

· 综述 ·

犬尿酸-G 蛋白偶联受体 35 信号通路在代谢性心血管疾病中的研究进展

牛文慧 王蕾

(首都医科大学公共卫生学院营养与食品卫生系,环境与衰老北京市重点实验室,北京 100069)

【摘要】 代谢性心血管疾病是全球重大公共卫生问题,发病率与死亡率持续攀升,其核心发病机制与代谢紊乱密切相关。犬尿酸是色氨酸代谢的终末产物,在多种具有代谢性心血管疾病危险因素的患者体内其水平显著降低且参与疾病进展。近年研究发现,犬尿酸可激活 G 蛋白偶联受体 35 发挥抗炎、改善代谢及调控心血管功能等作用。现系统综述犬尿酸-G 蛋白偶联受体 35 信号通路在代谢性心血管疾病中的最新研究进展,以期对代谢性心血管疾病的诊疗和靶向干预策略提供理论依据和新靶点。

【关键词】 犬尿酸;G 蛋白偶联受体 35;心血管疾病;代谢性心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2026.01.001

Kynurenic Acid-G Protein-Coupled Receptor 35 Signaling Pathway in Metabolic Cardiovascular Diseases

NIU Wenhui, WANG Lei

(Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Environmental and Aging, Beijing 100069, China)

【Abstract】 Metabolic cardiovascular diseases are a major global public health issue, with their incidence and mortality continuing to rise. The core pathogenic mechanisms are closely associated with metabolic disturbances. Kynurenic acid, a terminal metabolite of tryptophan metabolism, is significantly reduced in patients with various metabolic cardiovascular disease risk factors and plays a role in disease progression. Recent studies have shown that kynurenic acid activates G protein-coupled receptor 35 (GPR35), thereby exerting anti-inflammatory effects, improving metabolism, and regulating cardiovascular function. This review systematically summarizes recent advances in the kynurenic acid-GPR35 signaling pathway in metabolic cardiovascular diseases, aiming to provide a theoretical basis and novel targets for their diagnosis, treatment, and targeted interventions.

【Keywords】 Kynurenic acid; G protein-coupled receptor 35; Cardiovascular disease; Metabolic cardiovascular disease

代谢性心血管疾病是指由代谢紊乱(如肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和高血压)直接介导的心血管病变,其疾病负担随人口老龄化及不良生活方式的流行持续加重,已成为中国居民的主要死亡原因^[1-2]。流行病学调查^[3-4]显示,在中国约 3.3 亿心血管疾病患者中,超过 60% 合并高血压、糖尿病或血脂异常等代谢疾病;在欧洲,最近的一项调查^[5]发现,2/3 的心血管疾病患者血糖异常。全球心血管疾病负担预测,心血管疾病的粗患病率预计将从 2025 年的 5.98 亿增加到 2050 年的 11.4 亿,代谢风险因素仍将是心血管疾病死亡的主要因素^[6],亟需深入探索代谢性心血管疾病的新型病理机制和治疗靶点。研究表明,犬尿酸可通过激活 G 蛋白偶联受体 35 (G protein-coupled receptor

35, GPR35), 发挥抗炎、改善糖脂代谢紊乱及维持心血管稳态的作用,提示犬尿酸-GPR35 信号通路可能是代谢性心血管疾病的关键调控机制。现系统综述犬尿酸-GPR35 信号通路在代谢性心血管疾病中的最新研究进展,包括其调控代谢紊乱的分子机制、对心血管系统的保护作用及潜在治疗价值,旨在为深入理解代谢性心血管疾病的发病机制提供新视角,并为靶向干预策略的开发提供理论依据。

1 犬尿酸-GPR35 信号通路

1.1 犬尿酸来源及生物学功能

1853 年,Justus von Liebig 首次在饲喂含色氨酸饲料的犬尿中发现了犬尿酸^[7],该物质是色氨酸代谢的终产物之一,仅在蜂蜜、西兰花和马铃薯等少数食物中微

基金项目:首都医学科学创新中心有组织科研专项(CX25YQ04)

通信作者:王蕾, E-mail: lei.wang2@ccmu.edu.cn

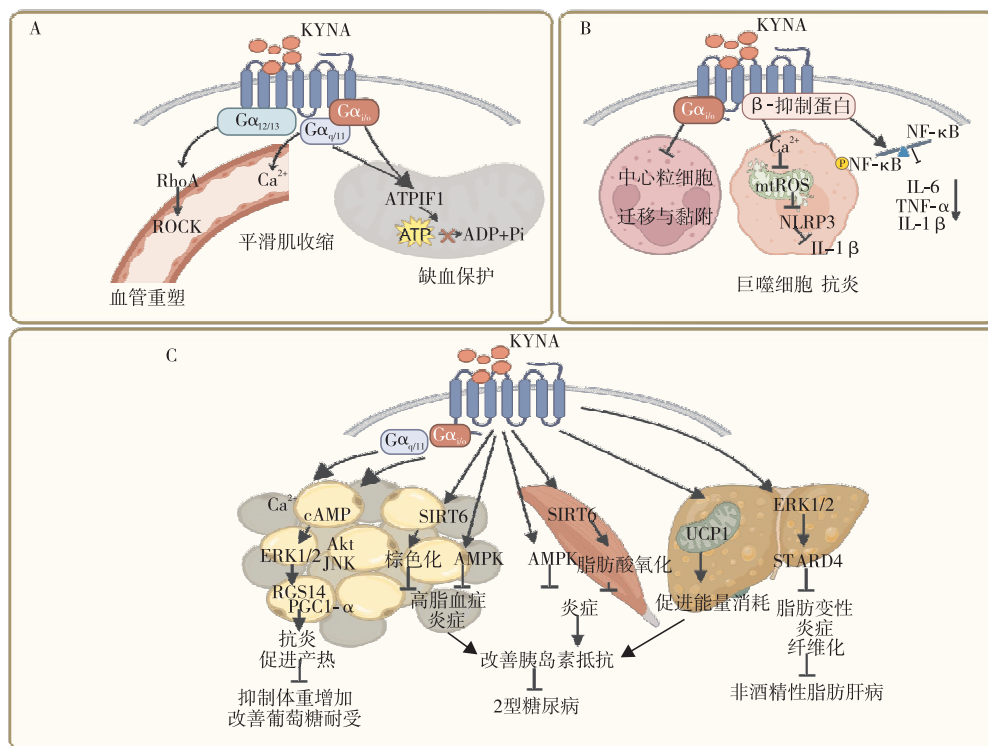
量存在,哺乳动物主要通过色氨酸代谢生成^[8]。色氨酸作为人体必需氨基酸中唯一具有吲哚结构的氨基酸,对细胞稳态维持具有重要作用。人体主要通过肉类、鱼类、蛋类、豆类、坚果和乳制品等摄入色氨酸^[9]。95%色氨酸通过犬尿氨酸途径代谢最终生成犬尿酸,约 5%色氨酸用于合成 5-羟色胺等活性物质。色氨酸在色氨酸-2,3-加双氧酶催化下生成 N-甲酰犬尿氨酸,甲酰化酶进一步将 N-甲酰犬尿氨酸分解为犬尿酸^[10]。犬尿酸既经犬尿酸酶转化为邻氨基苯甲酸,也可通过犬尿酸氨基转移酶(kynurenine aminotransferase, Kyat)生成犬尿酸,其转化效率严格受 Kyat 调控^[11]。此外,肠道菌群可通过白细胞介素-4 诱导蛋白 1 将色氨酸转化为吲哚-3-丙酮酸,后者可自发环化为犬尿酸,是犬尿酸的替代来源^[12]。

犬尿酸参与能量与糖脂代谢调控^[13-14]、免疫稳态维持^[15-17]、神经保护与认知功能调节^[18-19]、抗氧化^[20-21]等多种生理功能的调控。其在能量代谢、抗炎及抗氧化等方面的多重生物学效应使其成为代谢性

心血管疾病研究的新焦点。研究^[22]表明,犬尿酸不仅作为活性代谢产物,直接参与疾病的发生与发展;还可作为 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体、N-甲基-D-天冬氨酸受体及 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的拮抗剂,以及芳香烃受体和 GPR35 的激动剂。

1.2 GPR35 表达及信号转导

GPR35 作为 G 蛋白偶联受体家族中的一员,在免疫细胞、胃肠道组织(小肠、结肠)、肾脏、肝脏、神经系统和心血管系统中均有表达^[23]。犬尿酸-GPR35 信号通路激活后,可经由不同 G 蛋白亚基介导信号转导:(1)通过 $G\alpha_{i/o}$ 亚基抑制腺苷酸环化酶活性,调节环磷酸腺苷水平,从而调节细胞代谢;(2)经 $G\alpha_{q/11}$ 促进细胞内 Ca^{2+} 释放,参与调控平滑肌收缩及神经信号转导;(3)通过 $G\alpha_{i/o}$ 和 $G\alpha_{12/13}$ 介导受体内化,结合 ATP 合酶从而抑制 ATP 水解;(4)通过 $G\alpha_{12/13}$ 调控 Ras 同源类似物,抑制细胞增殖,进而影响血管重塑;(5)同时 GPR35 还可募集 β -抑制蛋白参与非经典信号通路,发挥抗炎作用(如图 1 所示)^[24]。



注:图 A 为犬尿酸激活 GPR35 发挥心血管保护作用:改善病理性血管重塑,调节血管平滑肌细胞功能,保护缺血心脏。图 B 为犬尿酸-GPR35 信号通路的抗炎机制:抑制 NLRP3 炎症小体活化,减少促炎性细胞因子(TNF- α , IL-6 等)释放,调节巨噬细胞极化。图 C 为犬尿酸-GPR35 对代谢稳态的调控:促进能量代谢,改善胰岛素抵抗。KYNA,犬尿酸;RhoA, Ras 同源基因家族成员 A; ROCK, Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶; ATP1F1, ATP 酶抑制因子 1; ADP, 二磷酸腺苷; mtROS, 线粒体活性氧; NLRP3, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; IL, 白细胞介素; NF- κ B, 核因子 κ B; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; cAMP, 环磷酸腺苷; ERK1/2, 细胞外信号调节激酶 1/2; RGS14, G 蛋白信号调节因子 14; PGC1- α , 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α ; Akt, 蛋白激酶 B; JNK, c-Jun 氨基端激酶; SIRT6, 沉默信息调节因子 6; AMPK, 腺苷酸活化蛋白激酶; UCP1, 解偶联蛋白 1; STARD4, StAR 相关脂质转移结构域蛋白 4。

图 1 犬尿酸-GPR35 信号通路在代谢性心血管疾病中的生理调节作用

1.3 犬尿酸-GPR35 信号通路的生物学功能

犬尿酸作为 GPR35 的内源性激活剂,其激活 GPR35 后发挥改善能量代谢^[13-14]、抑制炎症激活^[15-17]、神经保护及认知调节^[18-19]、维持肠道微生物稳态^[25]、抗氧化^[20-21]以及保护心肌等功能。

1.3.1 改善能量代谢

既往研究^[13]表明,低剂量 $[1.25 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})]$ 和高剂量 $[5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})]$ 犬尿酸干预均可显著降低高脂饮食小鼠的日均摄食量,降低高脂饮食引起的血清甘油三酯水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,从而改善血脂异常,抑制高脂饮食诱导的体重增长。此外,犬尿酸激活 GPR35 还通过上调脂肪细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α 表达,增强线粒体呼吸效率,促进脂肪代谢,增强产热及抗炎基因表达,改善高脂饮食诱导的代谢紊乱^[14]。

1.3.2 抑制炎症激活

犬尿酸作为重要的免疫调节分子,可抑制多种免疫细胞活化。犬尿酸下调 NLRP3/Gasdermin-D/caspase-1 通路,抑制巨噬细胞焦亡,降低炎症因子的表达^[15];犬尿酸剂量依赖性地降低中性粒细胞中 H_2O_2 的活性及白细胞介素- 1β 等促炎性细胞因子释放^[16];另有研究^[17]报道,犬尿酸通过 AhR 信号通路促进调节性 T 细胞分化,抑制效应 T 细胞活性。Sun 等^[26]证明犬尿酸激活 GPR35 阻断钙动员,抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体激活、抑制巨噬细胞中胱天蛋白酶-1 活化和白细胞介素- 1β 的分泌,从而改善脂多糖诱导的全身炎症和高脂饮食诱导的代谢紊乱。

1.3.3 维持肠道微生物稳态

研究^[27]表明,GPR35 缺失导致肠道杯状细胞显著减少,破坏肠道黏液屏障;肠道微生态组成发生显著改变,拟杆菌属和瘤胃球菌属异常富集;这些菌群在高脂饮食诱导下,产生一系列促脂肪蓄积的代谢物,加剧代谢紊乱及肝脂肪变性。心理压力下调肠上皮 GPR35 的表达,肠道上皮 GPR35 缺失通过改变菌群组成(增加副拟杆菌)和色氨酸代谢产物平衡(降低吡啶-3-甲醛,升高吡啶-3-乳酸),以微生物依赖的方式双向调控伏隔核神经可塑性,诱发压力诱导的抑郁样行为^[25]。

1.3.4 抗氧化

在新生儿缺氧缺血模型中,犬尿酸通过直接清除活性氧和上调超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性,发挥双重抗氧化保护作用^[20]。

1.3.5 保护心肌

研究^[28]表明,犬尿酸通过激活线粒体自噬(上调

PARK2、降低 p62),增加超氧化物歧化酶信使 RNA 水平,在体外和体内模型中显著改善了心肌缺血再灌注损伤,提示犬尿酸介导的心脏保护与增强的线粒体自噬和抗氧化防御有关。在自发性高血压大鼠中,补充犬尿酸可显著降低心率,心动过速是心血管疾病的独立危险因素,提示补充犬尿酸可预防心脏疾病^[29]。

2 犬尿酸-GPR35 信号通路代谢性心血管疾病

2.1 糖尿病

糖尿病是代谢性心血管疾病的核心危险因素,在糖尿病前期 Goto-Kakizaki 大鼠血浆中发现犬尿酸水平显著降低,补充犬尿酸可通过上调解偶联蛋白的表达,增加呼吸交换比并促进能量消耗,从而延迟糖尿病发作^[30]。另有研究^[31]显示,犬尿酸激活 GPR35,可增强骨骼肌和脂肪细胞中腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化和沉默信息调节因子 6 表达,促进骨骼肌脂肪酸氧化和脂肪细胞褐变,从而改善胰岛素抵抗、缓解慢性炎症,改善 2 型糖尿病。提示犬尿酸-GPR35 信号通路在糖脂代谢和胰岛素敏感性方面具有显著调节能力。

2.2 非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病作为代谢性心血管疾病另一重要合并症,犬尿酸-GPR35 信号通路的激活可介导 ERK1/2/STARD4 通路,从而改善肝细胞胆固醇稳态,抑制炎症,减轻非酒精性脂肪性肝炎^[32]。另有研究^[33]表明,GPR35 在 HepG2 细胞中被激活后可阻断肝 X 受体诱导的脂质生成;人源化 GPR35 敲入小鼠可预防并逆转肝 X 受体激动剂诱导的肝脏脂肪沉积,该研究揭示激活 GPR35 能抑制肝 X 受体信号通路介导的脂质合成,为非酒精性脂肪肝病治疗提供潜在靶点。

2.3 高血压

血管周围棕色脂肪细胞通过 Kyat 生成犬尿酸,高脂饮食下调 Kyat 导致犬尿酸产生减少,外源补充犬尿酸通过激活 PI3K-Akt-eNOS 通路介导血管舒张,改善血管功能障碍^[28]。Min 等^[34]发现,与野生型同窝小鼠相比,GPR35 基因敲除小鼠基础血压显著升高约 37.5 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa)。然而,Divorty 等^[35]发现 GPR35 缺失降低血管紧张素 II 诱导的高血压。在醋酸脱氧皮质酮盐诱导模型中,GPR35 敲除小鼠表现为基础血压降低,伴随内皮依赖性血管舒张功能改善和主动脉超氧化物减少^[36]。不同研究中 GPR35 敲除对血压调控作用存在差异,可能与所采用的动物模型(如生理状态、高血压模型)、模型诱导方法(如血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠模型、脱氧皮质酮盐诱导的高血压小鼠模型)、血压检测方法(如植入式遥测技术、有创右颈动脉 Millar 导管、无创尾套法)不同有关,犬尿酸-GPR35 信号通路在血压调控中

的作用仍需深入研究。

2.4 心力衰竭

2010 年研究者通过分析心力衰竭患者心肌组织的基因表达谱,并与射血分数等临床参数建立数据集,确定 GPR35 为心力衰竭相关基因;进一步在心力衰竭小鼠模型中,明确 GPR35 基因和蛋白表达增加;在心肌细胞中,发现 GPR35 基因表达对缺氧异常敏感,并由缺氧诱导因子-1 激活,提示 GPR35 可作为进行性心力衰竭的早期标志物^[37]。GPR35 通过调控钙蛋白酶 1/2 的表达与活性,介导线粒体损伤和心肌细胞凋亡,是进行性心力衰竭关键的信号调控因子^[38]。使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)治疗的射血分数降低的心力衰竭患者,全身炎症减少(SGLT2i 治疗与较低的血清白细胞介素-6 水平相关),肌肉萎缩显著减少。肌肉代谢组学检测发现氨基酸代谢是受 SGLT2i 影响的重要途径,在服用 SGLT2i 的患者中,犬尿酸降低 31.9%,而犬尿酸升高 24.3%,进一步提示犬尿酸-GPR35 信号通路在心力衰竭发生发展中的重要作用^[39]。

2.5 缺血再灌注损伤

Bakhta 等^[40]研究首次发现心脏通过多次短暂冠状动脉缺血可增强心肌对长时间缺血的耐受性,后续进一步研究发现犬尿酸以 GPR35 依赖性方式减少静息耗氧量,减少线粒体活性氧物质的产生并保持线粒体膜电位,补充犬尿酸激活 GPR35 可减轻心肌缺血再灌注损伤。最新研究^[41]表明,犬尿酸通过结合 GPR35 激活下游信号,间接与 ATP 合酶抑制剂 1 相互作用,诱导 ATP 合酶二聚化失活,有效减少缺血过程中的 ATP 消耗,从而对心脏缺血再灌注损伤具有保护作用。犬尿酸通过激活 GPR35,在缺血应激下促进心肌线粒体功能维持与细胞生存,可能作为急性肾损伤后心脏保护的关键代谢介质,为缓解心肾综合征与缺血性心脏损伤提供潜在干预靶点^[42]。

2.6 动脉粥样硬化

最新研究^[43]发现,GPR35 与瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 4 的异常相互作用在衰老相关内皮 Ca²⁺ 信号紊乱及血管功能障碍中发挥关键作用,在衰老模型中,GPR35 胞内结构域与瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 4 锚定结构域之间的结合显著增强。重要的是,恢复其相互作用,可防止内皮功能障碍和血管舒张障碍,是治疗动脉僵硬、动脉粥样硬化、高血压、脑卒中和冠状动脉疾病的可能靶点。此外,研究^[44]发现犬尿酸高脂饮食诱导 Kyt 表达下调,导致循环犬尿酸水平下降,并与颈动脉不稳定斑块的

形成正相关,给予犬尿酸可减少不稳定斑块中白细胞的浸润,抑制炎症。犬尿酸增强内皮细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 δ /血红素氧合酶-1 的表达,抑制炎症反应,减轻动脉粥样硬化病变^[45]。在高脂饮食诱导的动脉粥样硬化研究^[46]中,GPR35 基因敲除小鼠斑块中 CD68⁺巨噬细胞的浸润显著增加,值得注意的是,体外试验显示 GPR35 缺失并不直接影响巨噬细胞活化,其在动脉粥样硬化中的机制有待进一步研究。

3 总结与展望

近年来,犬尿酸-GPR35 信号通路在心血管系统中的调控作用逐渐成为代谢性心血管疾病研究的新热点。犬尿酸激活 GPR35,在血管功能调节、炎症调控、能量代谢平衡以及心肌保护等多个病理生理过程中发挥重要作用,提示该信号通路可能成为代谢性心血管疾病的潜在治疗靶点。然而,该领域仍存在若干关键科学问题亟待解决:(1)犬尿酸-GPR35 信号通路在代谢性心血管疾病中的具体分子机制尚未完全阐明;(2)犬尿酸-GPR35 信号通路在不同类型心血管疾病中时空特异性及动态变化尚未阐明;(3)目前大部分关于犬尿酸-GPR35 的研究仍停留在基础实验阶段,缺乏临床循证医学证据;(4)能否开发高选择性的 GPR35 激动剂或拮抗剂作为治疗手段,还需进一步验证。未来研究应重点关注以下方向:(1)利用单细胞测序与空间转录组学技术解析犬尿酸-GPR35 信号通路在不同细胞类型和组织中的作用;(2)基于基因编辑与条件性敲除动物模型,探讨犬尿酸-GPR35 信号通路在代谢性心血管疾病中的作用机制;(3)结合代谢组学与人群队列研究,评估犬尿酸-GPR35 动态变化与心血管事件的临床相关性;(4)基于结构生物学,探索开发高选择性的 GPR35 激动剂或拮抗剂,进行临床转化的可行性评估。

综上,犬尿酸-GPR35 信号通路在代谢性心血管疾病的发生与发展中具有重要的调控作用,为代谢性心血管疾病的预防与治疗提供了新的研究视角。未来深入研究该信号通路的作用机制及临床转化潜力,有望推动代谢性心血管疾病新型干预策略的开发,为精准医学提供新的理论依据和治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(2):133-143.
- [2] Akyea RK, Ntaios G, Doehner W. Obesity, metabolic health and clinical outcomes after incident cardiovascular disease: a nationwide population-based cohort study[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(6):2653-2662.
- [3] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):203-212.
- [4] Fu J, Deng Y, Ma Y, et al. National and provincial-level prevalence and risk

- factors of carotid atherosclerosis in Chinese adults[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(1):e2351225.
- [5] Ferrannini G, de Bacquer D, de Backer G, et al. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease—A persistent challenge in need of substantial improvement; a report from ESC EORP EUROASPIRE V[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(4):726-733.
- [6] Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2025, 32(11):1001-1015.
- [7] Liebig J. Ueber Kynurensäure[J]. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1853, 86(1):125-126.
- [8] Turska M, Paluszkiwicz P, Turski WA, et al. A review of the health benefits of food enriched with kynurenic acid[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19):4182.
- [9] Zhu H, Yang X, Zhao Y. Recent advances in current uptake situation, metabolic and nutritional characteristics, health, and safety of dietary tryptophan[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(13):6787-6802.
- [10] Xue C, Li G, Zheng Q, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8):1304-1326.
- [11] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6):716-724.
- [12] Sadik A, Somarribas Patterson LF, Öztürk S, et al. IL411 is a metabolic immune checkpoint that activates the AHR and promotes tumor progression[J]. *Cell*, 2020, 182(5):1252-1270. e34.
- [13] Li J, Zhang Y, Yang S, et al. The beneficial effects of edible kynurenic acid from marine horseshoe crab (*Tachypleus tridentatus*) on obesity, hyperlipidemia, and gut microbiota in high-fat diet-fed mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8874503.
- [14] Agudelo LZ, Ferreira DMS, Cervenka I, et al. Kynurenic acid and Gpr35 regulate adipose tissue energy homeostasis and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2):378-392. e5.
- [15] Gao Y, Guo X, Zhou Y, et al. Kynurenic acid inhibits macrophage pyroptosis by suppressing ROS production via activation of the NRF2 pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(5):211.
- [16] Balla Z, Kormányos ES, Kui B, et al. Kynurenic acid and its analogue SZR-72 ameliorate the severity of experimental acute necrotizing pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:702764.
- [17] Stone TW, Williams RO. Modulation of T cells by tryptophan metabolites in the kynurenine pathway[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(7):442-456.
- [18] Knapskog AB, Aksnes M, Edwin TH, et al. Higher concentrations of kynurenic acid in CSF are associated with the slower clinical progression of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(12):5573-5582.
- [19] Zheng H, Teague TK, Yeh FC, et al. C-reactive protein and the kynurenic acid to quinolinic acid ratio are independently associated with white matter integrity in major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 105:180-189.
- [20] Bratek-Gerej E, Ziembowicz A, Godlewski J, et al. The mechanism of the neuroprotective effect of kynurenic acid in the experimental model of neonatal hypoxia-ischemia; the link to oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11):1775.
- [21] Ramírez Ortega D, Ugalde Muñoz PE, Blanco Ayala T, et al. On the antioxidant properties of L-kynurenic acid: an efficient ROS scavenger and enhancer of rat brain antioxidant defense[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 11(1):31.
- [22] Li Y, Zhang L, Wu D, et al. Kynurenic acid, a small foodborne molecule with the potential to affect human health[J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(15):8729-8739.
- [23] Quon T, Lin LC, Ganguly A, et al. Therapeutic opportunities and challenges in targeting the orphan G protein-coupled receptor GPR35[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(5):801-812.
- [24] Takkar S, Sharma G, Kaushal JB, et al. From orphan to oncogene: the role of GPR35 in cancer and immune modulation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 77:56-66.
- [25] Cheng L, Wu H, Cai X, et al. A Gpr35-tuned gut microbe-brain metabolic axis regulates depressive-like behavior[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(2):227-243. e6.
- [26] Sun T, Xie R, He H, et al. Kynurenic acid ameliorates NLRP3 inflammasome activation by blocking calcium mobilization via GPR35[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1019365.
- [27] Wu X, Chen S, Yan Q, et al. Gpr35 shapes gut microbial ecology to modulate hepatic steatosis[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 189:106690.
- [28] Wang H, Li J, Wang Z, et al. Perivascular brown adipocytes-derived kynurenic acid relaxes blood vessel via endothelium PI3K-Akt-eNOS pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150:113040.
- [29] Bądzżyńska B, Zakrocka I, Turski WA, et al. Kynurenic acid selectively reduces heart rate in spontaneously hypertensive rats[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(4):673-679.
- [30] Zhen D, Ding L, Wang B, et al. Oral administration of kynurenic acid delays the onset of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7):e17733.
- [31] Jung TW, Park J, Sun JL, et al. Administration of kynurenic acid reduces hyperlipidemia-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518:110928.
- [32] Wei X, Yin F, Wu M, et al. G protein-coupled receptor 35 attenuates nonalcoholic steatohepatitis by reprogramming cholesterol homeostasis in hepatocytes[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3):1128-1144.
- [33] Lin LC, Quon T, Engberg S, et al. G protein-coupled receptor GPR35 suppresses lipid accumulation in hepatocytes[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2021, 4(6):1835-1848.
- [34] Min KD, Asakura M, Liao Y, et al. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(1):55-60.
- [35] Divorly N, Milligan G, Graham D, et al. The orphan receptor GPR35 contributes to angiotensin II-induced hypertension and cardiac dysfunction in mice[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(9):1049-1058.
- [36] Li H, Nguyen H, Meda Venkata SP, et al. Novel role of GPR35 (G-protein-coupled receptor 35) in the regulation of endothelial cell function and blood pressure[J]. *Hypertension*, 2021, 78(3):816-830.
- [37] Ronkainen VP, Tuomainen T, Huusko J, et al. Hypoxia-inducible factor 1-induced G protein-coupled receptor 35 expression is an early marker of progressive cardiac remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(1):69-77.
- [38] Chen K, He L, Li Y, et al. Inhibition of GPR35 preserves mitochondrial function after myocardial infarction by targeting calpain 1/2[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(6):556-563.
- [39] Wood N, Straw S, Cheng CW, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors influence skeletal muscle pathology in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(4):925-935.
- [40] Bakhta O, Pascaud A, Dieu X, et al. Tryptophan-kynurenine pathway in the remote ischemic conditioning mechanism[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2):13.
- [41] Wyant GA, Yu W, Doulamis IP, et al. Mitochondrial remodeling and ischemic protection by G protein-coupled receptor 35 agonists[J]. *Science*, 2022, 377(6606):621-629.
- [42] Bigelman E, Pasmanik-Chor M, Dassa B, et al. Kynurenic acid, a key L-tryptophan-derived metabolite, protects the heart from an ischemic damage[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8):e0275550.
- [43] Tian X, Kan H, Yang L, et al. Investigating the role of TRPV4 and GPR35 interaction in endothelial dysfunction in aging mice[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(5):e14469.
- [44] Baumgartner R, Berg M, Matic L, et al. Evidence that a deviation in the kynurenine pathway aggravates atherosclerotic disease in humans[J]. *J Intern Med*, 2021, 289(1):53-68.
- [45] Lee T, Park HS, Jeong JH, et al. Kynurenic acid attenuates pro-inflammatory reactions in lipopolysaccharide-stimulated endothelial cells through the PPAR δ /HO-1-dependent pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 495:110510.
- [46] Baumgartner R, Casagrande FB, Mikkelsen RB, et al. Disruption of GPR35 signaling in bone marrow-derived cells does not influence vascular inflammation and atherosclerosis in hyperlipidemic mice[J]. *Metabolites*, 2021, 11(7):411.