

组蛋白乳酸化修饰的作用机制及其在肿瘤中的研究进展

唐允贞, 姜 政*

重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆

收稿日期: 2025年10月6日; 录用日期: 2025年10月31日; 发布日期: 2025年11月11日

摘 要

乳酸作为肿瘤微环境中的重要代谢产物, 在肿瘤发生发展和治疗中扮演着关键角色。组蛋白乳酸化修饰是近年来发现的一种新的蛋白质翻译后修饰, 为代谢状态与表观遗传调控之间建立了直接联系。与此同时, 越来越多的非组蛋白乳酸化靶点也被鉴定。现有研究表明, 乳酸化修饰的酶学调控网络包括乳酸化酶(writers)、去乳酸化酶(erasers)及识别蛋白(readers), 但其具体作用机制仍需进一步阐明。在肿瘤中, 乳酸化修饰参与免疫微环境调控、代谢重编程及血管生成等关键过程, 与肿瘤细胞增殖、转移和耐药性密切相关。本文综述了组蛋白乳酸化修饰的作用机制及其在恶性肿瘤中的作用、以及肿瘤治疗中的潜力。

关键词

组蛋白乳酸化修饰, 蛋白质翻译后修饰, 肿瘤治疗, 综述

The Mechanisms and Research Advances of Histone Lactylation in Cancer

Yunzhen Tang, Zheng Jiang*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: October 6, 2025; accepted: October 31, 2025; published: November 11, 2025

Abstract

As an important metabolite in the tumor microenvironment, lactic acid plays a key role in the development and treatment of tumors. Histone lactylation is a new protein post-translational modification discovered in recent years. It establishes a direct connection between cellular metabolic status and epigenetic regulation. In addition to histones, an increasing number of non-histone proteins

*通讯作者。

文章引用: 唐允贞, 姜政. 组蛋白乳酸化修饰的作用机制及其在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 911-918. DOI: 10.12677/acm.2025.15113175

have been identified to undergo lactylation. Current studies indicate that the enzymatic regulatory network of lactylation consists of lactyltransferases (writers), delactylases (erasers), and recognition proteins (readers), yet their specific molecular mechanisms remain incompletely understood. In cancer, lactylation is involved in the regulation of the immune microenvironment, metabolic reprogramming, and angiogenesis, thereby promoting tumor cell proliferation, metastasis, and therapeutic resistance. This review summarizes the research progress of the mechanism of histone lactylation, the role of histone lactylation in malignant tumors, and the potential of tumor therapy.

Keywords

Histone Lactylation, Protein Post-Translational Modification, Tumor Treatment, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年的研究发现, 乳酸不仅是一种代谢产物, 还可作为一种信号分子参与多种生物学过程, 其中包括肿瘤、炎症反应、血管生成、免疫调节等过程[1] [2]。张迪等人在 *Nature* 杂志中首次报道了组蛋白赖氨酸乳酸化修饰(histone lysine lactylation, K1a)的存在, 揭示了乳酸可以通过蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM)调控基因转录的新机制, 该研究为乳酸在肿瘤中的作用机制提供了新的视角[3]。目前已有针对组蛋白乳酸化修饰的治疗策略的研究, 包括针对乳酸转运蛋白(MCTs)和乳酸脱氢酶(LDH)的靶向治疗[4]-[11]。本文综述了乳酸化修饰作用机制的研究进展及组蛋白乳酸化修饰在恶性肿瘤中的作用、以及肿瘤治疗中的潜力。

2. 乳酸与组蛋白乳酸化修饰

C.H.Waddington 首次定义表观遗传学是研究基因型在生物体生长过程中形成表型的机理即核苷酸序列不发生改变, 而基因转录翻译的过程发生可遗传性变化。常见的表观遗传修饰为组蛋白翻译后修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA 调控、染色质重塑。研究发现, 异常的表观遗传学改变可以作为肿瘤诊断、预后判断或预测药物生物性的生物标志[12]。作为 PTM 的一种途径, 乳酸介导的 K1a 是一种促进基因转录的新型表观遗传修饰。

血液和健康组织中的乳酸的生理浓度范围为 1.5~3.0 mM, 但在肿瘤中, 乳酸的浓度可以达到 10.0~40.0 mM [13]。EGFR、ALK 或 KRAS 等基因突变与肿瘤细胞代谢重编程密切相关, 这几种基因突变与高乳酸水平有关。肿瘤细胞能量代谢的一个重要特征被称为“Warburg 效应”, 即使在氧气充足的情况下, 肿瘤细胞仍然倾向于通过无氧呼吸快速产生能量, 导致“有氧糖酵解”的状态。乳酸是 Warburg 效应的重要产物, 过量的乳酸会引起细胞外酸中毒, 还可以在缺乏葡萄糖的环境中促进肿瘤细胞存活, 这是癌症的一大特征[14]。

新的研究表明乳酸是形成肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)必须的代谢物之一, TME 中乳酸的细胞外水平可比正常生理条件下高 20 倍[15]。它可以调节免疫细胞的代谢, 抑制免疫细胞的活化和增殖。作为一种信号分子, 它在调节肿瘤细胞的免疫反应, 影响免疫监视和逃避相关行为中起着至关重要的作用。组蛋白赖氨酸乳酸化被鉴定为一种新的 PTM, 为研究乳酸的作用机制提供了新的视角, 并为

肿瘤靶点提供了一种有前景和潜在的治疗方法。

3. 组蛋白乳酸化修饰的作用机制

张迪等人在 2019 年发现细胞内存在“乳酸时钟”，在细胞内乳酸达到一定浓度时可以影响基因表达促进细胞平衡[3]。细胞内及细胞外乳酸均可促进组蛋白赖氨酸乳酸化。组蛋白 K1a 可进一步调控基因表达。细菌感染时，M1 型的巨噬细胞迅速转向糖酵解产生大量促炎细胞因子并产生 Warburg 效应，随着细胞内乳酸的增加，促进了组蛋白乳酸化修饰启动了稳态基因表达机制，在后期诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型转换，帮助机体修复在感染期间引起的损伤。尽管张迪等人发现了 HeLa 细胞和 BMDM 中组蛋白赖氨酸的乳酸化修饰，并确定了不同数量的乳酸化位点，包括 H3、H4、H2A 和 H2B，但不同物种组蛋白赖氨酸乳酸化修饰的位点不同，非组蛋白也可以发生赖氨酸乳酸化修饰[3] [16]。

已有证据表明，乳酸化修饰不是一种自发的化学反应，而是由特异性酶进行调控的，参与乳酸化修饰的酶包括乳酸化酶(writers)、去乳酸化酶(erasers)和乳酸化识别酶(readers)，共同构成动态的乳酸化调控网络。最新的研究表明，乳酸首先在细胞核内经乙酰辅酶 A 合成酶 ACSS2 催化生成乳酰辅酶 A (lactyl-CoA)，为乳酸化修饰提供底物[17]。随后，组蛋白乙酰转移酶家族成员 p300、赖氨酸乙酰转移酶 2A (KAT2A) 利用乳酰辅酶 A 将乳酸基团转移至组蛋白赖氨酸残基，从而催化组蛋白乳酸化修饰[3] [17]。2021 年 Carlos Moreno-Yruela 等人在体外筛选出 HDACs 1-3 和 SIRT 1-3 为 H3K121a 位点组蛋白乳酸化修饰的去乳酸化酶[18]。除此之外，乳酸化修饰的生物学功能还依赖 readers 介导。近年来的研究鉴定出多种能够识别乳酸化组蛋白的 reader 蛋白。例如，DPF2 通过其双 PHD 结构域特异结合 H3K141a，被认为是首个通过试验验证的组蛋白乳酸化识别蛋白，可将 H3K141a 信号传递致癌基因的启动子上，促进转录并增加细胞增殖能力[19]。此外，SWI/SNF 复合物核心 ATP 酶 Brg1 也能识别 H3K181a，在干细胞重编程过程中促进上皮-间质转化逆转(MET) [20]。这些 reader 蛋白通常通过特定结构域识别乳酸化赖氨酸残基，并进一步招募转录复合物或染色质重塑复合物，调控下游基因表达。随着研究的深入，预计还会发现更多与组蛋白乳酸化直接作用的 reader 蛋白。

4. 非组蛋白乳酸化

除了组蛋白以外，越来越多的非组蛋白被鉴定为乳酸化靶点。蛋白质组学分析显示，AARS1-K1201a、ACSS2-K1a、MRE11-K6731a、NBS1-K3881a 和 GNAT13-K1a 等多种关键蛋白均可发生赖氨酸乳酸化[21]。非组蛋白乳酸化能够通过直接改变蛋白质的构象稳定性、酶学活性或亚细胞定位，进而影响代谢平衡、基因转录调控、信号传递及免疫调节等多种细胞过程[21]。它在心血管疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病和其他疾病的发展和进展中起着至关重要的作用，其生物学效应呈双向性，既可能促进疾病，也可能抑制疾病进程[22]。

在肿瘤中，非组蛋白乳酸化还可以促进肿瘤的发生与进展。AARS1 可将乳酸基团转移至 p53 上，使其失去转录活性，从而削弱抑癌功能并促进细胞增殖[23]。MOESIN 蛋白在 K72 位点的乳酸化修饰增强了其与 TGF- β 受体 I 的相互作用，从而放大了调节 T 细胞内的 TGF- β 免疫抑制信号，促进了肿瘤的免疫逃逸[24]。此外，前列腺癌中 HIF-1 α 乳酸化通过上调 KIAA1199 转录，促进肿瘤血管生成[25]。以上研究表明，非组蛋白乳酸化通过多种机制参与肿瘤进展，为阐明乳酸信号在肿瘤进展中的作用提供了新的研究方向。

5. 组蛋白乳酸化在肿瘤发展中的功能

5.1. 调控免疫微环境

乳酸通过 K1a 作用，促进肿瘤相关巨噬细胞(TAM) M2 样表型极化，从而抑制 TME 内的免疫应答

[26]。过量的乳酸有助于建立适合癌细胞生长的免疫抑制环境,并在抑制免疫细胞功能方面发挥重要作用[27]。研究表明,淋巴瘤发育的小鼠通过口服碳酸氢盐进行全身碱化能够增强 NK 细胞中 IFN- γ 的表达延缓肿瘤生长[28]。过量的乳酸会抑制 T 细胞介导的免疫反应,当 TME 的 pH 值为 6.0~6.5 时,活化的 CD8⁺ 和 CD4⁺ 细胞通常被诱导至无应答状态,炎症细胞因子的产生也会减少[29]。另一项研究表明,乳酸通过抑制 p38 信号蛋白的磷酸化来抑制 T 细胞受体(TCR)触发的 IDN- γ 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素 2 (IL-2)的产生,并损害细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的功能[30]。不过,并非所有的 T 细胞都对 TME 中的乳酸产生负面反应,转录因子 Foxp3 通过抑制 c-Myc 和糖酵解,增强氧化磷酸化和增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化来重编程调节性 T 细胞(Tregs)代谢,以对抗乳酸介导的 T 细胞功能和增殖的抑制[29]。高浓度的葡萄糖会抑制 Tregs 的功能和稳定性[31]。研究表明,在 Treg 细胞中敲除 MCT1-a 乳酸转运体,可以导致肿瘤生长减慢和对免疫治疗的反应增加[31]。肿瘤通过产生乳酸抑制效应 T 细胞的功能,并且通过维持 Tregs 的免疫抑制功能来进行免疫逃逸。

程序性细胞死亡蛋白 1/程序性细胞死亡配体 1 (PD-1/PD-L1)是抑制免疫细胞过度激活和预防自身免疫性疾病的最关键的免疫检查点之一。同时 PD-1/PD-L1 的上调可以抑制淋巴细胞活化,有利于建立肿瘤中的免疫抑制微环境。值得注意的是,PD-L1 表达与高水平的乳酸高度相关[32]。减少 TME 中的乳酸,可能与提高肿瘤免疫疗法的效果有关。研究表明,乳酸通过激活 MCT1/NF- κ B/COX-2 通路诱导肝细胞癌中性粒细胞表达 PD-L1, COX-2 抑制剂塞来昔布可显著抑制中性粒细胞表达 PD-L1,并且促进了免疫抑制剂仑伐替尼的抗肿瘤作用[33]。

5.2. 代谢重编程

肿瘤细胞代谢重编程的典型特征是 Warburg 效应导致乳酸大量堆积。乳酸不仅是代谢重编程的代谢产物,同时也通过组蛋白乳酸化修饰驱动着代谢相关基因的表达变化。最新研究鉴定出乳腺癌中特异性的组蛋白乳酸化位点 H4K79la 和 H4K91la,它们通过促进糖酵解关键酶(如 LDHA、PGK1、HK1)的转录增强乳酸生成[34]。该研究揭示了“乳酸积累-组蛋白乳酸化-糖酵解增强”的正反馈机制在肿瘤代谢重编程中发挥关键作用。此外,组蛋白乳酸化不仅激活糖酵解相关基因,还通过上调脂代谢和谷氨酰胺代谢途径,维持肿瘤细胞能量供给与生物合成需求[21]。早期研究亦显示,H3K18la 和 H4K12la 等乳酸化位点可促进糖酵解基因转录并增强乳酸生成,提示组蛋白乳酸化可能是连接代谢信号与表观遗传调控的关键枢纽,为肿瘤代谢重编程提供表观遗传基础[3]。

5.3. 促进血管生成

血管生成在肿瘤微环境重塑中具有关键作用。血管内皮生长因子(VEGF)家族及其受体(VEGFR)被认为是血管生成最突出的调节因子。Fan 等人发现 VEGF 在内皮细胞中的血管生成作用与 H3K9la 和 HDAC2 之间的相互作用有关[35]。Zhao 等人发现组蛋白乳酸化通过促进肿瘤相关内皮细胞中抑制致瘤性基因 2 (ST2)的转录,增强内皮细胞对促血管生成白介素-33 (IL-33)刺激的应答[36]。在前列腺癌细胞中,Evodi-amine 可通过抑制组蛋白乳酸化减弱 HIF-1 α 的表达和活性,进而抑制 Sema3A 介导的血管生成[37]。因此,组蛋白乳酸化作为代谢与表观遗传调控的关键连接环节,在肿瘤血管生成过程中发挥了重要的促进作用。

6. 组蛋白乳酸化修饰在肿瘤治疗中的进展

近年来发现的组蛋白乳酸化修饰在肿瘤领域中引起了广泛关注。已经有几项研究表明针对组蛋白乳酸化修饰的靶向治疗可以有效抑制肿瘤的进展。

6.1. MCTs 在肿瘤靶向治疗中的应用

在肿瘤微环境中, 大多是癌细胞通过代谢转变为糖酵解速率升高, 随后产生大量乳酸, 这是肿瘤细胞的一大标志。在实体瘤的进展和转移过程中, 癌细胞适应重编程的糖酵解、氧化应激和缺氧, 这是一种由缺氧诱导因子、c-Myc、Ras 和其它因子调控的代谢机制。细胞外酸化是由肿瘤糖酵解产生过量乳酸导致的, 然后通过单羧酸转运蛋白(MCTs)在细胞外转运。乳酸盐以乳酸的形式被癌细胞产生和利用, 在生理 PH 下解离成乳酸。乳酸不能以阴离子形式穿过细胞膜, 因此在单羧酸转运蛋白(MCTs)的帮助下进入细胞内部。MCTs 由溶质载体 16(SLC16)家族基因编码, 与乳酸的转运密切相关。该基因家族包括 14 个成员(SLC16A1-SLC16A14), 对应编码 14 个跨膜蛋白(MCT1-MCT14), 参与跨膜运输多种营养物质、质子和代谢产物。MCT1/SLC16A1、MCT2/SLC16A7、MCT3/SLC16A8 和 MCT4/SLC16A3 常见的单羧酸底物有乳酸、丙酮酸、乙酰乙酸 d- β -羟基丁酸酯等, 这些被动转运蛋白主要位于质膜上, 它们可以根据底物的浓度梯度进行双向转运[38]。MCT1 和 MCT4 在肿瘤中可作为肿瘤细胞和肿瘤相关的基质细胞的代谢链接, 据报道在多种恶性肿瘤中显著过表达, 且与肿瘤预后不良密切相关[39]。例如在结直肠癌中, 单羧酸转运蛋白 1(MCT1)是结肠癌糖酵解中 Wnt 信号通路的核心基因程序的一部分, 在结肠癌细胞的迁移和侵袭能力中发挥着重要作用[40]。在胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)中观察到过 MCT4 过表达, 并且与 GBM 患者的预后不良显著相关。乳腺癌、胃癌、宫颈癌、肾癌、肺癌等都表现出 MCT1 和 MCT4 的高表达。

已有许多临床前试验报道了 MCT1 和 MCT4 抑制剂对于肿瘤治疗的作用。目前 MCT4 抑制剂仍然处于药物研发阶段, 只有 MCT1 抑制剂 AZD3965 已进入临床试验阶段(ClinicalTrials.govNCT01791595)。现发现和研究出的 MCT 抑制剂有根皮素[4]、槲皮素[5]、对氯汞苯磺酸盐(p-CMBS)、Lonidamine (LND) [6]、对氯汞苯磺酸(pCMBS) [7]、3-溴丙酮酸[41]等等, 表现出在癌症治疗中的潜力。但必须考虑到抑制乳酸转运对正常组织造成的不良反应, 如靶向 MCTs 的抑制剂也可以抑制依赖于有氧糖酵解的淋巴细胞的增殖, 或抑制一些组织, 如心脏、骨骼肌、精子和大脑等利用乳酸, 或抑制肝利用乳酸进行糖异生[42]。若是整体抑制 MCTs 的作用对于人体健康来说无疑是灾难性的, 所以必须研究 MCT 亚型的靶向抑制剂。

研究表明 CD147 (又称 OX-47、细胞外基质金属蛋白酶诱导剂(EMMPRIN)、HT7 或 basigin)与 MCT1 和 MCT4 相互作用[43], CD147 促进 MCT1 和 MCT4 在细胞表面的正确表达, 且与它们保持紧密结合, 在肿瘤增殖和侵袭中发挥了重要作用[44]。CD147 的靶向药物也为抑制这两种单羧酸转运蛋白提供了新的策略。Formosanin C 可以下调 MCT4 及 CD147 的表达, 使肿瘤细胞中内的乳酸增多, 细胞外的乳酸减少, 阻断乳酸的输出从而抑制肿瘤的生长[45]。免疫调节物(immunomodulatory drugs, IMiDs)可以通过破坏 CD147-MCT1 复合物的稳定性来发挥抗肿瘤作用[46], 如沙利度胺、来那度胺、硼替佐米等。但免疫抑制剂还存在着一定的致畸作用, 其广泛应用于癌症的治疗还有待进一步研究。

6.2. LDH 在肿瘤靶向治疗中的应用

乳酸脱氢酶(LDH)是糖酵解中的关键酶之一, 将丙酮酸转化为乳酸。LDH 是一种氧化还原酶, 由 LDHA 和 LDHB 两种亚基组成, LDHA(M)主要存在于骨骼肌和肝脏中, LDHB(H)主要存在于心脏、脑、脾、肾和红细胞中[47]。LDH 存在五种不同的亚型, 即 LDH1-5。LDH5 催化丙酮酸转化为乳酸, LDH1 催化乳酸转化为丙酮酸[47]。文献报道, LDHA 与各类癌症密切相关, 如胰腺癌、乳腺癌、肾癌、胃癌、前列腺癌等等[48]。抑制 LDHA 可减少癌细胞的迁移、侵袭、血管生产和癌症转移[48]。

草酸酯是丙酮酸类似物, 作为 LDHA 的底物竞争性抑制剂, 草酸盐在丙酮酸位点与 LDH 结合, 抑制丙酮酸转化为乳酸。研究表明, 草酸酯单独使用或与帕博利珠单抗联合使用可显著降低非小细胞肺癌

肿瘤的生长[8]。此外, 草酸酯通过抑制 LDHA 可以抑制鼻咽癌中的肿瘤细胞增殖, 下调细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1)/细胞周期蛋白 B1 通路, 并诱导由线粒体 ROS 生成增加介导的 G2/M 细胞周期和凋亡[9]。

棉酚可以竞争性抑制辅因子 NADH 与 LDH 结合, 表现出非选择性 LDH 抑制活性[11]。但由于棉酚具有生物毒性, 难以作为药物。研究发现, 喹-3-磺胺类化合物是 NADH 竞争性 LDHA 抑制剂, 对 LDHB 具有显著的选择性[10]。目前尚未发现具有显著选择性和可以在人体使用的 LDH 抑制剂, 但 LDH 抑制剂是一种具有潜力的新型抗癌疗法。

7. 总结

2019 年张迪等人首次证实了乳酸化修饰的存在, 随着技术的进步和对乳酸化修饰作用的深入理解, 我们对其在肿瘤调控中的作用有了更清晰的认识。乳酸是肿瘤 Warburg 效应的重要产物, 肿瘤微环境中乳酸的细胞外水平可比正常生理条件下高 20 倍。因此, 乳酸引起的乳酸化修饰更值得进一步研究。尽管关于组蛋白乳酸化修饰的研究已取得初步进展, 但其酶学调控体系并未完全明确, 乳酸化酶(writers)、去乳酸化酶(erasers)和乳酸化识别酶(readers)的具体作用机制尚待系统阐明。同物种组蛋白赖氨酸乳酸化修饰的位点不同, 非组蛋白也可以发生赖氨酸乳酸化修饰, 这也为我们研究乳酸化修饰的作用机制增加了难度。越来越多的证据表明, 组蛋白乳酸化修饰与肿瘤免疫微环境调控、代谢重编程和血管生成密切相关。靶向乳酸代谢及其相关修饰有望成为延缓肿瘤发生发展的潜在策略。未来的研究应重点聚焦乳酸代谢信号的调控网络, 解析其在免疫调节、能量代谢及表观遗传重塑中的交叉作用机制, 从而为精准肿瘤治疗提供新的理论依据与干预靶点。

参考文献

- [1] Wei, L., Yang, X., Wang, J., Wang, Z., Wang, Q., Ding, Y., *et al.* (2023) H3K18 Lactylation of Senescent Microglia Potentiates Brain Aging and Alzheimer's Disease through the NFκB Signaling Pathway. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02879-7>
- [2] Dai, W., Wu, G., Liu, K., Chen, Q., Tao, J., Liu, H., *et al.* (2023) Lactate Promotes Myogenesis via Activating H3K9 Lactylation-Dependent Up-Regulation of Neu2 Expression. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **14**, 2851-2865. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13363>
- [3] Zhang, D., Tang, Z., Huang, H., Zhou, G., Cui, C., Weng, Y., *et al.* (2019) Metabolic Regulation of Gene Expression by Histone Lactylation. *Nature*, **574**, 575-580. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1678-1>
- [4] Jones, R.S., Parker, M.D. and Morris, M.E. (2017) Quercetin, Morin, Luteolin, and Phloretin Are Dietary Flavonoid Inhibitors of Monocarboxylate Transporter 6. *Molecular Pharmaceutics*, **14**, 2930-2936. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00264>
- [5] Ghafouri-Fard, S., Shabestari, F.A., Vaezi, S., Abak, A., Shoori, H., Karimi, A., *et al.* (2021) Emerging Impact of Quercetin in the Treatment of Prostate Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **138**, Article 111548. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111548>
- [6] Nancolas, B., Guo, L., Zhou, R., Nath, K., Nelson, D.S., Leeper, D.B., *et al.* (2016) The Anti-Tumour Agent Lonidamine Is a Potent Inhibitor of the Mitochondrial Pyruvate Carrier and Plasma Membrane Monocarboxylate Transporters. *Biochemical Journal*, **473**, 929-936. <https://doi.org/10.1042/bj20151120>
- [7] Wenzel, U., Schoberl, K., Lohner, K. and Daniel, H. (2005) Activation of Mitochondrial Lactate Uptake by Flavone Induces Apoptosis in Human Colon Cancer Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **202**, 379-390. <https://doi.org/10.1002/jcp.20129>
- [8] Qiao, T., Xiong, Y., Feng, Y., Guo, W., Zhou, Y., Zhao, J., *et al.* (2021) Inhibition of LDH-A by Oxamate Enhances the Efficacy of Anti-PD-1 Treatment in an NSCLC Humanized Mouse Model. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 632364. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.632364>
- [9] Zhai, X., Yang, Y., Wan, J., Zhu, R. and Wu, Y. (2013) Inhibition of LDH-A by Oxamate Induces G2/M Arrest, Apoptosis and Increases Radiosensitivity in Nasopharyngeal Carcinoma Cells. *Oncology Reports*, **30**, 2983-2991. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2735>

- [10] Billiard, J., Dennison, J.B., Briand, J., Annan, R.S., Chai, D., Colón, M., *et al.* (2013) Quinoline 3-Sulfonamides Inhibit Lactate Dehydrogenase A and Reverse Aerobic Glycolysis in Cancer Cells. *Cancer & Metabolism*, **1**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-1-19>
- [11] Xiong, J., Li, J., Yang, Q., Wang, J., Su, T. and Zhou, S. (2017) Gossypol Has Anti-Cancer Effects by Dual-Targeting MDM2 and VEGF in Human Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **19**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0818-5>
- [12] 刘浩, 周云, 卢媛媛. 表观遗传学标志物在肿瘤液体活检中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(12): 1844-1854.
- [13] Liao, Z., Kempson, I.M., Hsieh, C., Tseng, S. and Yang, P. (2021) Potential Therapeutics Using Tumor-Secreted Lactate in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Drug Discovery Today*, **26**, 2508-2514. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.07.014>
- [14] Huang, H., Wang, S., Xia, H., Zhao, X., Chen, K., Jin, G., *et al.* (2024) Lactate Enhances NMNAT1 Lactylation to Sustain Nuclear NAD⁺ Salvage Pathway and Promote Survival of Pancreatic Adenocarcinoma Cells under Glucose-Deprived Conditions. *Cancer Letters*, **588**, Article 216806. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216806>
- [15] Faubert, B., Li, K.Y., Cai, L., Hensley, C.T., Kim, J., Zacharias, L.G., *et al.* (2017) Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell*, **171**, 358-371.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.019>
- [16] Gao, M., Zhang, N. and Liang, W. (2020) Systematic Analysis of Lysine Lactylation in the Plant Fungal Pathogen *Botrytis Cinerea*. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article ID: 594743. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.594743>
- [17] Zhu, R., Ye, X., Lu, X., Xiao, L., Yuan, M., Zhao, H., *et al.* (2025) ACSS2 Acts as a Lactyl-CoA Synthetase and Couples KAT2A to Function as a Lactyltransferase for Histone Lactylation and Tumor Immune Evasion. *Cell Metabolism*, **37**, 361-376.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.10.015>
- [18] Moreno-Yruela, C., Zhang, D., Wei, W., Bæk, M., Liu, W., Gao, J., *et al.* (2022) Class I Histone Deacetylases (HDAC1-3) Are Histone Lysine Delactylases. *Science Advances*, **8**, eabi6696. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi6696>
- [19] Zhai, G., Niu, Z., Jiang, Z., Zhao, F., Wang, S., Chen, C., *et al.* (2024) DPF2 Reads Histone Lactylation to Drive Transcription and Tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2421496121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2421496121>
- [20] Hu, X., Huang, X., Yang, Y., Sun, Y., Zhao, Y., Zhang, Z., *et al.* (2024) Dux Activates Metabolism-Lactylation-Met Network during Early iPSC Reprogramming with Brg1 as the Histone Lactylation Reader. *Nucleic Acids Research*, **52**, 5529-5548. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac183>
- [21] Peng, X. and Du, J. (2025) Histone and Non-Histone Lactylation: Molecular Mechanisms, Biological Functions, Diseases, and Therapeutic Targets. *Molecular Biomedicine*, **6**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00275-6>
- [22] Shi, P., Ma, Y. and Zhang, S. (2025) Non-Histone Lactylation: Unveiling Its Functional Significance. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1535611. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1535611>
- [23] Zong, Z., Xie, F., Wang, S., Wu, X., Zhang, Z., Yang, B., *et al.* (2024) Alanyl-tRNA Synthetase, AARS1, Is a Lactate Sensor and Lactyltransferase That Lactylates P53 and Contributes to Tumorigenesis. *Cell*, **187**, 2375-2392.e33. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.002>
- [24] Gu, J., Zhou, J., Chen, Q., Xu, X., Gao, J., Li, X., *et al.* (2022) Tumor Metabolite Lactate Promotes Tumorigenesis by Modulating MOESIN Lactylation and Enhancing TGF- β Signaling in Regulatory T Cells. *Cell Reports*, **39**, Article 110986. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110986>
- [25] Luo, Y., Yang, Z., Yu, Y. and Zhang, P. (2022) Hif1 α Lactylation Enhances KIAA1199 Transcription to Promote Angiogenesis and Vasculogenic Mimicry in Prostate Cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, **222**, 2225-2243. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.014>
- [26] Colegio, O.R., Chu, N., Szabo, A.L., Chu, T., Rhebergen, A.M., Jairam, V., *et al.* (2014) Functional Polarization of Tumour-Associated Macrophages by Tumour-Derived Lactic Acid. *Nature*, **513**, 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature13490>
- [27] Chen, L., Huang, L., Gu, Y., Cang, W., Sun, P. and Xiang, Y. (2022) Lactate-Lactylation Hands between Metabolic Reprogramming and Immunosuppression. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11943. <https://doi.org/10.3390/ijms231911943>
- [28] Pötzl, J., Roser, D., Bankel, L., Hömberg, N., Geishauser, A., Brenner, C.D., *et al.* (2017) Reversal of Tumor Acidosis by Systemic Buffering Reactivates NK Cells to Express IFN- γ and Induces NK Cell-Dependent Lymphoma Control without Other Immunotherapies. *International Journal of Cancer*, **140**, 2125-2133. <https://doi.org/10.1002/ijc.30646>
- [29] Angelin, A., Gil-de-Gómez, L., Dahiya, S., Jiao, J., Guo, L., Levine, M.H., *et al.* (2017) Foxp3 Reprograms T Cell Metabolism to Function in Low-Glucose, High-Lactate Environments. *Cell Metabolism*, **25**, 1282-1293.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.018>
- [30] Mendler, A.N., Hu, B., Prinz, P.U., Kreutz, M., Gottfried, E. and Noessner, E. (2012) Tumor Lactic Acidosis Suppresses

- CTL Function by Inhibition of P38 and JNK/C-Jun Activation. *International Journal of Cancer*, **131**, 633-640. <https://doi.org/10.1002/ijc.26410>
- [31] Watson, M.J., Vignali, P.D.A., Mullett, S.J., Overacre-Delgoffe, A.E., Peralta, R.M., Grebinoski, S., *et al.* (2021) Metabolic Support of Tumour-Infiltrating Regulatory T Cells by Lactic Acid. *Nature*, **591**, 645-651. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03045-2>
- [32] Huang, Z., Zhang, X., Zhang, L., Liu, L., Zhang, J., Sun, Y., *et al.* (2023) STAT5 Promotes PD-L1 Expression by Facilitating Histone Lactylation to Drive Immunosuppression in Acute Myeloid Leukemia. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 391. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01605-2>
- [33] Deng, H., Kan, A., Lyu, N., He, M., Huang, X., Qiao, S., *et al.* (2021) Tumor-Derived Lactate Inhibit the Efficacy of Lenvatinib through Regulating PD-L1 Expression on Neutrophil in Hepatocellular Carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002305. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002305>
- [34] Liu, J., Zhao, L., Yan, M., Jin, S., Shang, L., Wang, J., *et al.* (2025) H4K79 and H4K91 Histone Lactylation, Newly Identified Lactylation Sites Enriched in Breast Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03512-6>
- [35] Fan, W., Zeng, S., Wang, X., Wang, G., Liao, D., Li, R., *et al.* (2024) A Feedback Loop Driven by H3K9 Lactylation and HDAC2 in Endothelial Cells Regulates VEGF-Induced Angiogenesis. *Genome Biology*, **25**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s13059-024-03308-5>
- [36] Zhao, M., Qian, Y., He, L., Peng, T., Wang, H., Wang, X., *et al.* (2025) Lactate-Mediated Histone Lactylation Promotes Melanoma Angiogenesis via IL-33/ST2 Axis. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 701. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08023-y>
- [37] Yu, Y., Huang, X., Liang, C. and Zhang, P. (2023) Evodiamine Impairs HIF1A Histone Lactylation to Inhibit Sema3a-Mediated Angiogenesis and PD-L1 by Inducing Ferroptosis in Prostate Cancer. *European Journal of Pharmacology*, **957**, Article 176007. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176007>
- [38] Payen, V.L., Mina, E., Van Hée, V.F., Porporato, P.E. and Sonveaux, P. (2020) Monocarboxylate Transporters in Cancer. *Molecular Metabolism*, **33**, 48-66. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.07.006>
- [39] Sun, X., Wang, M., Wang, M., Yao, L., Li, X., Dong, H., *et al.* (2020) Role of Proton-Coupled Monocarboxylate Transporters in Cancer: From Metabolic Crosstalk to Therapeutic Potential. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 651. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00651>
- [40] Sprowl-Tanio, S., Habowski, A.N., Pate, K.T., McQuade, M.M., Wang, K., Edwards, R.A., *et al.* (2016) Lactate/Pyruvate Transporter MCT-1 Is a Direct Wnt Target That Confers Sensitivity to 3-Bromopyruvate in Colon Cancer. *Cancer & Metabolism*, **4**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s40170-016-0159-3>
- [41] Vander Linden, C., Corbet, C., Bastien, E., Martherus, R., Guilbaud, C., Petit, L., *et al.* (2021) Therapy-Induced DNA Methylation Inactivates MCT1 and Renders Tumor Cells Vulnerable to MCT4 Inhibition. *Cell Reports*, **35**, Article 109202. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109202>
- [42] Halestrap, A.P. (2013) The SLC16 Gene Family—Structure, Role and Regulation in Health and Disease. *Molecular Aspects of Medicine*, **34**, 337-349. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.05.003>
- [43] Kirk, P., Wilson, M.C., Heddle, C., Brown, M.H., Barclay, A.N. and Halestrap, A.P. (2000) CD147 Is Tightly Associated with Lactate Transporters MCT1 and MCT4 and Facilitates Their Cell Surface Expression. *The EMBO Journal*, **19**, 3896-3904. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.15.3896>
- [44] Walters, D.K., Arendt, B.K. and Jelinek, D.F. (2013) CD147 Regulates the Expression of MCT1 and Lactate Export in Multiple Myeloma Cells. *Cell Cycle*, **12**, 3364-3372. <https://doi.org/10.4161/cc.26193>
- [45] Li, J., Wu, Z., Chen, G., Wang, X., Zhu, X., Zhang, Y., *et al.* (2023) Formosanin C Inhibits Non-Small-Cell Lung Cancer Progression by Blocking MCT4/CD147-Mediated Lactate Export. *Phytomedicine*, **109**, Article 154618. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154618>
- [46] Eichner, R., Heider, M., Fernández-Sáiz, V., van Bebber, F., Garz, A., Lemeer, S., *et al.* (2016) Immunomodulatory Drugs Disrupt the Cereblon-CD147-MCT1 Axis to Exert Antitumor Activity and Teratogenicity. *Nature Medicine*, **22**, 735-743. <https://doi.org/10.1038/nm.4128>
- [47] Sharma, D., Singh, M. and Rani, R. (2022) Role of LDH in Tumor Glycolysis: Regulation of LDHA by Small Molecules for Cancer Therapeutics. *Seminars in Cancer Biology*, **87**, 184-195. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.11.007>
- [48] Khajah, M., Khushaish, S. and Luqmani, Y. (2024) The Effect of Lactate Dehydrogenase Inhibitors on Proliferation, Motility and Invasion of Breast Cancer Cells *In Vitro* Highlights a New Role for Lactate. *Molecular Medicine Reports*, **29**, Article No. 12. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13135>