

本文引用: 曾严, 危当恒, 曾高峰. 琥珀酸与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 83-87.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-01-0083-05

· 文献综述 ·

## 琥珀酸与动脉粥样硬化的研究进展

曾严<sup>1</sup>, 危当恒<sup>2</sup>, 曾高峰<sup>1</sup>

(1. 南华大学附属第二医院心内科, 2. 南华大学衡阳医学院心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 琥珀酸; 动脉粥样硬化; 血管内皮细胞; 巨噬细胞

[摘要] 心血管疾病仍然是世界范围内的主要死亡原因, 并且年轻/中年人(18~45岁)的心血管疾病发病率依然呈上升趋势。对心血管疾病的早期诊断、预警以及治疗是当前医学研究领域中的重要课题。动脉粥样硬化是多种心血管疾病的病理生理学基础, 近来的研究表明, 三羧酸循环中间体参与动脉粥样硬化的发生、发展进程, 并且可能是动脉粥样硬化早期诊断以及预警的生物标志物。本文综述了琥珀酸与动脉粥样硬化的关系以及作用机制。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of succinate and atherosclerosis

ZENG Yan<sup>1</sup>, WEI Dangheng<sup>2</sup>, ZENG Gaofeng<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Institute of Cardiovascular Diseases, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] succinate; atherosclerosis; vascular endothelial cells; macrophages

[ABSTRACT] Cardiovascular disease is the leading cause of death. Moreover, the incidence of cardiovascular disease in young/middle-aged people (18~45 years old) is still on the rise. Early diagnosis, early warning and treatment of cardiovascular disease are important topics in the current medical research field. Atherosclerosis is the pathophysiological basis of many cardiovascular diseases. Recent studies have shown that the tricarboxylic acid (TCA) cycle intermediate is involved in the occurrence and development of atherosclerosis, and considered as the early diagnosis and warning bio-markers for atherosclerosis. Here, the roles and underlying mechanisms of succinate in the initiation and progression in atherosclerosis were reviewed.

心血管疾病是人类死亡的主要病因, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种心血管疾病的病理生理学基础。As是大中型动脉慢性炎症性病理变化, 可导致心肌梗死、中风、外周血管疾病, 其病因复杂, 与遗传、饮食、生活方式、代谢和免疫功能密切相关<sup>[1-2]</sup>。近来的研究表明, 三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环中间体参与As的发生发展进程, 并可能是心血管疾病早期诊断以及预警的生物标志物<sup>[3]</sup>。

三羧酸循环是需氧生物体内广泛存在的代谢

途径, 其中间体通过“底物”及“信号分子”途径调节细胞的生物学行为。琥珀酸是连接三羧酸循环和线粒体呼吸链之间的关键中间体。近来的研究发现琥珀酸在巨噬细胞中蓄积, 激活促炎基因表达, 促进炎症过程。缺血组织中琥珀酸含量增加, 促进再灌注过程中活性氧(reactive oxygen specie, ROS)的产生, 引发缺血再灌注损伤。这些发现表明, 琥珀酸不仅仅是呼吸链代谢底物, 还作为“信号分子”在炎症、低氧和代谢信号传导中起着重要作用, 且可能是炎症和代谢紊乱的生物标志物。

[收稿日期] 2021-09-26

[修回日期] 2021-11-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助(31870937)

[作者简介] 曾严, 硕士研究生, 主要从事心血管病理生理研究, E-mail 为 804626494@qq.com。通信作者曾高峰, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病研究, E-mail 为 2379795177@qq.com。

## 1 琥珀酸的来源与代谢

琥珀酸是三羧酸循环的中间体,在琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的作用下转化为延胡索酸。当SDH活性降低时,琥珀酸会在线粒体中积蓄。在缺氧条件下,哺乳动物细胞中线粒体呼吸链复合物Ⅱ将延胡索酸还原为琥珀酸途径,谷氨酰胺依赖性回补反应和 $\gamma$ -氨基丁酸途径导致琥珀酸蓄积。此外,琥珀酸是肠道菌群的代谢产物,肠道内容物和粪便中的琥珀酸含量为1~3 mmol/L,占总有机阴离子的2%~4%。肠道上皮细胞细胞以及促炎巨噬细胞通过 $\text{Na}^+$ 依赖性琥珀酸转运蛋白增加对琥珀酸的摄取<sup>[4]</sup>。

琥珀酸为极性、带电的小分子,需要特定的膜载体才能穿过质膜。线粒体中的琥珀酸可以通过线粒体二羧酸盐载体和电压依赖性阴离子通道释放到细胞质中。细胞质中的琥珀酸通过有机阴离子/二羧酸转运蛋白和单羧酸转运蛋白以pH依赖性的方式转移至细胞外。此外,细胞外琥珀酸可以通过钠依赖性二羧酸转运蛋白被细胞重吸收。

## 2 琥珀酸信号传递

在胞质中,积蓄的琥珀酸通过以下途径发挥其生物学效应:①抑制2-氧代戊二酸酯(2-oxoglutarate, 2OG)依赖性双加氧酶活性;②抑制脯氨酰羟化酶途径上调转录因子缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )依赖性基因的表达;③抑制10~11易位(ten-eleven translocation, TET)DNA羟甲基酶以及JmJc(Jumonji C)结构域组蛋白赖氨酸脱甲基酶的作用,介导DNA以及组蛋白的甲基化修饰,通过表观遗传机制调控相关基因表达;④介导蛋白质琥珀酰化以及线粒体ROS生产,调节细胞的生物学行为。

在细胞外,琥珀酸通过与特异性的G蛋白偶联受体91(G protein-coupled receptor 91, GPR91)结合,以自分泌和旁分泌的方式传递信号。GPR91基因位于3号染色体,编码蛋白为七次跨膜受体,胞外区域调节与配体的结合,胞内区域介导细胞内信号的转导。GPR91蛋白胞外N端有两个糖基化位点,胞内C端有一个磷酸化位点。GPR91通过与异源三聚体GTPases相互作用调节细胞内cAMP、三磷酸肌醇和 $\text{Ca}^{2+}$ 离子等第二信使的合成,参与多种信号转导途径,与细胞代谢稳态密切相关。

正常情况下GPR91无活性,处于静息状态。在

病理条件下如缺氧和组织损伤,细胞外琥珀酸浓度增加,激活GPR91,参与高血压、肾脏和视网膜并发症、代谢相关脂肪肝(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、炎症性肠病、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎以及癌症等病理过程。Lu等<sup>[5]</sup>发现细胞外琥珀酸以GPR91依赖的方式通过激活蛋白激酶C $\delta$ 促进动力蛋白相关蛋白1易位到线粒体,并通过激活细胞外信号调节激酶1/2诱导线粒体裂变因子磷酸化,促线粒体分裂,导致线粒体功能障碍和心肌细胞凋亡。

Ma等<sup>[6]</sup>发现在高脂饮食情况下,琥珀酸通过旁分泌途径与肝脏星状细胞高表达的GPR91结合,刺激 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )和I型胶原蛋白的产生,诱导MAFLD的炎症反应和纤维化,GPR91可能是肝脏内质网应激的新标志物和治疗靶点。在多发性硬化症模型中,琥珀酸从细胞释放,充当中枢神经系统的促炎介质。而骨髓细胞中GPR91的特异性失活引发炎症和葡萄糖耐受不良,并加剧饮食诱导的肥胖,这些结果表明琥珀酸介导促进/抑制免疫激活及炎症反应,其作用与细胞类型相关。

## 3 琥珀酸与As

Osuna-Prieto等<sup>[7]</sup>发现高琥珀酸的青年人中,其内脏脂肪组织质量、甘油三酯含量、C反应蛋白水平、舒张压以及促炎的 $\omega$ -6-氧化脂质均高于低琥珀酸水平的个体,血浆琥珀酸水平可能是年轻人心血管风险的生物标志物,高脂饮食联合维生素D3腹腔注射的As大鼠中,琥珀酸、木酮糖5-磷酸、苏氨酸、壬酸以及醛糖还原酶和葡萄糖6-磷酸的浓度升高,而花生四烯酸和硬脂酸甲酯以及乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合酶的浓度下降,提示琥珀酸参与As的发生发展进程<sup>[8]</sup>。

### 3.1 琥珀酸与ROS

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是细胞中氧代谢的副产物,包括羟基和超氧自由基以及超氧化物非自由基分子,主要通过线粒体呼吸链产生。此外,ROS亦可通过过氧化物酶体的脂肪酸 $\alpha$ -氧化途径以及内质网蛋白质氧化途径产生。ROS为高活性的含氧分子,可以作为“第二信使”来响应各种刺激,参与多种重要信号通路的调节。中等水平的ROS有助于调节细胞增殖、分化等生理过程。然

而,高水平的 ROS 导致氧化应激以及遗传物质 DNA 的损伤,进而导致细胞形态、结构、功能的损伤。

线粒体呼吸链复合物 I 和 III 是产生线粒体 ROS 的主要部位,当线粒体氧化磷酸化受损时,发生明显的电子泄漏,ROS 通过电子传递链复合物 I 的反向电子传递(reverse electron transfer, RET)产生。线粒体呼吸链在高质子动力条件下将高水平的琥珀酸酯氧化,CoQ 池变小,复合物 I 发生 RET,促 ROS 产生。

Chouchani 等<sup>[9]</sup>发现琥珀酸蓄积是缺血组织普遍存在的代谢特征,也是再灌注过程中线粒体 ROS 产生的原因,抑制缺血性琥珀酸积累及其氧化是减少缺血再灌注损伤的潜在治疗策略。Murphy 等<sup>[10]</sup>发现在再灌注后的几分钟内,琥珀酸的快速氧化减少了 CoQ 库,并使线粒体内膜超极化,复合物 I 发生 RET,从而导致 ROS 大量产生。心脏移植时,缺血心脏中琥珀酸蓄积,线粒体复合物 I 发生 RET,产生大量 ROS,引起损伤。冷藏储存溶液可减缓新陈代谢,发挥器官保护作用,冷储存可减缓琥珀酸的生成,从而减少再灌注时由线粒体活性氧的产生,降低再灌注损伤<sup>[11]</sup>。在炎症巨噬细胞激活过程中,琥珀酸脱氢酶促琥珀酸氧化并升高线粒体膜电位,协同促线粒体 ROS 产生,上调转录因子 HIF-1 $\alpha$  介导的促炎信号,引发炎症反应<sup>[12]</sup>。这些结果表明,琥珀酸是促线粒体 ROS 产生的重要代谢中间体,在缺血组织灌注损伤以及炎症巨噬细胞激活过程中起着非常重要的作用。

线粒体 ROS 在 As 的发展中至关重要,过度的 ROS 积累导致氧化应激、低密度脂蛋白氧化、DNA 损伤和炎症反应,从而导致血管内皮功能障碍、血管平滑肌细胞表型转变以及 As 斑块形成<sup>[13-14]</sup>。线粒体 ROS 清除剂可以减少自由基的形成而不影响线粒体氧化磷酸化,如线粒体 ROS 清除剂 MitoQ 虽然对代谢综合征小鼠中斑块面积无明显影响,但明显抑制斑块内巨噬细胞蓄积<sup>[15]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>证实清除 ROS 的纳米粒子通过消除过量的细胞内 ROS,抑制 ROS 介导的巨噬细胞源性以及血管平滑肌细胞源性的泡沫细胞形成、炎症反应以及细胞凋亡,显著抑制 As 病变的进展。这些结果表明减少琥珀酸的细胞内蓄积,从而抑制 ROS 的产生,将可能是防治 As 的新策略和靶点。

### 3.2 琥珀酸与血管内皮细胞活化

血管内皮细胞排列于血管内表面,直接与血液接触,在调节血管收缩或舒张、血管稳态、血管重塑、止血和血栓形成、细胞黏附、平滑肌细胞增殖以

及血管炎症中起着重要作用。在静息状态下,血管内皮细胞沿血流方向呈鹅卵石或铺路石状排列。在感染或组织损伤的情况下,血管内皮细胞形态和功能发生改变,即活化。血管内皮细胞活化是 As 发生发展的关键环节<sup>[17-19]</sup>。

近来的研究表明,琥珀酸诱导血管内皮细胞活化以及炎症因子的释放。章舒蕾等<sup>[19]</sup>发现琥珀酸通过氧化代谢途径上调 ROS 生成,进而促进人脐静脉血管内皮细胞焦亡。焦亡是细胞炎症程序性死亡,参与 As 的发展进程<sup>[20-21]</sup>。Chen 等<sup>[22]</sup>发现低剪切应力下调 TET2 表达,抑制组蛋白脱乙酰酶 2 的募集,进而上调线粒体呼吸复合物 II 琥珀酸脱氢酶复合亚基 B(succinate dehydrogenase B, SDHB)的表达和活性,介导线粒体损伤并增加 ROS 的产生,进而介导低剪切应力诱导的血管内皮细胞焦亡。Wu 等<sup>[23]</sup>发现肠道菌群代谢物氧化三甲胺促高脂饮食载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠 As 病变,上调 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血管内皮细胞以及人脐静脉内皮细胞 SDHB 介导的 ROS 产生,促血管内皮细胞焦亡以及 As 进展。但 Zhang 等<sup>[24]</sup>发现 GPR91 在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中表达下调,ox-LDL 通过下调 miR-758 抑制 GPR91 及其下游组分的表达从而促进血管内皮细胞的损伤。因此,琥珀酸/GPR91 与血管内皮细胞损伤间的关系还有待于进一步探索和深入研究。

### 3.3 琥珀酸与巨噬细胞极化

在 As 发生发展进程中,循环血液中的单核细胞跨内皮迁移至内膜下,分化为巨噬细胞,吞噬氧化脂质如氧化型低密度脂蛋白,形成巨噬细胞源性泡沫细胞。巨噬细胞是 As 斑块中的主要免疫细胞,参与 As 病变的进展,决定 As 病变组织的大小、组成和稳定性。

巨噬细胞是一种异质的、可塑的免疫细胞群,能够通过“极化”过程改变其功能特征,在机体稳态和免疫反应中具有重要的生物学功能。巨噬细胞极化指巨噬细胞对来自局部微环境的刺激做出反应并获得特定功能表型的过程。基于细胞表面基因表达谱以及代谢特征的差异,巨噬细胞分为促炎型巨噬细胞(M1 型)和抗炎型巨噬细胞(M2 型)。M1 型巨噬细胞分泌促炎细胞因子,激活内皮细胞,并诱导其他免疫细胞募集到炎症组织中,启动和维持炎症反应;M2 巨噬细胞吞噬凋亡细胞,促胶原沉积以及抗炎介质释放,促进炎症消退。As 病变微环境中的脂质、细胞因子、趋化因子和其他分子调节巨噬细胞表型。

巨噬细胞炎症状态受其代谢状态调节,为细胞

提供能量的两种主要代谢途径包括无氧糖酵解和有氧氧化磷酸化,其中氧化磷酸化其 ATP 生成效率远高于糖酵解。两种代谢途径之间的转换主要取决于氧,在有氧环境下,无氧糖酵解被抑制,氧化磷酸化增强。早在 1986 年,Newsholme 等<sup>[25]</sup>发现炎症小鼠巨噬细胞糖酵解增强,同时己糖激酶活性增加。在 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor-4, TLR-4) 激活的巨噬细胞中,来自脂多糖受体 TLR-4 的信号诱导巨噬细胞从氧化代谢转变为糖酵解代谢。研究表明,脂多糖促谷氨酰胺分解产生谷氨酸,谷氨酸通过三羧酸循环转化为琥珀酸,诱导巨噬细胞发生代谢重编程,氧化磷酸化水平降低,ATP 来源从氧化磷酸化转变为糖酵解。

Palmier 等<sup>[26]</sup>发现抑制谷氨酰胺合成酶活性的细胞内谷氨酰胺减少,琥珀酸增加,M2 型巨噬细胞转化为 M1 型。过量的琥珀酸稳定并活化 HIF-1 $\alpha$ ,进而激活糖酵解基因的转录,从而维持 M1 巨噬细胞的糖酵解代谢。Koenis 等<sup>[27]</sup>发现核受体 Nur77 是巨噬细胞中促炎代谢调控的关键上游转录调节因子,骨髓细胞缺失 Nur77 促 As 的发展并导致血液中琥珀酸水平增加。Nur77 缺失的巨噬细胞以不依赖谷氨酰胺的方式,响应炎症刺激并导致琥珀酸的积蓄,并以 SDH 依赖性方式产生大量的一氧化氮和促炎细胞因子。这些结果表明,琥珀酸促巨噬细胞 M1 型极化,进而促 As 病变的进展。

#### 4 结论与展望

As 的病理生理机制涉及内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞表型转变和巨噬细胞活化,最终导致血管壁纤维化。大量证据表明琥珀酸促血管内皮细胞损伤以及巨噬细胞极化,但关于琥珀酸与血管平滑肌细胞表型转变及管壁纤维化间的关系目前尚不清楚。Le 等<sup>[28]</sup>发现琥珀酸通过促进肝星状细胞的活化、增殖和迁移,并抑制其凋亡来诱导肝纤维化,FGF-21 以及二甲双胍通过抑制琥珀酸-GPR91 通路减少肝星状细胞  $\alpha$ -SMA 的产生,抑制肝纤维化。Wang 等<sup>[29]</sup>发现琥珀酸在纤维化肺组织和肌成纤维细胞中大量蓄积,活化 HIF-1 $\alpha$ ,上调成纤维细胞的糖酵解并下调脂肪酸氧化,从而促进肺纤维化的发展。Henderson 等<sup>[30]</sup>发现 TGF- $\alpha$ 1 通过激活糖酵解,增强琥珀酸的产生,促进胶原蛋白的表达,从而诱导皮肤细胞的纤维化。这些结果表明琥珀酸可能参与血管平滑肌细胞的表型转变以及血管壁的纤维化,但其具体作用和机制尚有待于证实

和探讨。

#### [参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2020 编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究,2021,19(7):582-590.
- [2] AENGEVAEREN V L, MOSTERD A, SHARMA S, et al. Exercise and coronary atherosclerosis: observations, explanations, relevance, and clinical management[J]. *Circulation*, 2020, 141(16): 1338-1350.
- [3] MOUTON A J, LI X, HALL M E, et al. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation[J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): 789-806.
- [4] FREMDER M, KIM S W, KHAMAYSI A, et al. A transepithelial pathway delivers succinate to macrophages, thus perpetuating their pro-inflammatory metabolic state [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(6): 109521.
- [5] LU Y T, LI L Z, YANG Y L, et al. Succinate induces aberrant mitochondrial fission in cardiomyocytes through GPR91 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 672.
- [6] MA P, WANG Z, WANG Y, et al. Integration of metabolomics and transcriptomics reveals ketone body and lipid metabolism disturbance related to ER stress in the liver [J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(8): 3875-3888.
- [7] OSUNA-PRIETO F J, MARTINEZ-TELLEZ B, ORTIZ-ALVAREZ L, et al. Elevated plasma succinate levels are linked to higher cardiovascular disease risk factors in young adults[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 151.
- [8] LIU B, LI J, LIN X, et al. The metabolic changes in the hippocampus of an atherosclerotic rat model and the regulation of aerobic training[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(6): 1017-1034.
- [9] CHOUGHANI E T, PELL V R, GAUDE E A, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431.
- [10] MURPHY M P, LAJ O. Krebs cycle reimagined: the emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers[J]. *Cell*, 2018, 174(4): 780-784.
- [11] MARTIN J L, COSTA A, GRUSZCZYK A V, et al. Succinate accumulation drives ischaemia-reperfusion injury during organ transplantation[J]. *Nat Metab*, 2019, 1: 966-974.
- [12] MILLS E L, KELLY B, LOGAN A, et al. Repurposing mitochondria from ATP production to ROS generation drives a pro-inflammatory phenotype in macrophages that depends on succinate oxidation by complex II[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 457-470.

- [13] BURTENSHAW D, KITCHING M, REDMOND E M, et al. Reactive oxygen species (ROS), intimal thickening, and subclinical atherosclerotic disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 89.
- [14] MARCHIO P, GUERRA-OJEDA S, VILA J M, et al. Targeting early atherosclerosis; a focus on oxidative stress and inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8563845.
- [15] MERCER J R, YU E, FIGG N, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ decreases features of the metabolic syndrome in ATM<sup>+/-</sup>/ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(5): 841-849.
- [16] WANG Y, LI L, ZHAO W, et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 8943-8960.
- [17] LECCE L, XU Y, V'GANGULA B, et al. Histone deacetylase 9 promotes endothelial-mesenchymal transition and an unfavorable atherosclerotic plaque phenotype[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(15): e131178.
- [18] SUN H J, WU Z Y, NIE X W, et al. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases; the Link between inflammation and Hydrogen sulfide[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1568.
- [19] 章舒蕾, 梁亚敏, 罗涪方, 等. 琥珀酸通过活性氧途径诱导人脐静脉内皮细胞焦亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 42-47.
- [20] HE B, NIE Q, WANG F, et al. Role of pyroptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 7159-7175.
- [21] 曹朝晖, 吴颢, 胡小波. 细胞焦亡参与动脉粥样硬化形成的分子机制新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(7): 560-565.
- [22] CHEN J, ZHANG J, WU J, et al. Low shear stress induced vascular endothelial cell pyroptosis by TET2/SDHB/ROS pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 582-591.
- [23] WU P, CHEN J N, CHEN J J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes ApoE<sup>-/-</sup> mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6582-6591.
- [24] ZHANG H, ZHENG J, LIN J, et al. miR-758 mediates oxLDL-dependent vascular endothelial cell damage by suppressing the succinate receptor SUCNR1[J]. *Gene*, 2018, 663: 1-8.
- [25] NEWSHOLME P, CURI R, GORDON S, et al. Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages [J]. *Biochem J*, 1986, 239(1): 121-125.
- [26] PALMIER E M, MENGA A, MARTIN-PEREZ R, et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1654-1666.
- [27] KOENIS D S, MEDZIKOVIC L, VAN LOENEN P B, et al. Nuclear receptor Nur77 limits the macrophage inflammatory response through transcriptional reprogramming of mitochondrial metabolism[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(8): 2127-2140. e7.
- [28] LE C T, NGUYEN G, PARK S Y, et al. LY2405319, an analog of fibroblast growth factor 21 ameliorates  $\alpha$ -smooth muscle actin production through inhibition of the succinate-G-protein couple receptor 91 (GPR91) pathway in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192146.
- [29] WANG Z, CHEN L, HUANG Y, et al. Pharmaceutical targeting of succinate dehydrogenase in fibroblasts controls bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102082.
- [30] HENDERSON J, DUFFY L, STRATTON R, et al. Metabolic reprogramming of glycolysis and glutamine metabolism are key events in myofibroblast transition in systemic sclerosis pathogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 14026-14038.

(此文编辑 秦旭平)