

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.01.027

组蛋白乳酸化在结直肠癌“代谢-表观遗传-免疫”互作网络中的研究进展

黄晓荣¹, 孙东炜²

(1. 苏北人民医院 分子诊断中心, 江苏扬州 225001; 2. 苏北人民医院 胃肠外科, 江苏扬州 225001)

【摘要】组蛋白乳酸化(Histone lactylation, Kla)作为近年来发现的关键表观遗传修饰, 逐渐被视为连接结直肠癌(colorectal cancer, CRC)代谢重编程、基因表达调控与免疫微环境塑造的重要枢纽。CRC中显著增强的糖酵解使乳酸在肿瘤细胞及其微环境中大量积累, 而乳酸不仅作为代谢终产物存在, 更可驱动形成, 进而重塑染色质开放状态并激活与增殖、侵袭、干性维持及免疫逃逸相关的基因表达程序。与此同时, Kla对免疫系统具有多层次影响, 可促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)向M2型极化、增强调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)稳态、诱导CD8⁺T细胞耗竭并削弱抗原呈递能力, 从而形成持续的免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)。近年来的研究进一步揭示Kla在乳酸代谢、表观遗传调控和免疫反应之间构建了稳定的互作闭环, 使其不仅具有重要生物学意义, 也展现出作为风险分层指标、代谢与表观遗传靶点及免疫治疗反应预测因子的潜在临床价值。尽管当前在酶系统识别、检测标准化及临床验证方面仍存在不足, Kla仍为深入理解CRC的复杂调控网络提供了新的视角, 并为未来代谢—表观遗传—免疫联合干预策略的发展奠定了基础。

【关键词】组蛋白乳酸化; 乳酸代谢; 表观遗传调控; 代谢重编程; 结直肠癌

【中图分类号】R735.3

【文献标志码】A

文章编号: 1674-1242(2026)01-0139-06

Research progress on histone lactylation in the “Metabolism-Epigenetics-Immunity” crosstalk network of colorectal cancer

HUANG Xiaorong¹, SUN Dongwei²

(1. Molecular Diagnostic Center, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China)

【Abstract】Histone lactylation (Kla) has recently been recognized as an important epigenetic modification in colorectal cancer (CRC). It is increasingly regarded as a key point of interaction among metabolic reprogramming, gene regulation, and immune microenvironment remodeling. In CRC, enhanced glycolysis leads to marked lactate accumulation in tumor cells and the surrounding microenvironment. Lactate is therefore more than an end product of metabolism. It can drive Kla formation, alter chromatin accessibility, and activate transcriptional programs related to proliferation, invasion, stemness, and immune escape. Kla also affects the immune system at several levels. It can promote M2 polarization of tumor-associated macrophages (TAM), support the homeostasis of regulatory T cells (Treg), induce CD8⁺T-cell exhaustion, and weaken antigen presentation, thereby forming a persistent immunosuppressive tumor microenvironment (TME). Recent studies further show that Kla forms a relatively stable interactive loop among lactate metabolism, epigenetic regulation, and immune response. This gives Kla both biological importance and potential clinical value in CRC, including possible use in risk stratification, metabolic and epigenetic targeting, and prediction of immunotherapy response. Some issues remain unresolved, especially the identification of the relevant enzymatic system, the standardization of detection methods, and validation in clinical settings. Even so, Kla provides a new perspective for understanding the complex regulatory network of CRC and offers a basis for future combined strategies targeting metabolism, epigenetics, and immunity.

【Key words】Histone lactylation; Lactate metabolism; Epigenetic regulation; Metabolic reprogramming; Colorectal cancer

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球高发的消化道恶性肿瘤, 其发生与进展受代谢重编程、表观遗传调控及肿瘤免疫微环境(tumor immune

microenvironment, TIME)等多因素共同驱动^[1]。近年来, 乳酸代谢在CRC中的重要性逐渐凸显: 肿瘤细胞通过增强糖酵解大量产生乳酸, 既促进自身适

收稿日期: 2025-12-25。

作者简介: 黄晓荣, 硕士, 医师, 研究方向: 胃肠道肿瘤。E-mail: youyouai766@163.com。

通讯作者: 孙东炜, 硕士, 医师, 研究方向: 胃肠道肿瘤。E-mail: suwei909@163.com。

应缺氧环境,又深刻影响周围免疫细胞和间质细胞的功能状态^[2]。

随着2019年组蛋白乳酸化(histone lactylation, Kla)的发现,乳酸从“代谢副产物”转变为连接代谢与表观遗传的新型信号分子^[3]。Kla能直接修饰赖氨酸残基,调控染色质开放与基因转录,构建了“代谢产物—表观遗传程序—细胞功能”之间的关键桥梁,已有证据显示,Kla参与调控CRC细胞的增殖、转移、干细胞性维持等过程,并在肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)极化、T细胞耗竭及抗原递呈功能受抑等免疫事件中发挥重要作用^[4]。CRC的高乳酸微环境和多细胞互作背景,使Kla不仅是肿瘤细胞的表观遗传事件,更是影响TIME组成与免疫抑制表型的枢纽分子^[5]。鉴于代谢、表观遗传与免疫三者之间高度交织,Kla为理解CRC复杂生物学提供了新的理论切口,也成为潜在的诊断标志物与治疗靶点。

本综述旨在围绕组蛋白乳酸化的机制、在CRC“代谢—表观遗传—免疫”互作网络中的功能及最新研究进展进行系统总结,并探讨其临床转化潜力,为后续研究与精准治疗提供参考。

1 组蛋白乳酸化的发现、机制与检测技术

1.1 组蛋白乳酸化的提出与基本概念

蛋白乳酸化是近年来表观遗传学领域的重要发现,2019年,芝加哥大学赵英明教授团队等^[6]首次报道了这一新型蛋白质翻译后修饰,该过程以乳酸为酰基供体,经酶促反应共价连接至蛋白质特定氨基酸残基,主要发生于赖氨酸残基,形成Kla,与乙酰化、甲基化等经典组蛋白修饰相比,Kla具有更明显的代谢依赖性,其水平直接受到细胞内糖酵解活性及乳酸累积程度的影响,尤其适用于研究结直肠癌等高度依赖糖酵解的肿瘤类型。

1.2 组蛋白乳酸化的检测技术与研究方法

液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS),高敏感度、可定量,用于鉴定Kla的修饰位点和丰度,是目前研究的金标准^[7]。染色质免疫沉淀技术(chromatin immunoprecipitation sSequencing, ChIP-seq),利用抗-Kla特异性抗体解析Kla在基因组中的分布与其调控的转录靶基因,但抗体特异性仍是限制因素。单

细胞和空间组学方法,如scCUT&Tag、空间蛋白组学,可解析Kla在异质性TIME中的动态变化,为研究CRC复杂细胞互作提供新的手段;免疫印迹、免疫荧光等传统方法,可用于检测总Kla水平或细胞内定位,常用于功能验证^[8]。上述相关方法学的迅速发展,为分析Kla在肿瘤中的功能奠定了基础。

2 乳酸介导的代谢重编程

乳酸代谢异常是CRC代谢特征的重要表现之一,是驱动肿瘤细胞基因表达改变、表型塑造及肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)重构的重要因素^[9]。肿瘤细胞通过增强糖酵解显著提高乳酸生成,实现对缺氧、营养匮乏和免疫压力的适应,还通过Kla等表观遗传方式深度影响肿瘤的生物学行为^[10]。

2.1 CRC中的乳酸代谢异常与代谢协同体形成

CRC细胞普遍存在糖代谢重编程,即使氧供应相对充足,仍倾向于通过糖酵解获取能量,并伴随乳酸生成增加、外排增强及再利用活跃等变化,表现出典型的Warburg效应^[11]。持续增强的乳酸代谢使肿瘤组织内乳酸积聚成为常见特征。与此同时,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、髓系细胞及髓系细胞和内皮细胞(endothelial cells, ECs)等TME成分也可参与乳酸的产生、转运与利用,使乳酸代谢不再局限于肿瘤细胞本身,而是呈现出多细胞共同参与的协同状态。这样的代谢耦联一方面有助于维持肿瘤组织的能量供应与代谢适应,另一方面也为Kla形成提供了持续的底物基础,使乳酸相关代谢变化更容易进一步传递至表观遗传调控层面。

2.2 乳酸作为代谢信号分子推动表观遗传重塑

近年来,乳酸的作用已不再局限于代谢终产物的认识范畴,其作为信号分子的调控意义受到越来越多关注。在CRC中,乳酸积聚不仅反映糖酵解活跃,还可直接参与Kla相关调控过程。高乳酸状态下,Kla水平往往明显升高,并伴随染色质状态改变及相关转录程序重塑^[12]。有研究表明,乳酸水平与Kla丰度呈正相关,这种联系在缺氧、高糖酵解或乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)高表达的肿瘤细胞中更为突出^[13]。Kla升高后,可进一步影响多类与肿瘤适应性相关基因的表达,包括细胞应激反应、炎症调控、血管生成及免疫逃逸等通路,由此增强

肿瘤细胞在不利微环境中的存活与进展能力。

3 Kla 调控 CRC 表观遗传程序

Kla 作为代谢信号向染色质传递的重要媒介,能够直接影响染色质状态与基因表达程序,从而参与 CRC 表型塑造。Kla 与多种经典表观遗传修饰共同构成跨层级调控网络,其在基因组分布、转录调控及关键信号通路激活等方面的功能逐渐受到关注^[14]。

Kla 的核心生物学作用主要体现为促进基因转录,其过程与染色质开放状态的形成及转录调控网络的激活密切相关^[15]。Kla 发生后,赖氨酸残基侧链的正电荷被部分中和,组蛋白与 DNA 磷酸骨架之间的静电作用减弱,核小体结构趋于松弛,染色质可及性随之增加,有利于转录因子及 RNA 聚合酶 II 募集至靶基因区域。除直接影响染色质构象外, Kla 还可能与乙酰化等修饰产生竞争或协同效应,共同塑造有利于转录激活的表观遗传状态。值得注意的是, Kla 与缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、髓细胞增生原癌基因 (myelocytomatosis oncogene, c-Myc) 等代谢敏感转录因子之间存在密切联系,这类转录因子可增强糖酵解活性并促进乳酸积聚,而升高的乳酸水平又可进一步推动 Kla 形成,进而构成代谢与表观遗传相互强化的调控环路,使相关基因的转录激活更易维持^[16]。

在 CRC 中, Kla 并非随机分布,而呈现一定的基因组定位倾向。尽管针对 CRC 的 Kla 全基因组定位研究仍较为有限,在肝细胞癌和胃癌模型中,乳酸诱导的 Kla 已被证实可增强 c-Myc 靶基因网络的转录活性,并通过促进细胞周期蛋白及糖酵解相关基因表达,加速肿瘤进展。鉴于 CRC 在代谢表型和信号通路上与上述消化道肿瘤具有高度相似性,这些发现为推测 Kla 在 CRC 中参与癌基因启动子激活提供了重要参考。

4 Kla 在 CRC 免疫微环境中的作用

TIME 是 CRC 进展的重要生态系统,其特征包括乳酸积累、免疫抑制细胞富集及效应免疫反应受阻^[17]。近年来的研究显示^[18], Kla 不仅发生在肿瘤细胞内部,也广泛存在于 TIME 中的免疫细胞和间质细胞,成为乳酸信号介导免疫调控的重要表观遗传机制。Kla 可重塑免疫细胞的功能状态,促进免疫抑制表型形成,从而维持肿瘤免疫逃逸。在 CRC 的

TIME 中,乳酸不仅是局部代谢产物,更是肿瘤细胞与免疫细胞之间的重要“通讯分子”。肿瘤细胞通过高表达单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporters, MCTs),尤其是单羧酸转运蛋白 4 (monocarboxylate transporter 4, MCT4),将大量乳酸主动外排至细胞外空间;随后,乳酸可通过单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter, MCT1) 或单羧酸转运蛋白 2 (monocarboxylate transporter 2, MCT2) 被周围免疫细胞和间质细胞摄取,进入细胞内代谢与表观遗传调控通路。

4.1 Kla 驱动的先天免疫调控

在 CRC 构建的高乳酸环境中,巨噬细胞表现出高度的代谢敏感性。通过 MCT1 高效摄取肿瘤源性乳酸后,胞内乳酸水平的急剧上升为乙酰辅酶 A (lactyl-coenzyme A, Lactyl-CoA) 的生成提供了充足底物,进而触发广泛的 Kla。这一过程与细胞内代谢状态高度偶联,并且竞争性的影响组蛋白乙酰转移酶 p300/CBP 家族 (histone acetyltransferase p300/CBP family, p300/CBP) 等乙酰转移酶的底物特异性,促使其向“乙酰转移酶”功能转变。

研究表明, Kla 可直接富集于 M2 型极化相关基因,如精氨酸酶 1 (Arginase 1, Arg1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、甘露糖受体 C 型 1 (mannose receptor C-type 1, Mrc1) 的启动子区域,通过增强染色质可及性直接激活并转录。有研究证实,这种由 Kla 介导的转录重构是乳酸诱导免疫抑制的关键分子开关^[19]。此外, Kla 的增加进一步增强了 M2 型巨噬细胞分泌的白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等抑制性细胞因子的能力^[20]与髓系来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 中协同增强的免疫抑制功能和炎症趋化能力共同作用^[21],最终在 CRC 微环境中构建起稳固免疫逃逸屏障。

4.2 对适应性免疫反应的抑制

乳酸及其诱导的 Kla 对适应性免疫系统的影响十分显著,尤其在抗肿瘤核心效应细胞-CD8⁺T 细胞中表现突出。在高乳酸条件下,T 细胞代谢受抑,其线粒体功能受损,糖酵解发生竞争性抑制,进一步导致 Kla 上调并诱导耗竭相关基因表达增加,形成稳定的

耗竭表型^[22]。此外, Klf4 可能参与抑制干扰素- γ (interferon- γ , *IFN- γ*)、颗粒酶 B (Granzyme B, *GzmB*) 等细胞毒性基因的表达, 从而削弱 T 细胞的杀伤能力。与此同时, 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 对乳酸更具代谢适应性, 其在乳酸环境中活动更为活跃, 并表现出更高的 Klf4 水平; Klf4 可增强 Treg 免疫抑制相关基因和代谢途径表达, 使其在 TME 中占据优势, 从而进一步削弱抗肿瘤免疫效应^[23]。综上, Klf4 在适应性免疫系统中强化了 T 细胞功能抑制与免疫耐受信号, 使 CRC 的免疫逃逸状态更加稳定。除免疫细胞外, CAFs 是 CRC 间质中乳酸代谢与微环境塑造的重要参与者。CAFs 本身具有较强的糖酵解能力, 可通过 MCT4 持续释放乳酸, 同时也可通过 MCT1 摄取外源乳酸并发生代谢重编程。已有研究提示, 在高乳酸微环境中, CAFs 内组蛋白乳酸化水平显著升高, 并与细胞外基质重塑、促血管生成因子分泌及免疫抑制因子表达增强密切相关。

5 代谢-表观遗传-免疫互作网络: 结直肠癌中的整合模型

CRC 是典型的代谢高度重编程肿瘤, 其特征性的糖酵解增强与乳酸积累不仅改变细胞自身代谢结构, 还深刻影响染色质状态和免疫系统行为^[25]。随着 Klf4 的发现, “代谢—表观遗传—免疫”三者被联系起来, Klf4 成为连接三者的关键分子枢纽, 使肿瘤能够将代谢信号转化为稳定的转录程序和免疫逃逸策略^[26]。

5.1 代谢推动表观遗传

CRC 的代谢重编程使乳酸在肿瘤细胞及微环境中高度积累, 而乳酸直接参与 Klf4 形成, 是代谢状态影响基因表达的重要途径, 乳酸水平的升高不仅增加 Klf4 的丰度, 还推动转录激活型染色质结构的形成, 如增强启动子区域的可及性和促进 H3K27ac 等修饰的协同富集, 从而激活与增殖、侵袭、血管生成及免疫抑制相关的基因^[27]。这一由代谢压力驱动的表现遗传重塑, 使 CRC 具备快速适应缺氧环境、营养不足和免疫监视的能力, 形成代谢向表现遗传“单向增强”的调控链条^[28]。

5.2 表现遗传塑造免疫

Klf4 不仅调控肿瘤细胞自身基因表达, 还直接影响 TIME 内免疫细胞的功能程序。如 Klf4 可提升 M2 巨噬细胞的特征性基因表达, 增强其免疫抑制与组

织修复功能; 在 CD8⁺T 细胞中, Klf4 促进耗竭相关转录程序, 使其在高乳酸环境下保持低效杀伤状态; 在 Treg 中, Klf4 则增强叉头盒蛋白 P3 (forkhead box P3, *Foxp3*) 等免疫抑制核心基因的表达, 从而稳定其功能^[29]。通过调控这些免疫细胞的转录网络, Klf4 将乳酸代谢带来的环境压力转化为结构化、可持续的免疫抑制图谱, 使 TIME 始终呈现免疫排斥或免疫耗竭状态^[30]。

5.3 结直肠癌整合互作网络模型: 代谢、染色质与免疫的闭环机制

综合当前研究证据, 可构建 CRC 的代谢—表观遗传—免疫互作闭环模型 (图 1):

(1) 代谢失衡驱动底物积聚: CRC 细胞经高效糖酵解形成大量乳酸, 导致微环境乳酸化和 Lactyl-CoA 库的充盈。

(2) 表观转译实现信号固定: 作为核心转译器, Klf4 通过中和组蛋白电荷和重塑染色质可及性, 将即时的乳酸波动转换为稳定的转录信号, 开启 *MYC*、*Arg1* 等促癌基因程序。

(3) 建立免疫逃逸屏障: Klf4 介导的表观修饰赋予 MDSCs、Treg 极强的免疫抑制属性, 构建高效的免疫隔离带。

(4) 反馈环路的稳态维持: 免疫抑制细胞通过分泌细胞因子反馈性地强化肿瘤细胞的代谢重编程, 最终形成“高乳酸—高乳酸化—高免疫抑制”的肿瘤稳态生态系统。

在这一模型中, Klf4 是代谢和免疫系统之间的关键“转换器”(converter), 其表现遗传功能使代谢信号得以长期固定化和程序化, 从而赋予 CRC 高度稳定的免疫逃逸和侵袭能力。

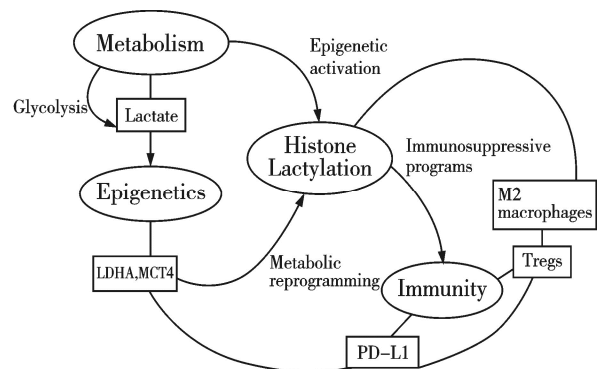


图 1 CRC 的代谢-表观遗传-免疫互作闭环模型

6 K1a 的临床意义与转化前景

随着 K1a 在 CRC 代谢重编程、表观遗传调控及免疫微环境塑造中的关键作用逐渐被揭示, 其临床应用前景受到广泛关注。K1a 在多层级生物网络中处于“代谢—表观遗传—免疫”整合交汇点, 使其具有成为诊断标志物、治疗靶点及免疫治疗敏感性预测因子的潜力。

6.1 K1a 作为 CRC 诊断、分型与预后评估的潜在指标

目前的研究表明, 肿瘤组织中 K1a 水平与 CRC 的多项临床病理特征高度相关。高乳酸环境常伴随更高的 K1a 表达, 而此类样本往往呈现更强的侵袭性、更高的增殖指数及更显著的免疫抑制特征^[31]。一些小规模队列研究提示^[32], K1a 水平可能与肿瘤分期、淋巴结转移率、微环境免疫构成以及患者生存结局具有相关性, 因此有望成为反映肿瘤代谢压力及免疫状态的整合型指标。此外, 乳酸代谢基因特征(如 LDHA、MCT4 上调)与 K1a 高表达的组织表现具有较好的一致性, 为临床构建“代谢—表观遗传风险评估”提供了理论基础。

6.2 靶向乳酸-K1a 轴的治疗策略: 代谢与表观遗传联合干预的潜力

基于 K1a 对肿瘤生物学的关键驱动作用, 靶向乳酸-K1a 轴正在成为 CRC 新兴的治疗策略方向之一。当前可能的干预模式主要包括三类: 第一, 通过抑制乳酸生成或转运, 如应用 LDHA 抑制剂、MCT1/MCT4 阻断剂或糖酵解抑制类药物, 以减少乳酸供应并间接降低 K1a 水平, 从而削弱代谢驱动的表观遗传激活; 第二, 通过直接调控潜在的 K1a 修饰酶类, 如抑制可能参与乳酰基转移的 p300/CBP, 或调控组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDAC) /Sirtuins 家族去乙酰化酶, 以影响 K1a 的形成与去除; 第三, 通过“代谢—表观遗传—免疫”联合策略改善治疗效果, 如代谢抑制联合程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抗体, 在降低乳酸与 K1a 驱动的免疫抑制基础上增强免疫治疗反应。这些策略虽仍处于概念验证阶段, 但均为未来 CRC 个体化治疗提供了重要思路。

需要指出的是, 靶向乳酸-K1a 轴的治疗策略在临床转化过程中仍面临多重挑战。全身性抑制乳酸生成或转运(如广泛阻断 LDHA 或 MCTs)可能对骨骼肌、心肌及中枢神经系统等高代谢器官造成潜在毒性, 从而限制其治疗窗口。当前用于调控表观遗传状态的药物(如 HDAC 抑制剂或 p300/CBP 调控剂)普遍缺乏对组蛋白乳酰化的高度特异性, 其作用往往同时影响乙酰化、甲基化等多种修饰形式, 可能引发广泛的转录重塑和不可预测的副作用。肿瘤微环境中不同细胞类型对乳酸-K1a 轴的依赖程度存在显著异质性, 简单的代谢或表观遗传抑制策略可能在部分细胞群中获益, 而在另一些细胞中诱发适应性耐受。未来更具选择性的干预手段, 如基于肿瘤代谢特征的分层治疗、局部递送系统或联合免疫治疗的策略, 或将成为降低系统毒性并提升疗效的关键方向。

6.3 K1a 在免疫治疗中的意义: 反应预测及耐药机制的新视角

随着免疫检查点抑制剂在 CRC 中的应用不断扩大, 如何识别免疫治疗受益者成为临床迫切需求。K1a 在调控免疫抑制微环境中的作用, 使其有望成为预测免疫治疗敏感性的重要标志物。高 K1a 水平常伴随 M2 型巨噬细胞富集、Treg 占比提升以及 CD8⁺ T 细胞耗竭, 这些特征均与免疫排斥型 TME 和免疫治疗反应较差相关^[33]。同时, K1a 可增强肿瘤细胞 PD-L1 表达并削弱抗原呈递能力, 为免疫治疗耐药提供了新的解释框架。值得注意的是, 在 MSI-H 或突变负荷较高的 CRC 中, K1a 可能进一步影响免疫应答强度, 提示其在免疫治疗分层管理中具有潜在价值^[34]。

7 当前研究局限性与未来展望

尽管 K1a 作为连接代谢重编程、表观遗传调控与免疫微环境重塑的关键机制在 CRC 研究中展现出重要价值, 但现有证据仍处于早期阶段, 整体研究体系尚未成熟。首先, K1a 的酶促调控机制仍不明确, 目前对乳酰基供体形成、特异性“writer-eraser”酶系及潜在“reader”蛋白的认知十分有限, 导致对其精准调控策略难以开展。其次, 检测技术仍存在局限, 尤其是抗-K1a 抗体特异性不足、质谱检测成本

高、空间组学与单细胞技术应用受限,使得不同研究间的可比性较弱,阻碍了 K1a 在临床样本中的大规模验证。此外,目前临床队列研究规模普遍较小,缺乏多中心、系统化的数据支持,其作为诊断、分型或预后指标的临床意义仍需进一步验证。在治疗转化方面,尽管靶向乳酸-K1a 轴具有理论潜力,但尚无特异性药物进入临床阶段,代谢抑制剂或表观遗传调控剂的安全性、选择性及联合治疗策略仍需全面评估。未来研究应重点聚焦于解析 K1a 的完整酶系统与结构基础、建立标准化检测体系、扩大临床样本验证,以及探索靶向代谢-表观遗传-免疫互作的联合治疗策略,以推动 K1a 从基础研究走向真正的临床转化。

参考文献

- [1] 刘利,李程,谢振山,等.复方苦参注射液联合 XELOX 化疗方案在结直肠癌治疗中的运用价值探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52 (11): 124-126.
- [2] 史惠文,陶雪梅,朱延朋.鼠李糖乳杆菌代谢物吡啶-3-乳酸拮抗 SP3/TNF- α 通路促进结直肠癌细胞凋亡的机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32 (4): 529-537.
- [3] 李逸涵,王子文,陈锐,等. IGF2BP3 通过 m6A-EP300 轴介导乳酸化修饰驱动三阴性乳腺癌代谢与表观遗传交互作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45 (7): 905-912.
- [4] 刘娟,干文娟. 乳酸化修饰在结直肠癌中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2025, 41 (10): 1352-1356.
- [5] 张梦迪. KAT8 催化的乳酸化促进 eEF1A2 介导的蛋白质合成并促进结直肠癌的发生发展[D]. 北京协和医学院, 2024.
- [6] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580.
- [7] 史钦鋈,瞿敏敏,李治,等.液相色谱-串联质谱法检测甲基化和乙酰化修饰的组蛋白 H3 及其在表观遗传药物评估中的应用[J]. 分析化学, 2024, 52 (06): 818-836.
- [8] 任婧怡. 超灵敏检测组蛋白乙酰化修饰酶 p300 和多聚(ADP-核糖)聚合酶-1 的荧光方法研究[D]. 山东师范大学, 2023.
- [9] 欧文杰. 结肠腺癌中乳酸代谢相关基因的预后模型构建及其相关机制探索[D]. 长春中医药大学, 2024.
- [10] 王星辰. 基于乳酸穿梭的肿瘤相关成纤维细胞对结直肠癌侵袭、迁移和血管形成的作用研究[D]. 山东大学, 2023.
- [11] 沈尧. PRMT5 调控结直肠癌细胞代谢重编程的功能和机制研究[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2021.
- [12] 宋倩倩. 转录因子 RmaH 和 LssR 调控乳酸乳球菌响应酸和抗生素胁迫研究[D]. 天津大学, 2022.
- [13] 雷鹏飞,王昌荣,刘芳,等. 乳酸/乳酸化修饰对肿瘤相关巨噬细胞的调控作用及其在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志. 2026. 39 (02): 229-236.
- [14] 黄莺. IL-6 通过调控糖酵解与组蛋白乳酸化修饰驱动结直肠癌细胞恶性表型的作用机制研究[D]. 安徽医科大学, 2025.
- [15] 过庆国. 一种新的组蛋白乳酸化相关基因预后标记鉴定 HMGN4 在胶质瘤进展中的作用[D]. 安徽医科大学, 2025.
- [16] 范浩钦. 组蛋白乳酸化调控巨噬细胞 HIF-1 α /MMP9 促进 BPD-PH 的机制研究[D]. 南华大学, 2023.
- [17] 苏兵兵. LMNA-K78 乳酸化增强 MCT2+巨噬细胞摄取外源性乳酸诱导细胞衰老重塑肝癌免疫微环境机制研究[D]. 扬州大学, 2025.
- [18] 李志强,高静,姚远,等. 结直肠癌组织中 TIM3、SIAH1 的表达特征及其与预后的关系[J]. 河北医科大学学报, 2026, 47 (02): 163-170.
- [19] 徐甲,厉梦琪,袁小琴. 肿瘤相关成纤维细胞分泌 THBS2 通过 PI3K/AKT 通路驱动巨噬细胞 M2 极化促进结直肠癌进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2026, 46 (01): 1-13.
- [20] 王婷,胡丹,陈兰玉,等. KIF21A 调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化促进结直肠癌增殖转移的机制研究[J]. 中国当代医药, 2025, 32 (25): 4-8, 13.
- [21] KADOMOTO S, IZUMI K, MIZOKAMI A. Macrophage Polarity and Disease Control[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):144.
- [22] 葛滨,陈志红. 乳酸调控肿瘤微环境 PD-1/PD-L1 信号轴的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (15): 2944-2948.
- [23] 苏进. 乳酸/GPR81 信号趋化 Treg 细胞促进胃癌免疫逃逸的机制研究[D]. 南方医科大学, 2024.
- [24] 余富龙. CYFIP1-PKM2/HIF1- α 通过代谢重编程调节结直肠癌的增殖与凋亡[D]. 安徽医科大学, 2025.
- [25] 李逸涵,王子文,陈锐,等. IGF2BP3 通过 m6A-EP300 轴介导乳酸化修饰驱动三阴性乳腺癌代谢与表观遗传交互作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45 (7): 905-912.
- [26] LIAO K M, CHAO T B, TIAN Y F, *et al.* Overexpression of the PSAT1 Gene in Nasopharyngeal Carcinoma Is an Indicator of Poor Prognosis[J]. *J Cancer*, 2016, 7(9):1088-1094.
- [27] HANAHAN D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1):31-46.
- [28] CHANETON B, HILLMANN P, ZHENG L, *et al.* Serine is a natural ligand and allosteric activator of pyruvate kinase M2[J]. *Nature*, 2018, 491(7424):458-462.
- [29] FURUYA S, WATANABE M. Novel neuroglial and glioglial relationships mediated by L-serine metabolism[J]. *Arch Histol Cytol*, 2018, 66(2):109-121.
- [30] FEDELE M, SGARRA R, BATTISTA S, *et al.* The Epithelial-Mesenchymal Transition at the Crossroads between Metabolism and Tumor Progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2):800.
- [31] TONG H, JIANG Z D, SONG L L, *et al.* Dual impacts of serine/glycine-free diet in enhancing antitumor immunity and promoting evasion via PD-L1 lactylation[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(12):2493-2510.e9.
- [32] SUN T, LIU B, LI Y Y, *et al.* Oxamate enhances the efficacy of CAR-T therapy against glioblastoma via suppressing ectonucleotidases and CCR8 lactylation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):253.
- [33] DANESHMANDI S, WEGIEL B, SETH P. Blockade of lactate dehydrogenase-A (LDH-A) improves efficacy of anti-programmed cell death-1 (PD-1) therapy in melanoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4):450.