

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.09.011

· 综述 ·

T细胞糖酵解代谢在口腔扁平苔藓中的研究进展

邢文敏, 葛学军, 吴淑娟, 张芳

山西医科大学口腔医学院·口腔医院, 山西 太原(030001)

【摘要】 口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是口腔黏膜的一种慢性炎症性疾病,发病机制尚不明确,T细胞及相关细胞因子介导的免疫异常在 OLP 的发病过程中起着至关重要的作用。近年来糖酵解代谢相关转运蛋白、酶及调节因子,如葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, Glut1)、甘油醛 3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α),通过调控 T 细胞的增殖、分化及炎症因子的分泌在 OLP 中的作用受到越来越多的关注,已有研究证明 2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)或雷帕霉素(rapamycin, RAPA)抑制 T 细胞糖酵解代谢,进而抑制 OLP 的发生。本文就近年来关于糖酵解代谢相关转运蛋白、酶及调控因子在 OLP 中的研究进展进行综述。

【关键词】 口腔扁平苔藓; 糖酵解; 葡萄糖转运蛋白 1; 甘油醛 3-磷酸脱氢酶; 乳酸脱氢酶 A; 缺氧诱导因子-1 α ; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 2-脱氧-D-葡萄糖; 雷帕霉素

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)09-0679-06

【引用著录格式】 邢文敏, 葛学军, 吴淑娟, 等. T 细胞糖酵解代谢在口腔扁平苔藓中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(9): 679-684. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.09.011.

Research progress on T cell glycolytic metabolism in oral lichen planus XING Wenmin, GE Xuejun, WU Shujuan, ZHANG Fang. Shanxi Medical University School and Hospital of Stomatology, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: ZHANG Fang, Email: zhangfangdoctor@sxmu.edu.cn, Tel: 86-351-4690860

【Abstract】 Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of the oral mucosa. The pathogenesis of OLP is still unclear. Immune abnormalities mediated by T cells and related cytokines play a crucial role in the pathogenesis of OLP. In recent years, glycolytic metabolism-related transporters, enzymes and regulators, such as glucose transporter-1 (Glut1), glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), lactate dehydrogenase A (LDHA), mammalian target of rapamycin (mTOR) and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), have attracted an increasing amount of attention in OLP by regulating the proliferation and differentiation of T cells and the secretion of inflammatory factors. It has been shown that 2-deoxy-D-glucose (2-DG) or rapamycin (RAPA) inhibits the glycolytic metabolism of T cells and then inhibits OLP. This article reviews the research progress of glycolytic metabolism-related transporters, enzymes and regulatory factors in OLP in recent years.

【Key words】 oral lichen planus; glycolysis; glucose transporter 1; glyceraldehyde3-phosphate dehydrogenase; lactate dehydrogenase A; hypoxia inducible factor-1 α ; mammalian target of rapamycin; 2-deoxy-D-glucose; rapamycin

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(9): 679-684.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 201901D111202); Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (No. 2019106); Research Foundation of Stomatological Hospital of Shanxi Medical University (No. KY201913).

【收稿日期】 2022-08-08; **【修回日期】** 2022-10-22

【基金项目】 山西省自然科学基金项目(201901D111202);山西省卫生健康委科研课题项目(2019106);山西医科大学口腔医院科研基金项目(KY201913)

【作者简介】 邢文敏, 医师, 硕士研究生, Email: 1242439698@qq.com

【通信作者】 张芳, 副教授, 博士, Email: zhangfangdoctor@sxmu.edu.cn, Tel: 86-351-4690860



微信公众号

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种慢性炎症性疾病,发病率约2%,常见于50~60岁的女性,恶变率约为0.44%~2.28%^[1-3],表现为双颊对称的白纹,典型的病理特征是基底细胞液化变性和固有层淋巴细胞带状浸润,OLP与多种因素有关,包括免疫、局部刺激及感染等,其中T细胞介导的免疫异常在OLP的发生、发展中起着至关重要的作用^[4-5]。研究表明初始T细胞在抗原刺激后广泛活化,分化为多种T细胞亚群,例如Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等,并分泌相关细胞因子导致OLP的发生,T细胞增殖和分化的调控在OLP的研究中日益受到关注^[6]。

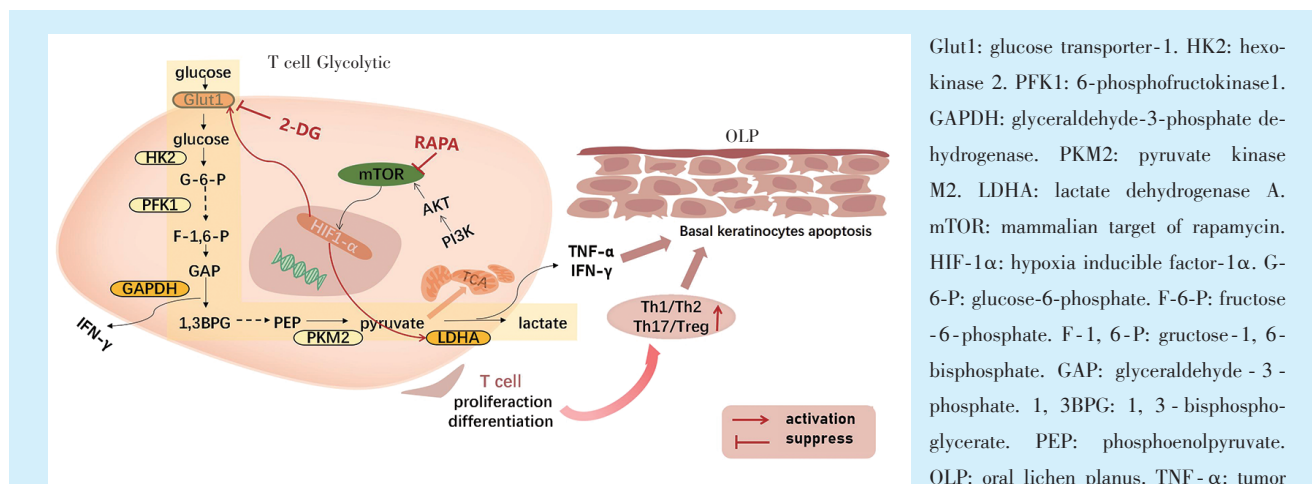
糖酵解是指葡萄糖进入细胞后,在细胞质中经过一系列酶促反应生成丙酮酸的过程。糖酵解影响T细胞的增殖和分化,静息状态下T细胞的能量主要来源于氧化磷酸化产生的ATP,T细胞被抗原刺激活化后,会上调代谢相关转录因子如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α),直接或间接调控糖酵解相关蛋白及酶的表达,如葡萄糖转运蛋白、甘油醛3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)以及乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA),使T细胞糖酵解代谢也相应增强,这主要受到哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的调控,尽管这个过程产生的ATP比氧化磷酸化要少得多,但该过程葡萄糖会更快地转化为丙酮酸,更快的产生能量,若上调糖酵解失败会导致细胞增殖所需的ATP及相关转录因子减少,导致细胞凋亡^[7-8]。阻断活化T细胞中的糖酵解代

谢是治疗自身免疫性疾病的一种策略,在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和多发性硬化症等多种疾病中均已有报道,糖酵解代谢对OLP的影响也日益受到关注^[9],本文将对近年来关于T细胞糖酵解代谢转运蛋白、酶及调控因子与OLP的相关研究作一综述,为探索OLP的病因及治疗方法提供新思路。

1 T细胞糖酵解代谢转运蛋白及关键酶与OLP

糖酵解过程:首先葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白进入细胞,继而经过几个糖酵解关键酶:己糖激酶(hexokinase 2, HK2)、6-磷酸果糖激酶-1(6-phosphofructokinase1, PFK-1)、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)以及甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的作用,最终转化为丙酮酸^[10]。有氧条件下丙酮酸进入线粒体,经过三羧酸循环被氧化为CO₂和H₂O,并氧化磷酸化产生ATP;缺氧时细胞的氧化磷酸化受阻,丙酮酸在细胞质中被乳酸脱氢酶A(LDHA)还原为乳酸,即warburg效应,其目前已经在口腔癌及癌前病变中广泛关注^[11]。

T细胞糖酵解代谢增强与葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, Glut1)及多种酶表达增强有关,如GAPDH和LDHA,它们的表达增加不仅影响T细胞的增殖、分化,导致Th1/Th2及Th17/Treg比例增加,同时促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等炎症因子表达增加,趋化T细胞聚集,导致基底角质形成细胞凋亡,与OLP的发生密切相关(图1)。



necrosis factor- α . IFN- γ : interferon- γ . AKT: protein kinase B. PI3K: phosphoinositide 3-kinase

Figure 1 Effect of glycolytic metabolism on T cell differentiation and cytokine secretion and its mechanism in OLP

图1 糖酵解代谢对T细胞分化及细胞因子分泌的影响以及在OLP中的作用机制

1.1 Glut1与OLP

葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, Glut1)是SLC2A1基因编码的,主要作用是将葡萄糖转运至细胞质,受HIF-1的调节,HIF-1进入细胞核后能够诱导SLC2A1转录和翻译,最终上调Glut1的表达,促进葡萄糖进入细胞,使糖酵解代谢增强,这是促进细胞生长和增殖所必需的^[12-13]。T淋巴细胞在没有Glut1的情况下,只能维持有限的增殖,活化的T细胞糖酵解代谢增加,Glut1的表达升高,T细胞的增殖和分化也相应增加^[11]。在激活的免疫细胞中Glut1过表达,以满足其对葡萄糖的需求,已成为自身免疫性疾病的一个新的治疗靶点^[8]。

Wang等^[14]的研究显示,Glut1在正常口腔黏膜、非糜烂型OLP、糜烂型OLP及口腔鳞状细胞癌中的表达逐渐升高,随着Glut1表达的增加,HIF-1 α 在OLP和口腔鳞状细胞癌标本中的表达也有所增加,这些结果表明,Glut1和HIF-1 α 可能参与了OLP向口腔鳞状细胞癌的进展。Brands等^[15]通过口腔刷拭活检发现,80%的口腔鳞状细胞癌患者Glut1染色阳性,50%的口腔白斑患者Glut1染色阳性,在OLP中的阳性比例为60%,但有一半的OLP患者有代谢紊乱,可能造成Glut1染色假阳性率较高,因此Glut1染色对OLP的诊断可能存在一定的局限性,但可以作为检测口腔黏膜恶性转化的手段。

1.2 GAPDH与OLP

甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作用是将甘油醛3-磷酸甘油酸转化为1,3-二磷酸甘油酸,并生成丙酮酸,经过氧化磷酸化或糖酵解代谢,以NADH和ATP的形式产生能量,抑制GAPDH会影响细胞能量代谢及炎症因子的分泌^[16-17]。

目前的研究表明OLP的发病与T细胞分化及相关细胞因子的分泌增加有关,如IFN- γ 和TNF- α 等^[1],这可能与T细胞被活化后,GAPDH与细胞因子mRNA的分离有关。Wen等^[18]研究表明T细胞中GAPDH可以通过与IFN- γ mRNA的3'非翻译区结合,阻止其翻译,并减少IFN- γ 的分泌,当细胞被活化后,GAPDH与mRNA结合能力减弱,IFN- γ 的分泌增加。此外,GAPDH还抑制了巨噬细胞中TNF- α mRNA的翻译,当糖酵解代谢增强时,GAPDH与TNF- α mRNA的结合减弱,使TNF- α 表达增加。研究证明GAPDH的抑制剂,如富马酸二甲酯可以直接使其失活,从而降低免疫细胞的糖酵

解代谢,已经用于多发性硬化症的治疗,GAPDH作为重度糖酵解肿瘤以及自身免疫疾病治疗的潜在靶点^[19],也有望成为治疗OLP的新靶点。

1.3 LDHA与OLP

乳酸脱氢酶(LDHA)的作用是将丙酮酸转化为乳酸,其表达受HIF-1 α 及磷脂酰肌醇三羟基激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B, Akt)/mTOR通路的调控^[20]。沉默HIF-1 α 可以抑制T细胞中LDHA的表达,阻断mTOR通路可抑制T细胞中LDHA的磷酸化,降低T细胞的糖酵解代谢。T细胞被激活后,糖酵解代谢增强,LDHA的活性增加,LDHA和TNF- α mRNA的稳定性降低,促进TNF- α mRNA的翻译,使TNF- α 产生增加,原花青素B2通过抑制mTOR-HIF-1通路可以降低糖酵解水平,抑制T细胞中TNF- α 和IFN- γ 的产生^[21]。此外,LDHA介导的糖酵解在促进Th1反应中发挥了关键作用,活化的Th1细胞中,LDHA的活性增加导致IFN- γ 的产生,在没有LDHA的情况下,产生的IFN- γ 则较少,阻断OLP来源T细胞中的糖酵解和mTOR通路都可以有效地减少IFN- γ 的产生,从而削弱角质形成细胞凋亡^[22]。

总之,Glut1、GAPDH和LDHA影响T细胞糖酵解代谢进而影响OLP的发生,另外糖酵解代谢还受到己糖激酶2(HK2)、磷酸果糖激酶-1(PFK-1)、丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)三个限速酶的影响,它们也参与多种自身免疫性疾病的发生。例如:HK2在类风湿性关节炎中的表达增加,受到PI3K/Akt及HIF-1 α 的调控,与T细胞的增殖、IFN- γ 和TNF- α 等炎症因子的分泌以及疾病的风险性增加有关^[23-25]。PFK-1的作用是将6-磷酸果糖转化为1,6-二磷酸果糖,抑制PFK-1能够显著降低糖酵解通量,阻止肝癌细胞的增殖,这个过程受到HIF-1 α 的调节^[26]。PKM2是Th1和Th17分化所必需的,其表达受mTOR及HIF-1 α 的调控,沉默PKM2可以抑制T17细胞的增殖和分化,从而改善自身免疫性脑脊髓炎的症状^[27-28]。以上研究表明糖酵解代谢限速酶能够调节T细胞糖酵解代谢,进而影响T细胞的增殖分化及炎症因子的分泌,但在OLP中的作用尚未研究,值得深入探寻。

2 调控T细胞糖酵解代谢的关键因子在OLP中的作用

OLP进展与T细胞被活化后糖酵解代谢增强

有关,这个过程受到 mTOR 的调控, mTOR 被激活后 HIF-1 α 也随之上调,使糖酵解相关蛋白及酶的表达增加,促进 T 细胞的增殖和分化。

2.1 mTOR 调控 T 细胞糖酵解代谢在 OLP 中的作用

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为糖酵解代谢的关键调节因子,包括两种相互作用的蛋白复合物:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 C1 (mammalian target of rapamycin C1, mTORC1) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 C2 (mammalian target of rapamycin C2, mTORC2), 其中 mTORC1 在细胞代谢和增殖方面发挥重要作用,通过调节代谢相关转录因子促进糖代谢,抑制 mTORC1 活性可减弱糖酵解,而 mTORC2 的缺失可增强糖酵解^[29]。mTOR 主要受到 PI3K/Akt 的调控,激活后促进 HIF-1 α 的表达,使糖酵解代谢增强,对 T 细胞不同亚群的细胞发育和分化至关重要,从而引起多种炎症及免疫性疾病^[9]。

利用 T 细胞与角质形成细胞共培养体系模拟 OLP 局部微环境,发现 T 细胞中 mTOR 通路的激活随着葡萄糖浓度的变化而变化,抑制 mTOR 通路可降低 HIF-1 α 在 T 细胞中的表达,抑制 LDHA 的表达。在 OLP 的外周 T 细胞和局部 T 细胞中 PI3K/Akt/mTOR 通路活性增强,下游的 p-mTOR 和 HIF-1 α 的表达升高, T 细胞糖酵解增加,诱导 T 细胞增殖和分化,同时产生一系列促炎细胞因子,包括 IFN- γ 、TNF- α 和白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 等,导致角质形成细胞液化变性,同时促进角质形成细胞释放趋化因子,介导 T 细胞的募集^[22,30],这可能是 OLP 患者 Th1/Th2 与 Th17/Treg 不平衡和细胞因子网络紊乱的原因^[6]。

2.2 HIF-1 α 调控 T 细胞糖酵解代谢在 OLP 中的作用

HIF-1 α 受到 HIF 脯氨酸羟化酶的调节,缺氧时表达增加,影响细胞的增殖、分化与凋亡,在免疫炎症反应中发挥着重要的作用^[14]。T 细胞活化后 HIF-1 α 的表达增加,糖酵解相关酶表达上调,糖酵解代谢增强, HIF-1 α 沉默对 T 细胞中 Glut1 表达和 LDHA 的激活产生抑制作用,这表明 HIF-1 α 参与了 Glut1 介导的葡萄糖摄取和 LDHA 介导的乳酸生成,从而调节 T 细胞的糖酵解代谢^[8,31]。

在 OLP 病变区组织微循环障碍,血液黏稠度增高导致缺氧, HIF-1 α 的表达增加,进而调控糖酵解酶的表达,增强糖酵解代谢,诱导 T 细胞的分化,

破坏 T 细胞中 HIF-1 α 的表达会通过阻碍维甲酸受体相关的孤儿受体 t 的转录来减少 Th17 的分化,并增加叉头盒 P3 的表达来促进 Treg 的分化,从而导致 Th17/Treg 细胞的比例降低;沉默 HIF-1 α 后还会使 Th1 细胞分化减少, Th2 细胞亚群分化增加,使 Th1/Th2 细胞的比例降低,减轻 OLP 的病程^[31-32]。综上所述, HIF-1 α 调节糖酵解代谢增强了 T 细胞的促炎表型,削弱抗炎表型,在 OLP 的发展中起致病作用,抑制 HIF-1 α 的表达可以减缓 OLP 的发展。

3 T 细胞糖酵解代谢作为治疗靶点在 OLP 中的研究

3.1 2-脱氧-D-葡萄糖(2-Deoxy-D-glucose, 2-DG)

作为葡萄糖的类似物, 2-DG 通过与 Glut1 竞争,抑制葡萄糖进入细胞,在细胞内 2-DG 被 HK2 磷酸化为 2-DG-P,这是一种不能在细胞内代谢和积累的末端物质,使糖酵解过程受阻, ATP 生成减少,导致细胞凋亡,已成为自身免疫性疾病和炎症性疾病的治疗剂^[33]。

DG 选择性地干扰依赖糖酵解的 T 细胞, Wang 等^[22]研究发现, 2-DG 能够抑制 mTOR 及其下游的蛋白 4E-BP1 的表达,使 OLP 来源的 T 细胞增殖和分化减弱,同时有效地减少 IFN- γ 的产生,减少角质形成细胞的凋亡,阻止 OLP 的进展。

3.2 雷帕霉素(rapamycin, RAPA)

作为一种选择性的 mTOR 抑制剂, RAPA 主要针对 mTORC1 起作用,不影响 mTORC2 的活性, RAPA 对多种细胞具有生长抑制作用,包括 T 细胞和癌细胞^[34],通过抑制 mTORC1 减少 HIF-1 α 的表达,使 T 细胞中 Glut1 和糖酵解酶表达减少,降低糖酵解活性,抑制 T 细胞的增殖,减弱 Th17 细胞的分化,同时还诱导了 Treg 细胞的生成,减轻 OLP 的发病,此外, RAPA 还可以与其他免疫抑制剂协同使用,降低毒性^[9,31]。

此外,一些药物已在其他糖酵解相关疾病中得到验证,富马酸二甲酯在多发性硬化症中被证明通过抑制 GAPDH 和有氧糖酵解产生抗炎作用^[19],原花青素 B2 抑制 mTOR 进而抑制糖酵解代谢,减少活化 T 细胞中 TNF- α 和 IFN- γ 的产生^[21],二甲双胍作为目前广泛应用的降糖药,可以抑制 HIF-1 α 的表达,进而抑制糖酵解相关蛋白及酶的表达,发挥抗炎、调节脂类及糖类代谢的作用^[35],这些均为靶向 T 细胞糖酵解治疗 OLP 提供了方向。

4 结语与展望

综上所述,本文主要对T细胞糖酵解代谢在OLP中的作用进行了探讨,OLP的发生与糖酵解代谢相关转运蛋白(Glut1)、酶(GAPDH和LDAH)及关键调节因子(mTOR和HIF-1 α)有关,增强糖酵解代谢能够诱导T细胞的增殖、分化以及炎性细胞因子分泌,导致OLP的发生;阻断糖酵解代谢,可以减轻炎症免疫反应,进而抑制OLP的发生。靶向T细胞糖酵解代谢作为一种调节免疫反应以治疗自身免疫性疾病的手段,已经被广泛关注,例如2-DG和RAPA作为抑制T细胞糖酵解的药物,已在OLP相关实验中被证明。

此外,HK-2、PFK-1和PKM2等酶在其他糖酵解相关的免疫疾病中已有报道;一些药物如富马酸二甲酯、原花青素B2、二甲双胍等证实在其他糖酵解疾病中发挥作用,但这些酶及药物在OLP中的作用尚未研究,未来仍需要针对糖酵解代谢相关酶及靶向药物调控OLP的机制开展大量的临床和体内外实验研究。

[Author contributions] Xing WM performed literature searching and wrote the article. Wu SJ assisted in literature searching. Ge XJ, Zhang F reviewed the article.

参考文献

- Ma H, Wang G, Guo X, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis explores the mechanisms of *Cordyceps inensis* in the treatment of oral lichen planus[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3156785. doi: 10.1155/2022/3156785.
- Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions - 3.0 evidence level: a systematic review of systematic reviews[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1919-1935. doi: 10.1111/odi.13812.
- González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1908-1918. doi: 10.1111/odi.13741.
- Wang H, Deng Y, Peng S, et al. RNA-Seq based transcriptome analysis in oral lichen planus[J]. *Hereditas*, 2021, 158(1): 39. doi: 10.1186/s41065-021-00202-z.
- Yang JY, Zhang J, Lu R, et al. T cell-derived exosomes induced macrophage inflammatory protein - 1 α / β drive the trafficking of CD8⁺ T cells in oral lichen planus[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 14086-14098. doi: 10.1111/jcmm.16020.
- 田原野,唐瞻贵. CD4⁺ T细胞平衡在口腔癌及癌前病损中的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(2): 115-121. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.02.010.
Tian YY, Tang ZG. Research progress on the CD4⁺ T cell balance in oral cancer and precancerous diseases[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2019, 27(2): 115-121. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.02.010.
- Zhao L, Wu Q, Wang X, et al. Reversal of abnormal CD4⁺ T cell metabolism alleviates thyroiditis by deactivating the mTOR/HIF1 α /glycolysis pathway[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 659738. doi: 10.3389/fendo.2021.659738.
- 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. doi: 10.1113/JP280572.
- Wang F, Zhang J, Zhou G. The mTOR - glycolytic pathway promotes T-cell immunobiology in oral lichen planus[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151933. doi: 10.1016/j.imbio.2020.151933.
- Chandel NS. Glycolysis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(5): a040535. doi: 10.1101/cshperspect.a040535.
- Liu KG, Kim JI, Olszewski K, et al. Discovery and optimization of glucose uptake inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(10): 5201 - 5211. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b02153.
- Liu X, Yamaguchi K, Takane K, et al. Cancer-associated IDH mutations induce Glut1 expression and glucose metabolic disorders through a PI3K/Akt/mTORC1-HIF1 α axis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0257090. doi: 10.1371/journal.pone.0257090.
- Courtney R, Ngo DC, Malik N, et al. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF - 1 and PI3K[J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(4): 841-851. doi: 10.1007/s11033-015-3858-x.
- Wang XX, Sun HY, Yang QZ, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α and glucose transporter 1 in the malignant transformation of oral lichen planus[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(8): 8369-8376.
- Brands RC, Köhler O, Rauthe S, et al. The prognostic value of GLUT-1 staining in the detection of malignant transformation in oral mucosa[J]. *Clin Oral Invest*, 2017, 21(5): 1631 - 1637. doi: 10.1007/s00784-016-1954-5.
- Canarelli SE, Swalm BM, Larson ET, et al. Monitoring GAPDH activity and inhibition with cysteine - reactive chemical probes[J]. *RSC Chem Biol*, 2022, 3(7): 972-982. doi: 10.1039/D2CB00091A.
- Quinn WJ 3rd, Jiao J, TeSlaa T, et al. Lactate limits T cell proliferation via the NAD(H) redox state[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(11): 108500. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108500.
- Wen J, Cheng S, Zhang Y, et al. Lactate anions participate in T cell cytokine production and function[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(11): 1895-1905. doi: 10.1007/s11427-020-1887-7.
- Li W, Liao LP, Song N, et al. Natural product 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl- β -D-glucopyranose is a reversible inhibitor of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 470-482. doi: 10.1038/s41401-021-00653-0.
- Jin J, Qiu S, Wang P, et al. Cardamonin inhibits breast cancer growth by repressing HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 377. doi: 10.1186/s13046-019-1351-4.
- Endo K, Matsui R, Sugiyama M, et al. Procyanidin B2 gallate regulates TNF- α production from T cells through inhibiting glycolytic activity via mTOR-HIF-1 pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113952. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113952.

- [22] Wang F, Zhang J, Zhou G. 2-Deoxy-D-glucose impedes T cell-induced apoptosis of keratinocytes in oral lichen planus[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(21): 10257-10267. doi: 10.1111/jcmm.16964.
- [23] Zhou KL, Zhu ZH, Zhou JP, et al. Increased hexokinase-2 as a novel biomarker for the diagnosis and correlating with disease severity in rheumatoid arthritis[J]. Medicine, 2021, 100(25): e26504. doi: 10.1097/MD.00000000000026504.
- [24] Bai Z, Lu Z, Liu R, et al. Igaratimod restrains circulating follicular helper T cell function by inhibiting glucose metabolism *via* HIF1 α -HK2 axis in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 757616. doi: 10.3389/fimmu.2022.757616.
- [25] Petrasca A, Phelan JJ, Ansboro S, et al. Targeting bioenergetics prevents CD4 T cell-mediated activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(10): 2816-2828. doi: 10.1093/rheumatology/kez682.
- [26] Hu L, Zeng Z, Xia Q, et al. Metformin attenuates hepatoma cell proliferation by decreasing glycolytic flux through the HIF-1 α /PFKFB3/PFK1 pathway[J]. Life Sci, 2019, 239: 116966. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116966.
- [27] Kono M, Maeda K, Stocton-Gavanescu I, et al. Pyruvate kinase M2 is requisite for Th1 and Th17 differentiation[J]. JCI Insight, 2019, 4(12): e127395. doi: 10.1172/jci.insight.127395.
- [28] Damasceno LEA, Prado DS, Veras FP, et al. PKM2 promotes Th17 cell differentiation and autoimmune inflammation by fine-tuning STAT3 activation[J]. J Exp Med, 2020, 217(10): e20190613. doi: 10.1084/jem.20190613.
- [29] Zhang D, Wang M, Shi G, et al. Regulating T cell population alleviates SLE by inhibiting mTORC1/C2 in MRL/lpr mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 579298. doi: 10.3389/fphar.2020.579298.
- [30] Ma RJ, Tan YQ, Zhou G. Aberrant IGF1-PI3K/AKT/MTOR signaling pathway regulates the local immunity of oral lichen planus[J]. Immunobiology, 2019, 224(3): 455 - 461. doi: 10.1016/j.imbio.2019.01.004.
- [31] Wang F, Zhang J, Zhou G. HIF1 α /PLD2 axis linked to glycolysis induces T-cell immunity in oral lichen planus[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2020, 1864(7): 129602. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129602.
- [32] Wang F, Zhang J, Zhou G. Deregulated phospholipase D2/mammalian target of rapamycin/hypoxia-inducible factor 1 alpha in peripheral T lymphocytes of oral lichen planus correlated with disease severity[J]. Arch Oral Biol, 2019, 98: 26-31. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.003.
- [33] Cheng J, Zhang R, Xu Z, et al. Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 129. doi: 10.1186/s12974-021-02187-y.
- [34] Ramirez-Moral I, Yu X, Butler JM, et al. mTOR-driven glycolysis governs induction of innate immune responses by bronchial epithelial cells exposed to the bacterial component flagellin[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(3): 594-604. doi: 10.1038/s41385-021-00377-8.
- [35] Tyszka-Czochara M, Bukowska-Strakova K, Kocemba-Pilarczyk KA, et al. Caffeic acid targets AMPK signaling and regulates tricarboxylic acid cycle anaplerosis while metformin downregulates HIF-1 α -induced glycolytic enzymes in human cervical squamous cell carcinoma lines[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 841. doi: 10.3390/nu10070841.

(编辑 张琳)



官网