

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260328

组蛋白乳酸化修饰在肝纤维化中的调控作用

曾唯楚, 吕 星, 李丰帆, 刘珍妮, 李俊钢, 张伟林, 刘佩婷, 李炳杵, 陈若虹, 陈芷阳, 胡 敏

中南大学湘雅二医院检验医学科, 湖南省临床分子诊断中心, 分子诊断技术湖南省工程研究中心, 湖南省感染性疾病分子诊断临床医学研究中心, 长沙 410011

通信作者: 胡敏, huminjk@csu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7886-8174)

摘要: 肝纤维化是多种慢性肝病共有的可逆性病理过程, 与肝硬化和肝癌等严重肝脏疾病的发生发展密切相关, 已成为全球范围内的重大健康问题之一。近年来, 新发现的表观遗传修饰组蛋白乳酸化被证实参与调控肝纤维化进程。本文系统综述了组蛋白乳酸化在炎症微环境与肝纤维化相互作用中的核心调控作用, 旨在阐明“炎症-肝纤维化”级联调控机制, 为肝纤维化的早期诊断、靶向干预及阻断恶性转化提供新视角。

关键词: 组蛋白乳酸化; 肝纤维化; 肝星状细胞

基金项目: 国家自然科学基金(82270658); 中南大学研究生创新项目(2024XQLH103)

Regulatory effect of histone lactylation modification in hepatic fibrosis

ZENG Weichu, LYU Xing, LI Fengfan, LIU Zhenni, LI Jungang, ZHANG Weilin, LIU Peiting, LI Bingchu, CHEN Ruohong, CHEN Zhiyang, HU Min

Department of Laboratory Medicine, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Hunan Clinical Molecular Diagnosis Center, Hunan Engineering Research Center of Molecular Diagnosis Technology, Hunan Clinical Medical Research Center of Molecular Diagnosis of Infectious Diseases, Changsha 410011, China

Corresponding author: HU Min, huminjk@csu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7886-8174)

Abstract: Hepatic fibrosis is a reversible pathological process in various chronic liver diseases and is closely associated with the development and progression of severe liver diseases such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and it has emerged as a significant global health challenge. In recent years, studies have shown that histone lactylation, a newly discovered epigenetic modification, actively participates in regulating the progression of hepatic fibrosis. This article systematically reviews the core regulatory effect of histone lactylation modification in the interaction between inflammatory microenvironment and hepatic fibrosis, in order to clarify the cascade regulatory mechanism of “inflammation-hepatic fibrosis” and provide new insights for early diagnosis, targeted intervention, and prevention of malignant transformation in hepatic fibrosis.

Key words: Histone Lactylation; Hepatic Fibrosis; Hepatic Stellate Cells

Research funding: National Natural Science Foundation of China(82270658); Postgraduate Innovation Project of Central South University(2024XQLH103)

肝纤维化是多种病因所致慢性肝损伤后的可逆性病理过程, 已成为全球范围内的重大健康负担之一。据统计, 全球约 25% 的人口受到慢性肝病的影响, 其中 10%~20% 的患者最终进展为肝硬化或肝细胞癌

(hepatocellular carcinoma, HCC), 导致每年数百万人死亡^[1]。

肝纤维化以肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化后致肝组织内细胞外基质(extracellular matrix,

ECM)过度增生和沉积为主要特征^[2]。研究表明,消除活化的HSC可显著减少纤维瘢痕,从而有效缓解肝纤维化^[3]。因此,抑制HSC活化是潜在的治疗干预策略。

HSC的活化涉及自噬、视黄醇和胆固醇代谢、内质网应激以及表观遗传学等多种机制^[4]。近年来,随着高通量测序技术的发展,一种新的表观遗传学修饰机制被发现在HSC活化中发挥重要作用^[5]。本文系统综述了组蛋白乳酸化(histone lactylation, HL)在肝纤维化中的多维调控机制,旨在为肝纤维化的精准干预及阻断恶性转化提供理论依据,以助力肝病的预防和早期管理。

1 HL修饰的概念

1.1 组蛋白 组蛋白是真核细胞核小体内与DNA紧密结合的一组碱性蛋白,其N端尾部区域存在大量翻译后修饰,可通过改变核小体结构或招募非组蛋白等方式调控RNA转录、DNA复制和损伤修复等生理过程,已成为疾病发病机制的重要研究方向。

1.2 乳酸化修饰 乳酸曾被视为糖酵解代谢废物。然而,研究发现即使在氧充足条件下,葡萄糖仍倾向发酵生成乳酸,此代谢特征称为“瓦博格效应”^[6]。内源性乳酸是调控HL修饰水平的关键因子:代谢积累的乳酸可修饰组蛋白赖氨酸残基,进而介导HL调控基因表达,参与炎症微环境、肿瘤代谢重塑等关键生物学过程。

1.3 HL修饰机制的调控蛋白

目前,HL修饰的关键调控酶尚不明确,但有研究表明,乳酸化修饰调控可能与4类蛋白密切相关:Writers(写入者)、Erasers(擦除者)、Readers(读取者)和乳酰辅酶A合成酶。Writers为负责在组蛋白上添加修饰基团的蛋白;Erasers为负责去除组蛋白上修饰基团的蛋白;Readers为识别和结合特定修饰基团的蛋白,从而调控基因表达;而乳酰辅酶A合成酶可通过参与乳酸与辅酶A结合形成乳酰辅酶A的过程,参与乳酸化修饰的调控^[7-8]。

1.3.1 Writers 目前,已报道的HL“Writers”蛋白主要包括p300、GCN5、HBO1、KAT2A、KAT5和KAT8,均来自组蛋白乙酰转移酶(histone acetyl-transferase, HAT)家族。人类HAT家族主要包括GNAT家族(HAT1、GCN5和PCAF)、MYST家族(Tip60、MOF、MOZ、MORF和HBO1)和p300等。除HAT家族外,组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)家族也参与组蛋白乙酰化修饰的调控。其可去除组蛋白及非组蛋白赖氨酸残基的乙酰基,且不同HDAC家族成员可能靶向同一底物或多个底物。通过相互结合及与其他酶相互作用,调节细胞增殖、周

期、再生、凋亡与分化等基本功能^[9]。

1.3.2 Erasers 来自HDAC家族的HDAC1~3与来自长寿蛋白Sirtuins家族的SIRT1~3在体外被鉴定为HL的“Erasers”。研究通过过表达和RNA干扰敲除HDAC1~3,确定了HDAC1和HDAC3在细胞中具有脱乳酸酶活性,还发现了HDAC3能在多个位点调节细胞中的HL^[10]。

1.3.3 Readers SWI/SNF家族复合物是真核生物重要的染色质重塑复合物,其亚基突变与人类多种疾病相关^[11]。来自SWI/SNF家族的Brg1能与组蛋白H3第18位赖氨酸乳酸化(histone H3 lysine 18 lactylation, H3K18la)结合,表明其作为HL“Readers”的作用^[12]。类似地,新的阅读蛋白DPF2也被鉴定为H3K14la的候选靶标^[13]。另有研究基于AlphaScreen技术在28种人源溴结构域蛋白筛选中发现,TRIM蛋白家族成员TRIM33是唯一能结合组蛋白多位点的蛋白,对H3K18la和H4K5/8/12la等位点表现出序列特异性^[14]。

1.3.4 乳酰辅酶A合成酶 乳酸生成并与辅酶A结合形成乳酰辅酶A这一过程的酶长期未被明确。近年研究发现,乙酰辅酶A合成酶2是迄今为止未鉴定的乳酰辅酶A合成酶,且与作为“Writers”的乳酸转移酶KATA2偶联,在基因表达和肿瘤发展中发挥重要作用^[8]。而新的乳酰辅酶A合成酶GTPSCS也紧随其后被发现,且与GTPSCS/p300/H3K18la信号轴协同调控H3K18la水平^[15]。

目前已发现超30个HL位点。Galle等^[16]采用CUT&Tag测序、Western Blotting、ChromHMM分析及RNA测序等技术,对小鼠胚胎干细胞、肌肉干细胞等多种细胞及人类股外侧肌样本的H3K18la水平进行检测。结果显示,H3K18la在含CpG岛的启动子上高度富集,特别是高表达基因启动子,这些基因包括Gapdh等管家基因及特定细胞类型的组织特异性基因。此外,H3K18la与癌细胞促肿瘤基因(如YTHDF2)上调及巨噬细胞抗炎基因[如精氨酸酶(arginase, ARG)1]活跃表达相关。上述研究提示,深入探究HL修饰在病理生理过程中的潜在机制,可能为肝纤维化的诊治提供新的视角。

2 HL修饰在炎症微环境中对免疫细胞功能的调控机制

慢性肝损伤引发的肝脏炎症反应是肝纤维化的始动因素。在炎症微环境中,乳酸水平的升高与免疫细胞功能重塑、炎症信号通路激活及疾病进展密切相关^[17]。在肝纤维化中,乳酸化修饰可通过调控免疫细胞促进肝纤维化进程,且该调控具有“双重作用”:调控M2型巨噬

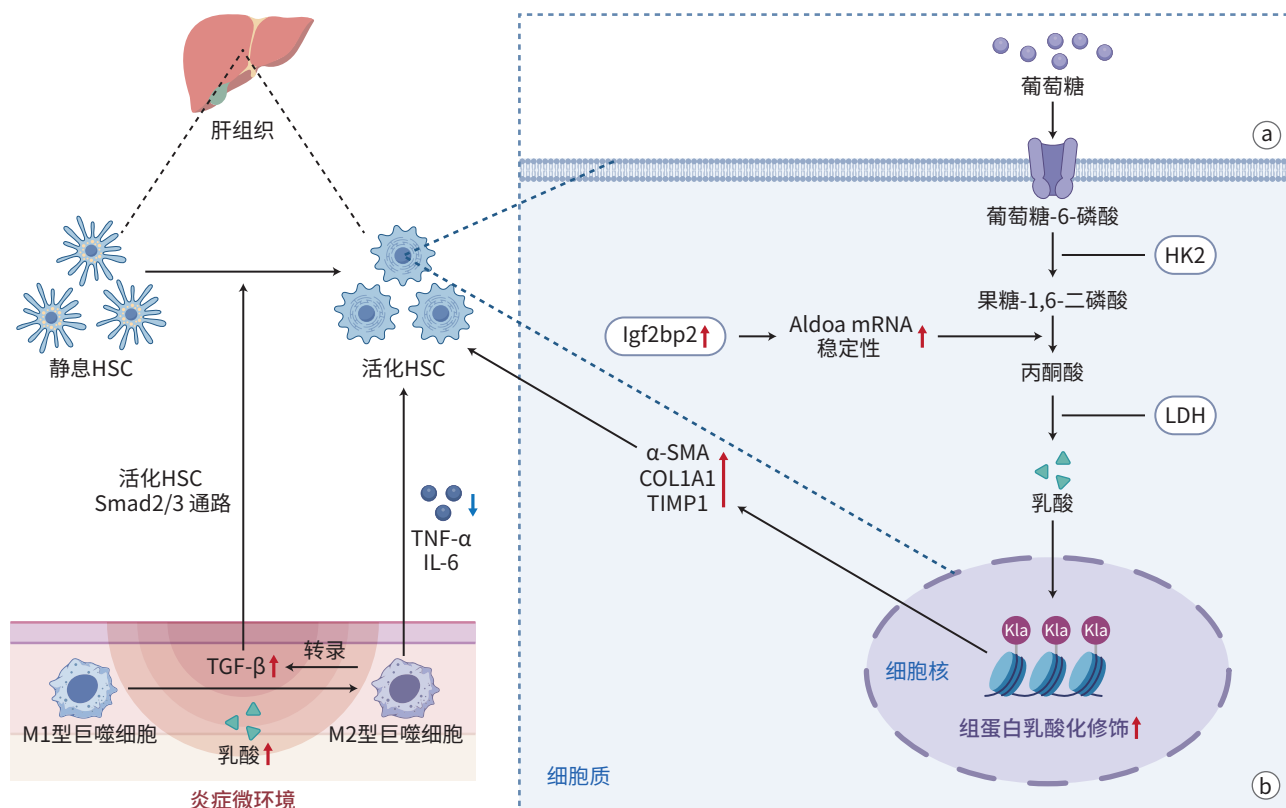
细胞可分泌转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等肝纤维化核心调控因子直接促进肝纤维化进程,同时调控调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)、骨髓来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)等功能,增强免疫抑制微环境,削弱抗纤维化的免疫应答。

2.1 肝巨噬细胞 巨噬细胞是一种异质性细胞群,对调节免疫应答、维持组织稳态至关重要。在炎症反应中,炎症因子可通过表观遗传动力学调节巨噬细胞活性^[18]。经典激活的M1型巨噬细胞为促炎型,介导宿主防御及抗肿瘤免疫;替代活化的M2型巨噬细胞为抗炎型,可调节伤口愈合^[19]。巨噬细胞极化(即M1/M2表型转换)在炎症微环境的调控中发挥核心作用^[20],且受HL修饰的直接调控。M1型巨噬细胞极化时,有氧糖酵解产生的大量乳酸,能以时间依赖性方式修饰炎症性脂多糖活化的巨噬细胞组蛋白,诱导修复基因表达,调节免疫稳态^[21-22]。

在肝纤维化进程中,慢性肝损伤触发炎症微反应

后,M1型巨噬细胞通过糖酵解产生大量乳酸,乳酸进入细胞核催化组蛋白H3K18la修饰,促进抗炎和修复相关基因[如ARG1、白细胞介素(interleukin, IL)10]的表达,驱动巨噬细胞向M2表型极化^[23]。例如,二甲砒可通过上调H3K18的水平促进修复基因ARG1的表达^[24]。M2型巨噬细胞可分泌TGF- β 等肝纤维化核心调控因子;同时,M2巨噬细胞中上调的HL修饰水平可能通过染色质重塑增强TGF- β 启动子表达,从而促进其转录;M2型巨噬细胞虽可分泌抗炎因子IL-10抑制局部炎症,但同时也间接支持HSC持续活化^[19,23](图1)。

2.2 Treg细胞 Treg细胞是一类控制体内自身免疫反应的T细胞亚群。研究发现,在纤维化肝组织中分离CD4⁺ CD25⁺ Treg细胞,使用抗H3K18la抗体进行ChIP-seq分析,发现叉头框蛋白质P3(foxhead box protein P3, FOXP3)启动子区H3K18la信号显著富集。体外实验中,来自小鼠脾脏的Treg细胞经10 mmol/L乳酸处理24 h后,ChIP-qPCR结果显示FOXP3启动子H3K18la水平升高3倍($P<0.001$),FOXP3 mRNA表达同步上调。上述



注:a,肝星状细胞的代谢重编程驱动组蛋白乳酸化修饰;b,组蛋白乳酸化修饰的表观遗传调控结果。HSC,肝星状细胞;Smad,母亲抗十五表态蛋白同源物;TGF- β ,转化生长因子 β ;TNF- α ,肿瘤坏死因子 α ;IL-6,白细胞介素6; α -SMA, α -平滑肌肌动蛋白;COL1A1, I型胶原 α 1;TIMP1,基质金属蛋白酶抑制剂1;HK2,己糖激酶2;LDH,乳酸脱氢酶。

图1 组蛋白乳酸化修饰调控肝纤维化进程的模式图

Figure 1 Schematic diagram of histone lactylation modification regulating hepatic fibrosis progression

研究表明,乳酸化修饰 FOXP3 启动子区(H3K181a),可增强 Treg 细胞的免疫抑制功能,进而维持免疫抑制微环境,削弱抗纤维化的免疫应答^[25]。

2.3 细胞毒性 T 细胞 细胞毒性 T 细胞是一种专门分泌各种细胞因子参与免疫作用的特异 T 细胞。在上述研究中,除对 Treg 细胞的影响外,乳酸处理组的 CD8⁺ T 细胞增殖率显著降低至对照组的 40% ($P<0.01$)。这表明乳酸化修饰 FOXP3 启动子区(H3K181a)的同时,也能抑制 CD8⁺ T 细胞的抗纤维化活性^[25]。

2.4 MDSC MDSC 是在病理状态下被激活的一类中性粒细胞和单核细胞,具有抑制免疫应答的关键生化特性。从纤维化小鼠模型中分离的 MDSC 经乳酸处理后, H3K181a 在 ARG1 和 IL-10 启动子区富集(ChIP 信号增加 2.5 倍, $P<0.01$),伴随 mRNA 和蛋白水平升高。同时,将自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)与经乳酸预处理的 MDSC 共培养后,以 HepG2 肝癌细胞作为靶细胞(E:T=10:1)检测 NK 细胞的杀伤效率,结果显示其杀伤效率降低至对照组的 30%。其作用机制可能是乳酸可促进 MDSC 分泌 IL-10,并通过信号转导与转录激活因子 3 通路抑制 NK 细胞干扰素 γ 的产生,从而削弱其抗肿瘤免疫功能^[26]。

3 HL 修饰活化 HSC 促进肝纤维化的调控机制

3.1 代谢重编程:肝纤维化的启动引擎

在肝纤维化的发生过程中, HSC 活化伴随显著的代谢重编程,尤其表现为有氧糖酵解增强以及乳酸生成增加(遵 Warburg 效应)。代谢重编程指细胞为对抗不同环境而改变能量需求,而这种变化的能量需求需要改变代谢机制,以达到增加或减弱合成反应来抵御外界环境胁迫、赋予细胞新功能的目的^[27]。这种代谢转变不仅为 HSC 活化提供了能量支持,还能使乳酸通过单羧酸转运蛋白 1/4 进入 HSC 细胞核,催化组蛋白赖氨酸残基的乳酸化修饰(如 H3K181a、H3K141a)^[26]。目前,代谢重编程已成为 HSC 活化的重要特征^[28]。

3.1.1 己糖激酶 2 (hexokinase-2, HK2) -H3K181a 轴 HK2 是糖酵解的关键限速酶,在活化的 HSC 中表达显著上调。HK2 通过催化葡萄糖磷酸化为葡萄糖-6-磷酸,促进糖酵解通量,导致乳酸大量积累,并促进 HSC 活化。实验表明,通过特异性或系统性敲除实验小鼠的 HK2 或激酶失活突变体(SA-HK2),可显著降低 HK2 缺陷小鼠的乳酸水平和组蛋白 H3K181a 乳酸化修饰水平;同时,可抑制 HSC 中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原 $\alpha 1$ (collagen type I alpha 1,

COL1A1)等促纤维化标志物基因的表达,进而抑制 HSC 活化,从而减轻小鼠肝纤维化程度^[29]。上述结果提示,活化的 HSC 可能通过 HK2-H3K181a 轴促进肝纤维化进程。

3.1.2 胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (insulin-like growth factor binding protein-2, IGFBP-2)-醛缩酶 A (aldolase A, ALDOA) -H3K181a 轴 活化的 HSC 还可通过 IGFBP-2 上调糖酵解关键酶 ALDOA 的表达水平,显著增加乳酸生成,进而使得 H3K181a 水平上调^[30]。而通过敲除在 HSC 中的 IGF2BP2,使得 ALDOA 表达下降,乳酸生成减少, H3K181a 水平下调, HSC 活化标志物(如 α -SMA 和 COL1A1)随之显著降低。

3.1.3 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) -H3K181a 轴 乳酸脱氢酶 A (LDHA) 和乳酸脱氢酶 B (LDHB) 通过催化丙酮酸转化为乳酸,维持乳酸池的稳定,并直接调控细胞内乳酸水平。在经 TGF- $\beta 1$ 活化的人 HSC 系 LX-2 和 CCL₄ 诱导的小鼠肝纤维化细胞模型中,通过 siRNA 转染技术特异性敲低人 LX-2 细胞中 LDHA 和 LDHB 的表达,并采用腺病毒载体介导的 shRNA 靶向抑制小鼠模型中肝组织内 LDH 活性,可显著降低 H3K181a 修饰水平,并抑制 α -SMA、COL1A1、基质金属蛋白酶抑制剂 1 等促纤维化标志物基因的表达,且 HSC 的迁移、增殖能力和糖酵解水平也大幅下降。这表明通过靶向 LDHA/LDHB 抑制乳酸生成,能够有效阻断 H3K18 乳酸化修饰,逆转 HSC 的活化状态及促纤维化功能^[29,31]。

代谢重编程通过 HL 形成“代谢-表现遗传”正反馈环路,成为肝纤维化的核心启动机制(图 1)。

3.2 HL 的表现遗传调控

HL 是指乳酸通过共价修饰组蛋白赖氨酸残基(如 H3K181a),影响染色质结构和基因转录。在肝纤维化的发生机制中,这一机制被证实直接参与 HSC 活化的调控。

3.2.1 HL 修饰的基因特异性富集 HL(如 H3K181a)修饰可增加染色质开放区域,促进 TGF- β 、COL1A1 等肝纤维化基因的转录。Y 染色体性别决定区盒转录因子 9 是一种高度保守的转录因子,其表达可促进肝纤维化进展^[32]。而乳酸化修饰可通过增加染色质开放区域调控 Y 染色体性别决定区盒转录因子 9 的表达,从而促进肝纤维化进程。而单细胞测序(scRNA-seq)提示, HSC 中乳酸化相关基因(如 S100A4、VIM)在纤维化样本中显著富集^[33]。同时,乳酸化还可通过增强 E2F4、SP1 等转录因子与 DNA 的结合,激活 Wnt/ β -联蛋白和 Hippo 通路,驱动 HSC 的增殖与 ECM 沉积。在 HK2 靶向通路的研究中,根据 CUT&Tag 分析显示, H3K181a 在活化的 HSC 中

特异性富集于促纤维化基因(如 α -SMA、Col1a1和基质金属蛋白酶抑制剂1)的启动子区域,直接激活其转录,从而促使处于静止状态的HSC被激活,促进肝纤维化的进程^[29]。在IGF2BP2-ALDOA轴靶向通路的研究中,CCl₄诱导的小鼠肝纤维化模型及TGF- β 1激活的HSC中,H3K18la水平均显著升高。免疫印迹和免疫荧光分析显示,H3K18la的富集与 α -SMA和COL1A1等促纤维化基因的表达呈正相关,进一步证实HL通过富集基因的特异性在肝纤维化过程中发挥关键作用。

3.2.2 乳酸化与乙酰化的竞争性调控 乳酸化和乙酰化可竞争同一组蛋白赖氨酸位点(如H3K18)。研究显示,通过使用HDAC抑制剂(如Apicidin、MS275)增加乙酰化水平,可抑制乳酸化修饰,从而阻遏HSC活化。随后,进一步通过在已活化的HSC中补充外源性乙酸(促进乙酰化),成功拮抗了乳酸诱导的纤维化基因表达^[10]。在HK2靶向通路的研究中也进行了类似的拯救实验:在HK2高表达的HSC中,乳酸水平升高会直接促进H3K18la修饰;而HK2敲除组的结果则相反,HK2敲除组进行外源性乳酸补充后发现,H3K18la(乳酸化)恢复而H3K18ac(乙酰化)水平进一步降低,从而逆转了HK2敲除导致的HSC活化抑制^[29]。

TGF- β 1是肝纤维化的核心细胞因子,可激活HSC的糖酵解通路^[34]。使用TGF- β 1处理人HSC LX-2细胞后,H3K18la水平持续升高,而H3K18ac水平下降。此外,HL的基因(如基质金属蛋白酶抑制剂1)也参与TGF- β 信号下游的ECM重塑,抑制乳酸生成(如LDH抑制剂oxamate),进而阻断TGF- β 1诱导的HSC活化^[35]。以上研究结果证实,组蛋白的赖氨酸同一位点存在乳酸化与乙酰化竞争,而乳酸化可促进HSC的活化^[29]。

3.2.3 乳酸化与其他组蛋白修饰的协同效应 除组蛋白外,乳酸还可修饰其他非组蛋白(如代谢酶和转录因子)。例如,脂肪酸合成酶的乳酸化可加剧肝细胞脂肪变性^[36]。尽管在HSC中尚未见类似报道,但这一发现提示乳酸化可能在多层面调控纤维化进程。在阿尔茨海默病模型中,H4K12la在小鼠小胶质细胞糖酵解基因(如Pkm、Ldha)启动子区域富集,形成“代谢-表观遗传”正反馈环路^[37],从而导致疾病的病理性进程。虽然目前暂无直接研究报道其与肝纤维化的关联,但推测类似机制可能在肝纤维化中存在,值得进一步研究探索。

综上所述,HL修饰通过基因特异性富集、与乙酰化的竞争性调控及协同其他组蛋白修饰,共同调控HSC的活化,从而加速肝纤维化进程。

4 HL修饰调控HSC促进肝癌进展的分子机制

肝纤维化是肝癌发生的重要风险因素。研究表明,HSC可以通过miR-1246介导的ROR α -Wnt/ β -联蛋白轴激活Wnt信号通路发生级联反应,以加速HCC的进展^[38-39]。此外,HSC的细胞外囊泡也可以通过PRDM16激活HCC细胞中的Norch信号通路,促进HCC进展^[40]。这些研究表明,促进HSC活化的调控机制能够促进肝纤维化向肝癌的恶性转归。作为调节HSC活化的关键表观遗传机制之一,HL在HCC的发生和进展中发挥关键作用^[41]。除通过调控HSC的活化来影响HCC进程外,HL还可以通过直接激活信号通路(如Wnt、MAPK、mTOR和Notch通路等)来促进转化,与HCC的肿瘤发生、进展、转移和治疗耐药性显著相关。GSEA分析结果显示,NR6A1、OSBP2和UNC119B这3个基因的乳酸化修饰水平上调,可激活上述相关通路,从而促进HCC的进展^[42]。此外,HL也可以通过调控细胞周期蛋白CyclinD1、CyclinE1及CyclinE2的基因表达水平,调控HCC的进程^[43-44]。因此,HL在肝纤维化-肝癌转化中发挥了桥梁作用。

5 靶向HL抗肝纤维化治疗潜在策略

基于HL在肝纤维化中的核心调控机制,表1总结探索了可能的肝纤维化干预策略。

6 展望

HL通过代谢重编程、表观遗传调控及免疫微环境重塑三维调控网络,驱动HSC活化,从而促进肝纤维化进程。在炎症微环境中,HL修饰通过驱动巨噬细胞向M2表型极化,促进抗炎修复的同时,加速TGF- β 等促纤维化因子的释放,为肝纤维化的发展奠定了基础。在肝纤维化进程中,乳酸化修饰通过代谢重编程(如HK2-H3K18la、IGF2BP2-ALDOA轴)和表观遗传调控(如竞争性抑制乙酰化)直接激活HSC,加剧ECM沉积,推动纤维化进程。尽管HL在肝纤维化中的作用正逐步被揭示,但仍存在一些疑问尚待解决:(1)目前研究多聚焦H3K18la且已取得显著进展,但其他乳酸化位点(如H4K12la)在肝纤维化中的调控机制尚不明确;(2)现有研究多基于小鼠模型和细胞实验,人体组织数据较为匮乏,亟需足够的临床队列数据以验证其临床应用的可行性;(3)乳酸化作为代谢与表观遗传交叉调控的关键节点,抑制乳酸化可能破坏正常代谢稳态,因此需要谨慎

表1 靶向组蛋白乳酸化抗肝纤维化策略

Table 1 Targeting histone lactylation: Therapeutic strategies against hepatic fibrosis

靶点	干预手段	模型体系	效应	文献依据
HK2	条件性敲除 HK2	肝纤维化小鼠模型	乳酸水平↓、H3K18la↓、 α -SMA/COL1A1↓	[29]
LDHA/LDHB	siRNA 敲低+shRNA 腺病毒抑制	人 LX-2 细胞/小鼠模型	H3K18la↓、HSC 迁移/增殖↓、糖酵解↓	[29,31]
IGF2BP2	CRISPR-Cas9 敲除	HSC 细胞系	ALDOA↓、乳酸生成↓、HSC 活化标志物↓	[30]
乳酸化竞争	HDAC 抑制剂 (Apicidin/MS275)	活化 HSC	乙酰化↑、乳酸化↓、纤维化基因表达↓	[10]
乳酰辅酶 A 合成	ACSS2 抑制剂 (如靶向化合物)	体外 HSC 模型 (待验证)	理论: 阻断乳酸化底物供应	[8] (机制推测)
MCT1 转运体	AZD3965 (MCT1 抑制剂)	巨噬细胞-HSC 共培养	核内乳酸↓、H3K18la↓、TGF- β 释放↓ (预测)	[27] (跨研究引申)

注: HK2, 己糖激酶 2; H3K18la, 组蛋白 H3 第 18 位赖氨酸乳酸化; α -SMA, α -平滑肌肌动蛋白; COL1A1, I 型胶原 $\alpha 1$; LDHA/LDHB, 乳酸脱氢酶 A/乳酸脱氢酶 B; IGF2BP2, 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2; ALDOA, 醛缩酶 A; HSC, 肝星状细胞; HDAC, 组蛋白脱乙酰酶; ACSS2, 乙酰辅酶 A 合成酶 2; MCT1, 单羧酸转运蛋白 1; TGF- β , 转化生长因子 β 。↑表示上调, ↓表示下调。

评估治疗窗口和可能的副作用等。目前研究中的 3 条靶向通路轴 (如 IGF2BP2 抑制剂、2-DG 等) 均在抗肝纤维化的分子方向展示出良好的治疗潜力, 但其特异性、安全性及与其他疗法的协同效应仍需深入探索。因此, HL 修饰在肝纤维化的未来研究中还需结合多组学技术与临床队列等工具, 揭示乳酸化在肝纤维化中的全局动态调控网络, 为开发个体化、精准化治疗策略奠定基础。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 曾唯楚、胡敏负责设计综述框架, 起草综述; 曾唯楚负责绘制图表; 曾唯楚、胡敏、陈芷阳、吕星、李丰帆负责综述修改; 曾唯楚、吕星、李丰帆、刘珍妮、李俊钢、张伟林、刘佩婷、李炳杵、陈若虹、陈芷阳、胡敏负责拟定综述思路, 指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] YANG X, LI Q, LIU WT, et al. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: From pathogenesis to treatment[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(6): 583-599. DOI: 10.1038/s41423-023-00983-5.
- [2] LIAO ZH, XIE ZY. Research progress in molecular mechanism of hepatic fibrosis and related therapeutic targets[J]. J Jilin Univ Med Ed, 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532. 廖昭辉, 谢正元. 肝纤维化发病的分子机制及其相关治疗靶点的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532.
- [3] ZHONG L, ZHAO JQ, HUANG L, et al. Runx2 activates hepatic stellate cells to promote liver fibrosis via transcriptionally regulating Itgav expression[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(7): e1316. DOI: 10.1002/ctm2.1316.
- [4] TSUCHIDA T, FRIEDMAN SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 397-411. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38.
- [5] LV XY, LV YY, DAI XF. Lactate, histone lactylation and cancer hallmarks[J]. Expert Rev Mol Med, 2023, 25: e7. DOI: 10.1017/erm.2022.42.
- [6] KOPPENOL WH, BOUNDS PL, DANG CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(5): 325-337. DOI: 10.1038/nrc3038.
- [7] GAO X, PANG CY, FAN ZY, et al. Regulation of newly identified lysine lactylation in cancer[J]. Cancer Lett, 2024, 587: 216680. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216680.
- [8] ZHU RX, YE XL, LU XT, et al. ACSS2 acts as a lactyl-CoA synthetase and couples KAT2A to function as a lactyltransferase for histone lactylation and tumor immune evasion[J]. Cell Metab, 2025, 37(2): 361-376. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.10.015.
- [9] LEGUBE G, TROUCHE D. Regulating histone acetyltransferases and deacetylases[J]. EMBO Rep, 2003, 4(10): 944-947. DOI: 10.1038/sj.embor.embor941.
- [10] MORENO-YRUELA C, ZHANG D, WEI W, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine delactylases[J]. Sci Adv, 2022, 8(3): eabi6696. DOI: 10.1126/sciadv.abi6696.
- [11] KADOCH C, CRABTREE GR. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer: Mechanistic insights gained from human genomics[J]. Sci Adv, 2015, 1(5): e1500447. DOI: 10.1126/sciadv.1500447.
- [12] HU XL, HUANG XW, YANG Y, et al. Dux activates metabolism-lactylation-MET network during early iPSC reprogramming with Brg1 as the histone lactylation reader[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(10): 5529-5548. DOI: 10.1093/nar/gkae183.
- [13] ZHAI GJ, NIU ZP, JIANG ZX, et al. DP2 reads histone lactylation to drive transcription and tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(50): e2421496121. DOI: 10.1073/pnas.2421496121.
- [14] NUÑEZ R, SIDLOWSKI PFW, STEEN EA, et al. The TRIM33 bromodomain recognizes histone lysine lactylation[J]. ACS Chem Biol, 2024, 19(12): 2418-2428. DOI: 10.1021/acscchembio.4c00248.
- [15] LIU RL, REN XL, PARK YE, et al. Nuclear GTPSCS functions as a lactyl-CoA synthetase to promote histone lactylation and gliomagenesis[J]. Cell Metab, 2025, 37(2): 377-394. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.11.005.
- [16] GALLE E, WONG CW, GHOSH A, et al. H3K18 lactylation marks tissue-specific active enhancers[J]. Genome Biol, 2022, 23(1): 207. DOI: 10.1186/s13059-022-02775-y.
- [17] CERTO M, TSAI CH, PUCINO V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(3): 151-161. DOI: 10.1038/s41577-020-0406-2.
- [18] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [19] MURRAY PJ, WYNN TA. Protective and pathogenic functions of

- macrophage subsets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723-737. DOI: 10.1038/nri3073.
- [20] WYNN TA, CHAWLA A, POLLARD JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455. DOI: 10.1038/nature12034.
- [21] IRIZARRY-CARO RA, MCDANIEL MM, OVERCAST GR, et al. TLR signaling adapter BCAP regulates inflammatory to reparatory macrophage transition by promoting histone lactylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(48): 30628-30638. DOI: 10.1073/pnas.2009778117.
- [22] DICHTL S, LINDENTHAL L, ZEITLER L, et al. Lactate and IL6 define separable paths of inflammatory metabolic adaptation[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(26): eabg3505. DOI: 10.1126/sciadv.abg3505.
- [23] ZHANG D, TANG ZY, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [24] MA W, AO SX, ZHOU JP, et al. Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization[J]. *Mol Immunol*, 2022, 146: 69-77. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.04.001.
- [25] GU J, ZHOU JR, CHEN QY, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- β signaling in regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(12): 110986. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110986.
- [26] LI LN, LI WW, XIAO LS, et al. Lactylation signature identifies liver fibrosis phenotypes and traces fibrotic progression to hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1433393. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1433393.
- [27] ZHAO TT, LI JF, ZHANG LT. Progress in the potential therapeutic mechanism of mesenchymal stem cell-derived exosomes for liver fibrosis[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2024, 29(4): 475-480. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.017.
- 赵婷婷, 李俊峰, 张立婷. 间充质干细胞源性外泌体对肝纤维化潜在治疗机制的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(4): 475-480. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.017.
- [28] TRIVEDI P, WANG S, FRIEDMAN SL. The power of plasticity: metabolic regulation of hepatic stellate cells[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 242-257. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.026.
- [29] RHO H, TERRY AR, CHRONIS C, et al. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1406-1423. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.013.
- [30] ZHOU YQ, YAN JX, HUANG H, et al. The m⁶A reader IGF2BP2 regulates glycolytic metabolism and mediates histone lactylation to enhance hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(3): 189. DOI: 10.1038/s41419-024-06509-9.
- [31] WU SJ, LI JH, ZHAN YF. H3K18 lactylation accelerates liver fibrosis progression through facilitating SOX9 transcription[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 440(2): 114135. DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.114135.
- [32] TROGISCH FA, ABOUJISA A, KELES M, et al. Endothelial cells drive organ fibrosis in mice by inducing expression of the transcription factor SOX9[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(736): eabq4581. DOI: 10.1126/scitranslmed.abq4581.
- [33] YU YF, LI YN, 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[J]. *Cancer Lett*, 2024, 604: 217243. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217243.
- [34] XIE N, TAN Z, BANERJEE S, et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(12): 1462-1474. DOI: 10.1164/rccm.201504-0780OC.
- [35] DEWIDAR B, MEYER C, DOOLEY S, et al. TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis-updated 2019[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1419. DOI: 10.3390/cells8111419.
- [36] GAO R, LI Y, XU Z, et al. Mitochondrial pyruvate carrier 1 regulates fatty acid synthase lactylation and mediates treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1800-1815. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000279.
- [37] PAN RY, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-648. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.013.
- [38] WANG PW, LIN TY, YANG PM, et al. Hepatic stellate cell modulates the immune microenvironment in the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10777. DOI: 10.3390/ijms231810777.
- [39] HUANG JL, FU YP, GAN W, et al. Hepatic stellate cells promote the progression of hepatocellular carcinoma through microRNA-1246-ROR α -Wnt/ β -Catenin axis[J]. *Cancer Lett*, 2020, 476: 140-151. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.012.
- [40] SUN C, XU WW, XIA YH, et al. PRDM16 from hepatic stellate cells-derived extracellular vesicles promotes hepatocellular carcinoma progression[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5254-5270.
- [41] YANG ZJ, YAN C, MA JQ, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 61-79. DOI: 10.1038/s42255-022-00710-w.
- [42] WU QJ, LI X, LONG MH, et al. Integrated analysis of histone lysine lactylation (Kla)-specific genes suggests that NR6A1 OSBP2 and UNC119B are novel therapeutic targets for hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18642. DOI: 10.1038/s41598-023-46057-4.
- [43] PAN LH, FENG F, WU JQ, et al. Demethylzylasteral targets lactate by inhibiting histone lactylation to suppress the tumorigenicity of liver cancer stem cells[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 181: 106270. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106270.
- [44] JIN J, BAI L, WANG DY, et al. SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth[J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(5): e56052. DOI: 10.15252/embr.202256052.

收稿日期: 2025-07-15; 录用日期: 2025-08-06

本文编辑: 林姣

引证本文: ZENG WC, LYU X, LI FF, et al. Regulatory effect of histone lactylation modification in hepatic fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 704-710.

曾唯楚, 吕星, 李丰帆, 等. 组蛋白乳酸化修饰在肝纤维化中的调控作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 704-710.