

葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞中的表达及对淋巴细胞功能的影响

唐明钰, 张玉明, 邓清华, 李岩松, 张月, 赵俊康, 杜立银*

内蒙古民族大学 动物科技学院, 内蒙古 通辽 028042

唐明钰, 张玉明, 邓清华, 李岩松, 张月, 赵俊康, 杜立银. 葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞中的表达及对淋巴细胞功能的影响[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 1997-2009.

TANG Mingyu, ZHANG Yuming, DENG Qinghua, LI Yansong, ZHANG Yue, ZHAO Junkang, DU Liyin. Glucose transporters in lymphocytes: expression and effects on lymphocyte functions[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 1997-2009.

摘要: 淋巴细胞的葡萄糖摄取依赖于葡萄糖转运蛋白家族(glucose transporters, GLUTs)中的易化性葡萄糖转运蛋白(GLUT1、GLUT3、GLUT4、GLUT6)和 Na^+ 偶联葡萄糖转运蛋白家族(Na^+ -coupled glucose transporters, SGLTs)中的SGLT1。GLUTs和SGLTs在哺乳动物细胞中广泛表达,其表达和功能可能会影响细胞的发育、稳态及激活和分化。本文详细介绍了几种GLUTs和SGLTs在淋巴细胞中的重要功能,指出葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞能量供应中扮演的关键角色,以及在维持细胞内葡萄糖稳态的机制、改善免疫应答的效率和信号转导中的关键作用。深入揭示葡萄糖转运蛋白对淋巴细胞功能的影响将有助于进一步了解淋巴细胞在疾病中的作用机制。本文从分子生物学角度出发,展望葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞中的潜在应用价值,以期为淋巴细胞相关疾病的临床治疗提供更好的策略,帮助针对性靶向治疗药物的研发。

关键词: 淋巴细胞; 葡萄糖转运蛋白家族; Na^+ 偶联葡萄糖转运蛋白1; 葡萄糖; 糖原; 细胞功能

资助项目: 国家自然科学基金(31760752); 内蒙古自治区自然科学基金(2019LH03020, 2022LHQN03006); 内蒙古自治区高等学校青年科技人才发展项目(NJYT-20-B30); 内蒙古民族大学研究生科研立项(NMDSS2143); 内蒙古民族大学创新创业培训项目(S202210136013); 内蒙古民族大学博士科研启动基金(BS476); 内蒙古自治区规划课题(NGJGH2022302)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31760752), the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019LH03020, 2022LHQN03006), the Inner Mongolia Autonomous Region Colleges and Universities Youth Science and Technology Talents Development Project (NJYT-20-B30), the Graduate Research Project of Inner Mongolia Minzu University for Nationalities (NMDSS2143), the Innovation and Entrepreneurship Training Program of Inner Mongolia Minzu University for Nationalities (S202210136013), the Doctoral Research Start-up Fund of Inner Mongolia Minzu University for Nationalities (BS476), and the Inner Mongolia Autonomous Region Planning Project (NGJGH2022302).

*Corresponding author. E-mail: duliyin2016@163.com

Received: 2023-12-26; Accepted: 2024-03-28; Published online: 2024-04-03

Glucose transporters in lymphocytes: expression and effects on lymphocyte functions

TANG Mingyu, ZHANG Yuming, DENG Qinghua, LI Yansong, ZHANG Yue, ZHAO Junkang, DU Liyin*

College of Animal Science and Technology, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028042, Inner Mongolia, China

Abstract: Glucose uptake by lymphocytes is dependent on the facilitative glucose transporters (GLUT1, GLUT3, GLUT4, and GLUT6) of the GLUT family and the Na⁺-coupled glucose transporter SGLT1. GLUTs and SGLTs are widely expressed in mammals, and their expression and functions may affect cell development, homeostasis, activation, and differentiation. This article details the important functions of several GLUTs and SGLTs in lymphocytes and points out that glucose transporters play a key role in supplying energy for lymphocytes, maintaining intracellular glucose homeostasis, and improving the efficiency of immune responses, which reflect their key roles in signal transduction. Probing into the effects of glucose transporters on lymphocyte functions will help to decipher the functioning mechanisms of lymphocytes in diseases. Furthermore, this paper prospects the application values of glucose transporters in lymphocytes from molecular biology, aiming to provide better strategies for the clinical treatment of lymphocyte-related diseases and promote the research and development of targeted therapeutic drugs.

Keywords: lymphocytes; glucose transporters; Na⁺-coupled glucose transporter 1; glucose; glycogen; functions of cells

葡萄糖转运蛋白家族(glucose transporters, GLUTs)属于溶质载体 2A (solute carrier 2A, SLC2A)基因家族成员,目前在哺乳动物中共鉴定出 14 个成员: GLUT1-14,均由 SLC2A 基因编码。根据序列相似性和底物特异性,将 GLUTs 划分为 3 大类: I类包括 GLUT1-4 和 GLUT14; II类包括 GLUT5、7、9 和 11; III类包括 GLUT6、8、10、12 和 13 (HMIT1),上述 GLUTs 中除 GLUT13 (介导质子-肌醇同向主动转运)外,其余所有 GLUTs 均能介导葡萄糖或果糖的易化扩散^[1]。在哺乳动物中已发现 6 个 Na⁺ 偶联葡萄糖转运蛋白家族 (Na⁺-coupled glucose transporters, SGLTs)成员 SGLT1-6,均由溶质载体 5 (solute carrier 5, SLC5)基因编码^[2]。

机体的大部分组织和细胞中均表达 GLUTs 和 SGLTs,免疫细胞中 GLUTs 和 SGLTs 的表达可能会影响细胞的发育、稳态及激活和分化^[3]。

淋巴细胞作为适应性免疫系统的重要组成部分,主要包括 T 细胞和 B 细胞, T 或 B 细胞缺失会造成机体严重的免疫缺陷^[4]。T 细胞根据其表达的辅助受体分为 CD4 和 CD8 两个不同的谱系, CD4⁺ T 细胞分化为辅助性 T 细胞、效应性 T 细胞和调节性 T 细胞,而 CD8⁺ T 细胞则分化为细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)^[5]。在 T 细胞分化为炎症表型(Th1 和 Th17 细胞)的过程中,其代谢途径由氧化磷酸化转换为糖酵解,而调节性 T 细胞的成熟则需激活氧化磷酸化途径^[5]。B 细胞的活化过程及其不同成

熟阶段也涉及代谢途径的转变;在活化状态下, B 细胞发生细胞生长和增殖的同时伴随着大分子化合物合成增加;在抗原刺激反应中, B 细胞葡萄糖摄取增加,促进糖酵解途径生成 ATP,满足这一过程中的能量需求^[6]。活化的 B 细胞与 RNA 合成和脂肪酸氧化过程中嘧啶和嘌呤类物质利用的增加密切相关。在抗体产生和分泌过程中,抗体的糖基化所消耗的葡萄糖占细胞葡萄糖总消耗量的 90%,说明促进葡萄糖摄取对于 B 细胞生成浆母细胞以及抗体产生至关重要^[7]。综上所述,代谢途径的转变在 T 细胞和 B 细胞的分化、代谢过程以及功能发挥的过程中至关重要。

随着免疫学研究的深入,越来越多的证据表明细胞代谢在淋巴细胞增殖、分化和激活过程中发挥着重要作用。近期研究更是将焦点集中在葡萄糖转运蛋白上,其在淋巴细胞能量供应中扮演着关键角色。在免疫应答过程中,淋巴细胞的代谢活动发生明显改变,一方面,激活的淋巴细胞需要大量能量支持其增殖、分化和效应功能;另一方面,淋巴细胞依赖于特定的转运蛋白来摄取能量物质,以满足其功能发挥的能量需求^[8]。

葡萄糖是淋巴细胞的主要能量物质,而葡萄糖转运蛋白则控制着葡萄糖进入细胞的过程。不同种类的葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞中发挥不同的作用。例如, GLUT1 和 GLUT3 在调节性 T 细胞和 B 细胞的增殖和分化中具有重要作用^[9-11]; GLUT4 则在效应 T 细胞的活化和效应阶段发挥关键作用^[12-13]。

深入剖析葡萄糖转运蛋白的功能及其调节机制,有助于更好地了解淋巴细胞相关疾病的发生机制。在自身免疫性疾病中,淋巴细胞增殖和活化的异常可能导致葡萄糖代谢的改变,进而影响葡萄糖转运蛋白的表达和功能^[14-15];而在

肿瘤免疫中,肿瘤细胞的代谢异常也可能影响到周围淋巴细胞的能量供应和功能^[16-17]。针对葡萄糖转运蛋白的治疗策略为淋巴细胞相关疾病的治疗提供了新的视角,调控葡萄糖转运蛋白的表达和功能,会影响淋巴细胞的能量供应和活化状态,进而改善免疫应答的效率和效应^[13]。此外,通过研发新型葡萄糖转运蛋白抑制剂或激活剂,可以为肿瘤免疫治疗和自身免疫性疾病治疗提供新的药物靶点^[18]。总之,葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞功能中的作用是一个具有挑战性和前景的研究领域,深入探究葡萄糖转运蛋白的功能及其调节机制,有望为淋巴细胞相关疾病的诊断和治疗提供新的思路和方法。

1 淋巴细胞能量代谢

淋巴细胞在免疫应答过程中的能量代谢途径已成为研究人员关注的焦点。淋巴细胞在执行其生理功能过程中,如增殖、分化、效应功能以及细胞存活等,需要大量的能量供应。此外,大分子化合物的合成、结构脂类(磷脂和胆固醇)合成前体的提供、免疫系统调节因子(如花生四烯酸衍生物)的合成以及 DNA 和 RNA 的合成等也需要特定的细胞代谢途径。

糖酵解和氧化磷酸化是淋巴细胞能量生成的主要途径。糖酵解途径将葡萄糖转化为丙酮酸,并产生 NADPH 和 ATP,有氧分解将丙酮酸转化为乙酰辅酶 A,后者进入线粒体进行氧化磷酸化,产生更多的 ATP;无氧分解则是在细胞质中将丙酮酸转化为乳酸,这些代谢过程为淋巴细胞发挥正常功能提供了充足的能量。

除了糖酵解和氧化磷酸化,淋巴细胞还通过其他代谢途径产生能量。例如,脂肪酸 β -氧化、谷氨酰胺分解代谢以及三羧酸循环等。这些代谢途径与糖酵解和氧化磷酸化共同协作,确保淋巴细胞在各种生理和病理环境下均能获

得所需的能量。总之,淋巴细胞的代谢途径是复杂而精细的,其在不同的生理和病理条件下均发挥着重要的作用。

在静息状态下, T 细胞主要通过线粒体氧化磷酸化产生 ATP,这一过程需要脂质和氨基酸等底物发生转化,生成代谢中间体,随后在三羧酸循环中氧化分解^[19]。脂质进入脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)过程并转化为中间体,进入三羧酸循环;氨基酸(如谷氨酰胺)代谢产生三羧酸循环的中间体,即谷氨酰胺酶将谷氨酰胺转化为谷氨酸,后者在线粒体中经谷氨酰胺转运体转运在三羧酸循环中发挥作用。三羧酸循环氧化底物产生辅酶 NADPH 和 FADH₂,这些辅酶将电子提供给电子传递链以维持氧化磷酸化,同时生成柠檬酸盐作为生物合成途径(如脂肪酸合成)的中间体^[20]。葡萄糖在糖酵解途径中的 ATP 生成效率远低于氧化磷酸化途径, T 细胞根据细胞状态(激活、分化和增殖)的不同来选择其供能途径,从而维持胞内能量稳态。静息状态的 T 细胞主要通过氧化磷酸化途径满足细胞的能量需求;激活状态的 T 细胞代谢途径从氧化磷酸化转换为糖酵解,以满足能量需求的增加以及细胞增殖过程中生物合成所需的中间体,例如,白介素-7 受体(interleukin-7 receptor, IL-7 R)能够激活蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt),促进 T 细胞中 GLUT1 表达,增强细胞葡萄糖摄取^[21]。

B 细胞代谢在几个方面与 T 细胞非常相似。B 细胞在不同的发育阶段具有不同的功能,其能量代谢的途径也会随之改变;祖 B 细胞和大前 B 细胞阶段,细胞主要依靠糖酵解途径供能,小前 B 细胞阶段细胞的供能途径由糖酵解转换为氧化磷酸化,成熟 B 细胞的供能途径则更依赖于氧化磷酸化^[22];这表明发育早期的 B 细胞更依赖于糖酵解途径提供能量。脂多糖

(lipopolysaccharides, LPS)诱导的 B 细胞活化促进葡萄糖转运蛋白表达、葡萄糖摄取、糖酵解和氧化磷酸化^[23]。因此,能量代谢对于 B 细胞增殖和分化至关重要,通过葡萄糖转运蛋白来调控葡萄糖摄取,直接影响 B 细胞功能发挥。这些发现有助于深入了解 B 细胞代谢的调控机制,为进一步研究免疫系统中 B 细胞的功能和疾病发展提供新的线索。

2 淋巴细胞葡萄糖转运蛋白的表达和调控

在淋巴细胞中,葡萄糖转运蛋白发挥着至关重要的作用,如 GLUT1、GLUT3、GLUT4 和 GLUT6 在细胞膜上形成通道,控制着葡萄糖进入细胞的过程。这一过程对淋巴细胞的能量供应和功能发挥至关重要^[24]。

淋巴细胞中葡萄糖转运蛋白的表达受到多种因素调控。人淋巴细胞的激活与糖酵解激活剂果糖-2,6-二磷酸水平增加及其合成酶 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructose-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3)的活性提高有关。PFKFB3 是增殖组织中磷酸果糖激酶-2 的编码基因,其在免疫细胞的激活过程中存在过表达现象。人 T 细胞被植物血凝素等有丝分裂原激活的过程中会诱导 PFKFB3 的表达, PFKFB3 表达的增加会上调 GLUT1、HK-II,而磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-Akt 抑制剂(Akti-1/2 和 LY294002)则抑制植物血凝素对 PFKFB3 基因的调控,影响果糖-2,6-二磷酸和乳酸的产生^[9]。研究证实,一氧化氮可增强 GLUT1 的表达,从而增加糖酵解的速率,这种调控机制使得淋巴细胞在能量需求增加的情况下,能够更有效地利用葡萄糖^[25]。

除了上述因素,其他激酶也参与葡萄糖转运蛋白的调控,例如,蛋白激酶 A (protein kinase A,

PKA)通过胞外和胞内作用控制细胞内隔室和质膜之间的转运蛋白分布来调节兔卵母细胞 SGLT1 活性^[26]; JAK 激酶(Janus kinase, JAK)增加爪蟾卵母细胞膜上 SGLT1 蛋白的丰度^[27]。在探讨小鼠 CTL 的 SGLT1 表达和调控试验中,活化的小鼠 CTL 通过 JAK3 增加细胞膜上的载体蛋白丰度上调 SGLT1 活性,增强细胞葡萄糖摄取,促进免疫应答,使淋巴细胞在不同生理或病理环境下都能够适应性地调整葡萄糖摄取过程^[28]。

3 葡萄糖转运蛋白对淋巴细胞功能的影响

3.1 GLUT1 对淋巴细胞功能的影响

淋巴细胞是免疫系统中的重要组成部分,其通过感应抗原和细胞因子的刺激,进而激活并产生相应的免疫应答。这一过程中,淋巴细胞的代谢状态发生明显改变,以适应其增殖和功能的需求。其中,葡萄糖转运蛋白 GLUT1 在淋巴细胞的激活过程中起着关键作用,同时也是细胞能量代谢和功能发挥的重要调控点。

在体外未激活状态下,小鼠淋巴瘤细胞株 FL5.12 细胞中的 GLUT1 几乎检测不到,但当细胞被激活时, GLUT1 迅速移位至细胞膜,通过控制葡萄糖的摄取和利用,为细胞的能量代谢提供主要底物^[29]。在激活状态下, T 细胞和 B 细胞主要通过 GLUT1 摄取葡萄糖^[10]。葡萄糖经 GLUT1 转运进入细胞后,可以成为生成 ATP 的主要底物,也可以在磷酸戊糖途径中作为合成核酸、磷脂等大分子的碳源,还可以通过代谢产生 NADPH 并调节细胞氧化还原的平衡^[30]。这些过程对于淋巴细胞的活化和功能发挥具有重要意义。

CTL 在抗病毒感染和抗肿瘤免疫过程中发挥着重要作用^[31]。与静息状态的初始和记忆性

CD8⁺ T 细胞相比,效应性 CTL 增殖迅速并产生效应性细胞因子,使其细胞能量需求明显增加,并通过增强 GLUT1 表达来提高细胞能量代谢速率,维持胞内能量稳态,促进细胞毒性功能的发挥^[28,32]。在 CD8⁺ T 细胞中, PI3K 信号传导能够提升乳酸脱氢酶 A 活性,敲除乳酸脱氢酶 A 基因会抑制 PI3K 活性及其转录因子靶向叉头框蛋白 O1 (recombinant forkhead box protein O1, FOXO1)磷酸化,削弱细胞氧化还原反应,减少细胞 ATP 的生成,从而导致 PI3K 传导信号减弱,导致抗菌免疫缺陷^[33]。这一现象进一步说明了 GLUT1 表达的调控以及糖酵解途径对于维持 T 细胞功能至关重要。

白介素-7 (interleukin-7, IL-7)可促进 T 细胞的糖酵解,并在 T 细胞发育和建立免疫记忆的过程中发挥特有作用^[34]。IL-7 R 由 IL-7 R α 和细胞因子 γ 链(cytokine receptor common gamma chain, γ c)组成,能够启动多个由 IL-7 调节葡萄糖代谢的信号级联反应。IL-7 R α 胞质结构域中的 Tyr449 能够激活 JAK 通路、PI3K/Akt 通路和转录激活因子 5 (activator of transcription, STAT 5)^[35],并且 Tyr449 还可以促进 T 细胞 GLUT1 的细胞表面定位和葡萄糖摄取,但敲除 Akt 基因或抑制 PI3K 或 RNA 干扰 STAT5 均会导致 T 细胞的葡萄糖摄取减少。STAT5 是与淋巴细胞发育密切相关的转录因子,其能够诱导 PI3K 的表达,从而促进糖酵解^[36]。STAT5 和 Akt 以线性途径发挥作用(线性途径一般为单向途径,只有一个底物和一个产物),STAT5 介导的转录会促进 Akt 的激活,从而调节 GLUT1 对于葡萄糖的摄取,表明 IL-7 能够通过提高 T 细胞中 STAT5 的转录水平,激活 Akt 通路,调节 GLUT1 对于葡萄糖的摄取和运输,抑制细胞凋亡^[37]。Akt/雷帕霉素机械靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTORC1)的激活也可驱动 T 细胞

GLUT1 表达和葡萄糖摄取并促进糖酵解^[38]。GLUT1 的表达与糖酵解水平变化均会影响效应 T 细胞的功能,小鼠和人的 T 细胞在静息状态下不受 GLUT1 表达水平的影响,但效应 T 细胞需要增强 GLUT1 表达才能在体内增殖,而 GLUT1 缺陷则会导致 T 细胞增殖受损^[10]。

总的来说, GLUT1 在淋巴细胞的激活和功能发挥中起着至关重要的作用,其表达和活化受到多种激酶的调控,并通过控制葡萄糖的摄取和利用为细胞的能量代谢提供主要底物。在效应性 T 细胞的增殖和功能发挥的过程中,增强 GLUT1 的表达能够维持胞内能量稳态并促进细胞毒性功能的发挥。因此,深入探索 GLUT1 在淋巴细胞激活过程中的调控机制对于开发新的免疫治疗策略具有重要意义。

B 细胞的激活是由配体(称为抗原)与 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)结合而触发,从而启动一系列胞内信号传导通路,使抗原内化并呈递给 T 细胞,同时利用磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)相关的代谢底物和中间体,促进 B 细胞增殖以及大分子化合物的合成^[23]。Doughty 等^[39]研究发现,通过 BCR 途径激活的 B 细胞从细胞周期的 G0 期进入 S 期后,其葡萄糖代谢途径从糖酵解转变为 PPP,后者活性升高也表明 B 细胞对核糖-5-磷酸的需求增加,进一步促进细胞增殖过程中核酸的合成。激活后的 B 细胞葡萄糖摄取增加,且不积累糖酵解代谢物(除 3-磷酸甘油酸外);抑制葡萄糖的摄取并不影响 B 细胞的功能,但抑制氧化磷酸化或谷氨酰胺生成则明显损害 B 细胞的生长和分化^[40]。用 LPS 刺激后,使用细胞外通量分析进行测量结果显示,细胞外酸化率增加,也就是 B 细胞乳酸生成(糖酵解)增加,耗氧率、最大呼吸能力和葡萄糖氧化明显增加^[29],说明在 LPS 刺激后, B 细胞以增加糖酵解和线粒体代谢活性的方式

维持胞内能量平衡。当氧化磷酸化增加时,活化的 B 细胞也会增加线粒体数量、膜电位及活性氧的产生^[41]。GLUT1 在 B 细胞中的作用与其在 T 细胞中的作用有相似之处, B 细胞的活力取决于糖酵解途径,激活后会通过促进胞内糖酵解和氧化磷酸化途径为细胞供能,细胞增殖和抗体产生过程中所需的葡萄糖主要依赖于 GLUT1 的摄取^[29]。Luo 等^[42]研究发现,与健康组的 B 细胞相比,原发性干燥综合征患者外周血 B 细胞表现出更高的糖酵解和氧化呼吸能力, GLUT1 的表达显著增强,抑制 mTORC1 表达能够减少 B 细胞的活化、增殖和抗体产生^[43],由此表明抑制 GLUT1 的表达可以减少 B 细胞活化、增殖和抗体产生。

抑制淋巴细胞葡萄糖摄取,会降低其糖酵解速率,影响功能和存活率,诱发细胞凋亡^[44]。WZB117 是一种与 GLUT1 的胞外结合位点可逆性结合来抑制 GLUT1 葡萄糖转运的小分子化合物, WZB117 能够在不影响正常细胞功能的情况下,诱导肺癌和乳腺癌细胞死亡^[18]。在动物模型中, WZB117 的体内治疗显示出对肿瘤的抑制作用。具体来说,当 WZB117 浓度为 3 $\mu\text{mol/L}$ 时,它可以抑制 90% 的 T 细胞增殖,并诱导 T 细胞向记忆性 T 细胞分化,这表明 WZB117 可能通过调节 T 细胞的增殖和分化来抑制肿瘤的生长^[45]。

STF-31 与 WZB117 一样也是一种化合物,其能够有效地抑制 GLUT1 的表达,从而抑制细胞对于葡萄糖的摄取。在细胞模型中, STF-31 处理能够有效地抑制葡萄糖摄入和胰岛素分泌,表明其可能通过调节葡萄糖摄取和胰岛素分泌来发挥治疗作用。此外, STF-31 还能够抑制糖酵解途径,导致鼻咽上皮细胞的致癌性降低,细胞增殖和集落形成减少^[46];这表明 STF-31 可能通过抑制糖酵解途径来抑制肿瘤细

胞的生长。对于肿瘤抑制蛋白缺陷的癌细胞, STF-31 通过与 GLUT1 结合, 阻断细胞的葡萄糖摄取, 导致肿瘤抑制蛋白缺陷的癌细胞凋亡^[47]; 这表明 STF-31 也可以通过抑制葡萄糖摄取来诱导肿瘤抑制蛋白缺陷癌细胞的凋亡。以上数据表明, GLUT1 在淋巴细胞中发挥重要的调控作用。

3.2 GLUT3 对淋巴细胞功能的影响

与 GLUT1 相比, GLUT3 对葡萄糖的亲合力更高、转运能力更强, 这也解释了其在中枢神经系统和其他葡萄糖依赖性组织中表达较多的现象^[2], 例如, GLUT3 在大鼠神经元中的表达与成熟和突触连接相一致, 随着大脑的成熟 GLUT3 表达也明显增强^[2]; GLUT3 同样高度集中在小鼠精子鞭毛的质膜上, 并通过排列在纤维鞘上的糖酵解酶分解底物为细胞提供能量^[48]; 研究人员证实了 GLUT3 能够在小鼠桑葚胚晚期的细胞中表达, 且在极化的外胚层的表达量最高^[49]。小鼠 CD8⁺ T 细胞中 GLUT3 的过表达可增强葡萄糖摄取, 增加糖原和脂肪酸储存, 使活性氧水平降低、增强抗凋亡蛋白 Mcl-1 表达, 提高细胞的抗应激能力, 抑制肿瘤细胞的增殖^[11]。Hochrein 等^[50]研究发现, GLUT3 介导的葡萄糖代谢促进乙酰辅酶 A 的生成和表观遗传重塑, ATP-柠檬酸裂合酶(ATP-citrate lyase, ACLY)的作用是催化柠檬酸盐释放胞质乙酰辅酶 A, 失活的 ACLY 表型与 GLUT3 的缺陷时的表型类似, 表明 GLUT3 介导葡萄糖衍生的乙酰辅酶 A 影响 Th17 细胞的致病性; 敲除 GLUT3 则会降低小鼠 Th17 细胞标志性炎症因子 IL-17 的表达, 影响 Th17 细胞的效应功能, 保护小鼠免于发生自身免疫性结肠炎和脑脊髓炎。

3.3 GLUT4 和 GLUT6 对淋巴细胞功能的影响

GLUT4 在骨骼肌细胞和脂肪细胞中高表

达, 骨骼肌细胞主要依靠 GLUT4 从循环系统中摄取葡萄糖, 也是机体葡萄糖稳态的关键调节剂。机体摄入碳水化合物时降低血糖的主要细胞机制是胰岛素刺激骨骼肌细胞对葡萄糖进行摄取, 这一过程中经 GLUT4 摄取的葡萄糖既可以在胞内储存为糖原, 又可以为细胞氧化供能。在小鼠肌肉和脂肪细胞中抑制 GLUT4 的表达会导致小鼠表现出胰岛素抵抗和糖尿病症状, 促进 GLUT4 的表达则会提高小鼠胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性^[51-52]。GLUT4 在淋巴细胞中的作用与其在骨骼肌细胞和脂肪细胞中的作用相似。Bernat-Karpińska 等^[12]研究发现, 将糖尿病前期和 2 型糖尿病家族史阳性人群与 2 型糖尿病家族史阴性人群的外周血淋巴细胞表面 GLUT4 蛋白表达进行对比, 空腹血糖受损或糖耐量受损以及具有 2 型糖尿病家族史患者外周血淋巴细胞表面 GLUT4 蛋白的表达显著增加, 说明在糖尿病的病情发展过程中发生了包括细胞葡萄糖转运障碍在内的葡萄糖代谢紊乱。

GLUT6 是一种受炎症刺激调节的葡萄糖转运蛋白, 其在巨噬细胞的溶酶体膜上通过调控细胞糖酵解影响细胞炎症反应(图 1)^[53]。CD4⁺ T 细胞是适应性免疫系统的重要组成部分, 能够调节体液免疫应答和细胞免疫应答的启动或抑制, 以及免疫记忆的建立。从静止状态到活化状态的 CD4⁺ T 细胞需要增加生物合成和能量, 以支持细胞生长、增殖和效应分子的表达, 这一过程需要通过 T 细胞受体刺激和共刺激后完成。与静息状态的 CD4⁺ T 细胞相比, CD4⁺ T 细胞活化后 GLUT4 和 GLUT6 表达显著增强, CD4⁺ T 细胞在感染 I 型艾滋病病毒后, 其 GLUT4 和 GLUT6 表达进一步增强, 甚至出现过表达现象, 细胞代谢速率显著增加^[13], 说明通过靶向调控 CD4⁺ T 细胞葡萄糖转运蛋白的表达能够平衡 I 型艾滋病病毒复制和宿主反应之间的关

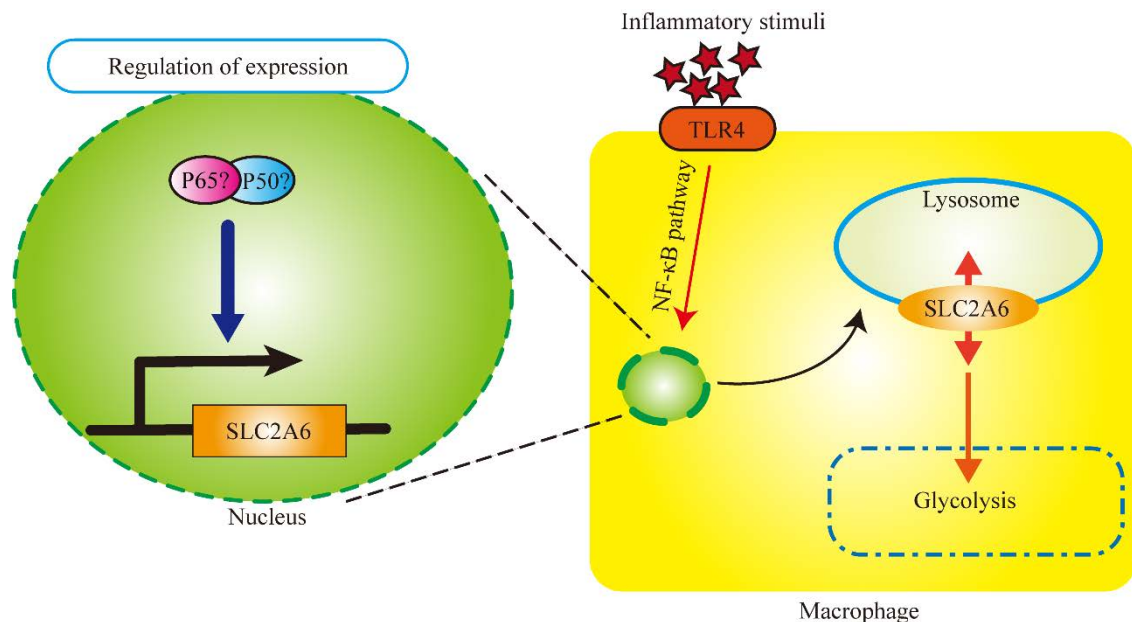


图1 GLUT6影响巨噬细胞糖酵解^[53] 巨噬细胞溶酶体膜上的GLUT6受炎症刺激调控细胞糖酵解
Figure 1 GLUT6 affects macrophage glycolysis^[53]. GLUT6 on the lysosomal membrane of macrophages regulates cellular glycolysis by stimulation of inflammation.

系，有利于宿主生存。研究发现，系统性红斑狼疮患者外周血T细胞的GLUT6表达缺陷，细胞葡萄糖摄取减少、胞内乳酸水平升高、ATP生成减少，导致细胞的氧化还原能力出现障碍，说明T细胞中细胞生物能的紊乱和氧化还原能力的降低是细胞免疫功能障碍的原因，并且与氧化应激的增加有关^[14]。

3.4 SGLT1对淋巴细胞功能的影响

活化的T细胞也会增强SGLT1的表达，促进细胞对于葡萄糖的摄取，使氧化磷酸化途径转换为有氧糖酵解途径^[54]。研究发现，SGLT1在活化的鼠CTL细胞中通过Na⁺沿着其电化学梯度驱动葡萄糖逆浓度梯度进入细胞^[55]，说明细胞的SGLT1依赖性葡萄糖摄取可能对于葡萄糖缺乏条件下CTL的葡萄糖摄取和功能具有重要意义。在胞外葡萄糖浓度充足的条件下，约50%的葡萄糖摄取对phlorizin (SGLT1抑制剂)敏感，SGLT1被抑制后，细胞的葡萄糖摄取可

能是由GLUT1参与完成的^[54]，GLUT1只能介导被动转运，却无法逆葡萄糖梯度转运，说明当细胞外的葡萄糖低到一定程度时，SGLT1对细胞的葡萄糖摄取至关重要，一旦细胞外葡萄糖浓度低于细胞内葡萄糖浓度，细胞的葡萄糖摄取将完全取决于SGLT1。

SGLT1缺乏则会抑制感染组织中粒细胞的葡萄糖摄取，降低粒细胞的氧化代谢效率，限制其功能和存活^[56]，这表明能量代谢影响细胞的免疫功能。Phlorizin能够竞争性抑制SGLT1和SGLT2对于葡萄糖的转运，促进胰岛素的分泌，降低空腹和餐后血糖水平，且不发生低血糖症状，用phlorizin处理糖尿病大鼠可使其胰岛素敏感恢复正常，消除或减轻由糖毒性引起的胰岛素抵抗。在大鼠肺泡细胞中，phlorizin通过抑制肺泡细胞中SGLT1表达来降低过氧化氢酶活性，降低被盲肠结扎和穿刺的大鼠的存活率^[57]。SGLT1的缺乏还可能诱导单核细胞氧

化代谢紊乱, 从而限制其功能和存活^[58]。

在细胞外葡萄糖浓度较低的情况下, 无论载体亲和力如何, 细胞内外葡萄糖差异过大可能会影响细胞的葡萄糖摄取^[59]。类似于激活的淋巴细胞, 肿瘤细胞也表达 SGLT1^[60], 且同样需要通过糖酵解途径满足能量需求。大多数肿瘤细胞内均存在葡萄糖代谢失调的特征, 且与有氧条件下糖酵解的增加相关。丙酮酸脱氢酶激酶通过抑制丙酮酸脱氢酶活性, 使肿瘤细胞的供能方式由氧化磷酸化转换成糖酵解(这种现象称为“瓦伯格效应”)以满足细胞的能量需求, 从而抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤转移。肿瘤的微环境中, 不仅包括转化的肿瘤细胞, 还包括周围的基质、免疫细胞、细胞外基质、血管以及细胞间隙中的代谢物^[61]。随着肿瘤的扩散, 抗肿瘤免疫细胞发挥功能所必需的氧气和营养物质被耗尽, 肿瘤代谢的副产物(如乳酸和腺苷)在微环境中积累, 从而抑制抗肿瘤免疫反应^[62]。乳酸是无氧糖酵解的终产物, 多年来在癌症中的作用被认为是终点或废物代谢物。虽然糖酵解的 ATP 生成率远低于氧化磷酸化, 但产生相等能量前者的耗时更短, 即有氧糖酵解每单位时间产生的 ATP 比氧化磷酸化多^[63]。随着肿瘤的发展, 肿瘤微环境中乳酸的积累也会明显增加, 这一现象也是免疫细胞和肿瘤细胞糖酵解增加所造成。继发瓦伯格效应后, 细胞外乳酸与细胞内乳酸的比例发生变化, 免疫细胞无法自行清除这种废物, 从而抑制 CTL 的葡萄糖摄取和代谢, 导致细胞毒性受损^[64]。细胞外 pH 值降低也会损害 CD8⁺和 CD4⁺淋巴细胞功能, 包括增殖和活化、细胞毒性、趋化性、运动性^[65-66]。T 细胞在肿瘤微环境中明显增多, 说明已经发生淋巴细胞浸润。在肿瘤细胞增殖分化过程中, 过度的葡萄糖消耗导致细胞内葡萄糖浓度急剧下降, 需通过促进细胞的葡萄糖

摄取来维持细胞内葡萄糖浓度, 但细胞摄取过多的葡萄糖则会使胞外的葡萄糖浓度降低, 从而对细菌感染有一定效果。因此, 通过调控葡萄糖转运蛋白的表达来影响淋巴细胞功能可能是一种有效的肿瘤治疗策略, 并为抗肿瘤免疫反应和抑制肿瘤发展提供一定的理论依据。

增强 SGLT1 的表达是抵抗小鼠单核细胞增多性李斯特菌感染的必要条件^[28], 在全身感染期间, 单核细胞增多性李斯特菌主要聚集在肝脏^[67], 其次是在肾脏和肺脏中。单核细胞 SGLT1 缺陷的小鼠被单核细胞增多性李斯特菌感染后, 导致细菌过度生长, 肉芽肿的形成增多, 以及感染致死率明显升高^[58]。研究证实, 所有 SGLT1 缺陷小鼠在单核细胞增多性李斯特菌感染后死亡, 但野生型小鼠均存活了下来^[28], 表明 SGLT1 在宿主细胞的表达可能有助于降低细胞外葡萄糖浓度, 抑制感染组织中的细菌生长。淋巴细胞依赖于对 SGLT1 的摄取来维持细胞功能, 即增强 SGLT1 表达, 促进葡萄糖摄取, 降低胞外葡萄糖浓度, 中断病原体的营养供应^[28], 说明 SGLT1 对于宿主防御单核细胞增多性李斯特菌至关重要。

4 总结与展望

淋巴细胞是临床常见的血常规检测指标之一, 其比率和绝对值的异常变化与疾病的发生密切相关。淋巴细胞降低, 提示受检者可能存在药物损伤、放射线损伤等情况, 而淋巴细胞升高, 则提示受检者可能患有感染、再生障碍性贫血、淋巴系统增殖性疾病等。葡萄糖转运蛋白作为细胞摄取葡萄糖的重要一环, 其表达水平直接决定着胞内能量的供应。而迄今为止, 关于葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞中表达及对淋巴细胞功能影响的系统阐述尚不多见。

本文总结了葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞的

表达情况和研究进展。从代谢免疫学角度出发,淋巴细胞处于不同状态,应对不同能量底物时,选择的供能途径决定了这些葡萄糖转运蛋白分子的表达程度,从而影响葡萄糖的摄取和利用。通过调控葡萄糖转运蛋白的表达能够影响细胞功能的发挥,但尚不清楚部分葡萄糖转运蛋白的化学结构。淋巴细胞激活后大多通过糖酵解途径为细胞供能,而葡萄糖转运蛋白的表达则直接关系到糖酵解途径生成能量的多少,但关于通过葡萄糖转运蛋白直接或间接来调控淋巴细胞能量代谢的分子机制仍然有待深入研究。因此,了解淋巴细胞中葡萄糖转运蛋白的表达对淋巴细胞功能的影响具有重要意义。

REFERENCES

- [1] ISMAIL A, TANASOVA M. Importance of GLUT transporters in disease diagnosis and treatment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(15): 8698.
- [2] KOEPESELL H. Glucose transporters in brain in health and disease[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2020, 472(9): 1299-1343.
- [3] BERGER C, ZDZIEBLO D. Glucose transporters in pancreatic islets[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2020, 472(9): 1249-1272.
- [4] CHITTY-LOPEZ M, DUFF C, VAUGHN G, TROTTER J, MONFORTE H, LINDSAY D, HADDAD E, KELLER MD, OSHRINE BR, LEIDING JW. Case report: unmanipulated matched sibling donor hematopoietic cell transplantation in *TBX1* congenital athymia: a lifesaving therapeutic approach when facing a systemic viral infection[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 12: 721917.
- [5] YANG WY, CHEN XY, HU HB. CD4⁺ T-cell differentiation *in vitro*[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2020, 2111: 91-99.
- [6] WANG Y, LIU J, BURROWS PD, WANG JY. B cell development and maturation[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1254: 1-22.
- [7] AACHOUI Y, KAJIWARA Y, LEAF IA, MAO D, TING JPY, COERS J, ADEREM A, BUXBAUM JD, MIAO EA. Canonical inflammasomes drive IFN- γ to prime caspase-11 in defense against a cytosol-invasive bacterium[J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 18(3): 320-332.
- [8] LIU X, HARTMAN CL, LI LY, ALBERT CJ, SI FS, GAO AQ, HUANG L, ZHAO YJ, LIN WL, HSUEH EC, SHEN LZ, SHAO QX, HOFT DF, FORD DA, PENG GY. Reprogramming lipid metabolism prevents effector T cell senescence and enhances tumor immunotherapy[J]. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(587): eaaz6314.
- [9] SIMON-MOLAS H, ARNEDO-PAC C, FONTOVA P, VIDAL-ALABRÓ A, CASTAÑO E, RODRÍGUEZ-GARCÍA A, NAVARRO-SABATÉ À, LLOBERAS N, MANZANO A, BARTRONS R. PI3K-Akt signaling controls PFKFB3 expression during human T-lymphocyte activation[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2018, 448(1): 187-197.
- [10] ZEJINA E, SERCAN-ALP O, HERRMANN M, BIESEMANN N. Glucose transporter 1 in rheumatoid arthritis and autoimmunity[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Systems Biology and Medicine*, 2020, 12(4): e1483.
- [11] CRIBIOLI E, GIORDANO ATTIANESE GMP, GINEFRA P, SIGNORINO-GELO A, VUILLEFROY de SILLY R, VANNINI N, HESS C, IRVING M, COUKOS G. Enforcing GLUT3 expression in CD8⁺ T cells improves fitness and tumor control by promoting glucose uptake and energy storage[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 976628.
- [12] BERNAT-KARPIŃSKA M, CZECH A, PIATKIEWICZ P, WIERZBICKI P, GÓRSKI A. Cellular glucose transport disturbances as a marker of the pre-diabetic state-pathogenetic and clinical significance of the assessment of GLUT4 expression[J]. *Endokrynologia Polska*, 2010, 61(3): 269-274.
- [13] WILLIAMSON MK, COOMBES N, JUSZCZAK F, ATHANASOPOULOS M, KHAN MB, EYKYN TR, SRENATHAN U, TAAMS LS, ZEIDLER JD, Da POIAN AT, HUTHOFF H. Upregulation of glucose uptake and hexokinase activity of primary human CD4⁺ T cells in response to infection with HIV-1[J]. *Viruses*, 2018, 10(3): 114.
- [14] LI KJ, WU CH, HSIEH SC, LU MC, TSAI CY, YU CL. Deranged bioenergetics and defective redox capacity in T lymphocytes and neutrophils are related to cellular dysfunction and increased oxidative stress in patients with active systemic lupus erythematosus[J]. *Clinical & Developmental Immunology*, 2012, 2012: 548516.

- [15] TSAI CY, SHEN CY, LIU CW, HSIEH SC, LIAO HT, LI KJ, LU CS, LEE HT, LIN CS, WU CH, KUO YM, YU CL. Aberrant non-coding RNA expression in patients with systemic lupus erythematosus: consequences for immune dysfunctions and tissue damage[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(12): 1641.
- [16] ROSTAMIAN H, KHAKPOOR-KOOSHEH M, JAFARZADEH L, MASOUMI E, FALLAH-MEHRJARDI K, TAVASSOLIFAR MJ, M PAWELEK J, MIRZAEI HR, HADJATI J. Restricting tumor lactic acid metabolism using dichloroacetate improves T cell functions[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 39.
- [17] 林榕榕, 陈玉磊, 金腾川, 曹敏杰. B 淋巴细胞活化因子抗体在自身免疫性疾病治疗中的研究进展[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(3): 903-914.
- LIN RR, CHEN YL, JIN TC, CAO MJ. Advances of using antibody against B cell activating factor for treatment of autoimmune diseases[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2022, 38(3): 903-914 (in Chinese).
- [18] PENG Y, XING SN, TANG HY, WANG CD, YI FP, LIU GL, WU XM. Influence of glucose transporter 1 activity inhibition on neuroblastoma *in vitro*[J]. *Gene*, 2019, 689: 11-17.
- [19] LEE SH, DURON HE, CHAUDHURI D. Beyond the TCA cycle: new insights into mitochondrial calcium regulation of oxidative phosphorylation[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2023, 51(4): 1661-1673.
- [20] RYAN DG, O'NEILL LAJ. Krebs cycle reborn in macrophage immunometabolism[J]. *Annual Review of Immunology*, 2020, 38: 289-313.
- [21] CHAPMAN NM, BOOTHBY MR, CHI HB. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20: 55-70.
- [22] DINIZ VLS, ALVARES-SARAIVA AM, SERDAN TDA, dos SANTOS-OLIVEIRA LC, CRUZAT V, LOBATO TB, MANOEL R, ALECRIM AL, MACHADO OA, HIRABARA SM, MASI LN, PITHON-CURI TC, RUI CR, GORJÃO R, NEWSHOLME P. Essential metabolism required for T and B lymphocyte functions: an update[J]. *Clinical Science*, 2023, 137(10): 807-821.
- [23] MENG X, MIN Q, WANG JY. B cell lymphoma[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1254: 161-181.
- [24] SONG WX, LI DY, TAO L, LUO Q, CHEN LG. Solute carrier transporters: the metabolic gatekeepers of immune cells[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020, 10(1): 61-78.
- [25] MAKSIMOVA V, PANFIL AR. Human T-cell leukemia virus type 1 envelope protein: post-entry roles in viral pathogenesis[J]. *Viruses*, 2022, 14(1): 138.
- [26] Le GUELLEC B, ROUSSEAU F, BIED M, SUPPLISSON S. Flux coupling, not specificity, shapes the transport and phylogeny of SLC6 glycine transporters[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(41): e2205874119.
- [27] PAWLOS A, BRONCEL M, WOŹNIAK E, GORZELAK-PABIŚ P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors[J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7213.
- [28] LANG F, SINGH Y, SALKER MS, MA K, PANDYRA AA, LANG PA, LANG KS. Glucose transport in lymphocytes[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2020, 472(9): 1401-1406.
- [29] CARO-MALDONADO A, WANG RN, NICHOLS AG, KURAOKA M, MILASTA S, SUN LD, GAVIN AL, ABEL ED, KELSOE G, GREEN DR, RATHMELL JC. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells[J]. *Journal of Immunology*, 2014, 192(8): 3626-3636.
- [30] BRAUN MY. The natural history of T cell metabolism[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(13): 6779.
- [31] TAKAHASHI H, SAKAKURA K, IDA S, KAWABATA-IWAKAWA R, MATSUYAMA T, TADA H, MITO I, CHIKAMATSU K. Circulating naïve and effector memory T cells correlate with prognosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Science*, 2022, 113(1): 53-64.
- [32] DHUPAR R, OKUSANYA OT, EISENBERG SH, MONACO SE, RUFFIN AT, LIU DY, LUKETICH JD, KAMMULA US, BRUNO TC, LOTZE MT, SOLOFF AC. Characteristics of malignant pleural effusion resident CD8⁺ T cells from a heterogeneous collection of tumors[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6178.
- [33] XU K, YIN N, PENG M, STAMATIADIS EG, SHYU A, LI P, ZHANG X, DO MH, WANG ZQ, CAPISTRANO KJ, CHOU C, LEVINE AG, RUDENSKY AY, LI MO. Glycolysis fuels phosphoinositide 3-kinase signaling to bolster T cell immunity[J]. *Science*, 2021, 371(6527): 405-410.
- [34] WEI J, ZHENG WT, CHAPMAN NM, GEIGER TL, CHI HB. T cell metabolism in homeostasis and cancer immunity[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2021, 68: 240-250.

- [35] WINER H, RODRIGUES GOL, HIXON JA, AIELLO FB, HSU TC, WACHTER BT, LI WQ, DURUM SK. IL-7: comprehensive review[J]. *Cytokine*, 2022, 160: 156049.
- [36] NOCK S, KARIM E, UNSWORTH AJ. Pim kinases: important regulators of cardiovascular disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(14): 11582.
- [37] CUI GW, SHIMBA A, MA GY, TAKAHARA K, TANI-ICHI S, ZHU YB, ASAHI T, ABE A, MIYACHI H, KITANO S, HARA T, YASUNAGA JI, SUWANAI H, YAMADA H, MATSUOKA M, UEKI K, YOSHIKAI Y, IKUTA K. IL-7R-dependent phosphatidylinositol 3-kinase competes with the STAT5 signal to modulate T cell development and homeostasis[J]. *Journal of Immunology*, 2020, 204(4): 844-857.
- [38] ALAM S, DOHERTY E, ORTEGA-PRIETO P, ARIZANOVA J, FETS L. Membrane transporters in cell physiology, cancer metabolism and drug response[J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2023, 16(11): dmm050404.
- [39] DOUGHTY CA, BLEIMAN BF, WAGNER DJ, DUFORT FJ, MATARAZA JM, ROBERTS MF, CHILES TC. Antigen receptor-mediated changes in glucose metabolism in B lymphocytes: role of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the glycolytic control of growth[J]. *Blood*, 2006, 107(11): 4458-4465.
- [40] URBANCZYK S, BARIS OR, HOFMANN J, TAUDTE RV, GUEGEN N, GOLOMBEK F, CASTIGLIONE K, MENG XY, BOZEC A, THOMAS J, WECKWERTH L, MOUGIAKAKOS D, SCHULZ SR, SCHUH W, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, STEINMETZ TD, BRODESSER S, WIESNER RJ, MIELENZ D. Mitochondrial respiration in B lymphocytes is essential for humoral immunity by controlling the flux of the TCA cycle[J]. *Cell Reports*, 2022, 39(10): 110912.
- [41] GORDON-LIPKIN EM, BANERJEE P, FRANCO JLM, TARASENKO T, KRUK S, THOMPSON E, GILDEA DE, ZHANG SY, WOLFSBERG TG, NISC Comparative Sequencing Program, FLEGEL WA, McGUIRE PJ. Primary oxidative phosphorylation defects lead to perturbations in the human B cell repertoire[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1142634.
- [42] LUO X, WU XY, WANG AQ, CHEN YY, PENG Y, DENG CW, ZHAO LD, YANG HX, ZHOU JX, PENG LY, WU QJ, LI MT, ZHAO Y, ZENG XF, ZHANG W, FEI YY. mTORC1-GLUT1-mediated glucose metabolism drives hyperactivation of B cells in primary Sjogren's syndrome[J]. *Immunology*, 2023, 168(3): 432-443.
- [43] ZENG H, COHEN S, GUY C, SHRESTHA S, NEALE G, BROWN SA, CLOER C, KISHTON RJ, GAO X, YOUNGBLOOD B, DO M, LI MO, LOCASALE JW, RATHMELL JC, CHI HB. mTORC1 and mTORC2 kinase signaling and glucose metabolism drive follicular helper T cell differentiation[J]. *Immunity*, 2016, 45(3): 540-554.
- [44] HARTMANN FJ, MRDJEN D, McCaffrey E, GLASS DR, GREENWALD NF, BHARADWAJ A, KHAIR Z, VERBERK SGS, BARANSKI A, BASKAR R, GRAF W, van VALEN D, van den BOSSCHE J, ANGELO M, BENDALL SC. Single-cell metabolic profiling of human cytotoxic T cells[J]. *Nature Biotechnology*, 2021, 39: 186-197.
- [45] VIGNALI D, CANTARELLI E, BORDIGNON C, CANU A, CITRO A, ANNONI A, PIEMONTE L, MONTI P. Detection and characterization of CD8⁺ autoreactive memory stem T cells in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2018, 67(5): 936-945.
- [46] LOW YH, LOH CJL, PEH DYY, CHU AJM, HAN ST, TOH HC. Pathogenesis and therapeutic implications of EBV-associated epithelial cancers[J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1202117.
- [47] KRAUS D, RECKENBEIL J, VEIT N, KUERPIG S, MEISENHEIMER M, BEIER I, STARK H, WINTER J, PROBSTMEIER R. Targeting glucose transport and the NAD pathway in tumor cells with STF-31: a re-evaluation[J]. *Cellular Oncology*, 2018, 41(5): 485-494.
- [48] SAITO A, SAKATA T. Sperm-cultured gate ion-sensitive field-effect transistor for non-optical and live monitoring of sperm capacitation[J]. *Sensors*, 2019, 19(8): 1784.
- [49] SIBIAK R, OZEGOWSKA K, WENDER-OZEGOWSKA E, GUTAJ P, MOZDZIAK P, KEMPISTY B. Fetomaternal expression of glucose transporters (GLUTs)-biochemical, cellular and clinical aspects[J]. *Nutrients*, 2022, 14(10): 2025.
- [50] HOCHREIN SM, WU H, ECKSTEIN M, ARRIGONI L, HERMAN JS, SCHUMACHER F, GERECKE C, ROSENFELDT M, GRÜN D, KLEUSER B, GASTEIGER G, KASTENMÜLLER W, GHESQUIÈRE

- B, van den BOSSCHE J, ABEL ED, VAETH M. The glucose transporter GLUT3 controls T helper 17 cell responses through glycolytic-epigenetic reprogramming[J]. *Cell Metabolism*, 2022, 34(4): 516-532.e11.
- [51] FLORES-OPAZO M, McGEE SL, HARGREAVES M. Exercise and glut4[J]. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2020, 48(3): 110-118.
- [52] GEISER A, FOYLAN S, TINNING PW, BRYANT NJ, GOULD GW. GLUT4 dispersal at the plasma membrane of adipocytes: a super-resolved journey[J]. *Bioscience Reports*, 2023, 43(10): BSR20230946.
- [53] MAEDERA S, MIZUNO T, ISHIGURO H, ITO T, SOGA T, KUSUHARA H. GLUT6 is a lysosomal transporter that is regulated by inflammatory stimuli and modulates glycolysis in macrophages[J]. *FEBS Letters*, 2019, 593(2): 195-208.
- [54] JACOBS SR, HERMAN CE, MACIVER NJ, WOFFORD JA, WIEMAN HL, HAMMEN JJ, RATHMELL JC. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways[J]. *Journal of Immunology*, 2008, 180(7): 4476-4486.
- [55] GYIMESI G, PUJOL-GIMÉNEZ J, KANAI Y, HEDIGER MA. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2020, 472(9): 1177-1206.
- [56] NIU YG, CUI WH, LIU R, WANG SS, KE H, LEI XG, CHEN L. Structural mechanism of SGLT1 inhibitors[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 6440.
- [57] BAKER EH, BAINES DL. Airway glucose homeostasis: a new target in the prevention and treatment of pulmonary infection[J]. *Chest*, 2018, 153(2): 507-514.
- [58] KIDD M, MODLIN IM, GUSTAFSSON BI, DROZDOV I, HAUSO O, PFRAGNER R. Luminal regulation of normal and neoplastic human EC cell serotonin release is mediated by bile salts, amines, tastants, and olfactants[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008, 295(2): G260-G272.
- [59] REITER RJ, SHARMA R, MA Q, RORSALES-CORRAL S, de ALMEIDA CHUFFA LG. Melatonin inhibits Warburg-dependent cancer by redirecting glucose oxidation to the mitochondria: a mechanistic hypothesis[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, 77(13): 2527-2542.
- [60] SHI M, WANG C, JI J, CAI Q, ZHAO QF, XI WQ, ZHANG J. CRISPR/Cas9-mediated knockout of SGLT1 inhibits proliferation and alters metabolism of gastric cancer cells[J]. *Cellular Signalling*, 2022, 90: 110192.
- [61] VAUPEL P, MULTHOFF G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. *The Journal of Physiology*, 2021, 599(6): 1745-1757.
- [62] PERI SS, NARAYANAA Y K, HUBERT TD, RAJARAMAN R, ARFUSO F, SUNDARAM S, ARCHANA B, WARRIER S, DHARMARAJAN A, PERUMALSAMY LR. Navigating tumour microenvironment and Wnt signalling crosstalk: implications for advanced cancer therapeutics[J]. *Cancers*, 2023, 15(24): 5847.
- [63] VAUPEL P, MULTHOFF G. Fatal alliance of hypoxia/HIF-1 α -driven microenvironmental traits promoting cancer progression[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1232: 169-176.
- [64] APOSTOLOVA P, PEARCE EL. Lactic acid and lactate: revisiting the physiological roles in the tumor microenvironment[J]. *Trends in Immunology*, 2022, 43(12): 969-977.
- [65] ZHANG QQ, ZHAO Q, LI T, LU LY, WANG F, ZHANG H, LIU Z, MA HH, ZHU QH, WANG JJ, ZHANG XM, PEI Y, LIU QS, XU YY, QIE JL, LUAN XT, HU ZB, LIU XY. *Lactobacillus plantarum*-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity[J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(6): 943-960.e9.
- [66] QUINN WJ 3rd, JIAO J, TeSLAA T, STADANLICK J, WANG ZL, WANG LQ, AKIMOVA T, ANGELIN A, SCHÄFER PM, CULLY MD, PERRY C, KOPINSKI PK, GUO LL, BLAIR IA, GHANEM LR, LEIBOWITZ MS, HANCOCK WW, MOON EK, LEVINE MH, ERUSLANOV EB, et al. Lactate limits T cell proliferation via the NAD(H) redox state[J]. *Cell Reports*, 2020, 33(11): 108500.
- [67] CASADEVALL A. Immunity to invasive fungal diseases[J]. *Annual Review of Immunology*, 2022, 40: 121-141.

(本文责编 陈宏宇)