

侯承钰, 张亮. 乳酸化修饰在骨关节退变性疾病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(6): 90-101.

Hou CY, Zhang L. Research progress on lactylation modification in osteoarticular degenerative diseases [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(6): 90-101.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.06.009

乳酸化修饰在骨关节退变性疾病中的研究进展

侯承钰¹, 张亮^{1,2*}

(1.扬州大学附属苏北人民医院骨科, 浙江 扬州 225001; 2.江苏省苏北人民医院骨科研究所, 浙江 扬州 225001)

【摘要】 蛋白质翻译后修饰 (PTMs) 是调控蛋白质功能的重要机制, 乳酸化修饰作为一种新兴的 PTM 类型, 近年来逐渐成为研究热点。其通过动态调控基因表达和蛋白活性参与肿瘤、炎症等病理过程, 在代谢-免疫协同调控中具有重要作用。在骨关节退变性疾病 (如骨关节炎或椎间盘退变性疾病等) 中, 软骨组织代谢失衡与乳酸化修饰动态变化密切相关, 涉及基质降解、滑膜炎及骨重塑异常等病理环节, 但现有临床干预手段无法阻断疾病进展。本文系统综述乳酸化修饰的分子机制 (包括乳酸代谢、组蛋白与非组蛋白乳酸化)、调控因素 (酶、环境、分子工具) 及其在骨关节退变性疾病中的研究进展, 涵盖软骨组织表达变化、与疾病进展的关联及临床模型中的标记物研究。结果表明, 乳酸化修饰通过调控糖酵解-氧化磷酸化平衡、炎症因子表达及细胞外基质代谢影响骨关节退变, 针对乳酸化修饰的靶向调控 (如 CRISPR 编辑、小分子抑制剂) 有望成为骨关节退变性疾病的新颖治疗策略。未来需突破检测技术瓶颈, 通过跨学科合作解析乳酸化动态网络, 推动其在早期诊断、精准干预及个性化治疗中的临床转化。

【关键词】 乳酸化修饰; 骨关节退变性疾病; 骨关节炎; 软骨组织; 代谢失衡; 靶向治疗

【中图分类号】 R684; Q494; R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2026) 06-0090-12

Research progress on lactylation modification in osteoarticular degenerative diseases

HOU Chengyu¹, ZHANG Liang^{1,2*}

(1. Department of Orthopaedics, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China. 2. Institute of Orthopedics, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001)

【Abstract】 Post-translational modifications (PTMs) are crucial for regulating protein functions. As a novel PTM, lactylation has emerged as a recent research hotspot, participating in pathological processes such as tumor progression and inflammation; it dynamically regulates gene expression and protein activity, which is significant for metabolic-immune coordination. In degenerative osteoarthropathy (such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis), cartilage metabolic imbalance is closely associated with dynamic changes in lactylation, involving pathological links such as cartilage matrix degradation, synovial inflammation, and abnormal bone remodeling. Current clinical interventions cannot block disease progression. This review systematically summarizes the molecular mechanisms of lactylation (including lactate metabolism as well as histone and non-histone lactylation), regulatory factors (enzymes,

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (82172462, 81972136); 江苏省第六期“333 工程”优秀青年人才科研项目 (11)。

【作者简介】 侯承钰 (2002—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨科。E-mail: 1816234515@qq.com

【通信作者】 张亮 (1983—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 骨科。E-mail: zhangliang6320@sina.com

environment, and molecular tools), and its role in degenerative osteoarthropathy, covering expression changes in cartilage tissues, correlation with arthritis progression, and biomarker studies in clinical models. Lactylation affects joint degeneration by regulating glycolysis-oxidative phosphorylation balance, inflammatory factor expression, and extracellular matrix metabolism. Targeted regulation strategies (such as CRISPR editing and small-molecule inhibitors) hold promise as novel therapeutic approaches. Future research needs to overcome technical limitations in detection, decipher the dynamic lactylation network through interdisciplinary collaboration, and promote its clinical translation in early diagnosis, precise intervention, and personalized treatment.

【Keywords】 lactylation modification; degenerative osteoarthropathy; osteoarthritis; cartilage tissue; metabolic imbalance; targeted therapy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

蛋白质翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs) 通过共价修饰调控蛋白质功能, 其中乳酸化修饰 (lactylation) 作为新兴机制备受关注^[1]。2019 年, ZHANG 等^[2]首次发现组蛋白赖氨酸乳酸化 (lysine lactylation, Kla), 揭示了乳酸代谢产物可直接修饰组蛋白, 介导表观遗传调控。后续研究证实, 乳酸化修饰广泛存在于组蛋白及非组蛋白, 通过动态调节基因转录、蛋白质活性和细胞代谢, 成为连接代谢重编程与病理过程的关键桥梁^[3]。其在肿瘤进展、炎症反应及免疫抑制中的重要作用, 为疾病治疗提供了新视角^[4]。

在骨关节退变性疾病 (如骨关节炎、椎间盘退变性疾病、骨质疏松症等) 中, 软骨组织及椎间盘的健康状态直接影响骨关节功能, 而乳酸化修饰的动态表达与代谢失衡可能在其中扮演关键角色^[5]。作为导致患者生活质量显著下降的重要慢性疾病, 骨关节退变性疾病的病理机制涉及多维度交互作用, 包括关节软骨基质的进行性降解、椎间盘髓核脱水及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分改变、滑膜组织的持续性炎症反应, 以及骨重塑失衡引发的骨赘形成和软骨下骨硬化或终板骨化^[6]。这些病理改变共同导致关节力学功能异常、活动受限及慢性疼痛综合征。当前临床干预手段 (如非甾体抗炎药、注射疗法及关节置换术和脊柱融合手术) 虽能暂时缓解症状, 但无法阻断疾病的不可逆性进展, 更难以实现组织结构的功能性再生^[7]。因此, 深入研究乳酸化修饰在软骨等组织中的表达和变化规律, 开发针对疾病核心病理环节的疾病修饰治疗策略, 特别是通过调控乳酸化修饰等分子信号网络或靶向细胞代谢重编程的新型疗法, 已成

为该领域亟待突破的研究方向^[8]。

1 乳酸与乳酸化修饰

1.1 乳酸代谢

1920 年代 Warburg 发现肿瘤细胞即使在富氧条件下仍优先通过糖酵解生成大量乳酸, 此现象称为“Warburg 效应”^[9]。该效应既增加乳酸产生速率, 还通过肿瘤微环境酸化使肿瘤细胞快速繁殖和生长^[10]。代谢重编程可见于慢性炎症等病理状态, 提示乳酸稳态失衡可能是多种疾病的共同病理枢纽。

自然界中的乳酸以 L-乳酸为主^[11]。曾被视为代谢过程中产生的有害副产物的乳酸, 近年研究被确认为糖酵解细胞能量代谢的关键枢纽, 不仅是能量载体和糖异生前体物质, 更能够通过调控细胞内信号转导网络发挥类信号分子作用^[12]。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 催化丙酮酸还原生成乳酸的代谢流向取决于氧环境: 有氧时, 丙酮酸进入线粒体参与三羧酸循环及氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS), 最终产生约 36 分子 ATP; 缺氧时, LDH 将丙酮酸转化为乳酸并仅生成 2 分子 ATP^[13,14]。值得注意的是, 乳酸代谢的动态平衡依赖于单羧酸转运体 (monocarboxylate transporters, MCTs) 家族, 该家族中的 MCT1-4 被证实是调控乳酸跨膜转运的核心蛋白。它们通过协调乳酸输出与乳酸摄取间的代谢偶联, 维持细胞内乳酸稳态^[15]。而其他 MCTs 成员在乳酸代谢中的具体功能仍有待阐明, 这为深入研究乳酸代谢网络提供了重要方向^[16,17], 也为慢性炎症性疾病等重大疾病的靶向治疗开辟了新维度。

1.2 组蛋白乳酸化

组蛋白作为真核生物染色质核心组分(由 H2A、H2B、H3、H4 构成核小体),其 PTMs 对基因表达与染色质结构具有决定性作用^[18,19]。例如,基因的活化或沉默常和组蛋白的乙酰化和甲基化修饰相关联^[20-22]。赵英明团队首次发现组蛋白乳酸化这一新型 PTMs 形式,揭示组蛋白 K1a 的存在,其本质是乳酸通过乳酰辅酶 A (lactyl-CoA) 在乙酰转移酶催化下共价结合至组蛋白赖氨酸残基的主动酶促过程,并开发出广谱性 pan 抗乳酸化抗体进行验证^[2]。目前,通过蛋白质组学技术已经鉴定出 28 个核心组蛋白乳酸化位点,包括 H2BK5、H3K18、H3K23 及 H4K5/8/12 等^[2]。后续研究陆续发现更多位点如 H3K9、H3K56、H2BK6 等,表明乳酸化修饰具有广泛的位点多样性^[23-25]。值得注意的是,也有研究对乳酸化修饰的调控网络进行进一步挖掘,其中上游调控机制如下所示:(1)炎症、缺氧、PM_{2.5} 等外界环境刺激通过激活糖酵解通路促进乳酸生成,诱导基因启动子区组蛋白乳酸化;(2)糖酵解激活蛋白(如 GBM 衍生因子、NR4A3、HSPA12A、IGF2BP2 等)通过提升糖酵解速率增加乳酸水平,进而增强组蛋白乳酸化^[26-28];(3)Dux 蛋白通过酶互作网络与乳酸化修饰酶相互作用调控修饰过程^[29]。由此可见,K1a 凭借多位点、快响应特性,已成为耦合代谢波动与基因转录的新开关。

1.3 非组蛋白乳酸化

乳酸化修饰不仅存在于组蛋白中,也广泛分布于非组蛋白中。GAFFNEY 等^[30]利用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)在 HEK293T 细胞中鉴定出 350 种乳酸化蛋白,其中糖酵解相关酶占比最高。这类酶通过乳酸化修饰形成负反馈调节机制,从而抑制糖酵解活性。该团队提出,乳酸化修饰可能是一种被动修饰过程,其机制依赖于乳酰谷胱甘肽(lactoyl glutathione, LGS)介导的非酶促酰基转移反应。GAO 等^[31]首次开展的乳酸化修饰的组学研究,共发现 166 种蛋白质上存在 273 个赖氨酸乳酸化位点,其中 62% 为单个修饰位点,38% 具有多位点修饰;亚细胞定位分析显示,细胞核具有 36%,其次为线粒体(27%)和细胞质(25%),提示该修饰存在广泛分布。

然而,传统 LC-MS/MS 技术难以精准识别非

组蛋白的赖氨酸乳酸化修饰。WAN 等^[32]开发了基于环状铵离子的新型检测策略,证实 K1a 修饰在人类细胞非组蛋白中普遍存在。细胞质中果糖二磷酸醛缩酶 A 的 K147 位点乳酸化会显著抑制其酶活性。值得注意的是,脱氢酶还原酶 7 的 K321 位点同时存在甲基化与泛素化修饰,提示乳酸化可能与其他翻译后修饰形成协同调控网络,共同影响蛋白质功能。

当前研究表明,乳酸化或是一种普适的“代谢-功能”转换开关。系统绘制不同细胞类型的乳酸化蛋白网络,有望厘清乳酸失衡与骨关节炎等退行性疾病的因果链,并提供可干预的新靶点。

2 乳酸化修饰的调节机制

2.1 乳酸化修饰的“写入”与“擦除”:酶的调控机制

乳酸化修饰的动态变化主要由乳酸化酶和去乳酸化酶调控。Lactyl-CoA 提供乳酰基团使组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)转移乳酰基团^[33]。p300 酶及其同源物 CREB 结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)也参与蛋白乳酸化的酶促过程。相反的,Zn²⁺ 依赖性脱乙酰酶和 NAD⁺ 依赖性脱乙酰酶共同担任擦除酶,前者不仅能“擦除”组蛋白的 L-乳酸化,还能“擦除”非组蛋白的 D-乳酸化,后者则只具有去 L-乳酸化强活性。但由于前者的活性比后者高出千倍,因此前者是去乳酸化的主要酶(见图 1)。乙酰转移酶的“写入”作用与脱乙酰酶的“擦除”作用共同调节组蛋白乳酸化^[34]。

细胞内乳酸代谢通过糖酵解途径生成乳酸,乳酸经乳酰辅酶 A 合成酶(lactyl-CoA synthetase short-chain family member 2, ACSS2)催化转化为 lactyl-CoA,后者作为底物由“写入酶”催化 K1a 修饰。目前已知的“写入酶”包括 KAT2A 及其共激活因子 p300/CBP,它们将乳酰基转移至组蛋白(如 H3K18、H3K9 等)或非组蛋白的赖氨酸残基,介导表观遗传调控。“擦除酶”则通过去乳酸化作用动态逆转修饰,主要包括两类组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs):(1) I 类 HDACs(HDAC1/2/3):Zn²⁺ 依赖,可高效去除组蛋白及非组蛋白的 L-乳酸化修饰;(2) III 类 HDACs(SIRT1/2/3):NAD⁺ 依赖,特异性去除 L-

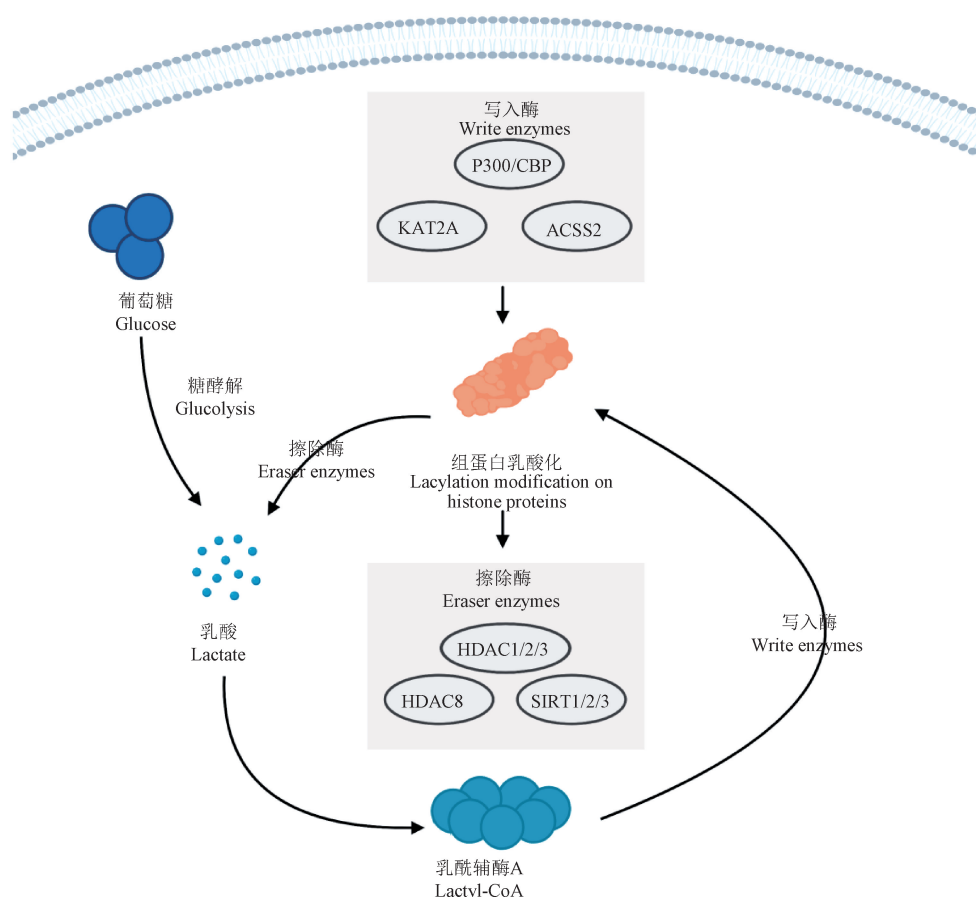


图 1 乳酸化修饰的“写入-擦除”酶系统及其代谢基础

Figure 1 Lactylation acid-modified “write-erase” enzyme system and its metabolic basis

乳酸化,但活性较低。

2.2 环境因素对乳酸化修饰的影响

乳酸化修饰不仅由细胞内酶促机制调节,还受氧浓度、营养供应、酸碱度 (pH) 等多种环境因素调控^[35]。如缺氧时,缺氧区域会驱动缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 依赖的 MCT4/LDH 上调,加速乳酸生成,进而调整乳酸化水平^[36]。

不同组织的乳酸化修饰也表现出各自特有的环境依赖性。在肿瘤微环境中,乳酸积累可能导致免疫反应抑制,助推免疫逃逸^[37]。精细调整外环境,有可能实现对乳酸化修饰的有目的性干预,从而影响疾病进程。

2.3 分子调节工具在乳酸化研究中的应用

多种分子工具的升级包括特异性的酶抑制剂、荧光标记技术和高通量筛选平台等,能够让乳酸化“可视”“可改”^[37],尤其是使用荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer,

FRET) 技术结合特异性抗体标记,在细胞动态环境下也能监测乳酸化修饰水平变化^[38]。

此外,基因编辑技术如 CRISPR/Cas9 通过特异性地敲除或敲入乳酸化相关基因,帮助更好地解析乳酸化修饰在特定细胞代谢途径中的功能^[39]。蛋白质组学技术通过对乳酸化蛋白进行高精度定量分析,识别潜在的乳酸化靶标^[37]。这些分子工具能够系统解析乳酸化修饰在不同背景下的功能差异以及具体机制,应用这些技术探索乳酸化在骨关节退变性疾病中的作用,有望为早期诊断、疾病监测和个性化治疗提供新的途径。

3 乳酸化与骨关节退变性疾病

3.1 乳酸化与骨关节炎 (osteoarthritis, OA)

OA 是一种常见的骨关节退变性疾病,其病变进展与软骨组织退变密不可分。软骨组织是骨关节中重要的组成部分,其健康状况直接关系到关节功能的维持。乳酸化修饰在软骨组织中

的表达变化可能直接影响细胞代谢和组织健康。研究表明,乳酸在软骨细胞中通过调节能量代谢通路来维护细胞功能,OA 患者的滑液中糖酵解和 TCA 循环底物(如丙酮酸、柠檬酸)增加,表明软骨细胞转向无氧代谢,导致乳酸生成增多^[40]。有研究表明,用于治疗 OA 的地塞米松(dexamethasone, Dex)通过诱导线粒体功能障碍和活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加来损伤关节软骨,后者还可通过降低 MCT4 的 H3K4me3 水平及其表达进一步导致软骨细胞中乳酸的积累^[41]。升高的乳酸可以通过 HIF-1 α /NF- κ B 通路上调金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)3/13 基因表达,同时,乳酸造成的低 pH 诱导 MMP 前体(pro-MMP)构象改变,暴露催化锌离子活性中心激活 MMPs,进而促进 TGF- β 1 失活,解除其对 MMPs 的天然抑制。另一方面,乳酸酸中毒会抑制电子传递链复合体 IV,增加超氧化物(O₂⁻)泄漏,导致线粒体功能障碍,产生的 ROS 攻击细胞膜多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA),生成脂质过氧化终产物(advanced lipoxidation end-products, ALEs),如 4-HNE、MDA,4-HNE 可以与胶原侧链赖氨酸共价结合,破坏胶原纤维网络稳定性,最终促进软骨降解,加速关节退变^[5]。此外,不同 OA 模型中软骨下骨的代谢状态与乳酸积累可能存在关联,例如在卵巢摘除术(ovariectomy, OVX)模型中软骨下骨疏松更为显著,可能影响局部乳酸代谢与修饰水平^[42]。

此外,在关节软骨中,不同部位乳酸化修饰的表达可能出现区域特异性差异。使用质谱成像技术(MALDI-MSI)可以明确这种异质性,揭示乳酸化在病变区和未病变区的不同表达模式^[43]。此外,在正常和病变状态下,软骨细胞对乳酸化的响应也可能存在差异,进一步影响基质代谢并调控细胞凋亡。除软骨以外,乳酸还会影响 OA 微环境中成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS),通过显著上调精氨酸酶 2(arginase 2, ARG2)表达并由 ARG2-mTOR/S6K1 轴促进 OA-FLS 衰老,包括 G1/S 阻滞、ROS 和 β -半乳糖苷酶产生增加以及衰老相关分泌表型因子表达增加^[4,44]。

除乳酸积累外,OA 患者软骨组织中组蛋白

乳酸化水平也显著升高。有研究表明,中度-重度 OA(KL 3-4 级)软骨切片中 H3K18la 免疫荧光强度约为正常软骨的 3.8 倍,且与 MMP13 表达呈正相关^[45]。ChIP-qPCR 进一步证实,H3K18la 富集于 MMP13 启动子区,而 p300 抑制剂 C646 可显著降低该位点乳酸化并抑制 MMP13 转录^[46]。在非组蛋白层面,OA 软骨细胞 SOX9-K230 乳酸化被证实抑制其 DNA 结合能力,CRISPR-K230R 突变可恢复 COL2A1 表达并减少细胞凋亡^[45]。此外,通过对 OA 患者软骨及 IL-1 β 刺激的原代软骨细胞进行泛乳酸化质谱,首次锁定 UDP-葡萄糖脱氢酶(UDP-glucose dehydrogenase, UGDH)为关键乳酸化底物。UGDH 在 K6 位点发生乳酸化后,其酶活性显著降低,导致糖胺聚糖合成受阻,ECM 稳态失衡;同时乳酸化促使 UGDH 从核内向胞质转位,削弱其与转录因子 STAT1 的结合,解除对 MAP3K8-MAPK 通路的抑制,从而放大炎症级联并加速软骨细胞凋亡。体内外实验证实,P300 抑制剂 A485 可特异性阻断 UGDH-K6 乳酸化,恢复蛋白聚糖生成,显著减轻内侧半月板不稳(destabilization of the medial meniscus, DMM)小鼠 OA 模型的软骨破坏、骨赘形成及滑膜炎^[47]。该研究不仅补充了 OA 中非组蛋白乳酸化的具体位点(K6-UGDH),也为靶向“写入酶”P300 的精准干预提供了新思路^[47]。

综上,OA 中,乳酸代谢失衡通过直接激活 MMPs 和 ROS 促进软骨降解,并通过抑制 MCT4 加剧乳酸积累。此外,乳酸诱导滑膜细胞衰老(ARG2-mTOR/S6K1 轴)及乳酸化修饰的空间/状态特异性差异,协同驱动关节退变(见图 2)。

关节内/外部应激(如机械应力、炎症)导致软骨细胞代谢重编程,糖酵解亢进,乳酸生成增加并积累。积累的乳酸通过多种机制驱动骨关节炎进展:(1)直接酸毒性效应:细胞内 pH 下降与 ROS 爆发,共同诱导软骨细胞死亡;(2)分解代谢上调:激活基质降解酶(如 MMP3/13 和 ADAMTS4)表达与活性;(3)合成代谢抑制:抑制关键转录因子 SOX9 及核心基质成分(如 Aggrecan)表达;(4)炎症放大:促进软骨细胞及滑膜细胞释放炎症因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF α 、PGE2),这些因子进一步募集并激活免疫细胞,导致滑膜炎性浸润,形成促炎正反馈循环。

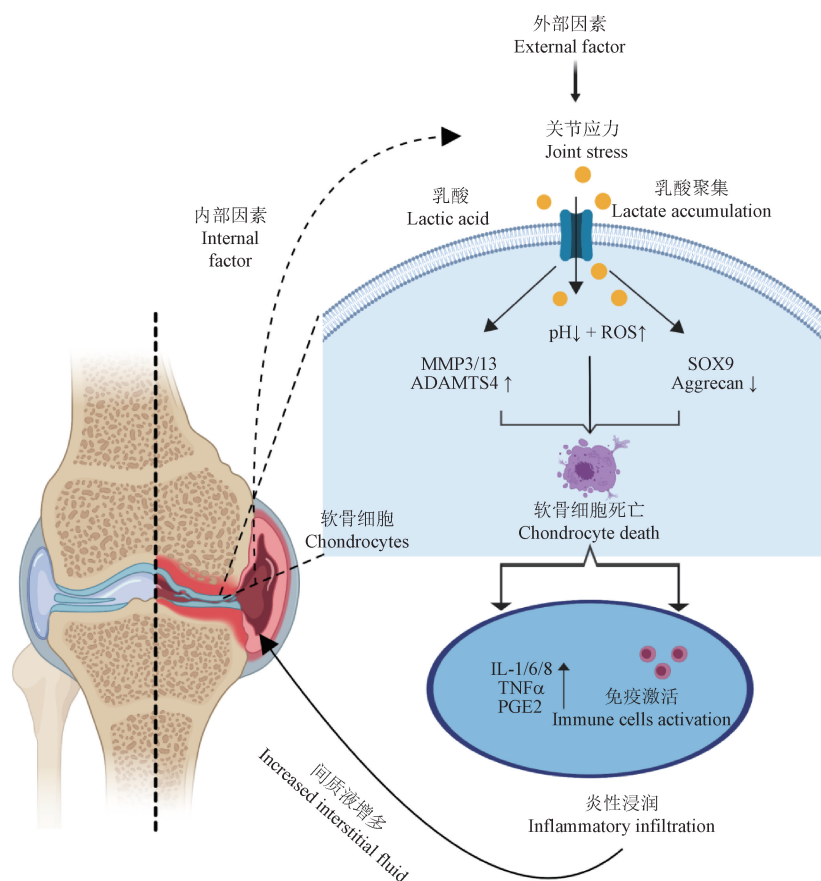


图2 骨关节炎中乳酸积累的核心病理机制

Figure 2 Core pathological mechanism of lactic acid accumulation in osteoarthritis

3.2 乳酸化与椎间盘退变性疾病

椎间盘(intervertebral disc, IVD)是由内层髓核(nucleus pulposus, NP)、外层纤维环和上下软骨终板组成的无血管结构。IVD的能量来源主要依靠无氧糖酵解,因此葡萄糖利用和乳酸生成会显著影响NP细胞功能。研究发现在椎间盘退变性疾病中,退变椎间盘局部呈现酸性环境($\text{pH} = 5.7 \sim 7.5$),且Pfirrmann分级越高,乳酸含量越高,Pfirrmann IV/V级严重退变患者髓核组织中的乳酸含量显著高于Pfirrmann II/III级轻度退变患者^[48]。乳酸积累是主要致酸因素,且乳酸浓度在椎间盘中心达到峰值,通常可达6 mmol/L,而正常水平约为2 mmol/L^[6,48]。WU等^[49]研究发现乳酸在2 mmol/L时,可以作为能量代谢底物,通过MCTs进入NP细胞,激活HIF-1 α 介导的糖酵解通路,促进ATP生成并支持细胞增殖;同时,此乳酸微环境(pH 约为7.2)有助于维持PI3K/

AKT信号通路活性,上调SOX9转录因子,促进II型胶原和蛋白聚糖等ECM合成及稳态。而高浓度乳酸(6 mmol/L)导致细胞内 pH 降至6.8以下,诱导线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放、细胞色素c释放,进而激活caspase-9/caspase-3级联反应(cleaved caspase-3显著升高,并伴随Bax/Bcl-2比值上升(促凋亡/抗凋亡蛋白失衡)和TUNEL阳性率升高),从而驱动NP细胞凋亡^[50-52]。此外,乳酸积累还会抑制线粒体复合物I活性,导致ROS爆发(MDA升高),进一步激活p38 MAPK凋亡通路,从而通过氧化应激来扩大损伤^[53,54]。

最新研究进一步表明,高浓度乳酸(6~10 mmol/L)不仅直接诱导凋亡和氧化应激,还作为前体物质介导组蛋白乳酸化(如H3K9la、H3K18la),通过多种机制加速椎间盘退变,主要表现为:(1)抑制SOX9和Aggrecan基因转录

(ChIP-seq 证实乳酸化修饰占据启动子区域),减少 ECM 合成;(2) 激活 MMP3/13 和 ADAMTS-4 基因(ChIP-seq 显示 H3K18la 富集于其启动子,增强 H3K4me3 修饰,使转录效率提升 2.1 倍),促进分解酶表达,加速 II 胶原降解(见表 1);(3) 乳酸化修饰(如 H3K9la 抑制 SOX9 和 ACAN 基因的 H3K27ac 活性)还可抑制 Nrf2 抗氧化通路,削弱细胞清除 ROS 能力,形成正反馈损伤循环^[4,48,54]。同时,6 mmol/L 乳酸还能诱导初期保护性自噬,但长期暴露则导致自噬流阻塞(p62 累积),因溶酶体膜被强酸环境(pH<6.5)破坏,自噬体降解功能障碍,最终转向 II 型程序性死亡;此过程涉及自噬相关基因 Beclin-1 与 Bcl-2 解离,释放促凋亡因子 Bax,桥接自噬与凋亡途径。此外,高浓度乳酸(6~10 mmol/L)还可以诱导 NP 细胞衰老,表现为 SA-β-gal 阳性细胞增加、DNA 损伤标志物 γ-H2AX 上升及细胞周期停滞于 G₀ 期;其机制涉及乳酸直接抑制 Akt 活性,乳酸通过羧基与 Akt-PH 结构域的 Lys39 形成氢键,羟基与 Leu52 疏水口袋结合,阻断 PIP3 与 PH 域结合,抑制 Akt 膜转位,并阻碍 PDK1 对 Thr308 及 mTORC2 对 Ser473 的磷酸化,导致 Akt 激酶活性丧失。进一步引发下游级联失衡:细胞周期通路(Akt/p21/p27/cyclin D1)阻滞;抗氧化通路(Akt/Nrf2/HO-1)崩溃(乳酸处理使 Nrf2 蛋白 Ser40 位点的磷酸化水平较基础水平降低 54%,阻碍其与 Keap1 解离,胞质滞留率增加 80%);线粒体-溶酶体协同损伤(HO-1 表达下降使胞内 ROS 升高 3.5 倍,MDA 增加 220%;线粒体膜电位下降 60%,电镜见嵴断裂、空泡化)。当 pH<6.0 时,溶酶体过度酸化激活组织蛋白酶 B,诱导 mtDNA 释放并激活 cGAS-STING 通路介导 I 型干扰素反应,进一步

加速衰老(见图 3)^[48,54]。
乳酸经 MCT1/4 转运进入细胞后,触发 3 条相互关联的死亡通路:(1) 芬顿反应,溶酶体释放的游离铁与乳酸来源的 ROS 共同催化芬顿反应,加剧脂质过氧化并抑制 GPX4,诱导铁死亡。(2) 线粒体途径凋亡,乳酸升高使 Bax/Bak 活化、Bcl-2 下调,线粒体释放细胞色素 c;在 APAF-1 与 caspase-9 作用下形成凋亡体,激活 caspase-3,引发凋亡。(3) 坏死性凋亡:乳酸促进 RIPK1/RIPK3 磷酸化(P-RIPK1/3),招募 MLKL 并形成坏死小体;磷酸化 MLKL(P-MLKL)破坏膜完整性,导致坏死性凋亡。同时,乳酸通过组蛋白乳酸化(H3K18la)调控 SOX9、MMP3/13 表达,加速 ECM 降解;溶酶体 Cathepsin B 渗漏及 cGAS-STING 通路激活,进一步放大炎症与退变信号。综合作用下,髓核及软骨终板细胞发生程序性死亡,导致椎间盘结构破坏、纤维环膨出、骨赘形成,最终由健康椎间盘进展为椎间盘退变。

另一方面,低 pH 环境还会抑制 NP 细胞合成功能,导致 ECM 成分聚集、蛋白聚糖丢失,降低组织亲水性与弹性^[5]。此外,致密的 ECM,特别是纤维环中交联的胶原网络,会物理性阻碍乳酸外排。乳酸积累形成局部酸性微环境(pH<6.8),直接抑制蛋白聚糖合成,激活 MMPs 降解胶原和蛋白聚糖,从而进一步破坏 ECM 结构完整性,形成“乳酸蓄积→ECM 降解→基质通透性下降→乳酸滞留”的恶性循环。同时,乳酸造成的酸性环境还会通过双重途径破坏纤维环:一方面,乳酸解离产生的 H⁺可水解胶原纤维的肽键,削弱其力学强度;另一方面,低 pH 上调 MMPs(如 MMP1/3)和聚蛋白多糖酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs,

表 1 ECM 降解与乳酸积累关系
Table 1 Relationship between ECM degradation and lactate accumulation

指标 Indicator	变化 Change	机制 Mechanism
II 型胶原 Col- II	蛋白和基因表达显著下降(免疫组化/Western blot/RT-qPCR) Protein and gene expression significantly decreased (IHC/Western blot/RT-qPCR)	MMP3/13 持续上调,降解胶原基质 Sustained upregulation of MMP3/13 degrades the collagen matrix
蛋白聚糖 Aggrecan	含量和基因表达逐步减少(ELISA/RT-qPCR) Content and gene expression progressively decreased (ELISA/RT-qPCR)	基质亲水性丧失,髓核纤维化 Loss of matrix hydrophilicity leads to nucleus pulposus fibrosis

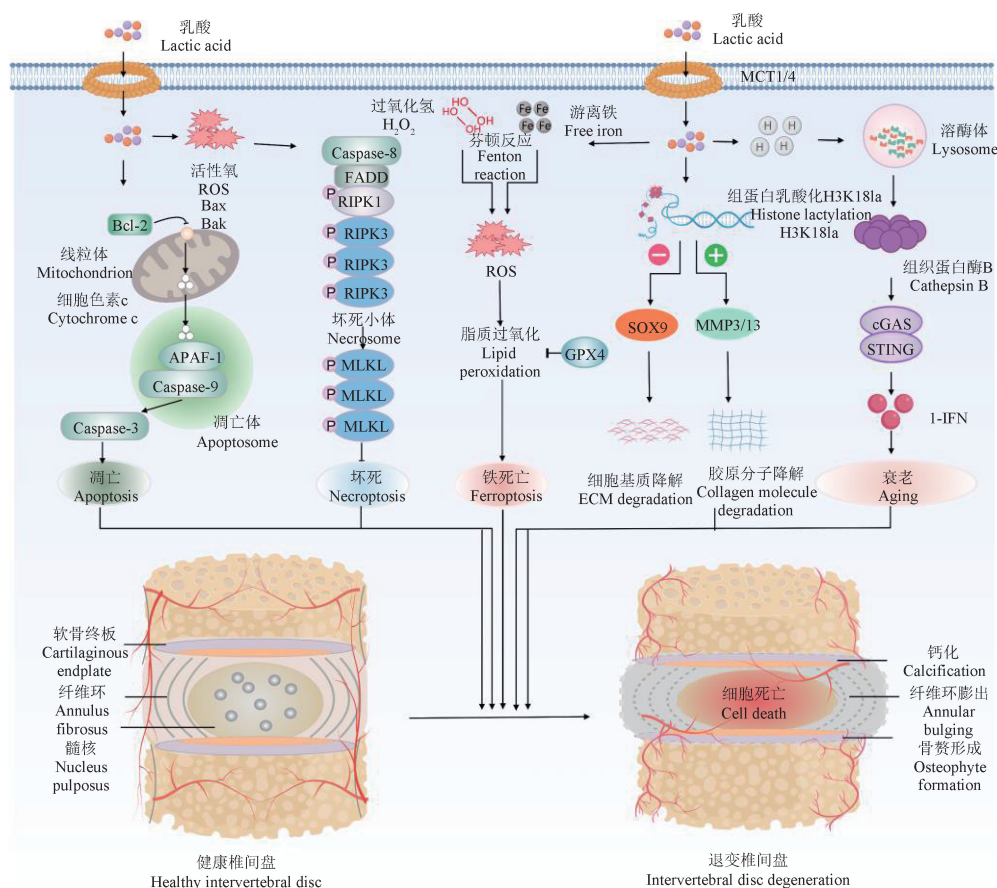


图3 乳酸诱导的椎间盘细胞死亡及退变机制

Figure 3 Mechanisms of lactic acid-induced disc cell death and degeneration

ADAMTS)活性。这些酶特异性切割胶原 I / II 型和蛋白聚糖核心蛋白,导致 ECM 碎片化。碎片化的胶原失去交联结构,纤维环出现微裂缝,力学负荷下裂缝扩展为全层撕裂。裂缝形成后,髓核内炎性介质(如 IL-1 β 、TNF- α)及高浓度乳酸泄漏至椎间盘外缘,乳酸通过激活背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)的酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)和瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1),直接刺激神经末梢,诱发化学性神经根炎。长此以往,退变椎间盘会不断释放 VEGF、NGF 等因子诱导肉芽组织及伤害性神经纤维(含 P 物质、CGRP)向纤维环内生长,泄漏的乳酸会持续刺激这些新侵入的神经,引发持续性疼痛。不仅如此,乳酸还可通过 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor 81, GPR81)激活免疫,促进巨噬细胞 M1 极化,释放 IL-6、PGE₂ 等致痛因子,放大神经炎症^[48,55]。从机制上讲,乳酸还通

过促进组蛋白 H3K18 乳酸化导致酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的转录,实现 ACSL4 在 K412 位点的乳酸化;此外,乳酸诱导的 Sirtuin-3(SIRT3)表达降低,并进一步导致 ACSL4 乳酸化升高;进而放大脂质过氧化,诱导椎间盘细胞的铁死亡^[56,57]。

此外,最新蛋白质组学研究进一步细化了乳酸化在 IVDD 及软骨中的动态图谱。有研究团队在 Pfirrmann IV-V 级人髓核组织中鉴定到 47 个高乳酸化位点,其中 ACSL4-K412 乳酸化可阻断 SIRT3 的去酰化活性,放大脂质过氧化与铁死亡;而 H3K9la 富集于 SOX9 启动子区,使其转录下调 >60%。使用 CRISPR-dCas9-H3K9la“擦除”系统可恢复 SOX9 表达并逆转 ECM 降解表型,直接证明乳酸化修饰对靶基因具有负向转录调控作用^[56]。

不难发现,椎间盘退变中髓核组织乳酸浓度

具有阈值效应:生理浓度(2 mmol/L)促进细胞增殖,而高浓度(6~10 mmol/L)则通过诱导细胞凋亡、衰老、自噬、线粒体损伤及铁死亡等多途径损害髓核细胞。同时,低 pH 环境进一步破坏 ECM (分解加速、合成抑制),阻碍乳酸外流导致结构破坏(纤维环水解、髓核泄漏),从而加重椎间盘退变性疾病的临床症状(引发神经根炎和疼痛)。

3.3 临床模型中的乳酸化标记物研究成果

在骨关节退变性疾病研究中,临床动物模型对于探索乳酸化的潜在生物标记物至关重要。多项研究表明,通过分析乳酸盐水平或相关修饰酶的活性,能够有效评估疾病进展^[55,56]。例如,在大鼠关节炎模型中,L-乳酸作为炎症标记物,显示出与传统生物标志物相当的敏感性^[58]。同时,乳酸化修饰检测方法的进步,为标记物研究提供了进一步技术支持。利用高灵敏度的质谱技术,可以检测到微量的乳酸化蛋白,进而揭示乳酸化在退变性疾病中的动态变化^[59]。这些研究成果为乳酸化标记物在疾病早期诊断和进展监测上的应用提供了新策略(见表2)。

因此,乳酸化修饰被证明是一种潜在的重要生物标记物,不仅有助于关节炎和其他骨关节退变性疾病的病理机制研究,也可能成为新型诊断工具和治疗靶标(见表3)。这一领域的进一步探索,将继续推动其向临床应用的转化。

4 挑战与未来

乳酸化修饰的研究面临诸多挑战,未来应致力于将乳酸化修饰的基础发现转化为临床应用的突破。首要战略重点是深入解析乳酸化调控软骨细胞代谢与命运(如凋亡、衰老、铁死亡)的具体分子机制,并据此开发有效的靶向干预工具。多学科交叉融合(如生物材料、纳米技术、生物信息学)将至关重要,它们能加速开发诸如智能纳米药物递送系统等新技术,以提升治疗靶向性和效率,克服当前递送瓶颈^[54,60,61]。

最终,我们的愿景是建立以“代谢-表观遗传”调控为核心的新型治疗范式。通过聚焦于乳酸化“写入/擦除”酶系统(如 p300、HDACs)及关键乳酸化位点(如 SOX9-K230、UGDH-K6 及

表 2 乳酸化标记物及其在关节病变模型中的表现

Table 2 Lactylation markers and their performance in joint lesion models

模型 Model	检测方法 Detection method	乳酸化标记物 Lactylation marker	病变相关性 Pathological correlation
大鼠关节炎模型 ^[58] Rat arthritis model	质谱分析 Mass spectrometry	L-乳酸 L-lactate	较高敏感性 High sensitivity
药物诱导关节炎模型 ^[45] Drug-induced arthritis model	蛋白免疫印迹法 Western blot	H3K18la	与 MMP13 表达正相关 Positively correlates with MMP13 expression
人 OA 软骨组织 ^[45] Human OA cartilage tissue	免疫荧光 Immunofluorescence	H3K18la	促进软骨降解 Promotes cartilage degradation
椎间盘退变模型 ^[56] Intervertebral disc degeneration model	LC-MS/MS	ACSL4-K412la	诱导铁死亡 Induces ferroptosis

表 3 不同骨关节退变性疾病中乳酸化修饰特征对比

Table 3 Comparison of lactylation modification characteristics in different osteoarticular degenerative diseases

疾病类型 Disease type	乳酸浓度变化 Lactate concentration change	乳酸化水平 Lactylation level	关键乳酸化位点 Key lactylation sites	功能影响 Functional impact
骨关节炎 OA	滑液中升高,软骨细胞内积累 Elevated in synovial fluid and accumulates in chondrocytes	H3K18la 显著升高 H3K18la significantly increased	H3K18、SOX9-K230、UGDH-K6	促进 MMPs 表达、抑制 ECM 合成,诱导细胞凋亡和衰老 Promotes MMPs expression, inhibits ECM synthesis, induces apoptosis and senescence
椎间盘退变 Intervertebral disc degeneration	NP 中显著升高(可达 6~10 mmol/L) Significantly elevated in nucleus pulposus (up to 6~10 mmol/L)	H3K9la/H3K18la 升高 H3K9la/H3K18la increased	H3K9、ACSL4-K412	抑制 SOX9 转录、促进 ECM 降解,诱导细胞凋亡和自噬 Inhibits SOX9 transcription, promotes ECM degradation, induces apoptosis and autophagy

ACSL4-K412), 利用 CRISPR/Cas9 基因编辑、特异性小分子抑制剂(如 A485、C646)等工具,实现对乳酸化网络的精准干预。构建“机制探索-靶点验证-药物开发-临床前评估”的完整研究链条,是实现从基础到临床转化、逆转骨关节退变性疾病代谢失衡,最终改善患者生活质量的关键^[14,39,62]。

参考文献:

- [1] SHI Y, LI F, LIN W, et al. Integrating bulk RNA and single-cell RNA sequencing identifies and validates lactylation-related signatures for intervertebral disc degeneration [J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(23): e70262.
- [2] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580.
- [3] WAN L, ZHANG H, LIU J, et al. Lactylation and human disease [J]. Expert Rev Mol Med, 2025, 27: e10.
- [4] QIN T, SHI M, XIE Y, et al. Activation of LAMP1-mediated lipophagy by sulforaphane inhibits cellular senescence and intervertebral disc degeneration [J]. J Orthop Translat, 2025, 53: 12-25.
- [5] SHI J, ZHOU X, WANG Z, et al. Increased lactic acid content associated with extracellular matrix depletion in a porcine disc degeneration induced by superficial annular lesion [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1): 551.
- [6] ZHANG Y, HUANG Z, HAN W, et al. Glutamine suppresses senescence and promotes autophagy through glycolysis inhibition-mediated AMPK α lactylation in intervertebral disc degeneration [J]. Commun Biol, 2024, 7: 325.
- [7] HUANG Z, DING C, LI T, et al. Current status and future prospects for disease modification in osteoarthritis [J]. Rheumatology, 2018, 57(Suppl_4): iv108-iv123.
- [8] GAO C, YUAN W, WANG D, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-incorporated PLLA porous microspheres for cartilage regeneration [J]. Animal Model Exp Med, 2024, 7(5): 685-695.
- [9] KOPPENOL W H, BOUNDS P L, DANG C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(5): 325-337.
- [10] XIN Q, WANG H, LI Q, et al. Lactylation: a passing fad or the future of posttranslational modification [J]. Inflammation, 2022, 45(4): 1419-1429.
- [11] LI X, YANG Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 305.
- [12] ZHOU Y, LIU X, HUANG C, et al. Lactate activates AMPK remodeling of the cellular metabolic profile and promotes the proliferation and differentiation of C2C12 myoblasts [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 13996.
- [13] YANG C, PAN R Y, GUAN F, et al. Lactate metabolism in neurodegenerative diseases [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(1): 69-74.
- [14] CHEN A N, LUO Y, YANG Y H, et al. Lactylation, a novel metabolic reprogramming code: current status and prospects [J]. Front Immunol, 2021, 12: 688910.
- [15] BROOKS G A, CURL C C, LEIJA R G, et al. Tracing the lactate shuttle to the mitochondrial reticulum [J]. Exp Mol Med, 2022, 54(9): 1332-1347.
- [16] FELMLEE M A, JONES R S, RODRIGUEZ-CRUZ V, et al. Monocarboxylate transporters (SLC16): function, regulation, and role in health and disease [J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(2): 466-485.
- [17] SHENG G, GAO Y, WU H, et al. Functional heterogeneity of MCT1 and MCT4 in metabolic reprogramming affects osteosarcoma growth and metastasis [J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 131.
- [18] LU C, CORADIN M, PORTER E G, et al. Accelerating the field of epigenetic histone modification through mass spectrometry-based approaches [J]. Mol Cell Proteomics, 2021, 20: 100006.
- [19] CANDELA-FERRE J, DIEGO-MARTIN B, PÉREZ-ALEMANY J, et al. Mind the gap: Epigenetic regulation of chromatin accessibility in plants [J]. Plant Physiol, 2024, 194(4): 1998-2016.
- [20] GRUNSTEIN M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription [J]. Nature, 1997, 389(6649): 349-352.
- [21] ÖZDEMİR C, PURKEY L R, SANCHEZ A, et al. PARTICULAR MARKS: histone ADP-ribosylation and the DNA damage response [J]. DNA Repair, 2024, 140: 103711.
- [22] SCHAFT D. The histone 3 lysine 36 methyltransferase, SET2, is involved in transcriptional elongation [J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31(10): 2475-2482.
- [23] DAI W, WU G, LIU K, et al. Lactate promotes myogenesis via activating H3K9 lactylation-dependent up-regulation of Neu2 expression [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(6): 2851-2865.
- [24] YIN X, LI M, WANG Y, et al. Herbal medicine formula Huazhuo Tiaozhi granule ameliorates dyslipidaemia via regulating histone lactylation and miR-155-5p biogenesis [J]. Clin Epigenetics, 2023, 15(1): 175.
- [25] SUN Y, CHEN Y, PENG T. A bioorthogonal chemical

- reporter for the detection and identification of protein lactylation [J]. *Chem Sci*, 2022, 13(20): 6019–6027.
- [26] YU W, KONG Q, JIANG S, et al. HSPA12A maintains aerobic glycolytic homeostasis and histone3 lactylation in cardiomyocytes to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(7): e169125.
- [27] ZHOU Y, YAN J, HUANG H, et al. The m(6)a 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.
- [28] HUANG Z W, ZHANG X N, ZHANG L, et al. STAT5 promotes PD-L1 expression by facilitating histone lactylation to drive immunosuppression in acute myeloid leukemia [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 391.
- [29] 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 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(10): 5529–5548.
- [30] GAFFNEY D O, JENNINGS E Q, ANDERSON C C, et al. Non-enzymatic lysine lactoylation of glycolytic enzymes [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(2): 206–213.
- [31] GAO M, ZHANG N, LIANG W. Systematic analysis of lysine lactylation in the plant fungal pathogen *Botrytis cinerea* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 594743.
- [32] WAN N, WANG N, YU S, et al. Cyclic immonium ion of lactyllysine reveals widespread lactylation in the human proteome [J]. *Nat Methods*, 2022, 19(7): 854–864.
- [33] 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 [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(2): 361–376.
- [34] SUN S, XU Z, HE L, et al. Metabolic regulation of cytoskeleton functions by HDAC6-catalyzed α -tubulin lactylation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8377.
- [35] MA F, YU W. The roles of lactate and lactylation in diseases related to mitochondrial dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15): 7149.
- [36] 葛威祥, 严时佳, 万国辉. 乳酸在肿瘤微环境中的免疫调节作用 [J]. *药学报*, 2022, 57(9): 2570–2579.
- GE W X, YAN S J, WAN G H. The immunomodulatory effect of lactic acid within the tumor microenvironment [J]. *Acta Pharm Sin*, 2022, 57(9): 2570–2579.
- [37] 陈思憬, 杨子轩, 曹竞文, 等. 蛋白质乳酸化修饰在免疫调控中的作用 [J]. *生命的化学*, 2024, 44(3): 423–430.
- CHEN S J, YANG Z X, CAO J W, et al. Roles of protein lactylation in immune regulation [J]. *Chem Life*, 2024, 44(3): 423–430.
- [38] SAN MARTÍN A, CEBALLO S, RUMINOT I, et al. A genetically encoded FRET lactate sensor and its use to detect the Warburg effect in single cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57712.
- [39] ZHANG W, WANG G, XU Z G, et al. Lactate is a natural suppressor of RLR signaling by targeting MAVS [J]. *Cell*, 2019, 178(1): 176–189. e15.
- [40] WU X, LIYANAGE C, PLAN M, et al. Dysregulated energy metabolism impairs chondrocyte function in osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(5): 613–626.
- [41] LI Q, CHEN H, LI Z, et al. Glucocorticoid caused lactic acid accumulation and damage in human chondrocytes via ROS-mediated inhibition of monocarboxylate transporter 4 [J]. *Bone*, 2022, 155: 116299.
- [42] 谭启钊, 牛国栋, 赵振达, 等. 关节软骨与软骨下骨改变在不同骨关节炎动物模型中的特点 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(4): 450–455.
- TAN Q Z, NIU G D, ZHAO Z D, et al. Alterations of articular cartilage and subchondral bone in different rat models of osteoarthritis [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2019, 27(4): 450–455.
- [43] WELHAVEN H D, WELFLEY A H, BRAHMACHARY P, et al. Metabolomic profiles and pathways in osteoarthritic human cartilage: a comparative analysis with healthy cartilage [J]. *bioRxiv*, 2024, 14(4): 183.
- [44] HUANG Y F, WANG G, DING L, et al. Lactate-upregulated NADPH-dependent NOX4 expression via HCAR1/PI3K pathway contributes to ROS-induced osteoarthritis chondrocyte damage [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102867.
- [45] ZHANG Y, ZHAO C Y, ZHOU Z, et al. The effect of lactate dehydrogenase B and its mediated histone lactylation on chondrocyte ferroptosis during osteoarthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 493.
- [46] ZHANG Y, ZHOU W X, XU H, et al. Cancer-associated fibroblasts promote EGFR-TKI resistance via the CTHRC1/glycolysis/H3K18la positive feedback loop [J]. *Oncogene*, 2025, 44(19): 1400–1414.
- [47] LAN W, CHEN X, YU H, et al. UGDH Lactylation aggravates osteoarthritis by suppressing glycosaminoglycan synthesis and orchestrating nucleocytoplasmic transport to activate MAPK signaling [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(20): 2413709.
- [48] ZHANG Y, LIU L, QI Y, et al. Lactic acid promotes nucleus pulposus cell senescence and corresponding intervertebral disc degeneration via interacting with Akt [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 24.
- [49] WU W, ZHANG X, HU X, et al. Lactate down-regulates matrix synthesis and promotes apoptosis and autophagy in rat

- nucleus pulposus cells [J]. J Orthop Res, 2014, 32(2): 253-261.
- [50] LI H, LIANG C, TAO Y, et al. Acidic pH conditions mimicking degenerative intervertebral discs impair the survival and biological behavior of human adipose-derived mesenchymal stem cells [J]. Exp Biol Med, 2012, 237(7): 845-852.
- [51] OLOWOFOLAHAN A O, AINA O O, OLORUNSOGO O O. Oleic acid induces mitochondrial-mediated cell death via mPT pore and protects against estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia in female Wistar rats [J]. Comp Clin Pathol, 2024, 33(4): 585-597.
- [52] WANG Q, ASENSO J, XIAO N, et al. Lactic acid regulation: a potential therapeutic option in rheumatoid arthritis [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 2280973.
- [53] ZHANG W, LI Z, WANG Z, et al. Polyethylene microplastics promote nucleus pulposus cell senescence by inducing oxidative stress via TLR4/NOX2 axis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2025, 292: 117950.
- [54] EVEQUE M R, EMANS P J, WELTING T J, et al. Specific metabolic association between osteoarthritis and type 2 diabetes revealed by mass spectrometry imaging [J]. Osteoarthritis Cartil, 2018, 26: S166.
- [55] KESHARI K R, LOTZ J C, LINK T M, et al. Lactic acid and proteoglycans as metabolic markers for discogenic back pain [J]. Spine, 2008, 33(3): 312-317.
- [56] SUN K, SHI Y, YAN C, et al. Glycolysis-derived lactate induces ACSL4 expression and lactylation to activate ferroptosis during intervertebral disc degeneration [J]. Adv Sci, 2025, 12(21): 2416149.
- [57] ZHU D, LIANG H, DU Z, et al. Altered metabolism and inflammation driven by post-translational modifications in intervertebral disc degeneration [J]. Research, 2024, 7: 0350.
- [58] XIA J, QIAO Z, HAO X, et al. LDHA-induced histone lactylation mediates the development of osteoarthritis through regulating the transcription activity of TP11 gene [J]. Autoimmunity, 2024, 57(1): 2384889.
- [59] 刘德仁, 廖太阳, 吴鹏, 等. 液相色谱-质谱技术在骨关节炎局部组织样本检测中的应用进展 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(10): 186-188.
- LIU D R, LIAO T Y, WU P, et al. Application progress of liquid chromatography-mass spectrometry in the detection of local tissue samples of osteoarthritis [J]. China Med Her, 2024, 21(10): 186-188.
- [60] 张慧芳, 曾志军, 周艳宏. 乳酸代谢——肿瘤治疗新靶点 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(2): 147-157.
- ZHANG H F, ZENG Z J, ZHOU Y H. Lactic acid metabolism in tumors: a novel target for therapy [J]. Prog Biochem Biophys, 2021, 48(2): 147-157.
- [61] WU Z, WU H, DAI Y, et al. A pan-cancer multi-omics analysis of lactylation genes associated with tumor microenvironment and cancer development [J]. Heliyon, 2024, 10(5): e27465.
- [62] LIN Z, LONG F, LIU J, et al. Metabolic reprogramming promotes apoptosis resistance in acute lymphoblastic leukemia through CASP3 lactylation [J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 204.

[收稿日期]2025-08-14