

免疫细胞的代谢重编程及其对免疫功能的影响

王可，王芳，余红秀

(复旦大学 生物医学研究院，上海 200032)

摘要：免疫细胞代谢机制研究是免疫代谢研究的一个重要方向。免疫细胞在增殖、分化以及效应功能的执行等过程中会发生代谢重编程现象。本文综述了不同类型的免疫细胞静息或激活状态下的代谢通路。

关键词：免疫细胞；免疫代谢；代谢重编程

中图分类号：R392.12

文献标志码：A

文章编号：1001-2478(2017)02-0146-06

葡萄糖、脂肪酸和氨基酸是细胞生命活动的三大能量来源，它们分别通过糖酵解、脂肪酸氧化和谷氨酰胺代谢途径等不同的代谢途径产生丙酮酸、乙酰辅酶A及 α -酮戊二酸等。乙酰辅酶A和 α -酮戊二酸随后可进入线粒体，通过三羧酸循环和电子传递链而产生ATP。而糖酵解产生的丙酮酸会有不同去向，在有氧环境中，绝大部分丙酮酸在线粒体中参与三羧酸循环，通过氧化磷酸化而产生大量ATP，这是大部分正常细胞获取能量的主要方式；无氧或低氧环境中，大部分丙酮酸不进入线粒体，而是在胞质中被直接还原为乳酸而生成少量ATP，此即无氧糖酵解。与正常细胞不同，肿瘤细胞发生了“代谢重编程”，即使在有氧条件下，也优先利用糖酵解来获取大部分能量，氧化磷酸化水平很低，即“Warburg效应”^[1]。

免疫细胞活化需要大量的能量和代谢中间物来满足生物合成需求，从而完成增殖、分化以及效应功能的执行，其代谢格局与非活化的免疫细胞截然不同，这与肿瘤细胞的生长极其类似，即发生了“代谢重编程”现象，同时免疫细胞的表型和功能又会受到代谢的调控^[2]。然而，我们对免疫细胞代谢机制及其与功能相关性的认识还不够深入，因此，研究免疫细胞代谢通路成为“免疫代谢”领域的热点，并在不同代谢途径对免疫细胞生长、分化及功

能调控研究中取得重要突破，其中关于糖代谢的研究最为深入。

表1展示了不同类型的免疫细胞在不同状态下的代谢途径及功能。已知的免疫细胞代谢模式可以分为以下三类：① 激活的免疫细胞利用类似于Warburg效应的方式代谢，如M1型巨噬细胞、激活的中性粒细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)等主要利用糖酵解产生ATP来维持细胞功能，没有明显的氧化磷酸化过程^[3](图1A)。② 效应T细胞被T细胞抗原受体激活后通过糖酵解代谢葡萄糖(图1B)，为快速增殖的效应T细胞供给充足的生物大分子原料，促使其分泌细胞因子，如IFN- γ ^[4]；激活的B细胞也主要利用糖酵解为产生大量抗体提供能量^[5]。③ 静息的免疫细胞，如调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和M2型巨噬细胞等，一般利用三羧酸循环与氧化磷酸化偶联产生ATP以维持细胞功能，脂肪酸氧化在这些细胞中也很活跃^[6](图1C)。

一方面，不同活化状态或分化阶段的免疫细胞展现不同的代谢格局，这种对代谢途径的主动选择使免疫细胞适应其功能需求；另一方面，生物体内环境及代谢状态又会影响免疫细胞的表型与功能。本文将从固有免疫和适应性免疫两方面分别论述免疫细胞的代谢重编程现象及其对免疫细胞功能的影响。

收稿日期：2016-07-19

基金项目：国家重大科学计划(2013CB910502)；国家自然科学基金(81472566; 81672746)

作者简介：王可(1994—)，女，博士研究生，主要从事巨噬细胞代谢相关的研究

通信作者：余红秀(E-mail: hongxiuyu@fudan.edu.cn)

表 1 几种免疫细胞的代谢途径及其功能

细胞种类	类型	主要能量代谢途径	功能	参考文献
巨噬细胞	M1型	糖酵解 戊糖磷酸途径	分泌炎性因子、 杀灭微生物	[8-10], [14]
	M2型	氧化磷酸化 脂肪酸氧化	分泌抗炎因子、 免疫抑制、组织修复	[15-16]
DC	静息 DC	氧化磷酸化		
	激活 DC	糖酵解 脂肪酸氧化	抗原提呈，激活 T 细胞免疫应答	
T 淋巴细胞	效应 T 细胞	糖酵解 氧化磷酸化	分泌淋巴因子，执行细胞免疫	[20], [22-25]
	记忆 T 细胞	氧化磷酸化 脂肪酸氧化	抗原二次入侵时 迅速激活产生免疫应答	
中性粒细胞	糖酵解	吞噬作用，杀灭微生物		[26], [28]
B 淋巴细胞	糖酵解	分泌抗体，执行体液免疫		[33]

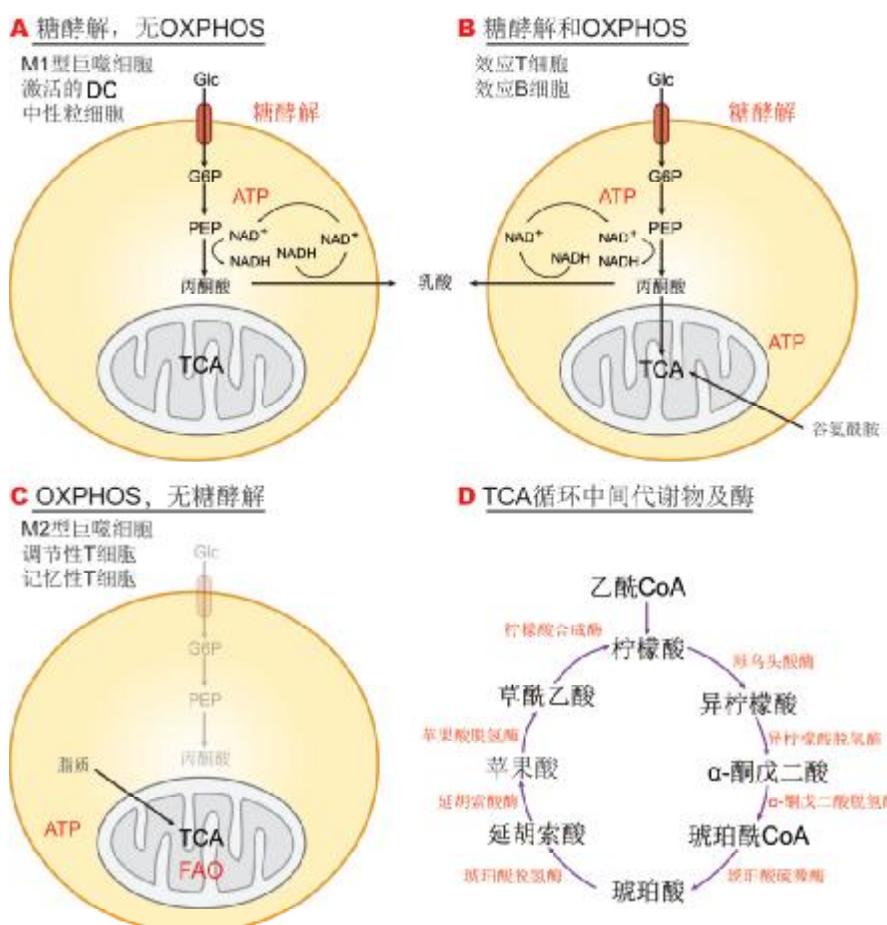


图 1 几种免疫细胞代谢模式图

Glc: 葡萄糖; G6P: 葡萄糖-6-磷酸; PEP: 磷酸烯醇式丙酮酸

1 固有免疫细胞

1.1 巨噬细胞 巨噬细胞是固有免疫细胞，在宿主防御、内稳态维持等众多方面发挥重要作用。经刺激后巨噬细胞被激活并发生极化，按其表型可以分为两种极化类型，即M1型和M2型。例如，IFN- γ 与LPS共刺激可以诱导巨噬细胞向M1型分化，分泌炎性因子(如TNF、IL-1以及IL-6等)，产生活性氧及活性氮中间产物，发挥促进炎症反应、杀灭微生物的作用。相反，IL-4、IL-13、IL-10或者糖皮质激素等刺激可以诱导巨噬细胞向M2型分化，分泌抗炎因子(如IL-10)，介导免疫抑制及组织修复^[7]等功能。而在体内环境中，巨噬细胞具有明显的异质性，它们会综合各种刺激信号，分化出相对复杂的表型。

巨噬细胞发生极化时，糖代谢模式发生改变。例如，M1型刺激因子IFN- γ 与LPS共刺激小鼠骨髓来源的巨噬细胞时，细胞糖酵解增强，而M2型刺激因子IL-4则会导致细胞氧化磷酸化增强^[8]。人单核细胞在 β -葡聚糖刺激下向M1型极化，激活细胞糖酵解过程，并伴随着氧化磷酸化的减弱^[9]。糖酵解可以调控巨噬细胞相关的炎症反应，在LPS刺激下，小鼠巨噬细胞的代谢模式向糖酵解切换，造成了三羧酸循环中间产物琥珀酸的累积，琥珀酸可以进一步激活AKT-mTOR-HIF1 α 信号通路，诱导炎性因子IL-1 β 的表达^[8]。通过类似的方式，糖酵解也能诱导巨噬细胞TNF的表达^[10]。

极化的巨噬细胞也表现出独特氨基酸代谢模式。谷氨酰胺对巨噬细胞中许多细胞因子(如TNF、IL-1以及IL-6)的合成、抗原提呈以及吞噬作用都至关重要，而巨噬细胞也高表达谷氨酰胺酶^[11]。IL-4诱导产生的M2型巨噬细胞中，几种谷氨酰胺代谢中间产物(如谷氨酸盐、 α -酮戊二酸等)发生明显累积，且相关代谢酶的表达也发生明显上调(如GPT2和GATM等)^[3]。另外，不同类型的巨噬细胞L-精氨酸代谢模式也不同。IFN- γ 与LPS共刺激促进巨噬细胞发生M1型极化，上调诱导性一氧化氮合酶(iNOS或NOS2)的表达，进而催化L-精氨酸转化为NO和L-瓜氨酸，行使抗菌及抗肿瘤的功能。相反，IL-4刺激产生的M2型巨噬细胞，精氨酸酶1表达上调，催化L-精氨酸转化为L-鸟氨酸并合成多胺，促进细胞增殖、胶原合成以及组织重建，有利于肿瘤发生^[12]。

此外，巨噬细胞活化也改变脂代谢模式。例如，IL-4活化的小鼠巨噬细胞对脂肪酸摄取增加，脂肪酸氧化增强，而在IFN- γ 与LPS共刺激下，活化的巨噬细胞中脂肪酸摄取下降，且脂肪酸氧化被抑制^[13]。还有研究表明，IL-4刺激下，三酰甘油的摄取对巨噬细胞脂肪酸氧化和M2型极化至关重要^[14]。

巨噬细胞是机体免疫系统的重要组成部分，其代谢异常与肥胖、糖尿病、心血管疾病等众多疾病密切相关。研究巨噬细胞代谢必将为相关疾病的诊断治疗提供新的思路。

1.2 DC DC是专职的抗原提呈细胞。当受到病原体等信号刺激后，未成熟的DC活化并成熟，表达大量抗原提呈分子(如CD80)，细胞因子(如IL-12)和趋化因子受体(如CCR7)。成熟的DC从外周组织迁移到淋巴器官，激活T细胞免疫应答。但是，在肿瘤微环境中，DC也可能导致免疫抑制和免疫逃逸。

糖酵解在DC的活化过程中起到重要作用。在静息状态时，DC主要利用氧化磷酸化进行能量代谢，但在激活后，DC则利用糖酵解作为主要的产能方式，而其氧化磷酸化减弱。在TLR配体刺激的初期，糖酵解可以诱导DC激活，上调CD40、CD86以及IL-12 p40的表达。研究表明，在TLR刺激的DC中，氧化磷酸化减弱受到NOS2诱导产生的NO调控，同时也受到PI3K-AKT通路调控，氧化磷酸化中的关键酶AMPK的活性受到抑制^[15]。

DC的活化也改变了脂代谢进而影响细胞功能。例如，浆细胞样DC是一类以大量分泌I型干扰素为突出特征的DC亚群，在其活化过程中，可以观察到脂肪酸氧化水平显著增强^[16]。在LPS活化的DC中脂肪酸合成减弱，影响内质网及高尔基体的囊泡运输，从而降低了细胞因子的合成水平，影响其抗原提呈能力^[17]。与此一致，如果肝内DC脂肪酸合成旺盛，脂质浓度较高，则可以诱导T淋巴细胞与NK细胞的激活进而产生免疫应答，而脂质浓度较低的DC则会诱导Treg分化，产生免疫耐受^[18]。

随着对DC研究的不断深入，它已经逐渐成为自身免疫病、恶性肿瘤等多类疾病的免疫治疗靶点^[19]，若能明确DC代谢特点、调控机制及其对细胞功能的影响，DC免疫治疗将在临幊上发挥更

大的作用。

1.3 中性粒细胞 中性粒细胞来源于骨髓，通常认为其具有趋化作用、吞噬作用和杀菌作用。中性粒细胞以有氧糖酵解和戊糖磷酸途径作为主要的能量代谢方式，这可能是因为这些细胞内线粒体的数量很少，并且对 ATP 的产生作用很小。但是中性粒细胞线粒体可以维持胞内氧化还原平衡，抑制细胞凋亡，有利于细胞的存活。糖酵解调节了中性粒细胞的很多重要功能，例如呼吸爆发以及趋化性^[20]。同时，戊糖磷酸途径中释放的 NADPH (NADPH 氧化酶的辅因子) 可以使中性粒细胞产生 H₂O₂，发挥抗菌杀菌功能^[21]。中性粒细胞的另一个重要功能是形成中性粒细胞胞外菌阱(neutrophil extracellular trap, NET)，它是由 DNA、组蛋白以及抗菌肽形成的混合物，可以诱捕并杀灭细菌。但同时，NET 也可以帮助肿瘤细胞转移并造成肿瘤诱导的器官衰竭。研究表明，葡萄糖摄取、糖酵解以及戊糖磷酸途径都对 NET 的形成至关重要^[22]，所以人们期望通过调控中性粒细胞的代谢变化来控制肿瘤进程，这也是未来研究的一个重要方向。

1.4 NK 细胞 NK 细胞在不同的状态下呈现出不同的代谢模式，同时它们的功能也会受到代谢调控。例如，NK 细胞在静息状态下主要利用氧化磷酸化获取能量，而在激活后糖酵解增强^[23]。NK 细胞可以分泌 IFN-γ 以及细胞毒性分子(如颗粒酶等)，进而激活抗肿瘤 T 细胞应答，而糖酵解可以增强 NK 细胞颗粒酶 B 和 IFN-γ 的表达^[24]，从而增强 T 淋巴细胞的免疫应答。

1.5 骨髓来源的抑制性细胞 骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 是一类异质性细胞，是 DC、巨噬细胞或粒细胞的前体，起到抑制 T 淋巴细胞应答的作用。MDSC 可以分为多核型(形态与表型上与中性粒细胞相似)和单核型(形态与表型上与单核细胞相似)两类，两者都可以促进肿瘤细胞生存、血管生成以及肿瘤转移。

氨基酸代谢可以调控 MDSC 对 T 淋巴细胞的抑制作用。例如，MDSC 表达的 iNOS 可以催化 L-精氨酸转化为 NO 和 L-瓜氨酸，精氨酸酶 1 可以催化 L-精氨酸转化为尿素和 L-鸟氨酸，这造成了精氨酸的大量消耗^[25]。同样，MDSC 也会造成赖氨酸和色氨酸的消耗，这些氨基酸的缺乏会抑制

T 淋巴细胞增殖及相关功能的执行。此外，MDSC 表达的 NOS2、精氨酸酶 1 以及 NADPH 氧化酶会导致 RNI(如 NO) 和 ROI(如 H₂O₂) 的产生^[26]，从而引起氧化应激，抑制 T 淋巴细胞的激活和增殖。

MDSC 是肿瘤微环境中的重要组成成分之一，对肿瘤进展具有调节作用，研究 MDSC 免疫代谢机制，削弱其抑制抗肿瘤免疫应答的功能，对肿瘤治疗具有重大意义。

2 适应性免疫细胞

2.1 T 淋巴细胞 T 淋巴细胞是来源于骨髓的多能干细胞，其关键作用体现在宿主对癌症或感染进行的免疫应答中。激活的 CD8⁺ T 细胞对肿瘤细胞具有强细胞毒性，而激活的 CD4⁺ T 细胞在分化为不同的亚型后，可能促进肿瘤生长，也可能抑制肿瘤生长。例如，CD4⁺ Th1 细胞可以通过分泌 IFN-γ，激活巨噬细胞和 NK 细胞，导致抗肿瘤反应，而 CD4⁺ Th2 细胞和 Treg 则会促进肿瘤导致的免疫抑制。Th17 细胞在不同的环境中，也会表现出促进肿瘤或抑制肿瘤的不同作用^[27]。

在不同的激活状态和分化状态中，T 淋巴细胞会在代谢上呈现不同的方式，同时，代谢也会对 T 淋巴细胞的功能起到调控作用。

静息状态时，初始 T 细胞(naïve T cell) 通过脂肪酸氧化、氧化磷酸化以及谷氨酰胺代谢得到大部分的能量。而在激活后，效应 T 细胞需要快速生长、增殖并获得相应的效应功能。为了满足这些需求，它们增加了营养摄取，以合成代谢模式为主，上调糖酵解强度，抑制脂肪酸氧化，而氧化磷酸化水平没有明显变化。同时，谷氨酰胺代谢与戊糖磷酸途径的增强也有助于效应 T 淋巴细胞的生物合成^[28]。从机制上讲，这些代谢变化的机制可能是由于 TCR、CD28 以及 PI3K-AKT-mTOR 通路对 HIF1α、c-Myc 等转录因子的激活，进而上调葡萄糖转运蛋白、相关代谢酶(如糖酵解中的己糖激酶 HK2) 以及氨基酸转运蛋白(如溶质转运蛋白 SLC5A5) 的表达^[29]。有研究报道，TCR 依赖的谷氨酰胺与亮氨酸摄入会受到氨基酸转运蛋白 ASCT2 的调控，还可以导致 mTOR 激活，Th1 细胞和 Th17 细胞的生成以及炎性 T 淋巴细胞应答^[30]。然而，记忆 T 细胞为了维持其静息状态并长期存活，需要以分解代谢模式为主，以便在二次激活时保持活力，因而记忆性 CD8⁺ T 细胞主要利

用氧化磷酸化，同时也依赖脂肪酸合成与脂肪酸氧化来满足能量代谢需求^[31]。

不同的代谢方式也会影响不同T细胞亚群的分化。例如，Treg的生存生长主要利用氧化磷酸化和线粒体脂肪酸氧化，而Th17细胞的生成需要糖酵解^[32]。此外，乙酰辅酶A羧化酶介导的从头开始的脂肪酸合成对Th17细胞分化有促进作用，同时抑制Treg的形成^[33]。

T细胞亚群众多，在免疫应答中发挥着无可取代的作用。各亚群代谢格局不同，研究T淋巴细胞代谢，阐明T细胞代谢与功能的相互关联，不仅使免疫代谢基础研究更加深入，更会为药物开发提供潜在靶点，为临床诊疗提供新的策略。

2.2 B淋巴细胞 相对于T淋巴细胞代谢研究的不断深入，对B淋巴细胞代谢的研究远远滞后。但近年研究表明，能量代谢在B淋巴细胞的活化与功能中也起到重要作用。LPS刺激或者抗原刺激引起的B淋巴细胞活化后，糖酵解和线粒体代谢均增强，淋巴细胞刺激因子介导的慢性刺激会使B淋巴细胞主要进行有氧糖酵解和葡萄糖转运蛋白依赖的代谢途径，以支持抗体的合成^[34]。尽管目前B淋巴细胞代谢及其调控相关研究较少，但同时该领域也展现了更广阔的发展空间。除动物体内实验与体外实验等传统研究方法，综合利用基因组学、蛋白质组学与代谢组学策略，鉴定效应B细胞或记忆B细胞代谢特征谱、分析细胞内及细胞间代谢物流向与转化、明确调控代谢变化及效应功能的关键因子，都将为阐明B细胞代谢机制与调控的道路奠定基础。

3 结语

本文讨论了不同类型的免疫细胞在静息或激活等不同状态下的不同代谢通路，同时，代谢模式的不同也会影响免疫细胞分化等过程。探讨免疫细胞代谢重编程机制及代谢对免疫细胞功能的影响，不仅有助于对免疫应答本质及其调控机制的深入解读，更为相关免疫性疾病、代谢性疾病、恶性肿瘤等疾病的药物及疫苗研发提供有效的分子靶标，并为探索临床防治新策略提供理论基础，如通过干预免疫细胞代谢调控其功能，使其发挥抗感染、抗肿瘤、抗自身免疫等作用。作为“免疫代谢”领域的一个重要方向，研究免疫细胞代谢将为人类的健康事业做出重要贡献。

参考文献

- [1] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [2] Ghesquiere B, Wong BW, Kuchnio A, et al. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease[J]. *Nature*, 2014, 511(7508): 167-176.
- [3] Jha AK, Huang SC, Sergushichev A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization[J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 419-430.
- [4] Zeng H, Chi H. Metabolic control of regulatory T cell development and function[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(1): 3-12.
- [5] Murray PJ, Rathmell J, Pearce E. SnapShot: Immunometabolism[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 190.
- [6] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence[J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 633-643.
- [7] Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 889-896.
- [8] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha[J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [9] Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR- and HIF-1alpha-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity[J]. *Science*, 2014, 345(6204): 1250684.
- [10] Dietl K, Renner K, Dettmer K, et al. Lactic acid and acidification inhibit TNF secretion and glycolysis of human monocytes[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3): 1200-1209.
- [11] Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection[J]? *J Nutr*, 2001, 131(9 Suppl): 2515-2524.
- [12] Rath M, Muller I, Kropf P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 532.
- [13] Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism[J]. *Ann Rev Pathol*, 2011, 6: 275-297.
- [14] Huang SC, Everts B, Ivanova Y, et al. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(9): 846-855.
- [15] Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation[J]. *Blood*, 2010, 115(23): 4742-4749.
- [16] Wu D, Sanin D, Everts B, et al. Type 1 interferons induce changes in core metabolism that are critical for immune function[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1325-1336.
- [17] Everts B, Amiel E, Huang SC, et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKK κ arepsilon

- supports the anabolic demands of dendritic cell activation[J]. Nat Immunol, 2014, 15(4): 323-332.
- [18] Ibrahim J, Nguyen AH, Rehman A, et al. Dendritic cell populations with different concentrations of lipid regulate tolerance and immunity in mouse and human liver[J]. Gastroenterology, 2012, 143(4): 1061-1072.
- [19] Tesfatsion DA. Dendritic cell vaccine against leukemia: advances and perspectives[J]. Immunotherapy, 2014, 6(4): 485-496.
- [20] Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, et al. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib[J]. Blood, 2014, 123(18): 2843-2853.
- [21] Dale DC, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes[J]. Blood, 2008, 112(4): 935-945.
- [22] Rodriguez-Espinosa O, Rojas-Espinosa O, Moreno-Altamirano MM, et al. Metabolic requirements for neutrophil extracellular traps formation[J]. Immunology, 2015, 145(2): 213-224.
- [23] Keppel MP, Saucier N, Mah AY, et al. Activation-specific metabolic requirements for NK Cell IFN-gamma production [J]. J Immunol, 2015, 194(4): 1954-1962.
- [24] Donnelly RP, Loftus RM, Keating SE, et al. mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function[J]. J Immunol, 2014, 193(9): 4477-4484.
- [25] Serafini P, Borrello I, Bronte V. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression[J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(1): 53-65.
- [26] Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(4): 253-268.
- [27] Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, et al. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis[J]. Front Immunol, 2014, 5: 276.
- [28] Chang CH, Curtis JD, Maggi LJ, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis[J]. Cell, 2013, 153(6): 1239-1251.
- [29] Siska PJ, Rathmell JC. T cell metabolic fitness in antitumor immunity[J]. Trend Immunol, 2015, 36(4): 257-264.
- [30] Nakaya M, Xiao Y, Zhou X, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation[J]. Immunity, 2014, 40(5): 692-705.
- [31] O'Sullivan D, van der Windt GJ, Huang SC, et al. Memory CD8⁺ T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development[J]. Immunity, 2014, 41(1): 75-88.
- [32] 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.
- [33] Berod L, Friedrich C, Nandan A, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells[J]. Nat Med, 2014, 20(11): 1327-1333.
- [34] Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG, et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells[J]. J Immunol, 2014, 192(8): 3626-3636.