

• 综述 •

乳酸类指标与脓毒症关系的研究进展

刘雨欣 李文雄 黄立锋

首都医科大学附属北京朝阳医院重症医学科, 北京 100020

通信作者: 黄立锋, Email: burnshlf@sina.com

【摘要】 近年来脓毒症的复杂病理生理学研究取得了显著进展,然而,目前脓毒症仍然是全球危重患者病死率居高不下的主要原因。早期诊断、及时治疗并对预后进行准确预测,是脓症患者治疗成功的关键。乳酸不仅可以作为脓毒性休克的诊断指标,还可以参与脓毒症的免疫反应过程,通过乳酸化进行基因的表观遗传调控,进而影响相关基因表达、细胞代谢和机体免疫反应,因而有可能成为脓毒症治疗的新靶点;乳酸类指标,如乳酸/白蛋白比值(LAR)、乳酸/血细胞比容比值(LHR),在脓毒症患者的预后评估中也具有重要价值,且优于单一指标的评估效能,这对于及时发现脓毒症患者的病情变化,并对其进行风险分层及精准治疗具有重要意义。本文围绕乳酸、乳酸化、乳酸类指标与脓毒症关系的最新研究进展进行综述,以期通过揭示其在脓毒症发生发展和预后中的作用,为临床诊疗提供新思路,揭示发病新机制、指导疾病风险分层、优化现有治疗策略,也为乳酸类指标相关基础研究提供新的参考方向。

【关键词】 脓毒症; 乳酸; 乳酸化**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81372042);北京市自然科学基金面上项目(7222065)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250708-00645

Research progress on the relationship between lactate-related indicators and sepsis

Liu Yuxin, Li Wenxiong, Huang Lifeng

Department of Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Huang Lifeng, Email: burnshlf@sina.com

【Abstract】 In recent years, significant progress has been made in the study of the complex pathophysiology of sepsis. However, sepsis remains the main cause of high mortality among critically ill patients worldwide. Early diagnosis, timely treatment, and accurate prediction of the prognosis are crucial for the successful treatment of septic patients. Lactic acid not only serves as a diagnostic indicator for septic shock but also participates in the immune response process of sepsis. It regulates gene epigenetic regulation through lactylation, thereby affecting the expression of related genes, cellular metabolism, and the immune response of the body. Therefore, it may become a new target for the treatment of sepsis. Lactate-related indicators, such as lactic acid/albumin ratio (LAR) and lactic acid/hematocrit ratio (LHR), also have important value in the prognosis assessment of septic patients and are superior to the evaluation efficacy of a single indicator. This is of great significance for timely detection of the changes in the condition of septic patients and their risk stratification and precise treatment. This review focused on the relationship between lactylation, lactatization, lactate-related indicators and sepsis, as well as the latest research progress. By revealing their roles in the occurrence, development and prognosis of sepsis, it provided new ideas for clinical diagnosis and treatment, uncovered new mechanisms of disease onset, guided disease risk stratification, optimized existing treatment strategies, and also offered new references and directions for basic research on lactate-related indicators.

【Key words】 Sepsis; Lactic acid; Lactylation**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81372042); Beijing Natural Science Foundation (7222065)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250708-00645

据估计,全球每年有超过 3 000 万人罹患脓毒症,导致约 600 万人死亡^[1]。一项针对我国 44 家医院重症监护病房(intensive care unit, ICU)的调查显示,ICU 脓毒症发生率为 20.6%,病死率为 35.5%,而严重脓毒症病死率高达 50%^[2]。Sepsis-3 将脓毒症定义为机体对感染产生炎症反应失调而引起生理学和器官功能损害的临床综合征。脓毒性休克是脓毒症的一个亚型,本质上是组织微循环障碍,在此情况下机体进行无氧酵解,葡萄糖最终转化为乳酸,为机体供能。

乳酸可作为反映组织细胞缺血缺氧的指标,临床上将乳

酸 ≥ 2 mmol/L 作为脓毒性休克的诊断标准之一。乳酸不仅可以预测脓症患者预后^[3],也参与了脓毒症患者的免疫过程,并可增加脓症患者血管通透性。近年来针对脓症患者乳酸类指标的研究日益增多,其重要性越来越受到关注,现对这一领域的最新进展进行总结与展望。

1 脓症患者乳酸水平升高的病理生理学机制

微循环障碍是大多数休克发生的共同基础,微循环障碍和组织缺氧可导致线粒体功能受损,葡萄糖无氧酵解增强,乳酸生成增多。人体内乳酸可在乳酸脱氢酶的作用下转变

为丙酮酸,丙酮酸进入三羧酸循环并进一步分解代谢。

脓毒症时由于线粒体功能受损,三羧酸循环受到抑制,也导致了乳酸堆积。在正常情况下,肝脏可代谢 70%~75% 的乳酸,乳酸通过乳酸循环穿梭进入肝脏。脓毒症患者出现肝损伤时,肝脏对乳酸的清除代谢能力降低,从而导致乳酸水平升高;同时,肝功能受损也可导致机体不能通过糖异生作用将乳酸转化为葡萄糖。此外,乳酸也可通过肾脏排入尿液中进行清除,脓毒症可导致肾功能损伤,使肾脏对乳酸的排泄清除能力降低。机体在有氧条件下也可发生糖酵解,继而导致乳酸水平升高。危重患者在脓毒症高动力循环阶段, β 2-肾上腺素受体激动剂可直接或通过增强细胞膜钠-钾-三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶大量消耗 ATP,增加糖酵解^[4]。脓毒症可产生炎症因子风暴,对正常细胞及器官功能进行攻击,机体的促炎反应与免疫细胞的高能量需求密切相关。因此,促炎免疫细胞需要大量以 ATP 形式存在的能量,这就需要机体在促炎反应过程中显著增加糖酵解,从而满足细胞能量需求。简而言之,通过以上机制的共同作用,可导致脓毒症患者乳酸水平显著升高。

2 乳酸参与脓毒症的免疫过程

乳酸不仅是机体代谢的指标,也参与了脓毒症的免疫过程。脓毒症的免疫反应是由巨噬细胞和先天免疫系统其他细胞,通过激活 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/真核细胞转录因子 Rel 家族产生的促炎细胞因子[包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等]介导的^[5]。在盲肠结扎穿孔术(cecum ligation and puncture, CLP)脓毒症小鼠中,乳酸会诱导羧基羧酸受体 2(hydroxy carboxylic acid receptor 2, HCAR2; 一种 G 蛋白耦联受体,在活化的巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和小胶质细胞中表达)激活,而 HCAR2 激活会抑制巨噬细胞(可能还有中性粒细胞)激活,从而降低炎症反应程度和死亡率;该研究证实,接受乳酸林格液干预小鼠的存活时间比接受生理盐水的小鼠更长^[6]。有证据表明,乳酸对促炎型(M1 型)巨噬细胞具有多种抑制作用,包括阻碍其迁移、糖酵解、炎症小体组装及趋化因子、细胞因子分泌等^[7]。乳酸还减少了脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的巨噬细胞中促炎细胞因子的生成^[8]。

也有研究表明,乳酸会促进脓毒症中炎症反应的发生。Sirtuin 是一类表达于真核生物中高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的蛋白质去乙酰化酶,包括 SIRT1~SIRT7^[9],其中 SIRT6 对组蛋白 H3K9 的去乙酰化酶活性最高。NF- κ B 是 1986 年发现的一种 B 细胞特异性转录因子,是参与调控细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭、血管生成等生理过程的关键因子。研究表明, SIRT6 可抑制 NF- κ B 诱导的炎症反应;而在脓毒症中,乳酸可通过下调 SIRT6 的表达促进 H3K9 乙酰化,进而诱导 NF- κ B 靶基因及炎症因子表达上调,从而促进炎症反应的发生^[10]。据此,乳酸在脓毒症患者免疫反应中的关键机制和确切效果尚不明确,可能成为未来脓毒症免疫研究的

重点方向之一。

3 乳酸化与脓毒症

3.1 组蛋白乳酸化:乳酸不仅是代谢产物,更是重要的信号分子和调节因子,机体可通过乳酸化修饰直接调控关键蛋白的功能,影响相关基因表达、细胞代谢和免疫反应,从而参与脓毒症的病理生理过程。乳酸化概念最早在 2019 年提出,研究人员通过蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)证实了组蛋白乳酸化修饰的存在,并证明乳酸作为糖酵解的副产物,可以使组蛋白上的赖氨酸残基乳酸化(lysine lactylation, K1a),且外源性 L-乳酸盐能够以剂量依赖性的方式提高组蛋白乳酸化水平^[11]。

还有研究表明,在巨噬细胞向 M1 亚型极化过程中,组蛋白 K1a 标记可在调节基因表达方面发挥作用^[11],而 M1 型巨噬细胞参与了脓毒症的免疫反应过程。此外,乳酸可以通过诱导组蛋白 H3 赖氨酸 18 残基乳酸化(histone H3 lysine 18 lactylation, H3K181a),增加患者炎症细胞因子[如 IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、 α -干扰素(interferon- α , IFN- α)和精氨酸 1(arginine 1, Arg1)]的产生,从而加速脓毒症中巨噬细胞抗炎反应的发展^[12]。Ma 等^[13]利用小鼠腹膜炎感染模型探讨了甲基磺酰甲烷(methyl sulfonyl methane, MSM)对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染的影响,表明 MSM 可通过与糖酵解相关的乳酸/H3K181a/Arg1 途径诱导巨噬细胞向 M2 亚型极化,以防止致死剂量的 MRSA 感染。H3K181a 也可通过影响甲基转移酶样蛋白 3(methyltransferase-like 3, METTL3; m⁶A RNA 甲基转移酶的核心催化亚基)和 YTH N⁶-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 2(YTH N⁶-methyladenosine RNA-binding protein 2, YTHDF2;可识别和结合带有 m6A 修饰的 RNA,并促进降解)等基因表达,与脓毒症、结肠癌和眼黑色素瘤的发生产生关联(METTL3、YTHDF2 分别参与甲基化和 mRNA 降解^[14-15])。

Chu 等^[12]在健康志愿者和危重患者外周血单核细胞中均观察到组蛋白乳酸化的存在,其中在休克患者中的相对密度更高;H3K181a 在包括健康志愿者在内的所有受试者中均有表达,其中在脓毒性休克患者体内表达最高,且其表达水平与序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、ICU 住院时间、机械通气时间和乳酸水平呈正相关,表明 H3K181a 是与脓毒性休克患者诊断及预后密切相关的潜在生物标志物。

乳酸化相关研究可以为今后脓毒症的治疗提供新的靶点,基于对乳酸化调控免疫细胞功能的深入理解,设计更为精准的策略以平衡脓毒症不同阶段的炎症与免疫抑制状态,从而进行个体化治疗。

3.2 非组蛋白乳酸化:非组蛋白的乳酸化作用最初仅在植物病原真菌中被发现,在其他生物中的作用和下游功能尚不清楚^[16]。Wan 等^[17]在组蛋白和非组蛋白上发现了新的乳酸化位点,从而为人类非组蛋白的乳酸化提供了初步证据。Sun 等^[18]在哺乳动物细胞中进行了蛋白质组学分析,鉴定出 2 个新的组蛋白乳酸化位点,即组蛋白 H2A 第 4 位赖氨酸残

基(histone H2A lysine 4, H2AK4)和组蛋白 H2A 第 9 位赖氨酸残基(histone H2A lysine 9, H2AK9),并在非组蛋白上发现了 4 个新的乳酸化位点,即高迁移率核小体结合蛋白 1 (high mobility group nucleosome-binding domain-containing protein 1, HMGN1;一类染色质结合蛋白,主要功能是结合在核小体上,帮助松弛染色质结构,从而使基因更容易被转录和表达)、核仁磷酸蛋白 1 (nucleophosmin 1, NPM1;一种高度丰富且多功能的蛋白质,主要位于细胞核的核仁中)、程序性细胞死亡蛋白 4 (programmed cell death protein 4, PDCD4;一种重要的肿瘤抑制蛋白)、PHD 指蛋白 3 (PHD finger protein 3, PHF3;一种染色质相关转录调控因子)。Yang 等^[19]展示了前瞻性收集的乙型肝炎病毒相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)队列的全球乳酸酶谱分析结果,有关肿瘤和邻近肝脏的综合乳酸组学及蛋白质组学分析共鉴定出 9 275 个 K1a 位点,其中 9 256 个位点位于非组蛋白上,表明 K1a 是除组蛋白和转录调控之外的普遍修饰。值得注意的是, K1a 优先影响参与代谢途径的酶,包括三羧酸循环及碳水化合物、氨基酸、脂肪酸、核苷酸代谢。该团队同时发现,腺苷酸激酶-2 第 28 位赖氨酸残基[adenylate kinase 2-lysine 28, AK2-K28;腺苷酸激酶-2 是催化 ATP 末端磷酸基团与一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)逆转生成二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的关键酶]乳酸化可抑制腺苷酸激酶-2 的功能,从而促进 HCC 细胞增殖和转移。由此可见, K1a 在调节细胞新陈代谢方面发挥着重要作用,并可导致 HCC 的进展。

乳酸诱导的非组蛋白乳酸化修饰对脓毒症中巨噬细胞功能也有影响。高迁移率核蛋白 B1 (high mobility group B1, HMGB1)是一种非组蛋白 DNA 结合蛋白,可释放到细胞外环境。脓毒症中巨噬细胞可通过单羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)摄取细胞外乳酸,通过赖氨酸乙酰化酶 P300/CREB 结合蛋白 C (lysine acetylase p300/CREB-binding protein C, P300/CBP;可催化乙酰基从乙酰辅酶 A 转移到组蛋白)依赖机制促进 HMGB1 乳酸化,乳酸化的 HMGB1 可通过外泌体分泌方式从巨噬细胞释放,继而增加血管内皮通透性,促进脓毒症的发生^[20-21],为脓毒症期间通过选择性干扰乳酸信号转导预防毛细血管渗漏综合征提供了理论依据。

脓毒症免疫紊乱中,除调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)外,所有效应 T 细胞均呈下降趋势^[22]。T 淋巴细胞衰竭是脓毒症免疫抑制的核心因素^[23-24],而 Treg 细胞通过其免疫抑制功能亦在脓毒症发病过程中起到重要作用^[25-26]。有研究表明,Treg 细胞在脓毒症晚期可持续增加^[27]。在肿瘤微环境中,乳酸通过促进肌动蛋白膜衔接蛋白 Moesin (主要表达于细胞质中,集中在富含肌动蛋白的细胞表面结构中)乳酸化增强 Treg 细胞的稳定性和功能^[28],但其在脓毒症中是否具有相同的作用机制,尚有待深入研究。

此外,小鼠自身免疫性葡萄膜炎模型研究表明,乳酸化过程可调节 CD4⁺ T 细胞分化,抑制乳酸化过程可抑制辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)分化;具体而言, Ikaros

家族锌指蛋白 1 (Ikaros family zinc finger protein 1, Ikzf1;转录因子家族的一员,是一种高度保守的转录因子,在调节淋巴细胞发育中起重要作用)在 Lys164 位点高乳酸化,可通过直接调节 Th17 相关基因表达促进 Th17 分化,包括 Runt 相关转录因子 1 (Runt-related transcription factor 1, Runx1;一种关键的转录因子,调控基因表达)、TLR4、IL-2、IL-4^[29],提示乳酸化也与自身免疫性疾病的发生密切相关。

乳酸水平升高是发生脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)的独立危险因素。乳酸介导了线粒体分裂蛋白 1 赖氨酸 20 乳酸化(mitochondrial fission 1 protein lysine 20 lactylation, Fis1 K20la),Fis1 K20la 增加可导致过度的线粒体分裂,引发 ATP 耗竭、线粒体活性氧过度生成及线粒体凋亡,进而诱导 SA-AKI 的发生,而降低乳酸水平和线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission 1 protein, Fis1)乳酸化程度能够减轻 SA-AKI 患者临床症状^[30]。

4 乳酸类指标与脓毒症患者预后的关系

4.1 乳酸与脓毒症预后的关系:乳酸水平是脓毒性休克的主要诊断标准,也可预测患者预后。Villar 等^[31]和 Meregalli 等^[32]研究证明,初始血乳酸水平升高与脓毒症患者较高的病死率相关,且术后并发症发生率也较高。Lee 等^[33]发现,在脓毒症和脓毒性休克患者中,6 h 乳酸水平比初始乳酸水平具有更好的预后预测价值。Chaudhari 和 Agarwal^[34]发现,24 h 乳酸 ≥ 4 mmol/L 可预测 28 d 病死率,敏感度为 91.5%,特异度为 90.2%。初始乳酸 ≥ 3.5 mmol/L 可预测急诊科疑似脓毒症和脓毒性休克患者的院内病死率^[35]。在严重脓毒症和脓毒性休克患者中,与初始乳酸相比,发病 3 h 后乳酸增加与较高的院内病死率相关^[36]。这些研究均聚焦于脓毒症某个时间点的乳酸水平,并研究其对预后的影响,但患者确诊脓毒症后,究竟哪个时间点的乳酸水平可以更精准、敏感地预测不良结局,仍需进一步研究。

对于不同年龄的患者,需应用不同的乳酸标准判断预后。在儿童脓毒症中,初始乳酸 > 2 mmol/L 与 30 d 病死率显著相关[优势比(odds ratio, OR)=3.26,95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 1.16~9.16]^[37]。在成人脓毒症中,乳酸 > 2 mmol/L 可预测急诊室中非老年患者病死率, > 4.0 mmol/L 可预测急诊室中老年患者病死率^[38]。目前研究并未对乳酸水平进行全面动态监测,可作为未来进一步探索的方向,推动脓毒症由静态向动态管理转变。

4.2 乳酸/白蛋白比值(lactic acid/albumin ratio, LAR)与脓毒症预后的关系:近年来针对与脓毒症具有密切关联的临床比值指标的研究日益增多,两种检验指标的比值可能比单一指标具有更好的预测价值, LAR 就是此类指标之一^[39]。血清白蛋白(albumin, Alb)不但反映机体营养状况,也是反映机体炎症严重程度的急性期蛋白之一,低血清 Alb 水平与脓毒症患者死亡风险增加有关^[40]。LAR 反映了细胞损伤和组织缺氧的程度,结合机体的营养状况,有望成为能较好预测脓毒症预后的复合型生物标志物。相关研究显示, LAR 升高表明脓毒症处于进展阶段,其截断值随着疾病严重程度加重

而增加^[41]。Chen 等^[42]研究发现,脓毒症患者的病死率随着 LAR 增加而升高;进一步生存曲线分析显示,LAR 较高的患者预后较差,且 $LAR \geq 0.16$ 是脓症患者死亡的独立危险因素。Li 等^[43]的研究得到了相似的结果,证实了入 ICU 当天 LAR 和降钙素原(procalcitonin, PCT)/Alb 比值是预测脓症患者 28 d 病死率的潜在生物标志物。

此外, LAR 可作为许多危重症不良结局的独立危险因素。Ma 等^[40]在脓毒症相关重症肝硬化患者中发现, LAR 是患者不良结局的独立危险因素; LAR 预测此类患者 30、90、180 d 全因病死率的受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operator characteristic curve, AUC)与乳酸相当,优于 Alb。对于急性呼吸衰竭患者, Acharya 等^[44]发现,与单独使用乳酸、Alb 相比, LAR 在预测患者病死率、是否需要机械通气、是否需要正性肌力药物方面表现更佳;在脓毒症及脓毒症合并急性呼吸衰竭的患者中,也得到了相同的结论。LAR 也可作为预测脓毒性心肌损害危重患者预后的潜在生物标志物,高 LAR 水平与较高的院内死亡风险相关,有助于识别高病死率的个体^[45]。LAR 还是预测脓症患者急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生的重要预测指标和可靠的生物标志物,可以作为评估脓症患者 AKI 风险的独立因素^[46]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是 ICU 常见疾病之一,目前尚无预后相关特异性标志物,但有研究者已证实, LAR 与 ARDS 患者的 28 d 病死率存在正相关,提示可以用于及时发现 ARDS 患者不良预后^[47]。

4.3 乳酸/血细胞比容比值(lactic acid/hematocrit ratio, LHR)与脓毒症预后的关系:相关研究表明,脓症患者血细胞比容(hematocrit, HCT)的变化与疾病严重程度和预后均密切相关^[48]。这些变化可能来源于炎症反应引起的红细胞损伤和溶解,以及液体复苏造成的血液稀释。Duan 等^[49]将乳酸与 HCT 结合,得出 LHR 是脓症患者入院后全因病死率的独立预测因子,与单独的血乳酸或 HCT 相比,具有更强的预测能力。LHR 对其他危重疾病也有预测作用。失血是胸腹部损伤患者的重要死亡原因,而 HCT 与病死率直接相关, LHR 评分的截断值为 0.187 时,预测严重胸腹部创伤患者病死率的敏感度、特异度分别达到 77.8% 和 90.2%,且预测作用强于单独使用乳酸或 HCT^[50]。目前将 LHR 作为新型生物学指标进行研究的报道较少,仍需开展大规模、多中心研究来全面评价 LHR 的临床有效性。

5 总结及展望

乳酸作为机体的代谢产物,在脓毒症发病过程中也具有多重作用,因此需要全面综合看待乳酸指标。乳酸有望成为新的脓毒症治疗靶点,其在脓毒症免疫应答中的作用机制需要进一步研究,从而降低脓毒症患者的病死率。关于乳酸化的研究为理解脓毒症的复杂病理生理学机制打开了一扇全新的大门,揭示了乳酸在脓毒症发病过程中远不止是一个下游代谢产物,更是一个关键的免疫代谢调节枢纽,该领域的研究目前尚处于早期阶段。未来临床基础研究的核心应将

“乳酸是一种信号分子和调节因子”这一概念具体化,超越乳酸作为“代谢标志物”的传统观念,深入探索乳酸的全新功能,明确更多的乳酸化位点及其作用机制,并探索乳酸化修饰和其他表观遗传修饰的竞争与协同关系,力争开创靶向乳酸化修饰的新疗法。通过直接调控免疫细胞功能,改善脓毒症患者的免疫紊乱,实现对乳酸化修饰的精准干预,从而进入一个以免疫治疗脓毒症为核心的新时代。

新兴的比值类生物学指标是近些年的研究热点,与乳酸相关的有 LAR、LHR,更多的乳酸比值类指标需要继续探索验证,从而寻找特异度和敏感度更高的生物标志物,指导临床更准确地进行疾病评估与预后评价。目前对于乳酸的研究还局限于静态水平,缺乏动态监测与评估,对乳酸类指标进行动态观测可以更全面地反映疾病进程,从而为脓毒症发病机制探索、个体化治疗和预后评估提供新的视角,最终为推动重症医学向精准化、动态化方向发展助力。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: the evolution in definition, pathophysiology, and management [J]. SAGE Open Med, 2019, 7: 2050312119835043. DOI: 10.1177/2050312119835043.
- [2] CHinese Epidemiological Study of Sepsis (CHESS) Study Investigators. The epidemiology of sepsis in chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [3] 郝翠平, 胡庆河, 朱丽娜, 等. 血乳酸和降钙素原与病情严重程度评分对脓毒性休克患者短期预后的联合预测价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (3): 281-285. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201113-00715.
- [4] 刘辉, 祝筱梅, 姚咏明. 深化对血乳酸在脓毒症中作用与意义的新认识 [J]. 中国急救医学, 2024, 44 (8): 668-671. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.08.002.
- [5] 胡细佑, 陈波, 陈泽林. 巨噬细胞极化在脓毒症发生发展中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (6): 661-665. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210701-00992.
- [6] Takakura A, Zandi-Nejad K. Lactate-induced activation of HCA2 improves survival in mice with sepsis [J]. FASEB J, 2019, 33 (6): 7625-7634. DOI: 10.1096/fj.201801982R.
- [7] Caslin HL, Abebayehu D, Pinette JA, et al. Lactate is a metabolic mediator that shapes immune cell fate and function [J]. Front Physiol, 2021, 12: 688485. DOI: 10.3389/fphys.2021.688485.
- [8] Errea A, Cayet D, Marchetti P, et al. Lactate inhibits the pro-inflammatory response and metabolic reprogramming in murine macrophages in a GPR81-independent manner [J]. PLoS One, 2016, 11 (11): e0163694. DOI: 10.1371/journal.pone.0163694.
- [9] Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins: emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction [J]. Genes Dev, 2006, 20 (21): 2913-2921. DOI: 10.1101/gad.1467506.
- [10] 苏晶. 代谢产物(乳酸和 α -酮戊二酸)通过调控 SIRT6 活性介导脓毒症炎症的机制研究 [D]. 赣州: 赣南医科大学, 2024.
- [11] Zhang D, Tang ZY, 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.
- [12] Chu X, Di CY, Chang PP, et al. Lactylated histone H3K18 as a potential biomarker for the diagnosis and predicting the severity of septic shock [J]. Front Immunol, 2022, 12: 786666. DOI: 10.3389/fimmu.2021.786666.
- [13] Ma W, Ao SX, Zhou JP, et al. Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization [J]. Mol Immunol, 2022, 146: 69-77. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.04.001.
- [14] Xiong J, He J, Zhu J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m⁶A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. Mol Cell, 2022, 82 (9): 1660-1677. e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.

- [15] Yu J, Chai PW, Xie MY, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma [J]. *Genome Biol*, 2021, 22 (1): 85. DOI: 10.1186/s13059-021-02308-z.
- [16] Gao MM, Zhang N, Liang WX. Systematic analysis of lysine lactylation in the plant fungal pathogen *Botrytis cinerea* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 594743. DOI: 10.3389/fmicb.2020.594743.
- [17] Wan N, Wang N, Yu SQ, et al. Cyclic immonium ion of lactyllysine reveals widespread lactylation in the human proteome [J]. *Nat Methods*, 2022, 19 (7): 854–864. DOI: 10.1038/s41592-022-01523-1.
- [18] Sun YN, Chen YC, Peng T. A bioorthogonal chemical reporter for the detection and identification of protein lactylation [J]. *Chem Sci*, 2022, 13 (20): 6019–6027. DOI: 10.1039/d2sc00918h.
- [19] Yang ZJ, Yan C, Ma JQ, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Metab*, 2023, 5 (1): 61–79. DOI: 10.1038/s42255-022-00710-w.
- [20] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate promotes macrophage HMGBl lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (1): 133–146. DOI: 10.1038/s41418-021-00841-9.
- [21] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (17): eabm8965. DOI: 10.1126/sciadv.abm8965.
- [22] Venet F, Chung CS, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺CD127⁺) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (4): 678–686. DOI: 10.1007/s00134-008-1337-8.
- [23] Li QK, Sun MZ, Zhou Q, et al. Integrated analysis of multi-omics data reveals T cell exhaustion in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1110070. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1110070.
- [24] Inoue S, Suzuki K, Komori Y, et al. Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (3): R130. DOI: 10.1186/cc13941.
- [25] Gerriets VA, Kishton RJ, Johnson MO, et al. Foxp3 and Toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17 (12): 1459–1466. DOI: 10.1038/ni.3577.
- [26] Weinberg SE, Singer BD, Steinert EM, et al. Mitochondrial complex III is essential for suppressive function of regulatory T cells [J]. *Nature*, 2019, 565 (7740): 495–499. DOI: 10.1038/s41586-018-0846-z.
- [27] Monneret G, Debar AL, Venet F, et al. Marked elevation of human circulating CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (7): 2068–2071. DOI: 10.1097/01.CCM.0000069345.78884.0F.
- [28] Gu J, Zhou JR, Chen QY, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- β signaling in regulatory T cells [J]. *Cell Rep*, 2022, 39 (12): 110986. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110986.
- [29] Fan W, Wang XT, Zeng SH, et al. Global lactylome reveals lactylation-dependent mechanisms underlying TH17 differentiation in experimental autoimmune uveitis [J]. *Sci Adv*, 2023, 9 (42): eadh4655. DOI: 10.1126/sciadv.adh4655.
- [30] An S, Yao Y, Hu HB, et al. PDHA1 hyperacetylation-mediated lactate overproduction promotes sepsis-induced acute kidney injury via Fis1 lactylation [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (7): 457. DOI: 10.1038/s41419-023-05952-4.
- [31] Villar J, Short JH, Lighthall G. Lactate predicts both short- and long-term mortality in patients with and without sepsis [J]. *Infect Dis (Auckl)*, 2019, 12: 1178633719862776. DOI: 10.1177/1178633719862776.
- [32] Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (2): R60–R65. DOI: 10.1186/cc2423.
- [33] Lee SG, Song J, Park DW, et al. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: a retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (7): e24835. DOI: 10.1097/MD.00000000000024835.
- [34] Chaudhari M, Agarwal N. Study of significance of serum lactate kinetics in sepsis as mortality predictor [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2022, 26 (5): 591–595. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23935.
- [35] Gicheru B, Shah J, Wachira B, et al. The diagnostic accuracy of an initial point-of-care lactate at the emergency department as a predictor of in-hospital mortality among adult patients with sepsis and septic shock [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1173286. DOI: 10.3389/fmed.2023.1173286.
- [36] Webb AL, Kramer N, Rosario J, et al. Delta lactate (three-hour lactate minus initial lactate) prediction of in-hospital death in sepsis patients [J]. *Cureus*, 2020, 12 (4): e7863. DOI: 10.7759/cureus.7863.
- [37] Scott HF, Brou L, Deakne SJ, et al. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171 (3): 249–255. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3681.
- [38] Cheng HH, Chen FC, Change MW, et al. Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (13): e0209. DOI: 10.1097/MD.00000000000010209.
- [39] 李永凯, 李丹丹, 袁新, 等. 早期乳酸/白蛋白比值对脓毒症预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (1): 61–65. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220130-00108.
- [40] Ma YJ, Du LY, Bai L, et al. Association between lactate-to-albumin ratio and all-cause mortality in critically ill cirrhotic patients with sepsis: a retrospective analysis of the MIMIC-IV database [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25 (1): 112. DOI: 10.1186/s12876-025-03686-5.
- [41] Yi XN, Jin DC, Huang SS, et al. Association between lactate-to-albumin ratio and 28-days all-cause mortality in patients with sepsis-associated liver injury: a retrospective cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24 (1): 65. DOI: 10.1186/s12879-024-08978-x.
- [42] Chen XN, Zhou XJ, Zhao H, et al. Clinical value of the lactate/albumin ratio and lactate/albumin ratio $\times$ age score in the assessment of prognosis in patients with sepsis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 732410. DOI: 10.3389/fmed.2021.732410.
- [43] Li FX, Ye ZQ, Zhu JQ, et al. Early lactate/albumin and procalcitonin/albumin ratios as predictors of 28-day mortality in ICU-admitted sepsis patients: a retrospective cohort study [J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e940654. DOI: 10.12659/MSM.940654.
- [44] Acharya CP, Yadav A, Pokhrel S, et al. Prognostic significance of lactate/albumin ratio in respiratory failure and sepsis [J]. *Ann Med*, 2025, 57 (1): 2482024. DOI: 10.1080/07853890.2025.2482024.
- [45] Chen S, Guan SH, Yan ZH, et al. The lactate to albumin ratio linked to all-cause mortality in critically ill patients with septic myocardial injury [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1233147. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1233147.
- [46] Hua YM, Ding N, Jing HZ, et al. Association between the lactate-to-albumin ratio (LAR) index and risk of acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: analysis of the MIMIC-IV database [J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1469866. DOI: 10.3389/fphys.2025.1469866.
- [47] Wang HX, Huang XH, Ma LQ, et al. Association between lactate-to-albumin ratio and short-time mortality in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Anesth*, 2024, 99: 111632. DOI: 10.1016/j.jcline.2024.111632.
- [48] Luo MD, Chen Y, Cheng Y, et al. Association between hematocrit and the 30-day mortality of patients with sepsis: a retrospective analysis based on the large-scale clinical database MIMIC-IV [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (3): e0265758. DOI: 10.1371/journal.pone.0265758.
- [49] Duan WT, Yang F, Ling H, et al. Association between lactate to hematocrit ratio and 30-day all-cause mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care IV database [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1422883. DOI: 10.3389/fmed.2024.1422883.
- [50] Demir B, Şaşmaz Mİ, Sağlam Gürmen E, et al. Prognostic value of lactate to hematocrit ratio score in patients with severe thoracoabdominal trauma [J]. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg*, 2022, 28 (7): 927–932. DOI: 10.14744/tjtes.2021.51189.

(收稿日期: 2025-07-08)

(本文编辑: 孙茜 马英)