

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.18.007

文章编号 : 1005-8982 (2025) 18-0042-06

综述

## 乳酸化修饰在肿瘤免疫逃逸中的研究进展\*

李梅<sup>1,2</sup>, 何佶芮<sup>1,2</sup>, 熊秋霞<sup>1,2</sup>

(1. 昆明医科大学第一附属医院 医学检验科, 云南 昆明 650032; 2. 云南省检验医学  
重点实验室, 云南 昆明 650032)

**摘要:** 乳酸化修饰作为一种新型的翻译后修饰机制, 近年来在肿瘤免疫逃逸中的作用日益受到关注。乳酸化修饰可分为组蛋白乳酸化和非组蛋白乳酸化两种类型, 通过多种机制促进肿瘤免疫逃逸: 包括影响免疫细胞的代谢重编程、促进巨噬细胞极化、调节免疫细胞的代谢与功能, 以及调节免疫细胞的信号通路等。在免疫治疗方面, 乳酸化修饰与PD-1抑制剂和CAR-T细胞疗法的耐药性密切相关, 而靶向乳酸脱氢酶或特异性乳酸化位点可显著增强免疫治疗效果。该文探讨了乳酸化修饰与其他翻译后修饰的交互作用, 以及靶向乳酸化修饰作为肿瘤免疫治疗新策略的潜在应用前景, 为深入理解肿瘤免疫逃逸机制提供了新视角, 并为开发新型免疫治疗策略提供了理论依据。

**关键词:** 肿瘤免疫; 乳酸化修饰; 免疫逃逸; 免疫治疗

中图分类号: R730.51

文献标识码: A

## Research progress on the role of lactylation in tumor immune evasion\*

Li Mei<sup>1,2</sup>, He Ji-rui<sup>1,2</sup>, Xiong Qiu-xia<sup>1,2</sup>

(1. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming,  
Yunnan 650032, China; 2. Department of Orthopedics, Yunnan Key Laboratory of Laboratory  
Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China)

**Abstract:** Lactylation, as a novel post-translational modification mechanism, has increasingly attracted attention for its role in tumor immune evasion in recent years. Lactylation can be classified into histone and non-histone lactylation. It promotes tumor immune evasion through multiple mechanisms, including metabolic reprogramming of immune cells, promotion of macrophage polarization, regulation of immune cell metabolism and function, and modulation of immune cell signaling pathways. In the context of immunotherapy, lactylation is closely associated with resistance to PD-1 inhibitors and CAR-T cell therapy. Targeting lactate dehydrogenase or specific lactylation sites can significantly enhance the efficacy of immunotherapeutic interventions. This review explores the interplay between lactylation and other post-translational modifications, as well as the potential application prospects of targeting lactylation as a new strategy for tumor immunotherapy. These findings provide a novel perspective for a deeper understanding of the mechanisms of tumor immune evasion and offer a theoretical basis for the development of innovative immunotherapeutic approaches.

**Keywords:** tumor immunity; lactylation; immune evasion; immunotherapy

收稿日期: 2025-03-13

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82460505); 云南省科技厅技术创新人才项目(No: 202105AD160005); 云南省/昆医大附一院重大科技专项(No: 2023zdp05)

[通信作者] 熊秋霞, E-mail: xiongqiuxia1@kmmu.edu.cn; Tel: 13577115377

乳酸是糖酵解重编程的副产物,通过G蛋白偶联受体81作为信号分子发挥作用,影响各种生物过程,如能量代谢、脂肪分解、神经保护和炎症调节<sup>[1]</sup>。在肿瘤中,由于肿瘤细胞常经历代谢重编程,即使在氧气充足的条件下,肿瘤细胞依然倾向于以糖酵解为主要能量来源,该现象被称为“Warburg”效应。该效应发现肿瘤细胞通过增加糖酵解来满足癌细胞生长和增殖的能量需求,而葡萄糖通过有氧糖酵解以更高的速率代谢<sup>[2]</sup>。而乳酸作为一种重要的代谢产物,其驱动的组蛋白赖氨酸乳酰化是一种新型表观遗传标记,其可以将细胞代谢信号转化为转录调控,帮助细胞适应复杂的新环境,并在免疫调节和维持生物平衡中发挥主要作用<sup>[3]</sup>。随着研究的深入,乳酸化修饰作为一种新型的蛋白质翻译后修饰方式逐渐进入研究者的视野。深入探究乳酸化修饰在肿瘤免疫逃逸中的作用对肿瘤免疫治疗具有至关重要的意义。本文综述近年来乳酸化在肿瘤免疫逃逸中的研究进展,以期为该领域的进一步研究提供有益的参考与借鉴。

## 1 乳酸化修饰

乳酸化是一种新发现的翻译后修饰,可参与调控蛋白质功能和疾病发生<sup>[4]</sup>。目前乳酸化修饰除了最初的组蛋白乳酸化修饰外,还包括了其他的非组蛋白乳酸化修饰。

### 1.1 组蛋白乳酸化修饰

组蛋白是核小体的组成单位,真核生物的核小体由组蛋白H2A、H2B、H3和H4形成的八聚体和缠绕在上面的DNA组成。组蛋白的N端尾部会发生大量翻译后修饰,如甲基化、乙酰化、泛素化等,通过调节DNA转录、复制和修复来维持体内基因表达平衡,其失调与许多疾病的发生、发展密切相关<sup>[5]</sup>。ZHANG等<sup>[6]</sup>首先预测并确定了赖氨酸乳酸化是一种由内源性乳酸刺激的新型组蛋白修饰。DICHTL等<sup>[7]</sup>研究确定了蛋白乳酸化是乳酸发挥功能并参与细胞生命活动的重要方式。蛋白乳酸化主要通过以下几种机制发挥作用:一是增加葡萄糖以促进糖酵解;二是鱼藤酮作为线粒体呼吸链复合物I的抑制剂,推动细胞更多地依赖糖酵解;三是响应缺氧条件;四是参与M1型巨噬细胞的极化过程。此外,组蛋白乳酸化通过转录调控参与疾病的发生、发展,尤其是在肿瘤等疾

病中的作用,正逐渐受到越来越多的关注。JIANG等<sup>[8]</sup>研究结果表明,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中乳酸代谢紊乱通过组蛋白乳酸化介导HK-1、IDH3G等基因表达,调节线粒体稳态和细胞代谢。在眼部黑色素瘤中,组蛋白乳酸化水平升高与不良预后相关。此外,研究表明,组蛋白乳酸化通过促进m6A读取蛋白YTHDF2的表达,加速眼部黑色素瘤的进展,YTHDF2与PER1、TP53 mRNA上的m6A位点结合,介导RNA降解,从而驱动致癌作用,抑制组蛋白乳酸化可有效抑制肿瘤进展<sup>[9]</sup>。这一发现为肿瘤发生、发展中的表观遗传调控提供了新的理解。总之,组蛋白乳酸化修饰的发现为深入理解细胞生物学过程和疾病发生机制提供了新的视角和方向。

### 1.2 非组蛋白乳酸化修饰

在组织的动态代谢稳态过程中,细胞产生的乳酸有一部分参与新陈代谢,而另一部分则被用于参与表观遗传修饰和非组蛋白乳酸化。随着对非组蛋白修饰功能研究的深入,其在人体疾病发展中的重要性逐渐受到关注。研究表明乳酸化可以在非组蛋白DNA结合蛋白中发生。研究发现巨噬细胞通过单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCTs)吸收细胞外的乳酸,进而促进HMGB1的乳酸化,这一过程依赖于p300/CBP机制,乳酸化的HMGB1被转移到巨噬细胞的溶酶体中,并通过外泌体分泌释放到细胞外。这些外泌体中的HMGB1进一步破坏内皮细胞的屏障功能,降低VE-钙黏蛋白和Claudin 5表达,增加ICAM1表达,导致内皮功能障碍,从而加剧脓毒症的炎症反应和严重程度<sup>[10]</sup>。在非酒精性脂肪肝中,线粒体丙酮酸载体1通过调节脂肪酸从头合成的脂肪酸合成酶的乳酸化,影响乳酸水平,最终调节肝脂肪代谢<sup>[11]</sup>。在NSCLC中,发现了许多与肿瘤转移和免疫治疗抵抗相关的非组蛋白赖氨酸乳酸化位点。结合代谢组学分析发现,载脂蛋白C-II(Apolipoprotein C-II, APOC2)在其第70位赖氨酸(K70)上发生的乳酸化修饰够触发游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)释放到细胞外空间,促进调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)细胞积累。这种相互作用有助于免疫治疗抵抗和肿瘤转移<sup>[12]</sup>。在肝细胞癌中,腺苷酸激酶2的K28位点乳酸化降低其酶活性,导致能量紊乱,促进细胞增殖、迁移,促进肝细胞癌进展<sup>[13]</sup>。这些研

究表明，非组蛋白乳酸化修饰在细胞的多种病理生理过程中扮演着关键角色，对其深入研究有助于揭示相关疾病的发病机制，为疾病的诊断、治疗和预防提供新的思路和策略。

## 2 乳酸化修饰促进肿瘤免疫逃逸的机制

复杂的免疫微环境是导致癌症患者免疫治疗反应不同的重要因素。乳酸化修饰在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中扮演着关键的角色，乳酸化修饰在TME中通过多种机制促进肿瘤免疫逃逸，包括影响免疫细胞的代谢重编程、促进巨噬细胞极化、调节免疫细胞代谢与功能和调节免疫细胞的信号通路等。这些作用使得乳酸化修饰成为肿瘤免疫治疗的一个潜在靶点。

### 2.1 影响免疫细胞的代谢重编程

癌症的一个重要特征是代谢重编程，即通过改变能量代谢方式促进肿瘤细胞的快速生长和增殖<sup>[14]</sup>。具体表现为肿瘤细胞主要通过糖酵解途径获取能量，同时还会激活磷酸戊糖途径和丝氨酸代谢途径来合成细胞增殖所需的生物分子<sup>[15]</sup>。在缺氧条件下，肿瘤细胞通过糖酵解将丙酮酸转化为乳酸，而非让丙酮酸进入线粒体进一步氧化生成三磷酸腺苷。这种代谢适应有助于肿瘤在低氧环境中维持能量供应。值得注意的是，即便在氧气充足的情况下，肿瘤细胞仍倾向于依赖糖酵解供能，这一现象被称为有氧糖酵解<sup>[16]</sup>。眼部黑色素瘤中，糖酵解作用增强导致乳酸水平显著高于正常组织。这种积累的乳酸为乳酸化修饰提供了充足的底物。研究表明，组蛋白H3K18的乳酸化(H3K18 lactylation, H3K18la)能上调YTHDF2基因表达，该蛋白通过识别肿瘤抑制基因(如PER1、TP53)mRNA上的m6A修饰，加速mRNA降解。值得注意的是，H3K18la水平升高与肿瘤早期复发和更强的侵袭性密切相关<sup>[19]</sup>。类似现象也存在于其他高糖酵解活性的肿瘤中，例如在透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中，VHL蛋白功能缺失会促进组蛋白乳酸化修饰，其中H3K18la通过激活血小板衍生生长因子受体β(platelet-derived growth factor receptor beta, PDGFRβ)的转录导致不良预后<sup>[17]</sup>。在肝内胆管癌中，增强的糖酵解作用会提高核仁蛋白的乳酸化水平，进而

加剧肿瘤恶性程度<sup>[18]</sup>。在结直肠癌中，限制丝/甘氨酸饮食会激活缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)，增强肿瘤中的糖酵解，使乳酸水平升高，促进乙酰转移酶GCN5高表达，导致细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)上第810~813编码的赖氨酸位点乳酸化。这种乳酸化修饰可通过溶酶体途径调节PD-L1降解过程，减弱溶酶体对其降解，从而上调肿瘤细胞表面PD-L1水平，使肿瘤细胞能够更好地逃避T细胞攻击<sup>[19]</sup>。此外，乳酸化修饰通过激活PI3K/Akt信号通路和缺氧诱导因子通路，促进子宫内膜癌细胞的糖酵解过程<sup>[20]</sup>。这些研究结果表明，乳酸化修饰在肿瘤细胞的代谢重编程与癌症进展之间起到了关键的桥梁作用。

### 2.2 促进巨噬细胞极化

巨噬细胞是免疫系统的关键调节者，其通过极化为不同的表型参与组织修复和炎症反应。可调节免疫反应并维持组织稳态<sup>[21]</sup>。通常活化的巨噬细胞根据极化状态可分为M1、M2。M1巨噬细胞往往是一种促炎表型，优先利用糖酵解。而M2巨噬细胞主要存在于免疫调节和组织修复中，具有促进肿瘤生长、血管生成和免疫逃逸的功能<sup>[22]</sup>。既往研究表明，肿瘤细胞可以将肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)塑造成M2免疫抑制表型，从而抑制免疫功能并促进肿瘤生长，其中乳酸是控制巨噬细胞代谢重编程的关键信号分子<sup>[23]</sup>。2019年ZHANG等<sup>[6]</sup>发现M1巨噬细胞具有内源性的“乳酸时钟”，其通过组蛋白乳酸化调节M1巨噬细胞在极化后期表现出M2特征。FANG等<sup>[24]</sup>发现单羧酸转运蛋白1通过促进TAM中M2基因启动子(如Arg-1和VEGF)的H3K18位点的组蛋白乳酸化，稳定HIF-1α并上调其表达，从而诱导TAM极化为M2表型。此外，研究表明乳酸化修饰可以通过抑制巨噬细胞中RARγ基因的转录，从而增强TME中的白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平，并通过激活结直肠癌细胞中的信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号传导，赋予巨噬细胞促肿瘤功能<sup>[25]</sup>。使其成为肿瘤细胞的“帮凶”，参与肿瘤免疫逃逸和肿瘤进展。这种调控作用可能削弱免疫治疗的效果，因为IL-6通常与免疫抑制和肿瘤

进展相关。YANG 等<sup>[26]</sup>评估了胃癌模型中相关预后基因的乳酰化水平, 其研究结果表明, 在胃癌中许多浸润免疫细胞(巨噬细胞最高)的乳酸化评分明显升高, 并且乳酸化分数高的肿瘤具有较高的肿瘤免疫功能障碍, 与更大的免疫逃逸潜力和较低的免疫检查点抑制剂治疗反应率相关。总之, 这些研究进一步说明了乳酸化修饰在肿瘤免疫细胞中的重要作用。

### 2.3 调节免疫细胞的代谢与功能

乳酸化修饰通过改变免疫细胞的代谢状态, 抑制其抗肿瘤功能。乳酸化在免疫抑制中的关键作用之一是其对Treg的影响, Treg是CD4<sup>+</sup>T细胞的一个关键亚群, 以FOXP3的表达为主要标志, 具有维持机体免疫稳态的作用<sup>[27]</sup>。研究发现, 乳酸通过在Lys72残基上对MOESIN进行乳酸化, 调节了MOESIN与转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β) I型受体及其下游SMAD3信号的相互作用。这种乳酸化作用促进了Treg中的氧化磷酸化, 同时抑制了糖酵解过程, 增强了Tregs在TME中的免疫抑制功能<sup>[28]</sup>。此外, 巨噬细胞中视黄酸诱导基因蛋白I的乳酰化, 导致NF-κB向Nlrp3启动子的募集受到抑制, 从而降低其转录。这种抑制了Treg免疫抑制功能和CD8<sup>+</sup>T细胞抗肿瘤功能, 进一步导致了免疫抑制性TME<sup>[29]</sup>。CD8<sup>+</sup>T细胞即细胞毒性T淋巴细胞, 在肿瘤免疫中发挥着核心且关键的作用, 是机体抗肿瘤免疫的重要效应细胞<sup>[30]</sup>。RAYCHAUDHURI等<sup>[31]</sup>研究发现H3K18、H3K9乳酰化在激活的CD8<sup>+</sup>T细胞中富集, 并与基因转录和效应功能相关。H3K18、H3K9乳酰化与T细胞的代谢状态密切相关。激活T细胞中糖酵解对组蛋白乳酰化影响显著, 而初始和记忆T细胞中线粒体代谢对H3K9乳酰化的调控起重要作用。通过抑制乳酰化可削弱CD8<sup>+</sup>T细胞的效应功能, 而促进乳酰化则增强抗肿瘤免疫, 表明组蛋白乳酰化在CD8<sup>+</sup>T细胞抗肿瘤免疫中的关键调控作用。此外, 有研究发现在胃癌中CLDN9通过激活PI3K/Akt/HIF1α信号通路来调节LDHA表达并促进糖酵解代谢, 进而促进PD-L1乳酰化, 从而抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤免疫<sup>[32]</sup>。此外, 该研究还发现TME中的H3K18乳酰化能够增加肿瘤浸润髓系细胞中m6A甲基转移酶METTL3的表达。在肿瘤浸润髓系细胞中, METTL3

介导的Jak1 mRNA的m6A修饰提高了JAK1蛋白的翻译效率, 加速了随后的STAT3蛋白磷酸化过程, 增强了TIM的免疫抑制功能, 这与结直肠癌患者的不良预后和肿瘤进展有关<sup>[33]</sup>。此外, 乳酸化修饰还可以调节树突状细胞成熟和功能, 降低其抗原呈递能力, 从而抑制免疫反应<sup>[34]</sup>。综上所述, 乳酸化修饰在调节免疫细胞的代谢和功能方面具有重要作用。

### 2.4 调节免疫细胞的信号通路

乳酸化修饰可以调节多种信号通路, 影响免疫细胞的功能。在头颈部鳞状细胞癌中, IL-11被鉴定为组蛋白H3第9位赖氨酸乳酸化的下游靶点。进一步验证表明, 过表达的IL-11通过JAK2/STAT3通路抑制CD8<sup>+</sup>T细胞增殖, 并促进肿瘤发展<sup>[35]</sup>。在ccRCC中, 乳酸化修饰水平上调, 这一现象是由失活的VHL蛋白所触发的。VHL蛋白失活被认为是ccRCC发生的关键因素之一<sup>[17]</sup>。在ccRCC中, 组蛋白的乳酸化修饰通过激活PDGFRβ信号传导, 进而促进肿瘤免疫逃逸。而PDGFRβ信号通路的激活又会反过来进一步促进组蛋白的乳酸化修饰, 从而在ccRCC中形成了一个促进肿瘤发生的正反馈回路<sup>[17]</sup>。在肝细胞癌中, 乳酸介导的MOESIN在第72位赖氨酸的乳酸化通过TGF-β1型受体增强TGF-β信号传导, 抑制抗肿瘤炎症反应, 促进肿瘤生长<sup>[28]</sup>。在胃癌中, 癌相关成纤维细胞分泌的赖氨酸氧化酶激活TGF-β/IGF1信号通路, 增强糖酵解, 导致乳酸积累。这使得PD-L1启动子附近的H3K18la富集, 增强肿瘤免疫逃逸, 促进了肿瘤进展<sup>[36]</sup>。在急性髓系白血病等血液系统恶性肿瘤中, 免疫治疗发挥着重要作用。研究表明, 转录因子STAT5促进糖酵解酶(如HK1、PFKP和PDHA)转录。上调的糖酵解导致乳酸积累, 使得PD-L1位点的H4K5乳酰化显著富集, 进而增加PD-L1表达<sup>[37]</sup>。综上所述, 乳酸化修饰通过多种机制调节免疫细胞的信号通路, 显著影响其功能和活性。这种调节机制在TME中尤为重要, 因为其可以削弱免疫细胞的抗肿瘤能力, 促进肿瘤的进展和免疫逃逸。

## 3 乳酸化修饰免疫联合治疗新靶点

免疫疗法在癌症治疗中具有巨大的潜力, 但研究表明, 乳酸驱动的乳酸化会阻碍其疗效。例如, 乳酸能够通过改变Tregs中MOESIN蛋白的乳酸化

水平来促进肿瘤发展。在对PD-1单克隆抗体治疗有反应的患者群体中, MOESIN的乳酸化修饰水平较低<sup>[28]</sup>。这表明乳酸化修饰可能对肿瘤免疫治疗的效果有影响。研究发现, 抗PD-1药物与乳酸脱氢酶抑制剂组合使用时, 比单独使用抗PD-1药物产生更强的抗肿瘤效果。在NSCLC的人源化小鼠模型中, LDH-A缺陷型B16-F10黑色素瘤的小鼠对抗PD-1治疗有更好的反应, 表现为NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞毒性T细胞浸润增加<sup>[38]</sup>。CHEN等<sup>[12]</sup>研究中发现, 在非小细胞中使用抗APOC2K70乳酸化抗体或FX11(一种乳酸脱氢酶抑制)和抗PD-1单抗联合治疗的肿瘤体积、重量显著减少, 肿瘤间质液中的FFAs减少, 降低了Treg细胞的频率, 导致Treg/CD8<sup>+</sup>T细胞的比率提高, 以及在LLC肿瘤中增加了其活性标志物(CTLA-4、GITR、LAG-3和OX-40)表达。这些结果表明, APOC2在K70位点的乳酸化在介导NSCLC中FFA的致癌效应中发挥重要作用, 抗APOC2K70乳酸化抗体是肿瘤免疫疗法中的有效增强剂。此外, 有研究探讨了多形性胶质母细胞瘤小鼠模型中使用LDH-A抑制剂和CAR-T疗法的联合治疗。结果表明, LDH-A抑制剂Oxamate通过降低组蛋白H3K18乳酸化水平, 有效降低了CAR-Treg细胞水平和TME内的腺苷产生。这种减少下调了CD39、CD73、CCR8基因启动子活性, 同时对肿瘤干细胞中的葡萄糖代谢进行重编程。最终, 其促进了TME内的免疫激活, 并展示了与CAR-T疗法联合使用时改善多形性胶质母细胞瘤患者预后的潜力<sup>[39]</sup>。这些结果表明, 乳酸化抑制与免疫治疗相结合可能是一种有效的肿瘤治疗策略。

#### 4 总结与展望

本文综述了乳酸化修饰在肿瘤免疫中的重要作用, 揭示其通过多种机制促进肿瘤免疫逃逸。乳酸化修饰可通过免疫细胞的代谢重编程、促进巨噬细胞极化、调节免疫细胞的代谢与功能, 以及调节免疫细胞的信号通路等机制促进肿瘤免疫逃逸。此外, 乳酸化修饰在肿瘤免疫治疗方面也具有重要作用。未来研究应聚焦于靶向乳酸化修饰的治疗策略。一方面, 减少乳酸产生是关键, 如抑制糖酵解关键酶或LDHA活性, 已被证明可降低乳酸化水平, 增强抗肿瘤免疫反应。另一方面, 靶向组蛋白乳酸化调控的基因转录、关键激酶抑

制或其乳酸化位点的阻断, 可能成为有效手段。此外, 抑制乳酸化修饰相关蛋白的功能, 可更精准地调控乳酸化修饰过程。结合现有免疫治疗策略, 如PD-1抑制剂或CAR-T疗法, 靶向乳酸化修饰有望产生协同效应。综上所述, 乳酸化修饰在肿瘤免疫治疗中具有重要调控作用, 其作为潜在治疗靶点的研究前景广阔。未来需进一步明确乳酸化修饰的具体机制, 开发特异性更高的靶向药物, 并探索其与现有免疫治疗策略的最佳联合方案, 为肿瘤患者提供更有效的治疗选择。

#### 参 考 文 献 :

- [1] WU G L, DAI Y F, YAN Y H, et al. The lactate receptor GPR81 mediates hepatic lipid metabolism and the therapeutic effect of metformin on experimental NAFLDs[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 924: 174959.
- [2] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [3] WANG X M, YING T X, YUAN J M, et al. BRAFV600E restructures cellular lactylation to promote anaplastic thyroid cancer proliferation[J]. Endocr Relat Cancer, 2023, 30(8): e220344.
- [4] 刘韵, 冯丹, 刘纷纷, 等. 组蛋白去乙酰化酶2在帕金森病中的作用及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(21): 43-51.
- [5] 吴苗苗, 李鹏飞, 徐林慧, 等. 乳酸化修饰在年龄相关性疾病中的研究新进展[J/OL]. 中国全科医学. (2025-01-02). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1222.R.20241231.1508.036.html>.
- [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] 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.
- [8] JIANG J, HUANG D L, JIANG Y, et al. Lactate modulates cellular metabolism through histone lactylation-mediated gene expression in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 647559.
- [9] YU J, CHAI P W, XIE M Y, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m6A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma[J]. Genome Biol, 2021, 22(1): 85.
- [10] YANG K, FAN M, WANG X H, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 133-146.
- [11] GAO R X, LI Y, XU Z M, 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.
- [12] CHEN J, ZHAO D P, WANG Y P, et al. Lactylated apolipoprotein C-II induces immunotherapy resistance by promoting extracellular lipolysis[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(38): e2406333.

- [13] YANG Z J, YAN C, MA J Q, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 61-79.
- [14] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [15] XIA L Z, OYANG L D, LIN J G, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):28.
- [16] LV M Q, HUANG Y F, CHEN Y S, et al. Lactylation modification in cancer: mechanisms, functions, and therapeutic strategies[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 32.
- [17] YANG J F, LUO L, ZHAO C Y, et al. A positive feedback loop between inactive VHL-triggered histone lactylation and PDGFR $\beta$  signaling drives clear cell renal cell carcinoma progression[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3470-3483.
- [18] YANG L, NIU K W, WANG J L, et al. Nucleolin lactylation contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma pathogenesis via RNA splicing regulation of MADD[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(4): 651-666.
- [19] 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.
- [20] WEI S T, ZHANG J, ZHAO R, et al. Histone lactylation promotes malignant progression by facilitating USP39 expression to target PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$  signal pathway in endometrial carcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 121.
- [21] 吕梦姣, 杨毅, 田晓寒, 等. 低氧条件下M2型巨噬细胞外泌体对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响机制[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(5): 24-31.
- [22] 李国栋, 冯晓玲. 巨噬细胞糖代谢重编程在复发性流产中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(3): 33-37.
- [23] 姜明彤, 杨志雄. 乳酸在非小细胞肺癌中的研究进展[J/OL]. 中国全科医学. (2025-01-20). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1222.R.20250120.0953.002.html>.
- [24] FANG X, ZHAO P, GAO S Y, et al. Lactate induces tumor-associated macrophage polarization independent of mitochondrial pyruvate carrier-mediated metabolism[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 237: 123810.
- [25] LI X M, YANG Y, JIANG F Q, et al. Histone lactylation inhibits RAR $\gamma$  expression in macrophages to promote colorectal tumorigenesis through activation of TRAF6-IL-6-STAT3 signaling[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(2): 113688.
- [26] YANG H, ZOU X M, YANG S F, 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.
- [27] 李延卿, 任伟宏, 张岱, 等. Th17和调节性T细胞在人类免疫缺陷病毒疾病进展中的作用及其调控机制[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(16): 45-50.
- [28] GU J, ZHOU J R, CHEN Q Y, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- $\beta$  signaling in regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(12): 110986.
- [29] GU J, XU X Z, LI X Y, et al. Tumor-resident microbiota contributes to colorectal cancer liver metastasis by lactylation and immune modulation[J]. *Oncogene*, 2024, 43(31): 2389-2404.
- [30] ST PAUL M, OHASHI P S. The roles of CD8 $+$  T cell subsets in antitumor immunity[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9): 695-704.
- [31] RAYCHAUDHURI D, SINGH P, CHAKRABORTY B, et al. Histone lactylation drives CD8 $+$  T cell metabolism and function[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(11): 2140-2151.
- [32] HU X B, OUYANG W H, CHEN H Z, et al. Claudin-9 (CLDN9) promotes gastric cancer progression by enhancing the glycolysis pathway and facilitating PD-L1 lactylation to suppress CD8 $+$  T cell anti-tumor immunity[J]. *Cancer Pathog Ther*, 2025, 3(3): 253-266.
- [33] 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.
- [34] WANG Z N, XU F F, HU J, et al. Modulation of lactate-lysosome axis in dendritic cells by clotrimazole potentiates antitumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002155.
- [35] WANG R J, LI C W, CHENG Z Y, et al. H3K9 lactylation in malignant cells facilitates CD8 $+$  T cell dysfunction and poor immunotherapy response[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(9): 114686. Erratum in: *Cell Rep*, 2024, 43(11): 114957.
- [36] LI Z D, LIANG P P, CHEN Z W, et al. CAF-secreted LOX promotes PD-L1 expression via histone Lactylation and regulates tumor EMT through TGF $\beta$ /IGF $_1$  signaling in gastric cancer[J]. *Cell Signal*, 2024, 124: 111462.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 李梅, 何倩芮, 熊秋霞. 乳酸化修饰在肿瘤免疫逃逸中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(18): 42-47.

**Cite this article as:** LI M, HE J R, XIONG Q X. Research progress on the role of lactylation in tumor immune evasion[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(18): 42-47.