

本文引用: 张 蕴, 张弟源, 朱欣婷, 等. 乳酸代谢在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32 (10): 907-915. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.10.012.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-10-0907-09

· 文献综述 ·

乳酸代谢在动脉粥样硬化中的作用研究进展

张 蕴¹, 张弟源¹, 朱欣婷², 梁 星²

1. 重庆医科大学, 重庆市 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院, 重庆市 400000

[摘 要] 动脉粥样硬化是一种由脂质驱动的慢性炎症性疾病, 以大中型动脉内膜下粥样硬化性斑块形成为主要特征, 是导致缺血性心脏病和中风的主要原因。近期研究发现, 在动脉粥样硬化的进展过程中, 动脉粥样硬化斑块内细胞糖酵解水平增加, 导致乳酸过量生成和排出以及细胞外环境酸化, 可能通过多种机制进一步影响动脉粥样硬化的发展。该文对乳酸代谢在动脉粥样硬化中的作用研究进展进行综述, 旨在为动脉粥样硬化的防治提供新的治疗靶点和方向。

[关键词] 动脉粥样硬化; 乳酸代谢; 能量代谢

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

Research progress on the role of lactate metabolism in atherosclerosis

ZHANG Yun¹, ZHANG Diyuan¹, ZHU Xinting², LIANG Xing²

1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a lipid-driven chronic inflammatory disease that typically forms plaques in large and medium-sized arteries and is a major cause of ischemic heart disease and stroke. Recent studies have found that during the progression of atherosclerosis, the level of cellular glycolysis in plaques increases, leading to excessive production and excretion of lactate and acidification of the extracellular environment, which may further affect the development of atherosclerosis through multiple mechanisms. This article reviews the research progress on the role of lactate metabolism in atherosclerosis, which may provide new therapeutic targets and directions for the prevention and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; lactate metabolism; energy metabolism

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种由脂质驱动的慢性炎症性疾病, 以大中型动脉内膜下粥样硬化斑块形成为主要特征, 是导致缺血性心脏病和中风的主要原因^[1]。近期研究表明, As 的发生发展中存在明显的细胞能量代谢改变^[2]。并且, As 斑块内细胞外液局部酸化和乳酸浓度升高, 与病变进展密切相关^[3]。乳酸代谢可能成为 As 形成机制研究的新方向, 有助于明确动脉疾病的发生和发展, 为临床诊治提供新的理论依据和导向。因此, 本文就该领域近年最新研究进展进行综述, 归纳总结了乳酸代谢在 As 中的作用研究及进展。

1 生理条件下的细胞乳酸代谢

乳酸是细胞糖酵解产物, 曾被认为是细胞的代谢废物, 但随着研究深入, 发现乳酸在多种生理和病理生理过程中发挥重要的调节作用。细胞外乳酸通过其转运体单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)及其受体 G 蛋白偶联受体 81(G protein-coupled receptor 81, GPR81)在细胞能量代谢和信号转导等过程中扮演重要角色^[4], 且最近的研究表明乳酸在表观遗传修饰方面具有重要作用^[5]。

在体内, 乳酸主要由糖酵解产生。在细胞质

[收稿日期] 2024-02-15

[修回日期] 2024-04-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82100464); 重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0247)

[作者简介] 张蕴, 在读本科生, 研究方向为冠状动脉粥样硬化的发生发展机制, E-mail: 2020220703@stu.cqmu.edu.cn。通信作者梁星, 博士, 讲师, 副主任医师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化的发生发展机制, E-mail: doctorliangx@hospital.cqmu.edu.cn。

中,葡萄糖经过一系列糖酵解酶转化为丙酮酸^[6]。在氧气存在的情况下,丙酮酸进入线粒体,通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)产生二氧化碳和水。在缺氧条件下,细胞进行厌氧糖酵解,通过乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)将丙酮酸还原为乳酸。然而,Warburg 等^[7]证实肿瘤细胞在有氧条件下仍以较高速率的糖酵解代谢为主,这一现象被称为 Warburg 效应,也被称为有氧糖酵解。在高水平糖酵解和低水平氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)的情况下,Warburg 效应适应细胞的高代谢需求,同时伴随着乳酸过量生成^[8]。乳酸阴离子和 H^+ 共同通过 MCT 运输,有助于维持细胞内中性 pH 值,但会导致细胞外酸中毒,对周围细胞产生毒性,这是 Warburg 效应的进一步后果^[9]。后续研究发现,Warburg 效应也存在于多能干细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)和免疫细胞(如活化的 M1 型巨噬细胞、效应 T 淋巴细胞)等快速分裂增殖的细胞中^[10]。

MCT 是广泛分布在哺乳动物细胞膜上的一类跨膜转运蛋白,由 SLC16A 基因家族编码,是已知促进单羧酸代谢物(如丙酮酸、L-乳酸、酮体)和 H^+ 双向跨膜转运的主要载体。其中,MCT1 和 MCT4 在乳酸跨膜转运中发挥重要作用^[11]。MCT1 几乎在所有组织中存在,负责根据乳酸的跨膜梯度进行乳酸转运,在维持乳酸稳态中起关键作用。MCT4 主要在高糖酵解水平的细胞中高水平表达,以促进糖酵解产生的乳酸快速输出。细胞通过快速输出乳酸来维持细胞内低水平乳酸浓度,从而允许糖酵解和乳酸生成的持续进行,同时乳酸在细胞外积累会导致细胞外环境酸化^[12]。

2 As 斑块中的乳酸代谢

As 斑块内细胞的能量代谢紊乱对病变的形成与进展具有重要影响^[13]。大量研究表明,As 发展过程中,斑块的重要组成细胞,如内皮细胞、VSMC、巨噬细胞及树突状细胞等细胞的糖酵解代谢显著上调^[14]。并且,研究证实,As 斑块病变区域的葡萄糖摄取量升高,乳酸产生和排出增加,提示斑块内糖酵解水平升高^[15]。

As 病变中存在缺氧区域。在病变的血管中,内膜的增厚导致向斑块深处扩散的氧气减少,并且斑块内积聚的泡沫细胞耗氧量增加,因此斑块核心区域常处于低氧环境,细胞通过厌氧糖酵解产生 ATP 以适应缺氧^[15]。此外,As 斑块的微环境包含促炎

细胞因子、高水平氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、胆固醇晶体和死亡细胞释放的多种损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)。这些炎症诱导物会影响巨噬细胞及其他免疫细胞活化和代谢重组,其特征是有氧糖酵解水平升高、乳酸产生增加和 OXPHOS 水平降低^[16]。

缺氧诱导因子 1α (hypoxia-inducible factor- 1α , HIF- 1α) 是一种转录因子,在转录水平上调节细胞代谢转变,被认为是细胞代谢重编程的关键调节因子。As 斑块中的炎症、缺血、缺氧等病理状态可激活 HIF- 1α 通路,导致细胞代谢向糖酵解转变^[17]。HIF- 1α 的激活降低了细胞 OXPHOS 并促使其移位入核,在转录水平上激活与细胞糖酵解相关的基因,从而增强细胞葡萄糖的摄取和乳酸的产生^[18]。此外,HIF- 1α 还直接上调 MCT4 的表达,将细胞内产生的乳酸转运到细胞外,通过正反馈调节维持高水平的糖酵解^[19]。

总之,As 斑块中细胞厌氧和有氧糖酵解水平增加,细胞通过过量产生和快速输出乳酸导致细胞外乳酸和 H^+ 水平增加,从而进一步影响 As 的发展(图 1)。

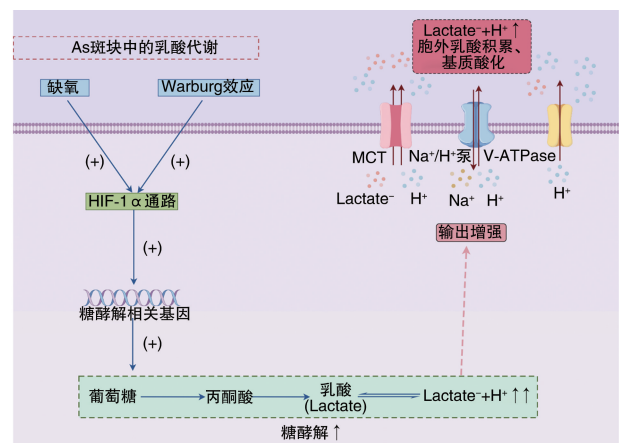


图 1. As 斑块中的乳酸代谢

Figure 1. Lactate metabolism in As plaque

3 乳酸代谢影响 As 病变发展

3.1 乳酸代谢影响巨噬细胞极化

巨噬细胞是 As 斑块中的主要免疫细胞群,在 As 的免疫应答和进展中起核心作用。巨噬细胞表现出高度可塑性,根据其极化状态可分为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞两种表型^[20]。M1 型巨噬细胞活化过程中经历代谢重编程,进行有氧糖酵解并产生乳酸,而 M2 型巨噬细胞则触发 OXPHOS 和

脂肪酸氧化增加代谢程序。在 As 中, M1 型巨噬细胞主要起促进炎症反应的作用, 加速 As 发展; 而 M2 型巨噬细胞主要起抗炎和促进组织修复作用, 可以在一定程度上抑制病变的进展。因此, 调节巨噬细胞极化方向可能对 As 的防治起到重要作用^[21]。近年来, 越来越多的证据表明, 乳酸代谢与巨噬细胞的代谢和极化密切相关^[22]。

乳酸水平升高可以通过负反馈机制来抑制巨噬细胞的糖酵解水平。研究表明, 巨噬细胞在 As 病理环境中, 其能量代谢以糖酵解为主^[23]。高浓度的乳酸可作为巨噬细胞代谢的调节剂, 抑制细胞糖酵解, 导致细胞的表型从促炎型转变为抗炎型。细胞外乳酸需通过 MCT 转运至细胞内后对糖酵解产生抑制作用, 而阻断乳酸外排或流入则具有抑制炎症反应的作用。有研究报道, 细胞内高乳酸水平通过抑制糖酵解通量来调节和干扰单核细胞炎性因子的产生^[24]。Schenz 等^[25]表明细胞外乳酸积累会促使细胞内乳酸水平升高, 从而在短时间内引发糖酵解障碍, 并显著降低细胞因子的产生能力。然而, 长时间暴露在乳酸中会促使单核细胞产生适应并消除乳酸对糖酵解的抑制作用。并且, 细胞内乳酸会抑制磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase, PFK), 并促进活性 PFK 四聚体分解为活性较低的二聚体, 从而对糖酵解产生抑制作用。因此, 糖酵解产生的乳酸可以作为巨噬细胞促炎激活的负反馈调节剂, 以减少炎症反应^[22]。然而, 在高度糖酵解的细胞中, MCT4 的表达增加, 过量产生的乳酸被输出到细胞外, 从而使糖酵解不再受到负反馈调节抑制, 并导致巨噬细胞持续产生促炎细胞因子, 这可能是促进 As 病变发展的重要机制之一^[26]。

细胞外乳酸能够与巨噬细胞膜上的特定受体结合, 从而激活巨噬细胞内的多个转录因子和下游信号通路。GPR81 是乳酸的主要受体之一, 细胞外乳酸信号可以通过激活 GPR81 来调节巨噬细胞的炎症反应^[27]。Hoque 等^[28]发现细胞外高浓度乳酸通过 GPR81 抑制巨噬细胞和单核细胞中含 pyrin 结构域 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体激活, 进而发挥负反馈作用来限制无菌性炎症。然而, 长时间暴露于高水平的乳酸则会增强 NLRP3 介导的反应。Wang 等^[29]发现在脂多糖刺激下, 乳酸通过 GPR81 导致巨噬细胞向 M2 型极化。此外, Sun 等^[30]发现乳酸通过激活 GPR81 来抑制振荡剪切应力诱导的内皮炎症, 在 As 中具有潜在的保护作用。然而, 与其抗炎作用相反, 另一项研究表明, 乳酸通过增强人巨噬细胞和

U937 细胞中促炎核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的激活, 从而增强脂多糖诱导的炎症^[31]。另一方面, GPR132 作为 9-羟基十八碳二烯酸 (9-hydroxyoctadecadienoic acid, 9-HODE) 和 11-羟基二十碳四烯酸 (11-hydroxyeicosatetraenoic acid, 11-HETE) 等氧化游离脂肪酸的受体发挥作用, 乳酸盐也能激活巨噬细胞中的 GPR132 并诱导其向 M2 表型极化^[32]。然而, GPR132 在巨噬细胞极化中表现出两个相反的作用^[33]。一方面, GPR132 的活化直接促进 M2 型巨噬细胞极化; 另一方面, GPR132 通过将巨噬细胞定位在促炎微环境中间接促进 M1 型巨噬细胞极化。研究表明, GPR132 缺失增强了巨噬细胞的迁移和细胞凋亡, 并最终导致动脉壁内更多的巨噬细胞积累和 As 病变发展, 提示 GPR132 的激活可能在 As 中发挥保护作用^[34]。

细胞内乳酸通过刺激组蛋白赖氨酸乳酰化 (lysine lactylation, Kla) 使 M1 型巨噬细胞极化后期转变为更稳态的 M2 表型^[8]。2019 年, Zhang 等^[5]提出一种被称为组蛋白赖氨酸 Kla 的新型表观遗传调控。组蛋白 Kla 是一种由细胞内乳酸进入细胞核驱动的核心组蛋白翻译后修饰, 乳酸提供 L-乳酰基添加到组蛋白的赖氨酸残基中, 从而刺激染色质的基因转录。M1 型巨噬细胞极化期间, 细胞代谢转向有氧糖酵解并促进炎症发展, 而细胞内乳酸和组蛋白乳酰化的产生和积累可作为内源性“乳酸时钟”, 在 M1 型巨噬细胞极化后期通过表观遗传机制推动具有 M2 型巨噬细胞功能的“耐受”基因表达, 有助于恢复和减轻 M1 型巨噬细胞产生的炎症反应^[5]。Liu 等^[35]也发现 Kla 对巨噬细胞极化和炎症因子的释放具有重要的调控作用。巨噬细胞的极化从 M1 型重新转变到 M2 型是促进 As 病变中炎症消退的重要机制^[36], 因此, 组蛋白 Kla 调控巨噬细胞极化可能成为防治 As 的潜在靶标。此外, 最近的研究报道, 通过运动增加体内乳酸水平, 促使乳酸通过 MCT 进入内皮细胞, 导致 Mecp2 赖氨酸乳酰化并抑制炎症介质产生, 从而抑制 As 发生^[37]。除了组蛋白, 乳酰化也可以在糖酵解相关的酶中发生, 并调节酶活性, 表明糖酵解中存在一个依赖于乳酰化的负反馈回路^[38-39]。组蛋白 Kla 的发现将细胞代谢与基因调控联系起来, 为理解乳酸在疾病中的作用提供了新的视角。然而, Kla 通过参与巨噬细胞表型转化从而对 As 发生发展的具体影响还需要更深入的研究以阐明。

细胞内乳酸生成和排出增加会导致细胞外酸

化,进而影响巨噬细胞的极化和功能。Jiang 等^[40]发现细胞外 pH 值下降减轻了脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应,并降低了巨噬细胞吞噬能力以及白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎细胞因子的表达。然而,Ding 等^[41]发现酸性 pH 环境显著降低了巨噬细胞过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)信号通路的激活,从而促进 M1 型巨噬细胞极化,并推动炎症反应的发展。Sušjan 等^[42]证明细胞外酸化可引发人类巨噬细胞 NLRP3 的激活和 IL-1 β 的分泌,但未在小鼠巨噬细胞中观察到相同效应,表明小鼠和人类细胞对酸性环境诱导的炎症反应可能存在物种特异性差异。Chae 等^[43]发现细胞外酸性环境可通过激活人类巨噬细胞中的 NLRP3 炎性小体促进 Caspase-1 活化,从而增加促炎细胞因子的分泌,可能促进 As 的发展。

综上所述,乳酸代谢对巨噬细胞的极化和功能产生影响,并与 GPR81、GPR132 和 MCT 等的表达密切相关。在高水平糖酵解的 M1 型巨噬细胞中,过量产生的乳酸被 MCT 输出到细胞外,使糖酵解不再受到负反馈调节抑制,从而促进巨噬细胞炎症反应和 As 发展。As 斑块中细胞外酸化和乳酸积累可能具有炎症或抗炎作用,这可能与巨噬细胞所处的环境、暴露于乳酸的时间及其代谢状态有关。此外,积累的乳酸可以作为组蛋白 K1a 修饰的前体,并参与巨噬细胞的表型转换,可能对 As 的发展产生重要影响。因此,有必要进一步研究巨噬细胞乳酸代谢在 As 中的调节作用。

3.2 乳酸代谢影响巨噬细胞源性泡沫细胞形成

巨噬细胞源性泡沫细胞的形成是 As 的标志。在 As 的初始阶段,单核细胞在内皮下间隙分化为巨噬细胞,吞噬脂蛋白。ox-LDL 摄取增加和/或胆固醇外排障碍会导致巨噬细胞脂质代谢失调,促进泡沫细胞形成,并引发一系列炎症反应,最终导致斑块不稳定性增加,促进 As 病变发展。近年研究表明,As 病变微环境酸化在促进巨噬细胞脂质蓄积和 As 病变发展过程中起到关键作用。

细胞外酸性环境会影响低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)/ox-LDL 的生物力学性质、生理活性、修饰及其与受体的相互作用。一方面,酸性条件下形成更小、更软的 LDL/ox-LDL 颗粒,导致 LDL 的水解释放更快,并且更容易通过细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的网状结构而在 As 斑

块中积聚^[44]。另一方面,酸性环境显著增强了 LDL/ox-LDL 与人主动脉蛋白聚糖的结合,导致脂蛋白在动脉内膜中的滞留时间延长^[45]。同时,酸性环境增强了巨噬细胞的吞噬活性,对内吞作用的两种主要类型(液相内吞和受体介导的内吞)均具有促进作用^[46]。因此,酸性环境下巨噬细胞对 LDL 的摄取增强。并且,细胞外酸性环境导致 LDL 的氧化、脂解和蛋白水解修饰增强^[47],这些修饰最终促进 LDL 融合、聚集和沉积,导致动脉内膜中细胞外脂质积累。此外,细胞外酸化使 LDL 与其受体低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)之间的免疫识别降低,导致 LDL 无法正常转运至细胞内进行代谢和降解,而是在 ECM 中氧化后被巨噬细胞吞噬^[44]。然而,巨噬细胞通过清道夫受体而非 LDLR 摄取 ox-LDL。因此,LDLR 触发的反馈机制(即限制胆固醇的摄取并促进胆固醇的流出)不被诱导,从而导致巨噬细胞内胆固醇水平升高。

细胞外酸性环境导致巨噬细胞内胆固醇积聚。ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)介导的游离胆固醇流出是抑制脂质在巨噬细胞中聚集的重要机制^[48]。然而,酸性环境会明显损害巨噬细胞 ABCA1 功能。Wang 等^[49]发现细胞外酸性环境通过激活酸敏感离子通道 1(acid-sensing ion channel 1, ASIC1)来上调钙蛋白酶 1 的表达,以促使 ABCA1 蛋白的降解,从而直接降低巨噬细胞胆固醇流出水平。此外,脂酰辅酶 A-胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase 1, ACAT1)和载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)均可通过独立的机制刺激 ABCA1 介导的胆固醇流出,联合缺失 ApoE 和 ACAT1 对巨噬细胞的胆固醇稳态具有更大的影响。在酸性环境下,巨噬细胞中的 ApoE 分泌减少^[50],ACAT1 活性显著下降^[51],进一步导致 ABCA1 介导的胆固醇流出减少。巨噬细胞胆固醇流出障碍导致过多的胆固醇在细胞内积聚,而无法运送到肝脏进行降解,从而形成泡沫细胞。此外,脂噬是通过自噬-溶酶体途径促进脂质代谢,防止细胞内脂质蓄积的重要生物过程。研究表明,细胞外酸化通过激活 ASIC1 抑制巨噬细胞脂噬,从而促进脂质蓄积和泡沫细胞形成^[52]。

细胞外酸性环境导致巨噬细胞内游离胆固醇(free cholesterol, FC)积累。ACAT1 是一种细胞内酶,能催化 FC 和脂肪酰基辅酶 A 生成胆固醇酯(cholesteryl ester, CE),进而促进血管巨噬细胞内 CE 积累,导致泡沫细胞形成,这是早期 As 的标志。然而,研究证明,由于 FC 具有细胞毒性作用,抑制

巨噬细胞中 ACAT1 的表达反而会促进而非阻止 As 的发展。Lee-Rueckert 等^[51]发现,在酸性环境下 ACAT1 活性降低导致胆固醇酯化减少,同时 ABCA1 依赖的胆固醇外排也减少,从而导致泡沫细胞内 FC 的积累和胆固醇微晶的形成。细胞内 FC 的积累通过多种途径加剧斑块内的炎症反应并促进细胞凋亡,进而使斑块更易破裂。因此,酸性环境中,ACAT1 和 ABCA1 功能的减弱可能导致毒性水平的 FC 在泡沫细胞中持续积累,从而促进 As 发生。

综上所述,As 中乳酸代谢通过影响细胞外环境酸化,可能导致细胞外和细胞内 LDL/ox-LDL 积累,并导致巨噬细胞脂质摄取和流出失衡。这进一步促进泡沫细胞的形成,推动 As 病变的发展。然而,乳酸对泡沫细胞形成的作用和机制仍不清楚,需要更深入的研究以阐明。

3.3 乳酸代谢影响 ECM 降解

在 As 进展的过程中,ECM 的降解是易损斑块形成和破裂的根本原因^[53]。而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是 ECM 降解的关键蛋白酶^[54]。在 As 斑块中,MMP 通过降解纤维帽中的胶原成分削弱斑块的稳定性,导致纤维帽破裂、斑块内脂质暴露,进而促使局部血栓形成、加重管腔狭窄甚至引起管腔闭塞。此外,由 MMP 活性产生的 ECM 片段和基质蛋白会加剧斑块内炎症发展^[55]。研究证实,MMP 是 As 不稳定性斑块形成的重要因素,斑块内 MMP 的表达水平与 As 斑块的稳定性存在明显的相关性^[56]。

文献^[57]报道,乳酸转运至细胞外后促进肿瘤细胞蛋白酶(如 MMP-9)表达,从而导致 ECM 降解并促进肿瘤细胞迁移和侵袭。在结核病的炎症反应中,细胞外酸中毒和乳酸可以独立地调节巨噬细胞分泌的细胞因子和 MMP,从而增加 ECM 降解^[58]。Wu 等^[59]发现 LDH 过表达和乳酸过量产生通过 N-myc 下游调控基因 3 (N-myc downstream regulated gene 3, NDRG3)来调控主动脉 VSMC 的表型转化和 MMP-2、MMP-9 的分泌,从而导致 ECM 降解。

肿瘤细胞、巨噬细胞等细胞外酸化和乳酸水平升高导致 MMP 的表达水平升高,从而促进 ECM 降解。然而,在 As 进展过程中,乳酸代谢对斑块中巨噬细胞和 VSMC 等细胞分泌 MMP、ECM 降解和斑块不稳定性的具体影响需要进一步研究阐明。

3.4 乳酸代谢影响 VSMC 向合成表型的转换

VSMC 表型转换是指在健康血管中,VSMC 表现出低增殖率并且保持稳定的表型,但仍具有高度的可塑性和去分化潜力,在某些刺激下可以从收缩

表型转变为合成表型。在 As 发展过程中,VSMC 经历表型转换,其迁移和增殖能力增强,并分泌更多的 ECM 蛋白和细胞因子。同时,正常 VSMC 标志物的表达降低,并获得了成骨细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和间充质细胞等细胞的特定标志物和类似的细胞功能^[60]。VSMC 的表型转换可能会促进纤维帽破裂、斑块内脂质滞留、斑块内炎症反应以及血管内膜钙化等过程,从而增加斑块的不稳定性^[61]。

研究表明,在富含乳酸的微环境中,VSMC 表现出更强的合成表型特征,例如增殖、迁移和 ECM 分泌的增加,合成型 VSMC 标志物的表达也增加,而收缩活性和收缩蛋白的表达则下降^[62]。Kim 等^[63]发现,当抑制 LDHA 导致细胞葡萄糖摄取和乳酸产生减少时,VSMC 的增殖和迁移显著减少,提示乳酸代谢对 VSMC 功能具有重要影响。此外,Zhu 等^[64]证明高水平乳酸与线粒体裂变和自噬缺陷相关,并加速了 VSMC 向成骨细胞表型转变和血管钙化的过程。因此,乳酸代谢通过参与 VSMC 向合成表型的转换,可能促进 As 病变的发展及血管钙化。

3.5 乳酸代谢影响 As 血栓形成

As 血栓形成是 As 的主要并发症之一,也是导致急性冠状动脉综合征和缺血性死亡的主要原因。在 As 晚期,当斑块因破裂或侵蚀而变得不稳定时,血小板激活和凝血级联反应会导致血管内急性血栓形成和血栓性血管闭塞^[65]。除了急性血栓形成的过程外,As 血管内血小板活性和凝血活动呈亚急性持续激活状态,导致 As 血管具有血栓形成倾向^[66]。

研究表明,抑制有氧糖酵解和乳酸产生可以抑制血小板活化和血栓形成^[67-68]。一项针对静脉血栓代谢组学的分析研究发现,乳酸是静脉血栓中最丰富的代谢物之一^[69]。Kobzar 等^[70]证明高浓度葡萄糖环境削弱了阿司匹林对血小板聚集的抑制作用,而这可能是通过乳酸而非其他糖酵解上游代谢产物介导的。Cure 等^[71]发现细胞外乳酸积累和酸化会促使 H⁺ 进入细胞,并持续激活血小板和血管内皮细胞中的 Na⁺/H⁺ 交换转运蛋白(Na⁺/H⁺ exchanger transporter, NHE),最终促进血栓形成。这些研究提示,乳酸代谢在血栓形成过程中具有重要作用。乳酸水平升高参与中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)形成。NET 是中性粒细胞活化后释放到细胞外的一种网状结构,不仅可以捕获病原体以限制其扩散,而且在无菌炎症中也发挥作用,并且可触发凝血和诱发细胞损伤^[72]。文献^[73]报道,血乳酸水平升高与 NET 形成和凝血酶

生成增加相关。Awasthi 等^[74]发现在 NET 形成过程中,中性粒细胞糖酵解水平增加导致乳酸积累,并且乳酸在诱导 NET 形成中起重要作用,但具体机制需要进一步研究。目前的研究表明,As 斑块中的 NET 促进 VSMC 增殖和迁移、内皮功能障碍、单核细胞募集、巨噬细胞 M1 表型极化、MMP 分泌、泡沫细胞形成,从而加剧 As 进展^[75]。更重要的是,除了 As 本身,NET 参与 As 血栓形成^[72]。NET 可以引起

血小板活化、黏附和聚集,同时募集红细胞,并加速纤维蛋白沉积,从而促进血栓形成。并且,在 As 斑块不稳定的情况下,活化的血小板和中性粒细胞相互作用,导致携带组织因子(tissue factor, TF)的 NET 在冠状动脉血栓形成的部位释放,从而在动脉血栓形成中发挥重要作用。因此,乳酸可能通过促进血小板和内皮细胞活化、NET 形成从而影响 As 病变发展和 As 血栓形成(图 2)。

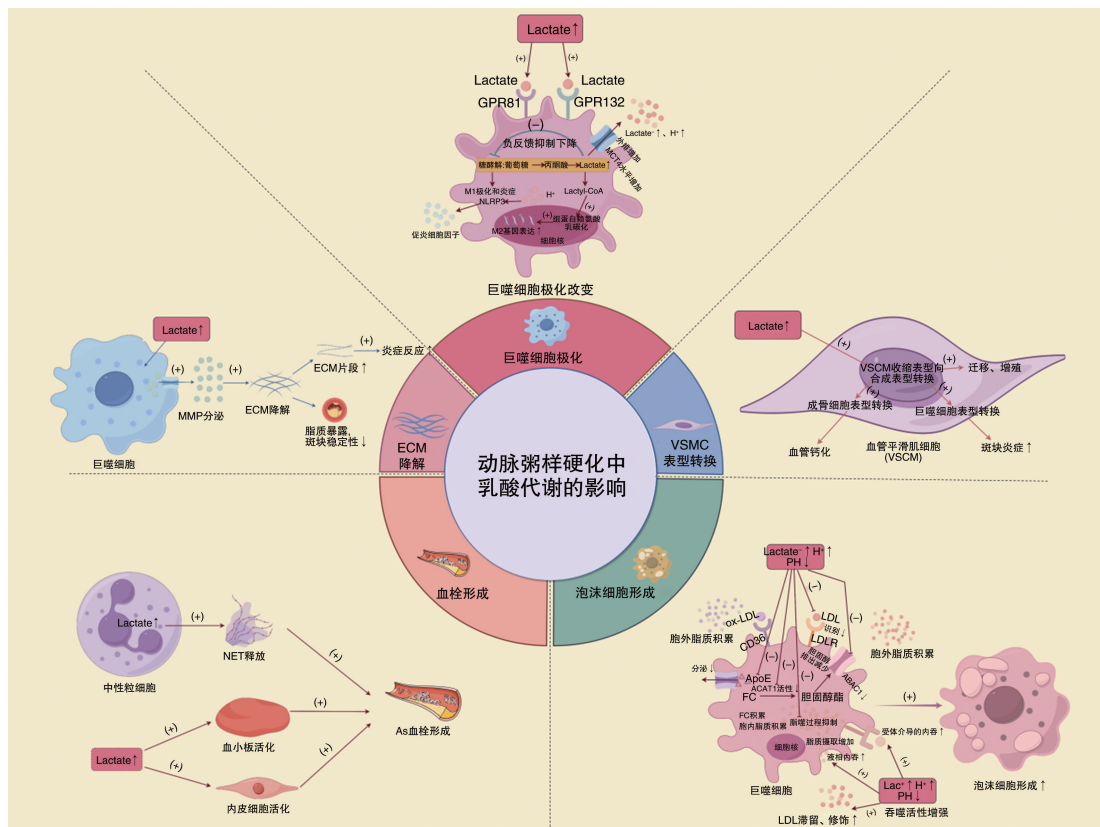


图 2. 乳酸代谢在 As 中的作用机制

Figure 2. Mechanism of lactate metabolism in As

4 小结

在 As 的发展过程中,斑块中细胞的糖酵解水平增加,导致乳酸和 H^+ 的产生及排出增加。因此,As 表现出细胞外液局部酸化和乳酸浓度升高,而细胞外液酸化和乳酸积累反过来又可以通过多种机制影响 As 的发展。深入研究乳酸代谢在 As 中的作用可以进一步了解 As 的发病机制,从而为 As 的防治提供新的靶标。

[参考文献]

- [1] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 277-286.

XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity [J].

Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 277-286.

- [2] LI L F, WANG M, MA Q X, et al. Role of glycolysis in the development of atherosclerosis [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323(2): C617-C629.
- [3] ÖÖRNI K, RAJAMÄKI K, NGUYEN S D, et al. Acidification of the intimal fluid; the perfect storm for atherogenesis [J]. J Lipid Res, 2015, 56(2): 203-214.
- [4] LI X L, YANG Y Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 305.
- [5] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580.

- [6] YE L, JIANG Y, ZHANG M M. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 68: 81-92.
- [7] WARBURG O, WIND F, NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body[J]. J Gen Physiol, 1927, 8(6): 519-530.
- [8] ZHANG Y Y, ZHAI Z, DUAN J L, et al. Lactate: the mediator of metabolism and immunosuppression[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 901495.
- [9] KOCIANOVA E, PIATRIKOVA V, GOLIAS T. Revisiting the warburg effect with focus on lactate[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(24): 6028.
- [10] CHEN Z, LIU M Q, LI L F, et al. Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 2839-2849.
- [11] KOBAYASHI M, NARUMI K, FURUGEN A, et al. Transport function, regulation, and biology of human monocarboxylate transporter 1 (hMCT1) and 4 (hMCT4)[J]. Pharmacol Ther, 2021, 226: 107862.
- [12] BALTAZAR F, AFONSO J, COSTA M, et al. Lactate beyond a waste metabolite: metabolic affairs and signaling in malignancy[J]. Front Oncol, 2020, 10: 231.
- [13] STROOPE C, NETTERSHEIM F S, COON B, et al. Dysregulated cellular metabolism in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. Nat Metab, 2024, 6(4): 617-638.
- [14] 田清. 动脉粥样硬化血管壁的 Warburg 效应[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(5): 536-540.
- TIAN Q. The warburg effect of vessel wall in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(5): 536-540.
- [15] LEPPÄNEN O, BJÖRNHEDEN T, EVALDSSON M, et al. ATP depletion in macrophages in the core of advanced rabbit atherosclerotic plaques *in vivo*[J]. Atherosclerosis, 2006, 188(2): 323-330.
- [16] HOU P B, FANG J K, LIU Z H, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 691.
- [17] 苑明川, 王莉, 王贺, 等. HIF-1 α 在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 815-820.
- YUAN M C, WANG L, WANG H, et al. Research progress on the role of HIF-1 α in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(9): 815-820.
- [18] WANG Z H, PENG W B, ZHANG P, et al. Lactate in the tumour microenvironment: from immune modulation to therapy[J]. EBioMedicine, 2021, 73: 103627.
- [19] SINGH M, AFONSO J, SHARMA D, et al. Targeting monocarboxylate transporters (MCTs) in cancer: how close are we to the clinics? [J]. Semin Cancer Biol, 2023, 90: 1-14.
- [20] MOUTON A J, LI X, HALL M E, et al. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation[J]. Circ Res, 2020, 126(6): 789-806.
- [21] ESHGHJOO S, KIM D M, JAYARAMAN A, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. Genes (Basel), 2022, 13(5): 756.
- [22] ZHOU H C, YAN X Y, YU W W, et al. Lactic acid in macrophage polarization: the significant role in inflammation and cancer[J]. Int Rev Immunol, 2022, 41(1): 4-18.
- [23] XUE S, SU Z, LIU D. Immunometabolism and immune response regulate macrophage function in atherosclerosis[J]. Ageing Res Rev, 2023, 90: 101993.
- [24] CASLIN H L, ABEBAYEHU D, ABDUL QAYUM A, et al. Lactic acid inhibits lipopolysaccharide-induced mast cell function by limiting glycolysis and ATP availability[J]. J Immunol, 2019, 203(2): 453-464.
- [25] SCHENZ J, HEILIG L, LOHSE T, et al. Extracellular lactate acts as a metabolic checkpoint and shapes monocyte function time dependently [J]. Front Immunol, 2021, 12: 729209.
- [26] TAN Z, XIE N, BANERJEE S, et al. The monocarboxylate transporter 4 is required for glycolytic reprogramming and inflammatory response in macrophages[J]. J Biol Chem, 2015, 290(1): 46-55.
- [27] MANOSALVA C, QUIROGA J, HIDALGO A I, et al. Role of lactate in inflammatory processes: friend or foe[J]. Front Immunol, 2021, 12: 808799.
- [28] HOQUE R, FAROOQ A, GHANI A, et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor-and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity[J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1763-1774.
- [29] WANG L, HE H W, XING Z Q, et al. Lactate induces alternative polarization (M2) of macrophages under lipopolysaccharide stimulation *in vitro* through G-protein coupled receptor 81[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(14): 1761-1763.
- [30] SUN Z R, HAN Y, SONG S B, et al. Activation of GPR81 by lactate inhibits oscillatory shear stress-induced endothelial inflammation by activating the expression of KLF2[J]. IUBMB Life, 2019, 71(12): 2010-2019.
- [31] NAREIKA A, HE L, GAME B A, et al. Sodium lactate increases LPS-stimulated MMP and cytokine expression in U937 histiocytes by enhancing AP-1 and NF-kappaB transcriptional activities[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(4): E534-E542.
- [32] MANOHARAN I, PRASAD P D, THANGARAJU M, et al.

- Lactate-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691134.
- [33] KERN K, SCHÄFER S M G, COHNEN J, et al. The G2A receptor controls polarization of macrophage by determining their localization within the inflamed tissue[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2261.
- [34] CUI X Q, XING R M, TIAN Y, et al. The G2A receptor deficiency aggravates atherosclerosis in rats by regulating macrophages and lipid metabolism[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 659211.
- [35] LIU X C, WANG J S, LAO M, et al. Study on the effect of protein lysine lactylation modification in macrophages on inhibiting periodontitis in rats[J]. *J Periodontol*, 2024, 95(1): 50-63.
- [36] JIN F Y, LI J, GUO J F, et al. Targeting epigenetic modifiers to reprogramme macrophages in non-resolving inflammation-driven atherosclerosis[J]. *Eur Heart J Open*, 2021, 1(2): oeab022.
- [37] WANG Y N, CHEN L Q, ZHANG M J, et al. Exercise-induced endothelial Mepc2 lactylation suppresses atherosclerosis via the Ereg/MAPK signalling pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 375: 45-58.
- [38] GAFFNEY D O, JENNINGS E Q, ANDERSON C C, et al. Non-enzymatic lysine lactoylation of glycolytic enzymes[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(2): 206-213. e6.
- [39] WAN N, WANG N, YU S Q, et al. Cyclic immonium ion of lactyllysine reveals widespread lactylation in the human proteome[J]. *Nat Methods*, 2022, 19(7): 854-864.
- [40] JIANG W, LE J, WANG P Y, et al. Extracellular acidity reprograms macrophage metabolism and innate responsiveness[J]. *J Immunol*, 2021, 206(12): 3021-3031.
- [41] DING W, DUAN Y, QU Z, et al. Acidic microenvironment aggravates the severity of hepatic ischemia/reperfusion injury by modulating M1-polarization through regulating PPAR- γ signal[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 697362.
- [42] SUŠJAN P, BENČINA M, HAFNER-BRATKOVIČ I. Differential effect of extracellular acidic environment on IL-1 β released from human and mouse phagocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7229.
- [43] CHAE B J, LEE K S, HWANG I, et al. Extracellular acidification augments NLRP3-mediated inflammasome signaling in macrophages[J]. *Immune Netw*, 2023, 23(3): e23.
- [44] WANG K, GAN C Y, WANG H Y, et al. AFM detects the effects of acidic condition on the size and biomechanical properties of native/oxidized low-density lipoprotein[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 208: 112053.
- [45] SNECK M, KOVANEN P T, OÖRNI K. Decrease in pH strongly enhances binding of native, proteolyzed, lipolyzed, and oxidized low density lipoprotein particles to human aortic proteoglycans[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(45): 37449-37454.
- [46] KONG X L, TANG X Y, DU W J, et al. Extracellular acidosis modulates the endocytosis and maturation of macrophages[J]. *Cell Immunol*, 2013, 281(1): 44-50.
- [47] SURIYAPHOL P, FENSKE D, ZÄHRINGER U, et al. Enzymatically modified nonoxidized low-density lipoprotein induces interleukin-8 in human endothelial cells: role of free fatty acids[J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2581-2587.
- [48] LUO J, YANG H Y, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225-245.
- [49] WANG Y M, TAN M Y, ZHANG R J, et al. Acid-sensing ion channel 1/calpain1 activation impedes macrophage ATP-binding cassette protein A1-mediated cholesterol efflux induced by extracellular acidification[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 777386.
- [50] LEE-RUECKERT M, LAPPALAINEN J, LEINONEN H, et al. Acidic extracellular environments strongly impair ABCA1-mediated cholesterol efflux from human macrophage foam cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1766-1772.
- [51] LEE-RUECKERT M, LAPPALAINEN J, LEINONEN H, et al. Acidic extracellular pH promotes accumulation of free cholesterol in human monocyte-derived macrophages via inhibition of ACAT1 activity[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 312: 1-7.
- [52] 刘娟, 欧翔, 刘情, 等. 胞外酸化经 ASIC1/RIP1 途径抑制 TFEB 介导的巨噬细胞脂噬[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(1): 202-214.
- LIU J, OU X, LIU Q, et al. Extracellular acidification impairs macrophage lipophagy through ASIC1/RIP1 pathway[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2024, 51(1): 202-214.
- [53] MOHINDRA R, AGRAWAL D K, THANKAM F G. Altered vascular extracellular matrix in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(4): 647-660.
- [54] BRÄUNINGER H, KRÜGER S, BACMEISTER L, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1): 18.
- [55] PERVAIZ N, KATHURIA I, AITHABATHULA R V, et al. Matricellular proteins in atherosclerosis development[J]. *Matrix Biol*, 2023, 120: 1-23.
- [56] CARBONE F, VALENTE A, PEREGO C, et al. Ficolin-2 serum levels predict the occurrence of acute coronary syndrome in patients with severe carotid artery stenosis

- [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105462.
- [57] 蔡田雨, 陈雪雷, 程锦, 等. 芦荟苷通过下调 HMGB1 的表达抑制乳酸诱导的胃癌细胞增殖和迁移[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(11): 1700-1706.
- CAI T Y, CHEN X L, CHENG J, et al. Aloin inhibits lactate-induced proliferation and migration of gastric cancer cells by down-regulating HMGB1 expression[J]. *J South Med Univ*, 2021, 41(11): 1700-1706.
- [58] WHITTINGTON A M, TURNER F S, BAARK F, et al. An acidic microenvironment in Tuberculosis increases extracellular matrix degradation by regulating macrophage inflammatory responses [J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(7): e1011495.
- [59] WU X H, YE J A, CAI W X, et al. LDHA mediated degradation of extracellular matrix is a potential target for the treatment of aortic dissection [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106051.
- [60] ZHANG F, GUO X Q, XIA Y P, et al. An update on the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 79(1): 6.
- [61] GROOTAERT M O J, BENNETT M R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11): 2326-2339.
- [62] YANG L B, GAO L, NICKEL T, et al. Lactate promotes synthetic phenotype in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2017, 121(11): 1251-1262.
- [63] KIM J H, BAE K H, BYUN J K, et al. Lactate dehydrogenase-A is indispensable for vascular smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(1): 41-47.
- [64] ZHU Y, HAN X Q, SUN X J, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1-regulated mitochondrial fission and BNIP3-related mitophagy[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5/6): 321-340.
- [65] CIMMINO G, DI SERAFINO L, CIRILLO P. Pathophysiology and mechanisms of acute coronary syndromes: atherothrombosis, immune-inflammation, and beyond[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(5): 351-362.
- [66] MASTENBROEK T G, VAN GEFFEN J P, HEEMSKERK J W M, et al. Acute and persistent platelet and coagulant activities in atherothrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 (Suppl 1): S272-S280.
- [67] FLORA G D, NAYAK M K, GHATGE M, et al. Mitochondrial pyruvate dehydrogenase kinases contribute to platelet function and thrombosis in mice by regulating aerobic glycolysis[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(11): 2347-2359.
- [68] KULKARNI P P, TIWARI A, SINGH N, et al. Aerobic glycolysis fuels platelet activation: small-molecule modulators of platelet metabolism as anti-thrombotic agents[J]. *Haematologica*, 2019, 104(4): 806-818.
- [69] MAEKAWA K Z N, SUGITA C, YAMASHITA A, et al. Higher lactate and purine metabolite levels in erythrocyte-rich fresh venous thrombus: potential markers for early deep vein thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2019, 177: 136-144.
- [70] KOBZAR G, MARDLA V, SAMEL N. Lactate is a possible mediator of the glucose effect on platelet inhibition [J]. *Platelets*, 2014, 25(4): 239-245.
- [71] CURE E K, CURE M C. COVID-19 may predispose to thrombosis by affecting both vascular endothelium and platelets[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620933945.
- [72] ZHOU Y L, XU Z D, LIU Z Q. Impact of neutrophil extracellular traps on thrombosis formation: new findings and future perspective[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 910908.
- [73] ZABCZYK M, NATORSKA J, JANION-SADOWSKA A, et al. Elevated lactate levels in acute pulmonary embolism are associated with prothrombotic fibrin clot properties: contribution of NETs formation[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 953.
- [74] AWASTHI D, NAGARKOTI S, SADAF S, et al. Glycolysis dependent lactate formation in neutrophils: a metabolic link between NOX-dependent and independent NETosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(12): 165542.
- [75] WANG Y Y, WANG C P, LI J Y. Neutrophil extracellular traps: a catalyst for atherosclerosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024. DOI: 10.1007/s11010-024-04931-3.
- (此文编辑 文玉珊)