

乳酸化修饰在动脉粥样硬化中的研究进展

莫 钦¹, 蓝翊宁², 秦 超²

(1. 南宁市第一人民医院, 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院, 南宁 530021)

摘要 动脉粥样硬化(AS)是心脑血管疾病的主要病理基础。乳酸化是一种与乳酸分子相关的新型蛋白质翻译后修饰(PTM),是连接代谢和表观调控的桥梁,通过影响不同的途径参与许多关键的细胞生物过程,与疾病的发展密切相关。最新研究表明,乳酸化修饰可能参与了AS的发生发展。本文旨在概述乳酸化修饰的生物学特性,重点阐述乳酸化修饰在调节内皮细胞功能、巨噬细胞极化和平滑肌衰老等途径参与AS的机制。

关键词 动脉粥样硬化;乳酸化修饰;心脑血管疾病

中图分类号:R743.31 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2025)02-0304-05

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.019

Research progress on lactylation in atherosclerosis

MO Qin¹, LAN Yining², QIN Chao². (1. Nanning First People's Hospital, Nanning 530021, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Atherosclerosis (AS) serves as the primary pathological basis for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Lactylation, a novel post-translational modification (PTM) linked to lactate molecules, functions as a critical interface between cellular metabolism and epigenetic regulation. This modification influences diverse pathways to regulate essential biological processes and has been closely associated with disease progression. Emerging evidence suggests that lactylation may participate in the pathogenesis of AS. This paper aims to summarize the biological characteristics of lactylation, and then specifically emphasizes the mechanisms by which lactylation participates in the development of AS through regulating endothelial cell function, macrophage polarization, and smooth muscle cell senescence.

Keywords atherosclerosis; lactylation; cardiovascular and cerebrovascular diseases

心脑血管疾病是城乡居民死亡的首要原因^[1],动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作为心肌梗死、卒中和冠心病等心脑血管疾病的根本原因和疾病基础^[2],其具体发病机制仍不清楚。传统观点认为,AS的发生、发展主要与内皮功能障碍、脂质沉积、炎症反应和氧化应激相关^[3]。然而,近年来糖酵解代谢及其中间产物在AS中的作用逐渐被揭示,代谢产物乳酸的累积及其介导的翻译后修饰对AS的影响也逐渐被认识^[4]。以往认为乳酸是低氧条件下糖

酵解的代谢废物,直到2019年Zhang等^[5]研究团队基于高效液相色谱串联质谱(MS/MS)分析发现了乳酸化(lactylation),乳酸的作用才得以被重新审视。作为一种新兴的蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM),其不仅参与基因表达调控,还通过影响免疫细胞代谢和炎症反应参与多种疾病的发生,如肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病等^[6-8]。目前研究初步确认乳酸化也存在于AS斑块中,并可能与内皮功能障碍、巨噬细胞极化

[基金项目] 广西自然科学基金重点项目资助(区域高发病专项-广西医科大学)(No. 2025GXNSFDA069030);广西研究生教育创新计划项目资助(No.YCBZ2024137)

[通信作者] 秦超, E-mail:mdqc2019@126.com

[收稿日期] 2025-02-11

和平滑肌细胞衰老密切相关。然而,乳酸化在AS中的具体作用靶点、分子机制及临床应用潜力仍不明确。本文旨在概述乳酸化的发生机制,重点阐述乳酸化与AS的关联,总结其潜在机制,为探索新型AS治疗策略提供理论依据。

1 乳酸化修饰

1.1 乳酸化的定义

乳酸化(lactylation)是指乳酸分子通过共价键与蛋白质的赖氨酸残基结合,从而调控蛋白质的功能和活性。乳酸是葡萄糖代谢的典型副产物,细胞内乳酸的主要产生途径取决于糖酵解。细胞内的乳酸以3种异构体形式存在,即D-乳酸、L-乳酸和外消旋DL-乳酸。3种修饰异构体分别为L-乳酸化(L-lactylation, K1-la)、D-乳酸化(D-lactylation, Kd-la)和N-ε羧乙基化(ce-lactylation, Kce)^[9]。这3种赖氨酸修饰会改变赖氨酸的化学性质和空间构型,从而可能对蛋白质功能产生不同的影响。具体影响取决于蛋白质类型、修饰位点和细胞环境^[8]。目前公认的乳酸化主要有两种形式:酶促反应介导的L-乳酸化和非酶促反应介导的D-乳酸化^[6]。L-乳酸是体内的主要异构体,而K1-la是响应糖酵解的重要修饰,目前在这方面的研究较为广泛^[9]。Kd-la(通过涉及乳酸谷胱甘肽的非酶过程产生)仅在糖酵解酶系统受损时被观察到,与微生物代谢或代谢紊乱有关^[10]。

1.2 乳酸化的分子机制

酶促反应介导的L-乳酸化是目前研究较为广泛的乳酸化类型。与其它表观遗传修饰一样,L-乳酸化的发生也依赖于特定酶的催化。乳酸化修饰酶“writer”通过催化内源/外源性L-乳酸与乳酰辅酶A的酯化反应,将乳酰基团转移至组蛋白或非组蛋白的赖氨酸ε-氨基位点,从而引发靶蛋白构象及生物学功能的改变。乳酸化修饰识别蛋白“reader”通过特异性识别底物的赖氨酸修饰状态,介导下游信号转导通路的级联激活并触发相应生物学效应。当信号转导结束时,去乳酸化酶“eraser”去除靶蛋白赖氨酸位点的乳酸化修饰,停止赖氨酸残基上的乳酸化修饰^[8]。当前研究已经将组蛋白乙酰转移酶确定为主要“writer”,其中研究最为广泛的是E1A

结合蛋白p300(E1A binding protein p300, P300)^[11]。此外,丙氨酰-tRNA合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase, AARS)1/2^[12-14]、乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, Tip60)^[15]、YiaC(原核乳酸转移酶)^[16]和赖氨酸乙酰转移酶8(lysine acetyltransferase 8, KAT8)^[17]被相继报道为新型乳酸转移酶。I类组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)1-3和sirtuins蛋白1-3(SIRT1-3)为典型的负责乳酰基去除的“erasers”^[18]。值得注意的是,目前的研究还没有报道公认的“readers”,但最近研究显示,转录因子双同源盒(double homeobox, Dux)^[19]和三联基序蛋白33(tripartite motif-containing 33, TRIM33)^[20]可能作为修饰结合酶发挥识别作用,这也是该领域值得探索的方向。

1.3 修饰位点及生物学功能

乳酸化可以发生在组蛋白和非组蛋白上。最初的乳酸化就是在人组蛋白的赖氨酸残基上被发现,赵英明团队于2019年在核心组蛋白上发现了28个K1a位点,主要是组蛋白3(histone 3, H3)和组蛋白4(histone 4, H4)^[5]。目前,组蛋白3第18位赖氨酸乳酸化(histone H3 lysine 18 lactylation, H3K18la)为研究最充分的乳酸化蛋白,H3K18la通常富集在基因启动子和增强子区域,不仅作为活性基因表达的指标,还与各种生理和病理过程密切相关,包括基因转录调控、干细胞和胚胎发育、巨噬细胞极化和肿瘤发生^[21-22]。除H3K18外,其他具有调节功能的组蛋白赖氨酸乳酸化位点也已报道,包括H2BK6、H3K9、H3K14、H3K23、H3K56、H4K5、H4K80和H4K12等。组蛋白乳酸化广泛存在,是连接代谢与表观调控的桥梁,与疾病密切相关,具有作为治疗靶点的潜力。

近年的研究表明,乳酸化不仅限于组蛋白,还广泛存在于非组蛋白赖氨酸残基上。非组蛋白乳酸化可能通过增强或抑制这些非组蛋白的功能来影响蛋白质的稳定性、定位、结构、相互作用或功能,与多种生理和病理过程有关^[23]。基于质谱的乳酸化组学技术和蛋白质组学技术的发展推动了非组蛋白乳酸化修饰位点的精准识别,也使得不同物种中越来越多的非组蛋白乳酸化修饰位点被发现。非组蛋白乳酸化的研究和相关机制的探索是当前重点和热点,靶向乳酸化修饰位点制定精准治疗

策略具有较大发展空间。上述调控机制为理解乳酸化在动脉粥样硬化关键细胞事件中的作用奠定了分子基础。

2 乳酸化与 AS

AS 是一种涉及多种细胞的慢性炎症过程,包括血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。内皮细胞功能障碍、巨噬细胞极化、泡沫细胞形成以及平滑肌细胞表型转换是驱动 AS 发生发展的核心环节。近年研究表明,代谢异常(如糖酵解增强、线粒体功能障碍)在动脉粥样硬化的发展中起着非常重要的作用^[4]。一项涉及 1 496 名参与者的横断面研究报告称,血乳酸水平与颈动脉粥样硬化呈正相关关系,独立于其他心血管危险因素^[24],表明斑块中蓄积的乳酸可能通过乳酸化调控 AS 的病理过程。

2.1 参与内皮细胞功能障碍

内皮细胞功能障碍是 AS 的初始响应环节。运动训练诱导的乳酸堆积促进 AS 小鼠甲基化 CpG 结合蛋白 2 (methyl-CpG binding protein 2, Mecp2) 271 位赖氨酸乳酸化 (Mecp2 k271la), Mecp2 k271la 通过与染色质结合抑制上皮调节蛋白 (epiregulin, Ereg) 的表达,影响丝裂原活化蛋白激酶信号通路,继而降低内皮细胞血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白 1、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 的表达,并增加了小鼠主动脉组织中内皮一氧化氮合酶的水平,进而延缓 AS 的进展^[25]。内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) 是 AS 的关键驱动因素。Wang 等^[26]研究发现,在氧化低密度脂蛋白的作用下,组蛋白伴侣蛋白 (anti-silencing function 1A, ASF1A) 依赖性 P300 介导了 H3K18la, H3K18la 在 Snail 家族转录抑制因子 (snail family transcriptional repressor 1, SNAIL) 启动子处的富集激活 *SNAIL* 转录,从而促进 EndMT 和 AS 的进展。这两项研究表明,组蛋白乳酸化和非组蛋白乳酸化在 AS 内皮表型调节中发挥不同作用,意味着不同的修饰位点可能发挥不同的功能,未来仍需更多研究揭示乳酸化在 AS 内皮表型中的确切作用和机制。

2.2 调控巨噬细胞极化与炎症反应

巨噬细胞是斑块内主要的免疫细胞,其 M1/M2 极化表型和炎症反应影响 AS 进程。糖酵解代谢在 AS 巨噬细胞中显著激活。促炎性 M1 巨噬细胞经历代谢重编程,进行有氧糖酵解,导致乳酸产生,而抗炎性 M2 巨噬细胞触发氧化磷酸化和脂肪酸氧化增加的代谢程序^[27]。赵英明团队^[5]在脂多糖和干扰素 γ 处理诱导的小鼠巨噬细胞促炎性 M1 极化中观察到乳酸增加和 H3K18la 上调。有趣的是,被 H3K18la 特异性调控的一类 M2 型基因,例如精氨酸酶 1 (arginase 1, ARG1) 在晚期开始显著上调。该研究表明,炎症刺激后期 M1 型巨噬细胞中的 H3K18la 驱动巨噬细胞向抗炎性 M2 表型转变,这在动脉粥样硬化的进程中至关重要。随后,一项研究进一步证明了 H3K18la 与 AS 巨噬细胞 M2 表型的关系,研究显示,AS 中巨噬细胞 MCT4 的缺乏和抑制导致乳酸积累和 H3K18la,并以 P300 依赖的方式激活抗炎基因和三羧酸循环基因的转录,训练巨噬细胞表型由 M1 向 M2 转化转变改善动脉粥样硬化^[28]。此外,另一项研究揭示了非组蛋白乳酸化在巨噬细胞 M2 极化中的作用,该研究通过蛋白质组学分析鉴定了 Mecp2 赖氨酸 271 (k271) 的特异性乳酸化 (Mecp2 k271la), Mecp2 k271la 和 H3K36me3 之间的相互作用导致染色质可及性增加和 RUNX 家族转录因子 1 (RUNX family transcription factor 1, RUNX1) 的转录抑制,增强了运动诱导的 M2 巨噬细胞极化并增加了小鼠斑块稳定性^[29]。尽管巨噬细胞中的乳酸化在其它领域(如癌症)中得到了广泛研究,但乳酸化在 AS 巨噬细胞中的研究仍有限。深入乳酸化的机制研究对于动脉粥样硬化进程的干预具有重要意义。

2.3 驱动平滑肌细胞衰老

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 衰老促进动脉粥样硬化和斑块不稳定^[30]。Li 等^[31]在衰老 VSMC 模型中发现肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (TNF receptor associated protein 1, TRAP1) 显著增加有氧糖酵解,导致乳酸产生增加。积累的乳酸通过下调组蛋白赖氨酸脱乙酰酶 HDAC3 促进组蛋白 H4 赖氨酸 12 乳酸化 (histone H4 lysine 12 lactylation, H4K12la)。H4K12la 富含衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 启动子,激活 SASP 转录并加剧 VSMC 衰老和

AS。该研究揭示H4K12la可能是VSMC衰老和AS的潜在靶点。

除上述途径外,乳酸化还在血管生成^[32]、血管钙化^[33]等方面发挥作用,意味着乳酸化可能通过影响生物学过程的其他方面参与AS的疾病过程,因此需要更多的研究来阐明乳酸化调控AS的复杂机制。

3 总结与展望

AS是心脑血管疾病的核心病理基础,其机制复杂且尚未完全阐明。最新研究表明,乳酸化作为一种新型翻译后修饰介导了代谢与表观遗传调控的交互作用,参与多种生物学过程和疾病发展。在AS中,乳酸以乳酸化酶和去乳酸化酶依赖的方式,调节组蛋白和非组蛋白乳酸化水平,从而影响内皮功能障碍、巨噬细胞炎症和极化以及平滑肌细胞衰老等环节参与AS的发展。尽管乳酸化在AS中的作用逐渐被揭示,但仍存在诸多挑战:(1)开发高特异性、高通量、低成本的乳酸化检测技术,推动其在临床中的应用;(2)建立乳酸化与AS因果关系的动物模型(如乳酸化酶基因敲除小鼠);(3)探索乳酸化与其他翻译后修饰(如乙酰化、泛素化)的交互作用;(4)筛选靶向乳酸化的小分子抑制剂或激动剂,评估其在AS中的治疗潜力。未来研究需结合多组学分析和空间组学技术,阐明乳酸化的时空特异性调控网络,为AS的精准治疗提供新思路,为AS性心脑血管的防止提供新靶点。

参考文献:

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] MARTIN S S, ADAY A W, ALLEN N B, et al. 2025 heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American heart association[J]. Circulation, 2025.
- [3] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: Recent developments[J]. Cell, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [4] XU R H, YUAN W, WANG Z Q. Advances in glycolysis metabolism of atherosclerosis[J]. Journal of cardiovascular translational research, 2023, 16(2): 476-490.
- [5] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580.
- [6] LI X L, YANG Y Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease[J]. Signal transduction and targeted therapy, 2022, 7: 305.
- [7] OUYANG J, WANG H, HUANG J N. The role of lactate in cardiovascular diseases[J]. Cell communication and signaling, 2023, 21: 317.
- [8] ZHAO L J, QI H N, LV H Y, et al. Lactylation in health and disease: Physiological or pathological? [J]. Theranostics, 2025, 15(5): 1787-1821.
- [9] ZHANG D, GAO J, ZHU Z, et al. Lysine L-lactylation is the dominant lactylation isomer induced by glycolysis[J]. Nature chemical biology, 2025, 21(1): 91-99.
- [10] GAFFNEY D O, JENNINGS E Q, ANDERSON C C, et al. Non-enzymatic lysine lactoylation of glycolytic enzymes [J]. Cell chemical biology, 2020, 27(2): 206-213.e6.
- [11] ZENG Q M, WANG K, ZHAO Y X, et al. Effects of the acetyltransferase p300 on tumour regulation from the novel perspective of posttranslational protein modification [J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 417.
- [12] ZONG Z, XIE F, WANG S A, et al. Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis[J]. Cell, 2024, 187(10): 2375-2392.e33.
- [13] LI H Y, LIU C, LI R, et al. AARS1 and AARS2 sense L-lactate to regulate cGAS as global lysine lactyltransferases [J]. Nature, 2024, 634(8036): 1229-1237.
- [14] JU J Y, ZHANG H, LIN M B, et al. The alanyl-tRNA synthetase AARS1 moonlights as a lactyl-transferase to promote YAP signaling in gastric cancer[J]. Journal of clinical investigation, 2024: e174587.
- [15] CHEN H X, LI Y, LI H F, et al. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance[J]. Nature, 2024, 631(8021): 663-669.
- [16] DONG H Y, ZHANG J J, ZHANG H, et al. YiaC and CobB regulate lysine lactylation in escherichia coli[J]. Nature communications, 2022, 13(1): 6628.
- [17] XIE B T, ZHANG M D, LI J, et al. KAT8-catalyzed lactylation promotes eEF1A2-mediated protein synthesis and colorectal carcinogenesis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2024, 121(8): e2314128121.
- [18] MORENO-YRUELA C, ZHANG D, WEI W, et al. Class I

- histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine delactylases[J]. *Science advances*, 2022, 8(3): eabi6696.
- [19] HU X L, HUANG X W, YANG Y, et al. Dux activates metabolism-lactylation-MET network during early iPSC reprogramming with Brg1 as the histone lactylation reader[J]. *Nucleic acids research*, 2024, 52(10): 5529-5548.
- [20] NUÑEZ R, SIDLOWSKI P F W, STEEN E A, et al. The TRIM33 bromodomain recognizes histone lysine lactylation[J]. *ACS chemical biology*, 2024, 19(12): 2418-2428.
- [21] GALLE E, WONG C W, GHOSH A, et al. H3K18 lactylation marks tissue-specific active enhancers[J]. *Genome biology*, 2022, 23(1): 207.
- [22] GONG H, ZHONG H, CHENG L, et al. Post-translational protein lactylation modification in health and diseases: A double-edged sword[J]. *Journal of translational medicine*, 2024, 22(1): 41.
- [23] YANG Z J, ZHENG Y Q, GAO Q. Lysine lactylation in the regulation of tumor biology[J]. *Trends in endocrinology and metabolism*, 2024, 35(8): 720-731.
- [24] SHANTHA G P S, WASSERMAN B, ASTOR B C, et al. Association of blood lactate with carotid atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) carotid MRI study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 249-255.
- [25] DONG M D, ZHANG Y J, CHEN M H, et al. ASF1A-dependent P300-mediated histone H3 lysine 18 lactylation promotes atherosclerosis by regulating EndMT[J]. *Acta pharmaceutica sinica B*, 2024, 14(7): 3027-3048.
- [26] WANG Y N, CHEN L Q, ZHANG M J, et al. Exercise-induced endothelial Mecp2 lactylation suppresses atherosclerosis via the ereg/MAPK signalling pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 375: 45-58.
- [27] CHEN R K, ZHANG H R, TANG B T, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2024, 9(1): 130.
- [28] ZHANG Y J, JIANG H, DONG M D, et al. Macrophage MCT4 inhibition activates reparative genes and protects from atherosclerosis by histone H3 lysine 18 lactylation[J]. *Cell reports*, 2024, 43(5): 114180.
- [29] CHEN L Q, ZHANG M J, YANG X Y, et al. Methyl-CpG-binding 2 K271 lactylation-mediated M2 macrophage polarization inhibits atherosclerosis[J]. *Theranostics*, 2024, 14(11): 4256-4277.
- [30] WANG J L, URYGA A K, REINHOLD J, et al. Vascular smooth muscle cell senescence promotes atherosclerosis and features of plaque vulnerability[J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1909-1919.
- [31] LI X S, CHEN M H, CHEN X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation[J]. *European heart journal*, 2024: ehae379.
- [32] FAN W, ZENG S, H WANG X T, et al. A feedback loop driven by H3K9 lactylation and HDAC2 in endothelial cells regulates VEGF-induced angiogenesis[J]. *Genome biology*, 2024, 25(1): 165.
- [33] MA W Q, JIA K N, CHENG H M, et al. Orphan nuclear receptor NR4A3 promotes vascular calcification via histone lactylation[J]. *Circulation research*, 2024, 134(11): 1427-1447.

本文引用格式:

莫 钦,蓝翊宁,秦 超. 乳酸化修饰在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 广西医科大学学报, 2025, 42(2): 304-308. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.019

MO Q, LAN Y N, QIN C. Research progress on lactylation in atherosclerosis [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2025, 42(2): 304-308. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.019