

本文引文格式:唐敏,金莉,殷康,等.乳酸在痛风发病中的双向调控作用及机制研究[J].
右江民族医学院学报,2026,48(2):186-192.

【论著与临床报道】

乳酸在痛风发病中的双向调控作用及机制研究

唐敏¹,金莉²,殷康¹,陶金辉³

1. 安徽理工大学第一附属医院,安徽 淮南 232001;
2. 中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科,安徽 合肥 230001;
3. 中国科学技术大学附属第一医院变态反应与临床免疫科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 基于乳酸的促炎作用与乳酸化修饰的抗炎潜力,探究乳酸在痛风发病中是否存在时间依赖性的双向调控作用及其潜在机制。方法 采用尿酸盐(MSU)诱导的 THP-1 细胞痛风炎症模型。首先,通过 RT-qPCR、Western Blot 及 ELISA 检测乳酸对 NLRP3 炎症小体相关基因与蛋白表达及 IL-1 β 分泌的影响;其次,通过乳酸预处理 THP-1 巨噬细胞以诱导组蛋白乳酸化,再给予 MSU 刺激,利用 RT-qPCR 检测促炎基因 IL-1 β 和修复基因 VEGF mRNA 表达水平。结果 与模型组相比,乳酸处理显著增强了 MSU 诱导的 NLRP3、Caspase-1 mRNA 和蛋白表达水平($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$),并促进了上清液中 IL-1 β 的分泌($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$),提示乳酸与 MSU 存在协同促炎作用。该促炎效应随作用时间的延长呈现减弱趋势。此外,外源性乳酸处理可显著上调 H3K18 乳酸化(H3K18 乳酸)蛋白水平($P < 0.001$),且呈时间依赖性。在转录水平上,乳酸预处理后,促炎基因 IL-1 β mRNA 表达显著下调,而修复基因 VEGF mRNA 表达显著上调($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。结论 乳酸在痛风炎症中发挥时间依赖性的双向调控作用。在炎症早期,乳酸协同 MSU 激活 NLRP3 炎症小体,加剧炎症反应;而在炎症后期,乳酸可能通过诱导组蛋白乳酸化修饰,促进巨噬细胞向抗炎/修复表型转化,从而参与炎症的缓解过程。

关键词:乳酸;组蛋白乳酸化;尿酸;痛风炎症反应;THP-1 细胞株

中图分类号:R589.7 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2026)02-0186-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.02.006

Research on the bidirectional regulatory effect and mechanism of lactate in the pathogenesis of gout

TANG Min¹, JIN Li², YIN Kang¹, TAO Jinhui³

1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science & Technology, Huainan 232001, Anhui, China;
2. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui, China;
3. Department of Allergy and Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate whether lactate exerts a time-dependent bidirectional regulatory effect in the pathogenesis of gout and its underlying mechanism, based on the pro-inflammatory effect of lactate and the anti-inflammatory potential of lactylation. **Methods** A gout inflammation model was established using monosodium urate (MSU)-induced THP-1 cells. Firstly, the effects of lactate on the expression of genes and proteins related to the NLRP3 inflammasome and the secretion of IL-1 β were detected by RT-qPCR, Western Blot, and ELISA. Secondly, THP-1 macrophages were pretreated with lactate to induce histone lactylation, followed by MSU stimulation. The mRNA expression levels of the pro-inflammatory gene IL-1 β and the repair gene VEGF were then detected by RT-qPCR. **Results** Compared with the model group, lactate treat-

第一作者:唐敏,硕士,研究方向:痛风,E-mail:2665614431@qq.com

通讯作者:陶金辉,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:风湿性疾病的代谢、炎症、免疫相互调控作用,E-mail:taojinhui@ustc.edu.cn

ment significantly enhanced the mRNA and protein expression levels of *NLRP3* and *Caspase-1* induced by MSU ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$) and promoted the secretion of IL-1 β in the supernatant ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), suggesting a synergistic pro-inflammatory effect between lactate and MSU. This pro-inflammatory effect showed a tendency to weaken with prolonged action time. In addition, exogenous lactate treatment significantly upregulated the protein level of H3K18 lactylation (H3K18la) in a time-dependent manner ($P < 0.001$). At the transcriptional level, after lactate pretreatment, the mRNA expression of the pro-inflammatory gene *IL-1 β* was significantly downregulated, while the mRNA expression of the repair gene *VEGF* was significantly upregulated ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). **Conclusion** Lactate exerts a time-dependent bidirectional regulatory effect in gout inflammation. In the early stage of inflammation, lactate synergizes with MSU to activate the NLRP3 inflammasome and exacerbate the inflammatory response. In the later stage of inflammation, lactate may promote the transformation of macrophages into an anti-inflammatory/repair phenotype by inducing histone lactylation modification, thereby participating in the alleviation process of inflammation.

Key words: lactate; histone lactylation; uric acid; gout inflammatory response; THP-1 cell line

痛风是一种急性、自限性、反复关节炎发作为特征的炎性疾病。由于尿酸水平升高,致尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体析出,沉积在关节及周围组织,引发多种炎症级联反应,出现关节红肿、疼痛等炎症表现。相关文献表明,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体的激活释放大量 IL-1 β 是 MSU 介导痛风发作的核心机制^[1]。在痛风发作过程中,MSU 激活 NLRP3 炎症小体,导致 Caspase-1 活化,随后切割 pro-IL-1 β 产生具有生物活性的 IL-1 β 并释放至细胞外^[2-3],IL-1 β 释放触发炎症反应,使得血管扩张,从而导致急性炎症发作。研究证实^[4-5],MSU 晶体能够诱导人单核细胞株(THP-1)发生功能与形态改变,模拟痛风炎症状态,并在细胞上清液中检测到 IL-1 β ,刺激后的细胞可被人为干预,常作为研究痛风炎症反应的细胞模型。

痛风的发作与日常饮食和生活习惯息息相关,特别是长期摄入高能量食品、大量酒精和(或)高果糖的饮料^[6]。痛风患者剧烈运动后,其发病的风险往往会大幅度提高。由于乳酸有致炎作用,研究发现,在类风湿关节炎等多种相关炎症中,乳酸充当炎症的放大器的作用^[7]。因此剧烈运动导致痛风发作可能与体内乳酸堆积,促进炎症反应有关。但在 2019 年新发现乳酸可以通过乳酸化修饰抑制炎症,参与调控多种疾病进程,包括肿瘤发生、免疫逃逸及炎症调节等。例如,M1 型巨噬细胞中外源性乳酸启动了内源性“乳酸时钟”,该时钟通过组蛋白 H3 第 18 位赖氨酸(H3K18)的乳酸化修饰在 M1 型巨噬细胞极化晚期诱导 M2 表型的发生^[8];乳酸处理的巨噬细胞、精氨酸酶 1(Arg1)、血小板衍生生长因子(Pdgf)和血管内皮生长因子(VEGF)等修复基因启动子近端区域的组蛋白乳酸化显著增加^[9];B 细胞磷酸肌醇 3-激酶衔接蛋白(BCAP)通过组蛋白 H3 乳酸化修饰,导致巨噬细胞向

炎症修复表型转化,促进组织修复和伤口愈合^[10]。相关研究显示,胞内的蛋白质乳酸化水平随乳酸浓度的增加呈上升趋势,两者呈正相关,且细胞外的乳酸亦能诱导组蛋白乳酸化^[8]。鉴于乳酸的促炎作用和乳酸化的抑炎作用,提示乳酸在痛风发病中可能起双向调控作用。本研究主要通过探究乳酸对 MSU 诱导的 THP-1 中 NLRP3 炎症小体相关蛋白、mRNA 表达及上清 IL-1 β 水平的影响,及乳酸干预诱导的组蛋白乳酸化修饰对痛风炎症反应的影响,探究乳酸在痛风发病中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验细胞 人单核细胞白血病细胞(THP-1 细胞株),购自江苏海星生物科技有限公司。

1.2 试剂和仪器 乳酸(乳酸 ctate,货号:HY-B2227,MedChemExpress LLC);尿酸盐(MSU,货号:HY-B2130A,MedChemExpress LLC);佛波酯(PMA,货号:HY-18739,MedChemExpress LLC);二甲基亚砜(DMSO,货号:D8371,北京索莱宝科技有限公司);MTT 试剂盒(货号:IM0280,北京索莱宝科技有限公司);总 RNA 提取试剂(货号:YY101,上海雅酶生物医药科技有限公司);cDNA 第一链合成试剂盒(货号:BSB40M1,杭州博日科技股份有限公司);通用型实时荧光定量 PCR 预混试剂(货号:MH101,上海雅酶生物医药科技有限公司);人 IL-1 β ELISA 检测试剂盒(货号:EK101B,杭州联科生物技术股份有限公司);GAPDH 抗体(货号:LF205S,上海雅酶生物医药科技有限公司);NLRP3 抗体(货号:R014488,上海雅酶生物医药科技有限公司);Caspase-1 抗体(货号:RO13737,上海雅酶生物医药科技有限公司);HRP 羊抗兔 IgG 二抗(货号:LF102,上海雅酶生物医药科技有限公司);HRP 羊抗鼠 IgG 二抗(货号:LF101,上海雅酶生物医药科技有限公司);抗 H3K18 乳酸(货号:

PTM-1406, 杭州景杰生物科技股份有限公司); 荧光定量 PCR 仪来源于赛默飞世尔科技(中国)有限公司; 多功能酶标仪来源于美谷分子仪器(上海)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 THP-1 细胞在含有 10% 胎牛血清(FBS)、1% 青霉素-链霉素双抗溶液的 RPMI-1640 培养基下进行培养, 培养环境为无菌、37 °C 恒温、5% CO₂ 的细胞孵育培养箱, 取生长状态良好的细胞进行后续实验。

1.3.2 THP-1 细胞的痛风炎症造模 将处于对数生长期的 THP-1 细胞离心收集, 重悬后按 1×10^6 个/孔接种于 6 孔板, 加入佛波酯(PMA)至浓度为 100 nM, 置于细胞培养箱中, 作用 24~48 h 后诱导贴壁成 M0 巨噬细胞, 弃废液, 无菌 1×PBS 洗涤细胞, 用浓度为 100 μg/mL MSU 晶体混悬液刺激细胞, 构建痛风炎症细胞模型, 收集部分细胞及上清液, 将此时间点定义为 0 h, 剩余构建好的细胞模型分成模型组(MSU 组)和乳酸组(MSU+乳酸组), 其中模型组不加 10 mM 乳酸, 乳酸组加入 10 mM 乳酸, 并在不同时间点(4 h、8 h、12 h、24 h)收集细胞及上清。

1.3.3 乳酸干预 THP-1 细胞 将处于对数生长期的 THP-1 细胞离心收集, 重悬后按 1×10^6 个/孔接种于 6 孔板, 加入佛波酯(PMA)至浓度为 100 nM, 置于细胞培养箱中, 作用 24~48 h 后诱导贴壁成 M0 巨噬细胞, 弃废液, 无菌 1×PBS 洗涤细胞, 并将细胞分为 3 组: M0 组、MSU 组、乳酸+MSU 组, 其中 M0 组和 MSU 组更换新的培养液继续培养, 乳酸+MSU 组加入 10 mM 乳酸处理 16 h, 诱导组蛋白乳酸化后, 换液, 无菌 1×PBS 洗涤细胞, MSU 组和乳酸+MSU 组用浓度为 100 μg/mL MSU 晶体混悬液刺激细胞, M0 组加入等量不含 MSU 的培养基, 根据文献报道, MSU 刺激 6~24 h 可显著诱导 THP-1 源巨噬细胞 IL-1β 分泌^[11], 因此根据实验安排选择 MSU 刺激 12 h 作为观察点, 刺激结束后, 收集细胞。

1.3.4 MTT 比色法检测细胞活力 收集对数期 THP-1 细胞以合适浓度接种于 96 孔板, 用 100 nM 佛波酯孵育 THP-1 单核细胞 24 h, 使其诱导分化成 M0 巨噬细胞。将 0 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM 乳酸分别作用巨噬细胞 24 h, 每组设 3 个复孔。每孔加 MTT 溶液 10 μL, 孵育 4 h 后, 弃液。再每孔加 110 μL Formazan 溶解液, 低速振荡 10 min 使结晶物充分溶解, 在 490 nm 处测定各孔光密度(OD)值。根据公式: 细胞存活率(%) = [(实验组平均值 - 空白组平均值)/(对照组平均值 - 空白组平均值)] × 100%, 计算结果。

1.3.5 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR) 使用 Trizol

法提取细胞总 RNA 并测定其浓度。样品通过试剂盒逆转录成 cDNA 后, 进行 RT-qPCR 反应, 以人 β actin 为内参, 采用 2^{-ΔΔCt} 法进行数据分析, 比较各组间 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β*、*VEGF* mRNA 的表达水平。各组实验重复 3 次, 基因序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	基因引物序列
<i>NLRP3</i>	
F	5'-GATCTTCGCTGCGATCAACAG-3'
R	5'-CGTGCATTATCTGAACCCAC-3'
<i>Caspase-1</i>	
F	5'-GCCTGTTCTGTGATGTGGA-3'
R	5'-TCACTCTTTCAGTGGTGGC-3'
<i>IL-1β</i>	
F	5'-CCTGAGCTCGCCAGTGAAAT-3'
R	5'-CATGGCCACAACAACACTGACG-3'
<i>VEGF</i>	
F	5'-CATTGGAGCCTTGCTTGC-3'
R	5'-AGAAGCTGCGCTGGTAGACAT-3'
<i>βactin</i>	
F	5'-AGAAGGATTCTATGTGGCG-3'
R	5'-GGATAGCACAGCCTGGATAGCA-3'

1.3.6 蛋白免疫印迹法(Western Blot) ①蛋白提取、定量与变性: 6 孔板中细胞用 1×PBS 清洗 2 次, 每孔加入 100 μL 裂解液, 冰上裂解 30 min, 用 1.5 mL EP 管收集, 4 °C、12 000 r/min 离心 20 min, 收集上清, 弃沉淀。收集后的上清液分装至 EP 管中, 将蛋白样品与 5×上样缓冲液按体积比 4:1 混匀, 100 °C 的金属浴加热 5~10 min 蛋白变性; ②上样及电泳: 样品上样前 100 °C 加热 2min。电泳条件设置为 80 V 电压, 30 min 跑出浓缩胶后, 调高电压到 120 V, 至溴酚蓝到胶底部停止电泳; ③转膜: 转膜装置顺序从下到上依次为: 海绵-滤纸-胶-PVDF 膜-滤纸-海绵。转膜前 PVDF 膜需先浸泡在无乙醇中 2 min; 冰浴恒流 250 mA, 60 min; ④封闭与抗体孵育: 封闭液室温封闭膜 1 h。封闭结束后将膜置于一抗工作液中(*NLRP3* 抗体 1:1 000, *Caspase-1* 抗体 1:1 000, *GAPDH* 抗体 1:5 000, H3K18 乳酸抗体 1:1 000), 4 °C 孵育过夜。第 2 天用 TBST 洗涤 3 次, 膜置于对应二抗中(HRP 羊抗兔 IgG 1:1 0000, HRP 羊抗鼠 IgG 1:10 000), 室温摇床孵育 1 h; ⑤显影: TBST 洗膜 3 次。滴加新配显影液(A 液: B 液=1:1), 于化学发光成像仪上显影。

1.3.7 ELISA 实验 收集细胞上清液, 300×g 离心 10 min 去沉淀。每个酶标板待测孔加入 300 μL 洗液浸泡 30 s, 弃液, 加标准品和样本 100 μL, 每孔添加 50 μL 酶标检测抗体室温孵育 2 h, 弃液, 用洗液洗板 6 次, 并在吸水纸上拍干。所有孔中再加入 100 μL 链亲和素辣根过氧化物酶溶液, 室温孵育 45 min 后洗板 6

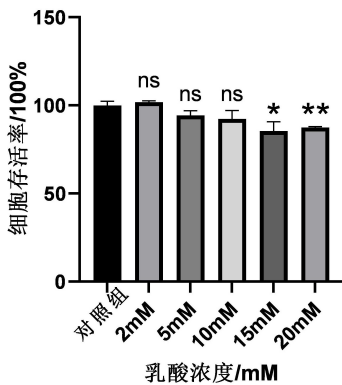
次。加入 100 μ L 显色底物,避光,室温下孵育 5~30 min,加 100 μ L 终止液,颜色由蓝变黄。使用酶标仪进行双波长 OD 值检测,根据标准曲线计算样本浓度。

1.4 统计学方法 采用 GraphPad Prism 9.5 软件进行统计分析,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 乳酸对痛风炎症反应的促进作用

2.1.1 乳酸对 THP-1 巨噬细胞刺激浓度的筛选 为了筛选出合适的乳酸浓度,将不同浓度乳酸(0 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM)分别作用于 THP-1 巨噬细胞 24 h,各组设 3~5 个复孔。与对照组(0 mM)相比,乳酸浓度为 2 mM、5 mM、10 mM 时,对 THP-1 巨噬细胞的生存率无明显影响($P > 0.05$),乳酸浓度在 15 mM、20 mM 的情况下,THP-1 巨噬细胞的生存率产生显著影响($P < 0.05$, $P < 0.01$),见图 1。为避免因乳酸浓度过高,致细胞死亡,从而影响实验结果,在血液及正常组织中,乳酸生理浓度约 1.5~3 mM,而在肿瘤微环境、关节炎等炎症部位,其浓度可至 10~40 mM,基于此,本研究选择 10 mM 的乳酸浓度进行后续的主要实验。

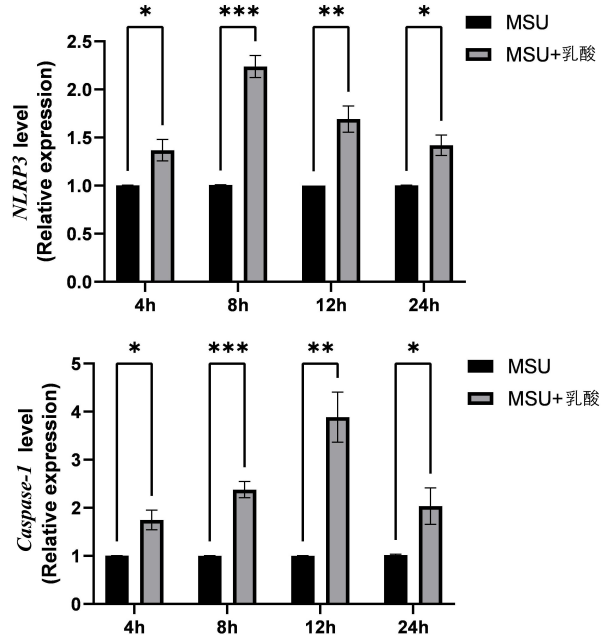


注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ns: $P > 0.05$ 。

图 1 乳酸对 THP-1 巨噬细胞生存率的影响

2.1.2 乳酸对 THP-1 细胞痛风性炎症模型 *NLRP3*、*Caspase-1* mRNA 表达水平影响 为了评估乳酸对痛风炎症反应相关基因水平的影响,选择 THP-1 细胞构建痛风性炎症细胞模型。THP-1 细胞用佛波酯诱导贴壁成巨噬细胞,用 100 μ g/mL MSU 晶体混悬液刺激细胞过夜后,收集部分细胞,剩余的细胞加或不加 10 mM 乳酸,并在不同时间点(4 h、8 h、12 h、24 h)收集细胞,采取 RT-qPCR,检测 *NLRP3*、*Caspase-1* mRNA 表达水平。结果显示,与模型组相比,10 mM 乳酸处理显著增强尿酸盐诱导的细胞中 *NLRP3*、*Caspase-1* mRNA 表达($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P <$

0.001),提示乳酸与尿酸盐可能存在协同效应,放大痛风炎症反应。然而,乳酸的促炎效果,随着作用时间的延长,呈现减弱趋势,见图 2。



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 2 乳酸对 THP-1 细胞痛风性炎症模型 *NLRP3*、*Caspase-1* mRNA 表达水平影响

2.1.3 乳酸对 THP-1 细胞痛风性炎症模型 *NLRP3*、*Caspase-1* 蛋白表达水平影响 为了进一步评估乳酸对痛风炎症反应相关蛋白水平的影响,选择 THP-1 细胞构建痛风性炎症细胞模型。THP-1 细胞用佛波酯诱导贴壁成巨噬细胞,用 100 μ g/mL MSU 晶体混悬液刺激细胞过夜后,收集部分细胞,剩余的细胞加或不加 10 mM 乳酸,并在不同时间点(4 h、8 h、12 h、24 h)收集细胞,采取 Western Blot,检测 *NLRP3*、*Caspase-1* 蛋白表达水平。结果显示,与模型组相比,10 mM 乳酸处理显著增强尿酸盐诱导的细胞中 *NLRP3*、*Caspase-1* 蛋白表达($P < 0.05$),然而,乳酸随着作用时间的延长,蛋白水平呈现减弱趋势,见图 3、表 2、表 3。

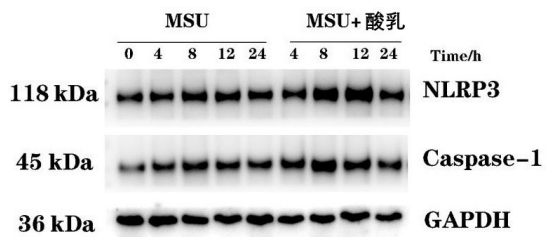


图 3 乳酸对 THP-1 细胞痛风性炎症模型 *NLRP3*、*Caspase-1* 蛋白表达水平影响 Western Blot 结果

表 2 乳酸对 THP-1 细胞痛风性关节炎模型 NLRP3 蛋白表达水平影响 (n=3)

组别	4 h	8 h	12 h	24 h
MSU	0.78±0.09	0.90±0.04	0.94±0.05	0.72±0.04
MSU+乳酸	1.02±0.11 ^a	1.12±0.11 ^a	1.08±0.07 ^a	0.87±0.02 ^b

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$ 。

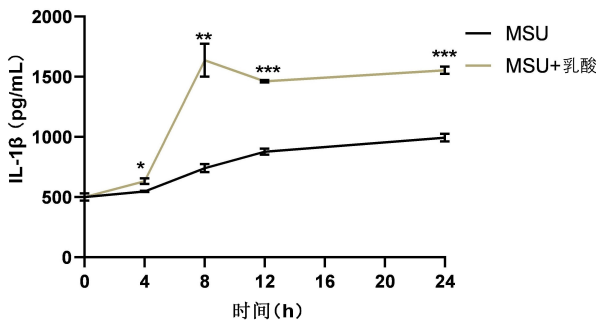
表 3 乳酸对 THP-1 细胞痛风性关节炎模型 Caspase-1 蛋白表达水平影响 (n=3)

组别	4 h	8 h	12 h	24 h
MSU	0.82±0.05	0.85±0.07	0.87±0.02	0.88±0.06
MSU+乳酸	1.16±0.19 ^a	1.07±0.02 ^b	1.07±0.12 ^a	1.03±0.01 ^a

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$ 。

2.1.4 THP-1 巨噬细胞上清液中成熟 IL-1 β 的浓度

为了检测乳酸刺激不同时间后,炎症因子 IL-1 β 的表达水平,选择 THP-1 细胞构建痛风性关节炎细胞模型。THP-1 细胞用佛波酯诱导贴壁成巨噬细胞,用 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ MSU 晶体混悬液刺激细胞过夜后,收集部分细胞上清液,剩余的细胞加或不加 10 mM 乳酸,并在不同时间点(0 h、4 h、8 h、12 h、24 h)收集上清液,采用 ELISA 法检测 IL-1 β 浓度。结果表明,与模型组相比,10 mM 乳酸处理增强尿酸盐诱导的细胞中成熟 IL-1 β 分泌($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$),见图 4。



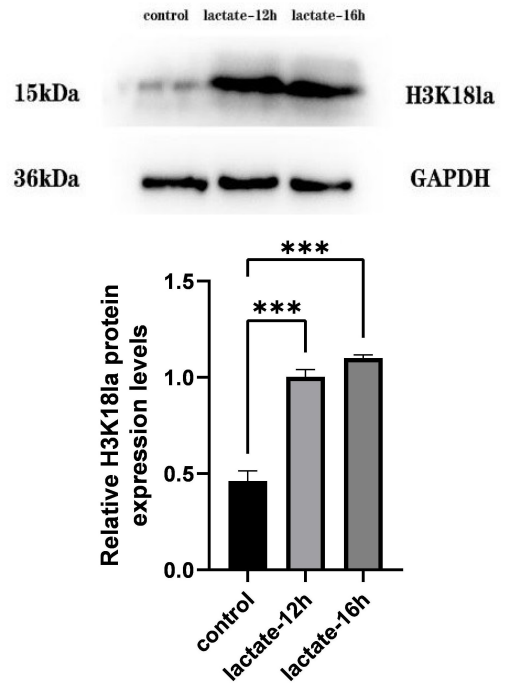
注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 4 乳酸对 THP-1 细胞痛风性关节炎模型 IL-1 β 含量的影响

2.2 乳酸化对痛风炎症的影响

2.2.1 乳酸对 THP-1 巨噬细胞 H3K18 乳酸化蛋白表达水平影响

为了检测外源性乳酸对 THP-1 巨噬细胞 H3K18 乳酸化(H3K18 乳酸)蛋白的表达水平的作用,THP-1 细胞用 PMA 诱导贴壁,收集 10 mM 乳酸处理不同时间点(12 h、16 h)后的 THP-1 巨噬细胞,采用 Western Blot 检测 H3K18 乳酸蛋白表达水平。结果显示,与对照组相比,外源性乳酸处理 THP-1 巨噬细胞,显著增强 H3K18 乳酸蛋白表达水平($P < 0.001$),随着时间的延长,H3K18 乳酸相对表达量增加,见图 5。



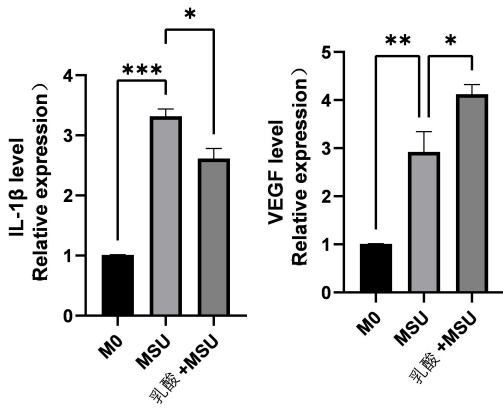
注: *** $P < 0.001$ 。

图 5 乳酸对 THP-1 巨噬细胞 H3K18 乳酸蛋白表达水平影响

2.2.2 组蛋白乳酸化对 THP-1 细胞痛风性关节炎模型

IL-1 β 、VEGF mRNA 表达水平影响

为了检测组蛋白乳酸化对痛风炎症反应的影响,选择 THP-1 巨噬细胞用 10 mM 乳酸处理 16 h 后,诱导细胞组蛋白乳酸化表达,然后用尿酸盐刺激细胞,12 h 后收集有或无 10 mM 乳酸处理的细胞,采取 RT-qPCR,检测促炎基因 IL-1 β 、修复基因 VEGF mRNA 表达水平。结果显示,与模型组相比,乳酸处理后,细胞内 IL-1 β mRNA 表达水平降低,VEGF mRNA 表达水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$),见图 6。



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 6 组蛋白乳酸化对 THP-1 细胞痛风性关节炎模型 *IL-1β*、*VEGF* mRNA 表达水平影响

3 讨论

随着社会发展,痛风已成为成人最常见的炎性关节病,并呈现年轻化趋势。运动往往会增加痛风的发病风险,因为运动是高尿酸血症的危险因素之一,持续高强度运动会导致乳酸堆积,从而抑制尿酸排泄^[11]。但 ZHANG D 等^[8]通过质谱技术发现一种新型蛋白质翻译后修饰——乳酸化修饰。该修饰由乳酰基与组蛋白赖氨酸残基共价偶联,进而调控染色质基因表达的新型表观遗传机制,作为乳酸发挥作用的重要途径,乳酸化参与糖酵解^[12]、巨噬细胞极化^[10-13]、神经系统调控^[14]、调节炎症反应等重要生命活动。本研究主要探讨乳酸在痛风发病中的作用及组蛋白乳酸化修饰对痛风炎症反应的影响。结果显示,乳酸与尿酸盐存在协同作用,增强了 NLRP3 炎性体的活化及 *IL-1β* 的分泌,表现出明显的促炎效应,但随着作用时间的延长,该促炎效应逐渐减弱。同时乳酸干预伴随着组蛋白乳酸化修饰的上调,促炎基因 *IL-1β* 表达下降,修复基因 *VEGF* 表达升高,尤其是 12 h,出现明显现象。这一结果提示乳酸在痛风炎症中可能具有时间依赖性的双向调控作用。

首先,本研究证实乳酸在 10 mM 浓度下可显著增强 MSU 诱导的 NLRP3、Caspase-1 mRNA 和蛋白水平的表达,并促进成熟 *IL-1β* 的分泌。这与先前研究认为乳酸在炎症反应中具有“放大器”作用的观点一致^[7]。乳酸可能通过激活 NF- κ B 或 HIF-1 α 等信号通路,协同 MSU 促进 NLRP3 炎性体的组装与活化,从而加剧炎症反应。有研究表明,乳酸在内皮细胞中可通过 MCT1 诱导 NF- κ B 和 HIF1 α 的激活^[15]。此外,在类风湿关节炎中,TNF- α 诱导成纤维细胞样滑膜细胞产生的 *IL-6* 和 *IL-8* 依赖于 L-乳酸水平^[16],提示关节内的乳酸能激活该类细胞内的信号通路,促进促炎因子的表达。值得注意的是,本研究发现乳酸的促炎

效应在 24 h 内逐渐减弱,提示细胞可能通过某种负反馈机制或代谢适应来限制炎症的持续放大。进一步研究发现,乳酸预处理对于尿酸盐诱导 THP-1 巨噬细胞痛风炎症细胞模型中,表现促炎基因 *IL-1β* mRNA 表达的下降和修复基因 *VEGF* mRNA 表达的升高,提示乳酸可能通过乳酸化修饰促进巨噬细胞向抗炎/修复表型转变。这一发现与 ZHANG D 等^[8]提出的“乳酸时钟”机制相呼应,即在炎症后期,乳酸和组蛋白 K 乳酸在 M1 巨噬细胞极化过程中驱动 M2 样基因表达的积极作用。另一项研究,THP-1 细胞暴露于佛波醇-12-肉豆蔻酰酯-13-乙酸酯中以诱导 M0 巨噬细胞。对 M1/M2 巨噬细胞相关标志物和炎性细胞因子的 RT-qPCR 和 ELISA 结果表明,乳酸暴露于巨噬细胞会诱导 M2 极化^[17]。在 BV2 小胶质细胞中,乳酸处理抑制活化的细胞中促炎并增强抗炎基因的表达^[18]。一项关于产乳酸益生菌酿酒酵母减轻溃疡性结肠炎的研究表明,乳酸介导巨噬细胞从 M1 型向 M2 型的转化,通过增强单羧酸转运蛋白介导的活性乳酸摄取,可抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体和下游 Caspase-1 通路的过度激活。此外,乳酸促进组蛋白 H3K9 乙酰化和组蛋白 H3K18 乳酸化,可能与乳酸的抑制效应有关^[19]。越来越多的证据证明^[20],乳酸作为巨噬细胞的重要代谢产物,既能支持活化的免疫细胞功能,又能充当限制免疫细胞功能的信号分子,调节巨噬细胞表型,发挥促炎和抗炎的双重作用。

本研究仍存在一定局限性。首先,尽管观察到乳酸能够协同尿酸盐,放大炎症反应,乳酸可能通过乳酸化修饰促进巨噬细胞向抗炎/修复表型转变,从而发挥双向调控作用。但尚未通过乳酸化修饰抑制剂或基因编辑手段明确其因果关系;其次,缺乏体内实验数据进一步验证乳酸在痛风动物模型中的作用。未来研究可通过构建条件性敲除模型或使用乳酸化修饰特异性抑制剂,深入探讨乳酸在痛风发病中的作用,及乳酸化修饰在痛风炎症中的具体分子机制。

参考文献:

- [1] KINGSBURY S R, CONAGHAN P G, MCDERMOTT M F. The role of the NLRP3 inflammasome in gout[J]. *J Inflamm Res*, 2011, 4: 39-49.
- [2] LIU Y R, WANG J Q, LI J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1137822.
- [3] XU D, ZHU X X, ZOU H J, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of gout in China[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2023, 62(9): 1068-1076.
- [4] QIN Z Y. The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macro-

- phages in the vasculature[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1):2-11.
- [5] PINEDA C, AMEZCUA-GUERRA L M, SOLANO C, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia; an ultrasound controlled study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(1):R4.
- [6] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout; prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7):380-390.
- [7] OUYANG Y, LIN Y, HU M Y, et al. Lactate metabolism in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic intervention with natural compounds[J]. *Phyto-medicine*, 2022, 100:154048.
- [8] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779):575-580.
- [9] CUI H C, XIE N, BANERJEE S, et al. Lung myofibroblasts promote macrophage profibrotic activity through lactate-induced histone lactylation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(1):115-125.
- [10] LI R B, YANG Y, WANG H Y, et al. Lactate and lactylation in the brain: current progress and perspectives[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(6):2541-2555.
- [11] KAYA M, MORIWAKI Y, KA T, et al. Plasma concentrations and urinary excretion of purine bases (uric acid, hypoxanthine, and xanthine) and oxypurinol after rigorous exercise[J]. *Metabolism*, 2006, 55(1):103-107.
- [12] RABINOWITZ J D, ENERBÄCK S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(7):566-571.
- [13] ZHANG Y J, JIANG H, DONG M D, et al. Macrophage MCT4 inhibition activates reparative genes and protects from atherosclerosis by histone H3 lysine 18 lactylation[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(5):114180.
- [14] XIONG X Y, PAN X R, LUO X X, et al. Astrocyte-derived lactate aggravates brain injury of ischemic stroke in mice by promoting the formation of protein lactylation[J]. *Theranostics*, 2024, 14(11):4297-4317.
- [15] VÉGRAN F, BOIDOT R, MICHIELS C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- κ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7):2550-2560.
- [16] ZOU Y Y, ZENG S, HUANG M C, et al. Inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase suppresses fibroblast-like synoviocytes-mediated synovial inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(9):893-908.
- [17] SUN J R, FENG Q M, HE Y, et al. Lactate activates CCL18 expression via H3K18 lactylation in macrophages to promote tumorigenesis of ovarian cancer[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2024, 56(9):1373-1386.
- [18] HAN H, ZHAO Y W, DU J D, et al. Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through Histone H3 lactylation in microglia[J]. *Immun Ageing*, 2023, 20(1):63.
- [19] SUN S Y, XU X X, LIANG L, et al. Lactic acid-producing probiotic *Saccharomyces cerevisiae* attenuates ulcerative colitis *via* suppressing macrophage pyroptosis and modulating gut microbiota[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:777665.
- [20] 赵金夏荷, 卢佳, 路宜贤, 等. 乳酸/乳酸化修饰调控巨噬细胞参与类风湿关节炎发病的研究进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2025, 47(5):870-876.

收稿日期:2025-10-31;修回日期:2026-01-09

(本文编辑 钟琳)