内分泌调控与代谢疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003756

衣康酸通过抑制内皮细胞凋亡改善糖尿病小鼠血管内皮功能障碍

唐 嘉[1]，殷跃辉[1]，陈芸霖[1]，杨 剑[2]，张福伟[2]，王泸宁[2]
（1.重庆医科大学第二附属医院心血管内科/重庆市心律失常重点实验室，重庆 401336；
2.重庆医科大学附属第三医院代谢与心血管疾病研究中心，重庆 401120）

【摘 要】目的：内皮功能障碍是糖尿病血管并发症的关键和起始因素，本研究旨在探讨4-辛基衣康酸（4-octyl itaconate，4-OI）对糖尿病小鼠血管内皮功能的保护作用及机制研究。**方法：**通过db/db小鼠和高糖（high glucose，HG）诱导的人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVECs）分别建立糖尿病小鼠和细胞模型。经4-OI治疗后，采用苏木精-伊红（hematoxylin-eosin staining，HE）、Masson和网状纤维染色观察对照组、模型组和干预组小鼠胸主动脉的病理变化，并通过Western blot技术检测内皮纤维化标志物α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）的表达；免疫荧光技术检测对照组、模型组和干预组小鼠胸主动脉Bcl-2关联X蛋白（recombinant Bcl-2 Associated X protein，BAX）和B淋巴细胞瘤-2基因蛋白（B-cell lymphoma-2 protein，Bcl-2）的表达；免疫印记检测4-OI干预对HG诱导的HUVECs中BAX、Bcl-2蛋白表达的影响以及细胞色素C（cytochrome c，CytC）/半胱氨酸蛋白酶（cysteinyl aspartate specific proteinase，Caspase）通路相关蛋白表达的影响。**结果：**4-OI可以明显改善db/db糖尿病小鼠血管内皮功能障碍。与模型组（BAX：1.89 ± 0.12）/（Bcl-2：0.52 ± 0.04）相比，干预组（BAX：1.41 ± 0.14）/（Bcl-2：0.73 ± 0.07）小鼠经4-OI治疗后可明显增加Bcl-2表达（F=49.380，P=0.009）和降低BAX表达（F=37.270，P=0.008）。在HG诱导HUVECs的细胞模型中，与高糖组（BAX：1.12 ± 0.04）/（Bcl-2：0.81 ± 0.09）/（CytC：1.01 ± 0.03）/（Caspase-9：1.04 ± 0.04）/（Caspase-3：1.74 ± 0.04）相比，干预组（BAX：0.83 ± 0.04）/（Bcl-2：1.22 ± 0.04）/（CytC：0.61 ± 0.03）/（Caspase-9：0.62 ± 0.03）/（Caspase-3：0.92 ± 0.06）经4-OI处理后Bcl-2表达明显增加（F=75.410，P<0.001）和BAX表达明显降低（F=268.100，P<0.001），同时CytC、Caspase-9、Caspase-3表达均明显下调（F=234.000，P<0.001；F=164.300，P<0.001；F=424.1，P<0.001）。**结论：**综上所述，4-OI通过影响CytC/Caspase通路因子的表达抑制db/db糖尿病小鼠血管内皮细胞凋亡，进而改善糖尿病血管内皮功能障碍。

【关键词】衣康酸；糖尿病；内皮功能障碍；细胞凋亡
【中图分类号】R114 **【文献标志码】**A

Itaconic acid improves vascular endothelial dysfunction in diabetic mice by inhibiting endothelial cell apoptosis

Tang Jia[1], Yin Yuehui[1], Chen Yunlin[1], Yang Jian[2], Zhang Fuwei[2], Wang Luning[2]
(1. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Arrhythmia; 2. Research Center of Metabolism and Cardiovascular Diseases, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the protective effect and mechanism of 4-octyl itaconate (4-OI) on vascular endothelial function in diabetic mice, since endothelial dysfunction is the key and initial factor for vascular complications in diabetes. ***Methods*:** The db/db mice were used to establish a mouse model of diabetes, and high glucose (HG)-induced human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were used to establish a cell model of diabetes. After 4-OI treatment, HE staining, Masson staining, and reticular fiber staining were used to observe pathological changes of the thoracic aorta in the control group, the model group, and the intervention group; Western blot was used to measure the expression of α-smooth muscle actin (α-SMA), a marker for endothelial fibrosis; immunofluorescence assay was used to measure the expression levels of Bcl-2-associated X protein (BAX) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) in the thoracic aorta of mice in the control group, the model group,

作者介绍：唐 嘉，Email：1815107177@qq.com，研究方向：糖尿病血管并发症的研究与治疗。
通信作者：殷跃辉，Email：yinyh63@163.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250214.1401.004（2025-02-14）

and the intervention group; immunoblotting was used to observe the effect of 4-OI intervention on the expression of BAX, Bcl-2, and the proteins associated with the cytochrome C (CytC)/cysteinyl aspartate specific proteinase (caspase) pathway in HG-induced HUVECs. ***Results***: The results showed that 4-OI could significantly improve vascular endothelial dysfunction in db/db diabetic mice. Compared with the model group, the intervention group had a significant increase in the expression of Bcl-2 (0.73 ± 0.07 vs. 0.52 ± 0.04, F=49.380, P=0.009) and a significant reduction in the expression of BAX (1.41 ± 0.14 vs. 1.89 ± 0.12, F=37.270, P=0.008) after 4-OI treatment. In the cell model of HUVECs induced by HG, compared with the high glucose group, the intervention group had a significant increase in the expression of Bcl-2 (1.22 ± 0.04 vs. 0.81 ± 0.09, F=75.410, P<0.001) and a significant reduction in the expression of BAX (0.83 ± 0.04 vs. 1.12 ± 0.04, F=268.100, P<0.001) after 4-OI treatment, as well as significant reductions in the expression of CytC (0.61 ± 0.03 vs. 1.01 ± 0.03, F=234.000, P<0.001), caspase-9 (0.62 ± 0.03 vs. 1.04 ± 0.04, F=164.300, P<0.001), and caspase-3 (0.92 ± 0.06 vs. 1.74 ± 0.04, F=424.100, P<0.001). ***Conclusion***: In conclusion, 4-OI inhibits vascular endothelial cell apoptosis in diabetic mice by affecting the expression of the CytC/Caspase pathway factors, thereby improving vascular endothelial dysfunction in diabetes.

【Key words】itaconic acid; diabetes; endothelial dysfunction; cell apoptosis

糖尿病（diabetes mellitus，DM）作为全球关注的公共卫生焦点，其病理发展机制和新型治疗方案备受世界各地卫生领域专家重视[1]。现如今，DM在我国患病总人数大约为1.298亿，2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）作为最常见的糖尿病类型，占全球糖尿病病例的90%~95%[2-3]。随着DM患病率逐年增加，其并发血管疾病的患病率显著增长。糖尿病血管并发症包括大血管和微血管并发症，其中大血管并发症表现为心血管疾病、脑血管疾病和外周血管疾病。有研究报道，68%的2型糖尿病患者死于心血管并发症[4]。内皮细胞是维持血管稳态的关键因素[5]。血管内皮功能障碍是T2DM诱导血管并发症发生发展的关键因素，内皮细胞凋亡是内皮功能障碍的重要引导因素，与糖尿病血管并发症的发生发展密切相关[6-9]。因此，探讨糖尿病血管并发症中内皮细胞凋亡的作用机制具有重要意义。

衣康酸是三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TAC）中的衍生物，其大量存在于巨噬细胞的线粒体基质中，由TAC中间产物顺乌头酸在免疫应答基因1（immune response gene 1，IRG1）的催化下脱羧产生[10-13]。衣康酸因具有显著的抗炎抗氧化作用备受学者关注。有研究显示衣康酸可通过激活Nrf2驱动其依赖性基因表达并明显抑制脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的M1型巨噬细胞极化[10-11]。Tang C等[14]研究表明，衣康酸可通过激活Nrf2信号通路并抑制巨噬细胞炎症状态的激活，从而在系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、腹主动脉瘤、动脉粥样硬化等疾病的治疗中具有重要价值[14-18]。此外，通过竞争性阻断SDH活性位点，衣康酸盐在缺乏IRG1的巨噬细胞中发挥免疫调节作用[19]。然而，衣康酸在糖尿病诱导的内皮细胞凋亡中的分子机制仍不清楚。

本研究旨在探讨衣康酸对糖尿病诱导的血管内皮细胞凋亡的作用及机制研究。

1 材料与方法

1.1 材料

6~8周龄雄性db/db小鼠和同窝野生型小鼠购自重庆腾鑫生物技术有限公司；HUVECs购自中国科学院上海细胞生物学研究所；胎牛血清（fetal bovine serum，FBS）、RPMI-1640培养基、蛋白上样缓冲液（loading buffer）、青霉素-链霉素-庆大霉素溶液和TRIzol试剂均购自武汉普诺赛生命技术有限公司；4-OI试剂购自MCE；逆转录试剂盒和TB Green™ Premix Ex Taq Ⅱ试剂盒购自TaKaRa公司；双标三色多重免疫荧光试剂盒购自湖南艾方生物科技有限公司；BAX、Bcl-2、Cyt-C、Caspase-9、Caspase-3、GAPDH多克隆抗体和山羊抗兔IgG二抗购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物处理 将订购的18只6~8周龄雄性野生型（6只）和db/db（12只）小鼠划分为3组（各组n=6）（注：db/db小鼠为纯合糖尿病小鼠模型）：①对照组：正常喂养野生型小鼠至第16周；②模型组：正常喂养db/db小鼠至第16周；③4-OI组：正常喂养db/db小鼠，满12周龄后腹腔注射4-OI，50 mg/kg，1次/2 d，持续4周。满16周后对18只小鼠进行处理，剥离胸主动脉，予以多聚甲醛固定和-80 ℃冰箱保存，便于后续实验检测。

1.2.2 细胞培养与分组 HUVECs细胞用含10%胎牛血清

的RPMI1640培养基，置于37 ℃、5% CO_2的培养箱中培养，传代时用0.25%胰蛋白酶进行消化。HUVECs细胞以1×10^5个/孔接种于24孔板，分为3组：对照组：用RPMI-1640培养基培养；高糖组：RPMI-1640培养基培养24 h后，更换新鲜培养基，并于每孔加入无血清培养液配制的葡萄糖溶液，葡萄糖溶液浓度为30 mmol/L，培养48 h；4-OI组：在高糖干预的基础上，同时加入50 μmol/mL的4-OI，48 h后收集细胞。

1.2.3 苏木精-伊红（hematoxylin-eosin staining，HE）、Masson、网状纤维染色 提取的小鼠胸主动脉组织用4%多聚甲醛固定，石蜡包埋，在5 μm处切片。对脱水后的切片进行HE、Masson和网状纤维染色。①HE染色：苏木精染色5 min，盐酸乙醇室温分化3 s。自来水冲洗30 min后，切片用伊红染色液反染2 min。②Masson染色：用Weigerts铁苏木精染色5 min。1%盐酸乙醇分化几秒钟后，用自来水冲洗30 min，切片变蓝。随后用朱红酸品红溶液染色10 min，磷钼酸水溶液处理5 min后，苯胺蓝溶液反染色5 min，于1%冰醋酸中浸泡1 min。③网状纤维染色：于1%高锰酸钾中氧化5 min，2%草酸处理2 min，1%硝酸铀处理10 s，然后在氨银溶液中浸泡1 min。95%乙醇洗涤后，在显影液中显影1 min。随后，用0.2%氯化金染色1 min，用5%亚硫酸钠处理1 min。用梯度乙醇脱水后，用透明二甲苯涂布，然后用中性胶涂布。最后，在正置光学显微镜下观察切片。

1.2.4 双标三色多重免疫荧光染色 将胸主动脉组织用4%多聚甲醛在冰上固定40 min。随后，用0.1% Triton X-100渗透胸主动脉组织20 min，5% BSA阻断30 min。免疫荧光切片采用一抗（抗BAX和抗Bcl-2）在4 ℃下孵育过夜。然后，用Alexa Fluor®488 Conjugate或Alexa Fluor®594 Conjugate二抗在37 ℃下孵育1 h，然后用DAPI染色。利用正置荧光显微镜获得图像，Image Pro Plus图像分析系统对免疫荧光图像进行分析。

1.2.5 蛋白提取 20 mg组织为例：用刀片镊子称取20 mg组织置于标记好的新EP管内，于样本EP管内加入200 μL的裂解液，裂解液：PMSF（蛋白磷酸酶抑制剂）=50∶1。EP管配置总量加裂解液：（样本数+1）×200 μL；PMSF：（样本量+1）×4 μL。每个样本EP管中加入混合液200 μL后，放入2颗研磨珠。置于研磨器中研磨2次。研磨完成后，于冰面上裂解20~30 min，随后离心15 min（12 000 r/min）。吸取上清，加入5×loading（比例为1∶4），煮蛋白10 min，于-20 ℃保存；六孔板为例：EP管内配置总量加：裂解液100 μL×7（多算1孔，避免不足）；PMSF：1 μL×7。每一个孔内加入混合液100 μL，用cell刮板刮下贴壁细胞，将细胞裂解混合液吸入新的EP（6个孔）内，EP管冰面静止20~30 min等待细胞裂解。离心机12 000×5~10 min，吸上清，弃沉淀。加入loading：loading的体积占到吸取上清液体积的1/4。煮蛋白10 min，煮好的蛋白放进-20 ℃保存。

1.2.6 免疫印记（Western blot） 根据目的基因分子量大小，制备合适浓度的SDS-PAGE凝胶胶板。取30 μg蛋白样品上样电泳。电泳完毕后转膜，根据目的条带大小切取合适的胶和PVDF膜，甲醇激活PVDF膜，400 mA恒流快转30 min；转膜结束后，将PVDF膜放入5%脱脂奶粉中室温封闭1 h；之后加入稀释后的一抗，4 ℃摇床上孵育过夜；用TBST洗膜3次，每次10 min，加入对应于一抗种属来源的HRP标记的二抗，在室温摇床上孵育1 h，用TBST洗膜3次，每次10 min。使用ECL化学发光液显色发光，凝胶成像系统拍照。

1.3 统计学方法

统计学分析用SPSS 18.0软件进行，至少取3次独立实验结果，以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间数据比较采用单向方差分析，检验水准α=0.05。

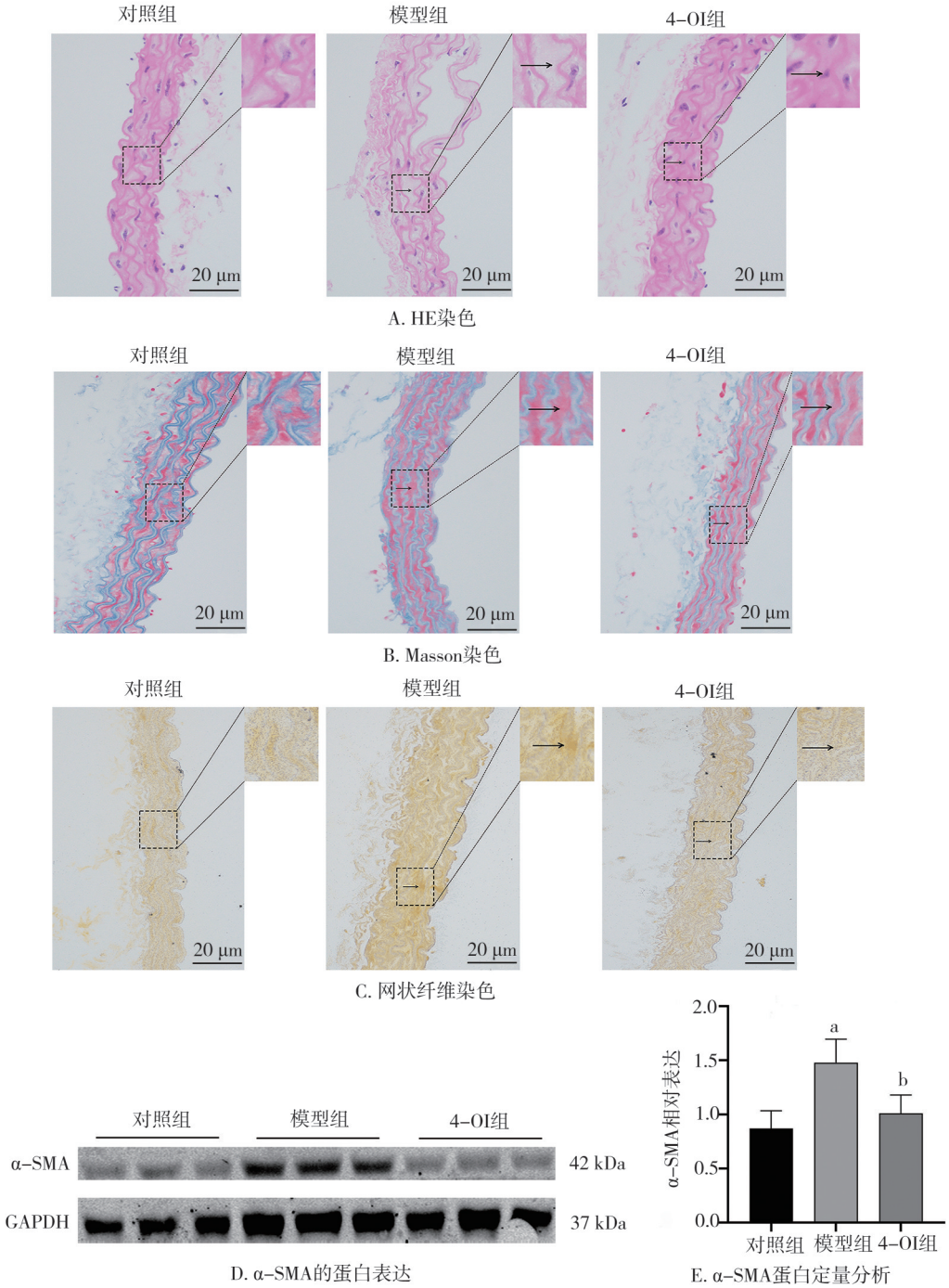
2 结 果

2.1 4-OI可改善db/db糖尿病小鼠血管内皮功能障碍

HE染色显示，与对照组相比，模型组小鼠胸主动脉壁明显增厚，动脉中膜和外膜间隙增宽，经4-OI治疗后小鼠胸主动脉壁增厚、中膜和外膜间隙增宽等情况得以减轻（图1A）。Masson染色显示，与对照组相比，模型组小鼠胸主动脉胶原纤维明显变粗，细胞排列混乱，分布不均匀，经4-OI治疗后有明显改善（图1B）。网状纤维染色显示，与对照组相比，模型组小鼠胸主动脉的网状纤维染色增强且不规则，经4-OI治疗后网状纤维密度降低、染色规则（图1C）。为进一步验证4-OI在糖尿病小鼠血管重塑中发挥的作用，本研究通过Western blot技术检测了小鼠胸主动脉中纤维化标志物α-SMA的表达，结果显示，3组α-SMA蛋白表达水平的差异具有统计学意义。与对照组（α-SMA：0.83±0.22）相比，模型组（α-SMA：1.48±0.25）小鼠胸主动脉α-SMA表达显著升高（F=33.070，P<0.001），经4-OI治疗后（α-SMA：1.01±0.19），α-SMA表达明显降低（F=33.070，P<0.001）（图1D~E）。上述结果可说明4-OI可改善db/db糖尿病小鼠血管内皮功能障碍。

2.2 4-OI可抑制db/db糖尿病小鼠血管内皮细胞凋亡

为进一步研究4-OI对db/db糖尿病小鼠血管内皮细胞凋亡的影响，采用免疫荧光染色检测小鼠胸主动脉中BAX、Bcl-2的表达，免疫荧光结果显示，3组BAX和Bcl-2荧光表达水平的差异有统计学意义。与对照组（BAX：1.01±0.11）/（Bcl-2：0.99±0.07）相比，模型组（BAX：1.89±0.12）/（Bcl-2：0.52±0.04）小鼠胸主动脉BAX荧光表达明显升高（F=37.270，P<0.001），Bcl-2荧光表达明显降低（F=49.380，P<0.001），经4-OI治疗后（BAX：1.41±0.14）/（Bcl-2：0.73±0.07），BAX荧光表达明显降低（F=37.270，P=0.008）、Bcl-2荧光表达明显增强（F=49.380，P=0.009）（图2A~D）。上述结果可说明4-OI可抑制db/db糖尿病小鼠血管内皮细胞凋亡。



注：a，与对照组比较，$P<0.001$；b，与模型组比较，$P<0.001$；黑色虚线方框所指代表组织局部放大图像；箭头表示所声称的异常病理变化或改善

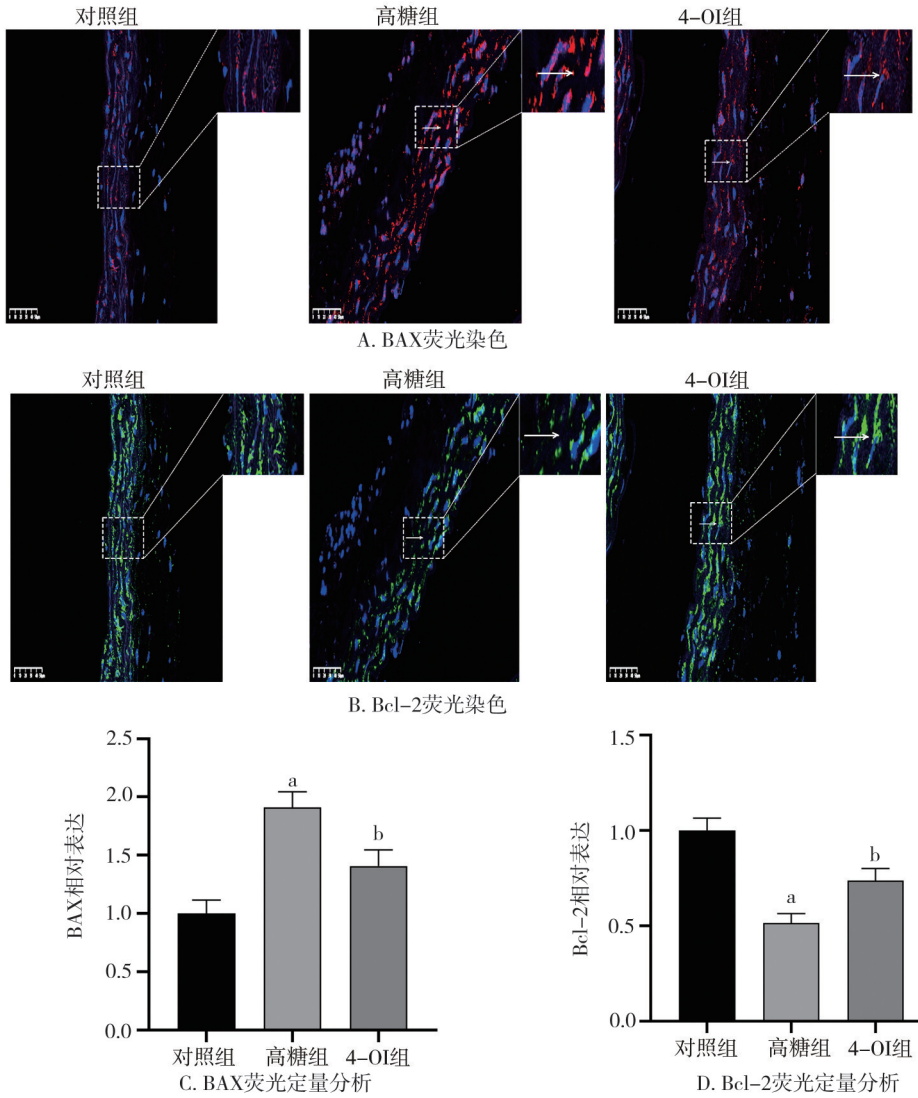
图 1　4-OI 对 db/db 糖尿病小鼠血管内皮功能的影响

2.3　4-OI 可抑制 HG 诱导 HUVECs 的凋亡作用

通过检测细胞凋亡标志物 BAX 和 Bcl-2，本研究进一步观察了 4-OI 对 HG 诱导 HUVECs 凋亡的影响。Western blot 结果显示，3 组 BAX 和 Bcl-2 蛋白表达水平的差异有统计学意义。与对照组（BAX：0.64 ± 0.04）/（Bcl-2：1.47 ± 0.05）相比，高糖组（BAX：1.12 ± 0.04）/（Bcl-2：0.81 ± 0.09）HUVECs 中 BAX 表达明显升高（F=268.100，P<0.001），Bcl-2 表达明显降低（F=75.410，P<0.001），经 4-OI 治疗后（BAX：0.83 ± 0.04）/（Bcl-2：1.22 ± 0.04），BAX 表达明显下调（F=268.100，P<0.001），Bcl-2 表达明显上调（F=75.410，P<0.001）（图 3A~C）。上述结果表明 4-OI 可抑制 HG 诱导 HUVECs 的凋亡作用。

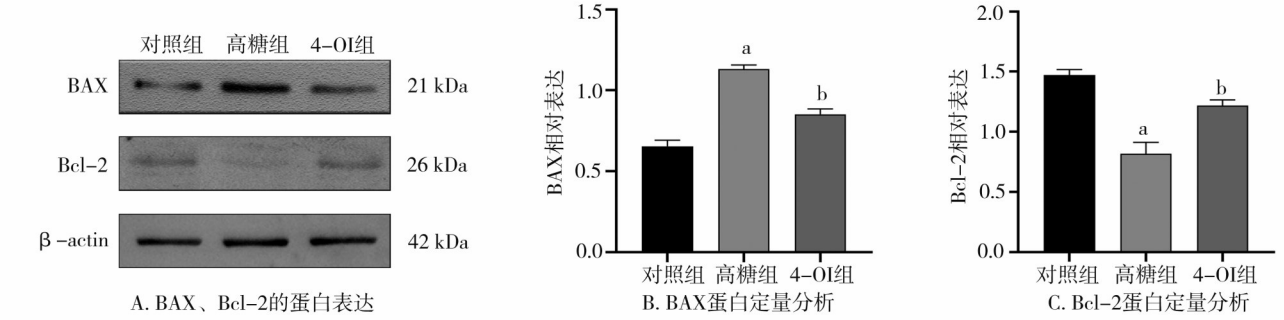
2.4　4-OI 通过影响 CytC/Caspase 通路因子的表达，抑制细胞凋亡

为了探寻 4-OI 抑制细胞凋亡的潜在机制，本研究检测了 CytC/Caspase 通路凋亡因子的表达。Western blot 结果显示，3 组 CytC、Caspase-9 和 Caspase-3 蛋白表达水平的差异



注：a，与对照组比较，$P<0.001$；b，与模型组比较，$P<0.01$；白色虚线方框所指代表组织荧光局部放大图像；箭头表示所声称的异常荧光表达或改善

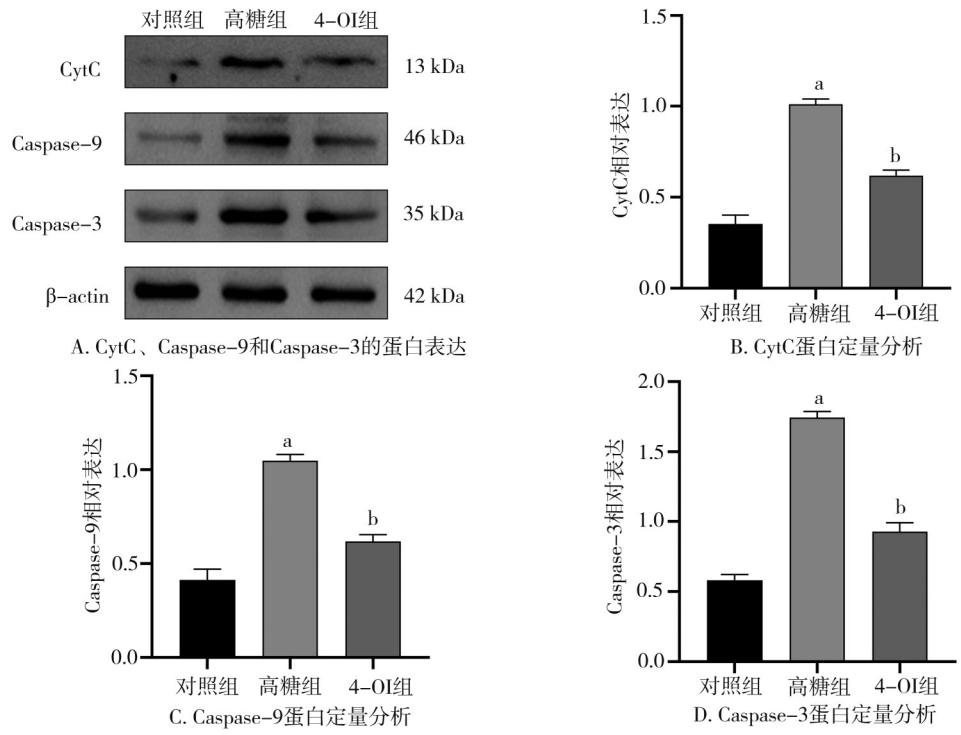
图2　4-OI对db/db糖尿病小鼠血管内皮细胞BAX、Bcl-2等凋亡蛋白的影响



注：a，与对照组比较，$P<0.001$；b，与高糖组比较，$P<0.001$

图3　4-OI对HG诱导的HUVECs中BAX、Bcl-2凋亡蛋白的影响

有统计学意义。与对照组（CytC：0.35±0.05）/（Caspase-9：0.42±0.05）/（Caspase-3：0.58±0.04）相比，HG诱导的HUVECs（CytC：1.01±0.03）/（Caspase-9：1.04±0.04）/（Caspase-3：1.74±0.04）中CytC、Caspase-9和Caspase-3表达均明显升高（$F=234.000$，$P<0.001$；$F=164.300$，$P<0.001$；$F=424.100$，$P<0.001$），经4-OI治疗后（CytC：0.61±0.03）/（Caspase-9：0.62±0.03）/（Caspase-3：0.92±0.06），CytC、Caspase-9和Caspase-3表达均明显下调（$F=234.000$，$P<0.001$）（图4A~B）。上述结果表明4-OI对CytC/Caspase通路相关蛋白的表达有影响，提示4-OI可能具有抑制凋亡的作用。



注：a，与对照组比较，$P<0.001$；b，与高糖组比较，$P<0.001$

图4　HG诱导的HUVEC中，4-OI对CytC/Caspase通路相关蛋白的影响

3　讨　论

糖尿病是卫生领域中不可或缺的话题，其发生发展伴有心血管疾病的患病风险[20]。慢性高血糖可直接导致内皮细胞损伤，而内皮功能障碍是诱发糖尿病心血管事件的关键因素[21]。多项研究报道内皮细胞凋亡作为内皮功能障碍的重要引发因素，是糖尿病血管并发症的病变基础之一[6,8-9]。研究显示，主动脉内皮细胞的凋亡与糖尿病血管并发症的发展密切相关[22]。因此，研究糖尿病血管并发症中内皮细胞凋亡的作用机制迫在眉睫。

衣康酸作为一种α，β-不饱和羧酸，发挥着亲电应力调节器的作用。Bambouskova M等[23]的研究表明，在缺乏IRG1的巨噬细胞中，内源性衣康酸除了激活NRF2外，还可以诱导ATf3蛋白和ATf3驱动的应激反应[23]。也有研究表明，衣康酸衍生物4-OI通过阻断干扰素基因的刺激因子，从而抑制Ⅰ型干扰素在对STING活化剂和病毒的应答中的表达[24-25]。同时，衣康酸通过抑制SDH表达阻断氧化磷酸化，进而导致人类单核细胞对炎症刺激的反应降低[26]。衣康酸除了具有明显的抗炎抗氧化作用，对各类细胞凋亡的发生发展也有着重要影响。有研究指出，紫外线诱发黑色素细胞和角化细胞的凋亡，而4-OI可通过介导Nrf2/ROS通路抑制细胞凋亡[27]。也有研究报道在LPS/半乳糖胺诱导的暴发性肝损伤中，衣康酸具有明显调控肝细胞凋亡的作用[28]。Tabandeh MR等[29]研究报道，在大鼠脂肪源性间充质干细胞中，衣康酸可能通过逆转自噬激活和凋亡，影响其功能活性。这些研究均提示衣康酸与细胞凋亡的发生发展密切相关。

本研究发现，4-OI可通过抑制db/db糖尿病小鼠血管内皮细胞的凋亡，进而改善内皮功能障碍。HE、Masson和网状纤维染色均显示，与对照组相比，模型组小鼠动脉组织结构和功能均发生异常病理变化，经4-OI治疗后得到改善。免疫印迹检测结果显示，与对照组相比，模型组小鼠胸主动脉α-SMA表达明显升高，经4-OI治疗后，α-SMA表达水平明显降低，与对照组相近。小鼠胸主动脉免疫荧光染色结果显示，相较于对照组，模型组小鼠胸主动脉BAX荧光表达明显升高，Bcl-2荧光表达明显降低，4-OI可以明显下调BAX和上调Bcl-2荧光表达。HUVECs内皮细胞实验中结果显示，与对照组相比，HG诱导的HUVECs中BAX、CytC、Caspase-9和Caspase-3表达均明显升高，Bcl-2表达明显降低，经4-OI治疗后，BAX、CytC、Caspase-9和Caspase-3表达均明显下调，Bcl-2表达明显上调。这些结果均表示4-OI可能通过影响CytC/Caspase通路因子的表达抑制糖尿病小鼠主动脉内皮细胞凋亡，进而改善血管内皮功能障碍。然而，本研究只揭示了4-OI抑

制内皮凋亡这一事实，其介导 CytC/Caspase 凋亡通路的直接作用未曾得到证实。此外，内皮细胞凋亡与内皮功能障碍的潜在机制仍需探讨，本研究将在后续研究中进一步探索。

综上所述，4-OI 可以减轻 db/db 糖尿病小鼠血管内皮功能障碍，其通过影响 CytC/Caspase 凋亡通路因子的表达抑制 db/db 糖尿病小鼠血管内皮细胞凋亡。因此，4-OI 可能具有治疗糖尿病诱发的血管并发症的潜力。

参 考 文 献

[1] Sun J, Huang XZ, Niu C, et al. aFGF alleviates diabetic endothelial dysfunction by decreasing oxidative stress via Wnt/β-catenin-mediated upregulation of HXK2[J]. Redox Biol, 2021, 39: 101811.

[2] 中国医学会糖尿病学. 中国2型糖尿病防治指南（2020年版）[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
Diabetology of Chinese Medical Association. Guidelines for Prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2020 edition)[J]. Chin J Diabetes, 2021, 13(4): 315-409.

[3] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 121.

[4] Knapp M, Tu X, Wu RX. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(1): 1-8.

[5] Azemi AK, Mokhtar SS, Rasool AHG. *Clinacanthus nutans* leaves extract reverts endothelial dysfunction in type 2 diabetes rats by improving protein expression of eNOS[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7572892.

[6] Karan AM, Bhakkiyalakshmi E, Jayasuriya R, et al. The pivotal role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetes-induced endothelial dysfunction[J]. Pharmacol Res, 2020, 153: 104601.

[7] Ding H, Triggle CR. Endothelial cell dysfunction and the vascular complications associated with type 2 diabetes: assessing the health of the endothelium[J]. Vasc Health Risk Manag, 2005, 1(1): 55-71.

[8] Rahman S, Rahman T, Ismail AAS, et al. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis[J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(6): 767-780.

[9] Vinik A, Flemmer M. Diabetes and macrovascular disease[J]. J Diabetes Complications, 2002, 16(3): 235-245.

[10] Bambouskova M, Gorvel L, Lampropoulou V, et al. Electrophilic properties of itaconate and derivatives regulate the IκBζ-ATF3 inflammatory axis[J]. Nature, 2018, 556(7702): 501-504.

[11] Mills EL, Ryan DG, Prag HA, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1[J]. Nature, 2018, 556(7699): 113-117.

[12] Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, et al. Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 158-166.

[13] O'Neill LAJ, Artyomov MN. Itaconate: the poster child of metabolic reprogramming in macrophage function[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(5): 273-281.

[14] Tang C, Wang XH, Xie YY, et al. 4-octyl itaconate activates Nrf2 signaling to inhibit pro-inflammatory cytokine production in peripheral blood mononuclear cells of systemic lupus erythematosus patients[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(2): 979-990.

[15] Song HY, Xu T, Feng XF, et al. Itaconate prevents abdominal aortic aneurysm formation through inhibiting inflammation via activation of Nrf2[J]. EBioMedicine, 2020, 57: 102832.

[16] Muri J, Wolleb H, Broz P, et al. Electrophilic Nrf2 activators and itaconate inhibit inflammation at low dose and promote IL-1β production and inflammatory apoptosis at high dose[J]. Redox Biol, 2020, 36: 101647.

[17] Zhu XY, Guo YY, Liu ZG, et al. Itaconic acid exerts anti-inflammatory and antibacterial effects via promoting pentose phosphate pathway to produce ROS[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 18173.

[18] Song JR, Zhang YL, Frieler RA, et al. Itaconate suppresses atherosclerosis by activating a Nrf2-dependent antiinflammatory response in macrophages in mice[J]. J Clin Invest, 2023, 134(3): e173034.

[19] Ackermann WW, Potter VR. Enzyme inhibition in relation to chemotherapy[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1949, 72(1): 1-9.

[20] Jin H, Zhu Y, Li YP, et al. BDNF-mediated mitophagy alleviates high-glucose-induced brain microvascular endothelial cell injury[J]. Apoptosis, 2019, 24(5/6): 511-528.

[21] Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M, et al. Early endothelial dysfunction in type 1 diabetes is accompanied by an impairment of vascular smooth muscle function: a meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 203.

[22] Xiang J, Zhang CL, Di TT, et al. Salvianolic acid B alleviates diabetic endothelial and mitochondrial dysfunction by down-regulating apoptosis and mitophagy of endothelial cells[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 3486-3502.

[23] Bambouskova M, Gorvel L, Lampropoulou V, et al. Electrophilic properties of itaconate and derivatives regulate theIκBζ - ATF3 inflammatory axis[J]. Nature, 2018, 556: 501-504.

[24] Olagnier D, Brandtoft AM, Gunderstofte C, et al. Nrf2 negatively regulates STING indicating a link between antiviral sensing and metabolic reprogramming[J]. Nat Commun, 2018, 9: 3506.

[25] Mills EL, Ryan DG, Prag HA, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1[J]. Nature, 2018, 556(7699): 113-117.

[26] Domínguez-Andrés J, Novakovic B, Li Y, et al. The itaconate pathway is a central regulatory node linking innate immune tolerance and trained immunity[J]. Cell Metab, 2019, 29(1): 211-220. e5.

[27] Xie YY, Chen ZL, Wu ZW. Four-octyl itaconate attenuates UVB-induced melanocytes and keratinocytes apoptosis by Nrf2 activation-dependent ROS inhibition[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9897442.

[28] Fan KR, Chen K, Zan XY, et al. Negative regulation of pro-apoptotic AMPK/JNK pathway by itaconate in mice with fulminant liver injury[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(7): 486.

[29] Tabandeh MR, Soroush F, Dayer D. Itaconic acid as A differential transcription regulator of apoptosis and autophagy pathways genes: a rat adipose mesenchymal stem cells model[J]. Cell J, 2022, 24(10): 586-595.

（收稿：2024-07-29；修回：2024-10-19；录用：2024-10-23）
（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：
唐 嘉，殷跃辉，陈芸霖，等. 衣康酸通过抑制内皮细胞凋亡改善糖尿病小鼠血管内皮功能障碍[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(9)：1195-1201.