

• 综述 •

乳酸代谢在胰腺癌中的研究进展

吴佳懿¹, 朱春富², 徐克群^{1*}

¹南京医科大学第三附属医院肿瘤科, ²普外科, 江苏 常州 213000

[摘要] 乳酸代谢作为肿瘤代谢重编程中的关键环节,在胰腺癌的发生、发展及治疗耐药中发挥重要作用。乳酸不仅是糖酵解的产物,更是调控肿瘤增殖、侵袭、免疫逃逸及药物耐受等生物过程的信号分子。近年来,随着乳酸代谢机制研究的深入,乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)和单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)等靶点在胰腺癌中的潜在治疗价值逐渐显现。已有临床前研究显示,靶向乳酸代谢可有效抑制肿瘤生长并改善免疫抑制微环境,乳酸相关生物标志物可辅助胰腺癌的诊断与预后评估。然而,当前乳酸靶向药物仍面临选择性差、安全性和稳定性不足等问题。文章综述了乳酸代谢在胰腺癌中的作用机制、关键靶点及其治疗策略,进一步探讨乳酸干预与免疫治疗等联合方案的研究进展,以为胰腺癌患者提供更有效的治疗路径和理论参考。

[关键词] 乳酸;肿瘤代谢;胰腺癌;靶向治疗

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)10-1513-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN250572

Research progress on lactate metabolism in pancreatic cancer

WU Jiayi¹, ZHU Chunfu², XU Kequn^{1*}

¹Department of Oncology, ²Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China

[Abstract] As a key link in tumor metabolic reprogramming, lactate metabolism plays an important role in the occurrence, development and treatment resistance of pancreatic cancer. Beyond being a glycolytic byproduct, lactate functions as a key signaling molecule that regulates tumor proliferation, invasion, immune escape, and drug tolerance. Recent advances have identified lactate dehydrogenase A (LDHA) and monocarboxylate transporters (MCTs) as promising therapeutic targets in pancreatic cancer. Preclinical studies have shown that targeting lactate metabolism can suppress tumor growth and remodel the immunosuppressive tumor microenvironment. Moreover, lactate-associated biomarkers can also assist in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. Despite these advances, current lactate-targeted therapies are limited by poor specificity, suboptimal safety, and pharmacological instability. This review outlines the mechanistic underpinnings of lactate metabolism in pancreatic cancer, highlights emerging therapeutic targets and strategies, and discusses the potential of integrating lactate-targeted approaches with immunotherapy to improve clinical outcomes.

[Key words] lactate; tumor metabolism; pancreatic cancer; targeted therapy

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(10): 1513-1520]

胰腺癌是预后极差的恶性肿瘤,5年生存率仅12%^[1]。其侵袭性和耐药性与独特的代谢重编程密切相关^[2]。胰腺癌细胞显著依赖“Warburg效应”,即

使在有氧条件下仍主要通过高水平糖酵解获取能量,产生大量乳酸^[3]。这种代谢转变不仅为肿瘤快速生长提供三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和生物合成前体,还导致乳酸的大量累积和肿瘤微环境酸化^[4]。

乳酸不仅是代谢过程中的副产物,还是调控肿瘤进程的重要信号分子和能量分子,在胰腺癌的生

[基金项目] 常州市医学创新团队项目(CCX201807)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xukequn1295@njmu.edu.cn (ORCID: 0009-0001-5199-2383)

长、转移、免疫逃逸及耐药中发挥关键作用^[5-6]。此外,乳酸代谢通路的异常与胰腺癌患者的不良预后密切相关,是潜在的治疗靶点^[7]。

针对乳酸代谢的干预策略受到广泛关注。抑制乳酸生成或排出可降低肿瘤生长和耐药性,如乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)抑制剂和单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)抑制剂的研究取得了初步进展^[8]。此外,乳酸还能通过调节免疫细胞功能促进肿瘤免疫逃逸,例如乳酸通过酸化肿瘤微环境抑制T细胞活化,从而降低抗肿瘤免疫应答^[9]。Chen等^[10]研究指出,乳酸的作用不仅限于代谢,还涉及表观遗传修饰。乳酸诱导的乙酰化在癌细胞转录调控中发挥关键作用,乳酸可以通过乙酰化修饰影响肿瘤细胞和免疫细胞的相互作用,进而影响肿瘤进展和治疗响应。

乳酸及其相关的代谢通路和表观遗传修饰已成为胰腺癌研究的热点。针对乳酸代谢的干预策略或将成为改善胰腺癌治疗的新方向^[11]。

1 胰腺癌乳酸代谢的分子机制

1.1 乳酸的产生与代谢通路

目前肿瘤细胞中糖酵解增强的具体机制尚未被全面阐明,但已有研究证明,癌细胞会受到致癌基因(如c-Myc)的诱导,促进糖酵解代谢,从而加速细胞增殖^[12-13]。胰腺癌是一种糖酵解活性极高的肿瘤类型^[14],并且已经发现其代谢重编程与多个突变的代谢基因有关。例如,表观遗传因子蛋白精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)通过表观遗传方式抑制肿瘤抑制因子F-box/WD重复蛋白(7FBW7)的表达,导致c-Myc上调,进而增强胰腺癌细胞的有氧糖酵解和增殖能力^[15]。此外,抑制因子如同源域相互作用蛋白激酶(homeodomain interacting protein kinase, HIPK)也被发现与不良临床预后相关。研究发现, HIPK通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)-c-Myc轴,降低c-Myc蛋白的水平,并下调c-Myc作用的糖酵解基因的表达,从而抑制胰腺癌的增殖^[16]。与蛋氨酸和腺嘌呤再利用相关的关键酶甲基硫腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)在20%~30%的胰腺癌中存在缺失。这种基因缺失介导的代谢重编程会增强糖酵解并促进胰腺癌细胞中嘌呤的从头合成,最终导致胰腺癌患者的预后较差^[17]。

糖酵解上调在代谢重编程中扮演的重要角色,

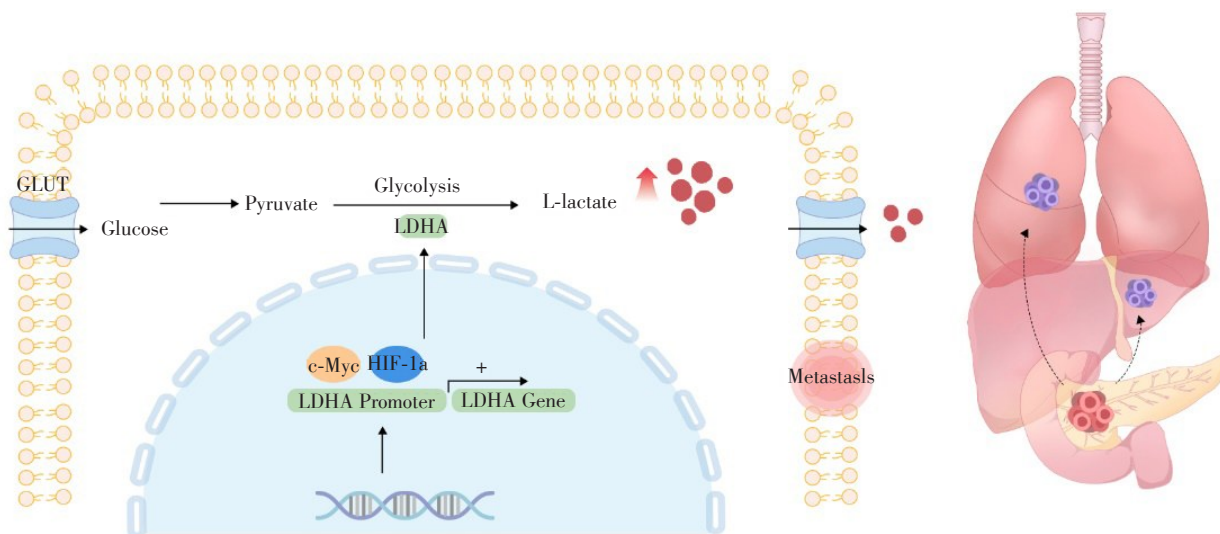
并且与胰腺癌的发生和进展密切相关。近期研究进一步探讨和阐释了肿瘤微环境中的复杂代谢变化及其模式,并将研究重点转向了糖酵解的最终产物——乳酸。乳酸而非丙酮酸才是三羧酸循环中的主要代谢物,乳酸在能量利用方面的重要性得到进一步强调^[18]。胰腺癌细胞通过上调葡萄糖摄取和糖酵解的关键酶(如HK2、PKM2等),在有氧情况下过度产生乳酸^[19]。LDHA是乳酸产生的限速酶,在胰腺癌中高表达,其活性直接影响乳酸水平。葡萄糖经过糖酵解生成的丙酮酸大部分被LDHA还原为乳酸,同时再生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD),以维持高通量的糖酵解循环^[20]。

胰腺癌细胞还常伴随谷氨酰胺的代谢重编程,例如通过转氨酶途径将谷氨酰胺转化为丙酮酸,再由LDHA还原成乳酸。这些代谢途径由缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、c-Myc等肿瘤因子调控,它们上调葡萄糖转运体1(glucose transporter type 1, GLUT1)、糖酵解酶、LDHA以及MCT等基因的表达(图1)。乳酸一旦生成,主要依赖MCT4将其排出细胞,伴随质子共输送导致肿瘤局部酸化。在肿瘤有氧区域或基质细胞上常高表达MCT1,用于摄取环境中的乳酸。这种由MCT4排出乳酸、MCT1摄入乳酸的“乳酸穿梭”在胰腺癌肿瘤微环境中广泛存在,促进了肿瘤细胞与基质细胞之间的代谢合作,不仅有助于维持癌细胞的存活和增殖,还进一步促进肿瘤的侵袭和耐药性^[21-22]。

1.2 乳酸与其他代谢通路的交互作用

乳酸代谢在胰腺癌中与多种信号和代谢通路相互作用,它既是能量底物又为信号分子。有研究表明,缺氧区肿瘤细胞产生的乳酸可被邻近有氧区的癌细胞或成纤维细胞摄取,转化为丙酮酸进入线粒体氧化,从而在葡萄糖匮乏时提供替代能量来源。这种代谢共生现象在胰腺癌肿瘤中普遍存在,有助于肿瘤细胞群体的整体存活和生长平衡^[23]。

其次,乳酸通过调节细胞内的NAD氧化态/还原态(NAD⁺/NADH比值)和单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)活化的蛋白激酶(AMPK)通路影响下游信号。高乳酸水平往往意味着细胞高糖酵解代谢状态,伴随着ATP的充足和AMPK失活,进而解除了对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的抑制并促进蛋白和核苷酸的合成。Cheng等^[24]在胰腺癌中证实,过度表达的LDHA导致细胞磷酸化AMPK显著降低、



The mechanism of lactate metabolism in pancreatic cancer. Glucose enters the cell through GLUT transporters and undergoes glycolysis, producing pyruvate. Pyruvate is then converted into L-lactate by LDHA. The expression of LDHA is upregulated by transcription factors c-Myc and HIF-1 α , which bind to the LDHA gene promoter. The increased production of lactate creates a tumor-favorable microenvironment that facilitates cancer cell migration and metastasis.

图1 乳酸代谢在胰腺癌中的作用机制

Figure 1 The mechanism of lactate metabolism in pancreatic cancer

mTOR 活性增强, 而抑制 mTOR 可部分逆转 LDHA 介导的肿瘤细胞增殖和侵袭。这表明乳酸产量增加通过 AMPK/mTOR 轴推动了肿瘤细胞的生长代谢程序。

乳酸还能激活 HIF-1 α 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 等转录因子。肿瘤细胞在高乳酸、低氧环境中, HIF-1 α 被持续激活, 从而正反馈上调促糖酵解和促血管生成的基因, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达。有报道指出, 乳酸积累可通过抑制 HIF-1 α 降解相关的羟化酶, 造成“假性缺氧”信号, 进一步增强胰腺癌细胞对低氧环境的适应^[21]。

乳酸受体 GPR81 在正常胰腺导管细胞中表达极低, 但在胰腺癌细胞中高度表达。乳酸-GPR81 信号通路不仅在肿瘤细胞适应高乳酸微环境中起关键作用, 还通过激活 $G\beta\gamma$ -RhoA/ROCK1-p38 级联信号, 促进癌症恶病质的发展。此外, GPR81 表达水平与胰腺癌细胞的增殖和转移能力正相关, 靶向 GPR81 可能成为癌症代谢治疗的新策略^[25]。胰腺癌细胞既将乳酸作为能量载体又作为信号分子, 与多种代谢和信号通路相互耦合, 从而在恶劣微环境中依然保持增殖和存活的优势。

1.3 乳酸代谢对肿瘤细胞增殖和侵袭的作用

乳酸不仅是胰腺癌能量代谢的产物, 更通过多重机制直接促进肿瘤的生长和侵袭^[26]。首先, 乳酸

作为信号分子可以刺激增殖相关通路。乳酸积累激活 HIF-1 α 和 c-Myc 等致癌因子, 推动下游如 VEGF 及其受体 (VEGFR2)、NF- κ B 等通路的持续活跃。这不仅促进肿瘤血管生成以供养肿瘤, 也诱导促增殖基因的表达, 实现对肿瘤生长的正反馈。

高乳酸水平还能增强胰腺癌细胞的侵袭转移潜能。乳酸导致的酸性环境可以促使上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的发生和基质降解酶的表达: 乳酸刺激下, 肿瘤细胞中基质金属蛋白酶 (matrix metalloprotease, MMP) 和一些 EMT 相关转录因子上调, 从而增强细胞侵袭力。研究发现, 乳酸分泌可促进 EMT 进程, 这反过来又进一步增加乳酸分泌, 形成促进胰腺癌迁移和转移的循环^[21]。高 LDHA 表达 (对应高乳酸产生) 在胰腺癌患者中与更短的无病生存期和总生存期相关, 提示乳酸代谢活跃的肿瘤往往更具侵袭性和恶性表型^[27]。

新近发现的“乳酰化” (lactylation) 机制揭示了乳酸在表观遗传层面的作用。乳酸可以作为底物直接修饰组蛋白赖氨酸残基 (形成组蛋白乳酰化), 从而激活一系列基因的转录。在肿瘤细胞中, 组蛋白乳酰化引发代谢、应激和免疫相关基因的表达改变, 促进癌细胞的存活适应。例如, 乳酰化可在肿瘤相关巨噬细胞中上调精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1) 和 VEGFA 的基因转录, 驱动巨噬细胞表现出免疫抑制特性, 并促进血管生成, 这种变化有助于形成有

利于肿瘤生长的微环境,推动肿瘤的进展^[28]。组蛋白乙酰化还被证明能激活某些基质降解酶(如MMP)的表达,促进肿瘤细胞的侵袭和远处转移^[29]。无论从代谢供能还是信号调控层面,乳酸都显著推动胰腺癌细胞的增殖和侵袭能力。

2 乳酸在胰腺癌免疫调节和耐药性中的作用

2.1 乳酸对肿瘤免疫微环境的影响

乳酸大量产生并积累,重塑肿瘤微环境,促进肿瘤的发生和进展^[30]。由于乳酸在细胞质内生成,细胞会将其排出胞外,以维持细胞内稳态并确保存活。局部高浓度的乳酸所导致的酸性肿瘤微环境已被证实能够促进免疫抑制,并增强肿瘤细胞的侵袭性和转移能力。肿瘤组织活检中检测到的高乳酸浓度与肿瘤转移及不良临床结局密切相关^[31-32]。此外,乳酸在肿瘤免疫微环境中的调控也是促进肿瘤进展的重要机制。肿瘤微环境中的乳酸可以抑制免疫功能,并通过诱导、招募和调节免疫抑制细胞促进肿瘤生长^[33]。

在肿瘤免疫微环境中,乳酸水平的升高会直接抑制多种免疫细胞的抗肿瘤活性,从而产生强烈的免疫抑制效应。CD4⁺T辅助细胞的增殖受到抑制,向效应亚群的分化减少,导致协调抗肿瘤免疫反应所必需的细胞因子产生减少。同样,CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞的活性下降,其识别和破坏癌细胞的能力减弱,并且由于乳酸诱导的代谢限制,细胞毒性功能受损,导致干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的分泌减少。自然杀伤(natural killer, NK)细胞主要负责识别和清除缺乏主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)表达的肿瘤细胞。然而,在高乳酸水平下,其脱颗粒过程受抑制,穿孔素和颗粒酶的产生减少,最终削弱其杀伤肿瘤细胞的能力。此外,自然杀伤T细胞(NKT细胞)作为连接先天免疫和适应性免疫的重要桥梁,通常通过分泌IFN- γ 和白细胞介素(interleukin, IL)-4来调节免疫反应。然而,在高乳酸环境中,NKT细胞功能逐渐衰竭,进一步促进了肿瘤的免疫逃逸。这种对免疫细胞功能的集体抑制促进了高度免疫抑制的肿瘤微环境,使癌细胞增殖并逃避免疫监视^[34]。乳酸不仅会抑制细胞毒性免疫细胞的活性,还在促进免疫抑制细胞,特别是调节性T细胞(Treg)的扩增和功能上发挥关键作用。在肿瘤微环境中,高乳酸水平会造成酸性和缺氧环境,使得初始T细胞(naïve T细胞)更容易分化成Treg,而不是促炎的效

应T细胞。此外,乳酸还能通过上调FoxP3的表达来增强Treg的稳定性和抑制能力。FoxP3是Treg调节免疫反应的关键转录因子,它的提升让Treg的免疫抑制作用更加强大。这些Treg会分泌免疫抑制因子,如IL-10和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β ,进一步抑制效应T细胞的激活和增殖,削弱抗肿瘤免疫反应。并且,乳酸还能促使Treg进行代谢重编程,让它们能在营养匮乏、酸性的肿瘤微环境中更好地生存,甚至比抗肿瘤免疫细胞更具生存优势。Treg的大量扩增和持续活跃,会帮助肿瘤逃避免疫系统的监视,最终形成一个有利于肿瘤生长和转移的环境^[35]。

乳酸会损害树突状细胞的成熟和抗原提呈能力,进一步导致细CD8⁺T细胞无法有效激活,从而减弱肿瘤的免疫反应^[36]。同时,乳酸通过下调NF- κ B信号通路减少促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-1 β 的分泌,降低一氧化氮(nitric oxide, NO)产生,削弱巨噬细胞对肿瘤细胞的毒性作用。而在促进M2型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)方面,乳酸增强M2型标志物,如ARG1、VEGFA和IL-10的表达,提高促血管生成因子(VEGF、TGF- β)的分泌,并上调PD-L1表达,使肿瘤得以逃避免疫监视。乳酸通过激活HIF-1 α 、mTOR、Hedgehog等信号通路,进一步加强M2型TAM的促肿瘤作用。其结果是,M2型TAM促进免疫抑制,减少抗肿瘤T细胞活性,并通过趋化因子配体20分泌招募Treg,进一步削弱机体免疫防御能力。并且,M2型TAM分泌VEGF等因子促进血管新生,然而,这些新生血管通常结构异常,通透性高,反而加剧肿瘤的低氧环境。在侵袭和转移方面,M2型TAM分泌MMP,重塑细胞外基质,促进癌细胞的迁移,同时TAM分泌的生长因子(TGF- β 、VEGF)还能增强EMT,加速癌细胞的侵袭和转移。因此,乳酸不仅促进TAM向M2型极化,还通过免疫抑制、血管生成和细胞外基质重塑,进一步加速肿瘤进展^[37]。总之,乳酸通过多方面抑制肿瘤免疫微环境,帮助胰腺癌细胞逃逸机体的免疫监视。

2.2 乳酸介导胰腺癌的治疗耐药性

胰腺癌对传统化疗和靶向治疗高度耐受^[38],而乳酸介导的代谢环境被认为是促使肿瘤细胞产生耐药性的重要因素之一^[39]。酸性肿瘤微环境会降低药物的摄取和活性。许多化疗药物是弱碱性物质,在低pH条件下会发生质子化,变得更难穿透细胞膜(即“离子捕获”),从而导致细胞内药物浓度不

足。这也是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的乳酸酸中毒会削弱吉西他滨(gemcitabine)和多柔比星(doxorubicin)等药物的细胞毒性原因之一,从而赋予癌细胞存活优势^[40]。同时,酸性环境往往伴随肿瘤细胞增殖减缓,转入一种休眠或缺氧耐受状态,使细胞对以增殖为靶点的化疗药更不敏感^[41]。

乳酸可为肿瘤细胞提供替代的代谢途径,以抵消药物引发的应激反应。研究表明,在对吉西他滨耐药的PDAC细胞中,糖酵解水平显著增强。这一代谢重编程过程促使细胞产生更多乳酸和磷酸化的NADPH,从而有效中和活性氧(reactive oxygen species, ROS)和吉西他滨引发的细胞毒性反应,最终帮助癌细胞逃避药物杀伤,获得耐药性^[42]。乳酸在肿瘤细胞中还可以激活多种促存活信号通路。其中,肿瘤基质与乳酸的信号互作被发现能够驱动ERK通路的激活,进而诱导化疗耐药。Amrutkar等^[43]研究表明,胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)分泌的因子可显著激活胰腺癌细胞的ERK信号通路,并上调关键糖酵解分子PKM2、LDHA和MCT4的表达与磷酸化,增强乳酸生成与排出,导致细胞外乳酸浓度升高,从而增强对化疗药物吉西他滨的耐受性。通过抑制LDHA表达或使用LDHA抑制剂阻断糖酵解通路,可有效恢复癌细胞对吉西他滨的敏感性;同样,抑制MCT4介导的乳酸输出也能逆转由PSC诱导的耐药表型。这些结果进一步验证了乳酸在肿瘤基质调控耐药过程中的作用。

胰腺癌中的癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)会摄取肿瘤来源的乳酸,并分泌如IL-6等免疫抑制因子,进一步加剧免疫逃逸。在一个CAF丰富的PDAC模型中,使用FX11抑制LDHA不仅减缓了肿瘤生长,还恢复了抗肿瘤免疫力,提高了细胞毒性T细胞的活性。CAF还会分泌胶原等形成致密基质,物理上阻碍药物渗透,从而间接地降低治疗效果。乳酸积累赋予胰腺癌细胞和其微环境多层次的耐药优势,这些发现强调了靶向乳酸代谢可能破解胰腺癌耐药的潜在价值^[22]。

乳酸代谢丰富是PDAC对放射治疗产生耐药性的又一重要原因。在缺氧和酸性环境下,电离辐射的效果会降低,而这正是乳酸最容易积聚的条件。乳酸通过细胞本身和免疫介导的双重机制促成了放疗耐药性。在细胞内部,产生乳酸的癌细胞会激活HIF-1 α 和抗氧化系统,从而减轻辐射诱导的DNA

损伤。HIF-1 α 在酸性环境中稳定表达,可上调糖酵解酶和谷胱甘肽的合成,帮助清除辐射生成的ROS,减少DNA损伤^[42]。Yang等^[44]发现,接受放射治疗的PDAC细胞会释放过量乳酸,乳酸通过激活乳酸受体GPR81及其下游的mTOR/HIF-1 α /STAT3信号通路来激活髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC),从而营造一个强烈的免疫抑制环境,保护肿瘤免受放疗伤害。阻断乳酸信号通路可以削弱MDSC介导的免疫抑制,并改善放疗反应。

乳酸在胰腺癌耐药性形成中具有核心地位。它通过营造酸性微环境、重塑代谢途径、激活生存信号通路,以及增强肿瘤免疫逃逸能力,系统性地削弱化疗与放疗的效果。乳酸不仅直接赋予癌细胞抵抗应激的能力,还通过与肿瘤基质细胞互作,间接促成耐药表型的维持。这些发现强调,干预乳酸代谢或其信号轴,可能为提升胰腺癌治疗敏感性提供新的突破口。

3 临床研究进展:乳酸相关标志物与靶向治疗

3.1 乳酸相关生物标志物在诊断和预后中的作用

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)是糖酵解通路的关键酶,血清LDH反映全身肿瘤乳酸代谢程度,研究发现高LDH水平与肿瘤的侵袭性增强及预后不良相关。一项涵盖18项研究(共3345例患者)的分析发现,治疗前血清LDH水平较高的患者,其总体生存率显著较低(合并风险比约为1.57)^[45]。一项针对晚期胰腺导管腺癌的回顾分析显示,LDH水平较低的患者生存期明显更长,而LDH水平较高则是生存期较短的独立不良预后因子^[46]。这些研究结果表明血清LDH是评估胰腺癌患者预后的一个重要且有价值的生物标志物。

除了LDH,总体乳酸水平本身也可能具有临床意义。癌症末期患者常出现高乳酸血症,提示乳酸升高往往预示疾病进展和预后不良^[47]。然而,由于乳酸易受缺氧、感染等因素影响,其作为独立标志物的特异性有限。目前更倾向于将乳酸或LDH与其他标志物组合,提高诊断准确性。例如,有研究提出联合血清LDH与CA19-9等肿瘤标志物,可提升胰腺癌诊断的灵敏度。在一项研究中,LDH、CA19-9和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合检测胰腺癌的灵敏度达到了87.6%,高于仅用CA19-9时(约78%),特异性最高可达96.7%。这种多标志物联合检测策略有助于疾病的早期诊断和

风险分层^[48]。

在肿瘤组织层面,乳酸代谢关键分子(如LDHA、MCT4)的表达水平同样具有临床意义。LDHA是肿瘤中主要的LDH亚型,往往在胰腺癌组织中上调。生物信息学分析表明,LDHA在PDAC中显著高表达,这种上调与患者较差的预后相关。LDHA过表达患者的死亡风险比LDHA低表达者增加约1倍,同时,高LDHA表达往往伴随着更大的肿瘤体积(T分期更高)^[27]。同样地,MCT4作为主要的乳酸外排转运蛋白,其在肿瘤中的高表达也与侵袭性表型相关。研究分析发现,MCT4的表达与生存预后有关,表明依赖MCT4介导乳酸外排的肿瘤更具侵袭性^[49]。总的来说,乳酸代谢相关分子的表达谱可为胰腺癌诊疗提供有价值的线索,血清LDH用于预后分层,肿瘤中的LDHA/MCT4表达水平用于判断肿瘤代谢表型和侵袭潜力。未来,这些生物标志物有望纳入胰腺癌的综合评估体系,帮助制定更精准的治疗策略。

3.2 靶向乳酸代谢的治疗策略及临床进展

乳酸代谢在胰腺癌进展中十分重要,以乳酸代谢关键环节为靶点的治疗正成为研究热点。包括抑制乳酸的生成和阻断乳酸的外排或摄取。在乳酸生成方面,LDHA是首选靶点。一些小分子LDH抑制剂在前期研究中表现出抑制肿瘤生长的潜力,如FX11和N-羟基吡啶等。在胰腺癌模型中,FX11作为LDH抑制剂能够减少乳酸的产生并显著抑制肿瘤细胞增殖。在PDAC小鼠模型中,FX11不仅降低了肿瘤内乳酸水平,还减缓了肿瘤进展,增强了抗肿瘤免疫反应,包括CD8⁺T细胞和NK细胞的浸润^[22]。近年来发现,一些天然化合物具有抑制LDHA的作用,如小檗碱等,在胰腺癌模型中显示出抑制肿瘤进展的效果。在PDAC模型中,小檗碱处理可抑制LDHA的表达和乳酸的生成,从而减少癌细胞的体外增殖和侵袭,并在体内显著减缓肿瘤生长。更重要的是,当重新表达LDHA后,小檗碱的抗肿瘤作用被逆转,进一步确认了LDHA是其作用的关键靶点^[24]。

阻断乳酸转运的策略更快进入临床试验阶段。MCT1抑制剂AZD3965选择性抑制MCT1,已在多种肿瘤的I期/II期临床试验中进行测试^[49]。首次人体试验显示,AZD3965可在耐受剂量下实现靶向代谢效应。剂量递增试验报告的不良反应大多较轻,如因视网膜中MCT1表达引起的可逆性眼毒性,并推荐了II期试验剂量为每日2次,每次10 mg,

可实现持续性的乳酸运输抑制^[50]。靶向MCT4的治疗更具挑战性,因为该转运蛋白通常在缺氧、依赖糖酵解的肿瘤区域及间质细胞中高度表达。最近一项研究中研究人员使用默克公司提供的一种新型MCT4抑制剂,在癌症模型中有效抑制了乳酸外排。并且,MCT4抑制与免疫疗法协同作用效果更佳,在小鼠肿瘤模型中,MCT4抑制剂与PD-L1检查点抑制剂联合使用,显著增强了免疫细胞浸润,提升了T细胞的功能,并减缓了肿瘤生长。该研究结果为靶向乳酸代谢联合免疫治疗提供了新的理论依据和潜在的临床应用前景^[49]。

4 结语与展望

乳酸及其代谢通路在胰腺癌的发生与进展中扮演关键角色,既作为能量底物促进肿瘤细胞增殖与侵袭,又作为信号分子重塑免疫抑制性微环境,进而诱导对放化疗的耐受。乳酸代谢异常与胰腺癌的侵袭性增强及预后不良密切相关。未来,针对乳酸代谢的治疗策略有望削弱肿瘤的生长优势,改善免疫系统对肿瘤的监视能力,并协同增强传统治疗的效果,具有广阔的临床应用前景。在治疗策略方面,乳酸代谢抑制联合免疫治疗,针对胰腺癌“免疫微环境抑制型”特征进行综合干预,有望显著提高治疗疗效。深入解析乳酸代谢异常与信号转导、表观遗传调控等分子机制,有望为实现个体化、多靶点综合治疗开辟新的方向。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献声明:

吴佳懿负责文献检索、综述的设计与撰写,朱春富负责综述设计并指导论文修改,徐克群负责审核并指导论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

Authors' Contributions:

WU Jiayi was responsible for literature retrieval, the design and writing of the review; ZHU Chunfu was responsible for designing the review and guiding the revision of the review; XU Kequn was responsible for reviewing and guiding the revision of the paper. All the authors have read and agreed to submit the final manuscript.

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48

- [2] DUAN H, LI L, HE S. Advances and prospects in the treatment of pancreatic cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 3973-3988
- [3] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314
- [4] PEREZ-TOMAS R, PEREZ-GUILLEN I. Lactate in the tumor microenvironment: an essential molecule in cancer progression and treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3244
- [5] ZENG Y, HUANG Y, TAN Q, et al. Influence of lactate in resistance to anti-PD-1/PD-L1 therapy: mechanisms and clinical applications (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(2): 48
- [6] SUN K, ZHANG X, SHI J, et al. Elevated protein lactylation promotes immunosuppressive microenvironment and therapeutic resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(7): e187024
- [7] PENG T, SUN F, YANG J, et al. Novel lactylation-related signature to predict prognosis for pancreatic adenocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(19): 2575-2602
- [8] SHARMA D, SINGH M, RANI R. Role of LDH in tumor glycolysis: regulation of LDHA by small molecules for cancer therapeutics [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 87: 184-195
- [9] HAYES C, DONOHOE C L, DAVERN M, et al. The oncogenic and clinical implications of lactate induced immunosuppression in the tumour microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 75-86
- [10] CHEN J, HUANG Z, CHEN Y, et al. Lactate and lactylation in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 38
- [11] BYUN J. Tumor lactic acid: a potential target for cancer therapy [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(2): 90-110
- [12] JIANG L, ZHAO L, BI J, et al. Glycolysis gene expression profilings screen for prognostic risk signature of hepatocellular carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 10861-10882
- [13] LIANG C, SHI S, QIN Y, et al. Localisation of PGK1 determines metabolic phenotype to balance metastasis and proliferation in patients with SMAD4-negative pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2020, 69(5): 888-900
- [14] WU H, FU M, WU M, et al. Emerging mechanisms and promising approaches in pancreatic cancer metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 553
- [15] QIN Y, HU Q, XU J, et al. PRMT5 enhances tumorigenicity and glycolysis in pancreatic cancer *via* the FBW7/cMyc axis [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 30
- [16] QIN Y, HU Q, JI S, et al. Homeodomain-interacting protein kinase 2 suppresses proliferation and aerobic glycolysis *via* ERK/cMyc axis in pancreatic cancer [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(3): e12603
- [17] HU Q, QIN Y, JI S, et al. MTAP Deficiency-induced metabolic reprogramming creates a vulnerability to cotargeting *de novo* purine synthesis and glycolysis in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(19): 4964-4980
- [18] HUI S, GHERHUROVICH J M, MORSCHER R J, et al. Glucose feeds the TCA cycle *via* circulating lactate [J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 115-118
- [19] WANG J X, CHOI S Y C, NIU X, et al. Lactic acid and an acidic tumor microenvironment suppress anticancer immunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8363
- [20] KOCIANOVA E, PIATRIKOVA V, GOLIAS T. Revisiting the warburg effect with focus on lactate [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24): 6028
- [21] XING W, LI X, ZHOU Y, et al. Lactate metabolic pathway regulates tumor cell metastasis and its use as a new therapeutic target [J]. *Explor Med*, 2023, 4: 541-559
- [22] KITAMURA F, SEMBA T, YASUDA-YOSHIHARA N, et al. Cancer-associated fibroblasts reuse cancer-derived lactate to maintain a fibrotic and immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(20): e163022
- [23] LI X, YANG Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 305
- [24] CHENG C, TAN H, WANG N, et al. Functional inhibition of lactate dehydrogenase suppresses pancreatic adenocarcinoma progression [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6): e467
- [25] LIU X, LI S, CUI Q, et al. Activation of GPR81 by lactate drives tumour-induced cachexia [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(4): 708-723
- [26] CHEN S, XU Y, ZHUO W, et al. The emerging role of lactate in tumor microenvironment and its clinical relevance [J]. *Cancer Lett*, 2024, 590: 216837
- [27] ZHENG Q, XIE Y, XU L, et al. LDHA as a predictive biomarker and its association with the infiltration of immune cells in pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(4): 1746-1759
- [28] MU X, SHI W, XU Y, et al. Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization *via* the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(4): 428-438
- [29] HE Y, HUANG Y, PENG P, et al. Lactate and lactylation in gastrointestinal cancer: current progress and perspectives (review) [J]. *Oncol Rep*, 2025, 53(1): 6

- [30] DICHTL S, LINDENTHAL L, ZEITLER L, et al. Lactate and IL6 define separable paths of inflammatory metabolic adaptation[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(26): eabg3505
- [31] JIN M, CAO W, CHEN B, et al. Tumor-derived lactate creates a favorable niche for tumor *via* supplying energy source for tumor and modulating the tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 808859
- [32] ABAZA M, LUQMANI Y A. The influence of pH and hypoxia on tumor metastasis [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(10): 1229–1242
- [33] COLEGIO O R, CHU N, SZABO A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 559–563
- [34] WANG Z, PENG W, ZHANG P, et al. Lactate in the tumour microenvironment: from immune modulation to therapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103627
- [35] JIANG M, WANG Y, ZHAO X, et al. From metabolic by-product to immune modulator: the role of lactate in tumor immune escape[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1492050
- [36] KANEMARU H, MIZUKAMI Y, KANEKO A, et al. A mechanism of cooling hot tumors: lactate attenuates inflammation in dendritic cells[J]. *iScience*, 2021, 24(9): 103067
- [37] HE Z, ZHANG S. Tumor-associated macrophages and their functional transformation in the hypoxic tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741305
- [38] SAFFI G T, TO L, KLEINE N, et al. INPP4B promotes PDAC aggressiveness *via* PIKfyve and TRPML-1-mediated lysosomal exocytosis[J]. *J Cell Biol*, 2024, 223(11): e202401012
- [39] GU X, YANG J, LAI R, et al. Impact of lactate on immune cell function in the tumor microenvironment: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1563303
- [40] BOGDANOV A, BOGDANOV A, CHUBENKO V, et al. Tumor acidity: from hallmark of cancer to target of treatment[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 979154
- [41] DAMEN M P F, VAN RHEENEN J, SCHEELE C L G J. Targeting dormant tumor cells to prevent cancer recurrence[J]. *FEBS J*, 2021, 288(21): 6286–6303
- [42] WU Y, SONG Y, WANG R, et al. Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 96
- [43] AMRUTKAR M, BERG K, BALTO A, et al. Pancreatic stellate cell-induced gemcitabine resistance in pancreatic cancer is associated with LDHA- and MCT4-mediated enhanced glycolysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 9
- [44] YANG X, LU Y, HANG J, et al. Lactate-modulated immunosuppression of myeloid-derived suppressor cells contributes to the radioresistance of pancreatic cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(11): 1440–1451
- [45] GAN J, WANG W, YANG Z, et al. Prognostic value of pre-treatment serum lactate dehydrogenase level in pancreatic cancer patients: a meta-analysis of 18 observational studies[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(46): e13151
- [46] YU S, XU L, QI Q, et al. Serum lactate dehydrogenase predicts prognosis and correlates with systemic inflammatory response in patients with advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45194
- [47] KERSLAKE R, PANFILOV S, MUSTAFA N, et al. Elevated circulating lactate levels and widespread expression of its cognate receptor, hydroxycarboxylic acid receptor 1 (HCAR1), in ovarian cancer[J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 217
- [48] WANG X, WANG C, ZHANG H. Improvement of diagnostic accuracy for pancreatic cancer with serum lactate dehydrogenase [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 4879–4886
- [49] BABL N, DECKING S, VOLL F, et al. MCT4 blockade increases the efficacy of immune checkpoint blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(10): e007349
- [50] HALFORD S, VEAL G J, WEDGE S R, et al. A phase I dose-escalation study of AZD3965, an oral monocarboxylate transporter 1 inhibitor, in patients with advanced cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(8): 1429–1439

[收稿日期] 2025-05-19

(本文编辑:唐震)