



组蛋白乳酸化在疾病中的作用及其中药干预*

张 蕊¹⁾ 杜 洁²⁾ 李兆桓¹⁾ 高 峰^{1)**}⁽¹⁾ 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730101; ⁽²⁾ 四川大学华西第四医院泌尿外科/盆底男科, 成都 610041

缩略表 AARS1/2: 氨酰-tRNA合成酶1/2 (aminoacyl-tRNA synthetase 1/2); ACSL4: 长链脂酰辅酶A合成酶家族成员4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4); AGP: 穿心莲内酯 (andrographolide); AKR1B10: 醛酮还原酶家族1成员B10 (Aldo-keto reductase family 1 member B10); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); ALDOA: 醛缩酶A (aldolase A); ALKBH3: AlkB同源物3 (AlkB homolog 3); AMO/DSS: 氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠 (azoxymethane/dextran sulfate sodium); ANLN: 肌动蛋白结合蛋白 (Anillin, actin binding protein); α SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin); APL: 急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia); ATF4: 激活转录因子4 (activating transcription factor 4); BCa: 膀胱癌 (bladder cancer); Bcl-x: B细胞淋巴瘤-extra-large蛋白 (B-cell lymphoma-extra-large); BECN1: 自噬相关基因Beclin 1 (Beclin 1); BHD: 补阳还五汤 (Buyang Huanwu decoction); Brg1: Brahma相关基因1 (Brahma-related gene 1); BUB1B: BUB1纺锤体检查点丝氨酸/苏氨酸激酶B (BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B); CACNA2D1: 电压依赖性钙通道辅助亚基 α 2 δ 1 (calcium voltage-gated channel auxiliary subunit α 2 δ 1); CBP: CREB结合蛋白 (CREB-binding protein); CCT2: 含TCP1亚基2的伴侣蛋白 (chaperonin containing TCP1 subunit 2); CDK2: 细胞周期蛋白依赖性激酶2 (cyclin-dependent kinase 2); CPT2: 肉碱棕榈酰转移酶2 (carnitine palmitoyltransferase 2); CXCL1: C-X-C基序趋化因子配体1 (C-X-C motif chemokine ligand 1); c-Myc: MYC原癌基因蛋白 (MYC proto-oncogene protein); cGAS: 环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase); DKD: 糖尿病肾病 (diabetic kidney disease); DML: 去甲泽拉木醛 (demethylzeylasteral); ECT2: 上皮细胞转化序列2 (epithelial cell transforming sequence 2); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); EMT: 上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition); ENO2: 烯醇化酶2 (enolase 2); ESM1: 内皮细胞特异性分子1 (endothelial cell-specific molecule 1); EZR: 埃兹蛋白 (Ezrin); FGS: 辛夷脂素 (fargesin); FN1: 纤连蛋白1 (fibronectin 1); FTO: 脂肪量和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein); GDM: 妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus); GLUT3: 葡萄糖转运蛋白3 (glucose transporter 3); GNAT: GCN5相关N-乙酰转移酶 (GCN5-related N-acetyltransferase); GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4); GQD: 葛根芩连汤 (Gegen Qinlian decoction); GRh2: 20(S)-人参皂苷Rh2(20(S)-ginsenoside Rh2); GSAP: γ -分泌酶激活蛋白 (gamma-secretase activating protein); GTPSCS: GTP特异性琥珀酰辅酶A合成酶 (GTP-specific succinyl-CoA synthetase); HCC: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma); HDAC: 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase); HIF-1 α : 缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1- α); HK2: 己糖激酶2 (hexokinase 2); HMGB1: 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1); HTG: 化浊调脂颗粒 (Huazhuo Tiaozhi granule); IDH3G: 异柠檬酸脱氢酶3 (NAD⁺) γ 亚基 (isocitrate dehydrogenase 3 (NAD⁺) γ); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); KAT: 赖氨酸乙酰转移酶 (lysine acetyltransferase); KCNK1: 钾离子双孔结构域通道亚家族K成员1 (potassium two pore domain channel subfamily K member 1); K1a: 赖氨酸乳酸化 (lysine lactylation); LDHA: 乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A); LKB1: 肝激酶B1 (liver kinase B1); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide); MDM4: 鼠双微体4 (mouse double minute 4); METTL3: 甲基转移酶样3 (methyltransferase like 3); MYST: 组蛋白乙酰转移酶MYST (MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 and Tip60); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); NF- κ B: 核因子- κ B (nuclear factor- κ B); NLRP3: NLR家族含pyrin结构域蛋白3 (NLR family pyrin domain containing 3); NR4A3: 核受体亚家族4A组成员3 (nuclear receptor subfamily 4 group A member 3); NSCLC: 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer); Notch1: 神经源性位点Notch同源蛋白1 (neurogenic locus notch homolog protein 1); PA: 原花青素 (proanthocyanidins); PDGFR β : 血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β); PDH: 丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase); PDHA1: 丙酮酸脱氢酶E1亚基 α 1 (pyruvate dehydrogenase E1 subunit α 1); PDHX: 丙酮酸脱氢酶复合物X组分 (pyruvate dehydrogenase complex component X);

* 甘肃省科学技术厅 (23JRRA539) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0931-8994512, E-mail: gaofeng994512@163.com

收稿日期: 2026-01-14, 接受日期: 2026-03-16

PDK3: 丙酮酸脱氢酶激酶同工酶3 (pyruvate dehydrogenase kinase isoform 3); PD-L1: 程序性死亡受体配体1 (programmed death ligand 1); PDLSCs: 牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cells); PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶 (PRKR-like endoplasmic reticulum kinase); PFKFB3: 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3); PFKL: 肝型磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase, liver type); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha); PKM: 丙酮酸激酶M1/2 (pyruvate kinase M1/2); RAR γ : 维甲酸受体 γ (retinoic acid receptor gamma); RJA: 蜂王浆酸 (royal jelly acid); RUBCNL: Rubicon样自噬增强因子 (Rubicon like autophagy enhancer); RhoA: Ras同源家族成员A (Ras homolog family member A); Runx2: Runt相关转录因子2 (Runt-related transcription factor 2); SERPINE1: 丝氨酸蛋白酶抑制剂家族E成员1 (serpin family E member 1); SIRT3: 沉默调节蛋白3 (Sirtuin 3); SMEK1: MEK1抑制因子 (suppressor of Mek1); SOX9: SRY盒转录因子9 (SRY-box transcription factor 9); SP1: 特异性蛋白1 (specificity protein 1); STAT5: 信号转导及转录激活因子5 (signal transducer and activator of transcription 5); Sal B: 丹酚酸B (salvianolic acid B); TAM: 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage); TCM: 中药 (traditional Chinese medicine); TERT: 端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase); TGF- β : 转化生长因子 β (transforming growth factor beta); TIM: 肿瘤浸润髓系细胞 (tumor-infiltrating myeloid); TME: 肿瘤微环境 (tumor microenvironment); TPI1: 磷酸丙糖异构酶1 (triosephosphate isomerase 1); TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TNF receptor-associated factor 6); TTK: TTK蛋白激酶 (TTK protein kinase); UC: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis); USP39: 泛素特异性蛋白酶39 (ubiquitin-specific protease 39); VCAM1: 血管细胞黏附分子1 (vascular cell adhesion molecule 1); VEGFA: 血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A); YAP: Yes相关蛋白 (Yes-associated protein); YBX1: Y盒结合蛋白1 (Y-box binding protein 1); YTHDF2: YTH N6-甲基腺苷RNA结合蛋白F2 (YTH N6-methyladenosine RNA binding protein F2); YiaC: YiaC乙酰转移酶 (YiaC acetyltransferase); ZWINT: ZW10相互作用蛋白 (ZW10 interacting protein)。

摘要 组蛋白乳酸化是近年发现的翻译后修饰,指乳酸介导的酶促反应将乙酰基团添加至组蛋白赖氨酸残基上。它广泛分布于人体组织,在特定基因转录调控中发挥关键作用,是重要的表观遗传标记。研究显示,不同位点的组蛋白乳酸化可引发多种生物学效应,这些效应是疾病发生发展的关键驱动因素。反之,抑制组蛋白乳酸化可改变疾病进程,成为有潜力的治疗靶点。此外,组蛋白乳酸化与乙酰化、甲基化等其他修饰存在串扰,共同调控疾病进程。乳酸化不仅发生于组蛋白,也发生于非组蛋白。组蛋白乳酸化通过激活特定基因转录重塑代谢表观遗传学,而非组蛋白乳酸化则直接调节酶活性、信号转导及蛋白质稳定性。两者共享乳酸池、修饰酶系统及通路交互,形成协同网络,构建起“组蛋白乳酸化-代谢枢纽-非组蛋白乳酸化”多维调控轴,连接了代谢与表观遗传,解析其拓扑结构有望为精准干预乳酸相关信号通路异常疾病提供新靶点。研究表明,中药可通过调节乳酸代谢及相关酶类调控组蛋白乳酸化,进而影响疾病进程。同时,部分中药复方在耐药性疾病中展现出替代疗法的潜力,深入探索中医药对组蛋白乳酸化的调控对开发新的治疗策略具有重要意义。本文旨在综述组蛋白乳酸化的调控机制,系统归纳组蛋白不同位点的乳酸化与疾病之间的关联,阐述“乳酸-组蛋白乳酸化和功能蛋白乳酸化”领域全景,叙述中药通过调控组蛋白乳酸化治疗疾病的作用机制与研究进展,以深化理解和展望组蛋白乳酸化在疾病中的作用及应用前景。

关键词 组蛋白乳酸化,代谢-表观遗传调控,乳酸化领域全景,中药

中图分类号 R-1

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0022

CSTR: 32369.14.pibb.20260022

组蛋白乳酸化是一种由乳酸介导的翻译后修饰^[1],该修饰在人体细胞内普遍存在,并作为关键驱动因子调控疾病进程^[2],相关研究不仅为深入理解疾病的发病机制开辟了新视野,也为开发新型治疗策略提供了潜在的靶点,深刻理解组蛋白乳酸化的机制至关重要。中药历经长期临床实践,疗效尚佳^[3],但是具体机制不明确。研究表明,中药可通过影响组蛋白乳酸化水平对多种疾病发挥治疗作用^[4],而且其还展现出替代用药的潜力^[5],这为多种疾病提供了一种颇具前景的治疗策略^[6-8]。本文旨在综述组蛋白乳酸化的调控机制,系统归纳

不同位点的组蛋白乳酸化与各类疾病之间的内在联系,勾勒出“乳酸-组蛋白乳酸化和功能蛋白乳酸化”这一调控轴线的领域全景,继而论述中药通过干预组蛋白乳酸化水平以治疗相关疾病的作用机制与研究进展。通过对上述内容的整合分析,期待为深入揭示组蛋白乳酸化的生物学功能及推动相关药物研发提供新视角。

1 组蛋白乳酸化机制

组蛋白乳酸化修饰由Zhang等^[9]于2019年首次报道,该修饰由糖酵解的关键产物乳酸介导,特

异性发生于组蛋白的赖氨酸残基。这是一种新发现的翻译后修饰, 能够激活特定基因的转录, 随后更多研究显示, 该修饰是一种在人体内广泛存在的表观遗传修饰, 在生理背景下有重大意义, 且对疾病的发生和发展具有至关重要的驱动作用^[10]。本节将综述组蛋白乳酸化的分子机制及目前已知的关键调控酶类(图1)。

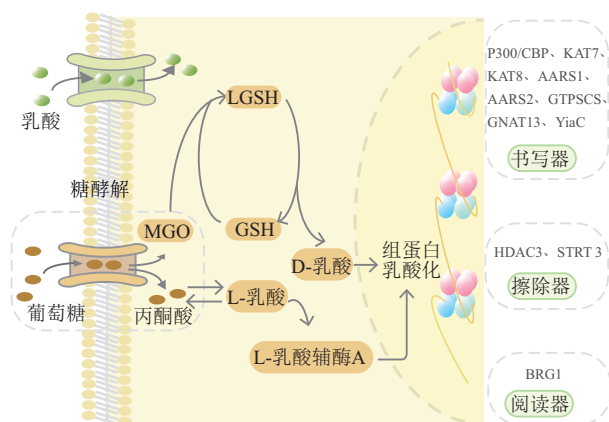


Fig. 1 The molecular mechanisms of histone lactylation and the key regulatory enzymes involved

图1 组蛋白乳酸化的分子机制和已知的关键调控酶

1.1 “书写器”(Writers)

“书写器”是指能够催化乳酸化的酶或蛋白质, 其主要功能是选择性催化乳酸与靶分子中特定功能基团(如—OH或—NH₂)的相互作用, 从而添加乳酸基团以完成乳酸化, 又名写入酶。目前已知的有KAT家族成员、AARS1/2、GTPSCS、GNAT家族成员等。

KAT3B(p300)是KAT家族成员之一, 是最早被鉴定出来的“书写器”^[9], CBP是其同源蛋白, 两者在结构和功能上十分相似, 常合在一起统称p300/CBP。2019年, Zhang等^[9]确认了赖氨酸乳酸化(lysine lactylation, Kla)的存在, 团队使用L-乳酸辅酶A替代乙酰辅酶A进行实验, 结果显示, H3K1a和H4K1a对p300高度依赖, 且与组蛋白乙酰化修饰对p300的依赖性相似。进一步实验显示, 在HCT116和HEK293T细胞中敲低p300会导致Kla水平降低, 而在HEK293T细胞中过表达p300则增加了Kla水平, 这表明了p300作为潜在“书写器”的作用。然而, 作者也指出不能排除p300的间接作用, 因此需要进一步研究。Wang等^[11]发现, KAT家族成员KAT7作为Kla的“书写器”, 尤其偏好催化组蛋白H3K9la^[12], 这一发

现揭示了KAT家族中MYST酶在Kla调控中的作用。Xie等^[13]发现, 在结直肠癌背景下, eEF1A2 K408的乳酸化会导致翻译延长和蛋白质合成增强, 从而导致肿瘤发生。通过筛选eEF1A2相互作用蛋白, 发现KAT8不仅是一种赖氨酸乙酰转移酶, 也作用于多种蛋白质底物充当全局蛋白乳酸化的“书写器”。KAT8的缺失抑制了结直肠癌的生长, 特别是在高乳酸肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中。因此, KAT8-eEF1A2-Kla轴被用来满足致癌适应增加的翻译需求, 这也暗示了KAT8可能是结直肠癌的潜在治疗靶点。

AARS1/2充当细胞内乳酸传感器和乳酸基转移酶, 负责响应乳酸刺激, 不仅能够催化细胞内赖氨酸乳酸化组蛋白的形成^[14], 还能够以微摩尔级亲和力结合乳酸, 直接催化乳酸在赖氨酸受体末端发生ATP依赖性的乳酸化^[15]。许多蛋白质, 如p53、YAP、cGAS和线粒体蛋白等, 都是通过AARS1/2直接利用乳酸和ATP进行乳酸化。例如AARS1作为乳酸传感器, 可转位入核, 催化YAP-TEAD复合物的乳酸化和激活。同时, AARS1是Hippo通路的下游靶标, 与YAP-TEAD复合物形成正反馈机制, 缺氧应激诱导AARS2积累, 催化PDHA1的K336位点和CPT2的K457及K8位点发生乳酸化, 从而失活这两种酶并抑制氧化磷酸化^[16]。

GTPSCS是细胞核中的一种乳酸辅酶A合成酶, 基于该酶的组蛋白乳酸化能调控基因转录^[17]。例如GTPSCS能转位入核并与p300相互作用以协同调控H3K18la的表达, 从而促进胶质瘤的增殖和放射抵抗性, 也是首个被发现的催化乳酸辅酶A合成用于组蛋白乳酸化并调控胶质瘤致癌基因表达的酶。

此外, Dong等^[18]鉴定出大肠杆菌中来自GNAT家族N-乙酰转移酶的YiaC是一种“书写器”。另外, 在致龋菌变形链球菌中, Li等^[19]发现GNAT家族中的酶GNAT13在RNA聚合酶亚基 α 的K173位点充当Kla的“书写器”, 进一步实验发现过表达GNAT13会抑制生物膜形成, 暗示了其潜在的治疗意义。

1.2 “擦除器”(Erasers)

“擦除器”是指具有通过水解作用去除或擦除乳酸基团能力的酶或蛋白质, 从而使靶分子恢复到原始状态, 能够降低细胞内的乳酸化水平。目前发现的主要是HDAC3和SIRT3。Zou等^[20]发现, 在

由乳酸诱导的皮肤胶原蛋白生成过程中,巨噬细胞可以通过上调H4K12la水平从而促进成纤维细胞中的胶原合成,而HDAC3的激活减少了巨噬细胞中的H4K12la并抑制了成纤维细胞中的胶原合成,表明HDAC3是“擦除器”,这也暗示了靶向乳酸-H4K12la-HDAC3-TGF- β 轴可能是一种增强胶原蛋白生成以对抗皮肤衰老的新方法。依赖NAD⁺的去乙酰化酶SIRT3可以催化去除赖氨酸上的乳酸基团,并对非组蛋白进行去乳酸化。SIRT3在肝细胞癌中低表达,发挥肿瘤抑制因子的作用,细胞周期蛋白E2的K348位点被SIRT3去乳酸化,从而阻止肝细胞癌进展^[21]。SIRT3能够逆转乳酸化的PDHA1和CPT2以激活氧化磷酸化,这揭示了乳酸化可以整合细胞内缺氧和乳酸信号来调控氧化磷酸化。

1.3 “阅读器”(Readers)

“阅读器”是指能够识别并结合乳酸基团的蛋白质或结构域,通过与乳酸基团相互作用,在多种关键生物过程(例如信号转导、蛋白质亚细胞定位

和蛋白质-蛋白质相互作用)中发挥重要作用,然而目前涉及Kla的“阅读器”研究有限。Liu等^[22]揭示,多能性调控关键因子Dux通过H3K18la介导代谢重编程。进一步的实验发现,H3K18la与Brg1在多能性与上皮黏附相关基因的启动子区域存在共富集,基于此,Brg1被证实为H3K18la的特异性“阅读器”。

综上所述,乳酸化的“书写器”“阅读器”和“擦除器”在催化乳酸化、识别或去除乳酸化基团以及调控和执行乳酸化功能方面起着关键作用,维持着乳酸化的动态平衡。

2 组蛋白乳酸化与疾病的关联

组蛋白乳酸化是驱动疾病发生发展的关键因素,在代谢与表观遗传之间架构了一个“桥梁”,本节将系统归纳组蛋白不同位点的乳酸化与疾病之间的关联,并借此阐述“乳酸-组蛋白乳酸化和功能蛋白乳酸化”领域全景(表1)。

Table 1 Effects of different histone lactylation sites on diseases

表1 组蛋白乳酸化不同位点对疾病的影响

乳酸化位点	生物学功能	相关疾病/细胞类型	作用机制/靶点	参考文献
H3K18la	促细胞增殖	胰腺导管腺癌	激活TTK/BUB1B转录,介导恶性肿瘤发生(正反馈作用)	[23]
		结直肠癌	↓RAR γ →激活TRAF6-NF- κ B-IL-6-STAT3通路→促瘤型TAM极化	[24]
		肝细胞癌	↑KR1B10/ α SMA→促癌发生	[25]
		肺动脉高压	↑肺动脉平滑肌增殖(HIF-1 α /PDK1轴介导)	[26]
		动脉粥样硬化	↑内皮-间质转化→斑块形成	[27]
		子宫内膜异位症	↑lncRNA H19→糖代谢异常↑HMGB1→AKT通路磷酸化,促增殖	[28-29]
	促肿瘤进展	胃癌	↑VCAM1→AKT-mTOR-CXCL1轴,促转移/↑EMT能力	[30-31]
		子宫内膜癌	↑USP39→激活PI3K/AKT/HIF-1 α →抗凋亡和促迁移	[32]
		透明细胞肾细胞癌	↑PDGFR β →促癌进展(正反馈循环)	[33]
		乳腺癌	↑c-Myc→驱动MDM4/Bcl-x剪接促增殖	[34-35]
			↑ZWINT、ECT2、ANLN等基因	
		胶质母细胞瘤	↑LINC01127(NF- κ B相关)→促自我更新	[36]
		卵巢癌	↑癌细胞迁移(不良预后标志物)	[37]
	促免疫逃逸	结肠癌	↑METTL3乳酸化→METTL3-JAK1-STAT3轴诱导免疫抑制	[38]
		胶质母细胞瘤	↑CD39/CD73/CCR8→扰乱Treg/Th17平衡	[39]
		胶质母细胞瘤	↑GLUT1→PERK-ATF4轴→↑IL-10→增强TAM免疫抑制	[40]
	促肿瘤耐药	结直肠癌	↑RUBCNL→促进自噬体成熟→耐药	[41]
		(抗贝伐珠单抗)		
		膀胱癌(顺铂耐药)	激活YBX1/YY1→耐药	[42]
	促肿瘤转移	结直肠癌肝转移	↑CXCL1/CXCL5→促肝转移	[43]
	促炎效应	脓毒症急性肾损伤	↑RhoA→介导炎症和凋亡	[44]
		肾缺血/再灌注损伤	↑HK2→促炎症反应	[45]

续表1

乳酸化位点	生物学功能	相关疾病/细胞类型	作用机制/靶点	参考文献	
H4K12la		阿尔茨海默病（小胶质细胞）	↑ NF-κB通路→↑ IL-6/IL-8（衰老表型）	[46]	
		牙周炎（巨噬细胞）	↑ β淀粉样蛋白分泌（P.G_45033 msRNA介导）	[47]	
	促纤维化	肝纤维化	↑ SOX9转录→促纤维化	[48]	
		子痫前期（胎盘）	↑ FN1/SERPINE1→胎盘纤维化	[49]	
		近视（巩膜）	↑ Notch1→成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化（FMT）	[50]	
	促动脉硬化	动脉钙化	NR4A3介导→↑ ALDOA/PFKL→级联放大钙化	[51]	
	促细胞凋亡	脑缺血再灌注损伤	↑ HMGB1→加剧细胞凋亡	[52]	
	促病理性重构	心肌肥厚	↑ 心肌细胞肥大→心脏肥厚	[53]	
	促肿瘤进展	胰腺导管腺癌	↓ 免疫细胞浸润→增强免疫治疗耐药性，促转移	[54]	
	促神经炎症	阿尔茨海默病（小胶质细胞）	糖酵解/H4K12la/PKM2正反馈循环→小胶质细胞活化障碍	[55]	
	促炎症效应	慢性肾病	富集于Ikbkb/Rela/Relb启动子→激活NF-κB炎症通路	[56]	
		糖尿病心肌病	↑ HIF-1α→增强棕榈酸诱导的炎症→心肌损伤	[57]	
	H3K9la / H3K56la 促细胞恶性表型	肝细胞癌	↑ ESM1→促恶性表型和促转移	[58]	
	H3K9la	促血管生成	病理性新生血管形成	与HDAC2形成反馈环路→驱动VEGF血管生成	[59]
	H3K9la	促细胞增殖	妊娠期糖尿病	↑ CACNA2D1→激活PI3K-AKT/Jak-STAT通路促增殖	[60]
H3K9la	促炎症效应	急性缺血性卒中	↑ 糖酵解基因转录→形成PDK3-PDH-乳酸正反馈→神经炎症加重	[61]	
H3K14la	促纤维化	糖尿病肾病	驱动EMT→促进肾纤维化→终末期肾病	[62]	
H4K5la	促细胞恶变	急性髓系白血病	富集于PD-L1启动子→促进免疫抑制	[63]	
H4K8la	促肿瘤逃逸	结直肠癌	↑ LINC00152（致癌lncRNA）→促癌进展	[64]	
H4K8la/	抑制端粒酶转录	非小细胞肺癌	LKB1抑制乳酸化→SP1/TERT/端粒酶通路促癌细胞衰老	[22]	
H4K16la					
H4la	促细胞增殖	非小细胞肺癌	↓ HK1/↑ IDH3G→促增殖和代谢重编程	[65]	
位点未明确	下调因子表达	糖尿病神经痛	↓ 前额叶皮层PGC-1α→介导疼痛	[66]	
位点未明确	促纤维化	肺纤维化	↑ 促纤维化基因（TGF-β/VEGFA）→驱动肺上皮细胞上皮-间质转化	[67]	

2.1 组蛋白H3第18位赖氨酸 (H3K18) 位点

H3K18乳酸化 (H3K18la) 是非常重要的组蛋白乳酸化, 众多研究显示其与多种疾病的发生发展密切相关。

2.1.1 促进细胞增殖

Li 等^[23] 研究表明, 在胰腺导管腺癌中, H3K18la 富集于基因启动子区, 能激活有丝分裂检查点调节因子 TTK 和 BUB1B 的转录。这两个因子均参与癌症进展, 其中 TTK 更直接介导了 H3K18la 相关的恶性表型。进一步的抑制实验揭示, TTK/BUB1B 在胰腺癌进展中对 H3K18la 的活性存在正反馈调节, 从而加剧恶性肿瘤的发生。Li 等^[24] 研究发现, 在结直肠癌中, 肿瘤来源的乳酸会诱导 H3K18la 修饰, 该修饰会抑制 RAR γ 基因在 TAM 中的转录和表达, RAR γ 的减少解除了对 TRAF6-NF-κB-IL-6-STAT3 信号通路的抑制, 进而促使 TAM 向肿瘤表型极化, 加速肿瘤细胞的增殖。Yu 等^[25] 的研究揭示, 在肝细胞癌中, 星状细胞可通

过上调 KR1B10 及 α SMA, 促进 H3K18la 水平升高, 进而激活肝星状细胞, 推动肝癌的进展。在肺动脉高压的发生过程中, HIF-1 α /PDK1 与 PDK2/p-PDH-E1 α 信号轴介导的乳酸水平升高, 可通过上调 H3K18la, 促进肺动脉平滑肌细胞增殖, 从而驱动缺氧性肺动脉高压的发展^[26]。体外、体内研究及对患者动脉样本的分析均证实, 脂质过氧化可通过上调乳酸介导的 H3K18la 驱动内皮细胞发生内皮-间质转化, 进而诱导动脉粥样硬化的发生^[27]。在子宫内膜异位症中, lncRNA H19 的表达上调可引起糖代谢异常及 H3K18la 水平升高^[28], H3K18la 能够上调 HMGB1 的表达。高表达的 HMGB1 进而通过激活 AKT 信号通路, 促进细胞增殖^[29]。然而, lncRNA H19 调控有氧糖酵解与组蛋白乳酸化的具体分子机制仍有待进一步阐明。

2.1.2 促进肿瘤进展

在胃癌中, H3K18la 可通过不同机制促进肿瘤进展。Zhao 等^[31] 发现, H3K18la 能上调 VCAM1

表达,进而通过激活 AKT-mTOR-CXCL1 轴驱动胃癌发展与转移。Yang 等^[30]研究表明, GLUT3 可通过增强 LDHA 表达促进糖酵解和乳酸生成,从而诱导癌细胞中 H3K18la 水平升高,增强 EMT 能力,进而促进肿瘤的侵袭与转移。Wei 等^[32]研究表明,在子宫内膜癌中, H3K18la 能够上调 USP39 的表达,进而激活 PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路,抑制细胞凋亡,最终促进癌细胞的增殖与迁移。Yang 等^[33]研究阐明,在透明细胞肾细胞癌中, H3K18la 与 PDGFR β 之间可形成促进肿瘤进展的正反馈循环,即 H3K18la 的升高会诱导 PDGFR β 表达的激活, PDGFR β 又会升高 H3K18la。研究表明,联合抑制组蛋白乳酸化与 PDGFR β 信号通路,可产生协同作用,显著增强抗肿瘤效果。

在乳腺癌中, H3K18la 通过不同分子机制推动肿瘤发展。Pandkar 等^[35]研究证实, H3K18la 的富集可上调 c-Myc 表达,进而通过 c-Myc-SRSF10 轴驱动 MDM4 与 Bcl-x 的可变剪接,从而促进癌细胞增殖。Hou 等^[34]发现,在乳腺癌中高表达的 KCNK1 可诱导 LDHA 表达,进而提升 H3K18la 水平,并进一步激活 ZWINT、ECT2、ANLN 及 EZR 等基因的表达,最终促进肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭。Li 等^[36]研究表明,在胶质母细胞瘤中, H3K18la 能够上调与 NF- κ B 通路相关的 LINC01127 的表达,进而促进肿瘤细胞的自我更新,增强其增殖与迁移能力。Chao 等^[37]基于卵巢癌临床组织样本的研究证实, H3K18la 可促进癌细胞迁移,且其表达水平是上皮性卵巢癌的不良预后生物标志物。这提示靶向组蛋白乳酸化可能成为未来的治疗方向,但其具体作用机制仍需进一步阐明。

2.1.3 促肿瘤免疫逃逸

在结肠癌中, TME 中的乳酸可介导 H3K18la,进而诱导 METTL3 表达上调,并通过 METTL3-JAK1-STAT3 信号轴增强 TME 的免疫抑制功能,从而促进肿瘤免疫逃逸^[38]。Sun 等^[39]发现,胶质母细胞瘤中, H3K18 上调 CD39、CD73 及 CCR8 的表达,从而破坏 Treg/Th17 平衡,强化 TME 的免疫抑制状态,促进了肿瘤免疫逃逸。de Leo 等^[40]研究证实,肿瘤细胞可经 PERK-ATF4 信号轴激活 TAM 中的 GLUT1,促进乳酸介导的 H3K18la,进而增强 IL-10 的表达,最终提升 TAM 的免疫抑制功能并驱动免疫逃逸。

2.1.4 促肿瘤耐药

Li 等^[41]研究揭示,结直肠癌对贝伐珠单抗产

生耐药的一种表观遗传机制:治疗诱导癌细胞糖酵解增强,乳酸增多提高 H3K18la 水平,进而上调 RUBCNL,其转录产物与 BECN1 相互作用促进自噬体成熟,最终导致耐药。后续实验进一步表明,抑制 H3K18la 能增强贝伐珠单抗的抗肿瘤效果,这为逆转结直肠癌耐药性提供了新的潜在策略。在膀胱癌中, H3K18la 可激活关键转录因子 YBX1 与 YY1,进而诱导肿瘤对顺铂产生耐药性^[42]。

2.1.5 促肿瘤转移

Zhou 等^[43]的研究表明,在结直肠癌中, GPR37 可通过激活 Hippo 信号通路,上调 LDHA 表达并增强糖酵解,从而增加 H3K18la 水平,进而促进 CXCL1 和 CXCL5 的表达,最终驱动结直肠癌肝转移。

2.1.6 促炎效应

在脓毒症中,肾细胞糖酵解增强导致乳酸水平升高,进而介导 H3K18la 修饰增加,该修饰富集于 RhoA 基因启动子区,通过 RhoA/ROCK/Ezrin 信号轴活化 NF- κ B 通路,诱导炎症反应与细胞凋亡,导致肾功能损伤^[44]。在肾缺血再灌注损伤过程中, H3K18la 可富集于 HK2 基因的启动子区,从而增强 HK2 的转录表达,进而促进炎症反应,最终导致组织损伤的发生^[45]。在小胶质细胞中,升高的 H3K18la 可通过增强其与 p65、p50 启动子的结合,直接激活 NF- κ B 通路,上调 IL-6 和 IL-8 的表达^[46],促进阿尔茨海默病的发生。

牙龈卟啉单胞菌来源的 msRNA P.G_45033 可促进巨噬细胞内糖酵解过程及 H3K18la 修饰水平升高,并可能通过激活 EGFR/GSAP 信号,诱导 β 淀粉样蛋白分泌增加,从而加剧牙周炎的进展^[47]。

2.1.7 促纤维化

Zhou 等^[48]报道, H3K18la 通过上调 SOX9 转录在肝纤维化进程中起关键作用。抑制该修饰可减轻纤维化,提示靶向组蛋白乳酸化或将成为肝纤维化的潜在治疗策略。在子痫前期中,胎盘缺氧与乳酸堆积可诱导 H3K18la,进而通过上调 FN1 和 SERPINE1 的表达,促进胎盘纤维化,最终加速疾病进展^[49]。在巩膜中, ENO2 和 TPI1 的显著富集会增强糖酵解过程,进而提升 H3K18la 水平,由此上调 Notch1 基因的表达,作为驱动纤维细胞-肌成纤维细胞转分化及近视发展的关键因子^[50], Notch1 的表达增加能有效促进该转分化进程。

2.1.8 促动脉硬化

NR4A3 介导的组蛋白乳酸化是参与动脉钙化

病程的一种新型代谢-表观遗传调控机制^[51]。NR4A3通过直接结合 *ALDOA* 与 *PFKL* 基因的启动子并驱动其转录, 促进乳酸生成, 诱导 H3K18la 修饰进而加剧动脉钙化。然而其下游作用机制仍有待进一步阐明。

2.1.9 促细胞凋亡

在脑缺血中, H3K18la 的上调能够增强 HMGB1 在氧糖剥夺/复氧模型细胞中的表达, 诱发细胞凋亡, 最终加剧脑缺血再灌注所致的组织损伤^[52]。

2.1.10 促进组织病理性重构

H3K18la 的过表达可加剧 Ang II 诱导的新生小鼠心肌细胞肥大, 后者与心脏肥厚的发生密切相关; 抑制组蛋白乳酸化则能减轻心脏肥厚的进展^[53]。

2.2 H4K12位点

Wang 等^[54]对胰腺导管腺癌的研究揭示, H4K12la 在涉及细胞增殖、迁移、免疫反应及致癌性的关键通路基因中呈现差异性富集, 该修饰可能通过干扰相关基因表达与免疫应答, 减少肿瘤内免疫细胞浸润并增强免疫治疗耐药性, 从而促进肿瘤的侵袭与转移。在阿尔茨海默病的小胶质细胞中, 存在一个糖酵解/H4K12la/PKM2 正反馈循环, 该循环对小胶质细胞的异常活化与功能障碍具有关键促进作用, 导致阿尔茨海默病不良进展^[55]。在慢性肾病中, PFKFB3 驱动的糖酵解过程会增强 H4K12la, 后者富集于 NF- κ B 通路关键基因 (如 *Ikbkb*、*Rela* 和 *Relb*) 的启动子区, 激活其转录并促进炎症反应^[56]。在糖尿病心肌病中, 巨噬细胞内的 H4K12la 修饰通过促进 HIF-1 α 的转录, 增强棕榈酸诱导的炎症反应, 加剧心肌损伤^[57]。

2.3 其他位点

Zhao 等^[58]发现 H3K9la 和 H3K56la 异常增加也会促进肝细胞癌的发展, 这与上调了 HCC 中 ESM1 的表达有关, 从而促进细胞恶性表型、细胞增殖、肿瘤生长和转移。在病理性新生血管形成过程中, H3K9la 与 HDAC2 之间形成的反馈环路是驱动 VEGF 诱导血管生成的关键机制, HDAC2 过表达能降低 H3K9la 水平, 抑制血管生成^[59]。

在妊娠期糖尿病中, Huang 等^[60]首次绘制了该疾病的组蛋白乳酸化全景图, 具有开创性意义。研究进一步鉴定出 CACNA2D1 为关键差异乳酸化基因, 其可能通过介导 H3K9la 并激活 PI3K-AKT

与 Jak-STAT 等信号通路, 促进细胞活力与增殖, 从而推动疾病进展。

急性缺血性卒中后, SMEK1 的缺失会抑制 PDK3-PDH 通路, 导致乳酸堆积, 进而促使 H3K9la 水平升高, 该修饰可直接促进糖酵解相关基因的转录, 从而形成“PDK3-PDH-乳酸-H3K9la”的正反馈循环, 致使神经炎症不断加剧^[61]。

在糖尿病肾病中, H3K14la 诱导上皮-间质转化, 后者被广泛认为是糖尿病肾病的关键促成因素, 进而促进肾纤维化, 最终导致该病进展为终末期肾病^[62]。

Wang 等^[64]发现, 肠道细菌来源的 LPS 可以引起乳酸积累, 进而提升 H4K8la 水平, 诱导关键致癌长链非编码 RNA LINC00152 的表达, 促进结直肠癌细胞的发生和进展。

Huang 等^[63]发现, 在急性髓系白血病中, STAT5 过表达会导致乳酸堆积, 提升 H4K5la 水平, 后者在 PD-L1 启动子区显著富集, 最终导致肿瘤的免疫抑制。

Liu 等^[22]发现, 在非小细胞肺癌中, LKB1 能够增加乳酸但又能抑制 H4K8 和 H4K16 位点的乳酸化, 被抑制的乳酸化干预 SP1/TERT/端粒酶通路, 抑制端粒酶的转录, 最终导致癌细胞衰老和死亡。值得关注的是, 该研究表明, 乳酸浓度与乳酸化水平并非简单的正比关系, 其中可能存在更精密的调控酶, 需要进一步探索。

研究表明, H4la 介导的 HK1 下调和 IDH3G 上调, 可促进 NSCLC 细胞增殖并调节细胞代谢, 但是具体的乳酸化位点尚不明确^[65]。

LDH 促进糖尿病神经病理性疼痛的发展, 这意味着乳酸可能通过增加小鼠前额叶皮层中的组蛋白乳酸化来下调 PGC-1 α 的表达发挥作用。然而, 相关的机制仍有待研究阐明^[66]。

Li 等^[67]发现, 糖酵解的增加会促进组蛋白乳酸化, 从而增强巨噬细胞中促纤维化基因的表达, 促进相关因子 (如 TGF- β 和 VEGFA) 的分泌, 随后会诱导肺上皮-间质转化, 导致肺纤维化, 但是具体乳酸化的位点需要进一步探究。

综上所述可以看出: 对于肿瘤疾病, 组蛋白乳酸化介导了肿瘤的发生、进展、转移、耐药和逃逸 (图2); 对于非肿瘤疾病, 组蛋白乳酸化对病程起到了重要的调控作用 (图3)。

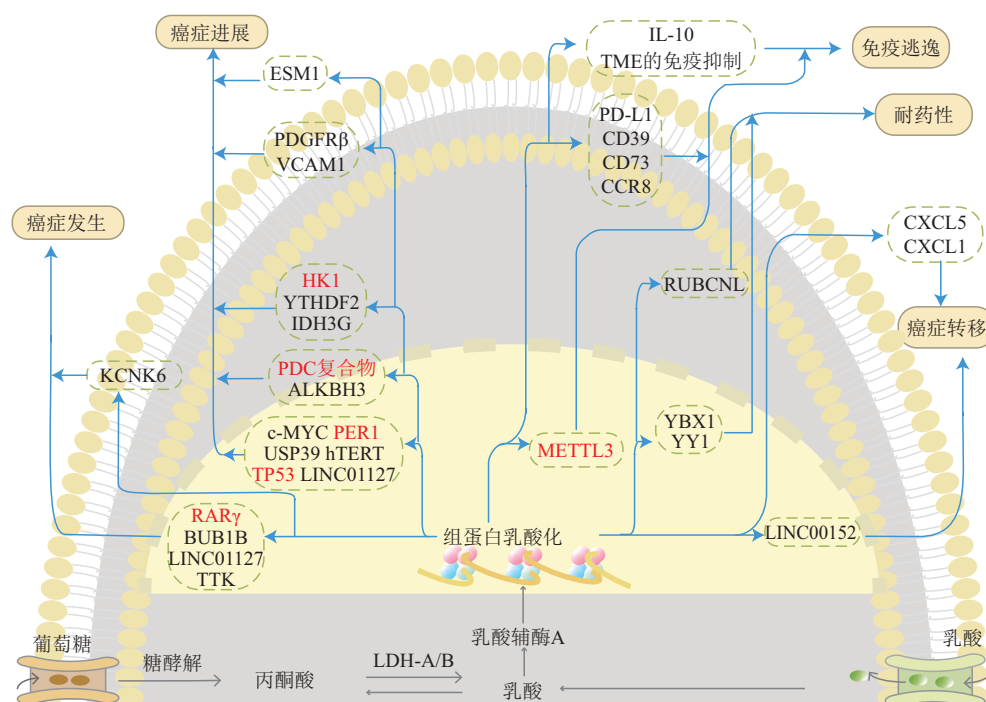


Fig. 2 The process by which histone lactylation induces tumor progression, invasion, immunosuppression, and drug resistance

图2 组蛋白乳酸化诱导肿瘤发展、侵袭、免疫抑制和耐药性的过程

红色文字代表抑制作用，实线方框代表癌症的生物学行为，虚线方框代表组蛋白乳酸化后受到影响的下游因子，箭头指向表示乳酸化发生后对下游因子的影响进而促进肿瘤不同的生物学行为。

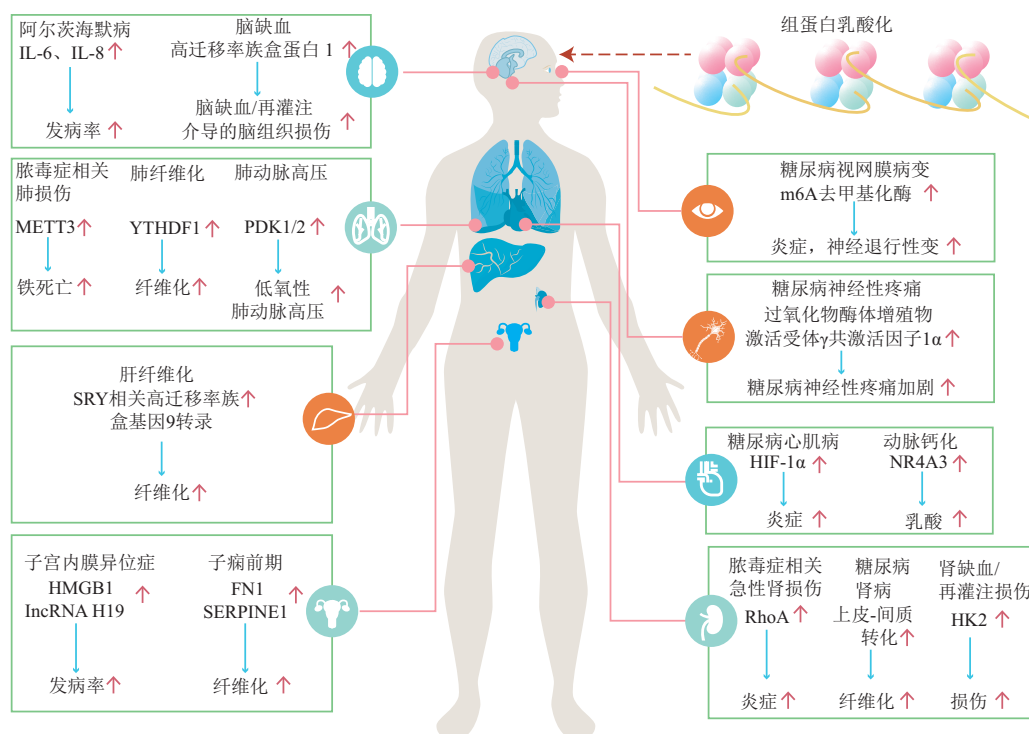


Fig. 3 The role and mechanism of histone lactylation in non-tumor diseases

图3 组蛋白乳酸化在非肿瘤疾病中的作用和机制

2.4 组蛋白乳酸化调控网络

2.4.1 组蛋白乳酸化与其他翻译后修饰的串扰

目前发现的其他翻译后修饰还有甲基化、乙酰化等, 乳酸化与这些翻译后修饰间存在的串扰情况能影响疾病病程。

组蛋白乳酸化与乙酰化之间的串扰存在一个实例^[68], 即PDHX的乙酰化及其对H3K561a的影响: PDHX第488位赖氨酸的p300介导乙酰化, 损害了其与DLAT的结合, 这阻碍了PDH的组装, 导致其乙酰化失活。失活的PDH促进有氧糖酵解, 使细胞内乳酸水平升高, 积累的乳酸则诱导了H3K561a, 进而加速肿瘤进展。

除了乙酰化, 甲基化和乳酸化之间也存在串扰。Yuan等^[69]采用AMO/DSS法对小鼠进行炎症相关性结肠癌造模, 发现METTL3介导的m6A甲基化以YTHDF2依赖性方式增加了KCNK6的稳定性, 同时组蛋白乳酸化可激活YTHDF2/KCNK6的转录, 而KCNK6的增加可以加速钾离子通道活性诱导NLRP3炎症小体活化进而引起炎症相关性结肠癌的发生, 而且组蛋白乳酸化激活了YTHDF2/KCNK6的转录, 促进了炎症相关性结肠癌的发生。Qian等^[70]也发现, 组蛋白乳酸化驱动METTL3上调, 并介导m6A修饰和CCT2的过度表达, CCT2通过抑制Ca²⁺流入来抑制CD8⁺T细胞的活性, 从而介导胃癌的恶性进展。Wang等^[71]发现, 高H3K181a可促进YTHDF1的转录, 并介导神经元蛋白mRNA的m6A甲基化, 这是促进亚硝酸盐相关的特发性肺纤维化进展的一个重要因素。在糖尿病视网膜病变中, 糖尿病条件下检测到脂肪量和肥胖相关蛋白水平升高(与糖尿病视网膜病变发病密切相关)。H3K181a可以增加FTO水平, 以一种依赖于m6A-YTHDF2的方式调控CDK2 mRNA的稳定性, 这进而促进血管生成, 引发糖尿病微血管渗漏, 并导致视网膜炎症和神经退行性变^[72]。在眼部黑色素瘤中, Gu等^[73]发现H3K181a可以促进ALKB3表达, 进而去除SP100A mRNA上的m1A修饰, 最终导致SP100A蛋白减少, 肿瘤抑制能力减弱。另外, Yu等^[74]还发现H3K181a上调YTHDF2的转录, 后者结合PER1和TP53 mRNA的m6A甲基化位点并诱导两者降解进而促进眼部黑色素瘤的侵袭。在脓毒症相关肺损伤中, 乳酸通过增强p300介导的发生在METTL3启动子区的H3K181a过程, 促进METTL3转录, 从而对ACSL4进行m6A甲基化修饰, 最终诱导线粒体依赖性铁

死亡。相反, 抑制METTL3已被证明可抑制乳酸诱导的铁死亡并减轻肺损伤^[75]。

以上研究结果表明, 乳酸化与其他翻译后修饰会产生串扰现象, 共同调控疾病进程, 然而目前关于这方面的研究较少, 机制不明, 需要进一步探索。

2.4.2 功能蛋白乳酸化: 拓展乳酸化调控网络的全景

之前揭示了乳酸化与乙酰化、甲基化等翻译后修饰在组蛋白层面的复杂串扰网络, 然而乳酸作为代谢信号分子的调控维度远不止于此。近年研究日益表明, 乳酸化广泛存在于功能性非组蛋白中, 形成功能蛋白质乳酸化这一更广泛的调控层^[9, 14, 76-79], 并与组蛋白乳酸化构成协同网络。例如, 在本综述提及的乳酸化与乙酰化串扰的实例^[68]中: PDHX第488位赖氨酸的p300介导的乙酰化直接抑制其酶活性, 通过代谢重编程(乳酸积累)间接调控了H3K561a——这本质上是功能蛋白质的翻译后修饰通过代谢枢纽介导, 实现对组蛋白修饰的跨维度调控。而且功能蛋白本身也可成为乳酸化的直接靶点, 驱动疾病进程。a. 代谢酶调控: LDHA的K82位点发生自身乳酸化可增强其酶活性, 形成“乳酸→LDHA-K1a→更多乳酸”的正反馈环^[9], 持续放大组蛋白乳酸化底物池; b. 转录因子重编程: HIF-1 α 的K12位点乳酸化可以抑制其泛素化降解途径, 稳定HIF-1 α 蛋白并增强糖酵解基因转录^[79], 建立“乳酸化→代谢重构→更多乳酸化”的循环通路; c. 信号通路枢纽: p53的K120和K139位点乳酸化会导致p53蛋白的抑癌能力下降, 最终导致肿瘤的发生^[76]。

由此可见, 乳酸化已形成“功能蛋白质-代谢枢纽-组蛋白”三位一体的调控网络: 功能蛋白乳酸化可直接改变酶活性、信号转导或蛋白质稳定性; 组蛋白乳酸化重塑表观遗传景观; 两者通过共享的乳酸代谢池动态耦合, 相互协同。未来研究需同步解析这两个维度的修饰相互作用, 方能完整绘制乳酸驱动疾病的全景机制。

综上所述, 乳酸化已突破组蛋白范畴, 延伸至直接执行细胞功能的蛋白质(即功能蛋白质乳酸化), 二者通过共享乳酸代谢池、共用修饰酶系统以及通路交叉调控形成协同网络, 解析该网络的拓扑结构, 将为实现针对“乳酸作为信号因子驱动相关疾病”进行精准干预提供全新靶点。

3 中药调节组蛋白乳酸化治疗常见疾病

在现有组蛋白乳酸化的机制研究基础上，中药

活性成分或中药复方制剂通过调节组蛋白乳酸化干预疾病进程（图4），本节对此进行详细叙述（表2）。

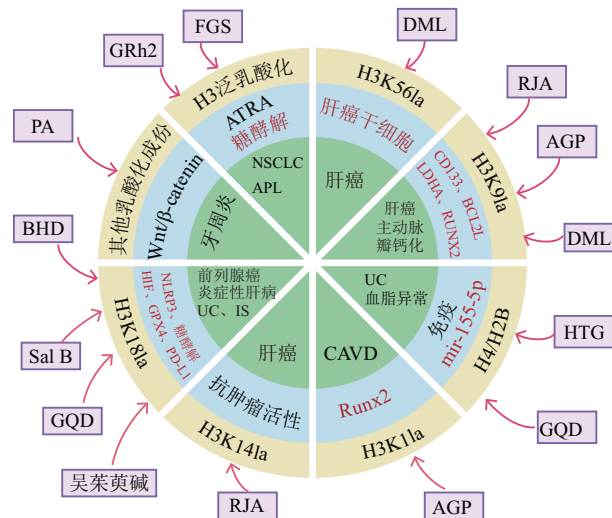


Fig. 4 The role of histone lactylation pathways regulated by traditional Chinese medicine in the process of diseases

图4 中药调控的组蛋白乳酸化通路在疾病进程中的作用

中药通过影响乳酸化来调控疾病病程。红色代表抑制某一条通路。例如AGP抑制H3K11la，进而抑制Runx2的表达并抑制钙化作用的发生，从而对心脏瓣膜钙化疾病进程产生阻碍作用。

Table 2 Research on traditional Chinese medicine regulating histone lactylation in disease treatment

表2 中药调节组蛋白乳酸化治疗疾病的研究

活性成分/复方	来源	作用疾病/模型	核心靶点/机制	影响的乳酸化位点	下游效应	研究状态	参考文献
DML	雷公藤	肝癌干细胞	破坏糖酵解/糖异生； ↓ LDHA； ↓ CDK2/ cyclin D1/E1	H3K9la, H3K56la	↓ CD133/BCL2； 诱导 S 期阻滞； ↓ 增殖转移； ↑ 凋亡	临床前	[5]
RJA	蜂王浆	肝癌	破坏糖酵解/糖异生； ↓ LDHA/LDHB	H3K9la, H3K14la	抗肿瘤（机制待明确）	临床前	[80]
吴茱萸碱 吴茱萸果实		前列腺癌	破坏HIF-1α乳酸化-血 管生成轴； ↓ GPX4/ PD-L1	H3K18la	↓ HIF-1α； ↓ 血管生成；临床前 ↓ Ki-67 增殖； 诱导铁 死亡	临床前	[6, 81]
FGS	辛夷	非小细胞肺癌	靶向PKM2； ↓ 有氧糖 酵解； ↓ LDHA/LD- HB/PKM	组蛋白H3	↓ 肿瘤生长	临床前	[82-83]
Sal B	丹参	肝损伤	↓ LDHA； ↓ NLRP3/ caspase-1/IL-1β通路	H3K18la	↓ M1巨噬细胞极化； ↓ 临床前 肝细胞损伤	临床前	[4]
GRh2	人参	急性早幼粒细胞白血病	↑ 组蛋白乙酰化； ↓ METTL3	整体乳酸化 ↓	↓ 白血药耐药性； ↑ 化 疗敏感性	临床前	[84]
AGP	穿心莲	钙化性主动脉瓣疾病	干扰p300； ↓ 糖酵解	H3K11la, H3K9la	↓ Runx2表达；抑制钙化	临床前	[85]
PA	葡萄等植物	牙周炎	↑ 乳酸生成	赖氨酸乳酸化	恢复成骨能力；激活 Wnt/β联蛋白通路	临床前	[86-87]
GQD	复方	溃疡性结肠炎	↓ LDH活性； ↓ 乳酸 生成	H3K18/23la; H4K8/12la	↓ 巨噬细胞极化； ↓ 炎 症/氧化应激；抑制溃疡 性结肠炎进展	临床前	[88-89]

续表2							
活性成分/复方	来源	作用疾病/模型	核心靶点/机制	影响的乳酸化位点	下游效应	研究状态	参考文献
BHD	复方	缺血性中风	↓糖酵解; ↓ <i>apaf-1</i> 转录活性	H3K18la	↓脑细胞凋亡	临床前	[90]
HTG	复方	血脂异常	↑肝脏乳酸; ↑蛋白质乳酸化	H2K1a, H4K1a	↓miR-155-5p; 改善脂质代谢; ↓血清TC/LDL-C	临床	[91]

DML 提取自中药雷公藤。研究证实, DML 可诱导多种癌症(如胃癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、前列腺癌)的细胞凋亡^[92-95]。Pan 等^[5]研究发现, DML 处理肝癌干细胞后可以破坏细胞中的糖酵解/糖异生代谢网络, 呈剂量依赖性地降低细胞内乳酸水平, 从而抑制组蛋白乳酸化(特别是 H3K9 和 H3K56 位点), 而这些位点的乳酸化与致癌标志物(CD133、BCL2)及 LDHA 呈正相关, 另外 DML 还通过降低 CDK2、细胞周期蛋白 D1 和 E1 的表达, 诱导细胞周期阻滞于 S 期, 这些作用共同降低了肝癌干细胞的增殖和转移潜能, 同时增强了凋亡信号, 抑制了肝癌的发展。

RJA 是一种重要的不饱和脂肪酸, 源自中药蜂王浆^[96]。Xu 等^[80]研究表明, RJA 有抗肿瘤作用, 机制在于破坏了肝癌细胞糖酵解/糖异生途径, 降低 LDHA 和 LDHB 的浓度, 减少细胞内乳酸的积累, 进而抑制了乳酸介导的 H3K9la 和 H3K14la, 但是乳酸化如何具体调控下游机制仍然需要进一步探索。

吴茱萸碱是一种喹唑啉并咪唑生物碱, 分离自中药吴茱萸的果实, 显示出抑制癌症的能力^[97], 其抗癌机制依赖于诱导铁死亡与破坏 HIF-1 α 乳酸化-血管生成轴^[6]。在 DU145 细胞模型中, 乳酸处理(10 mmol/L, 72 h)后的细胞 HIF-1 α 启动子区增强, 上调 HIF-1 α 、GPX4 及 PD-L1 表达, 进而增加了 H3K18la 修饰, 而吴茱萸碱(10 μ mol/L, 48 h)可特异性消除此修饰并逆转上述蛋白质表达^[6]。在异种移植模型中, 吴茱萸碱(20 mg/kg)显著降低肿瘤内 H3K18la 水平, 抑制 Ki-67 增殖指数及血管生成^[6], 这表明其作为前列腺癌靶向治疗剂的潜力。

FGS 是一种新木脂素类物质, 提取自中药辛夷^[98]。Guo 等^[82]研究证明, FGS 通过特异性靶向 PKM2 抑制 A549 细胞的有氧糖酵解, 显著减少乳酸生成, 并下调 LDHA、LDHB、PKM 等关键糖酵解酶, 乳酸水平的降低进一步导致 H3 组蛋白乳酸化受抑制, 最终阻断非小细胞肺癌的生长^[82]。该

研究确立 FGS 为潜在抗肿瘤候选药物, 且提示开发高选择性 PKM2 抑制剂可能提升临床疗效。

Sal B 提取自中药丹参, 是一种天然的植物成分^[4]。Hu 等^[4]研究表明, Sal B 作为肝保护活性成分, 通过靶向下调 LDHA 表达减少乳酸生成, 进而降低 H3K18la 水平, 抑制 M1 巨噬细胞中 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 炎症通路从而减少肝细胞损伤。在 LPS 诱导的巨噬细胞模型中, Sal B 以剂量依赖方式抑制 M1 极化, 且 ChIP-qPCR 证实 Sal B 能降低 LDHA、NLRP3 及 IL-1 β 基因启动子区的 H3K18la 水平。在 CCl₄ 诱导的肝损伤模型中, Sal B 减轻肝组织病变并同步抑制 Kupffer 细胞的 M1 极化及组蛋白乳酸化。对 LDHA $\rightarrow$ H3K18la $\rightarrow$ 巨噬细胞炎症通路的抑制使 Sal B 成为肝损伤治疗的潜在策略, 而过表达 LDHA 可完全逆转 Sal B 的肝细胞保护效应^[4], 说明 LDHA 是该作用机制的核心。

GRh2 是一种从人参中提取的天然化合物, 具有治疗白血病的潜力。Cheng 等^[84]研究表明, 在耐 ATRA 的急性早幼粒细胞白血病细胞中, 组蛋白乳酸化水平和 METTL3 表达水平显著升高。GRh2 增加组蛋白乙酰化, 同时抑制组蛋白乳酸化, 模拟了乳酸化特异性抑制剂的效果^[84]。此外, GRh2 通过下调组蛋白乳酸化水平并以浓度依赖性方式直接抑制 METTL3 表达, 从而减轻急性早幼粒细胞白血病耐药性^[84], 进而导致化疗药物敏感性恢复、分化治疗效果增强, 并促进耐药性白血病干细胞凋亡, 从而证明其对白血病的治疗潜力^[84], 但是对于乳酸化具体的调控机制和这两种翻译后修饰之间的串扰作用仍然需要进一步研究。

AGP 是提取自中药穿心莲的主要活性成分^[85], 在预防心脏瓣膜钙化疾病的发生和阻碍其进展方面表现出功效^[99]。研究^[85]结果显示, AGP 能够干扰 p300 和调节糖酵解途径从而抑制乳酸化, 进而抑制 H3K11a 和 H3K9la, 降低 Runx2 的表达并抑制钙化性主动脉瓣疾病中的钙化^[85]。这一研究突出了 AGP 作为钙化性疾病治疗剂的潜力。

PA 存在于葡萄等多种植物的花、坚果、果实、

树皮和种子中^[100]，常用于中药复方中以缓解炎症。在牙周炎中，炎症条件下牙周膜干细胞成骨能力受损与赖氨酸乳酸化水平降低及其恢复受抑有关^[86]。PA可增加乳酸生成，恢复牙周膜干细胞的乳酸化水平，进而通过Wnt/ β -catenin信号通路使发炎的牙周膜干细胞的成骨过程得以恢复^[86]，该研究同时揭示，乳酸化修饰对疾病进程具有双向调控作用：既可驱动恶性进展，亦可促进良性转归。

GQD是一个经典的中药复方制剂，广泛应用于胃肠道疾病的治疗。在溃疡性结肠炎中，GQD可有效降低细胞产生乳酸和其LDH的活性，进而降低了溃疡性结肠炎中H3K18la、H3K23la、H4K8la和H4K12la的水平，抑制了巨噬细胞极化、炎症和氧化应激，从而抑制溃疡性结肠炎进展^[88]，另外，外源性乳酸可以逆转GQD的保护效应，证实组蛋白乳酸化是其核心靶点。

BHD是一个经典的中药复方制剂^[101]。Song等^[90]研究表明，BHD可以降低H3K18la水平和*apaf-1*的转录活性，从而抑制脑细胞的糖酵解和凋亡，可以遏制缺血性中风的进展，然而具体上游机制仍有待探索。

HTG是一种中药复方制剂，可用于临床降脂^[91]。Yin等研究^[91]显示，在血脂异常大鼠中，为期8周的HTG治疗显著降低了血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇，降低了体重和肝脏指数，并改善了肝脏脂质积聚的组织病理学表现。在临床应用中，HTG降低了血脂异常患者的血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇，且不影响天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、尿素氮或肌酐水平，说明其对肝肾功能无影响。在机制上，HTG升高肝脏乳酸以诱导蛋白质乳酸化，富集了RNA加工和代谢通路。在游离脂肪酸刺激的肝细胞中，HTG上调H2K1a和H4K1a，同时抑制miR-155-5p的表达，从而发挥降脂功效。这些发现突显了HTG在靶向组蛋白乳酸化治疗血脂异常中的临床潜力。

部分中药活性成分在临床前研究中显示出潜在的治疗价值和较好的安全性，但其临床应用的安全性，特别是长期使用的毒副作用和与其他药物的相互作用，仍需通过大规模、严格的临床试验进一步评估，应注意区分传统中药复方的复杂性和现代分离提纯的单体成分的差异。

4 总结与展望

组蛋白乳酸化与疾病病理进程密切相关，对其

的调控可干预疾病发生发展，已成为极具潜力的治疗靶标，但现阶段仍存在诸多关键科学问题亟待解决，未来研究可聚焦以下方向以推动临床转化。

a. 不同细胞类型特异性组蛋白乳酸化图谱的构建：目前极度缺乏细胞分辨率下的组蛋白乳酸化数据，特别是在不同细胞类型间缺少特异性的组蛋白乳酸化特征，比如在癌细胞中，组蛋白乳酸化有利于癌症发生和进展，但是在由乳酸诱导的皮肤胶原蛋白生成过程中，组蛋白乳酸化又有利于胶原蛋白的合成以对抗皮肤衰老。这严重阻碍了界定组蛋白乳酸化在不同细胞类型间的作用，未来需要进一步研究以明确组蛋白乳酸化在不同细胞间的特征。

b. 进一步探索同一个酶的多种功能：目前与组蛋白乳酸化相关的酶大部分同时还是乙酰化酶，具有乳酸化和乙酰化的不同功能。如KAT家族中的部分成员既是乙酰化酶，又是组蛋白乳酸化的“书写器”，同一个酶在不同环境中发挥不同主要功能的机制尚不明确，需要进一步探索其机制。

c. 乳酸化与其他翻译后修饰的交互作用解析：组蛋白乳酸化属于翻译后修饰，类似的其他翻译后修饰还有乙酰化、甲基化等，相互作用模式（竞争、协同或层级关系）仍不明确，这种模糊性限制了在复杂信号网络中阐释组蛋白乳酸化功能后果的能力。

d. 无创监测技术的开发：缺乏乳酸化特异性正电子发射断层扫描示踪剂构成重大转化障碍。此类工具的缺失严重限制了在体监测乳酸化动态、评估其与疾病进展相关性及其临床疗效评价的能力。

e. 调控机制的深入探索：应用单细胞多组学、冷冻电镜等先进技术，对乳酸化的机制和功能进行深入探索。

f. 拓展疾病谱研究及靶向策略开发：针对已验证的靶点，如阿尔茨海默病小胶质细胞中的糖酵解/H4K12la/PKM2反馈回路，靶向该反馈回路是极具前景的治疗方向。

中药的持续发展和创新应用在疾病治疗领域日益重要。众多研究表明，中药在疾病管理中具有调控组蛋白乳酸化的作用。然而，由于系统评估其生物学效应与分子靶点的临床前研究以及临床研究较为匮乏，我们对中药具体活性成分及其精确作用机制的理解仍不全面。尽管利用中药进行疾病治疗仍面临诸多挑战，我们相信，随着科学技术的进步，中药将极大地推动基于组蛋白乳酸化的治疗策略的发展。

因此,在以糖酵解和乳酸堆积为特征的代谢背景下,未来研究需深入探究调控组蛋白乳酸化的具体分子机制。具体而言,未来研究一方面可探索如何精准靶向病理过程中的组蛋白乳酸化,而不影响其他生理过程,另一方面可深入探究中药调控组蛋白乳酸化的分子机制,加强对中药活性成分的研究,以阐明其化学成分与调控靶点。这将有望促进开发更有效的疾病防治策略。

参 考 文 献

- [1] Xin Q, Wang H, Li Q, *et al.* Lactylation: a passing fad or the future of posttranslational modification. *Inflammation*, 2022, **45**(4): 1419-1429
- [2] Yu X, Yang J, Xu J, *et al.* Histone lactylation: from tumor lactate metabolism to epigenetic regulation. *Int J Biol Sci*, 2024, **20**(5): 1833-1854
- [3] Xi Z, Dai R, Ze Y, *et al.* Traditional Chinese medicine in lung cancer treatment. *Mol Cancer*, 2025, **24**(1): 57
- [4] Hu S, Yang Z, Li L, *et al.* Salvianolic acid B alleviates liver injury by regulating lactate-mediated histone lactylation in macrophages. *Molecules*, 2024, **29**(1): 236
- [5] Pan L, Feng F, Wu J, *et al.* Demethylzeylasteral targets lactate by inhibiting histone lactylation to suppress the tumorigenicity of liver cancer stem cells. *Pharmacol Res*, 2022, **181**: 106270
- [6] Yu Y, Huang X, Liang C, *et al.* Evodiamine impairs HIF1A histone lactylation to inhibit Sema3A-mediated angiogenesis and PD-L1 by inducing ferroptosis in prostate cancer. *Eur J Pharmacol*, 2023, **957**: 176007
- [7] Dorff T B, Narayan V, Forman S J, *et al.* Novel redirected T-cell immunotherapies for advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2022, **28**(4): 576-584
- [8] Liu Y, Huang T, Wang L, *et al.* Traditional Chinese medicine in the treatment of chronic atrophic gastritis, precancerous lesions and gastric cancer. *J Ethnopharmacol*, 2025, **337**(Pt 1): 118812
- [9] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, **574**(7779): 575-580
- [10] Yang Z, Yan C, Ma J, *et al.* Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma. *Nat Metab*, 2023, **5**(1): 61-79
- [11] Wang S, Niu Z, Zhang Y, *et al.* ACSS2 coupled with KAT7 regulates histone β -hydroxybutyrylation to enhance transcription. *Sci Adv*, 2025, **11**(33): eadv8448
- [12] Niu Z, Chen C, Wang S, *et al.* HBO1 catalyzes lysine lactylation and mediates histone H3K9la to regulate gene transcription. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 3561
- [13] Xie B, Zhang M, Li J, *et al.* KAT8-catalyzed lactylation promotes eEF1A2-mediated protein synthesis and colorectal carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(8): e2314128121
- [14] Li H, Liu C, Li R, *et al.* AARS1 and AARS2 sense L-lactate to regulate cGAS as global lysine lactyltransferases. *Nature*, 2024, **634**(8036): 1229-1237
- [15] Ju J, Zhang H, Lin M, *et al.* The alanyl-tRNA synthetase AARS1 moonlights as a lactyltransferase to promote YAP signaling in gastric cancer. *J Clin Invest*, 2024, **134**(10): e174587
- [16] Mao Y, Zhang J, Zhou Q, *et al.* Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation. *Cell Res*, 2024, **34**(1): 13-30
- [17] Liu R, Ren X, Park Y E, *et al.* Nuclear GTPSCS functions as a lactyl-CoA synthetase to promote histone lactylation and gliomagenesis. *Cell Metab*, 2025, **37**(2): 377-394.e9
- [18] Dong H, Zhang J, Zhang H, *et al.* YiaC and CobB regulate lysine lactylation in *Escherichia coli*. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 6628
- [19] Li Z, Gong T, Wu Q, *et al.* Lysine lactylation regulates metabolic pathways and biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Sci Signal*, 2023, **16**(801): eadg1849
- [20] Zou Y, Cao M, Tai M, *et al.* A feedback loop driven by H4K12 lactylation and HDAC3 in macrophages regulates lactate-induced collagen synthesis in fibroblasts via the TGF- β signaling. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(13): e2411408
- [21] Jin J, Bai L, Wang D, *et al.* SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth. *EMBO Rep*, 2023, **24**(5): e56052
- [22] Liu M, Gu L, Zhang Y, *et al.* LKB1 inhibits telomerase activity resulting in cellular senescence through histone lactylation in lung adenocarcinoma. *Cancer Lett*, 2024, **595**: 217025
- [23] Li F, Si W, Xia L, *et al.* Positive feedback regulation between glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer*, 2024, **23**(1): 90
- [24] Li X M, Yang Y, Jiang F Q, *et al.* Histone lactylation inhibits RAR γ expression in macrophages to promote colorectal tumorigenesis through activation of TRAF6-IL-6-STAT3 signaling. *Cell Rep*, 2024, **43**(2): 113688
- [25] Yu Y, Li Y, Zhou L, *et al.* Hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development by regulating histone lactylation: novel insights from single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics analyses. *Cancer Lett*, 2024, **604**: 217243
- [26] Chen J, Zhang M, Liu Y, *et al.* Histone lactylation driven by mROS-mediated glycolytic shift promotes hypoxic pulmonary hypertension. *J Mol Cell Biol*, 2023, **14**(12): mjac073
- [27] Dong M, Zhang Y, Chen M, *et al.* ASF1A-dependent P300-mediated histone H3 lysine 18 lactylation promotes atherosclerosis by regulating EndMT. *Acta Pharm Sin B*, 2024, **14**(7): 3027-3048
- [28] Wen X, Zhang J, Xu Z, *et al.* Highly expressed lncRNA H19 in endometriosis promotes aerobic glycolysis and histone lactylation. *Reproduction*, 2024, **168**(2): e240018
- [29] Chen J, Qin P, Sun Y, *et al.* Histone lactylation promotes cell proliferation, migration and invasion through targeting HMGB1 in endometriosis. *J Biomed Res*, 2023, **37**(6): 470-478
- [30] Yang H, Yang S, He J, *et al.* Glucose transporter 3 (GLUT3)

- promotes lactylation modifications by regulating lactate dehydrogenase A (LDHA) in gastric cancer. *Cancer Cell Int*, 2023, **23**(1): 303
- [31] Zhao Y, Jiang J, Zhou P, *et al.* H3K18 lactylation-mediated VCAM1 expression promotes gastric cancer progression and metastasis *via* AKT-mTOR-CXCL1 axis. *Biochem Pharmacol*, 2024, **222**: 116120
- [32] Wei S, Zhang J, Zhao R, *et al.* Histone lactylation promotes malignant progression by facilitating USP39 expression to target PI3K/AKT/HIF-1 α signal pathway in endometrial carcinoma. *Cell Death Discov*, 2024, **10**(1): 121
- [33] Yang J, Luo L, Zhao C, *et al.* A positive feedback loop between inactive VHL-triggered histone lactylation and PDGFR β signaling drives clear cell renal cell carcinoma progression. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(8): 3470-3483
- [34] Hou X, Ouyang J, Tang L, *et al.* KCNK1 promotes proliferation and metastasis of breast cancer cells by activating lactate dehydrogenase A (LDHA) and up-regulating H3K18 lactylation. *PLoS Biol*, 2024, **22**(6): e3002666
- [35] Pandkar M R, Sinha S, Samaiya A, *et al.* Oncometabolite lactate enhances breast cancer progression by orchestrating histone lactylation-dependent c-Myc expression. *Transl Oncol*, 2023, **37**: 101758
- [36] Li L, Li Z, Meng X, *et al.* Histone lactylation-derived LINC01127 promotes the self-renewal of glioblastoma stem cells *via* the *cis*-regulating the MAP4K4 to activate JNK pathway. *Cancer Lett*, 2023, **579**: 216467
- [37] Chao J, Chen G D, Huang S T, *et al.* High histone H3K18 lactylation level is correlated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Neoplasma*, 2024, **71**(4): 319-332
- [38] Xiong J, He J, Zhu J, *et al.* Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m⁶A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells. *Mol Cell*, 2022, **82**(9): 1660-1677.e10
- [39] Sun T, Liu B, Li Y, *et al.* Oxamate enhances the efficacy of CAR-T therapy against glioblastoma *via* suppressing ectonucleotidases and CCR8 lactylation. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, **42**(1): 253
- [40] de Leo A, Ugolini A, Yu X, *et al.* Glucose-driven histone lactylation promotes the immunosuppressive activity of monocyte-derived macrophages in glioblastoma. *Immunity*, 2024, **57**(5): 1105-1123.e8
- [41] Li W, 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. *Autophagy*, 2024, **20**(1): 114-130
- [42] Li F, Zhang H, Huang Y, *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals the association between histone lactylation and cisplatin resistance in bladder cancer. *Drug Resist Updat*, 2024, **73**: 101059
- [43] Zhou J, Xu W, Wu Y, *et al.* GPR37 promotes colorectal cancer liver metastases by enhancing the glycolysis and histone lactylation *via* Hippo pathway. *Oncogene*, 2023, **42**(45): 3319-3330
- [44] Qiao J, Tan Y, Liu H, *et al.* Histone H3K18 and ezrin lactylation promote renal dysfunction in sepsis-associated acute kidney injury. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(28): e2307216
- [45] Zhou J, Zhang J, Xu F, *et al.* AST-120 alleviates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting HK2-mediated glycolysis. *Mol Med*, 2024, **30**(1): 133
- [46] Wei L, Yang X, Wang J, *et al.* H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NF κ B signaling pathway. *J Neuroinflammation*, 2023, **20**(1): 208
- [47] Zhang Y, Sun Y, Hu Y, *et al.* Porphyromonas gingivalis msRNA P.G_45033 induces amyloid- β production by enhancing glycolysis and histone lactylation in macrophages. *Int Immunopharmacol*, 2023, **121**: 110468
- [48] Zhou Y, Yan J, Huang H, *et al.* The m⁶A reader IGF2BP₂ regulates glycolytic metabolism and mediates histone lactylation to enhance hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Cell Death Dis*, 2024, **15**(3): 189
- [49] Li X, Yang N, Wu Y, *et al.* Hypoxia regulates fibrosis-related genes *via* histone lactylation in the placentas of patients with preeclampsia. *J Hypertens*, 2022, **40**(6): 1189-1198
- [50] Lin X, Lei Y, Pan M, *et al.* Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia through histone lactylation. *Cell Metab*, 2024, **36**(3): 511-525.e7
- [51] Ma W, Jia K, Cheng H, *et al.* Orphan nuclear receptor NR4A3 promotes vascular calcification *via* histone lactylation. *Circ Res*, 2024, **134**(11): 1427-1447
- [52] Yao X, Li C. Lactate dehydrogenase A mediated histone lactylation induced the pyroptosis through targeting HMGB1. *Metab Brain Dis*, 2023, **38**(5): 1543-1553
- [53] Zhao S S, Liu J, Wu Q C, *et al.* Lactate regulates pathological cardiac hypertrophy *via* histone lactylation modification. *J Cell Mol Med*, 2024, **28**(16): e70022
- [54] Wang X, Liu X, Xiao R, *et al.* Histone lactylation dynamics: unlocking the triad of metabolism, epigenetics, and immune regulation in metastatic cascade of pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2024, **598**: 217117
- [55] 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. *Cell Metab*, 2022, **34**(4): 634-648.e6
- [56] Wang Y, Li H, Jiang S, *et al.* The glycolytic enzyme PFKFB3 drives kidney fibrosis through promoting histone lactylation-mediated NF- κ B family activation. *Kidney Int*, 2024, **106**(2): 226-240
- [57] Ma X M, Geng K, Wang P, *et al.* MCT4-dependent lactate transport: a novel mechanism for cardiac energy metabolism injury and inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, **23**(1): 96
- [58] Zhao P, Qiao C, Wang J, *et al.* Histone lactylation facilitates hepatocellular carcinoma progression by upregulating endothelial cell-specific molecule 1 expression. *Mol Carcinog*, 2024, **63**(11): 2078-2089
- [59] Fan W, Zeng S, Wang X, *et al.* A feedback loop driven by H3K9

- lactylation and HDAC2 in endothelial cells regulates VEGF-induced angiogenesis. *Genome Biol*, 2024, **25**(1): 165
- [60] Huang X, Yip K, Nie H, *et al*. ChIP-seq and RNA-seq reveal the involvement of histone lactylation modification in gestational diabetes mellitus. *J Proteome Res*, 2024, **23**(6): 1937-1947
- [61] Si W Y, Yang C L, Wei S L, *et al*. Therapeutic potential of microglial SMEK1 in regulating H3K9 lactylation in cerebral ischemia-reperfusion. *Commun Biol*, 2024, **7**(1): 1701
- [62] Zhang X, Chen J, Lin R, *et al*. Lactate drives epithelial-mesenchymal transition in diabetic kidney disease *via* the H3K14la/KLF5 pathway. *Redox Biol*, 2024, **75**: 103246
- [63] 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. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 391
- [64] Wang J, Liu Z, Xu Y, *et al*. Enterobacterial LPS-inducible LINC00152 is regulated by histone lactylation and promotes cancer cells invasion and migration. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, **12**: 913815
- [65] Jiang J, Huang D, Jiang Y, *et al*. Lactate modulates cellular metabolism through histone lactylation-mediated gene expression in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*, 2021, **11**: 647559
- [66] 王福宇, 金哲, 潘文燕, 等. 乳酸脱氢酶在小鼠糖尿病神经病理性痛中的作用: 与 PGC-1 α 的关系. *中华麻醉学杂志*, 2024, **44**(1): 71-75
Wang F Y, Jin Z, Pan W Y, *et al*. *Chin J Anesthesiol*, 2024, **44**(1): 71-75
- [67] Li J, Zeng G, Zhang Z, *et al*. Urban airborne PM_{2.5} induces pulmonary fibrosis through triggering glycolysis and subsequent modification of histone lactylation in macrophages. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, **273**: 116162
- [68] Jiang Z, Xiong N, Yan R, *et al*. PDHX acetylation facilitates tumor progression by disrupting PDC assembly and activating lactylation-mediated gene expression. *Protein Cell*, 2025, **16**(1): 49-63
- [69] Yuan X, 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. *Int Rev Immunol*, 2025, **44**(1): 1-16
- [70] Qian Z, Cai X, Wu F, *et al*. Histone lactylation drives METTL3 upregulation-mediated RNA m6A modification of CCT2 to hinder CD8⁺ T cell survival in gastric cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2025, **83**(1): 17
- [71] Wang P, Xie D, Xiao T, *et al*. H3K18 lactylation promotes the progression of arsenite-related idiopathic pulmonary fibrosis *via* YTHDF1/m6A/NREP. *J Hazard Mater*, 2024, **461**: 132582
- [72] Chen X, Wang Y, Wang J N, *et al*. Lactylation-driven FTO targets CDK2 to aggravate microvascular anomalies in diabetic retinopathy. *EMBO Mol Med*, 2024, **16**(2): 294-318
- [73] Gu X, Zhuang A, Yu J, *et al*. Histone lactylation-boosted ALKBH3 potentiates tumor progression and diminished promyelocytic leukemia protein nuclear condensates by m1A demethylation of SP100A. *Nucleic Acids Res*, 2024, **52**(5): 2273-2289
- [74] Yu J, Chai P, Xie M, *et al*. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma. *Genome Biol*, 2021, **22**(1): 85
- [75] Wu D, Spencer C B, Ortoga L, *et al*. Histone lactylation-regulated METTL3 promotes ferroptosis *via* m6A-modification on ACSL4 in sepsis-associated lung injury. *Redox Biol*, 2024, **74**: 103194
- [76] 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. *Cell*, 2024, **187**(10): 2375-2392.e33
- [77] Chen H, Li Y, Li H, *et al*. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance. *Nature*, 2024, **631**(8021): 663-669
- [78] Wang P, Lin K, Huang D, *et al*. The regulatory role of protein lactylation in various diseases: special focus on the regulatory role of non-histone lactylation. *Gene*, 2025, **963**: 149595
- [79] Li C, Fu C, Zhou W, *et al*. Lactylation modification of HIF-1 α enhances its stability by blocking VHL recognition. *Cell Commun Signal*, 2025, **23**(1): 364
- [80] Xu H, Li L, Wang S, *et al*. Royal jelly acid suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenicity by inhibiting H3 histone lactylation at H3K9la and H3K14la sites. *Phytomedicine*, 2023, **118**: 154940
- [81] Lei Y, Chan M, Liu H, *et al*. Evodiamine as the active compound of evodiae fructus to inhibit proliferation and migration of prostate cancer through PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway. *Dis Markers*, 2022, **2022**: 4399334
- [82] Guo Z, Tang Y, Wang S, *et al*. Natural product fargesin interferes with H3 histone lactylation *via* targeting PKM2 to inhibit non-small cell lung cancer tumorigenesis. *Biofactors*, 2024, **50**(3): 592-607
- [83] Lee G E, Lee C J, An H J, *et al*. Fargesin inhibits EGF-induced cell transformation and colon cancer cell growth by suppression of CDK2/cyclin E signaling pathway. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(4): 2073
- [84] Cheng S, Chen L, Ying J, *et al*. 20(S)-ginsenoside Rh2 ameliorates ATRA resistance in APL by modulating lactylation-driven METTL3. *J Ginseng Res*, 2024, **48**(3): 298-309
- [85] Wang C, Wang S, Wang Z, *et al*. Andrographolide regulates H3 histone lactylation by interfering with p300 to alleviate aortic valve calcification. *Br J Pharmacol*, 2024, **181**(12): 1843-1856
- [86] Wu Y, Wang X, Zhang Y, *et al*. Proanthocyanidins ameliorate LPS-inhibited osteogenesis of PDLSCs by restoring lysine lactylation. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(5): 2947
- [87] Kwak S C, Cheon Y H, Lee C H, *et al*. Grape seed proanthocyanidin extract prevents bone loss *via* regulation of osteoclast differentiation, apoptosis, and proliferation. *Nutrients*, 2020, **12**(10): 3164
- [88] Xu Z P, Shan S Y, Cai E W, *et al*. Gegen Qinlian decoction inhibited M1 macrophage polarization and ulcerative colitis progression through regulating histone lactylation. *Tissue Cell*, 2024, **89**: 102468

- [89] Zhang X, Ji Z, He Q, *et al.* Gegen Qinlian Decoction inhibits liver ferroptosis in type 2 diabetes mellitus models by targeting Nrf2. *J Ethnopharmacol*, 2025, **340**: 119290
- [90] Song C, Fang X, Fang N, *et al.* Buyang Huanwu Decoction suppresses ischemic stroke by suppressing glycolysis and cell apoptosis in rat brain microvascular endothelial cells. *Brain Res Bull*, 2024, **215**: 111032
- [91] Yin X, Li M, Wang Y, *et al.* Herbal medicine formula Huazhuo Tiaozhi granule ameliorates dyslipidaemia *via* regulating histone lactylation and miR-155-5p biogenesis. *Clin Epigenetics*, 2023, **15**(1): 175
- [92] Yang Y, Han J, Ma Y, *et al.* Demethylzeylasteral inhibits cell proliferation and enhances cell chemosensitivity to 5-fluorouracil in Colorectal Cancer cells. *J Cancer*, 2020, **11**(20): 6059-6069
- [93] Lv L, Zhou F, Quan Y, *et al.* Demethylzeylasteral exerts potent efficacy against non-small-cell lung cancer *via* the P53 signaling pathway. *Transl Oncol*, 2024, **46**: 101989
- [94] Yang D L, Zhang Y J, He L J, *et al.* Demethylzeylasteral (T-96) initiates extrinsic apoptosis against prostate cancer cells by inducing ROS-mediated ER stress and suppressing autophagic flux. *Biol Res*, 2021, **54**(1): 27
- [95] Yang Y, Zhao M, Hu T, *et al.* Identification of an antitumor effect of demethylzeylasteral on human gastric cancer cells. *Oncol Lett*, 2021, **21**(1): 49
- [96] Liang P, Yu X, Zhu M, *et al.* Recent advances on queen bee larvae: sources, chemical composition, and health-benefit bioactivities. *Foods*, 2025, **15**(1): 89
- [97] Panda M, Tripathi S K, Zengin G, *et al.* Evodiamine as an anticancer agent: a comprehensive review on its therapeutic application, pharmacokinetic, toxicity, and metabolism in various cancers. *Cell Biol Toxicol*, 2023, **39**(1): 1-31
- [98] Patel K, Patel D K. Biological potential and therapeutic effectiveness of phytoproduct ‘fargesin’ in medicine: focus on the potential of an active phytochemical of *Magnolia fargesii*. *Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov*, 2024, **18**(2): 79-89
- [99] Wang C, Huang Y, Liu X, *et al.* Andrographolide ameliorates aortic valve calcification by regulation of lipid biosynthesis and glycerolipid metabolism targeting MGLL expression *in vitro* and *in vivo*. *Cell Calcium*, 2021, **100**: 102495
- [100] Niwano Y, Shishido S, Shirato M, *et al.* Therapeutic potential of proanthocyanidins in dentistry: a focus on periodontal disease and on dental implants in osteoporotic patients. *Antioxidants (Basel)*, 2025, **14**(7): 850
- [101] Lee Y S, Woo S C, Kim S Y, *et al.* Understanding the multi-herbal composition of Buyang Huanwu Decoction: a review for better clinical use. *J Ethnopharmacol*, 2020, **255**: 112765

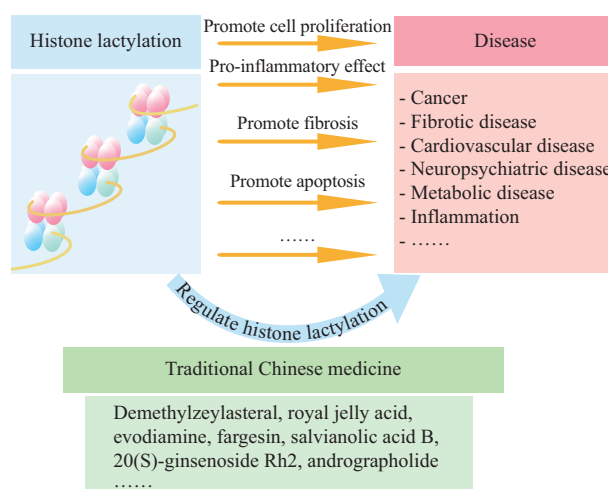
The Role of Histone Lactylation in Diseases and Intervention by Traditional Chinese Medicine*

ZHANG Xin¹⁾, DU Jie²⁾, LI Zhao-Huan¹⁾, GAO Feng^{1)**}

(¹⁾School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, China;

²⁾Department of Urology and Pelvic Surgery and Andrology, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Graphical abstract



Abstract Histone lactylation is a recently identified post-translational modification, wherein lactate mediates the enzymatic addition of lactyl groups to lysine residues on histones. Since its discovery, extensive research has demonstrated that histone lactylation is widely present in human tissues and plays a pivotal role in regulating the transcription of specific genes. Subsequent studies have further established this modification as a widespread epigenetic mark with significant physiological implications. With advancing research, accumulating evidence confirms that lactylation at distinct histone sites elicits diverse biological effects—such as promoting cell proliferation, driving inflammatory responses, and enhancing fibrosis—all of which profoundly influence disease progression and serve as key drivers of disease onset and development. Conversely, inhibiting histone lactylation can alter disease outcomes, positioning histone lactylation as a promising therapeutic target. Moreover, studies have revealed crosstalk between histone lactylation and other post-translational modifications, such as acetylation and methylation, which collectively regulate disease progression. Notably, lactylation occurs not only on histones but also on non-histone proteins. Histone lactylation activates specific gene transcription and reshapes metabolic epigenetics, while non-histone lactylation directly modulates enzyme activity, signal transduction, and protein stability. These two facets form a synergistic network through shared lactate pools, common modifying enzyme

* This work was supported by a grant from Gansu Provincial Science and Technology Plan Project (23JRRA539).

** Corresponding author.

Tel: 86-931-8994512, E-mail: gaofeng994512@163.com

Received: January 14, 2026 Accepted: March 16, 2026

systems, and pathway crosstalk, thereby constructing a multi-dimensional regulatory framework—namely, the “histone lactylation-metabolism hub-non-histone lactylation” axis. This architecture bridges metabolism and epigenetics, and deciphering its topological structure may provide novel targets for precise intervention in diseases driven by lactate-mediated signaling hijacking. Traditional Chinese medicine (TCM), grounded in clinical practice, has been shown to regulate histone lactylation by modulating lactate metabolism and lactylation-related enzymes, thereby influencing disease progression. Moreover, certain TCM formulations exhibit potential as alternative therapies for drug-resistant diseases, underscoring the significance of further exploring TCM-mediated regulation of histone lactylation in future therapeutic strategies. This review aims to elucidate the mechanisms underlying histone lactylation, systematically delineate the associations between site-specific histone lactylation and various diseases, present a comprehensive landscape of the “lactate-histone lactylation and functional protein lactylation” axis, and summarize the mechanistic basis and research advances in TCM-mediated regulation of histone lactylation for disease treatment. Additionally, we discuss current challenges in histone lactylation research and propose future directions, ultimately aiming to deepen understanding and broaden perspectives on the roles and therapeutic potential of histone lactylation in disease.

Key words histone lactylation, metabolism-epigenetics regulation, landscape of lactylation, traditional Chinese medicine

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0022

CSTR: 32369.14.pibb.20260022