

本文引用: 周明学. 乳酸化修饰在心血管疾病发病机制中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(6): 469-473. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.06.002.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-06-0469-05

· 专家论坛 ·

乳酸化修饰在心血管疾病发病机制中的作用

周明学^{1,2}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 2. 北京市中医药研究所心血管病研究室, 北京市 100010

[专家简介] 周明学, 研究员/教授, 中国中医科学院博士, 清华大学博士后, 博士研究生导师。北京市科技新星, 北京市卫生局 215 人才, 目前是北京市中医药研究所心血管病研究室负责人, 北京中医医院中医心病学重点学科后备学科带头人。从事心血管疾病中西医结合研究 23 年。既往主持课题 23 项, 参研“十一五”重大专项等 8 项。迄今共发表学术论文 123 篇。获国家发明专利授权 8 项、获中华中医药学会科技一等奖、华夏医学科技二等奖等科技奖 8 项。担任教育部学位评估中心、科技部科技评估中心、国家卫生健康委员会科技创新重大项目、北京市科学技术委员会和北京市科学技术协会评审专家, 中国工程院咨询专家, 国家自然科学基金项目和北京市自然科学基金项目评审专家以及中国教育发展战略学会学术桥评审专家。在多个市级以上学会任常务委员、委员等职务。入选“2024 中国知网高被引学者”榜单。



[摘要] 心血管疾病(CVD)是一类由遗传及环境因素相互作用所致的常见复杂性疾病, 与表观遗传修饰关系密切。新近研究发现, 乳酸化修饰作为一种新发现的表观遗传修饰, 可通过向赖氨酸残基中添加乳酰基来调节组蛋白, 以促进特异性基因转录和表达。此外, 乳酸化修饰还可以影响非组蛋白的结构和功能, 在动脉粥样硬化(As)、心肌梗死(MI)、缺血再灌注损伤(IRI)和心力衰竭(HF)等 CVD 发病机制中发挥重要作用。笔者梳理近年来发表的乳酸化修饰在 CVD 中作用的相关文献并进行总结阐述, 以期为未来的研究提供参考。

[关键词] 乳酸; 乳酸化修饰; 组蛋白乳酸化; 心血管疾病; 作用机制; 表观遗传

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of lactylation modification in the pathogenesis of cardiovascular diseases

ZHOU Mingxue^{1,2}

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 2. Cardiovascular Diseases Research Laboratory, Beijing Institute of Chinese Medicine, Beijing 100010, China

[ABSTRACT] Cardiovascular diseases (CVD) are common complex diseases caused by the interaction of genetic and environmental factors and are closely related to epigenetic modifications. Recent studies have found that lactylation modification, a newly discovered epigenetic mechanism, regulates histones by adding lactyl groups to lysine residues, thereby promoting the transcription and expression of specific genes. Moreover, it also affects the structure and function of non-histone proteins and plays important roles in the pathogenesis of CVD such as atherosclerosis (As), myocardial infarction (MI), ischemia reperfusion injury (IRI) and heart failure (HF) by regulating protein function and gene expression. In this review, the author summarizes and elaborates on the relevant literature on the roles of lactylation modification in CVD published in recent years, in order to provide reference for future research.

[KEY WORDS] lactic acid; lactylation modification; histone lactylation; cardiovascular diseases; mechanism of action; epigenetics

心脏对能量需求非常高, 需要持续大量的 ATP 以维持其收缩能力。乳酸不仅是糖酵解的副产物,

更是心脏的重要能量来源, 通过参与线粒体氧化磷酸化代谢, 满足心脏对 ATP 的需求。近年来研究发

[收稿日期] 2024-08-22

[修回日期] 2024-11-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274287); 北京市自然科学基金项目(7232266)

[作者简介] 周明学, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 主要研究方向为心血管疾病的中西医结合研究, E-mail: mingxue78@163.com。

现,乳酸是代谢失调与心血管疾病(cardiovascular diseases,CVD)发病机制之间的关键因素,它不仅作为代谢中间体发挥作用,还可作为信号分子参与CVD的发病过程^[1]。研究发现,乳酸化修饰作为一种新发现的蛋白质翻译后修饰(post-translational modification,PTM),可通过影响组蛋白基因的表达和非组蛋白的结构和功能,进而调控细胞信号传导和代谢过程,在动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)、心肌梗死(myocardial infarction,MI)、缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury,IRI)和心力衰竭(heart failure,HF)等CVD发病机制中发挥重要作用。乳酸代谢和乳酸化修饰为CVD治疗靶点的探索提供了新思路。笔者通过梳理乳酸化修饰在CVD发病机制中的作用的相关文献,并进行总结阐述,以期为未来研究提供参考。

1 乳酸与乳酸化修饰

1.1 乳酸代谢

乳酸既往一直被认为是具有有害作用的代谢副产物,而新近研究则认为乳酸是细胞糖酵解的主要代谢产物,不仅作为代谢的能量来源和主要的糖异生前体,还作为信号分子调节细胞内信号转导^[2]。在哺乳动物体内,乳酸主要通过有氧糖酵解和无氧糖酵解途径,由乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)还原丙酮酸而生成。当氧气充足时,乳酸借助质子-乳酸同向转运的单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter,MCT)穿过细胞质和细胞内隔室,并穿过细胞、组织和器官内部将糖酵解和细胞有氧呼吸过程联系起来,被称为“乳酸穿梭”^[3-4]。Pascale等^[5]研究发现,肿瘤细胞摄取葡萄糖后,优先通过糖酵解途径生成乳酸,从而促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,这一现象被称为“Warburg效应”。后续研究表明,无论是在炎症性疾病还是癌症中,局部组织都存在糖酵解增强(类似“Warburg效应”),而乳酸积累是各种疾病发展的重要环节^[6]。

1.2 蛋白质乳酸化修饰

乳酸化修饰是一种重要的PTM形式,涉及蛋白质的赖氨酸残基与乳酸发生共价结合的过程。这种修饰可直接调控蛋白质的功能、稳定性、相互作用及定位等,进而影响细胞内信号转导和代谢重编程等多种生物学过程。2019年,Zhang等^[7]首次发现了组蛋白乳酸化这一现象,并提出了“乳酸时钟”概念:乳酸通过表观遗传机制促进巨噬细胞(macrophage,Mφ)极化状态的转变,从而缓解炎症带来的组织损伤。该研究揭示,乳酸这一新型修饰的底物,作为信号分子可通过M1型Mφ中的组蛋白赖氨酸乳酸化,刺激稳态基因的转录和表达,该过程会改变组蛋白与DNA的结合紧密程度,间接影响mRNA转录和蛋白质翻译。同时,也会启动组蛋白乳酸化的清除机制,从而避免乳酸化的组蛋白持续发挥作用。此后,组蛋白乳酸化迅速成为一个新的研究方向备受关注。Gaffney等^[8]也证实了乳酸化修饰的存在,认为乳酰谷胱甘肽通过非酶促反应促使糖酵解酶发生乳酸化,从而抑制被修饰酶的活性,导致糖酵解降低,其中乙二醛酶2是该过程中的关键调控因子。新近研究还证实了乳酸化修饰不仅参与糖酵解相关细胞功能调控、Mφ极化、神经系统调控、细胞分化和胚胎发育等重要生命活动,还在多种疾病包括脓毒症、肺纤维化、肺动脉高压等发病机制中发挥重要的调节作用^[8-16]。

2 心血管疾病与乳酸化修饰

2.1 As与乳酸化修饰

As是一种复杂的衰老相关疾病,已成为全球主要的死亡原因。越来越多的证据表明,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)衰老是引发As的关键驱动因素,其显著特征为代谢异常^[17]。VSMC衰老最终会导致VSMC含量减少,并增加斑块易损性,进而引发急性心血管事件。因此,探索VSMC衰老的机制可能为As的治疗提供新的策略和干预靶点。Li等^[18]研究发现,当线粒体定位的肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-associated protein 1,TRAP1)的生理功能发生明显改变时,会诱导组蛋白微环境的改变,从而促进VSMC衰老和As形成。具体表现在,TRAP1可上调糖酵解,导致乳酸积累增加,进而通过组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3,HDAC3)增强组蛋白H4K12乳酸化(histone H4 lysine 12 lactylation,H4K12la)在衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype,SASP)基因启动子区域的显著富集,从而促进SASP基因的转录,加剧As的发展。该研究揭示了细胞衰老过程中细胞代谢和表观遗传调节之间的一种新型串扰机制,即通过TRAP1-HDAC3-H4K12乳酸化修饰轴,调节代谢重编程,诱导衰老基因的染色质微环境及表观遗传重塑,从而促进VSMC衰老和As形成,这一发现为延缓VSMC

衰老和 As 进程的临床治疗提供了新的思路。

血管内皮功能异常是 As 的重要起始因素。内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) 的异常发生是内皮功能紊乱引发 As 的重要驱动因素, 其潜在分子机制尚需深入研究^[19]。Dong 等^[20]研究发现, 组蛋白伴侣抗沉默功能蛋白 1A (anti-silencing function 1A, ASF1A) 和组蛋白修饰酶 p300 可协同调控组蛋白 H3K18 乳酸化 (histone H3 lysine 18 lactylation, H3K18la), 进而调控蜗牛同源物 1(果蝇)样蛋白 1 [snail homolog 1 (drosophila) like protein 1, SNAIL1] 启动子区域 H3K18la 的富集状态, 激活 EndMT 转录因子 SNAIL1 的表达, 最终诱导 EndMT 发生, 导致血管内皮功能紊乱。该研究证实, 在 EndMT 诱导 As 形成的过程中, 通过 p300-ASF1A 分子复合物调控 H3K18la 可影响 EndMT 关键分子的染色质微环境, 从而揭示了组蛋白乳酸化在 EndMT 诱导的 As 过程中发挥重要的作用, 为临床治疗 As 提供了新的靶点和治疗策略。

此外, Wang 等^[21]通过动脉粥样硬化性 CVD 小鼠模型发现, 运动诱导甲基化 CpG 结合蛋白 2 (methylated-CpG binding protein 2, MeCP2) K271 位点发生乳酸化, 可显著抑制 As 的进展。这一研究为运动诱导组蛋白乳酸化修饰抗 As 的作用机制提供了新的思路。目前乳酸化过程作为无氧代谢与表观遗传之间的桥梁, 初步研究已证实其与 As 的进展有关, 但具体的干预环节和机制仍需更多的实验证据进一步验证。

2.2 HF 与乳酸化修饰

心脏是人体最重要的能量代谢器官, 当发生能量代谢异常时, 可导致心脏结构或舒缩功能发生异常, 进而发生 HF。乳酸作为心脏的重要能量基质, 通过介导蛋白质特定赖氨酸残基的乳酸化修饰, 影响组蛋白或非组蛋白的功能, 从而发挥其生物活性。然而, 乳酸介导的乳酸化修饰在 HF 中的作用尚未明确。Zhang 等^[22]研究发现, 在 HF 小鼠组织中, 乳酸含量显著降低。通过蛋白质组和乳酸化修饰组的分析, 与对照组比较, HF 小鼠心脏组织中表达差异最大的位点位于 α -肌球蛋白重链 (α -myosin heavy chain, α -MHC) K1897 位点。进一步研究发现, 敲除 α -MHC K1897 的小鼠, 其心脏 α -MHC 与肌联蛋白 (titin, TTN) 之间的相互作用被削弱, 从而加剧了 HF。此外, 通过乳酸钠干预或抑制心肌细胞 (cardiomyocyte, CM) 中关键乳酸转运蛋白上调乳

酸浓度, 可促进 α -MHC K1897 的乳酸化和 α -MHC-TTN 的相互作用, 进而减轻 HF。该研究揭示了心脏代谢通过 α -MHC 的乳酸依赖性修饰, 能够直接调节心脏肌体结构和功能, 为 HF 的治疗提供新的策略, 然而, 具体的干预环节和机制仍需进一步研究以深入探讨。

2.3 MI 与乳酸化修饰

MI 后的持续过度炎症反应会加剧心肌损伤和心功能障碍, 而单核 Mφ 中修复信号的早期激活对于及时恢复免疫稳态和启动 MI 后修复过程至关重要。组蛋白乳酸化是一种新的 PTM 形式, Zhang 等^[7]研究发现, 在 M1 型 Mφ 极化过程中, 组蛋白乳酸化能够启动内源性乳酸时钟, 诱导修复性基因表达, 促进免疫稳态的恢复, 并引发细胞表型的表观遗传改变。然而, 组蛋白乳酸化在 MI 后早期阶段如何远程调控修复性基因转录网络仍不明确。Wang 等^[23]研究发现, 单核细胞在 MI 早期阶段经历代谢重编程、糖酵解失调及 MCT1 介导的乳酸转运, 这些过程可促进组蛋白乳酸化, 后者通过促进修复性基因转录, 调节单核 Mφ 的抗炎和促新生血管生成的双重活性, 从而修复免疫稳态并改善 MI 后的心脏功能。此外, 研究还揭示了单核细胞组蛋白乳酸化的上游调控元件, 白细胞介素 1β (interleukin-1β, IL-1β) 依赖性通用控制非去阻遏蛋白 5 (general control non-derepressible 5, GCN5) 的重要作用, 认为其催化 H3K18la 的过程对于建立免疫稳态和及时激活 MI 后心脏修复至关重要。总之, 本研究明确了 MI 后心脏复苏前单核细胞修复反应的早期编程模式, 并探讨了组蛋白乳酸化在 MI 中的动态模式, 为 MI 后代谢组-表观基因组-免疫级联反应机制提供了新的视角。

心肌纤维化是由中重度的冠状动脉狭窄引起的心肌纤维持续或反复加重的缺血、缺氧所产生的, 并逐渐发展为 HF 的慢性缺血性心脏病, 是包括 MI 在内的大多数心脏损伤不可避免的临床事件。MI 后, 心脏缺氧诱导的 EndMT, 被认为是导致心肌纤维化的重要原因^[24]。乳酸已被证明可诱导肌成纤维细胞分化并促进肺纤维化^[21]。然而, 乳酸是否会在 MI 后诱导心肌纤维化尚不明确。Fan 等^[25]研究发现, 乳酸水平的增加可通过诱导 MI 后心肌的 EndMT, 促进心肌纤维化并加剧心功能障碍。乳酸处理可破坏内皮细胞 (endothelial cell, EC) 的功能, 并在缺氧条件下通过激活转化生长因子 β (transform-

ming growth factor- β , TGF- β)/Smad2 信号通路, 诱导 EndMT。具体机制表现在, 以 MCT 依赖的方式转运至细胞内的乳酸会促进 CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP)/p300 和 SNAIL1 结合, 进而促进 SNAIL1 的乳酸化修饰。抑制 SNAIL1 的表达则会削弱乳酸诱导的 EndMT 和 TGF- β /Smad2 信号通路的激活。因此, 乳酸被认为是一种重要分子, 能够通过诱导 SNAIL1 乳酸化来上调 MI 后心肌的 EndMT。这一发现为开发改善 MI 后心脏重构的创新疗法提供了新的思路。

2.4 IRI 与乳酸化修饰

急性心肌梗死是主要的致死原因, 再灌注治疗是目前最有效的治疗方案。然而, 再灌注治疗常伴随着一系列病理和生理反应, 导致不可逆的心肌损伤。由于心肌 IRI 的具体机制目前尚不明确, 导致 IRI 的评估与治疗仍然是临床难题。刘倩等^[26]研究表明, 心肌 IRI 会诱导叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 发生乳酸化修饰, 进而促进凋亡指标活化 Caspase-3 (cleaved Caspase-3) 的表达增加。抑制 FOXO1 的转录活性可以抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 的产生, 同时逆转由缺氧/复氧诱导的凋亡指标 cleaved Caspase-3 表达增加以及细胞活性降低。此外, FOXO1 的乳酸化修饰主要由组蛋白脱乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1) 调节。因此, FOXO1 的乳酸化修饰可能是改善心肌 IRI 的潜在靶点。

2.5 钙化性主动脉瓣疾病与乳酸化修饰

钙化性主动脉瓣疾病 (calcific aortic valve disease, CAVD) 作为一种发病率较高的 CVD, 目前尚无有效的药物能够减缓其进展, 手术瓣膜置换成为唯一有效的治疗手段, 但远期预后不佳, 其关键原因是 CAVD 的细胞及分子机制尚不明确。因此, 探寻有效的疾病靶点对于研发抑制瓣膜钙化的药物至关重要。Huang 等^[27]通过对 9 名年轻、老年和钙化患者的主动脉瓣膜单细胞测序结果进行深度分析, 成功解析了瓣膜间质细胞 (valvular interstitial cell, VIC) 病理转化的全过程, 并在体内外和 ApoE^{-/-}/LUM^{-/-} 小鼠实验中证实了基膜聚糖 (lumican, LUM) 分子在 CAVD 中的促钙化作用。研究认为, LUM 通过增强细胞糖酵解诱导 VIC 中的成骨作用, 导致乳酸积累, 并驱动 H3 组蛋白乳酸化修饰, 在促进瓣膜钙化中发挥关键作用。该研究明确了 LUM 参与介导 H3 组蛋白乳酸化, 进而促进主动脉瓣钙化发展的机制, 为 CAVD 的治疗提供了新的靶点。

2.6 动脉钙化与乳酸化修饰

钙化和粥样硬化是血管病变的基础, 与诸多 CVD 的发生和发展密切相关^[28]。目前, 动脉钙化尚缺乏特异性治疗手段。核受体亚家族 4A 组成员 3 (nuclear receptor subfamily 4 group A member 3, NR4A3) 是一种孤儿核受体, 是载脂蛋白 AIV 诱导 As 进展的关键调节因子, 但其在血管钙化中的作用尚不清楚^[29]。Ma 等^[30]的联合研究成果表明, 在小鼠模型和人钙化主动脉组织中, NR4A3 的核表达显著上调。NR4A3 缺乏降低了钙化过程中的糖酵解速率和乳酸生成, 并抑制了组蛋白乳酸化。机制研究进一步表明, NR4A3 通过结合糖酵解基因果糖二磷酸醛缩酶 A (fructose-bisphosphate aldolase A, ALDOA) 和磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase, PFKL) 的启动子区域, 并驱动其转录起始, 从而增强糖酵解活性。增多的乳酸导致磷酸酶孤儿 1 (phosphatase orphan 1, PHOSPHO1) 启动子区域 H3K18la 修饰升高, 促进 PHOSPHO1 的表达, 进而推动动脉钙化的发生和发展。因此, 靶向 NR4A3 介导的代谢组-表观基因组信号级联可能为预防动脉钙化提供新的治疗思路。

3 总结与展望

乳酸化修饰, 作为一种新发现的 PTM 形式, 在 CVD 发病机制中的作用已逐渐受到关注和重视 (表 1)。相关研究不仅涉及组蛋白的乳酸化修饰, 还扩展到多个非组蛋白的乳酸化修饰, 如 MeCP2 K271 位点的乳酸化、 α -MHC K1897 的乳酸化和 SNAIL1 的乳酸化修饰等, 这表明非组蛋白乳酸化修饰也可能在 CVD 发病机制中发挥重要作用。然而, 目前该领域的研究尚处于起步阶段, 许多关键问题仍需深入探索, 如乳酸化修饰在高血压和心律失常等常见 CVD 发病机制中的作用是什么? 乳酸化修饰在 As 进展过程中是否与单核 M ϕ 炎症细胞的表型转化有关? 调节乳酸化修饰的结合酶和去修饰酶在 CVD 发病机制中的具体作用是什么? 在 CVD 的发病机制中, 是否存在乳酸化修饰与其他 PTM 相互作用的机制, 哪种修饰更为重要? 组蛋白与非组蛋白乳酸化修饰在 CVD 的发病机制中谁的作用更为显著? 等等。这些问题仍需进一步研究以寻找答案。本文梳理了目前乳酸化修饰在 CVD 领域的研究进展, 期待未来有更多相关研究, 深入探讨乳酸化修饰在 CVD 发病机制中的作用, 积极探寻新的疾病治疗策略。

表 1. 乳酸化修饰在 CVD 中的作用

Table 1. The role of lactylation modification in CVD

疾病	乳酸化修饰蛋白	细胞	靶点	参考文献
动脉粥样硬化	H4K12la、H3K18la、MeCP2	K271la VSMC、EC	SASP、SNAIL1、EREG	[18,20-21]
心力衰竭	α -MHC	K1897la CM	TTN	[22]
心肌梗死	H3K18la、SNAIL1	M ϕ 、EC	LRG1、VEGF-A、IL-10、TGF- β /Smad2	[7,23,25]
缺血再灌注损伤	FOXO1	CM	cleaved Caspase-3、NLRP3	[26]
钙化性主动脉瓣疾病	H3K14la、H3K9la	VIC	LUM	[27]
动脉钙化	H3K18la	VSMC	NR4A3	[30]

注: EREG: 上皮调节蛋白(epiregulin); LRG1: 富含亮氨酸的 α 2-糖蛋白 1 (leucine-rich α 2-glycoprotein 1); VEGF-A: 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A)。

[参考文献]

- [1] LI X, CAI P, TANG X, et al. Lactylation modification in cardiovascular disorders: function and mechanism [J]. Metabolites, 2024, 14(4): 217.
- [2] 王丹丹, 胡兰琳, 许川. 蛋白质乳酸化修饰调控疾病进展的研究现状与展望[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2024, 11(1): 35-44.
WANG D D, HU L L, XU C. Current progress and prospects in protein lactylation [J]. Electron J Metab Nutr Cancer, 2024, 11(1): 35-44.
- [3] BROOKS G A. Cell-cell and intracellular lactate shuttles [J]. J Physiol, 2009, 587(23): 5591-5600.
- [4] GARCIA C K, GOLDSTEIN J L, PATHAK R K, et al. Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implications for the Cori cycle [J]. Cell, 1994, 76(5): 865-873.
- [5] PASCALE R M, CALVISI D F, SIMILE M M, et al. The warburg effect 97 years after its discovery [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10): 2819.
- [6] LI X, YANG Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 305.
- [7] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580.
- [8] 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.
- [9] MANOSALVA C, QUIROGA J, HIDALGO A I, et al. Role of lactate in inflammatory processes: friend or foe [J]. Front Immunol, 2022, 12: 808799.
- [10] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease [J]. Cell Metab, 2022, 34(4): 634-648.
- [11] LI L, CHEN K, WANG T, et al. Glis1 facilitates induction of pluripotency via an epigenome-metabolome-epigenome signalling cascade [J]. Nat Metab, 2020, 2(9): 882-892.
- [12] YANG W, WANG P, CAO P, et al. Hypoxic *in vitro* culture reduces histone lactylation and impairs pre-implantation embryonic development in mice [J]. Epigenetics Chromatin, 2021, 14(1): 57.
- [13] YANG Q Y, LIU J, WANG Y, et al. A proteomic atlas of ligand-receptor interactions at the ovine maternal-fetal interface reveals the role of histone lactylation in uterine remodeling [J]. J Biol Chem, 2022, 298(1): 101456.
- [14] YANG K, FAN M, WANG X, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 133-146.
- [15] CUI H, XIE N, BANERJEE S, et al. Lung myofibroblasts promote macrophage profibrotic activity through lactate-induced histone lactylation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 64(1): 115-125.
- [16] CHEN J, ZHANG M, LIU Y, et al. Histone lactylation driven by mROS-mediated glycolytic shift promotes hypoxic pulmonary hypertension [J]. J Mol Cell Biol, 2023, 14(12): mjac073.
- [17] URYGA A K, BENNETT M R. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis [J]. J Physiol, 2016, 594(8): 2115-2124.
- [18] LI X, CHEN M, CHEN X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation [J]. Eur Heart J, 2024, 45(39): 4219-4235.
- [19] SIMONS M. Endothelial-to-mesenchymal transition: advances and controversies [J]. Curr Opin Physiol, 2023, 34: 100678.
- [20] DONG M, ZHANG Y, CHEN M, et al. ASFA-dependent P300-mediated histone H3 lysine 18 lactylation promotes atherosclerosis by regulating EndMT [J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(7): 3027-3048.
- [21] WANG Y, CHEN L, ZHANG M, et al. Exercise-induced endothelial MeCP2 lactylation suppresses atherosclerosis via the Ereg/MAPK signalling pathway [J]. Atherosclerosis, 2023, 375: 45-58.
- [22] ZHANG N, ZHANG Y, XU J, et al. α -myosin heavy chain lactylation maintains sarcomeric structure and function and alleviates the development of heart failure [J]. Cell Res, 2023, 33(9): 679-698.
- [23] WANG N, WANG W, WANG X, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction [J]. Circ Res, 2022, 131(11): 893-908.

(下转第 480 页)

- affects cholesterol homeostasis by inhibiting LXR α expression in hepatocytes and macrophages [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3088.
- [20] CHEN Q, WANG S, BAO R, et al. Combination of mangiferin and T0901317 targeting autophagy promotes cholesterol efflux from macrophage foam cell in atherosclerosis [J]. Chin Med, 2024, 19(1): 5.
- [21] ZHOU L, CHOI H Y, LI W P, et al. LRP1 controls cPLA2 phosphorylation, ABCA1 expression and cellular cholesterol export [J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6853.
- [22] MÜLLER F A, STAMOU M, ENGLERT F H, et al. *In vitro* to *in vivo* extrapolation and high-content imaging for simultaneous characterization of chemically induced liver steatosis and markers of hepatotoxicity [J]. Arch Toxicol, 2023, 97(6): 1701-1721.
- [23] GUO X, ZHONG J, ZHAO Y, et al. LXR α promotes abdominal aortic aneurysm formation through UHRF1 epigenetic modification of miR-26b-3p [J]. Circulation, 2024, 150(1): 30-46.
- [24] MATSUO M. ABCA1 and ABCG1 as potential therapeutic targets for the prevention of atherosclerosis [J]. J Pharmacol Sci, 2022, 148(2): 197-203.
- [25] CHENG F F, LIU Y L, DU J, et al. Metformin's mechanisms in attenuating hallmarks of aging and age-related disease [J]. Aging Dis, 2022, 13(4): 970-986.
- [26] TAI Y H, CHANG C C, YEH C C, et al. Long-term risk of stroke and poststroke outcomes in patients with heart failure: two nationwide studies [J]. Clin Epidemiol, 2020, 12: 1235-1244.
- [27] GUO J, HUANG X, DOU L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 391.
- [28] 李挺, 王德奖, 徐颖怡, 等. 二甲双胍通过激活 AMPK/STAT3 通路调控巨噬细胞分化抑制小鼠动脉粥样硬化形成 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 287-294.
- LI T, WANG D J, XU Y Y, et al. Metformin regulates macrophage differentiation and inhibits formation of atherosclerosis by activating AMPK/STAT3 pathway in mice [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 287-294.
- [29] HAN Y, HU Z, CUI A, et al. Post-translational regulation of lipogenesis via AMPK-dependent phosphorylation of insulin-induced gene [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 623.
- [30] LUO F, DAS A, CHEN J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 54.
- [31] LIU B, MENG Q, GAO X, et al. Lipid and glucose metabolism in senescence [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1157352.
- [32] SARMIENTO-ORTEGA V E, BRAMBILA E, FLORES-HERNÁNDEZ J Á, et al. The Noaval metformin dose is ineffective against metabolic disruption induced by chronic cadmium exposure in wistar rats [J]. Toxics, 2018, 6(3): 55.
- [33] LI M, RAMAGE H, CHERRY S. Deciphering flavivirus-host interactions using quantitative proteomics [J]. Curr Opin Immunol, 2020, 66: 90-97.
- [34] TARIGHATI E, KEIVAN H, MAHANI H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer [J]. Clin Exp Med, 2023, 23(1): 1-16.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 473 页)

- [24] ANBARA T, SHARIFI M, ABOUTALEB N. Endothelial to mesenchymal transition in the cardiogenesis and cardiovascular diseases [J]. Curr Cardiol Rev, 2020, 16(4): 306-314.
- [25] FAN M, YANG K, WANG X, et al. Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via snail1 lactylation after myocardial infarction [J]. Sci Adv, 2023, 9(5): eadc9465.
- [26] 刘倩. FOXO1 乳酸化修饰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.
- LIU Q. The role and mechanism of FOXO1 lactylation in myocardial ischemia reperfusion injury [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2023.
- [27] HUANG Y, WANG C, ZHOU T, et al. Lumican promotes calcific aortic valve disease through H3 histone lactylation [J]. Eur Heart

J, 2024, 45(37): 3871-3885.

- [28] 李敏, 朱奕, 方丽娟, 等. Wnt 信号通路在动脉粥样硬化及血管钙化中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(11): 995-999.
- LI M, ZHU Y, FANG L J, et al. Research progress of wnt signaling pathway in atherosclerosis and vascular calcification [J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(11): 995-999.
- [29] MARTÍNEZ-GONZÁLEZ J, CAÑES L, ALONSO J, et al. NR4A3: a key nuclear receptor in vascular biology, cardiovascular remodeling, and beyond [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11371.
- [30] MA W, JIA K, CHENG H, et al. Orphan nuclear receptor NR4A3 promotes vascular calcification via histone lactylation [J]. Circ Res, 2024, 134(11): 1427-1447.
- (此文编辑 王颖)