

本文引用: 贺 喆, 危当恒, 唐惠芳. 琥珀酸与代谢性疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(5): 454-460.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-05-0454-07

琥珀酸与代谢性疾病的研究进展

贺 喆^{1,2,3,4}, 危当恒², 唐惠芳^{1,3,4}

(1. 南华大学附属第一医院心内科, 2. 南华大学心血管疾病研究所, 3. 湖南省心肌损伤临床医学研究中心, 4. 南华大学附属第一医院心血管疾病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 琥珀酸; 代谢性疾病; 肠道菌群; 代谢调节剂

[摘要] 琥珀酸是细胞线粒体三羧酸循环的中心代谢产物, 同时也是肠道菌群重要的代谢产物。大量证据表明琥珀酸以“信号分子”的方式参与代谢性疾病的发生、发展以及转归。肥胖、非酒精性肝炎、2 型糖尿病、代谢性心血管疾病与代谢稳态失衡密切相关, 本文综述了琥珀酸与这 4 种代谢性疾病之间的关系及其作用机制, 以期对代谢性疾病的预防和治疗提供新的思路和策略。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The advanced research of succinate in metabolic diseases

HE Zhe^{1,2,3,4}, WEI Dangheng², TANG Huifang^{1,3,4}

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Institute of Cardiovascular Diseases, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Clinical Research Center for Myocardial Injury in Hunan Province, Hengyang, Hunan 421001, China; 4. Institute of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] succinate; metabolic diseases; intestinal flora; metabolic regulator

[ABSTRACT] Succinate is the central metabolite of the mitochondrial tricarboxylic acid cycle and an important metabolite of the intestinal flora. Recent studies have showed that succinate involved in the occurrence, development and outcome of metabolic diseases via “signal molecules”. Obesity, non-alcoholic hepatitis, type 2 diabetes mellitus and metabolic cardiovascular disease are closely related to metabolic homeostasis. This article reviews the relationship between succinate and these four metabolic diseases, and its underlying mechanisms, which might benefit to provide new ideas and strategies for the prevention and treatment of metabolic diseases.

随着人们生活水平的提高、生活方式的改变, 代谢性疾病的患病率逐年升高, 给家庭以及社会带来严重的经济及精神负担。研究发现, 琥珀酸(succinate)是宿主和肠道菌群相互作用产生的一种多功能信号代谢物, 通过与其特异性受体 1(succinate receptor 1, SUCNR1)结合发挥类似于激素和信号分子的作用^[1], 影响肥胖、非酒精性肝炎、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、心血管疾病等代谢

性疾病的发生与发展^[2-5](图 1)。本文通过综述琥珀酸与这些代谢性疾病的最新研究进展, 以期对代谢性疾病的有效防治提供新的策略和思路。

1 琥珀酸的来源及其转运

1.1 琥珀酸的细胞线粒体代谢来源

琥珀酸是细胞线粒体三羧酸循环的中心代谢

[收稿日期] 2021-12-25

[修回日期] 2022-03-28

[基金项目] 湖南省技术创新引导计划-临床医疗技术创新引导项目(2018SK51603); 湖南省卫健委项目(B2019122); 湖南省卫健委重点指导课题(20201920); 湖南省科技创新重点工程项目(2020SK1013-2); 湖南创新型省份建设专项经费(2020SK4008); 衡阳市科技局新冠肺炎防治基础研究专项项目(202010031573); 南华大学新冠肺炎疫情防控应急专项项目(2020-17)

[作者简介] 贺喆, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础, E-mail 为 1012844224@qq.com。通信作者唐惠芳, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心力衰竭和心律失常的发病机制, E-mail 为 tanghuifang999@163.com。

产物,在琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的作用下脱氧生成延胡索酸。当SDH活性降低时,琥珀酸会在线粒体中积蓄^[6-7]。此外,三羧酸循环的前体代谢途径,如:谷氨酰胺依赖性回补反应和 γ -氨基丁酸等代谢通路也增加胞质内线粒体琥珀酸含量^[7]。胞质中琥珀酸盐与蛋白质琥珀酰化修饰、缺氧诱导因子稳定、促炎程序激活及表观遗传调节、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产

生等生物学过程直接相关^[8]。胞外的琥珀酸与细胞膜上SUCNR1结合后,以细胞类型依赖性方式调节细胞的生物学行为及适应性反应^[8],T2DM、肥胖等慢性炎症性疾病其胞外琥珀酸明显增加^[2,9-13](表1)。近年来的研究表明,SUCNR1不仅在免疫系统中高表达,而且在脂肪、肝脏、肠道等主要代谢器官中丰富表达^[14],被认为是连接免疫与代谢的功能分子。

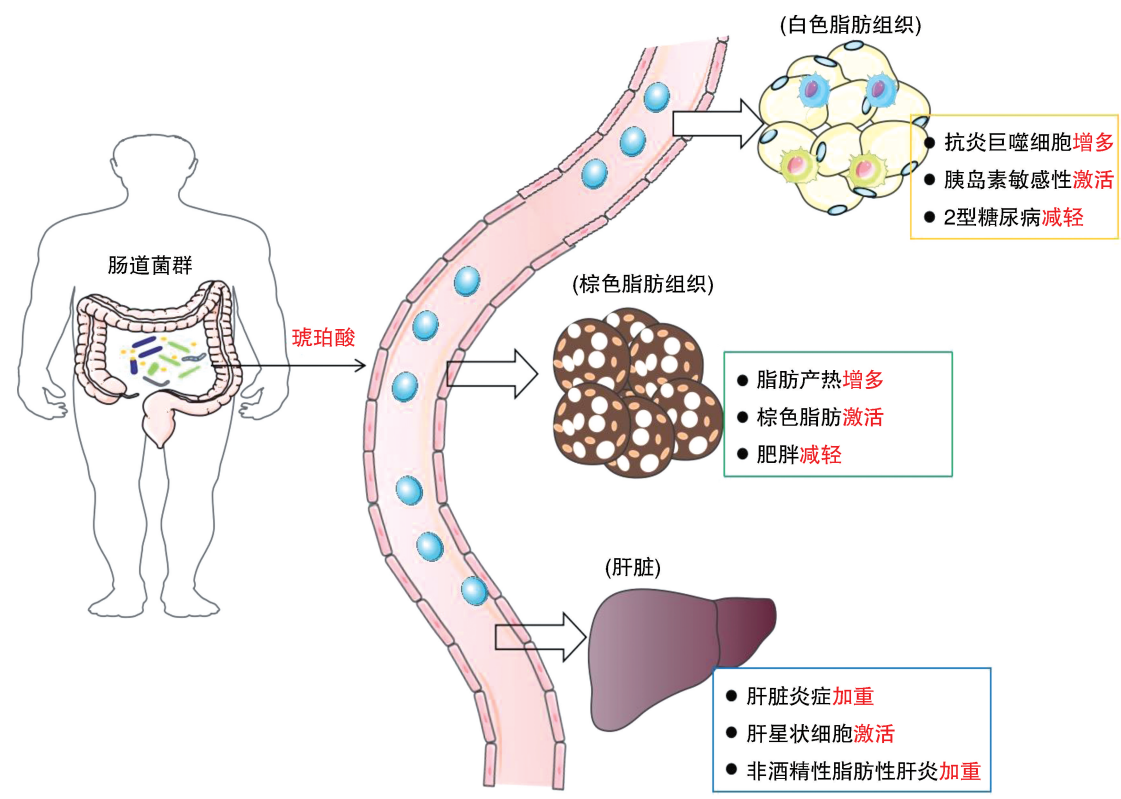


图 1. 肠道来源的琥珀酸在肥胖、T2DM、NASH 中的代谢调控作用

Figure 1. The metabolic regulation of microbiota-derived succinate in obesity, T2DM and NASH

表 1. 琥珀酸与代谢性疾病的临床研究

Table 1. Clinical studies on succinate and metabolic disease

代谢性疾病	队列	琥珀酸水平	结论	参考文献
肥胖	队列 1:45 例接受代谢性手术的病态肥胖和 T2DM 患者 队列 2:13 例接受胃旁路的肥胖患者	术后循环琥珀酸水平下降;进食刺激后琥珀酸水平升高	肥胖和 T2DM 患者进食刺激的琥珀酸反应在代谢手术后恢复	[9]
	队列 1:91 名西班牙肥胖受试者 队列 2:17 名接受益生菌治疗的肥胖患者	肥胖患者循环琥珀酸水平升高;接受益生菌治疗的肥胖患者循环琥珀酸水平降低	肥胖患者的循环琥珀酸水平升高,并与更糟糕的代谢状况有关;肠道微生物群组成与循环琥珀酸水平有关	[2]
	2 248 名健康中年人	内脏脂肪较高的人群循环琥珀酸水平降低	琥珀酸在能量代谢中有重要作用	[11]

续表

代谢性疾病	队列	琥珀酸水平	结论	参考文献
T2DM	队列 1:45 例接受代谢性手术的病态肥胖和 T2DM 患者 队列 2:88 例进行回访的肥胖患者	术后循环琥珀酸水平下降	血清琥珀酸是肥胖患者减重手术后糖尿病缓解的独立预测因子	[10]
NASH	12 名 NASH 患者	NASH 患者肠道琥珀酸水平升高	肠道微生物来源的琥珀酸与肝纤维化正相关	[12]
心血管疾病	100 名经过运动的 18 ~ 25 岁的受试者	代谢非健康年轻人群的血清琥珀酸水平升高	循环琥珀酸与心血管风险因素如高血压、C 反应蛋白及内脏脂肪呈正相关	[13]

1.2 琥珀酸的肠道菌群代谢来源

肠道微生物代谢食物和营养物质,并产生可被宿主吸收的代谢产物。琥珀酸是部分细菌的代谢终产物,以往认为琥珀酸只是微生物合成丙酸的关键中间体,其作用一直未被重视。在小鼠的肠腔和粪便中,琥珀酸浓度通常在 1 ~ 3 mmol/L 之间,无菌小鼠的肠腔中几乎检测不到琥珀酸,提示肠道微生物菌群是肠腔内琥珀酸最主要的来源^[15]。研究表明,一些初级发酵菌种,包括琥珀酸菌、琥珀酸曼海米菌、琥珀酸放线菌和琥珀厌氧螺旋菌,能够产生琥珀酸,而属于厚壁菌门的人类结肠菌,如琥珀酸短弧杆菌,则将琥珀酸转化为丙酮酸^[16](表 2)。抗生素及肠道炎症引起肠道微生物紊乱,导致肠道分泌琥珀酸的菌群增加,而消耗琥珀酸的菌群减少,最终导致琥珀酸在肠腔蓄积^[16]。肥胖患者及克罗恩患者产琥珀酸菌群与消耗琥珀酸菌群的比例发生明显改变,并且血液及肠道琥珀酸水平均显著升高,提示血液琥珀酸水平可能与肠道微生物的组成和肠腔的通透性密切相关^[2,17]。近来的研究表明,产琥珀酸的肠道菌如普雷沃氏菌和 Akk 菌改善宿主能量代谢和葡萄糖代谢,并且可能是未来益生菌治疗代谢性疾病的代表性菌群,表明肠道来源的琥珀酸可能在肥胖等代谢紊乱相关疾病的发生、发展过程中起着重要作用。

2 琥珀酸的胞内和胞外转运

琥珀酸的胞内和胞外转运对其发挥信号分子的功能至关重要。琥珀酸是一种极性、带负电的小分子,需要特定的膜载体转运才能通过细胞膜。研究表明,琥珀酸的跨膜转运受到多个转运系统调控:线粒体中的琥珀酸从外排到细胞质依赖于线粒体二羧酸载体(属于溶质载体家族)以及外膜的电

压依赖性阴离子通道^[18];细胞质中的琥珀酸通过有机阴离子/二羧酸转运体和单羧酸转运体释放到细胞外;细胞外的琥珀酸也可以被钠依赖的二羧酸转运体摄取和回收^[19]。

表 2. 琥珀酸产生菌和琥珀酸消耗菌
Table 2. Succinate-producing bacteria and succinate-consuming bacteria

菌群种类	所属科	所属门
琥珀酸产生菌		
丙酸杆菌	丙酸菌	放线菌
谢曼(氏)丙酸杆菌	丙酸菌	放线菌
脆弱拟杆菌	类杆菌科	拟杆菌
普通拟杆菌	类杆菌科	拟杆菌
普雷沃氏菌	普氏菌科	拟杆菌
分枝副拟杆菌	普氏菌科	拟杆菌
远端拟杆菌	赤霉科	拟杆菌
白毛杆菌	毛螺菌科	硬壁菌门
麻风杆菌	疣微菌科	硬壁菌门
白色瘤胃球菌	疣微菌科	硬壁菌门
弗氏柠檬酸菌	肠杆菌科	变形菌
溶糊精琥珀酸弧菌	螺旋弧菌	变形菌
黏液性阿克曼氏菌	弧菌科	疣微
琥珀酸消耗菌		
多形拟杆菌	类杆菌科	拟杆菌
粪拟杆菌	天冬氨酸球菌	硬壁菌门
布氏瘤胃球菌	疣微菌科	硬壁菌门
罗伊氏菌	韦荣球菌科	硬壁菌门
噬琥珀酸析菌	韦荣球菌科	硬壁菌门
极小韦永氏球菌	韦荣球菌科	硬壁菌门

3 琥珀酸与代谢性疾病

3.1 琥珀酸与肥胖

肥胖与慢性低度性炎症相关,肥胖人群血液琥

琥珀酸水平增加^[2,9],减重干预后血液琥珀酸的水平降低^[9-10],表明琥珀酸可能与肥胖的发生、发展过程密切相关。

3.1.1 琥珀酸通过激活产热脂肪抵抗肥胖 人类脂肪组织分为储存能量的白色脂肪组织和消耗能量的棕色脂肪组织。近来研究发现,在寒冷刺激或 β 肾上腺素受体激动剂处理后,小鼠皮下白色脂肪组织中出现散在的棕色样脂肪细胞,称之为“米色脂肪”。米色和棕色脂肪细胞内含有大量线粒体,通过呼吸链将化学能转化为热能,活化棕色脂肪和米色脂肪对防治肥胖具有重要意义。琥珀酸是棕色脂肪主要的代谢产物,且寒冷促棕色脂肪细胞中琥珀酸蓄积^[14,20]。有意思的是,琥珀酸并非通过经典的 β 3肾上腺素受体途径促进产热,而是通过SDH介导的氧化还原通路途径增加线粒体呼吸链的活性来促进能量消耗^[21]。除了直接激活产热脂肪增加能量消耗外,琥珀酸还能通过诱导脂肪前体细胞向米色脂肪细胞分化发挥改善肥胖的作用^[22]。一项2 248名的人群队列研究显示血清琥珀酸水平与体脂含量显著负相关^[11]。这些结果表明琥珀酸可能是促进能量消耗、抵抗肥胖重要的代谢中间体。

琥珀酸除了调控棕色/米色脂肪产热以外,还能够与SUCNR1结合促进白色脂肪细胞中脂质分解^[22-23]。McCreath等^[23]研究发现,普通饮食的SUCNR1^{-/-}小鼠体质质量较轻,白色脂肪组织含量较少;SUCNR1^{-/-}小鼠高脂饮食的早期阶段并不发生肥胖,但在高脂饮食的后期,其体质质量与野生型小鼠几乎相当,但白色脂肪含量更高,表明SUCNR1介导的体质质量效应与白色脂肪脂解相关。然而这一结果与“琥珀酸促进脂肪燃烧抵抗肥胖发生”相悖^[20-21],未来需要构建白色脂肪SUCNR1基因特异性敲除的小鼠模型来进一步确定琥珀酸在白色脂肪代谢以及肥胖中的作用。

3.1.2 琥珀酸通过介导“肠-脑”对话调节能量摄入抵抗肥胖 肠道菌群及其代谢产物可通过直接(迷走神经途径)或间接(免疫内分泌)方式作用于大脑,从而调节宿主的食欲及能量代谢。Wang等^[24]发现肠道菌群远端拟杆菌通过分泌琥珀酸激活肠道1,6二磷酸果糖酶-6-磷酸葡萄糖信号通路,降低宿主食欲、抵抗肥胖、减轻肥胖相关的胰岛素抵抗和肝脂肪变性,这一现象与肠道糖异生(intestinal gluconeogenesis,IGN)反应增强有关。IGN是指通过门静脉葡萄糖感受器激活肠脑神经回路来控制食物摄入,维持血糖稳定,增加全身胰岛素敏感性,是

机体肠道在能量过剩时重要的代谢保护机制^[25-26]。这些研究表明,肠道菌群来源的琥珀酸可通过增强肠道的IGN反应介导“肠-脑”对话,从而调节能量代谢。

3.2 琥珀酸对非酒精性肝炎的调控作用

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)的发病率高。肝脏炎症促进肝纤维化是NAFLD进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)的一个重要特征,缓解肝脏炎症能阻止NAFLD进展到NASH。研究表明,琥珀酸通过促炎途径加剧NASH的发生,且与晚期NAFLD患者肝纤维化呈正相关^[12]。

3.2.1 肝细胞来源的琥珀酸以旁分泌方式作用于肝星状细胞促NASH进展 SUCNR1曾被认为是一种孤儿受体,直到2004年,He等证实琥珀酸是SUCNR1的特异性内源性配体。在生理状态下,循环系统中琥珀酸水平较低,不足以激活SUCNR1;然而在NASH状态下,脂毒性及氧化应激等因素导致线粒体SDH活性下降,肝细胞中琥珀酸积蓄^[27-28]。肝细胞将过多的琥珀酸释放到胞外,以旁分泌的方式作用于肝星状细胞(hepatic stellate cells,HSC)。当琥珀酸与HSC表面的SUCNR1结合时,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路和核因子 κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)炎症通路,促HSC活化以及炎症因子释放^[27]。研究证实,沉默信息调节因子2相关酶类3(silent mating-type information regulation 2 homolog 3,SIRT3)的激动剂及成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor-21,FGF-21)的类似物通过抑制琥珀酸/SUCNR1通路改善NASH小鼠症状^[29]。表明激活HSC琥珀酸/SUCNR1信号可驱动NASH的发展,靶向琥珀酸/SUCNR1通路可能为NASH的临床治疗提供新的策略。

3.2.2 琥珀酸通过介导“脂肪-肝脏”对话促NASH进展 解偶联蛋白1(uncoupling protein 1,UCP1)为质子转运通道,可解除线粒体内膜两侧的质子浓度梯度,将氧化磷酸化与ATP生成解偶联,导致氧化磷酸化产生的能量只能以热量的形式消耗^[30]。最近的研究表明,UCP1阳性的棕色脂肪细胞能摄取、利用细胞外琥珀酸;UCP1^{-/-}棕色脂肪对循环系统中琥珀酸的摄取能力降低,导致肝细胞外琥珀酸浓度升高,进而激活肝脏琥珀酸/SUCNR1信号通路,促进肝脏炎症和纤维化^[31]。这些结果表明琥珀酸通过“脂肪-肝脏”途径调节NASH过程,阐明了该生物学过程将可能为NASH的治疗提供新的方向和

策略。

3.3 琥珀酸与 2 型糖尿病

T2DM 是一种以慢性高血糖症为特征的代谢异常的疾病,胰岛素抵抗和血糖调节失衡是 T2DM 发生、发展的重要病理环节。研究发现,琥珀酸可通过改善外周组织的胰岛素抵抗,减少肝脏的糖原输出,改善 T2DM^[32-33]。

3.3.1 激活脂肪组织巨噬细胞内琥珀酸/SUCNR1 通路改善胰岛素敏感性 脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATM)的活化与 T2DM 的发生发展过程密切相关。活化的巨噬细胞释放炎症细胞因子诱导炎症反应,引发胰岛素抵抗。研究发现,全身性敲除 SUCNR1 基因明显降低脂肪组织炎症因子的表达和免疫细胞的浸润^[34]。然而,条件性敲除小鼠单核细胞 SUCNR1 基因则加重肥胖介导的脂肪组织炎症和巨噬细胞浸润;激活 SUCNR1 可诱导巨噬细胞向具有抗炎特性的 M2 型转化^[35],这一看似矛盾的现象提示琥珀酸的代谢调节作用与细胞类型相关^[36]。

3.3.2 琥珀酸通过介导“肠-肝”对话减少肝糖原的分解 肝脏是调节体内葡萄糖稳态的一个主要靶器官,平衡肝糖原的储存和分解以及糖异生对于血糖控制非常重要,葡萄糖稳态失衡导致 T2DM^[35]。肝葡萄糖生成(hepatic glucose production, HGP)包括肝糖原的分解和糖异生, T2DM 患者 HGP 增加主要与糖异生增强相关^[3]。研究发现,补充膳食纤维的肥胖小鼠肠道微生物产生大量琥珀酸^[32],琥珀酸降低肝脏糖异生的关键酶葡萄糖 6 磷酸酶的表达,减少 HGP 反应,表明琥珀酸通过介导“肠-肝”对话维持血糖稳态^[32]。但另一项研究发现,食源性肥胖小鼠肝细胞内琥珀酸的堆积可激活缺氧诱导因子,进而增加肝细胞内环磷酸腺苷的水平并促进糖原合成^[36]。这一矛盾的结果提示胞内线粒体来源的琥珀酸和肠道微生物来源的琥珀酸可能通过激活不同的信号通路发挥不同的代谢效应,这些不同来源的琥珀酸在肝细胞内的信号转导途径及其生物学作用有待于更加深入地研究和探讨。

3.4 琥珀酸与代谢性心血管疾病

代谢性心血管疾病主要指代谢异常与心血管损害之间有较为明确的因果关系,且排除了结构性心血管病、心律失常和心肌病等病因,其主要表现以冠心病、心脏性猝死、心力衰竭等为主要结局,干预代谢紊乱可有效改善预后的一种临床综合征。临床研究表明,琥珀酸与肥胖、高血糖、高血脂等代

谢性心血管疾病的危险因素密切相关^[13,37-38],而对啮齿类动物的研究表明,琥珀酸参与代谢性心血管疾病的发生、发展。

3.4.1 琥珀酸通过诱导血管内皮细胞焦亡促动脉粥样硬化发生 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是发生于大中型动脉的慢性、炎症性病理过程,涉及血管内皮细胞损伤及功能障碍、促炎细胞因子释放和泡沫细胞形成。细胞焦亡是近年来发现的一种新的炎性、细胞程序性死亡方式,通常表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,细胞内容物大量释放进而引起强烈的炎症反应。研究表明,血管内皮细胞焦亡促 As^[39]。在体和体外的研究表明,琥珀酸蓄积促内皮细胞 ROS 产生和焦亡,加重高脂饮食 ApoE^{-/-}小鼠 As 病变^[40-44]。但总体而言,关于琥珀酸与 As 间的关系尚不十分明确,未来需要更多的证据来确定琥珀酸在 As 发生发展中的作用及其调控机制。

3.4.2 琥珀酸通过促进肾素分泌诱导高血压发生 高血压是脑卒中和冠心病的最重要危险因素,被称为影响人类健康的“无形杀手”。过去几十年,我国高血压患病率一直呈上升且年轻化趋势。代谢紊乱是导致高血压患病率显著增加的重要原因。高琥珀酸血症增加高血压的风险^[45],其机制与琥珀酸对肾素-血管紧张素的正向调控有关。肾素-血管紧张素系统异常是高血压发生、发展的关键环节。研究表明,静脉注射琥珀酸可通过 SUCNR1 依赖的机制增加血浆肾素的浓度并导致血压升高^[46],然而,目前关于琥珀酸激活肾素-血管紧张素系统的分子机制尚未完成阐明。此外,氧化应激是高血压的重要病理生理学机制,琥珀酸可通过激活缺氧诱导因子 α 增加体内氧化应激水平,导致高血压^[47]。这些研究表明琥珀酸可能为高血压诊治的新靶点。

4 小 结

综上所述,琥珀酸在 T2DM、肥胖、NASH 及代谢性心血管疾病中起着重要的角色,并且可能作为“信号分子”组织及细胞特性介导器官间的对话,从而调节血糖、能量代谢和炎症反应(图 2)。然而,目前关于琥珀酸在代谢性疾病中的作用尚未完全阐明:①NAFLD 患者循环琥珀酸水平升高^[40],但琥珀酸是否影响早期脂肪肝? ②琥珀酸促进 NASH 的发生发展,但在肥胖和 T2DM 中发挥保护作用,这一看似矛盾的现象是否由于琥珀酸对代谢的调控作用具有细胞特异性? ③下丘脑是整合循环代谢信号

通路的关键部位,琥珀酸对下丘脑生理功能的影响如何? 深入探讨琥珀酸生物学功能、信号通路及其

调控机制,可能为未来代谢性疾病的有效治疗提供新的策略和靶点。

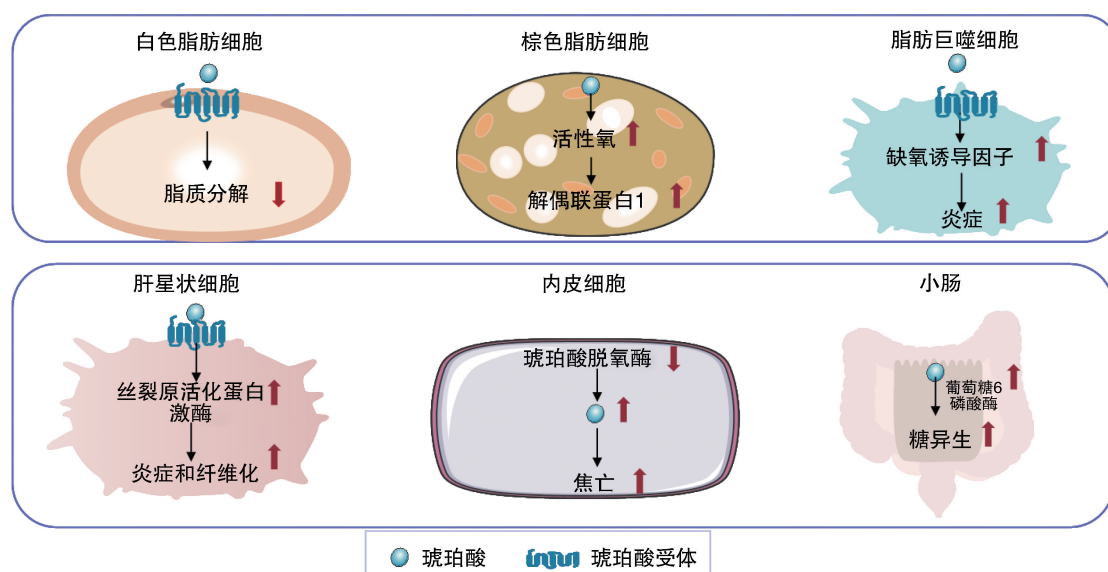


图 2. 胞质琥珀酸(胞内途径)和胞外琥珀酸通过 SUCNR1 途径的代谢功能

Figure 2. The metabolic functions of cytosolic succinate (intracellular pathway) and extracellular succinate via SUCNR1 pathway

[参考文献]

- [1] VAN DIEPEN J A, ROBBEN J H, GJ H, et al. SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(7): 1304-1313.
- [2] SERENA C, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, KEIRAN N, et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota[J]. *ISME J*, 2018, 12(7): 1642-1657.
- [3] 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.
- [4] MACIAS-CEJA D C, ORTIZ-MASIÁ D, SALVADOR P, et al. Succinate receptor mediates intestinal inflammation and fibrosis[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(1): 178-187.
- [5] NGUYEN G, PARK S Y, LE C T, et al. Metformin ameliorates activation of hepatic stellate cells and hepatic fibrosis by succinate and GPR91 inhibition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(4): 2649-2656.
- [6] DALLA POZZA E, DANDO I, PACCHIANA R, et al. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 4-14.
- [7] 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.
- [8] KRZAK G, WILLIS C M, SMITH J A, et al. Succinate receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(1): 45-58.
- [9] ASTIARRAGA B, MARTÍNEZ L, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, et al. Impaired succinate response to a mixed meal in obesity and type 2 diabetes is normalized after metabolic surgery[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10): 2581-2587.
- [10] CEPERUELO-MALLAFRÉ V, LLAURADÓ G, KEIRAN N, et al. Preoperative circulating succinate levels as a biomarker for diabetes remission after bariatric surgery[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(10): 1956-1965.
- [11] VASAN S K, NOORDAM R, GOWRI M S, et al. The proposed systemic thermogenic metabolites succinate and 12,13-diHOME are inversely associated with adiposity and related metabolic traits: evidence from a large human cross-sectional study[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(11): 2079-2087.
- [12] LOOMBA R, SEGURITAN V, LI W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 607.
- [13] 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.
- [14] FERNÁNDEZ-VELEDO S, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, VENDRELL J. Rethinking succinate: an unexpected hormone-like metabolite in energy homeostasis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(9): 680-692.
- [15] CONNORS J, DAWE N, VAN LIMBERGEN J. The role of succinate in the regulation of intestinal inflammation[J]. *Nutrients*, 2018, 11(1): 25.
- [16] FERNÁNDEZ-VELEDO S, VENDRELL J. Gut microbiota-derived succinate: friend or foe in human metabolic diseases[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 439-447.

- [17] MORGAN X C, TICKLE T L, SOKOL H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment[J]. *Genome Biol*, 2012, 13(9): R79.
- [18] NIGAM S K. The SLC22 transporter family: a paradigm for the impact of drug transporters on metabolic pathways, signaling, and disease[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 663-687.
- [19] KOEPESELL H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2): 413-435.
- [20] MILLS E L, PIERCE K A, JEDRYCHOWSKI M P, et al. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis[J]. *Nature*, 2018, 560(7716): 102-106.
- [21] LIU X, CHEN Y, ZHAO L, et al. Dietary succinate supplementation to maternal mice improves fetal brown adipose tissue development and thermogenesis of female offspring[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 100: 108908.
- [22] LIU K, LIN L, LI Q, et al. Scd1 controls de novo beige fat biogenesis through succinate-dependent regulation of mitochondrial complex II[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(5): 2462-2472.
- [23] MCCREATH K J, ESPADA S, GÁLVEZ B G, et al. Targeted disruption of the SUCNR1 metabolic receptor leads to dichotomous effects on obesity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(4): 1154-1167.
- [24] WANG K, LIAO M, ZHOU N, et al. Parabacteroides distasonis alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1): 222-235.
- [25] VILY-PETIT J, SOTY-ROCA M, SILVA M, et al. Intestinal gluconeogenesis prevents obesity-linked liver steatosis and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2193-2202.
- [26] DE VADDER F, MITHIEUX G. Gut-brain signaling in energy homeostasis: the unexpected role of microbiota-derived succinate[J]. *J Endocrinol*, 2018, 236(2): R105-R108.
- [27] LIU X J, XIE L, DU K, et al. Succinate-GPR-91 receptor signaling is responsible for nonalcoholic steatohepatitis-associated fibrosis: effects of DHA supplementation[J]. *Liver Int*, 2020, 40(4): 830-843.
- [28] CHO E H. Succinate as a regulator of hepatic stellate cells in liver fibrosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 455.
- [28] LIANG C, LI J, TIAN B, et al. Foresight regarding drug candidates acting on the succinate-GPR91 signalling pathway for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112298.
- [29] DLASKOVÁ A, CLARKE K J, ROONEY M F, et al. The use of reactive oxygen species production by succinate-driven reverse electron flow as an index of complex I activity in isolated brown adipose tissue mitochondria[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2310: 247-258.
- [30] MILLS E L, HARMON C, JEDRYCHOWSKI M P, et al. UCPI governs liver extracellular succinate and inflammatory pathogenesis[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(5): 604-617.
- [31] KEIRAN N, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, CALVO E, et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(5): 581-592.
- [32] DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, ZITOUN C, et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 151-157.
- [33] VAN DIEPEN J A, ROBBEN J H, HOOVELD G J, et al. SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(7): 1304-1313.
- [34] WINTHER S, TRAUENSEN M, SCHWARTZ T W. Protective succinate-SUCNR1 metabolic stress signaling gone bad[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(7): 1276-1278.
- [35] SHARABI K, TAVARES C D, RINES A K, et al. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production[J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 46: 21-33.
- [36] XIAO N, LOU M D, LU Y T, et al. Ginsenoside Rg5 attenuates hepatic glucagon response via suppression of succinate-associated HIF-1 α induction in HFD-fed mice[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6): 1084-109.
- [37] SADAGOPAN N, LI W, ROBERDS S L, et al. Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease[J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(11): 1209-1215.
- [38] CUI H, CHEN Y, LI K, et al. Untargeted metabolomics identifies succinate as a biomarker and therapeutic target in aortic aneurysm and dissection[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4373-4385.
- [40] 章舒蕾, 梁亚敏, 罗滂方, 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.
- [41] PELL V R, CHOUCANI E T, FREZZA C, et al. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(2): 134-141.
- [42] AGARWAL M, HOW L, CHATTOPADHYAY S, et al. Leg weakness and paraesthesia provide a clue to sudden death due to aortic dissection[J]. *Lancet*, 2021, 397(1269): 128.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] SADAGOPAN N, LI W, ROBERDS S L, et al. Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease[J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(11): 1209-1215.
- [46] KHAMAYSI A, ANBTAWEE-JOMAA S, FREMDER M, et al. Systemic succinate homeostasis and local succinate signaling affect blood pressure and modify risks for calcium oxalate lithogenesis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(3): 381-392.
- [47] CHOUCANI 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.

(此文编辑 文玉珊)