



运动产生的乳酸在神经系统中的作用及机制*

马 静 卜淑敏** 程 洋

(首都体育学院运动科学与健康学院, 北京 100191)

摘要 乳酸是糖酵解的产物, 传统的观念认为乳酸是产生运动性疲劳的诱因。然而, 近年来的研究表明, 乳酸在心脏供能、肌肉适应以及大脑执行功能、生长发育和炎症治疗中均发挥重要的作用。在神经系统中, 运动尤其是高强度运动中肌肉产生的乳酸和神经系统自身产生的乳酸不仅可作为神经元的能量底物, 还能作为一种细胞信号分子, 与其特异性羧基酸受体1 (hydroxy-carboxylic acid receptor1, HCAR1) 结合后, 可增强突触可塑性、促进血管生成、刺激神经发生以及降低神经炎症等。此外, 乳酸还可以通过上调脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 增强突触可塑性。基于此, 本文回顾了乳酸的研究历史, 综述了乳酸的代谢特征和神经元乳酸的来源, 最后就运动产生的乳酸在神经系统中的作用及其机制进行了梳理和探究, 旨在为揭示运动促进脑健康的机制提供新视野和新靶点。

关键词 神经系统, 乳酸, 单羧酸转运蛋白, 羧基酸受体1

中图分类号 Q42, Q426

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0010

CSTR: 32369.14.pibb.20240010

传统的观念认为, 乳酸是糖酵解的代谢废物, 是产生运动性疲劳的诱因。然而, 近年来的研究表明, 乳酸不仅是一种与葡萄糖同样重要的能源物质, 而且还可以作为多种生物途径的组成部分, 在心脏供能^[1]、肌肉适应以及大脑执行功能^[2]、生长发育^[3]和炎症治疗^[4]中发挥重要作用。在神经系统中, 运动尤其是高强度运动中肌肉产生的乳酸和神经系统自身产生的乳酸不仅可作为神经元的能量底物, 还能作为一种细胞信号分子, 发挥信号转导、离子转运、增强基因表达等多种生物学功能^[5], 进而可保护神经、促进学习与记忆、增强突触可塑性、降低神经炎症等^[6]。基于此, 本文首先回顾了乳酸的研究历史, 然后综述了乳酸的代谢特征和神经元乳酸的来源, 最后梳理和探究了运动产生的乳酸在神经系统中的作用及其机制, 旨在为揭示运动促进脑健康的机制提供新视野和新靶点。

1 乳酸研究历史

18 世纪 80 年代初, 乳酸由 Carl Wilhelm Scheele 首次从酸奶中成功分离; 19 世纪初, Berzelius 在运动后的肌肉中发现了游离乳酸, 尽管

这一发现引发了运动科学领域的广泛关注, 但随后的 100 年间乳酸始终被视为糖无氧酵解的废物^[7]; 直到 20 世纪 20 年代末, Cori 等^[8]的研究揭示了肌肉糖酵解产生的乳酸可通过血液循环至肝脏, 经糖异生和糖原合成转化为肝糖原, 在运动时又可被释放入血液, 为肌肉运动提供能量, 从而打破了乳酸是代谢废物的传统观念 (Cori 循环)。随后的研究逐渐证实, 乳酸在能量代谢中扮演重要的角色: 20 世纪 50 年代, McIlwain^[9]证明乳酸和葡萄糖一样是维持人和猴脑组织呼吸的重要能源物质; 20 世纪 80 年代, Schurr 等^[10]发现乳酸还可为突触传递提供能量; 20 世纪 90 年代, Pellerin 和 Magistretti^[11]进一步提出了星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭 (astrocyte-neuron lactate shuttle, ANLS) 假说, 指出在神经元活动增加时, 乳酸既可作为能量底物向活跃的神元提供 ATP 以满足其增加的能量需求, 也可作为信号分子对脑的觉醒-睡眠周期、学习和记忆、情绪等高级功能产生正向调控作用。这一假说颠覆了人们对乳酸的传统认知, 开启

* 体育医学工程学科新兴交叉学科平台资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 18500468505, E-mail: boshumin@cupes.edu.cn

收稿日期: 2024-01-06, 接受日期: 2024-09-05

了乳酸在脑功能中作用研究的新纪元^[12]。

2 乳酸的代谢特征和神经元乳酸的来源

乳酸，化学式为C₃H₆O₃，是机体葡萄糖分解代谢的中间产物，是肝糖异生的原料。最新研究揭示，乳酸是碳水化合物碳元素分布和代谢的关键载体^[13]。在生理静息状态下，人体由糖和脂肪的有氧氧化供能，乳酸生成缓慢，血液乳酸浓度通常保持在大约1 mmol/L^[14]。人体摄入葡萄糖后，乳酸穿梭机制被激活，血液乳酸浓度短暂上升，这一机制分为肠阶段和全身阶段，前者指肠道将葡萄糖转化为乳酸并储存于肝脏，用于糖原合成，后者则是指肝脏分解产生的葡萄糖在全身组织再次被转化为乳酸，通过氧化或糖异生途径进行代谢后，可为全身各组织提供能量^[13]。运动时，尤其是高强度运动，骨骼肌的糖酵解作用增强，导致大量乳酸产生

并被释放到血液中，同样能引起血液乳酸浓度的显著升高^[15]。此时，升高的血乳酸，一部分在乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）的作用下，再次转化为丙酮酸，在有氧条件下进入线粒体参与三羧酸循环，被彻底氧化为二氧化碳和水，从而释放能量^[16]，一部分转化为乙酰辅酶A，进入肝脏通过糖异生途径转化为葡萄糖，重新进入能量代谢循环，还有一部分转变为脂肪酸、氨基酸以及通过汗液或尿液排出体外。此外，运动时肌肉产生的乳酸还可以进入血液循环，在溶质载体家族16（solute carrier family 16，SLC16）单羧酸转运蛋白（monocarboxylate transporters，MCT）的协助下穿过血脑屏障进入脑^[17]，这一过程被称为神经元乳酸水平增加的外周骨骼肌源性途径（图1a）。

除了外周骨骼肌源性途径，运动还可通过中枢脑源性途径增加神经元乳酸水平^[18]（图1b）。运动

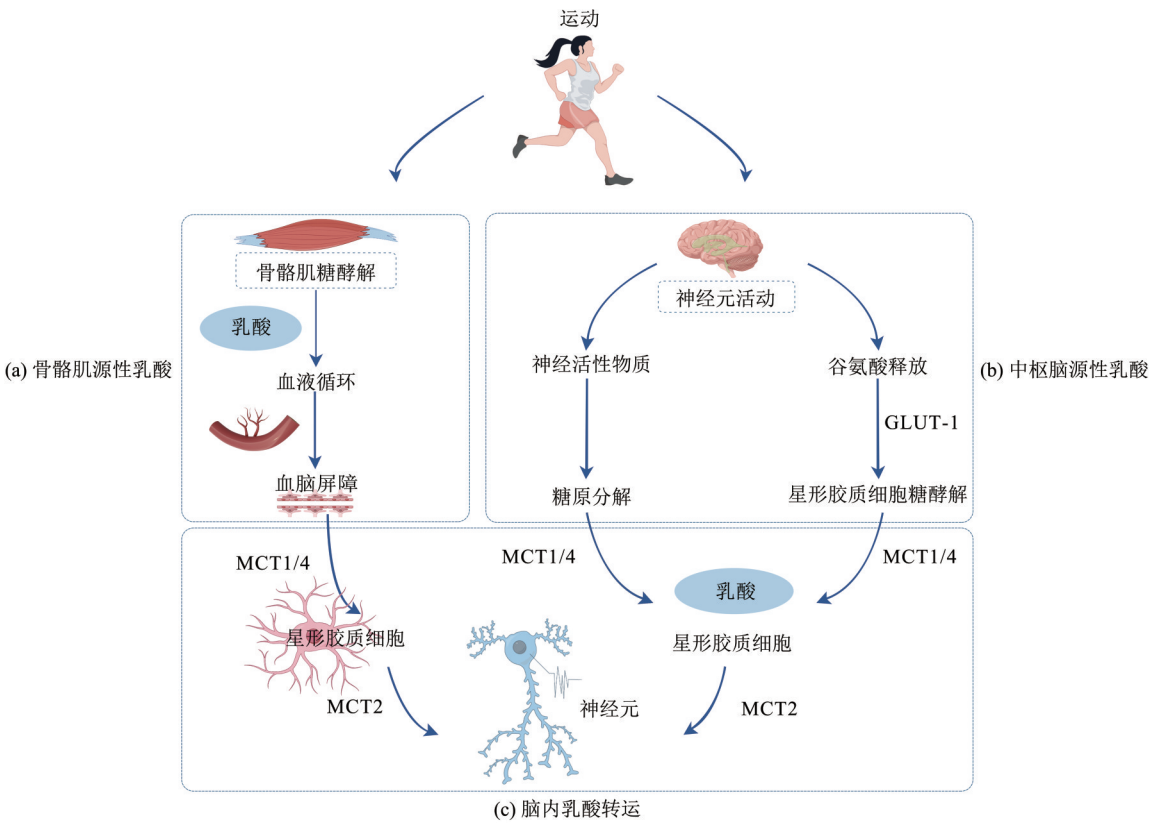


Fig. 1 Increasing pathways of lactate in neuronal during exercise
图1 运动时神经元乳酸增加的途径

(a) 外周骨骼肌源性途径：乳酸通过MCT穿过血脑屏障，进入中枢神经系统。(b) 中枢脑源性途径：运动时神经元活动增强，一方面刺激脑神经活性物质分泌，进而激活星形胶质细胞的糖原分解，产生乳酸，另一方面刺激谷氨酸从突触前末梢向突触间隙释放，进一步上调GLUT-1的表达，使星形胶质细胞通过糖酵解将葡萄糖转化为乳酸。(c) 脑内乳酸转运：运动中，通过外周骨骼肌源性和中枢脑源性两种途径升高的乳酸，由星形胶质细胞通过定位在细胞膜上的MCT1和MCT4转运至细胞间隙，随后则可由神经元细胞膜上的MCT2摄取进入神经元。GLUT-1：葡萄糖转运蛋白1；MCT1：单羧酸转运蛋白1；MCT2：单羧酸转运蛋白2；MCT4：单羧酸转运蛋白4。图片采用Figdraw绘制。

时神经元活动增强,一方面,促使脑内谷氨酸、去甲肾上腺素和血清素等神经活性物质分泌,随后激活星形胶质细胞的糖原分解,产生乳酸^[19],另一方面,刺激谷氨酸从突触前末梢向突触间隙释放,进一步上调葡萄糖转运蛋白1 (glucose transport protein-1, GLUT-1) 的表达,使星形胶质细胞通过糖酵解将葡萄糖转化为乳酸^[20]。最终,运动生成的乳酸由星形胶质细胞膜上的MCT1和MCT4转运至细胞间隙后,由神经元细胞膜上的MCT2摄取进入神经元^[21] (图1c)。

3 运动产生的乳酸在神经系统中的作用及机制

越来越多的医学和运动科学研究证实,运动产生的乳酸可在神经系统的生理活动中发挥双重作用^[22]:一方面,乳酸可为神经元的功能活动提供能量 (图2a);另一方面,乳酸能激活特定的信号转导通路,通过增强突触可塑性、促进脑血管生成、刺激神经发生、降低神经炎症反应等发挥神经保护作用,并有助于提高学习和认知功能 (图2b)。

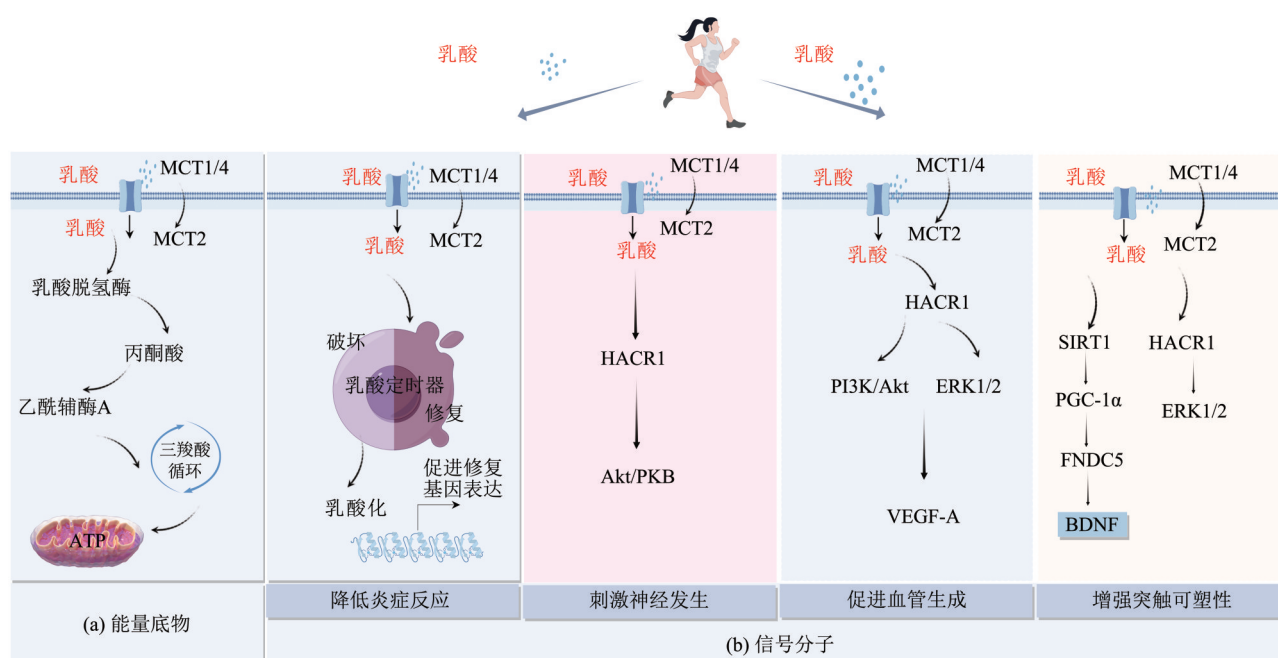


Fig. 2 The role and mechanism of lactate produced by exercise in the nervous system

图2 运动产生的乳酸在神经系统中的作用及机制

(a) 运动产生的乳酸作为神经元活动的能量底物。运动时,乳酸代替葡萄糖作为脑能量代谢的能源物质,进而在LDH的作用下转化成丙酮酸,之后在丙酮酸脱氢酶的作用下氧化脱羧成乙酰辅酶A进入三羧酸循环,生成ATP为大脑供能,满足运动中神经元更高的能量需求以维持脑的能量平衡和正常的生理功能。(b) 运动产生的乳酸作为细胞信号分子参与增强突触可塑性、刺激神经发生和促进血管生成以及降低神经炎症的相关信号转导通路。运动产生的乳酸通过SIRT1/PGC-1 α /FNDC5和ERK1/2信号通路增强突触可塑性;运动产生的乳酸通过PI3K/Akt和ERK1/2信号通路上调VEGF-A表达促进血管生成;运动产生的乳酸通过Akt/PKB信号通路刺激神经发生;运动产生的乳酸通过激活“乳酸定时器”降低神经炎症反应。Akt/PKB: 蛋白激酶B; BDNF: 脑源性神经营养因子; ERK1/2: 细胞外信号调节激酶; FNDC5: III型纤维连接蛋白结构域包含蛋白5; HCAR1: 羟基羧酸受体1; MCT: 单羧酸转运蛋白; NAD⁺: 氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; NADH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶; PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α ; SIRT1: 沉默信息调节因子1; VEGF-A: 血管内皮生长因子A。图片采用Figdraw绘制。

3.1 能量底物

在神经科学领域,传统上认为葡萄糖是神经系统功能活动的主要能量来源。然而,近些年的研究对这一观念提出了挑战,指出乳酸同样也能够为神

经元的功能活动提供能量。尽管乳酸能够穿过血脑屏障,但血脑屏障的存在仍能限制乳酸从外周系统向脑的有效转运。因此,在静息生理状态下,脑内乳酸的浓度比较低,大约为1.5~5.0 $\mu\text{mol/L}$,对脑

能量代谢的贡献率大约为10%^[23]。

乳酸在脑能量代谢中的供能比例受运动^[21]、发育阶段^[24]和病理状态^[25]的影响。在身体活动期间, 乳酸为大脑能量供应的比例显著增加, 可达到25%^[21]; 在新生儿期, 由于新生儿葡萄糖转运体表达水平较低, 从母乳中摄取的葡萄糖利用率仅为成年人的10%, 血液中的乳酸成为神经元和星形胶质细胞能量需求的关键能源^[24]; 在脑损伤的情况下, 乳酸对脑内能量代谢的贡献显著增加到57%, 其中直接供能占12%, 通过糖异生途径的间接供能占45%^[25]。乳酸在神经系统能量代谢中的比例变化, 源于其代谢通路的活性及调控机制的差异, 进而影响乳酸的生成、消耗和清除, 最终导致乳酸在神经系统能量代谢中所占比例随着不同状态而调整。

如前所述, 运动时, 乳酸在脑能量代谢中充当葡萄糖的替代能源。在此代谢途径中, 乳酸在LDH的作用下转化成丙酮酸, 之后在丙酮酸脱氢酶的作用下氧化脱羧成乙酰辅酶A后进入三羧酸循环, 生成的ATP可为大脑提供能量(图2a)。但乳酸必需经过跨膜转运才能进入神经元, 乳酸的跨膜转运主要由MCT介导^[22]。在已确定的4种MCT中, MCT1和MCT4能协助乳酸和其他单羧酸耦合转运, 而MCT2负责乳酸的摄取, 故当MCT1、MCT2、MCT4的表达和功能受到抑制时, 乳酸的能量供应功能相应降低, 导致学习和记忆能力下降, 且可能减弱乳酸的神经保护效应, 相反, MCT1、MCT2和MCT4的表达与功能上调, 则有助于增强乳酸的神经保护作用^[26]。

急性运动可通过上调MCT进而增强大脑内乳酸转运, 为神经元活动提供更高的能量需求^[16]。Takimoto等^[26]研究发现, 单次2 h急性跑台运动(50%~70% $\dot{V}O_{2max}$)可显著增加大鼠大脑皮层、海马体和下丘脑的乳酸水平。同时, 急性跑台运动后2 h, 大鼠大脑皮质和海马中的MCT1表达显著增加, 且在大脑皮质中可持续5 h。运动后5~24 h, 大脑皮质、下丘脑和海马体中的MCT2表达显著上调; 运动后5~10 h MCT4仅在下丘脑中显著上调。可见, 单次持续2 h的急性跑台运动(50%~70% $\dot{V}O_{2max}$)可相继上调大鼠大脑中认知相关区域乳酸、MCT1、MCT2和MCT4的表达。至于急性运动后不同脑区对乳酸利用表现出的区域特异性, 可能是由于大脑皮层、海马体和下丘脑分别负责认知功能、学习与记忆以及摄食和血糖稳态的调节。因

此, 运动引发的机体高能量需求可通过上调这些特定区域内的MCT蛋白表达来满足, 进而适应神经细胞对运动时能量供应和代谢需求增加的变化。其次, 基础MCT蛋白表达水平的差异也可能导致运动对不同脑区MCT蛋白表达的调节作用不同。进一步, Park等^[27]研究发现, 单次30 min超乳酸阈值跑台运动可显著上调小鼠海马区MCT1和MCT2 mRNA表达, 增加小鼠海马区过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) mRNA表达和线粒体DNA拷贝数, 促进线粒体的生物发生, 满足海马细胞在运动生理状态下的能量需求。

星形胶质细胞-神经元乳酸的转运对于长期记忆的形成至关重要, 而长期规律的运动干预能改善机体神经系统的乳酸转运系统。Shima等^[28]的动物实验发现, 为期4周, 5次/周, 30 min/次的低于通气阈值的转轮运动能显著上调II型糖尿病小鼠海马体MCT2 mRNA水平, 并显著下调MCT2的预测调节因子miR-200a-3p miRNA表达水平, 改善记忆功能障碍。这提示, 低强度转轮运动能通过激活海马体miR-200a-3p/MCT2信号通路改善II型糖尿病引起的小鼠记忆功能障碍。同样, Avesch等^[29]的动物研究发现, 为期8周、5次/周、60 min/次的跑台耐力运动, 能够显著提高糖尿病大鼠大脑皮层和海马区域MCT1蛋白的表达以及大脑皮层MCT2蛋白的表达, 增加低血糖状态下大脑对乳酸的摄取, 从而维持大脑的能量代谢。

综上所述, 急性和长期规律的运动均能够通过增强实验动物大脑内乳酸转运蛋白的表达与活性, 使脑内乳酸生成增加, 进而代替葡萄糖满足运动中神经元更高的能量需求以维持脑的能量平衡和正常的生理功能。

3.2 信号分子

在神经系统中, 运动产生的乳酸可通过不同信号通路增强脑突触可塑性, 促进脑血管生成、刺激神经发生、降低神经炎症反应, 为神经系统稳态的维持发挥关键作用, 进而可保护神经^[6](图2b)。

3.2.1 运动产生的乳酸通过SIRT1/PGC-1 α /FNDC5和ERK1/2信号通路增强突触可塑性

突触可塑性是指神经元之间的突触连接在功能和结构上的改变能力, 这种改变是对外界刺激、学习、记忆以及神经系统损伤的适应^[30]。研究表明, 运动产生的乳酸通过沉默信息调节因子1

(silencing information regulator factor 2 related enzyme1, SIRT1) /PGC-1 α /III型纤维连接蛋白结构域包含蛋白5 (fibronectin type III-domain containing protein 5, FNDC5) 和细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, ERK1/2) 信号通路增强突触可塑性^[31-32]。

a. 运动产生的乳酸通过SIRT1/PGC1- α /FNDC5信号通路上调BDNF表达增强突触可塑性

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经元突触可塑性的关键介质, 可促进神经元的生长、神经细胞突触的形成与稳定, 以及增强长时程^[33]。研究表明, 运动产生的乳酸可通过上调BDNF增强突触可塑性^[31]。El Hayek等^[31]研究显示, 4周自愿转轮运动可显著上调小鼠海马体中乳酸的表达, 进而上调BDNF基因启动子I的表达。相反, 抑制MCT1/2乳酸转运蛋白则能逆转乳酸介导的海马体BDNF表达上调。结果提示, 运动时外周器官释放的乳酸穿过血脑屏障后集聚在海马体中, 可上调海马体BDNF表达, 进而促进学习和记忆。相关机制的研究进一步表明^[32], 运动时肌肉产生的乳酸, 在MCT2的协助下跨越血脑屏障, 进入海马神经元, 改变了神经元内的氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺/NADH) 的比值。这一变化通过上调SIRT1的表达, 激活了PGC-1 α 基因的表达和活性, 进而促使FNDC5的表达上调, 最终增加了海马BDNF的表达。随后, 增加的BDNF则可与酪氨酸激酶受体B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 结合, 激活细胞内信号级联反应, 如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酶C- γ (phospholipase C- γ , PLC γ) 或磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 通路, 进而可增强突触可塑性^[34]。

b. 运动产生的乳酸通过ERK1/2信号通路增强突触可塑性

ERK1/2是细胞内信号转导途径中的关键组成部分, 是MAPK家族的成员, 参与调节细胞生长、分化和代谢等多种生物学过程^[35]。研究表明, 运动产生的乳酸可通过ERK1/2信号通路增强突触可塑性^[32]。Shang等^[32]研究显示, 为期6周、5次/周、70 min/次的高强度间歇训练 (high-intensity interval training, HIIT) 能增加小鼠海马体中的FBJ骨肉瘤癌基因、早期生长反应蛋白1、

BDNF、突触蛋白和突触后密度蛋白95的表达进而增强突触可塑性。此外, HIIT还可诱导ERK1/2磷酸化, 但在特异性羟基羧酸受体1 (hydroxycarboxylic acid receptor1, HCAR1) 敲低小鼠中均未出现以上诱导效应。进一步在体外实验中, 使用15 mmol/L的L-乳酸、HCAR1激动剂以及ERK1/2抑制剂处理Neuro-2A细胞, 发现L-乳酸和HCAR1激动剂均能显著增强Neuro-2A细胞的突触可塑性, 而抑制ERK1/2磷酸化却能显著减弱L-乳酸或HCAR1激动剂所诱导的突触可塑性增加。提示, 运动产生的血乳酸穿越血脑屏障后, 可与海马体的HCAR1受体结合, 激活ERK1/2信号通路, 进而增强突触可塑性。

3.2.2 运动产生的乳酸通过PI3K/Akt和ERK1/2信号通路上调VEGF-A表达促进血管生成

血管生成是指通过现有血管的结构和功能单元形成新的毛细血管, 以增强血管网络的结构密度和功能复杂性, 是运动改善大脑功能的重要机制之一。运动过程中, 乳酸作为一种能量底物和信号分子, 通过激活细胞内信号转导通路, 可促进脑新生血管的形成, 对于维持和提高认知功能具有重要意义^[36]。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是促进血管生成和维持血管生长的关键因子之一。在神经系统中, VEGF可促进神经前体的增殖, 不仅为神经元生长提供适合的血管环境, 还可调节海马体和脑室下区的突触传递, 增强神经保护作用 and 神经发生。VEGF家族由VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子6个成员组成。其中VEGF-A是最早被发现的, 也是目前研究最广泛的成员, 它在血管生成、血管通透性增加以及淋巴管生成等生理和病理过程中发挥关键作用^[37]。Morland等^[38]研究显示, 为期7周、5次/周、50 min/次的HIIT和皮下注射外源性乳酸 (18 mmol/kg) 均能显著升高小鼠的血乳酸浓度, 增加小鼠海马、感觉运动皮层和齿状回区的毛细血管密度以及VEGF-A的表达, 而这一现象并未在HCAR1^{-/-}的小鼠中观察到。提示, 运动产生的乳酸对脑血管生成的促进作用与VEGF-A通路相关。

进一步的研究结果表明, 运动产生的乳酸在MCT2的协助下跨越血脑屏障, 进入脑内与其特异受体HCAR1结合后, 能激活ERK1/2和PI3K/蛋白激酶B (protein kinase B, PKB, 也称为Akt) 信号

通路, 上调 VEGF-A 表达, 促进脑部微血管的新生^[38-39]。同样, Lei 等^[40]在老年小鼠模型中发现, 为期 7 周、5 次/周、50 min/次的 HIIT 以及摄入差异化剂量的外源性乳酸 (500 mg/kg 和 2 000 mg/kg), 均能显著提升老年小鼠海马体中与血管生成相关的信号通路的活性, 如 Akt 的磷酸化、内皮型一氧化氮合酶和 VEGF。尽管 HIIT 和乳酸摄入均能够增强小鼠与血管生成相关的信号通路, 但只有长期的 HIIT 能显著改善老年小鼠的认知功能, 而外源性乳酸的补充并未提升认知能力。结果提示, 与注射外源性乳酸相比, 运动本身可能通过独特的生理机制, 能更有效地促进老年小鼠认知功能的增强。

3.2.3 运动产生的乳酸通过 Akt/PKB 信号通路刺激神经发生

成年神经发生是指海马齿状回颗粒下区 (subgranular zone, SGZ) 和侧脑室室管膜下区 (ventricular-subventricular zone, SVZ) 的神经干细胞经历持续的增殖与分化, 最终产生成熟的功能性神经元的过程^[41]。已知乳酸可作为运动促进神经发生的关键介质, 通过特定通路增强认知功能及学习和记忆^[42]。

Lambertus 等^[42]研究发现, 为期 7 周、5 次/周、70 min/次的 HIIT 或外源性摄入 L-乳酸 (18 mmol/kg) 均能显著增加野生型小鼠血乳酸水平, 上调 SVZ 区神经母细胞标志物 DCX⁺ 和细胞增殖指数 Ki-67⁺ 的表达, 进而促进新生神经元的成熟与分化能力以及神经干细胞和神经母细胞的增殖活力。然而, 在 HCAR1^{-/-} 小鼠则未观察到该现象。提示, HCAR1 介导乳酸促进 SVZ 区神经发生的过程。此外, 在 SGZ 区未发现类似变化, 表明 SGZ 区的神经发生可能不受 HCAR1 调控。可见, 运动对神经发生的促进作用具有区域特异性, 这可能是由于 SGZ 区的乳酸主要来自神经元和胶质细胞的代谢活动, 而不是血液和脑脊液。进一步在体外培养的脑膜成纤维细胞中发现^[42], 20 mmol/L 的 L-乳酸或 HCAR1 激动剂 3,5-二羟基苯甲酸均能显著上调 Akt/PKB 磷酸化表达水平。上述结果表明, 运动产生的乳酸可能通过与 HCAR1 受体结合, 激活 Akt/PKB 信号转导通路, 从而促进 SVZ 的神经发生。此外, 关于运动产生的乳酸引发的神经发生区域特异性的相关机制仍需进一步阐明, 因其特异性发生过程涉及乳酸的产生路径、代谢途径以及不同脑区的作用机制差异性等多个复杂的生物学进程, 故仍亟待进一步探究。

3.2.4 运动产生的乳酸通过激活“乳酸定时器”降低神经炎症反应

传统观念认为高浓度的乳酸具有促进炎症的特性, 但近年研究指出, 乳酸在炎症过程中的作用是多层次且复杂的。乳酸的实际作用受代谢状态、作用的细胞类型以及局部微环境的影响^[43]。在特定组织的微环境中, 乳酸通过调节细胞因子和信号转导通路, 展现出促炎和抗炎双重特性。最新的研究提出, 运动产生的乳酸可能作为“乳酸定时器 (lactate timer)”的加速器, 在一定程度上能够减轻或逆转神经炎症, 发挥抗炎效果, 进而改善认知健康^[44]。“乳酸定时器”概念由 Zhang 等^[45]首次提出, 该概念阐述了乳酸在调节炎症反应过程中的重要作用。具体而言, 当巨噬细胞受到炎症信号的刺激时, 细胞内乳酸水平的升高会直接作用于组蛋白 H3 第 18 位赖氨酸 (histone H3 lysine 18 acetylation, H3K18) 进行乳酸化修饰, 从而增加与损伤修复相关的稳态基因的表达, 进而导致巨噬细胞从促炎症的 M1 表型向抗炎/修复的 M2 表型转变, 有助于修复炎症过程中造成的损伤。进一步地, Han 等^[44]的最新研究表明, 运动产生的乳酸能够直接作用于小胶质细胞, 促进组蛋白 H3 的乳酸化, 激活“乳酸定时器”机制, 促使小胶质细胞从促炎症表型转变为抗炎/修复表型, 增强其清除 β 淀粉样蛋白和修复神经损伤的能力。同样, 研究表明, 向小胶质细胞中加入外源性乳酸也能够促进这种表型的转换^[45]。

上述结果表明, 运动产生的乳酸有助于将炎症微环境从促炎状态转向抗炎状态, 此过程可能涉及“乳酸定时器”的激活。但目前关于运动中乳酸如何激活“乳酸定时器”以及通过哪些特定的信号转导通路来降低炎症状态的具体机制, 仍需进一步的研究阐明。

4 总结与展望

运动通过外周骨骼肌源性和中枢脑源性两种途径升高的乳酸, 由星形胶质细胞通过定位在细胞膜上的 MCT1 和 MCT4 转运至细胞间隙后, 神经元可通过 MCT2 摄取。乳酸在这一过程中既可为神经元提供能量, 满足运动时突触活动的能量需求, 又可作为信号分子发挥神经保护作用。具体而言, 运动产生的乳酸, 可能通过 SIRT1/PGC-1 α /FNDC5 和 ERK1/2 信号通路增强突触可塑性, 可能通过 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路上调 VEGF-A 表达促进血

管生成, 可能通过 Akt/PKB 信号通路刺激神经发生, 可能通过激活“乳酸定时器”降低神经炎症反应。

乳酸虽可作为外周系统与脑之间潜在的对话媒介, 但关于运动产生的乳酸在神经系统中的作用和机制还存在以下问题需进一步明确: 首先, 考虑到运动对人体影响的复杂性, 有必要进一步构建更为完整的证据链, 探讨运动产生的乳酸在神经系统中的作用和机制; 其次, 鉴于运动产生的乳酸对神经系统的影响具有生理阈值, 未来的研究应积极探讨“运动乳酸剂量-反应”的量效问题, 探究何种形式和负荷的运动能够维持乳酸稳态, 从而为不同类型的神经疾病患者提供更加精准的运动处方; 最后, 运动产生的乳酸对神经功能的改善效果是否存在年龄和人群差异, 以及临床转化是否具有可行性。明确上述问题将有助于更好地理解运动产生的乳酸在神经系统中的作用, 进而为揭示运动防治神经系统疾病的机制, 推动运动改善神经系统的健康和探寻运动模拟药的可能靶点奠定基础。

参 考 文 献

- [1] Cunha T F, Vieira J S, Santos J B, *et al.* Lactate modulates cardiac gene expression in mice during acute physical exercise. *Rev Bras De Pesquisas Med E Biol*, 2022, **55**: e11820
- [2] Li R H, Karageorghis C I, Chen Y C, *et al.* Effect of acute concurrent exercise training and the mediating role of lactate on executive function: an ERP study. *Psychol Sport Exerc*, 2024, **70**: 102531
- [3] Brooks G A, Osmond A D, Arevalo J A, *et al.* Lactate as a major myokine and exerkine. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, **18**(11): 712
- [4] Meng X, Wu W, Tang Y, *et al.* Lactate/hydroxycarboxylic acid receptor 1 in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic implications-exercise perspective. *Mol Neurobiol*, 2024, **61**(10): 7717-7731
- [5] Brooks G A. The tortuous path of lactate shuttle discovery: from cinders and boards to the lab and ICU. *J Sport Health Sci*, 2020, **9**(5): 446-460
- [6] Lee S, Choi Y, Jeong E, *et al.* Physiological significance of elevated levels of lactate by exercise training in the brain and body. *JBiosci Bioeng*, 2023, **135**(3): 167-175
- [7] Schurr A. From rags to riches: Lactate Ascension as a pivotal metabolite in neuroenergetics. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1145358
- [8] Cori C F, Cori G T. Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid. *J Biol Chem*, 1929, **81**(2): 389-403
- [9] McIlwain H. Substances which support respiration and metabolic response to electrical impulses in human cerebral tissues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1953, **16**(4): 257-266
- [10] Schurr A, West C A, Rigor B M. Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation. *Science*, 1988, **240**(4857): 1326-1328
- [11] Pellerin L, Magistretti P J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(22): 10625-10629
- [12] Karagiannis A, Gallopini T, Lacroix A, *et al.* Lactate is an energy substrate for rodent cortical neurons and enhances their firing activity. *Elife*, 2021, **10**: e71424
- [13] Leija R G, Curl C C, Arevalo J A, *et al.* Enteric and systemic postprandial lactate shuttle phases and dietary carbohydrate carbon flow in humans. *Nat Metab*, 2024, **6**(4): 670-677
- [14] Li X, Yang Y, Zhang B, *et al.* Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 305
- [15] Quistorff B, Secher N H, van Lieshout J J. Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J*, 2008, **22**(10): 3443-3449
- [16] Xue X, Liu B, Hu J, *et al.* The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. *Nutr Metab*, 2022, **19**(1): 52
- [17] Halestrap A P. The SLC16 gene family-Structure, role and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med*, 2013, **34**(2/3): 337-349
- [18] Matsui T, Soya S, Kawanaka K, *et al.* Brain glycogen decreases during intense exercise without hypoglycemia: the possible involvement of serotonin. *Neurochem Res*, 2015, **40**(7): 1333-1340
- [19] Matsui T, Omuro H, Liu Y F, *et al.* Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(24): 6358-6363
- [20] Gibbs M E. Role of glycogenolysis in memory and learning: regulation by noradrenaline, serotonin and ATP. *Front Integr Neurosci*, 2015, **9**: 70
- [21] Cai M, Wang H, Song H, *et al.* Lactate is answerable for brain function and treating brain diseases: energy substrates and signal molecule. *Front Nutr*, 2022, **9**: 800901
- [22] Yang C, Pan R Y, Guan F, *et al.* Lactate metabolism in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2024, **19**(1): 69-74
- [23] Mosienko V, Teschemacher A G, Kasparov S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain?. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, **35**(7): 1069-1075
- [24] Wu A, Lee D, Xiong W C. Lactate metabolism, signaling, and function in brain development, synaptic plasticity, angiogenesis, and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(17): 13398
- [25] Bélanger M, Allaman I, Magistretti P J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*, 2011, **14**(6): 724-738
- [26] Takimoto M, Hamada T. Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins. *J Appl Physiol* (1985), 2014, **116**(9): 1238-1250
- [27] Park J, Kim J, Mikami T. Exercise-induced lactate release

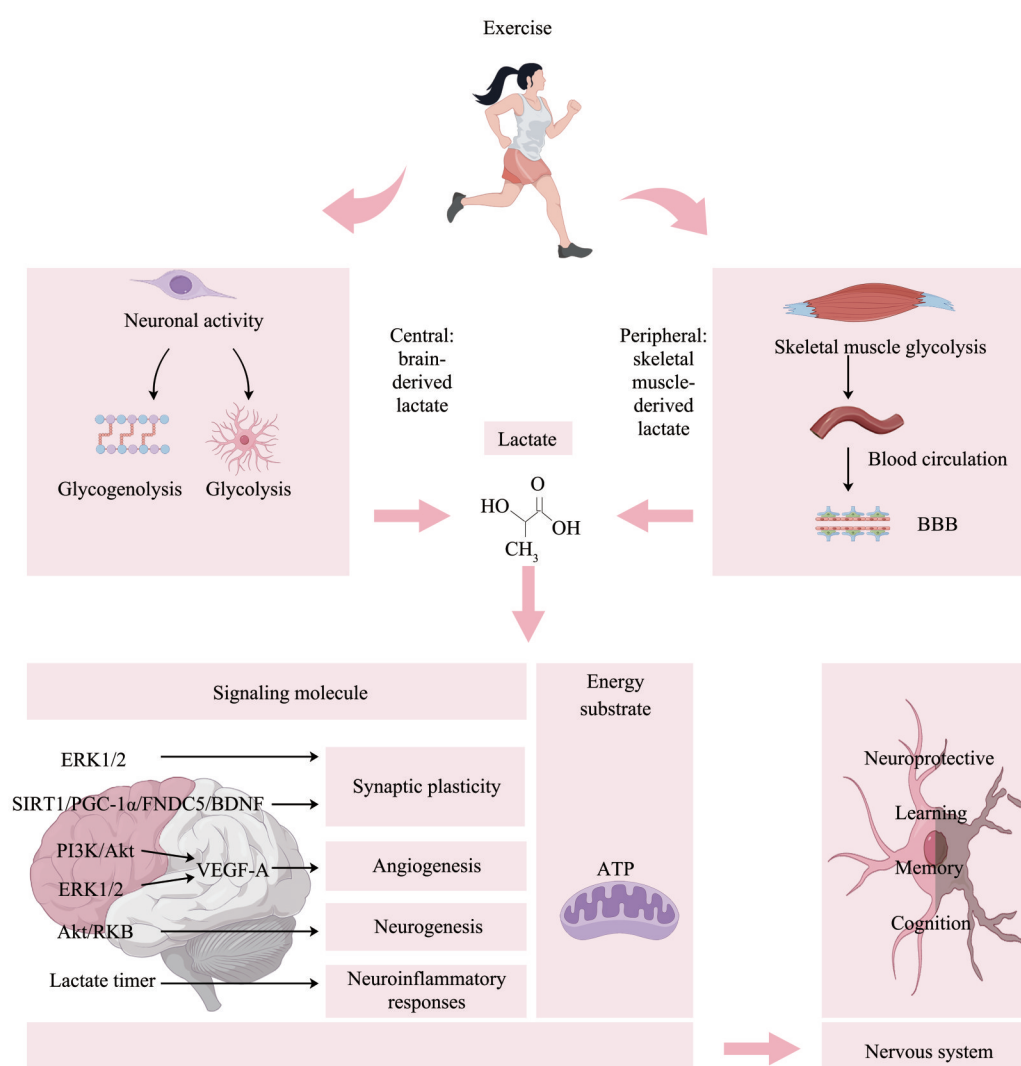
- mediates mitochondrial biogenesis in the hippocampus of mice *via* monocarboxylate transporters. *Front Physiol*, 2021, **12**: 736905
- [28] Shima T, Kawabata-Iwakawa R, Onishi H, *et al.* Light-intensity exercise improves memory dysfunction with the restoration of hippocampal MCT2 and miRNAs in type 2 diabetic mice. *Metab Brain Dis*, 2023, **38**(1): 245-254
- [29] Aveseh M, Nikooie R, Sheibani V, *et al.* Endurance training increases brain lactate uptake during hypoglycemia by up regulation of brain lactate transporters. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, **394**(1/2): 29-36
- [30] Mitre M, Mariga A, Chao M V. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)*, 2017, **131**(1): 13-23
- [31] El 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 Neurosci*, 2019, **39**(13): 2369-2382
- [32] Shang Q, Bian X, Zhu L, *et al.* Lactate mediates high-intensity interval training-induced promotion of hippocampal mitochondrial function through the GPR81-ERK1/2 pathway. *Antioxidants*, 2023, **12**(12): 2087
- [33] Walsh E I, Smith L, Northey J, *et al.* Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: a review of associations and dosage. *Ageing Res Rev*, 2020, **60**: 101044
- [34] Müller P, Duderstadt Y, Lessmann V, *et al.* Lactate and BDNF: key mediators of exercise induced neuroplasticity?. *J Clin Med*, 2020, **9**(4): 1136
- [35] Lu N, Malemud C J. Extracellular signal-regulated kinase: a regulator of cell growth, inflammation, chondrocyte and bone cell receptor-mediated gene expression. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(15): 3792
- [36] Zhang Y, Wang H, Oliveira R H M, *et al.* Systems biology of angiogenesis signaling: computational models and omics. *WIREs Mech Dis*, 2022, **14**(4): e1550
- [37] De Rossi P, Harde E, Dupuis J P, *et al.* A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior. *Mol Psychiatry*, 2016, **21**(12): 1768-1780
- [38] Morland C, Andersson K A, Haugen Ø P, *et al.* Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis *via* the lactate receptor HCAR1. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15557
- [39] Zhang S, Wu F, Zhan L, *et al.* Exercise regulates the lactate receptor HCAR1 and ERK1/2-PI3K/Akt pathways to promote cerebral angiogenesis. *Iran J Public Health*, 2022, **51**(10): 2298-2307
- [40] Lei Z, Mozaffaritarab S, Kawamura T, *et al.* The effects of long-term lactate and high-intensity interval training (HIIT) on brain neuroplasticity of aged mice. *Heliyon*, 2024, **10**(2): e24421
- [41] Yang J, Ruchti E, Petit J M, *et al.* Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(33): 12228-12233
- [42] Lambertus M, Øverberg L T, Andersson K A, *et al.* L-lactate induces neurogenesis in the mouse ventricular-subventricular zone *via* the lactate receptor HCA(1). *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, **231**(3): e13587
- [43] Manosalva C, Quiroga J, Hidalgo A I, *et al.* Role of lactate in inflammatory processes: friend or foe. *Front Immunol*, 2021, **12**: 808799
- [44] Han H, Zhao Y, Du J, *et al.* Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through Histone H3 lactylation in microglia. *ImmunAgeing*, 2023, **20**(1): 63
- [45] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, **574**(7779): 575-580

The Role and Mechanism of Lactate Produced by Exercise in The Nervous System*

MA Jing, BO Shu-Min**, CHENG Yang

(School of Kinesiology and Health, Capital University of Physical Education and Sports, Beijing 100191, China)

Graphical abstract



* This work was supported by a grant from Emerging Interdisciplinary Platform for Medicine and Engineering in Sports (EIPMES).

** Corresponding author.

Tel: 86-18500468505, E-mail: boshumin@cupes.edu.cn

Received: January 6, 2024 Accepted: September 5, 2024

Abstract Lactate, with a chemical formula of $C_3H_5O_3$, is an intermediate product of glucose metabolism in the body and a raw material for hepatic gluconeogenesis. Under physiological resting conditions, the body mainly relies on aerobic oxidation of sugar and fat for energy supply, so the blood lactate concentration is lower. However, during exercise, the enhanced glycolysis in skeletal muscles leads to the significant release of lactate into the bloodstream, causing a marked increase in blood lactate concentration. Traditionally, lactate has been regarded as a metabolic waste product of glycolysis and a contributor to exercise-induced fatigue. Nevertheless, recent studies have revealed that, in humans, lactate is a major vehicle for carbohydrate carbon distribution and metabolism, serving not only as an energy substance alongside glucose but also as a vital component in various biological pathways involved in cardiac energetics, muscle adaptation, brain function, growth and development, and inflammation therapy. Two primary pathways can elevate lactate levels in neurons during exercise. One is peripheral skeletal muscle-derived lactate, which can enter the bloodstream and cross the blood-brain barrier into the brain with the assistance of monocarboxylate transporters (MCTs) from the solute carrier family 16 (SLC16). The other is the central brain-derived pathway. During exercise, neuronal activity is enhanced, promoting the secretion of neuroactive substances such as glutamate, norepinephrine, and serotonin in the brain. This activates astrocytes to break down glycogen into lactate and stimulates glutamate from the presynaptic terminal into the synaptic cleft. It upregulates the glucose transport protein-1 (GLUT-1) expression, allowing astrocytes to convert glucose into lactate through glycolysis. The lactate is produced *via* peripheral pathways and central pathways during exercise are transported by astrocyte membrane monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4 to the extracellular space, where neurons take it up through neuronal cell membrane MCT2. The lactate in neurons can serve as an alternative energy source of glucose for neuronal functional activities, meeting the increased energy demands of synaptic activity during exercise, and maintaining energy balance and normal physiological function in the brain. Additionally, acting as a signaling molecule lactate can enhance synaptic plasticity through the SIRT1/PGC-1 α /FNDC5 and ERK1/2 signaling pathways, lactate can promote angiogenesis by upregulating VEGF-A expression through the PI3K/Akt and ERK1/2 signaling pathways, stimulate neurogenesis *via* the Akt/PKB signaling pathway, and reduce neuroinflammation through activation of the “lactate timer”. Overall, lactate contributes to the protection of neurons, the promotion of learning and memory, the enhancement of synaptic plasticity, and the reduction of neuroinflammation in the nervous system. While lactate may serve as a potential mediator for information exchange between the peripheral and central nervous systems during exercise, further experimental research is needed to elucidate its action mechanisms in the nervous system. In addition, future studies should utilize advanced neurophysiological and molecular biology techniques to uncover the importance of lactate in maintaining brain function and preventing neurological diseases. Accordingly, this article first reviews the historical research on lactate, then summarizes the metabolic characteristics and neuronal sources of lactate, and finally explores the role and mechanisms of exercise-induced lactate in the nervous system, aiming to provide new perspectives and targets for understanding the mechanisms underlying exercise promotion of brain health.

Key words nervous system, lactate, monocarboxylic acid transporter, hydroxy-carboxylic acid receptor 1

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0010

CSTR: 32369.14.pibb.20240010