

文章编号:1003-2754(2025)01-0070-07

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2025.0015

线粒体调节的Tregs:中枢神经系统自身免疫性疾病潜在治疗靶点的研究进展

韩奥娅¹, 彭婷婷¹, 谢银银¹, 张婉婉¹, 孙文琳¹, 谢 伟¹, 马蕴青¹, 王 翠²综述, 谢南昌¹审校

摘要: 调节性T细胞(Tregs)具有清除自身反应性淋巴细胞、诱导自身耐受和抑制炎症反应的功能。线粒体作为细胞的能量工厂,对Tregs的功能、分化和存活至关重要。研究表明中枢神经系统自身免疫性疾病如多发性硬化、视神经脊髓炎谱系疾病、自身免疫性脑炎等均存在Tregs异常和线粒体损伤,但线粒体调节的Tregs在中枢神经系统自身免疫性疾病中的作用尚无定论。因此,本文综述了中枢神经系统自身免疫背景下线粒体损伤对Tregs的调节以及未来可能的线粒体治疗靶点。

关键词: 线粒体; 调节性T细胞; 中枢神经系统自身免疫性疾病; FoxP3

中图分类号: R741.02; R593.2

文献标识码: A

Mitochondrial-regulated Tregs: Research advances in potential therapeutic targets for autoimmune diseases of the central nervous system HAN Aoya, PENG Tingting, XIE Yinyin, et al. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: Regulatory T cells (Tregs) can clear autoreactive lymphocytes, induce self-tolerance, and suppress inflammatory response. As the energy factories of cells, mitochondria are critical for the function, differentiation, and survival of Tregs. Studies have found Treg abnormalities and mitochondrial damage in patients with central nervous system autoimmune diseases, such as multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, and autoimmune encephalitis. However, the role of mitochondrial-regulated Tregs in central nervous system autoimmune diseases remains inconclusive. Therefore, this review focuses on the effects of mitochondrial damage on Tregs in central nervous system autoimmune diseases and the possible mitochondrial therapeutic targets.

Key words: Mitochondrion; Regulatory T cell; Central nervous system autoimmune disease; FoxP3

调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是一种负向免疫调节细胞,通过多种机制清除自身反应性淋巴细胞、诱导自身耐受以及抑制炎症反应,在维持免疫耐受和免疫系统的正常功能方面发挥重要作用^[1]。研究表明,Tregs能够通过分泌特异性再生因子促进组织修复或再生^[2]。一直以来,Tregs异常是自身免疫性疾病的一个共同特征:重症肌无力、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、1型糖尿病等自身免疫性疾病中均已证实存在Tregs数量减少和(或)功能损伤^[3,4]。事实上,一些中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫性疾病如多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)、自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)中也存在Tregs数量减少和(或)功能损伤^[3,5,6]。但CNS自身免疫性疾病中Tregs数量减少和功能损伤的具体机制尚无定论。

与Tregs相关的众多细胞生物学过程和分子机制中,其独特的代谢特征最近得到广泛关注。生理

条件下,Tregs表现出线粒体代谢增加,其特征是高水平的脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)以及适度的糖酵解^[7,8]。在FAO和OXPHOS期间,Tregs的关键转录因子FoxP3转录水平上调,对维持Tregs的免疫抑制功能和稳定性至关重要,并且FoxP3还可以通过拮抗ROR γ t结合DNA的能力促进Tregs分化^[9-11]。糖酵解既是Tregs生长和增殖所必需的,还是Tregs向炎症组织迁移的关键能量来源,但在Tregs生长和增殖过程中其会降低Tregs的免疫抑制功能和稳定性^[12-14]。因此,维持线粒体结构和功能稳定对Tregs的稳态和功能至关重要。近年研究发现,MS、NMOSD等CNS自身免疫性疾病的Tregs内存在线粒体形态异常、嵴结构受损、呼吸链复合物活性

收稿日期:2024-01-25;修订日期:2024-06-15

基金项目:国家自然科学基金(81971214)

作者单位:(1. 郑州大学第一附属医院神经内科,河南 郑州 450052;
2. 郑州大学第一附属医院检验科,河南 郑州 450052)

通信作者:谢南昌, E-mail: xienanchang2001@163.com

降低及表达减少、线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 与线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 含量升高以及线粒体自噬受损^[15-17]。因此,线粒体调节的Tregs可能参与CNS自身免疫性疾病的发生和进展。本文综述了CNS自身免疫性疾病背景下线粒体对Tregs的调节以及未来可能的线粒体治疗靶点。

1 CNS自身免疫性疾病中线粒体对Tregs的调节

1.1 mtROS积累导致Tregs数量减少和功能损伤

mtROS在激活信号通路、决定细胞命运等过程发挥重要作用,其水平受抗氧化剂如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等严格调控。实验性自身免疫脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠的Tregs内锰超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性显著降低,导致抗氧化系统清除mtROS的能力下降以及mtROS积累^[15]。此外,MS、NMOSD等CNS自身免疫性疾病的Tregs内线粒体形态异常、嵴结构受损及呼吸链复合物表达减少均可以导致线粒体功能障碍并产生mtROS^[15-17] (见图1)。

mtROS通过激活NF- κ B上调低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 亚基的转录,同时通过抑制脯氨酸羟化酶和天冬酰胺酰羟化酶稳定HIF-1 α 亚基;稳定的HIF-1 α 亚基与HIF-1 β 亚基(又称芳香烃受体核转位因子)二聚化形成HIF-1,随后HIF-1易位到细胞核并诱导糖酵解相关基因转录上调,导致T细胞分化早期的代谢从OXPHOS转向糖酵解^[18-20]。多项研究表明,糖酵解会降低FoxP3、CD25、PD-1、CTLA-4和ICOS的表达并抑制诱导性Tregs (induced Tregs, iTregs) 的分化,从而损害iTregs的免疫抑制功能并减少其数量^[13,18,21]。此外,糖酵解过度激活还下调FoxP3和CD25的表达,从而降低胸腺源性Tregs (thymus-derived Tregs, tTregs) 的稳定性并将其转化为具有效应T细胞或记忆T细胞表型的致病细胞,这些细胞通过产生IFN- γ 和IL-17等促炎因子诱导CNS自身免疫性疾病的进展^[13,22]。然而,一些研究却认为糖酵解对Tregs有益,因为糖酵解的关键酶—烯醇化酶1可以调节FoxP3外显子2剪接变体的表达,继而诱导初始T细胞分化为iTregs并上调iTregs内CTLA-4、PD-1、CD39和ICOS的表达,最终增加iTregs的数量并维持其免疫抑制功能^[12,23]。糖酵解在Tregs中的作用存在争议,可能是由于Tregs的来源(人或动物、胸腺或外周T细胞)、

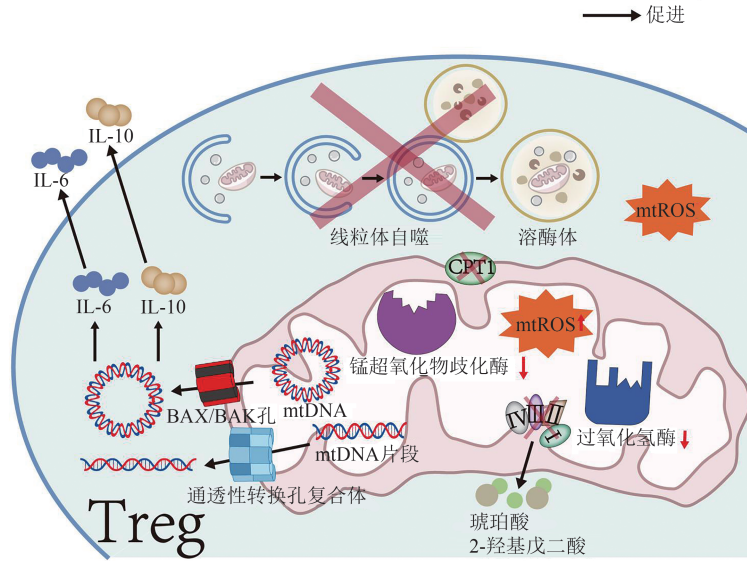
代谢需求与细胞因子环境(体内或体外)存在差异所致;因此,未来需进一步研究糖酵解对Tregs的影响。由于HIF-1 α 亚基与HIF-1 β 亚基二聚化以及芳香烃受体经泛素-蛋白酶体途径降解,芳香烃受体与HIF-1 β 亚基的结合率下降,导致Tregs分化过程中编码胞外酶和IL-10的基因转录活性降低,从而抑制Tregs分化、减少Tregs数量^[24]。此外,HIF-1还可以结合T细胞内的FoxP3,导致后者经泛素-蛋白酶体途径降解,从而下调FoxP3的水平,最终抑制Tregs分化^[25,26] (见图2)。然而,有研究发现HIF-1可以通过诱导FoxP3的转录促进Tregs增殖并抑制T细胞介导的结肠炎^[27]。HIF-1相互矛盾的作用可能是由于Tregs的组织异质性所致,提示HIF-1的表达可能对特定组织中的Tregs至关重要。除通过稳定HIF-1抑制Tregs分化外,mtROS还可以诱导DNA断裂,DNA的损伤随后通过触发DNA损伤反应诱导Tregs凋亡,最终也导致Tregs数量减少^[15] (见图2)。

1.2 mtDNA释放对Tregs的影响

mtDNA在异常线粒体内可被核酸内切酶切割成500~600 bp的片段,这些片段经通透性转换孔复合体[包括线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 和电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC)] 释放入胞质^[28]。此外,mtDNA还可以经BAX/BAK在线粒体外膜寡聚形成的BAX/BAK孔释放入胞质^[29] (见图1)。EAE模型中的Tregs内mtDNA荧光颗粒增加证实了mtDNA及其片段的释放^[15]。

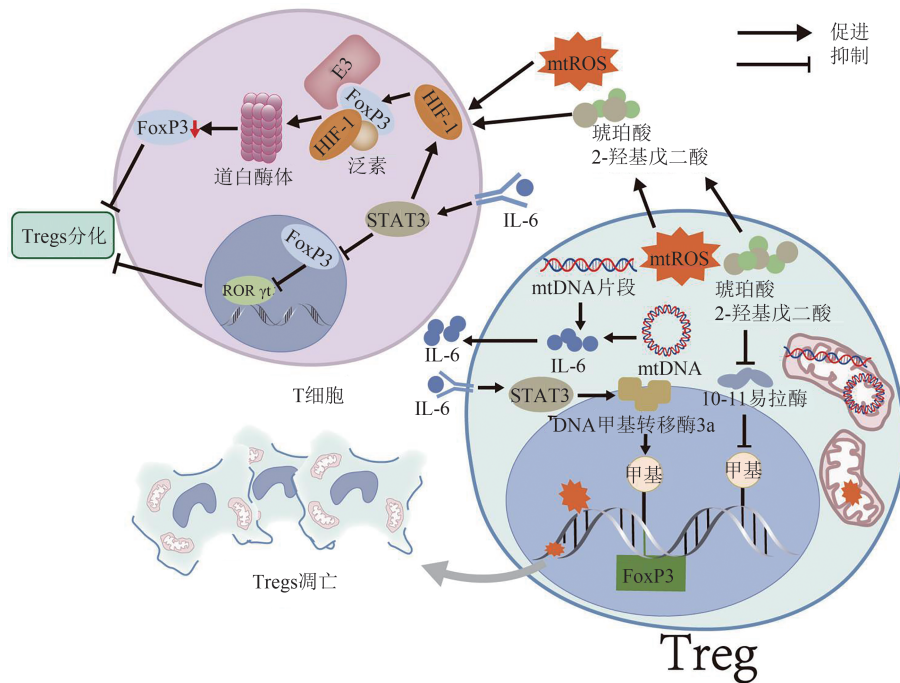
mtDNA通过激活cGAS-STING、TLR9-MyD88等多条信号通路促进IL-6和IL-10分泌,最终影响Tregs的数量和功能^[30-32] (见图1)。IL-10是一种免疫抑制因子,应激条件下可以抑制自身反应性T细胞激活和促炎因子产生,从而增强Tregs的免疫抑制功能^[1]。相反,IL-6通过与IL-6受体和gp130结合激活STAT3,后者促进DNA甲基转移酶3a对Tregs内FoxP3基因的甲基化并减少FoxP3的表达,继而引起Tregs表面共抑制分子和胞外酶表达减少并将Tregs转化为具有效应T细胞或记忆T细胞表型的致病细胞,最终损害Tregs的免疫抑制功能^[22]。

此外,STAT3还拮抗FoxP3对ROR γ t功能的抑制并上调HIF-1 α 亚基的转录,从而抑制Tregs分化,最终减少Tregs的数量^[9,5,26] (见图2)。因此,mtDNA对Tregs数量和功能的影响可能取决于上述机制之间的平衡。



(1) Tregs 内线粒体形态异常、嵴结构受损、呼吸链复合物表达减少以及锰超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性降低导致 mtROS 积累; (2) 线粒体功能障碍时, mtDNA 和 mtDNA 片段经通透性转换孔复合体和 BAX/BAK 孔释放入胞质, 并促进 IL-6 和 IL-10 分泌; (3) 呼吸链复合物损伤或缺失导致琥珀酸和 2-羟基戊二酸积累; (4) 线粒体自噬不能正常启动、自噬小体不能正确形成或溶酶体降解功能发生异常导致 Tregs 的线粒体自噬清除功能受损以及损伤的线粒体积累。

图1 Tregs 内的线粒体损伤



(1) mtROS 上调并稳定 HIF-1, 后者通过结合 FoxP3 导致 FoxP3 经泛素-蛋白酶体途径降解, 从而下调 FoxP3 的水平并抑制 Tregs 分化。此外, mtROS 诱导 DNA 断裂, DNA 的损伤随后导致 Tregs 凋亡; (2) mtDNA 促进 IL-6 分泌, IL-6 通过激活 STAT3 以 DNA 甲基转移酶 3a 依赖的方式促进 Tregs 内 FoxP3 基因甲基化, 导致 FoxP3 表达减少并削弱 Tregs 的免疫抑制功能。此外, IL-6 还拮抗 FoxP3 对 RORγt 功能的抑制并上调 HIF-1 的转录, 从而抑制 Tregs 分化; (3) 琥珀酸和 2-羟基戊二酸抑制 10-11 易位酶, 导致 Tregs 特异性调控区内的 DNA 甲基化并损害 Tregs 的免疫抑制功能。此外, 琥珀酸和 2-羟基戊二酸还可以稳定 HIF-1 并抑制 Tregs 分化。

图2 线粒体调节 Tregs 的机制

1.3 线粒体代谢途径受损导致 Tregs 数量减少和功能损伤 Tregs 主要依赖线粒体高水平的 FAO

和适度的糖酵解满足自身稳态条件下的能量需求。在 FAO 驱动 OXPHOS 期间, 脂肪酸通过上调 Tregs 内

FoxP3 的转录以及诱导 CD25 和 STAT5 的表达增加 Tregs 的稳定性和免疫抑制活性,同时 FoxP3 诱导 FAO 和 OXPHOS 相关基因转录增加,建立一个正反馈环路使 Tregs 发挥最强的免疫抑制功能^[10,11,33]。线粒体外膜上的肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 是 FAO 过程中的一种限速酶,研究表明 CPT1 抑制剂可以通过抑制 FAO 阻止 Tregs 分化并显著降低 Tregs 颗粒酶、胞外酶和共抑制分子的表达水平,促使 Tregs 数量减少以及免疫抑制活性减弱^[7,34]。因此,当 CPT1 活性降低或缺陷导致 FAO 受损时,Tregs 数量减少以及免疫抑制活性减弱。此外,MS 患者脂肪酸浓度降低导致 Tregs 的 FAO 水平下降,也损害 Tregs 的免疫抑制功能^[11]。

OXPHOS 是 Tregs 分化和发挥免疫抑制功能的关键代谢途径。因此,CNS 自身免疫性疾病中参与 OXPHOS 的呼吸链复合物活性降低及表达减少会导致 Tregs 发生异常。Tregs 内呼吸链复合物 III 损伤或缺失时,积累的琥珀酸和 2-羟基戊二酸竞争性抑制 10-11 易位酶(见图 1),导致 Tregs 特异性调控区内的 DNA 甲基化并显著降低 *PDCD1* (编码 PD-1)、*NT5E* (编码 CD73)、*TIGIT*、*FGL2* 等免疫抑制相关基因的表达,从而减少共抑制分子和胞外酶的表达,最终损害 Tregs 的免疫抑制功能^[35](见图 2)。此外,琥珀酸和 2-羟基戊二酸还可以竞争性抑制脯氨酸羟化酶,从而稳定 HIF-1 α 亚基、抑制 Tregs 分化,最终减少 Tregs 的数量^[36](见图 2)。与呼吸链复合物 III 损伤或缺失类似,呼吸链复合物 I 损伤或受到抑制时也能下调 FoxP3 的表达并减少 Tregs 的数量^[8]。此外,线粒体 *ND6* 基因突变导致呼吸链复合物 I 无法将 NADH 氧化为 NAD,从而损害 Tregs 的免疫抑制功能^[37]。

1.4 线粒体自噬受损导致 Tregs 数量减少 线粒体自噬,即线粒体去极化诱导线粒体外膜蛋白泛素化并招募线粒体自噬受体,随后形成自噬小体将受损的线粒体运输到溶酶体降解,这是一种特殊的自噬形式,对于清除受损线粒体和维持细胞稳态至关重要^[38]。因此,CNS 自身免疫期间线粒体自噬不能正常启动、自噬小体不能正确形成或溶酶体降解功能发生异常可以导致 Tregs 的线粒体自噬清除功能受损(见图 1)。

线粒体与溶酶体之间的串扰已被证实,溶酶体功能障碍诱发线粒体缺陷,反之亦然。EAE 小鼠 Tregs 线粒体功能障碍导致溶酶体内多种水解酶的

活性和调节自噬小体与溶酶体融合的 Rab7 蛋白的表达显著降低,继而削弱溶酶体降解异常线粒体的能力,最终降低线粒体自噬水平^[15,39,40]。此外,呼吸链复合物缺陷时,AMPK-PIKFYVE-PtdIns (3, 5) P₂-MCOLN1 途径下调导致溶酶体钙积累以及水解能力下降并损害线粒体自噬的完成^[41]。除溶酶体降解功能异常外,重症肌无力患者 Tregs 内自噬蛋白 LC3-II 的水平显著降低导致自噬小体成熟障碍及数量减少,也损害线粒体自噬的完成^[42]。由于 Tregs 的线粒体自噬清除功能受损,损伤的线粒体堆积增加并加剧 mtROS 产生和线粒体氧化应激,形成恶性循环;最终,积累的 mtROS 诱导 DNA 断裂,DNA 的损伤随后通过触发 DNA 损伤反应诱导 Tregs 凋亡,导致 Tregs 数量减少^[15]。

2 线粒体调节的 Tregs 可能成为 CNS 自身免疫性疾病的潜在治疗靶点

2.1 降低 Tregs 内 mtROS 水平可以延缓 CNS 自身免疫性疾病的进展 mtROS 积累导致 Tregs 数量减少和功能损伤,因此,降低 mtROS 水平可能为治疗 CNS 自身免疫性疾病提供一种新的免疫治疗方式。Mito-TEMPO 是一种模拟超氧化物歧化酶的线粒体靶向抗氧化剂,具有 mtROS 清除能力。在 EAE 小鼠中应用 Mito-TEMPO 可以降低 Tregs 内 mtROS 水平、减轻 mtROS 对溶酶体的损害,继而恢复溶酶体的功能并抑制 Tregs 凋亡,从而抑制效应 T 细胞对脊髓的渗透并增加 Tregs 的渗透,最终缓解小鼠的症状^[15](见表 1)。超氧化物歧化酶模拟物延缓 EAE 进展的能力表明,这些新型抗氧化剂在未来可能也适用于 NMOSD、AE 等 CNS 自身免疫性疾病。此外,通过遗传或药物(非线粒体抗氧化剂)降低 mtROS 水平已被证明可以降低 HIF-1 α 亚基的水平,且 HIF-1 α 亚基缺陷的小鼠 Tregs 数量增加并对 EAE 有抵抗力^[26,43]。然而,这些结果未能证明 mtROS 水平降低、HIF-1 α 亚基水平降低与 Tregs 数量增加三者之间存在直接联系,未来有必要在 CNS 自身免疫性疾病背景下探索线粒体抗氧化剂是否会抑制 HIF-1 α 亚基且这种抑制作用是否对 Tregs 产生影响。除线粒体抗氧化剂外,环孢素 A,一种钙调磷酸酶抑制剂,可以通过抑制钙调磷酸酶诱导 Tregs 增殖和抑制 T 细胞增殖来减轻 EAE、MS 和 NMOSD 的严重程度^[44,45](见表 1)。此外,环孢素 A 的部分免疫抑制作用可能也来自于其对 MPTP 的抑制,因为环孢素 A 可以通过阻断亲环素 D

与腺嘌呤核苷酸转运蛋白的相互作用抑制 MPTP 开放,从而抑制 mtROS 产生并减轻线粒体功能障碍^[46](见表 1),不过这种可能性尚未被解决,有待于未来进一步探索。

2.2 靶向 Tregs 内 mtDNA 的释放可能会减轻 CNS 自身免疫性疾病的严重程度 mtDNA 释放影响 Tregs 的数量和功能并促进 CNS 自身免疫性疾病炎症反应的发展。因此,靶向 mtDNA 释放可能是 CNS 自身免疫性疾病的另一种治疗方式。VBIT-4 和 VBIT-12 两种 VDAC1 寡聚抑制剂通过直接与 VDAC1 相互作用阻止 VDAC1 寡聚,继而减少 mtDNA 释放、抑制炎症细胞浸润以及炎症小体 NLRP3 激活,最终改善线粒体功能并减轻疾病严重程度^[47,48](见表 1)。这种基于 VDAC1 的治疗策略的有效性已在炎症性肠病、系统性红斑狼疮、2 型糖尿病等动物模型中得到证实^[47-49],未来需要在 CNS 自身免疫性疾病中进行研究以确定其在 CNS 的疗效。此外,BAX 抑制剂如小分子 BAX 抑制剂和艾曲波帕等正被开发为心血管疾病的细胞保护剂,因为它们可以阻止 BAX 从不活跃的构象转变为有毒的线粒体低聚物,从而限制线粒体外膜通透性并减少由线粒体驱动的炎症反应和细胞死亡^[50-52](见表 1)。但 BAX 抑制剂是否对 CNS 自身免疫性疾病产生有益的作用仍未知,未来需要进一步探索。

2.3 细胞线粒体代谢重编程通过促进 Tregs 分化改善 CNS 自身免疫性疾病的症状 线粒体代谢增加促进 Tregs 分化,而线粒体代谢抑制或糖酵解增加抑制 Tregs 分化,因此,将细胞的能量代谢转向 OXPHOS 可能可以治疗 CNS 自身免疫性疾病。事实上,在 CNS 自身免疫背景下,细胞代谢重编程的动物研究已产生了有希望的结果。例如,在 EAE 小鼠中应用 2-脱氧葡萄糖或雷帕霉素或通过 *HIF-1α* 基因敲除抑制糖酵解可以促进 Tregs 分化、增加 Tregs 数量并减轻脊髓炎症^[18,21](见表 1)。同样,在小鼠中通过遗传(基因敲除)或药物(二氯乙酸盐等)抑制丙酮酸脱氢酶激酶的活性提高 OXPHOS 水平也可以促进 Tregs 分化、增加 Tregs 数量并保护小鼠免受 EAE 的侵袭^[8](见表 1)。这种治疗策略的发展需要进一步的研究,未来应在人类 CNS 自身免疫背景下探讨这些影响细胞代谢重编程的药物是否能在调节 Tregs 的活动中产生有益的结果。此外,IL-15 已被证明可以通过诱导线粒体转录因子 A 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 的表达改善 HIV 感染免疫无反应者中 Tregs 的线粒体质量和 OXPHOS,从而恢复 Tregs 的免疫抑制功能^[53](见表 1)。目前,IL-15 及其一些衍生物(例如 IL-15 超级激动剂)正在癌症和艾滋病中进行临床试验,未来需要探索 IL-15 在 CNS 自身免疫性疾病中的免疫作用。

表 1 以 Tregs 内线粒体为靶点治疗 CNS 自身免疫性疾病的药物

药物	作用靶点	作用机制	参考文献
Mito-TEMPO	线粒体	降低 mtROS 水平并减轻 mtROS 对溶酶体的损害	[15]
环孢素 A	MPTP 和钙调磷酸酶	抑制 MPTP 开放和钙调磷酸酶	[44,46]
VBIT-4*	VDAC1	阻止 VDAC1 寡聚	[47]
VBIT-12*	VDAC1	阻止 VDAC1 寡聚	[48]
小分子 BAX 抑制剂*	BAX	阻止 BAX 构象转变	[50,51]
艾曲波帕*	BAX	阻止 BAX 构象转变	[52]
2-脱氧葡萄糖	己糖激酶	抑制糖酵解	[18]
雷帕霉素	mTOR	抑制糖酵解并提高 OXPHOS 水平	[18,21]
二氯乙酸盐	丙酮酸脱氢酶激酶	抑制糖酵解并提高 OXPHOS 水平	[8,54]
IL-15*	线粒体转录因子 A 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α	改善线粒体质量和 OXPHOS 水平	[53]

注:“*”表示目前没有证据表明这些药物会对 CNS 产生有益作用,未来需进行进一步探索这些药物在 CNS 自身免疫性疾病中的药理作用。

3 总结与展望

近年来,关于线粒体调节 Tregs 数量和功能的研究取得一定进展,但线粒体调节过程中许多细节仍待阐明,如 HIF-1 介导 FoxP3 泛素化的 E3 连接酶的种类尚不清楚,糖酵解在 Tregs 分化和功能中的作用、mtDNA 影响 Tregs 的机制以及呼吸链复合物 I 损伤导致 Tregs 功能障碍的机制等需进一步研究。此外,靶向线粒体的药物是否能够通过选择性地调节 Tregs 的活动来改善人类 CNS 自身免疫性疾病仍有待探索。

总之,了解自身免疫过程中线粒体导致 Tregs 数量和功能异常的机制可能为新的治疗方式铺路,未来对该领域的深入研究将会成为探索 CNS 自身免疫性疾病分子机制和治疗靶点的重要切入点。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 韩奥娅负责绘制图片、撰写论文、修改论文;彭婷婷、谢银银、谢祎负责提供修改意见;张婉婉、孙文琳负责文献收集;马蕴青、王翠负责拟定写作思路;谢南昌负责指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T cells: regulation of identity and function[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 750542.
- [2] Kikuchi K. New function of zebrafish regulatory T cells in organ regeneration[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 63: 7-13.
- [3] Danikowski KM, Jayaraman S, Prabhakar BS. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 117.
- [4] Göschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 301-314.
- [5] Platt MP, Bolding KA, Wayne CR, et al. Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of postinfectious autoimmune encephalitis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(12): 6708-6716.
- [6] Ma X, Qin C, Chen M, et al. Regulatory T cells protect against brain damage by alleviating inflammatory response in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 201.
- [7] Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets[J]. *J Immunol*, 2011, 186(6): 3299-3303.
- [8] Gerriets VA, Kishton RJ, Nichols AG, et al. Metabolic programming and PDHK1 control CD4⁺ T cell subsets and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 194-207.
- [9] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)₁₇ cell differentiation by antagonizing RORgamma function[J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [10] Howie D, Cobbold SP, Adams E, et al. Foxp3 drives oxidative phosphorylation and protection from lipotoxicity[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(3): e89160.
- [11] Pompura SL, Wagner A, Kitz A, et al. Oleic acid restores suppressive defects in tissue-resident FOXP3 Tregs from patients with multiple sclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e138519.
- [12] Tanimine N, Germana SK, Fan M, et al. Differential effects of 2-deoxy-D-glucose on *in vitro* expanded human regulatory T cell subsets[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0217761.
- [13] 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.
- [14] Kishore M, Cheung KCP, Fu H, et al. Regulatory T cell migration is dependent on glucokinase-mediated glycolysis[J]. *Immunity*, 2018, 48(4): 831-832.
- [15] Alissafi T, Kalafati L, Lazari M, et al. Mitochondrial oxidative damage underlies regulatory T cell defects in autoimmunity[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 591-604. e7.
- [16] Foolad F, Khodaghali F, Nabavi SM, et al. Changes in mitochondrial function in patients with neuromyelitis optica: correlations with motor and cognitive disabilities[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230691.
- [17] Gonzalo H, Noguera L, Gil-Sánchez A, et al. Impairment of mitochondrial redox status in peripheral lymphocytes of multiple sclerosis patients[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 938.
- [18] Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1367-1376.
- [19] Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology[J]. *J Physiol*, 2021, 599(1): 23-37.
- [20] Fiorini G, Schofield CJ. Biochemistry of the hypoxia-inducible factor hydroxylases[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2024, 79: 102428.
- [21] Chen X, Li S, Long D, et al. Rapamycin facilitates differentiation of regulatory T cells via enhancement of oxidative phosphorylation[J]. *Cell Immunol*, 2021, 365: 104378.
- [22] Garg G, Muschawekh A, Moreno H, et al. Blimp1 prevents methylation of Foxp3 and loss of regulatory T cell identity at sites of inflammation[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(7): 1854-1868. e5.
- [23] de Rosa V, Galgani M, Porcellini A, et al. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(11): 1174-1184.

- [24] Mascanfroni ID, Takenaka MC, Yeste A, et al. Metabolic control of type 1 regulatory T cell differentiation by AHR and HIF1- α [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 638-646.
- [25] Barbi J, Pardoll DM, Pan F. Ubiquitin-dependent regulation of Foxp3 and Treg function [J]. *Immunol Rev*, 2015, 266(1): 27-45.
- [26] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)₁₇/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772-784.
- [27] Flück K, Breves G, Fandrey J, et al. Hypoxia-inducible factor 1 in dendritic cells is crucial for the activation of protective regulatory T cells in murine colitis [J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(2): 379-390.
- [28] Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling [J]. *Immunity*, 2022, 55(8): 1370-1385. e8.
- [29] McArthur K, Whitehead LW, Heddleston JM, et al. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis [J]. *Science*, 2018, 359(6378): eaao6047.
- [30] Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173.
- [31] Field CS, Baixauli F, Kyle RL, et al. Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for Treg suppressive function [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 422-437. e5.
- [32] 杨丹, 孙慧林, 胡喆, 等. 线粒体DNA-Toll样受体9通路介导的炎症反应 [J]. *医学综述*, 2019, 25(21): 4201-4206.
- [33] Goverman JM. Regulatory T cells in multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 578-580.
- [34] Zhang Q, Fang Y, Lv C, et al. Norisoboldine induces the development of Treg cells by promoting fatty acid oxidation-mediated H3K27 acetylation of Foxp3 [J]. *FASEB J*, 2022, 36(4): e22230.
- [35] Weinberg SE, Singer BD, Steinert EM, et al. Mitochondrial complex III is essential for suppressive function of regulatory T cells [J]. *Nature*, 2019, 565(7740): 495-499.
- [36] Steinert EM, Vasan K, Chandel NS. Mitochondrial metabolism regulation of T cell-mediated immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 395-416.
- [37] Angelin A, Gil-de-Gómez L, Dahiya S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1282-1293. e7.
- [38] Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 3-17.
- [39] Wang T, Ming Z, Wu X, et al. Rab7: role of its protein interaction cascades in endo-lysosomal traffic [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(3): 516-521.
- [40] Demers-Lamarche J, Guillebaud G, Tlili M, et al. Loss of mitochondrial function impairs lysosomes [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(19): 10263-10276.
- [41] Fernandez-Mosquera L, Yambire KF, Couto R, et al. Mitochondrial respiratory chain deficiency inhibits lysosomal hydrolysis [J]. *Autophagy*, 2019, 15(9): 1572-1591.
- [42] Wang N, Yuan J, Karim MR, et al. Effects of mitophagy on regulatory T cell function in patients with myasthenia gravis [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 238.
- [43] Guzy RD, Hoyos B, Robin E, et al. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(6): 401-408.
- [44] Satake A, Schmidt AM, Archambault A, et al. Differential targeting of IL-2 and T cell receptor signaling pathways selectively expands regulatory T cells while inhibiting conventional T cells [J]. *J Autoimmun*, 2013, 44: 13-20.
- [45] Kageyama T, Komori M, Miyamoto K, et al. Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica [J]. *J Neurol*, 2013, 260(2): 627-634.
- [46] Gan X, Zhang L, Liu B, et al. CypD-mPTP axis regulates mitochondrial functions contributing to osteogenic dysfunction of MC3T3-E1 cells in inflammation [J]. *J Physiol Biochem*, 2018, 74(3): 395-402.
- [47] Kim J, Gupta R, Blanco LP, et al. VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease [J]. *Science*, 2019, 366(6472): 1531-1536.
- [48] Verma A, Pittala S, Alhozeel B, et al. The role of the mitochondrial protein VDAC1 in inflammatory bowel disease: a potential therapeutic target [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 726-744.
- [49] Zhang E, Mohammed Al-Amily I, Mohammed S, et al. Preserving insulin secretion in diabetes by inhibiting VDAC1 overexpression and surface translocation in β cells [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 64-77. e6.
- [50] Garner TP, Amgalan D, Reyna DE, et al. Small-molecule allosteric inhibitors of BAX [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(4): 322-330.
- [51] Amgalan D, Garner TP, Pekson R, et al. A small-molecule allosteric inhibitor of BAX protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(3): 315-328.
- [52] Spitz AZ, Zacharioudakis E, Reyna DE, et al. Eltrombopag directly inhibits BAX and prevents cell death [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1134.
- [53] Younes SA, Talla A, Pereira Ribeiro S, et al. Cycling CD4⁺ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11): 5083-5094.
- [54] Makita N, Ishiguro J, Suzuki K, et al. Dichloroacetate induces regulatory T-cell differentiation and suppresses Th17-cell differentiation by pyruvate dehydrogenase kinase-independent mechanism [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(1): 43-51.

引证本文: 韩奥娅, 彭婷婷, 谢银银, 等. 线粒体调节的Tregs: 中枢神经系统自身免疫性疾病潜在治疗靶点的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(1): 70-76.