

· 综述与专论 ·

乳酸化修饰在年龄相关性疾病中的研究新进展

吴苗苗^{1, 2}, 李鹏飞^{1, 2}, 徐林慧^{1, 2}, 康丽华^{1, 2}, 季敏^{1, 2}, 王勇^{1, 3*}, 管怀进^{1, 2*}

1.226001 江苏省南通市, 南通大学

2.226001 江苏省南通市, 南通大学附属医院眼科研究所

3.226001 江苏省南通市, 南通市第一人民医院眼科

* 通信作者: 管怀进, 主任医师 / 博士生导师; E-mail: guanhjeye@163.com王勇, 主任医师; E-mail: wangboai2@163.com

【摘要】 乳酸化修饰是由糖酵解产生的乳酸与赖氨酸残基共价偶联形成的一种新型的蛋白质翻译后修饰调控机制, 主要包括组蛋白乳酸化和非组蛋白乳酸化修饰。目前, 研究发现其主要通过调控基因转录和蛋白表达以及亚细胞定位来参与细胞内的生命活动过程。随着年龄的增加, 机体内部器官的乳酸代谢紊乱, 进而在近期研究中发现其介导的乳酸化修饰能够参与多种年龄相关性疾病中的发生发展。因此, 本文旨在综述乳酸化修饰在年龄相关性疾病中的功能和机制研究。

【关键词】 乳酸化修饰; 乳酸; 年龄相关性疾病; 组蛋白乳酸化; 非组蛋白乳酸化

【中图分类号】 R 592 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0392

Research Progress of Lactylation in Age-related Diseases

WU Miaomiao^{1, 2}, LI Pengfei^{1, 2}, XU Linhui^{1, 2}, KANG Lihua^{1, 2}, JI Min^{1, 2}, WANG Yong^{1, 3*}, GUAN Huaijin^{1, 2*}

1.Nantong University, Nantong226001, China

2.Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

3.Department of Ophthalmology, Nantong First People's Hospital, Nantong 226001, China

*Corresponding authors: GUAN Huaijin, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: guanhjeye@163.comWANG Yong, Chief physician; E-mail: wangboai2@163.com

【Abstract】 Lactylation (Kla) is a novel mechanism of protein post-translational modification, which is formed by covalent coupling of lactate produced by glycolysis with lysine residues, mainly including histone lactylation and non-histone lactylation; At present, the study found that the main through regulating gene transcription and protein expression and subcellular localization to participate in the process of life activity in the cell. With the increase of age, lactate metabolism in multiple organs of the body is disordered, and recent studies have found that lactylation mediated by it can participate in the occurrence and development of a variety of age-related diseases. Therefore, this paper aims to review the functional and mechanistic studies of lactylation in age-related diseases.

【Key words】 Lactylation; Lactic acid; Age-related diseases; Histone lactylation; Non-histone lactylation

长期以来, 乳酸一直作为代谢产物和能量的来源影响细胞内环境的酸碱平衡和代谢途径。近年来有研究发现, 乳酸可以作为蛋白质赖氨酸残基的乳酸化修饰 (lactylation) 的供体发挥作用^[1]。目前, 乳酸化修饰的研究主要集中在组蛋白和非组蛋白两大类型, 并且已

被报道能够参与多种疾病的发生过程, 包括年龄相关性疾病和肿瘤等^[2]。研究发现, 随着年龄的增长, 衰老细胞会进行代谢再编程, 导致细胞内乳酸含量急剧增加^[3]。多项研究已经证实, 乳酸的增多会进一步促进细胞内蛋白质乳酸化修饰的形成, 并且乳酸化修饰通过

基金项目: 国家自然科学基金 (81974129, 82171038); 南通市科技项目 (MSZ20177); 江苏省医学重点学科 (JSDW202245)

引用本文: 吴苗苗, 李鹏飞, 徐林慧, 等. 乳酸化修饰在年龄相关性疾病中的研究新进展 [J]. 中国全科医学, 2025. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0392. [Epub ahead of print] [www.chinagp.net]

WU M M, LI P F, XU L H, et al. Research progress of lactylation in age-related diseases [J]. Chinese General Practice, 2025. [Epub ahead of print]

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

影响蛋白的表达和功能,参与年龄相关性疾病的发生发展过程^[4-9]。因此,本文主要综述了乳酸化修饰在年龄相关性疾病中的具体研究进展。

1 文献检索策略

计算机检索 Pubmed、Web of Science 等数据库,检索时间设置为建库至 2024 年 7 月,英文检索词包括“Lactylation”“Lactate”“aging”“age-related diseases”“Histone lactylation”“Non-histone lactylation”等。纳入标准:有关乳酸化修饰对年龄相关性疾病的研究以及乳酸化修饰的类型和影响因素。排除标准:与本文主题无关联、无法获得全文的文献。最终纳入文献 115 篇。

2 乳酸的代谢

乳酸在自然界有 3 种常见的异构体形式: D-乳酸、L-乳酸和外消旋化 DL-乳酸。然而,由于碳原子的不对称性, L-乳酸是其中最主要的呈现形式^[2]。乳酸是葡萄糖代谢的经典副产物,其产生途径主要依赖于糖酵解^[2, 10]。生理情况下,葡萄糖从细胞外基质转移到细胞质,再经许多糖酵解酶转化为丙酮酸和 2 个三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。根据氧气富余情况,分为下述 2 种情况:有氧环境下,丙酮酸会被转运到线粒体中进行三羧酸循环和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS),产生约 36 个 ATP^[11-12];缺氧环境下, OXPHOS 被阻断,丙酮酸则被乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)催化生成乳酸和 2 分子的 ATP。然而,在肿瘤细胞以及一些增殖细胞中,即使处于富氧环境中,也更倾向于通过糖酵解通路产生大量的乳酸来获取能量,这种效应称之为“Warburg 效应”^[13]。综上,乳酸的产生受细胞内氧气含量、线粒体氧化磷酸化以及糖酵解通路的影响。

在细胞中,乳酸稳态的调节同样依赖于单羧酸转运体(monocarboxylate transporters, MCTs)构成的溶质载体家族 16。目前,已经鉴定的 MCTs 家族蛋白有 14 种,其分别存在于多种组织中,在细胞营养物质的运输以及细胞代谢和 pH 值调节方面发挥着重要作用。其中 MCT1-4 是主要的乳酸盐转运蛋白,通过彼此的协同作用促进乳酸在糖酵解细胞和氧化细胞之间的穿梭,来维持细胞内乳酸的平衡,其余几种 MCT 在乳酸中的研究目前尚缺乏,仍有待确定^[14-16]。乳酸化修饰在年龄相关性疾病中的模式见图 1。

3 蛋白质乳酸化修饰类型

3.1 组蛋白乳酸化

组蛋白存在于真核生物染色质中,由 H2A、H2B、

H3、H4 核心组蛋白所组成的核小体,是染色质的重要组成部分,在调节基因表达方面发挥重要作用^[17]。而组蛋白的翻译后修饰对基因表达和染色质结构的调控至关重要^[18-19]。例如,组蛋白的乙酰化和甲基化修饰常与基因的活化或沉默相关联^[20-23]。2019 年赵英明教授团队首次提出了组蛋白的新型翻译后修饰——乳酸化,发现其可以促进基因的转录,同时使用蛋白质谱鉴定了人和小鼠巨噬细胞中 28 个核心组蛋白乳酸化修饰位点,主要有 H2BK5、H3K18、H3K23、H4K5、H4K8 和 H4K12^[10]。近来,陆续发现一些新的组蛋白修饰位点 H3K9、H3K56、H3K14、H2BK6、H4K80 和 H2AK4 等^[24-28]。此外,也有研究对组蛋白乳酸化修饰的上游调控机制进行深入挖掘,如下所示:(1)炎症、缺氧、空气中的细颗粒物(PM_{2.5})等因素可以刺激糖酵解通路激活,促进乳酸生成,导致基因启动子区组蛋白乳酸化修饰^[29-31];(2)糖酵解激活蛋白(GBM 衍生因子、NR4A3、HSPA12A、IGF2BP2、GLUT3、STAT5 等)可以提高糖酵解速率,加速乳酸生成,从而增加组蛋白的乳酸化^[32-37];(3)Dux 蛋白通过和乳酸化修饰酶互作,来影响组蛋白乳酸化^[38]。综上,组蛋白乳酸化修饰的位点修饰较为丰富,并且能影响靶基因的转录活性,参与细胞的生命活动。

3.2 非组蛋白乳酸化

乳酸化修饰不仅发生在组蛋白中,也可发生在非组蛋白。有研究报道,首次针对真菌灰葡萄孢内蛋白进行乳酸化修饰组学分析,发现 166 种乳酸化修饰蛋白中鉴定了 273 个乳酸化修饰位点,其中 62% 蛋白质只包含一个乳酸化修饰位点,而 38% 蛋白质具有多个乳酸化修饰位点。并进一步对乳酸化蛋白进行亚细胞定位分析,发现大多数乳酸化蛋白分布在细胞核(36%)较多,在线粒体(27%)和细胞质(25%)中占比相当^[39]。此外,在非洲布氏锥虫中检测到 257 种乳酸化蛋白质中鉴定了 387 个乳酸化修饰位点,其中 76% 蛋白质有一个乳酸化修饰位点,14% 有 2 个乳酸化修饰位点,10% 有 3 个及以上乳酸化修饰位点。亚细胞定位表明有分布在细胞核(38%)和细胞质(35%)中,少部分在线粒体(11%)中^[40]。同样在弓形虫中发现了类似的结果^[41]。除了在病原微生物中发现非组蛋白乳酸化,在肾上皮细胞 293T 中发现了 62 个乳酸化蛋白中的 114 个乳酸化修饰位点,其中 63% 含有单个乳酸化修饰位点,37% 蛋白质具有多个乳酸化修饰位点。亚细胞定位分析表明主要在细胞质组分中被鉴定出来,其中大多数可能具有双重亚细胞定位^[28]。综上,在真核和原核生物中,乳酸化修饰的蛋白大多具备一个乳酸化修饰位点,而修饰蛋白的亚细胞分布具有多样化,其中原核生物乳酸化蛋白主要分布在细胞核中而真核生物则在细胞质中为主(表 1)。

多项研究证明乳酸化修饰通过调控蛋白的表达和功能活性参与各种细胞功能,如能量代谢、基因调节和蛋白质生物合成, RNA 剪接、核小体组装和 DNA 损伤修复^[28, 39-42]。除此之外,研究发现,乳酸化修饰能够导致蛋白的亚细胞定位发生改变,使其从细胞核转移到细胞质来发挥不同的调控作用,并且其和多种翻译后修饰存在竞争性串扰关系^[43-45]。另有研究表明,乳酸化修饰能够增加转录因子靶基因上的结合来增强其促进胚胎干细胞自我更新的活性^[46]。综上,目前对乳酸化修饰的作用机制尚缺乏,还有待进一步验证和探索。

4 乳酸化修饰的影响因素

乳酸化修饰受到多种影响因素调控,主要包括糖酵解以及提供乳酰基的酰基转移酶和蛋白质翻译后修饰间的串扰来影响蛋白的乳酸化修饰水平。

4.1 糖酵解

乳酸是糖酵解的产物。有研究报道,在体外使用氧化磷酸化抑制剂鱼藤酮和葡萄糖类似物 2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)激活和抑制糖酵解,进而干预细胞内的乳酸生成,从而导致乳酸化修饰的发生^[9-10, 47-48]。乳酸脱氢酶也是糖酵解途径中催化丙酮酸氧化成乳酸的一种关键氧化还原酶,主要分为 LDHA 和 LDHB^[49-50];并且抑制其蛋白表达和功能活性后,乳酸及乳酸化修饰水平被显著抑制^[5, 10, 40, 51]。有研究报道,在人肾透明细胞腺癌细胞和人肾癌细胞中分别抑制 LDHA 和 LDHB 的表达后,组蛋白乳酸化修饰水平均下降,而抑制 LDHA 后下降最显著^[51],表明在不同疾病中,乳酸脱氢酶对细胞内乳酸化修饰的敏感性和特异性不尽相同。

此外,乳酸不仅是糖酵解途径中的关键一环,有研究发现其导致的乳酸化修饰也会负反馈调节糖酵解的进程。2022 年,有文献首次报道在神经退行性疾病患者和动物模型中发现激活的糖酵解通路促进乳酸的大量生成^[4];随后,进一步发现乳酸促进组蛋白 H4 发生乳酸化修饰,进而上调糖酵解关键酶丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)的基因表达,最终 PKM2 再正反馈促进糖酵解通路的激活。综上,乳酸及乳酸化修饰的发生受细胞内糖酵解通路的直接影

响,可通过对糖酵解关键酶的靶向干预来调控蛋白乳酸化修饰的发生和进一步的机制调控。

4.2 乳酸化修饰酶和去修饰酶

乳酸化修饰作为一种时刻动态变化的蛋白质翻译后修饰类型,鉴别乳酸化修饰所需的“写入”和“擦除”修饰酶的身份和功能仍是当下研究的重点。目前,被广泛证实的修饰酶有组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferases, HAT)和去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)^[10, 52]。目前, HAT 家族能够促进乳酸化修饰的蛋白主要包括 p300/CBP 家族、GNAT 家族和 KAT 家族。主要通过 p300/CREB 结合蛋白(p300/CBP)来发挥修饰作用。在人结肠癌 HCT116 细胞和 HEK293T 细胞中过表达/敲除 p300 蛋白后,细胞内组蛋白乳酸化修饰水平显著变化^[10]。同样,使用 p300 的抑制剂 C646 也能消除 p300 过表达所导致的乳酸化修饰上调^[43, 53]。因此,上述实验表明 p300 是乳酸化修饰的“写入”蛋白。与此同时,也有研究发现 p300 所提供的乳酰供体比乙酰辅酶 A 低约 1 000 倍,这引发了 p300 是否是真正的乳酰转移酶的问题^[54]。近年来,有研究通过剖析大肠杆菌乳酸化蛋白修饰组学发现,GNAT 家族的成员 YiaC 蛋白也可以起到赖氨酸乳酰基转移酶活性的作用^[55]。此外,最新研究发现 KAT 家族蛋白 HBO1(KAT7)、MOF(KAT8)作为乳酰转移酶催化组蛋白的乳酸化。研究显示, HBO1 主要催化组蛋白 H3K9 位点发生乳酸化,并且还需要多种辅助蛋白,如 JADE1 和 BRPF2 在内的蛋白,来促进组蛋白乳酸化修饰酶的活性^[56]。另外,研究显示 MOF 通过促进翻译起始生长因子(eEF1A2)的乳酸化修饰,来促进细胞内蛋白质的翻译速率,最终导致肿瘤的发生^[57]。当然,作为目前新兴的研究领域,仍有更多未知的乳酰转移酶有待进一步探索。

此外,有研究发现了一个线粒体内的乳酸化“写入”酶——线粒体丙氨酰-tRNA 合成酶 2(Alanyl-tRNA Synthetase 2, AARS2),其是一种蛋白质赖氨酸乳酰基转移酶,缺氧会诱导 AARS2 积累,会导致丙酮酸脱氢酶复合物和肉碱棕榈酰转移酶 2(CPT2)的赖氨酸位点发生乳酸化修饰^[58]。另一项研究发现, AARS2 同家族的丙氨酰-tRNA 合成酶 1(alanyl-tRNA synthetase 1, AARS1)同样具有乳酰基转移酶活性,其可以直接利

表 1 不同种属蛋白乳酸化
Table 1 Lactylation of proteins from different species

种属	乳酸化蛋白数量	乳酸化修饰位点(%)		亚细胞分布(%)				参考文献
		1 个	多个	细胞核	细胞质	线粒体	其他	
真菌病原体	166 种	62	38	36	25	27	12	[39]
非洲布氏锥虫	257 种	76	24	38	35	11	16	[40]
弓形虫	523 种	60	40	36.9	26	16.83	20.27	[41]
哺乳动物	62 种	63	37	11	88			[28]

用乳酸和 ATP 来催化 Hippo 信号通路关键复合物 YAP/TEAD 发生乳酸化修饰, 同样, AARS1 作为一种乳酸传感器和乳酸转移酶, 可以与乳酸结合并催化形成乳酸-AMP, 随后将乳酸转移到赖氨酸受体残基发生乳酸化修饰。其是否能够发生线粒体蛋白的乳酸化, 有待进一步研究^[54, 59]。

而乳酸化修饰“擦除”蛋白是在 2019 年由赵英明教授团队首次报道发现^[60], 其中主要包括 I 类组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase 1-3, HDAC1-3) 和 III 类组蛋白去乙酰化酶 (sirtuin 1-3, SIRT1-3), 这两种酶是目前体外最有效的乳酸化“擦除”蛋白^[60]。近年来有研究发现 CobB 在大肠杆菌中发挥去乳酸化酶的作用^[55]。当然, 不排除还有更多潜在的乳酸化修饰酶, 仍需要广大学者去进一步挖掘和探索。

4.3 翻译后修饰的串扰

蛋白质存在多种翻译后修饰, 如泛素化、甲基化、乙酰化等, 这些修饰之间相互影响, 即一种翻译后修饰通过干预另外一种翻译后修饰的形成, 或者以协同方式来发挥作用, 即为翻译后修饰串扰^[61]。目前, 有研究证实组蛋白的乳酸化修饰与乙酰化关系密切^[10, 43, 62]。在组蛋白乳酸化修饰增加的时间段里组蛋白乙酰化修饰水平降低, 因为组蛋白乳酸化和乙酰化之间存在高度分布相似性, 提示两者之间可能存在竞争关系^[10]。并且, 两者以竞争的方式结合修饰组蛋白 H3 的赖氨酸残基, 从而调控特定基因集的表达^[63]。此外, 乳酸化的下调会增加该区域蛋白的磷酸化, 进而导致疾病的发生^[44]。同时也有研究表明乳酸化修饰会和泛素化修饰竞争性结合, 具体如下: E3 泛素连接酶 NEDD4 的乳酸化通过改变其与底物蛋白 Caspase-11 的结合亲和力来影响 Caspase-11 泛素化降解^[45]。除此之外, 有研究报道组蛋白乳酸化与 RNAm6A 甲基化在眼部黑色素瘤的发病过程中存在串扰调控机制^[48, 64]。综上, 乳酸化修饰存在着修饰串扰的现象, 具体的作用机制有待进一步探索和揭示。

5 乳酸化和年龄相关性疾病中的研究

5.1 乳酸化与神经退行性疾病

已知神经退行性疾病包括阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)、帕金森病、亨廷顿病等。AD 是一种最常见的与年龄相关的神经退行性脑部疾病, 淀粉样蛋白 β (amyloid- β , A β) 斑块和 tau 神经纤维的沉积是 AD 的 2 个典型病理特征^[65]。小胶质细胞是中枢神经系统常驻的免疫细胞, 在病理生理条件下提供免疫保护作用。越来越多的证据表明, 小胶质细胞具有清除 A β 蛋白的作用, 其通常聚集在淀粉样斑块周围发挥作用来调控 AD 的发生发展。然而, 随着机体的衰老和多种神

经退行性疾病的进展, 小胶质细胞的监测和清除功能逐渐丧失^[66], 但对导致这种小胶质功能障碍的原因知之甚少, 而小胶质细胞的炎症激活过程可能与其有关^[67-68]。

近期研究发现, 小胶质细胞的促炎激活是 AD 的标志, 这个过程涉及从 OXPHOS 切换到糖酵解^[69-70]。有研究报道, 在 AD 小鼠脑脊液和海马体中的糖酵解代谢产物乳酸水平明显增加^[71]。此外, 研究还发现, 随着乳酸的累积, AD 临床患者和小鼠的脑组织中组蛋白 H4K12la 修饰水平明显增加。随着研究的深入, 发现 H4K12la 能够激活小胶质细胞中糖酵解相关基因 PKM2 的转录, 从而形成糖酵解/H4K12la/PKM2/糖酵解回路, 进一步加剧 AD 患者的糖代谢紊乱最终导致小胶质细胞功能障碍; 而抑制该回路显著减少了 A β 蛋白累积, 并改善了 AD 小鼠的空间学习和记忆能力^[4]。因此, 小胶质细胞糖酵解通路异常所导致的 H4K12la 乳酸化修饰可能是导致小胶质细胞促炎激活和功能障碍的关键因素。

此外, 衰老的小胶质细胞在 AD 的发病机制中也起着重要作用, 其确切机制仍不清楚。有研究表明, 在自然衰老小鼠和 AD 小鼠的小胶质细胞和海马体组织中, 利用蛋白修饰质谱技术检测到组蛋白 H3K18la 位点修饰水平增加; 而上调的 H3K18la 通过增加与 RelA (p65) 和 NF κ B1 启动子 (p50) 的结合, 激活 NF κ B 信号通路, 上调衰老相关分泌表型成分白介素 (IL)-6 和 IL-8, 从而促进衰老和 AD 表型^[72]。综上, 组蛋白乳酸化修饰通过调节基因的转录活性来影响小胶质细胞的功能状态从而参与 AD 的发生发展。

5.2 乳酸化与脑血管疾病

缺血性卒中 (cerebral infarction, CI) 是由脑血流突然减少或阻塞引起的常见血管疾病^[73]。随着年龄增长, 血管会逐渐变得更加脆弱和易受损, 显著增加卒中的发生风险^[74-76]。此外, 多项研究表明脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia reperfusion, CI/R) 与能量代谢紊乱有关^[77-78]。生理情况下, 神经元的糖酵解水平较低, 但当 CI 发生时, 神经元的有氧呼吸被抑制, 糖酵解增加, 加剧疾病的进展^[78]。进一步研究发现, 糖酵解增加的乳酸通过促进淋巴细胞胞浆蛋白 1 (lymphocyte cytosolic protein 1, LCP1) 发生乳酸化修饰; 已知 LCP1 是一种肌动蛋白结合蛋白, 在 CI/R 模型中表达显著上调^[79]; 同时在体内外构建的 CI 模型中, 发现 LCP1 乳酸化水平显著升高, 并且通过抑制糖酵解可以减少 LCP1 乳酸化, 导致 LCP1 的降解, 来缓解脑梗死的进展^[80]。此外, 有研究表明, 在大脑中动脉闭塞大鼠和氧葡萄糖剥夺/再加氧处理的 N2a 细胞中, 发现乳酸修饰酶 LDHA 通过增加 HMGB1 的启动子区域 H3K18la 富集, 调控 HMGB1 的转录和表达并诱导细胞焦亡导致 CI/R 损伤^[81]

。因此,上述研究揭示了乳酸化修饰可能是导致CI加剧的潜在机制,具有一定的研究价值。

5.3 乳酸化与心血管疾病

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是一种常见的由心脏或冠状动脉持续缺血引起的症状,且死亡率较高^[82]。其终末期病理表现为心室重构,其中核心环节是心肌纤维化。心肌纤维化是一种病理性细胞外基质重构和成纤维细胞活化的过程,并且也是心脏老化的一个重要特征,可导致心肌结构紊乱和心功能障碍。研究发现,内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT)是促使血管内皮细胞分化为成纤维细胞关键机制。

EndoMT是内皮细胞经历的一个过程,一系列细胞和分子的变化导致了间充质细胞(如肌成纤维细胞)表型的改变^[83]。MI后的心脏缺氧会促进EndoMT,从而导致心肌纤维化^[84]。而转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)已被广泛报道在EndoMT中发挥关键作用^[85]。TGF- β 信号的激活促进EndoMT相关转录因子的表达^[86]。此外,有研究发现高水平的乳酸与心脏病患者的预后和死亡率呈正相关^[87-88]。进一步研究显示,在MI小鼠模型,乳酸修饰酶CBP/p300与Snail1结合,通过MCT依赖性信号传导导致TGF- β 转录因子Snail1的乳酸化,从而介导MI后的EndoMT,进一步加剧心肌纤维化^[9]。除此之外,MI后引发复杂的炎症级联反应,对急性损伤和梗死后修复同样至关重要^[89]。MI后持续的过度炎症反应会加重心肌损伤和心功能障碍,而以修复性基因为特征的单核-巨噬细胞可对抗炎症反应和促进心脏修复^[90]。研究发现,在早期MI期间,单核细胞发生代谢重编程,通过促进糖酵解和MCT1介导的组蛋白H3K18la乳酸化促进修复基因(包括Lrg1、Vegf-a和IL-10)转录来对抗单核细胞的自身双重抗炎和促血管生成活性,有利MI后的心脏修复^[91]。

此外,有研究表明,乳酸是心脏的关键能量底物^[92-93]。并且越来越多的证据强调了乳酸在心脏肥厚、心肌损伤和心力衰竭中发挥保护作用^[94-98]。而最新的研究发现,通过添加p300、SIRT1、LDHA等修饰酶激活和抑制剂,干预心力衰竭老鼠模型中 α -MHC K1897乳酸化后,发现给予外源性乳酸或抑制乳酸外流可以增加 α -MHC K1897乳酸化来调节心脏肌体结构和功能,从而显著改善心力衰竭^[5]。综上,乳酸化修饰通过调节EndoMT、抗炎、促血管生成等机制来调节心脏功能。

5.4 乳酸化与骨质疏松

骨质疏松症是成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收失衡的结果^[99]。随着机体的衰老,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞的分化能力逐渐下降,最终导致骨质疏松的发生^[100]。

而骨细胞之间的转化离不开血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)的氧气和营养供应^[101]。与其他细胞相比,ECs通过糖酵解产生大量ATP,血管生成刺激进一步上调EC糖酵解以维持血管生成^[102]。有研究报道,从骨质疏松症患者和非骨质疏松患者中收集了86个血清样本,代谢组学检测结果证实骨质疏松症患者的血清乳酸水平下降,表明EC功能异常介导的差异代谢物乳酸可能是骨质疏松症诊断和治疗的生物标志物。而进一步深入研究发现,从骨质疏松症患者分离出的BMSC显示组蛋白H3K18la乳酸化和靶基因胶原蛋白I型 α 2链(COL1A2)、软骨寡聚体基质蛋白(COMP)、外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ENPP1)和转录因子7(TCF7L2)的表达减少,进而抑制成骨细胞的分化。随后,在给予乳酸后,靶基因的表达恢复,骨质疏松症状得到改善^[7]。综上,上述结果进一步阐明了EC通过促进组蛋白H3K18la乳酸化来介导成骨细胞的分化机制;同时,代谢物乳酸可能是骨质疏松症诊断和治疗的生物标志物。未来可通过靶向激活组蛋白H3K18la乳酸化,来改善骨质疏松症患者的症状。

5.5 乳酸化与年龄相关性肺部疾病

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种与年龄相关的间质性肺疾病,主要表现为肺组织进行性疤痕的形成,减少气体交换,最终导致肺功能受损^[103-106];研究显示其病理机制主要是成纤维细胞向肌成纤维细胞转化(fibroblast to myofibroblast transition, FMT)^[107]。目前,有研究表明代谢重编程在IPF的FMT中发挥重要调控作用^[108-109]。有研究报道,通过在小鼠和细胞IPF模型的肺提取物中观察到乳酸显著升高;进一步研究发现,糖酵解所导致的乳酸的增加可以促进H3K18的乳酸化修饰,进而上调肺纤维化相关基因的表达,包括ARG1、PDGFA、THBS1和VEGFA,进一步加剧IPF的发生^[53]。此外,有研究报道进一步深入探讨乳酸化修饰导致肺纤维化的具体机制,研究首先发现肌成纤维细胞的细胞外乳酸通过MCT1提高了整体乳酸化修饰和H3K18la的水平;而在后续研究发现H3K18la通过串扰RNA甲基化m6A修饰来进一步增加TGF- β 1分泌水平,促进FMT,从而导致肺纤维化^[106]。因此,肺肌成纤维细胞代谢重编程上调的乳酸化修饰是导致IPF潜在发病机制,干预其发生和调控机制可能是未来潜在的治疗IPF的靶点。

5.6 乳酸化与年龄相关性肝脏疾病

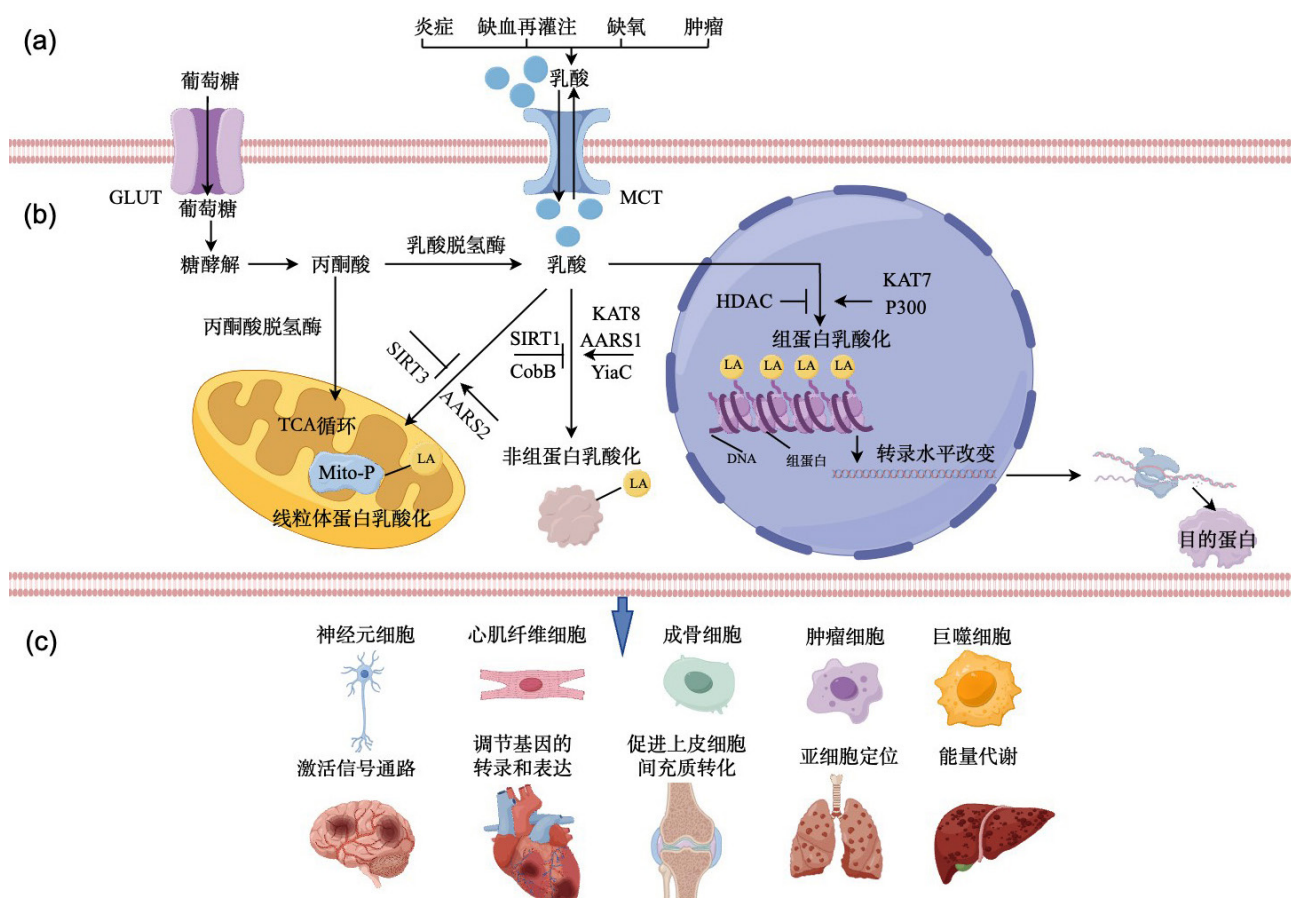
衰老是肝炎、纤维化和肝硬化等慢性肝病的主要危险因素^[110]。肝纤维化(liver fibrosis, LF)是指大多数慢性肝病中发生的肝内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的大量沉积。随着机体的衰老,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)和巨噬细胞的功能障

碍与 LF 的发生发展密切相关^[111]。因为,生理情况下 HSC 是静止的;病原因素刺激后, HSC 被激活产生大量的 ECM, 导致 LF 的发生。因此,抑制 HSC 激活是改善 LF 的可行策略^[112-114]。研究显示,有氧糖酵解是 HSC 活化的关键特征,在体外抑制糖酵解能显著抑制 HSC 的活化^[115]。有团队进一步发现在 HSC 激活过程中,糖酵解增强导致乳酸生成增多,使 H3K18la 在 HSC 激活后诱导的基因 α -SMA、COL1A1 启动子处富集,从而控制 HSC 活化并导致 LF。此外,通过添加乳酸修饰酶抑制剂,降低 H3K18la 修饰水平可以明显抑制 HSC 的激活和 LF^[6],提示组蛋白乳酸化修饰在 HSC 的激活中发挥重要的作用,具体调控的靶基因需要进一步的研究。此外,在体内外肝缺血再灌注(liver ischemia-reperfusion, LI/R)损伤模型中,发现降低肝细胞内 HMGB1 的蛋白质乳酸化修饰水平,会显著抑制 HMGB1 所介导的巨噬细胞趋化和炎症激活,以减少 LI/R 损伤^[8]。因此,乳酸化修饰和年龄相关性肝部疾病的发生密切相关,值得进一步探索。

6 小结和展望

随着对乳酸化研究的不断深入,蛋白质乳酸化修饰越来越受到研究者的关注。而乳酸生成及代谢异常、基因表达、修饰串扰等因素影响着乳酸化修饰动态平衡过程。乳酸化修饰不仅在正常的细胞活动中发挥重要作用,也参与调控年龄相关性疾病的发病机制。组蛋白乳酸化主要通过调节相关基因的转录和表达来影响细胞的功能状态,非组蛋白乳酸化则可以通过促进 EndoMT, 激活信号通路,亚细胞定位和翻译后修饰串扰等功能,导致年龄相关性疾病的发生和发展。然而,乳酸化修饰的调控机制的研究尚且处于起步阶段,仍有许多未知功能和新的修饰酶有待进一步探索,目前这些研究有助于揭示乳酸化修饰的分布和调控机制以及在多种年龄相关性疾病中的作用效果,并以此为依据转化为可应用于临床治疗的手段是亟待解决的问题。

作者贡献:吴苗苗、李鹏飞提出研究思路和命题,检索文献并收集整理、起草、撰写论文、绘制图表;徐



注: a 部分为乳酸生成的影响因素, b 部分为不同部位蛋白质乳酸化及其修饰酶, c 部分为乳酸化在不同年龄相关性疾病中的作用机制; GLUT= 葡萄糖转运体, MCT= 单羧酸转运体, TCA= 三羧酸循环, LA= 乳酸, SIRT1= 沉默信息调节因子 1, SIRT3= 沉默信息调节因子 3, AARS1= 丙氨酸-tRNA 合成酶 1, AARS2= 丙氨酸-tRNA 合成酶 2, CobB= Sir2 家族去乙酰化酶, KAT7= 赖氨酸乙酰基转移酶 7, KAT8= 赖氨酸乙酰基转移酶 8, YiaC= 蛋白质赖氨酸乳酸化转移酶, HDAC= I 类组蛋白去乙酰化酶, P300= 组蛋白乙酰转移酶。

图 1 乳酸化修饰在年龄相关性疾病中的模式图

Figure 1 Pattern diagram of the progress of lactylation in age-related diseases

林慧、康丽华负责修订论文,文章的质量控制及审校、对文章整体负责;季敏、管怀进、王勇负责审核和监督,对论文进行最后定稿。

本文无利益冲突。

吴苗苗  <https://orcid.org/0009-0001-2507-3148>

参考文献

- [1] FAN H Q, YANG F, XIAO Z H, et al. Lactylation: novel epigenetic regulatory and therapeutic opportunities [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324 (4): E330-E338. DOI: 10.1152/ajpendo.00159.2022.
- [2] LI X L, YANG Y Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3.
- [3] KAWAKAMI S, JOHMURA Y, NAKANISHI M. Intracellular acidification and glycolysis modulate inflammatory pathway in senescent cells [J]. *J Biochem*, 2024, 176 (2): 97-108. DOI: 10.1093/jb/mvae032.
- [4] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (4): 634-648. e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.013.
- [5] ZHANG N J, ZHANG Y, XU J Q, et al. α -myosin heavy chain lactylation maintains sarcomeric structure and function and alleviates the development of heart failure [J]. *Cell Res*, 2023, 33 (9): 679-698. DOI: 10.1038/s41422-023-00844-w.
- [6] RHO H, TERRY A R, 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.
- [7] WU J H, HU M, JIANG H, et al. Endothelial cell-derived lactate triggers bone mesenchymal stem cell histone lactylation to attenuate osteoporosis [J]. *Adv Sci*, 2023, 10 (31): e2301300. DOI: 10.1002/adv.202301300.
- [8] DU S Y, ZHANG X J, JIA Y X, et al. Hepatocyte HSPA12A inhibits macrophage chemotaxis and activation to attenuate liver ischemia/reperfusion injury via suppressing glycolysis-mediated HMGB1 lactylation and secretion of hepatocytes [J]. *Theranostics*, 2023, 13 (11): 3856-3871. DOI: 10.7150/thno.82607.
- [9] FAN M, YANG K, WANG X H, et al. Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction [J]. *Sci Adv*, 2023, 9 (5): eade9465. DOI: 10.1126/sciadv.ade9465.
- [10] 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.
- [11] YANG C G, PAN R Y, GUAN F X, et al. Lactate metabolism in neurodegenerative diseases [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19 (1): 69-74. DOI: 10.4103/1673-5374.374142.
- [12] CHEN A N, LUO Y, YANG Y H, et al. Lactylation, a novel metabolic reprogramming code: current status and prospects [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 688910. DOI: 10.3389/fimmu.2021.688910.
- [13] BROWN T P, GANAPATHY V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107451. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107451.
- [14] FELMLEE M A, JONES R S, RODRIGUEZ-CRUZ V, et al. Monocarboxylate transporters (SLC16): function, regulation, and role in health and disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72 (2): 466-485. DOI: 10.1124/pr.119.018762.
- [15] HALESTRAP A P. The SLC16 gene family - structure, role and regulation in health and disease [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34 (2/3): 337-349. DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.003.
- [16] BONEN A, HEYNEN M, HATTA H. Distribution of monocarboxylate transporters MCT1-MCT8 in rat tissues and human skeletal muscle [J]. *Physiol Appl Nutr Metab*, 2006, 31 (1): 31-39. DOI: 10.1139/h05-002.
- [17] ZHANG Y, PENG Q, ZHENG J H, et al. The function and mechanism of lactate and lactylation in tumor metabolism and microenvironment [J]. *Genes Dis*, 2023, 10 (5): 2029-2037. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.10.006.
- [18] SADAKIERSKA-CHUDY A, FILIP M. A comprehensive view of the epigenetic landscape. Part II: Histone post-translational modification, nucleosome level, and chromatin regulation by ncRNAs [J]. *Neurotox Res*, 2015, 27 (2): 172-197. DOI: 10.1007/s12640-014-9508-6.
- [19] LU C C, CORADIN M, PORTER E G, et al. Accelerating the field of epigenetic histone modification through mass spectrometry-based approaches [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20: 100006. DOI: 10.1074/mcp.R120.002257.
- [20] GONG F D, MILLER K M. Histone methylation and the DNA damage response [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2019, 780: 37-47. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.09.003.
- [21] KOPRINAROVA M, SCHNEKENBURGER M, DIEDERICH M. Role of histone acetylation in cell cycle regulation [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16 (7): 732-744. DOI: 10.2174/1568026615666150825140822.
- [22] GRUNSTEIN M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription [J]. *Nature*, 1997, 389 (6649): 349-352. DOI: 10.1038/38664.
- [23] SCHAFT D, ROGUEV A, KOTOVIC K M, et al. The histone 3 lysine 36 methyltransferase, SET2, is involved in transcriptional elongation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31 (10): 2475-2482. DOI: 10.1093/nar/gkg372.
- [24] PAN L H, FENG F, WU J Q, et al. Demethylzylastal 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.
- [25] DAI W L, WU G, LIU K, et al. Lactate promotes myogenesis via activating H3K9 lactylation-dependent up-regulation of Neu2 expression [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14 (6): 2851-2865. DOI: 10.1002/jcsm.13363.
- [26] 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]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154940. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154940.
- [27] YIN X J, LI M, WANG Y Z, 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.
- [28] SUN Y N, CHEN Y C, 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.
- [29] LI J Y, ZENG G D, ZHANG Z Z, et al. Urban airborne PM_{2.5} induces pulmonary fibrosis through triggering glycolysis and subsequent modification of histone lactylation in macrophages [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 273: 116162. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.116162.
- [30] LIN X L, LEI Y, PAN M Z, et al. Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia through histone lactylation [J]. *Cell Metab*, 2024, 36 (3): 511-525.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.023.
- [31] LI X, YANG N N, WU Y, et al. Hypoxia regulates fibrosis-related genes via histone lactylation in the placentas of patients with preeclampsia [J]. *J Hypertens*, 2022, 40 (6): 1189-1198. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003129.
- [32] LEO A D, 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.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.04.006.
- [33] MA W Q, JIA K N, CHENG H M, et al. Orphan nuclear receptor NR4A3 promotes vascular calcification via histone lactylation [J]. *Circ Res*, 2024, 134 (11): 1427-1447. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323699.
- [34] YU W S, KONG Q Y, JIANG S R, et al. HSPA12A maintains aerobic glycolytic homeostasis and Histone3 lactylation in cardiomyocytes to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *JCI Insight*, 2024, 9 (7): e169125. DOI: 10.1172/jci.insight.169125.
- [35] ZHOU Y Q, YAN J X, HUANG H, et al. The m6A reader IGF2BP2 regulates glycolytic metabolism and mediates histone lactylation to enhance hepatic stellate cell activation and liver fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 (3): 189. DOI: 10.1038/s41419-024-06509-9.
- [36] YANG H, YANG S F, HE J X, et al. Glucose transporter 3 (GLUT3) promotes lactylation modifications by regulating lactate dehydrogenase A (LDHA) in gastric cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23 (1): 303. DOI: 10.1186/s12935-023-03162-8.
- [37] 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. DOI: 10.1038/s41392-023-01605-2.
- [38] 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.
- [39] GAO M M, ZHANG N, LIANG W X. Systematic analysis of lysine lactylation in the plant fungal pathogen *Botrytis cinerea* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 594743. DOI: 10.3389/fmicb.2020.594743.
- [40] ZHANG N W, JIANG N, YU L Y, et al. Protein lactylation critically regulates energy metabolism in the protozoan parasite *Trypanosoma brucei* [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 719720. DOI: 10.3389/fcell.2021.719720.
- [41] ZHAO W, YU H L, LIU X N, et al. Systematic identification of the lysine lactylation in the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* [J]. *Parasit Vectors*, 2022, 15 (1): 180. DOI: 10.1186/s13071-022-05315-6.
- [42] CHEN Y P, WU J H, ZHAI L H, et al. Metabolic regulation of homologous recombination repair by MRE11 lactylation [J]. *Cell*, 2024, 187 (2): 294-311.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2023.11.022.
- [43] YANG K, FAN M, WANG X H, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (1): 133-146. DOI: 10.1038/s41418-021-00841-9.
- [44] ZHANG Y Y, HUANG Z Q, HAN W T, et al. Glutamine suppresses senescence and promotes autophagy through glycolysis inhibition-mediated AMPK α lactylation in intervertebral disc degeneration [J]. *Commun Biol*, 2024, 7 (1): 325. DOI: 10.1038/s42003-024-06000-3.
- [45] LI Q L, ZHANG F P, WANG H, et al. NEDD4 lactylation promotes APAP induced liver injury through Caspase11 dependent non-canonical pyroptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20 (4): 1413-1435. DOI: 10.7150/ijbs.91284.
- [46] DONG Q M, ZHANG Q Y, YANG X Q, et al. Glycolysis-stimulated esrrb lactylation promotes the self-renewal and extraembryonic endoderm stem cell differentiation of embryonic stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (5): 2692. DOI: 10.3390/ijms25052692.
- [47] GU J, ZHOU J R, CHEN Q Y, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- β signaling in regulatory T cells [J]. *Cell Rep*, 2022, 40 (3): 111122. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111122.
- [48] 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]. *Genome Biol*, 2021, 22 (1): 85. DOI: 10.1186/s13059-021-02308-z.
- [49] FONDY T P, KAPLAN N O. Structural and functional properties of the H and M subunits of lactic dehydrogenases [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1965, 119 (3): 888-904. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb47450.x.
- [50] MARKERT C L, SHAKLEE J B, WHITT G S. Evolution of a gene. Multiple genes for LDH isozymes provide a model of the evolution of gene structure, function and regulation [J]. *Science*, 1975, 189 (4197): 102-114. DOI: 10.1126/science.1138367.
- [51] 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.

- [52] XU H W, WU M Y, MA X M, et al. Function and mechanism of novel histone posttranslational modifications in health and disease [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6635225. DOI: 10.1155/2021/6635225.
- [53] CUI H C, XIE N, BANERJEE S, et al. Lung myofibroblasts promote macrophage profibrotic activity through lactate-induced histone lactylation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64 (1): 115–125. DOI: 10.1165/ajrmb.2020-03600C.
- [54] JU J Y, ZHANG H, LIN M B, et al. The alanyl-tRNA synthetase AARS1 moonlights as a lactyltransferase to promote YAP signaling in gastric cancer [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134 (10): e174587. DOI: 10.1172/JCI174587.
- [55] DONG H Y, ZHANG J J, ZHANG H, et al. YiaC and CobB regulate lysine lactylation in *Escherichia coli* [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 6628. DOI: 10.1038/s41467-022-34399-y.
- [56] NIU Z P, CHEN C, WANG S Y, et al. HBO1 catalyzes lysine lactylation and mediates histone H3K9la to regulate gene transcription [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 3561. DOI: 10.1038/s41467-024-47900-6.
- [57] XIE B T, ZHANG M D, LI J, et al. KAT8-catalyzed lactylation promotes eEF1A2-mediated protein synthesis and colorectal carcinogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121 (8): e2314128121. DOI: 10.1073/pnas.2314128121.
- [58] MAO Y Z, ZHANG J J, ZHOU Q, et al. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation [J]. *Cell Res*, 2024, 34 (1): 13–30. DOI: 10.1038/s41422-023-00864-6.
- [59] ZONG Z, XIE F, WANG S, et al. Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis [J]. *Cell*, 2024, 187 (10): 2375–2392.e33. DOI: 10.1016/j.cell.2024.04.002.
- [60] 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.
- [61] HUNTER T. The age of crosstalk: phosphorylation, ubiquitination, and beyond [J]. *Mol Cell*, 2007, 28 (5): 730–738. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.11.019.
- [62] TIAN Q, ZHOU L Q. Lactate activates germline and cleavage embryo genes in mouse embryonic stem cells [J]. *Cells*, 2022, 11 (3): 548. DOI: 10.3390/cells11030548.
- [63] HAGIHARA H, SHOJI H, OTABI H, et al. Protein lactylation induced by neural excitation [J]. *Cell Rep*, 2021, 37 (2): 109820. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109820.
- [64] FU Y D, YU J, LI F, et al. Oncometabolites drive tumorigenesis by enhancing protein acylation: from chromosomal remodelling to nonhistone modification [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41 (1): 144. DOI: 10.1186/s13046-022-02338-w.
- [65] MILLER M B, HUANG A Y, KIM J, et al. Somatic genomic changes in single Alzheimer's disease neurons [J]. *Nature*, 2022, 604 (7907): 714–722. DOI: 10.1038/s41586-022-04640-1.
- [66] MAWUENYEGA K G, SIGURDSON W, OVOD V, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease [J]. *Science*, 2010, 330 (6012): 1774. DOI: 10.1126/science.1197623.
- [67] FAGAN A M, HENSON R L, LI Y, et al. Comparison of CSF biomarkers in Down syndrome and autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (8): 615–626. DOI: 10.1016/S1474-4422 (21) 00139-3.
- [68] TEJERA D, MERCAN D, SANCHEZ-CARO J M, et al. Systemic inflammation impairs microglial A β clearance through NLRP3 inflammasome [J]. *EMBO J*, 2019, 38 (17): e101064. DOI: 10.15252/emboj.2018101064.
- [69] HU Y L, MAI W H, CHEN L H, et al. mTOR-mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and ATP [J]. *Glia*, 2020, 68 (5): 1031–1045. DOI: 10.1002/glia.23760.
- [70] MCINTOSH A, MELA V, HARTY C, et al. Iron accumulation in microglia triggers a cascade of events that leads to altered metabolism and compromised function in APP/PS1 mice [J]. *Brain Pathol*, 2019, 29 (5): 606–621. DOI: 10.1111/bpa.12704.
- [71] LIGUORI C, STEFANI A, SANCESARIO G, et al. CSF lactate levels, τ proteins, cognitive decline: a dynamic relationship in Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86 (6): 655–659. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308577.
- [72] WEI L, YANG X W, WANG J, et al. H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NF κ B signaling pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 208. DOI: 10.1186/s12974-023-02879-7.
- [73] SUN R, PENG M N, XU P F, et al. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) regulates NLRP3-mediated neuronal pyroptosis following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 330. DOI: 10.1186/s12974-020-01988-x.
- [74] CARRILLO T, DE CASTRO F R, CUEVAS M, et al. Allergy to limpet [J]. *Allergy*, 1991, 46 (7): 515–519. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1991.tb00614.x.
- [75] TANAKA H, SUEYOSHI K, NISHINO M, et al. Silent brain infarction and coronary artery disease in Japanese patients [J]. *Arch Neurol*, 1993, 50 (7): 706–709. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540070026009.
- [76] SACCO R L, KARGMAN D E, GU Q, et al. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study [J]. *Stroke*, 1995, 26 (1): 14–20. DOI: 10.1161/01.str.26.1.14.
- [77] ZHANG R, LIU Y, ZHANG C, et al. Salt-inducible kinase 2 regulates energy metabolism in rats with cerebral ischemia-reperfusion [J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2021, 50 (3): 352–360. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0164.
- [78] ZHAO X Y, LI S, MO Y C, et al. DCA protects against oxidation injury attributed to cerebral ischemia-reperfusion by regulating glycolysis through PDK2-PDH-Nrf2 axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5173035. DOI: 10.1155/2021/5173035.
- [79] WEN M L, JIN Y, ZHANG H, et al. Proteomic analysis of rat cerebral cortex in the subacute to long-term phases of focal cerebral

- ischemia-reperfusion injury [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18 (8): 3099–3118. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00220.
- [80] ZHANG W, XU L, YU Z F, et al. Inhibition of the glycolysis prevents the cerebral infarction progression through decreasing the lactylation levels of LCP1 [J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65 (8): 1336–1345. DOI: 10.1007/s12033-022-00643-5.
- [81] YAO X, LI C. Lactate dehydrogenase A mediated histone lactylation induced the pyroptosis through targeting HMGB1 [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38 (5): 1543–1553. DOI: 10.1007/s11011-023-01195-6.
- [82] MARTIN S S, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American heart association [J]. *Circulation*, 2024, 149 (8): e347–e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.
- [83] KOVACIC J C, DIMMELER S, HARVEY R P, et al. Endothelial to mesenchymal transition in Cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (2): 190–209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.089.
- [84] TOMBOR L S, JOHN D, GLASER S F, et al. Single cell sequencing reveals endothelial plasticity with transient mesenchymal activation after myocardial infarction [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 681. DOI: 10.1038/s41467-021-20905-1.
- [85] GOUMANS M J, TEN DIJKE P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (2): a022210. DOI: 10.1101/cshperspect.a022210.
- [86] KOKUDO T, SUZUKI Y, YOSHIMATSU Y, et al. Snail is required for TGF β -induced endothelial-mesenchymal transition of embryonic stem cell-derived endothelial cells [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121 (Pt 20): 3317–3324. DOI: 10.1242/jcs.028282.
- [87] ZYMLIŃSKI R, BIEGUS J, SOKOLSKI M, et al. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (6): 1011–1018. DOI: 10.1002/ehf.1156.
- [88] BIEGUS J, ZYMLIŃSKI R, SOKOLSKI M, et al. Clinical, respiratory, haemodynamic, and metabolic determinants of lactate in heart failure [J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77 (1): 47–52. DOI: 10.5603/KP.a2018.0240.
- [89] NAHRENDORF M, SWIRSKI F K. Innate immune cells in ischaemic heart disease: does myocardial infarction beget myocardial infarction? [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (11): 868–872. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv453.
- [90] HILGENDORF I, GERHARDT L M, TAN T C, et al. Ly-6Chigh monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (10): 1611–1622. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303204.
- [91] WANG N X, WANG W W, WANG X Q, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2022, 131 (11): 893–908. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320488.
- [92] MURASHIGE D, JANG C, NEINAST M, et al. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart [J]. *Science*, 2020, 370 (6514): 364–368. DOI: 10.1126/science.abc8861.
- [93] KARWI Q G, ZHANG L Y, ALTAMIMI T R, et al. Weight loss enhances cardiac energy metabolism and function in heart failure associated with obesity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (8): 1944–1955. DOI: 10.1111/dom.13762.
- [94] CLUNTUN A A, BADOLIA R, LETTLOVA S, et al. The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (3): 629–648.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.003.
- [95] DAI C S, LI Q F, MAY H I, et al. Lactate dehydrogenase A governs cardiac hypertrophic growth in response to hemodynamic stress [J]. *Cell Rep*, 2020, 32 (9): 108087. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108087.
- [96] BOSSO G, MERCURIO V, DIAB N, et al. Time-weighted lactate as a predictor of adverse outcome in acute heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8 (1): 539–545. DOI: 10.1002/ehf2.13112.
- [97] HAEGER E R, HUANG H C, HUANG C C. Identification of lactate as a cardiac protectant by inhibiting inflammation and cardiac hypertrophy using a zebrafish acute heart failure model [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14 (3): 261. DOI: 10.3390/ph14030261.
- [98] NALOS M, LEVERVE X, HUANG S, et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (2): R48. DOI: 10.1186/cc13793.
- [99] SANGHANI-KERAI A, OSAGIE-CLOUARD L, BLUNN G, et al. The influence of age and osteoporosis on bone marrow stem cells from rats [J]. *Bone Joint Res*, 2018, 7 (4): 289–297. DOI: 10.1302/2046-3758.74.BJR-2017-0302.R1.
- [100] MORRISON S J, SCADDEN D T. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2014, 505 (7483): 327–334. DOI: 10.1038/nature12984.
- [101] EELEN G, DE ZEEUW P, TREPS L, et al. Endothelial cell metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (1): 3–58. DOI: 10.1152/physrev.00001.2017.
- [102] POTENTE M, CARMELIET P. The link between angiogenesis and endothelial metabolism [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 43–66. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105134.
- [103] SCHAFER M J, WHITE T A, IJIMA K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14532. DOI: 10.1038/ncomms14532.
- [104] CHANDA D, OTROUPALOVA E, SMITH S R, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 56–69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004.
- [105] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515–546. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240.
- [106] WANG P W, XIE D X, XIAO T, et al. H3K18 lactylation promotes the progression of arsenite-related idiopathic pulmonary fibrosis via YTHDF1/m6A/NREP [J]. *J Hazard Mater*, 2024,

461: 132582. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.132582.

- [107] ZHANG H M, ZHOU Y T, WEN D D, et al. Noncoding RNAs: master regulator of fibroblast to myofibroblast transition in fibrosis [J] . Int J Mol Sci, 2023, 24 (2) : 1801. DOI: 10.3390/ijms24021801.
- [108] LIU G, SUMMER R. Cellular metabolism in lung health and disease [J] . Annu Rev Physiol, 2019, 81: 403–428. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114640.
- [109] MICHAELOUDES C, BHAVSAR P K, MUMBY S, et al. Role of metabolic reprogramming in pulmonary innate immunity and its impact on lung diseases [J] . J Innate Immun, 2020, 12 (1) : 31–46. DOI: 10.1159/000504344.
- [110] STAHL E C, HASCHAK M J, POPOVIC B, et al. Macrophages in the aging liver and age-related liver disease [J] . Front Immunol, 2018, 9: 2795. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02795.
- [111] MAHROUF-YORGOV M, COLLIN DE L'HORTET A, COSSON C, et al. Increased susceptibility to liver fibrosis with age is correlated with an altered inflammatory response [J] . Rejuvenation Res, 2011, 14 (4) : 353–363. DOI: 10.1089/rej.2010.1146.
- [112] ZHANG T T, WANG C, SONG A N, 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.
- [113] IWASAKO K, BRENNER D A, KISSELEVA T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis [J] . J Gastro And Hepatol, 2012, 27 (s2) : 65–68. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07002.x.
- [114] SHERMAN M H. Stellate cells in tissue repair, inflammation, and cancer [J] . Annu Rev Cell Dev Biol, 2018, 34: 333–355. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062855.
- [115] TRIVEDI P, WANG S, FRIEDMAN S L. The power of plasticity—metabolic regulation of hepatic stellate cells [J] . Cell Metab, 2021, 33 (2) : 242–257. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.026.

(收稿日期: 2024-09-10; 修回日期: 2024-12-15)

(本文编辑: 毛亚敏)