

# 琥珀酸的多效性：肠道菌群 与心血管疾病的相互作用

许靖#, 杨逸成#, 李欣#, 丁曙思, 郑乐民\*, 熊长明\*, 杨跃进\*

北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院  
北京大学基础医学院心血管科学研究所  
首都医科大学附属北京天坛医院



Jing Xu, Yicheng Yang, Xin Li, Shusi Ding, Lemin Zheng, Changming Xiong, *et al.* 2023. Pleiotropic activities of succinate: the interplay between gut microbiota and cardiovascular diseases. *iMeta* 1: e1.

<https://doi.org/10.1002/imt2.124>

# 亮点

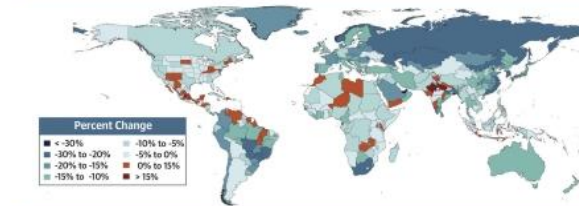
- 心血管疾病 (Cardiovascular diseases, CVDs) 是全球死亡率的重要因素，造成了巨大负担，迫切需要控制以挽救生命和预防残疾；
- **肠道菌群**通过微生物组成和功能的变化，在影响宿主生理和疾病发展的局部和全身效应中起着至关重要的作用，其代谢产物作为关键的调节因子；
- 肠道微生物相关代谢产物**琥珀酸**参与了CVDs的发生机制，包括免疫炎症反应、氧化应激、能量代谢等；
- **围绕琥珀酸盐的综述**对我们理解宿主-微生物组相互作用和开发CVDs的新治疗手段具有重要意义。

# 引言

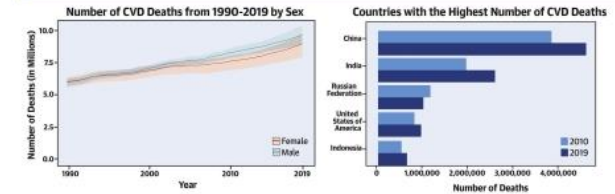
**心血管疾病 (Cardiovascular diseases, CVDs) 是致死和致残的主要原因，给全球带来了巨大的医疗和经济负担。根据最新的2019年全球疾病负担研究，2019年有超过5亿 CVDs 诊断病例，导致1860万人死亡。**

## CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiovascular Disease Burden Across Time, Location, Cause, and Risk Factor

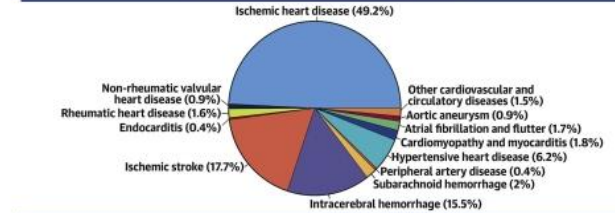
### Percent Change in Age-Standardized CVD Death Rate from 2010-2019



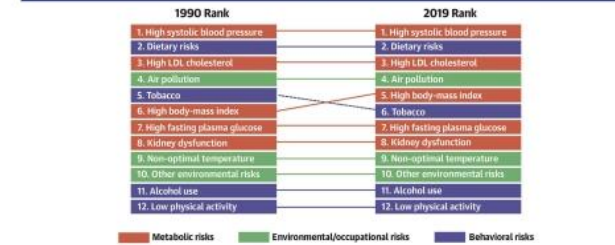
### Number of CVD Deaths



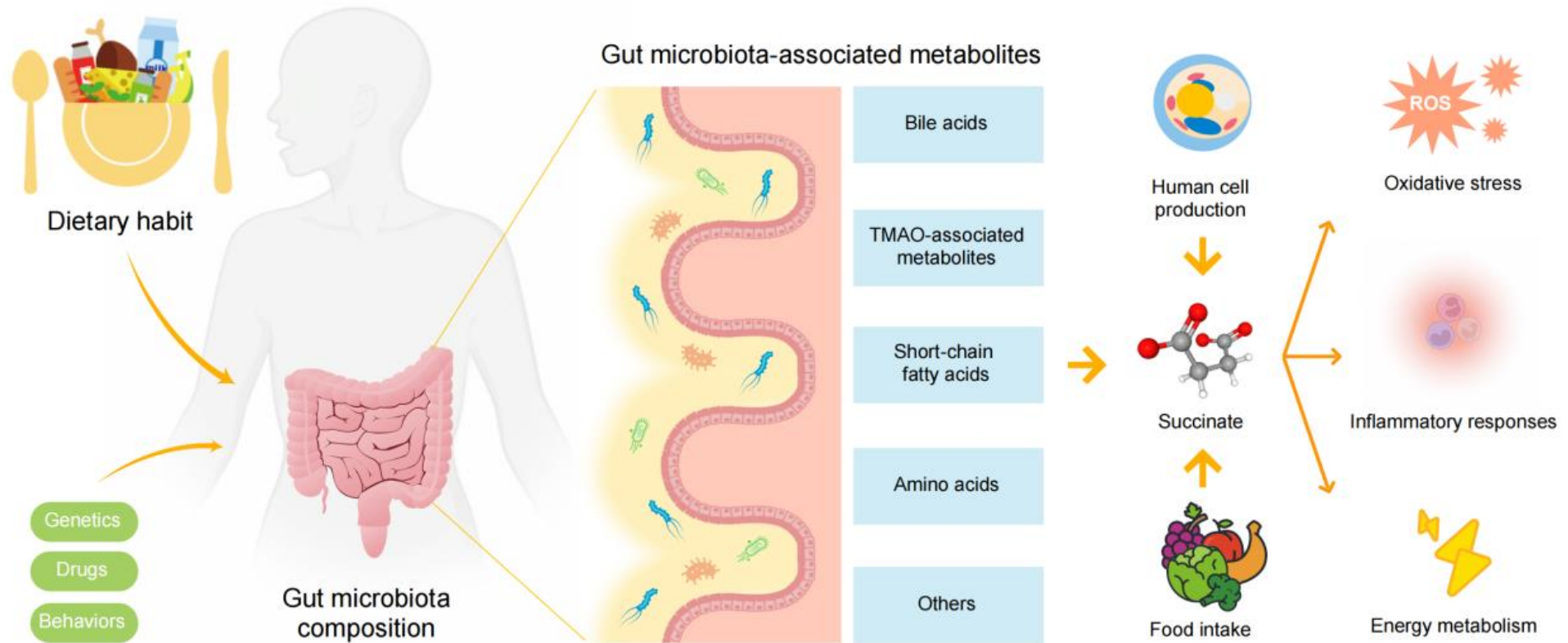
### Proportion of CVD Deaths by Cause (2019)



### CVD Burden Attributable to Modifiable Risk Factors



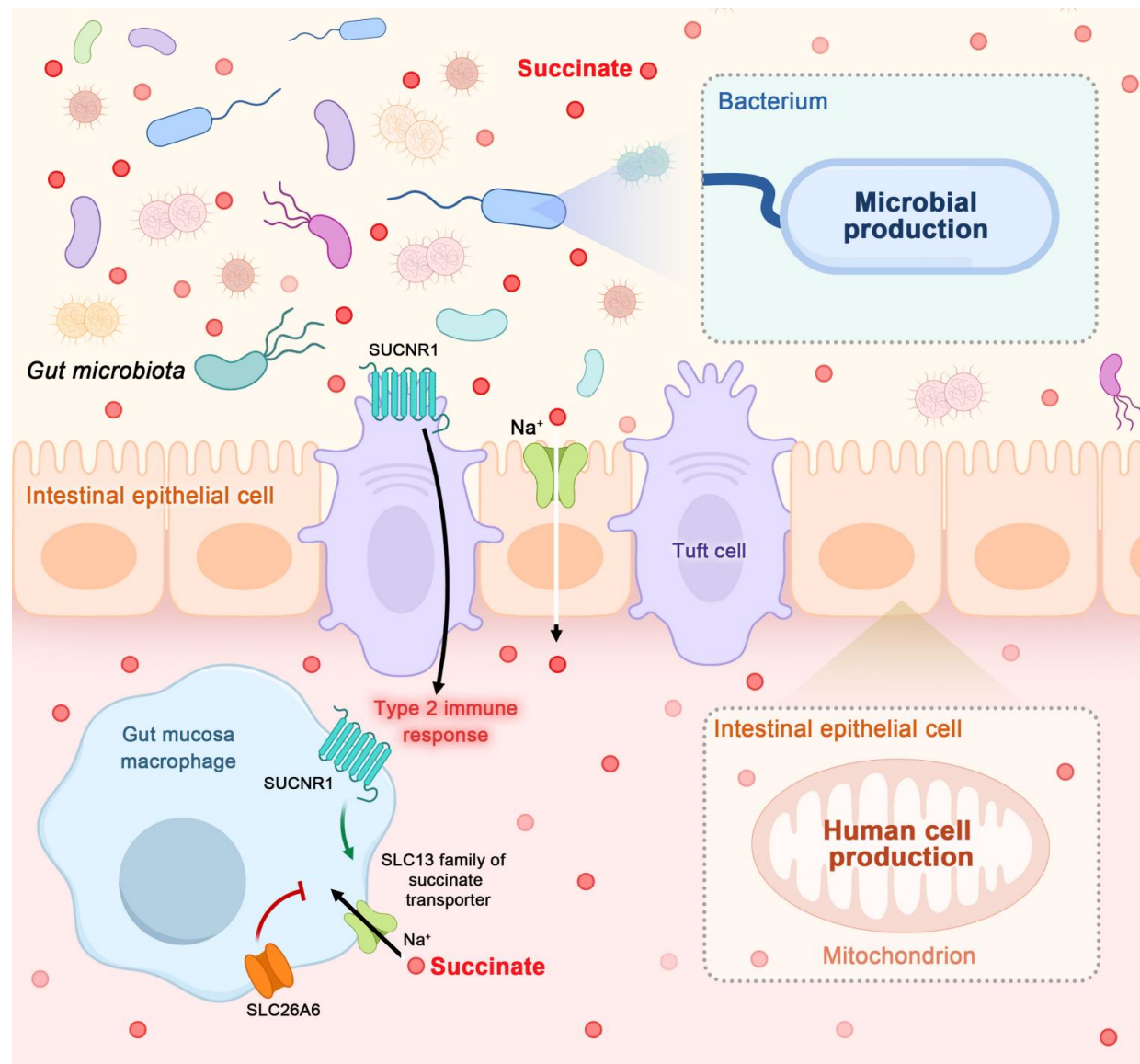
# 引言



肠道菌群与CVDs的发生发展密切相关，其产生的短链脂肪酸、胆汁酸、氨基酸和 TMAO 相关代谢物在CVDs的发病过程中发挥重要作用。**琥珀酸盐**由某些肠道细菌产生，在氧化应激、炎症反应、能量代谢等细胞过程中起着至关重要的作用。

# 琥珀酸的生物合成

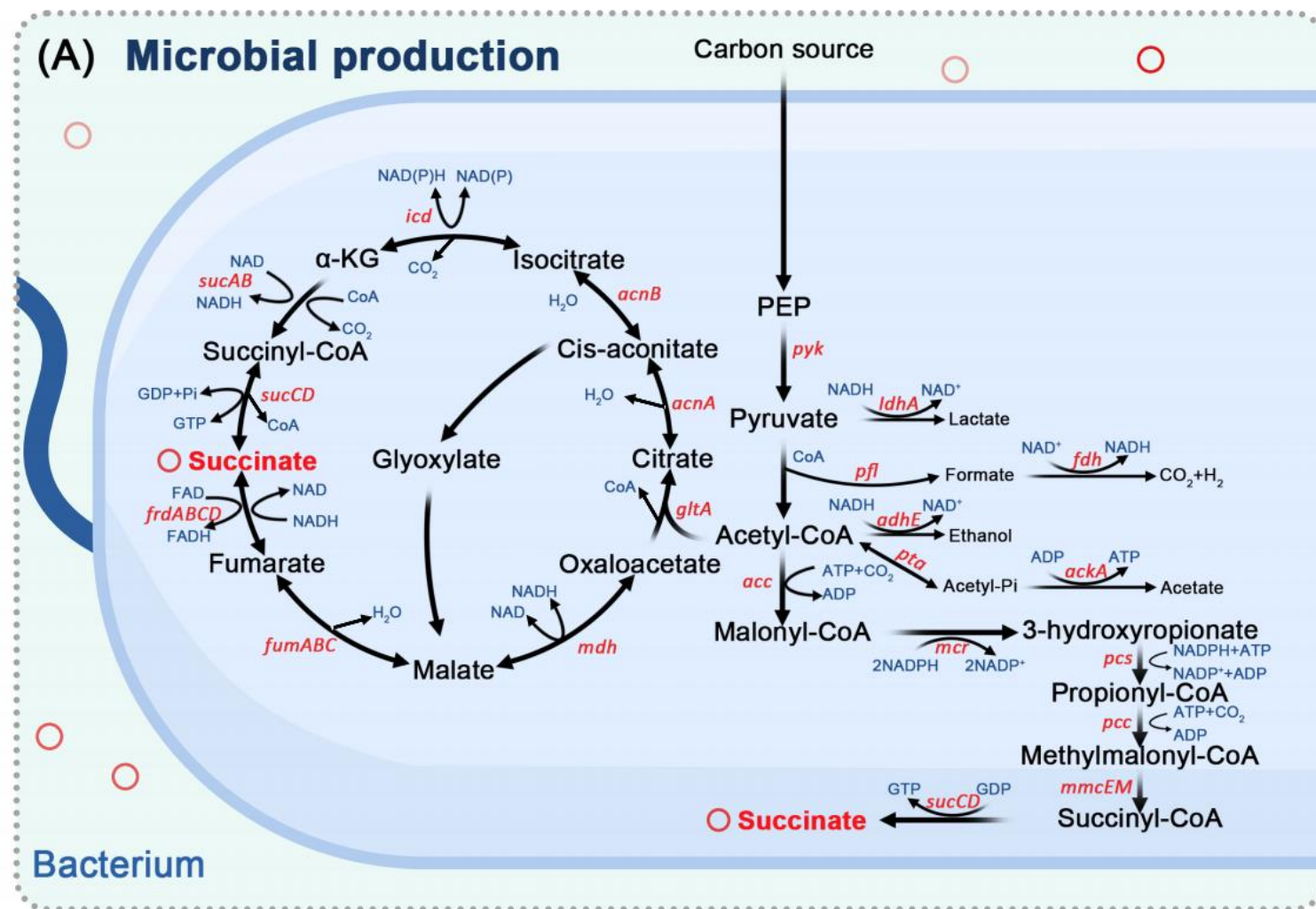
- ✓ 琥珀酸盐是一种 C4 二羧酸，人体细胞和肠道菌群中均能产生；
- ✓ 琥珀酸盐能通过SLC13 家族转运蛋白进入胞内发挥作用；
- ✓ 琥珀酸通过与 G 蛋白偶联琥珀酸受体 (SUCNR1, 又称GPR91) 结合后在细胞外信号传导中发挥至关重要的作用



# 琥珀酸的生物合成

## 琥珀酸在菌群中产生的途径

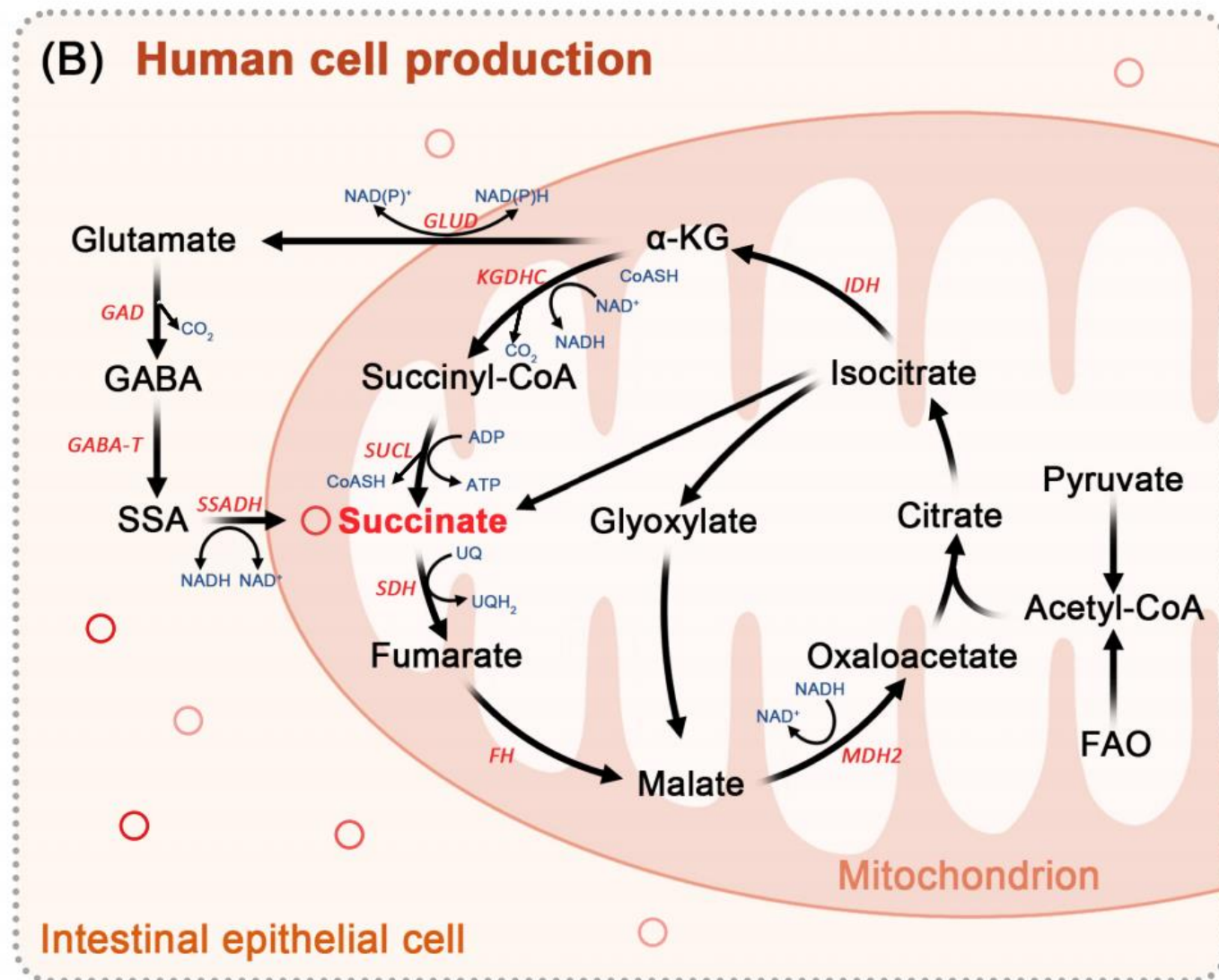
- ✓ 在肠道菌群中琥珀酸盐通过碳水化合物发酵过程中三羧酸循环的部分分支产生;
- ✓ 此外，琥珀酸盐可通过乙醛酸盐分流途径和3-羟丙酸途径产生。



# 琥珀酸的生物合成

## 琥珀酸在人体细胞中产生的途径

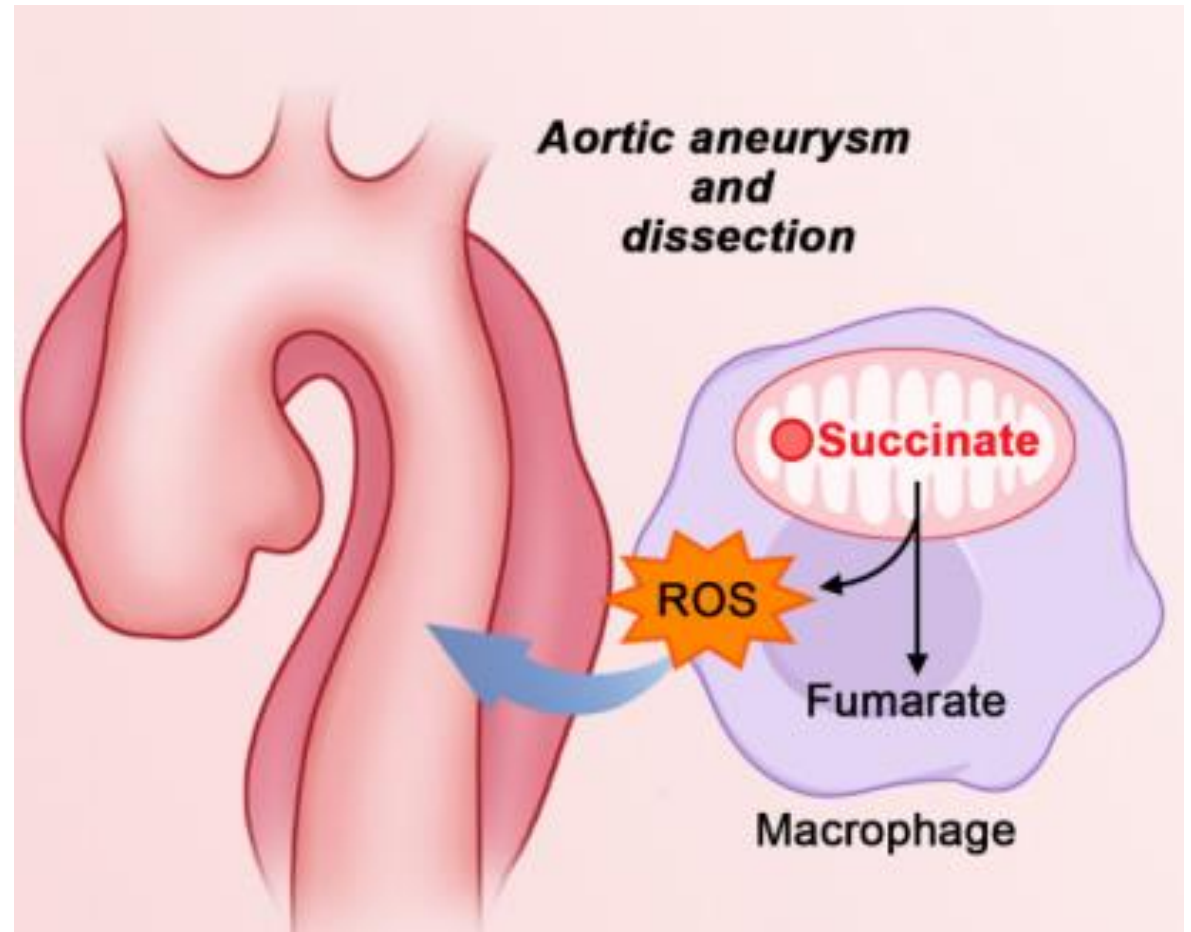
- ✓ 在人体线粒体中通过三羧酸循环过程产生琥珀酸;
- ✓ 在缺氧条件下, 通过**三羧酸循环的还原分支**,  **$\gamma$ 氨基丁酸分流**和**谷氨酰胺回补**过程产生琥珀酸。



# 琥珀酸在心血管疾病中的作用

## 琥珀酸与**主动脉瘤和主动脉夹层** (Aortic aneurysm and aortic dissection, AAD )

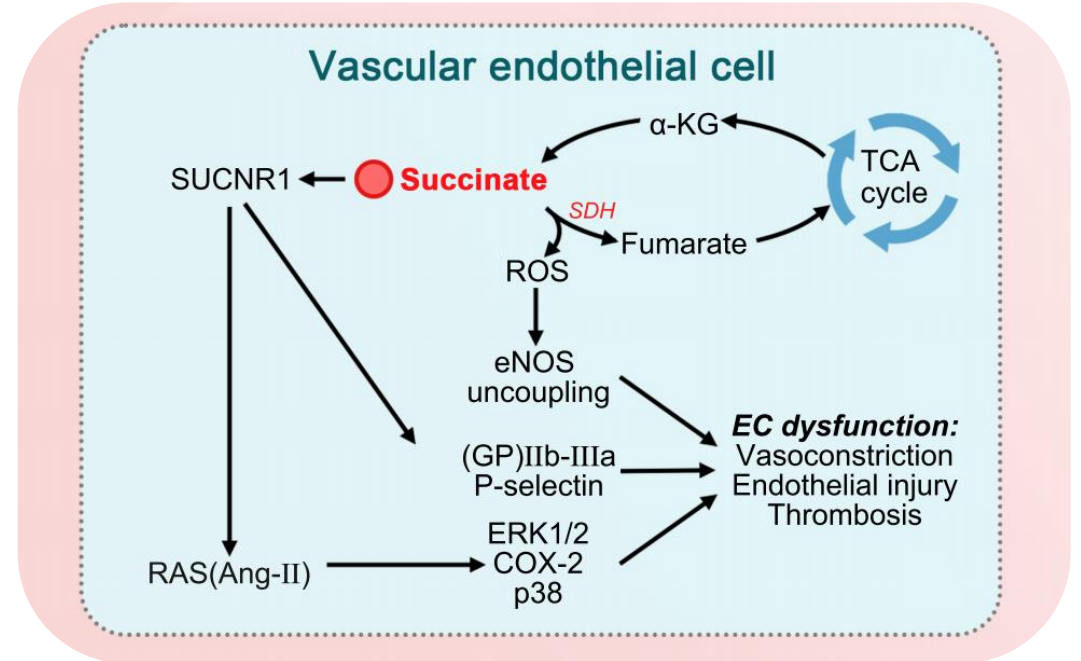
- ✓ 非靶向代谢组学提示，与健康个体相比，AAD患者的琥珀酸盐水平升高，琥珀酸盐是AAD诊断的生物标志物；
- ✓ 琥珀酸盐加重小鼠AAD的形成，造成小鼠死亡率增加，主动脉直径增大；
- ✓ 琥珀酸主要通过产生过量活性氧来发挥疾病促进作用。



# 琥珀酸在心血管疾病中的作用

## 琥珀酸与**动脉粥样硬化** (Atherosclerosis, AS)

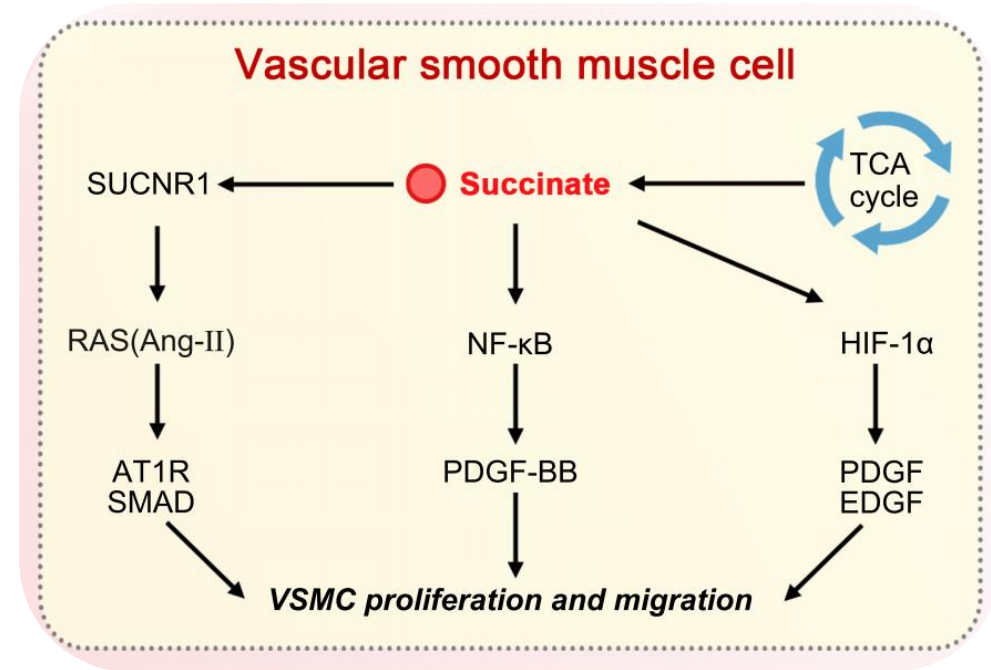
- ✓ 琥珀酸在AS的发病机制中发挥重要作用---**内皮细胞**
- 琥珀酸通过与SUCNR1受体结合激活**RAS系统**，导致内皮功能障碍；
- 琥珀酸促进**血小板粘附**于内皮细胞引发炎症反应，可导致血栓形成；
- 琥珀酸能促进**活性氧**的产生，造成内皮细胞的损伤。



# 琥珀酸在心血管疾病中的作用

## 琥珀酸与动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS)

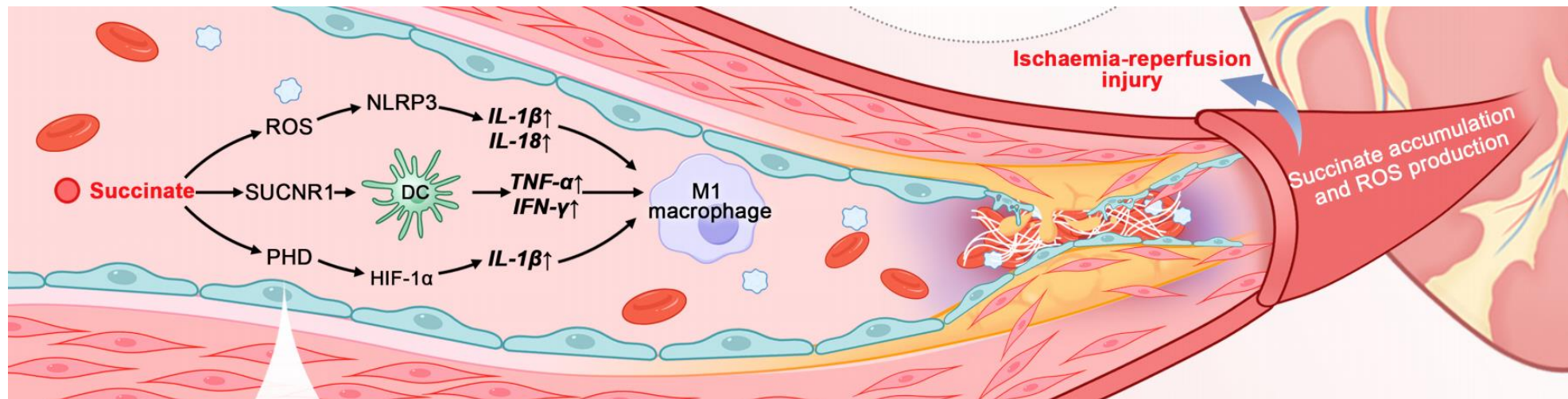
- ✓ 琥珀酸在AS的发病机制中发挥重要作用---**平滑肌细胞**
- 琥珀酸通过与SUCNR1受体结合激活**RAS系统**，通过SMAD途径促进平滑肌细胞纤维化、增殖和肥大；
- 琥珀酸通过**NF-κB通路**促进平滑肌细胞的增殖和迁移；
- 琥珀酸促进**缺氧诱导因子-1α**的产生促进平滑肌细胞的增殖和迁移。



# 琥珀酸在心血管疾病中的作用

## 琥珀酸与动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS)

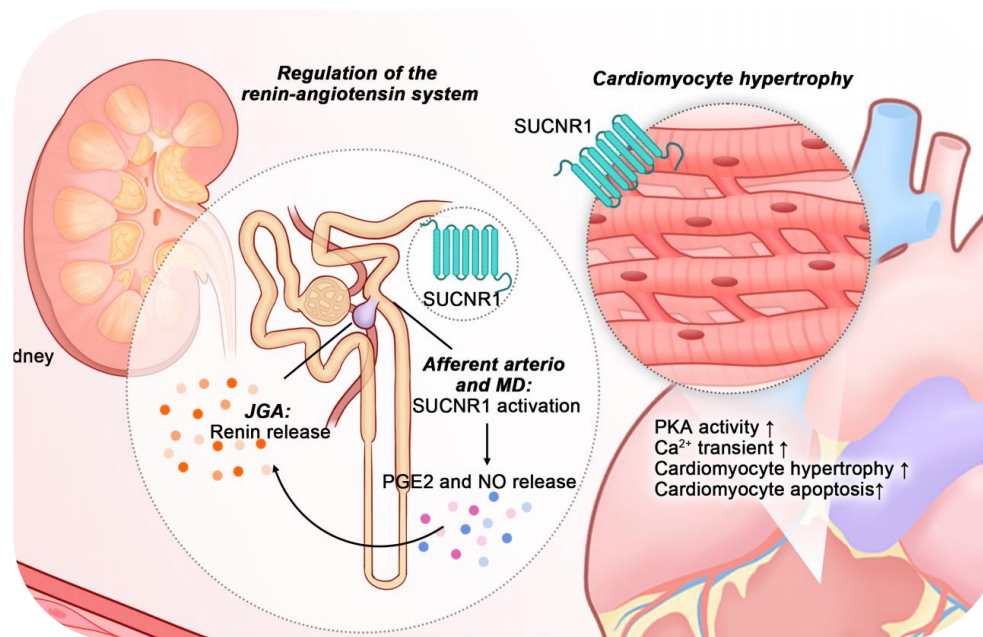
- ✓ 琥珀酸在AS的发病机制中发挥重要作用---**免疫细胞**
- 琥珀酸产生的活性氧以及琥珀酸与GPR91的相互作用促进IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF $\alpha$ 和TNF $\beta$ 等促炎因子的产生，诱导促炎表型巨噬细胞极化；
- 琥珀酸通过导致HIF-1 $\alpha$ 水平升高，促进白细胞介素(IL)的产生；



# 琥珀酸在心血管疾病中的作用

## 琥珀酸与高血压和心肌肥厚

- ✓ 琥珀酸促进**肾素和血管紧张素II**的积累，导致高血压；
- ✓ 琥珀酸能导致心肌肥厚，主要通过**ERK1/2的磷酸化**启动与心脏肥厚相关的基因转录以及琥珀酸通过促进钙离子的释放发挥作用。



# 总结



- 琥珀酸不仅在三羧酸循环中发挥作用，而且还**驱动许多病理生理过程**，如RAS的激活、活性氧的过量产生、促炎巨噬细胞的介导、与GPR91的相互作用以及参与能量代谢等；
- **琥珀酸参与多种心血管疾病的发生和发展**，包括主动脉瘤和主动脉夹层、AS、高血压、心肌肥厚等。琥珀酸信号通路拮抗剂可以有效缓解心血管疾病，并对琥珀酸诱导的活性氧过载和炎症反应提供保护作用，有望成为新的治疗靶点。
- **围绕琥珀酸盐在肠道微生物组中作用的新兴证据对我们理解宿主-微生物组相互作用和开发新的心血管疾病治疗方法具有重要意义。**

Jing Xu, Yicheng Yang, Xin Li, Shusi Ding, Lemin Zheng, Changming Xiong, *et al.* 2023. Pleiotropic activities of succinate: the interplay between gut microbiota and cardiovascular diseases. *iMeta* 1: e1.

<https://doi.org/10.1002/imt2.124>



“iMeta”是由威立、肠菌分会和本领域数百位华人科学家合作出版的开放获取期刊，主编由中科院微生物所刘双江研究员和荷兰格罗宁根大学傅静远教授共同担任。目的是发表原创研究、方法和综述以促进宏基因组学、微生物组和生物信息学发展。目标是发表前10%(IF > 15)的高影响力论文。期刊特色包括视频投稿、可重复分析、图片打磨、青年编委、前3年免出版费、50万用户的社交媒体宣传等。2022年的三月、六月和九月期已正式在线出版发行!

 主页: <http://www.imeta.science>  
出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>  
 投稿: <https://mc.manuscriptcentral.com/imeta>

 [office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)

 [iMeta](#) [宣传片](#)

