

DOI: 10.3724/cbls.2026013

CSTR: 32203.14.cbls.2026013

文章编号: 1004-0374(2026)01-0082-17

SUCNR1在肌肉生理病理中的作用及机制

闫秀锋¹, 杨 旻², 段子强¹, 万根萌¹, 田宝凯¹, 刘 姣¹, 常 波³, 衣雪洁^{1,4*}

(1 沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110102; 2 上海体育大学运动健康学院, 上海 200438; 3 珠海科技学院体育科学学院, 珠海 519041; 4 沈阳体育学院体育社会科学研究中心, 沈阳 110102)

摘要: 细胞外琥珀酸被认为是一种重要的信号代谢产物。它与其受体SUCNR1相互作用, 激活多种细胞信号通路, 从而调控机体的日常体力活动、剧烈运动以及其他生理应激(如缺氧)。SUCNR1在肾脏、肝脏、心肌、视网膜等多种组织中广泛表达。近年来的研究发现, SUCNR1通过Ca²⁺、Akt和ERK等信号通路, 在骨骼肌肥大、纤维类型转化、病理性心肌肥大以及血管平滑肌的收缩与舒张等生理和病理过程中发挥独特作用。本文介绍了SUCNR1的结构与分布特征, 并重点探讨了其在骨骼肌、心肌和平滑肌中的作用机制与功能, 旨在为相关疾病的防治提供新的思路和潜在策略。

关键词: SUCNR1; 肌肉; 琥珀酸; 琥珀酸积累

中图分类号: Q445 **文献标识码:** A

Role and mechanism of SUCNR1 in muscle pathophysiology

YAN Xiu-Feng¹, YANG Yang², DUAN Zi-Qiang¹, WAN Gen-Meng¹, TIAN Bao-Kai¹,
LIU Jiao¹, CHANG Bo³, YI Xue-Jie^{1, 4*}

(1 College of Exercise and Health, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China; 2 School of Sports and Human Sciences, Shanghai Sport University, Shanghai 200438, China; 3 College of Sports Science, Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China; 4 Sports Social Science Research Center, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China)

Abstract: This article reviews the physiological and pathological mechanisms of succinic acid receptor 1 (SUCNR1) in skeletal, cardiac, and vascular smooth muscle, with the aim of systematizing the multifunctional roles of this receptor in muscle tissues and evaluating its value as a potential target for intervention in metabolic, cardiovascular, and inflammatory diseases. By reviewing the discovery history, structural features and ligand selectivity of SUCNR1, we found that SUCNR1 can sense local high level of succinate in a manner of low-affinity, high-selectivity, and may regulate energy metabolism and inflammatory diseases through multiple signaling axes, such as Gai/q-PLCβ-Ca²⁺, Akt/mTOR, and ERK1/2, there by precisely regulating body energy metabolism and proteostasis. In skeletal muscle, a "state-dependent expression" model was proposed by integrating contradictory experimental data. In resting healthy myofibers, SUCNR1 is hardly expressed, when succinate affects resident macrophages, satellite cells and vascular endothelial cells mainly through paracrine effects. However, under stress such as differentiation, exercise or injury, myofibers re-express SUCNR1 and are able to respond directly to succinate. Further studies revealed that chronic succinate supplementation promotes the conversion of fast to slow muscle fibers through the SUCNR1/PLCβ/Ca²⁺-NFAT signaling pathway, which in turn improves muscle endurance. On the other hand, acute administration enhances oxidative phosphorylation and myosin synthesis through the Ca²⁺-ERK/Akt/mTOR signaling axis, which results in a rapid increase in muscle strength. In addition, satellite cell-specific knockdown experiments further confirmed that the SUCNR1-PKCη-p38α signaling pathway is essential for exercise-induced muscle hypertrophy and neuromuscular junction remodeling. In the myocardium, a "double-edged sword" role of SUCNR1 was proposed in pathological cardiac hypertrophy and ischemia-reperfusion injury (IRI). In pathological hypertrophy, pressure loading or hypoxia causes accumulation of succinate, which then activates the PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways

收稿日期: 2025-06-16; 修回日期: 2025-07-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(12072202)

*通信作者: E-mail: Yixuejie8387@163.com

through SUCNR1-Gi/q coupling, inducing the expression of hypertrophic genes, such as ANP and BNP to promote cardiomyocyte hypertrophy; at the same time, succinate promotes the transformation of macrophages to a pro-inflammatory phenotype by activating SUCNR1, which in turn triggers a series of inflammatory reactions. These inflammatory reactions interact with the hypertrophy process of cardiomyocytes to form a positive feedback mechanism to promote the continuous development of myocardial hypertrophy. In the IRI scenario, succinate was oxidized by SDH upon reperfusion, which in turn drove the ROS burst, increased intracellular Ca^{2+} concentration via SUCNR1, activated PKA, and triggered the phosphorylation of mitochondrial fission protein MFF, leading to mitochondrial fragmentation and apoptotic cell death. Inhibition of SDH or blockade of SUCNR1 could effectively attenuate ROS and Ca^{2+} overload and significantly reduce infarct size. In the vascular smooth muscle and atherosclerosis section, the mechanism of action of SUCNR1 was explored by comparing the two opposing evidence of "pro-inflammatory" and "protective" effects. On the one hand, succinate activated the NF- κ B, HIF-1 α , and RAS-Ang II axes by binding to SUCNR1, promoting phenotypic transformation, foam cell formation, and plaque inflammation in vascular smooth muscle cells. The systemic knockout SUCNR1 model did not show significant lesion differences in low-fat or early high-fat stages, suggesting that the action of SUCNR1 is stage- and microenvironment-dependent. Recent studies reveal that SUCNR1 can amplify vascular endothelial inflammation by enhancing endoplasmic reticulum stress and increasing endoplasmic reticulum-mitochondrial contact to lead to mitochondrial injury, and activating the cGAS-STING signaling pathway, offering a new target for atherosclerosis intervention. Based on the above, we put forward three suggestions: first, in terms of clinical testing, the dynamic changes of plasma succinate should be detected instead of focusing only on the concentration at single time point, and the expression of SUCNR1 should be detected in conjunction with muscle biopsy to differentiate between physiological adaptation and pathological stress states. Second, SUCNR1 modulators with tissue preference should be developed, specifically skeletal muscle-selective agonists for hypokinesia and sarcopenia, and myocardial/vascular-selective antagonists for myocardial hypertrophy, heart failure, and IRI. Finally, in terms of therapeutic strategies, it is recommended to co-target SDH, Ca^{2+} channels, or the endoplasmic reticulum stress pathway, and to devise a multidimensional synergistic strategy of metabolic-immunological-mechanical (MIM) and immunological-mechanical (MIM) to overcome the possible compensatory side effects of single blockade of SUCNR1. Future studies need to further validate the temporal and spatial dynamics of the succinate-SUCNR1 axis in human cohorts and clarify the cell-type-specific transcriptional regulatory networks with the help of single-cell multi-omics technology in order to realize precise intervention in related diseases.

Key words: SUCNR1; muscle; succinate; succinate accumulation

琥珀酸作为三羧酸循环的中间产物,其代谢作用早已毋庸置疑。2004年的一项研究证实琥珀酸是琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUCNR1)的内源性配体,这一发现标志着SUCNR1被正式确认为琥珀酸受体。这揭示了琥珀酸不仅是一个代谢中间产物,还可以作为信号分子发挥作用,同时也为SUCNR1的功能研究开辟了新的方向。近年来,SUCNR1因其在细胞代谢调控以及多种疾病的发生和发展过程中的重要作用而备受学术界关注。研究发现,SUCNR1不仅能与琥珀酸特异性相结合^[1],还能通过感知细胞外琥珀酸,激活一系列复杂的下游生物学反应。SUCNR1的发现使人们认识到琥珀酸在代谢之外的信号转导作用,而琥珀酸作为信号分子的发现则进一步丰富了对SUCNR1功能的理解,为相关研究提供了新的视角和方向^[2]。

SUCNR1在多种组织器官中广泛表达,并参与调节能量代谢^[3]、炎症反应^[4,5]、肥胖^[6]、糖尿病^[7]、肿瘤发生^[8]以及转移^[9,10]等诸多病理生理过程。近年来的研究发现,SUCNR1在肌肉组织(包括骨

骼肌、心肌和平滑肌)中表达丰富,并通过多条信号通路介导其生理功能。本综述聚焦于SUCNR1在肌肉组织中的生物学功能及其分子调控机制,深入探讨了SUCNR1介导的信号转导途径及其对肌肉组织的影响。例如,SUCNR1在骨骼肌纤维类型转换、蛋白质合成以及病理性心肌肥大等病理生理过程中发挥重要作用。本文旨在揭示SUCNR1在代谢性疾病和心血管疾病等多种与肌肉功能密切相关疾病中的调节作用,探讨其作为潜在治疗靶点的应用前景,为相关疾病的靶向治疗提供新思路,同时也为推动SUCNR1研究领域的持续发展和创新奠定基础。

1 SUCNR1的结构与分布

SUCNR1也被称为GPR91,最早于1995年在巨核细胞系中被发现。由于其与嘌呤能 P2_U 受体(现称为 P2Y_2 受体)具有较高的序列同源性,最初被命名为“ P2_{U2} ”^[11]。直到2001年,Wittenberger等^[12]通过分析表达序列标签(EST)数据库,发现人类染

色体3q24-3q25区域存在一个由六个密切相关的G蛋白偶联受体(GPCR)组成的簇,其中包括GPR86、GPR87、GPR91等孤儿受体以及嘌呤受体P2Y1。这一发现为深入研究GPR91及其在该区域的同源受体奠定了基础。尽管GPR91最初被认为是一种嘌呤能受体,但在2004年,He等^[13]发现GPR91能够被琥珀酸特异性激活,并证实琥珀酸是其天然配体。因此,编码GPR91的基因被重新命名为SUCNR1^[14]。

SUCNR1编码的蛋白质最初被认为由334个氨基酸组成。然而,通过对Kozak序列的分析,发现实际的翻译起始位点是序列中第5位的甲硫氨酸残基,这意味着成熟的SUCNR1蛋白实际上由330个氨基酸组成^[14]。SUCNR1具有典型的GPCR结构特征,包含7个跨膜结构域(TM1~TM7),这些结构域通过三个亲水性胞外环(ECL1~ECL3)和三个胞内环(ICL1~ICL3)相互连接^[15]。这些结构域对受体的功能至关重要,尤其是其N-糖基化位点和磷酸化位点。具体而言,SUCNR1有两个重要的N-糖基化位点:一个位于N端的N8,另一个位于第二个胞外环的N168^[15]。这些糖基化修饰对于受体的正确折叠和细胞表面表达具有重要作用。在SUCNR1的C端,S326是一个关键的磷酸化位点,它对受体的内化过程至关重要,并且能够调节受体的细胞表面表达水平和信号转导的持续时间^[12,15]。SUCNR1还具有两个保守的二硫键:第一个是GPCR中常见的二硫键,位于N端和ECL2之间;第二个二硫键位于N端和TM7的顶部(或ECL3的末端)之间,这有助于稳定受体的胞外结构,并形成被称为“ECL4”的伪循环结构^[16]。SUCNR1的配体结合口袋主要由TM3、TM6和TM7的上部区域构成,而ECL2在配体识别和结合过程中也可能发挥重要作用^[15]。N-糖基化和磷酸化等翻译后修饰不仅影响受体的细胞表面表达,还可能影响其配体结合亲和力和信号转导效率^[12,15]。

He等^[13]利用过表达SUCNR1的HEK293细胞证实,SUCNR1对琥珀酸呈高度选择性:aequorin钙流实验测得EC₅₀为(56 ± 8) μmol/L;FLIPR钙流实验测得(28 ± 5) μmol/L。除琥珀酸外,其余三羧酸循环中间产物(α-酮戊二酸、苹果酸、草酰乙酸)在100~1000 μmol/L范围内均不能激活SUCNR1,且与800种已知GPCR配体及药理活性化合物亦无交叉反应。最新分子动力学研究进一步指出,SUCNR1存在两个可被协同占据的高亲和力位点:

一个位于跨膜螺旋VI外侧的细胞外腔(ECV),另一个为经典的正构口袋;只有当局部琥珀酸足以同时填满两个位点时,受体才被完全激活。因此,SUCNR1对琥珀酸表现出“低亲和力、高选择性”的特点,其信号放大依赖局部微环境的高琥珀酸浓度而非高亲和力结合^[17]。

临床资料显示,血浆琥珀酸浓度存在显著个体差异,健康人波动于6.1~23.5 μmol/L,受饮食、运动、低温等环境因素调节。肠道、心脏、骨骼肌及肝脏等多器官共同维持其稳态^[4]。在缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)、内毒素血症等应激或病理状态下,琥珀酸生成显著增加;高脂饮食、抗生素滥用及肠道炎症则通过扰乱肠道微生态,使琥珀酸过量分泌并引发局部乃至全身炎症,并且在肥胖、高血压及多种代谢性疾病动物模型中观察到血浆琥珀酸水平升高^[4]。尽管血浆琥珀酸具有重要的生理意义,其水平升高却与脓毒症、心血管疾病等严重疾病密切相关,已被视为潜在风险因子及生物标志物。然而,目前对琥珀酸体内调控网络及其全身作用的认识仍不完整,亟需深入研究以明确其诊断与治疗价值。

总的来说,SUCNR1的结构特征使其能够识别和结合琥珀酸,并在血压调节、免疫反应和代谢调控等多种生理过程中发挥重要作用^[13]。深入理解SUCNR1的结构特征对于开发针对这一受体的新型药物和治疗策略具有重要意义。研究表明SUCNR1在多种组织中广泛分布,包括肾脏^[18]、肝脏^[19]、肠道^[3]、白色脂肪组织^[20]和视网膜^[21]。在这些组织中,SUCNR1介导琥珀酸发挥多种生物学作用。例如,SUCNR1在肾脏中的表达最为丰富^[18],其通过调节肾素-血管紧张素系统来调控血压^[13]。同样,在白色脂肪组织中,SUCNR1的高表达^[20]使其能够感知细胞外琥珀酸的变化,并介导琥珀酸抑制脂肪分解^[22]。尽管其在多数组织中的具体作用仍待鉴定,但SUCNR1显然是机体能量稳态失调的检测器^[14]。此外,琥珀酸-SUCNR1通路还影响多种器官的细胞代谢状况以及疾病的病理和生理进展^[15]。

此外,SUCNR1在横纹肌细胞和平滑肌组织中高度表达^[13,23,24],通过调控多种信号通路参与骨骼肌纤维类型转换、蛋白质合成、肌肉收缩和肥大等过程。这些发现凸显了SUCNR1在调节肌肉适应性、维持组织稳态和功能完整性方面的关键作用,并为理解肌肉生理学和开发相关疾病治疗策略提供了

新的视角。

2 琥珀酸/SUCNR1与骨骼肌

现有证据对骨骼肌纤维是否表达SUCNR1的结论并不一致。Reddy等^[23]通过原位杂交与细胞分选发现,SUCNR1主要定位于肌肉组织中的内皮细胞、卫星细胞及非基质细胞,而成熟骨骼肌纤维(包括原代肌管和分化后的C2C12肌管)中几乎检测不到该受体。离体实验进一步表明,外源琥珀酸对纯化的肌母细胞的分化、增殖或肌球蛋白重链转录均无直接刺激作用,提示琥珀酸-SUCNR1信号主要通过旁分泌途径调控肌肉重塑,而非肌纤维自主感知。Abdelmoez等^[25]通过分析转录组数据库以及单细胞RNA测序数据,证实骨骼肌纤维几乎不表达SUCNR1 mRNA,而其主要在巨噬细胞中表达,尤其在M2样巨噬细胞中高度富集;原代骨骼肌细胞对SUCNR1激动剂亦无反应,进一步支持该受体表达于肌内巨噬细胞而非肌纤维本身。与此相对,Xu等^[26]利用免疫荧光在小鼠完整肌肉组织中观察到肌纤维膜及胞浆呈SUCNR1阳性,提示肌纤维能够表达该受体。体外实验亦显示,分化4~6天的C2C12肌管可检测出清晰的SUCNR1蛋白及mRNA; siRNA敲低SUCNR1后,琥珀酸诱导的氧化磷酸化增强效应被完全阻断,表明肌管表达的受体具有功能活性。造成上述差异的原因可能包括模型体系(组织原位/体外培养)、物种差异、细胞分化与代谢状态、检测灵敏度及抗体特异性等多种因素。简言之,“不表达”的证据多来自静息、健康肌纤维的原位研究,强调信号主要由驻留免疫细胞及基质/卫星细胞介导;而“表达”的证据主要来自体外分化肌管或急性应激模型,提示肌纤维在分化、损伤或代谢应激条件下可重新上调SUCNR1并介导琥珀酸效应。因此,SUCNR1在骨骼肌中的表达具有状态依赖性与模型依赖性;静息/健康肌纤维表达极低,可视为“不表达”;而在分化、运动、损伤、再生或细胞系模型中则可上调并发挥功能。后续研究应统一物种、肌纤维类型、分化阶段及检测阈值,才能消除争议并明确SUCNR1的生理与病理意义。

2.1 琥珀酸/SUCNR1与骨骼肌力量和肌生成

Xu等^[26]研究发现,对C57BL/6J小鼠进行腹腔注射15 mg/kg琥珀酸60 min后,小鼠的肌肉握力显著提升,但血糖水平并未受到明显影响,同时NADH

与NAD的比值降低,线粒体复合物I和II的活性增加,这些结果表明琥珀酸可能诱导了骨骼肌的能量代谢重编程,增强了线粒体电子传递链的活性,从而加快了ATP的产生。此外,小鼠腓肠肌的磷酸肌酸(creatine phosphate, CP)含量无显著变化,但肌酸激酶(creatine kinase, CK)活性增强,提示琥珀酸可能提高了CP和ATP之间的转化效率,加快了磷酸肌酸储能系统的利用,从而增强了小鼠的骨骼肌肌力。为探究SUCNR1在其中的作用,研究者构建了SUCNR1全身敲除小鼠模型(SUCNR1-KO),结果发现,SUCNR1-KO小鼠的骨骼肌握力和举重能力下降,同时伴随线粒体功能障碍,包括复合物I和II活性降低、NADH/NAD比值升高以及CK活性降低。这提示SUCNR1在调节骨骼肌的氧化磷酸化过程中扮演关键角色^[26]。离体实验表明,SUCNR1在分化的C2C12细胞中存在mRNA和蛋白表达,且免疫荧光显示SUCNR1在肌细胞膜周围富集,强烈表明SUCNR1可能在骨骼肌细胞中具有特定的生理功能。对C2C12细胞进行琥珀酸干预后,乳酸含量、NADH/NAD比值显著降低,而线粒体复合物I和II活性、ATP含量和CK活性显著增加,表明琥珀酸可以促进C2C12细胞的氧化磷酸化。相反,在C2C12细胞中敲低SUCNR1则使NADH/NAD比值增加,线粒体复合物I和II活性、ATP含量和CK活性显著降低,进一步证实SUCNR1在琥珀酸诱导的氧化磷酸化过程中发挥关键作用^[26](图1a)。

有研究显示,琥珀酸水平升高会干扰体外肌母细胞的分化,抑制MyoD和Myogenin等关键肌生成转录因子的活性,阻碍肌母细胞的分化和肌生成,并削弱线粒体功能,降低最大呼吸能力,从而影响细胞的能量代谢,抑制肌细胞生成^[27]。然而,其作用机制尚未明确,推测可能是通过特异性琥珀酸受体SUCNR1实现的。Abalenikhina等^[28]证实,在C2C12细胞中加入不同浓度的琥珀酸可以加速肌生成分化。琥珀酸处理后,MyoD、Myogenin和MYH等肌生成相关蛋白的表达水平增加。通过Western blot实验进一步证实,C2C12细胞中存在SUCNR1受体,且其数量在肌生成过程中逐渐减少。这表明SUCNR1可能在肌生成的早期阶段发挥重要作用,随着肌生成的进行,其表达量逐渐降低。在C2C12细胞中加入琥珀酸后,SUCNR1的数量也有所减少。研究表明,SUCNR1与Gai和Gaq蛋白相互作用。琥

琥珀酸与SUCNR1相结合后,激活G α i蛋白,降低细胞内cAMP水平,促进肌生成相关基因的表达;使用G α i蛋白的特异性抑制剂白喉毒素可抑制琥珀酸对肌生成的促进作用,证实该信号通路在琥珀酸调节肌生成过程中的关键作用。同时,在含有10%胎牛血清的培养基中,琥珀酸作为信号分子在肌生成中发挥作用,其效果不依赖于细胞内琥珀酸浓度的增加,且在一定条件下可独立触发肌生成^[28]。

综上所述,琥珀酸对骨骼肌具有双重作用:一方面,它能增强肌肉力量,提升线粒体功能和加速ATP产生,并通过SUCNR1调节氧化磷酸化;另一方面,它影响肌母细胞分化,抑制肌生成和相关蛋白表达。总之,琥珀酸在肌生成中既可以作为能量底物,也可以作为信号分子通过SUCNR1发挥多重作用。

2.2 琥珀酸/SUCNR1调控骨骼肌纤维重塑

骨骼肌纤维主要由两大类型构成:慢速氧化型(I型和IIa型)和快速糖酵解型(IIb型、IIx型)^[29]。慢肌纤维含有丰富的线粒体和肌红蛋白,具有较强的氧化代谢能力和抗疲劳能力,但收缩速度较慢、力量较小;而快肌纤维的结构、代谢和功能则与慢肌纤维相反^[29-31]。不同的运动强度和时间的可引起肌纤维类型发生相应的转变。例如,长期耐力训练可诱导快肌纤维向慢肌纤维转变^[32],从而提高骨骼肌的耐力,维持能量稳态,并延缓疲劳^[33]。

最新研究发现,长时间耐力运动是诱导骨骼肌快肌纤维转向慢肌纤维的有效刺激手段。耐力运动可激活线粒体三羧酸循环,产生大量的中间产物琥珀酸^[4,34],由于线粒体无法完全消耗琥珀酸,部分琥珀酸会扩散至细胞质,导致其浓度升高。细胞膜上的单羧酸转运蛋白-1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)能够识别细胞内的高浓度琥珀酸,并将其选择性地转运至细胞外,细胞外游离的琥珀酸作为信号分子与SUCNR1相结合,激活细胞内信号通路,诱导骨骼肌纤维由快肌向慢肌转化^[23]。然而,其具体作用机制尚不清楚。

Wang等^[33]为揭示琥珀酸对骨骼肌的影响,使用含有琥珀酸二钠盐的饲料对C57BL/6J小鼠进行8周喂养。结果显示,琥珀酸喂养的小鼠慢速运动时间增加,但快速运动时间未发生明显变化,表明琥珀酸可以特异性地提高小鼠的耐力运动表现,而不影响快速运动表现。相反,Xu等^[26]对C57BL/6J小鼠进行急性腹腔注射琥珀酸后发现,小鼠的跑步距离

并未显著变化,但肌肉握力却显著提升。因此,对比两项研究可以发现,琥珀酸对骨骼肌的影响具有一定的复杂性和多样性,可能取决于给药方式、剂量、时间以及所测量的运动类型等多种因素。为进一步研究琥珀酸对肌纤维类型的影响,Wang等^[33]在膳食补充琥珀酸8周后的小鼠中观察到以下结果:在腓肠肌(快/慢混合肌)中,MyHC I/IIa蛋白表达量和慢肌纤维百分比增加,而MyHC IIb蛋白表达量和快肌纤维百分比降低,表明琥珀酸诱导骨骼肌纤维由快速收缩型向慢速收缩型转变;在比目鱼肌(典型的慢肌)中,MyHC I蛋白表达增加,MyHC IIb蛋白表达未明显改变;在趾长伸肌(典型的快肌)中,肌纤维组成未受影响。以上结果提示,琥珀酸对骨骼肌纤维类型的调节作用主要体现在混合型肌肉中,促进骨骼肌纤维向慢速、氧化型转变。这种效应在固有慢肌中得到了部分体现,但在固有快肌中则不明显。为探究琥珀酸对肌肉类型的影响,研究者比较了比目鱼肌和腓肠肌中SUCNR1的表达量。结果发现,SUCNR1在比目鱼肌中的mRNA和蛋白表达远高于在腓肠肌中的表达。此外,慢速运动后,比目鱼肌和腓肠肌中的SUCNR1表达均显著升高,暗示SUCNR1在骨骼肌纤维类型重塑中可能具有潜在作用^[33]。这一发现揭示了琥珀酸信号通路在骨骼肌可塑性中的重要作用,同时也强调了不同肌肉类型对代谢信号响应的差异性。

为进一步探究SUCNR1在骨骼肌纤维类型转换中的作用,Wang等^[33]对SUCNR1全身敲除(SUCNR1-KO)和野生型(WT)小鼠喂养含有琥珀酸的饲料6周后发现,SUCNR1-KO小鼠的慢速运动时间和肌肉握力显著降低,但腓肠肌中的MyHC I、MyHC IIb蛋白表达和NFAT表达未受到明显影响。在相同条件下,比较腓肠肌特异性SUCNR1敲低和WT小鼠发现,前者的慢速运动时间和肌肉握力显著降低,腓肠肌中的MyHC I蛋白表达降低,而MyHC IIb蛋白表达升高。这些结果再次证实SUCNR1在琥珀酸诱导的骨骼肌纤维类型重塑中发挥着不可或缺的作用^[33]。对于全身敲除SUCNR1和腓肠肌特异性敲低SUCNR1的不同表现,推测可能是由于腓肠肌特异性敲低SUCNR1直接影响了局部肌纤维类型的调控机制,而全身敲除SUCNR1可能影响多个组织的代谢状态,并触发某些代偿机制,掩盖了SUCNR1缺失对肌纤维类型转化的直接影响。不过这一猜测还需要更

多研究来验证。对C2C12肌管细胞进行琥珀酸干预后发现,MyHC I的蛋白和基因表达显著增加,而MyHC IIb的蛋白和基因表达显著降低。此外,线粒体DNA含量、线粒体密度和覆盖率增加,但线粒体大小和膜电位未受到明显影响。

持续低强度运动可使骨骼肌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶(Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase, CaMK)。CaMK通过Ras/Raf/MEK/ERK通路和活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)两条途径,诱导快肌纤维向慢肌纤维转化^[35,36]。Wang等^[33]研究发现,腹腔注射琥珀酸的小鼠腓肠肌中NFAT蛋白表达增多。此外,在C2C12肌管中添加琥珀酸后,细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度升高,使用U73122抑制磷脂酶C- β (phospholipase C-beta, PLC- β , GPCR触发 Ca^{2+} 信号通路的关键介质)可有效降低 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度,同时MyHC I蛋白表达降低,MyHC IIb蛋白表达升高。这些结果在siRNA介导的C2C12肌管SUCNR1敲低后也得到了相同的验证。这些发现进一步证实SUCNR1是琥珀酸调控 Ca^{2+} 介导骨骼肌纤维类型重构的关键受体,并且通过SUCNR1/PLC- β / Ca^{2+} 信号通路介导琥珀酸诱导的骨骼肌纤维类型转变^[33](图1b)。

总之,琥珀酸通过SUCNR1在骨骼肌纤维类型转换中发挥关键作用。长期补充琥珀酸可促进骨骼肌纤维由快肌向慢肌转变,提高耐力性能;而急性给药则增强骨骼肌力量。这种作用在混合型肌肉中最为显著,在慢肌中较弱,在快肌中几乎无效,揭示了骨骼肌对代谢信号响应的类型特异性。机制研究表明,琥珀酸通过SUCNR1/PLC- β / Ca^{2+} 信号通路激活NFAT,诱导肌纤维类型转换和线粒体生物发生,而SUCNR1的敲除或抑制能有效阻断这一过程。这些发现为理解骨骼肌可塑性以及开发提高运动表现的策略提供了新的见解。

2.3 琥珀酸/SUCNR1参与骨骼肌蛋白代谢的调控

骨骼肌具有再生能力和可塑性,能够对机械力等环境刺激产生适应性反应^[37]。在力学负荷作用下,骨骼肌的肌纤维横断面积和肌核数量的增加依赖于肌纤维内蛋白合成与降解之间的动态平衡:当合成速率大于降解速率时,肌肉发生肥大;反之,当降解速率大于合成速率时,肌肉萎缩^[38-40]。

随着研究的不断深入,SUCNR1作为琥珀酸的受体,在骨骼肌代谢中的作用逐渐受到关注。骨骼

肌收缩时会释放琥珀酸,进而激活SUCNR1^[25]。SUCNR1被激活后,通过 $G\alpha_i$ 蛋白抑制cAMP的产生,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高^[41]。 Ca^{2+} 作为第二信使激活ERK1/2通路,而ERK对骨骼肌细胞分化和蛋白合成起关键作用^[42]。此外,在C2C12肌管中,琥珀酸处理后细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度显著上升,表明这可能是琥珀酸影响蛋白质合成的原因之一^[43]。因此,基于 Ca^{2+} -SUCNR1-ERK1/2的潜在联系,推测琥珀酸可能参与并介导SUCNR1对骨骼肌蛋白合成和肌肉肥大的调控^[43]。

已有研究证明,骨骼肌中蛋白质水平的调控依赖于mTOR和叉头框转录因子O(Forkhead box class O proteins, FoxO)家族^[40,44]。mTOR及下游因子S6促进骨骼肌的蛋白合成,而FoxO1和FoxO3a则诱导蛋白降解^[43]。Yuan等^[43]发现,不同浓度的琥珀酸处理C2C12肌管后,琥珀酸剂量依赖性地增加C2C12细胞的蛋白质合成水平,并且C2C12肌管直径显著增加,此外,ERK、Akt、mTOR、S6和FoxO3a的磷酸化水平显著升高,使用雷帕霉素(mTOR拮抗剂)可有效消除琥珀酸诱导的蛋白质合成。进一步研究发现,琥珀酸有效促进ERK与Akt的结合,但不影响ERK与S6的结合。在使用U0126(ERK拮抗剂)后,琥珀酸诱导的C2C12肌管中的蛋白合成受到明显抑制。这些结果表明,琥珀酸能够促进骨骼肌的蛋白合成,并且ERK与Akt在此过程中发挥重要作用。

这一结论也得到了在体实验的证实。对C57BL/6J小鼠进行腹腔注射琥珀酸后,其腓肠肌中ERK、Akt、FoxO3a和S6的磷酸化水平升高,蛋白合成显著增加,这些验证了琥珀酸不仅可以激活Akt/mTOR/S6级联反应并抑制FoxO3a,还可以促进小鼠骨骼肌中蛋白质的合成^[43]。值得注意的是,Wang等^[33]的研究也再次验证了这一结论。他们对C57BL/6J小鼠喂养含有琥珀酸二钠盐的饲料后,发现小鼠腓肠肌中的Akt、mTOR、FoxO3a蛋白及其磷酸化水平升高,表明琥珀酸激活了Akt/mTOR级联反应并抑制FoxO3a。然而,在相同条件下,SUCNR1全身敲除小鼠的腓肠肌中的Akt、mTOR、FoxO3a蛋白及其磷酸化水平均降低,表明琥珀酸对Akt/mTOR/FoxO3a通路的刺激作用在SUCNR1敲除小鼠中减弱。这一结果再次证明SUCNR1能够介导骨骼肌的蛋白合成^[33]。

在急性运动、缺血或代谢应激条件下,三羧酸循环失衡导致线粒体内琥珀酸堆积;过剩的琥珀酸经

VDAC、MCT、OAT等通道外排,在局部形成高浓度胞外微环境^[5]。胞外琥珀酸与高表达SUCNR1的巨噬细胞结合,触发Gq-PLC-PKC信号级联,促进巨噬细胞向M2抗炎表型极化,上调IL-10、Arg-1等修复基因表达;并增强其对IL-4的敏感性,形成“琥珀酸→SUCNR1→M2”的正向抗炎回路。与此同时,琥珀酸升高促进Th1/Th17分化并抑制调节性T细胞(Treg),加剧炎症反应;而M2巨噬细胞通过旁分泌胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)反向抑制这一过度炎症。随后,极化的M2巨噬细胞以IGF-1-PI3K-Akt-mTOR轴直接激活邻近的卫星细胞(satellite cells, SCs),促进其增殖、分化及

肌管肥大,从而加速肌肉再生^[45]。若髓系细胞缺失SUCNR1, M2极化受阻, IGF-1分泌减少,表现为再生延迟、肌纤维横截面积缩小;恢复该信号则逆转上述表型。因此,琥珀酸经SUCNR1诱导巨噬细胞向M2抗炎表型转换,后者通过IGF-1-PI3K-Akt-mTOR通路激活SCs,驱动肌肉修复与肥大;该轴任何环节受损均会导致肌肉再生缺陷^[5]。

SCs作为骨骼肌中的干细胞,对维持肌肉可塑性至关重要^[46]。在肌肉损伤或负荷增加时,SCs被激活,通过自我更新或分化为肌原性谱系细胞,促进肌肉再生和肥大^[47,48]。对C57BL/6J雄性小鼠进行高强度间歇训练(high-intensity interval training,

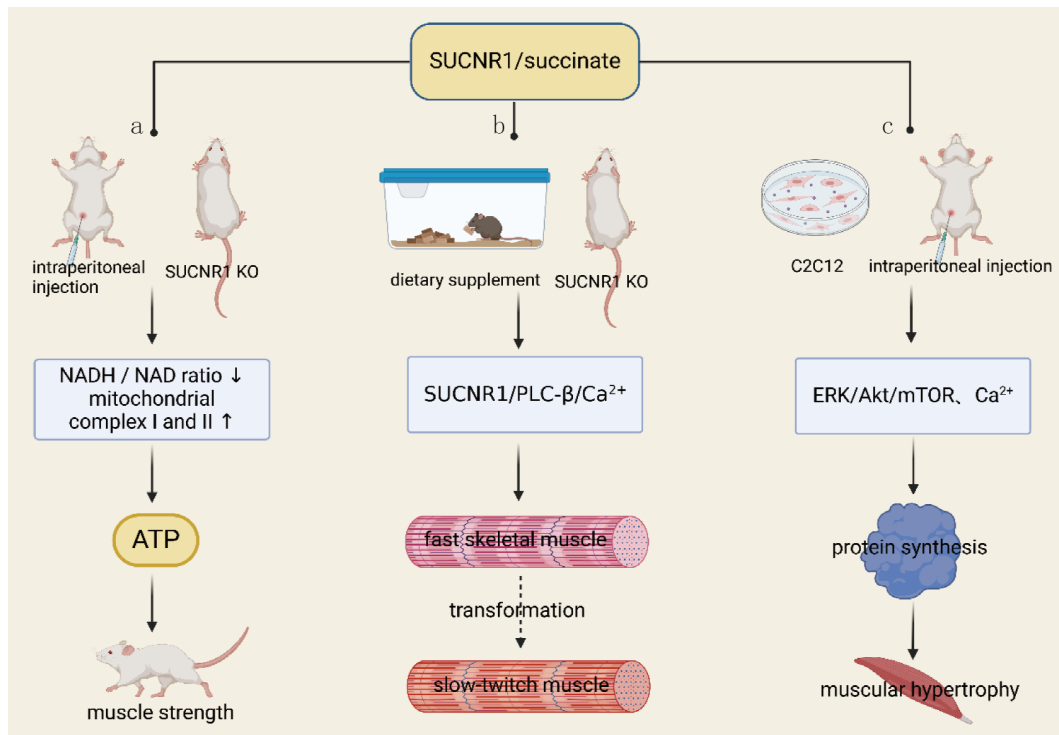


图1 琥珀酸/SUCNR1在骨骼肌中的功能及作用机制

(a)在腹腔注射琥珀酸的小鼠和SUCNR1敲除(KO)小鼠中,NADH/NAD比值降低,线粒体复合物I和II活性增加,导致骨骼肌能量代谢重编程。这种重编程加速了ATP的产生,从而增强了小鼠骨骼肌的肌张力。(b)在琥珀酸喂养的小鼠和SUCNR1 KO小鼠中,琥珀酸诱导的骨骼肌纤维类型从快肌向慢肌转变是通过SUCNR1/PLC-β/Ca²⁺信号通路介导的。(c)在C2C12肌管及腹腔注射琥珀酸的小鼠中,琥珀酸通过SUCNR1激活ERK/Akt/mTOR通路促进骨骼肌蛋白合成与肥大,并可能通过提升细胞内Ca²⁺浓度激活ERK通路,进一步增强蛋白质合成。

Figure 1 Succinate/SUCNR1 and skeletal muscle

(a) In mice injected with succinic acid intraperitoneally and SUCNR1 knockout (KO) mice, the NADH/NAD ratio decreased, and the activity of mitochondrial complexes I and II increased, resulting in skeletal muscle energy metabolism reprogramming. This reprogramming accelerates the production of ATP, thereby enhancing the muscle tone of mouse skeletal muscle. (b) In succinate-fed mice and SUCNR1 KO mice, succinate-induced skeletal muscle fiber type transition from fast muscle to slow muscle was mediated by the SUCNR1/PLC-β/Ca²⁺ signaling pathway. (c) In C2C12 myotubes and succinate-injected mice, succinate promotes skeletal muscle protein synthesis and hypertrophy by activating the ERK/Akt/mTOR pathway through SUCNR1, and may further enhance protein synthesis by activating the ERK pathway by increasing intracellular Ca²⁺ concentration.

HIIT)并补充琥珀酸后,小鼠的握力和耐力显著提升,并伴随肌肉肥大和神经肌肉接头再生。此外,琥珀酸补充显著增加了小鼠腓肠肌中SCs的肌生成能力。然而,在SCs中特异性敲除*SUCNR1*能消除琥珀酸对肌肉适应运动的调节作用,表明SCs通过琥珀酸-SUCNR1信号通路促进肌肉重塑^[48]。研究还发现,SUCNR1信号通路显著上调与干细胞分化和磷酸化途径相关的基因,其中p38 α 丝裂原活化蛋白激酶(p38 α MAPK)和蛋白激酶C η (PKC η)表达最为丰富,这表明琥珀酸通过激活SUCNR1-PKC η -p38 α MAPK信号通路增强SCs的肌生成能力^[48]。在地塞米松诱导的肌肉萎缩小鼠模型中,琥珀酸补充通过增强SCs的肌生成能力显著改善肌肉萎缩,而这一效应在*SUCNR1* SC/KO小鼠中被完全消除,凸显了SUCNR1在SCs中发挥促肌生成的功能。这些结果表明,琥珀酸通过SUCNR1增强SCs的肌生成能力,并通过激活SUCNR1-PKC η -p38 α MAPK信号通路促进SCs分化,从而促进运动诱导的肌肉重塑^[48]。

综上所述,琥珀酸通过SUCNR1激活ERK/Akt/mTOR信号通路,并抑制FoxO3a,促进骨骼肌蛋白合成和肌肉肥大。此外,琥珀酸还可能通过SUCNR1使细胞内Ca²⁺浓度升高,激活ERK1/2通路,进一步影响骨骼肌蛋白合成(图1c)。此外,琥珀酸激活的SUCNR1-PKC η -p38 α MAPK信号通路是SCs分化的关键机制,从而促进运动诱导的肌肉重塑,包括肌肉肥大和神经肌肉接头再生。总之,SUCNR1在琥珀酸诱导的蛋白质合成中起到至关重要的作用。这些发现不仅为理解骨骼肌如何响应环境刺激提供了分子机制,也为肌肉生长和相关疾病治疗提供了新的策略。

3 琥珀酸/SUCNR1与心肌

3.1 琥珀酸/SUCNR1与病理性心肌肥大

心肌肥大是心脏在应对多种生理或病理刺激时产生的适应性反应,核心表现为心肌细胞体积增大、心室壁增厚,藉此短暂提升泵血功能。生理性心肌肥大(如运动引起的心肌肥大)通常是一种有益的适应性反应,然而,持续的病理性刺激导致的心肌肥大(如长期的压力或容量超负荷)可能引起心力衰竭,并增加猝死的风险^[49]。在缺血或压力负荷模型中,血浆琥珀酸水平升高通过SUCNR1发挥双重调控作用:一方面直接刺激心肌细胞,另一方面激活骨

髓来源的巨噬细胞,促进其向促炎M1表型极化,放大炎症-肥大信号,形成“免疫细胞-心肌细胞”正反馈环,持续驱动病理性重塑^[50]。转录组数据显示,SUCNR1在心肌细胞中的表达水平分别是肾脏和脑皮质中的2.3倍和1.7倍^[13,51],提示SUCNR1在心肌细胞中可能扮演重要角色。由此推测,细胞外琥珀酸可能是心肌梗死后心力衰竭的关键调控因子,并可能通过SUCNR1诱导不可逆的病理性心肌肥大^[4,50]。

在压力超负荷(如肺动脉高压)时,右心室需要更多的氧气,但由于右心室肌的摄氧能力有限,这会影响到细胞的代谢过程,导致代谢产物琥珀酸不能被进一步氧化而在右心室肌中积累。这种积累进而影响心肌功能,引起右心室肥大(right ventricular hypertrophy, RVH)。RVH反映了右心室应对压力负荷的适应能力,是预测疾病严重程度和预后的关键指标^[52,53]。

Yang等^[53]发现,在超负荷压力引起的RVH中,琥珀酸和SUCNR1起关键作用。他们通过肺动脉束扎(PAB)模型模拟RVH,发现PAB大鼠的右心室心肌细胞明显增大,心肌纤维增厚,细胞核变形,右心室染色不均,RVH反应剧烈,右心室与左心室壁和隔膜的湿重之比(RV/(LV+S))、右心室壁厚度(RVWT)和右心室收缩压(RVSP)显著增高。同时,研究发现SUCNR1在右心室心肌细胞中强烈表达,表明SUCNR1可能参与右心室功能的调控。在PAB大鼠右心室组织中,注射琥珀酸后p-Akt/Akt蛋白表达水平升高,而注射Wortmannin(PI3K抑制剂)后,心肌纤维增厚、细胞核变形和右心室染色不均明显改善,RV/(LV+S)、RVWT和RVSP降低,证明琥珀酸可能通过激活PI3K/Akt信号引起心肌细胞的病理性肥大^[53];对新生大鼠心肌细胞进行琥珀酸干预后,心房利钠肽(ANP,一种RVH相关基因)表达水平显著上调,p-Akt/Akt表达增加,提示PI3K/Akt信号转导被激活。而使用siRNA特异性敲低*SUCNR1*或暴露于Wortmannin后,ANP表达水平显著下调,p-Akt/Akt表达水平降低,这些结果进一步证明琥珀酸通过SUCNR1激活PI3K/Akt信号通路,上调ANP表达,诱导RVH^[53]。由于PI3K/Akt通路可被Gi蛋白激活^[54],因此推测琥珀酸-SUCNR1信号通路可能通过Gi蛋白激活PI3K/Akt信号通路,但这一推测仍需更多研究来证实(图2a)。

Carla等^[50]发现了SUCNR1和琥珀酸诱导病理

性心肌肥大的另一条信号通路。研究结果显示, SUCNR1在心肌肥大中的作用不仅限于RVH, 还可能参与左心室肥大的发展。注射琥珀酸后的Wistar大鼠心肌宽度显著增加, 心肌细胞核直径增加, 心肌肥大标志物ANP、脑利钠肽(BNP)和 β -肌球蛋白重链(MYH7)表达上调, 病理性心肌肥大标志物 α -骨骼肌动蛋白(α -SkA)mRNA水平显著升高, 表明琥珀酸可能引起心肌肥大。在SUCNR1 KO小鼠中, 左心室的射血分数、缩短分数和每搏输出量均减小, 左心室后壁厚度增加, 而注射琥珀酸后并未发现ANP、BNP、MYH7的显著变化, 进一步表明SUCNR1在琥珀酸诱导的心肌肥大中起到至关重要的作用^[50]。此外, 琥珀酸干预后的心肌细胞表面积增加, ANP表达水平升高, 而使用siRNA消除SUCNR1后, ANP和BNP表达减少。这些结果表明琥珀酸通过激活心肌细胞中的SUCNR1影响心肌肥大, 为理解SUCNR1在心肌肥大中的作用机制提供了新的见解^[50]。

已知ERK1/2磷酸化是心肌细胞肥大时激活的经典MAPK通路^[55], 并且SUCNR1的激活与ERK1/2信号级联反应相关。因此提出猜测: 琥珀酸是否可以改变心肌细胞中的ERK1/2磷酸化水平。研究发现, 暴露于琥珀酸后, 心肌细胞的ERK1/2磷酸化水平升高; 而敲除SUCNR1后, ERK1/2磷酸化水平则降低。使用琥珀酸和MEK1/2(MAPK通路的关键因子)的抑制剂PD098059处理后, 心肌细胞表面积减小, ANP表达显著降低, 高浓度琥珀酸同样使大鼠心肌细胞的ERK1/2磷酸化水平升高, 进一步证实琥珀酸可以激活心肌细胞内肥大信号的级联反应, 并且MEK/ERK信号通路可能是琥珀酸诱导心肌肥大的关键下游通路^[50](图2a)。

综上所述, 琥珀酸及SUCNR1在病理性心肌肥大中扮演关键角色。SUCNR1和琥珀酸可能通过PI3K/Akt和MEK/ERK通路诱导心肌肥大。这一发现预示着琥珀酸和SUCNR1可能成为治疗病理性心肌肥大的潜在靶点, 并为心肌肥大的治疗提供了新的视角。

3.2 琥珀酸/SUCNR1与心肌缺氧/缺血损伤

在生理条件下, 心脏通过精确调节负荷量与耗氧量之间的平衡来维持机体的正常代谢和细胞内信号转导^[56]。面对急性低氧环境的挑战, 心肌组织会启动复杂的心血管代偿机制并重塑代谢通路, 以维持细胞能量稳态^[57]。然而, 当机体内的氧供持续不

足时, 心肌细胞的能量代谢紊乱会导致心肌缺血^[58,59]。值得注意的是, 心肌缺血后的再灌注过程可能引发局部组织的过度氧化, 导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的过量产生。这种氧化应激状态会对细胞膜、蛋白质、DNA及细胞器等关键细胞组分造成氧化损伤, 并可能触发心肌细胞程序性死亡(凋亡), 最终导致严重的心肌结构和功能损害^[60,61]。

研究表明, 缺血会使啮齿类动物血浆中的琥珀酸水平升高^[62]。在检测缺血性疾病(如急性心肌梗死和慢性冠状动脉疾病)患者时, 发现其血清中的琥珀酸浓度同样较高。此外, 在重度急性缺血性疾病(如肝移植)患者中, 血清中的琥珀酸浓度随着IRI的时间而升高^[50]。不仅如此, 重度或长期缺血还会使心肌组织中的琥珀酸含量升高^[63]。此外, 血浆中的高琥珀酸水平与青少年内脏脂肪组织质量的增加有关, 而内脏脂肪组织质量的增加是心血管疾病风险的一个标志。因此, 推测琥珀酸水平可以作为早期识别心血管疾病高危人群的指标, 以便及时通过改善生活方式和饮食习惯来预防疾病的发生^[64,65]。

缺氧诱导转录因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)是心肌细胞适应缺氧的核心转录激活因子, 其稳定性受到琥珀酸-脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)轴精细调控。缺氧时, 细胞外积累的琥珀酸竞争性抑制PHD的活性, 阻断HIF-1 α 的羟基化与降解, 其在胞内蓄积并转入核内^[59,66,67]。稳定的HIF-1 α 不仅直接增强心肌细胞的缺氧耐受, 还可通过旁分泌途径放大炎症反应: 在巨噬细胞核内, HIF-1 α 驱动IL-1 β 、TNF等促炎基因转录, 生成的IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子作用于邻近心肌细胞, 启动胎儿基因重表达、蛋白质合成增加等肥大程序, 并激活成纤维细胞胶原沉积, 最终导致心室壁增厚、顺应性下降^[68]。

心肌中的HIF-1 α 与琥珀酸脱氢酶亚基A(succinate dehydrogenase subunit A, SDHA)密切相关。SDHA是琥珀酸脱氢酶的关键组成部分, 通过催化琥珀酸的氧化来调控细胞内琥珀酸水平, 进而间接影响SUCNR1介导的信号通路。在轻度和中度缺氧时, 大鼠心肌细胞中HIF-1 α 与SDHA的表达均增高; 而在严重缺氧时, HIF-1 α 的表达先于SDHA增加; 缺氧暴露结束后, HIF-1 α 与SDHA的表达呈平行下降趋势, 但在缺氧后复氧时HIF-1 α 的表达则再次增加。

这些结果揭示了心肌细胞中HIF-1 α 和琥珀酸代谢之间的密切联系^[57]。在大鼠的心肌细胞中,轻度和中度缺氧暴露时,SUCNR1的表达水平并未发生显著变化,但在重度缺氧时,SUCNR1的表达量显著增加并迅速达到峰值,随后急剧下降。与此同时,HIF-1 α 的表达增加,表明在严重缺氧时,心肌可能需要激活更广泛的适应性信号系统,包括HIF-1 α 和SUCNR1,以维持心肌的收缩功能^[57]。这可能提示轻度和中度缺氧主要通过HIF-1 α 的表达来适应,而严重缺氧则需要动员包括SUCNR1在内的更广泛的信号系统。

琥珀酸在缺血组织中积累,但在缺血后再灌注时,其水平会迅速恢复至正常状态。一方面,积累的琥珀酸会被线粒体呼吸链部分氧化,进而促进ROS和超氧化物的生成,而ROS的产生会触发一系列损伤反应,最终导致IRI^[69,70]。另一方面,当琥珀酸释放到循环系统中时,可能会激活SUCNR1并与之相结合,随后激活下游信号通路(如PI3K/AKT/HIF-1 α),从而引发炎症反应和免疫细胞浸润,干扰线粒体功能,进一步加剧ROS的产生,导致细胞凋亡和组织损伤,进而引发IRI^[71,72]。IRI的影响范围不仅局限于心脏,还可能波及多个器官和组织^[73],从而引起机体的炎症反应,促使细胞和组织出现代谢及结构性改变^[74]。在这一复杂过程中,琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)发挥至关重要的作用。SDH显著影响心肌氧化还原状态,尤其是在ROS的生成过程中。在缺血再灌注等病理条件下,琥珀酸的积累可能会通过影响SDH的活性,成为促进ROS产生的重要因素^[75]。在特定条件下,SDH及琥珀酸甚至可能成为ROS的一个主要来源^[70,76]。在IRI的发展过程中,琥珀酸诱导的ROS生成增加被视为一个核心的病理生理环节^[70],并且这种增加可能会加剧组织损伤的严重性。基于上述机制,通过抑制SDH的活性有望减轻IRI的严重程度。例如,SDH抑制剂如丙二酸二甲酯(DiMAL)已被证实能够有效减轻IRI造成的损害^[77]。这一发现为开发新的IRI治疗策略提供了重要的线索,也凸显了调控SDH活性和琥珀酸代谢在心脏保护中的潜在价值。

最后,Ca²⁺的调节失衡是IRI的核心问题。再灌注引发的Ca²⁺超负荷将导致心肌细胞过度收缩和线粒体功能障碍,共同促成IRI^[78]。Ca²⁺的异常增加激

活钙蛋白酶,触发一系列导致细胞结构和功能损伤的级联反应。因此,维持Ca²⁺稳态将有助于减轻心肌细胞IRI^[78]。研究显示,琥珀酸可通过SUCNR1调节心肌细胞的Ca²⁺浓度。在293-hSUCNR1细胞中,琥珀酸对SUCNR1的激活诱导细胞内[Ca²⁺]_i增加,并分别以Gq和Gi依赖性方式降低cAMP。GPCR通过Gs蛋白激活腺苷酸环化酶,将ATP转化为cAMP。cAMP作为第二信使,与蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)的调节亚基结合,释放催化亚基,从而激活PKA^[79]。Aguiar等^[79]发现,将心肌细胞暴露于琥珀酸后,细胞中的Ca²⁺峰值随琥珀酸浓度的增加而增加;而使用siRNA敲除SUCNR1后,琥珀酸对Ca²⁺的影响被消除,表明琥珀酸通过SUCNR1调节心肌细胞的Ca²⁺浓度。进一步实验显示,PKA抑制剂(H89)可完全消除琥珀酸对Ca²⁺峰值振幅的影响,并减缓琥珀酸诱导的[Ca²⁺]_i变化速率,这表明该调节过程由PKA介导。因此,琥珀酸通过SUCNR1调控心肌细胞的Ca²⁺浓度,且该效应受PKA所介导。这些发现不仅揭示了琥珀酸在心肌细胞Ca²⁺调节中的作用,也为理解心肌细胞在缺血条件下的功能变化提供了新的视角。总之,深入理解这些机制的相互作用及其对IRI的具体贡献,将有助于在临床实践中减轻IRI,改善心脏疾病。

总而言之,心脏在急性低氧时启动代偿机制,但持续缺氧导致代谢失衡和心肌缺血。在再灌注期间,琥珀酸积累不仅通过线粒体氧化产生ROS,还会激活SUCNR1,引发促炎反应和免疫细胞浸润,从而加剧线粒体损伤。SDH活性的抑制成为ROS爆发的关键因素,而再灌注引发的Ca²⁺超载(受SUCNR1-PKA调控)导致心肌收缩障碍。因此,靶向抑制SDH或调控Ca²⁺信号通路可减轻IRI,为心脏保护提供新策略(图2b)。

3.3 琥珀酸/SUCNR1与线粒体功能障碍

线粒体稳态对维持心脏功能至关重要。研究表明,琥珀酸可能通过SUCNR1影响心肌细胞的线粒体功能,进而影响心脏健康。细胞外琥珀酸积累及SUCNR1激活作为线粒体功能障碍的指示物,可能导致线粒体损伤,从而引发心脏损伤^[80]。

Lu等^[80]研究发现,线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)中存在ERK1/2磷酸化的共有序列。琥珀酸的刺激作用使MFF的磷酸化水平升高,而这种改变被U0126-EtOH(ERK1/2抑制剂)所抑制。

此外,使用SUCNR1 特异性siRNA处理H9c2细胞后,观察到敲低SUCNR1后,ERK1/2和MFF的磷酸化水平降低,这表明SUCNR1参与ERK1/2和MFF的激活,且ERK1/2以SUCNR1依赖性方式诱导MFF磷酸化,增加MFF在线粒体中的定位,并促使线粒体裂变,从而导致线粒体功能障碍和心肌细胞凋亡。因此,提出假设:抑制细胞外琥珀酸对SUCNR1的激活可能是防治心肌细胞缺血损伤的新靶点^[80]。

总之,线粒体在维持心脏功能和抵御代谢应激中扮演关键角色。琥珀酸通过SUCNR1影响线粒体功能,并可能通过ERK1/2信号通路促进MFF磷酸化,导致线粒体裂变和功能障碍,进而引起心肌细胞凋亡。因此,进一步深入研究琥珀酸如何激活SUCNR1及其对心肌细胞线粒体功能的影响,可能对心肌缺

血损伤的预防和治疗具有重要意义(图2c)。

4 琥珀酸/SUCNR1在动脉粥样硬化中的作用

血管平滑肌细胞是血管内层的重要组成部分,不仅参与血管的正常生理功能和病理变化^[81],还在动脉粥样硬化等血管病变的发展中起着重要作用^[82]。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,以动脉壁脂质沉积和炎症细胞浸润为特征,是多种心血管疾病的共同病理基础^[83]。近年来,通过对公开数据集的整理分析发现,SUCNR1在人冠状动脉和主动脉中表达较高,而在胫动脉和心肌中表达较低。此外,SUCNR1在动脉粥样硬化组织中的血管平滑肌细胞、周细胞和巨噬细胞中特异性表达,且在血管细胞中的表达水平高于免疫细胞^[24]。这些结果表

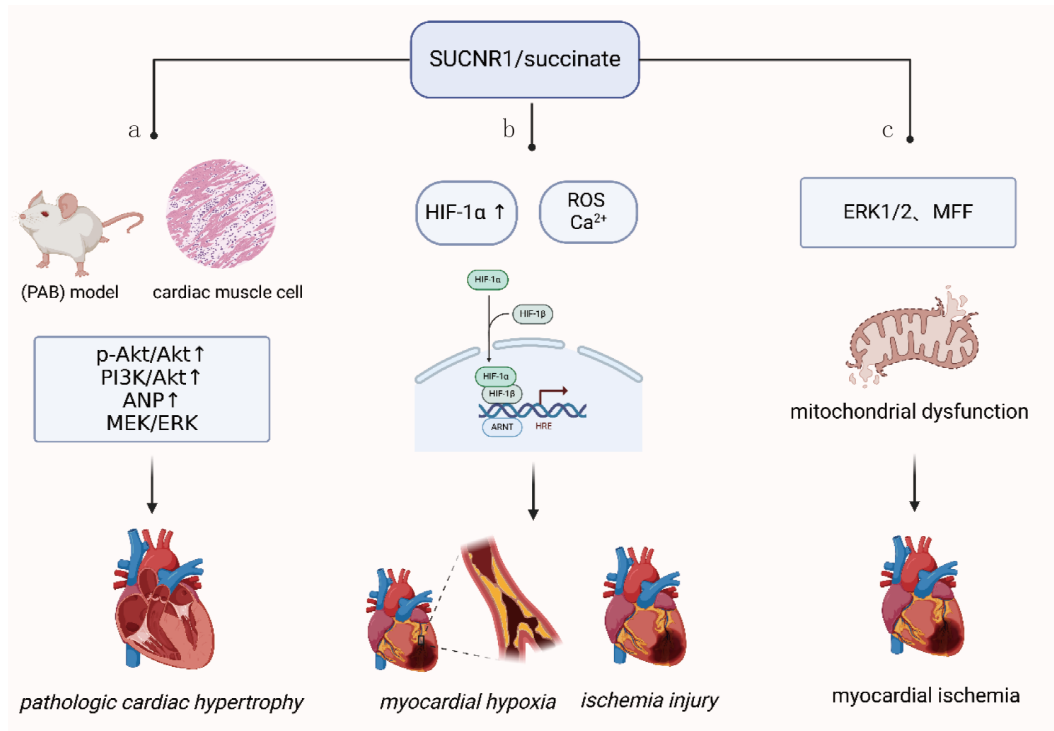


图2 琥珀酸/SUCNR1在心肌中的功能及作用机制

(a)在PAB大鼠模型和心肌细胞中观察到p-Akt/Akt表达增加,PI3K/Akt信号激活,心房利钠肽(ANP)表达显著上调,并且琥珀酸可能通过MEK/ERK信号通路诱导病理性心肌肥大。(b)琥珀酸/SUCNR1可能与心肌缺氧和IRI有关,在心肌中HIF-1 α 积累、活性氧(ROS)和超氧化物的形成以及Ca²⁺超负荷,都有可能影响IRI。(c)SUCNR1参与ERK1/2和MFF的激活,ERK1/2以SUCNR1依赖性方式诱导MFF磷酸化,使MFF在线粒体中的定位增强并促使线粒体裂变,从而导致线粒体功能障碍和心肌细胞凋亡。

Figure 2 Succinate/SUCNR1 and the myocardium

(a) Increased p-Akt/Akt expression, activation of PI3K/Akt signaling, and significant up-regulation of atrial natriuretic peptide (ANP) expression were observed in PAB rat models and cardiomyocytes, and succinate may induce pathological cardiac hypertrophy through the MEK/ERK signaling pathway. (b) succinate/SUCNR1 may be related to myocardial hypoxia and IRI. The accumulation of HIF-1 α , the formation of reactive oxygen species (ROS) and superoxide, and Ca²⁺ overload in the myocardium may affect IRI. (c) SUCNR1 is involved in the activation of ERK1/2 and MFF. ERK1/2 induces MFF phosphorylation in a SUCNR1-dependent manner, which enhances the localization of MFF in mitochondria and promotes mitochondrial fission, leading to mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte apoptosis.

明,SUCNR1可能在心血管系统的多种细胞类型中发挥作用,尤其在动脉粥样硬化的发展过程中。因此,SUCNR1在维持血管张力和压力调节中的潜在作用引起了广泛关注^[84]。

在动脉粥样硬化早期,琥珀酸-SUCNR1信号首先作用于内皮细胞:激活NF- κ B与ROS通路,上调VCAM-1、ICAM-1等黏附分子并诱导IL-6、TNF- α 等炎症因子,驱动单核细胞黏附、跨内皮迁移,启动并放大局部炎症,引发内皮功能障碍与脂纹形成。随后,该信号促使巨噬细胞向促炎M1表型极化。线粒体积聚的琥珀酸抑制PHD活性,稳定HIF-1 α ,增强NLRP3炎症小体活化与IL-1 β 分泌;ROS与IL-1 β 正反馈环进一步加剧炎症并加速脂质摄取,形成泡沫细胞,为斑块扩展和炎症持续提供动力^[85]。在血管中层,琥珀酸-SUCNR1轴通过NF- κ B、HIF-1 α 及肾素-血管紧张素系统(RAS)-Ang II多条通路促使平滑肌细胞由收缩型转为合成型,增强其增殖、迁移与胞外基质分泌;这不仅导致纤维帽增厚,也使斑块结构脆弱化,最终加速病变进展并增加斑块破裂风险^[85]。

早期研究已证实,琥珀酸-SUCNR1信号不仅与血管平滑肌细胞的增殖有关,还与炎症因子释放和内皮功能障碍密切相关。在动脉粥样硬化的早期和晚期,血管平滑肌细胞通过持续迁移、增殖及分泌胞外基质和炎症因子推动斑块生长^[85,86]。血浆琥珀酸水平升高可被视为经SUCNR1驱动动脉粥样硬化病变进展的关键事件,诱发平滑肌细胞表型转化、巨噬细胞极化及内皮细胞功能紊乱^[85]。尽管适量琥珀酸在特定情境下可能有益心血管健康^[87],其过度积累及SUCNR1信号过度激活却会加剧内皮细胞炎症反应^[88],诱导HIF-1 α 积累并增强其转录活性,激活生长因子通路,刺激平滑肌细胞增殖^[85];同时,削弱内皮源性血管活性物质的保护功能,放大氧化应激损伤,最终加重动脉粥样硬化^[85,89]。

研究发现冠心病患者血清中的琥珀酸和IL-1 β 水平显著高于健康人。琥珀酸能够通过SUCNR1激活人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中的HIF-1 α ,增加IL-1 β 的产生。使用SUCNR1拮抗剂(NF-56-EJ40)可以显著抑制琥珀酸诱导的HIF-1 α 和IL-1 β 的表达。在巨噬细胞和HUVECs的共培养中,琥珀酸通过SUCNR1促进炎症反应,而NF-56-EJ40可以减轻这种炎症反应^[90];

在ApoE基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠中注射琥珀酸导致血清中琥珀酸和IL-1 β 水平显著升高,并且与动脉粥样硬化的发展呈正相关,琥珀酸处理的小鼠表现出更严重的动脉粥样硬化斑块形成、动脉壁纤维化和管腔狭窄^[90]。由此证明,琥珀酸通过激活SUCNR1促进HIF-1 α 的稳定和IL-1 β 的产生,加剧血管内皮细胞的炎症反应,从而推动动脉粥样硬化的发展^[90]。

同样地,Forteza等^[88]使用琥珀酸钠处理NLRP3炎症小体后发现,IL-1 β 的表达显著增加。然而,添加琥珀酸二乙酯(琥珀酸的酯类似物,具有更强的膜渗透性,但不能激活SUCNR1)后,IL-1 β 并未发生显著改变。这表明细胞外琥珀酸对SUCNR1的激活在此过程中发挥了关键作用。进一步使用百日咳毒素预处理巨噬细胞可以阻断SUCNR1信号转导,同时使用SUCNR1特异性拮抗剂也能阻止琥珀酸驱动的IL-1 β 效应,证实SUCNR1介导的信号通路在琥珀酸诱导的IL-1 β 释放中起关键作用。在SUCNR1基因敲除小鼠的巨噬细胞中,琥珀酸钠对NLRP3炎症小体的影响被消除,且敲除小鼠巨噬细胞中的IL-1 β 水平大约是野生型对照小鼠的一半,进一步强调琥珀酸通过SUCNR1在调节炎症反应中的重要作用^[88]。总之,动脉管壁中的琥珀酸/SUCNR1信号轴可能与炎症反应形成一个正反馈循环,在此循环中,炎症反应促进琥珀酸的积累,而琥珀酸通过SUCNR1激活NLRP3炎症小体,增加IL-1 β 表达,促进炎症反应,进而加剧动脉粥样硬化病变^[88]。

然而,也有研究对此提出了不同的观点。Griepke等^[24]对SUCNR1基因敲除小鼠(SUCNR1^{-/-})和WT小鼠进行西方型饮食(Western-type diet, WTD)喂养后发现,两组小鼠的胆固醇和甘油三酯含量均有所增加,证实了两组小鼠均有高胆固醇血症和高脂血症的发展趋势。与WT小鼠相比,SUCNR1^{-/-}小鼠血浆中的琥珀酸水平显著降低。尽管两组小鼠均有动脉粥样硬化病变的趋势,但两组小鼠的主动脉弓和主动脉根部的病变百分比并未观察到显著差异。此外,SUCNR1^{-/-}小鼠的主要炎症标志物并未受到明显影响,同时在两组小鼠的主动脉、脾脏和肝脏中,也并未发现斑块中巨噬细胞和T细胞的浸润以及向M1或M2样巨噬细胞极化的显著差异。这些结果表明,在动脉粥样硬化的早期阶段,SUCNR1^{-/-}小鼠并未显示出主要表型,SUCNR1基因敲除并未加重主

动脉弓部位的动脉粥样硬化斑块的形成^[24]。

尽管如此, Yuan等^[91]再次发现, 在人类动脉粥样硬化病变的内皮细胞中, SUCNR1表达上调, 并且在高脂饮食诱导的 *ApoE*^{-/-} 小鼠中, SUCNR1的敲低显著减轻了动脉粥样硬化病变的进展。SUCNR1的激活增强了内质网应激和内质网-线粒体的相互作用, 促进了内质网-线粒体接触点的形成, 加剧了线粒体损伤, 导致线粒体DNA泄漏和cGAS-STING信号通路的激活。而使用内质网应激抑制剂可以阻断SUCNR1激活引起的线粒体损伤、内质网-线粒体相互作用和炎症反应。由此证明, SUCNR1通过内质网应激介导的内质网-线粒体相互作用及其下游cGAS-STING信号通路可以促进动脉粥样硬化的发展, 并且抑制内质网应激信号通路可能是一种预防和治疗动脉粥样硬化的新策略^[91]。

针对不同研究结果的差异, 推测这可能源于研究方法、模型选择、疾病阶段等因素的不同。不同的动物模型和细胞类型可能对SUCNR1的响应存在差异。此外, 之前有研究提出, SUCNR1在脂肪组织中可能具有“双相”作用: 在疾病早期, SUCNR1可能促进肥胖和胰岛素抵抗, 而在疾病晚期, 它可能通过调节细胞代谢和抗炎作用来发挥保护作用^[24, 92]。在Griepke等^[24]的研究中, WTD 喂养 14 周的小鼠可能正处于高脂血症模型的相对早期阶段, 因此在这种情况下, SUCNR1^{-/-} 小鼠未出现主要表型的另一种可能原因与疾病的阶段有关。因此, 推测SUCNR1可能在动脉粥样硬化的不同阶段中发挥不同的作用, 这种“双相”作用假说为SUCNR1在动脉粥样硬化中的复杂角色提供了新的视角。

总之, 琥珀酸/SUCNR1信号轴在血管平滑肌细胞和动脉粥样硬化中的作用是一个复杂且多面的过程。不同研究结果之间的差异提示SUCNR1在动脉粥样硬化中的作用可能受到多种因素的影响, 因此未来需要更多研究来阐明其确切作用。

5 总结与展望

SUCNR1作为GPCR家族的一员, 在肌肉组织(骨骼肌、心肌和平滑肌)中广泛分布, 并在不同的肌细胞的多种生理和病理活动中扮演重要的角色。它如同细胞内的调控中心, 通过激活不同的信号转导途径, 精准地管理着肌肉的收缩功能、骨骼肌纤维类型的转变、蛋白质的合成以及肌肉肥大等生理过程。

在骨骼肌中, SUCNR1激活氧化磷酸化, 增强骨骼肌肌力, 诱导骨骼肌纤维由快肌向慢肌转变, 提高耐力运动能力, 并通过激活Akt/mTOR信号通路促进蛋白质合成。在心肌中, SUCNR1则通过PI3K/Akt和MEK/ERK信号通路参与病理性心肌肥大, 响应心肌缺血和缺氧状况。而在血管平滑肌中, 琥珀酸和SUCNR1在动脉粥样硬化中的作用极为复杂, 可能同时具有促进和保护心血管的双重效应。尽管过量的琥珀酸可能通过激活SUCNR1加剧炎症和血管平滑肌细胞增殖, 促进动脉粥样硬化, 但最新研究显示, 在动脉粥样硬化早期, SUCNR1基因敲除小鼠并未表现出显著差异。因此, 推测SUCNR1的作用可能与疾病阶段密切相关, 需要进一步研究以明确SUCNR1在动脉粥样硬化不同阶段的作用机制。

总之, 作为GPCR家族中极具治疗潜力的受体, SUCNR1在多种组织和疾病中的作用已得到广泛研究, 但某些方面仍存争议。随着研究的深入, 其在代谢性疾病^[93]、心血管疾病和炎症性疾病中的潜在治疗价值日益凸显。未来研究应着重探索SUCNR1及琥珀酸在不同疾病阶段和组织中的特异性机制, 为开发新的治疗策略奠定基础。

参考文献

- [1] Fernández-Veledo S, Ceperuelo-Mallafré V, Vendrell J. Rethinking succinate: an unexpected hormone-like metabolite in energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32: 680–92.
- [2] Fernández-Veledo S, Marsal-Beltran A, Vendrell J. Type 2 diabetes and succinate: unmasking an age-old molecule. *Diabetologia*, 2024, 67: 430–42.
- [3] Li X, Huang G, Zhang Y, et al. Succinate signaling attenuates high-fat diet-induced metabolic disturbance and intestinal barrier dysfunction. *Pharmacol Res*, 2023, 194: 106865.
- [4] Wu KK. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 11165.
- [5] Huang H, Li G, He Y, et al. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention. *Front Immunol*, 2024, 15: 1404441.
- [6] Keiran N, Ceperuelo-Mallafré 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.

- [7] Sabadell-Basallote J, Astiarraga B, Castaño C, et al. SUCNR1 regulates insulin secretion and glucose elevates the succinate response in people with prediabetes. *J Clin Invest*, 2024, 134: e173214.
- [8] Elia I, Rowe JH, Johnson S, et al. Tumor cells dictate anti-tumor immune responses by altering pyruvate utilization and succinate signaling in CD8⁺ T cells. *Cell Metab*, 2022, 34: 1137–50.e6.
- [9] Kuo CC, Wu JY, Wu KK. Cancer-derived extracellular succinate: a driver of cancer metastasis. *J Biomed Sci*, 2022, 29: 93.
- [10] Rabe P, Liebing AD, Krumbholz P, et al. Succinate receptor 1 inhibits mitochondrial respiration in cancer cells addicted to glutamine. *Cancer Lett*, 2022, 526: 91–102.
- [11] Gonzalez NS, Communi D, Hannedouche S, et al. The fate of P2Y-related orphan receptors: GPR80/99 and GPR91 are receptors of dicarboxylic acids. *Purinergic Signal*, 2004, 1: 17–20.
- [12] Wittenberger T, Schaller HC, Hellebrand S. An expressed sequence tag (EST) data mining strategy succeeding in the discovery of new G-protein coupled receptors. *J Mol Biol*, 2001, 307: 799–813.
- [13] 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.
- [14] Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 22.
- [15] Gilissen J, Jouret F, Pirotte B, et al. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function. *Pharmacol Ther*, 2016, 159: 56–65.
- [16] Szpakowska M, Perez Bercoff D, Chevigné A. Closing the ring: a fourth extracellular loop in chemokine receptors. *Sci Signal*, 2014, 7: pe21.
- [17] Shenol A, Lückmann M, Trauelsen M, et al. Molecular dynamics-based identification of binding pathways and two distinct high-affinity sites for succinate in succinate receptor 1/GPR91. *Mol Cell*, 2024, 84: 955–66.e4.
- [18] Pu M, Zhang J, Zeng Y, et al. Succinate-SUCNR1 induces renal tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324: C467–76.
- [19] Marsal-Beltran A, Rodríguez-Castellano A, Astiarraga B, et al. Protective effects of the succinate/SUCNR1 axis on damaged hepatocytes in NAFLD. *Metabolism*, 2023, 145: 155630.
- [20] 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.e10.
- [21] Ozturk BE. Understanding ischemic retinopathies: the role of succinate and its receptor in retinal pigment epithelium. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1415: 527–31.
- [22] Tang Y, Wang YD, Wang YY, et al. Skeletal muscles and gut microbiota-derived metabolites: novel modulators of adipocyte thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1265175.
- [23] 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.
- [24] Griepke S, Trauelsen M, Nilsson MD, et al. G-protein-coupled receptor 91-dependent signalling does not influence vascular inflammation and atherosclerosis in hyperlipidaemic mice. *Cells*, 2023, 12: 2580.
- [25] Abdelmoez AM, Dmytriyeva O, Zurke YX, et al. Cell selectivity in succinate receptor SUCNR1/GPR91 signaling in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324: E289–98.
- [26] Xu G, Yuan Y, Luo P, et al. Acute succinate administration increases oxidative phosphorylation and skeletal muscle explosive strength via SUCNR1. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 808863.
- [27] Arneson-Wissink PC, Hogan KA, Ducharme AM, et al. The wasting-associated metabolite succinate disrupts myogenesis and impairs skeletal muscle regeneration. *JCSM Rapid Commun*, 2020, 3: 56–69.
- [28] Abalenikhina YV, Isayeva MO, Mylnikov PY, et al. Mechanism of stimulation of myogenesis under the action of succinic acid through the succinate receptor SUCNR1. *Biochemistry (Mosc)*, 2024, 89: 1325–35.
- [29] Pette D, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech*, 2000, 50: 500–9.
- [30] Jiang Q, Cheng X, Cui Y, et al. Resveratrol regulates skeletal muscle fibers switching through the AdipoR1-AMPK-PGC-1 α pathway. *Food Funct*, 2019, 10: 3334–43.
- [31] Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1984, 56: 831–8.
- [32] Kwon I, Kim KS, Lee Y. Relationships between endurance exercise training-induced muscle fiber-type shifting and autophagy in slow- and fast-twitch skeletal muscles of mice. *Phys Act Nutr*, 2024, 28: 23–34.
- [33] Wang T, Xu YQ, Yuan YX, et al. Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUCNR1 signaling. *EMBO Rep*, 2019, 20: e47892.

- [34] Gibala MJ, Tarnopolsky MA, Graham TE. Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle at rest and during prolonged cycling. *Am J Physiol*, 1997, 272: E239–44.
- [35] Lunde IG, Ekmark M, Rana ZA, et al. PPARdelta expression is influenced by muscle activity and induces slow muscle properties in adult rat muscles after somatic gene transfer. *J Physiol*, 2007, 582: 1277–87.
- [36] Li J, Zhang Z, Bo H, et al. Exercise couples mitochondrial function with skeletal muscle fiber type via ROS-mediated epigenetic modification. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213: 409–25.
- [37] Fukada SI, Higashimoto T, Kaneshige A. Differences in muscle satellite cell dynamics during muscle hypertrophy and regeneration. *Skelet Muscle*, 2022, 12: 17.
- [38] Fukada SI, Ito N. Regulation of muscle hypertrophy: involvement of the Akt-independent pathway and satellite cells in muscle hypertrophy. *Exp Cell Res*, 2021, 409: 112907.
- [39] Durán RV, Oppliger W, Robitaille AM, et al. Glutaminolysis activates Rag-mTORC1 signaling. *Mol Cell*, 2012, 47: 349–58.
- [40] Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J*, 2013, 280: 4294–314.
- [41] Sundström L, Greasley PJ, Engberg S, et al. Succinate receptor GPR91, a $G\alpha_i$ coupled receptor that increases intracellular calcium concentrations through PLC β . *FEBS Lett*, 2013, 587: 2399–404.
- [42] Yang QJ, Huo Y, Han YL, et al. Selumetinib attenuates skeletal muscle wasting in murine cachexia model through ERK inhibition and AKT activation. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16: 334–43.
- [43] Yuan Y, Xu Y, Xu J, et al. Succinate promotes skeletal muscle protein synthesis via Erk1/2 signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 7361–6.
- [44] Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)*, 2008, 23: 160–70.
- [45] Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol*, 2013, 3: 1337–62.
- [46] Fuchs E, Blau HM. Tissue stem cells: architects of their niches. *Cell Stem Cell*, 2020, 27: 532–56.
- [47] Sousa-Victor P, García-Prat L, Muñoz-Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 204–26.
- [48] Shi Y, Zhou D, Wang H, et al. Succinate regulates exercise-induced muscle remodelling by boosting satellite cell differentiation through succinate receptor 1. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16: e13670.
- [49] Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 589–600.
- [50] Aguiar CJ, Rocha-Franco JA, Sousa PA, et al. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation. *Cell Commun Signal*, 2014, 12: 78.
- [51] Lukyanova LD, Kirova YI, Germanova EL. Specific features of immediate expression of succinate-dependent receptor GPR91 in tissues during hypoxia. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 160: 742–7.
- [52] Dias CA, Assad RS, Caneo LF, et al. Reversible pulmonary trunk banding. II. An experimental model for rapid pulmonary ventricular hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124: 999–1006.
- [53] Yang L, Yu D, Fan HH, et al. Triggering the succinate receptor GPR91 enhances pressure overload-induced right ventricular hypertrophy. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 5415–28.
- [54] Cannavo A, Liccardo D, Koch WJ. Targeting cardiac β -adrenergic signaling via GRK2 inhibition for heart failure therapy. *Front Physiol*, 2013, 4: 264.
- [55] Bueno OF, Molkentin JD. Involvement of extracellular signal-regulated kinases 1/2 in cardiac hypertrophy and cell death. *Circ Res*, 2002, 91: 776–81.
- [56] Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V, et al. Bioenergetics of the failing heart. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813: 1360–72.
- [57] Germanova E, Khmil N, Pavlik L, et al. The role of mitochondrial enzymes, succinate-coupled signaling pathways and mitochondrial ultrastructure in the formation of urgent adaptation to acute hypoxia in the myocardium. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 14248.
- [58] Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*, 2010, 90: 207–58.
- [59] Li J, Yang YL, Li LZ, et al. Succinate accumulation impairs cardiac pyruvate dehydrogenase activity through GRP91-dependent and independent signaling pathways: therapeutic effects of ginsenoside Rb1. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 2835–47.
- [60] Ding X, Zhu C, Wang W, et al. SIRT1 is a regulator of autophagy: implications for the progression and treatment of myocardial ischemia-reperfusion. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 106957.
- [61] Kubatzky KF, Gao Y, Yu D. Post-translational modulation of cell signalling through protein succinylation. *Explor Target Antitumor Ther*, 2023, 4: 1260–85.

- [62] 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.
- [63] Kato K, Matsubara T, Sakamoto N. Correlation between myocardial blood flow and tissue succinate during acute ischemia. *Nagoya J Med Sci*, 1994, 57: 43–50.
- [64] Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2021, 42: 1595–605.
- [65] Osuna-Prieto FJ, Martinez-Tellez B, Ortiz-Alvarez L, et al. Elevated plasma succinate levels are linked to higher cardiovascular disease risk factors in young adults. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20: 151.
- [66] Tekin D, Dursun AD, Xi L. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and cardioprotection. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 1085–94.
- [67] Loor G, Schumacker PT. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ*, 2008, 15: 686–90.
- [68] Andreadou I, Ghigo A, Nikolaou PE, et al. Immunometabolism in heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2025, 20: 751–72.
- [69] Pell VR, Spiroski AM, Mulvey J, et al. Ischemic preconditioning protects against cardiac ischemia reperfusion injury without affecting succinate accumulation or oxidation. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 123: 88–91.
- [70] Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*, 2014, 515: 431–5.
- [71] Prag HA, Gruszczyk AV, Huang MM, et al. Mechanism of succinate efflux upon reperfusion of the ischaemic heart. *Cardiovasc Res*, 2021, 117: 1188–201.
- [72] Gruszczyk AV, Casey AM, James AM, et al. Mitochondrial metabolism and bioenergetic function in an anoxic isolated adult mouse cardiomyocyte model of in vivo cardiac ischemia-reperfusion injury. *Redox Biol*, 2022, 54: 102368.
- [73] Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*, 2004, 70: 71–86.
- [74] Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*, 2000, 190: 255–66.
- [75] Dallons M, Alpan E, Schepkens C, et al. GPR91 receptor mediates protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity without altering its anticancer efficacy. An *in vitro* study on H9C2 cardiomyoblasts and breast cancer-derived MCF-7 cells. *Cells*, 2020, 9: 2177.
- [76] Atallah R, Olschewski A, Heinemann A. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: roles of SDH, HIF1 α and SUCNR1. *Biomedicines*, 2022, 10: 3089.
- [77] Jespersen NR, Hjortbak MV, Lassen TR, et al. Cardioprotective effect of succinate dehydrogenase inhibition in rat hearts and human myocardium with and without diabetes mellitus. *Sci Rep*, 2020, 10: 10344.
- [78] Bompotis GC, Deftereos S, Angelidis C, et al. Altered calcium handling in reperfusion injury. *Med Chem*, 2016, 12: 114–30.
- [79] Aguiar CJ, Andrade VL, Gomes ER, et al. Succinate modulates Ca²⁺ transient and cardiomyocyte viability through PKA-dependent pathway. *Cell Calcium*, 2010, 47: 37–46.
- [80] Lu YT, Li LZ, Yang YL, et al. Succinate induces aberrant mitochondrial fission in cardiomyocytes through GPR91 signaling. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 672.
- [81] Shi J, Yang Y, Cheng A, et al. Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319: H613–31.
- [82] Salabei JK, Hill BG. Mitochondrial fission induced by platelet-derived growth factor regulates vascular smooth muscle cell bioenergetics and cell proliferation. *Redox Biol*, 2013, 1: 542–51.
- [83] Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *J Diabetes*, 2020, 12: 102–4.
- [84] Bratoiu I, Burlui AM, Cardoneanu A, et al. The involvement of smooth muscle, striated muscle, and the myocardium in scleroderma: a review. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 12011.
- [85] Zhang S, Liang Y, Li L, et al. Succinate: a novel mediator to promote atherosclerotic lesion progression. *DNA Cell Biol*, 2022, 41: 285–91.
- [86] Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nat Med*, 2015, 21: 628–37.
- [87] de Castro Fonseca M, Aguiar CJ, da Rocha Franco JA, et al. GPR91: expanding the frontiers of Krebs cycle intermediates. *Cell Commun Signal*, 2016, 14: 3.
- [88] Forteza MJ, Berg M, Edsfeldt A, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase regulates vascular inflammation in atherosclerosis and increases cardiovascular risk. *Cardiovasc Res*, 2023, 119: 1524–36.
- [89] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun*, 2020, 11: 102.
- [90] Xu J, Zheng Y, Zhao Y, et al. Succinate/IL-1 β signaling axis

-
- promotes the inflammatory progression of endothelial and exacerbates atherosclerosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 817572.
- [91] Yuan C, Yu B, Li L, et al. SUCNR 1 promotes atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress mediated ER-mito crosstalk. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143: 113510.
- [92] 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.
- [93] Jin C, Chen H, Xie L, et al. GPCRs involved in metabolic diseases: pharmacotherapeutic development updates. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45: 1321–36.