

DOI: 10.13376/j.cbls/2023124

文章编号: 1004-0374(2023)09-1128-08

琥珀酸: 对能量稳态调节具有多效功能的代谢物

李孟颖^{1#}, 王振刚^{1#}, 刘爽^{2#}, 林海², 李海芳^{1*}

(1 山东农业大学生命科学院, 泰安 271018; 2 山东农业大学动物科技学院, 泰安 271018)

摘要: 琥珀酸是连接三羧酸循环和线粒体呼吸链的重要中间产物, 同时也是某些肠道共生菌的重要代谢产物。线粒体和肠道菌来源的琥珀酸均可进入机体循环系统, 导致该有机酸水平在生理和病理状态下产生波动。尽管长期以来琥珀酸被认为是一种与炎症相关的危险信号分子, 但其还在能量稳态调节中显示多效作用。琥珀酸的多效性除与其来源有关外, 还与其作用途径密切相关。本文从琥珀酸的来源、参与能量稳态调节的途径及其与代谢紊乱性疾病间的关系三个方面进行重点论述, 以期全面了解琥珀酸的功能及靶向琥珀酸途径进行代谢性疾病的防治提供重要信息。

关键词: 琥珀酸; 琥珀酸受体 1; 能量稳态; 代谢性疾病

中图分类号: Q251; R363 **文献标志码:** A

Succinate: a pleiotropic metabolite in energy homeostasis

LI Meng-Ying^{1#}, WANG Zhen-Gang^{1#}, LIU Shuang^{2#}, LIN Hai², LI Hai-Fang^{1*}

(1 College of Life Sciences, Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, China; 2 College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, China)

Abstract: Succinate is an important intermediary that connects the tricarboxylic acid cycle with the mitochondrial respiratory chain, which is also a critical metabolite of certain intestinal commensal bacteria. Succinate derived from both mitochondria and gut bacteria will release into the circulation system of hosts, resulting in the fluctuation of this organic acid under physiological and pathological states. Although it has long been considered as a danger signal molecule associated with inflammation, emerging evidence supports a key pleiotropic role for succinate in regulating energy homeostasis. The pleiotropy of succinate is attributable to its origin as well as its functional pathway. This review focuses on the origin and the functional pathways of succinate, and its roles in metabolic disorders, aiming to provide full insights on the function of succinate, and further open new avenues for the clinical use of this organic acid in combating metabolic diseases.

Key words: succinate; SUCNR1; energy homeostasis; metabolic diseases

琥珀酸又名丁二酸, 既是线粒体内三羧酸循环的重要中间产物, 又是某些肠道共生菌的代谢产物^[1-2]。循环系统中的琥珀酸水平受到生理与病理状态的双重调节^[1,3], 然而由于其来源或作用途径不同, 琥珀酸对机体代谢的调节显示多效性^[2-3]。一方面, 琥珀酸作为经典能源物质, 可被胰岛 β 细胞、肠上皮细胞、棕色脂肪细胞等摄取和利用, 从而促进胰岛素分泌、肠道糖异生或脂肪组织产热等代谢过程^[4-6]; 另一方面, 琥珀酸在代谢应激条件下由线粒体逸出进入胞质, 可作为胞内调节因子, 通过

稳定缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 促进炎症因子表达^[7], 或通过转化为琥珀酰 CoA 对蛋白质进行琥珀酰化修饰^[8], 或通过抑制去甲基化酶活性促进 DNA 与组蛋白的甲基化^[9-10];

收稿日期: 2023-06-02; 修回日期: 2023-07-07

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFD1300405); 国家蛋鸡产业技术体系(CARS-40-K9); 山东省重大技术创新项目(2019JZZY020602)

[#]共同第一作者

*通信作者: E-mail: haifangli@sdau.edu.cn

此外, 循环系统中的琥珀酸可作为重要信号分子, 通过其特异性受体——琥珀酸受体 1 (succinate receptor 1, SUCNR1), 经由 NF- κ B、AMPK 等途径调节免疫反应与物质代谢过程^[11-14]。

本文首先从线粒体和肠道菌两方面介绍机体循环系统中琥珀酸的来源, 然后从能源物质、胞内调节因子及胞外信号分子的角度阐释琥珀酸参与能量稳态调节的途径, 最后论述琥珀酸与肥胖、非酒精性脂肪肝及 2 型糖尿病三种代谢紊乱性疾病间的关系。本综述不仅有助于深入理解琥珀酸在能量稳态调节中的多效生物学功能, 且可为合理靶向琥珀酸途径进行代谢紊乱性疾病防治提供新思路。

1 机体循环系统中琥珀酸的来源

1.1 线粒体来源

线粒体内进行的三羧酸循环是产生琥珀酸的经典途径, 在该循环途径中由琥珀酰辅酶 A 合成酶催化琥珀酰 CoA 生成琥珀酸和 GTP; 产生的琥珀酸在琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 的作用下生成延胡索酸和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸 (FADH₂) (图 1)。SDH 位于线粒体内膜上, 同时也是呼吸链复合体 II 的组成部分, 它通过 FADH₂ 将三羧酸循环与呼吸链相联系, 在能量代谢过程中发挥重要作用^[1]。

由于许多疾病如肥胖、肿瘤、肠道炎症等常伴随血液琥珀酸水平升高, 且琥珀酸可引发促炎免疫反应, 所以多年来琥珀酸被认为是危险信号分子^[7,11-13,15]。但近些年的研究发现, 琥珀酸不仅具有促炎作用, 还显示免疫抑制功能^[16-17]。此外, 在剧烈运动、免疫激活、摄食等正常生理状况下, 胞质与血液中的琥珀酸含量也显著升高^[18-20]。如运动状态下, 肌肉释放可使静脉血琥珀酸浓度升高至约 200 μ mol/L, 且在运动结束后迅速下降^[18]。由此可见, 琥珀酸实际上是一种联系应激/损伤与免疫的预警分子, 其在正常代谢状态下的波动表明其还可能是一种类激素代谢分子^[3]。那么线粒体内的琥珀酸是如何逸出线粒体和细胞膜的呢? 研究证实, 琥珀酸通过线粒体内膜上的二羧酸盐载体 (dicarboxylate carrier, DIC) 和线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC) 出线粒体进入胞质^[21-22]。胞质内的琥珀酸进一步通过细胞膜上的有机阴离子/二羧酸盐转运蛋白 (organic anion/dicarboxylate transporters, OATs) 释放出细胞外^[23-24]。同时, 细胞外的琥珀酸还可通过钠依赖

性二羧酸转运蛋白 (sodium-dependent dicarboxylate transporters, NaDCs) 进入胞质^[25] (图 1)。参与琥珀酸转运的 NaDCs 主要包括 NaDC1、NaDC3 和 NaCT (Na⁺/citrate cotransporter), 其中 NaDC3 分布最广泛且运输琥珀酸的效率更高^[25]。

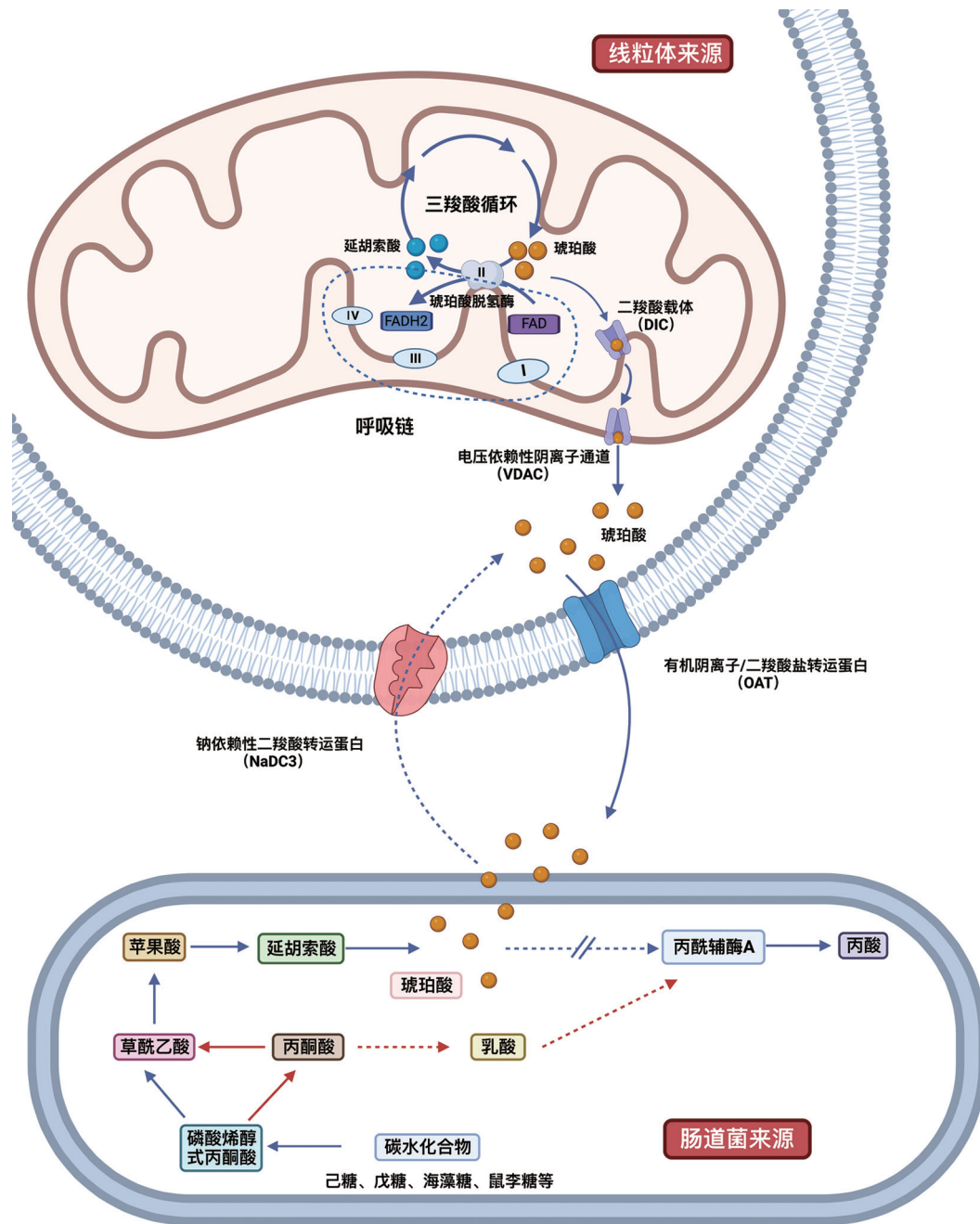
1.2 肠道菌来源

除线粒体来源外, 琥珀酸还可由某些肠道菌发酵碳水化合物代谢产生, 其既是某些肠道菌产生丙酸的代谢前体, 又是许多肠道菌的终代谢产物, 代谢途径如图 1 所示^[2,26]。在人体肠道内容物或粪便中, 琥珀酸的含量仅占全部有机酸的 2%~4%, 远低于乙酸、丙酸等其他短链脂肪酸, 这可能是由于琥珀酸生产菌产生的琥珀酸又可被琥珀酸消费菌直接利用所致^[27-28]。研究发现, *Prevotella copri*、*Bacteroides fragilis*、*Succinivibrio dextrinosolvens*、*Parabacteroides distasonis* 等属于琥珀酸生产菌^[29-32], 而 *Bacteroides thetaiotaomicron*、*Phascolarctobacterium succinatutens*、*Dialister succinatiphilus* 等被认为是琥珀酸消费菌^[31-35]。Faith 等^[36]证实, 无菌小鼠肠道内基本检测不到琥珀酸, 说明肠道共生菌是肠腔内琥珀酸的主要生产者。

多项研究证实, 肠道炎症与肠腔内的高琥珀酸水平密切关联, 且伴随血清琥珀酸含量显著升高; 如在克罗恩结肠炎患者粪便内检测到琥珀酸浓度为 (24 \pm 4) mmol/L, 显著高于健康人群的 (19 \pm 4) mmol/L^[11,37]。此外, Serena 等^[26]研究发现, 肥胖患者血液中的琥珀酸水平明显高于健康个体, 此现象与较高的琥珀酸生产菌 (*Prevotellaceae*+*Veillonellaceae*): 消费菌 (*Odoribacteraceae*+*Clostridaceae*) 比例显著相关。与以上报道相矛盾的是, 一些琥珀酸生产菌如 *P. copri* 或 *P. distasonis* 显示出抵抗肥胖、高血糖、脂肪肝等功效^[5,30]。由此可见肠道菌来源的琥珀酸与炎症或代谢性疾病之间关系的复杂性。本团队近期研究发现, 具体的调控作用与琥珀酸生产菌或琥珀酸的使用剂量密切相关 (未发表数据)。总之, 肠道菌来源琥珀酸的作用已受到广泛关注, 但其在肠道炎症与代谢性疾病发生、发展中的作用及机制尚待深入探究。

2 琥珀酸参与能量稳态调节的途径

线粒体或肠道菌产生及外源添加的琥珀酸均可释放于循环系统, 但来源不同的琥珀酸对机体具体代谢过程的调节作用在很多情况下并不相同, 这可能与它们参与代谢调控的途径不一致有关^[1-3]。总



线粒体来源：主要由三羧酸循环代谢产生；肠道菌来源：由某些肠道菌发酵碳水化合物代谢产生。

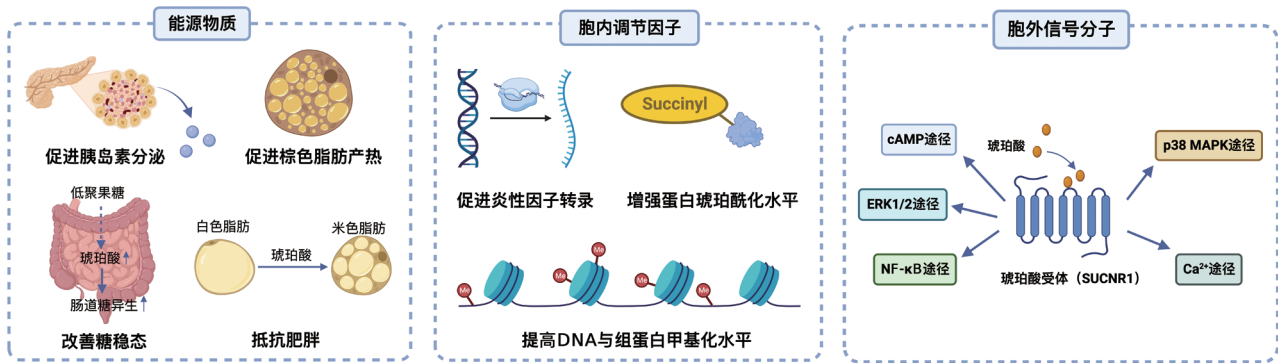
图1 机体循环系统中琥珀酸的来源

体而言，琥珀酸可作为能源物质、胞内调节因子或胞外信号分子参与能量稳态调节（图2）。

2.1 作为能源物质

琥珀酸本身是三羧酸循环的中间代谢产物，又是FADH₂呼吸链的直接底物，因此该有机酸是一种重要的能源物质。研究发现，琥珀酸可被胰岛β细胞所利用，增强前胰岛素原的产生并促进胰岛素分泌^[4]。De Vadder等^[5]证明，给小鼠投喂低聚果

糖可增加琥珀酸产生菌 *Prevotella* 的丰度，并升高盲肠内的琥珀酸浓度（从约3 μmol/g提高至约28 μmol/g），而琥珀酸作为糖异生的底物可增强肠内糖异生。灌服 *P. distasonis* 也可增加小鼠空肠组织内的琥珀酸含量（由约17 μmol/g升高至约52 μmol/g），通过作为糖异生底物和果糖二磷酸酯酶激活剂增强肠内糖异生^[30]。此外，Mills等^[6]研究发现，在小鼠受到冷刺激后，循环系统中的琥珀酸水平显著升



作为能源物质, 琥珀酸促进胰岛素分泌, 增强肠道糖异生, 促进棕色脂肪产热及白色脂肪米色化。作为胞内调节因子, 琥珀酸促进炎症因子IL-1 β 转录, 提高蛋白质的琥珀酰化修饰水平, 并增强组蛋白和DNA的甲基化。作为重要的信号分子, 琥珀酸通过受体SUCNR1传递信号至细胞内, 激活一系列信号途径。

图2 琥珀酸参与能量稳态调节的途径

高(从约 37 $\mu\text{mol/L}$ 显著升高至约 75 $\mu\text{mol/L}$), 而棕色脂肪组织依赖 SDH 高效氧化利用这些琥珀酸, 造成线粒体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量增加, 通过激活解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 促进产热。Liu 等^[38]证实, 琥珀酸通过激活呼吸链复合体 II 引发白色脂肪米色化, 从而增加能量消耗并抵抗肥胖发生。综上所述, 琥珀酸可被胰岛 β 细胞、肠上皮细胞、棕色脂肪细胞及白色脂肪细胞所摄取和利用, 作为能源物质参与糖脂代谢调控。

2.2 作为胞内调节因子

无论是由线粒体释放还是由细胞膜通道进入, 胞质内的琥珀酸含量也是动态变化的, 可作为胞内调节因子参与免疫与能量稳态调节。Tannahill 等^[7]证实, 胞质内的琥珀酸通过抑制脯氨酰羟化酶稳定 HIF-1 α , 进而促进 HIF-1 α 入核激活促炎因子白介素 -1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 的转录。多项研究证明, 胞质内的琥珀酸可被转化为琥珀酰 CoA, 很可能经由非酶促途径对细胞内的蛋白质进行琥珀酰化修饰^[8,39-40]。在饮食或培养基中添加琥珀酸可显著改变机体组织或细胞内不同亚细胞定位蛋白质的琥珀酰化修饰水平。如 Liu 等^[40]研究发现, 给母鼠饮用含 0.5% 琥珀酸的水, 可升高子代小鼠棕色脂肪中 *Ppargc1a* 启动子区域组蛋白的琥珀酰化修饰水平, 促进 *Ppargc1a* 基因表达进而增强其产热能力。Ding 等^[8]报道, 饲料中添加 0.15% 琥珀酸可增加斑马鱼肝脏中氧化磷酸化相关蛋白的琥珀酰化修饰程度。此外, 琥珀酸还具有抑制组蛋白去甲基化酶 JMJD3 与 DNA 去甲基化酶 TET 活性的功能, 进而提高 H3K4、H3K27、H3K79 等组蛋白位点及

DNA CpG 区的甲基化修饰水平^[9-10]。尽管目前有关琥珀酸调控去甲基化酶活性的研究主要集中在肿瘤发生与干细胞分化等方面^[9-10,41], 但由于组蛋白和 DNA 的甲基化修饰与糖、脂等代谢过程密切相关, 琥珀酸是否通过调节去甲基化酶活性参与能量代谢调控尚待进一步研究。

2.3 作为胞外信号分子

循环系统中的琥珀酸还可作为重要的信号分子与其特异性受体 SUCNR1 结合, 激活一系列信号途径, 参与调节免疫反应及多种物质代谢过程^[11-12,19]。SUCNR1 本名 GPR91, 属于 G 蛋白偶联受体, 2004 年确定其配体为琥珀酸后才将其命名为 SUCNR1; 研究发现, 琥珀酸激活人 SUCNR1 的 EC₅₀ 值为 (28 \pm 5) $\mu\text{mol/L}$; 此外, SUCNR1 在人和鼠的肾脏、肝脏和脾脏中高表达, 在白色脂肪细胞、巨噬细胞、骨髓细胞中表达水平也较高^[42]。在 GPR91 脱孤后的很长时间内, 人们并没有发现该受体的特殊生理功能。*Sucnr1* 基因全身敲除或细胞特异性敲除小鼠的制备使 SUCNR1 的功能越来越多地被揭示^[12,14,43]。

琥珀酸/SUCNR1 信号可在多种组织/细胞内引发免疫反应。多项研究证实, 琥珀酸通过激发炎症反应, 进而促进胰岛素抵抗、关节炎、结肠炎、破骨作用等病理过程, 参与的信号途径包括 cAMP、ERK1/2、p38 MAPK、NF- κ B 等^[11,19,43-44]。树突状细胞、巨噬细胞及中性粒细胞均高表达 SUCNR1, 而琥珀酸可通过 SUCNR1 促进 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的表达^[19,45-46]。此外, 有研究证明琥珀酸可通过其受体显示明显的抑炎效应。Peruzzotti-Jametti 等^[16]发现, 神经干细胞通过 SUCNR1 接收巨噬细胞释放的琥珀酸信号, 激活 Ca²⁺ 和 p38 MAPK 信

号通路,促进前列腺素E的释放,进而抑制巨噬细胞内IL-1 β 的表达;同时,激活的信号途径可促进神经干细胞膜通道蛋白SLC13A3/A5的表达,从而吸收细胞周围的琥珀酸,促使巨噬细胞由M1型(促炎)极化为M2型(抑炎)。巨噬细胞特异性*Sucnr1*敲除小鼠的皮下脂肪显示出更强的促炎因子表达谱,并表现出葡萄糖不耐受和更严重的肥胖症状^[17]。尽管琥珀酸/SUCNR1对机体代谢的调节很多情况下都依赖于免疫反应,但也有该信号途径直接调控代谢过程的报道。如McCreath等^[47]发现,琥珀酸与SUCNR1结合抑制白色脂肪细胞内的脂质分解;Xu等^[48]证明,急性琥珀酸盐给药以SUCNR1依赖性方式增加氧化磷酸化和骨骼肌的爆发力。综上所述,琥珀酸/SUCNR1信号途径对机体免疫代谢的调控作用具有强烈的组织/细胞特异性和条件特异性。

3 琥珀酸与代谢紊乱性疾病间的关系

循环系统中的琥珀酸水平一直处于动态变化之中,它既受到生理状态如运动、摄食、冷刺激的调节,又受到急性或慢性免疫反应的影响,还可被肠道菌所改变。因此,琥珀酸与慢性免疫代谢疾病间存在错综复杂的关联,在此仅重点阐述琥珀酸与肥胖、非酒精性脂肪肝及2型糖尿病之间的关系。

3.1 琥珀酸与肥胖

肥胖是一种由脂肪细胞肥大和脂肪组织增加所引起的代谢综合征。除储存能量和产热之外,脂肪组织还是重要的内分泌器官,通过分泌TNF- α 、IL-6、瘦素、脂联素等细胞因子对能量代谢、胰岛素敏感性与全身性炎症等发挥调节作用^[49-51]。琥珀酸与肥胖发生、发展间的关系尚无定论。Sadagopan等^[52]报道,肥胖啮齿动物体内的循环琥珀酸水平明显升高,但在肥胖人群内并未发现此现象。然而Serena等^[26]证实,肥胖个体血清中的琥珀酸含量 $[(43.93 \pm 6.16) \mu\text{mol/L}]$ 显著高于正常个体 $[(23.2 \pm 1.57) \mu\text{mol/L}]$,且与肠道内琥珀酸产生菌的比例较高相关。按照以上琥珀酸水平与肥胖间的正相关关系,降低体内的琥珀酸水平或抑制其信号途径可能能够缓解肥胖。如McCreath等^[47]发现,琥珀酸通过与SUCNR1结合抑制白色脂肪细胞中的脂质分解,且全身敲除*Sucnr1*使小鼠在初期可以抵抗高脂饮食引发的肥胖症状;但在长期高脂饮食喂养条件下,*Sucnr1*基因敲除小鼠竟然显现更高的脂肪含量。此研究结果表明了琥珀酸在不同营养状态下对脂质代谢调节的复杂性,其内在机制尚待深入探究。

脂肪组织内的脂肪细胞和巨噬细胞均表达SUCNR1,近年在细胞特异性*Sucnr1*敲除小鼠中的研究使琥珀酸与肥胖间的关系更加明朗。Keiran等^[17]发现,单核细胞特异性敲除*Sucnr1*使白色脂肪组织显示更强的免疫激活状态,从而加重饮食诱导的肥胖症状,此作用与降低的白色脂肪产热功能有关。Villanueva-Carmona等^[14]利用脂肪细胞特异性*Sucnr1*敲除小鼠研究证实,脂肪细胞缺乏SUCNR1减弱了摄食诱导的瘦素分泌,进而导致小鼠体内脂肪含量更高,并伴随胰岛素抵抗、脂肪肝等症状,而琥珀酸可使瘦素分泌恢复正常。除白色脂肪外,哺乳动物体内还含有具备能量消耗和产热功能的棕色脂肪和米色脂肪^[53-54]。Mills等^[6]证实,饮食中添加琥珀酸可通过激活SDH促进ROS的产生,增强棕色脂肪组织的产热功能,进而抵抗肥胖。即使在母鼠饮食中添加琥珀酸,也可促进子代小鼠棕色脂肪组织的产热能力^[40]。琥珀酸还能通过诱导脂肪前体细胞向米色脂肪细胞分化,从而发挥改善肥胖的作用^[38]。综上所述,琥珀酸可能是预测肥胖和代谢障碍风险的信号分子,但同时外源添加琥珀酸又具有抵抗肥胖的功能,这也进一步说明多种分子机制介导了琥珀酸对脂质代谢的调控作用。

3.2 琥珀酸与非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是世界范围内最常见的慢性肝病,定义为在没有病毒性肝炎等病因、没有药物干扰及大量饮酒条件下存在大于等于5%的肝脂肪变性^[55]。NAFLD包括一系列疾病,肝活检结果可以显示从简单脂肪变性最终演变为脂肪性肝炎的过程:甘油三酯首先在肝细胞细胞质中沉积为脂滴,即为简单脂肪变性;之后,肝细胞损伤,产生炎症和不同程度纤维化,演变为更具侵袭性的脂肪性肝炎;最终,可进展为肝硬化甚至终末期肝病^[56-57]。

研究证实,肠道菌代谢产物琥珀酸能减少肝脏脂质沉积,对于NAFLD具有潜在治疗作用^[58]。但Mills等^[13]发现,琥珀酸/SUCNR1信号在NAFLD发展中发挥重要的分子驱动作用。肝脏组织内的SUCNR1主要表达于Kupffer细胞和肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC),琥珀酸可通过激活Kupffer细胞和HSC细胞促进小鼠脂肪性肝炎的发生^[59-60]。研究表明,三羧酸循环中断导致肝细胞中积累更多琥珀酸盐,通过SUCNR1转导信号激活HSC;而且,肝细胞与HSC之间SUCNR1信号转导的串扰最有可能成为脂肪性肝炎纤维化的分子基础^[57,60-61]。对

UCP1 敲除小鼠的研究发现,其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;琥珀酸通过与炎症状态下 HSC 表面的 SUCNR1 结合,促进肝脏纤维化^[13]。上述研究表明,琥珀酸对脂肪性肝病并不是简单的正向或负向调节作用,其既可以作为肠道菌代谢产物用于减少肝脏脂质沉积,还可以作为信号分子促进肝脏的病理学变化。

3.3 琥珀酸与2型糖尿病

糖尿病可以分为1型和2型,1型糖尿病主要是自身免疫导致的胰岛受损,而2型糖尿病则是胰岛产生的胰岛素不能被机体所利用,属于代谢性疾病。肥胖也会导致胰岛素抵抗,从而诱发2型糖尿病。在此主要讨论琥珀酸与2型糖尿病间的关系。早在1990年,科学家就发现2型糖尿病患者尿液中含有较高水平的琥珀酸,提示琥珀酸可能是代谢障碍疾病的标志分子^[62]。Van Diepen 等^[12]也发现,2型糖尿病患者的血浆琥珀酸水平比非糖尿病受试者高53%,表明较高循环琥珀酸水平可能在糖尿病等慢性应激条件下持续存在。另有研究表明,减肥手术后血糖稳态的改善伴随循环琥珀酸水平降低;肥胖和2型糖尿病患者对餐后琥珀酸升高的反应减弱,但减肥手术后恢复正常^[28]。尽管多数研究都证实琥珀酸是2型糖尿病的标志分子,但外源补充琥珀酸或增加琥珀酸生产菌却显示改善糖稳态的效果。如 De Vadder 等^[5]借助示踪剂研究发现,琥珀酸在肠道内作为糖异生的底物,可以抑制肝葡萄糖的输出和显著改善葡萄糖代谢,而肝葡萄糖释放的增加被认为是胰岛素抵抗和2型糖尿病的致病因素。Villanueva-Carmona 等^[14]证明,饮食中添加琥珀酸可降低肥胖小鼠的血糖水平,增强其胰岛素敏感性。

值得注意的是,在胰岛 β 细胞内,琥珀酸还是促进前胰岛素原合成与胰岛素分泌的重要代谢产物^[63-64]。琥珀酸甲酯可直接透过细胞膜并在细胞内水解为琥珀酸,它可促进大鼠胰岛分泌更多胰岛素,进而使胰岛 β 细胞合成更多胰岛素原以保证胰岛素储存量^[65]。研究表明,SUCNR1 引起的 Ca^{2+} 动员和cAMP信号激活参与了琥珀酸对胰岛素分泌的促进作用^[66]。有科学家推测,高血糖伴随琥珀酸水平升高,进而导致胰岛内胰岛素原合成异常,这可以解释高血糖大鼠胰岛内的胰岛素原合成增多的现象^[67]。与此相一致,在高脂饮食喂养条件下,*Sucnr1*敲除小鼠 β 细胞的数量并未减少,但表现出糖不耐受和胰岛素分泌不足的现象^[47]。总之,琥珀酸既是

监测2型糖尿病的标志分子,又是促进胰岛素分泌的信号分子,但外源补充琥珀酸或增加琥珀酸生产菌却显示改善糖稳态的效果。

4 结语与展望

综上所述,近些年的研究越来越清晰地证实了琥珀酸对机体代谢的正向和负向调控作用。首先,琥珀酸是一种能源物质,可被多种细胞所利用,参与细胞内的物质代谢与能量稳态调节。再者,琥珀酸还是重要的胞内调节因子,影响蛋白质琥珀酰化、组蛋白甲基化、DNA甲基化等修饰过程。此外,琥珀酸还作为一种重要的信号分子,在不同组织或细胞内发挥免疫调节效应,并以免疫依赖或非依赖途径参与糖脂代谢调控。尽管近几年科学界对琥珀酸作用的认识更加全面,但尚有许多问题亟待深入研究,如:靶细胞如何感受线粒体或肠道菌来源的琥珀酸(两种来源的琥珀酸的作用经常相反);不同来源的琥珀酸在生理和病理状态下的主要功能分别是什么;细胞吸收和释放琥珀酸的分子机制是什么;如何靶向琥珀酸途径进行人类代谢性疾病的治理,利用琥珀酸生产菌还是SUCNR1激活剂或抑制剂。总之,琥珀酸对能量稳态的调节作用具有物种特异性和组织/细胞特异性,并与营养、生理和病理状态密切相关。深入揭示琥珀酸发挥多效生物学功能的内在分子机制,可为代谢紊乱相关疾病的预防和治疗提供新靶点和新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Murphy MP, O'Neil LAJ. Krebs cycle reimagined: the emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers. *Cell*, 2018, 174: 780-4
- [2] Fernández-Veledo S, Vendrell J. Gut microbiota derived succinate: friend or foe in human metabolic diseases? *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20: 439-47
- [3] Fernández-Veledo S, Ceperuelo-Mallafre V, Vendrell J. Rethinking succinate: an unexpected hormone-like metabolite in energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32: 680-92
- [4] Attali V, Parnes M, Ariav Y, et al. Regulation of insulin secretion and proinsulin biosynthesis by succinate. *Endocrinology*, 2006, 147: 5110-8
- [5] De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. *Cell Metab*, 2016, 24: 151-7
- [6] Mills EL, Pierce KA, Jedrychowki MP, et al. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature*, 2018, 560: 102-6
- [7] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an

- inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, 2013, 496: 238-42
- [8] Ding Q, Lu C, Hao Q, et al. Dietary succinate impacts the nutritional metabolism, protein succinylation and gut microbiota of zebrafish. *Front Nutr*, 2022, 9: 894278
- [9] Xiao M, Yang H, Xu W, et al. Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. *Genes Dev*, 2012, 26: 1326-38
- [10] Laukka T, Mariani CJ, Ihantola T, et al. Fumarate and succinate regulate expression of hypoxia-inducible genes via TET enzymes. *J Biol Chem*, 2016, 291: 4256-65
- [11] Macias-Ceja DC, Ortiz-Masiá D, Salvador P, et al. Succinate receptor mediates intestinal inflammation and fibrosis. *Mucosal Immunol*, 2019, 12: 178-87
- [12] Van Diepen JA, Robben JH, Hooiveld GJ, et al. SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes. *Diabetologia*, 2017, 60: 1304-13
- [13] Mills EL, Harmon C, Jedrychowski MP, et al. UCP1 governs liver extracellular succinate and inflammatory pathogenesis. *Nat Metab*, 2021, 3: 604-17
- [14] Villanueva-Carmona T, Cedó L, Madeira A, et al. SUCNR1 signaling in adipocytes controls energy metabolism by modulating circadian clock and leptin expression. *Cell Metab*, 2023, 35: 601-19
- [15] Zhao T, Mu X, You Q. Succinate: an initiator in tumorigenesis and progression. *Oncotarget*, 2017, 8: 53819-28
- [16] Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Vicario N, et al. Macrophage-derived extracellular succinate licenses neural stem cells to suppress chronic neuroinflammation. *Cell Stem Cell*, 2018, 22: 355-68
- [17] Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, Calvo E, et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. *Nat Immunol*, 2019, 20: 581-92
- [18] Reddy A, Bozi LHM, Yaghi OK, et al. pH-gated succinate secretion regulates muscle remodeling in response to exercise. *Cell*, 2020, 183: 62-75.e17
- [19] Littlewood-Evans A, Sarret S, Apfel V, et al. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. *J Exp Med*, 2016, 213: 1655-62
- [20] Astiarraga B, Laia M, Victoria C, et al. Impaired succinate response to a mixed meal in obesity and type 2 diabetes is normalized after metabolic surgery. *Diabetes Care*, 2020, 43: dc200460
- [21] Anzai N, Kanai Y, Endou H. Organic anion transporter family: current knowledge. *J Pharmacol Sci*, 2006, 100: 411-26
- [22] Schumann T, König J, Henke C, et al. Solute carrier transporters as potential targets for the treatment of metabolic disease. *Pharmacol Rev*, 2020, 72: 343-79
- [23] Nigam SK. The SLC22 transporter family: a paradigm for the impact of drug transporters on metabolic pathways, signaling, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 663-87
- [24] Volk C. OCTs, OATs, and OCTNs: structure and function of the polyspecific organic ion transporters of the SLC22 family. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*, 2014, 3: 1-13
- [25] Pajor AM. Sodium-coupled dicarboxylate and citrate transporters from the SLC13 family. *Pflugers Arch*, 2014, 466: 119-30
- [26] Serena C, Ceperuelo-Mallafre V, Keiran N, et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *ISME J*, 2018, 12: 1642-57
- [27] D'alessandro A, Moore H, Moore E, et al. Plasma succinate is a predictor of mortality in critically injured patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 83: 491-5
- [28] Ceperuelo-Mallafre V, Nlaurado G, Keiran N, et al. Preoperative circulating succinate levels as a biomarker for diabetes remission after bariatric surgery. *Diabetes Care*, 2019, 42: 1956-65
- [29] Morotomi M, Nagai F, Sakon H, et al. *Paraprevotella clara* gen. nov., sp. nov. and *Paraprevotella xylaniphila* sp. nov., members of the family "Prevotellaceae" isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2009, 8: 59
- [30] Wang K, Liao M, Zhou N, et al. *Parabacteroides distasonis* alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids. *Cell Rep*, 2019, 26: 222-35
- [31] Van der Meulen R, Makras L, Verbrugge K, et al. *In vitro* kinetic analysis of oligofructose consumption by *Bacteroides* and *Bifidobacterium* spp. indicates different degradation mechanisms. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72: 1006
- [32] Dehority BA. Carbon dioxide requirement of various species of rumen bacteria. *J Bacteriol*, 1971, 105: 70-6
- [33] Watanabe Y, Nagai F, Morotomi M. Characterization of *Phascolarctobacterium succinatutens* sp. nov., an asaccharolytic, succinate-utilizing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 78: 511-8
- [34] Wüst J. Presumptive diagnosis of anaerobic bacteremia by gas-liquid chromatography of blood cultures. *J Clin Microbiol*, 1977, 6: 586-90
- [35] Morotomi M, Nagai F, Sakon H, et al. *Dialister succinatiphilus* sp. nov. and *Barnesiella intestinhominis* sp. nov. isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2008, 58: 2716-20
- [36] Faith JJ, Ahern PP, Ridaura VK, et al. Identifying gut microbe-host phenotype relationships using combinatorial communities in gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 220ra11
- [37] Connors J, Dawe N, Van Limbergen J. The role of succinate in the regulation of intestinal inflammation. *Nutrients*, 2018, 11: 25
- [38] Liu K, Lin L, Li Q, et al. Scd1 controls *de novo* beige fat biogenesis through succinate-dependent regulation of mitochondrial complex II. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 2462-72
- [39] Zhang Z, Tan M, Xie Z, et al. Identification of lysine succinylation as a new post-translational modification. *Nat Chem Biol*, 2011, 7: 58-63

- [40] 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 Nutr Biochem*, 2022, 100: 108908
- [41] Morin A, Goncalves J, Moog S, et al. TET-mediated hypermethylation primes SDH-deficient cells for HIF2 α -driven mesenchymal transition. *Cell Rep*, 2020, 30: 4551-66.e7
- [42] He W, Miao FJ, Lin DC, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*, 2004, 429: 188-93
- [43] Li X, Xie L, Qu X, et al. GPR91, a critical signaling mechanism in modulating pathophysiologic processes in chronic illnesses. *FASEB J*, 2020, 34: 13091-105
- [44] Guo Y, Xie C, Li X, et al. Succinate and its G-protein-coupled receptor stimulates osteoclastogenesis. *Nat Commun*, 2017, 8: 15621
- [45] Rubic T, Lametschwandtner G, Jost S, et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*, 2008, 9: 1261-9
- [46] Li H, Tan H, Liu Z, et al. Succinic acid exacerbates experimental autoimmune uveitis by stimulating neutrophil extracellular traps formation via SUCNR1 receptor. *Br J Ophthalmol*, 2022, doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-320880
- [47] McCreath KJ, Espada S, Gálvez BG, et al. Targeted disruption of the SUCNR1 metabolic receptor leads to dichotomous effects on obesity. *Diabetes*, 2015, 64: 1154-67
- [48] Xu G, Yuan Y, Luo P, et al. Acute succinate administration increases oxidative phosphorylation and skeletal muscle explosive strength via SUCNR1. *Front Vet Sci*, 2022, 14: 808863
- [49] Beltowski J. Adiponectin and resistin-new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit*, 2003, 9: RA55-61
- [50] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2548-56
- [51] Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*, 2008, 34: 2-11
- [52] Sadagopan N, Li W, Roberds SL, et al. Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease. *Am J Hypertens*, 2007, 20: 1209-15
- [53] Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, 2000, 404: 652-60
- [54] Chu DT, Gawronska-Kozak B. Brown and brite adipocytes: same function, but different origin and response. *Biochimie*, 2017, 138: 102-5
- [55] Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 60
- [56] Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1769-77
- [57] 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. *Cell Met*, 2017, 25: 1054-62
- [58] 喻江南, 宋铃榆, 杨红, 等. 肠道菌群代谢产物琥珀酸对非酒精性脂肪性肝病小鼠的影响. *疑难病杂志*, 2022, 21: 976-80
- [59] Park SY, Le TC, Sung KY, et al. Succinate induces hepatic fibrogenesis by promoting activation, proliferation, and migration, and inhibiting apoptosis of hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496: 673-8
- [60] Liu XJ, Xie L, Du K, et al. Succinate-GPR-91 receptor signaling is responsible for nonalcoholic steatohepatitis-associated fibrosis: effects of DHA supplementation. *Liver Int*, 2020, 40: 830-43
- [61] Correa PR, Kruglov EA, Thmpson M, et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J Hepatol*, 2007, 47: 262-9
- [62] Miwa H, Yamamoto M, Asano T. High-performance liquid chromatographic analyses of hydroxymonocarboxylic acids and dicarboxylic acids in urine as their 2-nitrophenylhydrazides. *Anal Biochem*, 1990, 185: 17-23
- [63] Alarcon C, Wicksteed B, Prentki M, et al. Succinate is a preferential metabolic stimulus-coupling signal for glucose-induced proinsulin biosynthesis translation. *Diabetes*, 2002, 51: 2496-504
- [64] Leibowitz G, Khaldi MZ, Shauer A, et al. Mitochondrial regulation of insulin production in rat pancreatic islets. *Diabetologia*, 2005, 48: 1549-59
- [65] De MU, Hermant A, Thevent J, et al. A novel ATP-synthase-independent mechanism coupling mitochondrial activation to exocytosis in insulin-secreting cells. *J Cell Sci*, 2017, 130: 1929-39
- [66] Gilissen J, Geubelle P, Dupuis N, et al. Forskolin-free cAMP assay for G_i-coupled receptors. *Biochem Pharmacol*, 2015, 98: 381-91
- [67] Alarcón C, Leahy JL, Schupp GT, et al. Increased secretory demand rather than a defect in the proinsulin conversion mechanism causes hyperproinsulinemia in a glucose-infusion rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1995, 95: 1032-9