sup>+</sup> T 细胞能量代谢与其增殖、分化密切相关, 自身免疫性疾病中往往伴有 CD4<sup>+</sup> T 细胞能量代谢的异常, 通过调控细胞能量代谢来纠正异常免疫反应为自身免疫性疾病的治疗提供了有希望的方法。但由于自身免疫性疾病中 CD4<sup>+</sup> T 细胞能量代谢与功能的联系尚未完全明确, 仍需进一步研究。总之, 调节免疫细胞代谢有望为自身免疫性疾病的治疗开辟一条全新的道路。

## 致 谢

感谢导师以及导师组的老师们在我撰写这篇综述时给我的指导, 在我书写及修改综述中不断向我提出具有建设性的意见及建议, 给予了我非常大的帮助。

## 参考文献

- [1] Taniuchi, I. (2018) CD4 Helper and CD8 Cytotoxic T Cell Differentiation. *Annual Review of Immunology*, **36**, 579-601. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053411>
- [2] Almeida, L., et al. (2021) CD4 T-Cell Differentiation and Function: Unifying Glycolysis, Fatty Acid Oxidation, Polyamines NAD Mitochondria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 16-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.033>
- [3] Wang, R., et al. (2011) The Transcription Factor Myc Controls Metabolic Reprogramming upon T Lymphocyte Activation. *Immunity*, **35**, 871-882. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.021>
- [4] D'Souza, A.D., et al. (2007) Convergence of Multiple Signaling Pathways Is Required to Coordinately Up-Regulate mtDNA and Mitochondrial Biogenesis during T Cell Activation. *Mitochondrion*, **7**, 374-385. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.08.001>
- [5] MacIver, N.J., Michalek, R.D. and Rathmell, J.C. (2013) Metabolic Regulation of T Lymphocytes. *Annual Review of Immunology*, **31**, 259-283. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095956>
- [6] Nakajima, H. and Kunimoto, H. (2014) TET2 as an Epigenetic Master Regulator for Normal and Malignant Hematopoiesis. *Cancer Science*, **105**, 1093-1099. <https://doi.org/10.1111/cas.12484>
- [7] Raposo, B., Vaartjes, D., Ahlqvist, E., Nandakumar, K.-S. and Holmdahl, R. (2015) System A Amino Acid Transporters Regulate Glutamine Uptake and Attenuate Antibody-Mediated Arthritis. *Immunology*, **146**, 607-617. <https://doi.org/10.1111/imm.12531>
- [8] Johnson, M.O., et al. (2018) Distinct Regulation of Th17 and Th1 Cell Differentiation by Glutaminase-Dependent Metabolism. *Cell*, **175**, 1780-1795.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.001>
- [9] Wolfson, R.L., et al. (2016) Sestrin2 Is a Leucine Sensor for the mTORC1 Pathway. *Science (New York, N.Y.)*, **351**, 43-48. <https://doi.org/10.1126/science.aab2674>
- [10] Haghighia, A., et al. (2015) Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity*, **43**, 817-829. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.007>
- [11] Zeng, H., et al. (2016) mTORC1 and mTORC2 Kinase Signaling and Glucose Metabolism Drive Follicular Helper T Cell Differentiation. *Immunity*, **45**, 540-554. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.08.017>
- [12] Shehade, H., et al. (2015) Cutting Edge: Hypoxia-Inducible Factor 1 Negatively Regulates Th1 Function. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **195**, 1372-1376. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402552>
- [13] Macintyre, A.N., et al. (2014) The Glucose Transporter Glut1 Is Selectively Essential for CD4 T Cell Activation and Effector Function. *Cell Metabolism*, **20**, 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.05.004>
- [14] Guma, M., Tiziani, S. and Firestein, G.S. (2016) Metabolomics in Rheumatic Diseases: Desperately Seeking Biomarkers. *Nature Reviews. Rheumatology*, **12**, 269-281. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.1>
- [15] Hochrein, S.M., et al. (2022) The Glucose Transporter GLUT3 Controls T Helper 17 Cell Responses through Glycolytic-Epigenetic Reprogramming. *Cell Metabolism*, **34**, 516-532. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.015>
- [16] Delgoffe, G.M., et al. (2011) The Kinase mTOR Regulates the Differentiation of Helper T Cells through the Selective Activation of Signaling by mTORC1 and mTORC2. *Nature Immunology*, **12**, 295-303. <https://doi.org/10.1038/ni.2005>
- [17] Kono, M., et al. (2018) Pyruvate Dehydrogenase Phosphatase Catalytic Subunit 2 Limits Th17 Differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 9288-9293. <https://doi.org/10.1073/pnas.1805717115>

- [18] Berod, L., *et al.* (2014) De Novo Fatty Acid Synthesis Controls the Fate between Regulatory T and T Helper 17 Cells. *Nature Medicine*, **20**, 1327-1333. <https://doi.org/10.1038/nm.3704>
- [19] Howie, D., *et al.* (2017) Foxp3 Drives Oxidative Phosphorylation and Protection from Lipotoxicity. *JCI Insight*, **2**, e89160. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89160>
- [20] Angelin, A., *et al.* (2017) Foxp3 Reprograms T Cell Metabolism to Function in Low-Glucose, High-Lactate Environments. *Cell Metabolism*, **25**, 1282-1293.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.018>
- [21] Gerriets, V.A., *et al.* (2016) Foxp3 and Toll-Like Receptor Signaling Balance T Cell Anabolic Metabolism for Suppression. *Nature Immunology*, **17**, 1459-1466. <https://doi.org/10.1038/ni.3577>
- [22] De Rosa, V., *et al.* (2015) Glycolysis Controls the Induction of Human Regulatory T Cells by Modulating the Expression of FOXP3 Exon 2 Splicing Variants. *Nature Immunology*, **16**, 1174-1184. <https://doi.org/10.1038/ni.3269>
- [23] Kishore, M., *et al.* (2018) Regulatory T Cell Migration Is Dependent on Glucokinase-Mediated Glycolysis. *Immunity*, **48**, 831-832. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.034>
- [24] Huppke, B., *et al.* (2019) Association of Obesity with Multiple Sclerosis Risk and Response to First-Line Disease Modifying Drugs in Children. *JAMA Neurology*, **76**, 1157-1165. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1997>
- [25] Wei, J., Raynor, J., Nguyen, T.-L.M. and Chi, H. (2017) Nutrient and Metabolic Sensing in T Cell Responses. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 247. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00247>
- [26] Marrodan, M., Farez, M.F., Balbuena Aguirre, M.E. and Correale, J. (2021) Obesity and the Risk of Multiple Sclerosis. The Role of Leptin. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **8**, 406-424. <https://doi.org/10.1002/acn3.51291>
- [27] Gerriets, V.A., *et al.* (2016) Leptin Directly Promotes T-Cell Glycolytic Metabolism to Drive Effector T-Cell Differentiation in a Mouse Model of Autoimmunity. *European Journal of Immunology*, **46**, 1970-1983. <https://doi.org/10.1002/eji.201545861>
- [28] Matarese, G., *et al.* (2001) Requirement for Leptin in the Induction and Progression of Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **166**, 5909-5916. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.10.5909>
- [29] De Rosa, V., *et al.* (2006) Leptin Neutralization Interferes with Pathogenic T Cell Autoreactivity in Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Clinical Investigation*, **116**, 447-455. <https://doi.org/10.1172/JCI26523>
- [30] Gerriets, V.A., *et al.* (2015) Metabolic Programming and PDHK1 Control CD4<sup>+</sup> T Cell Subsets and Inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, **125**, 194-207. <https://doi.org/10.1172/JCI76012>
- [31] Shi, L.Z., *et al.* (2011) HIF1alpha-Dependent Glycolytic Pathway Orchestrates a Metabolic Checkpoint for the Differentiation of TH17 and Treg Cells. *The Journal of Experimental Medicine*, **208**, 1367-1376. <https://doi.org/10.1084/jem.20110278>
- [32] Sun, Y., *et al.* (2016) Metformin Ameliorates the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Regulating T Helper 17 and Regulatory T Cells in Mice. *Journal of neuroImmunology*, **292**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.01.014>
- [33] DiToro, D., *et al.* (2020) Insulin-Like Growth Factors Are Key Regulators of T Helper 17 Regulatory T Cell Balance in Autoimmunity. *Immunity*, **52**, 650-667.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.013>
- [34] Carbone, F., *et al.* (2014) Regulatory T Cell Proliferative Potential Is Impaired in Human Autoimmune Disease. *Nature Medicine*, **20**, 69-74. <https://doi.org/10.1038/nm.3411>
- [35] De Riccardis, L., *et al.* (2016) Metabolic Response to Glatiramer Acetate Therapy in Multiple Sclerosis Patients. *BBA Clinical*, **6**, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.bbcli.2016.10.004>
- [36] Wang, X., Cheng, H., Shen, Y.G. and Li, B. (2021) Metabolic Choice Tunes Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cell Function. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1278**, 81-94. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-6407-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-15-6407-9_5)
- [37] Ohkura, N., *et al.* (2020) Regulatory T Cell-Specific Epigenomic Region Variants Are a Key Determinant of Susceptibility to Common Autoimmune Diseases. *Immunity*, **52**, 1119-1132.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.006>
- [38] La Rocca, C., *et al.* (2017) Immunometabolic Profiling of T Cells from Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Reveals an Impairment in Glycolysis and Mitochondrial Respiration. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **77**, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.011>
- [39] Thiruppathi, M., *et al.* (2012) Impaired Regulatory Function in Circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T Cells in Patients with Myasthenia Gravis. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, **145**, 209-223. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.09.012>
- [40] Li, Z., *et al.* (2020) Glucose Metabolism Pattern of Peripheral Blood Immune Cells in Myasthenia Gravis Patients. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article No. 577. <https://doi.org/10.21037/atm-20-918>
- [41] 王娜, 等. 重症肌无力外周血调节性 T 细胞线粒体自噬异常的研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017. 24(4): 270-275.

- [42] Xu, W.H., *et al.* (2012) Changes of Treg-Associated Molecules on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg Cells in Myasthenia Gravis and Effects of Immunosuppressants. *Journal of Clinical Immunology*, **32**, 975-983. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9685-0>
- [43] Liu, R.T., *et al.* (2018) Enhanced Glycolysis Contributes to the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Neuritis. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1095-7>