

# 乳酸作为信号分子作用的研究进展

万娟<sup>1</sup> 程春芳<sup>1</sup> 唐珊<sup>1</sup> 姚丽华<sup>1,2</sup> 龚妍春<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>江西科技师范大学体育学院, 南昌 330013; <sup>2</sup>江西科技师范大学生命科学学院, 南昌 330013)

**摘要** 在既往研究中乳酸常被认为是糖酵解代谢废物, 尤其被认为是肌肉疲劳的罪魁祸首。然而, 越来越多的研究表明, 乳酸在多种细胞生理与病理过程中扮演重要角色。乳酸不但可以作为能量来源参与机体脑神经元、心脏以及骨骼肌等组织细胞供能, 而且还可作为一种特殊的信号分子借助其运输载体单羧酸转运体和特异性受体G蛋白偶联受体81在能量调节、肿瘤细胞生长转移和免疫逃逸、神经元能量代谢、突触可塑性、学习记忆和神经发育、细胞增殖分化等多种细胞生理病理过程中发挥重要调节作用。在此, 该文就乳酸转运、信号转导及其在相关细胞生理病理过程中的重要生理作用进行综述, 希望为深入理解乳酸的生物学特性及基础应用提供新的参考依据。

**关键词** 乳酸; 代谢; 单羧酸转运蛋白; G蛋白偶联受体81; 信号分子

## Research Progress of Lactate as Signal Molecule

WAN Juan<sup>1</sup>, CHEN Chunfang<sup>1</sup>, TANG Shan<sup>1</sup>, YAO Lihua<sup>1,2</sup>, GONG Yanchun<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Institute of Physical Education, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China;

<sup>2</sup>School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China)

**Abstract** Lactate was previously known as metabolic waste of glycolysis, especially as the trigger of muscle fatigue. However, increasing results indicate that lactate can play an important role in a variety of physiological and pathological processes in cell. Lactate can not only be used as an energy source to power the brain neurons, heart and skeletal muscle, but also as a special signal molecule to function in energy regulation, tumor cell growth, metastasis and immune escape, neuronal energy metabolism, synaptic plasticity, learning and memory and neural development, cell proliferation and differentiation through its monocarboxylate transporter and G-protein-coupled receptor 81. Herein, the research advances of lactate were focused on its roles in signal transduction and in related physiological and pathological processes in cell. This review could provide a new reference for further understanding the biological characteristics and basic applications of lactate.

**Keywords** lactate; metabolic; monocarboxylate transporter; G-protein-coupled receptor 81; signaling molecule

乳酸, 最早是由瑞典化学家SCHEELE从酸乳中提取出的一种棕色糖浆<sup>[1]</sup>。1808年, BERZELIUS在肌肉提取液中发现乳酸<sup>[2]</sup>。随后, JOHANN和

SCHEELE分别在尸体血液和活体血液发现了乳酸的存在, 由此揭开了乳酸在人体生理病理上研究的序幕<sup>[3]</sup>。在将近100年后, 研究者发现机体运动过

收稿日期: 2022-02-24

接受日期: 2022-04-22

国家自然科学基金(批准号: 31960193)、姚丽华江西省“双千计划”科技创新高端人才项目、江西省自然科学基金重点项目(批准号: 20202ACBL206029)和江西省教育厅自然科学基金项目(批准号: 190596)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13870868245, E-mail: 317405193@qq.com

Received: February 24, 2022

Accepted: April 22, 2022

This work was supported by the National Nature Science Foundation of China (Grant No.31960193), the Yao Lihua Jiangxi Province “Double Thousand Plan” Science and Technology Innovation High-End Talents Project, Jiangxi Province National Nature Science Foundation of China (Grant No.20202ACBL206029) and the Natural Science Project of Education Department of Jiangxi Province (Grant No.190596)

\*Corresponding author. Tel: +86-13870868245, E-mail: 317405193@qq.com

程中产生的乳酸堆积可降低细胞兴奋性并抑制肌肉收缩力, 从而影响机体的运动能力<sup>[4]</sup>。同时, 机体骨骼肌细胞pH值下降导致的运动性疲劳, 也被认为是由乳酸产生的H<sup>+</sup>引起肌肉酸中毒所导致的<sup>[5]</sup>。至此, 乳酸一直被视为一种对机体有害的代谢废物。然而, 证据表明, 乳酸可以作为能量底物来源, 也可以在多种生理与病理过程中发挥重要的信号传递作用<sup>[6]</sup>。因此, 深入了解乳酸的生物学功能对于健康和疾病的防治均十分必要。

## 1 乳酸代谢

生理条件下, 成年人每天产生约1 500 mmol/L的乳酸, 主要由肌肉、皮肤、大脑、红细胞、肠道、脂肪等组织器官产生<sup>[7]</sup>。乳酸在pH值为7.35~7.45时几乎全部解离为乳酸盐和氢离子, 主要在骨骼肌、肝脏及肾脏等部位被清除<sup>[8]</sup>。一部分乳酸经乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化为丙酮酸进入线粒体后被彻底氧化生成二氧化碳和水, 并产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)参与细胞和生物体的各项生命活动; 另一部分乳酸则可通过肝脏及骨骼肌细胞中的糖异生途径转化成葡萄糖或糖原以补充机体血糖消耗及糖原储备。可见, 乳酸代谢在维持人体正常生命活动过程中具有极其重要的意义。正如“乳酸穿梭”理论提示人们: (1) 乳酸是重要的能量来源的底物; (2) 乳酸是重要的糖异生前体; (3) 乳酸是一种具有自分泌、旁分泌和内分泌样作用的信号分子<sup>[9]</sup>。与其早期仅被描述为代谢废物或疲劳剂恰恰相反, 乳酸是复杂的反馈回路系统中的主要信使之一, 可由酸碱浓度梯度或氧化还原活动驱动在细胞、组织和器官内部之间穿梭, 进而影响细胞生理病理过程中的信号沟通。

## 2 乳酸转运体和受体

### 2.1 乳酸转运体

单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCTs)是由细胞内N-端和C-端及12个跨膜螺旋结构组成的一类溶质运载蛋白家族(solute carrier family, SLC)<sup>[10]</sup>。目前发现的MCTs家族含有14个亚型, 各亚型大多分布在不同组织中, 并具有组织特异性的生理功能。其中MCT1~4亚型与单羧酸盐偶联质子转运高度相关, 完全由质子和单羧酸盐在细胞膜两侧浓度梯度决定其转运方向<sup>[11-12]</sup>。MCT1几乎广泛

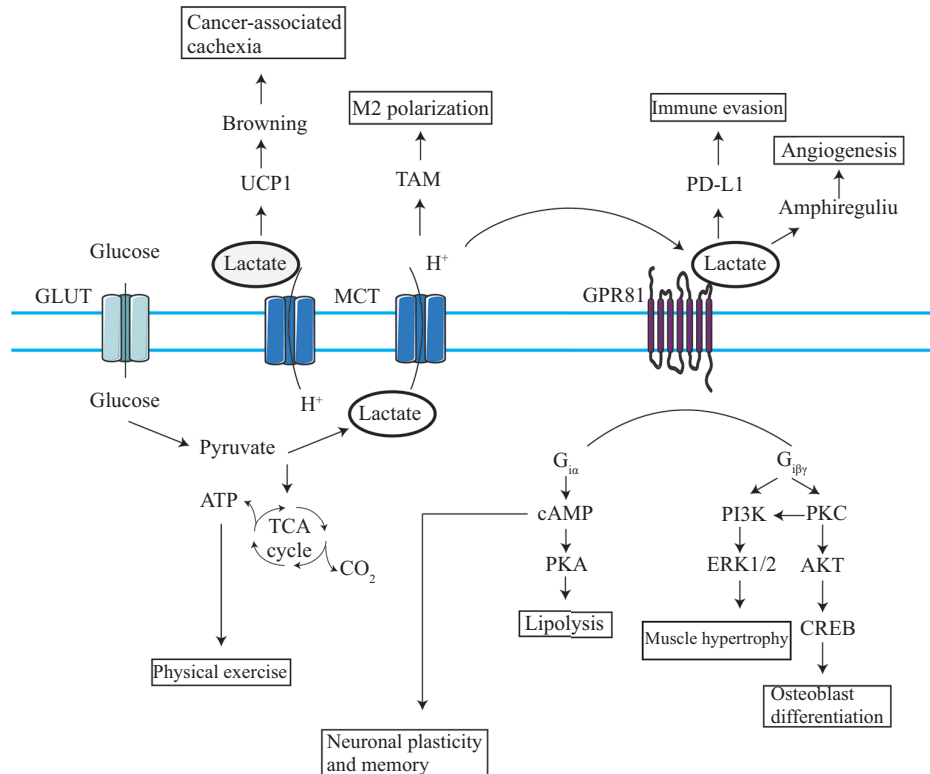
分布于所有的细胞组织中, 对乳酸、丙酮酸的亲和力较高, 主要促进乳酸的摄取和转运。MCT4对乳酸具有较低的亲和力和较高的释放能力。MCT2主要分布在神经细胞、肾小管等部位, 是一种与乳酸高度结合的转运体。MCT3与MCT1相比具有相似的动力学特性, 但MCT3的表达仅限于视网膜色素上皮细胞和脉络丛上皮细胞基底膜上, 其主要功能为促进糖酵解产生的乳酸转运。

不同亚型在各组织细胞中的表达与其具有不同的代谢方式密切相关。比如: 在剧烈运动的骨骼肌细胞中, 表达MCT4的糖酵解型白色肌纤维释放的乳酸被表达MCT1的氧化型红色肌纤维进行氧化利用; 在中枢神经系统中, 表达MCT1和MCT4的糖酵解型星形胶质细胞和少突胶质细胞释放的乳酸被表达MCT2的氧化型神经元进行氧化利用。此外, 偏好于依赖“Warburg”途径供能的肿瘤细胞更是离不开MCTs的表达。一方面, MCT1/4介导糖酵解代谢所产生的乳酸运输, 以维持细胞酸碱平衡; 另一方面, MCT1/4介导缺氧和富氧区肿瘤细胞之间的代谢共生也起着不可或缺的作用<sup>[13]</sup>。总之, MCTs家族在维持细胞代谢与酸碱平衡、细胞间氧化还原平衡等许多生物学功能中发挥着重要作用, 特别是对糖酵解代谢产物、酮体以及短链脂肪酸等单羧酸类化合物快速跨膜的运输具有典型调节作用。

### 2.2 乳酸受体GPR81

迄今为止, G蛋白偶联受体81(G-protein-coupled receptor 81, GPR81)被证实是生理条件下已知的唯一内源性乳酸受体, 其广泛分布于脂肪组织、肾脏、肝脏、骨骼肌、脑、胰腺等组织器官中, 尤其在脂肪组织中的表达水平较高<sup>[14]</sup>。在葡萄糖充足情况下, 脂肪细胞脂解活化快速降低是机体储存能量的重要代谢方式, 环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)作为第二信使是启动脂肪细胞脂解作用的关键调节剂。研究发现乳酸以自分泌形式结合GPR81, 抑制其下游cAMP-APK通路活性, 进而达到抗脂解作用。同一实验还表明, 乳酸不能诱发GPR81基因敲除小鼠脂肪细胞的抗脂解作用<sup>[15]</sup>, 说明乳酸作为信号分子激活GPR81信号通路可能是其调节脂肪细胞脂解作用的重要机制。

基于此, 研究者又发现乳酸通过刺激GPR81介导cAMP-PKA信号通路活性抑制, 诱导骨骼肌细胞甘油三酯(triglyceride, TG)和增加线粒体功能蛋白,



GLUT: 葡萄糖转运体; MCT: 单羧酸转运蛋白; GPR81: G蛋白偶联受体81; UCP1: 解偶联蛋白1; PD-L1: 细胞程序性死亡配体。

GLUT: glucose transporter; MCT: monocarboxylate transporter; GPR81: G-protein-coupled receptor 81; UCP1: uncoupling protein 1; PD-L1: programmed cell death-ligand 1.

图1 乳酸作为信号分子在各种细胞生理病理中的作用机制(根据参考文献[6]修改)

Fig.1 Mechanisms of lactate as a signaling molecule in various cellular physiopathology (modified from reference [6])

从而进一步降低脂解、促进脂肪合成和增强线粒体功能<sup>[16]</sup>。同时,在骨骼肌细胞中的GPR81不仅仅对TG积累和线粒体生物学功能维持具有重要作用,而且还可以促进骨骼肌肥大<sup>[17]</sup>。OHNO等<sup>[18]</sup>发现活化的GPR81可通过依赖蛋白激酶(protein kinase C, PKC)和胰岛素生长因子受体(insulin growth factor I receptor, IGF-1R)反式激活细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)及其上游激酶1/2(mitogen-activated protein kinase 1/2, MEK1/2)的氧化磷酸化水平进而促进肌管直径增加。也有学者认为, GPR81表达水平的提高增加了碱性磷酸酶的活性,从而促进成骨细胞的早期分化,这一过程直接激活G<sub>βγ</sub>细胞内信号级联反应增强甲状旁腺激素对成骨细胞分化的作用<sup>[19]</sup>。另外, GPR81在整个脑神经细胞和视网膜中的丰富表达,提示乳酸盐很有可能作为一种配体通过与其内源性受体GPR81结合从而在神经系统各种生理病理活动过程中发挥着重要的信号转导作用<sup>[20]</sup>,但其具体的作用还处于探究阶段。此外,由于癌细胞的发生和

进展常常依赖于有氧糖酵解供能,可产生大量乳酸并输出到细胞外,并激活GPR81,再通过癌细胞本身的自分泌或旁分泌形式进而影响癌细胞的生长和增殖<sup>[21]</sup>。因此,乳酸作为GPR81激动剂在参与调节各组织细胞的生理病理过程中发挥着重要的信号分子转导特性(图1)。

### 3 乳酸的生物学功能

#### 3.1 乳酸与肿瘤细胞

肿瘤细胞通过代谢重编程以促进自身的快速增殖、生长及存活。其中最关键的特征是“Warburg”效应所产生的大量乳酸对肿瘤生物学功能的广泛影响。一方面经MCTs转运至细胞外酸化肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)进而影响肿瘤细胞的侵袭、转移、增殖及血管生成;另一方面乳酸本身及其受体在肿瘤细胞代谢共生及恶性生物学行为中也发挥着关键作用<sup>[21]</sup>。

乳酸盐作为酸化TME的主要成分,有助于维持肿瘤恶性生物学行为的发展进程。肿瘤细胞外环境

酸化使基质金属蛋白酶的表达上调导致基底膜与细胞外基质降解, 从而提高癌症的侵袭转移能力<sup>[22]</sup>。乳酸不但促进成纤维细胞产生透明质酸, 诱导肿瘤细胞表面CD44表达, 减少细胞间黏附以促进细胞迁移和侵袭; 而且其借助MCT4/MCT1在胞内转运, 刺激核转录因子(nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的同时, 上调白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)的表达, 进一步促进血管生成<sup>[23]</sup>。不仅如此, 胞外高浓度乳酸导致T淋巴细胞氧化还原反应受阻造成细胞内乳酸堆积, 显著抑制NAD<sup>+</sup>再生和GAPDH活性, 从而降低糖酵解代谢速率并破坏抗肿瘤免疫反应<sup>[24]</sup>。最近又有研究指出, 乳酸通过旁分泌形式激活树突状细胞(dendritic cells, DCs)表面的GPR81, 阻止DCs将肿瘤抗原呈递给其他免疫细胞, 使肿瘤细胞形成免疫逃逸<sup>[25]</sup>。可见, 肿瘤异常代谢方式在很大程度上赋予了肿瘤细胞形成免疫逃逸的能力。

当然, 乳酸对细胞生长存活也存在正面影响。在剧烈运动期间、长时间的高海拔和患有不同类型肿瘤患者中, 乳酸随红细胞生成而同步增加<sup>[26]</sup>。在此基础上, 进一步研究证实, 乳酸通过细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和Jak2-STAT5通路在体内均能促进红细胞分化<sup>[27]</sup>。ICHIHARA等<sup>[28]</sup>发现, 乳酸在促进细胞周期进度和神经系统中髓鞘的形成中起到重要作用。此外, 组蛋白赖氨酸的乳酸化直接刺激染色质的基因转录, 也预示乳酸在各种生理病理过程中发挥着不同作用<sup>[29-30]</sup>。

### 3.2 乳酸与中枢神经细胞

传统观点认为葡萄糖是维持神经元功能活动的主要能量物质。然而, I型糖尿病低血糖患者静脉注射乳酸可有效改善患者交感神经兴奋性症状及激素副作用, 对大脑的功能起到保护作用, 提示在葡萄糖缺乏的情况下, 乳酸可能是脑内重要的能量补充物质<sup>[31]</sup>。PELLERIN等<sup>[32]</sup>提出的星形胶质-神经元-乳酸穿梭(astrocyte-neuron-lactate-shuttle, ANLS)学说支持了神经优先利用星形胶质细胞糖酵解途径衍生的乳酸盐为兴奋性神经传递过程提供能量。最近MACHLE等<sup>[33]</sup>利用双光子显微镜观察基因编码的乳酸水平感受器证实的在动物体内星形胶质细胞和神经元之间存在乳酸梯度, 也进一步验证了该学说。近年来, 随着对乳酸特异性受体GPR81的深入研究, 乳酸作为信号分子与脑内GPR81结合调控星形胶质细胞内cAMP参与调节中枢功能等研究也逐

渐受到重视。研究发现, 星形胶质细胞外乳酸水平的升高能够激活cAMP促进星形胶质细胞源性乳酸生成, 提示乳酸可能作为胞外信号正反馈来调控胞内乳酸的产生和释放<sup>[20]</sup>。

突触可塑性是影响学习和记忆重要的神经化学基础之一。早有研究发现, 乳酸是维持突触长时程增强不可或缺的, 这一过程也是长期记忆形成的关键<sup>[32]</sup>。可见, 乳酸与学习记忆密切相关。如干扰乳酸转运体及相关酶会导致小鼠长期记忆形成受损, 而补充外源性乳酸可以逆转这种情况, 相反补充葡萄糖却达不到同样效果, 说明乳酸的转运对于长期记忆的形成和巩固具有重要作用<sup>[34]</sup>。运动导致乳酸堆积, 增加NAD-依赖性去乙酰化酶活性, 激活PGC-1 $\alpha$ /FNDC5信号通路并诱导脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达, 从而调控学习记忆<sup>[35]</sup>。同样, 由于cAMP含量过高刺激钾离子通道活性增强, 阻断了前额皮质神经动态网络活动和淀粉样前体蛋白表达, 进而促进了阿尔茨海默病的发展, 但cAMP水平上调会引起胞内乳酸大量释放, 来影响突触可塑性和记忆<sup>[20]</sup>。此外, 在小鼠皮层神经元中乳酸盐通过增强NMDA受体介导的电流和增加细胞内钙离子浓度诱导神经元可塑性相关基因的表达<sup>[36]</sup>。然而乳酸是如何调控的仍然处于探索阶段, 目前发现它依赖于神经元氧化还原状态的变化及甘氨酸与其在NMDAR上的调节位点的结合。这些研究都表明, 乳酸不应再被简单地视为能源物质, 而应被视为一种重要的信号分子, 独立于其新陈代谢效应来调节细胞生理病理上的反应。

### 3.3 乳酸与脂肪细胞

早在上世纪, 研究者就已经发现乳酸对脂肪细胞的显著作用<sup>[37]</sup>。LIU等<sup>[38]</sup>研究显示, 乳酸在生理浓度1~20 mmol/L时能够抑制大鼠脂肪组织、3T3L1脂肪细胞和人体脂肪细胞释放游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)和甘油。PERGOLA等<sup>[39]</sup>报道乳酸能够抑制脂解, 而且只有当乳酸浓度达到16 mmol/L时这种作用才具有显著性。AHMED等<sup>[15]</sup>同样认为胰岛素刺激脂肪细胞葡萄糖代谢, 造成乳酸合成增加, 乳酸将以激素样形式直接抑制脂肪细胞脂解作用。

最近研究还发现, 乳酸作为信号分子在脂肪组织中可以诱导米色化发生。低温诱导线粒体内膜解偶联蛋白(uncoupling protein 1, UPC1)上调, 同时皮下棕色脂肪组织和白色脂肪组织中MCT1也显著上

调, 血浆乳酸水平显著升高, 提示低温诱导米色化与脂肪组织摄取利用乳酸能力有关。乳酸作用脂肪细胞不仅可以增加UPC1的表达水平, 而且还可以促进成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)、过氧化物酶增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )、同源盒蛋白c9(homeo-box c9, Hoxc9)等的表达, 增强解除线粒体呼吸过程中电子传递与氧化磷酸化之间的偶联效应, 进一步证实乳酸对UPC1的诱导作用<sup>[40]</sup>。另外, 运动中的乳酸也通过增加UCP1的表达量, 改变细胞酶氧化还原状态介导白色脂肪细胞褐色化过程<sup>[41]</sup>。有趣的是, 虽然GPR81是乳酸的特异性受体, 具有抑制脂肪水解、调节脂肪细胞发育和分化、降低炎症反应等功能<sup>[6,15]</sup>, 但是乳酸对UCP1的诱导却并不依赖GPR81, 反而借助于PPAR $\gamma$ 信号通路的激活来发挥作用<sup>[40]</sup>。提示乳酸协调细胞功能可能存在其他新的机制。

### 3.4 乳酸与骨骼肌细胞

乳酸作为剧烈运动过程中骨骼肌细胞糖酵解的代谢产物, 对骨骼肌能量代谢及线粒体生物发生具有一定调控作用<sup>[42]</sup>。在骨骼肌细胞中, 乳酸盐已被证明可以显著上调MCT1/MCT4和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactive-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )的表达, 促进乳酸穿梭以及线粒体生物发生<sup>[7]</sup>。提示乳酸作为信号分子诱导线粒体酶活性的增强进一步提高骨骼肌运动适应能力。此外, 乳酸作为第二信使可以激发内质网-线粒体之间Mg<sup>2+</sup>的动态交换, 参与调控生物体的能量代谢过程<sup>[43]</sup>。所以说, 乳酸通过糖酵解和氧化磷酸化双重途径介导骨骼肌对运动的适应过程中都起着不可或缺的作用。

人体骨骼肌的正常发育与成肌细胞的增殖分化密切相关。OISHI等<sup>[44]</sup>采用乳酸盐和咖啡因共同培养C2C12, 不仅显著增加了PAX7、MyoD以及肌生成素的蛋白表达量, 而且还激活了mTOR信号通路以及提高了p70S6K磷酸化代谢活性, 提示乳酸可能通过激活肌卫星细胞中的合成代谢信号来发挥作用。OHNO等<sup>[45]</sup>利用高浓度乳酸刺激C2C12分化过程, 可显著增加肌管直径大小以及每根肌纤维细胞核的数量。同样, TSUKAMOTO等<sup>[46]</sup>发现体内乳酸以剂量依赖方式增加了肌球蛋白重链及MyoD基因和蛋白的表达水平; 体外腹腔注射乳酸也可以显著

增强小鼠体内TG诱导的肌再生及肌肥大。最新研究还证实, 肌肉内皮细胞分泌的乳酸被巨噬细胞摄取并使细胞形成M2样表型极化, 促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放, 促进血管重建和肌肉再生<sup>[47]</sup>。然而迄今为止, 乳酸盐在骨骼肌成肌细胞分化过程中的调控机制尚未完全清楚。但有研究发现, 乳酸以剂量依赖方式诱导C2C12分化可能是由于其调控ROS的产生从而激活ERK1/2/m-TOR/p-70S6K通路进而促进肌管分化而产生的<sup>[48]</sup>。乳酸诱导C2C12肌管直径的增加也可能是通过激活位于细胞表面的乳酸敏感GRP81受体介导MEK/ERK通路实现的<sup>[18]</sup>, 这些研究都提示我们血液中乳酸盐可能是刺激级联信号反应的关键调节因子。

### 3.5 乳酸与其他细胞

据报道, 微环境中乳酸可以被成骨细胞摄取并通过代谢形成丙酮酸进入线粒体氧化磷酸化, 同时产生大量ROS引起内质网应激反应调节成骨细胞分化; 乳酸也可以依赖缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)激活GPR81-Gbg-PLC-PKC-Akt信号通路来促进甲状旁腺激素因子释放, 从而促进成骨细胞分化<sup>[19]</sup>。间充质干细胞产生的大量乳酸通过介导代谢重编程改变DCs的表型和功能, 诱导M2-巨噬细胞分化, 达到抑制免疫反应和促进组织修复的目的<sup>[49]</sup>。乳酸还介导红细胞上调超氧化物歧化酶和2-巯基乙醇抑制ROS水平, 同时诱导小鼠骨髓红细胞分化<sup>[27]</sup>。这些研究都提示乳酸和细胞分化之间可能存在着密切联系, 但具体的调控机制还有待进一步挖掘。

近期一项研究又发现, 在心力衰竭发展进程中, 乳酸介导心肌细胞代谢重组造成病理性心脏肥大, 但是通过增加线粒体丙酮酸转运载体(mitochondrial pyruvate carrier, MPC)的丰度, 同时抑制MCT4表达能够预防和逆转心肌肥厚, 说明丙酮酸-乳酸代谢轴是调控心肌细胞生长和功能的关键因素<sup>[50]</sup>。此外, 乳酸转运蛋白表达正常也是维持线粒体底物交换以及细胞膜电位功能的关键因素, 如敲除心肌细胞特异性蛋白Caveolin-3显著抑制MCT1表达, 从而导致心律失常<sup>[51]</sup>。综上, 乳酸不仅是重要的能量来源和糖异生底物, 还能作为信号分子触发多种组织特异性机制, 从而激活多种信号通路参与调控细胞生理病理过程。

## 4 问题与展望

乳酸在多种细胞生理病理过程中扮演的角色是复杂又多样的。一方面, 作为能量底物为各种细胞组织供能; 另一方面, 作为信号分子参与肿瘤细胞生长转移和免疫逃逸、神经元能量代谢、可塑性、学习记忆和神经发育、细胞增殖分化等过程。然而, 目前的研究进程离全面揭示乳酸对各种细胞、组织和器官的影响机制尚有较大距离。近年来, 研究者的关注点逐渐从乳酸介导的宏观生理特征转到微观分子机制方向, 但研究仍然有许多不完善的地方。例如: 乳酸介导多种细胞分化过程的潜在机制仍不清楚; GPR81作为机体内乳酸特异性受体, 但其转运机制及如何调控尚未被揭示; 乳酸与GPR81结合明显改善大脑血流灌注和能量代谢障碍, 但具体作用机制尚未被阐明; 同样, 在缺血的大脑中, 高渗和低渗乳酸水平的相反作用机制目前仍然是推测性的, 需要进一步研究。因此, 深入研究乳酸在多种细胞生理病理过程中的作用机制对于健康和疾病的诊断及防治是具有重要的意义。

### 参考文献 (References)

- [1] SCHEELE K W. *Opuscula chemical et physica* [M]. Leipzig: Leipzig Scientific Publishing, 1780.
- [2] BERZELIUS J J. *Lärbok i kemien, nordström*. [M]. H. A. Nordström: Stockholm, 1818, 388.
- [3] SCHERER J J. Eine untersuchung des blutes bei blutes bei leukämie [J]. *Verhandlungen der Physikalisch-Medicinischen Gesellschaft im Würzburg*, 1851, 2: 321-5.
- [4] HILL A V, LUPTON H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen [J]. *O J Med*, 1923, 16: 135-71.
- [5] PUTNAN R W. The role of lactic acid accumulation in muscle fatigue of two species of anurans, *xenopus laevis* and *rana pipiens* [J]. *J Exp Biol*, 1979, 82: 35-51.
- [6] SUN S, LI H, CHEN J, et al. Lactic acid: no longer an inert and end-product of glycolysis [J]. *Physiology*, 2017, 32(6): 453.
- [7] ADEVA-ANDANY M, LÓPEZ-OJÈN M, FUNCALDARÒN R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health [J]. *Mitochondrion*, 2014, 17: 76-100.
- [8] LEVY B. Lactate and shock state: the metabolic view [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(4): 315-21.
- [9] BROOKS G A. The science and translation of lactate shuttle theory [J]. *Cell Metabolism*, 2018, 27(4): 757.
- [10] PÉREZ-ESCUREDO J, VAN HÉE V F, SBOARINA M, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer [J]. *Mole Cell Res*, 2016, 1863(10): 2481-97.
- [11] JHA M K, MORRISON B M. Lactate transporters mediate glianeuron metabolic crosstalk in homeostasis and disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 582-9.
- [12] BOSSHART P D, KALBERMATTER D, BONETTI S, et al. Mechanistic basis of L-lactate transport in the SLC16 solute carrier family [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 2649.
- [13] PAYEN V L, MINA E, VAN HÉE V F, et al. Monocarboxylate transporters in cancer [J]. *Mol Metab*, 2020, 33: 48-66.
- [14] HU J, CAI M, LIU Y, et al. The roles of GPR81 as a metabolic sensor and inflammatory mediator [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 8938-50.
- [15] AHMED K, TUNARU S, TANG C, et al. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81 [J]. *Cell Metabolism*, 2010, 11(4): 311-9.
- [16] CHEN S, ZHOU L, SUN J, et al. The role of cAMP-PKA pathway in Lactate-induced intramuscular triglyceride accumulation and mitochondria content increase in mice [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 709135.
- [17] SUN J, YE X, XIE M, et al. Induction of triglyceride accumulation and mitochondrial maintenance in muscle cells by lactate [J]. *Rep*, 2016, 6: 33732.
- [18] OHNO Y, OYAMA A, KANEKO H, et al. Lactate increases myotube diameter via activation of MEK/ERK pathway in C2C12 cells [J]. *Acta Physiol*, 2018, 223(2): e13042.
- [19] WU Y, WANG M, ZHANG K, et al. Lactate enhanced the effect of parathyroid hormone on osteoblast differentiation via GPR81-PKC-Akt signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 737-43.
- [20] ZHOU Z, OKAMOTO K, ONODERA J, et al. Astrocytic cAMP modulates memory via synaptic plasticity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(3): e2016584118.
- [21] BROWN T P, GANAPATHY V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107451.
- [22] WANG S, MA L, WANG Z, et al. Lactate dehydrogenase-A (LDH-A) preserves cancer stemness and recruitment of tumor-associated macrophages to promote breast cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 654452.
- [23] YANG K, XU J, FAN M, et al. Lactate suppresses macrophage pro-inflammatory response to LPS stimulation by inhibition of YAP and NF- $\kappa$ B activation via GPR81-mediated signaling [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 587913.
- [24] HARMON C, O'FARRELLY C, ROBINSON M W. The immune consequences of lactate in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1259: 113-24.
- [25] CARONNI N, SIMONCELLO F, STAFETTA F, et al. Downregulation of membrane trafficking proteins and lactate conditioning determine loss of dendritic cell function in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7): 1685-99.
- [26] HAASE V H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors [J]. *Blood Rev*, 2013, 27: 41-53.
- [27] LUO S T, ZHANG D M, QIN Q, et al. The promotion of erythropoiesis via the regulation of reactive oxygen species by lactic acid [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 38105.
- [28] ICHIHARA Y, DOI T, RYU Y, et al. Oligodendrocyte progenitor cells directly utilize lactate for promoting cell cycling and differentiation [J]. *Cell Physiol*, 2017, 232: 986-95.
- [29] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-80.

- [30] 李白玉, 郭亮. 蛋白质赖氨酸乳酸化修饰及其在脂肪组织免疫代谢中的作用[J]. 生命的化学(LI B Y, GUO L. Lactate modification of protein lysine and its role in adipose tissue immune metabolism [J]. Chemistry of Life), 2020, 40(12): 2134-41.
- [31] WIEGERS E C, ROOIJACKERS H M, TACK C J, et al. Effect of lactate administration on brain lactate levels during hypoglycemia in patients with type 1 diabetes [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(10): 1974-82.
- [32] PELLERIN L. Lactate as a pivotal element in neuron-glia metabolic cooperation [J]. Neurochem Int, 2003, 43(4/5): 331-8.
- [33] MÄCHLER P, WYSS M T, ELSAYED M, et al. *In vivo* evidence for a lactate gradient from astrocytes to neurons [J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 94-102.
- [34] SUZUKI A, STERN S A, BOZDAGI O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation [J]. Cell, 2011, 144(5): 810-23.
- [35] EI HAYEK L, KHALIFEH M, ZIBARA V, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. J Neurosci, 2019, 39(13): 2369-82.
- [36] JOURDAIN P, ROTHENFUSSER K, BEN-ADIBA C, et al. Dual action of L-lactate on the activity of NR2B-containing NMDA receptors: from potentiation to neuroprotection [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13472.
- [37] BJÖRNTORP P. The effect of lactic acid on adipose tissue metabolism *in vitro* [J]. Acta Med Scand, 1965, 178(2): 253-5.
- [38] LIU C, WU J, ZHU J, et al. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81 [J]. J Biol Chem, 2009, 284(5): 2811-22.
- [39] DE PERGOLA G, CIGNARELLI M, NARDELLI G, et al. Influence of lactate on isoproterenol-induced lipolysis and beta-adrenoceptors distribution in human fat cells [J]. Horm Metab Res, 1989, 21(4): 210-3.
- [40] CARRIÈRE A, JEANSON Y, BERGER-MÜLLER S, et al. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure [J]. Diabetes, 2014, 63(10): 3253-65.
- [41] MU W J, ZHU J Y, CHEN M, et al. Exercise-mediated browning of white adipose tissue: its significance, mechanism and effectiveness [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11512.
- [42] GLANCY B, KANE D A, KAYAZIS A, et al. Mitochondrial lactate metabolism: history and implications for exercise and disease [J]. J Physiol, 2021, 599(3): 863-88.
- [43] DAW C C, RAMACHANDRAN K, ENSLOW B T, et al. Lactate elicits ER-mitochondrial  $Mg^{2+}$  dynamics to integrate cellular metabolism [J]. Cell, 2020, 183(2): 474-89.
- [44] OISHI Y, TSUKAMOTO H, YOKOKAWA T, et al. Mixed lactate and caffeine compound increases satellite cell activity and anabolic signals for muscle hypertrophy [J]. J Appl Physiol, 2015, 118(6): 742-9.
- [45] OHNO Y, ANDO K, ITO T, et al. Lactate stimulates a potential for hypertrophy and regeneration of mouse skeletal muscle [J]. Nutrients, 2019, 11(4): 869.
- [46] TSUKAMOTO S, SHIBASAKI A, NAKA A, et al. Lactate promotes myoblast differentiation and myotube hypertrophy via a pathway involving MyoD *in vitro* and enhances muscle regeneration *in vivo* [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3649.
- [47] ZHANG J, MURI J, FITZGERALD G, et al. Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing M2-like macrophage polarization [J]. Cell Metab, 2020, 31(6): 1136-53.
- [48] NIKOOIE R, MOFLEHI D, ZAND S. Lactate regulates autophagy through ROS-mediated activation of ERK1/2/m-TOR/p-70S6K pathway in skeletal muscle [J]. J Cell Commun Signal, 2021, 15(1): 107-23.
- [49] SELLERI S, BIFSHA P, CIVINI S, et al. Human mesenchymal stromal cell-secreted lactate induces M2-macrophage differentiation by metabolic reprogramming [J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 30193-210.
- [50] CLUNTUN A A, BADOLIA R, LETTLOVA S, et al. The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure [J]. Cell Metab, 2021, 33(3): 629-48.
- [51] PEPPER J, KOWNATZKI-DANGER D, WENINGER G, et al. Caveolin3 stabilizes MCT1-mediated lactate/proton transport in cardiomyocytes [J]. Circ Res, 2021, 128(6): 102-20.