

乳酸调控慢性肝病的研究现状

Research status of lactate regulation of chronic liver disease

汪磊^{1a,1b}, 白佳鑫^{1b}, 庄玉玲^{1b},
王佳慧^{1b}, 赵铁建^{1b}, 黄娜^{1b},
郑洋^{1b}, 肖华业^{1b}

(1. 广西中医药大学, a. 研究生学院; b. 赛恩斯
新医药学院, 广西壮族自治区 南宁 530222)

WANG Lei^{1a,1b}, BAI Jia-xin^{1b},
ZHUANG Yu-ling^{1b},
WANG Jia-hui^{1b},
ZHAO Tie-jian^{1b}, HUANG Na^{1b},
ZENG Yang^{1b}, XIAO Hua-ye^{1b}

(1. a. Graduate School; b. Faculty of
Chinese Medicine Science, Guangxi
University of Chinese Medicine, Nanning
530222, Guangxi Zhuang Autonomous
Region, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82204755); 广西自然科学基金青年基
金资助项目 (2023GXNSFBA026274;
2024GXNSFAA010235); 广西研究生教
育创新计划基金资助项目
(YCBZ2024150); 广西壮瑶药重点
实验室基金资助项目
(GXZYKF2023-05); 广西中医药
大学赛恩斯新医药学院科研基金资
助项目 (2023MS008); 广西中医药大
学赛恩斯新医药学院国家级大学生
创新创业训练基金资助项目
(202413643018); 广西中医药大学
赛恩斯新医药学院科研基金资助项
目 (2024ZZA002, 2024ZZA003,
2024ZZB007, 2024ZZB010)

作者简介: 汪磊 (1984-), 男, 副教授, 主要
从事民族药防治慢性肝病的相关研究
工作

通信作者: 肖华业, 副教授

Tel: (0771) 4736466

E-mail: Xiaohy@gxtnu.edu.cn

摘要: 脂肪堆积过多、病毒感染以及非酒精性和酒精性因素引起的持续炎症反应会导致肝炎症、纤维化和癌变, 促进慢性肝病的发展。深入了解导致慢性肝病的病因和内在机制, 有助于确定潜在的靶向治疗目标。乳酸作为肝代谢中的一种重要物质, 可以通过多种途径参与慢性肝病的进程, 本综述将为慢性肝病防治提供有益参考。

关键词: 乳酸; 慢性肝病; 免疫反应; 氧化应激; 能量代谢; 线粒体动力学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.023

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0111-05

Abstract: Excessive fat accumulation, viral infections and sustained inflammatory responses caused by non-alcoholic and alcoholic factors can contribute to liver inflammation, fibrosis and carcinogenesis, promoting the development of chronic liver disease. Gaining an in-depth understanding of the etiologic factors and underlying mechanisms that lead to chronic liver disease can help identify potential therapeutic targets for targeted therapy. Lactate, as an important substance in hepatic metabolism, has been found to be involved in the process of chronic liver disease through various pathways, and this review will provide a useful reference for the prevention and treatment of chronic liver disease.

Key words: lactate; chronic liver disease; immune response; oxidative stress; energy metabolism; mitochondrial dynamics

慢性肝病 (chronic liver disease, CLD) 包括了多种肝疾病, 涵盖了病毒性肝炎、酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)、非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF)、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。CLD 的发生有多种原因, 但最常见的原因包括酗酒、肥胖/代谢性疾病、自身免疫性肝炎和病毒入侵, 若不及时控制将导致肝功能不可逆的破坏^[1]。乳酸角色的转变及其在 CLD 防治中的潜在价值受到人们极大的关注。本文综述了乳酸调控 CLD 的研究现状, 旨在为治疗 CLD 提供新的思路。

1 乳酸通过免疫反应调控 CLD

1.1 乳酸通过免疫反应调控 NAFL

NAFL 是肝脂肪堆积与超重或肥胖和胰岛素抵抗形式的代谢功能障碍相结合的疾病。乳酸通过免疫反应调控 NAFL, 主要与乳酸-苯丙氨酸 (lactate acid-phenylalanine, Lac-Phe) 的合成有关。Lac-Phe 的生物合成主要发生在蛋白酶胞质非特异性二肽酶 2

(cytosolic nonspecific dipeptidase 2, CNDP2) 表达阳性的细胞中,包括免疫细胞、上皮细胞和不同器官的间充质干细胞。有研究发现,给予小鼠 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Lac-Phe灌胃处理,实验组与对照组相比,小鼠摄食量下降 50%,同时发现,敲除小鼠 *CNDP2* 同时结合运动训练,小鼠体质量下降 57%,而对照组小鼠体质量下降 75%,这表明乳酸可以通过控制小鼠摄食和体质量参与 NAFL 的发生发展^[2]。

1.2 乳酸通过免疫反应调控 NASH

肝发生脂肪浸润后,更容易受到脂肪因子和氧化应激等一系列因素带来的打击,导致肝细胞损伤,最终从单纯性脂肪变性发展为 NASH 和纤维化^[3]。免疫反应主要由肝的免疫细胞介导,当外界刺激因素作用于肝时,会导致损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)激活,导致 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体活化,介导促炎性细胞因子的释放。有研究发现,用 $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乳酸处理细胞,用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)水平,结果发现,乳酸组的 IL-1 β 表达水平较对照组明显升高($168.13 \text{ vs } 40.25 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),但如果敲除细胞 *NLRP3*,ELISA 检测结果发现,乳酸升高 IL-1 β 表达水平的作用会被显著逆转,表明 *NLRP3* 炎症小体活化是乳酸诱导炎症因子释放的关键机制^[4]。因此,乳酸可能是调控 NASH 炎症反应的上游靶点。

1.3 乳酸通过免疫反应调控 HF

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活被认为是 HF 的核心事件,激活的 HSC 转分化为肌成纤维细胞,并分泌大量沉积在细胞中的细胞外基质,从而导致 HF^[5]。肝巨噬细胞在因损伤引发的炎症中起着重要作用,通过激活 HSC 诱导 HF,然后通过细胞外基质的降解和抗炎细胞因子的释放来缓解炎症和纤维化。JIMENEZ CALVENTE 等^[6]用 *miR-223-3p* 处理小鼠,结果发现,实验组的 *NLRP3* ($0.83 \text{ vs } 2.53$)、*IL-1 β* mRNA ($1.57 \text{ vs } 44.43$) 和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA; $0.73 \text{ vs } 1.06$) 表达水平均较对照组明显下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明 *miR-223-3p* 可以通过抑制 *NLRP3* 炎症小体活化介导肝炎症反应来改善 HF。LIN 等^[7]研究发现,用糖酵解抑制药或乳酸

脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)抑制药处理细胞, *NLRP3* ($0.60 \text{ vs } 1.00$) 和 *IL-1 β* ($0.59 \text{ vs } 1.00$) 蛋白水平均较对照组明显下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明乳酸是 *NLRP3* 炎症小体激活所必需的。

1.4 乳酸通过免疫反应调控 HCC

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)从替代性活化的巨噬细胞(alternatively activated macrophage, M2)到经典活化的巨噬细胞(classically activated macrophage, M1)表型的转换在重塑 HCC 免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)方面具有巨大潜力。大多数 TAM 呈现 M2 表型并产生免疫抑制因子[如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 IL-10],以支持其他免疫抑制细胞的功能。有研究发现,用乳酸相关纳米材料靶向处理 HCC 小鼠, M2 功能标志物精氨酸-1 和 IL-10 的表达水平均明显下降,而 M1 功能标志物诱导型一氧化氮合酶和 IL-12 表达水平均明显增加,同时肿瘤组织生长明显减慢,表明乳酸可以将 M2 TAM 转化为 M1 TAM,并重塑免疫抑制性 TME,为 HCC 的治疗提供了一种前景广阔的方法^[8]。MCDONALD 等^[9]给小鼠喂食乳酸,用 3D 分析发现,乳酸组库普弗细胞(kupffer cell, KC)的表面积($1419.34 \text{ vs } 991.42 \text{ }\mu\text{m}^2$)和体积($928.15 \text{ vs } 688.53 \text{ }\mu\text{m}^3$)均较对照组显著增加,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),同时肝微循环共聚焦体视显微镜发现,乳酸组较对照组每个 KC 可以捕获更多的循环金黄色葡萄球菌,从而提高了肝中病原体的整体清除率。

2 乳酸通过氧化应激反应调控 CLD

2.1 乳酸通过氧化应激反应调控 NAFL 和 NASH

TAUFFENBERGER 等^[10]用 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乳酸处理细胞,荧光染料检测发现,乳酸组的活性氧(reactive oxygen species, ROS)表达水平较对照组明显增加($2.40 \text{ vs } 1.00$),细胞死亡率较对照组明显下降($0.63 \text{ vs } 1.00$),在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明乳酸可以诱导 ROS 水平升高来促进细胞防御机制。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)作为细胞能量传感器,可以在能量状态下降时被激活。AMPK 信号转导对氧化应激敏感,ROS 可以诱导 AMPK 活性,AMPK 的激活使乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferation-activated

receptor α , PPAR α)等参与脂质代谢的核受体和酶的活性下调,抑制脂肪的生成,从而调控 NAFL 和 NASH 的进展^[11]。

2.2 乳酸通过氧化应激反应调控 HF 和 HCC

ROS 是导致 HF 和 HCC 的重要因素,包括超氧阴离子(O_2^-)、羟基自由基(OH $\cdot$)、羟基离子(OH $^-$)、过氧化氢(H_2O_2)、单线态氧(1O_2)和臭氧(O_3)^[12]。有研究发现,用基因干扰技术降低小鼠体内 ROS 的表达, α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)表达较对照组明显下降,同时肝功能明显好转,表明 ROS 是调控 HF 的关键靶点^[13]。陈晶晶等^[14]用一氧化氮处理人肝癌细胞,结果发现,对照组和处理组的 ROS 荧光强度分别为 198.67 ± 26.58 和 289.67 ± 40.15 ,凋亡率分别为 $(7.20 \pm 1.47)\%$ 和 $(6.53 \pm 0.65)\%$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),表明 ROS 可以调控肝癌细胞凋亡来发挥防治作用。

3 乳酸通过线粒体能量代谢调控 CLD

3.1 乳酸通过线粒体能量代谢调控 NAFL

在乳酸的作用下,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)的增加触发沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)的激活,并通过其脱乙酰化激活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)^[15],而 PGC-1 α 是激活脂肪酸 β 氧化所必需的,PGC-1 α 可以促进线粒体脂肪酸氧化。有研究发现,敲除 SIRT1 的细胞中 PGC-1 α mRNA 表达水平(0.48 vs 1.00)和脂肪酸氧化水平(1.00 vs 3.43)均较对照组明显下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明 SIRT1 是调控 NAFL 的关键靶点^[16]。

3.2 乳酸通过线粒体能量代谢调控 NASH

LDH 由 LDHA 和 LDHB 2 个亚基组成,LDHB 定位于线粒体,参与腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)产生、细胞凋亡、钙稳态、细胞增殖以及核苷酸和脂质合成^[17]。有研究发现,用乙酰转移酶抑制剂处理高脂喂养的小鼠,LDHB 活性(2.36 vs 1.00)、脂肪沉积(55.57 vs 40.92 mg $\cdot$ g $^{-1}$)和炎症因子表达水平(53.83 vs 34.26 pg $\cdot$ mL $^{-1}$)均较对照组显著增加,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明 LDHB 乙酰化通过影响乳酸清除,在肝脂质积累和炎症反应中起着关键作用,这一过程可能是治疗 NASH

的潜在机制^[18]。

3.3 乳酸通过线粒体能量代谢调控 HF

有研究发现,特异性敲除 SIRT6 后, α -SMA (3.27 vs 1.71)和胶原蛋白 1 分子(6.32 vs 2.40) mRNA 表达水平均较对照组显著增加,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),从而导致小鼠 HF 的发生^[19]。MAITY 等^[20]研究发现,敲除 SIRT6 后,磷酸化的 SMAD 同源物 3 (SMAD family member 3, SMAD3; 0.21 vs 0.48)表达水平和 α -SMA 启动子活性(2.17 vs 1.32)均较对照组显著增加,纤维化标志物表达水平较对照组下降(0.20 vs 0.57),在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明 SIRT6 是成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的关键调控因子。

3.4 乳酸通过线粒体能量代谢调控 HCC

HONG 等^[21]对正常肝组织和 HCC 肺转移样本进行了蛋白质组学研究,在 960 个蛋白质上检测到的 2 045 个赖氨酸乳酸化的修饰位点,表明这可能是促进 HCC 形成和转移的潜在因素。郭舜等^[22]研究发现,用 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 黄芩素处理人肝癌细胞株 SMMC-7721,细胞活力、乳酸、ATP 表达水平分别为 0.384 ± 0.040 、(16.2 ± 3.8) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (220.3 ± 34.6) $\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1}$,均显著低于对照组的 0.726 ± 0.039 、(25.8 ± 2.9) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (282.5 ± 28.7) $\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明乳酸可以通过调控能量代谢干预 HCC 进程。

4 乳酸通过线粒体动力学调控 CLD

4.1 乳酸通过线粒体动力学调控 NAFL

线粒体裂变蛋白动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, DRP1)和线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)参与控制线粒体的裂变。SUN 等^[23]用乳酸处理细胞后,乳酸组的磷酸化 DRP1 (Ser616)表达水平较对照组明显增加(1.27 vs 1.00),线粒体膜电位较对照组明显下降(0.36 vs 3.19),在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);共聚焦显微镜观察发现,乳酸组的线粒体碎片较对照组明显增加(0.76 vs $2.03 \mu\text{m}$),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),表明乳酸可以调控 DRP1 活性诱导线粒体分裂。线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, MFN1/2)和视神经萎缩 1(optic atrophy 1, OPA1)分别融合线粒体外膜和内膜。研究表明,给予高脂喂养的小鼠敲除 DRP1 处理,使得磷酸化的真核起始因子 2(eukaryotic initiation factor 2, eIF2 α ; 1.21 vs 1.00)、转录因子 4(transcription factor

4, ATF4; 1.57 vs 1.00) 和成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21; 7.90 vs 2.70 ng · mL⁻¹) 表达水平均较对照组明显增加, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 表明 DRP1 可以诱导内质网应激介导 FGF21 表达, 从而抑制高脂饮食诱导的肥胖^[24]。

4.2 乳酸通过线粒体动力学调控 NASH

DRP1 通过降低内质网应激、防止线粒体蛋白酶激活和综合应激响应(integrated stress response, ISR) 恶化来减轻 NASH。TAKEICHI 等^[25] 研究发现, 给予高脂饮食的小鼠敲除 *MFF* 处理, 处理组与对照组小鼠相比, 肝脂质蓄积明显增加, NAFLD 活动评分显著增加[总评分 5.81 vs 1.47 分, 脂肪变性评分 1.39 vs 0.52 分, 小叶炎症评分 2.43 vs 0.16 分, 气球样变性评分 1.98 vs 0.79 分, 均 $P < 0.001$], 表明肝细胞中缺乏 *MFF* 的小鼠比对照小鼠更容易出现由高脂饮食引起的 NASH 表型。

4.3 乳酸通过线粒体动力学调控 HF

王娟等^[26] 研究发现, 用 DNA 甲基转移酶 3A (DNA methyltransferase 3A, DNMT3A) 慢病毒感染处理 HSC 构建 DNMT3A 沉默细胞模型, DRP1 的 mRNA (1.15 vs 2.04) 和蛋白(0.66 vs 0.93) 表达水平及增殖能力(0.91 vs 1.39) 均较对照组明显降低, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 表明 DRP1 介导的线粒体裂变会促进 HSC 活化诱导 HF, DRP1 可作为延缓 CLD 进展的治疗靶点。另外研究发现, 给予 HF 小鼠沉默 *AlkB* 同源物 5 (alkhomologue 5, *ALKBH5*) 处理, DRP1 表达水平(0.26 vs 0.68) 和 N6-甲基腺嘌呤修饰水平(0.32 vs 0.79) 均较对照组明显下降, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 表明可以通过减少 DRP1 甲基化来减弱线粒体裂变, 从而抑制 HSC 活化来改善 HF^[27]。

4.4 乳酸通过线粒体动力学调控 HCC

DRP1 在 HCC 细胞中的过表达与肿瘤生长增强有关。有研究发现, 给予肝癌细胞过表达 DRP1 处理, 线粒体膜电位水平较对照组显著升高(2.85 vs 0.73), 线粒体中细胞色素 c 释放水平(0.16 vs 0.57) 和细胞凋亡(7.63 vs 14.50)% 均较对照组显著降低, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 表明 DRP1 可以通过调控线粒体凋亡途径发挥防治肝癌的作用^[28]。因此, 乳酸可以通过促进线粒体裂变而促进 HCC 进程。ZHANG 等^[29] 研究发现, 给予肝癌细胞大肿瘤抑制因子 2 (large tumor suppressor 2, *LATS2*) 过表达处理, DRP1 表达水平(0.27 vs 0.16)、线粒体分

裂水平(4.00 vs 8.43 μm) 和细胞色素 C 释放水平(2.73 vs 1.00) 均较对照组明显增加, ATP 表达水平较对照组明显下降(43.55 vs 82.26 $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$), 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 表明 *LATS2* 在 HCC 细胞中可以诱导 DRP1 促进线粒体片段化, 线粒体功能障碍、能量消耗和细胞凋亡来治疗 HCC。

5 讨论

CLD 是肝长期受损或慢性炎症持续存在而引起肝组织结构和功能发生不可逆改变的一类疾病, 可能经历多个阶段, 最后发展为肝硬化或肝癌。由于 CLD 发病机制尚未完全阐明, 缺乏针对性的有效药物, 其患者的生活质量和生命健康都造成了严重的威胁。因此, 及早发现、诊断和治疗对 CLD 至关重要。在不同的组织中, 乳酸可以通过细胞氧化还原调节、ROS 生成、变构结合和修饰组蛋白起作用。最近, 乳酸还被发现作为信号分子, 在 TME 中的代谢途径、免疫反应和细胞间通信中起着重要作用。

组蛋白作为染色体的组成部分, 其与 DNA 结合紧密, 可以影响蛋白质的转录翻译。组蛋白乳酸化的发生与组蛋白乙酰化的过程类似, 当外源性或内源性乳酸积累到一定浓度时, 细胞内乳酸化调控分子被启动, 相关的酶会将乳酰辅酶 A 作为底物转移至组蛋白残基上。该过程会改变组蛋白与 DNA 的结合紧密程度, 间接影响 mRNA 转录和蛋白质翻译。赖氨酸乳酸化还被确定作为一种新的翻译后修饰的致癌信号, 为肿瘤治疗提供了有前途和潜在的靶点。组蛋白乳酸化修饰的发现扩展了科研工作者对代谢过程和表观遗传学修饰间相互关系的理解深度。乳酸化修饰作为新发现的蛋白翻译后修饰, 包括组蛋白乳酸化和非组蛋白乳酸化, 大量的研究证据表明, 无论是在生理还是病理条件下, 这种修饰方式都发挥着重要的作用。与比较常见的乙酰化修饰比较, 蛋白质乳酸化修饰还需研究者对其进行更深入的探究, 如对于参与乳酸化修饰过程的乳酸化酶和去乳酸化酶的进一步确定。CLD 患者往往伴随有肝功能受损, 包括肝合成功能减弱、代谢功能下降等。这可能与乳酸在体内的代谢紊乱有关, 乳酸水平升高还能导致酸中毒。因此, 乳酸的代谢和功能机制正在成为防治疾病和新药研发的热点领域之一。

本文综述了乳酸在免疫反应、氧化应激、线粒体能量代谢、线粒体动力学方面与 CLD 的联系, 然而具体作用的分子机制还需要进一步实验来验证。乳酸在 CLD 发生发展中所扮演的能量角色以及信号传递作用, 值得科研工作者进一步深入探索, 从而为防治 CLD 和新药研发提供新靶点和新视野。

参考文献:

- [1] 汪玉倩,徐可,詹月萍,等. 华蟾素对转化生长因子- $\beta 1$ 诱导肝星状细胞激活的作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022,38(13):1452—1456.
- [2] LI V L, HE Y, CONTREPOIS K, *et al.* An exercise - inducible metabolite that suppresses feeding and obesity [J]. *Nature*, 2022, 606(7915):785—790.
- [3] 刘鸣昊,张丽慧,马庆亮,等. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20):2597—2601.
- [4] EDYE M E, LOPEZ - CASTEJON G, ALLAN S M, *et al.* Acidosis drives damage - associated molecular pattern (DAMP) - induced interleukin - 1 secretion *via* a caspase - 1 - independent pathway [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42):30485—30494.
- [5] 丁茂鹏,韦凌霞,王志旺,等. 鳖甲育肝颗粒对肝纤维化大鼠的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10):1167—1170, 1175.
- [6] JIMENEZ CALVENTE C, DEL PILAR H, TAMEDA M, *et al.* MicroRNA 223 3p negatively regulates the NLRP3 inflammasome in acute and chronic liver injury [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(2):653—663.
- [7] LIN H C, CHEN Y J, WEI Y H, *et al.* Lactic acid fermentation is required for NLRP3 inflammasome activation [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12:630380. 2021 - 03 - 29 [2024 - 05 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854503/>.
- [8] HAN S, BAO X, ZOU Y, *et al.* D - lactate modulates M2 tumor - associated macrophages and remodels immunosuppressive tumor microenvironment for hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(29): eadg2697. 2023 - 07 - 19 [2024 - 05 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467325/>.
- [9] MCDONALD B, ZUCOLOTO A Z, YU I L, *et al.* Programing of an intravascular immune firewall by the gut microbiota protects against pathogen dissemination during infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(5):660—668.
- [10] TAUFFENBERGER A, FIUMELLI H, ALMUSTAFA S, *et al.* Lactate and pyruvate promote oxidative stress resistance through hormetic ROS signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9):653.
- [11] STEINBERG G R, HARDIE D G. New insights into activation and function of the AMPK [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4):255—272.
- [12] 黎莉莉,董芳蕊,臧诗蕾,等. 活性氧对肿瘤双向调节作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19):1993—1996.
- [13] YU Y, SUN X, GU J, *et al.* Deficiency of DJ - 1 ameliorates liver fibrosis through inhibition of hepatic ROS production and inflammation [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(10):1225—1235.
- [14] 陈晶晶,刘玲,曹梦瑶,等. PABA/一氧化氮经活性氧-线粒体膜电位途径诱导 HepG2 细胞凋亡的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19):2356—2360.
- [15] VINOGRADOV A D, GRIVENNIKOVA V G. Oxidation of NADH and ROS production by respiratory complex I [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(7):863—871.
- [16] GERHART - HINES Z, RODGERS J T, BARE O, *et al.* Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC - 1 α [J]. *EMBO J*, 2007, 26(7):1913—1923.
- [17] LOVAS J R, WANG X. The meaning of mitochondrial movement to a neuron's life [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(1):184—194.
- [18] WANG T, CHEN K, YAO W, *et al.* Acetylation of lactate dehydrogenase B drives NAFLD progression by impairing lactate clearance [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5):1038—1052.
- [19] KA S O, BANG I H, BAE E J, *et al.* Hepatocyte - specific sirtuin 6 deletion predisposes to nonalcoholic steatohepatitis by up - regulation of Bach1, an Nr12 repressor [J]. *FASEB J*, 2017, 31(9):3999—4010.
- [20] MAITY S, MUHAMED J, SARIKHANI M, *et al.* Sirtuin 6 deficiency transcriptionally up - regulates TGF - β signaling and induces fibrosis in mice [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(2):415—434.
- [21] HONG H, CHEN X, WANG H, *et al.* Global profiling of protein lysine lactylation and potential target modified protein analysis in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Proteomics*, 2023, 23(9): e2200432. 2023 - 01 - 18 [2024 - 05 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625413/>.
- [22] 郭舜,石磊,张松,等. 黄芩素通过调控糖酵解及谷氨酰胺代谢抑制肝癌细胞能量代谢[J]. 中国药师, 2021, 24(12):2154—2159.
- [23] SUN Z, JI Z, MENG H, *et al.* Lactate facilitated mitochondrial fission - derived ROS to promote pulmonary fibrosis *via* ERK/DRP - 1 signaling [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):479.
- [24] WANG L, ISHIHARA T, IBAYASHI Y, *et al.* Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet - induced obesity and metabolic deterioration [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(10):2371—2380.
- [25] TAKEICHI Y, MIYAZAWA T, SAKAMOTO S, *et al.* Non - alcoholic fatty liver disease in mice with hepatocyte - specific deletion of mitochondrial fission factor [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(9):2092—2107.
- [26] 王娟,孙峰,杨晶晶,等. DNMT3A 调控 Drp1 对肝星状细胞活化增殖和迁移能力的影响[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10):1542—1547.
- [27] WANG J, YANG Y, SUN F, *et al.* ALKBH5 attenuates mitochondrial fission and ameliorates liver fibrosis by reducing Drp1 methylation [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106608. 2023 - 01 - 12 [2024 - 05 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36566000/>.
- [28] LIN X H, QIU B Q, MA M, *et al.* Suppressing DRP1 - mediated mitochondrial fission and mitophagy increases mitochondrial apoptosis of hepatocellular carcinoma cells in the setting of hypoxia [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(7):67.
- [29] ZHANG L, LI S, WANG R, *et al.* Anti - tumor effect of LATS2 on liver cancer death: Role of DRP1 - mediated mitochondrial division and the Wnt/ β - catenin pathway [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114:108825. 2019 - 06 - 20 [2024 - 05 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981110/>.