·综述·

DOI: 10.12449/JCH260829

乳酸在代谢相关脂肪性肝病中的调控作用及其机制

孙雯可, 伞吉爽, 杨建成

沈阳农业大学动物科学与医学学院, 沈阳 110000

通信作者: 杨建成, syndyjc@syau.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4509-0893)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种在全球范围内患病率持续处于较高水平的慢性肝脏疾病,其发病机制涉及多系统代谢紊乱,目前尚未形成完整的调控理论体系。乳酸曾被认为是糖酵解途径的代谢终末废物,但近年来其作为关键信号分子的生物学功能持续被发掘。乳酸代谢失调与MAFLD发生发展的密切关联,已逐渐成为代谢性肝病领域的研究热点。本文系统介绍了乳酸代谢的核心通路及其调控模式,详细阐述了乳酸参与MAFLD发生发展的整体作用特征,重点评述了乳酸通过蛋白质乳酸化修饰等表观调控机制介导肝脏脂质代谢紊乱、驱动炎症级联反应的分子机制,并简要探讨了乳酸经肠-肝轴调控肝脏代谢稳态的潜在效应,归纳总结了乳酸代谢与MAFLD相关研究的最新进展。本文认为,靶向乳酸代谢通路是深化MAFLD病理生理机制理解的重要切入点,指出乳酸化修饰等非经典调控模式是未来值得重点突破的研究方向,并提出基于乳酸代谢网络开发MAFLD早期诊断标志物与干预靶点具有重要的理论价值与临床转化潜力。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 乳酸; 代谢; 病理过程

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32573324, 32272965)

Regulatory role and mechanism of lactate in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Sun Wenke, San Jishuang, Yang Jiancheng

College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: Yang Jiancheng, syndyjc@syau.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4509-0893)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic liver disease with a persistently high prevalence rate worldwide. Its pathogenesis involves metabolic disorders in multiple systems, and there is still a lack of a complete theoretical regulatory framework. Lactate was once regarded as a terminal metabolic waste product of the glycolytic pathway; however, studies in recent years have been exploring its biological functions as a key signaling molecule, and the close association between dysregulated lactate metabolism and the development and progression of MAFLD has gradually become a research hotspot in the field of metabolic liver diseases. This article systematically introduces the core pathways and regulatory patterns of lactate metabolism, elaborates on the overall functional characteristics of lactate in the development and progression of MAFLD, and reviews the molecular mechanisms by which lactate mediates hepatic lipid metabolism disorders and drives inflammatory cascades through epigenetic regulatory mechanisms such as protein lactylation. In addition, it briefly describes the potential effect of lactate in modulating liver metabolic homeostasis via the gut-liver axis and summarizes the latest research advances in lactate metabolism and MAFLD. This article highlights that targeting lactate metabolic pathways is a critical entry point for deepening the understanding of the pathophysiological mechanisms of MAFLD, and it points out that non-canonical regulatory modes represented by lactylation are key breakthrough directions for future research. It also proposes that developing early diagnostic biomarkers and intervention targets for MAFLD based on the lactate metabolic network holds important theoretical value and clinical translation potential.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Lactic Acid; Metabolism; Pathologic Processes

Research funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (32573324, 32272965)

乳酸是糖酵解过程的副产物，在瓦尔堡效应被发现之前，其长期被认定为代谢废物。然而，近年研究发现：乳酸实为重要的能量底物、前体分子和信号分子，在正常生理条件下可通过循环系统实现组织间的穿梭，在病理生理条件下则是调节细胞功能的信号分子。

代谢相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MAFLD）是一种以肝细胞内脂质过度沉积为主要特征的慢性肝病[1-2]，常伴随肥胖、血脂异常、高血糖等并发症。随着全球超重与肥胖发病率持续升高，MAFLD的受累人群已达约1.5亿，每年可导致约200万例死亡[3]，其已成为终末期肝病与肝细胞癌的主要危险因素之一，对人类健康构成严重威胁。目前尚无获得正式批准可用于临床治疗的药物，饮食控制与生活方式干预仍是基础管理的主要手段[4-5]。

MAFLD患者常伴随糖脂代谢紊乱，在疾病进程中既可发挥代偿调节作用，也可能进一步加剧疾病进展，构成复杂的反馈环路。近年研究发现，乳酸不仅是代谢产物，还可通过乳酸化修饰直接参与基因表达调控。例如，线粒体丙酮酸载体1（mitochondrial pyruvate carrier 1，MPC1）表达受到抑制可导致肝细胞内乳酸蓄积，进而通过乳酸化修饰调控脂肪酸合酶活性，最终影响肝脏脂质蓄积[6-7]；组蛋白乳酸化则可诱导己糖激酶2（hexokinase 2，HK2）的表达，进而促进肝纤维化进程。临床数据显示，MAFLD患者常伴有肝脏乳酸水平显著升高[8]。尽管乳酸代谢在MAFLD中的具体作用机制尚未完全阐明，但现有证据提示，抑制乳酸生成可减轻肝脏甘油三酯累积，从而改善MAFLD病理进程。因此，深入探索MAFLD的脂质堆积和炎症进展过程，重新审视乳酸在MAFLD中的作用，对于揭示疾病本质、发现新型生物标志物和开发创新疗法具有至关重要的科学及临床意义。

1 乳酸

1.1 *乳酸简介* 乳酸化学名为2-羟基丙酸，化学结构式为$CH_3CH(OH)COOH$[9]，在机体中的pH值为6.0～7.5，以乳酸盐的形式存在[10-11]。在哺乳动物中以左旋（L-乳酸盐）和右旋（D-乳酸盐）两种立体异构体形式存在，其中L-乳酸盐是厌氧糖酵解过程中的主要产物，在人体内发挥主要作用；D-乳酸盐含量很少，仅占人体内L-乳酸盐浓度的1%～5%[12]。

1.2 *乳酸的生成与代谢*

1.2.1 *乳酸生成* 乳酸是葡萄糖代谢过程中的关键中间产物，其经典合成途径依赖于糖酵解。在氧供应不足或线粒体功能受限时，三羧酸循环受到抑制，糖酵解途径被激活以补偿腺苷三磷酸的合成不足，此时丙酮酸作为糖酵解终产物，不再进入线粒体氧化，而是在乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）催化下被还原为乳酸[13]。值得注意的是，即使在有氧条件下，部分细胞（如活跃增殖的肿瘤细胞）也倾向于进行“有氧糖酵解”（瓦尔堡效应），持续产生乳酸[14]。此外，另一种产生乳酸的途径是通过丙氨酸氨基转移酶将丙氨酸转化为谷氨酸，谷氨酰胺衍生的碳转化为草酰乙酸、苹果酸、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和丙酮酸。其中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸参与脂肪酸合成及抗氧化反应，丙酮酸则作为合成乳酸的底物，成为肿瘤细胞中乳酸产生的次要来源[15]。

1.2.2 *乳酸代谢* 乳酸在体内的异常蓄积具有潜在病理学风险，可能引发乳酸酸中毒[16]，因此，机体需通过多途径实现乳酸的快速清除。其中，乳酸代谢的核心路径为乳酸经LDH催化转化为丙酮酸，丙酮酸再经丙酮酸脱氢酶复合物（pyruvate dehydrogenase complex，PDC）催化生成乙酰辅酶A，最终进入三羧酸循环完成彻底氧化。在此过程中，LDH与PDC存在协同作用：LDH负责将乳酸不可逆转化为丙酮酸，为PDC催化反应提供底物；PDC则进一步催化丙酮酸进入三羧酸循环，二者协同完成乳酸的彻底氧化代谢[17-18]。另一重要清除途径为肝脏与骨骼肌中的糖异生，乳酸经该途径转化为葡萄糖后释放入血，以供机体进一步利用[19]。肝脏是乳酸清除的主要器官，其清除能力最为显著，若肝功能受损，则可能导致乳酸代谢失调，慢性肝病患者常表现为乳酸清除率显著降低，进而引起乳酸蓄积[20]。

1.3 *乳酸转运及受体* 单羧酸转运蛋白（monocarboxylate transporters，MCT）是溶质运载蛋白家族中一类负责乳酸转运的跨膜蛋白。目前已鉴定出MCT1～4共4种亚型，在多种组织中表达，可催化质子偶联的单羧酸双向跨膜转运。在正常生理状态下，MCT1～4的协同活性促进乳酸在糖酵解细胞与氧化细胞之间穿梭，维持不同组织乳酸稳态。其中，MCT1对乳酸、丙酮酸具有高亲和力，主要负责乳酸的转运和摄取；MCT4对乳酸具有较低的亲和力和较高的释放能力，主要负责乳酸的外排[21-22]；MCT2主要分布于神经细胞、肾小管等部位；MCT3仅限于视网膜色素上皮细胞和脉络丛上皮细胞基底膜，其主要功能为促进糖酵解产生的乳酸转运。

细胞膜上存在G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPR），在能量代谢过程中作为羟基羧酸类中间代谢产物的信号感受器[23]。其中，GPR81在脂肪、肝脏、肾脏、骨骼肌、中枢神经系统、心脏等多种组织中高度表

达，介导多种乳酸相关的生物学过程，如能量代谢调节、脂肪分解抑制、神经保护及炎症调控[7,24-27]。Ahmed等[28]在脂肪组织中发现，乳酸可通过结合GPR81抑制环磷酸腺苷-蛋白激酶A信号通路，发挥抗脂解作用。Chen等[29]发现，在骨骼肌细胞中，乳酸激活GPR81可促进甘油三酯蓄积、降低脂解水平和增强线粒体功能。

1.4 乳酸化修饰 2019年10月，芝加哥大学赵英明教授团队[30]在*Nature*发表研究，首次报道了乳酸盐在表观遗传调控中诱导组蛋白赖氨酸残基产生新型乳酸化修饰。该研究指出，代谢过程中蓄积的乳酸盐可作为前体，直接参与组蛋白乳酸化修饰的形成，这一修饰被定义为一种内源性“乳酸盐时钟”，能够在细菌感染的M1型巨噬细胞中通过启动特定基因表达程序，促进细胞稳态的恢复。组蛋白乳酸化修饰的发现为阐释乳酸盐在免疫调控中的作用提供了新的分子视角[31]。例如，在心肌梗死早期发生的糖酵解失调及MCT1介导的乳酸转运会促进组蛋白乳酸化，白细胞介素（interleukin，IL）1β依赖的通用控制非阻遏蛋白5催化组蛋白H3赖氨酸（histone H3 lysine，H3K）18发生乳酸化修饰，进而调节下游血管内皮生长因子α、富亮氨酸α2糖蛋白1、IL-10等血管生成修复基因的表达，促进心肌梗死后修复转录过程的早期远程激活，上调组蛋白H3K18la，并有助于缺血再灌注损伤的心脏修复。

2 乳酸“双刃剑”特性

乳酸作为糖代谢的核心中间产物，其生物学效应并非单向的，而是呈现高度依赖立体构型、空间定位、作用时长和浓度阈值的双向调节特性。L-乳酸盐与D-乳酸盐因立体构型差异，对酶和受体的亲和力不同，呈现不同的生物学效应。L-乳酸是人体主要的内源性乳酸形式，参与糖酵解、Cori循环等核心代谢过程，还能作为神经元的优先能量底物增强记忆形成。然而，慢性高浓度L-乳酸会促进肝纤维化，肿瘤微环境中L-乳酸>10 mmol/L会抑制免疫细胞功能、促进肿瘤进展。D-乳酸主要由肠道菌群产生，低浓度（0.01～0.1 mmol/L）可维护肠道屏障完整性、调节肠道激素分泌[32]。乳酸的生物学效应因所处的代谢微环境、细胞类型不同而存在显著差异。生理条件下乳酸经Cori循环被肝细胞摄取，作为糖异生底物维持血糖稳态；病理状态下乳酸在肝细胞过量蓄积则会扰乱脂质代谢，促进脂肪变性与肝损伤。在循环系统中，乳酸可作为“移动能量底物”为心肌、大脑等供能，并通过其受体GPR81调节脂肪代谢、维持能量平衡；但高乳酸血症（>2 mmol/L）会损伤血管内皮功能，促进动脉粥样硬化及全身炎症反应。在肠腔环境中，适量乳酸可抑制致病菌增殖，被有益菌转化为丁酸等短链脂肪酸，强化肠道屏障；过量导致菌群失调，降低肠道pH值，诱发炎症性肠病[33]。

此外，乳酸的生物学效应随暴露时长呈现动态转换。急性暴露时，短期乳酸累积（如剧烈运动、急性应激）可快速供能，激活适应性反应，促进组织修复与运动恢复；缺氧时短期蓄积有助于维持糖酵解通量，保障腺苷三磷酸生成；而长期过量产生（如癌症瓦尔堡效应、代谢紊乱）则会重塑微环境，促进肿瘤增殖与免疫逃逸，或引发慢性炎症，加剧神经退行性疾病与代谢综合征进展[32]。乳酸的作用呈现明确的浓度依赖性，生理浓度与病理浓度的生物学效应存在显著分界。正常生理浓度下，乳酸可通过GPR81、低氧诱导因子1α等通路调控代谢与免疫，发挥神经保护、血管生成、抗炎等有益作用；但当浓度超出组织清除能力时，则会破坏细胞稳态，抑制免疫细胞功能，激活促炎通路，成为疾病进展的驱动因素。

综上所述，乳酸的浓度阈值并非固定不变，而是随组织类型、代谢状态及作用时长的不同而动态调整。正确认识乳酸的多维双向效应，可为MAFLD、糖尿病等代谢性疾病的干预策略，以及运动科学的优化提供新的研究视角与思路。

3 乳酸及LDH对MAFLD的诊断价值

肝病患者，尤其是慢性肝病群体，常见乳酸水平升高[34-35]，动脉血乳酸浓度与器官衰竭评分及死亡率呈正相关[9]。重症监护病房28天生存情况显示，存活患者入院时乳酸水平（1.2～3.4 mmol/L）显著低于死亡患者（2.0～9.7 mmol/L），且乳酸清除率（−9%～50%）显著高于死亡患者（−33%～43%）。一项针对4 628例中国2型糖尿病住院患者的研究中，根据血乳酸水平将患者分为4组，结果显示，MAFLD的患病率随血乳酸水平的升高而显著递增（28.9%、36.5%、43.5%和54.7%）[36]，表明乳酸水平与MAFLD患病呈正相关。LDH是催化丙酮酸与乳酸相互转化的关键酶，其活性可反映乳酸代谢通路的整体状态。一项针对855例肥胖患者的研究探讨了血清LDH活性与MAFLD严重程度的关系，结果显示，合并代谢综合征患者其血清LDH水平显著高于未合并者。肝活组织检查结果同样显示，代谢相关脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis，MASH）患者的LDH水平显著高于肝脏正常、单纯脂肪变性以及临界MASH的患者[37]。上述发现提示，血清LDH水平升高不仅是代谢紊乱的伴随现象，乳酸、LDH及乳酸代谢相关基因还可能是预测MAFLD向更严重的炎症和纤维化阶段进展的

新型生物标志物。然而，乳酸作为生物标志物存在一定局限性，其血清浓度易受多种混杂因素干扰，包括生理性因素（如剧烈运动、短期缺氧）及病理性因素（如肝肾功能不全、感染、休克等），以上均可能导致乳酸水平非特异性升高，使其难以单独作为MAFLD诊断、病情分级及预后判断的可靠指标。因此，相较于单独检测血清乳酸或LDH水平，将其与肝脏纤维化评分（如天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数、纤维化-4指数）、影像学检查（如超声弹性成像、磁共振成像）联合应用，可有效排除混杂因素干扰，显著提升对MAFLD进展及预后评估的准确性。

4 乳酸在MAFLD发生发展中的作用

MAFLD最直接且最重要的发病原因是肝脏脂质异常沉积，常伴胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）、线粒体功能障碍、慢性低水平炎症等代谢紊乱状态，直接影响肝脏的乳酸代谢功能。在MAFLD患者中，肝脏脂肪过度蓄积可导致肝细胞结构破坏和功能受损，线粒体数量减少、功能障碍，使得丙酮酸进入三羧酸循环氧化受阻，进而促进乳酸生成增加；同时，IR可抑制肝脏糖异生途径关键酶的活性，降低肝脏对乳酸的清除能力，最终导致血清乳酸水平升高。此外，MAFLD患者常伴随肠道屏障功能受损，肠道通透性增加，肠道菌群代谢产生的D-乳酸可通过受损的肠道屏障进入血液循环，进一步加剧高乳酸血症状态。乳酸代谢紊乱与MAFLD的病理进展相互影响，形成恶性循环，共同推动疾病发展。

4.1 *乳酸参与MAFLD相关IR调控* IR是MAFLD的核心病理生理基础[38-39]，50%～80%的MAFLD患者伴IR，而IR又可通过促进肝脏脂质合成、抑制脂质分解，进一步加重MAFLD进展。乳酸代谢紊乱与IR之间存在密切的相互调控关系，乳酸可通过多种途径参与MAFLD相关IR的发生发展。

在肥胖状态下，脂肪组织缺氧和糖酵解增强可导致乳酸生成显著增多。若乳酸转运受阻（如MCT1功能缺失），乳酸将在脂肪细胞内蓄积，进而触发局部炎症反应，分泌促炎因子进入循环，干扰肝脏、肌肉等靶器官的胰岛素信号传导，导致全身性IR[40]。此外，由脂肪组织等部位释放入血的过量乳酸，可直接作用于胰岛β细胞，通过激活其表面受体GPR81，抑制细胞内关键的环磷酸腺苷-蛋白激酶A信号通路，从而直接抑制葡萄糖刺激下的胰岛素分泌，进一步加重高血糖。总体而言，IR（尤其是肝脏IR）可促使肝脏糖异生增加和脂质合成加剧，这可能进一步改变全身代谢环境，影响乳酸的产生与清除，从而形成“乳酸升高-IR与分泌受损-代谢紊乱加重-乳酸进一步升高”的恶性循环，持续推动MAFLD进展。

4.2 *乳酸介导的氧化应激与炎症反应加速MAFLD进展* 慢性炎症和氧化应激是MAFLD进展的驱动因素，促进肝脏从单纯脂肪变性向MASH、肝纤维化甚至肝细胞癌发展。乳酸作为一种重要的代谢信号分子，可通过介导氧化应激和炎症反应，加速MAFLD的病理进展。

乳酸蓄积导致的线粒体功能障碍和活性氧（reactive oxygen species，ROS）过量产生，是氧化应激的起点。ROS可攻击肝细胞内的脂质、蛋白质、核酸等生物大分子，引发脂质过氧化、蛋白质变性和DNA损伤，加重肝细胞损伤和死亡；其可激活核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）炎症小体等关键通路，促使IL-1β等炎症因子的成熟与释放[31,41]。该炎症环境反过来又会加重线粒体负担，产生更多ROS，使病变陷入持续恶化的循环。同时，ROS还可激活肝星状细胞，促进胶原纤维合成和沉积，进而推动肝纤维化进展。

在炎症反应方面，乳酸可通过多种途径激活肝脏的炎症信号通路，促进促炎因子释放。一方面，乳酸蓄积可激活肝细胞内的核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）信号通路，促进肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、IL-6、IL-1β等促炎因子的表达和分泌，招募单核巨噬细胞等炎症细胞浸润肝脏，加重肝脏炎症反应。另一方面，乳酸还可通过调节炎症细胞功能增强炎症反应。例如，乳酸可促进巨噬细胞向M1型（促炎型）极化，增强其促炎因子分泌能力，进一步加剧肝脏炎症和脂质沉积。上述均为乳酸在肝脏局部微环境中发挥的直接调控效应，除此之外，乳酸还可通过介导器官间通讯的方式，远程参与肝脏病理进程。近期研究表明，过度运动导致骨骼肌中蓄积的乳酸可诱导蛋白山梨糖和SH3结构域包含蛋白3发生乳酸化，形成一种富含F-box蛋白2的特殊细胞外囊泡，即“乳酸小体”[42]。这些“乳酸小体”经由血液循环抵达肝脏，诱导肝细胞凋亡，并启动肝纤维化进程。该发现揭示了乳酸介导器官间信号传递、远程驱动肝脏炎症与损伤的全新机制。

上述研究提示，乳酸在MAFLD进展中扮演重要角色，其通过诱发氧化应激、直接驱动炎症信号以及介导器官间通信，与氧化应激和炎症反应紧密联系，共同推动肝脂肪变性向肝炎、肝纤维化进展。

4.3 *乳酸通过肠-肝轴调控MAFLD的发生发展* 肠-肝轴的功能紊乱在MAFLD的发病机制中具有关键作用[43-45]。肠道内的乳酸主要由乳酸杆菌、双歧杆菌等益

生菌发酵膳食纤维等碳水化合物产生。在健康状态下，这些乳酸部分被其他细菌所利用，部分被肠黏膜细胞代谢，另有部分通过门静脉输送至肝脏，作为糖异生底物。然而，当发生肠道菌群失调时，该平衡被打破：一方面，保护性的产乳酸益生菌减少；另一方面，在某些病理条件下（如接触特定毒素），其他产乳酸细菌可能异常增殖，导致肠道和血液循环中的乳酸水平升高。

肠道来源的乳酸通过门静脉进入肝脏，对肝细胞产生直接影响。研究表明，源自双歧杆菌的乳酸可显著改善肝细胞的脂肪堆积和炎症状态，其分子机制在于乳酸能够抑制肝细胞内NLRP3炎症小体活化，并调节自噬过程，从而发挥抗炎和代谢保护作用[46]。Zhu等[47]研究发现，使用抗生素破坏小鼠早期肠道菌群定植，会永久性改变菌群结构，并通过抑制肠道胆汁酸代谢、促进脂质吸收，显著增加其在成年后高脂饮食下发生MAFLD的易感性；而在哺乳期补充乳酸杆菌，则可改善肠道菌群构成、恢复胆汁酸代谢、减少脂质吸收，从而预防成年期MAFLD。该研究将乳酸产生菌（乳酸杆菌）与MAFLD的早期预防相联系，提示通过微生态干预调控肠道乳酸代谢环境，可能成为MAFLD防治的新思路。

此外，MAFLD患者中肥胖、高脂饮食等因素可导致肠道菌群多样性下降、有害菌比例增加，破坏肠道黏膜完整性。MAFLD患者血清D-乳酸水平显著升高，且与肝脂肪变性程度呈正相关，其机制可能与D-乳酸在肝脏内蓄积后引发氧化应激和炎症反应有关，D-乳酸可诱导肝细胞产生大量ROS，激活NF-κB信号通路，促进TNF-α、IL-6等促炎因子释放，加重肝脏炎症和脂质沉积。Sarkar等[48]研究发现，某些毒素（如微囊藻毒素）可导致肠道产乳酸菌异常增多，产生过量乳酸，激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2氧化还原信号通路，促进肝脏和肠道本身的纤维化进程，加速疾病向晚期进展。综上所述，由益生菌产生的适量乳酸主要通过抗炎机制发挥肝脏保护作用；而菌群失调导致的过量乳酸则通过促氧化和促纤维化机制加剧肝损伤。这提示未来干预策略的方向可能在于：通过益生元、益生菌（如特定乳酸杆菌、双歧杆菌菌株）或代谢物干预，重塑肠道菌群生态，优化乳酸的生产与代谢过程，使其向保护性方向转化。

4.4 乳酸化修饰在MAFLD中的作用

4.4.1 *单纯性脂肪肝* 乳酸化修饰是指乳酸通过酰基共价连接于蛋白质（尤其是组蛋白）的赖氨酸残基上，从而改变蛋白质功能或染色质状态，影响基因转录与翻译修饰。黄昆仑教授团队[49]发现，MAFLD患者中的MPC1上调可能反映了一种失代偿或适应不良状态，其表达增加旨在应对涌入的过量代谢底物，但这一过程本身可能加剧线粒体代谢负荷，成为脂质沉积的促进因素之一。在干预模型（动物/细胞）中，抑制MPC1后，丙酮酸进入线粒体减少，导致细胞质乳酸水平升高，脂肪酸合成酶发生乳酸化修饰（尤其是K673位点），其活性被抑制，从而减少脂肪从头合成，缓解小鼠肝脂肪变性。在MAFLD/MASH患者及高脂饮食诱导的MAFLD小鼠模型中，肝内LDHB活性均显著下降[20]。质谱分析显示，高脂饮食喂养可导致小鼠肝脏乳酸蓄积加剧、乳酸清除能力下降，并改变乙酰转移酶（p300/CBP-associated factor，PCAF）表达。蛋白质乙酰化是慢性肝病发生的重要机制之一[50-52]，PCAF作为LDHB K82位点乙酰化的关键调节因子，其介导的乙酰化修饰会抑制LDHB活性，进而削弱乳酸清除能力。H3K9乙酰化可促进脂质蓄积，而抑制LDHB-K82Q的过表达可增强H3K9乙酰化水平，加剧脂质堆积与炎症反应，从而加重MAFLD。抑制PCAF表达可降低LDHB乙酰化，减轻MASH小鼠的肝脂肪变性。

4.4.2 *MASH* 乳酸化修饰同样参与炎症反应的调控，而肝组织中的免疫系统激活、肝细胞或脂肪细胞的细胞因子释放、肝细胞凋亡、氧化应激、自由基生成等，均与MASH的发生发展密切相关，其中免疫系统激活是MASH发生的关键特征[53]。目前研究已明确乳酸在肝炎与炎症中扮演“代谢中间体-信号分子-调控因子”的多重角色，其对巨噬细胞极化及炎症反应的调控具有显著情境依赖性，且该双向调控效应主要通过乳酸化修饰等分子机制实现。在特定情境下，乳酸可发挥抗炎作用：乳酸通过刺激其受体GPR81的表达，抑制NLRP3炎症小体的释放，从而降低IL-1β介导的炎症反应；同时可抑制NF-κB p65亚基的磷酸化，降低NF-κB转录活性，减少促炎因子分泌。在脂多糖刺激的巨噬细胞模型中，乳酸-GPR81信号通路可显著降低TNF-α和IL-6的产生，抑制NF-κB和Yes相关蛋白的活化及核易位，进而减轻肝炎模型中的炎症损伤[54]。而在MASH下，乳酸则通过乳酸化修饰驱动巨噬细胞向促炎表型极化，加剧肝脏炎症：Li等[55]研究聚焦肝巨噬细胞，发现MASH状态下肝巨噬细胞糖酵解关键酶己糖激酶2表达上调，导致乳酸生成增多。过量乳酸可诱导H3K18发生乳酸化修饰，该修饰作为促炎基因转录的“开关”，驱动巨噬细胞向促炎的M1表型极化，进一步加重肝脏炎症。该研究同时揭示，己糖激酶2-糖酵解-H3K18la正反馈环路，即组蛋白乳酸化可进一步促进糖酵解相关基因表达，导致乳酸大量蓄积，形成恶性循环，持续加重代谢应激与炎症负担。Jiao等[56]在肝细胞中发现了类似的正反馈机制，指出MAFLD状态

下肝细胞组蛋白H4赖氨酸16乳酸化修饰直接激活了丙酮酸脱氢酶激酶4的转录。丙酮酸脱氢酶激酶4通过抑制PDC，阻止丙酮酸进入三羧酸循环，促进其转化为乳酸，从而形成了“乳酸-组蛋白H4赖氨酸16乳酸化-丙酮酸脱氢酶激酶4”驱动轴，不断强化糖酵解代谢重编程，促进疾病进展。综上，乳酸化修饰等分子机制对炎症的调控在不同病理生理情境下存在显著差异，后续研究需进一步探索乳酸在炎症及MASH中的潜在调控机制。

5 小结与展望

目前，乳酸代谢及乳酸化修饰在MAFLD中的作用研究仍处于早期阶段，尚面临诸多挑战，尽管已有研究观察到MAFLD患者肝脏中存在乳酸蓄积，但乳酸蓄积的具体分子机制及其在MAFLD进展中的确切作用尚未完全阐明。乳酸化修饰作为一种新型翻译后修饰，虽被证实可调控脂肪酸合成酶等关键代谢酶的活性，并参与脂质合成与炎症反应，但其在MAFLD中的整体调控网络和功能意义仍待系统解析。现有研究多局限于少数蛋白或信号通路，尚未系统揭示乳酸化修饰的全局性作用机制，针对乳酸代谢通路的治疗策略亦不够全面。

未来研究需深入探索乳酸化修饰的机制广度，加强靶向治疗策略的研发与临床转化，针对乳酸代谢的关键节点（如糖酵解生成途径因子或乳酸转运蛋白）设计小分子抑制剂或调节剂，同时与组学数据和临床数据整合，系统揭示乳酸代谢与肠道菌群、营养干预之间的关联，为MAFLD的治疗提供新的视角。综上，探究乳酸在MAFLD发展进程中的作用，将为MAFLD的防治提供新的方向。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：孙雯可负责资料查找，撰写和修改论文；伞吉爽负责校对论文；杨建成负责指导修改论文并最终定稿。

参考文献：

[1] Huang D Q, Singal A G, Kono Y, et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer[J]. Cell Metab, 2022, 34(7): 969-977. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.05.003.

[2] 周志佳, 李新月, 郑超, 等. 代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的中医药治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 1968-1974. DOI: 10.12449/JCH251002.
Zhou Zhijia, Li Xinyue, Zheng Chao, et al. Advances in traditional Chinese medicine treatment of liver fibrosis in metabolic associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 1968-1974. DOI: 10.12449/JCH251002.

[3] Paik J M, Golabi P, Younossi Y, et al. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: The growing impact of NAFLD[J]. Hepatology, 2020, 72(5): 1605-1616. DOI: 10.1002/hep.31173.

[4] Devarbhavi H, Asrani S K, Arab J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.

[5] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108. DOI: 10.1002/hep.27406.

[6] Oyabambi A O, Olaniyi K S, Soladoye A O, et al. Suppression of uric acid and lactate production by sodium acetate ameliorates hepatic triglyceride accumulation in fructose-insulin resistant pregnant rats[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2020, 80: 103452. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103452.

[7] Wu G L, Dai Y F, Yan Y H, et al. The lactate receptor GPR81 mediates hepatic lipid metabolism and the therapeutic effect of metformin on experimental NAFLDs[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 924: 174959. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174959.

[8] Rho H, Terry A R, Chronis C, et al. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. Cell Metab, 2023, 35(8): 1406-1423. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.013.

[9] Drolz A, Horvatits T, Rutter K, et al. Lactate improves prediction of short-term mortality in critically ill patients with cirrhosis: A multinational study[J]. Hepatology, 2019, 69(1): 258-269. DOI: 10.1002/hep.30151.

[10] Nalbandian M, Takeda M. Lactate as a signaling molecule that regulates exercise-induced adaptations[J]. Biology, 2016, 5(4): 38. DOI: 10.3390/biology5040038.

[11] Robergs R A, McNulty C R, Minett G M, et al. Lactate, not lactic acid, is produced by cellular cytosolic energy catabolism[J]. Physiology (Bethesda), 2018, 33(1): 10-12. DOI: 10.1152/physiol.00033.2017.

[12] Talasniemi J P, Pennanen S, Savolainen H, et al. Analytical investigation: Assay of D-lactate in diabetic plasma and urine[J]. Clin Biochem, 2008, 41(13): 1099-1103. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.06.011.

[13] Fantin V R, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance[J]. Cancer Cell, 2006, 9(6): 425-434. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.04.023.

[14] 房春耀, 周岁清, 俞锴, 等. 乳酸代谢与乳酸化修饰在肝细胞癌诊疗中的研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2026, 25(4): 592-597. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20260224-00090.
Fang Chunyao, Zhou Suiqing, Yu Kai, et al. Research progress of lactate metabolism and lactylation in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Dig Surg, 2026, 25(4): 592-597. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20260224-00090.

[15] DeBerardinis R J, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(49): 19345-19350. DOI: 10.1073/pnas.0709747104.

[16] Bennis Y, Bodeau S, Batteux B, et al. A study of associations between plasma metformin concentration, lactic acidosis, and mortality in an emergency hospitalization context[J]. Crit Care Med, 2020, 48(12): e1194-e1202. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004589.

[17] Jha M K, Lee I K, Suk K. Metabolic reprogramming by the pyruvate dehydrogenase kinase-lactic acid axis: Linking metabolism and diverse neuropathophysiologies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 68: 1-19. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.006.

[18] Soreze Y, Boutron A, Habarou F, et al. Mutations in human lipoyltransferase gene LIPT1 cause a Leigh disease with secondary deficiency for pyruvate and alpha-ketoglutarate dehydrogenase[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 192. DOI: 10.1186/1750-1172-8-192.

[19] Emhoff C A, Messonnier L A, Horning M A, et al. Gluconeogenesis and hepatic glycogenolysis during exercise at the lactate threshold[J]. J Appl Physiol (1985), 2013, 114(3): 297-306. DOI: 10.1152/japplphysiol.01202.2012.

[20] Wang T X, Chen K, Yao W L, et al. Acetylation of lactate dehydrogenase B drives NAFLD progression by impairing lactate clearance[J]. J Hepatol, 2021, 74(5): 1038-1052. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.028.

[21] Zhang L L, Xin C H, Wang S, et al. Lactate transported by MCT1 plays an active role in promoting mitochondrial biogenesis and enhancing TCA flux in skeletal muscle[J]. Sci Adv, 2024, 10(26):

eadn4508. DOI: 10.1126/sciadv.adn4508.
[22] Eskuri M, Kemi N, Kauppila J H. Monocarboxylate transporters 1 and 4 and MTCO1 in gastric cancer[J]. Cancers, 2021, 13(9): 2142. DOI: 10.3390/cancers13092142.
[23] Hu J Y, Cai M, Liu Y R, et al. The roles of GRP81 as a metabolic sensor and inflammatory mediator[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(12): 8938-8950. DOI: 10.1002/jcp.29739.
[24] Madaan A, Nadeau-Vallée M, Rivera J C, et al. Lactate produced during labor modulates uterine inflammation via GPR81 (HCA_1)[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(1): 60. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.072.
[25] 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. DOI: 10.1002/iub.2151.
[26] Laroche S, Stil A, Germain P, et al. Participation of L-lactate and its receptor HCAR1/GPR81 in neurovisual development[J]. Cells, 2021, 10(7): 1640. DOI: 10.3390/cells10071640.
[27] 万娟, 程春芳, 唐珊, 等. 乳酸作为信号分子作用的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(10): 1980-1986. DOI: 10.11844/cjcb.2022.10.0011.
Wan Juan, Cheng Chunfang, Tang Shan, et al. Research progress of lactate as signal molecule[J]. Chin J Cell Biol, 2022, 44(10): 1980-1986. DOI: 10.11844/cjcb.2022.10.0011.
[28] Ahmed K, Tunaru S, Tang C, et al. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81[J]. Cell Metab, 2010, 11(4): 311-319. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.02.012.
[29] Chen S Y, Zhou L, Sun J Q, et al. The role of cAMP-PKA pathway in lactate-induced intramuscular triglyceride accumulation and mitochondria content increase in mice[J]. Front Physiol, 2021, 12: 709135. DOI: 10.3389/fphys.2021.709135.
[30] Zhang D, Tang Z Y, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
[31] Li H, Li Z Y, Chen L, et al. PDHA1-mediated H3K18 lactylation is involved in arsenic-induced nonalcoholic fatty liver disease by activating the CD36-NLRP3 inflammasome axis[J]. J Hazard Mater, 2025, 498: 139852. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2025.139852.
[32] Kumar S, Sahu N, Jawaid T, et al. Dual role of lactate in human health and disease[J]. Front Physiol, 2025, 16: 1621358. DOI: 10.3389/fphys.2025.1621358.
[33] Pohanka M. D-lactic acid as a metabolite: Toxicology, diagnosis, and detection[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3419034. DOI: 10.1155/2020/3419034.
[34] Lazzeri C, Gensini G F, Sori A, et al. Dynamic behaviour of lactate values during mild hypothermia in patients with cardiac arrest[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2014, 3(2): 176-182. DOI: 10.1177/2048872613514014.
[35] Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, et al. Acid-base disorders in liver disease[J]. J Hepatol, 2017, 67(5): 1062-1073. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.023.
[36] Ma Y L, Ke J F, Wang J W, et al. Blood lactate levels are associated with an increased risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in type 2 diabetes: A real-world study[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1133991. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133991.
[37] Yu L, Bao S M, Zhu F, et al. Serum lactate dehydrogenase is a novel predictor for the severity in the patients with MAFLD: A cross-sectional study in Hefei, China[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2025, 18: 345-361. DOI: 10.2147/DMSO.S492153.
[38] Yao Z Y, Gong Y, Chen W B, et al. Upregulation of WDR6 drives hepatic de novo lipogenesis in insulin resistance in mice[J]. Nat Metab, 2023, 5(10): 1706-1725. DOI: 10.1038/s42255-023-00896-7.
[39] Tao R Y, Stöhr O, Tok O, et al. Fructose and follistatin potentiate acute MASLD during complete hepatic insulin resistance[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 11595. DOI: 10.1038/s41467-025-66296-5.
[40] Lin Y J, Bai M J, Wang S, et al. Lactate is a key mediator that links obesity to insulin resistance via modulating cytokine production from adipose tissue[J]. Diabetes, 2022, 71(4): 637-652. DOI: 10.2337/db21-0535.
[41] Gou Y N, Li A H, Dong X Y, et al. Lactate transporter MCT4 regulates the hub genes for lipid metabolism and inflammation to attenuate intracellular lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Genes Dis, 2025, 12(4): 101554. DOI: 10.1016/j.gendis.2025.101554.
[42] Liu Y, Zhou R, Guo Y F, et al. Muscle-derived small extracellular vesicles induce liver fibrosis during overtraining[J]. Cell Metab, 2025, 37(4): 824-841. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.12.005.
[43] Wang X Y, Chen H, Zhu W F, et al. *Akebia trifoliata* extracts attenuate liver injury via gut-liver axis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease with low-grade colitis[J]. Food Res Int, 2025, 208: 116202. DOI: 10.1016/j.foodres.2025.116202.
[44] Song W, Hu J H, Zhu L N, et al. Inulin alleviates HFD-induced NAFLD by hepatic macrophage polarization and lipid metabolism via gut-liver axis[J]. Food Sci Hum Wellness, 2025, 14(2): 9250040. DOI: 10.26599/fshw.2024.9250040.
[45] Kuang J L, Wang J Y, Li Y T, et al. Hyodeoxycholic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis[J]. Cell Metab, 2023, 35(10): 1752-1766. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.07.011.
[46] Zhao H, Zhou J, Yuan L, et al. Exploring the alleviating effects of Bifidobacterium metabolite lactic acid on non-alcoholic steatohepatitis through the gut-liver axis[J]. Front Microbiol, 2025, 15: 1518150. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1518150.
[47] Zhu Y Y, Dong X, Zhou H, et al. Gut microbiota colonization in early life influences susceptibility to adulthood hepatic lipid accumulation in high-fat-diet-fed mice[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(21): e2412827. DOI: 10.1002/advs.202412827.
[48] Sarkar S, Saha P, Seth R K, et al. Higher intestinal and circulatory lactate associated NOX2 activation leads to an ectopic fibrotic pathology following microcystin co-exposure in murine fatty liver disease[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2020, 238: 108854. DOI: 10.1016/j.cbpc.2020.108854.
[49] Gao R X, Li Y, Xu Z M, et al. Mitochondrial pyruvate carrier 1 regulates fatty acid synthase lactylation and mediates treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2023, 78(6): 1800-1815. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000279.
[50] Jeppesen J B, Mortensen C, Bendtsen F, et al. Lactate metabolism in chronic liver disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2013, 73(4): 293-299. DOI: 10.3109/00365513.2013.773591.
[51] Ha T S, Shin T G, Jo I J, et al. Lactate clearance and mortality in septic patients with hepatic dysfunction[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(6): 1011-1015. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.02.053.
[52] Li J, Wang T X, Xia J, et al. Enzymatic and nonenzymatic protein acetylations control glycolysis process in liver diseases[J]. FASEB J, 2019, 33(11): 11640-11654. DOI: 10.1096/fj.201901175R.
[53] Dufour J F, Anstee Q M, Bugianesi E, et al. Current therapies and new developments in NASH[J]. Gut, 2022, 71(10): 2123-2134. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326874.
[54] Roland C L, Arumugam T, Deng D F, et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival[J]. Cancer Res, 2014, 74(18): 5301-5310. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0319.
[55] Li J Y, Chen X C, Song S Y, et al. Hexokinase 2-mediated metabolic stress and inflammation burden of liver macrophages via histone lactylation in MASLD[J]. Cell Rep, 2025, 44(3): 115350. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.115350.
[56] Jiao Q L, Ren Y D, Teng X Y, et al. Positive feedback between histone H4K16 lactylation and glycolysis promotes MAFLD progression[J]. Hepatol Int, 2026, 20(3): 646-663. DOI: 10.1007/s12072-025-10978-1.

收稿日期：2025-12-10；**录用日期**：2026-02-09
本文编辑：葛俊

引证本文：孙雯可, 伞吉爽, 杨建成. 乳酸在代谢相关脂肪性肝病中的调控作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(8): 1939-1945.
Sun Wenke, San Jishuang, Yang Jiancheng. Regulatory role and mechanism of lactate in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(8): 1939-1945.