

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.023

综述

## 衣康酸及其衍生物在脓毒症中的作用研究进展

南龙腾,王聪睿,侯曼综述 张文凯审校



基金项目: 山西省自然科学基金项目(202203021221278)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学(南龙腾、王聪睿、侯曼); 山西医科大学第二医院重症医学科三病区(张文凯)

通信作者: 张文凯, E-mail: 13994206729@163.com

**【摘要】** 脓毒症是由感染引起的机体反应失调所导致的多器官功能障碍,具有高发病率、高死亡率及高治疗费用的特点,且缺乏有效的治疗手段。近年来对全球造成的医疗负担日趋严重,因此探索脓毒症的发生发展机制并找寻可能改善或阻止脓毒症发生发展的新型治疗药物势在必行。研究发现,衣康酸作为免疫细胞中天然存在的代谢物,具有调节炎症反应和免疫代谢等重要作用,可能是一种防治脓毒症非常有前途的药物。文章从衣康酸在脓毒症治疗和多器官功能保护方面的作用机制及疗效的研究进展进行综述,以期对脓毒症的研究和治疗提供更多思路和帮助。

**【关键词】** 脓毒症;多器官功能障碍综合征;衣康酸;器官保护;炎症反应**【中图分类号】** R631; R459.7 **【文献标识码】** A

**Research progress of itaconic acid and its derivatives in sepsis** Nan Longteng<sup>\*</sup>, Wang Congrui, Hou Man, Zhang Wenkai.<sup>\*</sup> Shanxi Medical University Shanxi Taiyuan 030001, China

Funding program: Natural Science Foundation of Shanxi Province (202203021221278)

Corresponding author: Zhang Wenkai, E-mail: 13994206729@163.com

**【Abstract】** Sepsis is multi-organ dysfunction due to a dysregulated response to infection. Due to the high morbidity, high mortality and high treatment costs, and the lack of effective treatment methods, the global medical burden has become increasingly serious in recent years, so it is imperative to explore the mechanism of the occurrence and development of sepsis and find new therapeutic drugs that may improve or prevent the occurrence and development of sepsis. Studies have found that itaconic acid, as a naturally occurring metabolite in immune cells, plays an important role in regulating inflammation and immune metabolism, and may be a very promising drug for the prevention and treatment of sepsis. This article reviews the research progress on the mechanism of action and efficacy of itaconic acid in the treatment of sepsis and the protection of multi-organ function, in order to provide more ideas and help for the research and treatment of sepsis.

**【Key words】** Sepsis; Multiple organ dysfunction syndrome; Itaconic acid; Organ protection; Inflammation

脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,如不及时干预,70%的脓毒症可进一步发展为脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),显著增加患者死亡率。2017年全球约有4890万发病患者,其中1100万人因此死亡,占当年总死亡人数的19.7%<sup>[1-3]</sup>。脓毒症的发病机制复杂,主要包括炎症反应失控、氧化应激紊乱、免疫功能失调、细胞自噬与凋亡失调以及糖酵解增强等。目前对脓毒症的治疗以对症支持为主,缺乏特异性治疗手段。衣康酸是一种不饱和二元有机酸,近年研究表明,衣康酸在哺乳动物体内具有多种生物学效应,包括抗炎、抗氧化、调节巨噬细胞极化、促进自噬抑制凋亡以及调节能量代谢等<sup>[4]</sup>。本文通过系统回顾国内外关于衣康酸在脓毒症及其导致的多器官功能障碍中的作用机制研究,重点探讨其对器官损伤的保护作用,以期深入理解衣康酸在重症医学领域中的应

用,扩展其药理学作用,为脓毒症的防治提供新的思路。

### 1 衣康酸的发现与作用机制

衣康酸,化学名为亚甲基二丁酸,分子式为C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>,是一种具有不饱和双键的五元羧酸,结构中包含一个亚甲基和两个羧基,它曾是重要的化工原料,作为共聚单体和改性剂应用于树脂、橡胶及水处理等领域<sup>[5]</sup>。20世纪后,对衣康酸的研究逐渐向生物学领域拓展。研究发现,衣康酸是由免疫反应基因1蛋白(immunity-related GTPase 1, IRG1)编码的乌头脱羧酶1(ac-onitate decarboxylase 1, ACOD1)在细胞线粒体中催化顺乌头酸脱羧反应生成的中间代谢产物,广泛存在于哺乳动物体内,是三羧酸循环的重要衍生物,生理状态下衣康酸的生成量有限,但在脂多糖(LPS)刺激后,巨噬细胞内IRG1的表达显著增加,进而合成大量衣康酸<sup>[6]</sup>。IRG1的表达受到多种转录因子的调控,包括NF-κB和HIF-1α等,这些因子响应外部炎症反应和代

谢信号,从而使衣康酸的生成与炎症反应及免疫调节密切相关。因此,衣康酸的浓度可以反映免疫细胞的活化状态,这为其在抗炎和免疫调节中的作用提供了物质基础<sup>[7-8]</sup>。

需要强调的是,衣康酸分子由于其显著的极性,难以穿透细胞膜以发挥其生物活性。然而,其分子结构中包含的 2 个羧基能够通过酯化反应生成多种衍生物,例如二甲基衣康酸(dimethyl itaconate,DMI)和 4-辛基衣康酸(4-Octyl itaconate,4-OI)等。这些衍生物在生物学功能上与衣康酸相似,但具有更高的脂溶性,因此更有潜力作为治疗药物。其中,4-OI 能够在细胞内转化为衣康酸,这为衣康酸在医药研发中的应用提供了新的可能性<sup>[8]</sup>。近年来,随着对衣康酸医学研究的深入,其在炎症反应、氧化应激、免疫调节、细胞焦亡及能量代谢方面的作用逐渐被揭示。

**1.1 抗炎与抗氧化特性** 衣康酸通过多种途径发挥抗炎作用。首先,它能够激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 信号通路,从而促进抗氧化基因的表达并抑制炎症基因的表达。在 LPS 诱导的脓毒症模型中,4-OI 通过激活 Nrf2 延长人外周血单核细胞(PBMC)的存活时间,改善临床评分,调节体温,并降低白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子水平<sup>[8-9]</sup>;其次,衣康酸能够与 Tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 2(Tet methylcytosine dioxygenase 2,TET2)的共底物  $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG)竞争结合 TET2 的催化位点,从而抑制其催化活性,防止 NF- $\kappa$ B 和 JAK-STATs 通路中炎症基因的持续激活,进而抑制炎症基因的表达。衣康酸还可通过非 Nrf2 途径抑制 NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NOD-like receptor family,pyrin domain containing 3,NLRP3)炎症小体激活,发挥抗炎作用<sup>[10-11]</sup>。此外,衣康酸在抗氧化方面也具有显著效果,它通过抑制琥珀酸脱氢酶的活性来减少活性氧(ROS)的产生<sup>[12]</sup>。在脑缺血-再灌注模型中,衣康酸能够诱导细胞抗氧化反应并调节脑氧化还原代谢,从而保护线粒体功能,改善脑功能,并降低再灌注损伤后的死亡率<sup>[13]</sup>。

**1.2 免疫调节作用** 衣康酸在调节巨噬细胞极化方面展现了其重要的免疫调节特性。巨噬细胞可分为经典活化的 M1 型和替代活化的 M2 型,M1 型巨噬细胞主要分泌 IL-6、IL-1 $\beta$  及肿瘤坏死因子,负责启动和维持炎症反应,而 M2 型巨噬细胞则分泌 IL-10 等物质,主要作用于炎症反应消退和组织修复<sup>[14]</sup>。既往研究表明,衣康酸盐抑制 M1 型巨噬细胞的促炎表型并限制炎症反应,随后有研究指出,衣康酸通过抑制 M2 型巨噬细胞极化,不仅能防止因 IL-10 过度释放导致的炎症反应失衡,还能降低其免疫抑制,从而维持机体免疫的平衡<sup>[15]</sup>。在脓毒症发展进程中,机体免疫状态复杂多变,早期以过度的炎症反应为主,后期则进入免疫抑制状态。衣康酸对巨噬细胞极化的双向调节作用,有助于恢复脓毒症患者的免疫稳态。

**1.3 调节细胞死亡** 衣康酸通过抑制细胞焦亡,能够有效阻止炎症级联反应,从而减轻组织损伤。细胞焦亡进程主要受到炎症小体的激活调控,NLRP3 在其中起到决定性作用。当细胞受到病原体及其产物等刺激时,炎症小体会被组装并激活,促使半胱天冬酶-1(Caspase-1)活化,活化后的 Caspase-1 会切割 gasdermin D(GSDMD),其 GSDMD-N 端片段在细胞膜形成孔洞,导

致细胞内渗透压失衡、细胞体积膨胀直至破裂,释放炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18,从而加剧炎症反应<sup>[16]</sup>。衣康酸能够干预这一过程,它可抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活,削弱 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及 Caspase-1 等组成蛋白间的相互作用,同时降低 Caspase-1 的活性,减少 GSDMD 的切割,有效防止细胞焦亡,减轻组织损伤<sup>[17]</sup>。

**1.4 能量代谢的调节** 衣康酸对细胞内糖代谢途径的关键酶具有显著影响。它能够抑制糖酵解途径中的磷酸果糖激酶-1(PFK-1)的活性从而降低糖酵解速率,同时,衣康酸还会上调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)等糖异生关键酶的表达,促进糖异生过程,帮助维持细胞能量平衡<sup>[18-19]</sup>;在脂肪酸氧化方面,衣康酸通过稳定肉碱棕榈酰转移酶 1A(CPT1A),促进脂肪酸进入线粒体进行  $\beta$ -氧化,提升脂肪酸的利用效率,为细胞提供能量<sup>[20]</sup>。脓毒症通常伴随能量代谢,衣康酸对能量代谢的调节在维持细胞及器官能量稳态方面具有重要作用。

## 2 衣康酸与脓毒症器官功能保护

多项研究表明,衣康酸对脓毒症引发的 MODS 具有一定的保护作用。进一步研究其在脓毒症中的保护机制及其临床应用价值,可能为脓毒症相关 MODS 提供新的治疗方案,进而提升患者生存率和预后质量。

**2.1 肺保护作用** 在脓症患者中,肺脏是最易受影响的器官,急性肺损伤(acute lung injury,ALI)是脓症患者常见且严重的并发症。研究显示,约 68.2% 的脓症患者会出现 ALI,90 d 的死亡率约为 35.5%<sup>[21]</sup>。急性肺损伤会导致肺血管内皮细胞和上皮细胞受损,进而引发炎症反应和肺水肿<sup>[13]</sup>。有研究表明,4-OI 通过激活 Nrf2,促进 Nrf2 及其下游因子 HO-1 和 NOQ-1 的表达抑制脓毒症小鼠的炎症反应<sup>[8]</sup>。在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)诱导的 ALI 模型中,4-OI 干预减轻了病理损伤,抑制了中性粒细胞浸润,显著提高了小鼠存活率<sup>[22]</sup>。此外,4-OI 通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡发挥抗炎作用<sup>[23]</sup>。衣康酸也能帮助恢复 IRG1 缺陷巨噬细胞对 NLRP3 炎症小体的耐受性<sup>[16]</sup>。因此,衣康酸及其衍生物在调控炎症反应方面展现出极大的潜力,能够显著抑制炎症反应。除了引发炎症反应,ALI 还会导致氧化应激反应,两者共同促成肺细胞死亡和功能障碍。在 LPS 诱导的人支气管上皮细胞模型中,4-OI 通过激活 Nrf2,减少了细胞凋亡及 ROS 的生成<sup>[24]</sup>。此外,衣康酸还通过抑制小鼠体内成纤维细胞增殖,阻止肺纤维化进程,从而有效缓解 ALI,改善肺功能<sup>[25]</sup>。综上所述,衣康酸能够通过多种通路发挥抗炎和抗氧化作用,为其在脓毒症肺损伤保护中的应用提供了坚实的理论基础。

**2.2 心脏保护作用** 衣康酸展现出多种生物学功能,如抗炎、抗氧化及调节血管通透性等,这些特性在小鼠心肌细胞保护相关研究中显示出良好的应用前景。大量研究表明,衣康酸的抗炎和抗氧化机制具有多样性。它可以通过激活 Nrf2/ARE 信号通路、调节 NF- $\kappa$ B 信号转导、调控 NLRP3 炎症小体等多种途径,精确调控炎症反应和氧化应激过程<sup>[26]</sup>。一方面,4-OI 和 DMI 通过激活 Nrf2/HO-1 通路,促进巨噬细胞的极化,从而减轻

炎性反应,改善脓毒症小鼠的心功能不全<sup>[27-28]</sup>;另一方面,衣康酸还能够诱导转录因子 3(activating transcription factor 3,ATF3)的激活,进而抑制核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白  $\beta$ (inhibitor of nuclear factor kappa-B beta,I $\kappa$ B $\beta$ ),从而阻止 NF- $\kappa$ B 信号的激活,减轻炎症反应<sup>[29]</sup>。此外,内源性衣康酸在巨噬细胞耐受 LPS 后可激活炎症小体信号 2,导致 IL-1 $\beta$  减少<sup>[16,30]</sup>。具体而言,衣康酸通过修饰 GSDMD 的 Cys77,改变 NLRP3 的构象,阻止其在与 Caspase-1 的聚合和孔道形成中发挥作用,从而抑制焦亡的发生,而 IL-1 $\beta$  的分泌依赖于这一过程<sup>[29]</sup>。值得注意的是,此过程独立于 SDH 抑制、Nrf2 及 ATF3 信号通路,具体机制尚待阐明。同时,衣康酸及其衍生物的抗氧化特性能够改善脓毒症引起的心肌损伤,研究表明,4-OI 通过激活促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,特别是通过细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,促进内皮细胞增殖和迁移,减轻心肌损伤<sup>[24]</sup>。综上所述,衣康酸在维持心血管稳态中发挥着重要作用<sup>[31]</sup>。

**2.3 肾保护作用** 脓毒症相关的急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury,SA-AKI)是脓毒症患者中最为普遍且严重的并发症之一。据统计,SA-AKI 在 ICU 脓毒症患者中发生率高达 51%,死亡率达 41%<sup>[32]</sup>。衣康酸可通过多种机制在脓毒症急性肾损伤的治疗过程中发挥效能。它能够通过多重途径抑制炎症反应。一方面,衣康酸可以抑制炎症小体的组装,有效阻断 SA-AKI 小鼠体内 IL-1 $\beta$ 、 $\gamma$ -干扰素和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子的释放与表达,显著减轻肾脏炎症反应浸润所带来的损伤<sup>[33]</sup>。另一方面,衣康酸还能抑制 LPS 诱导的 STING 通路的激活,以不依赖 Nrf2 的方式降低炎症细胞因子水平。同时,通过抑制 STING 介导的谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)自噬降解,减少 ROS 积累,进而减轻铁凋亡,全方位抑制炎症反应进展<sup>[34]</sup>。此外,衣康酸还可调节细胞的代谢途径,4-OI 通过靶向调控 STAT3 传导促进线粒体自噬,促进新的线粒体形成,维持细胞正常能量代谢,防止受损线粒体释放 ROS,减轻炎症反应<sup>[35]</sup>。

**2.4 脑保护作用** 脓毒症相关急性脑损伤(sepsis-associated acute brain injury,SA-ABI)是脓毒症的一种严重并发症,可能导致患者出现认知障碍和增加死亡风险<sup>[36]</sup>。研究发现,衣康酸在治疗脓毒症急性脑损伤方面展现出潜在机制:4-OI 不仅能够抑制小鼠小胶质细胞和星形胶质细胞的活化和增殖,减少神经元死亡,改善认知功能,还通过降低小胶质细胞分泌的炎症细胞因子以及通过 KEAP12 信号减少活性氧的释放,从而发挥神经保护作用,抑制氧化应激和炎症反应<sup>[37]</sup>。除了抗炎作用,外源性 4-OI 的应用还能够提高 IL-10 的水平,减轻小鼠的神经性疼痛<sup>[38]</sup>。另一项研究显示,在小鼠脑缺血再灌注损伤(IRI)后,再灌注液中加入衣康酸盐可增加谷胱甘肽水平并减少活性氧/氮(ROS/RNS),改善神经功能。衣康酸还能够控制血浆代谢物增加,阻止缺血再灌注损伤加重<sup>[13]</sup>。此外,衣康酸可能通过调控线粒体功能,改善能量代谢,维持神经元的正常生理活动,需要注意的是,高浓度的外源性衣康酸反而会加速正常神经元的凋亡,这提示在治疗 SA-ABI 时也应关注衣康酸浓度对器官保护的影响<sup>[39]</sup>。

**2.5 肝保护作用** 急性肝损伤是脓毒症相关死亡的重要并发症之一,研究显示,脓毒症合并功能障碍或衰竭的患者,死亡率高达 54%~68%<sup>[40]</sup>。脓毒症引起的肝脏损害与炎症级联反应失控、能量代谢紊乱、氧化应激过载密切相关,衣康酸能够通过多种分子机制发挥肝脏保护作用。在能量代谢调控层面,脂质代谢的异常会显著加重脓毒症病情并提高死亡风险。研究发现,衣康酸盐能够通过稳定线粒体脂肪酸转运酶 CPT1A,增强肝脏内脂质的清除,维持细胞正常能量代谢,有效减轻因供能不足而引发的肝损伤<sup>[20]</sup>。在炎症反应抑制中,Ma 等<sup>[41]</sup>的研究证实,衣康酸能抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活性,减少转录因子 P-P65 在细胞核中的积聚,并降低 NF- $\kappa$ B 通路下游相关炎症蛋白的表达,从而减轻缺血再灌注期间的肝损伤及炎症反应。此外,衣康酸还通过抑制 NLRP3 炎症小体活化及其介导的巨噬细胞焦亡,减轻脓毒症小鼠的急性肝损伤;在抗氧化防御方面,IRG1/衣康酸通过激活 Nrf2/HO-1 通路,抑制 ROS 的产生减轻过度的氧化应激,从而减少脓毒症发作期间的肝损伤<sup>[42]</sup>。衣康酸通过以上机制的共同作用,实现对脓毒症肝损伤的多靶点保护,为临床干预提供潜在治疗策略。

**2.6 胃肠道保护作用** 在脓毒症时,胃肠道黏膜因炎症因子过度释放、缺血-再灌注损伤及氧化应激失衡,极易出现屏障功能障碍与黏膜损伤。衣康酸通过调节多种分子机制,在维持胃肠道稳态中起着重要作用。脓毒症状态下,胃肠道黏膜因炎症反应、缺血-再灌注损伤、氧化应激等因素表现为黏膜屏障完整性破坏与肠上皮组织损伤。Wu 等<sup>[43]</sup>在研究中发现,4-OI 能够抑制 gasdermin B(GSDMB)介导的细胞凋亡,进而改善肠上皮的通透性,减少肠上皮坏死,减轻肠道损伤,此外,还有研究指出,衣康酸能通过调节肠道微生物群影响 Keap1/Nrf2/HO-1 通路,抑制氧化应激和炎症反应,进而恢复肠道屏障功能和结构的完整性。

### 3 衣康酸在重症医学领域中的应用

衣康酸及其衍生物在动物实验中已显示出对脓毒症引起的多脏器功能的保护效果,相关的人体细胞和组织研究也在不断推进。研究表明,4-OI 可有效缓解脓毒症导致的人类近端小管上皮细胞的损伤,在 LPS 诱导的脓毒症人类脐静脉内皮细胞(HUVECs)模型中,4-OI 可降低炎症细胞因子水平,衣康酸在局部治疗中被证实能够抑制生物瓣膜的钙化,从而延长其使用寿命<sup>[44]</sup>。此外,衣康酸还被发现能够降低类风湿性关节炎患者体内的炎症因子水平,进而缓解关节炎的进展,减轻骨破坏<sup>[45]</sup>。综上,衣康酸及其衍生物的研究目前仍处于临床前阶段,要实现脓毒症多器官保护的临床转化应用,仍需解决几个关键问题。首先是安全性与最适浓度,衣康酸在哺乳动物细胞中可内源性分泌,且无明显毒性,药代动力学特性良好,2011 年,结构相似的富马酸二甲酯获得临床批准,但外源性给药的安全性及药物最适浓度尚不明确,过低的衣康酸无法达到治疗效果,而过高则可能引发不良反应。其次是给药途径,动物模型研究主要采用腹腔给药,而对人体而言,静脉给药可能更为合适,这样不仅可以避免肝脏的首过代谢,起效也更迅速。目前已开发出多孔涂层球囊介导的压力驱动微注射技术,显著提升了药物疗效;

但该给药方式在病变血管内的转运效率仍然受到限制<sup>[46-47]</sup>。总体来看,现有的研究证实了衣康酸在重症医学领域的多种应用优势,但药物的安全性、最适浓度和给药途径仍需大样本、多中心临床试验进一步验证。

#### 4 小结与展望

综上所述,衣康酸不仅具备抗炎和抗氧化的特性,还能够调节免疫功能,维持细胞正常能量代谢。通过不同信号分子和信号通路,在脓毒症引发的多脏器损伤(如肺、心、肾、脑、肝和胃肠道)中展现出显著的保护作用。作为巨噬细胞内源性合成的有机酸,衣康酸天然具有较低的免疫排斥反应,其衍生物如 4-OI 和 DMI 因具有优良的脂溶性,能够有效穿透细胞膜,实现稳定且持久的生物利用。大量动物和细胞实验研究已为衣康酸的治疗潜力提供了理论依据和数据支持。然而,其向临床应用的转化仍面临重要挑战。目前,衣康酸在脓毒症的临床治疗中仍处于探索阶段,其有效性和安全性还需通过大规模的循证医学研究进一步验证。未来,随着研究的深入,衣康酸及其衍生物有望成为脓毒症治疗的新型药物。

#### 参考文献

- [1] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Critical Care Medicine*, 2021, 49(11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/ccm.0000000000005337.
- [2] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2): 71-76. DOI: 10.1097/aco.0000000000000958.
- [3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32989-7.
- [4] Zaslona Z, O'Neill LAJ. Cytokine-like roles for metabolites in immunity [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(5): 814-823. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.002.
- [5] Helm T, Stausberg T, Previati M, et al. Itaconate production from Crude Substrates with *U. maydis*: Scale-up of an industrially relevant bioprocess [J]. *Microb Cell Fact*, 2024, 23(1): 29. DOI: 10.1186/s12934-024-02295-3.
- [6] Wu QJ, Li Q, Yang P, et al. Itaconate to treat acute lung injury: Recent advances and insights from preclinical models [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(8): 3480-3497. DOI: 10.62347/nuin2087.
- [7] Ye D, Wang P, Chen LL, et al. Itaconate in host inflammation and defense [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(7): 586-606. DOI: 10.1016/j.tem.2024.02.004.
- [8] Evanna LM, Dylan GR, Hiran AP, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1 [J]. *Nature*, 2018, 556(7699): 113-117. DOI: 10.1038/nature25986.
- [9] Wu R, Liu J, Tang D, et al. The dual role of ACOD1 in inflammation [J]. *The Journal of Immunology*, 2023, 211(4): 518-526. DOI: 10.4049/jimmunol.2300101.
- [10] Song J, Zhang Y, Frieler RA, et al. Itaconate suppresses atherosclerosis by activating a Nrf2-dependent antiinflammatory response in macrophages in mice [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2023, 134(3): e173034. DOI: 10.1172/jci173034.
- [11] Chen LL, Morcelle C, Cheng ZL, et al. Itaconate inhibits TET DNA dioxygenases to dampen inflammatory responses [J]. *Nature Cell Biology*, 2022, 24(3): 353-363. DOI: 10.1038/s41556-022-00853-8.
- [12] Yang G, Hu L, Zhong M, et al. From inflammation to innovation: Exploring the emerging roles of itaconate in ARDS [J]. *Life Sci*, 2026, 388: 124209. DOI: 10.1016/j.lfs.2026.124209.
- [13] Cordes T, Lucas A, Divakaruni AS, et al. Itaconate modulates tricarboxylic acid and redox metabolism to mitigate reperfusion injury [J]. *Molecular Metabolism*, 2020, 32: 122-135. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.11.019.
- [14] 郭晓生, 傅子石, 尉洁, 等. 巨噬细胞在脓毒症急性肺损伤中的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(9): 1134-1138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.021.
- [15] Runtsch MC, Angiari S, Hooftman A, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages [J]. *Cell Metabolism*, 2022, 34(3): 487-501. e488. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.002.
- [16] Bambouskova M, Potuckova L, Paulenda T, et al. Itaconate confers tolerance to late NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Reports*, 2021, 34(10): 108756. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108756.
- [17] Hooftman A, Angiari S, Hester S, et al. The immunomodulatory metabolite itaconate modifies NLRP3 and inhibits inflammasome activation [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(3): 468-478. e467. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.07.016.
- [18] Liao ST, Han C, Xu DQ, et al. 4-Octyl itaconate inhibits aerobic glycolysis by targeting GAPDH to exert anti-inflammatory effects [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5091. DOI: 10.1038/s41467-019-13078-5.
- [19] Qin W, Qin K, Zhang YL, et al. S-glycosylation-based cysteine profiling reveals regulation of glycolysis by itaconate [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(10): 983-991. DOI: 10.1038/s41589-019-0323-5.
- [20] Mainali R, Buechler N, Otero C, et al. Itaconate stabilizes CPT1a to enhance lipid utilization during inflammation [J]. *eLife*, 2024, 12: RP92420. DOI: 10.7554/eLife.92420.
- [21] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: A national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2019, 48(3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [22] Liu G, Wu Y, Jin S, et al. Itaconate ameliorates methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-induced acute lung injury through the Nrf2/ARE pathway [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(8): 712. DOI: 10.21037/atm-21-1448.
- [23] Wu YT, Xu WT, Zheng L, et al. 4-Octyl itaconate ameliorates alveolar macrophage pyroptosis against ARDS via rescuing mitochondrial dysfunction and suppressing the cGAS/STING pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 118: 110104. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110104.
- [24] Yang J, Duan C, Wang P, et al. 4-Octyl itaconate alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through promoting angiogenesis via ERK signaling activation [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(10): e2411554. DOI: 10.1002/adv.202411554.
- [25] Ogger PP, Albers GJ, Hewitt RJ, et al. Itaconate controls the severity of pulmonary fibrosis [J]. *Science Immunology*, 2020, 5

- ( 52) : eabc1884. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc1884.
- [26] Ku HC, Shen TC, Cheng CF. The potential of using itaconate as treatment for inflammation-related heart diseases [J]. *Tzu Chi Medical Journal*, 2022, 34( 2) : 113-118. DOI: 10.4103/temj.temj\_83\_21.
- [27] Shen S, Li J, Wei Z, et al. Immune-response gene 1 deficiency aggravates inflammation-triggered cardiac dysfunction by inducing M1 macrophage polarization and aggravating Ly6Chigh monocyte recruitment [J]. *Biology Direct*, 2024, 19( 1) : 86. DOI: 10.1186/s13062-024-00521-x.
- [28] Shan Q, Li X, Zheng M, et al. Protective effects of dimethyl itaconate in mice acute cardiotoxicity induced by doxorubicin [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 517( 3) : 538-544. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.07.046.
- [29] Diotallevi M, Ayaz F, Nicol T, et al. Itaconate as an inflammatory mediator and therapeutic target in cardiovascular medicine [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2021, 49( 5) : 2189-2198. DOI: 10.1042/bst20210269.
- [30] Swain A, Bambouskova M, Kim H, et al. Comparative evaluation of itaconate and its derivatives reveals divergent inflammasome and type I interferon regulation in macrophages [J]. *Nature Metabolism*, 2020, 2( 7) : 594-602. DOI: 10.1038/s42255-020-0210-0.
- [31] Shan W, Cui J, Song Y, et al. Itaconate as a key player in cardiovascular immunometabolism [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024, 219: 64-75. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.218.
- [32] 李楠,唐婉春,张忠齐,等. 褪黑素在脓毒症治疗中的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30( 1) : 118-124. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.01.014.
- [33] Yang L, Zhou P, Li R, et al. Investigating the role of itaconate in macrophage activation and oxidative stress injury in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Molecular Biology Reports*, 2024, 51( 1) : 533. DOI: 10.1007/s11033-024-09462-0.
- [34] Wang Y, Zhou M, Jiang RY, et al. Pharmacological inhibition of STING-mediated GPX4 autophagic degradation by 4-octyl itaconate ameliorates sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Apoptosis*, 2025, 30( 5-6) : 1410-1423. DOI: 10.1007/s10495-025-02099-9.
- [35] Xu L, Cai J, Li C, et al. 4-Octyl itaconate attenuates LPS-induced acute kidney injury by activating Nrf2 and inhibiting STAT3 signaling [J]. *Molecular Medicine*, 2023, 29( 1) : 58. DOI: 10.1186/s10020-023-00631-8.
- [36] Dumbuya JS, Li S, Liang L, et al. Paediatric sepsis-associated encephalopathy ( SAE) : A comprehensive review [J]. *Mol Med*, 2023, 29( 1) : 27. DOI: 10.1186/s10020-023-00621-w.
- [37] Liu H, Ren ZL, Wang W, et al. Novel coumarin-pyrazole carboxamide derivatives as potential topoisomerase II inhibitors: Design, synthesis and antibacterial activity [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 157: 81-87. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.059.
- [38] Sun Q, Hu T, Zhang Y, et al. IRG1/itaconate increases IL-10 release to alleviate mechanical and thermal hypersensitivity in mice after nerve injury [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1012442. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1012442.
- [39] Umbrasas D, Cizas P, Arandarcikaite O, et al. Effects of itaconic acid on neuronal viability and brain mitochondrial functions [J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2021, 53( 5) : 499-511. DOI: 10.1007/s10863-021-09911-6.
- [40] Xu X, Yang T, An J, et al. Liver injury in sepsis: manifestations, mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1575554. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1575554.
- [41] Ma E, Xing H, Pei J, et al. Itaconic acid facilitates inflammation abatement and alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3/caspase-1 inflammasome axis [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10( 16) : 861. DOI: 10.21037/atm-22-3388.
- [42] Zhou P, Yang L, Li R, et al. IRG1/itaconate alleviates acute liver injury in septic mice by suppressing NLRP3 expression and its mediated macrophage pyroptosis via regulation of the Nrf2 pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 135: 112277. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112277.
- [43] Wu L, Hu Z, Luo X, et al. Itaconic acid alleviates perfluorooctanoic acid-induced oxidative stress and intestinal damage by regulating the Keap1/Nrf2/Ho-1 pathway and reshaping the gut microbiota [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25( 18) : 9826. DOI: 10.3390/ijms25189826.
- [44] Wen S, Zhang J, Zhou Y, et al. Dual itaconate delivery systems modulate macrophage Acod1-Hif-1 $\alpha$ -glycolysis axis for immunotherapy of bioprosthetic heart valve calcification [J]. *Bioact Mater*, 2026, 58: 388-407. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.11.040.
- [45] Rong K, Wang D, Pu X, et al. Inflammatory macrophage-derived itaconate inhibits DNA demethylase TET2 to prevent excessive osteoclast activation in rheumatoid arthritis [J]. *Bone Res*, 2025, 13( 1) : 60. DOI: 10.1038/s41413-025-00437-w.
- [46] Qian H, Wang J, Dai Z, et al. Pressure-driven microinjection ( PMI) of porous-coated balloon for ultrafast endoluminal drug delivery across biological barriers [J]. *Sci Adv*, 2025, 11( 28) : eadv1182. DOI: 10.1126/sciadv.adv1182.
- [47] Li R, Ma Y, Wu H, et al. 4-Octyl itaconate alleviates endothelial cell inflammation and barrier dysfunction in LPS-induced sepsis via modulating TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B signaling : 4-Octyl itaconate alleviates endothelial dysfunction [J]. *Mol Med*, 2025, 31( 1) : 240. DOI: 10.1186/s10020-025-01160-2.

( 收稿日期: 2025-12-01)