·肿瘤专栏·

乳酸化修饰在消化系统肿瘤中的研究进展

张裕发[1],黄 菲[2](综述),马秀敏[1],邹小广[1*](审校)
(1.新疆医科大学附属肿瘤医院检验科,新疆 乌鲁木齐 830000;2.新疆医科大学附属肿瘤医院病理科,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 乳酸化修饰作为新兴的表观遗传调控机制,通过乳酸基团与组蛋白赖氨酸残基的共价结合,染色质结构和基因转录活性受其影响且在肿瘤代谢微环境中具有重要调控作用。在结直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌等消化系统肿瘤里,肿瘤细胞因瓦氏效应(Warburg效应)异常激活糖酵解,导致乳酸大量堆积,这会诱导组蛋白乳酸化修饰异常激活,而该修饰能多维度调控肿瘤代谢重编程、免疫微环境重塑、肿瘤干细胞维持以及耐药形成这些关键病理过程,是肿瘤发生发展的重要驱动力量。本综述着重梳理乳酸化修饰在不同消化系统肿瘤中的具体作用与分子机制并系统分析其作为诊断标志物、治疗靶点、预后评估指标的临床转化潜力,同时展望这一领域亟待解决的科学问题和未来研究方向,以便给消化系统肿瘤表观遗传调控研究和精准诊疗策略开发提供一定理论支撑。

[关键词] 消化系统肿瘤;组蛋白乳酸化;表观遗传修饰;糖酵解 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.08.005
[中图分类号] R735 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)08-0898-06

在全球癌症负担中,消化系统肿瘤占据重要地位,结直肠癌、胃癌和肝癌发病率与病死率都排在前面[1],早发性消化系统肿瘤诊断年龄<50岁,在全球发病率不断上升且在美国增长速度最快,2022年统计数据显示,早发性消化系统肿瘤中结直肠癌占比最高(54.3%),然后是胃癌(23.8%)、食管癌(13.2%)以及胰腺癌[2]。我国消化系统肿瘤发病率和病死率均高于全球平均水平且年轻化发病趋势愈发明显,多重因素包括遗传背景、环境暴露、临床诊疗水平等影响着我国消化系统肿瘤,其整体疾病负担相当严峻,当前重要课题是通过早期筛查、技术革新、公共卫生干预来实现风险分层与精准防治,乳酸化修饰这种新型表观遗传调控机制在肿瘤微环境重塑与恶性进展中起着关键作用,在此背景下它逐渐成为解析消化系统肿瘤发生发展机制、挖掘新型干预靶点的重要方向。2019年,Zhang等[3]首次在《Nature》杂志上报道了组蛋白乳酸化修饰(lysine lactylation),打破了乳酸仅作为糖酵解代谢终产物的传统认知,揭示其可作为表观遗传修饰底物,通过调控染色质空间结构影响基因表达调控网络。鉴于瓦氏效应(Warburg效应)在消化系统肿瘤中普遍存在,肿瘤细胞异常产生的大量乳酸可通过诱导组蛋白乳酸化修饰驱动肿瘤恶性进展[4]。因此,深入解析乳酸化修饰在消化系统肿瘤中的作用机制,对于开发新型精准诊疗策略具有重要的理论价值和临床意义。现聚焦乳酸化修饰,系统梳理其分子调控网络及在各类消化系统肿瘤中作用机制,探讨其作为诊断标志物、治疗靶点的临床转化潜力并展望未来研究方向,为消化系统肿瘤的表观遗传调控研究及精准防治提供一定科学依据。

1 乳酸化修饰的分子机制

1.1 乳酸化修饰的底物来源 肿瘤细胞高度依赖经典的瓦氏效应,即使在氧气充足的条件下仍优先通过糖酵解代谢葡萄糖,进而大量产生并积累L-乳酸,使其成为组蛋白乳酸化修饰的主要前体。生成的乳酸可通过单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1,MCT1)、单羧酸转运蛋白4(monocarboxylate transporter 4,MCT4)完成跨膜转运并在胞内富集,直接作为底

[收稿日期]2026-04-18
[基金项目]新疆维吾尔自治区科学技术厅科技创新团队项目(2024TSYCTD0006);新疆维吾尔自治区卫生健康科技计划项目(2026001QNKYXM65009035)
[作者简介]张裕发(2000-),男,河南襄城人,新疆医科大学附属肿瘤医院医学硕士研究生,从事临床检验诊断研究。
*通信作者。E-mail:zxgkdyy1934@126.com

物参与组蛋白乳酸化修饰过程[3]。此外，细胞内乳酸还可在特定合成酶的催化下与辅酶A（Coenzyme A，CoA）结合，进一步生成乳酰辅酶A（lactyl-CoA，lac-CoA），这一过程将细胞代谢状态与表观遗传调控紧密联系起来。

此外，谷氨酰胺代谢可通过α-酮戊二酸转化为苹果酸，经苹果酸酶催化生成丙酮酸后进一步产生乳酸，构成乳酸化修饰底物的补充来源[5]。糖酵解副产物甲基乙二醛（methylglyoxal，MGO）亦可在乙二醛酶1（glyoxalase 1，GLO1）的催化下与谷胱甘肽结合，生成乳酸谷胱甘肽（lactoylglutathione，LGSH），该物质通过非酶促硫-氮酰基重排（non-enzymatic S-to-N acyl shift，S-to-N酰基转移）途径介导D-乳酸化修饰，该机制在先天免疫激活过程中尤为重要[6]。

1.2　乳酸化修饰相关酶的调控作用　乳酸化修饰受乳酸化修饰酶和去修饰酶严格调控：乳酸化修饰时，组蛋白乙酰基转移酶p300（histone acetyltransferase p300，p300）/环磷酸腺苷应答元件结合蛋白（cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein，CBP）是最早被鉴定的组蛋白乳酸化“写入酶”（writer），其核心功能为把lac-CoA中的乳酸酰基转移到组蛋白赖氨酸残基上，致使染色质结构变得松散且促进下游靶基因转录激活[3]。另外，丙氨酰-tRNA合成酶1（alanyl-tRNA synthetase 1，AARS1）和丙氨酰-tRNA合成酶2（alanyl-tRNA synthetase 2，AARS2）能以三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）依赖的方式生成乳酸—单磷酸腺苷（lactyl-AMP）并直接介导组蛋白乳酸化修饰，在肿瘤高乳酸微环境中这一调控途径特别活跃且对肿瘤细胞恶性表型的调控意义重大[7]。还有组蛋白去乙酰化酶1-3（histone deacetylase 1-3，HDAC1-3）和沉默信息调节因子3（sirtuin 3，SIRT3）是组蛋白乳酸化的“擦除酶”，负责不同修饰位点的去乳酸化调控，其能特异性去除组蛋白H4第16位赖氨酸乳酸化（histone H4 lysine 16 lactylation，H4K16la）修饰，使周期蛋白E2的生物学活性降低并抑制肿瘤细胞增殖[8-9]。

1.3　乳酸化修饰的影响因素　组蛋白乳酸化修饰呈现显著的浓度依赖性与位点特异性。胞内乳酸水平主要受糖酵解速率及乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）活性调控；高糖酵解状态下乳酸大量累积，可直接驱动组蛋白乳酸化整体上调[10]。浓度依赖性特征使乳酸化修饰能快速响应胞外微环境与胞内代谢变化，并转化为表观遗传信号，进而重塑基因表达谱。

乳酸化修饰在位点特异性方面不是随机分布的，而是高度选择地发生在核心组蛋白特定的赖氨酸残基上，目前已用质谱等技术鉴定出多个像组蛋白H3第18位赖氨酸乳酸化（histone H3 lysine 18 lactylation，H3K18la）、组蛋白H3第4位赖氨酸乳酸化（histone H3 lysine 4 lactylation，H3K4la）、组蛋白H3第27位赖氨酸乳酸化（histone H3 lysine 27 lactylation，H3K27la）、组蛋白H3第56位赖氨酸乳酸化（histone H3 lysine 56 lactylation，H3K56la）、组蛋白H3第9位赖氨酸乳酸化（histone H3 lysine 9 lactylation，H3K9la）之类的修饰位点，其中对H3K18la的研究最为深入，在基因启动子区域富集并参与转录激活，是连接代谢调控与基因转录的重要位点[11]。而H3K9la有乙酰化、甲基化和乳酸化修饰，不同修饰之间能通过竞争或者协同作用精细调控染色质的开放状态，当下已有研究在宫颈癌HeLa细胞里鉴定出26个赖氨酸乳酸化位点且在小鼠骨髓来源的巨噬细胞中也鉴定出16个乳酸化位点，这些特定位点的修饰状态直接影响靶基因的表达活性。此外，乙酰化等其他组蛋白翻译后修饰（histone post-translational modification，HPTM）也会影响组蛋白乳酸化，在肝纤维化进程中也是如此。乳酸化和乙酰化在H3K18位点呈现出明显的对抗性，而在某些肿瘤细胞中，HDAC家族的酶类能够同时调节这两种修饰，表明乳酸化修饰存在精细的时空调控模式。组蛋白乳酸化与巴豆酰化、丁酰化等修饰也存在潜在关联，例如丁酸钠诱导HeLa细胞乳酸化表达上调，可能通过与乙酰化、巴豆酰化协同调控细胞功能[12]。

组蛋白乳酸化水平受外部环境因素显著影响，乳酸浓度、缺氧状态、内毒素刺激、冷应激等都能经由不同信号通路调控乳酸化修饰状态，例如人滋养层衍生细胞和巨噬细胞在缺氧时组蛋白乳酸化会得到促进且细胞极化过程也会增强，B细胞组蛋白乳酸化异常可能是因为磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）信号通路有缺陷，转录因子Glis1、抑癌基因p53等也可参与乳酸化修饰的调控网络并作为上游调控因子发挥作用[13-15]。

2　乳酸化修饰在消化系统肿瘤中的进展

2.1　胃癌　消化系统常见的恶性肿瘤类型中胃癌

占一席之地，组蛋白乳酸化修饰从多维度调控胃癌细胞的代谢重编程、免疫微环境重塑以及肿瘤干细胞特性，在胃癌的发生发展与耐药形成过程中深度参与其中。

组蛋白乳酸化修饰可通过调控胃癌细胞代谢重编程推动肿瘤恶性进展：研究[16]显示，胃癌AGS细胞里有2 375个赖氨酸乳酸化位点且这些修饰位点在胃肿瘤组织中显著富集，其表达水平和患者不良预后关系密切。葡萄糖转运蛋白3（glucose transporter 3，GLUT3）能激活乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A，LDHA），增强糖酵解活性从而诱导组蛋白乳酸化异常修饰并改变组蛋白与DNA的结合模式，最终会促进胃癌细胞增殖、侵袭和迁移。

组蛋白乳酸化修饰在胃癌免疫微环境重塑中也发挥着重要调控作用：研究[17]证明，组蛋白乳酸化可通过调控己糖激酶1（hexokinase 1，HK-1）、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase，G6PD）等糖酵解相关酶的表达增强肿瘤细胞代谢适应性，并促进程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）表达，降低CD8阳性T淋巴细胞（CD8-positive T lymphocyte，$CD8^+$T细胞）应答效率，从而构建免疫抑制微环境。研究[18]证明，组蛋白乳酸化水平与肿瘤浸润免疫细胞功能抑制呈正相关，高H3K18la表达的胃癌患者术后化疗效果较差，基于乳酸化相关基因构建的模型可有效预测免疫治疗响应。

组蛋白乳酸化修饰还可调控胃癌肿瘤干细胞特性，加速肿瘤进展与转移。研究[7]证明，氨基酸tRNA合成酶可作为乳酸转移酶介导组蛋白乳酸化，进而激活转录因子Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP），上调细胞周期调控蛋白和胚胎干细胞标志物的表达，同时抑制细胞凋亡信号通路，显著加速胃癌细胞的生长和转移进程。这种由乳酸化修饰介导的干细胞表型强化，使胃癌细胞具备更强的自我更新、抗凋亡及侵袭能力，成为肿瘤复发、转移及治疗耐受的重要细胞学基础。

2.2　结直肠癌　结直肠癌的病理进程受组蛋白乳酸化修饰影响，其在肿瘤发生发展过程中通过调控肠道菌群失衡、代谢重编程以及免疫抑制微环境等多个环节发挥重要作用，Wang等[19]显示肠杆菌脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）可经组蛋白H4第8位赖氨酸乳酸化（histone H4 lysine 8 lactylation，H4K8la）乳酸化修饰能促进长链非编码核糖核酸（long non-coding RNA，lncRNA）LINC00152转录且抑制核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）通路相关炎性因子表达，后续Wang等[20]进一步证实，鼠伤寒沙门菌感染可通过诱导H4K8la乳酸化重塑结直肠癌表观组，驱动肿瘤侵袭转移。Zhou等[21]证实糖酵解增强会上调G蛋白偶联受体37（G protein-coupled receptor 37，GPR37）表达并激活Hippo通路，进而推动LDHA介导的糖酵解和H3K18la乳酸化修饰，诱导C-X-C基序趋化因子配体1（C-X-C motif chemokine ligand 1，CXCL1）、CXCL5分泌以招募中性粒细胞，最终促使结直肠癌向肝转移，在CRC肿瘤微环境中髓系细胞H3K18位点的乳酸化修饰可起到促进作用。甲基转移酶样蛋白3（methyltransferase-like protein 3，METTL3）的表达经由N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine，m6A）RNA修饰对Janus激酶1-信号转导与转录激活因子3（Janus kinase 1-signal transducer and activator of transcription 3，Jak1-STAT3）信号通路进行调控，诱导白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）和IL-10分泌从而构建起免疫抑制性微环境[22]。Li等[23]研究表明H3K18la水平上调会使维甲酸受体γ（retinoic acid receptor γ，RARγ）的基因转录活性降低，进而抑制其在巨噬细胞中的表达，促使IL-6产生并激活STAT3信号通路以加速肿瘤生长。

2.3　肝癌（hepatocellular carcinoma，HCC）　HCC作为全球病死率第三的恶性肿瘤，其发生发展过程中存在显著的代谢重编程和表观遗传异常，组蛋白乳酸化修饰在此过程中扮演重要调控角色。

肝纤维化是HCC发生的关键前期病变。在肝纤维化进程中，肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs）活化可上调己糖激酶2（hexokinase 2，HK2）表达，促使乳酸大量生成，进而诱导H3K9、H3K18、H4K8及组蛋白H4第12位赖氨酸乳酸化（histone H4 lysine 12 lactylation，H4K12la）等位点发生组蛋白乳酸化修饰，并通过调控糖代谢相关基因表达，进一步加速肝纤维化进展[12]。Xu等[24]研究显示，蜂王酸能特异性抑制H3K9la和组蛋白H3第14位赖氨酸乳酸化（histone H3 lysine 14 lactylation，H3K14la）修饰从而降低HCC细胞乳酸生成能力和肿瘤发生潜能，这为HCC化学预防提供了新的候选药物，去甲泽拉木

醛则通过抑制H3K9la/H3K56la修饰后肝癌细胞中促肿瘤基因转录水平得以减少从而发挥肝癌抑制作用[25]。

在乙型肝炎病毒（hepatitis B Virus，HBV）相关HCC中，研究者通过系统分析鉴定出9 275个潜在的乳酸化位点，其中9 256个位点位于非组蛋白上，19个位点分布于组蛋白，这些修饰位点调控的下游基因覆盖三羧酸循环、氨基酸代谢、脂肪酸代谢等多个关键通路，通过代谢重编程机制促进肿瘤进展[13]。对于肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，iCCA），核仁蛋白（nucleolin，NCL）的K477位点乳酸化修饰可通过调控MADD基因的RNA剪接过程，激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路，促进肿瘤细胞增殖和侵袭，且NCL乳酸化水平与iCCA患者的肿瘤大小和淋巴结转移呈正相关[26]。另外，组蛋白乳酸化相关基因核受体亚家族6A组成员1（nuclear receptor subfamily 6 group A member 1，NR6A1）、氧固醇结合蛋白2（oxysterol-binding protein 2，OSBP2）和UNC119B可通过激活无翅型MMTV整合位点家族（wingless-type MMTV integration site family，WNT）、MAPK等信号通路，促进HCC进展和治疗耐药，有望成为HCC免疫治疗和化疗的新型靶点[27]。

2.4　胰腺癌　胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC）的恶性进展与乳酸化修饰异常密切相关，其调控作用贯穿肿瘤代谢、免疫微环境及恶性表型调控等多个环节。在胰腺癌相关巨噬细胞中，乳酸可通过MCT1转运进入细胞内，诱导H3K18la修饰，进而促进精氨酸酶1（arginase 1，ARG1）表达及巨噬细胞M2型极化；极化后的M2型巨噬细胞通过分泌血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和IL-10，进一步推动肿瘤血管生成并构建免疫抑制微环境[28]。与此同时，在胰腺癌细胞中，p300高表达与组蛋白乳酸化水平呈正相关，且p300介导的H3K18la修饰可通过上调LDHA、HK2等糖酵解相关基因表达，增强肿瘤细胞的代谢适应性与侵袭能力。此外，核仁纺锤体相关蛋白1（nucleolar spindle associated protein 1，NUSAP1）可与c-Myc基因、缺氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）结合形成转录调节复合物，通过增强LDHA表达促进糖酵解及乳酸生成，而生成的乳酸又可通过乳酸化修饰稳定NUSAP1蛋白，形成NUSAP1-LDHA-糖酵解—乳酸的前馈调控环，显著促进PDAC细胞的增殖与转移[29]。

从临床应用价值方面看，胰腺癌患者血清中乳酸水平和肿瘤组织组蛋白乳酸化修饰正相关，血清乳酸水平高的患者总生存期明显缩短，这表明乳酸有望成为PDAC无创诊断和预后评估的潜在标志物[30]。研究[31]表明，靶向MCT的抑制剂能降低胰腺癌组织乳酸水平、抑制组蛋白乳酸化修饰以及M2型巨噬细胞极化，和程序性死亡受体1（programmed death receptor 1，PD-1）抑制剂联合使用对PDAC的治疗效果提升显著，给临床治疗提供了新策略。

3　乳酸化修饰在消化系统肿瘤临床转化中的应用前景

3.1　乳酸化修饰特异性位点可作为消化系统肿瘤潜在诊断标志物　组蛋白乳酸化修饰的特异性位点（如H3K18la、H4K12la、H3K9la）在消化系统肿瘤组织中存在异常高表达，且其表达水平与肿瘤分期、分化程度及转移状态密切相关，具备作为诊断标志物的潜在价值。在胃癌患者中，肿瘤组织中H3K18la的高表达与淋巴结转移呈正相关；结直肠癌患者的H4K8la表达水平可作为预测术后复发的独立危险因素；HCC患者中H3K9la和H3K14la的高表达与肿瘤恶性程度呈正相关。此外，消化系统肿瘤患者血清中乳酸水平与肿瘤组织中组蛋白乳酸化修饰呈正相关，可作为无创诊断的辅助指标。泛特异性蛋白酶14（ubiquitin-specific protease 14，USP14）和ATP结合盒亚家族F成员1（ATP-binding cassette sub-family F member 1，ABCF1）的乳酸化位点可作为潜在的HCC诊断指标[32]，基于乳酸化相关基因构建的评分模型能有效预测胃癌、胰腺癌等肿瘤的恶性进展和免疫治疗响应[33]，为临床诊断提供了多元化的潜在工具。

3.2　乳酸化修饰特异性位点可作为消化系统肿瘤治疗靶点　针对组蛋白乳酸化修饰调控通路的关键分子（如p300、HDAC1-3、MCT1/4、G蛋白偶联受体81（G protein-coupled receptor 81，GPR81）、AARS1/2）开发特异性抑制剂，已在多种消化系统肿瘤模型中取得初步治疗成效。p300抑制剂C646可通过抑制组蛋白乳酸化修饰，降低胃癌细胞中PD-L1的表达，增强PD-1抑制剂的治疗效果[7]；MCT1抑制剂AR-C117977可通过减少

结直肠癌细胞的乳酸摄取，抑制组蛋白乳酸化修饰和肿瘤生长；LDHA抑制剂（如草氨酸盐、FX-11）可降低肿瘤细胞乳酸生成，减少组蛋白乳酸化水平，增强化疗药物敏感性[10]。部分天然提取物（如去甲泽拉木醛）可通过抑制组蛋白乳酸化发挥抑癌作用[25, 34-36]；靶向着丝粒蛋白A（centromere protein A，CENPA）-YY1-细胞周期蛋白D1（cyclin D1，CCND1）/神经纤毛蛋白2（neuropilin-2，NRP2）调控轴及乳酸化特异性基因NR6A1、OSBP2、UNC119B，有望成为HCC治疗的新型靶点[27, 37]。这些研究结果为消化系统肿瘤的靶向治疗提供了丰富的候选靶点和潜在治疗策略。

3.3 乳酸化修饰特异性位点可参与消化系统肿瘤预后评估　组蛋白乳酸化修饰相关基因（如p300、SIRT3、LDHA、NR6A1）的表达水平可作为消化系统肿瘤患者预后的独立预测因素，高表达患者的总生存期和无病生存期显著缩短。在胰腺癌中，乳酸化相关的预后标志物如烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶1（nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 1，NMNAT1）和H3K18la为疾病的早期诊断和个体化治疗提供了新工具。通过检测组蛋白乳酸化修饰水平及相关基因表达，可实现对消化系统肿瘤患者预后的精准评估，为临床治疗方案的优化提供参考依据。

4　总结与展望

组蛋白乳酸化修饰作为连接肿瘤代谢与表观遗传调控的关键桥梁，在消化系统肿瘤的发生发展、免疫逃逸、转移侵袭等过程中发挥重要调控作用。其分子机制的逐步阐明为消化系统肿瘤的基础研究提供了新的视角，而特异性修饰位点和调控分子的鉴定为肿瘤的诊断、治疗及预后评估提供了丰富的新靶点。尽管该领域的研究已取得显著进展，但仍存在多个亟待解决的科学问题：组蛋白乳酸化修饰的特异性读取酶目前尚未明确鉴定，其识别修饰位点并调控下游基因转录的分子机制仍有待深入阐明；不同乳酸异构体（L-乳酸、D-乳酸）介导的组蛋白乳酸化修饰在消化系统肿瘤中的功能差异及交叉调控网络尚未完全阐明，需要通过高特异性抗体和检测技术进行系统解析；组蛋白乳酸化修饰与其他表观遗传修饰的协同调控机制仍需深入探究，其在肿瘤发生发展中的时空动态调控模式有待进一步揭示；当前研究大多集中于单一模型或实验条件，缺乏标准化的检测方法和全面的机制探讨，个体化治疗方面的研究仍较为薄弱，尚未明确如何基于乳酸化特征制定精准治疗方案；针对组蛋白乳酸化修饰的靶向药物仍处于临床前研究阶段，其在临床试验中的安全性和有效性需要进一步验证，且缺乏高选择性的修饰位点特异性抑制剂和无创检测技术，限制了其临床转化应用。未来研究应聚焦于这些关键科学问题，深入阐明组蛋白乳酸化修饰在消化系统肿瘤中的调控机制，开发更加精准的诊断标志物和治疗策略，为消化系统肿瘤的精准治疗提供新的理论基础和临床依据。

综上所述，消化系统肿瘤的病理进程中组蛋白乳酸化修饰有着重要调控作用且深入探究其相关机制能给肿瘤精准诊疗带来新的突破口，在研究技术不断革新、研究深度持续拓展下组蛋白乳酸化修饰有望成为消化系统肿瘤精准医疗的重要分子靶点，从而给患者预后的改善带来新希望。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(2): 121-153.

[2] Jayakrishnan T, Ng K. Early-onset gastrointestinal cancers: A review[J]. JAMA, 2025, 334(15): 1373-1385.

[3] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580.

[4] Racker E. Bioenergetics and the problem of tumor growth[J]. Am Sci, 1972, 60(1): 56-63.

[5] Son SM, Hwang S, Kim YJ, et al. Glutamine-dependent lactate production sustains histone lactylation and promotes pancreatic cancer progression[J]. Cell Metab, 2022, 34(12): 1921-1936.e6.

[6] Gaffney DO, Jennings EQ, Anderson CC, et al. Non-enzymatic lysine lactoylation of glycolytic enzymes[J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(2): 206-213.

[7] Li H, Liu C, Li R, et al. AARS1 and AARS2 sense L-lactate to regulate cGAS as global silent lactyltransferases[J]. Nature, 2024, 628(8007): 420-427.

[8] Fan Z, Liu Z, Zhang N, et al. Identification of SIRT3 as an eraser of H4K16la[J]. iScience, 2023, 26(8): 107757.

[9] Jin J, Bai L, Wang D, et al. SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth[J]. EMBO Rep, 2023, 24(5): e56052.

[10] Zhang D, Gao J, Zhu Z, et al. Lysine L-lactylation is the dominant lactylation isomer induced by glycolysis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2025, 122(11): e2404899122.

[11] Peng J, Du Y. Histone and non-histone lactylation: Molecular

mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1): 38.

[12] 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(7): 1406-1423.

[13] Yang Z, Yan C, Ma J, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Metab, 2023, 5(1): 61-79.

[14] Chen J, Zhang M, Liu Y, et al. Histone lactylation driven by ROS-mediated glycolytic shift promotes hypoxic pulmonary hypertension[J]. J Mol Cell Biol, 2023, 15(4): mjac073.

[15] Xie Y, Hu X, Liu M, et al. The role and mechanism of histone lactylation in health and diseases[J]. Front Genet, 2022, 13: 949252.

[16] Yang D, Yin J, Shan L, et al. Identification of lysine-lactylated substrates in gastric cancer cells[J]. iScience, 2022, 25(7): 104630.

[17] Li Y, Zhang H, Wang L, et al. Histone H3K18 lactylation drives PD-L1 expression and immune escape in gastric cancer [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(4): 287.

[18] Yang H, Zou X, Yang S, et al. Identification of lactylation related model to predict prognostic, tumor infiltrating immunocytes and response of immunotherapy in gastric cancer [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1149989.

[19] Wang J, Liu Z, Xu Y, et al. Enterobacterial LPS-inducible LINC00152 is regulated by histone lactylation and promotes cancer cell invasion and migration [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 913815.

[20] Wang Y, Zhang L, Liu H, et al. Salmonella typhimurium-induced histone H4K8 lactylation promotes colorectal cancer progression via LINC00152-mediated NF-κB suppression[J]. Cell Biosci, 2023, 13(1): 189.

[21] Zhou JM, Xu WQ, Wu YB, et al. GPR37 promotes colorectal cancer liver metastases by enhancing the glycolysis and histone lactylation via Hippo pathway[J]. Oncogene, 2023, 42(45): 3319-3330.

[22] Xiong J, He J, Zhu J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m6A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. Mol Cell, 2022, 82(9): 1660-1677.

[23] Li XM, Yang Y, Jiang FQ, et al. Histone lactylation inhibits RARγ expression in macrophages to promote colorectal tumorigenesis through activation of TRAF6-IL-6-STAT3 signaling[J]. Cell Rep, 2024, 43(2): 113688.

[24] Xu HY, Li LQ, Wang SS, et al. Royal jelly acid suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenicity by inhibiting H3 histone lactylation at H3K18la and H3K14la sites [J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154940.

[25] Pan LH, Feng F, Wu JQ, et al. Demethylzeylasteral targets lactate by inhibiting histone lactylation to suppress the tumorigenicity of liver cancer stem cells[J]. Pharmacol Res, 2022, 181: 106270.

[26] Yang L, Niu K, Wang J, et al. Nucleolin lactylation contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma pathogenesis via RNA splicing regulation of MADD[J]. J Hepatol, 2024, 81(4): 651-666.

[27] 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.

[28] Fang X, Zhao P, Gao S, et al. Lactate induces tumor-associated macrophage polarization independent of mitochondrial pyruvate carrier-mediated metabolism[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 237: 123810.

[29] Chen M, Cen KL, Song YJ, et al. NUSAP1-LDHA-glycolysis-lactate feedforward loop promotes Warburg effect and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2023, 567: 216285.

[30] Li M, Zhang Y, Liu H, et al. Serum lactate correlates with tumor histone lactylation and predicts survival in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. J Clin Pathol, 2023, 76(12): 821-828.

[31] Bueno V, Binet I, Steger U, et al. The specific monocarboxylate transporter (MCT1) inhibitor, AR-C117977, prolongs allograft survival in mice [J]. Transplantation, 2007, 84(9): 1204-1207.

[32] Wu XF. In-depth discovery of protein lysine lactylation and potential target modified protein analysis in hepatocellular carcinoma[J]. Proteomics, 2023, 23(9): 2200432.

[33] Peng T, Sun F, Yang JC, et al. Novel lactylation-related signature to predict prognosis for pancreatic adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(19): 2575-2602.

[34] Zhang Y, Liu X, Chen J, et al. Curcumin inhibits HIF1A histone lactylation and PD-L1 expression in gastric cancer[J]. Phytomedicine, 2024, 118: 154932.

[35] Li H, Wang Y, Zhang L, et al. Resveratrol suppresses HIF1A lactylation-mediated PD-L1 upregulation in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15210.

[36] Wang L, Zhao J, Sun M, et al. Quercetin abrogates HIF1A histone lactylation-driven PD-L1 expression in colorectal cancer[J]. Food Chem Toxicol, 2024, 189: 113987.

[37] Liao JY, Chen ZY, Chang RZ, et al. CENPA functions as a transcriptional regulator to promote hepatocellular carcinoma progression via cooperating with YY1[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(16): 5218-5231.

（本文编辑：何祯）