



从代谢重编程到乳酸化修饰： 结直肠癌的靶向困境与突破方向*

张 蕊^{1,2)} 李兆桓^{1,2)} 赵景文³⁾ 杜 洁⁴⁾ 高 峰^{1,2)**}

⁽¹⁾ 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730101; ⁽²⁾ 甘肃省中心医院结直肠肛门外科, 兰州 730050;

⁽³⁾ 西安市中医医院肛肠科, 西安 710021; ⁽⁴⁾ 四川大学华西第四医院泌尿外科/盆底男科, 成都 610041)

摘要 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 发病率与死亡率居高不下, 预后较差, 需从肿瘤生物学新视角寻求诊疗方式的突破。CRC 的独特代谢背景使其成为解析乳酸化调控网络病理作用的理想模型, 乳酸化调控网络与乳酸及乳酸化修饰密切相关。乳酸代谢是肿瘤代谢重编程的标志性特征, 肿瘤细胞的乳酸稳态不仅能促进肿瘤恶性进展, 还能驱动乳酸化修饰。乳酸化修饰是蛋白质翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 之一, 通过添加乳酰基团至赖氨酸残基, 动态调控基因转录和蛋白质功能。乳酸稳态与乳酸化修饰构成多维协同网络, 深度重塑细胞行为。在 CRC 背景下, 组蛋白乳酸化促进癌细胞恶性行为, 非组蛋白乳酸化则推动恶性进展, 靶向策略形成递进式干预体系。然而, 当前证据多来自细胞及异种移植模型, 因果关系尚未严格验证, 抑制乳酸化能否独立于代谢改变和乙酰化, 改变 CRC 表型仍是核心未解问题。本文系统梳理乳酸化调控网络的研究进展与转化挑战, 以期探索 CRC 治疗新策略提供科学的依据。

关键词 结直肠癌, 乳酸稳态, 乳酸化调控网络, 靶向乳酸化修饰

中图分类号 R735.3

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0236

CSTR: 32369.14.pibb.20260236

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 年新发病例超 190 万, 死亡约 93.5 万^[1]。虽早期诊断率有所提升, 但约 25% 的患者确诊时已属晚期, 且约 50% 的早期患者术后仍面临复发转移风险, 一旦 CRC 出现局部复发或转移, 5 年生存率只有 10%~20%^[2]。当前以手术联合化疗、靶向及免疫治疗为主的标准方案存在明显局限, 亟须从肿瘤生物学新视角探索治疗策略^[3]。这些治疗困境的背后, 代谢重编程导致的乳酸蓄积及乳酸化修饰正逐渐被认识为 CRC 恶性进展的重要促进因素。

代谢重编程是肿瘤细胞的重要生物学特征, 是导致 CRC 恶性进展的重要因素, 会深刻影响 CRC 的表型^[4]。乳酸代谢是肿瘤细胞代谢重编程的标志性特征: 肿瘤细胞优先进行有氧糖酵解 (即 Warburg 效应), 导致乳酸大量堆积^[5]。乳酸不仅能通过多种生物学效应促进肿瘤恶性进展^[6], 还能驱动赖氨酸乳酸化修饰^[7]。乳酸化修饰是蛋白质翻译后修饰 (post-translational modification,

PTM) 之一, 指乳酸与赖氨酸残基共价结合, 动态调控基因表达和蛋白质功能, 揭示了代谢与表观遗传相互作用的新维度。乳酸化反应广泛参与癌症进展^[8], 且研究显示^[9], 乳酸稳态与乳酸化修饰之间形成了复杂的“乳酸-乳酸化”调控网络, 靶向该网络已成为肿瘤领域的研究热点。需要注意的是, 尽管目前研究多聚焦于其促癌作用, 但乳酸化也可能调控正常生理过程^[10]。

尽管新兴研究不断报道乳酸化修饰在 CRC 中的关键作用, 但目前对乳酸化调控网络在 CRC 中的系统性认识尚不充分, 故本文分析 CRC 独特生物学背景, 阐明乳酸稳态在肿瘤细胞中的生物学功能, 介绍乳酸化修饰分类及机制, 系统归纳乳酸化修饰与 CRC 恶性表型的关联证据, 深入分析目前

* 甘肃省科学技术厅 (23JRRA539) 和南充市科技计划 (23YYJCYJ0084) 资助项目。

** 通讯联系人。

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

收稿日期: 2026-05-04, 接受日期: 2026-07-07

靶向CRC乳酸化调控网络的研究进展,并在此基础上讨论临床转化所需跨越的障碍和未来展望。

1 CRC独特的生物学背景

与其他实体瘤相比,CRC在代谢、免疫及微生态等层面,展现出其独有特征。

在代谢层面,CRC的85%为微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)型,该型在糖酵解和氧化磷酸化中均表现出高代谢活性,这会持续大量消耗葡萄糖与氧气,导致效应免疫细胞(如CD8⁺ T细胞)面临激烈的代谢竞争^[11],而肿瘤细胞的Warburg效应造成乳酸大量生成与蓄积,形成酸性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),损害免疫细胞效应功能^[12]。更为独特的是,CRC的乳酸来源呈现“双源供给”特性:除肿瘤自身糖酵解外,肠道菌群失调及肝转移灶菌群代谢也提供大量外源性乳酸,使局部乳酸浓度远超其他实体瘤,为乳酸化提供充足底物^[13]。CRC这种双源供给特性在肺癌、胰腺癌等其他实体瘤中罕见。

在遗传与信号层面,Wnt/ β -联蛋白通路失活突变导致其持续激活, β -联蛋白乳酸化进一步增强其蛋白质稳定性,放大大致癌效应^[14]。约40%的CRC携带KRAS突变,与糖酵解增强、乳酸上调高度相关;乳酸化修饰调控的下游通路广泛参与免疫逃逸与促增殖^[15]。因此,CRC常见突变与乳酸化修饰的交叉对话,可能构成“癌基因驱动-乳酸积累-乳酸化促癌”的正反馈环路,这一机制在其他实体瘤中尚未被系统阐述。

在免疫应答治疗层面,占大多数的MSS型CRC对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)几乎不应答,这从反面印证了乳酸化轴在该肿瘤中的核心作用。乳酸通过驱动组蛋白H3第18位赖氨酸乳酸化(histone H3 lysine 18 lactylation, H3K18la)直接抑制主要组织相容性复合体I类(major histocompatibility complex class I, MHC-I)分子基因转录,造成抗原呈递障碍^[16];H3K18la激活的环状RNA ATXN7(circular RNA Ataxin 7, circATXN7)通过掩盖p65核定位信号抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性,诱导细胞毒性T细胞活化诱导的细胞死亡^[15];甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like, METTL)1-丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)正反馈环路则上调免疫检查点分子脊髓灰质炎病毒受体(poliovirus receptor, PVR, CD155),该环路受

上游乳酸化信号激活,抑制NK细胞与CD8⁺ T细胞功能^[17];源于菌群的乳酸还可通过驱动视黄酸诱导基因I(retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)乳酸化反应阻断其与线粒体抗病毒信号蛋白的相互作用,促使巨噬细胞向M2型极化,并激活调节性T细胞^[13]。这一系列乳酸化修饰驱动的免疫逃逸机制,使CRC尤其是MSS型CRC成为“乳酸化依赖性免疫荒漠”的极端范本,也是验证靶向乳酸化反应的治疗策略能否将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”的理想模型。

与其他实体瘤相比,胰腺癌缺乏菌群供乳酸的外源轴,肺癌与黑色素瘤较少涉及宿主-菌群共代谢,MSS型CRC的极端ICI抵抗表型亦不显著。因此,CRC综合了“肿瘤代谢-肠道菌群-表观遗传重塑-免疫逃逸”四大要素的交叉调控,是解析乳酸化网络病理作用及治疗转化潜力的理想模型。

综上,CRC具备的双源乳酸驱动、高频突变-乳酸化正反馈及乳酸化依赖性免疫逃逸等特征,共同构建了其与乳酸化轴的高度特异性关联,本文正是基于这一独特背景,系统描述乳酸化调控网络在CRC中的多维作用。

2 肿瘤细胞的乳酸稳态

肿瘤细胞和TME中的乳酸主要来自肿瘤细胞的糖酵解,CRC细胞乳酸浓度可达正常肠黏膜细胞的10~20倍,TME乳酸水平甚至超过40 μ mol/g^[18]。乳酸作为重要的信号分子,在肿瘤细胞和TME中发挥关键作用。本节介绍肿瘤细胞背景下的乳酸稳态及其生物学效应。

2.1 乳酸的生成、转运及乳酸穿梭

肿瘤细胞和TME中的乳酸主要源自有氧糖酵解(Warburg效应):葡萄糖经葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)转运入胞,糖酵解生成丙酮酸,再由乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)还原为乳酸,同时再生氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)以维持糖酵解和氧化还原稳态^[19-21]。即使氧供充足,肿瘤细胞也倾向将丙酮酸转化为乳酸,而非经丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TAC)^[20]。在CRC背景下,TME中的乳酸还来自癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)、免疫细胞及肠道菌群^[22-23]。乳酸跨膜转运依赖单羧酸转运蛋白

(monocarboxylate transporter, MCT) 1 (摄取) 和 MCT4 (外排) 两者协同维持胞内 pH 并塑造酸性 TME, MCT 的高表达与多种癌症不良预后相关^[24-27]。

乳酸穿梭于 1985 年提出^[28], 指的是乳酸作为糖酵解和有氧呼吸的产物在不同类别的细胞、组织和器官之间的转运^[29], 其实质是代谢共生^[30], 能增强肿瘤缺氧代谢潜力、促进增殖转移^[31]。乳酸穿梭的提出和完善彻底颠覆了乳酸是代谢副产物这一观念, 将肿瘤组织整合为代谢整体, 为理解肿瘤代谢复杂性和设计治疗策略提供理论指导。因此, 乳酸经代谢重编程大量生成, 借乳酸穿梭在肿瘤与 TME 细胞间转运, 构成肿瘤组织乳酸稳态这一独特代谢特征, 后者在肿瘤细胞中具有重要生物学效应 (图 1)。

2.2 乳酸稳态在肿瘤中的生物学效应

2.2.1 提供代谢所需底物

乳酸是肿瘤细胞代谢底物的主要来源。Sushentsev 等^[32]发现, 乳酸水平与前列腺癌恶性程度呈正相关; Faubert 等^[33]在非小细胞肺癌模型中证实, 乳酸是 TAC 的主要能量来源, 且其摄取依赖 MCT1; Hui 等^[34]发现, 在肺/胰腺癌小鼠中, 乳酸对 TAC 的贡献超过葡萄糖。

2.2.2 调控肿瘤细胞氧化还原态

乳酸能够调控氧化还原态保护肿瘤细胞, 使其免受活性氧类或铁死亡造成的损伤。乳酸通过 LDH 催化的丙酮酸-乳酸互变, 动态调节还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) /NAD⁺ 比值, 维持氧化还原稳态^[20]。具体保护机制包括: 激活谷胱甘肽 S-转移酶 $\pi 1$ (glutathione S-transferase Pi 1, GSTP1) 增强抗氧化能力^[35]; 高乳酸/丙酮酸比率抑制 JNK/Bax 细胞凋亡通路^[36]; 以及作为铁依赖性抗氧化剂抑制铁死亡^[37]。

2.2.3 调控脂肪酸代谢

乳酸通过调控脂肪酸代谢推动肿瘤进展: 脂肪酸氧化升高导致 HER2⁺ 乳腺癌耐药, 可被肉碱棕榈酰基转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 抑制剂逆转^[38]; 脂肪酸摄取上调 CPT1A 及线粒体呼吸链蛋白, 促进增殖^[39]; 棕榈酸经 CPT1A 生成乙酰辅酶 A, 经赖氨酸乙酰转移酶 (lysine acetyltransferase, KAT) 乙酰化 p65 激活 NF- κ B 促转移通路^[40]; CPT1A 与肿瘤相关巨噬细胞来源 L-肉碱协同, 激活核转录因子红系 2 相关因

子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 并下调酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 以抵抗铁死亡, 导致免疫耐药, 靶向 CPT1A 可增强免疫疗效^[41]。

2.2.4 驱动乳酸化以架构代谢-表观遗传的桥梁

近年的研究发现, 乳酸还通过驱动乳酸化修饰参与肿瘤恶性进展的调控^[9]。多项研究表明, 乳酸化反应在多种肿瘤组织中显著升高, 且与不良预后相关^[42]; 通过药物抑制或遗传学手段干预乳酸化相关酶, 可在细胞及动物模型中观察到肿瘤增殖、转移或耐药能力的减弱^[43-44], 内容详见下一节。

总之, 乳酸通过多种方式促进肿瘤的恶性进展 (图 1)。

3 乳酸化调控网络

乳酸化修饰是新近发现的 PTM, 能够动态调控基因转录和蛋白质功能, 近年来在肿瘤领域备受关注。本节简要叙述乳酸化的机制和分类, 重点叙述乳酸化调控网络景观 (图 2)。

3.1 乳酸化调控机制

与其他 PTM 一样, 乳酸化修饰的动态调控依赖于三类酶的精妙协同: 书写器、擦除器和阅读器。

书写器负责催化乳酰基团的转移, 乙酰转移酶是研究最为深入的书写器。书写器有两条分支。

a. 乳酰辅酶 A 依赖性途径。以 p300/CBP 为代表, 催化组蛋白和非组蛋白乳酸化反应^[45-46]; KAT5 催化 NBS1 K388 乳酸化增强 DNA 修复与化疗耐药^[47]; KAT8 催化真核翻译延伸因子 1 α 2 (eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2, eEF1A2) K408la 促进 CRC 增殖^[48]。该途径的关键耦联机制是乙酰辅酶 A 合成酶短链家族成员 2 (acyl-CoA synthetase short chain family member 2, ACSS2)-KAT2A 复合物: ACSS2 将乳酸转化为乳酰辅酶 A, KAT2A 就近利用其催化组蛋白乳酸化, 激活 Wnt/ β -联蛋白和 NF- κ B 通路, 促进肿瘤生长与免疫逃逸^[49]。b. 乳酸和 ATP 依赖性途径。以 AARS1/2 为代表, 直接利用游离乳酸和 ATP 催化乳酸化, 不依赖乳酰辅酶 A; AARS1 乳酸化 p53 (K120/K139) 抑制其抑癌功能^[50], AARS2 乳酸化 CPT2 抑制脂肪酸氧化^[51]。两条分支分别将乳酸化

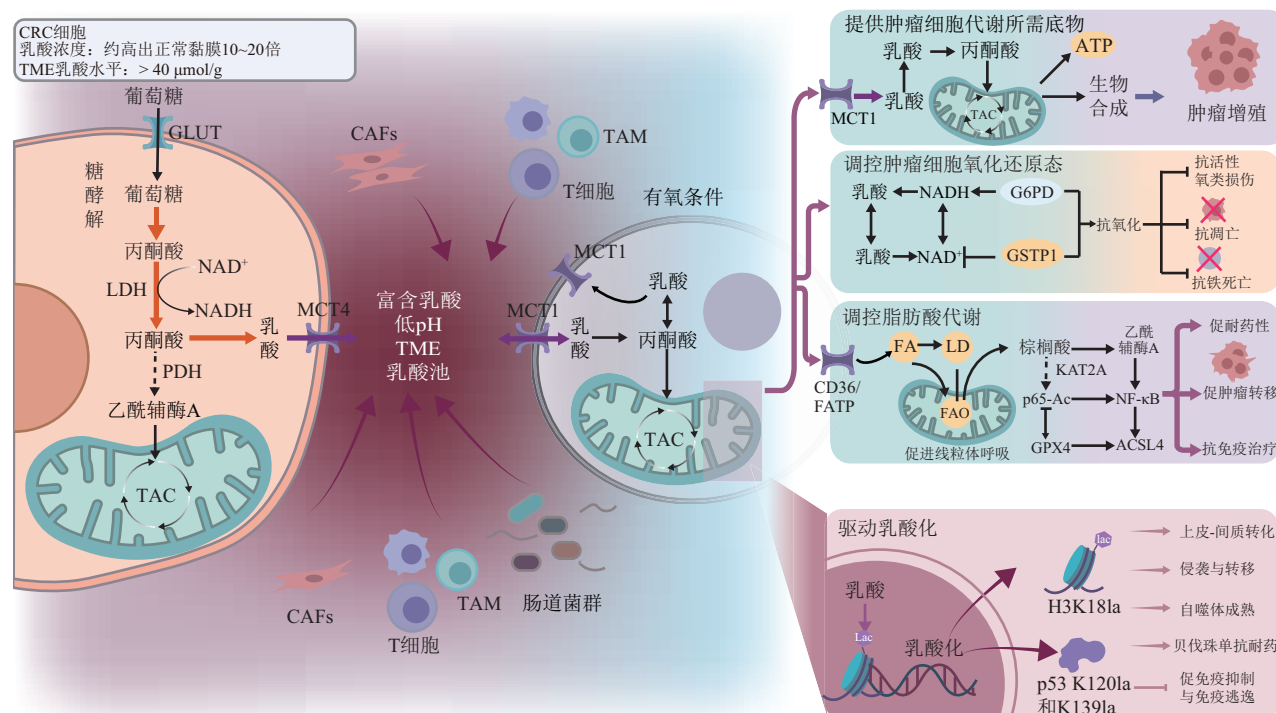


Fig. 1 Lactate homeostasis and its biological roles in tumor cells

图1 乳酸稳态及其在肿瘤细胞中的生物学作用

本图从代谢来源和下游效应2个层次,系统展示了肿瘤细胞乳酸稳态的构成及其促进肿瘤恶性进展的4种生物学途径,与正文第2节“肿瘤细胞的乳酸稳态”相呼应。左侧黄色细胞代表已恶变的CRC细胞,其进行有氧糖酵解生成乳酸,乳酸经MCT4外排至TME,构成内源性乳酸来源。此外,癌相关成纤维细胞、T细胞及肠道菌群也为TME提供外源性乳酸,共同形成富含乳酸、低pH的TME特征。TME中的乳酸通过乳酸穿梭进入邻近尚未恶变的细胞,发挥生物学效应。图中实线箭头表示代谢流向或已报道的调控关系,4项生物学功能之间并非完全独立,例如氧化还原调控和脂肪酸代谢均可间接影响乳酸化水平。

与代谢状态耦联或提供快速响应机制,目前仍有新书写器不断被发现^[52-54]。

擦除器通过移除乳酰基团去除乳酸化修饰。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)是主要的去乳酸化酶家族,HDAC3可去除Nijmegen断裂综合征蛋白1(Nijmegen breakage syndrome protein 1, NBS1)与甲基胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤结合蛋白2(methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)的乳酸化^[47, 55], HDAC2去除METTL3乳酸化促进DNA损伤修复^[56]。沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, sirtuin 1, SIRT1)则依赖NAD⁺去除成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)乳酸化,诱导溶酶体破裂和焦亡^[57]。

阅读器通过识别乳酸化修饰触发下游生物学效应。Brg1识别H3K18la推动上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[58], DPF2读取H3K14la驱动促癌转录^[59]; Trim33作为组蛋白乳酸化阅读器调控M2型巨噬细胞极化^[60]。

这些阅读器的发现为解析乳酸化精准调控基因表达的机制提供了关键线索。

3.2 乳酸化的分类

根据催化机制,乳酸化可分为酶促乳酸化和非酶促乳酸化。

酶促乳酸化依据乳酰基供体分为两条途径。

a. 乳酰辅酶A依赖性途径:以p300/CBP、KAT5、KAT8等乙酰转移酶为代表,利用乳酰辅酶A作为供体^[45, 47, 52]; ACSS2催化乳酸与辅酶A生成乳酰辅酶A,为该途径提供上游底物^[49]。b. 乳酸和ATP依赖性途径:以AARS1/2为代表,直接利用游离乳酸和ATP催化乳酸化,不依赖乳酰辅酶A^[50-51];其他例如D-乳酸盐可通过乳酰谷胱甘肽与赖氨酸残基结合形成D-乳酰化^[61]。两条途径赋予乳酸化系统在不同代谢微环境中灵活调控的能力,需要注意的是,TME中乳酸浓度升高虽驱动乳酸化,但过量乳酸导致pH下降可引发细胞死亡,反而抑制乳酸化^[62],该研究提示乳酸化发生途径

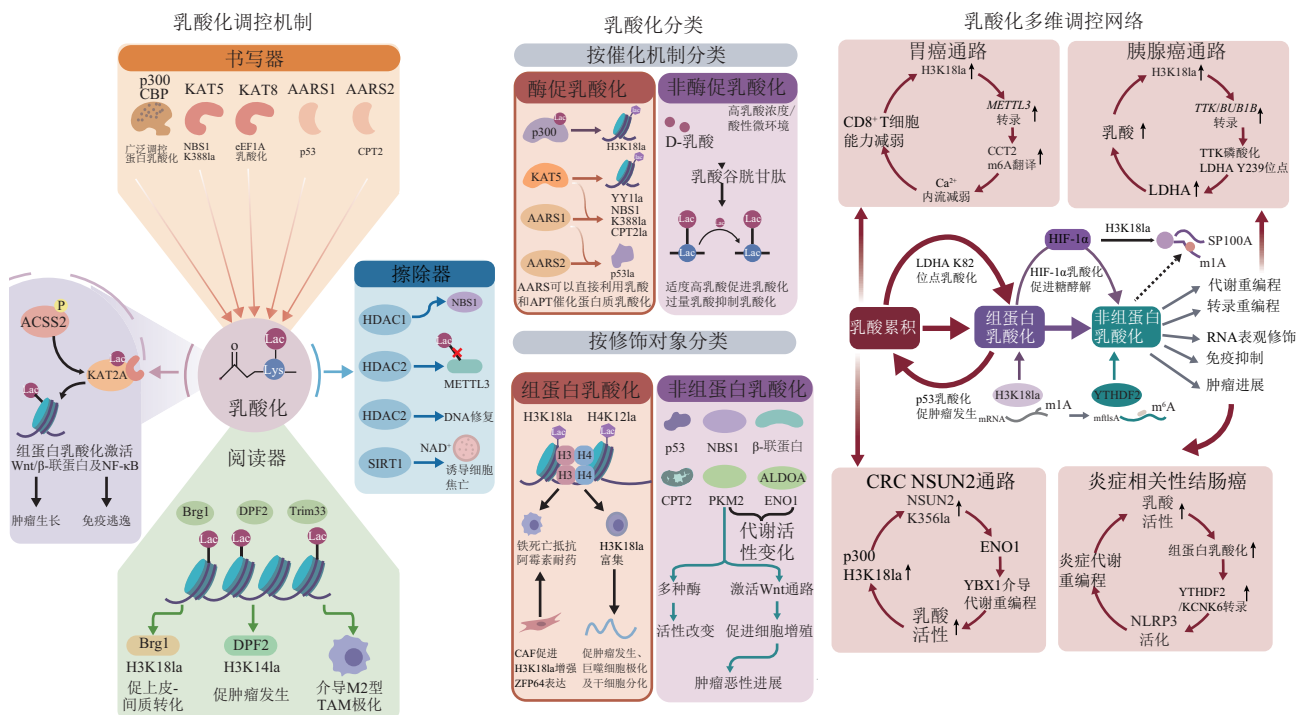


Fig. 2 Mechanisms of lactylation modification and the landscape of its regulatory network

图2 乳酸化修饰机制及乳酸化调控网络景观

本图从左至右分为3大模块，依次展示乳酸化修饰的调控机制、分类体系及多维调控网络。左侧模块（乳酸化调控机制）：乳酸化修饰的动态平衡依赖书写器、擦除器和阅读器三类酶的精妙协同。中间模块（乳酸化分类）：按催化机制可分为酶促乳酸化和非酶促乳酸化，按修饰对象可分为组蛋白乳酸化和非组蛋白乳酸化。右侧模块（乳酸化多维调控网络）：此模块展示了不同肿瘤中“乳酸-乳酸化”协同调控网络的跨层级级联架构。这些级联将代谢状态转化为全局转录重编程和免疫抑制景观，共同揭示了乳酸化调控网络驱动肿瘤恶性进展的共性范式。图中实线箭头表示已验证的通路关系，方框内的不同颜色区分不同肿瘤类型中的具体级联。AARS：氨酰-tRNA合成酶（aminoacyl-tRNA synthetase）；ACSS：乙酰辅酶A合成酶（acyl-CoA synthetase short chain family member）；ALDOA：醛缩酶A（aldolase A）；CCT2：伴侣素含TCP1亚基2（chaperonin containing TCP1 subunit 2）；CPT2：肉碱棕榈酰转移酶2（carnitine palmitoyltransferase 2）；EMT：上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition）；ENO1：烯醇化酶1（enolase 1）；FGF：成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor）；HDAC：组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase）；HIF-1 α ：低氧诱导因子1 α （hypoxia-inducible factor 1 α ）；KAT：赖氨酸乙酰转移酶（lysine acetyltransferase）；KCNC：钾离子通道亚家族K成员（potassium two pore domain channel subfamily K member）；MeCP2：甲基CpG结合蛋白2（methyl-CpG-binding protein 2）；NBS1：Nijmegen断裂综合征蛋白1（Nijmegen breakage syndrome protein 1）；NLRP3：核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3）；PKM：丙酮酸激酶M（pyruvate kinase M）；SIRT：沉默信息调节因子（silence information regulator, sirtuin）；TTK/BUB1B：TTK蛋白激酶（TTK protein kinase）/苯并咪唑出芽抑制同源物 β （BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B）；YBX：Y盒结合蛋白（Y-box binding protein）；YTHDF2：YTH结构域家族蛋白2（YTH domain-containing family protein 2）。

仍需进一步研究。

根据修饰对象，乳酸化可分为组蛋白乳酸化和非组蛋白乳酸化。

组蛋白乳酸化由 Zhang 等^[7]于2019年首次在 H3、H4 上鉴定出 28 个位点，后续研究扩展了位点范围，证实其多富集于启动子或增强子区域，通过染色质重塑调控下游转录^[15]。例如：H3K18la 在巨噬细胞极化、干细胞分化及肿瘤发生中促进基因表达^[63-64]，在三阴性乳腺癌中，CAF 通过 H3K18la

上调锌指蛋白 64 (zinc finger protein 64, ZFP64) 表达, 抑制铁死亡并导致阿霉素耐药^[65], H4K12la 上调谷氨酸-半胱氨酸连接酶抑制铁死亡, 增强 CRC 干细胞化疗耐药^[66]。非组蛋白乳酸化则广泛修饰赖氨酸残基, 影响蛋白质稳定性、定位与功能^[67], 例如: β -联蛋白的乳酸化修饰可以增强其稳定性并激活 Wnt 通路, 促进 CRC 增殖与干性^[14]; 膜突蛋白 K72 乳酸化增强转化生长因子 β 受体 I 型 (transforming growth factor beta receptor

type I, TGFBR1) -SMAD3 相互作用以调控调节性 T 细胞分化^[68]; PKM2、醛缩酶 A (aldolase A, ALDOA) 及烯醇化酶 1 (enolase 1, ENO1) 等代谢酶的乳酸化可直接重编程糖酵解^[46, 69]。

3.3 乳酸化多维调控网络

多项研究表明, 乳酸和乳酸化修饰可以形成多维调控网络, 具体为以下几种。a. 代谢酶调控: 乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 的 K82 位点发生乳酸化反应可增强其活性, 形成“乳酸→LDHA-K1a→更多乳酸”的正反馈环^[7], 持续扩增乳酸化反应底物 (乳酸)。b. 转录因子重编程: 低氧诱导因子 1α 的 K121a 能抑制其泛素化降解途径, 稳定该蛋白质, 增强糖酵解基因转录^[70], 建立“乳酸化修饰→代谢重构→更多乳酸化反应”的循环通路, 这说明乳酸化修饰能以自我正反馈的方式进行级联增加。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, 导致肿瘤发生^[50], 肿瘤细胞的代谢重编程又会导致乳酸增多导致更多的乳酸化。d. 与其他 PTM 的串扰效应: 在眼部黑色素瘤中, Gu 等^[71]发现, H3K18la 可以促进 AlkB 同源物 3 表达, 进而去除 *SP100A* mRNA 上的 m1A 修饰, 导致 *SP100A* 蛋白减少, 肿瘤抑制能力减弱。另外, Yu 等^[72]还发现, H3K18la 上调 *YTHDF2* 的转录, 后者结合周期生物钟调节因子 1 (period circadian regulator 1, *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。

“乳酸-乳酸化”的多维调控网络能形成正反馈效应, 促进肿瘤的恶性进展。在胃癌中, 乳酸驱动的 H3K18la 通过激活 *METTL3* 转录, 经 m6A 依赖性机制增强伴侣素含 TCP1 亚基 2 (chaperonin containing TCP1 subunit 2, CCT2) 蛋白翻译, CCT2 抑制 Ca^{2+} 内流进而削弱 CD8⁺ T 细胞毒性及趋化功能, 驱动免疫逃逸^[73]。在胰腺癌中, H3K18la 激活 TTK 蛋白激酶 (TTK protein kinase, TTK) / 苯并咪唑出芽抑制同源物 β (BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B, BUB1B) 转录, TTK 进而磷酸化 LDHA Y239 位点增强糖酵解活性, 由此构成“糖酵解-H3K18la-TTK/BUB1B 正反馈环路”^[45]。该环路将糖酵解代谢与有丝分裂检查点的表观调控相耦联, 展示了乳酸化闭环级联驱动肿瘤进展的另一种范式。在 CRC 背景中, NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 2 (NOP2/Sun RNA methyltransferase 2, NSUN2) K356la 作为代谢

-RNA 表观修饰枢纽, 通过增强靶标 RNA 捕获能力驱动 ENO1 m5C 修饰形成跨层级调控轴, 该轴下游通过 Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1, YBX1) 介导的糖酵解重编程增强乳酸生成能力, 进而促进 H3K18la 修饰与 NSUN2 转录激活——由此构成“ENO1 m5C-乳酸化-NSUN2 正反馈环路”^[74]。此级联系统整合 3 大进程: 代谢-RNA 表观层 (NSUN2 K356la→m5C-ENO1 修饰↑→YBX1 依赖糖酵解重编程→乳酸生成↑); 表观-转录层 (乳酸↑→P300 催化 H3K18la→NSUN2 基因转录激活); 反馈调控层 (NSUN2 蛋白合成↑和 K356la 修饰→m5C 修饰能力↑→乳酸↑), 这种闭环式级联将糖酵解与 RNA 修饰相耦联。同样是 CRC 背景, 研究揭示了钾离子通道亚家族 K 成员 6 (potassium two pore domain channel subfamily K member 6, KCNK6) 在炎症相关性结肠癌发生中的关键作用, 并阐明了以组蛋白乳酸化为核心枢纽的复杂调控网络。研究发现, 在 TME 中, 代谢重编程导致乳酸水平升高, 进而驱动组蛋白乳酸化, 这种表观遗传修饰直接激活 *YTHDF2* 和 *KCNK6* 基因的转录。同时, *METTL3* 对 *KCNK6* mRNA 进行 m6A 甲基化修饰, 而乳酸化上调的 *YTHDF2* 蛋白作为 m6A “阅读器”, 特异性识别并结合该修饰位点, 显著增强 *KCNK6* mRNA 的稳定性, 最终导致 *KCNK6* 蛋白水平升高。*KCNK6* 过表达通过促进 K⁺ 外流激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体, 释放大量促炎因子, 加剧结肠黏膜损伤、破坏肠道稳态, 并推动 AOM/DSS 诱导的结肠癌进展。因此, 乳酸化修饰不仅直接调控 *KCNK6* 转录, 更通过 *YTHDF2* 介导的转录后调控机制, 构建了促进炎症转变的恶性循环^[75]。此级联系统整合 3 大进程: 代谢-表观修饰层 (乳酸↑→组蛋白乳酸化→*YTHDF2*/*Kcnk6* 转录激活↑; *METTL3* 介导 m6A 修饰→*YTHDF2* 识别稳定 *Kcnk6* mRNA); 离子-炎症信号层 (*KCNK6* 蛋白↑→K⁺ 外流增强→NLRP3 炎症小体活化→促炎因子释放→肠炎及癌变进展); 反馈促癌层 (炎症代谢重编程→乳酸持续累积→强化组蛋白乳酸化及 *YTHDF2*/*KCNK6* 轴→驱动促癌正反馈环路)。

总而言之, 乳酸化与 CRC 恶性进展之间存在广泛且多层次的关联: 组蛋白乳酸化通过重塑表观

遗传景观调控促癌基因转录, 非组蛋白乳酸化则通过改变蛋白质稳定性、酶活性及信号转导参与增殖、免疫逃逸与治疗抵抗。然而需要审慎的是, 当前绝大多数证据来自细胞系或异种移植模型的干预实验, 在自然病程中, 乳酸化对CRC是驱动源头还是伴随现象, 需要基于位点特异性突变或时间序列分析等严格因果验证的直接证据。

需要指出的是, 本文所构建的“乳酸稳态→乳酸化修饰→促癌表型”叙事框架, 是综合当前文献后提出的工作模型, 而非已被完整证明的因果链条。在CRC及其他肿瘤中, 乳酸化水平升高与恶性进展之间的关联已被广泛报道, 但诸多观察尚处于相关性层面——即观察到乳酸化反应和肿瘤进展是正相关, 并不意味着乳酸化反应驱动肿瘤恶性进展, 事实上, 代谢重编程引起的乳酸蓄积本身即可导致乳酸化水平继发性升高, 这使得乳酸化修饰与肿瘤之间的因果关系辨析尤为困难。后文在归纳具体机制时, 将尽量区分以下3类证据: 临床样本中乳酸化与临床病理参数的相关性、基于药理/遗传学干预的功能验证以及位点特异性突变等严格因果实验。这一区分对于理性评估乳酸化作为治疗靶点的可行性至关重要。

综上, 乳酸化修饰可以与代谢酶、转录因子及其他PTM形成多维正反馈调控网络, 这一网络的运行逻辑已在多种肿瘤中得以揭示。在CRC背景下, NSUN2-ENO1的闭环级联^[76]和KCNK6-YTHDF2的炎癌转化轴^[75]为上述网络模型提供了直接的本瘤种证据, 表明“乳酸蓄积→乳酸化修饰→转录/转录后重编程→代谢重构→乳酸持续累积”的正反馈范式同样适用于CRC。这些发现自然引出一个关键问题: 乳酸化修饰在CRC的恶性进展、免疫逃逸及治疗耐药中具体发挥什么作用, 这正是第4节所要系统归纳的核心内容。

4 乳酸化在CRC中的作用

现有证据表明, 乳酸化与CRC的多种恶性特征密切相关, 包括代谢重编程、表观遗传重塑和免疫微环境重塑等, 尽管因果关系尚未完全确立, 但大量干预研究提示乳酸化可能在这些过程中扮演重要的调控角色。

4.1 组蛋白乳酸化在CRC中的作用

多项研究表明, 组蛋白乳酸化在CRC进程中发挥了重要作用(表1)。

Table 1 Mechanisms of histone lactylation driving colorectal cancer progression

表1 组蛋白乳酸化驱动CRC进展的机制

上游调控机制	乳酸化位点	下游通路/靶基因	生物学效应	证据来源	参考文献
lncRNA USP3-AS1 稳定 USP3→抑制MYC降解→糖酵解↑→乳酸↑	H3K18la	<i>CDC27</i>	增强CRC细胞增殖能力与肝转移倾向	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[77]
肠道菌群失调释放LPS→细胞内乳酸积累	H4K8la	<i>LINC00152</i>	增强CRC细胞侵袭和迁移能力	临床样本、体外实验、多组学推断	[22]
GPR37激活Hippo通路→LDHA↑→乳酸↑	H3K18la	<i>CXCL1, CXCL5</i>	招募中性粒细胞浸润肝转移微环境, 促进肝转移	临床样本、体外实验、体内实验	[78]
NSUN2介导ENO1 m5C修饰→糖酵解↑→乳酸↑	H3K18la	<i>NSUN2</i> (转录激活)	形成正向反馈环路, 驱动CRC生长和转移	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[76]
乳酸积累→YTHDF2转录激活	H3K18la	<i>KCNK6</i>	促进结肠癌细胞生存和迁移	体外实验、体外实验	[75]
缺氧微环境乳酸积累	H3K18la	<i>RUBCNL</i> →自噬体成熟	贝伐珠单抗耐药: 增强缺氧生存能力	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[79]
p300催化 (HDAC1介导去乳酸化)	H4K12la	<i>GCLC</i>	奥沙利铂耐药: 抑制铁死亡, 维持干细胞特性	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[66]
乳酸积累	H3K18la	<i>EFHD2</i>	奥沙利铂耐药	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[80]
SMC4下调→糖酵解↑→乳酸↑	H4K12la	ABC转运蛋白	化疗耐药: 诱导滞留样状态, 促进药物外排	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[81]

续表1

上游调控机制	乳酸化位点	下游通路/靶基因	生物学效应	证据来源	参考文献
CAF来源乳酸	H4K12la	<i>ANTXR1</i> →RhoC/ROCK1/SMAD5	奥沙利铂耐药：增强干细胞特性	临床样本、体外实验、体外实验、多组学推断	[23]
GOLPH3过表达→AMPK通路→乳酸↑	H3K18la	<i>GOLPH3</i>	放疗抵抗：形成正反馈环路促进进展	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[82]
KRAS突变→糖酵解↑→乳酸经MCT1进入CTL	H3K18la	<i>circATXN7</i> →NF-κB抑制	CTL激活诱导细胞死亡，免疫逃逸	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[15]
METTL1介导PKM2 m7G修饰→乳酸↑	H3K9la	<i>METTL1</i> （转录）和PKM2→CD155	免疫逃逸	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[17]
TME乳酸积累→巨噬细胞	H3K18la	NF-κB→IL-6→STAT3	免疫抑制：促进CRC增殖、血管生成和免疫抑制微环境	临床样本、体外实验、体内实验、多组学推断	[83]
缺氧微环境乳酸积累	H3K18la	<i>METTL3</i> →JAK1/STAT3	增强髓系细胞免疫抑制功能，促进CRC进展	临床样本、体内实验、体外实验、多组学推断	[84]

AMPK: AMP激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); ANTXR: 炭疽毒素受体1 (anthrax toxin receptor 1); CDC27: 下游细胞分裂周期蛋白27 (cell division cycle27); CTL: 细胞毒性T淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte); CXCL: C-X-C基序趋化因子配体 (C-X-C motif chemokine ligand); EFHD2: EF-hand结构域家族成员D2 (EF-hand domain family member D2); GCLC: 谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit); GOLPH3: 高尔基体磷蛋白3 (Golgi phosphoprotein 3); GPR37: G蛋白偶联受体37 (G protein-coupled receptor 37); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); JAK1/STAT3: Janus激酶1 (Janus kinase 1)/信号转导及转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3); LINC00152: 长基因间非蛋白编码RNA 152 (long intergenic non-protein coding RNA 152); MYC: 骨髓细胞瘤癌基因 (MYC proto-oncogene); NSUN: NOP2/Sun RNA甲基转移酶 (NOP2/Sun RNA methyltransferase); RhoC: Ras同源家族成员C (Ras homolog family member C); ROCK1: Rho关联含卷曲螺旋蛋白激酶1 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1); RUBCNL: RUN结构域Beclin-1相互作用富含半胱氨酸蛋白样蛋白 (run domain Beclin-1 interacting and cysteine-rich containing protein-like); SMC4: 染色体结构维持蛋白4 (structural maintenance of chromosomes 4); USP3: 泛素特异性蛋白酶3 (ubiquitin specific peptidase 3)。

4.1.1 促进恶性进展

现有证据表明，组蛋白乳酸化可能促进CRC恶性进展。

a. 泛素特异性肽酶3 (ubiquitin specific peptidase 3, USP3) -AS1/USP3-MYC轴^[77]。临床样本分析显示，长链非编码RNA USP3-AS1在结直肠癌肝转移灶中高表达，且与术后肝转移及不良预后显著相关。机制研究发现，USP3-AS1通过增强USP3 mRNA稳定性上调USP3蛋白表达，USP3进而通过去泛素化维持MYC蛋白稳定性，激活糖酵解并增加乳酸生成，伴随乳酸蓄积，H3K18la水平升高，且与CDC27的转录激活呈正相关。功能实验表明，抑制糖酵解可部分削弱USP3-AS1过表达所促进的CRC细胞增殖及肝转移能力，提示USP3-AS1/USP3-MYC-H3K18la-CDC27轴可能发挥促癌功能。

b. 菌群-乳酸化级联^[22]。肠道菌群失调是CRC的常见伴随特征。研究发现，菌群释放的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 可通过在长基因间非蛋

白编码RNA 152 (long intergenic non-protein coding RNA 152, LINC00152) 启动子区域引入组蛋白乳酸化修饰，削弱转录抑制因子YY1的结合，从而转录激活LINC00152。在功能层面，LINC00152过表达可增强CRC细胞的侵袭和迁移能力，且肿瘤组织中革兰氏阴性菌及LPS丰度升高与LINC00152高表达呈正相关，提示“菌群-LPS-组蛋白乳酸化-LINC00152”通路可能参与CRC侵袭表型的调控。

c. G蛋白偶联受体37 (G protein-coupled receptor 37, GPR37) -Hippo-LDHA通路^[78]。GPR37是一种G蛋白偶联受体，在CRC肝转移灶中表达显著升高，且与不良预后相关。实验表明，GPR37通过激活Hippo信号通路上调LDHA表达，增强糖酵解，导致乳酸生成增加，进而提高H3K18la水平，上调趋化因子C-X-C基序趋化因子配体 (C-X-C motif chemokine ligand, CXCL) 1和CXCL5的转录。体内实验显示，敲低GPR37可减少中性粒细胞向肝转移微环境的浸润，并抑制肝转移灶的形成，提示GPR37-LDHA-乳酸-H3K18la-

CXCL1/5轴可能在CRC肝转移中发挥功能性作用。

d. NSUN2-ENO1 正反馈环^[76]。NSUN2是一种RNAm5C甲基转移酶, 在CRC中高表达。机制研究揭示了一条多层次正反馈环路。NSUN2与YBX1分别作为书写器和阅读器, 通过介导*ENO1* mRNA的m5C修饰, 增强糖酵解活性, 导致乳酸生成增加, 乳酸通过两种途径强化NSUN2功能: 一方面通过H3K18la激活NSUN2基因转录, 另一方面直接诱导NSUN2蛋白K356位点乳酸化修饰, 增强其与靶RNA的结合能力。由此形成“ENO1 m5C修饰→糖酵解增强→乳酸积累→NSUN2转录激活及乳酸化→ENO1 m5C修饰持续增强”的正反馈环路。该研究揭示了代谢重编程与表观遗传重塑之间的双向调控, 为NSUN2抑制剂联合免疫治疗提供了新的理论依据。

e. KCNK6-YTHDF2调控^[75]。在炎症相关性结肠癌模型中, 组蛋白乳酸化水平升高与*YTHDF2*及*KCNK6*基因的转录激活相关。*METTL3*对*KCNK6* mRNA进行m6A甲基化修饰, 而乳酸化修饰上调的*YTHDF2*蛋白作为m6A阅读器可识别该修饰, 增强*KCNK6* mRNA稳定性, 最终导致*KCNK6*蛋白水平升高。功能研究显示, *KCNK6*通过促进钾离子外流激活NLRP3炎症小体, 释放促炎因子, 加剧结肠黏膜损伤并推动AOM/DSS诱导的结肠癌进展; 而敲除*KCNK6*可抑制这一恶性转化过程。该研究揭示了“组蛋白乳酸化修饰-表观转录-离子通道-炎症”的多层级调控链条。

上述5条通路的主要证据缺口集中于染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)验证乳酸化修饰与靶基因的直接结合关系、位点特异性突变实验验证特定乳酸化事件的因果贡献。

4.1.2 介导治疗耐药

多项研究表明, 组蛋白乳酸化可能参与介导CRC治疗耐药的过程。

a. 贝伐珠单抗耐药^[79]。贝伐珠单抗通过抑制血管生成发挥抗肿瘤作用, 但CRC患者常出现耐药。研究发现, 缺氧条件下CRC细胞糖酵解增强, 伴随乳酸蓄积及H3K18la水平升高, 且贝伐珠单抗耐药患者中该乳酸化反应水平更高。H3K18la可促进RUN结构域Beclin-1相互作用富含半胱氨酸蛋白样蛋白(run domain Beclin-1 interacting and cysteine-rich containing protein-like, RUBCNL)的转录, RUBCNL通过与自噬效应蛋白Beclin-1(Beclin 1, autophagy related, BECN1)相互作用促

进自噬体成熟, 增强缺氧条件下肿瘤细胞的存活能力。抑制H3K18la可阻断RUBCNL介导的自噬通路, 与贝伐珠单抗联用在耐药患者临床前模型中显示出协同抗肿瘤效果, 提示靶向H3K18la可能是增敏抗血管生成治疗的潜在策略。然而, H3K18la对RUBCNL的直接转录调控关系尚缺乏ChIP等直接结合证据, 该通路是否构成贝伐珠单抗耐药的必要条件也有待进一步验证。

b. 奥沙利铂耐药。(1) H4K12la通路^[66]: 奥沙利铂是CRC化疗的基石药物, 耐药问题突出。在CRC干细胞亚群中, p300催化H4K12la水平升高, H4K12la可上调谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)表达。GCLC是谷胱甘肽合成的限速酶, 其上调能增强细胞抗氧化能力、抑制铁死亡并降低奥沙利铂敏感性。功能干预实验显示, 靶向p300或LDHA可降低H4K12la水平, 增加CRC干细胞对奥沙利铂的敏感性; GCLC抑制剂BSO也能促进铁死亡并增敏奥沙利铂。然而, H4K12la是否直接结合GCLC基因调控区以驱动其转录, 仍需ChIP及位点特异性突变实验进一步确认。(2) H3K18la通路^[80]: 在CRC中, tsRNA-08614可靶向醛脱氢酶1家族成员A3(aldehyde dehydrogenase 1 family member A3, ALDH1A3)抑制糖酵解, 进而降低H3K18la水平。这一变化可重编程下游基因转录, 导致EF手性结构域蛋白2(EF-hand domain-containing protein 2, EFHD2)表达被显著抑制; EFHD2可通过上调CMPK2、增强线粒体功能来抑制奥沙利铂敏感性。过表达tsRNA-08614能增强奥沙利铂敏感性, 而糖酵解诱导剂可逆转该增敏效应, 提示tsRNA-08614-ALDH1A3-糖酵解-H3K18la-EFHD2轴可能参与耐药调控。然而, 该通路在临床耐药样本中的表达特征及独立预测价值, 仍有待进一步验证。(3) 染色体结构维持蛋白4(structural maintenance of chromosomes 4, SMC4)-ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运泵轴^[81]: SMC4在部分CRC组织中表达下调, 且与不良化疗反应相关。机制研究表明, SMC4低表达通过上调糖酵解酶、抑制磷酸甘油酸变位酶1(phosphoglycerate mutase 1, PGAM1), 导致乳酸生成增加, 乳酸蓄积致使组蛋白乳酸化水平升高, 以H4K12la最为显著。靶向切割与标记(cleavage under targets and tagmentation)分析显示, H4K12la信号在基因组转录起始位点附近明显富

集; 基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 分析进一步揭示, SMC4 敲低后 ABC 转运蛋白通路基因表达显著上调, 提示该乳酸化修饰可能通过促进药物外排泵基因的转录, 增强化疗药物外排, 从而导致肿瘤细胞对化疗不敏感。同时, SMC4 与 PGAM1 的协同缺失还会影响 F-actin 组装, 引发胞质分裂失败和多倍体形成, 抑制细胞增殖, 共同构成耐药样状态。目前这些证据主要来自细胞系和动物模型, 临床样本中 SMC4-乳酸化-ABC 转运蛋白轴的共变关系尚待验证。(4) CAF-乳酸化级联^[23]: CAF 是肿瘤微环境中乳酸的重要来源之一。研究发现, CAF 来源的乳酸可通过 H3K18la 上调炭疽毒素受体 1 (anthrax toxin receptor 1, *ANTXR1*) 的转录——ChIP-qPCR 证实 H3K18la 在 *ANTXR1* 启动子区富集, 且靶向 EP300 可降低 H3K18la 及 *ANTXR1* 水平。同时, *ANTXR1* 蛋白本身也在 K453 位点发生乳酸化修饰。乳酸化的 *ANTXR1* 通过增强蛋白质稳定性, 激活 Ras 同源基因家族成员 C (Ras homolog family member C, RhoC) /Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1) /SMAD 家族成员 5 (SMAD family member 5, SMAD5) 信号通路, 促进 CRC 干性及奥沙利铂耐药性。功能层面, 阻断 CAF 与癌细胞间的乳酸穿梭或抑制组蛋白乳酸化均可减弱 *ANTXR1* 下游信号并增敏化疗。值得注意的是, *ANTXR1* 蛋白乳酸化的因果关系, 即该修饰是否直接改变 *ANTXR1* 的构象或相互作用组——尚未通过模拟/阻断该修饰的突变体加以验证。

c. 放疗抵抗环路^[82]。高尔基体磷蛋白 3 (Golgi phosphoprotein 3, GOLPH3) 在 CRC 中高表达, 并通过 SMO-AMPK 轴增强糖酵解活性, 导致乳酸蓄积; 乳酸诱导的 H3K18la 反过来激活 *GOLPH3* 转录, 形成正反馈环路。功能实验表明, 敲低 *GOLPH3* 可降低 CRC 细胞的放疗抵抗能力, 而过表达 *GOLPH3* 则增强放疗抵抗。然而, 该环路的体内证据主要来自异种移植模型, 其在临床放疗抵抗样本中的活性状态及独立预测价值, 尚待前瞻性研究进一步评估。

需要指出的是, 上述研究多通过基因干预、阻断乳酸转运或使用表观遗传修饰酶抑制剂 (如靶向 p300/LDHA) 等策略调控乳酸化水平, 这些方法虽能提示因果关系, 但难以完全排除脱靶效应, 且耐药表型的逆转多在细胞系或异种移植模型中观

察, 在临床前模型中的验证虽已开展, 但向临床样本的桥接验证仍普遍不足。此外, 特定组蛋白乳酸化位点 (如 H3K18la 和 H4K12la) 在耐药中的确切贡献——即其是否为耐药的充分条件——仍需等待位点特异性突变实验的进一步确认。

4.1.3 介导免疫逃逸

组蛋白乳酸化修饰被认为是连接 CRC 代谢重编程与免疫抑制微环境的核心表观遗传纽带, 现有研究从不同免疫细胞类型和效应机制揭示了其可能的作用方式。

a. CTL 功能抑制^[15]。KRAS 突变型 CRC 细胞通过 MCT1 将糖酵解产生的乳酸外排, 肿瘤特异性 CTL 经 MCT1 摄取乳酸后, 胞内组蛋白乳酸化水平升高, 其中 H3K18la 为主要修饰靶点。ChIP-seq 及 ChIP-qPCR 证实, H3K18la 在 *circATXN7* 基因位点启动子区显著富集, 且该富集可被 MCT1 抑制剂 AZD3965 消除; 同时, 乳酸还促进组蛋白乳酸化书写酶 EP300 与 *ATXN7* 启动子的结合, 该效应同样可被 AZD3965 阻断。H3K18la 驱动的 *circATXN7* 转录产物与 NF- κ B p65 亚基物理结合, 遮蔽其核定位信号, 将 p65 滞留于胞质, 从而抑制 NF- κ B 转录活性, 最终导致 CTL 对活化诱导的细胞死亡更为敏感, 削弱抗肿瘤免疫。体内功能实验表明, CD8⁺ T 细胞中遗传敲除 *circAtxn7* 可选择性抑制 KRAS 突变肿瘤, 并增强抗程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 疗效; 过继转移靶向 *circATXN7* 的肿瘤反应性 CTL 亦能提升抗肿瘤活性。该研究完整勾勒了“乳酸摄取→H3K18la→*circATXN7*→NF- κ B 抑制→活化诱导的细胞死亡”的证据链, 但 H3K18la 对 *circATXN7* 转录的直接调控是否涉及其他乳酸化位点或协同转录因子, 仍有待深入解析。

b. METTL1-PKM2 正反馈环^[17]。METTL1 通过介导 PKM mRNA 的 m7G 修饰增强其编码蛋白 PKM2 的表达, 进而增强糖酵解和乳酸生成。乳酸积累促进 H3K9la 水平升高并激活 *METTL1* 转录, 由此形成“METTL1→PKM2↑→乳酸↑→H3K9la→METTL1↑”的正反馈放大环路。此外, PKM2 二聚体表达增加及核转位可激活免疫检查点分子 CD155 的转录, 诱导 CRC 免疫逃逸。体内实验采用 *METTL1* 敲除小鼠联合 CD155 阻断剂进行了研究。该环路在肿瘤免疫微环境中的动态运行轨迹及 H3K9la 对 *METTL1* 转录的直接调控方式, 仍有待深入验证。

c. 巨噬细胞—IL6 信号轴^[83]。TME 中堆积的乳酸可诱导巨噬细胞 H3K18la, 该修饰抑制了视黄酸受体 γ (retinoic acid receptor gamma, $RAR\gamma$) 基因的转录。 $RAR\gamma$ 蛋白原本通过与 TRAF6 结合阻止其寡聚化和自泛素化, 从而抑制 NF- κ B 信号; H3K18la 导致的 $RAR\gamma$ 下调解除了这一抑制, 增强 NF- κ B 转录活性, 促使巨噬细胞分泌大量 IL-6。IL-6 通过旁分泌作用于肿瘤细胞, 激活 STAT3 信号, 赋予巨噬细胞促肿瘤功能。该研究揭示了乳酸化通过抑制 $RAR\gamma$ 重塑巨噬细胞功能的新机制, 并发现去甲二氢愈创木酸可作为直接结合 $RAR\gamma$ 的候选抗肿瘤化合物。然而, H3K18la 在多大程度上特异性地驱动上述免疫抑制效应, 仍需要位点特异性的功能丧失实验来进一步明确。

d. 髓系免疫抑制强化^[84]。在 TME 中, H3K18la 诱导 TIM 中 METTL3 的表达上调。METTL3 通过 m⁶A-YTHDF1 轴增强 *JAK1* mRNA 的翻译效率, 进而激活 STAT3 磷酸化, 促进 TIMs 的免疫抑制功能。此外, METTL3 锌指结构域存在两个乳酸化修饰位点, 对其捕获靶 RNA 至关重要。体内实验表明, 髓系特异性敲除 METTL3 可减缓肿瘤生长。该研究揭示了乳酸化驱动 m⁶A 修饰调控 TIMs 免疫抑制功能的新机制, 但 H3K18la 对 METTL3 转录的直接调控关系, 以及组蛋白乳酸化与 METTL3 蛋白乳酸化在该通路中的各自贡献, 仍有待进一步区分。

组蛋白乳酸化通过上述机制为肿瘤免疫逃逸奠定分子基础。值得注意的是, 乳酸化介导的免疫逃逸机制在 MSS 型 CRC 中尤为集中: KRAS 突变的代谢重编程驱动乳酸生成, 乳酸通过 H3K18la 激活 circATXN7 直接诱导 CTL 凋亡^[15]; METTL1-PKM2 正反馈环在 MSS 背景下通过 CD155 抑制 NK/CD8⁺T 细胞功能^[17]; 而 METTL3-JAK1/STAT3 轴则强化 TIM 的免疫抑制能力^[84], 这些机制共同指向 MSS 型 CRC 对免疫治疗响应极差的代谢-表观遗传本质, 也是靶向乳酸化调控网络联合免疫治疗的优先探索方向。

4.2 非组蛋白乳酸化在 CRC 中的作用

除组蛋白乳酸化外, 非组蛋白乳酸化亦在 CRC 的多个恶性表型中被广泛报道。现有研究表明, 非组蛋白乳酸化可能通过改变靶蛋白的稳定性、酶活性、亚细胞定位及蛋白质间相互作用, 参与 CRC 的增殖、转移、免疫逃逸及治疗抵抗 (表 2)。

4.2.1 促进恶性进展

非组蛋白乳酸化可以通过多种途径促进 CRC 转移。a. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 通路^[85]: PCSK9 在结肠癌组织中高表达, 与更高的病理分级相关。在肿瘤细胞中, PCSK9 通过上调 Snail1 等诱导 EMT 并激活 PI3K/AKT 信号, 增强增殖、迁移和侵袭能力; 敲低 PCSK9 则抑制上述表型及体内转移。在肿瘤微环境方面, 敲低 PCSK9 可降低乳酸、蛋白质乳酸化修饰及巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MMIF) 水平, 进而抑制 M2 型巨噬细胞活化、促进 M1 型巨噬细胞活化。该研究揭示了 PCSK9 的双重功能——既直接驱动肿瘤细胞阳性表型, 又通过乳酸-蛋白质乳酸化修饰-MIF 轴重塑巨噬细胞。然而, 乳酸化修饰在这一巨噬细胞调控轴中的具体作用靶点及其必要性, 仍待进一步鉴定。b. eEF1A2-KAT8 级联^[48]: 在 CRC 中, 整体乳酸化水平升高与不良预后负相关。研究发现, KAT8 作为一种泛乳酸化修饰酶, 可催化 eEF1A2 蛋白 K408 位点的乳酸化修饰, 从而加速翻译延伸和蛋白质合成, 促进肿瘤发生。KAT8 敲除可在高乳酸微环境中抑制 CRC 肿瘤生长。该研究首次鉴定出 KAT8 作为乳酸化修饰书写酶, 并揭示了 KAT8-eEF1A2Kla 轴在肿瘤翻译调控中的功能。然而, eEF1A2 K408 位点乳酸化修饰在临床 CRC 样本中的表达特征及其独立预后价值, 仍有待进一步评估; 该修饰的促翻译功能是否需要 GTP 酶活性增强, 以及其是否通过位点特异性方式实现, 也需更多实验证据。c. NSUN2-ENO1 环路^[76]: 在非组蛋白乳酸化修饰层面, NSUN2 蛋白 K356 位点的乳酸化修饰增强其捕获靶 RNA 的能力。这一乳酸化反应与 H3K18la 对 NSUN2 转录的激活协同作用, 构成转录和翻译后双重正反馈, 从而持续增强 ENO1 的 m5C 修饰与糖酵解, 形成相互驱动的闭环。然而, 该环路在体内的动态运行特征, 以及其在转移灶与原发灶之间的活性差异, 仍待进一步探究。d. Wnt/ β -联蛋白轴^[14]: β -联蛋白是 Wnt 信号通路的核心效应分子。研究发现, 缺氧微环境诱导糖酵解增强, 促进 β -联蛋白的乳酸化修饰, 该修饰增强了 β -联蛋白的蛋白质稳定性, 进而持续激活 Wnt 通路下游靶基因转录。在细胞实验中, 乳酸化增强的 β -联蛋白可促进 CRC 细胞增殖和干性标志物的表达。需指出的是, 该研究中 β -联蛋白的具体乳酸

Table 2 Mechanisms of non-histone lactylation driving colorectal cancer progression

表2 非组蛋白乳酸化驱动CRC进展的机制

上游调控机制	乳酸化修饰位点	下游通路/靶基因	生物学效应	证据来源	参考文献
PCSK9过表达→乳酸↑	蛋白质乳酸化	EMT相关蛋白/PI3K/AKT通路	驱动CRC转移	临床样本、体外实验、 体内实验、多组学推断	[85]
KAT8催化	eEF1A2蛋白K408乳 酸化	增强GTP酶活性→翻译延伸↑ →蛋白质合成↑	驱动肿瘤细胞增殖（尤 其在富乳酸TME中）	临床样本、体外实验、 体内实验	[48]
NSUN2→ENO1 m5C修饰→糖 酵解↑→乳酸↑	NSUN2蛋白K356乳 酸化	增强NSUN2与靶RNA结合 能力	形成正反馈环路，促进 CRC生长和转移	临床样本、体外实验、 体内实验、多组学推断	[76]
缺氧微环境乳酸积累	β-联蛋白乳酸化（未 指明位点）	增强蛋白质稳定性→Wnt通路 激活	促进CRC细胞增殖、干 性和糖酵解活性	临床样本、体外实验	[14]
ME2/SIRT3作为去乳酸化酶	ME2蛋白K352乳 酸化	增强酶活性→NADPH↑→线 粒体呼吸↑	维持氧化还原平衡，促 进CRC细胞增殖	体外实验、体内实验	[86]
HDAC抑制剂可降低乳酸化	HDAC1蛋白K412乳 酸化		抑制铁死亡，恢复CRC 对铁死亡的敏感性	临床样本、体外实验、 体内实验、多组学推断	[87]
	PRMT5蛋白K240乳 酸化	抑制m6A去甲基酶ALKBH5转 录→稳定SLC7A11	抵抗铁死亡，促进CRC 恶性进展	临床样本、体外实验	[88]
无丝氨酸/甘氨酸饮食联合ICB 可抑制	PD-L1蛋白乳酸化 （未指明位点）	阻止溶酶体降解→PD-L1蛋白 表达↑	促进免疫逃逸	临床样本、体内实验、 体外实验、多组学推断	[89]
CRC肝转移微环境定植菌群 →糖酵解↑→乳酸↑	RIG-I乳酸化（未指 明位点）	抑制RIG-I-MAVS相互作用→ 阻断NF-κB/NLRP3↓	诱导巨噬细胞M2极化 及Treg活化，形成免疫 抑制微环境	临床样本、体内实验、 体外实验	[13]
	METTL3蛋白K281/ K345乳酸化	增强RNA结合能力→JAK1/ STAT3通路	促进免疫抑制性TIMs分 泌IL-6、IL-10，驱动免 疫逃逸	临床样本、体内实验、 体外实验、多组学推断	[84]
ALDOB→PDHK1→糖酵解↑ →乳酸↑	乳酸化修饰（未指明 靶蛋白/位点）	上调循环CEACAM6蛋白稳 定性	驱动CRC对5-氟尿嘧啶 耐药	临床样本、体内实验、 体外实验、多组学推断	[90]

CEACAM6: 癌胚抗原相关细胞黏附分子6 (carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6); GTP: 鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate); ME2: 苹果酸酶2 (malic enzyme 2); PRMT5: 蛋白精氨酸甲基转移酶5 (protein arginine methyltransferase 5); PCSK9: 前蛋白转化酶枯草溶菌素9型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type9); PD-L1: 程序性死亡受体配体1 (programmed death-ligand 1); PI3K: 磷酸肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase); SLC7A11: 溶质载体家族7成员11 (solute carrier family 7 member 11)。

化位点未被明确鉴定，且其乳酸化修饰是否为Wnt通路异常激活的必要条件亦未通过点突变实验加以严格区分。

非组蛋白乳酸化能够调控氧化还原态，这可能与肿瘤的增殖和生长有关。苹果酸酶2 (malic enzyme 2, ME2) 是维持氧化还原平衡的关键酶，质谱鉴定出K352为其主要乳酸化位点，乳酸蓄积可增强该位点乳酸化反应水平并提升其活性；而SIRT3被鉴定为ME2的擦除器，可去除K352乳酸化修饰，抑制酶活性。K352受体去乳酸化突变体导致胞内活性氧累积、NADP⁺/NADPH比例升高，并改变代谢中间产物水平，且在体内外均显著抑制CRC细胞增殖和肿瘤生长。该研究揭示了SIRT3对ME2 K352的去乳酸化修饰，揭示了打破氧化还原

稳态、抑制肿瘤的新机制。然而，催化ME2 K352乳酸化反应的上游书写酶尚未明确，该修饰在临床CRC样本中的水平及其与分期、代谢亚型的关联也仍待探究^[86]。

另外，非组蛋白乳酸化还能通过多条通路促进CRC细胞铁死亡抵抗。a. HDAC1调控^[87]：蛋白精氨酸甲基转移酶5 (protein arginine methyltransferase 5, PRMT5) 在CRC中通过组蛋白甲基化 (H4R3me2s、H3R8me2s) 抑制m⁶A去甲基酶AlkB同源物5 (AlkB homolog 5, ALKBH5) 的转录，增强SLC7A11 mRNA稳定性及蛋白质表达，从而抵抗铁死亡。该研究鉴定出PRMT5K240为一个新的乳酸化修饰位点，此修饰对维持PRMT5通过ALKBH5/SLC7A11轴促进铁死亡抵抗

至关重要, 突变 K240 可破坏该功能。PRMT5 K240 乳酸化修饰究竟是通过改变其甲基转移酶活性、蛋白质相互作用等还是其他方式影响 *ALKBH5* 转录, 仍需进一步阐明; 同时, 该通路在临床样本中的表达与相关性也有待验证。b. PRMT5-m6A 通路^[88]: 蛋白精氨酸甲基转移酶 PRMT5 在 CRC 中通过组蛋白甲基化 (H4R3 me2s、H3R8 me2s) 抑制 m⁶A 去甲基酶 *ALKBH5* 的转录, 增强 *SLC7A11* mRNA 稳定性及蛋白质表达, 从而抵抗铁死亡。该研究鉴定出 PRMT5 K240 为一个新的乳酸化修饰位点, 此修饰对维持 PRMT5 通过 *ALKBH5*/*SLC7A11* 轴促进铁死亡抵抗至关重要, 突变 K240 可破坏该功能。PRMT5 K240 乳酸化究竟是通过改变其甲基转移酶活性、蛋白质相互作用等还是其他方式影响 *ALKBH5* 转录, 仍需进一步阐明; 同时, 该通路在临床样本中的表达与相关性也有待验证。

4.2.2 介导治疗耐药

醛缩酶 B (aldolase B, ALDOB) 在部分 CRC 组织中表达上调, 且与不良预后相关。机制研究发现, ALDOB 通过激活丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase1, PDK1) 增强糖酵解, 导致乳酸生成和分泌增加; 分泌的乳酸可通过旁分泌方式增强邻近细胞 LDHB 表达。乳酸积累进而通过赖氨酸乳酸化增强 CEACAM6 蛋白质稳定性, CEACAM6 作为 ALDOB 的下游效应分子, 驱动 CRC 细胞增殖和化疗耐药。该研究揭示了 ALDOB/PDK1/乳酸/CEACAM6 轴在 CRC 能量代谢和恶性行为中的关键作用。然而, ALDOB 在不同 CRC 分子亚型中的表达模式, 以及该通路与临床化疗耐药的相关性, 尚待大样本验证^[90]。

4.2.3 介导免疫逃逸

非组蛋白乳酸化可以通过多种机制介导肿瘤细胞的免疫逃逸。

a. 免疫检查点调控^[89]。程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 是肿瘤免疫逃逸的核心分子。研究发现, CRC 细胞中 PD-L1 蛋白的乳酸化修饰是细胞毒性 T 细胞抗肿瘤反应中的一种免疫逃逸机制。无丝氨酸/甘氨酸 (serine/glycine-free diet, -SG) 饮食可抑制 CRC 生长并促进 CD8⁺ T 细胞积聚, 而阻断 PD-1/PD-L1 信号能够恢复这些 T 细胞的功能, 提示-SG 饮食联合免疫治疗具有协同潜力。该研究从代谢-PTM-免疫检查点角度揭示了乳酸化在免疫逃逸中的新角色。然而, PD-L1 的具体乳酸化位点及其调控蛋白质稳定性的

详细分子机制仍待阐明; 此外-SG 饮食对全身代谢的广谱影响使得 PD-L1 乳酸化在该联合方案中的独立贡献难以精确评估。

b. 菌群-免疫轴^[13]。在 CRC 肝转移微环境中, 定植菌群通过增强糖酵解提高乳酸水平, 乳酸驱动 RIG-I 的乳酸化, 抑制 RIG-I 与线粒体抗病毒信号蛋白的相互作用, 阻断 NF- κ B 信号通路并降低 NLRP3 炎症小体激活。该机制导致巨噬细胞 M2 极化和调节性 T 细胞活化, 形成免疫抑制微环境。

c. METTL3-JAK1 环路^[84]。在非组蛋白乳酸化层面, METTL3 蛋白锌指结构域的两个乳酸化修饰位点对其捕获靶 RNA 至关重要。这一修饰与 H3K18la 对 *METTL3* 转录的激活协同作用, 通过 m⁶A-YTHDF1 轴增强 *JAK1* mRNA 翻译和 STAT3 磷酸化, 促进 TIMs 的免疫抑制功能。体内实验表明, 髓系特异性敲除 METTL3 可减缓肿瘤生长。该研究揭示了乳酸化驱动 m⁶A 修饰调控 TIMs 功能的新机制, 但 METTL3 的具体乳酸化位点尚未公开, 模拟/阻断这些位点的突变体亦未被测试; 此外, H3K18la 转录调控与 METTL3 自身乳酸化两条层级的相对贡献及其协同关系仍有待解析。

综上所述, 非组蛋白乳酸化通过调控蛋白质稳定性、酶活性及信号转导, 广泛参与了 CRC 的恶性进展、免疫逃逸及治疗耐药的过程。与组蛋白乳酸化相比, 非组蛋白乳酸化修饰研究在部分通路上实现了更高分辨率的位点鉴定 (如 eEF1A2 K408、ME2 K352、NSUN2 K356), 少数研究 (如 eEF1A2、NSUN2) 已通过模拟/阻断突变体进行了较严格的因果验证, 代表了当前该领域证据层级的较高水平。然而, 非组蛋白乳酸化的研究整体仍面临以下共性挑战: 其一, 相当数量的研究未能鉴定具体修饰位点, 或将表型归因于“蛋白乳酸化水平升高”这一笼统指标; 其二, 非组蛋白乳酸化与组蛋白乳酸化、其他 PTM 的层级关系和时序逻辑多未解析; 其三, 大多数证据来自 CRC 细胞系和异种移植模型, 临床样本中的验证及预后相关性分析仍较为匮乏。这些局限性共同指向一个审慎判断: 非组蛋白乳酸化在 CRC 中更多扮演功能性调控角色而非严格的因果性驱动因素, 其作为治疗靶点的潜力有赖于更精细的位点验证和临床前转化研究。

4.3 乳酸化及乳酸化相关基因在 CRC 诊断与预后中的价值

作为一种新型的 PTM, 乳酸化在诊断及预后

评估中展现出潜在价值。研究表明,乳酸化水平在CRC组织和细胞中显著上调,并与肿瘤分期、转移及患者总生存期显著相关^[91]。单细胞分析进一步揭示了乳酸化的异质性特征,发现CAF中的乳酸化水平显著高于正常组织,并通过上调I型胶原 $\alpha 1$ 链促进细胞外基质重塑以加速肿瘤侵袭^[92]。基于乳酸化相关基因的预后模型已成为研究焦点,Huang等^[91]利用多组学数据构建了一个包含23个乳酸化相关基因的评分系统,该系统能有效预测患者生存和免疫检查点抑制剂反应,且高分组呈现出调节性T细胞浸润增加、CD8⁺T细胞活性降低等免疫抑制特征。同样,Chang等^[93]构建的3基因预测模型也证实了其预测结肠癌患者临床预后及药物敏感性的能力,而且高乳酸化风险亚型表现出更强的间质浸润和免疫抑制特征,提示乳酸可能通过重塑TME影响免疫治疗反应。尽管乳酸化修饰在CRC中具有广阔的诊断和预后潜力,但其临床转化仍面临重大障碍,包括检测方法的技术瓶颈、潜在乳酸化生物标志物的特异性和敏感性不足,以及肿瘤异质性的干扰效应。

5 靶向乳酸化调控网络的治疗策略探索

需要明确指出,目前靶向乳酸化调控网络治疗CRC的研究整体处于临床前阶段,绝大多数疗效数据来自细胞系、类器官或动物模型的实验,仅有AZD3965等极少数药物完成了I期临床试验。因此,本节所归纳的治疗框架应理解为靶向乳酸化调控网络的候选策略及其临床前药效证据的梳理,而非已获临床验证的治疗方案。当前研究中被成为“靶向乳酸化”的干预策略实际涵盖了3类性质不同、特异性递进的目标层次(三阶梯治疗框架):靶向乳酸稳态→靶向乳酸化修饰酶→直接靶向乳酸化修饰。上述3类策略的证据基础、特异性水平和转化难度差异显著,本节在梳理各策略时将在相应位置标注其所属类别及其局限性(图3),以避免将不同层次的干预效果混为一谈。值得注意的是,这一策略对MSS型CRC可能具有特殊价值,因为该亚型对单用ICI几乎无响应,而靶向乳酸化调控网络有望重塑其免疫TME^[94]。本节系统梳理了靶向乳酸化调控网络治疗CRC的研究进展,并探讨其与其他治疗方式联合应用的前景。

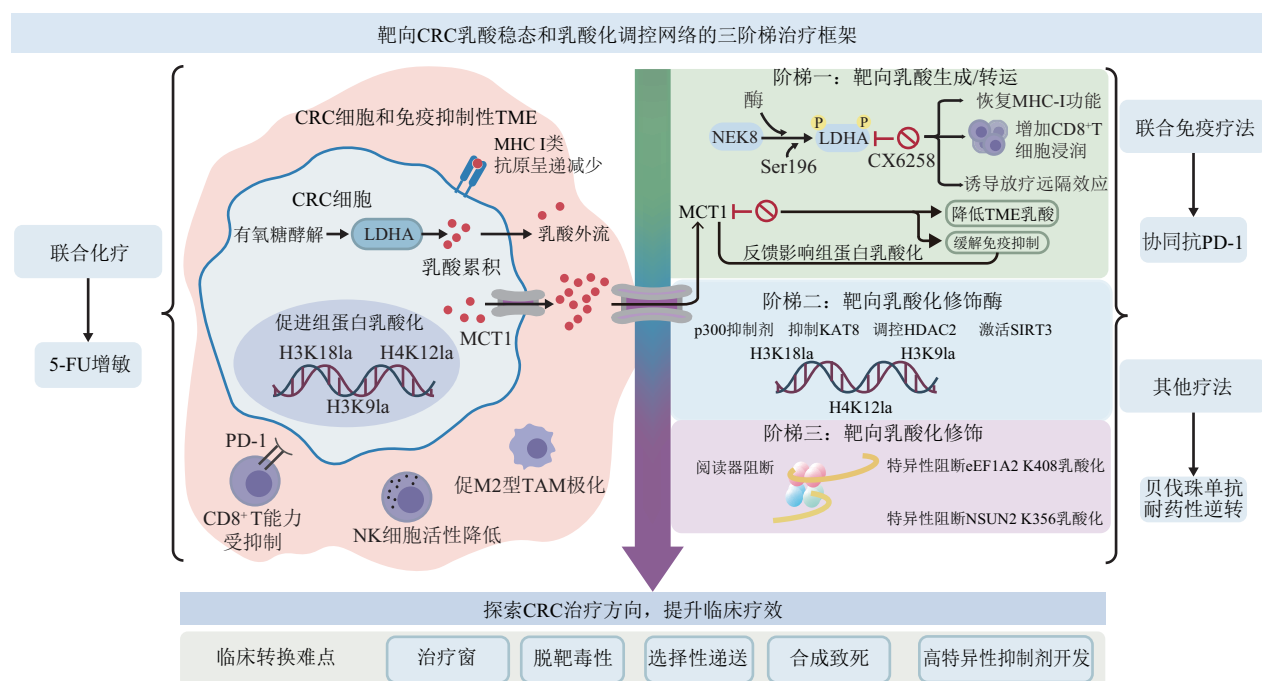


Fig. 3 Research progress in targeting lactylation and challenges in clinical translation

图3 靶向乳酸化研究进展及临床转换难点

本图以三阶梯递进布局,系统展示了靶向乳酸化调控网络治疗CRC的3类策略及其临床转化障碍。括号内左侧为CRC免疫抑制微环境背景。括号内右侧为三阶梯治疗策略,根据干预靶点的特异性层级,策略分为3类。3类策略以梯形递进排列,表示特异性由低到高的梯度。靶向乳酸化联合化疗、免疫治疗及靶向治疗已在临床前模型中展示出协同增效趋势。下层为临床转化难点:治疗窗口难以界定、脱靶毒性、技术瓶颈,以及因果证据层级需提升的问题。本图旨在为理性评估靶向乳酸化调控网络治疗CRC的可行性提供可视化框架。

5.1 靶向乳酸稳态

最新研究为三阶梯治疗框架提供了直接证据^[16]: NIMA 相关激酶 8 (NIMA related kinase 8, NEK8) 通过磷酸化 LDHA 的 Ser196 位点增强其酶活性, 从而驱动乳酸大量生成。过量乳酸驱动的 H3K18la 富集于 MHC-I 类相关基因的启动子区, 抑制其转录, 导致抗原呈递能力下降, 形成免疫识别缺陷。此外, 乳酸被转运至 TME, 直接抑制 CD8⁺ T 细胞的效应功能, 造成免疫抑制型 TME。这为 MSS 型 CRC 对免疫检查点抑制剂响应较差提供了一种代谢—表观遗传解释, 即依赖乳酸的组蛋白乳酸化使肿瘤在免疫学上处于抑制状态。

上述发现使得 NEK8 成为治疗干预的首要靶点, 即“降低乳酸生成”构成了三阶梯治疗框架的第一级。基于上述机制, NEK8 抑制剂 CX6258 通过阻断乳酸生成的源头, 能够解除 H3K18la 对 MHC-I 抗原呈递的压制, 并减轻胞外乳酸对 CD8⁺ T 细胞的抑制作用, 从而恢复 CD8⁺ T 细胞的浸润与杀伤功能。且当 CX6258 与放疗联用时, 不仅显著抑制原位肿瘤生长和远处转移, 还成功诱发了远隔效应。在既往对免疫治疗响应较差的 CRC 模型中, 这种全身性、免疫介导的肿瘤消退极难实现, 这个研究有力证明: 靶向乳酸化调控网络有望将免疫“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤^[16]。

阻断乳酸穿梭这一阶梯治疗框架同样获得了临床转化的直接证据^[95]。AZD3965 作为首创新药 MCT1 抑制剂, 通过阻断乳酸向胞外的转运, 直接切断肿瘤微环境中乳酸的累积通道。其首次人体 I 期试验显示, 口服 AZD3965 具有靶点结合活性, 并确定了 2 次/d, 10 mg/次的推荐 II 期剂量。尽管因 MCT1 在视网膜和心脏的正常表达, 出现了可逆性眼毒性和心肌肌钙蛋白升高等靶点相关不良反应, 但总体安全可控。重要的是, 该研究的剂量扩展阶段专门针对高表达 MCT1/低表达 MCT4 的肿瘤类型——这一特征与 MSS 型 CRC 高度吻合, 因为该亚型往往依赖 MCT1 作为乳酸外排的主要途径。一旦阻断乳酸穿梭, 胞外乳酸对 CD8⁺ T 细胞的抑制得以解除, 同时胞内乳酸因外排受阻可能反馈性地影响组蛋白乳酸化水平, 从内外两个层面重塑免疫微环境。因此, AZD3965 提供的临床证据表明, 靶向阻断乳酸穿梭有望将 MSS 型 CRC 从免疫排斥的“冷肿瘤”转变为免疫细胞可浸润的“热肿瘤”, 为攻克该亚型免疫治疗无应答的难题提供了可操作的干预阶梯。

上文所述 NEK8-CX6258 和 AZD3965 的疗效均来自乳酸化调控网络的上游代谢干预, 其共同局限在于: 乳酸浓度的下降将同时影响多条下游通路——包括但不限于乳酸化修饰、NADH/NAD⁺氧化还原平衡、脂肪酸代谢以及免疫细胞乳酸感受信号。因此, 在解读这些干预实验的机制时, 乳酸化水平的降低可被视为伴随现象之一, 但将其确立为抗肿瘤效应的唯一或主要中介变量, 仍缺乏严格的因果链路验证。未来研究需在乳酸干预模型中设计乳酸化特异性回复实验——例如在乳酸生成被阻断的条件下, 通过位点特异性突变模拟关键乳酸化事件, 观察是否足以逆转抗肿瘤表型——以剥离乳酸化修饰的独立贡献。

5.2 靶向乳酸化修饰酶

靶向乳酸化修饰酶 (第二类策略) 是当前研究最为活跃的方向。

5.2.1 靶向书写器——p300/CBP 抑制剂

p300/CBP 是最受关注的乳酸化书写器, 其抑制剂 CCS1477 已在晚期前列腺癌和血液系统恶性肿瘤中进入临床试验, 这为靶向 p300 的肿瘤治疗提供了初步的临床可行性验证^[96]。在 CRC 中, 抑制 p300 可降低 H4K12la 水平, 伴随 *GCLC* 转录下调和铁死亡敏感性恢复, 从而增强奥沙利铂的化疗效果^[66]。类似地, 在胰腺癌中, p300 催化的 H3K18la 通过激活 TTK/BUB1B 有丝分裂检查点通路促进肿瘤进展; 在肺癌中, p300 依赖的乳酸化也被报道参与增殖和耐药^[45, 97]。

然而, 一个关键的因果性问题不可回避: 上述表型改善在多大程度上可归因于乳酸化的降低, 而非乙酰化的同步抑制。p300/CBP 同样是 H3K27ac 等关键乙酰化修饰的催化酶, 而这些乙酰化事件在基因转录激活中发挥广泛且深刻的作用^[98]。事实上, CCS1477 在临床试验中的抗肿瘤机制被认为主要与其抑制雄激素受体相关乙酰化有关, 而非乳酸化^[96]。因此, 将 p300 抑制剂观察到的表型笼统归为“靶向乳酸化”是缺乏严格因果链支撑的。在缺乏“仅抑制乳酸化而不影响乙酰化的 p300 突变体”或“仅保留/去除乳酸化的底物突变体”的情况下, p300-CRC 表型研究提供的只是“p300 依赖的通路功能验证”, 而非“乳酸化特异性功能验证”。

5.2.2 靶向其他书写器——KAT5、KAT8 与 AARS 家族

KAT8 催化的 eEF1A2K408 乳酸化在 CRC 增殖

中发挥功能性作用, KAT8 敲除可抑制 CRC 细胞的恶性行为。与 p300 相比, KAT8 在 eEF1A2 乳酸化中的靶点较为专一, 但其是否同时修饰 eEF1A2 的乙酰化位点及其他底物尚未被系统评估^[48]。AARS1/AARS2 作为利用乳酸和 ATP 直接催化乳酸化的非经典书写器, 其特异性更高——它们不依赖乙酰辅酶 A 因而基本不参与乙酰化——这可能为开发相对特异的乳酸化抑制剂提供新的切入点。AARS1 通过 p53 乳酸化调控肿瘤发生^[50], AARS2 通过 CPT2 乳酸化抑制线粒体代谢^[51], 但目前尚无 AARS 家族的选择性抑制剂报道, 其在 CRC 中的作用也仅处于初步探索阶段。

5.2.3 靶向擦除器——HDAC 与 SIRT

HDAC 抑制剂 (如西达本胺) 和 SIRT 激活剂 (如厚朴酚、白藜芦醇) 已在多种肿瘤模型中展示出调节乳酸化的能力。在 CRC 中, SIRT3 通过去除 ME2 K352 乳酸化抑制其酶活性, 导致活性氧积累和增殖抑制, 且体内实验证实 SIRT3 激活可通过抑制 ME2 乳酸化减小肿瘤体积^[86]。在三阴性乳腺癌中, HDAC2 抑制剂西达本胺通过阻断 METTL3 去乳酸化恢复顺铂敏感性^[56]。

然而, 与 p300 类似, HDAC 和 SIRT 的底物谱极为广泛。HDAC 抑制剂在临床上主要用于增强组蛋白乙酰化以重新激活沉默的抑癌基因, 其对乳酸化的影响是“附带效应”还是“治疗机制的组成部分”尚无法区分。SIRT 同时具有去乙酰化、去乳酸化及去其他酰化修饰的活性, 将其表型完全归因于乳酸化调控需要底物特异性突变实验的支持。

5.3 直接靶向乳酸化修饰——未来的精准干预方向

与上游代谢干预 (第一类) 和共享酶调控 (第二类) 不同, 直接靶向乳酸化修饰本身 (第三类策略) 旨在实现对乳酸化信号的特异性阻断。此类策略目前多处于概念阶段, 但已出现若干探索性方向。

5.3.1 阅读器阻断

Brg1、DPF2 及 Trim33 已被鉴定为组蛋白乳酸化的阅读器。理论上, 阻断阅读器与乳酸化修饰的识别界面——例如通过模拟修饰位点的小分子或肽段竞争结合——可特异性阻断乳酸化下游效应而不影响乳酸化水平及其他 PTM。在诱导多能干细胞中, Brg1 识别 H3K18la 推动 EMT 转化^[58], 但其在 CRC 中的作用及作为靶点的可成药性尚未被评估。

5.3.2 位点特异性干扰

对于已明确鉴定修饰位点且证实具有因果性功能的事件 (如 eEF1A2 K408la^[48]、NSUN2 K356la^[76]), 理论上可设计位点特异性阻断策略, 包括模拟乳酸化/去乳酸化状态的多肽竞争剂或靶向该位点邻近序列的抗体/纳米抗体。然而, 此类策略的成药性面临巨大挑战——单一蛋白质上的单个乳酸化位点可能不足以驱动显著的肿瘤表型, 而多靶点干预的技术复杂性又大大增加。

综上所述, 现有研究中被成为“靶向乳酸化调控网络”的干预策略, 在严格意义上大部分属于靶向乳酸化-乙酰化共享酶网络, 其观察到的抗肿瘤表型无法独立归因于乳酸化修饰的抑制。乳酸化抑制能否独立改善 CRC 表型——这一核心问题目前缺乏直接实验证据, 因为缺乏一种仅阻断乳酸化而不影响乙酰化及其他代谢通路的工具。回答这一问题的关键实验范式是: 在 p300 被抑制的背景下, 通过位点特异性突变模拟关键乳酸化事件, 观察是否足以回复抗肿瘤表型, 据此剥离乳酸化相对于乙酰化的独立贡献。在未完成此类实验之前, “靶向乳酸化修饰治疗 CRC”的结论需被限定为“靶向乳酸化-乙酰化共享调控网络在临床前模型中展示出治疗潜力”。

5.4 靶向乳酸化联合化疗

化疗是肿瘤药物治疗的基石, 近年来多项临床前研究探索了靶向乳酸化联合化疗的可行性, 并在多种肿瘤模型中观察到协同增效趋势。在乳腺癌中, CAF 通过促进组蛋白乳酸化增强 ZFP64 表达, 进而抑制铁死亡并促进阿霉素耐药^[65]。在卵巢癌中, H3K9la 直接激活 RAD51 与 BRCA2 表达以促进同源重组修复, 同时 RAD51K73 乳酸化亦增强同源重组修复能力, 最终导致顺铂耐药, 靶向 H3K9la 与 RAD51K73 乳酸化可增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性^[54]。在 CRC 中, ALDOB 通过激活 PDK1 增强糖酵解并促进乳酸生成, 进而通过调控 CEACAM6 乳酸化驱动 CRC 细胞对 5-氟尿嘧啶的应答^[90]。SMC4 低表达导致糖酵解增强与乳酸生成增加, 进而通过 H4K12la 上调 ABC 转运蛋白转录促进化疗药物外排, 提示靶向乳酸化可能是逆转耐药的关键^[81]。此外, H4K12la 通过上调 GCLC 抑制铁死亡, 从而增强 CRC 干细胞化疗耐药性^[66]。尽管相关证据仍较有限, 上述研究表明靶向乳酸化联合化疗在 CRC 中具有重要治疗价值。

5.5 靶向乳酸化联合免疫治疗

免疫治疗是肿瘤治疗的新希望, 在多种癌症中取得巨大进展, 然而伴随的耐药问题日益突出, 多项研究表明, 乳酸堆积与乳酸化水平升高伴随免疫抑制微环境的形成, 这也是免疫治疗失败的重要原因^[12, 99], 在临床前模型中, 乳酸化修饰相关的免疫逃逸机制已被广泛描述。在CRC中, H3K18la激活*circATXN7*转录, 后者通过抑制NF- κ B活性增加细胞毒性T淋巴细胞活化诱导细胞死亡, 导致肿瘤免疫逃逸。体内实验证实, 靶向该通路可通过增强细胞毒性T淋巴细胞存活提升抗PD-1疗效^[15]。METTL1介导的m7G修饰通过稳定PKM mRNA显著上调PKM2表达, 增强糖酵解并促进乳酸堆积。乳酸通过诱导H3K9la激活METTL1转录, 形成正反馈环路, 进而上调免疫检查点分子CD155。CD155高表达抑制NK细胞与CD8⁺T细胞活性, 加剧肿瘤免疫逃逸^[17]。在CRC背景下, TME中堆积的乳酸通过诱导H3K18乳酸化上调METTL3表达, 后者通过m6A修饰激活JAK1/STAT3通路, 促进TIM的免疫抑制功能^[84]。此外, PD-L1乳酸化亦促进CRC细胞免疫逃逸, 靶向PD-1乳酸化可增强T细胞功能并提升抗肿瘤疗效^[89]。上述研究提示, 靶向乳酸化是逆转肿瘤免疫抑制TME的关键, 联用免疫治疗有望协同增效。

5.6 靶向乳酸化联合其他靶向治疗

靶向治疗是肿瘤治疗的另一重要手段, 多项干预实验提示, 乳酸化水平可能影响肿瘤对靶向药物的敏感性。在膀胱癌中, 过量乳酸可以通过介导YTHDC1乳酸化来降低肿瘤细胞对靶向药物恩诺单抗的响应性^[100]。H3K18la可介导HECT结构域E3泛素连接酶2转录, 后者通过KEAP1/NRF2通路激活肝细胞肝癌抗氧化应答, 导致其对仑伐替尼耐药^[101]。在卵巢癌中, H4K12la通过MYC转录因子激活RAD23同源物A表达, 增强DNA损伤修复能力并促进尼拉帕利耐药^[102]。在CRC中, H3K18la通过直接结合RUBCNL启动子激活其转录, RUBCNL与BECN1相互作用并促进III类磷脂酰肌醇3激酶复合物募集, 驱动自噬体成熟并增强缺氧条件下肿瘤细胞存活, 可能促成CRC细胞对贝伐珠单抗耐药。使用草氨酸抑制组蛋白乳酸化可阻断RUBCNL介导的自噬通路, 联合贝伐珠单抗显著提升抗肿瘤疗效, 提示靶向乳酸化是克服抗血管生成治疗耐药的新策略^[79]。目前证据提示, 乳酸化可能是影响靶向治疗响应和耐药的关键因素之

一, 靶向乳酸化可能是增强靶向疗效或逆转耐药的关键。

尽管靶向乳酸化在肿瘤治疗中展现出广阔前景, 但其临床转化仍面临诸多挑战(图3)。首要问题在于治疗窗的界定: 由于乳酸化广泛存在于正常生理过程中, 研发可选择性靶向肿瘤细胞的药物成为关键难题。肿瘤细胞是否存在类似“癌基因成瘾”的“乳酸化成瘾”尚不明确, 而此乃选择性杀伤肿瘤细胞的理论基础; 未来工作需系统比较肿瘤与正常组织对乳酸化网络的依赖性。其次, 潜在脱靶毒性不容忽视。鉴于乳酸化参与正常生理功能, 广谱抑制p300/CBP等书写器可能导致机制性毒性。开发针对特定分子的高选择性抑制剂或利用纳米载体实现肿瘤靶向递送, 是提升安全性的可行途径^[101, 103]。再者, 治疗策略亟须多元化。除直接抑制修饰酶外, 可探索“源头干预”(如抑制LDHA或MCT减少乳酸供给)或“合成致死”(如针对KRAS突变背景下关键乳酸化相关蛋白)等创新策略。最后, 技术瓶颈是药物研发的核心障碍。乳酸化与乙酰化高度相似的结构特征给高特异性抑制剂开发带来巨大困难, 依托结构生物学与人工智能辅助设计或有望实现突破。系统应对上述挑战对推动乳酸化靶向治疗从概念迈向临床实践至关重要。

6 总结与展望

作为一种新兴的PTM, 乳酸化近年来在癌症研究领域备受关注。尽管相关研究已取得显著进展, 该领域仍面临诸多挑战与待解问题。首先, 乳酸化研究需要在分子机制层面进行更深入的探索。作为一种新型的表观遗传调控机制, 乳酸化的分子机制尚未完全阐明。例如, 尽管已鉴定出多种乳酸化相关的书写器和擦除器, 但对相应阅读器的研究仍处于起步阶段。作为负责解码乳酸化信号并介导下游效应的关键执行者, 阅读器的鉴定与功能表征仍是该领域的一大挑战。最新研究揭示了乳酸化与其他表观遗传修饰(如RNA修饰、磷酸化、泛素化)之间复杂的串扰作用^[104], 这种相互作用可能在肿瘤发生发展中扮演重要角色, 这表明有必要对乳酸化调控网络进行更系统的理解。此外, 现有研究表明, 乳酸化可能通过调控免疫细胞功能、改变细胞因子分泌谱、影响免疫检查点分子表达等多种途径影响TME^[105], 但其具体调控机制尚不明确。

在此有必要对当前CRC乳酸化研究的证据层级作出审慎评估。目前该领域的大多数发现属于观

察性证据,即乳酸化水平与CRC恶性表型或不良预后的统计学关联;部分研究通过药理学抑制或遗传学敲除/过表达实验将观察推进至机制性干预层面;而真正满足因果推断标准的研究——例如利用位点特异性突变模拟/阻断乳酸化状态,或在时间序列中确认乳酸化先于表型转变——仍属稀缺。因此,“乳酸化修饰促进CRC”这一命题目前应被视为有待系统验证的科学假设,而非已确立的致病机制。

乳酸化不仅作为一种细胞自主的调控机制,还在TME中充当细胞间通讯的“代谢语言”。肿瘤细胞通过Warburg效应产生的大量乳酸,可通过MCT被邻近的细胞摄取,从而调控乳酸化水平并影响这些细胞的功能状态。例如,肿瘤来源的乳酸可以诱导巨噬细胞发生H3K18la,从而驱动其向M2表型极化^[106]。此外,乳酸还可以通过促进调节性T细胞中MOESIN蛋白的乳酸化来增强转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 信号,从而营造免疫抑制微环境^[68]。这种“跨细胞乳酸化”机制,将肿瘤细胞的代谢特征转化为重塑整个TME生态系统的强大信号。未来研究应采用共培养系统、类器官模型和体内示踪技术,进一步描绘这一复杂网络的精细图谱。

目前对乳酸化的理解多源于静态观察,未来研究亟须阐明其动态演化过程。例如,在CRC从腺瘤到癌、从原发灶到远处转移的不同进展阶段,乳酸化图谱是如何被重编程的,在化疗、放疗或免疫治疗的选择压力下,肿瘤细胞是否通过特异性蛋白质的乳酸化来获得生存优势。此外,空间异质性是乳酸化调控的另一关键维度。肿瘤的缺氧核心区与富氧侵袭前沿在乳酸浓度、pH值和细胞组成上存在显著差异,这很可能导致空间上截然不同的乳酸化模式。解析这种空间特异性,需要整合空间转录组学与乳酸化蛋白质组学等方法。或许更重要的是,对乳酸化的功能解读需要一种平衡的视角。尽管现有研究主要聚焦于其促肿瘤的病理学作用,但新证据表明某些蛋白质的乳酸化有助于维持肠道上皮稳态。研究表明,组蛋白乳酸化参与了肠道炎症稳态的调控^[10]。因此,虽然靶向乳酸化为癌症治疗带来了希望,但审慎评估其生理功能对于开发安全有效的治疗策略至关重要。

乳酸化研究面临的重要技术瓶颈在于检测方法的灵敏度和特异性。目前主流检测方法包括基于质谱的蛋白质组学分析和免疫学检测技术,但这些方

法在临床应用层面仍存在明显局限^[107]。质谱虽然能提供准确的修饰位点信息,但对低丰度修饰的检测灵敏度不足,而免疫学方法则受限于抗体的交叉反应性^[107]。近年开发的新型检测技术展现出巨大潜力。例如,YnLac等化学探针能够在哺乳动物细胞中特异性检测组蛋白和非组蛋白乳酸化^[108],而超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ 丙酮酸磁共振波谱技术为无创检测肿瘤代谢提供了新途径^[109]。尤其值得关注的是FSL-Kla和autoKla等人工智能辅助预测模型,通过整合多组学数据显著提高了乳酸化位点预测的准确性^[110-111]。未来需要建立标准化的检测流程与质量控制体系,这对于促进乳酸化研究的可重复性及临床转化将产生深远影响。

在治疗策略层面,当前证据主要集中在第一类(上游代谢干预,如LDHA/MCT抑制剂)和第二类(共享修饰酶调控,如p300/HDAC/SIRT3抑制剂),但是一个不容回避的问题是:乳酸化抑制能否独立于代谢改变和乙酰化波动来改善CRC表型。在缺乏“纯”乳酸化反应抑制剂(即仅阻断乳酸化而不影响乙酰化、不改变乳酸浓度)的情况下,这一问题的回答目前仍是方法学上的空白。未来的突破依赖于两项关键进展:其一,鉴定乳酸化特异性的书写器/擦除器(如AARS家族的深度功能表征);其二,开发位点特异性遗传学工具,借助体内突变回复实验,明确特定乳酸化事件在CRC中的独立致病贡献。只有在此基础上,“靶向乳酸化修饰”才能从“靶向代谢-表观遗传共享网络”的广义概念中分化出来,成为真正意义上以乳酸化修饰本身为分子靶点的精准治疗策略。

最后,将乳酸化研究成果转化为临床应用需要克服多重障碍。首要任务是建立标准化的检测体系和临床评估标准,这包括开发稳定可靠的检测试剂、制定标准化的操作规程以及建立质量控制标准。在诊断应用层面,需要进行大规模多中心临床研究,以验证乳酸化作为肿瘤早期诊断、预后评估及治疗反应预测标志物的临床价值。在治疗应用层面,应系统评估靶向乳酸化治疗的安全性与有效性,特别是明确其治疗窗口及潜在的毒副作用。值得注意的是,美国食品和药品监督管理局(FDA)已于2013年批准将超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ 丙酮酸探针用于前列腺癌检测^[112],这一先例为乳酸化相关检测技术的临床转化提供了重要参考。未来研究应聚焦转化医学平台的建设,加强基础研究与临床应用的对接,加速乳酸化研究成果的临床转化进程。另

外, 将乳酸化研究成果推向临床, 首需面对的是因果证据层级的提升。当前多数干预实验使用p300抑制剂、LDHA抑制剂等广谱工具, 难以排除脱靶效应; 且乳酸化与乙酰化共享多种修饰酶, 进一步增加了靶点特异性验证的难度。未来研究需借助位点特异性突变(如K→R模拟去修饰、K→Q模拟组成型修饰)或化学遗传学工具, 逐个验证关键位点乳酸化在CRC中的因果性贡献。在此基础上, 方可进入治疗靶点的严格验证阶段。因此, “靶向乳酸化修饰调控网络治疗CRC”这一方向虽然前景广阔, 但当前应被定位为具备充分临床前证据支持的科学探索, 而非即将进入临床的成熟策略。

参 考 文 献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*, 2024, **74**(1): 12-49
- [2] Zhou H, Liu Z, Wang Y, *et al.* Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 70
- [3] Ouladan S, Orouji E. Chimeric antigen receptor-T cells in colorectal cancer: pioneering new avenues in solid tumor immunotherapy. *J Clin Oncol*, 2025, **43**(8): 994-1005
- [4] Qiu X, Wang A, Wang J, *et al.* Mitochondrial metabolic reprogramming in colorectal cancer: mechanisms of resistance and future clinical interventions. *Cell Death Discov*, 2025, **11**(1): 375
- [5] Wackerhage H, Vechetti I J, Baumert P, *et al.* Does a hypertrophying muscle fibre reprogramme its metabolism similar to a cancer cell?. *Sports Med*, 2022, **52**(11): 2569-2578
- [6] Zhao G, Liu Y, Yin S, *et al.* FOSL1 transcriptionally dictates the Warburg effect and enhances chemoresistance in triple-negative breast cancer. *J Transl Med*, 2025, **23**(1): 1
- [7] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, **574**(7779): 575-580
- [8] Zhao L, Qi H, Lv H, *et al.* Lactylation in health and disease: physiological or pathological?. *Theranostics*, 2025, **15**(5): 1787-1821
- [9] Ji X, Xia L. Lactate and lactylation in cancer: drivers of immune suppression and microenvironmental reprogramming. *Exp Hematol Oncol*, 2025, **14**(1): 128
- [10] Guo X, Yuan X, Xu Z, *et al.* Lactoferrin supplementation modulates the oxidative and metabolic genes by NR5A2-mediated histone modifications in deoxynivalenol-induced ileum injury. *Stress Biol*, 2025, **5**(1): 47
- [11] Qiu X, Li Y, Zhang Z. Crosstalk between oxidative phosphorylation and immune escape in cancer: a new concept of therapeutic targets selection. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, **46**(4): 847-865
- [12] Llibre A, Kucuk S, Gope A, *et al.* Lactate: a key regulator of the immune response. *Immunity*, 2025, **58**(3): 535-554
- [13] Gu J, Xu X, Li X, *et al.* Tumor-resident microbiota contributes to colorectal cancer liver metastasis by lactylation and immune modulation. *Oncogene*, 2024, **43**(31): 2389-2404
- [14] Miao Z, Zhao X, Liu X. Hypoxia induced β -catenin lactylation promotes the cell proliferation and stemness of colorectal cancer through the Wnt signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2023, **422**(1): 113439
- [15] Zhou C, Li W, Liang Z, *et al.* Mutant KRAS-activated circATXN7 fosters tumor immunoevasion by sensitizing tumor-specific T cells to activation-induced cell death. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 499
- [16] Li M, Ni Y, Wu J, *et al.* NEK8 kinase-mediated lactate increase impairs antitumor immunity decreasing radiotherapy sensitivity in colorectal cancer. *Nat Commun*, 2026, **17**(1): 4565
- [17] Wang F, Yang C, Zheng F, *et al.* METTL1 mediates PKM m7G modification to regulate CD155 expression and promote immune evasion in colorectal cancer. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 1161
- [18] Walenta S, Mueller-Klieser W F. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. *Semin Radiat Oncol*, 2004, **14**(3): 267-274
- [19] Cluntun AA, Badolia R, Lettlova S, *et al.* The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure. *Cell Metab*, 2021, **33**(3): 629-648.e10
- [20] Sun Y, Wang H, Cui Z, *et al.* Lactylation in cancer progression and drug resistance. *Drug Resist Updat*, 2025, **81**: 101248
- [21] Yao S, Xu M D, Wang Y, *et al.* Astrocytic lactate dehydrogenase A regulates neuronal excitability and depressive-like behaviors through lactate homeostasis in mice. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 729
- [22] 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
- [23] He J, Li W, Wang S, *et al.* Cancer associated fibroblasts-derived lactate induces oxaliplatin treatment resistance by promoting cancer stemness via ANTXR1 lactylation in colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2025, **631**: 217917
- [24] Pouyssegur J, Marchiq I, Parks S K, *et al.* 'Warburg effect' controls tumor growth, bacterial, viral infections and immunity - Genetic deconstruction and therapeutic perspectives. *Semin Cancer Biol*, 2022, **86**(Pt2): 334-346
- [25] Silva A, Cerqueira M C, Rosa B, *et al.* Prognostic value of monocarboxylate transporter 1 overexpression in cancer: a systematic review. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(6): 5141
- [26] D'Aria S, Maquet C, Li S, *et al.* Expression of the monocarboxylate transporter MCT1 is required for virus-specific mouse CD8⁺ T cell memory development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(13): e2306763121
- [27] Singh M, Afonso J, Sharma D, *et al.* Targeting monocarboxylate transporters (MCTs) in cancer: How close are we to the clinics?. *Semin Cancer Biol*, 2023, **90**: 1-14
- [28] She X, Wu Q, Rao Z, *et al.* SETDB1 methylates MCT1 promoting

- tumor progression by enhancing the lactate shuttle. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, **10**(28): e2301871
- [29] Certo M, Tsai C H, Pucino V, *et al.* Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*, 2021, **21**(3): 151-161
- [30] Puri S, Juvalle K. Monocarboxylate transporter 1 and 4 inhibitors as potential therapeutics for treating solid tumours: a review with structure-activity relationship insights. *Eur J Med Chem*, 2020, **199**: 112393
- [31] Páez-Ribes M, Allen E, Hudock J, *et al.* Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*, 2009, **15**(3): 220-231
- [32] Sushentsev N, McLean MA, Warren A Y, *et al.* Hyperpolarised ¹³C-MRI identifies the emergence of a glycolytic cell population within intermediate-risk human prostate cancer. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 466
- [33] Faubert B, Li K Y, Cai L, *et al.* Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell*, 2017, **171**(2): 358-371.e9
- [34] Hui S, Ghergurovich J M, Morscher R J, *et al.* Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*, 2017, **551**(7678): 115-118
- [35] Sun Y, He Q, Li J, *et al.* A GSTP1-mediated lactic acid signaling promotes tumorigenesis through the PPP oxidative branch. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(7): 463
- [36] Go S, Kramer T T, Verhoeven A J, *et al.* Correction: The extracellular lactate-to-pyruvate ratio modulates the sensitivity to oxidative stress-induced apoptosis via the cytosolic NADH/NAD⁺ redox state. *Apoptosis*, 2024, **29**(11/12): 1858-1859
- [37] Hensel A, Váraljai R, Knauer S K. Raising the iron curtain: lactate's secret role in oxidative stress defense. *Redox Biol*, 2025, **85**: 103754
- [38] Nandi I, Ji L, Smith H W, *et al.* Targeting fatty acid oxidation enhances response to HER2-targeted therapy. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 6587
- [39] Balaban S, Shearer R F, Lee L S, *et al.* Adipocyte lipolysis links obesity to breast cancer growth: adipocyte-derived fatty acids drive breast cancer cell proliferation and migration. *Cancer Metab*, 2017, **5**: 1
- [40] Altea-Manzano P, Doglioni G, Liu Y, *et al.* A palmitate-rich metastatic niche enables metastasis growth via p65 acetylation resulting in pro-metastatic NF- κ B signaling. *Nat Cancer*, 2023, **4**(3): 344-364
- [41] Ma L, Chen C, Zhao C, *et al.* Targeting carnitine palmitoyl transferase 1A (CPT1A) induces ferroptosis and synergizes with immunotherapy in lung cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 64
- [42] Zhang C, Meng Q, Jiao H, *et al.* Lactylation in cancer: Metabolic-epigenetic nexus and therapeutic frontiers. *Crit Rev Oncol*, 2026, **217**: 105034
- [43] Liu M, Hou S, Du Q, *et al.* Carnosol targets KAT2B/H3K18la axis to regulate histone lactylation and inhibit proliferation of lung cancer cells. *Biochem Pharmacol*, 2026, **251**(Pt 2): 118162
- [44] Lü M, Huang Y, Chen Y, *et al.* Lactylation modification in cancer: mechanisms, functions, and therapeutic strategies. *Exp Hematol Oncol*, 2025, **14**(1): 32
- [45] 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
- [46] Zong Z, Ren J, Yang B, *et al.* Emerging roles of lysine lactyltransferases and lactylation. *Nat Cell Biol*, 2025, **27**(4): 563-574
- [47] 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
- [48] 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
- [49] Zhu R, Ye X, Lu X, *et al.* ACSS2 acts as a lactyl-CoA synthetase and couples KAT2A to function as a lactyltransferase for histone lactylation and tumor immune evasion. *Cell Metab*, 2025, **37**(2): 361-376.e7
- [50] 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
- [51] Mao Y, Zhang J, Zhou Q, *et al.* Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation. *Cell Res*, 2024, **34**(1): 13-30
- [52] Sun W, Jia M, Feng Y, *et al.* Lactate is a bridge linking glycolysis and autophagy through lactylation. *Autophagy*, 2023, **19**(12): 3240-3241
- [53] 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
- [54] Sun C, Li X, Teng Q, *et al.* Targeting platinum-resistant ovarian cancer by disrupting histone and RAD51 lactylation. *Theranostics*, 2025, **15**(7): 3055-3075
- [55] Sun M, Zhang Y, Mao R, *et al.* MeCP2 lactylation protects against ischemic brain injury by transcriptionally regulating neuronal apoptosis. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(21): e2415309
- [56] He X, Li Y, Li J, *et al.* HDAC2-mediated METTL3 delactylation promotes DNA damage repair and chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(14): e2413121
- [57] Zhang X W, Li L, Liao M, *et al.* Thermal proteome profiling strategy identifies CNPY3 as a cellular target of gambogic acid for inducing prostate cancer pyroptosis. *J Med Chem*, 2024, **67**(12): 10005-10011
- [58] Hu X, Huang X, Yang Y, *et al.* Dux activates metabolism-lactylation-MET network during early iPSC reprogramming with Brg1 as the histone lactylation reader. *Nucleic Acids Res*, 2024, **52**(10): 5529-5548
- [59] Zhai G, Niu Z, Jiang Z, *et al.* DPF2 reads histone lactylation to drive transcription and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2024, **121**(50): e2421496121
- [60] Nuñez R, Sidlowski P F W, Steen E A, *et al.* The TRIM33 bromodomain recognizes histone lysine lactylation. *ACS Chem Biol*, 2024, **19**(12): 2418-2428
- [61] Gaffney D O, Jennings E Q, Anderson C C, *et al.* Non-enzymatic lysine lactoylation of glycolytic enzymes. *Cell Chem Biol*, 2020, **27**(2): 206-213.e6
- [62] Li H, Sun L, Gao P, *et al.* Lactylation in cancer: current understanding and challenges. *Cancer Cell*, 2024, **42**(11): 1803-1807
- [63] Deng X, Huang Y, Zhang J, *et al.* Histone lactylation regulates PRKN-Mediated mitophagy to promote M2 Macrophage polarization in bladder cancer. *Int Immunopharmacol*, 2025, **148**: 114119
- [64] Galle E, Wong C W, Ghosh A, *et al.* H3K18 lactylation marks tissue-specific active enhancers. *Genome Biol*, 2022, **23**(1): 207
- [65] Zhang K, Guo L, Li X, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote doxorubicin resistance in triple-negative breast cancer through enhancing ZFP64 histone lactylation to regulate ferroptosis. *J Transl Med*, 2025, **23**(1): 247
- [66] Deng J, Li Y, Yin L, *et al.* Histone lactylation enhances GCLC expression and thus promotes chemoresistance of colorectal cancer stem cells through inhibiting ferroptosis. *Cell Death Dis*, 2025, **16**(1): 193
- [67] Chen P, Gao Y H, Xie S X, *et al.* Lactylation in colorectal cancer: From mechanism to clinical application. *Biochem Pharmacol*, 2026, **244**: 117621
- [68] Gu J, Zhou J, Chen Q, *et al.* Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- β signaling in regulatory T cells. *Cell Rep*, 2022, **39**(12): 110986
- [69] Shao C, Tang S, Yu S, *et al.* Genetic code expansion reveals site-specific lactylation in living cells reshapes protein functions. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 227
- [70] 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
- [71] 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
- [72] 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
- [73] 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
- [74] Liu S, Ma Q, Zeng C, *et al.* Crosstalk between lactylation and RNA modifications in tumorigenesis: mechanisms and therapeutic implications. *Biomark Res*, 2025, **13**(1): 110
- [75] 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
- [76] Chen B, Deng Y, Hong Y, *et al.* Metabolic recoding of NSUN2-mediated m⁵C modification promotes the progression of colorectal cancer via the NSUN2/YBX1/m⁵C-ENO1 positive feedback loop. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(28): e2309840
- [77] Zhou J M, Dai W X, Wang R J, *et al.* Organoid modeling identifies USP3-AS1 as a novel promoter in colorectal cancer liver metastasis through increasing glucose-driven histone lactylation. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, **46**(5): 1404-1418
- [78] 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
- [79] 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
- [80] Chen Z, Zhang Y, Yan F, *et al.* tsRNA-08614 inhibits glycolysis and histone lactylation by ALDH1A3 to confer oxaliplatin sensitivity in colorectal cancer. *Transl Oncol*, 2025, **58**: 102427
- [81] Sun X, He L, Liu H, *et al.* The diapause-like colorectal cancer cells induced by SMC4 attenuation are characterized by low proliferation and chemotherapy insensitivity. *Cell Metab*, 2023, **35**(9): 1563-1579.e8
- [82] Zhu K, Fan J, Cai H, *et al.* The highly expressed *GOLPH3* in colorectal cancer cells activates smoothened to drive glycolysis and promote cancer cell growth and radiotherapy resistance. *J Gastrointest Oncol*, 2025, **16**(2): 415-434
- [83] 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
- [84] 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
- [85] Wang L, Li S, Luo H, *et al.* PCSK9 promotes the progression and metastasis of colon cancer cells through regulation of EMT and PI3K/AKT signaling in tumor cells and phenotypic polarization of macrophages. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, **41**(1): 303
- [86] Li C, Ge C, Wang Q, *et al.* Sirtuin 3-mediated delactylation of malic enzyme 2 disrupts redox balance and inhibits colorectal cancer growth. *Cell Oncol (Dordr)*, 2025, **48**(4): 979-990
- [87] Yang Z, Su W, Zhang Q, *et al.* Lactylation of HDAC1 confers resistance to ferroptosis in colorectal cancer. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(12): e2408845
- [88] Qu S, Feng B, Xing M, *et al.* PRMT5 K240lac confers ferroptosis resistance via ALKBH5/SLC7A11 axis in colorectal cancer. *Oncogene*, 2025, **44**(32): 2814-2830
- [89] Tong H, Jiang Z, Song L, *et al.* Dual impacts of serine/glycine-free

- diet in enhancing antitumor immunity and promoting evasion *via* PD-L1 lactylation. *Cell Metab*, 2026, **38**(1): 247
- [90] Chu Y D, Cheng L C, Lim S N, *et al.* Aldolase B-driven lactagenesis and CEACAM6 activation promote cell renewal and chemoresistance in colorectal cancer through the Warburg effect. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(10): 660
- [91] Huang H, Chen K, Zhu Y, *et al.* A multi-dimensional approach to unravel the intricacies of lactylation related signature for prognostic and therapeutic insight in colorectal cancer. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 211
- [92] Liang L, Yang X, Yao S, *et al.* Identification of lactylation-associated fibroblast subclusters predicting prognosis and cancer immunotherapy response in colon cancer. *Gene*, 2025, **940**: 149220
- [93] Chang H, Zheng N, Zhu X. Comprehensive analysis identifies a lactylation-related signature for predicting prognosis and guiding therapies in colon adenocarcinoma. *Gene*, 2025, **939**: 149191
- [94] Song Y, Zou M, Wu S, *et al.* Lactate metabolism and protein lactylation in colorectal cancer: from metabolic reprogramming to epigenetic regulation. *Front Oncol*, 2026, **16**: 1741782
- [95] Halford S, Veal G J, Wedge S R, *et al.* A phase I dose-escalation study of AZD3965, an oral monocarboxylate transporter 1 inhibitor, in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 2023, **29**(8): 1429-1439
- [96] He Z X, Wei B F, Zhang X, *et al.* Current development of CBP/p300 inhibitors in the last decade. *Eur J Med Chem*, 2021, **209**: 112861
- [97] Dai J, Lu X, Zhang C, *et al.* NNMT promotes acquired EGFR-TKI resistance by forming EGR1 and lactate-mediated double positive feedback loops in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer*, 2025, **24**(1): 79
- [98] Wu X, Zhang X, Tang S, *et al.* The important role of the histone acetyltransferases p300/CBP in cancer and the promising anticancer effects of p300/CBP inhibitors. *Cell Biol Toxicol*, 2025, **41**(1): 32
- [99] Hao Z N, Tan X P, Zhang Q, *et al.* Lactate and lactylation: dual regulators of T-cell-mediated tumor immunity and immunotherapy. *Biomolecules*, 2024, **14**(12): 1646
- [100] Xing Z, Yang T, Li X, *et al.* High-glucose-associated YTHDC1 lactylation reduces the sensitivity of bladder cancer to enfortumab vedotin therapy. *Cell Rep*, 2025, **44**(4): 115545
- [101] Dong R, Fei Y, He Y, *et al.* Lactylation-driven HECTD2 limits the response of hepatocellular carcinoma to lenvatinib. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(15): e2412559
- [102] Lu B, Chen S, Guan X, *et al.* Lactate accumulation induces H4K12la to activate super-enhancer-driven RAD23A expression and promote niraparib resistance in ovarian cancer. *Mol Cancer*, 2025, **24**(1): 83
- [103] Zhang W, Xia M, Li J, *et al.* Warburg effect and lactylation in cancer: mechanisms for chemoresistance. *Mol Med*, 2025, **31**(1): 146
- [104] Fu Z, Shi R, Jiang L, *et al.* Lactylation in concert with other post-translational modifications: regulatory networks and disease implications. *Cell Investig*, 2026, **2**(2): 100078
- [105] Sun M, Wang K, Lu F, *et al.* Regulatory role and therapeutic prospect of lactate modification in cancer. *Front Pharmacol*, 2025, **16**: 1508552
- [106] Li M, Sun P, Tu B, *et al.* Hypoxia conduces the glioma progression by inducing M2 macrophage polarization *via* elevating TNFSF9 level in a histone-lactylation-dependent manner. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, **327**(2): C487-C504
- [107] Brandi J, Nuberini R, Bonaldi T, *et al.* Advances in enrichment methods for mass spectrometry-based proteomics analysis of post-translational modifications. *J Chromatogr A*, 2022, **1678**: 463352
- [108] Sun Y, Chen Y, Peng T. A bioorthogonal chemical reporter for the detection and identification of protein lactylation. *Chem Sci*, 2022, **13**(20): 6019-6027
- [109] Wang Z, Hao D, Zhao S, *et al.* Lactate and lactylation: clinical applications of routine carbon source and novel modification in human diseases. *Mol Cell Proteomics*, 2023, **22**(10): 100641
- [110] Jiang P, Ning W, Shi Y, *et al.* FSL-Kla: a few-shot learning-based multi-feature hybrid system for lactylation site prediction. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, **19**: 4497-4509
- [111] Lai F L, Gao F. Auto-Kla: a novel web server to discriminate lysine lactylation sites using automated machine learning. *Brief Bioinform*, 2023, **24**(2): bbad070
- [112] Nelson S J, Kurhanewicz J, Vigneron D B, *et al.* Metabolic imaging of patients with prostate cancer using hyperpolarized [^{13}C]pyruvate. *Sci Transl Med*, 2013, **5**(198): 198ra108

From Metabolic Reprogramming to Lactylation: Targeting Dilemmas and Breakthrough Directions in Colorectal Cancer*

ZHANG Xin^{1,2)}, LI Zhao-Huan^{1,2)}, ZHAO Jing-Wen³⁾, DU Jie⁴⁾, GAO Feng^{1,2)**}

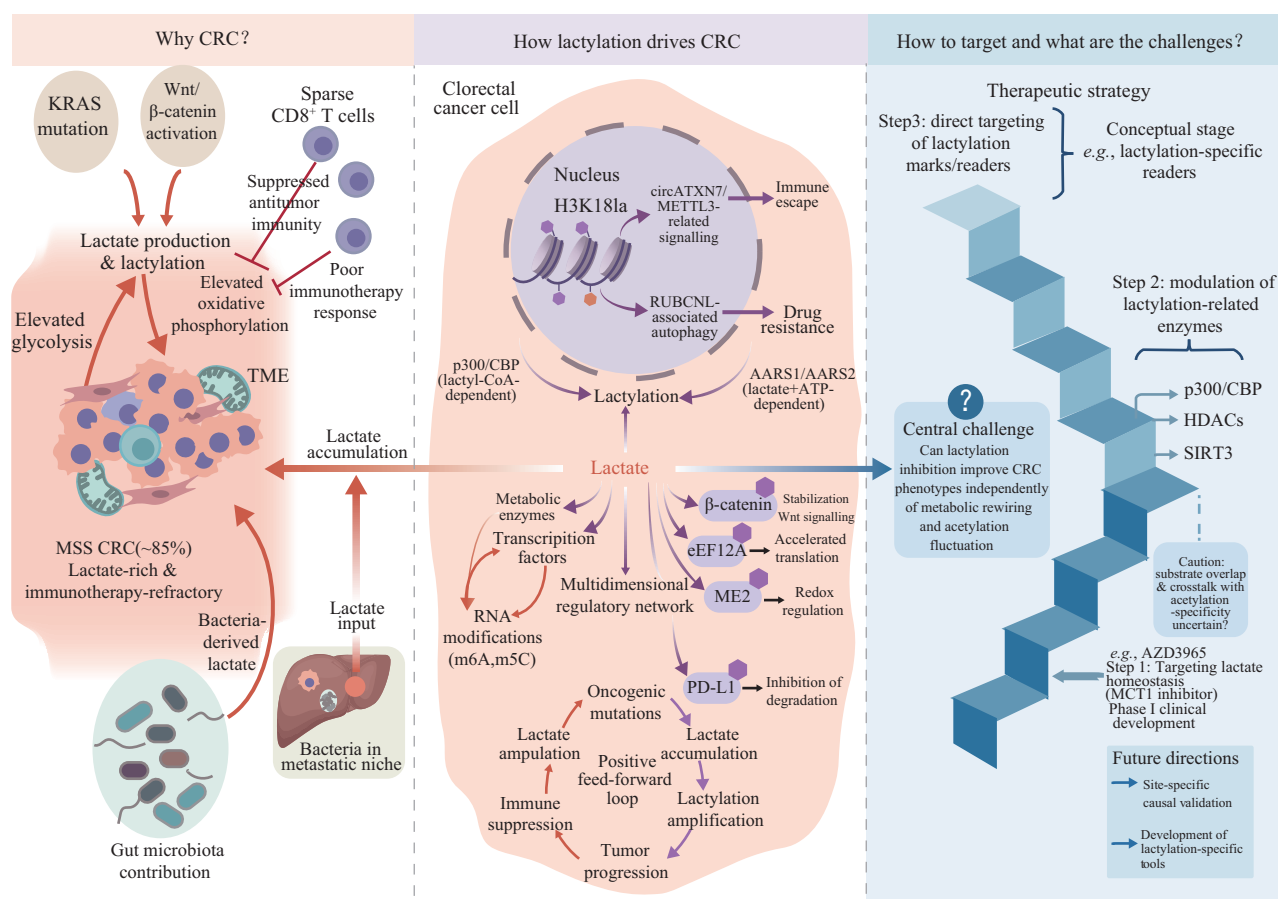
⁽¹⁾School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, China;

⁽²⁾Department of Colorectal and Anal Surgery, Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730050, China;

⁽³⁾Anorectal Department, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China;

⁽⁴⁾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



* This work was supported by grants from Department of Science and Technology of Gansu Province (23JRRA539) and Nanchong Science and Technology Program (23YYJCJY0084).

** Corresponding author.

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

Received: May 4, 2026 Accepted: July 7, 2026

Abstract Colorectal cancer (CRC) is characterized by persistently high incidence and mortality. Current therapies are limited by drug resistance and modest patient benefit, underscoring the urgent need for new perspectives rooted in tumor biology. The unique metabolic landscape of CRC makes it an ideal model in which to dissect the pathological roles of lactylation regulatory networks: microsatellite-stable (MSS) CRC, which accounts for approximately 85% of cases, concurrently upregulates glycolysis and oxidative phosphorylation, engaging in intense metabolic competition with immune cells; the intratumoral lactate pool exhibits a distinctive “dual-source supply” feature—in addition to tumor-intrinsic glycolysis, substantial exogenous lactate is provided by gut microbiota dysbiosis and by colonizing bacteria within liver metastases; high-frequency oncogenic mutations and lactylation modifications establish a feed-forward circuit of “oncogene-driven lactate accumulation-lactylation-facilitated tumor progression”. Moreover, MSS CRC displays near-complete unresponsiveness to immune checkpoint inhibitors, a phenomenon underpinned by multiple immune evasion mechanisms mediated by lactate and lactylation. Lactate metabolism is a hallmark of metabolic reprogramming in cancer. Lactate homeostasis provides tumor cells with metabolic substrates, modulates redox status, and regulates fatty acid metabolism to promote malignant progression. Notably, lactate can drive lactylation—an emerging post-translational modification (PTM) in which lactyl groups are attached to lysine residues, dynamically governing gene transcription and protein function and thereby establishing a bridge between metabolism and epigenetics. Lactate and lactylation form a multidimensional, coordinated network: lactylation of key metabolic enzymes such as LDHA reinforces a positive feedback loop that sustains lactate production; lactylation of upstream transcription factors such as HIF-1 α drives metabolic reprogramming; furthermore, lactylation engages in crosstalk with m6A and m5C RNA modifications as well as with other PTMs such as acetylation, profoundly reshaping cellular behavior. In CRC, histone lactylation drives malignant phenotypes by activating immunosuppressive programs, inhibiting ferroptosis, and promoting invasion and migration; non-histone lactylation accelerates translation elongation, stabilizes β -catenin, maintains redox homeostasis, and prevents PD-L1 degradation, thereby facilitating tumor progression. Lactylation-related gene signatures have demonstrated potential for prognostic stratification. Therapeutic strategies targeting the lactylation network range from upstream metabolic intervention to modulation of the modifying enzymes and direct blockade of lactylation modifications, forming a hierarchical interventional framework. However, current evidence derives predominantly from cell lines and xenograft models, and a causal relationship between lactylation and malignant progression in CRC has yet to be rigorously established. Whether inhibition of lactylation can alter CRC phenotypes independently of metabolic alterations and acetylation fluctuations remains a central unanswered question in the field. This review systematically examines the research progress and translational challenges surrounding lactylation regulatory networks, aiming to provide a circumspect assessment to inform the development of novel therapeutic strategies for CRC.

Key words colorectal cancer, lactate homeostasis, lactylation regulatory network, targeting lactylation

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0236

CSTR: 32369.14.pibb.20260236