

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.011

组蛋白乳酸化修饰在肿瘤中的研究进展

Research progress on histone lactylation modification in tumors

伍燕钦¹△, 李春震²综述; 于益芝²审阅(1. 上海理工大学 健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 海军军医大学基础医学院暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 组蛋白乳酸化作为一种新型的组蛋白翻译后修饰, 通过乳酸与组蛋白赖氨酸残基的共价结合, 紧密联系细胞代谢与基因表达调控。研究发现, 乳酸化修饰在肿瘤增殖、免疫逃逸、微环境重塑及治疗耐药中发挥关键作用。组蛋白乳酸化修饰通过调控关键基因和细胞信号通路的表达, 促进肿瘤细胞的增殖和迁移; 通过影响免疫逃逸相关基因和免疫检查点分子的表达、重塑肿瘤微环境(TME)抑制免疫细胞功能, 帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的监视, 进一步促进肿瘤的生长和进展; 通过调节代谢重编程和信号通路, 增强肿瘤细胞对治疗的耐药性。因此, 基于乳酸化修饰的分子机制、肿瘤生物学功能及其在生物治疗中的应用潜力, 靶向组蛋白乳酸化修饰的肿瘤诊断与治疗新策略的重要性不言而喻。

[关键词] 组蛋白; 乳酸化修饰; 肿瘤; 表观遗传; 肿瘤微环境

[中图分类号] Q512⁺.7; R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 10-1078-06

组蛋白修饰是表观遗传调控的核心机制之一, 通过共价修饰组蛋白特定氨基酸残基(如甲基化、乙酰化、磷酸化等), 动态调节染色质结构及基因转录活性, 进而影响细胞分化、增殖和应激响应。近年来, 随着代谢与表观遗传交叉研究的深入, 一类新型组蛋白修饰——组蛋白乳酸化修饰得以鉴定发现, 这一发现突破了传统代谢物仅作为能量底物或信号分子的认知, 揭示了乳酸直接参与表观遗传调控的独特功能^[1-2]。组蛋白乳酸化修饰的独特之处体现在其代谢来源与表观调控的双重属性: 一方面, 乳酸作为糖酵解的主要产物, 其浓度与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的 Warburg 效应密切相关; 另一方面, 乳酸化通过改变染色质可及性, 直接调控免疫相关基因及促癌信号通路的表达, 参与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移以及耐药等多个关键环节^[1-3]。本文对组蛋白乳酸化修饰调控肿瘤进展的机制、作用、意义等进行了总结, 以期对肿瘤的诊断、治疗和预后评估提供新的思路和策略。

1 组蛋白乳酸化修饰的分子机制

1.1 组蛋白乳酸化修饰的化学本质与代谢基础

生理条件下, 乳酸通过糖酵解生成并在乳酸脱氢酶的催化下与丙酮酸动态平衡, 为机体提供短期供能支持。肿瘤生物学中 Warburg 效应描述了即使在氧气充足的情况下, 肿瘤细胞也倾向于通过糖酵解产生乳酸而非完全氧化葡萄糖, 导致细胞内外乳酸浓度升高。因此, 在肿瘤细胞中乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 的过度表达促进丙酮酸向乳酸转化, 乳酸首先通过转化为乳酰辅酶 A

(lactyl-coenzyme A, lactyl-CoA), 而 lactyl-CoA 是组蛋白乳酸化修饰的直接供体, 在乳酰基转移酶的催化下将乳酸基团共价结合到组蛋白赖氨酸残基上形成组蛋白乳酸化修饰。通过共价键的作用, 对组蛋白与 DNA 的相互作用强度产生不同的影响, 从而实现对基因表达的精确调控, 最终广泛影响下游的特定细胞生物学功能(图 1)。组蛋白乳酸化修饰的建立依赖于糖酵解过程中乳酸的积累, 其水平受缺氧、炎症及 TME 等高乳酸状态的动态调控, 主要包括两种立体异构形式: K_{L-La} (L-乳酸基赖氨酸) 和 K_{D-La} (D-乳酸基赖氨酸)。目前, 在组蛋白中 K_{D-La} 的存在还未得到证实, K_{L-La} 是肿瘤中最主要的修饰形式^[3-7]。

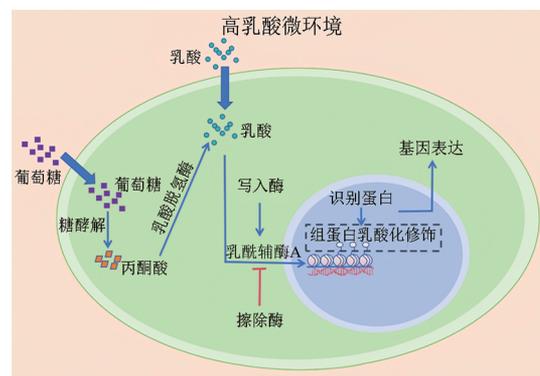


图 1 组蛋白乳酸化修饰的调控机制

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82472826)

[作者简介] 伍燕钦(1998—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫相关研究; 李春震(1998—), 男, 博士生, 主要从事肿瘤免疫相关研究。△共同第一作者

[通信作者] 于益芝(扫码获取作者联系方式)



1.2 组蛋白乳酸化修饰的酶调控系统

组蛋白修饰的酶调控系统是表观遗传调控的核心机制之一, 这些修饰的调控机制对于维持染色质状态和适应性调节基因表达模式至关重要。与传统的表观遗传修饰一样, 组蛋白乳酸化修饰的动态平衡依赖于“写入酶(writer)”、“擦除酶(eraser)”和“识

别蛋白(reader)”的协同作用(表1)^[1, 4, 8-15]。研究^[10]发现, 丙氨酰-tRNA合成酶1(alanyl-TRNA synthetase 1, AARS1)和AARS2无需lactyl-CoA的参与, 通过直接催化乳酸基团的转移, 将乳酸共价加成到蛋白上, 该研究扩展了乳酸化修饰的机制, 为理解乳酸在细胞代谢和信号转导中的作用提供了新的视角。

表1 组蛋白乳酸化修饰的酶调控系统

类别	酶的名称	结构特征	功能描述	参考文献
写入酶	TIP60	MYST家族组蛋白乙酰转移酶	催化NBS1 K388的乳酸化, 同时可能催化组蛋白的乳酸化修饰	[1]
	p300/CBP	乙酰转移酶, 具有催化乳酸化的能力	催化组蛋白赖氨酸残基的乳酸化, 促进基因转录和细胞代谢调控	[4]
	KAT8	乙酰转移酶, 催化乳酸化修饰	催化组蛋白赖氨酸残基的乳酸化, 促进基因转录和细胞代谢调控	[8]
	KAT2A	乙酰转移酶, 与ACSS2结合形成复合物	与ACSS2结合, 形成乳酸转移酶复合物, 促进组蛋白乳酸化	[9]
	AARS1/2	AARS, 具有乳酸转移酶活性	感应L-乳酸, 调节cGAS活性, 作为全局赖氨酸乳酸转移酶	[10]
	YiaC	乙酰转移酶, 催化乳酸化修饰	在大肠杆菌中催化组蛋白赖氨酸残基的乳酸化	[11]
擦除酶	HDAC1~3	去乙酰化酶, 具有去除乳酸化修饰的能力	去除组蛋白赖氨酸残基上的乳酸基团, 调控基因表达和细胞代谢	[12]
	SIRT1~3	沉默信息调节因子, 具有去乳酸化酶活性	去除组蛋白赖氨酸残基上的乳酸基团, 调控基因表达和细胞代谢	[12]
	CobB	乙酰转移酶, 具有去除乳酸化修饰的能力	在大肠杆菌中去除组蛋白赖氨酸残基上的乳酸基团	[11]
识别蛋白	Brg1	溴结构域蛋白, 识别乳酸化修饰	识别组蛋白H3K18的乳酸化修饰, 调控基因转录和细胞重编程	[13]
	DPF2	染色质结合蛋白, 识别乳酸化修饰	识别组蛋白H3K18的乳酸化修饰, 驱动基因转录和肿瘤发生	[14]
	TRIM33	溴结构域蛋白, 识别乳酸化修饰	识别组蛋白H3K18的乳酸化修饰, 调控基因转录和细胞功能	[15]

ACSS2: 酰基辅酶A合成酶短链家族成员2(acyl-CoA synthetase short-chain family member 2); cGAS: 环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶(cyclic GMP-AMP synthase)。

2 组蛋白乳酸化修饰在肿瘤中的生物学功能

肿瘤的发生发展是一个交织着多因素、历经多步骤的复杂进程, 涉及众多分子层面的精细调控。组蛋白乳酸化修饰深度参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、免疫逃逸等关键生物学过程, 影响着肿瘤的演进态势。

2.1 促进肿瘤细胞增殖与侵袭

在多种肿瘤类型中, 组蛋白乳酸化修饰通过表观遗传重编程与代谢-信号网络的协同作用推动肿瘤的进展和恶化。这种修饰不仅调控关键基因的表达, 还影响细胞信号通路的活性, 成为驱动肿瘤细胞恶性增殖与侵袭的核心机制。

2.1.1 调控肿瘤基因表达机制

肿瘤发展进程中, 组蛋白乳酸化修饰主要通过“激活癌基因转录”与“抑制抑癌基因”来促进肿瘤进展。以食管癌为例, 缺氧状态下食管癌细胞泛赖氨酸乳酸化水平上升, 细胞外酸化加速, 葡萄糖消耗及乳酸生成增多, NANOG和SOX2等促癌基因表达被激活。这是因为缺氧诱导抑癌基因Axin1蛋白K147位点乳酸化, 引发Axin1泛素化且稳定性降低, 致使其对Wnt信号通路的负调控失效进而激活Wnt信号通路, 促进上述癌基因转录, 最终导致肿瘤细胞干性增强。在间变性甲状腺癌中, BRAFV600E致癌基因促使细胞糖酵解增强, 细胞间乳酸利用率上升, 重塑组蛋白乳酸化景观。随之乳酸与p300协作, 驱动组蛋白H4K12乳酸化, 上调细胞周期蛋白D1等癌基因

表达而加快细胞周期,同时间接抑制p53等抑癌基因,助力肿瘤细胞快速增殖。此外,在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,乳酸提升H3K9和H3K56的乳酸化水平,调控内皮细胞特异性分子1(endothelial cell specific molecule-1, ESM1)基因转录表达。ESM1高表达发挥致癌作用,影响肝癌细胞增殖、迁移、侵袭及上皮间质转化过程,促进肿瘤生长与转移^[16-18]。

2.1.2 调控细胞信号通路机制

组蛋白乳酸化修饰也可通过调节细胞信号通路促进肿瘤细胞增殖与侵袭,以HCC和透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)为例可清晰呈现。在HCC中,PYCR1表达显著增加与患者不良预后相关,而PYCR1促进HCC细胞糖酵解,使细胞内乳酸水平升高,引发IRS1启动子区H3K18乳酸化富集,进而激活下游PI3K/AKT/mTOR和MAPK/ERK信号通路,促进HCC细胞增殖与转移。在ccRCC中,PDGFR β 是组蛋白乳酸化关键调控基因。其信号转导经PI3K/AKT和Ras/MAPK信号通路,促进肿瘤细胞增殖、扩散与血管生成。与此同时,失活VHL基因激活PDGFR β 转录且与组蛋白乳酸化水平呈正相关,PDGFR β 激活后又导致糖酵解增强、乳酸积累,刺激组蛋白乳酸化水平上升,形成正反馈循环,最终促进ccRCC进一步恶化^[19-23]。

2.2 在肿瘤免疫逃逸中的作用

在TME中,肿瘤细胞因代谢重编程及缺氧等因素产生大量乳酸,乳酸的积累创造了一个酸性微环境能够抑制免疫细胞的功能,且组蛋白乳酸化可同时影响免疫细胞和肿瘤细胞的功能,进一步加强乳酸介导的免疫逃逸效应。这种协同作用使得肿瘤细胞能够在复杂的TME中更有效地逃避免疫监视和攻击^[16]。

2.2.1 肿瘤细胞中组蛋白乳酸化修饰的存在与功能

组蛋白乳酸化修饰水平在肿瘤细胞中升高时,通过转录表达免疫逃逸相关基因、重塑TME抑制免疫细胞功能和上调免疫检查点分子表达等环节发挥肿瘤免疫逃逸的促进作用。在脑胶质母细胞瘤中,组蛋白乳酸化调控多个与免疫逃逸相关基因的转录表达,包括IL-6、ARG1和CD47,这些基因的表达增加有助于肿瘤细胞的免疫逃逸;并且脑胶质母细胞瘤的细胞层次以胶质瘤干细胞为主,而胶质瘤干细胞中的组蛋白乳酸化通过促进M2极化,抑制小胶质细胞和巨噬细胞的肿瘤吞噬作用,最终促进肿瘤生长和免疫逃逸^[24]。类似地,在头颈部鳞状细胞癌中,乳酸积累促进H3K9乳酸化调控IL-11基因的转录表达从而导致CD8⁺T细胞的功能耗竭,形成免疫抑制

微环境^[25]。在急性髓系白血病中,STAT5通过增强糖酵解活性显著提高细胞内乳酸水平,进而促进E3结合蛋白的核转位,最终诱导PD-L1启动子区域的H4K5乳酸化,驱动免疫检查点分子表达从而抑制CD8⁺T细胞的激活,促进肿瘤免疫逃逸^[26]。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的研究^[27]中发现,H3K18乳酸化直接激活核孔膜蛋白121(POM121)的转录,从而增强Myc核转运并直接与CD274启动子结合以诱导PD-L1表达,最终促进NSCLC细胞的免疫逃逸。

2.2.2 肿瘤相关巨噬细胞中组蛋白乳酸化修饰的作用

TME中的高乳酸水平,创造了一个影响附近巨噬细胞的酸性环境,肿瘤相关巨噬细胞吸收这些肿瘤来源的乳酸诱导组蛋白乳酸化修饰,促进肿瘤相关巨噬细胞向肿瘤前M2表型极化,进一步调控下游基因,最终释放促炎细胞因子TNF- α 、NF- κ B和IL-6,通过NF- κ B和STAT3信号通路,诱导肿瘤细胞中PD-L1的表达,导致肿瘤细胞逃避细胞毒性T淋巴细胞的杀伤作用,构建出一个促进肿瘤进展的免疫微环境。这种乳酸介导的细胞间转运不仅反映了肿瘤细胞和免疫细胞之间的代谢相互作用,而且促进TME的免疫抑制特性。不过其下游调控的分子机制还未有研究阐明,仍有待进一步的研究^[16,28]。

2.2.3 细胞毒性T淋巴细胞中组蛋白乳酸化修饰的影响

CD8⁺T细胞在针对病原体和肿瘤的免疫反应中发挥着关键作用,而细胞的激活和功能分化与乳酸产生的代谢途径存在密切关联。TME中抗原的持续刺激导致CD8⁺T细胞浸润肿瘤分化为终末耗竭T细胞(exhausted T cell, Tex细胞),Tex细胞特异性高表达单羧酸转运蛋白11(monocarboxylate transporter 11, MCT11)介导乳酸的摄取。乳酸通过MCT11进入Tex细胞后,会影响T细胞的代谢状态和效应功能,包括细胞因子(如IL-2和TNF)的分泌,进一步抑制T细胞的抗肿瘤活性,从而进一步削弱抗肿瘤免疫导致免疫逃逸^[29]。另有研究^[30]发现,抑制组蛋白脱乳酸酶后导致H3K18和H3K9乳酸化在CD8⁺T细胞中富集,而H3K18和H3K9乳酸化作为关键基因转录的启动子,促进CD8⁺T细胞的激活和细胞介导的细胞毒性功能,该发现描述了组蛋白乳酸化水平的升高在调节CD8⁺T细胞介导的体内抗肿瘤免疫中发挥了正向作用。

2.3 增强肿瘤治疗耐药性

治疗耐药性是肿瘤复发和转移的关键因素,其与组蛋白乳酸化之间存在紧密联系。在肿瘤细胞内的乳酸积累升高组蛋白乳酸化水平,进而影响特定

基因的表达致使肿瘤细胞降低对治疗手段的敏感性。

2.3.1 化疗耐药

组蛋白乳酸化修饰通过表观遗传调控关键基因表达,在多种肿瘤化疗耐药中发挥核心作用。现有研究仍处于机制探索的阶段,揭示相关机制在不同类型的肿瘤中表现出一定的共性和差异性,未形成进一步的干预对策,仅为开发新的抗癌疗法提供了潜在的靶点。

膀胱癌患者对含铂化疗(尤其是顺铂)的耐药性常与组蛋白H3K18乳酸化有关,该修饰通过富集于靶基因启动子区域并激活其转录,成为驱动耐药的关键机制。组蛋白H3K18乳酸化驱动关键转录因子YBX1和YY1的活性,从而促进YY1和YBX1的表达,再通过YBX1和YY1调控下游基因HNRNPU的表达,增强肿瘤细胞的DNA损伤修复、减少细胞死亡、增加药物外排,最终促进膀胱癌患者的顺铂耐药^[18,31]。

在胶质母细胞瘤治疗中,替莫唑胺(temozolomide, TMZ)耐药性是一个主要难题。研究^[32]表明,组蛋白乳酸化作用在肿瘤复发组织和TMZ耐药细胞中显著增加,特别是在组蛋白H3K9位点。组蛋白H3K9乳酸化在LUC7L2基因启动子区域显著富集,进而激活LUC7L2的转录和表达。LUC7L2通过介导MLH1基因内含子7的保留,降低MLH1蛋白的表达,抑制错配修复机制,最终导致胶质瘤对TMZ的耐药性。这些机制揭示了组蛋白乳酸化在肿瘤放疗耐药中的作用,为开发新的抗肿瘤疗法提供了潜在的靶点。

2.3.2 放疗耐药

组蛋白乳酸化作用于胶质瘤细胞抵抗放射治疗中发挥着重要作用,核糖苷酸鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)特异性琥珀酰辅酶A合成酶(GTP-specific succinyl-CoA synthetase, GTPSCS)与p300相互作用,形成组蛋白乳酸转移酶复合体,这一相互作用促进了H3K18乳酸化和GDF15基因的表达,而GDF15的高表达与放疗抗性密切相关,通过激活下游的抗凋亡信号通路(如PI3K/AKT/mTOR通路),抑制细胞凋亡,促进胶质瘤细胞对放射线的抵抗性耐药^[3]。

3 组蛋白乳酸化修饰在肿瘤生物诊断和治疗中的应用潜力

3.1 作为诊断与预后标志物

在许多肿瘤细胞中乳酸浓度与组蛋白乳酸化修饰水平呈正相关。肿瘤中组蛋白修饰位点的异常以及组蛋白修饰酶活性的变化,这些异常修饰和表达

水平的变化为肿瘤的精确筛选、检测、诊断和预后评估提供了潜在的生物标志物。例如在对胃癌AGS细胞内的乳酸化蛋白质的分析中,共识别出1 014种蛋白质上的2 375个乳酸化位点。同时,与非癌组织相比,胃癌组织中的乳酸化水平更高,且高水平的乳酸化与较差的预后相关联,为未来赖氨酸乳酸化相关的研究提供了宝贵的数据基础^[33]。越来越多的研究^[7,27,34-35]支持组蛋白乳酸化修饰在肿瘤的诊断与预后评估方面展现出的重要潜力,单一位点乳酸化或总体泛乳酸化度谱的升高与患者预后不良呈正相关,如眼部黑色素瘤、NSCLC、结直肠癌、胰腺导管腺癌等类型,在此基础上开发组蛋白乳酸化修饰相关基因风险模型可预测患者的诊断与预后情况。

3.2 靶向组蛋白乳酸化修饰的肿瘤治疗策略

在肿瘤治疗的前沿领域,靶向组蛋白乳酸化修饰正逐渐崭露头角。这一策略的核心在于深入理解并精准干预肿瘤细胞的代谢与表观遗传调控网络。基于组蛋白乳酸化修饰的机制,研究的重点应聚焦于乳酸的生成、lactyl-CoA的合成及最终的乳酸化修饰过程。这些环节不仅是肿瘤细胞代谢重编程的关键节点,也是调控基因表达和细胞功能的重要机制。

首先,从乳酸生成的角度出发,一是调控乳酸生成的代谢途径,即糖酵解;二是调控细胞内外乳酸转运水平。因此,靶向糖酵解途径中的乳酸生成关键酶LDHA和转运过程中的关键转运蛋白乳酸转运蛋白(MCT1~MCT4)是现有的有效有前景的靶向治疗策略。一些药物或者特定化合物可作为LDHA抑制剂发挥作用,如草甲酸酯、胍酸、LDHA的选择性抑制剂FX11、邻苯二甲酰亚胺、二苯并咪喃衍生物和1-(苯硒)-4-(三氟甲基)苯和特异性靶向LDHA的siRNA等。许多MCT抑制剂(如 α -cyano-4-羟基肉桂胺、洛尼达明、辛伐他汀、槲皮素和根皮素)也已显示出治疗各种肿瘤类型的潜力,包括乳腺癌、结肠直肠癌、宫颈癌和前列腺癌等,目前也有关于MCT1靶向药物AZD3956的临床试验(NCT01791595)正在进行中^[18,36]。

其次,ACSS2和GTPSCS是目前发现的两种关键的lactyl-CoA合成酶,它们在肿瘤细胞中通过促进组蛋白乳酸化,调控肿瘤相关基因的表达,从而促进肿瘤的进展。因此,针对lactyl-CoA合成酶的抑制策略可成为一种行之有效的关键驱动力。例如,设计ACSS2-KAT2A相互作用阻断肽,能够有效抑制ACSS2和KAT2A的相互作用,减少组蛋白乳酸化,抑制肿瘤细胞增殖和免疫逃逸。类似地,通过突变GTPSCS的核定位信号或其关键乙酰化位点K73,可以显著减少组蛋白乳酸化,抑制胶质瘤细胞增殖和

肿瘤形成。未来随着对 lactyl-CoA 合成酶在肿瘤中作用机制的深入理解,开发特异性更强、副作用更小的抑制剂将成为可能^[3,9]。

最后,鉴于组蛋白乳酸化修饰发生过程中的酶调控系统和反应位点两个关键因素,笔者又可以将关注点落在“writer”、“eraser”、“reader”蛋白和组蛋白乳酸化泛修饰位点,以及单一修饰位点上。针对酶调控系统开发作为靶点来调控修饰催化水平,又或者靶向特定的组蛋白位点修饰,如在 HCC 研究模型中使用去甲基硅酸盐(一种从雷公藤中分离出来的三萜类化合物),抑制 H3K9 和 H3K56 两个组蛋白乳酸化修饰位点,开辟了针对 HCC 中组蛋白乳酸化特定修饰的新的药物靶点途径^[37-38]。

尽管越来越多的证据表明,组蛋白乳酸化是阻断肿瘤进展、逆转化疗耐药的潜在治疗靶点,深入阐明乳酸化在肿瘤发生中的关键作用及其新机制,为肿瘤治疗提供新的靶点,仍然是至关重要的。

4 结 语

目前,对组蛋白乳酸化的研究尚处于起步阶段,其调控肿瘤细胞增殖、侵袭、免疫逃逸和治疗抗性中的重要关联为肿瘤的早期诊断和预后评估提供了潜在的生物标志物,并为肿瘤学研究提供新的视角。当前研究的局限性体现在机制解析不足、临床转化瓶颈和技术挑战。现有研究多基于细胞和动物模型,缺乏大规模临床队列验证,组蛋白乳酸化修饰的位点特异性调控机制尚不明确,仍需深入探索。在应用上,乳酸化修饰的检测方法(如抗体特异性、质谱灵敏度)还存在局限性,针对乳酸化修饰的特异性抑制剂也仍处于早期开发阶段,安全性和有效性也尚未明确。未来的研究需进一步解析组蛋白乳酸化修饰的时空动态特征,深入探究组蛋白乳酸化修饰的调控机制,明确其在不同肿瘤中的作用,加速靶向乳酸化抗肿瘤新药的研发及其临床转化。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG D, TANG Z Y, 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.
- [2] DE LEO A, UGOLINI A, YU X Q, *et al.* Glucose-driven histone lactylation promotes the immunosuppressive activity of monocyte-derived macrophages in glioblastoma[J]. *Immunity*, 2024, 57(5): 1105-1123. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.04.006.
- [3] LIU R L, REN X L, PARK Y E, *et al.* Nuclear GTPSCS functions as a lactyl-CoA synthetase to promote histone lactylation and gliomagenesis[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(2): 377-394. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.11.005.
- [4] CHEN H X, LI Y, LI H F, *et al.* NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance[J]. *Nature*, 2024, 631(8021): 663-669. DOI: 10.1038/s41586-024-07620-9.
- [5] ZHANG D, GAO J J, ZHU Z J, *et al.* Lysine 1-lactylation is the dominant lactylation isomer induced by glycolysis[J]. *Nat Chem Biol*, 2025, 21(1): 91-99. DOI: 10.1038/s41589-024-01680-8.
- [6] LIU S, ZHANG X, WANG W, *et al.* Metabolic reprogramming and therapeutic resistance in primary and metastatic breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 261[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39574178/>. DOI: 10.1186/s12943-024-02165-x.
- [7] XIE B, ZHANG M, LI J, *et al.* KAT8-catalyzed lactylation promotes eEF1A2-mediated protein synthesis and colorectal carcinogenesis [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(8): e2314128121[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38359291/>. DOI: 10.1073/pnas.2314128121.
- [8] XU Y N, MA X H, NI W Y, *et al.* PKM2-driven lactate overproduction triggers endothelial-to-mesenchymal transition in ischemic flap *via* mediating TWIST1 lactylation[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(47): e2406184[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39474980/>. DOI: 10.1002/advs.202406184.
- [9] ZHU R X, YE X L, LU X T, *et al.* ACSS2 acts as a lactyl-CoA synthetase and couples KAT2A to function as a lactyltransferase for histone lactylation and tumor immune evasion[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(2): 361-376.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.10.015.
- [10] LI H Y, LIU C, LI R, *et al.* AARS1 and AARS2 sense L-lactate to regulate cGAS as global lysine lactyltransferases[J]. *Nature*, 2024, 634(8036): 1229-1237. DOI: 10.1038/s41586-024-07992-y.
- [11] DONG H Y, ZHANG J J, ZHANG H, *et al.* YiaC and CobB regulate lysine lactylation in *Escherichia coli*[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13: 6628[2025-03-03]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34399-y>. DOI: 10.1038/s41467-022-34399-y.
- [12] MORENO-YRUELA C, ZHANG D, WEI W, *et al.* Class I histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine delactylases[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(3): eabi6696[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044827/>. DOI: 10.1126/sciadv.abi6696.
- [13] HU X L, HUANG X W, YANG Y, *et al.* Dux activates metabolism-lactylation-MET network during early iPSC reprogramming with Brg1 as the histone lactylation reader[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(10): 5529-5548. DOI: 10.1093/nar/gkae183.
- [14] ZHAI G J, NIU Z P, JIANG Z X, *et al.* DPF2 reads histone lactylation to drive transcription and tumorigenesis[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(50): e2421496121[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39636855/>. DOI: 10.1073/pnas.2421496121.
- [15] NUÑEZ R, SIDLOWSKI P F W, STEEN E A, *et al.* The TRIM33 bromodomain recognizes histone lysine lactylation[J]. *ACS Chem Biol*, 2024, 19(12): 2418-2428. DOI: 10.1021/acscchembio.4c00248.
- [16] BAO C C, MA Q, YING X H, *et al.* Histone lactylation in macrophage biology and disease: from plasticity regulation to therapeutic implications[J/OL]. *EBioMedicine*, 2025, 111: 105502 [2025-03-03]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105502>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105502.
- [17] LI Q, LIN G H, ZHANG K H, *et al.* Hypoxia exposure induces lactylation of Axin1 protein to promote glycolysis of esophageal carcinoma cells[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116415 [2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38972426/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116415.

- [18] ZHU Y, LIU W, LUO Z, *et al.* New insights into the roles of lactylation in cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1412672[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39502530/>. DOI: 10.3389/fphar.2024.1412672.
- [19] WANG H Y, XU M, ZHANG T, *et al.* PYCR1 promotes liver cancer cell growth and metastasis by regulating IRS1 expression through lactylation modification[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(10): e70045[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39422696/>. DOI: 10.1002/ctm2.70045.
- [20] ZHAO P, QIAO C Z, WANG J W, *et al.* Histone lactylation facilitates hepatocellular carcinoma progression by upregulating endothelial cell-specific molecule 1 expression[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(11): 2078-2089. DOI: 10.1002/mc.23794.
- [21] DUAN X H, XING Z Y, QIAO L, *et al.* The role of histone post-translational modifications in cancer and cancer immunity: functions, mechanisms and therapeutic implications[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1495221[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39620228/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1495221.
- [22] YANG J F, LUO L, ZHAO C Y, *et al.* A positive feedback loop between inactive VHL-triggered histone lactylation and PDGFR β signaling drives clear cell renal cell carcinoma progression[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3470-3483. DOI: 10.7150/ijbs.73398.
- [23] ZOU X, TANG X Y, QU Z Y, *et al.* Targeting the PDGF/PDGFR signaling pathway for cancer therapy: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 202: 539-557. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.113.
- [24] WANG S, HUANG T, WU Q, *et al.* Lactate reprograms glioblastoma immunity through CBX3-regulated histone lactylation[J/OL]. *J Clin Invest*, 2024, 134(22): e176851[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39545414/>. DOI: 10.1172/jci176851.
- [25] WANG R J, LI C W, CHENG Z Y, *et al.* H3K9 lactylation in malignant cells facilitates CD8⁺ T cell dysfunction and poor immunotherapy response[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(9): 114686 [2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39216002/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114686.
- [26] HUANG Z W, ZHANG X N, 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[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37777506/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01605-2.
- [27] ZHANG C, ZHOU L, ZHANG M, *et al.* H3K18 lactylation potentiates immune escape of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(21): 3589-3601. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-3513.
- [28] KZHYSHKOWSKA J, SHEN J X, LARIONOVA I. Targeting of TAMs: can we be more clever than cancer cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(12): 1376-1409. DOI: 10.1038/s41423-024-01232-z.
- [29] PERALTA R M, XIE B X, 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.
- [30] RAYCHAUDHURI D, SINGH P, CHAKRABORTY B, *et al.* Histone lactylation drives CD8⁺ T cell metabolism and function[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(11): 2140-2151. DOI: 10.1038/s41590-024-01985-9.
- [31] LI F, ZHANG H H, HUANG Y, *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals the association between histone lactylation and cisplatin resistance in bladder cancer[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2024, 73: 101059[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38295753/>. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101059.
- [32] YUE Q, WANG Z, SHEN Y X, *et al.* Histone H3K9 lactylation confers temozolomide resistance in glioblastoma via LUC7L2-mediated MLH1 intron retention[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(19): e2309290[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38477507/>. DOI: 10.1002/advs.202309290.
- [33] YANG D W, YIN J, SHAN L Q, *et al.* Identification of lysine-lactylated substrates in gastric cancer cells[J/OL]. *iScience*, 2022, 25(7): 104630 [2025-03-03]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2022.104630>. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104630.
- [34] YU J, CHAI P W, XIE M Y, *et al.* Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma[J/OL]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 85[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726814/>. DOI: 10.1186/s13059-021-02308-z.
- [35] LI F, SI W Z, XIA L, *et al.* Positive feedback regulation between glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 90[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38711083/>. DOI: 10.1186/s12943-024-02008-9.
- [36] LIN J, LIU G, CHEN L D, *et al.* Targeting lactate-related cell cycle activities for cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 1231-1243. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.10.009.
- [37] PAN L H, FENG F, WU J Q, *et al.* Demethylzylasteral targets lactate by inhibiting histone lactylation to suppress the tumorigenicity of liver cancer stem cells[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2022, 181: 106270[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35605812/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106270.
- [38] XU H Y, LI L Q, WANG S S, *et al.* Royal jelly acid suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenicity by inhibiting H3 histone lactylation at H3K9la and H3K14la sites[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154940[2025-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37453194/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154940.

[收稿日期] 2025-03-04

[修回日期] 2025-08-01

[本文编辑] 党瑞山