

# 乳酸化修饰在肿瘤炎症进程中的 功能与机制研究进展

李雪凯<sup>1</sup>, 孙淋涵<sup>1</sup>, 刘端瑞<sup>2</sup>, 倪阳<sup>1</sup>

(山东第一医科大学附属省立医院 1.肿瘤科; 2.临床医学检验部, 山东 济南 250021)

**摘要:** 乳酸化修饰作为一种新型蛋白质翻译后修饰是表观遗传调控的主要机制之一, 可以影响蛋白质的结构、功能、活性以及稳定性。乳酸化修饰为更好地理解细胞代谢重编程与表观遗传调控之间的联系提供了新视角。最近越来越多的研究发现乳酸化修饰通过参与炎症进程、促进炎症转化和免疫抑制, 调控肿瘤的增殖和耐药, 并与肿瘤临床不良预后密切相关。阐明乳酸化修饰的分子机制, 不仅能为肿瘤治疗提供新的视角和策略, 还能推动乳酸研究从基础实验向临床应用的转化。本文综述了乳酸代谢和乳酸化修饰在肿瘤炎症进程中的作用及机制, 突出其在胃肠道、肝脏等多种肿瘤的炎症进程中发挥的关键作用, 这些发现为探索肿瘤发生发展机制及新治疗靶点提供了重要参考。

**关键词:** 乳酸; 乳酸化修饰; 肿瘤; 炎症进程; 治疗

中图分类号: R73-3

文献标志码: A

## Research progress on the function and mechanism of lactylation in the process of tumor inflammation and cancer

LI Xuekai<sup>1</sup>, SUN Linhan<sup>1</sup>, LIU Duanrui<sup>2</sup>, NI Yang<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology; 2. Department of Laboratory Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China)

**Abstract:** Lactylation modification, as a novel post-translational modification (PTM) of proteins, is one of the main mechanisms of epigenetic regulation. It can affect the structure, function, activity and stability of proteins. Lactylation modification provides a new perspective for better understanding the connection between cellular metabolic reprogramming and epigenetic regulation. Recently, studies have increasingly found that lactylation modification regulates tumor proliferation and drug resistance by participating in the inflammatory-cancer process. It promotes inflammatory-cancer transformation and immunosuppression and is closely related to poor tumor prognosis. Understanding the molecular mechanism of lactylation modification provides new perspectives and strategies for tumor treatment, and promotes the transformation of lactate research from basic research to clinical applications. This article reviews the roles of lactylation metabolism and modification in the inflammatory-cancer process, highlighting their key roles in multiple tumors such as gastrointestinal and liver tumors. These findings are important for exploring the mechanism of tumor occurrence and development, as well as for identifying new therapeutic targets.

**Key words:** Lactic acid; Lactylation modification; Tumor; Inflammatory-cancer progression; Treatment

收稿日期: 2025-03-17

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(82403361); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH143); 山东省自然科学基金青年基金(ZR2023QH463); 2021年度山东省医学会临床科研资金-齐鲁专项(YXH2022ZX02036)

通信作者: 倪阳。E-mail: niyang0556@163.com

刘端瑞。E-mail: liuduanrui@foxmail.com

慢性非可控性炎症是多种肿瘤发生发展的关键始动因素之一。在慢性炎症微环境中,细胞恶性转化的易感性显著增加。研究表明,炎症反应可诱导多种促炎因子(如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素1b、白介素6)的持续性表达,进而激活多条关键信号通路,如核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和Janus激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcriptions, JAK-STAT)信号通路等,导致基因组不稳定性增加<sup>[1-2]</sup>。在转录和翻译水平上,持续的炎症刺激可导致髓细胞增生原癌基因(myelocytomatosis oncogene, MYC)、Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, KRAS)等癌基因的异常激活和肿瘤蛋白53(tumor protein 53, TP53)、磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)等抑癌基因的功能缺失。值得注意的是,慢性炎症微环境中的代谢重编程在这一过程中发挥关键作用。炎症因子持续激活可诱导有氧糖酵解(Warburg效应)的增强,导致乳酸大量累积。这种代谢产物不仅作为能量底物,更通过乳酸化修饰直接调控组蛋白及非组蛋白的功能。研究表明,乳酸化修饰可通过改变染色质结构和转录因子活性,进一步放大促癌信号通路的效应<sup>[3]</sup>。乳酸化修饰由此广泛参与肿瘤相关炎症进程,这种分子水平的改变进一步促进细胞周期调控失常、凋亡抵抗以及表观遗传修饰的改变,最终驱动肿瘤的发生和发展<sup>[4-5]</sup>。此外,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中免疫细胞的异常浸润和细胞因子的持续释放可形成正反馈环路,加剧这一恶性转化过程<sup>[6-8]</sup>。

随着对肿瘤相关炎症进程分子机制的深入研究,乳酸化修饰作为连接炎症与肿瘤的关键调控因子日益受到关注。这种表观遗传修饰不仅直接参与慢性炎症诱导的基因组不稳定性过程,更通过动态调控癌基因和抑癌网络的平衡,成为炎症转化的重要分子开关。多组学研究揭示,乳酸化修饰通过改变染色质开放性、重塑转录因子结合特性以及调控信号通路交叉对话,在炎症微环境向肿瘤微环境转变中发挥着枢纽作用。这种独特

的调控机制,为理解炎症相关肿瘤的发生发展提供了新的视角,也推动了相关干预策略的研发。除上述肿瘤相关炎症进程外,乳酸化修饰及其相关机制研究在内分泌代谢疾病、心血管疾病、肿瘤、炎症等方面均取得重要进展,以乳酸化修饰为靶点的疾病预防及治疗在临床上较大的应用前景<sup>[9]</sup>。乳酸化修饰参与调控细胞增殖、凋亡、炎症转化、血管生成和肿瘤侵袭转移等诸多过程<sup>[10-11]</sup>。深入探讨乳酸化修饰在炎症转化及肿瘤发生发展中的作用机制是当前相关领域的研究热点,同时对实现肿瘤精准治疗具有重要意义。

## 1 乳酸代谢及乳酸化修饰

在生理条件下,葡萄糖通过线粒体氧化磷酸化途径代谢生成能量、水和二氧化碳,该过程严格受氧浓度调控。然而,肿瘤细胞呈现特征性的代谢重编程现象——Warburg效应,即在有氧条件下仍优先采用糖酵解途径,导致乳酸过量积累,并促进乳酸转移酶等相关分子表达,这一代谢异常通过乳酸化修饰建立独特的表观遗传调控网络,深刻影响肿瘤生物学行为<sup>[12-13]</sup>。

乳酸化修饰是一种新型翻译后修饰,其分子机制是以乳酰辅酶A(lactoyl-CoA)为供体,通过“writer”(如p300/CBP复合体)、“eraser”如沉默信息调节因子2(silent information regulator 2, SIRT2)脱酰酶和“reader”(YEATS结构域蛋白)三类调控蛋白维持乳酸化修饰动态平衡<sup>[14]</sup>。组蛋白H3K18位点赖氨酸乳酸化(H3K18la)和H4K5la可重塑染色质开放状态,通过竞争性抑制乙酰化修饰(H3K18ac)干扰基因转录调控<sup>[15-17]</sup>。非组蛋白乳酸化则广泛影响代谢酶活性(如乳酸脱氢酶A)、细胞骨架动力学(如 $\beta$ -肌动蛋白)及信号转导分子(如热休克蛋白90),从而形成多层次的调控网络,见图1。葡萄糖和谷氨酰胺代谢为丙酮酸,一方面,丙酮酸通过三羧酸循环为机体供能;另一方面,丙酮酸在乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化下生成乳酸。组蛋白乳酸化可影响基因表达,非组蛋白乳酸化可影响蛋白质结构及功能。

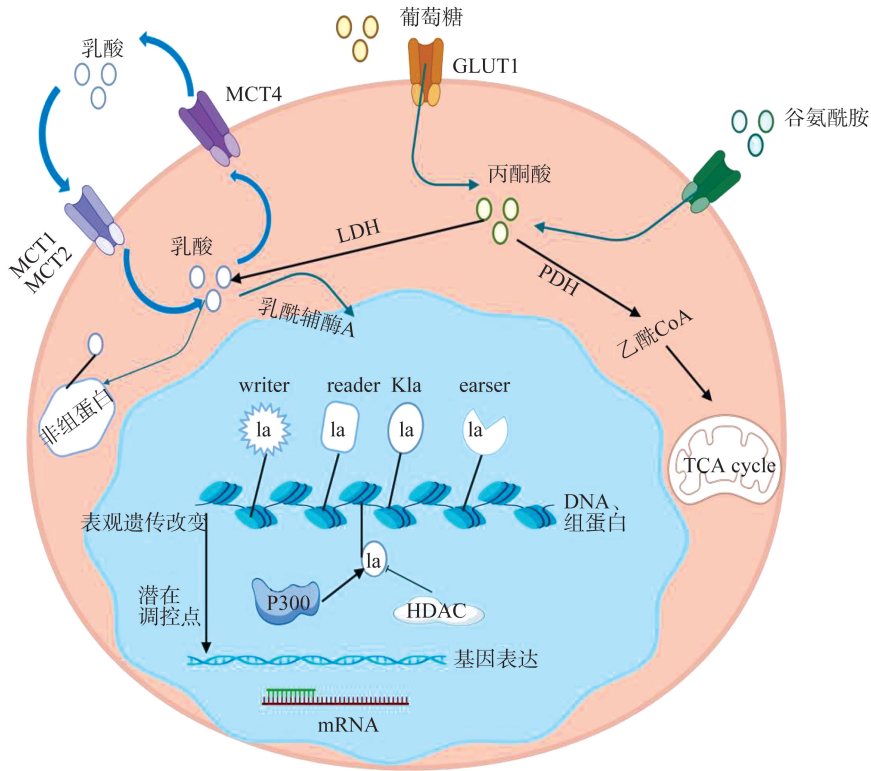


图1 乳酸代谢及蛋白质乳酸化修饰

Figure 1 Lactate metabolism and protein lactylation modification

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中乳酸的分布受单羧酸转运蛋白1/4(monocarboxylic acid transporters 1/4, MCT1/MCT4)严格调控: MCT1介导胞外乳酸内流,而MCT4促进胞内乳酸外排<sup>[18-19]</sup>。这种双向转运机制通过维持TME内酸性特征(pH 6.5-6.9)和乳酸浓度梯度(10~30 mM),激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 $\alpha$ )-雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)-葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)即HIF-1 $\alpha$ /mTOR/GLUT1正反馈环路,进一步强化糖酵解表型。值得注意的是,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)通过MCT依赖性乳酸摄取,发生功能性极化,表现为程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)上调和白介素10分泌增加,从而建立免疫抑制性微环境。

乳酸积累可以通过促进炎症转化、TME酸化、治疗耐药和免疫抑制等多方面参与炎症进程,见图2。在此过程中,乳酸作为关键信号分子通过蛋白质乳酸化修饰直接调控炎症进程中的生物学行为。乳酸通过共价结合到赖氨酸残基上,广泛参与与基因表达调控、代谢编程和免疫微环境重塑。乳酸化修饰在肿瘤炎症演进中存在以下机制:①表观遗传层面,

通过组蛋白乳酸化重塑染色质可及性,激活上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关基因如Snail家族转录抑制因子(snail family transcriptional repressor, SNAIL)、Twist家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子(Twist family basic helix-loop-helix transcription factor, TWIST)和促血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[20]</sup>;②代谢调控层面,乳酸化修饰的M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase muscle isozyme M2, PKM2)具有更强的四聚体稳定性,能够促进Warburg效应<sup>[21]</sup>;③免疫逃逸层面,乳酸化通过抑制CD8<sup>+</sup>T细胞mTORC1信号通路降低干扰素- $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )分泌,同时诱导树突状细胞(dendritic cell, DCs)的吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)表达,促进Treg分化<sup>[22-24]</sup>。临床病理分析显示,MCT1/4高表达与肿瘤转移及患者总生存期缩短显著相关<sup>[25-27]</sup>。最新研究也表明,靶向乳酸化修饰系统具有潜在治疗价值:组蛋白去乙酰化酶抑制剂可增强组蛋白乳酸化水平,逆转T细胞耗竭;而MCT1/4双重抑制剂(如AZD3965)已进入II期临床试验(NCT04247945),其作用机制涉及破坏乳酸穿梭平衡及恢复抗肿瘤免疫应答<sup>[28]</sup>。此外,基于乳酸化修饰位点的纳米疫苗设计为精准免疫治疗提供了新方向。这些发现不仅

深化了对肿瘤代谢-表观遗传-免疫轴的理解,更为 开发肿瘤联合治疗策略奠定了分子基础。

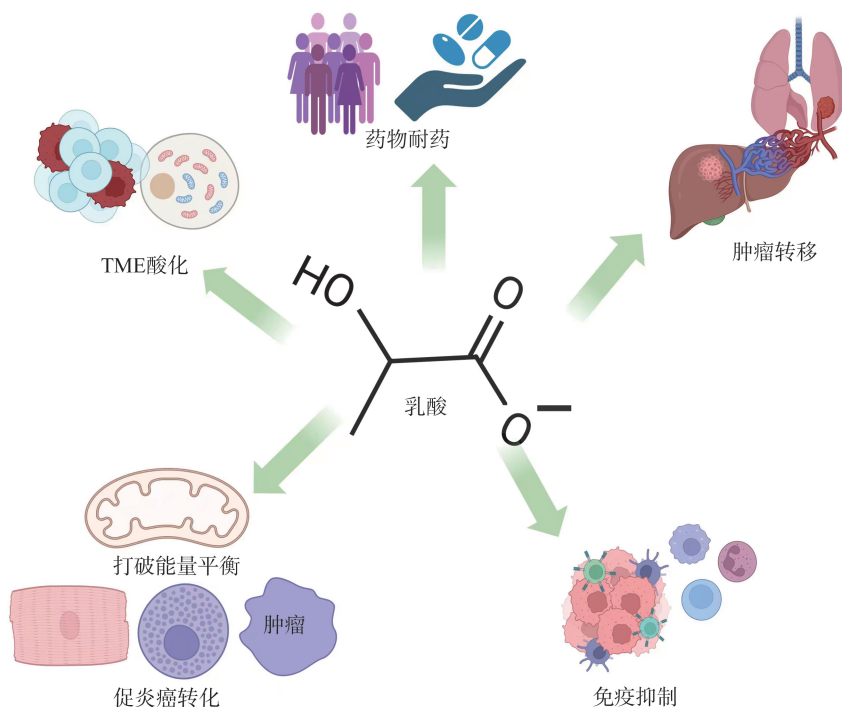


图2 乳酸在肿瘤炎症癌进程中的作用

Figure 2 The role of lactic acid in the progression of tumor inflammation-cancer

## 2 乳酸化修饰促进多种炎症癌转化进程

### 2.1 乳酸化修饰与炎症

乳酸在巨噬细胞促炎反应中发挥复杂的调控作用。既可以通过促进促炎细胞因子的表达参与炎症反应的调节,也能通过抑制促炎细胞因子、降低 pH 值或表观遗传机制干扰巨噬细胞的促炎反应。由于巨噬细胞的促炎和抗炎双重功能,其可分为促炎型巨噬细胞(M1 型)和抗炎型巨噬细胞(M2 型)<sup>[29]</sup>。在炎症抑制过程中,M2 型巨噬细胞发挥组织修复和清除细胞碎片的重要功能;然而,在败血症、溃疡等炎症性疾病中,M2 型巨噬细胞可通过乳酸化修饰启动机体的抗炎机制和自我保护机制<sup>[30]</sup>。巨噬细胞焦亡后释放的细胞内容物会进一步促进炎症进展<sup>[31]</sup>。研究表明,巨噬细胞焦亡与组蛋白乳酸化密切相关,抑制乳酸化过程可显著降低巨噬细胞的焦亡程度,恢复细胞功能,从而缓解疾病症状<sup>[32]</sup>。

组蛋白乳酸化通过调节巨噬细胞的功能状态改善炎症微环境,促进组织修复和功能恢复。炎症引起的缺氧环境及炎症微环境中一氧化氮的产生依赖于诱导型一氧化氮合酶。缺氧条件下,电子传递链上的电子通量受到阻滞,促使 M1 型巨噬细胞通过糖酵解产生能量,并高表达糖酵解相关酶,显著抑制

氧化磷酸化过程<sup>[33]</sup>。当 Warburg 效应被抑制时,细胞糖酵解过程受阻,M1 型促炎巨噬细胞可向 M2 型抗炎修复表型转变<sup>[34]</sup>。此外,乳酸化还可通过代谢和表观遗传调控影响 T 细胞分化,促进细胞重编程为 Tregs,进而调节炎症与免疫耐受的平衡;同时,乳酸还参与促炎基因抑制和抗炎基因激活过程<sup>[35]</sup>。乳酸化修饰水平升高可抑制糖酵解及肿瘤细胞的增殖和迁移能力,表明乳酸化修饰在特定条件下可能发挥抗炎和抗肿瘤作用。

乳酸化修饰在急性炎症和慢性炎症的启动和调控中均起着关键作用。当细菌感染或组织损伤等急性炎症刺激时,中性粒细胞和巨噬细胞等先天免疫细胞迅速激活糖酵解途径,产生大量乳酸,这些乳酸通过乳酸化修饰调控 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 等多种炎症相关信号通路<sup>[36]</sup>。在脓毒症模型中,高乳酸环境促进中性粒细胞组蛋白乳酸化,增强中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成能力,抑制乳酸化修饰可减少 NETs 释放,减轻器官损伤<sup>[37]</sup>。在急性肺损伤模型中,肺泡巨噬细胞的乳酸化修饰水平显著升高,通过质谱分析鉴定出热休克蛋白、高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein B1, HMGB1)等多个炎症相关蛋白存在乳酸化修饰;抑制乳酸化修饰可减轻肺部炎症损伤,降低促炎因子水平,改善肺功能<sup>[38]</sup>。这些结果提示乳酸化修

饰在急性炎症反应中发挥着重要作用。慢性炎症的特点是持续的低度炎症状态,乳酸化修饰在这一过程中发挥复杂调控作用。在类风湿关节炎患者的滑膜组织中,组蛋白 H3 乳酸化修饰水平显著升高,这种修饰与促炎基因的持续表达密切相关;体外实验证明,抑制乳酸化修饰可减少滑膜成纤维细胞的侵袭性和炎症因子产生<sup>[39]</sup>。在炎症性肠病中,肠道黏膜的乳酸浓度异常升高导致上皮细胞和免疫细胞的广泛乳酸化修饰,进而破坏了肠道屏障功能,促进细菌产物易位和持续炎症反应<sup>[40]</sup>。这些发现揭示了乳酸化修饰在慢性炎症进展中的关键作用。

## 2.2 胃肠道肿瘤中的炎症进程

慢性胃炎向胃癌转化过程中,尤其是伴有幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, HP)感染的情况下,乳酸发挥了重要的促进作用。HP 感染相关胃癌的发展通常遵循以下经典过程:慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌。乳酸化修饰程度在这一过程中逐级递增和渐进性积累,起到了关键的推动作用。乳酸化修饰不仅增强了胃癌细胞的迁移和侵袭能力,还提高了其对化疗药物的耐药性,与胃癌患者的总生存期密切相关。Sun 等<sup>[41]</sup>的研究发现,胃癌组织中铜和乳酸含量均明显高于胃炎组织;HP 感染导致局部乳酸堆积,激活甲基转移酶 16(methyltransferase-like 16, METTL16)的 K299 位点发生乳酸化修饰,显著诱导胃炎向胃癌转化并诱导胃癌细胞铜死亡;METTL16 乳酸化还可提高铜离子载体对胃癌的治疗效果,这为胃癌治疗提供了有效策略。近有研究<sup>[42]</sup>通过对比胃癌组织和癌旁组织的乳酸化水平,发现胃癌组织的乳酸化水平显著升高,且与远处转移、化疗耐药等不良预后密切相关;此外,胃癌细胞中 PD-L1 的表达呈现乳酸浓度依赖性升高,两者含量均高于胃炎组织;乳酸通过浓度依赖性上调 PD-L1 的表达,抑制 T 细胞功能,促进胃炎向胃癌演进;敲低 PD-L1 后,胃癌细胞的迁移、侵袭能力和化疗耐药性均受到明显抑制;乳酸处理后的胃癌细胞核内 PD-L1 表达水平及乳酸化修饰水平均显著提升。胃癌患者肿瘤组织中乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)与 PD-L1 的表达相较于癌旁组织均有所增加,且两者表达呈正相关,PD-L1 及 LDHA 的表达与患者总体生存率呈负相关<sup>[43]</sup>,提示乳酸化修饰通过“LDHA-乳酸-PD-L1”轴促进免疫逃逸和炎症转化,对胃癌患者的预后具有一定的指导价值。乳酸化修饰在 HP 相关胃炎中既是炎症代谢产物(由 LDHA 催化生成),又是表观遗传调控因子(如 METTL16 修

饰),通过代谢信号与免疫抑制的协同作用,推动炎症癌转化。这些发现揭示了 PD-L1 乳酸化修饰调控的新机制,为胃癌炎症转化的治疗提供了新的方向。

乳酸化修饰同样在慢性溃疡性结肠炎向结肠癌(colorectal cancer, CRC)的转化过程中发挥促进作用。乳酸浓度在正常组织、炎症组织中的浓度依次递增,结肠黏膜在炎症和乳酸刺激下,可能导致 DNA 和组织损伤、微卫星不稳定及自身过度修复,进而引发肠上皮细胞异常增生和癌变<sup>[44]</sup>。内源性乳酸介导的 p53 蛋白乳酸化修饰不仅抑制 p53 蛋白入核,还可抑制其促凋亡功能,从而促进炎症转化、细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[45]</sup>。肿瘤浸润髓系细胞(tumor-infiltrating myeloid cells, TIMs)中 METTL3 的含量与结肠癌炎症转化进程和患者的预后密切相关;乳酸通过组蛋白乳酸化修饰促使 TIMs 中 METTL3 及相关酶的转录增强, METTL3 介导酪氨酸激酶 1 信使核糖核酸(Janus kinase 1 messenger RNA, JAK1 mRNA)的 6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)修饰,激活其下游信号通路,最终通过 m6A-YTH 结构域家族蛋白 1(YTH domain-containing family protein 1, YTHDF1)轴促进 JAK1 的基因表达、蛋白质翻译及信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化修饰。这一发现从“代谢信号-表观遗传-基因转录”水平揭示了 H3K18la-METTL3-JAK1-STAT3 轴介导 TIMs 对机体免疫功能的抑制作用,提示乳酸化修饰参与了结肠癌 TIMs 介导的炎症进程和肿瘤免疫逃逸,并促进了肿瘤细胞的远处转移及患者的不良预后<sup>[46]</sup>。此外,蛋白质乳酸化修饰在 CRC 的发生发展及血液和淋巴转移过程中,对炎症进程相关基因表达、修饰调节、信号通路及细胞生存微环境的调控均显著上调<sup>[47-48]</sup>。在结肠癌炎症转化进程中,高乳酸水平可促进 HIF-1 $\alpha$  的稳定,进而激活糖酵解相关基因(如 LDHA、PKM2),形成正反馈循环,同时抑癌基因和促凋亡基因(如 BCL-2 关联 X 蛋白 BAX、p53 上调凋亡调控因子 PUMA)表达下调,促进炎症进程<sup>[49]</sup>。TME 中的蛋白质乳酸化修饰阻碍了机体免疫系统的抗炎抗癌作用,在免疫治疗中发挥免疫抑制和药物耐药的作用,通过诱导免疫抑制细胞上调和募集免疫抑制相关分子表达,抑制免疫功能,形成“糖酵解-乳酸堆积-表观修饰-免疫抑制”的恶性循环,促进炎症转化和肿瘤细胞的恶性增殖<sup>[50-51]</sup>。组蛋白乳酸化修饰不仅促进了 CRC 细胞的发展,还调控了 CRC 的表观遗传学,具有成为诊断生物标志物的潜力<sup>[52-53]</sup>。

在结直肠的炎癌进程中,缺氧糖酵解导致 $\beta$ -连环素( $\beta$ -catenin)表达逐渐上升,乳酸化修饰增强了其表达稳定性,并通过无翅型MMTV整合位点家族成员(wingless-type MMTV integration site family, Wnt)信号通路促进炎癌进程和肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[54]</sup>。研究发现,炎症部位产生的细胞外乳酸在小鼠肠道炎症过程中抑制了辅助性T细胞17型(T helper 17 cell, Th17)的功能并减少其数量,从而有效改善了结肠炎的疾病进程<sup>[55]</sup>。Hippo通路中G蛋白偶联受体37(G protein-coupled receptor, GPR37)介导的糖酵解提高了细胞内乳酸的积累量并诱导自噬增强子蛋白的表达上调,促进了炎癌转化、治疗耐药和肿瘤细胞的肝转移<sup>[24,56]</sup>。可见,慢性溃疡性结肠炎向CRC的转化中,乳酸化修饰通过“p53功能抑制-Wnt信号激活-免疫微环境重塑”三阶段机制促进恶性进展;乳酸化修饰在CRC中既是炎症代谢标志物(如炎症部位乳酸浓度升高),又是炎癌转化的驱动力(通过表观遗传重编程和免疫逃逸),并为CRC的早期诊断和免疫治疗耐药提供了新靶点。由于乳酸化修饰与炎癌进程的发展呈正相关,并在恶性肿瘤、自身免疫性疾病、炎症感染及消化道溃疡等疾病的早期检测中表现出较高的敏感性和特异性,有望成为CRC的新型诊断工具之一。

### 2.3 肝脏肿瘤中的炎癌进程

在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,乳酸化修饰参与疾病进展,尤其是与能量代谢相关的酶类密切相关:乳酸化修饰不仅促进了炎症向癌症的转化,还推动了HCC的增殖和转移;在HBV感染引发的炎症状态下,肝组织中浸润大量炎性细胞,炎细胞释放的炎症介质会激活核酸编辑酶,并增加基因组变异风险<sup>[57-58]</sup>。此外,炎症环境通过乳酸化修饰的表观遗传机制调控信号通路,介导炎癌转化;研究发现,着丝粒蛋白(centromeric proteins, CENP)是肿瘤发展的潜在标志物,其中CENP在赖氨酸124(K124)位点的乳酸化修饰可促进其自身活化,并通过与转录因子YY1相互作用,进一步推动肝细胞癌的增殖<sup>[59]</sup>。SIRT3是一种去乳酸化相关分子,在HCC中作为组蛋白乳酸化修饰的“擦除器”,能够抑制细胞内乳酸化修饰;SIRT3在HCC中通常呈现低表达状态,当其被激活时,可通过抑制细胞周期蛋白E2(cyclin E2, CCNE2)的乳酸化修饰,诱导肝癌细胞凋亡,从而抑制肿瘤的发生和发展<sup>[60]</sup>。此外,研究显示,通过抑制剂阻断乳酸化位点(如H3K561a、H3K91a),可显著抑制HCC肿瘤干

细胞的致瘤性<sup>[61]</sup>。

HMGB1的乳酸化修饰在肝脏炎癌进程中也发挥了重要作用:HMGB1发生乳酸化修饰后,可从巨噬细胞中释放,破坏内皮完整性,增加血管通透性,导致内皮细胞损伤,加速肝炎向肝癌转化,并促进多种败血症相关外泌体的释放<sup>[62-63]</sup>。此外,泛素特异性肽酶14(ubiquitin-specific protease, USP14)和ATP结合盒家族(ATP-binding cassette family member 1, ABCF1)的乳酸化修饰在肝癌肺转移组织中显著高于无转移性肝癌和正常肝组织,乳酸化修饰组学分析表明,其特异性位点和相关基因可能成为HCC临床诊疗的潜在标志物<sup>[64-65]</sup>。乳酸化修饰还通过抑制腺苷酸激酶2(adenylate kinase 2, AK2)的功能促进肝癌细胞的增殖和转移;同时,乳酸参与肝内多种信号通路的调控,最终导致肝炎到肝硬化再到肝癌的转化,以及肿瘤细胞对铁死亡的抵抗<sup>[66-67]</sup>。然而,组蛋白与非组蛋白乳酸化修饰在这一过程中的具体关联尚未完全明确。这些研究揭示了乳酸化修饰在肝脏炎癌进程中的多重作用,为肝癌的诊断和治疗提供了新的潜在靶点。

### 2.4 乳酸化修饰与其他肿瘤中的炎癌进程

乳酸化修饰还广泛参与其他肿瘤的发生与发展。例如在甲状腺炎和间变性甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)中,“Warburg效应”导致细胞内乳酸利用增加,乳酸化修饰水平升高;其中,H4K12乳酸化修饰(H4K12la)激活了多个促肿瘤基因(如BRAFV600E)的表达,进而促进甲状腺炎癌进程和肿瘤的迁移和侵袭<sup>[68]</sup>。因此,联合使用BRAFV600E抑制剂与其他治疗方案以阻断乳酸化修饰,可能成为抑制ATC发展的潜在策略,见表1<sup>[69-76]</sup>。

在肾炎和肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中,乳酸化修饰同样显著,尤其是赖氨酸乳酸化修饰。研究发现,赖氨酸乳酸化与血小板源性生长因子受体 $\beta$ (platelet-derived growth factor receptor beta, PDGFR $\beta$ )信号通路之间存在正反馈调节机制,赖氨酸乳酸化激活PDGFR $\beta$ 转录,促进肾脏炎癌进程,而PDGFR $\beta$ 的转录又进一步刺激赖氨酸乳酸化<sup>[77]</sup>。因此,同时抑制赖氨酸乳酸化和PDGFR $\beta$ 信号通路可能有效抑制ccRCC肿瘤细胞的生长,为未来治疗提供新方向。

在前列腺炎和前列腺癌中,Numb/Parkin通路受阻导致乳酸积累,进而增加乳酸化修饰水平;同时,与神经内分泌功能相关的信号通路被激活,促进了炎癌进程并增强了肿瘤细胞的增殖和迁移能力;

在 PTEN/p53 缺失的前列腺癌细胞中,抑制乳酸生成可降低肿瘤相关巨噬细胞 ( tumor-associated macrophages, TAMs) 内组蛋白的乳酸化水平,从而激活 TAMs 的抗癌能力<sup>[78-79]</sup>。此外,半透明酸结合

蛋白 KIAA1199 的转录增强子 HIF-1 $\alpha$  的高乳酸化修饰可刺激下游 KIAA1199 基因和血管内皮生长因子信号通路的表达,促进前列腺炎症进程、肿瘤细胞的侵袭、转移和血管生成<sup>[80]</sup>。

表 1 不同肿瘤细胞中的蛋白乳酸化  
Table 1 Protein lactylation in different tumor cells

不同疾病	细胞	研究的乳酸化位点及相关分子	扮演角色	作用机制
胃癌	HGC-27、AGS	METTL16 K229、PD-L1	作为铜死亡的驱动力	促进铜死亡和乙酰转移酶脂酰化 <sup>[41]</sup>
结直肠癌	SW480	H3K18、JAK1	与较短 OS 相关	促进 RUBCNL/Pacer 转录,加速自噬体成熟 <sup>[56,69]</sup>
肝细胞癌	HCCLM3	ABCF1 K430、H3K9、YY1	促进肝癌细胞增殖和转移	抑制 AK2 功能,影响癌细胞生物学行为 <sup>[70-71]</sup>
肺癌	A549	IDH3G、H4K8、HK1、SOX9	与不良预后相关	在启动子区富集组蛋白乳酸化,下调 HK-1,上调 IDH3G 表达 <sup>[72-73]</sup>
甲状腺癌	PLX4032	H4K12、BRAFV600E	加速肿瘤扩散	激活肿瘤细胞增殖所需的多个基因表达 <sup>[68,74]</sup>
前列腺癌	AC1	H3K18、KIAA1199	促进血管生成	乳酸化转录增强子 HIF-1 $\alpha$ ,使其稳定 <sup>[75-76]</sup>

在吸烟等刺激诱发的慢性肺炎与非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中,乳酸通过调节糖代谢相关酶的 mRNA 表达,增加 Humanin 样肽 1 (humanin-like peptide 1, HK-1) 和异柠檬酸脱氢酶 3 $\gamma$  亚基 (isocitrate dehydrogenase 3 gamma subunit, IDH3 $\gamma$ ) 启动子区域的乳酸化水平,改变基因启动子区域的组蛋白乳酸化修饰,抑制葡萄糖摄取和糖酵解,从而促进肺的炎症进程并维持 NSCLC 细胞的线粒体稳态<sup>[73]</sup>。此外,肺癌中乳酸化水平的升高可降低溶质载体家族基因的表达,促进肿瘤的增殖和迁移<sup>[81]</sup>。缺氧条件下,转录因子 SRY 相关高迁移率盒基因 9 (SRY-box 9, SOX9) 的乳酸化修饰通过增强糖酵解,促进肺炎向肺癌转化,增强肿瘤细胞的干性、迁移和侵袭<sup>[82]</sup>。细胞内乳酸的积累来源多样,其中代谢重组是导致乳酸显著增加的重要机制,这一过程由线粒体自噬诱导,伴随 H3K18 乳酸化上调及泛组蛋白乳酸化增强,影响 NSCLC 细胞的行为可塑性<sup>[72]</sup>。乳酸化修饰通过介导基因

表达,调控细胞代谢和肿瘤微环境,进而促进肺的炎症进程。这些研究揭示了乳酸化修饰在多种肿瘤炎症进程中的重要作用,为诊断和治疗提供了新的潜在靶点。

### 3 乳酸化修饰与肿瘤治疗

深入理解乳酸在炎症-癌症进程中的具体作用及其分子机制,不仅有助于疾病的诊断,还能为精准治疗提供新的分子靶点和生物标志物。研究表明,乳酸化评分与免疫检查点抑制剂的反应、肿瘤突变负荷、基因组不稳定性、免疫细胞浸润及免疫逃逸密切相关<sup>[83]</sup>。因此,了解免疫抑制过程中细胞乳酸化修饰后的分子变化和阐明乳酸化修饰的分子机制,不仅能为肿瘤治疗提供新的视角和策略,还能推动乳酸研究从基础实验向临床应用的转化,见表 2。然而,乳酸化修饰可能因肿瘤类型而异,因此需要针对不同病种进行深入研究,以提高其临床实用性。

表 2 免疫抑制过程中细胞乳酸化修饰后的分子变化

Table 2 Molecular changes after cell lactylation modification during immunosuppression process

免疫细胞	乳酸化修饰后的免疫逃逸	
T 细胞	P38 和 JNK-JL1N 表达下降	PD1 表达上升
NK 细胞	IFN- $\gamma$ 和 mTOR 信号表达下降	细胞凋亡表达上升
Treg 细胞	MYC 表达下降	脂肪酸合成增加,TGF $\beta$ 和白介素-10 表达上升
树突状细胞	CD1 $\alpha$ 表达下降	CD14、GPR81 信号表达上升

#### 3.1 乳酸化与免疫治疗

PD-1/PD-L1 抑制剂已被广泛证实为一种有效

的抗癌策略。信号转导及转录激活因子 5 (STAT5) 在淋巴系统中发挥重要作用,参与细胞糖代谢过程。

研究发现,在急性髓性白血病(*acute myeloid leukemia*, AML)中,STAT5能够促进糖酵解并产生大量乳酸,进而增加PD-L1启动子附近的组蛋白乳酸化水平,增强PD-L1的表达,最终抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的活性,提示STAT5诱导的乳酸化修饰可能使急性粒细胞白血病患者对PD-1/PD-L1免疫治疗更为敏感<sup>[84]</sup>。此外,嵌合抗原受体(*chimeric antigen receptor*, CAR)-T细胞疗法已在多种癌症治疗中展现出潜力:在胶质母细胞瘤(*glioblastoma multiforme*, GBM)中,乳酸化在免疫调节因子CD39、CD73和CCR8的启动子区域富集,促进其表达并破坏肿瘤微环境中Treg/Th17的平衡;乳酸脱氢酶抑制剂能够改变肿瘤浸润性CAR-T细胞的分子表型,增强其免疫活化能力,从而提高抗肿瘤活性<sup>[85]</sup>。因此,LDH抑制剂联合CAR-T疗法可能通过调节肿瘤浸润性Treg细胞,改变免疫抑制性TME,进而增强CAR-T治疗GBM的效果。抑制乳酸化修饰相关信号通路,可能为克服免疫抑制、提高肿瘤免疫治疗效果提供新的思路。

### 3.2 乳酸化与靶向治疗

以乳酸化修饰为靶点的治疗作为一种新兴的抗炎抗癌策略,通过阻断乳酸化修饰的信号通路或抑制其关键酶的活性,可以有效调控TME中乳酸的含量,从而发挥抗炎和抗癌作用。

目前,针对乳酸转运的MCT1和MCT4已成为潜在的治疗靶点。研究表明,当MCT4介导的乳酸外流被抑制时,肿瘤细胞内乳酸积累会引发细胞毒性反应,导致活性氧(*reactive oxygen species*, ROS)水平升高,破坏细胞的抗氧化系统,最终达到抗肿瘤效果<sup>[86]</sup>。针对MCT1和MCT4的靶向药物已进入临床试验阶段,有望为更多癌症患者带来获益<sup>[87]</sup>。乳酸化修饰受多种因素调控,针对乳酸化修饰过程中的关键酶设计抑制剂具有显著效果。例如,糖酵解过程中的某些化合物能够通过影响丙酮酸脱氢酶和乳酸脱氢酶的活性,降低乳酸水平,从而减少蛋白质乳酸化修饰;此外,乳酸化修饰还受到细胞内氧浓度的影响,乳酸脱氢酶抑制剂、呼吸链复合物抑制剂以及葡萄糖类似物等,均能有效抑制乳酸生成,降低蛋白质乳酸化修饰水平<sup>[88]</sup>。未来,针对乳酸代谢相关抑制剂、乳酸转运蛋白抑制剂以及靶向乳酸化修饰药物的研究,可能为抑制乳酸生成、转运和信号转导提供新的治疗靶点,从而增强抗肿瘤治疗的效果;然而,免疫监视可能因代谢重编程而受到抑制,导致炎症-癌症等疾病的发展,并引发耐药性,这成为临床治疗中的一大挑战<sup>[89]</sup>。尽管部分药物在临床前

研究中表现出良好的效果,但仍缺乏临床一线数据支持,需进一步验证其在患者中的疗效。因此,未来需要更多针对性的研究,以揭示蛋白质乳酸化修饰的内在分子机制,并开发针对乳酸化修饰过程的新型治疗靶点。

## 4 总结与展望

目前,关于乳酸化修饰在肿瘤炎症转化、代谢重编程和免疫微环境重塑中的病理机制研究已取得显著进展。乳酸作为能量底物、信号分子、调节因子介导乳酸化修饰,参与血管生成、免疫抑制、治疗耐药等重要过程。乳酸化修饰与肿瘤发生中的炎症转化和肿瘤治疗密切相关,其修饰水平可作为疾病严重程度的潜在标志物。抑制蛋白质乳酸化修饰能有效延缓疾病进展。这些发现拓宽了乳酸的作用,为恶性肿瘤的诊断和治疗提供了新的思路和潜在靶点。随着相关研究的不断深入,乳酸化修饰在炎症进程中的分子机制及其治疗意义也将逐渐明晰。本文从分子基础和临床应用的角度,系统整合了乳酸化修饰在代谢、表观遗传和免疫调控中的交叉作用,并为肿瘤的炎症进程的发病机制提供了理论依据。

尽管乳酸化修饰与炎症转化进程关系的研究已取得重要进展,但其内在机制仍待进一步探讨。例如,乳酸在细胞内外转运的具体机制、乳酸化修饰如何介导免疫逃逸和药物耐药性,以及其与代谢重编程之间的相互作用,仍需进一步探索;此外,乳酸化修饰相关基因家族的研究尚不充分,目前的研究多集中于乳酸对炎症转化及肿瘤细胞的影响,其确切作用机制尚未完全阐明,针对乳酸化修饰的生物探针技术和蛋白质组学技术增加了寻找乳酸化位点的灵敏性和特异性<sup>[90-92]</sup>。未来的研究应着重于深入解析乳酸化修饰与炎症转化的病理生理机制,以期对相关疾病的治疗和预防提供新的策略。在此基础上,利用多组学方法全面绘制炎症性疾病中乳酸化修饰图谱,开发新型蛋白质修饰检测方法,探索不同修饰类型之间的相互作用及机制,并研发针对蛋白质翻译后修饰异常调控的药物,将有望为临床实践带来新的突破。通过进一步研究,乳酸化修饰的相关成果有望为肿瘤的精准确治提供重要支持。

## 参考文献:

- [1] Ye CS, Chong W, Liu Y, et al. Suppression of tumorigenesis in LUAD by LRP1B through regulation of the IL-6-

- JAK-STAT3 pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13 (7): 2886-2905.
- [2] Guo Q, Jin YZ, Chen XY, et al. NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9
- [3] Hu Y, He ZL, Li ZJ, et al. Lactylation: the novel histone modification influence on gene expression, protein function, and disease[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 72. doi: 10.1186/s13148-024-01682-2
- [4] 袁鑫, 史宏硕, 樊炜静, 等. 组蛋白乳酸化调控巨噬细胞功能促进炎症微环境修复的研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(15): 1180-1186.  
YUAN Xin, SHI Hongshuo, FAN Weijing, et al. Research progress in the regulation of macrophage function and promotion of inflammation microenvironment repaired by histone lactylation [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2024, 30(15): 1180-1186.
- [5] Qu JX, Li PZ, Sun ZH. Histone lactylation regulates cancer progression by reshaping the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1284344. doi: 10.3389/fimmu.2023.1284344
- [6] Nengroo MA, Verma A, Datta D. Cytokine chemokine network in tumor microenvironment: Impact on CSC properties and therapeutic applications [J]. *Cytokine*, 2022, 156: 155916. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155916
- [7] Zhou C, Li WX, Liang ZX, et al. Mutant KRAS-activated circATXN7 fosters tumor immunoescape by sensitizing tumor-specific T cells to activation-induced cell death[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 499. doi: 10.1038/s41467-024-44779-1
- [8] Jacobberger-Foissac C, Cousineau I, Bareche Y, et al. CD73 inhibits cGAS-STING and cooperates with CD39 to promote pancreatic cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(1): 56-71.
- [9] Fan HQ, Yang F, Xiao ZH, et al. Lactylation: novel epigenetic regulatory and therapeutic opportunities[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(4): 330-338.
- [10] Lv X, Lv Y, Dai X. Lactate, histone lactylation and cancer hallmarks[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2023, 25: e7. doi: 10.1017/erm.2022.42
- [11] Hou XC, Ouyang JW, Tang L, et al. KCNK1 promotes proliferation and metastasis of breast cancer cells by activating lactate dehydrogenase A (LDHA) and up-regulating H3K18 lactylation[J]. *PLoS Biol*, 2024, 22(6): e3002666. doi: 10.1371/journal.pbio.3002666
- [12] Chen JJ, Zhu YF, Wu CT, et al. Engineering lactate-modulating nanomedicines for cancer therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2023, 52(3): 973-1000.
- [13] Cheng Q, Shi XL, Li QL, et al. Current advances on nanomaterials interfering with lactate metabolism for tumor therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(3): e2305662. doi: 10.1002/advs.202305662
- [14] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(1): 133-146.
- [15] Mao YZ, Zhang JJ, Zhou Q, et al. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation[J]. *Cell Res*, 2024, 34(1): 13-30.
- [16] Zhao YH, Zhang MT, Huang XW, et al. Lactate modulates zygotic genome activation through H3K18 lactylation rather than H3K27 acetylation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 298. doi: 10.1007/s00018-024-05349-2
- [17] Liu RL, Ren XL, Park YE, et al. Nuclear GTPSCS functions as a lactyl-CoA synthetase to promote histone lactylation and gliomagenesis[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(2): 377-394.
- [18] 匡贤栋, 蔡馨, 汤冬玲, 等. 组蛋白乳酸化与疾病关系研究进展 [J]. *检验医学*, 2024, 39(7): 704-708.  
KUANG Xiandong, CAI Xin, TANG Dongling, et al. Research progress on relationship between histone lactation and disease [J]. *Laboratory Medicine*, 2024, 39(7): 704-708.
- [19] 冯丹, 李佳, 闫雨帆, 等. 乳酸化及 2-羟基异丁酰化修饰在肿瘤中的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2024, 30(9): 780-785.  
FENG Dan, LI Jia, YAN Yufan, et al. Research Progress on Lactylation and 2-Hydroxyisobutyrylation in Tumor [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2024, 30(9): 780-785.
- [20] Wang HM, Wu X, Yu S, et al. Lactate promotes the epithelial-mesenchymal transition of liver cancer cells *via* TWIST1 lactylation[J]. *Exp Cell Res*, 2025, 447(1): 114474. doi: 10.1016/j.yexcr.2025.114474
- [21] Sun P, Ma LN, Lu ZM. Lactylation: Linking the Warburg effect to DNA damage repair [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(8): 1637-1639.
- [22] Lu Y, Li XY, Zhao K, et al. Global landscape of 2-hydroxyisobutyrylation in human pancreatic cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1001807. doi: 10.3389/fonc.2022.1001807
- [23] Song F, Hou C, Huang YZ, et al. Lactylome analyses suggest systematic lysine-lactylated substrates in oral squamous cell carcinoma under normoxia and hypoxia [J]. *Cell Signal*, 2024, 120: 111228. doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111228
- [24] Zhou JM, Xu WQ, Wu YB, et al. GPR37 promotes colorectal cancer liver metastases by enhancing the glycolysis and histone lactylation *via* Hippo pathway [J]. *Oncogene*, 2023, 42(45): 3319-3330.

- [25] Ghimire K, Awasthi BP, Yadav K, et al. Prostate cancer-selective anticancer action of an oxindole derivative *via* HO-1-mediated disruption of metabolic reprogramming [J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 408: 111393. doi: 10.1016/j.cbi.2025.111393
- [26] Ma J, To SKY, Fung KSW, et al. P-cadherin mechanotransduces tumor-mesothelium metabolic coupling to promote ovarian cancer metastasis [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(1): 115096. doi: 10.1016/j.celrep.2024.115096
- [27] Behera MM, Purkait S, Ghosh A, et al. The monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4 are highly expressed in glioblastoma and crucially implicated in the pathobiology [J]. *Neuropathology*, 2025. doi: 10.1111/neup.70006
- [28] Xie B, Lin JT, Chen XW, et al. CircXRN2 suppresses tumor progression driven by histone lactylation through activating the Hippo pathway in human bladder cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 151. doi: 10.1186/s12943-023-01856-1
- [29] Zhou Y, Yang L, Liu XY, et al. Lactylation may be a novel posttranslational modification in inflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 926802. doi: 10.3389/fphar.2022.926802
- [30] Xu BJ, Liu Y, Li N, et al. Lactate and lactylation in macrophage metabolic reprogramming: current progress and outstanding issues [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1395786. doi: 10.3389/fimmu.2024.1395786
- [31] Wei YY, Lan BD, Zheng T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 929. doi: 10.1038/s41467-023-36614-w
- [32] Shu M, Lu DC, Zhu ZY, et al. Insight into the roles of lactylation in macrophages: functions and clinical implications [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2025, 139(2): 151-169.
- [33] Pająk B, Zieliński R, Priebe W. The impact of glycolysis and its inhibitors on the immune response to inflammation and autoimmunity [J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1298. doi: 10.3390/molecules29061298
- [34] 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
- [35] Brescia C, Audia S, Pugliano A, et al. Metabolic drives affecting Th17/Treg gene expression changes and differentiation: impact on immune-microenvironment regulation [J]. *APMIS*, 2024, 132(12): 1026-1045.
- [36] Akhter N, Wilson A, Arefanian H, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes the expression of TNF- $\alpha$  in THP-1 cells by mechanisms involving ROS/CHOP/HIF-1 $\alpha$  and MAPK/NF- $\kappa$ B pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15186. doi: 10.3390/ijms242015186
- [37] Demkow U. Molecular mechanisms of neutrophil extracellular trap (NETs) degradation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4896. doi: 10.3390/ijms24054896
- [38] Sim HB, Sang Son J, Gupta SK, et al. Development of Hsp90 inhibitor to regulate cytokine storms in excessive delayed- and acute inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112470. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112470
- [39] Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2019-2033.
- [40] Tie YZ, Huang YL, Chen RR, et al. Current insights on the roles of gut microbiota in inflammatory bowel disease-associated extra-intestinal manifestations: pathophysiology and therapeutic targets [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2265028. doi: 10.1080/19490976.2023.2265028
- [41] Sun LH, Zhang Y, Yang BY, et al. Lactylation of METTL16 promotes cuproptosis via m6A-modification on FDX1 mRNA in gastric cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 6523. doi: 10.1038/s41467-023-42025-8
- [42] Yang DW, Yin J, Shan LQ, et al. Identification of lysine-lactylated substrates in gastric cancer cells [J]. *iScience*, 2022, 25(7): 104630. doi: 10.1016/j.isci.2022.104630
- [43] Zhang YJ, Li J, Wang B, et al. LDH-a negatively regulates dMMR in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(8): 3050-3063.
- [44] Liu H, Lou J, Liu YL, et al. Intestinal epithelial cell autophagy deficiency suppresses inflammation-associated colon tumorigenesis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 35-46. doi: 10.1016/j.omtn.2022.02.012
- [45] 戴瑶, 戴海燕, 笄文信, 等. p53 蛋白乳酸化促进结肠癌细胞增殖和转移 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2023, 33(4): 303-309.
- DAI Yao, DAI Haiyan, DA Wenxin, et al. p53 lactylation promotes the proliferation and metastasis of colon cancer cells [J]. *Journal of Jiangsu University (Medicine Edition)*, 2023, 33(4): 303-309.
- [46] 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.
- [47] Chen BX, Deng YR, Hong YT, et al. Metabolic recording of NSUN2-mediated m5C modification promotes the progression of colorectal cancer via the NSUN2/YBX1/m5C-ENO1 positive feedback loop [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28): e2309840. doi: 10.1002/advs.202309840
- [48] Yuan XL, Wang Q, Zhao J, et al. The m6A methyltransferase METTL3 modifies Kcnk6 promoting on

- inflammation associated carcinogenesis is essential for colon homeostasis and defense system through histone lactylation dependent YTHDF2 binding [J]. *Int Rev Immunol*, 2025, 44(1): 1-16.
- [49] Yang Z, Su W, Zhang QL, et al. Lactylation of HDAC1 confers resistance to ferroptosis in colorectal cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(12): e2408845. doi: 10.1002/advs.202408845
- [50] Liu HP, Ge BX. Lactylation as a post-translational regulator of cGAS and immunity [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(23): 4483-4485.
- [51] Hao ZN, Tan XP, Zhang Q, et al. Lactate and lactylation: dual regulators of T-cell-mediated tumor immunity and immunotherapy[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(12): 1646. doi: 10.3390/biom14121646
- [52] 韩磊, 陆玉成, 韦志永, 等. 组蛋白乳酸化修饰在结直肠癌发展中作用的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(4): 735-741.
- HAN Lei, LU Yucheng, WEI Zhiyong, et al. Progress in role of histone lactylation in development of colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2024, 40(4): 735-741.
- [53] Tang M, Xu H, Huang HY, et al. Metabolism-based molecular subtyping endows effective ketogenic therapy in p53-mutant colon cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(29): e2201992. doi: 10.1002/advs.202201992
- [54] Zhu YY, Li X. Advances of Wnt signalling pathway in colorectal cancer [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 447. doi: 10.3390/cells12030447
- [55] Lopez Krol A, Nehring HP, Krause FF, et al. Lactate induces metabolic and epigenetic reprogramming of pro-inflammatory Th17 cells [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(12): e54685. doi: 10.15252/embr.202254685
- [56] Li WH, Zhou C, Yu L, et al. Tumor-derived lactate promotes resistance to bevacizumab treatment by facilitating autophagy enhancer protein RUBCNL expression through histone H3 lysine 18 lactylation (H3K18la) in colorectal cancer[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 114-130.
- [57] 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.
- [58] Wang ZH, Liu ZW, Lv MX, et al. Novel histone modifications and liver cancer: emerging frontiers in epigenetic regulation [J]. *Clin Epigenetics*, 2025, 17(1): 30. doi: 10.1186/s13148-025-01838-8
- [59] Liao JY, Chen ZY, Chang RZ, et al. CENPA functions as a transcriptional regulator to promote hepatocellular carcinoma progression via cooperating with YY1[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(16): 5218-5232.
- [60] 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
- [61] 关铭悦, 刘爽, 张雪. 蛋白质乳酸化修饰调控疾病发生的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(4): 742-747.
- GUAN Mingyue, LIU Shuang, ZHANG Xue. Advances in regulation of disease development by protein lactylation modifications [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2024, 40(4): 742-747.
- [62] Moreno-Yruela C, Bæk M, Monda F, et al. Chiral post-translational modification to lysine  $\epsilon$ -amino groups [J]. *Acc Chem Res*, 2022, 55(10): 1456-1466.
- [63] Moreno-Yruela C, Zhang D, Wei W, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine delactylases [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(3): eabi6696. doi: 10.1126/sciadv.abi6696
- [64] Cheng Z, Huang HC, Li MY, et al. Lactylation-related gene signature effectively predicts prognosis and treatment responsiveness in hepatocellular carcinoma [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(5): 644. doi: 10.3390/ph16050644
- [65] Wu XF. In-depth discovery of protein lactylation in hepatocellular carcinoma [J]. *Proteomics*, 2023, 23(9): e2300003. doi: 10.1002/pmic.202300003
- [66] Niu KF, Chen ZX, Li MG, et al. NSUN2 lactylation drives cancer cell resistance to ferroptosis through enhancing GCLC-dependent glutathione synthesis [J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103479. doi: 10.1016/j.redox.2024.103479
- [67] Huang JY, Xie HJ, Li J, et al. Histone lactylation drives liver cancer metastasis by facilitating NSF1-mediated ferroptosis resistance after microwave ablation [J]. *Redox Biol*, 2025, 81: 103553. doi: 10.1016/j.redox.2025.103553
- [68] Wang XM, Ying TX, Yuan JM, et al. BRAFV600E restructures cellular lactylation to promote anaplastic thyroid cancer proliferation [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(8): e220344. doi: 10.1530/ERC-22-0344
- [69] Li F, Zhang HH, Huang Y, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals the association between histone lactylation and cisplatin resistance in bladder cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 73: 101059. doi: 10.1016/j.drug.2024.101059
- [70] Hong H, Chen X, Wang HG, et al. Global profiling of protein lysine lactylation and potential target modified protein analysis in hepatocellular carcinoma [J]. *Proteomics*, 2023, 23(9): e2200432. doi: 10.1002/pmic.202200432
- [71] Pan LH, Feng F, Wu JQ, et al. Demethylzylalsteral 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
- [72] He YM, Ji ZZ, Gong YM, et al. Numb/Parkin-directed mitochondrial fitness governs cancer cell fate *via* metabolic regulation of histone lactylation [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(2): 112033. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112033
- [73] Jiang J, Huang DL, Jiang Y, et al. Lactate modulates cellular metabolism through histone lactylation-mediated gene expression in non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 647559. doi: 10.3389/fonc.2021.647559
- [74] Díaz-Gago S, Vicente-Gutiérrez J, Ruiz-Rodríguez JM, et al. Autophagy sustains mitochondrial respiration and determines resistance to BRAFV600E inhibition in thyroid carcinoma cells [J]. *Autophagy*, 2024, 20(6): 1383-1397.
- [75] Chaudagar K, Hieromnimon HM, Kelley A, et al. Suppression of tumor cell lactate-generating signaling pathways eradicates murine PTEN/p53-deficient aggressive-variant prostate cancer via macrophage phagocytosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(23): 4930-4940.
- [76] Luo YW, Yang ZH, Yu Y, et al. HIF1 $\alpha$  lactylation enhances KIAA1199 transcription to promote angiogenesis and vasculogenic mimicry in prostate cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222(B): 2225-2243.
- [77] Yang JF, Luo L, Zhao CY, et al. A positive feedback loop between inactive VHL-triggered histone lactylation and PDGFR $\beta$  signaling drives clear cell renal cell carcinoma progression [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3470-3483.
- [78] Li XM, Yang Y, Jiang FQ, et al. Histone lactylation inhibits RAR $\gamma$  expression in macrophages to promote colorectal tumorigenesis through activation of TRAF6-IL-6-STAT3 signaling [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(2): 113688. doi: 10.1016/j.celrep.2024.113688
- [79] Chaudagar K, Hieromnimon HM, Khurana R, et al. Reversal of lactate and PD-1-mediated macrophage immunosuppression controls growth of PTEN/p53-deficient prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(10): 1952-1968.
- [80] 张其程, 曹丽敏, 徐克. 乳酸化修饰在癌症中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2024, 27(6): 471-479. ZHANG Qicheng, CAO Limin, XU Ke. Role and Mechanism of Lactylation in Cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2024, 27(6): 471-479.
- [81] Zheng PD, Mao ZY, Luo M, et al. Comprehensive bioinformatics analysis of the solute carrier family and preliminary exploration of SLC25A29 in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 222. doi: 10.1186/s12935-023-03082-7
- [82] Yan F, Teng Y, Li XY, et al. Hypoxia promotes non-small cell lung cancer cell stemness, migration, and invasion *via* promoting glycolysis by lactylation of SOX9 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2304161. doi: 10.1080/15384047.2024.2304161
- [83] Chen J, Huang ZY, Chen Y, et al. Lactate and lactylation in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 38. doi: 10.1038/s41392-024-02082-x
- [84] Huang ZW, Zhang XN, Zhang L, et al. STAT5 promotes PD-L1 expression by facilitating histone lactylation to drive immunosuppression in acute myeloid leukemia [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 391. doi: 10.1038/s41392-023-01605-2
- [85] Sun T, Liu B, Li YY, et al. Oxamate enhances the efficacy of CAR-T therapy against glioblastoma *via* suppressing ectonucleotidases and CCR8 lactylation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 253. doi: 10.1186/s13046-023-02815-w
- [86] Wang WH, Fu FQ, Huang ZW, et al. Inhalable biomimetic protein Corona-mediated nanoreactor for self-amplified lung adenocarcinoma ferroptosis therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(5): 8370-8387.
- [87] Combs JE, Murray AB, Lomelino CL, et al. Disruption of the physical interaction between carbonic anhydrase IX and the monocarboxylate transporter 4 impacts lactate transport in breast cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 11994. doi: 10.3390/ijms252211994
- [88] Rong Y, Dong FY, Zhang GQ, et al. The crosstalk of lactate-Histone lactylation and tumor [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2023, 17(5): e2200102. doi: 10.1002/prca.202200102
- [89] Aria H, Rezaei M, Nazem S, et al. Purinergic receptors are a key bottleneck in tumor metabolic reprogramming: The prime suspect in cancer therapeutic resistance [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 947885. doi: 10.3389/fimmu.2022.947885
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.