

乳酸及乳酸化修饰在脓毒症诊疗中的研究进展

刘莉^{1,2} 寇春煊^{1,2} 高玉娟^{1,2} 刘东²

¹甘肃中医药大学第一临床医学院,兰州 730000; ²解放军联勤保障部队第九四〇医院重症医学科,兰州 730050

通信作者:刘东,Email:liutung@163.com

【摘要】 脓毒症作为危害人类健康的一大难题,早期诊断、精准治疗、改善预后等问题亟待解决。乳酸长期以来被认为是糖酵解时产生的“废物”,但后续研究发现,乳酸代谢紊乱与脓毒症时的能量代谢重构密切相关,而乳酸化修饰作为一种新型的蛋白质翻译后修饰,可调控多种关键分子的功能,进而影响脓毒症的炎症失衡和器官功能障碍。此外,靶向乳酸代谢及乳酸化修饰的干预策略,有望通过多靶点调节来改善脓毒症的病理过程,为脓毒症的诊疗提供新的思路。故本文针对脓毒症中乳酸代谢及乳酸化修饰的最新研究进展进行综述,以期对脓毒症的精准诊断和靶向治疗提供参考。

【关键词】 脓毒症;乳酸;乳酸化;组蛋白修饰;非组蛋白修饰

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250807-00428

Research progress of lactate and lactylation modification in the diagnosis and treatment of sepsis

Liu Li^{1,2}, Kou Chunhuan^{1,2}, Gao Yujuan^{1,2}, Liu Dong²

¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Department of Critical Care Medicine, the 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Liu Dong, Email: liutung@163.com

【Abstract】 Sepsis, as a major problem threatening human health, requires urgent solutions to issues such as early diagnosis, precise treatment, and improved prognosis. Lactate has long been regarded as a "waste" produced during glycolysis. However, subsequent studies have found that lactate metabolic disorders are closely related to energy metabolism remodeling in sepsis. Lactylation, as a novel post-translational modification of proteins, can regulate the functions of multiple key molecules, thereby influencing the inflammatory imbalance and organ dysfunction in sepsis. In addition, intervention strategies targeting lactate metabolism and lactation modification are expected to improve the pathological process of sepsis through multi-target regulation, providing new ideas for the diagnosis and treatment of sepsis. Therefore, this article aims to review the latest progress in lactate metabolism and lactation modification in sepsis, with the hope of providing a reference for the precise diagnosis and targeted treatment of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Lactate; Lactylation; Histone modification; Non-histone Modification

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250807-00428

脓毒症定义为宿主对感染反应失调引起的危及生命安全的器官功能障碍^[1],其高发病率及病死率严重危害着人类健康^[2],是危重症医学亟待解决的一大难题。脓毒症中的器官功能障碍并非病原体及其毒素直接损伤所致,而是涉及炎症与抗炎失衡等多方面紊乱,以至炎症介质、细胞因子和相关病原体分子不受控地广泛释放,导致器官功能障碍^[3]。脓毒症的治疗主要集中在控制感染、稳定血流动力学、调节宿主反应^[4]。遗憾的是,这些治疗并未达到理想的效果,还需寻求更有效的方法。近些年,乳酸化修饰研究的兴起,为解决这一问题带来了新希望。

在氧气充足的情况下,葡萄糖经历一系列生化反应,最终以三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的形式释放能量。缺氧时,主要通过糖酵解途径产生少量丙酮酸和ATP,丙酮酸在乳酸脱氢酶的催化下生成乳酸^[5]。Warburg等^[6]发现,缺氧并非乳酸产生的唯一条件,在氧气充足时也有乳酸的产生,即“有氧糖酵解”。乳酸长久以来被当作糖酵解时的“废物”,后经大量研究证明,乳酸不仅能作为能量燃料,还可能在代谢调控和疾病治疗中提供新的思路。

现有研究表明,乳酸会通过翻译后修饰(post-translational modification, PTM),如乙酰化、磷酸化等,显著影响脓毒症中多种免疫细胞的功能,以此来改变酶活性和蛋白质功能^[7-8]。现就脓毒症中乳酸代谢及乳酸化修饰的最新研究进展进行综述,以期对脓毒症的精准诊断和靶向治疗提供参考。

1 文献检索

系统检索 PubMed、Web of Science、ScienceDirect、中国知网和万方数据知识服务平台。检索时间设定为 2020 至 2025 年。英文检索词包括 sepsis、lactate、lactylation、histone modification、non-histone modification; 中文检索词包括脓毒症、乳酸、乳酸化、组蛋白修饰、非组蛋白修饰。纳入标准:① 涉及脓毒症、乳酸代谢或乳酸化修饰的基础或临床研究,以及相关文献中的高质量文献;② 综述、论著或临床试验;③ 语种为中、英文。排除标准:① 重复发表文献;② 无法获取全文的摘要、会议论文及学位论文。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索,同时检索相关文献的参考文献。初检文献 896 篇,经去重、阅读标题和摘要筛选后纳入

132篇,进一步阅读全文后,最终纳入46篇文献,其中中文文献2篇,英文文献44篇。

2 乳酸代谢及其相应功能

2.1 脓毒症时乳酸的生成与清除:在感染期间,机体对于氧及ATP的需求会增加,而乳酸作为“燃料”也会随之增加^[9]。糖酵解是产生乳酸的主要途径,当三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)受抑制时,激活糖酵解途径,葡萄糖在细胞质中转化为丙酮酸,丙酮酸被还原为乳酸^[10]。乳酸在血液和组织中正常浓度为1.5~3.0 mmol/L,脓毒症患者的血乳酸浓度可达到20 mmol/L以上,乳酸升高会造成严重的危害,引起生理功能紊乱^[11]。乳酸的生成无法避免,为减轻其对机体的损害,须加快清除。正常情况下,除很少部分通过肾脏排泄,其余大部分被氧化为丙酮酸,后者转移至线粒体,通过TCA进行代谢^[12]。脓毒症期间,因缺氧及线粒体功能障碍,乳酸的生成增加,同时肝肾功能衰竭,使其清除率下降,体内过量的乳酸堆积会影响机体的正常代谢,形成高乳酸血症,进而导致器官功能衰竭风险增加。

2.2 乳酸的生物学功能:乳酸与葡萄糖一样,也可作为新陈代谢的底物,且在所有代谢物中,其循环周转量最高。实验研究显示,小鼠在进食状态下乳酸的利用率比葡萄糖高1.1倍,在禁食状态下比葡萄糖高2.5倍^[5]。由于乳酸与葡萄糖处于氧化还原平衡状态,因此它在众多代谢中间体中利用率更高^[13]。乳酸作为糖异生前体,有着重要的作用,大部分乳酸可从组织进入循环,其60%在肝脏、30%在肾脏通过糖异生途径异生为葡萄糖,为其他组织提供能量^[14]。作为关键信使,乳酸可协调不同细胞、器官和组织间的信号转导^[15]。Hoque等^[16]发现,在培养基中加入乳酸并用脂多糖处理巨噬细胞,其产生的促炎细胞因子显著降低,而抗炎细胞因子的产生则不受影响,此现象与一种新的细胞信号通路有关,该通路涉及G蛋白耦联受体81(G protein-coupled receptor 81, GPR81),它可识别乳酸并诱导巨噬细胞向抗炎表型转变。据报道,GPR81对乳酸的亲合力极高,乳酸在0.1~30.0 mmol/L可选择性地激活GPR81,作为自分泌和旁分泌信号分子发挥作用,参与调节能量代谢和炎症反应^[17-18]。乳酸还可以作为线粒体的信使,通过诱导氧化磷酸化使更多的丙酮酸进入TCA,产生更多的ATP,同时抑制糖酵解^[19]。此外,乳酸在调节免疫反应中也有非常重要的作用^[20]。有研究表明,乳酸生成及其在组蛋白乳酸化中的作用与建立先天免疫记忆有关^[21]。由此可见,乳酸并非糖酵解过程中产生的“废物”,其在机体病理生理发展过程中也有诸多作用。

3 乳酸化的分子机制及最新研究

表观遗传调控在脓毒症的免疫抑制阶段起着关键作用,组蛋白修饰是一种表观遗传学修饰,可以在不改变DNA序列的情况下产生可遗传的表观变化,近年来,多项研究表明组蛋白修饰与脓毒症关系密切^[22]。Zhang等^[23]于2019年发现了一种新的表观遗传学修饰,即赖氨酸残基的乳酸化,证明乳酸可能通过促进组蛋白乳酸化,从而参与调控蛋白基

因的表达。目前已发现组蛋白乳酸化在多种类型的细胞中存在,除了在组蛋白中发现这种修饰外,还在非组蛋白中同样存在这种修饰。

3.1 组蛋白乳酸化修饰:组蛋白PTM在控制基因表达方面起着关键作用。代谢介导的PTM,如乙酰化、甲基化、糖基化等,通过多种机制参与脓毒症的进展。乳酸作为组蛋白修饰底物,通过乙酰化调节基因转录,并参与各种病理和生理过程。研究表明,组蛋白H3第18位赖氨酸(histone 3 lysine 18, H3K18)参与损伤修复稳态基因的表达^[23]。说明H3K18在炎症相关疾病中具有重要作用。在一项动物实验中发现,上调组蛋白H3第18位赖氨酸乳酸化修饰(histone 3 lysine 18 lactation, H3K18la)水平可显著降低脓毒症小鼠血浆中促炎细胞因子水平,同时升高抗炎细胞因子水平,从而减轻炎症反应,并提高存活率^[24]。相关的临床研究发现,H3K18la在健康者和危重症患者的外周血单核细胞中均存在,但是在后者中水平更高,表示其升高与病情危重程度相关;其次,H3K18la的高表达与感染相关,高水平的H3K18la或许会成为监测感染的新指标,但这一点并无明确的相关数据证明;此外,H3K18la与促炎细胞因子白细胞介素-6和抗炎细胞因子白细胞介素-10呈强正相关,与抗炎基因精氨酸酶1的表达也呈正相关^[25]。近期一项前瞻性研究表明,H3K18la是一种很有潜力的生物标志物,可用于脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的早期识别和预后预测^[26]。有研究者发现,人和小鼠CD8⁺T细胞中H3K18la及H3K9la的富集可作为调节CD8⁺T细胞功能的关键基因的转录起始剂,且通过靶向代谢和表观遗传途径调节H3K18la及H3K9la会影响CD8⁺T细胞效应器功能,包括抗肿瘤免疫^[27]。近期研究表明,H3K9la在乳腺癌及食管鳞状细胞癌基因表达调节中起关键作用,或可为肿瘤的治疗提供潜在靶点^[28-29]。动物实验显示,来自肾小管糖酵解重编程的乳酸明显增强了组蛋白乳酸化,特别是H4K12la,在Ikbkb、Rela和Relb等信号转导基因的启动子处富集,激活它们的转录并促进炎症反应^[30]。此外,有研究发现,通过单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)可将低浓度的乳酸转运到巨噬细胞,MCT1上调组蛋白H4K12la的水平并促进巨噬细胞中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的转录和分泌,TGF- β 随后通过TGF β 受体进入成纤维细胞,刺激胶原蛋白合成^[31]。研究显示,在脑缺血再灌注损伤小鼠模型中,乳酸增多会导致其介导的超氧化物歧化酶2乳酸化修饰增强,从而加重脑损伤;相反,若减少乳酸的生成,则脑损伤减轻^[32]。综上所述,组蛋白乳酸化修饰可能在疾病诊断及治疗方面有一定的潜能,但目前研究多集中在肿瘤方面,与脓毒症有关的组蛋白乳酸化位点有待进一步探索,以求为脓毒症精准诊断和靶向治疗开辟新道路。

3.2 非组蛋白乳酸化修饰:非组蛋白乳酸化修饰主要存在于细胞核、线粒体、细胞膜、胞外分泌蛋白等。有研究表明,脓毒症的严重程度和病死率与乳酸的高循环水平及高迁移率蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)关系密

切^[7]。HMGB1 是一种由活化的巨噬细胞产生的广泛存在的核蛋白,与血液中乳酸水平成正比^[33]。HMGB1 在乳酸的作用下可发生乳酸化和乙酰化。在单羧酸转运体的协助下,巨噬细胞可摄取外源性乳酸,后者可通过 p300/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白机制促进 HMGB1 发生乳酸化及乙酰化修饰。修饰后的 HMGB1 通过外泌体途径排出,破坏内皮完整性,增加血管通透性,损害内皮屏障功能,使脓毒症进一步发展^[7]。从机制上来说,线粒体裂变蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, Fis1) 乳酸化可促进线粒体过度裂变,使 ATP 耗竭及线粒体活性氧过量产生,从而导致线粒体细胞凋亡。一项脓毒症相关急性肾损伤动物实验显示,丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚基 (pyruvate dehydrogenase E1 α subunit, PDHA1) 高乙酰化和失活会导致乳酸过量,进而导致 Fis1 乳酸化并加剧急性肾损伤;相反,使用二氯乙酸钠或激活 PDHA1 能够降低乳酸水平及 Fis1 乳酸化,从而减轻急性肾损伤^[34]。冷诱导型 RNA 结合蛋白 (cold-inducible RNA-binding protein, CIRP) 是一种相对分子质量为 18 000 的核蛋白,在各种类型的细胞中均有表达,充当 RNA 伴侣蛋白。脓毒性休克患者血清 CIRP 水平升高,并且与器官损伤的严重程度相关^[35]。有研究发现,乳酸增加会导致 CIRP 的乳酸化,促使其从细胞核迁移到细胞质,随后释放到细胞外间隙;细胞外 CIRP 能够引发细胞炎症反应,包括诱导巨噬细胞释放促炎细胞因子和血管内皮功能障碍^[36]。近些年,在乳酸化修饰方面的研究虽多,但其具体调控机制和作用靶点未明确,且目前研究多是实验阶段,将其应用到临床面临诸多挑战。

4 脓毒症中乳酸及乳酸化的相关应用

4.1 乳酸是脓毒诊断及预测预后的重要标志物;血乳酸水平已作为脓毒症诊断分层、病情监测及预后评估的重要临床指标。有研究发现,乳酸比快速序贯器官衰竭评分的判别能力更好,可与序贯器官衰竭评分相媲美,或可作为预测脓毒症患者病死率的独立预后指标^[11]。脓毒症 3.0 共识指出,在经过充分的液体复苏后,血乳酸水平持续高于 2 mmol/L 可作为脓毒性休克的诊断标准之一^[1]。在感染期间,若初始乳酸高于 4 mmol/L,其急性期病死率会显著增加^[37]。乳酸不仅是脓毒症诊断时易于测量且可以重复使用的生物标志物,还是脓毒症可行的治疗靶点。

4.2 乳酸在临床上的应用:近期有研究表明,乳酸钠的输注可通过降低后负荷、稳定前负荷和增强收缩力从而增加心排量,或可成为心功能不全患者的有效复苏液^[38]。早有综述表明,乳酸钠可以安全地用于治疗胰岛素诱导的低血糖、创伤性脑损伤、阿尔茨海默病或心力衰竭等^[39]。乳酸在各种炎症性疾病的发生发展中起重要作用,应用乳酸相关疗法可改善炎症性疾病患者的预后,这些疗法具有增加缓冲能力和调节乳酸转运蛋白表达等效果^[40]。乳酸在体内抑制炎症的能力,以及静脉注射乳酸的大量数据,意味着乳酸在一系列炎症性疾病中作为抗炎剂和器官保护剂具有独特的地位^[16]。目前,虽无明确的研究表明乳酸有助于改善脓毒症的病死率和预后,但关于乳酸生成及乳酸化修饰方面的研

究,为后续研究提供了新思路。

4.3 乳酸化修饰在脓毒症治疗方面的潜能:Zhang 等^[23]提出“乳酸时钟”这一概念,即乳酸可以通过促进巨噬细胞极化状态的转变减轻炎症带来的组织损伤。活化的巨噬细胞一般分为 M1 型(促炎型)和 M2(抗炎型),巨噬细胞在乳酸化的作用下能从具有高糖酵解低 TCA 活性的 M1 表型转移为低糖酵解高 TCA 活性的 M2 表型,从而促进伤口愈合,并且使炎症期间免疫反应消退^[37]。程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 是一种广泛存在于免疫细胞上的跨膜蛋白。有研究证实,PD-L1 能与免疫细胞上的程序性细胞死亡 1 (programmed cell death 1, PD-1) 结合,有助于癌症免疫逃逸^[41]。在急性髓系白血病中,乳酸积累促进 PD-L1 启动子上的组蛋白乳酸化,监测组蛋白乳酸化程度可用于预测肿瘤患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂的敏感性^[42]。大多数脓毒症患者会从早期的过度炎症期进展为免疫抑制状态,并且先天免疫细胞功能重编程及淋巴细胞衰竭。随着脓毒症持续时间延长,免疫抑制发生的概率增大,发生多器官功能障碍的概率也会随之增高,这是脓毒症患者晚期死亡的主要原因^[43]。在脓毒性休克患者中,PD-1 在 T 淋巴细胞中上调,而 PD-L1 在单核细胞中上调^[44]。单核细胞中 PD-L1 表达水平与脓毒症患者 28 d 病死率相关^[45]。在盲肠结扎穿孔术诱导的脓毒症小鼠模型中,PD-1 敲除小鼠的存活率有所提高;后续研究证实,在脓毒症动物模型中,经 PD-1 或 PD-L1 抗体处理后,其总存活率也有所提高^[46]。因此,通过抑制免疫麻痹患者的 PD-1/PD-L1 通路进行免疫调节,有望成为脓毒症治疗的潜在方法,但目前研究表明代谢重编程与表观遗传改变之间的联系是复杂而紧密的,这个反馈调节回路仍需要更多的探索和改进。

5 结语与展望

乳酸代谢及乳酸化修饰在脓毒症的病理发展过程中具有重要作用,但其功能的分子机制及具体的作用靶点有待进一步研究。在未来研究中,若可提高蛋白乳酸化检测技术,精准检测脓毒症相关调控通路中乳酸化程度,指导相应治疗措施,或能改善脓毒症患者的预后,降低病死率。但目前机制未明,仍需多学科共同努力、深入探索,揭示脓毒症复杂的病理进展,为脓毒症的诊治开辟新道路。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [3] Matsuda N, Machida T, Hattori Y. Molecular mechanisms underlying the pathogenesis of septic multiple organ failure[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2024, 159(2): 101–106. DOI: 10.1254/fpj.23109.
- [4] Vincent JL. Current sepsis therapeutics[J]. *EBioMedicine*, 2022, 86: 104318. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104318.
- [5] Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the TCA

- cycle via circulating lactate[J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 115–118. DOI: 10.1038/nature24057.
- [6] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body[J]. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519–530. DOI: 10.1085/jgp.8.6.519.
- [7] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(1): 133–146. DOI: 10.1038/s41418-021-00841-9.
- [8] Zhang T, Chen LJ, Kueth G, et al. Lactate's impact on immune cells in sepsis: unraveling the complex interplay[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1483400. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1483400.
- [9] Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9462): 871–875. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71045-X. Erratum in: *Lancet*, 2005, 366(9480): 122.
- [10] Li XL, Yang YY, Zhang B, et al. Lactate metabolism in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 372. DOI: 10.1038/s41392-022-01206-5.
- [11] Liu ZQ, Meng ZB, Li YF, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with sepsis[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27(1): 51. DOI: 10.1186/s13049-019-0609-3.
- [12] Jha MK, Lee IK, Suk K. Metabolic reprogramming by the pyruvate dehydrogenase kinase-lactate acid axis: linking metabolism and diverse neuropathophysiology[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 1–19. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.006.
- [13] Nocito L, Kleckner AS, Yoo EJ, et al. The extracellular redox state modulates mitochondrial function, gluconeogenesis, and glycogen synthesis in murine hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122818. DOI: 10.1371/journal.pone.0122818.
- [14] Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(4): 315–321. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
- [15] Nolt B, Tu F, Wang XH, et al. Lactate and immunosuppression in sepsis[J]. *Shock*, 2018, 49(2): 120–125. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000958.
- [16] Hoque R, Farooq A, Ghani A, et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1763–1774. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.014.
- [17] Morland C, Lauritzen KH, Puchades M, et al. The lactate receptor, G-protein-coupled receptor 81/hydroxycarboxylic acid receptor 1: expression and action in brain[J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(7): 1045–1055. DOI: 10.1002/jnr.23593.
- [18] Cai TQ, Ren N, Jin L, et al. Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(3): 987–991. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.088.
- [19] Cai X, Ng CP, Jones O, et al. Lactate activates the mitochondrial electron transport chain independently of its metabolism[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(21): 3904–3920. e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.09.034.
- [20] Llibre A, Kucuk S, Gope A, et al. Lactate: a key regulator of the immune response[J]. *Immunity*, 2025, 58(3): 535–554. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.02.008.
- [21] Ziogas A, Novakovic B, Ventriglia L, et al. Long-term histone lactylation connects metabolic and epigenetic rewiring in innate immune memory[J]. *Cell*, 2025, 188(11): 2992–3012. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2025.03.048.
- [22] 葛凡, 鲁俊. 组蛋白修饰在脓毒症中的作用研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(9): 995–998. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230404-00243.
- [23] Zhang D, Tang ZY, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575–580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [24] Ma W, Ao SX, Zhou JP, et al. Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization[J]. *Mol Immunol*, 2022, 146: 69–77. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.04.001.
- [25] Chu X, Di CY, Chang PP, et al. Lactylated histone H3K18 as a potential biomarker for the diagnosis and predicting the severity of septic shock[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 786666. DOI: 10.3389/fimmu.2021.786666.
- [26] Li X, Shang Y, Zhang JL, et al. Predictive value of H3K18 lactylation for early detection and prognosis of sepsis-related acute respiratory distress syndrome: a prospective observational clinical study[J]. *Shock*, 2025, 64(2): 154–160. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002601.
- [27] 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. DOI: 10.1038/s41590-024-01985-9.
- [28] Sun CG, Li X, Teng QL, et al. Targeting platinum-resistant ovarian cancer by disrupting histone and RAD51 lactylation[J]. *Theranostics*, 2025, 15(7): 3055–3075. DOI: 10.7150/thno.104858.
- [29] Chen C, Zhang YG, Zang Y, et al. SIRT3 functions as an eraser of histone H3K9 lactylation to modulate transcription for inhibiting the progression of esophageal cancer[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2025, 24(5): 100973. DOI: 10.1016/j.mcpro.2025.100973.
- [30] Wang YT, Li HY, Jiang SM, et al. The glycolytic enzyme PFKFB3 drives kidney fibrosis through promoting histone lactylation-mediated NF- κ B family activation[J]. *Kidney Int*, 2024, 106(2): 226–240. DOI: 10.1016/j.kint.2024.04.016.
- [31] Zou Y, Cao MB, Tai ML, et al. A feedback loop driven by H4K12 lactylation and HDAC3 in macrophages regulates lactate-induced collagen synthesis in fibroblasts via the TGF- β signaling[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(13): e2411408. DOI: 10.1002/advs.202411408.
- [32] 周昕祎, 齐雪, 李亚男, 等. 乳酸介导的SOD2乳酸化修饰在小鼠脑缺血-再灌注损伤中的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2025, 34(4): 562–566. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.04.016.
- [33] Yang H, Wang HC, Andersson U. Targeting inflammation driven by HMGB1[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 484. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00484.
- [34] An S, Yao Y, Hu HB, et al. PDHA1 hyperacetylation-mediated lactate overproduction promotes sepsis-induced acute kidney injury via Fis1 lactylation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 457. DOI: 10.1038/s41419-023-05952-4.
- [35] Qiang XL, Yang WL, Wu RQ, et al. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) triggers inflammatory responses in hemorrhagic shock and sepsis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1489–1495. DOI: 10.1038/nm.3368.
- [36] Gong T, Wang QD, Loughran PA, et al. Mechanism of lactic acidemia-promoted pulmonary endothelial cells death in sepsis: role for CIRP-ZBP1-PANoptosis pathway[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 71. DOI: 10.1186/s40779-024-00574-z.
- [37] Noe JT, Rendon BE, Geller AE, et al. Lactate supports a metabolic-epigenetic link in macrophage polarization[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(46): eabi8602. DOI: 10.1126/sciadv.abi8602.
- [38] Berg-Hansen K, Gopalasingam N, Pedersen MGB, et al. Cardiovascular effects of lactate in healthy adults[J]. *Crit Care*, 2025, 29(1): 30. DOI: 10.1186/s13054-025-05259-0.
- [39] van Gemert LA, de Galan BE, Wevers RA, et al. Lactate infusion as therapeutic intervention: a scoping review[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(6): 2227–2235. DOI: 10.1007/s00431-022-04446-3.
- [40] Caslin HL, Abebayehu D, Pinette JA, et al. Lactate is a metabolic mediator that shapes immune cell fate and function[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 688485. DOI: 10.3389/fphys.2021.688485.
- [41] Yi M, Niu MK, Xu LP, et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 10. DOI: 10.1186/s13045-020-01027-5.
- [42] Huang ZW, Zhang XN, 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. DOI: 10.1038/s41392-023-01605-2.
- [43] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3): 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
- [44] Zhang Y, Li JB, Lou JS, et al. Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R70. DOI: 10.1186/cc10059.
- [45] Huang X, Venet F, Wang YL, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(15): 6303–6308. DOI: 10.1073/pnas.0809422106.
- [46] Brahmamdam P, Inoue S, Unsinger J, et al. Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(2): 233–240. DOI: 10.1189/jlb.0110037.

(收稿日期: 2025-08-07)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)