



乳酸代谢/乳酰化在运动改善 中枢神经系统疾病中的作用及机制*

唐韶慨 湛晓安**

(吉首大学体育科学学院, 吉首 416000)

摘要 中枢神经系统疾病是全球致残的主要原因及第二大死亡原因, 其病理机制复杂, 严重影响患者身心健康与生活质量。深入探讨防治中枢神经系统疾病的潜在靶点及靶向明确的干预手段具有重要意义。乳酸作为糖酵解的核心代谢产物, 可通过乳酸代谢及乳酰化调节 β 淀粉样蛋白沉积、Tau蛋白磷酸化、神经炎症、内皮细胞凋亡、神经元铁死亡、小胶质细胞增殖及肿瘤细胞免疫逃逸等病理机制, 参与中枢神经系统疾病的发生发展。研究证实, 运动可通过调控乳酸代谢及乳酰化, 在中枢神经系统疾病中发挥保护效应。本文综述乳酸代谢及乳酰化在中枢神经系统疾病中的作用, 以及运动调控乳酸代谢及乳酰化改善中枢神经系统疾病的潜在作用机制, 为运动裨益脑健康提供理论依据。

关键词 乳酸代谢, 乳酰化, 中枢神经系统疾病, 运动

中图分类号 R875, R322.81, R742

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0134

CSTR: 32369.14.pibb.20250134

中枢神经系统疾病 (central nervous system diseases, CNSDs) 是指脑和脊髓结构或功能受损而引发的一系列疾病, 包括脑卒中、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 以及脑部肿瘤等^[1]。CNSDs 作为全球致残的主要原因及第二大死亡原因, 其发生通常伴随神经元损伤、神经退行性变化、神经炎症和突触功能失调等多种病理过程, 严重影响患者身心健康和生活质量^[2]。尽管全球医疗技术和诊疗方法不断更新, 但针对 CNSDs 的治疗药物和技术仍然十分有限。目前, 许多治疗 CNSDs 的潜在药物 (特别是大分子治疗药物) 无法有效穿越血脑屏障, 治疗效果甚微^[3]。此外, 治疗方案的选择及患者的依从性等外部因素同样直接影响最终的疗效^[4]。因此, 深入探讨防治 CNSDs 的潜在靶点及靶向明确的干预手段具有重要的理论意义和临床价值。

传统观点认为, 乳酸是导致运动性疲劳的代谢废物, 无特定生物学功能。近年来研究发现, 乳酸可通过“乳酸穿梭”机制在细胞间传递能量, 并可

作为内源性信号分子发挥信号转导、离子转运、调控基因表达等多种生物学功能^[5]。乳酰化 (lactylation) 是一种以乳酸和赖氨酸残基为底物的新型蛋白质翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 类型, 在调控基因转录、免疫应答、细胞代谢、血管生成和铁死亡等生理病理机制中发挥重要作用^[6]。最新研究证实, PD 小鼠黑质组织中乳酸浓度显著上调, 并促进组蛋白 H3K9 乳酰化, 继而靶向上调溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 表达, 诱导小胶质细胞激活并增强神经炎症, 加剧多巴胺能神经元损伤, 从而导致 PD 小鼠运动功能障碍; 体外实验证实, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenyl pyridine, MPP⁺) 处理可显著上调小胶质细胞中乳酸水平和 E1A 结合蛋白 p300 (E1A binding protein p300, P300)/CREB 结合蛋白 (CREB

* 国家社会科学基金西部项目 (24XTY003) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 15874358720, E-mail: 812557453@qq.com

收稿日期: 2025-03-28, 接受日期: 2025-05-09

binding protein, CBP) 表达, 诱导组蛋白H3K9乳酰化, 靶向上调SLC7A11表达, 促进小胶质细胞激活, 上调核酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和合热蛋白结构域样受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体表达, 加剧神经炎症损伤^[7]。这提示, 乳酸可通过乳酰化发挥代谢调控功能, 或成为CNSDs防治的潜在靶点。运动作为一种安全且有效的非药物干预手段, 已被广泛证实在CNSDs中发挥抑制神经炎症、减轻线粒体损伤、促进神经细胞存活及改善认知功能障碍等多重作用^[8]。有研究表明, 乳酸代谢及乳酰化可能是运动实现神经保护效应的重要调控机制。8周有氧运动可显著上调AD小鼠脑组织中乳酸水平并促进组蛋白H3乳酰化, 提高精氨酸酶1 (arginase 1, Arg-1) 表达, 下调离子钙接头蛋白1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba-1) 表达, 促进小胶质细胞向抗炎表型极化, 改善AD小鼠学习和记忆能力^[9]。然而, 其具体机制仍不明确。鉴于此, 本文全面综述乳酸代谢及乳酰化在CNSDs中的作用, 以及运动调控乳酸代谢及乳酰化改善CNSDs的潜在作用机制, 为运动裨益脑健康提供理论依据。

1 乳酸代谢及乳酰化

1.1 乳酸代谢

乳酸于1780年首次被发现, 属于羧基羧酸类, 其分子式为 $C_3H_6O_3$ 。乳酸在哺乳动物中存在两种常见的立体异构体形式: L-乳酸和D-乳酸。L-乳酸是无氧糖酵解过程中的主要产物之一, 普遍存在于各种细胞中, 具有调控乳酸代谢和信号转导等功能^[10]。相比之下, D-乳酸主要来源于肠道菌群的发酵代谢, 少部分由内源性代谢 (甲基乙二醛代谢) 和外源性摄入 (食物或富含丙二醇的药物) 产生, 仅占总乳酸含量的1%~5%, 但在某些病理状态下浓度可能显著升高^[11-12]。乳酸作为葡萄糖代谢的经典副产物, 其产生途径主要依赖于糖酵解 (图1)^[13-14]。在糖酵解过程中, 葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 从细胞外基质转运至细胞质, 在多个糖酵解酶的作用下转化为2个丙酮酸分子, 并伴随生成2个三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和2个烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)^[15]。有氧环境下, 健康细胞中丙酮酸被转

运至线粒体, 通过丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 转化为乙酰辅酶A (acetyl-coenzyme A, acetyl-CoA), acetyl-CoA随后进入三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TAC), 驱动氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS), 最终每分子葡萄糖大约可产生25个ATP^[15]。在缺氧条件下, OXPHOS被限制, 细胞质乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 催化丙酮酸还原为乳酸, 产生2个ATP和2个乳酸^[15-16]。然而, 在富氧环境下, 肿瘤细胞或某些增殖细胞更倾向于糖酵解途径将丙酮酸转化为乳酸以获取能量, 这种现象被称为瓦尔堡效应 (Warburg effect)^[17]。因此, 细胞内氧气含量、线粒体OXPHOS以及糖酵解途径可调控乳酸的产生。

根据“乳酸穿梭”假说, 乳酸可作为传递氧化和糖异生底物的关键信使, 在细胞、组织和器官之间动态转运, 并将信号传递给受体靶细胞^[18]。目前普遍认为大多数“乳酸穿梭”是由浓度梯度、pH梯度或氧化还原状态驱动的^[12]。值得注意的是, “乳酸穿梭”需要依赖单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporters, MCTs) 跨越细胞膜, 主要包括MCT1和MCT4^[19]。研究证实, 乳酸可在胞质溶胶-线粒体之间交换, 也可在骨骼肌与多种器官之间交换, 并伴随 H^+ 或 Na^+ 协同转运, 以维持细胞代谢和离子稳态^[20-21]。除此以外, 血液中过量的乳酸可被运输至肝脏和骨骼肌中, 再经糖异生合成为葡萄糖, 葡萄糖释放入血再被肌肉摄取, 这一过程被称为“乳酸循环”^[22]。在富氧条件下, 乳酸可通过“乳酸穿梭”机制将糖酵解和细胞有氧呼吸关联起来, 进而实现乳酸的代谢和利用^[23]。因此, 乳酸代谢具有能量供应、作为信号分子、储备糖异生前体物质以及代谢调节等功能。

1.2 乳酰化及其类型

乳酰化是指乳酸基团与蛋白质赖氨酸残基共价偶联, 从而调控基因表达、激酶活化和神经系统功能的一种新型蛋白质PTM类型^[24]。根据乳酰化发生过程的反应机制和调控方式不同, 可将其划分为酶促和非酶促乳酰化, 其中酶促乳酰化研究较为广泛^[25]。酶促乳酰化的生物发生主要分为以下4个步骤 (图1): a. 乳酸通过与辅酶A (coenzyme A, CoA) 结合, 生成乳酰辅酶A (lactyl-coenzyme A, Lactyl-CoA), 这是乳酰化的关键前体; b. 通过酰基转移酶“写入酶 (Writers)”催化, Lac-CoA将乳酸基团转移至赖氨酸残基上; c. “读取酶

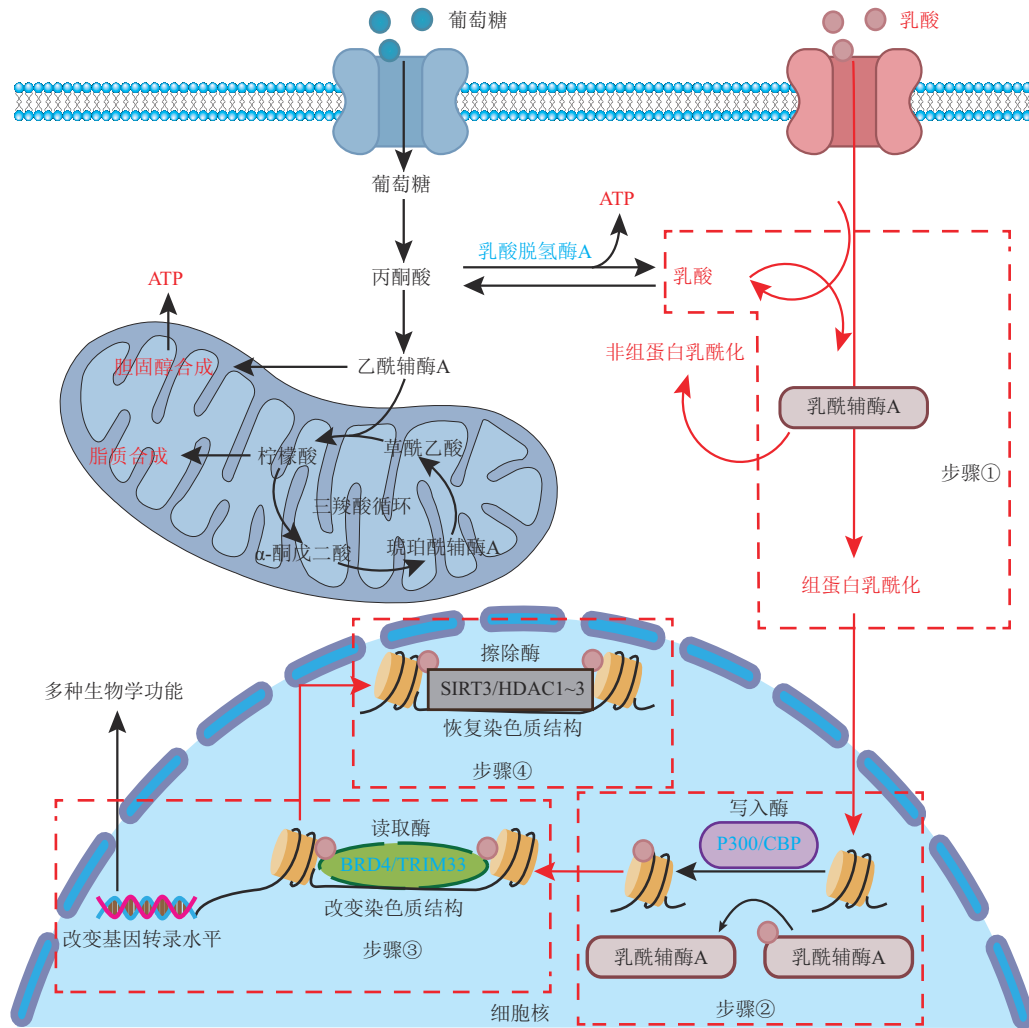


Fig. 1 Lactate production and lactylation process in cells

图1 细胞中的乳酸生成及乳酰化过程

ATP: 三磷酸腺苷; P300: E1A结合蛋白p300; CBP: CREB结合蛋白; BRD4: 溴结构域蛋白4; TRIM33: 三结构域家族33; SIRT3: 沉默信息调节因子3; HDAC1~3: 组蛋白去乙酰化酶1~3。

(Readers)”的特定分子可识别并结合乳酰化的赖氨酸残基, 熟练地激活或抑制特定的信号通路, 进而影响基因表达; d. 当这种修饰不再需要时, “擦除酶 (Erasers)” 移除乳酸基团, 结束乳酰化作用 [26]。目前已知的 Writers 有 P300 [27] 和 CBP [28], Erasers 有沉默信息调节因子 3 (sirtuin 3, SIRT3) 和组蛋白去乙酰化酶 1~3 (histone deacetylase 1~3, HDAC1~3) [29], Readers 研究有待探索, 但研究表明, 溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 和三结构域家族 33 (tripartite motif-containing 33, TRIM33) 可能识别和解读乳酰化信号 [30-31]。非酶促乳酰化是指不依赖酶的催

化, 通过化学反应将乳酸基团直接添加到赖氨酸残基上。通常, 这种修饰发生在特定的代谢或病理状态下, 如代谢紊乱、氧化应激、缺氧或癌细胞中的高糖酵解等 [32]。研究表明, 蛋白质乳酰化中的酰基来源于糖酵解中间体乳酰谷胱甘肽, 乳酰谷胱甘肽可直接将乳酸基团转移到赖氨酸残基上, 并且这种非酶促乳酰化受到乳酰谷胱甘肽含量的调控 [33]。

乳酰化类型通常分为组蛋白和非组蛋白乳酰化。组蛋白作为染色质的核心组分, 包括核心组蛋白 (H2A、H2B、H3 和 H4) 和连接组蛋白 (H1 和 H5) [34]。组蛋白 PTMs 是表观遗传机制中的重要方式, 可通过共价修饰将酰基连接到组蛋白的氨基酸

残基上, 改变核小体的分子结构, 从而调控基因转录和效应物招募^[35]。组蛋白乳酰化由 Zhang 等^[36]首先提出, 发现在 LPS 和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 刺激的小鼠骨髓来源巨噬细胞中乳酸水平显著升高, 诱导组蛋白乳酰化, 继而上调伤口愈合标志蛋白 Arg-1 表达, 促进巨噬细胞由 M1 型转化为 M2 型, 同时使用液相色谱-质谱鉴定出人乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞和小鼠巨噬细胞中存在 28 个组蛋白乳酰化位点, 主要包括 H2BK5、H3K18、H3K23、H4K5、H4K8 和 H4K12。研究证实, 2 型糖尿病认知功能障碍小鼠海马和高葡萄糖及棕榈酸处理的小胶质细胞中乳酸和 H4K12 水平显著上调, 导致 H4K12 位点组蛋白乳酰化增加, 继而靶向激活叉头框蛋白 O1 (forkhead box O1, FOXO1) /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号通路, 显著增加线粒体氧化应激水平, 损伤 2 型糖尿病小鼠认知功能^[37]。游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 处理的肝细胞中 LDHA、乳酸和 H3K18 水平显著提高, LDHA 可通过 H3K18 位点组蛋白乳酰化上调甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase like protein 3, METTL3) 表达, 继而通过 METTL3 介导的 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenine, m⁶A) 甲基化-YTH N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1 (YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1, YTHDF1) 依赖性机制增强硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 表达, 导致肝细胞中脂质过度积累, 促进非酒精性脂肪性肝病病理进展; 高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠肝脏中敲低 LDHA 表达可显著降低 METTL3 和 SCD1 蛋白水平, 减轻 NAFLD 小鼠肝脏损伤^[38]。此外, 组蛋白乳酰化还与肿瘤形成^[39]、胚胎发育^[40]、癫痫发作^[41]等多种病理生理过程密切相关。

除组蛋白发生乳酰化外, 非组蛋白也可发生乳酰化。非组蛋白乳酰化由 Gao 等^[42]在灰葡萄孢菌中首先报道, 通过抗赖氨酸乳酰化抗体检测发现灰葡萄孢菌中显示多个乳酰化蛋白条带, 表明存在非组蛋白乳酰化。此外, 通过全局赖氨酸-乳酸基序分析, 研究人员在 166 种蛋白质中鉴定出 273 个赖氨酸乳酰化位点, 并发现乳酰化蛋白主要分布在细胞核 (36%)、线粒体 (27%) 和细胞质 (25%) 中^[42]。研究证实, 高迁移率族蛋白 1 (high

mobility group protein B1, HMGB1) 是第一个被发现的乳酰化非组蛋白, 盲肠结扎穿刺诱导的脓毒症小鼠血清中乳酸、HMGB1 和外泌体 HMGB1 水平显著增加, 乳酸可通过 P300/CBP 依赖性机制介导 HMGB1 乳酰化, 促进脓毒症小鼠病理损伤^[43]。聚左乳酸 (poly-L-lactic acid, PLLA) 诱导人成纤维细胞中乳酸水平显著上调, 乳酸可通过 MCT1 穿越细胞膜进入成纤维细胞, 并上调赖氨酸乙酰转移酶 8 (lysine acetyltransferase 8, KAT8) 的表达, 从而促进潜在转化生长因子结合蛋白 1 (latent transforming growth factor beta binding protein 1, LTBP1) 在赖氨酸 752 位点发生乳酰化, 上调 I 型胶原蛋白 (collagen type I, Col I) 和 Col III 表达, 促进皮肤年轻化; 体内实验证实, 老年小鼠背部注射 PLLA 可显著上调真皮层 LTBP1 和 KAT8 表达, 增加 LTBP1 乳酰化水平, 促进皮肤再生^[44]。此外, 已有直接证据表明非组蛋白乳酰化在体内发生, 尤其是在原代人类组织标本中。通过对 6 例非小细胞肺癌患者新鲜临床标本进行质谱分析, 发现 806 种蛋白质中鉴定出 2 144 个非组蛋白乳酰化位点, 39.58% 的乳酰化蛋白位于细胞质中, 35.41% 的乳酰化蛋白位于细胞核中; 乳酸可诱导肺癌细胞中 K70 位点的载脂蛋白 C-II (apolipoprotein C-II, APOC2) 乳酰化, 从而促进 FFA 释放、肿瘤转移、免疫抵抗和 T 细胞积累^[45]。

2 乳酸代谢/乳酰化与中枢神经系统疾病

研究表明, 星形胶质细胞可从血液中获得葡萄糖并通过糖酵解途径将其转化为乳酸, 再通过 MCT 将乳酸转运至活跃的神经元中作为其主要的能量底物, 这一过程被称为“星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭”^[46], 提示乳酸在维持神经元代谢稳态过程中扮演重要角色。乳酰化作为一种新型蛋白质 PTM 类型, 在调控基因转录、信号转导、细胞代谢、炎症反应和免疫应答等生理病理机制中发挥重要作用^[47-48]。诸多研究证实, 乳酸代谢及乳酰化是 CNSDs 病理发生发展的重要机制 (图 2), 可能作为未来 CNSDs 防治的关键切入点。

2.1 阿尔茨海默病 (AD)

AD 是临床常见的 CNSDs, 其主要病理特征是异常折叠的 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 沉积形成细胞外淀粉样斑块、Tau 蛋白异常磷酸化引起神经纤维缠结、过度神经炎症以及神经元坏

死, 最终导致患者认知及记忆功能障碍^[49]。研究证实, 乳酸可加速A β 聚集, 加重认知功能障碍。淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)/早老蛋白1 (presenilin 1, PS1) 转基因AD小鼠海马中蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) -哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) -缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 通路显著激活, 继而增强促炎型星形胶质细胞糖酵解, 导致乳酸上调, 促进A β 斑块生长并损害突触可塑性, 加剧AD小鼠认知障碍; 在体外, A β ₁₋₄₂刺激的小胶质细胞条件培养基处理星形胶质细胞后, p-Akt、p-mTOR和HIF-1 α 表达上调, 激活Akt-mTOR-HIF-1 α 通路, 显著促进A1型星形胶质细胞糖酵解, 提高乳酸水平, 加速A β 聚集, 提示, 调节糖酵解产生的乳酸可能是治疗AD的新型策略^[50]。另有研究证实, 乳酰化可调节神经炎症和A β 斑块积累, 加重AD。APP/PS1转基因AD小鼠脑组织中NIMA相关蛋白激酶7 (never in mitosis gene a-related kinase 7, NEK7) 表达上调, 敲低NEK7表达可改善AD小鼠认知功能和学习记忆能力; 离体实验证实, A β ₁₋₄₂处理的BV-2细胞中H4K12乳酰化增强, 靶向上调NEK7表达, 继而上调消皮素D (gasdermin D, GSDMD)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶1 (cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)、白介素 (interleukin, IL) -1 β 和IL-18表达, 促进小胶质细胞焦亡, 而抑制NEK7表达可改善A β 诱导的细胞损伤^[51]。香烟烟雾 (cigarette smoke, CS) 暴露的APP/PS1转基因AD小鼠海马中乳酸水平升高, 诱导H4K12乳酰化, 靶向激活NLRP3炎症小体, 上调p-mTOR、p62、Iba-1和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达, 减少微管相关蛋白轻链3-II (microtubule-associated protein light chain 3-II, LC3-II) 表达, 抑制mTOR介导的自噬, 导致小胶质细胞M1型极化, 加剧AD小鼠空间学习障碍; 细胞实验表明, CS提取物可显著增强A β 刺激的BV-2小胶质细胞中H4K12乳酰化, 激活NLRP3炎症小体, 抑制小胶质细胞自噬和异常活化, 加重细胞损伤^[52]。此外, 乳酰化可调节铁蛋白自噬和铁死亡, 参与AD病变。突变型Tau过表达可显著降低APP/PS1转基因AD小鼠大脑中Tau K677位点乳酰化, 抑制p38 MAPK信号通路激活, 降低核受体共激活因子4

(nuclear receptor co-activator 4, NCOA4)、自噬相关基因5 (autophagy related gene 5, ATG5)、长链酰基辅酶A合成酶4 (long-chain acyl-coenzyme A synthase 4, ACSL4)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 表达, 上调铁蛋白重链1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)、p62、核转录因子红素2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 表达, 抑制铁蛋白自噬、铁死亡和氧化应激, 改善AD小鼠认知障碍; 离体实验证实, 突变型Tau过表达可抑制A β ₁₋₄₂暴露的BV-2小胶质细胞中Tau K677位点乳酰化, 进而抑制铁蛋白自噬、铁死亡和氧化应激, 减轻神经细胞损伤^[53]。

综上所述, 乳酸可促进A β 斑块生长, 损害突触可塑性和认知功能。此外, 乳酰化可调节A β 斑块积累、Tau蛋白磷酸化、神经炎症、细胞焦亡和铁死亡, 参与AD病理发展。但现有研究多关注于乳酸代谢和乳酰化与单一代谢途径的关系, 关于乳酸代谢及乳酰化与脂质代谢、线粒体功能、氧化还原状态等其他代谢过程的交织作用探讨尚少。

2.2 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS), 即脑梗死, 是由于脑局部血流中断导致脑组织缺血缺氧, 引发神经功能缺损的CNSDs^[54]。其临床表现通常包括单侧肢体无力、言语不利及平衡障碍等症状, 已成为全球第二大死因和第三大致残原因^[55]。研究证实, 乳酸可抑制神经炎症, 改善脑缺血损伤。乳酸脑室注射可显著上调急性脑缺血/再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤小鼠HIF-1 α 表达, 抑制单核细胞趋化因子7 (C-C motif chemokine ligand 7, CCL7)/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活, 继而下调CD86、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-6和TNF- α 表达, 增加Arg-1、CD206、几丁质酶3样蛋白3 (chitinase 3-like 3, Ym1)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和IL-10表达, 抑制神经炎症和细胞凋亡, 促进I/R损伤小鼠功能恢复; 细胞实验证实, 氧-葡萄糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 联合乳酸处理的BV2细胞中HIF-1 α 表达显著上调, 抑制CCL7/NF- κ B信号通路激活, 从而抑制神经炎症,

缓解 OGD 诱导的细胞损伤^[56]。另有研究证实, 乳酰化可调节神经炎症和内皮细胞凋亡, 参与 IS 发生发展。大脑中动脉闭塞再灌注 (middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R) 小鼠脑组织中 miR-125a-5p 表达上调, 靶向抑制 MEK1 抑制因子 (suppressor of MEK1, SMEK1) 表达, 继而上调乳酸水平并促进 H3K9 位点乳酰化, 上调 LDHA、HIF-1 α 、IL-1 β 和 iNOS 表达, 从而提高神经炎症, 加剧缺血性脑损伤; 氧-葡萄糖剥夺/再氧合 (oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 处理的 BV-2 小胶质细胞中 miR-125a-5p 表达显著上调, 靶向抑制 SMEK1 表达, 继而抑制丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 3 (pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 3, PDK3) -PDH 信号通路激活, 促进组蛋白乳酰化, 提高 LDHA 和 HIF-1 α 表达, 促进神经炎症并加重神经细胞损伤^[57]。补阳还五汤治疗可显著降低暂时性 MCAO 大鼠脑梗死、神经损伤和血脑屏障通透性, 发挥神经保护作用; 离体实验证实, MCAO 大鼠腹主动脉提取的含药物血清可显著降低 OGD/R 大鼠脑微血管内皮细胞中乳酸产生, 下调 H3K18 乳酰化水平, 继而提高凋亡诱导因子 1 (apoptosis-inducing factor 1, AIFM1) 转录, 抑制凋亡酶激活因子 1 (apoptosis protease activating factor-1, APAF-1) 表达, 上调 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达, 并下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和 Caspase-3 表达, 抑制糖酵解途径激活及内皮细胞凋亡, 减缓 IS 进展^[58]。此外, 乳酰化可促进神经元铁死亡, 加重 IS 脑损伤。OGD 处理的小鼠海马神经元中乳酸生成显著增加, 促进 NCOA4 在 K450 位点的乳酰化, 继而增强 NCOA4 表达, 导致 Fe²⁺ 浓度和 MDA 水平增加, 显著降低谷胱甘肽、FTH1 和 GPX4 表达, 促使铁蛋白自噬并诱导神经元铁死亡, 加剧神经元损伤; 而敲低 NCOA4 表达可显著抑制 MCAO 小鼠大脑中 NCOA4 乳酰化, 减少脑梗死面积并降低神经损伤, 缓解缺血性脑损伤, 提示 NCOA4 可作为 IS 的关键治疗靶点^[59]。

综上所述, 乳酸可抑制神经炎症, 改善 IS。此外, 乳酰化可调节神经炎症、内皮细胞凋亡和神经元铁死亡, 参与 IS 发生发展。然而, 目前研究大多集中在短期 IS 模型, 缺乏对乳酸代谢及乳酰化在慢性缺血或长期后遗症中的作用机制研究, 后续

需进一步探讨。

2.3 脊髓损伤 (SCI)

SCI 是指脊髓受到外部或内部损害, 导致运动、感觉和自主神经损伤的 CNSDs^[60]。其病理过程可分为两个阶段: 原发性损伤是由于外部机械性损伤导致的神经轴突断裂、髓鞘脱失及血管损伤; 继发性损伤是由多种病理生理机制引起的持续性 SCI^[61]。研究证实, 乳酸可促进星形胶质细胞向 A2 型分化, 缓解神经损伤。乳酸腹腔注射可显著升高 SCI 大鼠脊髓 MCT1 和 S100 钙结合蛋白 A10 (S100 calcium-binding protein A10, S100A10) 表达, 降低补体 C3 蛋白表达, 促进星形胶质细胞向抗炎性 A2 型分化, 改善神经损伤; 乳酸联合 OGD/R 处理可显著上调大鼠脊髓星形胶质细胞 MCT1 表达, 促进乳酸向星形胶质细胞胞内转运, 增加胞内乳酸含量, 继而降低 NF- κ B 表达, 提高信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化, 促进星形胶质细胞向 A2 型分化, 减缓细胞损伤, 提示乳酸可能通过 NF- κ B/STAT3 通路减轻神经损伤^[62]。另有研究证实, 乳酰化可促进轴突再生, 改善脊髓神经损伤。SCI 小鼠脊髓小胶质细胞中乳酸水平增加, 促进 H4K12 乳酰化, 显著上调分泌磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1) 信号通路相关蛋白 SPP1、CD44、整合素 α V (integrin α V, ITGAV) 和 ITGB1 表达, 抑制神经炎症, 增强 SCI 小鼠后肢神经传导功能重塑和轴突再生, 缓解 SCI 病理损伤; 细胞实验证实, SPP1 可显著提高 OGD/R 诱导的体外模型中 ATP 生成和神经元存活率, 增强神经元成熟和轴突线粒体能量代谢, 缓解神经元损伤^[63]。SCI 小鼠受损脊髓和小胶质细胞中乳酸水平显著升高, 增强 H4K12 乳酰化, 显著提高程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 转录, 促进小胶质细胞增殖、轴突再生和运动功能恢复; 外源性乳酸刺激可显著上调小胶质细胞乳酸水平, 诱导 H4K12 乳酰化并提高 PD-1 表达, 促进小胶质细胞增殖、瘢痕形成、轴突再生和运动功能恢复, 提示 PD-1 可作为 SCI 治疗的潜在靶点^[64]。此外, 乳酰化可调节神经炎症, 减轻神经功能障碍。乳酸给药可显著增加 IFN- γ 和 LPS 诱导的 BV2 细胞乳酸水平并增强乳酰化, 显著降低 IL-1 β 、iNOS 和 TNF- α 表达, 上调 Arg-1、CD206 和 IL-10 表达, 促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型极化, 抑

制神经炎症,减轻小胶质细胞损伤;动物实验表明,运动可显著升高SCI小鼠血清和脊髓中乳酸水平,抑制脊髓组织中IL-1 β 、iNOS和TNF- α 表达,增加TUNEL阳性细胞比例,提高SCI小鼠运动功能恢复^[65]。

综上所述,乳酸可促进星形胶质细胞由A1型向A2型分化,缓解神经损伤。此外,乳酰化可通过调节神经炎症、轴突再生、线粒体功能和小胶质细胞增殖,减轻神经功能障碍。尽管乳酸代谢及乳酰化在SCI治疗中展现出一定潜力,但长期使用乳酸是否会引起乳酸酸中毒或其他代谢相关问题未得到充分探讨。

2.4 胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是中枢神经系统恶性程度极高的IV级胶质瘤,主要来源于神经胶质细胞,具有侵袭性强、易复发、预后差的特点^[66]。临床症状通常包括头痛、癫痫发作、局部神经功能缺失、语言及认知障碍等^[67]。研究证实,乳酸可促进小胶质细胞M2极化,促进肿瘤细胞增殖和迁移。乳酸暴露可显著提高小胶质细胞中MCT1表达,上调胰岛素样生长因子结合蛋白6(insulin-like growth factor binding protein 6, IGFBP6)表达并激活其介导的SHH(sonic hedgehog)信号通路,增加PGC-1 α 、线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)、细胞色素C氧化酶亚基IV(cytochrome c oxidase subunit IV, COX IV)和细胞色素B(cytochrome B, CYTB)表达,提高Arg-1、CD206、TGF- β 和IL-6表达,降低iNOS表达,促进小胶质细胞线粒体生物合成和OXPHOS,诱导小胶质细胞M2极化;另外,乳酸可显著上调GBM细胞中IGFBP6表达,激活SHH信号通路,促进GBM细胞增殖和迁移;动物实验证实,乳酸处理可上调GBM斑马鱼脑组织中IGFBP6表达,促进小胶质细胞M2型极化,促进肿瘤生长和扩散^[68]。另有研究证实,乳酰化可促进GBM细胞迁移和增殖,加速GBM进展。GBM细胞中乳酸水平上调,促进细胞核原癌基因Myc(cellular Myc oncogene, c-Myc)乳酰化,增强GBM细胞迁移和侵袭,促进肿瘤生长;地塞米松(dexametomidine, Dex)处理的GBM细胞中葡萄

糖消耗能力和细胞外酸化率显著降低,并增加GBM细胞呼吸和ATP产生,下调GLUT1和HK蛋白表达,下调乳酸水平并降低c-Myc乳酰化,减少c-Myc表达,抑制GBM细胞迁移和侵袭,提示Dex可能成为治疗GBM的新型药物^[69]。GBM干细胞中LDHA和乳酸水平上调,促进组蛋白乳酰化,上调CD47和STAT3表达,抑制IFN- γ 和IFN- α 表达,并激活糖酵解途径,促进肿瘤细胞增殖,而下调乳酸或LDHA表达则能抑制肿瘤细胞生长;GBM干细胞中敲低染色框同源物3(chromobox homolog 3, CBX3)并与小胶质细胞共培养时,GBM干细胞中乳酸显著下调,抑制组蛋白乳酰化,降低CD47和STAT3表达,同时提高IFN- γ 和IFN- α 表达,进而促进小胶质细胞对GBM干细胞的吞噬作用,抑制肿瘤细胞增殖;动物实验表明,CBX3敲低可显著提高GBM小鼠小胶质细胞中主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex class II, MHC II)表达,增强小胶质细胞的吞噬作用,并延长小鼠生存寿命^[70]。此外,乳酰化可增强肿瘤细胞耐药性,促进肿瘤生长。乙醛脱氢酶家族1成员A3(aldehyde dehydrogenase 1 family member A3, ALDH1A3)过表达可显著促进GBM干细胞中丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的四聚化和糖酵解代谢,导致乳酸积累增加,并促进X射线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross-complementing gene 1, XRCC1)K247位点乳酰化,继而增强XRCC1与输入蛋白 α (importin α)的亲和力,促进XRCC1转运至细胞核,提高DNA修复功能和肿瘤细胞耐药性;同时,D34-919可有效抑制ALDH1A3与PKM2相互作用,阻止ALDH1A3介导的PKM2四聚化,降低乳酸积累和PKM2活性,进而减少放化疗抗性和耐药性;在体内,D34-919可显著抑制免疫缺陷小鼠肿瘤生长,显著增强化疗和放疗的敏感性^[71]。

综上所述,乳酸可促进小胶质细胞M2极化,推动肿瘤细胞生长和扩散。此外,乳酰化通过增强肿瘤细胞的迁移、增殖、免疫逃逸及耐药性,加速GBM进展。目前,关于不同亚型或分化状态的GBM细胞与乳酸代谢及乳酰化的相关研究尚不充分,未来应进一步探讨乳酸代谢及乳酰化在肿瘤细胞异质性中的作用机制。

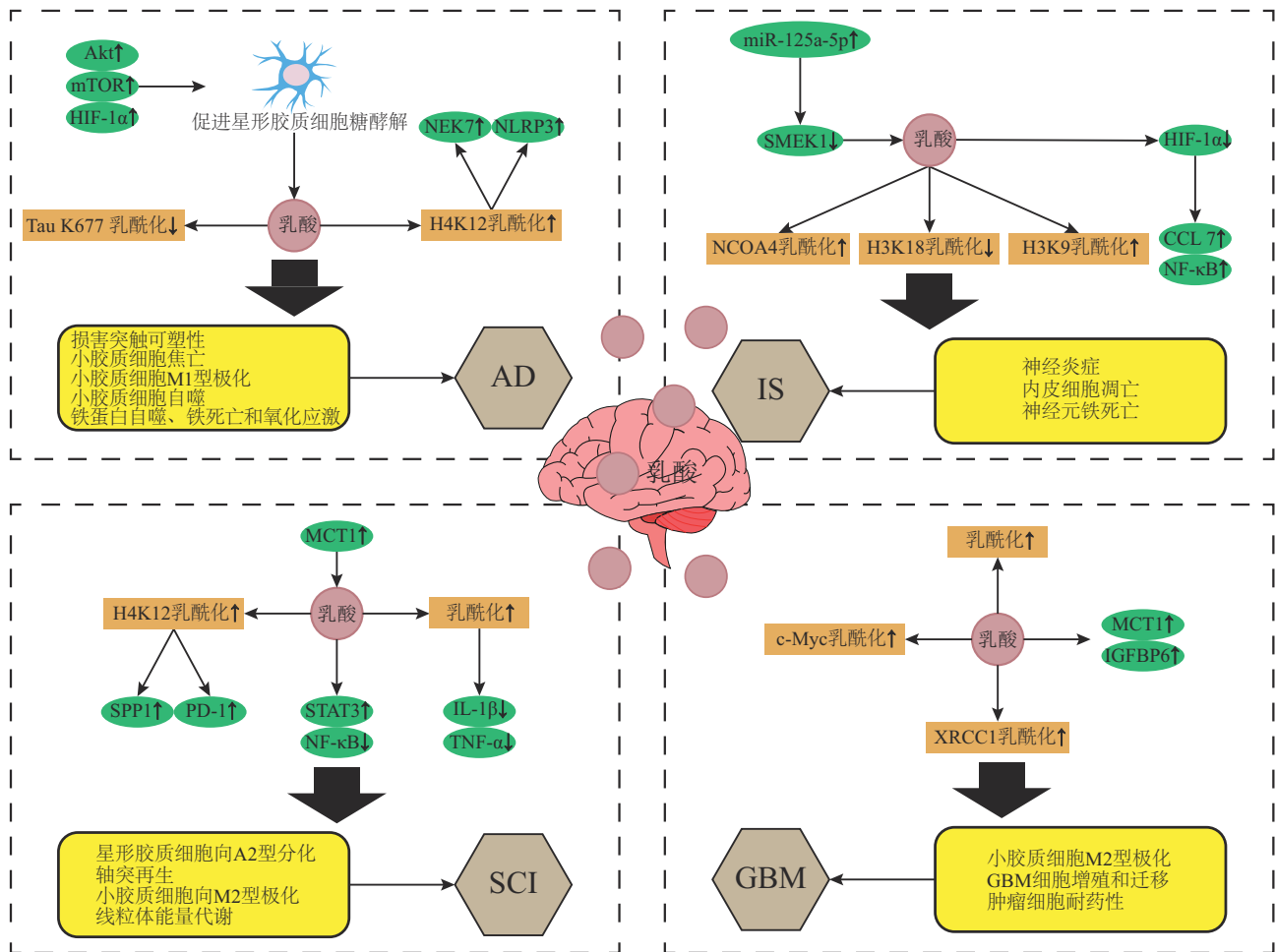


Fig. 2 Roles of lactate metabolism and lacylation in central nervous system diseases

图2 乳酸代谢及乙酰化在中枢神经系统疾病中的作用

AD: 阿尔茨海默病; Akt: 蛋白激酶B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; HIF-1α: 缺氧诱导因子1α; NEK7: NIMA相关蛋白激酶7; NLRP3: NOD样受体蛋白3; miRNA: 微小RNA; SMEK1: MEK1抑制因子; CCL7: 单核细胞趋化因子7; NF-κB: 核因子κB; NCOA4: 核受体共激活因子4; IS: 缺血性脑卒中; MCT1: 单羧酸转运蛋白1; SPP1: 分泌磷蛋白1; PD-1: 程序性死亡受体1; STAT3: 信号转导及转录激活蛋白3; IL-1β: 白介素-1β; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; SCI: 脊髓损伤; c-Myc: 细胞核原癌基因Myc; XRCC1: X射线修复交叉互补基因1; IGFBP6: 胰岛素样生长因子结合蛋白6; GBM: 胶质母细胞瘤。

3 运动调控乳酸代谢/乙酰化改善中枢神经系统疾病的潜在作用机制

“乳酸穿梭”理论打破“乳酸是代谢废物”的错误观点，提出乳酸不仅是细胞代谢的中间产物，还能作为重要的能量来源和信号分子，在不同组织和细胞间进行能量传递和代谢调节^[72]。但在正常生理状态下，乳酸在大脑和血液循环之间的浓度梯度较小，加上血脑屏障结构的限制，乳酸较少从外周系统进入大脑^[73]。运动作为一种非药物干预手段，可促使大脑从葡萄糖切换到乳酸作为能量底物，同时激活乳酸代谢途径并促进乙酰化发生，支

持神经功能和代谢需求的调节^[74-75]。运动调控乳酸代谢及乙酰化改善CNSDs的作用是确切的（图3），但其分子机制仍需进一步阐明。

3.1 抑制神经炎症

神经炎症是CNSDs的重要危险因素，既可在急性损伤或感染时发挥保护性作用，也可在慢性或过度情况下引发神经损伤，最终导致神经功能丧失^[76]。在脑组织的微环境中，乳酸可通过调节不同细胞因子和信号通路，展现出促炎或抗炎双重特性^[77]。研究证实，8周中等强度有氧运动可显著提高氯化铝（AlCl₃）/D-半乳糖（D-gal）诱导的AD小鼠脑组织中总乙酰化水平及组蛋白H3乙酰化水

平, 上调 Arg-1 表达, 下调 Iba-1 表达, 促进小胶质细胞由促炎/破坏表型向抗炎/修复表型转变, 显著缓解 AD 小鼠海马和前额叶皮层区域神经退行性病变和神经元丢失, 改善学习和记忆能力; 乳酸腹腔注射可显著上调 AD 小鼠小胶质细胞中组蛋白 H3 乳酰化水平, 显著提高 Arg-1 表达, 增加修复型小胶质细胞数量并抑制神经炎症, 改善 AD 小鼠认知功能障碍; 离体实验进一步证实, $A\beta_{1-42}$ 或 LPS 刺激的 BV2 细胞中加入乳酸后, P300 介导的组蛋白 H3 乳酰化水平显著提高, 继而降低 IL-1 β 表达, 增加 Arg-1 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达, 促进小胶质细胞向抗炎表型转变, 抑制神经炎症^[9]。在 IFN- γ 和 LPS 处理的 BV2 细胞中添加乳酸后, BV2 细胞乳酰化增强, 显著抑制 IL-1 β 、iNOS 和 TNF- α 表达, 上调 Arg-1、CD206 和 IL-10 mRNA 表达, 促进小胶质细胞向 M2 型极化, 显著抑制 SCI 小鼠神经炎症, 减轻小胶质细胞炎症损伤; 体内实验进一步证实, 有氧运动可显著上调血清和脊髓组织中乳酸水平, 抑制脊髓 IL-1 β 、iNOS 和 TNF- α 表达, 显著增加 TUNEL 阳性细胞比例, 缓解 SCI 小鼠神经损伤, 提示运动可能通过促进小胶质细胞乳酰化诱导小胶质细胞 M2 极化, 抑制神经炎症^[65]。综上所述, 运动可通过调控乳酸代谢和乳酰化重塑脑内炎症状态, 但乳酸如何在不同病理环境下决定促炎或抗炎作用仍需进一步探索。此外, 运动通过乳酸代谢及乳酰化对小胶质细胞极化的影响是否与其他代谢物 (如酮体、短链脂肪酸、丙酮酸) 存在协同或拮抗作用, 目前尚不明确。

3.2 增强突触可塑性

突触可塑性作为神经系统适应环境、学习和记忆的重要机制, 是指突触在不同活动模式下结构和功能发生动态调节的能力^[78]。乳酸作为神经元重要的能量底物和信号分子, 可通过乳酸代谢及乳酰化调节突触可塑性, 促进神经元之间信号传递^[79]。研究证实, 14 d 连续有氧运动可显著上调慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 小鼠大脑内侧前额叶皮层中乳酸和 LDHA/B 水平, 继而促进突触小体相关蛋白 91 (synaptosome associated protein 91, SNAP91) 乳酰化, 提高 SNAP25、钙调蛋白 (calmodulin, CALM) 和突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD95) 表达, 恢复内侧前额叶皮层突触结构并增强神经元活动, 显著提高 CRS 小鼠抗压能力, 减轻焦虑行为; 与此

同时, 乳酸静脉注射可显著缓解 CRS 小鼠焦虑行为, 而抑制乳酸生成或 SNAP91 乳酰化可显著下调 SNAP25、CALM 和 PSD95 表达, 降低突触前囊泡密度, 增强突触后致密区损伤和突触传递异常, 显著减弱运动抗焦虑的作用, 提示乳酸代谢和乳酰化在运动抗焦虑过程中发挥关键作用^[80]。6 周高强度间歇训练可显著增加野生型小鼠海马中 OXPHOS 相关蛋白 NDUFS8 和琥珀酸脱氢酶 B (succinate dehydrogenase B, SDHB) 表达以及 ATP 水平, 上调线粒体生物生成相关蛋白 PGC-1 α 和 TFAM 表达, 升高线粒体融合相关蛋白视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy1, OPA1) 和融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 表达, 提高突触可塑性相关蛋白脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和 PSD95 表达, 并增加细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 2, ERK1/2) 磷酸化水平, 而敲低 G 蛋白偶联受体 81 (G protein-coupled receptor 81, GPR81) 显著抑制小鼠海马线粒体生物合成、线粒体融合及突触可塑性; 体外实验证实, L-乳酸或 GPR81 激动剂可促进神经母细胞瘤细胞中线粒体生物合成、线粒体融合、ATP 水平、OXPHOS 和突触可塑性, 提示高强度间歇运动可通过乳酸/GPR81 途径调控线粒体功能, 并增强突触可塑性^[81]。30 d 自愿运动可显著上调野生型小鼠血液和海马乳酸水平, 提高海马 BDNF 表达, 增加突触可塑性相关标志物活性调节细胞骨架蛋白 (activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc) 和锌指转录因子 268 (zinc finger transcription factor 268, ZIF268) 表达, 增强突触可塑性, 提高小鼠学习和记忆能力, 而 MCT1/2 抑制剂会逆转乳酸介导的海马 BDNF 表达升高, 强调乳酸跨越血脑屏障的重要性^[82]。综上所述, 连续有氧运动和高强度间歇训练均可通过调控乳酸代谢及乳酰化, 增强突触可塑性。然而, 目前研究主要关注乳酸通过 SNAP91、GPR81 信号途径及 BDNF 调控突触结构及神经可塑性, 运动介导乳酸代谢及乳酰化是否还可通过其他信号通路或运动因子 (如 NF- κ B、mTOR、HIF-1 α 或 VEGF 等) 影响突触可塑性, 仍需进一步探讨。

3.3 促进神经发生

神经发生是指侧脑室旁区 (subgranular zone, SVZ) 和海马齿状回旁区 (subventricular zone, SGZ) 的神经干细胞或神经前体细胞持续增殖和分化, 最终产生成熟的功能性神经元的过程^[83]。乳

酸作为运动诱导神经发生的重要介质, 可通过其独特的代谢作用增强记忆认知及维持神经功能^[84]。研究证实, 7周高强度间歇训练或皮下注射外源性乳酸可显著上调野生型小鼠血乳酸水平, 提高大脑SVZ区神经母细胞标志物双皮质素(doublecortin, DCX)和细胞增殖指数Ki-67表达, 从而增加神经干细胞和神经母细胞的增殖活力, 诱导新生神经元的分化与成熟, 促进神经发生, 而羟基羧酸受体1(hydroxycarboxylic acid receptor 1, HCAR1)敲除小鼠大脑SVZ区DCX和Ki-67表达低于对照组小鼠, 提示运动或乳酸诱导的SVZ区神经发生过程依赖于HCAR1的激活; 同时, 运动或外源性乳酸注射可显著激活野生型小鼠或HCAR1敲除小鼠大脑SGZ区神经发生, 表明SGZ区神经发生不依赖于HCAR1调控, 且运动或外源性乳酸促进神经发生的作用具有区域特异性; 细胞实验表明, 乳酸或HCAR1激动剂刺激的蛛网膜下间质成纤维细胞中Akt/PKB磷酸化水平显著增加, 促进SVZ区神经发生, 提示高强度间歇训练产生的乳酸可能与HCAR1相互作用, 激活Akt/PKB信号通路, 从而促进SVZ区神经发生^[85]。7周有氧运动或14 d乳酸腹腔注射可显著增强野生型小鼠血乳酸水平, 显著提高脑组织中PGC-1相关共激活因子(PGC-1-related coactivator, PRC)和VEGF-A表达, 增加线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)拷贝数, 抑制TNF- α 表达, 继而显著抑制神经炎症, 促进小鼠脑血管生成和神经发生^[86]。综上所述, 运动可通过调控乳酸代谢途径, 有效促进神经发生。然而, 不同类型运动(如耐力运动、抗阻训练、多种运动模式联合干预)对不同脑区神经发生的影响可能存在差异, 未来需进一步明确不同运动模式介导乳酸促进神经发生的具体调控机制。

3.4 促进脑血管生成

血管生成是指现有血管系统通过细胞-分子协同调控, 促使内皮细胞增殖、迁移和管腔化, 以构建高度分支且功能特异的微血管网络^[87]。乳酸作为脑血管生成的关键调节因子, 可通过调控细胞内信号转导促进新生血管形成和神经血管单元重塑, 维持和增强认知功能^[88]。研究证实, 7周高强度间歇训练或外源性乳酸注射可显著野生型小鼠血乳酸浓度, 提高海马VEGF-A表达, 增加小鼠海马、感觉运动皮层和SGZ区毛细血管密度, 促进大海马血管生成, 而在HCAR1敲除小鼠海马中未见毛细血管密度增加, 提示HCAR1是乳酸促进

脑血管生成的关键介质; 乳酸或HCAR1选择性激动剂可显著提高野生型小鼠海马切片中ERK1/2和Akt磷酸化水平, 而HCAR1敲除小鼠海马切片未观察到此效应, 表明HCAR1可能通过ERK1/2和Akt信号通路促进海马血管生成^[89]。7周高强度间歇训练或低剂量乳酸注射均可显著提高老龄小鼠血乳酸水平, 上调海马VEGF、SIRT1和Akt表达, 并提高BDNF、PGC-1 α 和SDHA表达, 从而促进老龄小鼠海马血管生成, 提高线粒体功能, 但只有长期运动对老龄小鼠的认知功能具有显著改善作用, 而外源性乳酸注射的效果不明显, 提示乳酸改善认知功能的作用需要其他运动相关机制协同参与^[90]。8周有氧运动可显著上调老年小鼠血乳酸水平, 降低大脑TNF- α 表达, 上调脑内柠檬酸合酶及脑核内PGC-1 α 表达, 升高大脑细胞质中mTOR表达和磷酸化水平, 增加大脑mtDNA水平, 提高海马VEGF-A表达, 显著激活老年小鼠大脑线粒体生物生成并增强血管生成, 促进老年小鼠神经健康^[91]。综上所述, 运动可通过调控乳酸代谢促进脑血管生成, 发挥神经保护效应。然而, 运动通过乳酸代谢介导的血管生成具有特定的时间依赖性, 并且运动在不同年龄阶段及疾病状态下发挥的生理作用尚未明确, 亟待深入探究。

3.5 改善海马线粒体功能

线粒体是存在于真核细胞内的特殊双层膜细胞器, 通常被称为细胞的“能量工厂”, 是细胞通过OXPHOS合成ATP的主要场所^[92]。其可为神经元提供维持膜电位、突触传递及轴突运输所必需的能量, 并参与胞内Ca²⁺稳态调控、兴奋性信号转导和突触可塑性等关键生理过程^[93]。乳酸作为维持脑功能的补充动态燃料, 可以剂量依赖性方式改善海马区线粒体功能, 提升神经元的能量代谢并缓解神经损伤^[94]。研究证实, 8周高强度间歇训练可显著提高2型糖尿病大鼠血清和海马中乳酸水平, 上调海马MCT2、SIRT1、FOXO3、LC3、PTEN诱导的假定激酶蛋白1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)和Parkin表达, 激活SIRT1-FOXO3-PINK1/Parkin信号通路, 显著促进2型糖尿病大鼠海马区线粒体自噬, 抑制海马A β 、Tau和MDA水平, 减少2型糖尿病大鼠记忆障碍风险^[95]。单次高强度力竭训练可显著上调野生型小鼠血液和海马乳酸水平, 提高海马区MCT1、MCT2、PGC-1 α 、BDNF表达及mtDNA拷贝数, 促进海马区线粒体生物发生, 显著提高小鼠认知能力; 腹腔注射乳酸

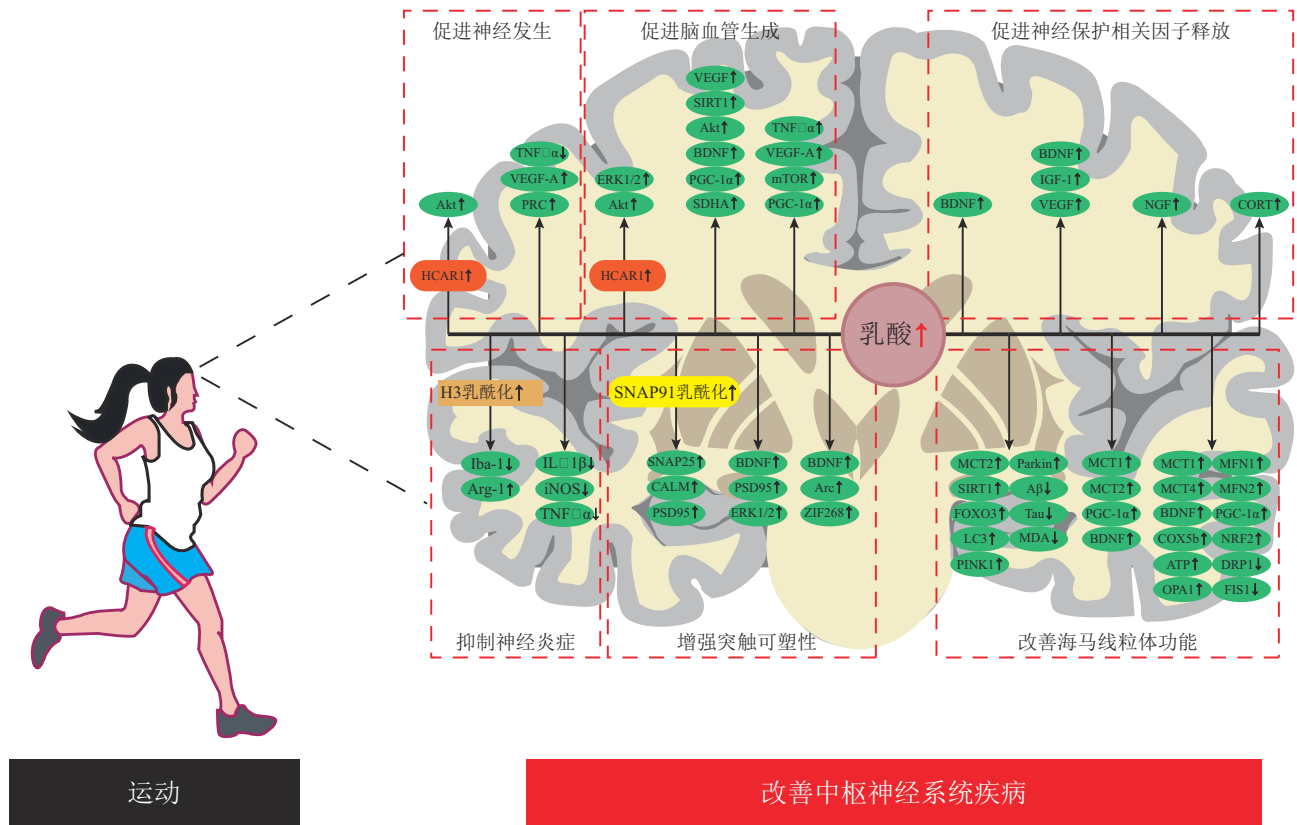


Fig. 3 Potential mechanisms by which exercise regulates lactate metabolism and lactylation to improve central nervous system diseases

图3 运动调控乳酸代谢及乳酰化改善中枢神经系统疾病的潜在机制

Arg-1: 精氨酸酶1; Iba-1: 离子钙接头蛋白1; IL-1β: 白介素-1β; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; SNAP91: 突触小体相关蛋白91; CALM: 钙调蛋白; PSD95: 突触后密度蛋白95; BDNF: 脑源性神经营养因子; ERK1/2: 细胞外信号调节激酶1/2; Arc: 活性调节细胞骨架蛋白; ZIF268: 锌指转录因子268; HCARI: 羧基酸受体1; Akt: 蛋白激酶B; PRC: PGC-1相关共激活因子; VEGF-A: 血管内皮生长因子A; SIRT1: 沉默信息调节因子1; PGC-1α: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α; SDHA: 琥珀酸脱氢酶A; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; MCTs: 单羧酸转运蛋白; FOXO3: 叉头框蛋白O3; LC3: 微管相关蛋白轻链3; PINK1: PTEN诱导的假定激酶蛋白1; Aβ: β淀粉样蛋白; MDA: 丙二醛; COX5b: 细胞色素c氧化酶亚基5B; ATP: 三磷酸腺苷; OPA1: 视神经萎缩蛋白1; MFN1: 融合蛋白1; NRF2: 核转录因子2相关因子2; DRP1: 动力蛋白相关蛋白1; FIS1: 线粒体分裂蛋白1; IGF-1: 胰岛素样生长因子1; NGF: 神经生长因子; CORT: 皮质酮。

可显著升高小鼠海马区细胞外乳酸浓度, 上调 MCT1、MCT2、PGC-1α、BDNF 表达及 mtDNA 拷贝数, 但在注射乳酸前给予乳酸转运抑制剂 UK5099 时, 上述效应被抑制, 提示乳酸可能通过上调海马 MCT 表达, 促进线粒体生物发生和 BDNF 表达 [96]。6 周高强度间歇训练可显著升高野生型小鼠血液和海马乳酸水平, 上调海马 MCT1、MCT4 和 BDNF 表达, 提高线粒体 OXPHOS 相关基因细胞色素 c 氧化酶亚基 5B (cytochrome c oxidase subunit 5B, COX5b) 表达及 ATP 水平, 显著增加 OPA1、MFN1、MFN2、PGC-1α 和 NRF2 表达, 抑制动力蛋白相关蛋白 1 (dynamamin-related protein 1, DRP1) 和线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission 1,

FIS1) 表达, 显著促进海马线粒体融合和生物发生, 抑制线粒体分裂, 上调 mtDNA 拷贝数, 改善海马线粒体功能; 细胞实验证实, 乳酸处理可显著上调原代海马细胞中 COX5b 表达及 ATP 水平, 提高 BDNF 表达, 显著增加 MFN1、MFN2、PGC-1α、TFAM 和 NRF2 表达, 提高 mtDNA 拷贝数, 抑制 DRP1 和 FIS1 表达, 促进线粒体融合和生物发生, 抑制线粒体分裂, 显著改善海马线粒体功能 [97]。综上所述, 运动可通过乳酸代谢改善海马线粒体功能, 降低认知功能障碍风险。然而, 运动所产生的乳酸是否存在“过量负荷”效应仍缺乏系统研究。例如, 过量乳酸可能诱发酸中毒、氧化应激或海马线粒体功能过载, 其潜在的负面影响尚未

得到充分验证。目前相关研究多聚焦于乳酸的促益作用，尚未探讨其可能存在的“U型”或“双向调节”效应。

3.6 促进神经保护相关因子释放

神经保护相关因子泛指一类在中枢神经系统内调控神经元稳态和功能重塑的生物活性物质，可在神经系统损伤修复及退行性疾病防治中发挥核心调节作用^[98]。乳酸作为神经信号转导的关键介质，可通过促进神经保护相关因子释放，协同缓解神经系统损伤并改善认知功能^[99]。研究证实，90 min 低速上坡运动显著升高野生型大鼠血液、脑皮层和海马中乳酸水平，并显著提高脑皮层和海马中BDNF表达，显著促进记忆和学习相关的脑区功能，并通过颈外静脉乳酸注射证实血液乳酸水平变化与脑内乳酸水平变化一致，提示血乳酸升高可能导致脑内乳酸水平升高^[100]。急性高强度间歇冲刺训练可显著提高年轻男性受试者血液乳酸水平，上调血液BDNF、胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 和VEGF表达，显著降低斯特鲁普测试和连线测试反应时间，改善年轻受试者认知功能，并发现血液乳酸水平与BDNF、IGF-1和VEGF表达呈正相关，BDNF水平与认知功能呈正相关^[101]。30 min 适度运动可显著上调MS患者血清乳酸水平，并提高血清神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 表达，减缓MS患者神经损伤^[102]。14 d中等强度跑台训练可显著提高MCAO/R大鼠血浆中乳酸水平，升高血浆皮质酮 (corticosterone, CORT) 水平，并上调海马突触素1 (synapsin 1) 和PSD95表达，显著降低MCAO/R大鼠神经功能评分并优化突触超微结构，明显减少脑梗死体积，显著缩短水迷宫实验逃避潜伏期，增加穿越平台次数，提升MCAO/R大鼠空间学习和记忆能力^[103]。综上所述，不同类型与强度的运动训练可通过乳酸代谢促进神经保护相关因子释放，协同介导神经系统功能恢复与认知功能提升。然而，当前研究多集中于乳酸浓度变化与神经保护相关因子表达的相关性研究，关于其因果机制、下游信号通路及乳酸感受机制尚缺乏深入探讨，尤其在脑区和细胞类型中的作用机制仍不明确。

4 总结与展望

乳酸作为中枢神经系统的重要能量底物和关键信号分子，可通过乳酸代谢及乳酰化在AD、IS、SCI和GBM等CNSDs中发挥核心作用。因此，靶

向调控乳酸代谢或乳酰化有望成为未来防治CNSDs的新兴策略。运动作为一种重要的非药物干预手段，在CNSDs的防治与康复中展现出卓越的潜力，可通过调控乳酸代谢及乳酰化，抑制神经炎症、增强突触可塑性、促进神经发生、促进脑血管生成、改善海马线粒体功能及促进神经保护相关因子释放，改善CNSDs。

乳酸虽可作为外周系统与大脑之间潜在的串扰媒介，但关于运动调控乳酸代谢及乳酰化在CNSDs中的可能作用机制仍存在诸多未解问题亟待进一步阐明。a. 目前，运动与乳酸相关研究主要聚焦于运动强度阈值及运动性疲劳^[104]，而针对不同运动形式及运动负荷对乳酸代谢及乳酰化的调控机制仍较有限。b. “运动乳酸剂量-反应”的量效关系对神经元、星形胶质细胞及小胶质细胞的功能调节报道较少，不同乳酸浓度及作用时间对CNSDs的影响机制仍有待探索。c. 运动对乳酸代谢及乳酰化的调控作用是否存在性别、年龄及疾病的差异，以及临床转化的可行性仍需进一步评估。未来这些问题的探索与完善可为运动裨益脑健康的相关研究提供崭新视角。

参 考 文 献

- [1] Huang Z, Liu Q, Guo Q, *et al.* Effects and mechanisms of Apelin in treating central nervous system diseases. *Neuroscience*, 2025, **566**: 177-189
- [2] Liu Z Y, Tang F, Yang J Z, *et al.* The role of beta2-microglobulin in central nervous system disease. *Cell Mol Neurobiol*, 2024, **44**(1): 46
- [3] Liu J, Wang T, Dong J, *et al.* The blood-brain barriers: novel nanocarriers for central nervous system diseases. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 146
- [4] 阮自豪, 林蓓蕾, 张振香, 等. 脑卒中患者心理弹性在复发恐惧与功能锻炼依从性间的中介效应. *军事护理*, 2025, **42**(2): 46-49
Ruan Z H, Lin B L, Zhang Z X, *et al.* *Mil Nurs*, 2025, **42**(2): 46-49
- [5] Liu S, Zhou S. Lactate: a new target for brain disorders. *Neuroscience*, 2024, **552**: 100-111
- [6] Yang H, Mo N, Tong L, *et al.* Microglia lactylation in relation to central nervous system diseases. *Neural Regen Res*, 2025, **20**(1): 29-40
- [7] Qin Q, Wang D, Qu Y, *et al.* Enhanced glycolysis-derived lactate promotes microglial activation in Parkinson's disease *via* histone lactylation. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, **11**(1): 3
- [8] 徐浩程, 张昕, 李楠, 等. 运动促进神经发生改善糖尿病脑病认知功能下降的机制. *中国运动医学杂志*, 2024, **43**(3): 220-225
Xu H C, Zhang X, Li N, *et al.* *Chin J Phys Med*, 2024, **43**(3): 220-225

- [9] 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
- [10] Manosalva C, Quiroga J, Hidalgo A I, *et al.* Role of lactate in inflammatory processes: friend or foe. *Front Immunol*, 2022, **12**: 808799
- [11] Hu L, Kong F, Yuan Q, *et al.* Changes of diamine oxidase and D-lactate in human breast and gynecologic cancers after chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*, 2025, **104**(6): e41442
- [12] Xin Q, Wang H, Li Q, *et al.* Lactylation: a passing fad or the future of posttranslational modification. *Inflammation*, 2022, **45**(4): 1419-1429
- [13] Chen J, Huang Z, Chen Y, *et al.* Lactate and lactylation in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, **10**(1): 38
- [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] Ma L N, Huang X B, Muyayalo K P, *et al.* Lactic acid: a novel signaling molecule in early pregnancy. *Front Immunol*, 2020, **11**: 279
- [16] Brooks G A. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol*, 2020, **35**: 101454
- [17] Zhang S, Wang Y, Sun B, *et al.* Regulation of glycolysis by SMAD5 in glioma cells: implications for tumor growth and apoptosis. *Neurochem Res*, 2025, **50**(2): 101
- [18] Chen X, Zhu X. Lactate: beyond a mere fuel in the epileptic brain. *Neuropharmacology*, 2025, **266**: 110273
- [19] Eid T, Lee T W, Patrylo P, *et al.* Astrocytes and glutamine synthetase in epileptogenesis. *J Neurosci Res*, 2019, **97**(11): 1345-1362
- [20] Leija R G, Arevalo J A, Xing D, *et al.* The mitochondrial lactate oxidation complex: endpoint for carbohydrate carbon disposal. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2025, **328**(1): E126-E136
- [21] Park S Y, Jung S R, Kim J Y, *et al.* Lactate promotes fatty acid oxidation by the tricarboxylic acid cycle and mitochondrial respiration in muscles of obese mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, **327**(3): C619-C633
- [22] Cori C F. The glucose-lactic acid cycle and gluconeogenesis. *Curr Top Cell Regul*, 1981, **18**: 377-387
- [23] Brooks G A. Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans*, 2002, **30**(2): 258-264
- [24] Song H, Zhang M, Guo C, *et al.* Implication of protein post translational modifications in gastric cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2025, **13**: 1523958
- [25] Zhao L, Qi H, Lü H, *et al.* Lactylation in health and disease: physiological or pathological. *Theranostics*, 2025, **15**(5): 1787-1821
- [26] Liao Z, Chen B, Yang T, *et al.* Lactylation modification in cardio-cerebral diseases: a state-of-the-art review. *Ageing Res Rev*, 2025, **104**: 102631
- [27] Zhang M, Kong X, Wu C, *et al.* The role of lactate and lactylation in ischemic cardiomyopathy: mechanisms and gene expression. *Exp Mol Pathol*, 2025, **141**: 104957
- [28] Ma C, Zhang W, Xing L. Differences in protein lactylation between pale, soft and exudative and red, firm and non-exudative pork. *Meat Sci*, 2025, **221**: 109736
- [29] Du R, Gao Y, Yan C, *et al.* Sirtuin 1/sirtuin 3 are robust lysine delactylases and sirtuin 1-mediated delactylation regulates glycolysis. *iScience*, 2024, **27**(10): 110911
- [30] Zhang F, Zhou J, Lu P, *et al.* Lactylation of histone by BRD4 regulates astrocyte polarization after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neuroinflammation*, 2024, **21**(1): 186
- [31] Nuñez R, Sidlowski P F W, Steen E A, *et al.* The TRIM33 bromodomain recognizes histone lysine lactylation. *ACS Chem Biol*, 2024, **19**(12): 2418-2428
- [32] Noels H, Jankowski V, Schunk S J, *et al.* Post-translational modifications in kidney diseases and associated cardiovascular risk. *Nat Rev Nephrol*, 2024, **20**(8): 495-512
- [33] Gaffney D O, Jennings E Q, Anderson C C, *et al.* Non-enzymatic lysine lactoylation of glycolytic enzymes. *Cell Chem Biol*, 2020, **27**(2): 206-213.e6
- [34] Ghate N B, Nadkarni K S, Barik G K, *et al.* Histone ubiquitination: role in genome integrity and chromatin organization. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2024, **1867**(3): 195044
- [35] Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister A J, *et al.* Histone post-translational modifications—cause and consequence of genome function. *Nat Rev Genet*, 2022, **23**(9): 563-580
- [36] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, **574**(7779): 575-580
- [37] Yang Y, Song L, Yu L, *et al.* H4K12 lactylation potentiates mitochondrial oxidative stress *via* the Foxo1 pathway in diabetes-induced cognitive impairment. *J Adv Res*, 2025: S2090-1232(25) 00118-3
- [38] Meng J, Yan C, Liu J. LDHA-mediated histone lactylation promotes the nonalcoholic fatty liver disease progression through targeting the METTL3/YTHDF1/SCD1 m6A axis. *Physiol Res*, 2024, **73**(6): 985-999
- [39] Xu Y, Meng W, Dai Y, *et al.* Anaerobic metabolism promotes breast cancer survival *via* histone-3 lysine-18 lactylation mediating PPAR δ axis. *Cell Death Discov*, 2025, **11**(1): 54
- [40] Zhang X, Liu Y, Wang N. Dynamic changes in histone lysine lactylation during meiosis prophase I in mouse spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, **122**(7): e2418693122
- [41] Kuang X, Chen S, Ye Q. The lactate metabolism and protein lactylation in epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2025, **18**: 1464169
- [42] Gao M, Zhang N, Liang W. Systematic analysis of lysine lactylation in the plant fungal pathogen *Botrytis cinerea*. *Front Microbiol*, 2020, **11**: 594743
- [43] Yang K, Fan M, Wang X, *et al.* Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(1): 133-146
- [44] Zou Y, Cao M, Tao L, *et al.* Lactate triggers KAT8-mediated LTBP1 lactylation at lysine 752 to promote skin rejuvenation by inducing collagen synthesis in fibroblasts. *Int J Biol Macromol*,

- 2024, **277**(Pt 3): 134482
- [45] Chen J, Zhao D, Wang Y, *et al.* Lactylated apolipoprotein C-II induces immunotherapy resistance by promoting extracellular lipolysis. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(38): e2406333
- [46] Pellerin L, Pellegrini G, Bittar P G, *et al.* Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle. *Dev Neurosci*, 1998, **20**(4/5): 291-299
- [47] Wan L, Zhang H, Liu J, *et al.* Lactylation and human disease. *Expert Rev Mol Med*, 2025, **27**: e10
- [48] Shu M, Lu D, Zhu Z, *et al.* Insight into the roles of lactylation in macrophages: functions and clinical implications. *Clin Sci (Lond)*, 2025, **139**(2): CS20242737
- [49] Browne D F, Smirnov D S, Coughlin D G, *et al.* Early Alzheimer's disease with frequent neuritic plaques harbors neocortical tau seeds distinct from primary age-related tauopathy. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 1851
- [50] Yang X, Chen YH, Liu L, *et al.* Regulation of glycolysis-derived L-lactate production in astrocytes rescues the memory deficits and A β burden in early Alzheimer's disease models. *Pharmacol Res*, 2024, **208**: 107357
- [51] Cheng J, Zhao H. NEK7 induces lactylation in Alzheimer's disease to promote pyroptosis in BV-2 cells. *Mol Brain*, 2024, **17**(1): 81
- [52] Wang H, Xia H, Bai J, *et al.* H4K12 lactylation-regulated NLRP3 is involved in cigarette smoke-accelerated Alzheimer-like pathology through mTOR-regulated autophagy and activation of microglia. *J Hazard Mater*, 2025, **488**: 137310
- [53] An X, He J, Xie P, *et al.* The effect of tau K677 lactylation on ferritinophagy and ferroptosis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 2024, **224**: 685-706
- [54] Meng Q, Mi Y, Xu L, *et al.* A quinolinyln analog of resveratrol improves neuronal damage after ischemic stroke by promoting Parkin-mediated mitophagy. *Chin J Nat Med*, 2025, **23**(2): 214-224
- [55] Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*, 2017, **120**(3): 439-448
- [56] Zhang Y, Zhang S, Yang L, *et al.* Lactate modulates microglial inflammatory responses through HIF-1 α -mediated CCL7 signaling after cerebral ischemia in mice. *Int Immunopharmacol*, 2025, **146**: 113801
- [57] Si W Y, Yang C L, Wei S L, *et al.* Therapeutic potential of microglial SMEK1 in regulating H3K9 lactylation in cerebral ischemia-reperfusion. *Commun Biol*, 2024, **7**(1): 1701
- [58] Song C, Fang X, Fang N, *et al.* Buyang Huanwu Decoction suppresses ischemic stroke by suppressing glycolysis and cell apoptosis in rat brain microvascular endothelial cells. *Brain Res Bull*, 2024, **215**: 111032
- [59] He X, Wang Z, Ge Q, *et al.* Lactylation of nuclear receptor coactivator 4 promotes ferritinophagy and glycolysis of neuronal cells after cerebral ischemic injury. *Neuroreport*, 2024, **35**(14): 895-903
- [60] Xie H, Zhang H, Zhou L, *et al.* Fecal microbiota transplantation promotes functional recovery in mice with spinal cord injury by modulating the spinal cord microenvironment. *J Transl Med*, 2025, **23**(1): 210
- [61] Anjum A, Yazid M D, Fauzi Daud M, *et al.* Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(20): 7533
- [62] 王志强, 吕俊桥, 邓晨, 等. 单羧酸转运蛋白1调节乳酸转运对大鼠脊髓损伤后星形胶质细胞分化的影响. *中华实验外科杂志*, 2024, **41**(9): 2060-2064
Wang Z Q, Lü J Q, Deng C, *et al.* *Chin J Exp Surg*, 2024, **41**(9): 2060-2064
- [63] Wang X, Zhou G, Xiong J, *et al.* H4K12 lactylation activated-Spp1 in reprogrammed microglia improves functional recovery after spinal cord injury. *CNS Neurosci Ther*, 2025, **31**(2): e70232
- [64] Hu X, Huang J, Li Z, *et al.* Lactate promotes microglial scar formation and facilitates locomotor function recovery by enhancing histone H4 lysine 12 lactylation after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*, 2024, **21**(1): 193
- [65] Zhang B, Li F, Shi Y, *et al.* Single-cell RNA sequencing integrated with bulk RNA sequencing analysis reveals the protective effects of lactate-mediated lactylation of microglia-related proteins on spinal cord injury. *CNS Neurosci Ther*, 2024, **30**(9): e70028
- [66] Rahman M A, Jalouli M, Yadab M K, *et al.* Progress in drug delivery systems based on nanoparticles for improved glioblastoma therapy: addressing challenges and investigating opportunities. *Cancers (Basel)*, 2025, **17**(4): 701
- [67] Kawauchi D, Ohno M, Honda-Kitahara M, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of glioblastoma patients with infratentorial recurrence. *BMC Neurol*, 2023, **23**(1): 9
- [68] Longhitano L, Vicario N, Forte S, *et al.* Lactate modulates microglia polarization via IGFBP6 expression and remodels tumor microenvironment in glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, **72**(1): 1-20
- [69] Zhu J, Zhang Y. Dexmedetomidine inhibits the migration, invasion, and glycolysis of glioblastoma cells by lactylation of c-myc. *Neurol Res*, 2024, **46**(12): 1105-1112
- [70] Wang S, Huang T, Wu Q, *et al.* Lactate reprograms glioblastoma immunity through CBX3-regulated histone lactylation. *J Clin Invest*, 2024, **134**(22): e176851
- [71] Li G, Wang D, Zhai Y, *et al.* Glycometabolic reprogramming-induced XRCC1 lactylation confers therapeutic resistance in ALDH1A3-overexpressing glioblastoma. *Cell Metab*, 2024, **36**(8): 1696-1710.e10
- [72] 漆正堂. 乳酸何去何从——运动抗肿瘤的作用及其特异性研究. *体育科学*, 2020, **40**(4): 50-58
Qi Z T. *China Sport Sci*, 2020, **40**(4): 50-58
- [73] 曹维, 邱俊强. 乳酸与运动: 是敌是友. *中国体育科技*, 2023, **59**(5): 69-78
Cao W, Qiu J Q. *China Sport Sci Technol*, 2023, **59**(5): 69-78
- [74] 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):

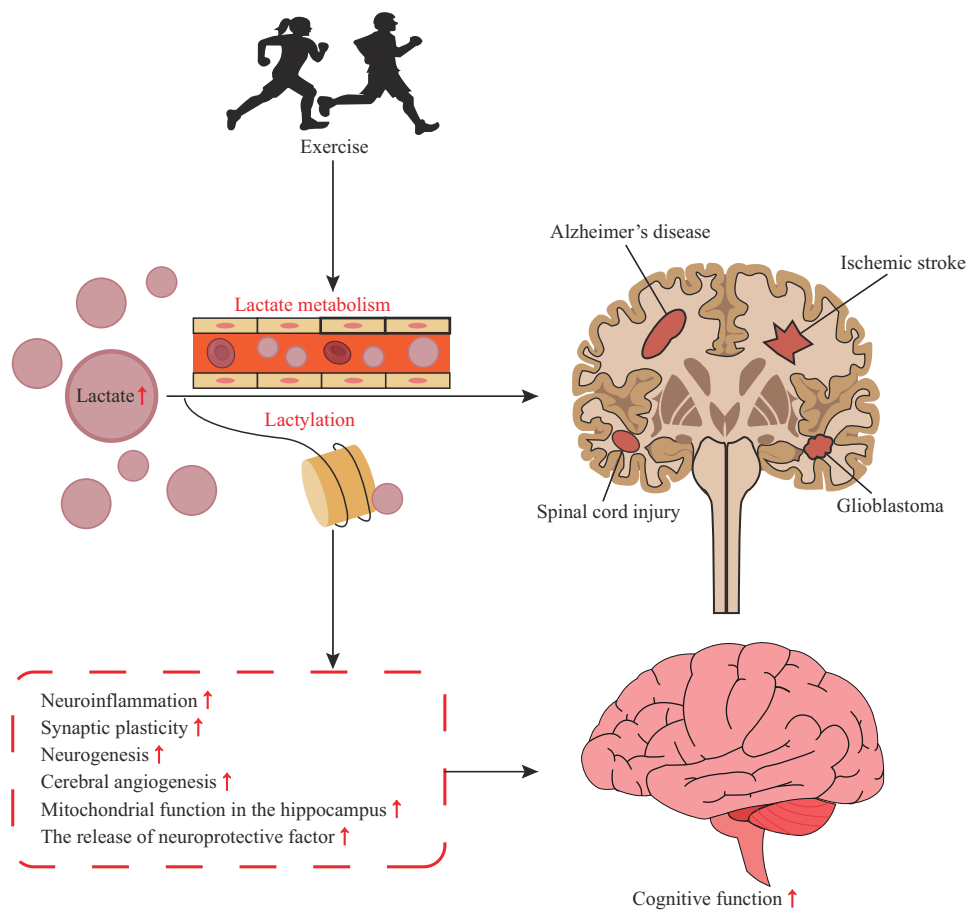
- 7717-7731
- [75] Gao C, Yang B, Li Y, *et al.* Monocarboxylate transporter-dependent mechanism is involved in the adaptability of the body to exercise-induced fatigue under high-altitude hypoxia environment. *Brain Res Bull*, 2023, **195**: 78-85
- [76] Obukhwo O M, Oreoluwa O A, Andrew U O, *et al.* Microglia-mediated neuroinflammation in traumatic brain injury: a review. *Mol Biol Rep*, 2024, **51**(1): 1073
- [77] 马静, 卜淑敏, 程洋. 运动产生的乳酸在神经系统中的作用及机制. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(2): 348-357
- Ma J, Bo S M, Cheng Y. *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(2): 348-357
- [78] Wang Y, Zhao J, Zhao L. L-lactate administration improved synaptic plasticity and cognition in early 3xTg-AD mice. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(4): 1486
- [79] Kim Y, Dube S E, Park C B. Brain energy homeostasis: the evolution of the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2025, **29**(1): 1-8
- [80] Yan L, Wang Y, Hu H, *et al.* Physical exercise mediates cortical synaptic protein lactylation to improve stress resilience. *Cell Metab*, 2024, **36**(9): 2104-2117.e4
- [81] 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 (Basel)*, 2023, **12**(12): 2087
- [82] 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
- [83] Dittmann N L, Chen L, Voronova A. Regulation of neural stem cells by innervating neurons. *J Neurochem*, 2025, **169**(1): e16287
- [84] He P, Zhang B, Jiang W, *et al.* PKM2 is a key factor to regulate neurogenesis and cognition by controlling lactate homeostasis. *Stem Cell Rep*, 2025, **20**(1): 102381
- [85] Lambertus M, Øverberg L T, Andersson K A, *et al.* L-lactate induces neurogenesis in the mouse ventricular-subventricular zone *via* the lactate receptor HCA₁. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, **231**(3): e13587
- [86] Lezi E, Lu J, Selfridge J E, *et al.* Lactate administration reproduces specific brain and liver exercise-related changes. *J Neurochem*, 2013, **127**(1): 91-100
- [87] Mendola D L, Trincavelli M L, Martini C. Angiogenesis in disease. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(18): 10962
- [88] Sun J, Zeng Q, Wu Z, *et al.* Enhancing intraneural revascularization following peripheral nerve injury through hypoxic Schwann-cell-derived exosomes: an insight into endothelial glycolysis. *J Nanobiotechnology*, 2024, **22**(1): 283
- [89] 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
- [90] Lei Z, Mozaffaritabar 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
- [91] E L, Burns J M, Swerdlow R H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiol Aging*, 2014, **35**(11): 2574-2583
- [92] Tang S, Geng Y, Lin Q. The role of mitophagy in metabolic diseases and its exercise intervention. *Front Physiol*, 2024, **15**: 1339128
- [93] Wankhede N L, Kale M B, Umare M D, *et al.* Revisiting the mitochondrial function and communication in neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des*, 2024, **30**(12): 902-911
- [94] Kann O. Lactate as a supplemental fuel for synaptic transmission and neuronal network oscillations: potentials and limitations. *J Neurochem*, 2024, **168**(5): 608-631
- [95] Khosravi P, Shahidi F, Eskandari A, *et al.* High-intensity interval training reduces Tau and beta-amyloid accumulation by improving lactate-dependent mitophagy in rats with type 2 diabetes. *Iran J Basic Med Sci*, 2024, **27**(11): 1430-1439
- [96] 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
- [97] Hu J, Cai M, Shang Q, *et al.* Elevated lactate by high-intensity interval training regulates the hippocampal BDNF expression and the mitochondrial quality control system. *Front Physiol*, 2021, **12**: 629914
- [98] Hayashi H, Takagi N. Endogenous neuroprotective molecules and their mechanisms in the central nervous system. *Biol Pharm Bull*, 2015, **38**(8): 1104-1108
- [99] 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
- [100] Takimoto M, Hamada T. Low-speed uphill exercise increases lactate and brain-derived neurotrophic factor in brain regions for memory and learning. *Neurosci Res*, 2025, **213**: 121-127
- [101] Kujach S, Olek R A, Byun K, *et al.* Acute sprint interval exercise increases both cognitive functions and peripheral neurotrophic factors in humans: the possible involvement of lactate. *Front Neurosci*, 2020, **13**: 1455
- [102] Gold S M, Schulz K H, Hartmann S, *et al.* Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*, 2003, **138**(1/2): 99-105
- [103] Pan G, Cheng J, Shen W, *et al.* Intensive treadmill training promotes cognitive recovery after cerebral ischemia-reperfusion in juvenile rats. *Behav Brain Res*, 2021, **401**: 113085
- [104] McCarthy S F, Bornath D P D, Grisebach D, *et al.* Low- and high-load resistance training exercise to volitional fatigue generate exercise-induced appetite suppression. *Appetite*, 2024, **196**: 107286

Role and Mechanism of Lactate Metabolism/Lactylation in The Improvement of Central Nervous System Diseases by Exercise Intervention*

TANG Shao-Kai, CHEN Xiao-An**

(School of Physical Education, Jishou University, Jishou 416000, China)

Graphical abstract



Abstract Central nervous system diseases (CNSDs) refer to a range of disorders resulting from structural or functional impairments of the brain and spinal cord, including stroke, Alzheimer’s disease (AD), Parkinson’s disease, spinal cord injury (SCI), and brain tumors. As a leading cause of disability and the second leading cause of death worldwide, CNSDs involve complex pathological mechanisms that profoundly affect patients’ physical and mental health as well as their quality of life. Therefore, identifying potential therapeutic targets and

* This work was supported by a grant from the Western Project of the National Social Science Foundation of China (24XTY003).

** Corresponding author.

Tel: 86-15874358720, E-mail: 812557453@qq.com

Received: March 28, 2025 Accepted: May 9, 2025

developing targeted intervention strategies for the prevention and treatment of CNSDs is of great significance. Recent studies have revealed that lactate can transmit energy between cells *via* the “lactate shuttle” mechanism and act as an endogenous signaling molecule, exerting diverse biological functions in CNSDs. Lactylation, a novel type of post-translational modification that uses lactate and lysine residues as substrates, plays a critical role in regulating gene transcription, immune responses, and cellular metabolism under both physiological and pathological conditions. Studies have confirmed that lactate participates in the onset and progression of CNSDs through both lactate metabolism and lactylation. In AD, lactate promotes A β plaque formation and impairs synaptic plasticity and cognitive function. Lactylation contributes to AD pathogenesis by regulating A β accumulation, Tau protein phosphorylation, neuroinflammation, pyroptosis, and ferroptosis. In ischemic stroke (IS), lactate suppresses neuroinflammation and alleviates ischemic injury. Lactylation is involved in the regulation of neuroinflammation, endothelial cell apoptosis, and neuronal ferroptosis, contributing to IS progression. In SCI, lactate promotes the phenotypic transition of astrocytes from the A1 to the A2 type, thereby mitigating neural injury. Lactylation alleviates neurological dysfunction by modulating neuroinflammation, axonal regeneration, mitochondrial function, and microglial proliferation. In glioblastoma (GBM), lactate promotes M2 polarization of microglia, facilitating tumor cell growth and dissemination. Lactylation further accelerates GBM progression by enhancing tumor cell migration, proliferation, immune evasion, and drug resistance. These findings suggest that lactate may serve as a potential therapeutic target for the prevention and treatment of CNSDs. However, its precise role in CNSDs remains unclear, and the specific mechanisms by which lactate metabolism and lactylation influence disease progression warrant further investigation. Moreover, studies have confirmed that exercise, as a key non-pharmacological intervention, holds great promise in the prevention, treatment, and rehabilitation of CNSDs. Specifically, exercise can regulate lactate metabolism and lactylation, which in turn suppresses neuroinflammation, enhances synaptic plasticity, promotes neurogenesis and angiogenesis, improves mitochondrial function in the hippocampus, and facilitates the release of neuroprotective factors, ultimately contributing to the improvement of CNSDs. This review summarizes the roles of lactate metabolism and lactylation in CNSDs, as well as the potential mechanisms by which exercise regulates lactate metabolism and lactylation to improve CNSDs, providing a theoretical basis for the benefits of exercise on brain health.

Key words lactate metabolism, lactylation, central nervous system diseases, exercise

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0134

CSTR: 32369.14.pibb.20250134