

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251232

## 乳酸化修饰在慢性肝病中的调控作用机制

容碧晴<sup>1</sup>, 郑洋<sup>2</sup>, 王佳慧<sup>2</sup>, 汪磊<sup>2</sup>, 罗淑娟<sup>2</sup>, 万宛若<sup>2</sup>, 杨仕权<sup>2</sup>, 张荣武<sup>2</sup>, 肖华业<sup>2</sup>

1 广西中医药大学瑞康临床医学院, 南宁 530011

2 广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 南宁 530222

通信作者: 张荣武, ZRWZY112233@163.com (ORCID: 0009-0005-4448-1349); 肖华业, 1532035137@qq.com (ORCID: 0009-0001-2194-6140)

**摘要:** 慢性肝病是指肝脏长期受各种致病因素的影响, 逐渐发展为肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的病理过程, 是一类严重影响肝脏功能的复杂难治性疾病。作为一种新型的蛋白质翻译后修饰, 乳酸化修饰通过将乳酸共价连接至靶蛋白的赖氨酸残基, 从而动态地调控基因的转录表达与下游细胞功能。近年研究发现, 慢性肝病常伴随乳酸代谢异常。乳酸作为肝脏代谢的关键产物, 其研究价值日益凸显; 而乳酸化修饰则以代谢-表观遗传交互为中介, 在肝病的代谢重编程、免疫调控及纤维化进程中发挥着关键作用。本文在概述慢性肝病流行病学的基础上, 重点综述了乳酸化修饰的分子机制, 其对肝细胞代谢、基因通路及肝星状细胞活化的调控作用, 并探讨其作为诊断标志物和治疗靶点的潜力, 旨在为揭示乳酸化修饰在慢性肝病的生物化学与分子生物学中的作用机制提供新思路。

**关键词:** 乳酸化修饰; 慢性肝病; 蛋白质组学**基金项目:** 国家自然科学基金(82204755); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目(2024ZZA002); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院重点实验室(中医药壮瑶医药防治慢性肝病的基础研究)

### The regulatory mechanism of lactylation modification in chronic liver disease

RONG Biqing<sup>1</sup>, ZHENG Yang<sup>2</sup>, WANG Jiahui<sup>2</sup>, WANG Lei<sup>2</sup>, LUO Shujuan<sup>2</sup>, WAN Wanruo<sup>2</sup>, YANG Shiquan<sup>2</sup>, ZHANG Rongwu<sup>2</sup>, XIAO Huaye<sup>2</sup>

1. Ruikang Clinical Medical College, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China; 2. Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

Corresponding authors: ZHANG Rongwu, ZRWZY112233@163.com (ORCID: 0009-0005-4448-1349); XIAO Huaye, 1532035137@qq.com (ORCID: 0009-0001-2194-6140)

**Abstract:** Chronic liver disease refers to the pathological process in which the liver is affected by various pathogenic factors for a long time, gradually leading to hepatitis, hepatic fibrosis, liver cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma, and it is a group of complex refractory diseases that severely impairs liver function. As a novel post-translational and epigenetic modification, lactylation modification dynamically regulates gene transcriptional expression and downstream cellular function through the covalent binding of lactate to lysine residues on target proteins. Recent studies have shown that chronic liver disease is often accompanied by abnormal lactate metabolism. As a key metabolic product of the liver, lactate holds a significant research value, and lactylation modification plays a pivotal role in metabolic reprogramming, immune regulation, and fibrogenesis through metabolic-epigenetic interactions. This article introduces the epidemiology of chronic liver disease and reviews the molecular mechanism of lactylation modification and its regulatory effect on hepatocyte metabolism, gene pathways, and hepatic stellate cell activation, as well as its potential as a diagnostic biomarker and a therapeutic target, in order to provide new insights into the biochemical and molecular biological mechanisms of lactylation modification in chronic liver disease.

**Key words:** Lactylation Modification; Chronic Liver Disease; Proteomics

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82204755); Research Project of Faculty of Chinese Medicine Science Guangxi University of Chinese Medicine (2024ZZA002); Key Laboratory of Faculty of Chinese Medicine Science Guangxi University of Chinese Medicine (Basic Research on Prevention and Treatment of Chronic Liver Diseases with Traditional Chinese Medicine, Zhuang and Yao Medicine)

慢性肝病(chronic liver disease, CLD)是由多种病因引起的肝脏结构和功能持续性伤害的一种疾病,其以肝细胞炎症反应及相关损伤为特征,常伴有肝功能异常,病程一般持续6个月以上,该病表现为由肝炎、肝纤维化逐步发展为肝硬化甚至肝癌的连续过程<sup>[1]</sup>。CLD的发病因素包括代谢综合征、病毒性肝炎、吸烟及酒精滥用等。除已知病因外,代谢微环境与表观遗传调控之间的交互作用也可能是驱动疾病表型分化的关键因素。CLD主要分为病毒性肝炎、酒精性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等重要类型<sup>[2]</sup>,属于消化内科临床常见且多发的疾病,严重影响患者的身体健康及生命安全。

近年来,乳酸作为一种“代谢中间体”的病理意义被临床重新定义。CLD患者因肝功能减退、门体分流及微循环障碍等因素,常出现高乳酸血症。乳酸不仅是缺氧微环境的标志物,还可以通过乳酸化修饰直接参与表观遗传重编程。该修饰方式通过共价修饰组蛋白(如H3K181a)或非组蛋白(如信号转导与转录激活因子3)调控炎症、纤维化及癌变等相关通路,从而揭示了一种全新的机制。

目前已有大量研究表明,乳酸代谢及其介导的乳酸化修饰为CLD的治疗策略和靶点探索提供了新思路。本文围绕CLD的流行病学及乳酸化修饰的生化机制展开论述,从流行病学视角梳理其在CLD中的调控机制,并重点探讨乳酸化修饰在疾病分层、预后评估及精准干预方面的潜在价值,以期CLD的防控提供基于代谢-表观遗传维度的新依据。

## 1 乳酸代谢与乳酸化修饰的生物化学及分子生物学机制

乳酸是一种关键的代谢中间产物,通常经由糖酵解途径产生。在低氧或缺氧条件下,细胞通过无氧糖酵解将葡萄糖分解为乳酸。乳酸代谢的主要途径包括以下过程:(1)乳酸生成:在Warburg效应下,肿瘤细胞通过LDH(乳酸脱氢酶)将丙酮酸还原为乳酸;(2)乳酸转运:

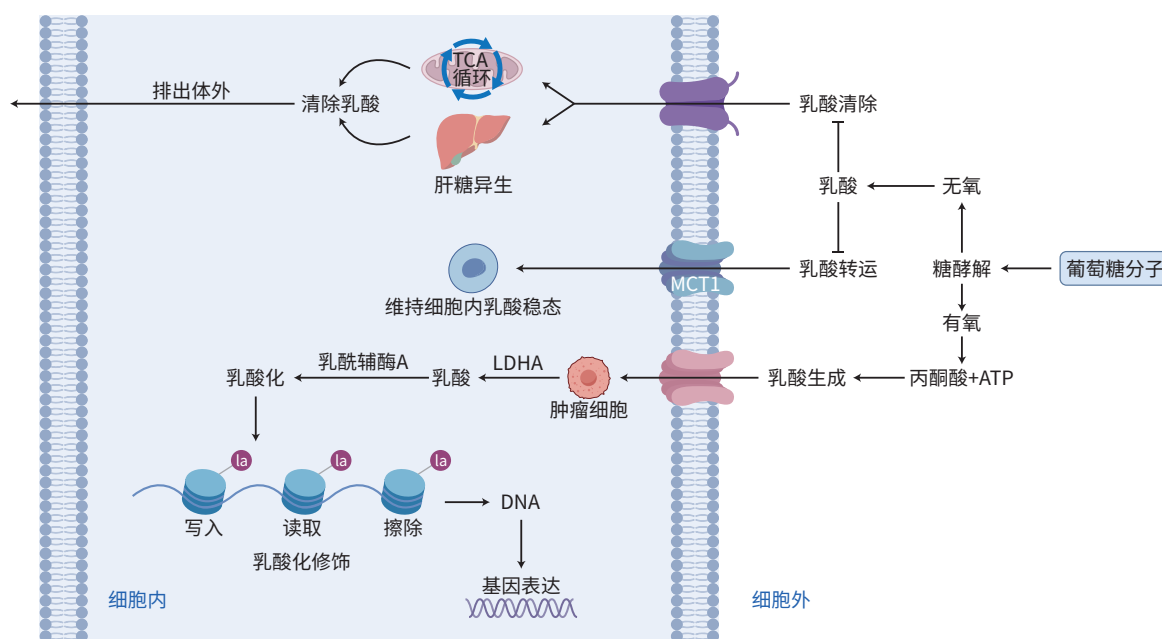
单羧酸转运体1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)介导乳酸的跨膜运输,以维持细胞内乳酸稳态;(3)乳酸清除:乳酸可经线粒体氧化(如参与三羧酸循环)或通过肝糖异生途径被代谢。

2019年,Zhang等<sup>[3]</sup>在*Nature*上首次提出“乳酸化修饰”的概念,指出由糖酵解产生的乳酸可以与蛋白质赖氨酸残基共价偶联,形成的一种新型的翻译后修饰——赖氨酸乳酸化(lysine lactylation, Kla),其化学本质是乳酸的羧基与赖氨酸残基的 $\epsilon$ -氨基通过酰基键结合。该修饰依赖于细胞内乳酸浓度,并表现出独特的时空动态特征:(1)位点特异性:有学者采用蛋白质谱鉴定出人和小鼠巨噬细胞中28个核心组蛋白乳酸化位点(如H2BK5、H3K18、H3K23),并证实其可以改变染色质开放性以及促进基因转录;(2)代谢依赖性:高乳酸微环境(如缺氧或糖酵解激活)可显著促进乳酸化修饰的发生。

乳酸化修饰常发生在糖酵解高度活跃的细胞中,不仅参与基因表达调控和细胞稳态维持,还可能介导更复杂的细胞调节过程。作为一种新发现的修饰类型,它参与炎症、纤维化等多种病理生理过程,并被认为是潜在的治疗靶标。乳酸代谢及其修饰机制见图1。

## 2 乳酸化修饰在CLD中的调控机制

2.1 乳酸化修饰调控肝纤维化 肝纤维化是指肝脏在长期受到中毒、炎症、代谢异常等多种病因刺激后,发生过度修复反应,从而产生多种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积的病理结果<sup>[4]</sup>,它是各类CLD进展到肝硬化的必经阶段,早期干预可延缓甚至逆转肝脏病变的疾病进展。肝纤维化的发生与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化密切相关。有研究表明,生理状态下HSC是静止的,当受到病原因素刺激后被激活并大量合成ECM,进而导致肝纤维化的发生<sup>[5]</sup>。糖酵解是HSC活化的关键代谢特征,抑制该过程可显著阻遏HSC活化,进而改善肝纤维化。Wang等<sup>[6]</sup>研究指出,靶向Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路及LDHA可抑制HSC糖酵解,展现出抗纤维化潜力。马一捷等<sup>[7]</sup>发现,在肝损伤过程中静止HSC活化为 $\alpha$ -SMA( $\alpha$ -平滑肌肌动



注:LDHA,乳酸脱氢酶A;MCT1,单羧酸转运体1;TCA循环,三羧酸循环。

图1 乳酸代谢及乳酸化修饰机制图

Figure 1 Lactic acid metabolism and Lactylation modification mechanism diagram

蛋白)阳性的肌成纤维细胞,成为肝纤维化中胶原生成的主要来源。Rho等<sup>[8]</sup>研究表明,活化的HSC通过组蛋白乳酸化诱导己糖激酶-2(hexokinase2, HK2)表达,敲低HK2或药物抑制乳酸生成可降低组蛋白乳酸化水平,从而抑制HSC活化与肝纤维化进展,提示HK2可能是潜在治疗靶点。Wu等<sup>[9]</sup>研究发现,敲除LDHA可以抑制H3K18乳酸化,进而有效抑制HSC增殖、迁移及ECM沉积,对肝纤维化产生保护性作用;另一方面,H3K18乳酸化同时能够促进SOX9因子转录;研究还发现,SOX9的过表达可抵消由LDHA沉默所带来的活化HSC的抑制效果,说明SOX9是H3K18乳酸化下游促进肝纤维化的关键分子。最新研究表明,过度运动训练导致骨骼肌乳酸过度积累,引起SORBS3蛋白乳酸化修饰并发生液-液相分离,形成乳酸小体,其通过MCL1-BAX/BAK信号通路诱导肝细胞凋亡,进而激活HSC并促进肝纤维化;该研究同时还发现红景天苷可抑制乳酸小体形成,缓解过度运动训练引起的肝纤维化<sup>[10]</sup>。

综上,乳酸化修饰在肝纤维化的发生发展过程中发挥着重要作用,通过调控HSC活化、信号通路及表观遗传机制参与多个关键环节(图2)。靶向乳酸化修饰可能为肝纤维化的诊断和治疗提供新策略,未来可进一步阐明乳酸化修饰的特异性和动态变化,寻找更精确的检测方法,并探索更有效的干预手段和治疗策略。

## 2.2 乳酸化修饰调控病毒性肝炎 病毒性肝炎主要由

甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒感染引起,其中以乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)最为常见。目前,全球2.5亿人感染HBV,呈现广泛流行趋势<sup>[11]</sup>。HBV感染常发展为慢性肝炎,部分患者会进一步进展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌<sup>[12]</sup>。Yang等<sup>[13]</sup>通过分析全球HBV相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)队列的乳酸菌群,对肿瘤及癌旁肝组织进行了乳酸组学和蛋白质组学综合分析,检出了9 275个K1a位点,其中非组蛋白有9 256个,表明K1a是组蛋白和转录调控中的普遍存在的一种修饰形式,在调节细胞代谢中起着重要作用,并可能促进HCC的进展。

目前,关于乳酸化修饰与病毒性肝炎的相关研究较少。乳酸化修饰是一种蛋白质翻译后修饰,其本质是在赖氨酸残基上添加特定的基团,其功能是调节蛋白质的活性、定位、折叠,以及与其他生物大分子的相互作用,进而可能通过影响病毒复制、免疫细胞活性和肝细胞代谢等途径来调控病毒性肝炎。

## 2.3 乳酸化修饰调控NAFLD

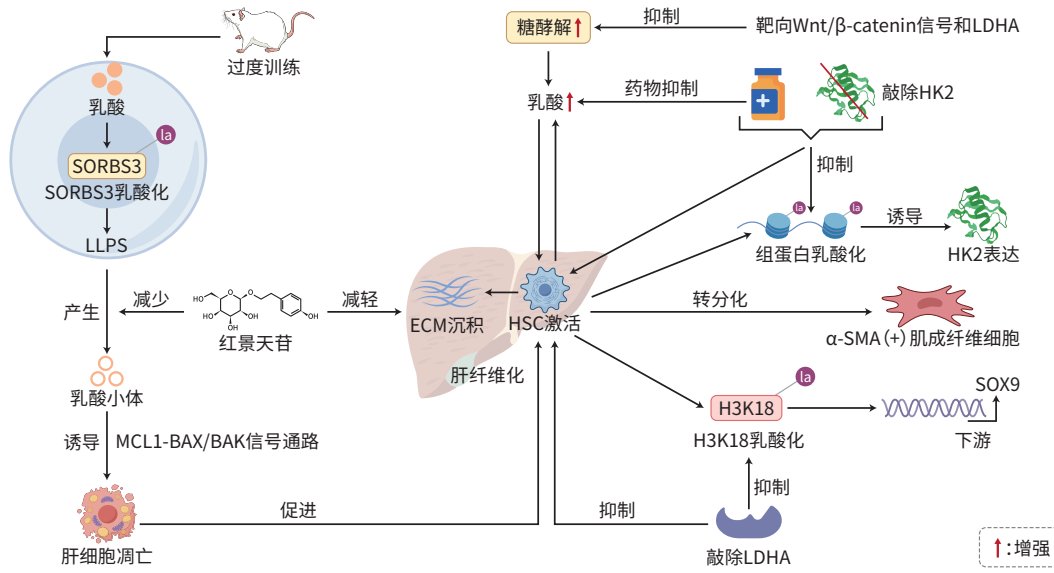
NAFLD是一种以肝细胞内脂质过度沉积为主要特征,且无酒精及其他明确损肝因素的临床病理综合征<sup>[7]</sup>。其全球发病率约为30%,病情发展可导致肝硬化及HCC,且NAFLD患者的HCC风险显著高于普通人群<sup>[14]</sup>。程文会<sup>[15]</sup>从体外细胞水平证实,低氧环境可导致肝细胞脂肪沉积。随着低氧暴露时间的延长,细胞内甘油三酯不断积累,脂肪变性加剧,具

体表现为脂滴数目增多并逐渐融合增大,该过程构成了脂肪肝发病的“初次打击”。Gao等<sup>[16]</sup>研究指出,在NAFLD患者的肝细胞中,增强的糖酵解导致乳酸水平升高,进而通过组蛋白H3K18乳酸化激活固醇调节元件结合蛋白1c,驱动脂肪酸合酶、乙酰辅酶A羧化酶1等脂肪酸合成基因的表达,促进脂肪酸的合成。Yin等<sup>[17]</sup>研究表明,在游离脂肪酸刺激的肝细胞中,中药复方化浊调脂颗粒可通过上调组蛋白H2B和H4乳酸化的表达水平,抑制miR-155-5p的表达,从而减轻脂质积累。章思懿<sup>[18]</sup>研究表明,随着血浆乳酸水平升高,NAFLD患者的

肝酶指标、无创纤维化评分及Fibroscan诊断的肝纤维化发生率均呈现上升趋势,提示乳酸可能与肝功能不全进程相关。

乳酸化修饰与NAFLD存在密切关系。如图3所示,通过干预乳酸化修饰水平或调控相关酶的活性,有望为靶向治疗NAFLD开辟新途径。开发针对关键乳酸化修饰调控位点的精准调控方法,可能有助于抑制NAFLD进展,并为其治疗提供新的策略。

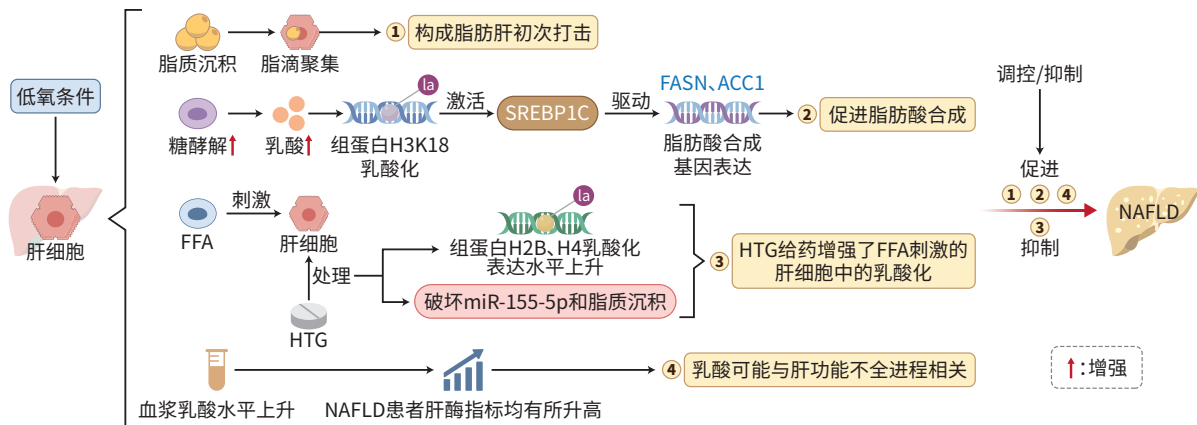
2.4 乳酸化修饰调控ALD ALD是由于长期过量饮酒引起的肝损伤,其病理进程包括脂肪变性、酒精性肝炎、



注:LLPS,液-液相分离;H3K18,组蛋白H3第18位赖氨酸;HSC,肝星状细胞;ECM,细胞外基质;LDHA,乳酸脱氢酶A;HK2,己糖激酶-2;α-SMA,α-平滑肌肌动蛋白。

图2 乳酸化修饰调控肝纤维化

Figure 2 Lactylation modification regulates Hepatic fibrosis



注:H3K18,组蛋白H3第18位赖氨酸;HTG,中药复方化浊调脂颗粒;SREBP1c,固醇调节元件结合蛋白1c;FASN,脂肪酸合酶;ACC1,乙酰辅酶A羧化酶1;NAFLD,非酒精性脂肪性肝病;FFA,游离脂肪酸。

图3 乳酸化修饰调控NAFLD

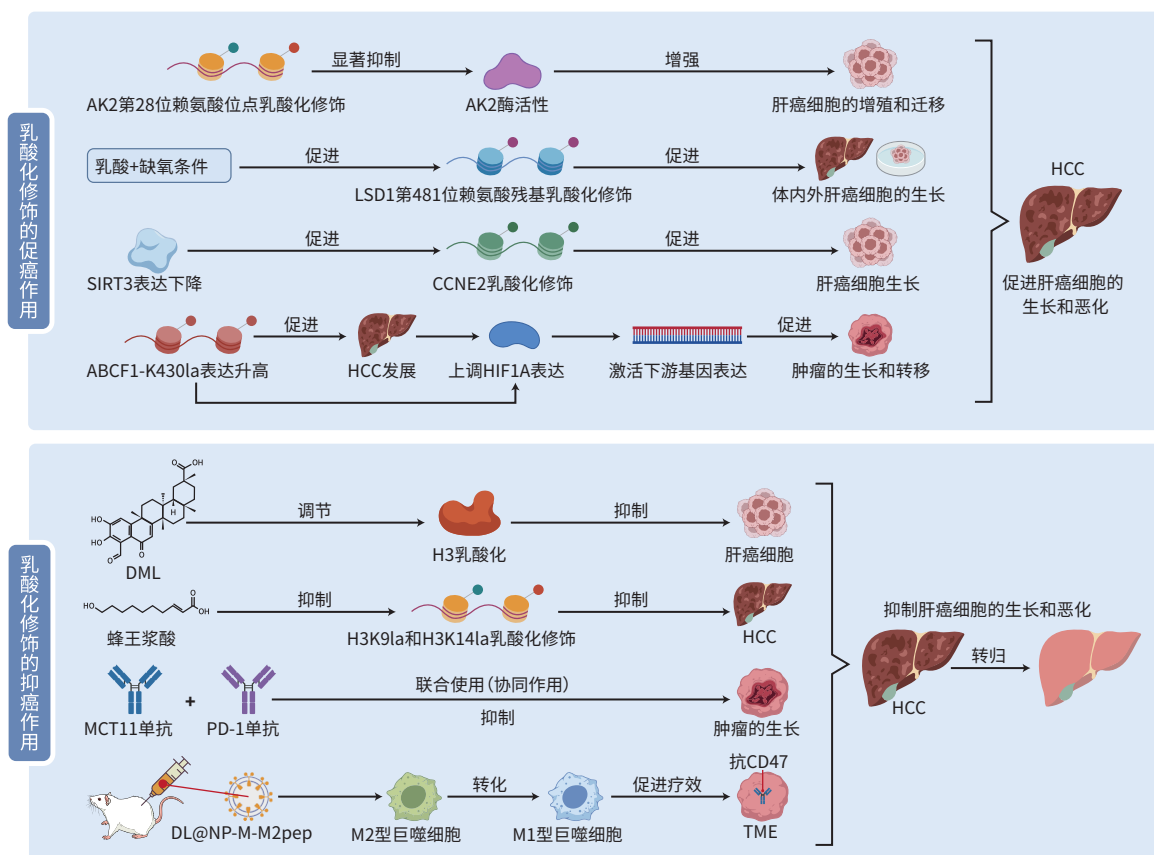
Figure 3 Lactylation modification regulates NAFLD

肝纤维化和肝硬化,其中炎症反应发挥着核心作用,促使疾病从单纯脂肪变性发展为肝炎,甚至更严重的阶段<sup>[19]</sup>。目前虽然尚未见蛋白质乳酸化修饰与ALD的研究报道,但乳酸化合物在ALD中的作用已在很多研究中得到初步证实。例如,江庆龄<sup>[20]</sup>研究表明,乳酸乙酯可通过SIRT1(去乙酰化酶1)促进FGF21(成纤维细胞生长因子21)的表达与分泌,抑制酒精诱导的肝脏脂质合成,进而改善ALD。Jiang等<sup>[21]</sup>也发现,作为蒸馏酒中一种非乙醇成分,激活剂乳酸乙酯可通过刺激FGF21缓解酒精性肝脂肪变性、炎症及急性肝损伤。作为酒精的主要成分,乙醇在肝脏中的代谢主要依赖于乙醇脱氢酶和细胞色素P450 2E1途径<sup>[22]</sup>,这两条代谢通路都会导致NADH/NAD<sup>+</sup>比例升高,促进乳酸生成。基于上述机制,推测乳酸化修饰可能通过调控乙醇代谢、氧化应激等关键环节参与ALD的病理过程。

## 2.5 乳酸化修饰调控肝癌 原发性肝癌是全球第6大

高发癌症,也是继肺癌、结直肠癌之后的第3大癌症死因,占有癌症死亡率的8.3%。HCC是其主要组织学亚型,占病例总数的75%~85%<sup>[23]</sup>。基于HCC发病率高、恶性程度高,且大多数HCC患者确诊时已进展至中晚期,从外科学和肿瘤学角度考虑,此类患者已不宜首选手术治疗,而更多依赖于局部治疗或系统治疗,以延长生存期<sup>[24]</sup>,因此,从新视角探索HCC的干预和治疗策略具有重要意义。乳酸在HCC中兼具能量底物、代谢产物和信号分子三重身份,发挥着关键作用。近年研究发现,乳酸化修饰在肝癌发生发展中呈现出“双刃剑”效应,即同时具备促癌与抑癌双重作用(图4)。

在促癌作用方面,Yang等<sup>[13]</sup>研究发现,乳酸化修饰水平总体在癌组织中呈现出高于癌旁组织的趋势,符合肿瘤Warburg效应所呈现的糖酵解过度激活特征。该研究选取AK2(腺苷酸激酶2)第28位赖氨酸位点作为研究对象,通过实验证实该位点的乳酸化修饰可以显著抑



注:HCC,肝细胞癌;AK2,腺苷酸激酶2;LSD1,赖氨酸特异性去甲基化酶1;SIRT1,去乙酰化酶1;CCNE2,细胞周期蛋白;HIF1A,缺氧诱导因子1 $\alpha$ 亚基;DML,去甲泽拉木醛;H3K9la,组蛋白H3第9位赖氨酸乳酸化修饰;H3K14la,组蛋白H3第14位赖氨酸乳酸化修饰;DL,D-乳酸;TME,肿瘤微环境。

图4 乳酸化修饰调控肝癌

Figure 4 Lactylation modification regulates hepatocellular carcinoma

制 AK2 酶活性,进而增强肝癌细胞的增殖和迁移能力,表明细胞的乳酸化修饰强度是提示肝癌患者预后不良的潜在因素。叶子坚<sup>[25]</sup>研究发现,在乳酸和缺氧条件下,肝癌细胞中赖氨酸特异性去甲基化酶 1 第 481 位赖氨酸残基会发生乳酸化修饰,从而促进细胞在体内外的生长。Jin 等<sup>[26]</sup>研究发现,HCC 中 SIRT3 表达下调会增强细胞周期蛋白的乳酸化修饰,进而促进 HCC 进展。另有最新研究发现,在 HCC 肿瘤组织中,非组蛋白 ABCF1 在 K430 位点的乳酸化表达显著升高,其可通过上调缺氧诱导因子 1 $\alpha$  亚基表达并激活下游基因,促进肿瘤生长与转移,提示 ABCF1-K430 可作为 HCC 潜在的预后生物标志物和治疗靶点<sup>[27]</sup>。由此可见,乳酸化修饰主要通过肿瘤细胞的高糖酵解活性以及抑制酶活性来增强肝癌细胞的增殖和迁移,从而促进 HCC 的进展。

在抑癌作用方面,已有众多研究者发现并研制了能够抑制蛋白质乳酸化修饰的化合物及药物,进而可以抑制 HCC 的发展和恶化。Pan 等<sup>[28]</sup>在裸鼠移植瘤模型中证实,DML(去甲泽拉木醛)可通过抑制 H3 组蛋白乳酸化,削弱肝癌干细胞(liver cancer stem cell,LCSC)的致瘤能力,提示 DML 可作为 HCC 补充治疗的潜在候选药物。Xu 等<sup>[29]</sup>研究发现,蜂王浆酸能够通过抑制 H3K9la 和 H3K14la 位点的乳酸化,抑制 HCC 的致瘤性。Peralta 等<sup>[30]</sup>研究发现,在 HCC 中存在一种免疫逃逸机制:T 细胞耗竭可上调溶质载体蛋白 MCT11 的表达,使其对 TME(肿瘤微环境)中高水平的乳酸敏感,从而促进乳酸摄取。在多种肿瘤小鼠模型中,MCT11 单克隆抗体不仅能抑制肿瘤生长,与抗 PD-1 单抗联合使用时还可发挥协同效应,显著增强抑瘤的效果并提高完全缓解率。Han 等<sup>[31]</sup>研究发现,DL(D-乳酸)可作为内源性免疫调节剂,将 M2 型 TAM(肿瘤相关巨噬细胞)极化为 M1 型;其纳米制剂 DL@NP-M-M2pep 在 HCC 模型小鼠中能够有效重塑免疫抑制性 TME,并增强抗 CD47 抗体对长期动物存活的疗效。该发现揭示了 DL 通过调控 TAM 表型以逆转免疫抑制的巨大潜力,为 HCC 的免疫治疗提供了一种新的组合策略。

此外,HCC 相关研究已取得一系列重要进展。Feng 等<sup>[32]</sup>研究表明,LCSC 是 HCC 表型与功能异质性的根本原因。与普通 HCC 细胞相比,LCSC 的糖酵解代谢更快及乳酸水平更高,其中组蛋白位点 H3K56la 和代谢酶 ALDOA K230/322la 位点乳酸化修饰与 LCSC 的致瘤性及干性维持密切相关,提示靶向 LCSC 的乳酸化修饰可能成为 HCC 治疗的潜在新策略。Wang 等<sup>[33]</sup>研究发现,在

肝癌细胞中抑制或敲除 PYCR1(吡咯啉-5-羧酸还原酶 1)可显著降低糖酵解水平,提示 PYCR1 可能通过调控组蛋白乳酸化,影响乳酸代谢及相关基因表达,为 HCC 治疗靶点的探索提供了新的途径。Dong 等<sup>[34]</sup>研究进一步证明,组蛋白 H3K18la 可促进 HECT 结构域 E3 泛素连接酶 2 (HECT domain E3 ubiquitin-protein ligase 2,HECTD2)转录,其高表达可作为 HCC 患者预后的独立预测标志物;利用 PLGA-PEG (si-HECTD2#3) 纳米颗粒靶向抑制 HECTD2,能有效逆转 HCC 患者对仑伐替尼的耐药性,为该疾病的治疗提供了理论依据与转化策略。相关研究指出,LDH 抑制剂、MCT 阻断剂等作为肿瘤抑制剂和免疫治疗的增强剂,已被视为癌症治疗的新型靶点;联合应用时显示出协同的抗肿瘤潜力,在临床前和临床试验中展现出广阔的应用前景<sup>[35]</sup>。例如,MCT1/2 抑制剂 AZD3965 已在晚期癌症患者中完成 I 期临床试验(NCT01791595)<sup>[36]</sup>,其后续在临床转化中的应用值得期待。

乳酸化修饰与 HCC 的发生发展密切相关,其通过调控基因表达、影响癌细胞增殖与迁移,以及与肿瘤相关蛋白相互作用等多种机制参与疾病进程。这些发现为 HCC 的靶向治疗提供了新的理论基础与潜在策略。

### 3 小结和展望

蛋白质乳酸化修饰作为一种新型的翻译后修饰,近年来已成为国家自然科学关注的热点研究领域,其作为乳酸发挥生物学功能的关键途径,突破了将乳酸视为糖酵解终产物的传统认知,并与肿瘤 Warburg 效应、免疫细胞功能调控及炎症反应等关键病理生理过程密切相关,展现出广阔的应用前景。

2024 年《中国肝病流行病学与疾病负担》数据显示,我国肝病患者总数已超过 4 亿,提示肝病的防治亟需引入新方法和新理念。尽管,乳酸化修饰在 CLD 的治疗和研究中已显示出一定的疗效,并在疾病的预后与转归中发挥着重要作用,但目前参与 CLD 发病的具体分子机制以及特异位点乳酸化修饰位点功能的研究还停留在初步阶段,对肝脏疾病中多种蛋白质翻译后修饰之间的串扰与相互作用也缺乏系统性认识。现有研究多局限于小鼠模型,未来需进一步构建类器官或人源化肝脏模型。此外,不同病因、种族及合并症对乳酸化修饰的影响尚未明确。当前,乳酸化修饰作为连接代谢重编程与表观遗传调控的重要桥梁,为 CLD 的机制解析和精准治疗开辟了新方向。未来研究将继续深入揭示其在 CLD 方面的分子机制。例如,Jiang 等<sup>[37]</sup>新设计了一款名为 FSL-

KIa的预测器,不仅是识别KIa位点的前沿工具,还可为乳酸化修饰实验提供候选位点,期待将来能结合空间代谢组学与单细胞表观组学,揭示乳酸化修饰的时空异质性,并深入探索其动态调控规律,从而推动靶向该修饰的临床转化进程。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 容碧晴负责课题设计,资料分析,撰写论文;王佳慧、汪磊、罗淑娟、万宛若、杨仕权参与收集数据,修改论文;郑洋、张荣武、肖华业负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

#### 参考文献:

- [1] LI MY, ZHANG W. Research progress of chronic liver disease complicated with depression and anxiety in traditional Chinese and western medicine[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2025, 35(1): 109-114. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.001.026.  
李梦羽, 张玮. 慢性肝病合并抑郁焦虑的中西医研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2025, 35(1): 109-114. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.001.026.
- [2] YANG ZH, WANG JH, WANG L, et al. Research progress of the regulation of orphan nuclear receptors on chronic liver diseases[J]. *Acta Physiol Sin*, 2023, 75(4): 555-568. DOI: 10.13294/j.aps.2023.0047.  
杨智荟, 王佳慧, 汪磊, 等. 孤儿受体调控慢性肝病的研究进展[J]. *生理学报*, 2023, 75(4): 555-568. DOI: 10.13294/j.aps.2023.0047.
- [3] 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.
- [4] SHI J, LI HJ, ZHAO MY, et al. Progress in the study of anti-hepatic fibrosis of phenylpropanoid constituents of traditional Chinese medicines[J]. *Strait Pharm J*, 2024, 36(10): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2024.10.001.  
石杰, 李海军, 赵梅玉, 等. 中药苯丙素类成分抗肝纤维化的研究进展[J]. *海峡药学*, 2024, 36(10): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2024.10.001.
- [5] ZHANG TT, WANG C, SONG AN, et al. Water extract of earthworms mitigates mouse liver fibrosis by potentiating hepatic LKB1/Nrf2 axis to inhibit HSC activation and hepatocyte death[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117495. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117495.
- [6] WANG FX, CHEN L, KONG DS, et al. Canonical Wnt signaling promotes HSC glycolysis and liver fibrosis through an LDH-A/HIF-1 $\alpha$  transcriptional complex[J]. *Hepatology*, 2024, 79(3): 606-623. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000569.
- [7] MA YJ, YU HF. The roles of protein lactylation in liver diseases[J]. *Chem Life*, 2024, 44(12): 2334-2341. DOI: 10.13488/j.smhx.20240457.  
马一捷, 余和芬. 蛋白质乳酸化修饰在肝脏疾病中的作用[J]. *生命的化学*, 2024, 44(12): 2334-2341. DOI: 10.13488/j.smhx.20240457.
- [8] RHO H, TERRY AR, CHRONIS C, et al. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1406-1423. e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.013.
- [9] WU SJ, LI JH, ZHAN YF. H3K18 lactylation accelerates liver fibrosis progression through facilitating SOX9 transcription[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 440(2): 114135. DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.114135.
- [10] LIU Y, ZHOU R, GUO YF, et al. Muscle-derived small extracellular vesicles induce liver fibrosis during overtraining[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(4): 824-841. e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.12.005.
- [11] HUANG WQ, WEN HY, LI JX, et al. Viral hepatitis: A review of global prevalence and research progress toward elimination[J]. *Chin J Public Health*, 2024, 40(11): 1413-1416. DOI: 10.11847/zgggws11-44938.  
黄文琪, 温卉妍, 李佳昕, 等. 全球病毒性肝炎现状及消除进展[J]. *中国公共卫生*, 2024, 40(11): 1413-1416. DOI: 10.11847/zgggws1144938.
- [12] WANG Y. Public health management strategies: A pathway to eliminating viral hepatitis threats[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(2): 201-204. DOI: 10.12449/JCH250201.  
王宇. 建立公共卫生管理模式, 促进消除病毒性肝炎危害[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(2): 201-204. DOI: 10.12449/JCH250201.
- [13] 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.
- [14] HENRY L, PAIK J, YOUNOSSI ZM. Review article: The epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(6): 942-956. DOI: 10.1111/apt.17158.
- [15] CHENG WH. Effect of hypoxia on lipid metabolism of L02 cells and its possible mechanism[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2012.  
程文会. 低氧对L02细胞脂肪代谢的影响及其可能机制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [16] GAO RX, LI Y, XU ZM, et al. Mitochondrial pyruvate carrier 1 regulates fatty acid synthase lactylation and mediates treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1800-1815. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000279.
- [17] YIN XJ, LI M, WANG YZ, et al. Herbal medicine formula Huazhuo Tiaozhi granule ameliorates dyslipidaemia via regulating histone lactylation and miR-155-5p biogenesis[J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1): 175. DOI: 10.1186/s13148-023-01573-y.
- [18] ZHANG SY. Correlation study on the relationship between plasma lactate levels and the severity of fatty liver and related clinical indicators in NAFLD patients [D]. Hangzhou: Hangzhou Normal University, 2023.  
章思懿. NAFLD患者血浆乳酸水平与脂肪肝严重程度及相关临床指标的相关性研究[D]. 杭州: 杭州师范大学, 2023.
- [19] SHENG XD. Study on the mechanism of action of tea water extract in treating alcohol-related liver injury [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2024.  
盛啸东. 茶叶水提取物治疗酒精性相关性肝损伤的作用机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [20] JIANG QL. Shanghai Institute of Nutrition and Health, CAS, Elucidates Mechanism of Ethyl Lactate in Ameliorating Liver Injury and Alcohol-Associated Liver Disease[N]. *Science Times*, 2024-12-16(3). DOI: 10.28514/n.cnki.nkxsb.2024.002987.  
江庆龄. 中国科学院上海营养与健康研究所等揭示乳酸乙酯改善肝损伤与酒精相关性肝病机制[N]. *中国科学报*, 2024-12-16(3). DOI: 10.28514/n.cnki.nkxsb.2024.002987.
- [21] JIANG Y, WEI S, SHEN SM, et al. Ethyl lactate ameliorates hepatic steatosis and acute-on-chronic liver injury in alcohol-associated liver disease by inducing fibroblast growth factor 21[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(5): e2409516. DOI: 10.1002/advs.202409516.
- [22] JIANG YC, ZHANG T, KUSUMANCHI P, et al. Alcohol metabolizing enzymes, microsomal ethanol oxidizing system, cytochrome P450 2E1, catalase, and aldehyde dehydrogenase in alcohol-associated liver disease[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(3): 50. DOI: 10.3390/biomedicines8030050.
- [23] LLOVET JM, KELLEY RK, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3.
- [24] ZHU CF, WANG XD. Value of local treatment combined with sys-

- temic therapy in conversion therapy for hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1732-1737. DOI: 10.12449/JCH240903.
- 朱超凡, 王晓东. 局部治疗联合系统治疗在肝细胞癌转化治疗中的价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1732-1737. DOI: 10.12449/JCH24-0903.
- [25] YE ZJ. The impact of LSD1 lactic acid modification on the development of liver cancer and the mechanism of TIGD1 on liver cancer growth [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2023.  
叶子坚. LSD1 乳酸化修饰对肝癌发生发展的影响和 TIGD1 对肝癌生长的机制研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
- [26] JIN J, BAI L, WANG DY, et al. SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth [J]. EMBO Rep, 2023, 24(5): e56052. DOI: 10.15252/embr.202256052.
- [27] HONG H, HAN HX, WANG L, et al. ABCF1-K430-Lactylation promotes HCC malignant progression via transcriptional activation of HIF1 signaling pathway [J]. Cell Death Differ, 2025, 32(4): 613-631. DOI: 10.1038/s41418-024-01436-w.
- [28] PAN LH, FENG F, WU JQ, et al. Demethylzylasteral targets lactate by inhibiting histone lactylation to suppress the tumorigenicity of liver cancer stem cells [J]. Pharmacol Res, 2022, 181: 106270. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106270.
- [29] XU HY, LI LQ, WANG SS, et al. Royal jelly acid suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenicity by inhibiting H3 histone lactylation at H3K9la and H3K14la sites [J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154940. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154940.
- [30] PERALTA RM, XIE BX, LONTOS K, et al. Dysfunction of exhausted T cells is enforced by MCT11-mediated lactate metabolism [J]. Nat Immunol, 2024, 25(12): 2297-2307. DOI: 10.1038/s41590-024-01999-3.
- [31] HAN SL, BAO XY, ZOU YF, et al. D-lactate modulates M2 tumor-associated macrophages and remodels immunosuppressive tumor microenvironment for hepatocellular carcinoma [J]. Sci Adv, 2023, 9(29): eadg2697. DOI: 10.1126/sciadv.adg2697.
- [32] FENG F, WU JQ, CHI QJ, et al. Lactylome analysis unveils lactylation-dependent mechanisms of stemness remodeling in the liver cancer stem cells [J]. Adv Sci, 2024, 11(38): 2405975. DOI: 10.1002/adv.202405975.
- [33] WANG HY, XU M, ZHANG T, et al. PYCR1 promotes liver cancer cell growth and metastasis by regulating IRS1 expression through lactylation modification [J]. Clin Transl Med, 2024, 14(10): e70045. DOI: 10.1002/ctm2.70045.
- [34] DONG RY, FEI Y, HE YR, et al. Lactylation-driven HECTD2 limits the response of hepatocellular carcinoma to lenvatinib [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(15): e2412559. DOI: 10.1002/adv.202412559.
- [35] CHEN J, HUANG ZY, CHEN Y, et al. Lactate and lactylation in cancer [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 38. DOI: 10.1038/s41392-024-02082-x.
- [36] HALFORD S, VEAL GJ, WEDGE SR, 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2263.
- [37] JIANG PR, NING WS, SHI YS, et al. FSL-KIa: A few-shot learning-based multi-feature hybrid system for lactylation site prediction [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 4497-4509. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.08.013.

收稿日期: 2025-04-05; 录用日期: 2025-05-13

本文编辑: 王亚南

引证本文: RONG BQ, ZHENG Y, WANG JH, et al. The regulatory mechanism of lactylation modification in chronic liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(12): 2667-2674.  
容碧晴, 郑洋, 王佳慧, 等. 乳酸化修饰在慢性肝病中的调控作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(12): 2667-2674.

## · 国外期刊精品文章简介 ·

### *Liver International* | IL-25 通过抑制肝脏巨噬细胞中的 Notch 信号改善代谢相关脂肪性肝病

肝脂肪变性的特征是肝脏脂质蓄积、炎症和纤维化,其中巨噬细胞极化在疾病进展中起着核心作用。来自南方医科大学深圳医院的 Zheng 等研究探讨了白细胞介素-25(IL-25)在蛋氨酸-胆碱缺乏(MCD)饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)模型中调节巨噬细胞极化和 Notch 信号通路的作用。

C57BL/6 小鼠饲喂 MCD 饮食以诱导 MAFLD。人肝细胞和原代肝巨噬细胞用棕榈酸和/或 IL-25 处理。方法包括 RT-qPCR、ELISA、Western Blot 和免疫荧光以检测基因/蛋白表达。ChIP 和荧光素酶实验用于分析 STAT3/Notch-1 信号通路。

研究发现,在 MCD 喂养的小鼠肝脏和棕榈酸处理的肝细胞中,IL-25 的表达显著下调。IL-25 处理可促进 M2 型巨噬细胞极化,表现为 Arg1、Chi3l3 和抗炎细胞因子(IL-10、TGF- $\beta$ )的表达增加,同时抑制促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)。机制上,IL-25 抑制 STAT3/Notch-1 通路并诱导 IL-33,IL-33 通过负调控 NF- $\kappa$ B/Jagged-1 轴来阻止 M1 型巨噬细胞极化。过继转移 IL-25 诱导的 M2a 型巨噬细胞可改善 MCD 喂养小鼠的肝脂肪变性并减少胆管反应。

这些研究结果表明,IL-25 在调节 MAFLD 中的巨噬细胞极化和炎症方面发挥作用,支持将其进一步探索为炎症性肝病的潜在治疗策略。

摘译自 ZHENG X, HU D, ZHANG D, et al. IL-25 improves MAFLD by suppressing the Notch signalling in hepatic macrophages [J]. Liver Int, 2025, 45(11): e70370. DOI: 10.1111/liv.70370.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 许珉 金清龙 报道)