



乳酸何去何从——运动抗肿瘤的作用及其特异性研究

漆正堂^{1,2}

(1. 华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室, 上海 200241;

2. 华东师范大学 体育与健康学院, 上海 200241)

摘要:乳酸是运动与肿瘤的共同代谢物。组织器官之间的乳酸穿梭是运动中骨骼肌快速合成ATP并维持工作能力的前提。运动与肿瘤发生风险负相关已成共识,但在乳酸代谢层面存在一定的矛盾,运动加快了乳酸在组织间周转,而“抗肿瘤”要求减少甚至切断乳酸穿梭。因此,首先讨论了4个与乳酸有关的机制冲突:1)运动乳酸生成对肿瘤微环境的利弊;2)运动激活乳酸脱氢酶对癌细胞生长的利弊;3)线粒体乳酸代谢是碳源循环利用还是加速肿瘤增长;4)乳酸诱导脂肪褐化是改善代谢还是加剧恶病质。为解决这些冲突,讨论了肌肉、肝脏、血液与癌细胞之间的乳酸交换机制,提出肌乳酸清除阈、肝乳酸转化阈、癌细胞乳酸阈、血乳酸阈等4个限制条件,进一步理解运动抗肿瘤的特异性。

关键词:乳酸;运动;肿瘤;乳酸脱氢酶;线粒体;特异性

中图分类号:G804.7

文献标识码:A

队列研究多次揭示运动与多种癌症的发生风险负相关,但是运动抗肿瘤的实效难以预测、机制仍不清楚,导致临床策略难以把握(Kerr et al., 2017)。肿瘤异质性使得同一肿瘤中可以存在很多不同基因型或亚型细胞,同一种肿瘤在不同个体上表现出不一样的治疗效果及预后(涂超峰等, 2015)。运动对多个器官系统的整合生理作用以及不同个体对运动反应的差异性普遍存在(Gabriel et al., 2017; Hawley et al., 2014)。因此,运动抗肿瘤的特异性、个性化是精准医学的方向,即什么运动在怎样的环境下对哪些个体的何种肿瘤才是最有效的?

癌症的个性化医疗需要定量把握肿瘤的代谢规律。运动增加肌乳酸产生并向血液释放,用血乳酸作为体液标志物,可反映个体能量代谢状态、运动强度和恢复水平。因此,血乳酸在竞技运动的训练监控中得到了成功应用。乳酸也是肿瘤的标志代谢物,以及细胞增殖与免疫应答的信号分子。不易理解的是,运动能通过激活NK细胞,识别并杀伤癌细胞,产生抗肿瘤作用(Pedersen et al., 2016),但运动的产物乳酸能为肿瘤提供免疫保护和能源底物(Brand et al., 2016; Hui et al., 2017),还能刺激肿瘤血管形成(San-Millan et al., 2017)。有研究表明,持续低强度耐力运动减少二乙基亚硝胺诱导的肝肿瘤发生,但大强度间歇运动无显著作用(Zhang et al., 2020)。运动与肿瘤,其作用和特异性往往同时存在。所谓特异

性是指运动有抗肿瘤作用,但不是任何条件下都发挥作用。这种不确定性可能来自乳酸代谢有关的理论冲突尚未解决。

1 运动乳酸生成对肿瘤微环境的利弊

运动尤其是大强度急性运动会使骨骼肌乳酸生成增多,乳酸进入血液循环在肌外组织进一步氧化供能或在肝脏进入糖异生途径。肿瘤细胞的能量来源从有氧氧化转变为有氧糖酵解,产生大量的乳酸输出胞外,导致酸性微环境。乳酸不断累积,刺激肿瘤细胞产生新的血管,形成恶性循环(de la Cruz-Lopez et al., 2019)。注射碳酸氢钠中和乳酸,能增强肿瘤介入疗法的效果(Chao et al., 2016),证实了乳酸形成的酸性微环境对肿瘤治疗不利。减轻乳酸酸中毒是肿瘤治疗的基本策略(Held-Warmkessel et al., 2014)。二氯乙酸(dichloroacetic acid, DCA)是缓解乳酸酸中毒的常用药。DCA与二甲双胍(metformin)的联合使用既能增加细胞凋亡,也能减少二甲双胍引起的乳酸生成增加状况。这种联合对乳腺癌治疗更加有利

收稿日期:2020-02-10; 修订日期:2020-03-19

基金项目:上海市体育科技“综合计划”项目(19Z005)。

作者简介:漆正堂(1979-),男,副研究员,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为运动与能量代谢调控、整合生理学, E-mail: ztqi@tyxx.ecnu.edu.cn。

(Haugrud et al., 2014)。难以判断的是,运动生成的肌乳酸及循环扩散是否加剧肿瘤的酸性微环境?此外,长期运动增强机体对乳酸的廓清能力,是否有利于改善肿瘤微环境?

单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)负责乳酸在细胞间的转运。MCT有10多种,MCT1在乳腺癌、肺癌中表达增高,MCT1高表达促进丙酮酸输出和肿瘤生长(Hong et al., 2016)。在MCT1的驱动下,前列腺癌中乳酸水平随肿瘤分级的升高而升高(Granlund et al., 2020)。内皮细胞MCT1促进乳酸摄入,激活NF- κ B/IL-8信号通路,诱导肿瘤血管再生(Vegran et al., 2011)。MCT1是p53抑制的靶基因,p53突变的肿瘤组织MCT1的表达上调,促进乳酸细胞间穿梭,使肿瘤组织发生代谢适应更便于利用葡萄糖(Boidot et al., 2012)。肿瘤细胞与内皮细胞之间存在乳酸穿梭,类似于运动时肌肉与脑之间的乳酸穿梭。但肿瘤细胞与内皮细胞间的能量转移和代谢偶联,极大促进了肿瘤生长和转移(Whitaker-Menezes et al., 2011)。低氧和常氧条件下敲减MCT1、MCT4,乳酸转运减少,肿瘤细胞增殖转移、侵入减少,在体内肿瘤形成和生长被抑制(Morais-Santos et al., 2015)。MCT1、MCT4在许多实体瘤中高表达,为肿瘤营造适宜的微环境,选择性地抑制这些蛋白被视为肿瘤的饥饿治疗策略。

肿瘤细胞适应低氧、低糖、高乳酸环境。乳酸是导致肿瘤微环境免疫抑制的关键因子。GPR132是巨噬细胞的乳酸受体,乳酸通过诱导巨噬细胞向M2表型转换,促进乳腺癌转移(Ippolito et al., 2019)。PD-L1是一种跨膜蛋白,在干扰素及其他炎症因子刺激应答的肿瘤组织中迅速上调。大多数肿瘤细胞通过PD-L1实现免疫逃逸,因此PD-L1是癌症免疫治疗的重要分子。GPR81是肌肉和脂肪的一种乳酸受体,也存在于结肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌细胞癌、唾液腺癌、宫颈癌和胰腺癌细胞系中。乳酸环境对于PD-L1的调节主要是通过GPR81进行。GPR81激活降低细胞内cAMP浓度,从而调低转录激活因子TAZ磷酸化,促进TAZ进入细胞核与TEAD1结合,形成TAZ-TEAD1复合体,上调PD-L1的表达(Feng et al., 2017)。shRNA介导GPR81沉默对高糖培养的胰腺癌细胞几乎没有影响,但导致低乳酸条件下的癌细胞迅速死亡。培养基中添加乳酸诱导了MCT的表达,但在GPR81沉默的细胞中没有。在体内GPR81沉默的癌细胞生长和转移明显减少(Roland et al., 2014)。表明乳酸-GPR81的信号转导对癌细胞乳酸转运、免疫逃逸和适应乳酸环境至关重要。

运动使肿瘤组织乳酸浓度降低,肿瘤LDH同工酶LDHA表达下降,LDHB表达增加,乳酸生成被抑制并且MCT1表达下降(Avesch et al., 2015),表明运动抗肿瘤与乳酸生成和转运被抑制有关。但在海马组织中运动能提高MCT1、MCT4蛋白水平以及脑室内乳酸水平(Portela et

al., 2016)。在骨骼肌中急性运动对MCT蛋白表达的调节较复杂,mRNA和蛋白表达不一致。骨骼肌MCT在运动中参与乳酸转移,但MCT并非唯一的决定因素;骨骼肌作为运动的乳酸生成器官,MCT表达取决于乳酸产量以及受试者的乳酸耐受性(Thomas et al., 2012)。由于乳酸生成和清除能力的个体差异,运动抗肿瘤的实效与运动强度、时间和个体乳酸耐受力关系应深入思考。

2 运动激活乳酸脱氢酶对癌细胞生长的利弊

乳酸脱氢酶(actate dehydrogenase, LDH)催化丙酮酸与乳酸之间的反应,碱性条件下促进乳酸向丙酮酸转化,而中性条件下促进丙酮酸向乳酸的转化。LDH存在于所有组织细胞,哺乳动物有3种类型LDH亚基(35kDa),包括LDHA(肌肉型)、LDHB(心肌型)、LDHC(睾丸型),亚基形成四聚体的同工酶(140 kDa)。LDHA在肌组织中表达,但在乳腺癌中也过量表达(Wang et al., 2012)。乳酸脱氢酶是肿瘤微环境中肿瘤与基质代谢唯一的联络点(Mishra et al., 2019)。

抑制LDH已成为肿瘤治疗的策略。LDHA敲除可以破坏尤文氏肉瘤的生长(Yeung et al., 2019)。肺癌小鼠模型证实,LDHA失活让肿瘤萎缩、消亡,抑制LDHA甚至能让肿瘤干细胞的存活和增殖明显受限,丙酮酸代谢去路发生显著变化,乳酸产生减少,线粒体呼吸被重新激活(Xie et al., 2014)。KCNJ11是原发性肝癌特异表达的蛋白标记,NF- κ B通过LDHA介导KCNJ11表达进而促进肝癌的发展(Zhang et al., 2018)。LDH亚型在MCF-7、MDA-MB-231两种乳腺癌细胞系表达不同,这种差异诱导2种肿瘤细胞不同的乳酸代谢途径和氧化能力。肿瘤细胞的LDHA、LDHB表达均高于正常细胞。除了细胞质,LDHA、LDHB均存在于线粒体(Hussien et al., 2011)。沉默MCF-7、MDA-MB-231细胞的LDHA,导致肿瘤细胞增殖受阻,氧化应激增加,线粒体介导细胞凋亡增加;皮下移植的肿瘤生长抑制(Wang et al., 2012)。抑制LDHA还会刺激线粒体呼吸、降低线粒体膜电位,从而损害肿瘤细胞在低氧中的增殖能力(Fantin et al., 2006)。正常前列腺细胞和癌细胞(PC3)都能产生高水平乳酸,线粒体均包含LDH(mLDH)。癌细胞mLDH蛋白水平与酶活力显著高于正常细胞,癌细胞mLDH的酶动力学与PH环境也不同于正常前列腺细胞(De Bari et al., 2010)。有研究提出,乳酸是肿瘤免疫逃逸的帮凶。癌细胞LDHA优先表达使乳酸分泌增加,抑制浸润性T细胞和NK细胞分泌IFN- γ 等抗肿瘤细胞因子,使肿瘤可以逃脱免疫系统的监督从而疯狂生长(Brand et al., 2016)。因此,LDH高表达、高活性是肿瘤生长的重要条件。

然而,多数运动可以激活血清和骨骼肌LDH活性(李志英, 1987; Leger et al., 1982),长期运动适应能提高骨骼

肌LDH的活性(Ji et al., 1986; York et al., 1974)。早期的研究促成了乳酸的运动训练理论,乳酸的周转能力预示运动能力。运动激活骨骼肌LDH不仅有利于乳酸生成,也有利于乳酸清除,这对骨骼肌快速合成ATP和疲劳恢复都有积极意义。因此,很多训练方法的本质就是训练乳酸耐受力(乳酸耐受力训练)和转换能力(乳酸阈训练)。尽管骨骼肌不是肿瘤的病灶,但骨骼肌LDH活性关系乳酸的产生和清除,通过微环境影响肿瘤生长。在大鼠骨髓注射Walker256肿瘤细胞诱导癌症恶病质,力量练习增加了骨骼肌LDH蛋白含量,但没有减轻肌肉功能丧失和抑制肿瘤生长(Das et al., 2016)。如果运动激活LDH可能是帮助肿瘤生长的,运动抗肿瘤的理論支持面临崩塌。

3 线粒体乳酸代谢是碳源循环利用还是加速肿瘤增长

由于LDH存在于线粒体,哺乳动物肝脏和横纹肌的线粒体能氧化外源性乳酸生成丙酮酸(Brooks et al., 1999)。有研究认为,LDH在骨骼肌中并非线粒体酶,不能催化乳酸生成丙酮酸(Rasmussen et al., 2002)。但线粒体外的LDH在肌纤维内与线粒体是共定位或作为整体共存的。LDH很可能位于肌纤维线粒体外膜,而非线粒体基质(Elustondo et al., 2013)。LDH在线粒体中的存在和定位与组织的乳酸代谢能力有关。心肌、肝脏作为乳酸的清除器官,线粒体LDH含量丰富,有助于催化乳酸生成丙酮酸,把剩余碳源送回代谢循环。

乳酸能进入HeLa、H460肿瘤细胞的线粒体,并利用乳酸的碳源合成大量脂质。透射电镜显示LDHB位于线粒体(Chen et al., 2016)。在MIA PaCa-2胰腺癌细胞,LDHA抑制剂GNE-140能迅速改变细胞代谢,2天后肿瘤细胞死亡。但肿瘤细胞转向利用氧化磷酸化供能对GNE-140产生抗性。氧化磷酸化抑制剂phenformin的联合使用使癌细胞对GNE-140重获敏感(Boudreau et al., 2016)。表明即使靶向LDH的治疗能切断糖酵解遏制肿瘤生长,但是乳酸进入线粒体能重启线粒体呼吸,继续维持肿瘤的能量自给。原发性肝癌研究显示,乳酸进入线粒体导致线粒体的核糖体功能损伤和氧化磷酸化缺陷。乳酸输入抑制线粒体核糖体蛋白L13的表达以及氧耗,诱导癌细胞浸润(Lee et al., 2017)。反之,沉默己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)切断葡萄糖从丙酮酸向乳酸转化,使氧化磷酸化增强,使癌细胞对metformin敏感性增加导致细胞凋亡和肿瘤抑制(DeWaal et al., 2018)。癌细胞能把正常细胞排出的乳酸导入线粒体,线粒体乳酸脱氢酶使乳酸发生氧化反应,产生NADH和细胞生长的原材料(Chen et al., 2016)。循环中的乳酸也是大多数组织和肿瘤中三羧酸循环的底物(Hui et al., 2017)。通过抑制线粒体丙酮酸转运而阻断乳酸摄取,可发挥直接的抗肿瘤和

放射增敏作用(Corbet et al., 2018)。运动时骨骼肌排出的乳酸可能成为癌细胞的能源和碳源。

乳酸是参与肿瘤所有进程必要且唯一的代谢分子。对于肿瘤乳酸的形成不仅是产生ATP的代谢过程,也是致癌的免疫调节过程,限制乳酸生成、转运及其信号转导是抗肿瘤的重要策略(San-Millan et al., 2017)。这与乳酸的运动训练理论恰好相反。乳酸循环和乳酸穿梭对运动的意义极其重要。骨骼肌与肌外组织保持高效的乳酸穿梭,减轻肌乳酸堆积,是保持骨骼肌工作能力的前提。LDHB在骨骼肌超表达的转基因小鼠(MCK-Ldhd)线粒体酶活性增强、线粒体呼吸加强,乳酸生成减少(Liang et al., 2016)。LDHB有助于催化乳酸向丙酮酸转化,经线粒体清除乳酸。这对肌肉而言是碳源回收利用,但为肿瘤生长开通新能源,使肿瘤细胞逃脱免疫增强了侵袭能力。

4 乳酸诱导脂肪褐化是改善代谢还是加剧恶病质

在肿瘤恶病质(cancer-associated cachexia)的过程中,白色脂肪获得某种分子水平变化而成为褐色脂肪,称之为褐化或棕色脂肪样变性(browning)。解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)表达并促进产热和供能失效。UCP1表达使脂肪组织线粒体呼吸只产热不合成ATP,几乎所有恶性肿瘤都有将白色脂肪持续转化为褐色脂肪的效应,这种变化将引起不可逆的肿瘤恶病质(Petruzzelli et al., 2014)。因此,抑制脂肪褐化对肿瘤恶病质具有临床价值。恰好相反,运动对于许多代谢性疾病的临床价值体现于脂肪褐化以消耗过剩的能量。运动敏感基因如PGC-1 α 、Irisin等都发挥促进白色脂肪褐化的重要作用(Sepa-Kishi et al., 2016)。乳酸在体内、体外能诱导脂肪褐化。乳酸通过PPAR γ 信号诱导UCP1表达,并不依赖HIF-1 α 、PPAR α 。乳酸对脂肪组织UCP1的表达调控由细胞内氧化还原应激介导,丙酮酸向乳酸转化增加,选择性上调棕色脂肪MCT1的表达(Carriere et al., 2014; Li et al., 2017)。研究揭示了乳酸诱导脂肪褐化的机制之一,乳酸形成消耗了大量NADH,细胞氧化应激增加;乳酸通过MCT1进入脂肪细胞向丙酮酸转化,释放NADH,减轻氧化应激,并诱导脂肪组织UCP1表达,导致脂肪褐化和线粒体增多(Carriere et al., 2020)。因此,运动乳酸生成对肿瘤恶病质的作用难以判断。

5 问题的症结:区隔化的乳酸阈

尽管运动乳酸生成是一过性的,与癌细胞乳酸代谢的意义或不一样,但不可否认的是,乳酸作为运动与肿瘤的代谢标志物,既是介导运动获得健康效益的“好”分子,也是导致肿瘤恶化的“坏”分子。对此需要一个新的阐述逻辑,否则难以把握运动抗肿瘤的特定性、个性化。乳酸的作用在某一阈值存在拐点,可能导致运动抗肿瘤作用从

积极走向反面。经典运动生理学将肌纤维分为快肌纤维(白肌)、慢肌纤维(红肌),重要区分标志是乳酸的生成和清除能力。不同的运动强度对肌纤维的募集比例存在很大差异,运动强度越大对快肌募集越多,肌乳酸生成越多。不同的运动间歇乳酸清除也存在很大差异,间歇越短,肌乳酸积累越多。运动训练中的乳酸阈训练、乳酸耐受力训练、最大乳酸训练、低氧训练、高原训练、高住低训、低住高训等手段,都是运动强度、间歇和氧环境的精细组合,使骨骼肌与各器官达到运动项目要求的最佳适

应状态。如果运动生成乳酸的骨骼肌不是肿瘤发生和转移的器官,那么运动是如何作用于肿瘤的呢?生物膜系统的区隔导致乳酸在组织细胞间的分布是不均匀的,细胞之间的乳酸穿梭在骨骼肌内部以及工作肌与心脏、大脑、肝脏和肾脏之间频繁进行。细胞内的乳酸穿梭在细胞浆、线粒体、过氧化物酶体之间进行。乳酸与丙酮酸的转化影响细胞氧化还原状态,乳酸本身是一个活性氧发生器(Brooks, 2009)。因此,骨骼肌、血液、肝脏与癌细胞之间的乳酸穿梭可能是肿瘤命运的决定机制之一(图1)。

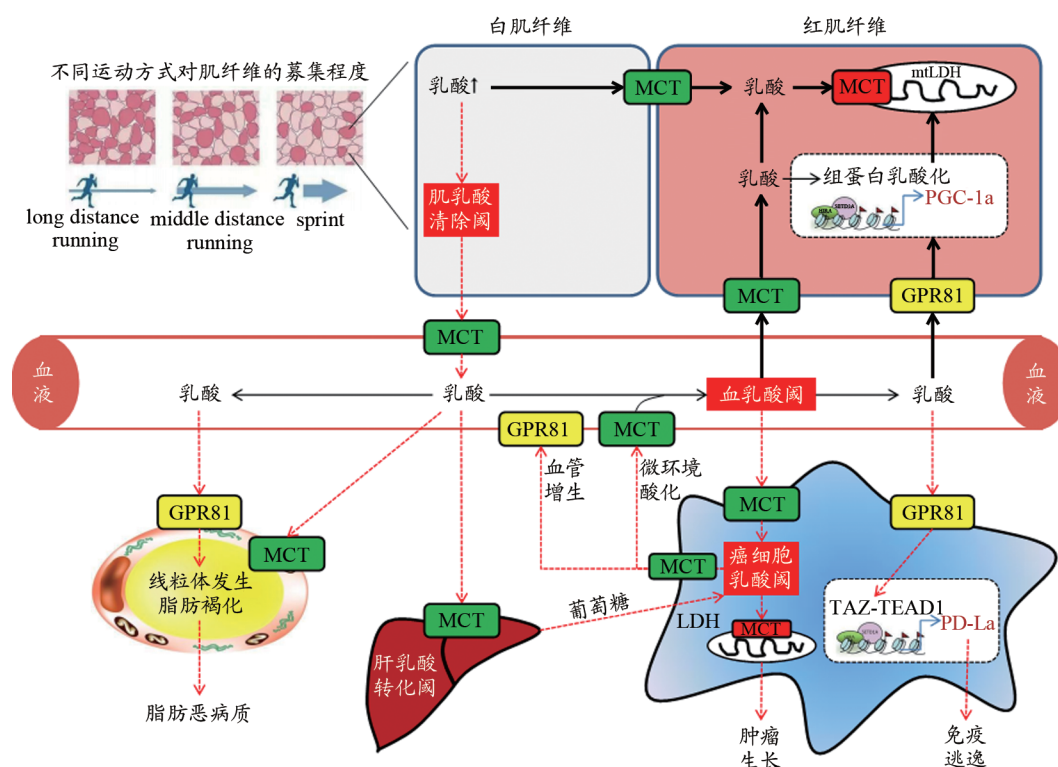


图1 运动肌乳酸生成与循环、肝脏、癌细胞之间的乳酸穿梭

Figure 1. Exercise-induced Lactate in Skeletal Muscle and the Lactate Shuttle with Blood, Liver and Cancer Cell

注:黑色粗线箭头指示抗肿瘤方向;红色虚线箭头指示促肿瘤、促转移方向;绿色背景MCT为细胞膜表面乳酸转运体;红色背景MCT为线粒体表面乳酸转运体;黄色背景GPR81为乳酸受体;蓝色背景不规则形状为癌细胞;白色矩形为细胞核区;LDH为乳酸脱氢酶;mtLDH为线粒体乳酸脱氢酶。

5.1 肌乳酸清除阈

快肌纤维对乳酸的氧化能力有限。当乳酸积累到一定程度,须通过MCT向细胞外转移;可以就近到慢肌经线粒体氧化,也可以向循环释放。研究表明,MCT1表达与骨骼肌的氧化能力和从循环中吸收乳酸的能力高度相关;运动引起的MCT1增加与肌肉中乳酸的流出增加也有关(Evertsen et al., 2001),说明MCT1介导的乳酸转运是双向通行的(Billat et al., 2003)。MCT4在IIa、IIb型肌肉中含量丰富,而在I型肌肉含量明显较低(Bonen, 2000),表明MCT4负责II型肌纤维的乳酸逸出。MCT对乳酸的跨膜转运类似易化扩散,与质子交换协同进行(Juel, 2001)。正常心、肝、肾由于乳酸浓度低,能从乳酸较高的循环中摄取乳酸。慢肌线粒体丰富,乳酸清除力强,也可

以从乳酸较高的快肌纤维中摄取乳酸(Brooks, 2009)。细胞之间区隔化以及MCT表达的个体特异性(Juel, 2001),导致不同个体不同组织器官乳酸耐受力不一致。由于有些肌肉的快、慢肌纤维嵌合分布,当快肌乳酸生成不太多时,肌肉能自我清除一定的乳酸(即肌乳酸清除阈)。超出部分经循环进行肝脏糖异生或其他组织氧化清除。无论肝糖异生或其他组织氧化利用,都可能给肿瘤生长提供了机遇。

假定运动强度主要募集慢肌,或白肌纤维产生的乳酸优先向慢肌转运并氧化清除,形成乳酸肌内循环,血乳酸不会有太大增加。当肌纤维产生乳酸超过慢肌的处理能力时,过剩肌乳酸向循环释放,才导致血乳酸快速增加和微环境酸化,形成乳酸肌外循环(图2A,实线),到达心

肌、肝和肾脏作为糖异生的底物。这种优先性假设与实验相符。不同速度运动后肌乳酸和血乳酸表现为相似的变化趋势,但肌乳酸阈的出现先于血乳酸阈的出现(冯连世等,1994a),血乳酸增加滞后表明肌乳酸向外转运在肌乳酸阈浓度之后。不同速度运动时,肌肉NADH/NAD和乙酰CoA/CoA比值的变化与肌乳酸变化趋势相似。在乳酸阈速度附近,肌肉NADH/NAD和乙酰CoA/CoA比值均有一个迅速升高的“阈值”(冯连世等,1994b),表明运动强度跨越肌乳酸阈时伴随肌纤维代谢的转变。当癌细胞存在时,肿瘤将从乳酸肌外循环中获益(图1)。有氧糖酵

解可能从循环中争夺更多的糖异生产物(葡萄糖),甚至直接摄取循环乳酸作为原料(Hui et al., 2017)。由此推断,抗肿瘤的强度、间歇等应该以乳酸肌内循环为主。经典的肌乳酸阈反映肌乳酸生成与运动强度形成的拐点,肌乳酸清除阈反映肌肉乳酸廓清能力有上限,包括MCT介导的肌内乳酸穿梭与线粒体氧化(Brooks et al., 1999)。线粒体乳酸氧化复合物由MCT1、CD147、mLDH和细胞色素氧化酶(cytochrome c oxidase, COX)组成,支持肌内乳酸穿梭(Hashimoto et al., 2008)。当运动肌乳酸超出清除阈,对肿瘤的作用可能走向反面(图2A,虚线)。

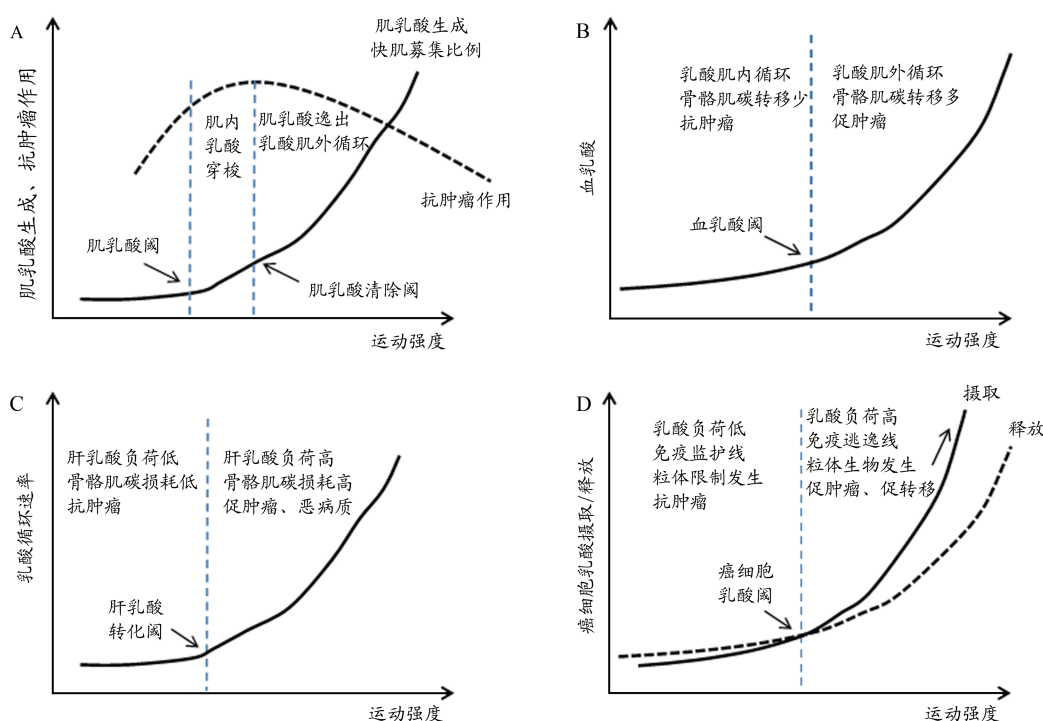


图2 区隔化的乳酸阈与运动抗肿瘤的特异性

Figure 2. The Compartmentation of Lactate Threshold and Antitumor Specificity of Exercise

注:A运动强度与肌乳酸生成、抗肿瘤作用的关系;B抗肿瘤作用与血乳酸的关系;C抗肿瘤作用与肝脏乳酸循环速率的关系;D抗肿瘤作用与癌细胞乳酸摄取或释放的关系。

5.2 肝乳酸转化阈

肝脏是乳酸肌外循环的去向之一。乳酸进入肝脏经LDH氧化为丙酮酸,将面临:1)经丙酮酸脱氢酶转化为乙酰CoA,进入TCA循环、脂肪合成途径;2)经转氨酶转化为丙氨酸,可进入蛋白质代谢;3)经糖异生生成葡萄糖,维持血糖稳态。丙氨酸和葡萄糖可回到血液循环。当癌细胞存在时,若肝脏乳酸循环速率越高,给肿瘤提供的葡萄糖就越多,有氧糖酵解加剧,导致能源无限消耗和恶病质,这与实验和临床数据相符。癌症恶病质患者肝乳酸循环往往过度激活(Schein et al., 1979; Shyh-Chang, 2017)。骨骼肌收缩会发生脱氨基反应,丙氨酸和葡萄糖反复地在肌肉和肝之间进行氨的转运。葡萄糖-丙氨酸循环速率越高,给肿瘤提供丙氨酸也越多,丙氨酸可作为肿瘤生长和代谢所需的替代碳源(Sousa et al., 2016)或与葡

萄糖与丙氨酸的碳源都来自骨骼肌运动产生的乳酸或丙酮酸相关。肝脏对乳酸转化速率越高,糖异生越多,对运动中能量供应越有利;但同时给肿瘤也越有利,骨骼肌碳损耗也越多。因此,肝脏乳酸循环可能存在一个阈值,即保证血糖平稳但也不能刺激无效循环(图2C)。抗肿瘤运动应该以低乳酸输出为主,减轻肝脏乳酸负荷、对肝脏乳酸循环的过度激活。

5.3 癌细胞乳酸阈

如果癌细胞生成的乳酸能自我清除,危害程度将大幅降低。然而癌细胞会排出乳酸导致微环境酸化、血管增生、免疫逃逸等严重危害。循环乳酸还可以进入癌细胞构成肿瘤生长的原材料(Hui et al., 2017)。因此,抗肿瘤运动首先应该以骨骼肌低乳酸输出为主,减少向癌细胞输送“粮草”。运动强度越大,癌细胞从循环摄取乳酸可

能越多(图2D,实线)。那么,运动能否减少癌细胞的乳酸释放?优秀耐力运动员乳酸阈提高的原因是骨骼肌乳酸清除力强,导致运动时乳酸释放减少,延迟了血乳酸拐点的出现。癌细胞或面临骨骼肌同样的问题,细胞内乳酸超过阈值就向外逸出,产生不利的后续影响(图2D,虚线);另一方面,乳酸堆积促进癌细胞线粒体的生物发生,支持癌细胞增殖或存活(Romero-Garcia et al., 2019)。运动促进线粒体生物发生主要在骨骼肌,但不局限于骨骼肌。运动诱导系统性的线粒体生物发生(Little et al., 2011)。如果癌细胞乳酸摄取>释放,促进癌细胞线粒体生物发生,后果可能十分不利。线粒体的增殖信号与癌细胞增殖有协同的可能性。PGC-1 α /ERR 转录轴在癌细胞的代谢重编程中同时具有促增殖和抗增殖特性(Deblouis et al., 2013)。PGC-1 α 通过平衡线粒体能量生产和细胞增殖的需求,参与肿瘤发生的每一步(Luo et al., 2016)。因此,抗肿瘤运动一要有助于乳酸自我清除,二要能抑制癌细胞的线粒体生物发生。运动有助于乳酸清除与临床数据基本符合,乳腺癌患者对各种运动强度的血乳酸反应降低(Tosti et al., 2011),表明运动刺激乳酸自我清除,导致向循环释放减少。让运动抑制线粒体生物发生与目前认知相反。运动通常刺激线粒体生物发生,但乳酸对癌细胞线粒体生物发生的刺激作用能维持癌细胞存活或增殖(Romero-Garcia et al., 2019)或促进转移(LeBleu et al., 2014),因此运动产生的乳酸若经循环进入癌细胞将产生不利影响。癌细胞内乳酸超过阈值,可能激活免疫逃逸和不利的线粒体生物发生(图2D)。

5.4 血乳酸阈

在递增运动负荷实验中,血乳酸在低强度范围内平稳,在较高强度时血乳酸骤增。这一拐点即经典运动生理学的乳酸阈。血乳酸通过微循环将与所有细胞表面物理接触,激活MCT转运通道,将血乳酸分配到全身各器官组织。不同细胞MCT亲和力与转运能力的差异,可能导致乳酸分配的优先级不同。优先级取决于细胞表面MCT的类型和数量。根据米氏常数 K_m 排序,MCT1(普遍、癌细胞)<MCT2(癌细胞、睾丸、心肌、淋巴细胞、单核细胞)<MCT6(肾脏)<MCT4(肌肉)。减少肿瘤乳酸摄取(MCT1、MCT2),增加骨骼肌乳酸摄取(MCT4)的运动应是有益的,这个推断与运动抗乳腺癌的研究吻合(Avesch et al., 2015)。癌细胞MCT的 K_m 值比骨骼肌MCT4低,说明血乳酸容易被癌细胞摄取,不易被肌肉回收利用。这与相关实验数据较吻合,MCT4在高乳酸环境下才能作为乳酸的亲转运体(Contreras-Baeza et al., 2019)。剧烈的肌肉收缩也能增加肌乳酸的摄取,只有外部乳酸浓度较高时(20 mmol/L)才发生(Tonouchi et al., 2002)。尽管存在这种可能性,但肌肉收缩新增的乳酸释放可能远远超过乳酸摄取,表明肌肉释放的乳酸经循环再被肌肉摄取

是很困难的。因此,抗肿瘤的运动不能使血乳酸越过某个阈值,否则骨骼肌碳源将作为能源或碳骨架向肿瘤加速转移(图2B)。此外,乳酸受体可能介导乳酸的多种信号调节方向。如果运动肌释放乳酸过多,经GPR81可能加剧肿瘤的免疫逃逸(Feng et al., 2017)。GPR81在肌肉、脂肪以及癌细胞表达,可能介导乳酸诱导的线粒体生物发生和燃料选择(Hashimoto et al., 2007; Rooney et al., 2011; Sun et al., 2016)。骨骼肌线粒体生物发生有利于乳酸清除,可能是乳酸信号形成的负反馈通路;脂肪线粒体生物发生可能引导褐化,使燃料切换为葡萄糖并走向产热的无效循环。若是癌细胞线粒体生物发生,运动的作用可能走向反面。

6 小结与展望

乳酸是运动与肿瘤的共同代谢物。由于LDH、MCT普遍表达,乳酸的生成、转运和清除可以通过血液循环或细胞间乳酸穿梭在各组织细胞之间实现,这对运动时骨骼肌产能和疲劳恢复十分必要,但是癌细胞也喜好乳酸穿梭。基于运动训练建立的乳酸理论很难解释和预测运动对肿瘤的意义。从肿瘤的乳酸代谢来看,抗肿瘤运动应限制乳酸生成和周转,尤其不能激活癌细胞与循环之间的乳酸交换(图1)。乳酸升高只是运动即刻的一过性现象,运动抗肿瘤是长期积累效应和后续效应,涉及免疫加强、炎症减轻若干方面。如果把运动抗肿瘤的特异性全部归因于血乳酸,有失偏颇。通过运动提高肌乳酸的自我清除能力,降低血液循环、肝脏和癌细胞的乳酸负荷是运动的长期积极效应。本文提出多个阈假说,旨在强调乳酸的“定量定位”以及运动抗肿瘤的非线性特征。未来有待突破的是:

1) 乳酸阈的定量和运动抗肿瘤的特异性。运动中乳酸产生是连续累积的,肿瘤微环境PH值也是连续变化的,许多弱的或者瞬时相互作用在生物系统动态调节的网络中发挥巨大作用,但是由于其复合物结构的不稳定性,很难被实验捕获。LDH的催化方向在低乳酸(PH高)与高乳酸(PH低)状态下可能发生变化,从而形成乳酸阈拐点。有必要采用量子化学、分子对接、生物信息学方法,对乳酸与靶点之间的相互作用过程以及整个调节网络进行建模、计算和预测,揭示运动抗肿瘤的特异性的形成机制。

2) 乳酸阈与表观遗传修饰。有研究发现,乳酸介导表观遗传重编程调控人胰腺癌相关成纤维细胞的形成(Bhagat et al., 2019)。乳酸脱氢酶A被激活的T细胞组蛋白乙酰化增加,发生肿瘤类似的有氧糖酵解(Peng et al., 2016)。还有研究发现,组蛋白赖氨酸的乳酸化作为表观遗传修饰,直接刺激从染色质的基因转录,预示乳酸在各种病理生理状况(运动、感染和癌症)中的作用不仅仅是

代谢物和信号分子(Zhang et al., 2019)。乳酸介导的表现遗传修饰对细胞的影响是持久的。运动通过乳酸穿梭对癌细胞进行表观遗传修饰的可能性、阈值以及效果都是值得思考的,这可能是运动抗肿瘤特异性作用的又一方面。

参考文献:

- 冯连世,宗丕芳,杨奎生, 1994a. 肌乳酸阈和血乳酸阈关系的探讨[J]. 体育科学, 14(1): 70-74.
- 冯连世,宗丕芳,杨奎生, 1994b. 肌乳酸阈的形成与肌肉 NADH/NAD、乙酰 CoA/CoA 比值的关系[J]. 体育科学, 14(2): 76-80.
- 李志英,陈家琦, 1987. 运动的强度和时间对运动后血清磷酸肌酸激酶和乳酸脱氢酶活性的影响[J]. 天津体育学院学报, 7(1): 1-8.
- 涂超峰,蔡鹏,李夏雨,等, 2015. 肿瘤异质性:精准医学需破解的难题[J]. 生物化学与生物物理进展, 42(10): 881-890.
- AVESEH M, NIKOOIE R, AMINAIE M, 2015. Exercise-induced changes in tumour LDH-B and MCT1 expression are modulated by oestrogen-related receptor alpha in breast cancer-bearing BALB/c mice[J]. J Physiol, 593(12): 2635-2648.
- BHAGAT T D, VON AHRENS D, DAWLATY M, et al., 2019. Lactate-mediated epigenetic reprogramming regulates formation of human pancreatic cancer-associated fibroblasts[J]. Elife, 8(1): e50663.
- BILLAT V L, SIRVENT P, PY G, et al., 2003. The concept of maximal lactate steady state: A bridge between biochemistry, physiology and sport science[J]. Sports Med, 33(6): 407-426.
- BOIDOT R, VEGRAN F, MEULLE A, et al., 2012. Regulation of monocarboxylate transporter MCT1 expression by p53 mediates inward and outward lactate fluxes in tumors[J]. Cancer Res, 72(4): 939-948.
- BONEN A, 2000. Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscles[J]. Med Sci Sports Exer, 32(4): 778-789.
- BOUDREAU A, PURKEY H E, HITZ A, et al., 2016. Metabolic plasticity underpins innate and acquired resistance to LDHA inhibition[J]. Nat Chem Biol, 12(10): 779-786.
- BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, et al., 2016. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK Cells[J]. Cell Metab, 24(5): 657-671.
- BROOKS G A, 2009. Cell-cell and intracellular lactate shuttles[J]. J Physiol, 587(Pt 23): 5591-5600.
- BROOKS G A, DUBOUCHAUD H, BROWN M, et al., 1999. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 96(3): 1129-1134.
- CARRIERE A, LAGARD E D, JEANSON Y, et al., 2020. The emerging roles of lactate as a redox substrate and signaling molecule in adipose tissues[J]. J Physiol Biochem, doi: 10.1007/s13105-019-00723-2.
- CARRIERE A, JEANSON Y, BERGER-MULLER S, et al., 2014. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: An adaptive mechanism to alleviate redox pressure[J]. Diabetes, 63(10): 3253-3265.
- CHAO M, WU H, JIN K, et al., 2016. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis[J]. Elife, 5(8): e15691.
- CHEN Y J, MAHIEU N G, HUANG X, et al., 2016. Lactate metabolism is associated with mammalian mitochondria[J]. Nat Chem Biol, 12(11): 937-943.
- CONTRERAS-BAEZA Y, SANDOVAL P Y, ALARCON R, et al., 2019. Monocarboxylate transporter 4 (MCT4) is a high affinity transporter capable of exporting lactate in high-lactate microenvironments[J]. J Biol Chem, 294(52): 20135-20147.
- CORBET C, BASTIEN E, DRAOUI N, et al., 2018. Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects[J]. Nat Commun, 9(1): 1208-1217.
- DAS N W, ALVES C R, DE ALMEIDA N R, et al., 2016. Loss of strength capacity is associated with mortality, but resistance exercise training promotes only modest effects during cachexia progression[J]. Life Sci, 163(10): 11-22.
- DE BARI L, CHIEPPA G, MARRA E, et al., 2010. L-lactate metabolism can occur in normal and cancer prostate cells via the novel mitochondrial L-lactate dehydrogenase[J]. Int J Oncol, 37(6): 1607-1620.
- DE LA CRUZ-LOPEZ K G, CASTRO-MUNOZ L J, REYES-HERNANDEZ D O, et al., 2019. Lactate in the regulation of tumor microenvironment and therapeutic approaches[J]. Front Oncol, 9(11): 1143-45.
- DEBLOIS G, ST-PIERRE J, GIGUERE V, 2013. The PGC-1/ERR signaling axis in cancer[J]. Oncogene, 32(30): 3483-3490.
- DEWAAL D, NOGUEIRA V, TERRY A R, et al., 2018. Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin[J]. Nat Commun, 9(1): 446-454.
- ELUSTONDO P A, WHITE A E, HUGHES M E, et al., 2013. Physical and functional association of lactate dehydrogenase (LDH) with skeletal muscle mitochondria[J]. J Biol Chem, 288(35): 25309-25317.
- EVERTSEN F, MEDBO J I, BONEN A, 2001. Effect of training intensity on muscle lactate transporters and lactate threshold of cross-country skiers[J]. Acta Physiol Scand, 173(2): 195-205.
- FANTIN V R, ST-PIERRE J, LEDER P, 2006. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance[J]. Cancer Cell, 9(6): 425-434.
- FENG J, YANG H, ZHANG Y, et al., 2017. Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells[J]. Oncogene, 36(42): 5829-5839.
- GABRIEL B M, ZIERATH J R, 2017. The limits of exercise physiology: From performance to health[J]. Cell Metab, 25(5): 1000-1011.
- GRANLUND K L, TEE S S, VARGAS H A, et al., 2020. Hyperpolarized MRI of human prostate cancer reveals increased lactate with tumor grade driven by monocarboxylate transporter 1[J]. Cell Metab, 31(1): 105-114.
- HASHIMOTO T, HUSSEIN R, OOMMEN S, et al., 2007. Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: Activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis[J]. FASEB J, 21(10): 2602-2612.

- HASHIMOTO T, BROOKS G A, 2008. Mitochondrial lactate oxidation complex and an adaptive role for lactate productio [J]. *Med Sci Sports Exer*, 40(3): 486-494.
- HAUGRUD A B, ZHUANG Y, COPPOCK J D, et al., 2014. Dichloroacetate enhances apoptotic cell death via oxidative damage and attenuates lactate production in metformin-treated breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 147(3): 539-550.
- HAWLEY J A, HARGREAVES M, JOYNER M J, et al., 2014. Integrative biology of exercise[J]. *Cell*, 159(4): 738-749.
- HELD-WARMKESSEL J, DELL D D, 2014. Lactic acidosis in patients with cancer[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 18(5): 592-594.
- HONG C S, GRAHAM N A, GU W, et al., 2016. MCT1 modulates cancer cell pyruvate export and growth of tumors that Co-express MCT1 and MCT4[J]. *Cell Rep*, 14(7): 1590-1601.
- HUI S, J. GHERGUROVICH M, MORSCHER R J, et al., 2017. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate[J]. *Nature*, 551(7678): 115-118.
- HUSSEIN R, BROOKS G A, 2011. Mitochondrial and plasma membrane lactate transporter and lactate dehydrogenase isoform expression in breast cancer cell lines[J]. *Physiol Genomics*, 43(5): 255-264.
- IPPOLITO L, MORANDI A, GIANNONI E, et al., 2019. Lactate: A metabolic driver in the tumour landscape[J]. *Trends Biochem Sci*, 44(2): 153-166.
- JI L L, STRATMAN F W, LARDY H A, 1986. Chronic exercise training alters kinetic properties of rat skeletal muscle and myocardial lactate dehydrogenase[J]. *FEBS Lett*, 208(2): 297-300.
- JUE C, 2001. Current aspects of lactate exchange: Lactate/H⁺ transport in human skeletal muscle[J]. *Eur J Appl Physiol*, 86(1): 12-16.
- KERR J, ANDERSON C, LIPPMAN S M, 2017. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: An update and emerging new evidence[J]. *Lancet Oncol*, 18(8): e457-e471.
- LEBLEU V S, O'CONNELL J T, GONZALEZ H K, et al., 2014. PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 16(10): 992-1003.
- LEE Y K, LIM J J, JEOUN U W, et al., 2017. Lactate-mediated mitoribosomal defects impair mitochondrial oxidative phosphorylation and promote hepatoma cell invasiveness[J]. *J Biol Chem*, 292(49): 20208-20217.
- LEGER L A, TAYLOR A W, 1982. The chronic effects of continuous and intermittent running upon lactate dehydrogenase activity of heart, fast and slow twitch muscles in the rat[J]. *J Physiol (Paris)*, 78(6): 499-506.
- LI G, XIE C, LU S, et al., 2017. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota[J]. *Cell Metab*, 26(4): 672-685.
- LIANG X, LIU L, FU T, et al., 2016. Exercise inducible lactate dehydrogenase b regulates mitochondrial function in skeletal muscle [J]. *J Biol Chem*, 291(49): 25306-25318.
- LITTLE J P, SAFDA R A, BENTON C R, et al., 2011. Skeletal muscle and beyond: The role of exercise as a mediator of systemic mitochondrial biogenesis [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 36(5): 598-607.
- LUO C, WIDLUND H R, PUIGSERVER P, 2016. PGC-1 Coactivators: Shepherding the mitochondrial biogenesis of tumors [J]. *Trends Cancer*, 2(10): 619-631.
- MISHRA D, BANERJEE D, 2019. Lactate dehydrogenases as metabolic links between tumor and stroma in the tumor microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 11(6): 750-770.
- MORAIS-SANTOS F, GRANJA S, MIRANDA-GONCALVES V, et al., 2015. Targeting lactate transport suppresses in vivo breast tumour growth[J]. *Oncotarget*, 6(22): 19177-19189.
- PEDERSEN L, IDORN M, OLOFSSON G H, et al., 2016. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution[J]. *Cell Metab*, 23(3): 554-562.
- PENG M, YIN N, CHHANGAWALA S, et al., 2016. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism[J]. *Science*, 354(6311): 481-484.
- PETRUZZELLI M, SCHWEIGER M, SCHREIBER R, et al., 2014. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia[J]. *Cell Metab*, 20(3): 433-447.
- PORTELA L V, BROCHIER A W, HAAS C B, et al., 2016. Hyperpalatable diet and physical exercise modulate the expression of the glial monocarboxylate transporters MCT1 and 4 [J]. *Mol Neurobiol*, 54(8): 5807-5814.
- RASMUSSEN H N, VAN HALL G, RASMUSSEN U F, 2002. Lactate dehydrogenase is not a mitochondrial enzyme in human and mouse vastus lateralis muscle[J]. *J Physiol*, 541(Pt 2): 575-580.
- ROLAND C L, ARUMUGAM T, DENG D, et al., 2014. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival[J]. *Cancer Res*, 74(18): 5301-5310.
- ROMERO-GARCIA S, PRADO-GARCIA H, VALENCIA-CAMARGO A D, et al., 2019. Lactic acidosis promotes mitochondrial biogenesis in lung adenocarcinoma cells, supporting proliferation under normoxia or survival under hypoxia[J]. *Front Oncol*, 9(10): 1053-1060.
- ROONEY K, TRAYHURN P, 2011. Lactate and the GPR81 receptor in metabolic regulation: Implications for adipose tissue function and fatty acid utilisation by muscle during exercise[J]. *Br J Nutr*, 106(9): 1310-1316.
- SAN-MILLAN I, BROOKS G A, 2017. Reexamining cancer metabolism: Lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect[J]. *Carcinogenesis*, 38(2): 119-133.
- SCHEIN P S, KISNER D, HALLER D, et al., 1979. Cachexia of malignancy: Potential role of insulin in nutritional management[J]. *Cancer*, 43(5 Suppl): 2070-2076.
- SEPA-KISHI D M, CEDDIA R B, 2016. Exercise-mediated effects on white and brown adipose tissue plasticity and metabolism [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 44(1): 37-44.
- SHYH-CHANG N, 2017. Metabolic changes during cancer cachexia pathogenesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1026(1): 233-249.
- SOUSA C M, BIANCUR D E, WANG X, et al., 2016. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion[J]. *Nature*, 536(7617): 479-483.
- SUN J, YE X, XIE M, et al., 2016. Induction of triglyceride accumulation and mitochondrial maintenance in muscle cells by lactate[J]. *Sci Rep*, 6(9): 33732-33739.

- THOMAS C, BISHOP D J, LAMBERT K, et al., 2012. Effects of acute and chronic exercise on sarcolemmal MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles: Current status [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 302(1): R1-R14.
- TONOUCHI M, HATTA H, BONEN A, 2002. Muscle contraction increases lactate transport while reducing sarcolemmal MCT4, but not MCT1 [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282(5): E1062-E1069.
- TOSTI K P, HACKNEY A C, BATTAGLINI C L, et al., 2011. Exercise in patients with breast cancer and healthy controls: Energy substrate oxidation and blood lactate responses [J]. *Integr Cancer Ther*, 10(1): 6-15.
- VEGRAN F, BOIDOT R, MICHIELS C, et al., 2011. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF-kappaB/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 71(7): 2550-2560.
- WANG Z Y, LOO T Y, SHEN J G, et al., 2012. LDH-A silencing suppresses breast cancer tumorigenicity through induction of oxidative stress mediated mitochondrial pathway apoptosis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 131(3): 791-800.
- WHITAKER-MENEZES D, MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, LIN Z, et al., 2011. Evidence for a stromal-epithelial "lactate shuttle" in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts [J]. *Cell Cycle*, 10(11): 1772-1783.
- XIE H, HANAI J, REN J G, et al., 2014. Targeting lactate dehydrogenase-a inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cell [J]. *Cell Metab*, 19(5): 795-809.
- YEUNG C, GIBSON A E, ISSAQ S H, et al., 2019. Targeting glycolysis through inhibition of lactate dehydrogenase impairs tumor growth in preclinical models of ewing sarcoma [J]. *Cancer Res*, 79(19): 5060-5073.
- YORK J W, OSCAI L B, PENNEY D G, 1974. Alterations in skeletal muscle lactate dehydrogenase isozymes following exercise training [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 61(4): 1387-1393.
- ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al., 2019. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 574(7779): 575-580.
- ZHANG K, MU L, DING M C, et al., 2018. NFkappaB mediated elevation of KCNJ11 promotes tumor progression of hepatocellular carcinoma through interaction of lactate dehydrogenase A [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 495(1): 246-253.
- ZHANG X, CAO L, JI B, et al., 2020. Endurance training but not high-intensity interval training reduces liver carcinogenesis in mice with hepatocellular carcinogen diethylnitrosamine [J]. *Exp Gerontol*, 133: 110853.

Where Lactate to Go?—Effects of Exercise on Anti-tumor and Its Specificities

QI Zhengtang^{1,2}

1. Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2. School of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China.

Abstract: Lactate is a common metabolite of exercise and cancer cell. Lactate shuttle is a prerequisite for skeletal muscles to rapidly synthesize ATP during exercise and maintain their contraction ability. The negative correlation between exercise and cancer risks has been well established, however, there is a conflict in the process of lactate metabolism, i.e., exercise promotes the turnover of lactate between muscle and other tissues, while "anti-tumor" requires reducing or even cutting off the lactate shuttle. Four conflicts related to lactate metabolism were firstly proposed as following: 1) The advantages or disadvantages of exercise-induced lactate to tumor microenvironment; 2) The advantages or disadvantages of exercise-activated lactate dehydrogenase to tumor growth; 3) Does mitochondrial lactate metabolism recycle muscle's carbon sources or promote tumor growth? 4) Does lactate-induced fat browning improve metabolism or exacerbate cancer associated cachexia? To resolve these conflicts, the lactate exchanges between muscles, liver, blood and cancer cells were discussed in this review. Four hypotheses on lactate threshold were proposed to further understand the specificity of exercise in anti-tumor, and future directions and suggestions were also proposed for the personalized anti-tumor strategy.

Keywords: lactate; exercise; tumor; lactate dehydrogenase; mitochondria; specificity