

本文引用: 杨艺清, 姚玉宇, 刘乃丰. 乳酸及乳酸化修饰在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 645-654. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.001.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-08-0645-10

· 专家论坛 ·

乳酸及乳酸化修饰在心血管疾病中的研究进展

杨艺清, 姚玉宇, 刘乃丰

东南大学附属中大医院心血管内科, 江苏省南京市 210009

[专家简介] 刘乃丰, 博士, 东南大学医学院内科学二级教授, 附属中大医院心血管内科主任医师, 心血管病研究所所长, 博士研究生导师。现任中国微循环学会副理事长, 曾任教育部临床医学教学指导委员会委员、中华医学会心血管病学分会委员、江苏省医学会心血管病学分会副主委等。受聘《中国新药与临床杂志》《中国动脉硬化杂志》《中华医院管理杂志》编委。科研方向为糖尿病心血管并发症与血管钙化, 交叉领域为医学信息学和临床药学。主持国家自然科学基金项目 8 项, 发表 SCI 论文 140 余篇, H-Index 29, 获省部级科技奖励 6 项次, 主编专著 10 本。培养硕士、博士学位研究生 100 人。



[摘要] 代谢重编程在心血管疾病(CVD)的发病机制中发挥着关键作用。乳酸是糖酵解的代谢物, 现已被视为一种重要的细胞信号分子, 参与调控微环境中的多种代谢过程。新近发现的乳酸化修饰, 在动脉粥样硬化(As)、血管或瓣膜钙化、心肌梗死、心力衰竭(HF)和肺动脉高压(PH)等CVD中发挥重要作用。该文综述了乳酸和乳酸化修饰在上述CVD中的调控机制, 旨在为其精准防治策略提供新的思路。

[关键词] 乳酸; 乳酸化修饰; 心血管疾病

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of lactate and lactylation in cardiovascular diseases

YANG Yiqing, YAO Yuyu, LIU Naifeng

Department of Cardiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

[ABSTRACT] Metabolic reprogramming plays a crucial role in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). Lactate, a metabolite of glycolysis, is now considered an important cellular signaling molecule involved in regulating various metabolic processes within the microenvironment. Recently discovered lactylation modifications have been found to play significant roles in CVD such as atherosclerosis (As), vascular or valve calcification, myocardial infarction, heart failure (HF), and pulmonary hypertension (PH). This review summarizes the regulatory mechanisms of lactate and lactylation modifications in these CVD, aiming to provide new insights for their precise prevention and treatment strategies.

[KEY WORDS] lactate; lactylation; cardiovascular diseases

乳酸是人体中一种常见的糖酵解代谢产物。在生理条件下, 葡萄糖通过氧化代谢生成丙酮酸, 丙酮酸在乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的作用下转化为乳酸。长期以来, 乳酸被认为是一种具有多种有害影响的代谢产物。然而, 20 世纪 20 年代, Warburg 等^[1]的研究揭示了肿瘤细胞在氧气

充足的条件下也会产生过量乳酸的异常糖酵解行为, 使得乳酸在肿瘤细胞内的作用逐渐受到重视。乳酸穿梭理论为“乳酸作为协调全身新陈代谢的主要参与者”这一观点奠定了基础^[2]。2019 年, Zhang 等^[3]发现了乳酸化修饰, 即组蛋白赖氨酸残基上发生的乳酸化, 该修饰可以直接刺激染色质基因的转

[收稿日期] 2024-08-15

[修回日期] 2024-10-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82170478)

[作者简介] 杨艺清, 博士研究生, 研究方向为血管钙化的发生机制, E-mail: yqyang@seu.edu.cn。通信作者刘乃丰, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化和血管钙化的发生机制, E-mail: liunf@seu.edu.cn。

录,影响细胞的生物学过程。

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)仍然是全球死亡的主要原因^[4]。探寻 CVD 的发病机制和治疗策略成为当前科学研究亟待解决的问题。代谢紊乱与 CVD 的发病有着密切的联系^[5-6]。越来越多的研究表明,乳酸可能是连接代谢紊乱和 CVD 发病机制的重要环节。

目前,关于乳酸化修饰影响 CVD 的依据,可能涉及以下几个方面:(1)代谢失衡与乳酸积累:CVD 通常与代谢异常有关,尤其是糖代谢和脂质代谢的紊乱。在缺氧等病理状态下,心肌细胞无氧糖酵解增强,导致乳酸积累。这种积累可能通过调控蛋白质的乳酸化修饰,进而影响细胞功能。例如,在缺血性心脏病中,心肌缺氧引起的乳酸增加,可能通过乳酸化修饰影响心肌细胞的代谢功能和存活率。(2)免疫和炎症调控:炎症反应是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)和心肌梗死等 CVD 的核心机制之一。乳酸不仅是代谢产物,还可作为信号分子调控免疫细胞功能。研究表明,乳酸化修饰可能通过影响巨噬细胞功能来调节炎症反应,从而在 As 和心肌损伤的发生发展中发挥潜在调控作用^[7]。(3)氧化应激:氧化应激是 CVD 发生发展中的关键因素,乳酸化修饰可能与氧化应激的调控有关。研究指出,乳酸化修饰可能通过调节氧化还原敏感蛋白,进而影响细胞的抗氧化防御功能,这对于心血管系统的保护或损伤修复可能具有重要作用^[8]。

本文综述了乳酸及乳酸化修饰的研究进展及其与多种 CVD 的联系,旨在为 CVD 的防治提供新的理论依据。

1 乳酸及乳酸化修饰概述

1.1 乳酸代谢

在哺乳动物的糖代谢研究中,传统糖酵解观念认为,葡萄糖通过葡萄糖转运体进入细胞中,通过一系列酶促反应生成两个丙酮酸分子。细胞质中的丙酮酸在 LDH 的作用下转化为乳酸。其中,L-乳酸长期以来被误认为是骨骼肌收缩缺氧的产物。Warburg 等^[1]的研究发现,肿瘤细胞即使在供氧充足的条件下仍倾向于采用糖酵解途径获取能量。这一发现为肿瘤细胞代谢重编程理论的提出奠定了基础。

研究表明,乳酸可在有氧条件下生成,并在细胞、组织、器官及全身水平实现持续代谢利用^[9]。

乳酸穿梭假说指出,细胞代谢产生的乳酸能够跨生物膜转运,在细胞、组织和器官间进行穿梭并将信号传递给相应的受体细胞^[10]。其中,细胞内乳酸穿梭包括胞质溶胶-线粒体和胞质溶胶-过氧化物酶体间的代谢交换^[11-12]。细胞间乳酸穿梭则表现为工作骨骼肌与心脏、脑、肝和肾等器官之间的乳酸交换^[13-16]。多数细胞层面的乳酸穿梭是由浓度梯度、pH 梯度或氧化还原状态驱动。然而,体内许多器官和系统,如组织间隙和循环系统都为乳酸在体内的穿梭提供了有利条件。

血液中升高的乳酸可被运输至肝脏和骨骼肌,通过糖异生作用转化为葡萄糖,后者释放入血液后再次被肌肉组织摄取利用,这一过程称为乳酸循环^[17]。在有氧条件下,乳酸通过乳酸穿梭机制将糖酵解和细胞有氧呼吸过程联系起来,实现自身的代谢和利用^[18]。在全身水平上,乳酸至少具备三重功能:其一,作为一种能量来源;其二,作为糖异生的主要前体物质;其三,作为一种信号分子发挥自分泌、旁分泌和内分泌样调节作用^[19]。

1.2 乳酸化修饰

2019 年,Zhang 等^[3]揭示了一种新型蛋白质翻译后修饰形式,即组蛋白赖氨酸残基的乳酸化修饰。该研究在 HeLa 细胞和小鼠骨髓来源巨噬细胞中鉴定出 28 个乳酸化位点,为后续乳酸化修饰的深入探索奠定了基础。

乳酸分子如何在细胞内与赖氨酸基团结合是核心科学问题。与其他蛋白质翻译后修饰类似,乳酸化修饰的调控过程可分为以下环节:(1)乳酸与辅酶 A (coenzyme A, CoA) 结合形成乳酰辅酶 A (lactoyl-CoA, Lac-CoA)。(2)由酰基转移酶即“写入酶(Writers)”介导 Lac-CoA 与赖氨酸残基上的酰基相互作用。目前已鉴定的乳酸化 Writers 有 E1A 结合蛋白 p300 (E1A-binding protein p300, EP300)、CREB 结合蛋白 (CREB-binding protein, CBP) 及赖氨酸乙酰转移酶 2A (lysine acetyltransferase 2A, KAT2A)^[3,7,20-21]。(3)特定“阅读器(Readers)”分子可结合乳酸基团,识别乳酸化修饰并传递信号以调控基因表达,其具体识别机制仍有待探索。(4)当修饰功能完成后,“擦除酶(Erasers)”催化乳酸基团的移除。目前已知的乳酸化 Erasers 有沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3) 以及组蛋白脱乙酰酶 1-3 (histone deacetylase 1-3, HDAC1-3)^[22-23](图 1)。

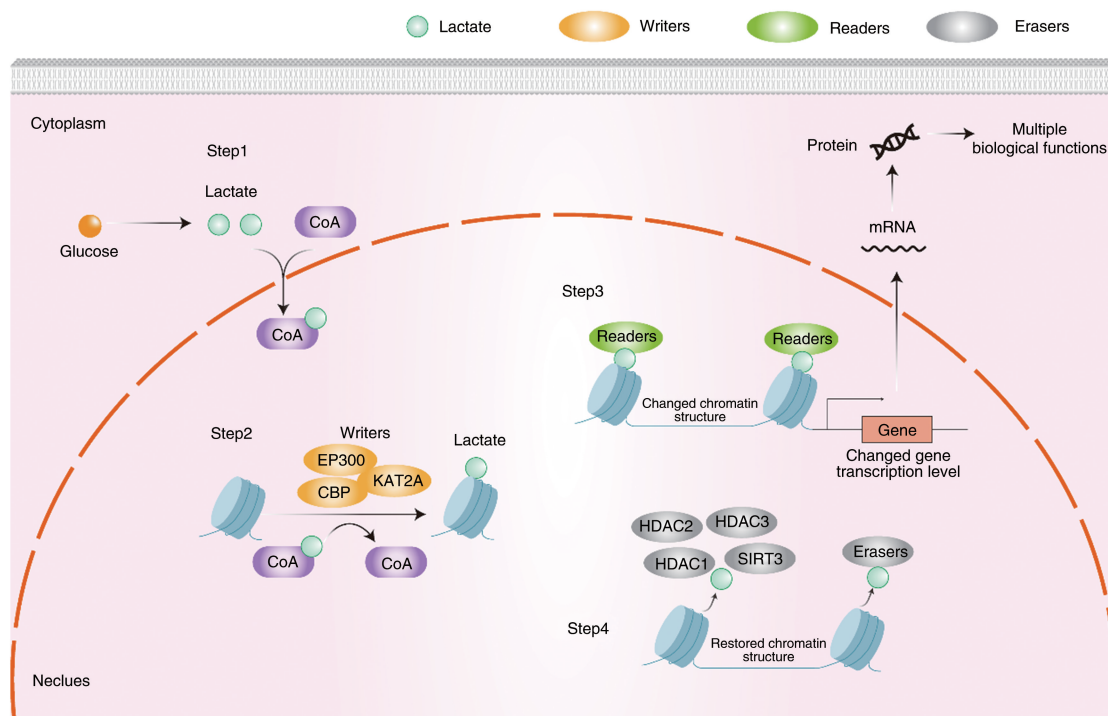


图 1. 组蛋白乳酸化修饰及其相关修饰酶的概念图

Figure 1. Concept diagram of histone lactylation modification and related modifying enzymes

1.3 组蛋白乳酸化修饰

组蛋白是一种独特的化合物。其八聚体包裹 DNA 形成核小体核心颗粒,而延伸出的组蛋白尾部富含可修饰残基。这些翻译后修饰动态调控所有 DNA 相关过程,包括染色质压缩、核小体动力学和基因转录^[24]。本文重点探讨组蛋白乳酸化修饰的最新研究进展。

近期研究表明,组蛋白乳酸化修饰与多种生理和病理过程相关。Galle 等^[25]发现人类和小鼠细胞中广泛存在组蛋白 H3K18 乳酸化(histone H3 lysine 18 lactylation, H3K18la),并证实乳酸化修饰可作为组织特异性增强子的标志物。在阿尔茨海默病模型中,小胶质细胞的 H4K121a 水平显著升高,直接激活下游糖酵解通路,最终增强 M2 型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)的表达^[26]。研究发现,在非小细胞肺癌中,糖酵解代谢关键基因,如己糖激酶 1(hexokinase 1, HK1)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)和 PKM 等,其组蛋白乳酸化水平显著升高^[27]。

1.4 非组蛋白乳酸化修饰

除组蛋白乳酸化外,越来越多的证据表明非组蛋白也可发生乳酸化修饰。Yang 等^[28]报道,在微生物感染引起的脓毒症期间,巨噬细胞可吸收外源性乳酸,进而促进高迁移率族蛋白 B1(high mobility

group box 1, HMGB1)发生赖氨酸乳酸化修饰,最终诱导内皮屏障功能障碍。此外,作为一种保守的溶酶体降解过程,自噬也被发现受到乳酸化修饰的调控^[29]。从机制上讲,核心自噬蛋白 UNC-51 样自噬激活激酶 1(UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)能够磷酸化糖酵解关键酶乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA),增强其酶活性,促进乳酸的生成,从而驱动液泡蛋白分选 34(vacuolar protein sorting 34, VPS34)发生赖氨酸乳酸化修饰。VPS34 的乳酸化修饰不仅可以促进自噬体的形成和成熟,还可以增强核内体-溶酶体降解途径,从而影响骨骼肌稳态和肿瘤的进展^[30]。综上所述,乳酸化修饰广泛存在于组蛋白和非组蛋白中,并广泛调控转录、代谢和炎症反应等多种生物学过程。

2 心血管疾病中的乳酸及乳酸化修饰

鉴于全球人口老龄化进程加速,CVD 对人类健康的威胁持续加剧,其防治至关重要。CVD 与乳酸代谢存在密切联系,乳酸化修饰研究的深入将大大推动 CVD 学科进步的轨迹,本文后续章节将系统探讨这一机制(图 2)。本文将乳酸化修饰在 As 中的作用汇总于表 1,将乳酸化修饰在其他 CVD 中的作用汇总于表 2。

2.1 动脉粥样硬化中的乳酸和乳酸化修饰

As 是一种慢性炎症性疾病,涉及血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC)、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和单核巨噬细胞等多种细胞类型。近期研究表明,糖酵解在 As 发展中发挥重要作用,尤其以有氧糖酵解的贡献更为显著^[31]。一项基于社区的 As 风险研究发现,颈动脉磁共振成像检测的乳酸水平与颈动脉壁厚度呈显著正相关^[32]。VSMC 异常增殖是 As 形成的关键事件。Zhu 等^[33] 研究发现,单羧酸转运蛋白 3 (monocarboxylate transporter 3, MCT3) 的 mRNA 及蛋白表达水平与 As 的严重程度有关。MCT3 功能抑制导致的乳酸转运障碍可促进 VSMC 增殖并加速 As 进展,提示乳酸可能具有抗 As 效应,这为适度运动对冠心病的保护作用提供了部分解释。因此,调控乳酸代谢可能是预防冠心病的新策略。

As 是一种与衰老密切相关的复杂疾病,其中 VSMC 衰老是其关键驱动因素^[34]。Li 等^[35] 研究表明,肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (tumour necrosis factor receptor-associated protein 1, TRAP1) 通过增强有氧糖酵解促进乳酸积累,进而下调 HDAC3 水平,导致 H4K12la 水平升高。H4K12la 富集于衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 启动子区域,激活 SASP 转录并加剧 VSMC 衰老,最终促进 As 发生。该研究揭示,乳酸化修饰可能与 VSMC 的衰老有密切联系,但其具体调控机制仍有待探索。

内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) 是 As 的重要促进机制。Dong 等^[36] 将抗沉默功能 1A 组蛋白伴侣 (anti-silencing function 1A histone chaperone, ASF1A) 鉴定为 EP300 的辅因子,EP300 精确调控了 H3K18la 在蜗牛家族转录抑制因子 1 (snail family transcriptional repressor 1, SNAIL1) 启动子区域的富集,激活 SNAIL1 转录并驱动 EndMT。在 ApoE^{-/-}/ASF1A^{-/-} 小鼠模型中,内皮细胞特异性缺失 ASF1A 可抑制 H3K18la 介导的 EndMT,显著缓解 As 进展。

巨噬细胞活化是 As 的典型特征,伴随着核心代谢从氧化磷酸化转变为糖酵解。Zhang 等^[37] 研究发现,乳酸外排相关的溶质载体家族 16 成员 4 (solute carrier family 16 member 4, SLC16A4/MCT4) 在 As 斑块内的巨噬细胞中高表达。而巨噬细胞 MCT4 缺失可增强 EP300 介导的 H3K18la 修饰,促进修复型巨噬细胞活化并加速炎症消退,从而改善 As。这表明乳酸可以通过调节免疫细胞代谢影响

其极化状态。在 As 病变中,巨噬细胞会从促炎的 M1 型向抗炎的 M2 型转换,而乳酸通过调节巨噬细胞的代谢途径,可能促进这一过程,这对减少炎症反应和斑块稳定具有潜在益处。

Wang 等^[38] 进一步揭示了运动诱导乳酸化修饰对动脉粥样硬化性 CVD 的影响。甲基化 CpG 结合蛋白 2 (methylated-CpG binding protein 2, MeCP2) 是一种核蛋白,具有选择性识别和结合 DNA 的能力^[39]。MeCP2 的乳酸化通过抑制关键基因的转录,从而抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的活性,有效减缓 As 的发展。在小鼠体内,外源性乳酸可能通过促进 MeCP2 的乳酸化,发挥抗 As 的作用。该研究为适度运动通过蛋白质乳酸化修饰发挥抗 As 作用提供了新证据。

综上,乳酸化修饰通过调控 VSMC 衰老、EndMT 进程及巨噬细胞极化等机制,对 As 的病理过程产生广泛的影响。未来研究需明确乳酸化修饰的具体靶标蛋白以及其在病理进展中的动态变化,从而为 As 新型疗法的开发奠定理论基础。

2.2 血管或瓣膜钙化中的乳酸和乳酸化修饰

Zhu 等^[40] 长期聚焦于乳酸代谢、线粒体稳态与血管钙化之间的关系研究。研究发现,乳酸可通过抑制 BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2 interacting protein 3, BNIP3) 介导的线粒体自噬,加速 VSMC 钙化。此外,乳酸通过激活核受体亚家族 4A 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, NR4A1) 信号通路,增强线粒体裂变并诱导线粒体自噬与细胞凋亡,最终推动 VSMC 向成骨细胞表型转化及钙沉积^[41]。新近研究进一步发现,外源乳酸可提高 VSMC 中多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly-ADP-ribose polymerase, PARP) 活性和多聚 ADP 核糖基化修饰的整体水平。机制上,乳酸诱导 PARP1 从细胞核转位到线粒体,与 DNA 聚合酶 γ 催化亚单位 (DNA polymerase γ catalytic subunit, POLG) 结合并抑制线粒体 DNA 合成,进而导致线粒体编码基因下调、线粒体呼吸功能障碍和氧化磷酸化抑制,最终促进 VSMC 钙化^[42]。这些研究提示,乳酸积累与代谢重编程密切相关,特别是在钙化发生时,糖酵解途径的激活可能加速了钙化细胞的表型转化。VSMC 在钙化微环境中呈现成骨细胞样表型,而乳酸的积累可能通过影响其代谢途径,促进钙化倾向。

Chen 等^[43] 研究发现,在小鼠钙化 VSMC 和动脉组织中,糖酵解关键酶 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-

2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3) 的表达显著上调。机制研究显示,叉头框蛋白 O3 (forkhead box protein O3,

FOXO3) 与乳酸生成共同参与 PFKFB3 驱动的 VSMC 成骨转分化,提示 PFKFB3 可能是治疗血管钙化的潜在靶点。

表 1. 乳酸化修饰在 As 中的作用

Table 1. The role of lactylation modification in As

疾病种类	乳酸化酶	种类	表达水平	靶基因	机制
动脉粥样硬化	HDAC3	Erasers	下调	H4K12	TRAP1 显著增加有氧糖酵解,导致乳酸产生增多。乳酸通过下调 HDAC3 水平致 H4K12la 水平升高。H4K12la 富集于 SASP 启动子区域,激活 SASP 转录,加剧 VSMC 衰老,从而促进 As 的发生 ^[35]
动脉粥样硬化	EP300	Writers	上调	H3K18	ASF1A 被鉴定为 EP300 的辅因子,EP300 精确调控 H3K18la 在 SNAIL1 启动子区域的富集,从而激活 SNAIL1 转录并促进 EndMT。在 ApoE ^{-/-} /ASF1A ^{-/-} 小鼠中证实 H3K18la 参与 As 进程,内皮细胞特异性 ASF1A 缺乏抑制 EndMT 并延缓 As 的发展 ^[36]
动脉粥样硬化	EP300	Writers	下调	H3K18	巨噬细胞活化是 As 的标志,MCT4 在 As 斑块内的巨噬细胞中高表达。巨噬细胞 MCT4 缺乏,增强 EP300 介导的 H3K18la,H3K18la 启动巨噬细胞修复并促进炎症消退,有助于延缓 As 的发展 ^[37]
动脉粥样硬化	N/A	N/A	N/A	MeCP2 K217	MeCP2 的乳酸化通过抑制相关蛋白的转录,从而抑制 MAPK 信号通路的活性,延缓 As 的发展。在小鼠体内,外源性乳酸能通过促进 MeCP2 乳酸化,发挥抗 As 作用 ^[38]

动脉中膜钙化常见于慢性肾病、糖尿病和老年患者。Ma 等^[44]研究发现,孤儿核受体 NR4A3 可通过增强糖酵解活性促进乳酸生成,进而驱动动脉钙化。机制上,NR4A3 直接结合糖酵解基因果糖-1,6-二磷酸醛缩酶 A (fructose-1,6-bisphosphate aldolase A,ALDOA) 和肝型磷酸果糖激酶 (liver type phosphofructokinase,PFKL) 的启动子区域,激活其转录并增强糖酵解效率,从而促进 H3K18la 修饰。H3K18la 水平升高进一步激活磷酸酶孤儿 1 (phosphatase orphan 1, Phospho1) 的转录和表达,最终导致动脉中膜钙化。该研究揭示了 NR4A3 介导的组蛋白乳酸化是一种新的代谢组-表观基因组信号级联机制。目前针对乳酸化修饰的干预策略仍处于探索阶段,未来研究应致力于开发能够特异性调控乳酸化修饰的分子工具或药物,从而为血管钙化的治疗提供新思路。

钙化性主动脉瓣疾病 (calcific aortic valve disease,CAVD) 是一种常见的 CVD,但目前尚未发现有效药物来延缓其进展^[45]。Huang 等^[46]首次发现基膜聚糖 (lumican,LUM) 通过介导 H3K14la 和 H3K9la,从而促进 CAVD 的发展。染色质免疫沉淀-聚合酶链反应 (chromatin immunoprecipitation-polymerase chain reaction,ChIP-PCR) 分析证实,这些乳酸化修饰位点

与钙化相关基因 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2,RUNX2) 和骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2,BMP2) 的表达激活直接关联,提示 LUM 可能成为 CAVD 的潜在治疗靶点。

综上,乳酸化修饰可能成为钙化过程中表观遗传调控的关键节点,通过调控成骨细胞样表型转化、炎症反应及代谢通路,成为钙化病变的核心调控机制之一。这为未来通过表观遗传调控策略干预血管和瓣膜钙化提供了理论依据。然而,当前关于乳酸及乳酸化修饰在钙化过程中的研究多局限于基础实验,缺乏临床样本及人体研究的直接证据支持。未来需通过更多临床研究,进一步验证乳酸代谢及乳酸化修饰在钙化性疾病中的具体作用。

2.3 心肌梗死中的乳酸和乳酸化修饰

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction,AMI) 是冠状动脉狭窄或闭塞导致心肌缺血性坏死的一种严重冠状动脉疾病。冠状动脉闭塞导致输送到心肌细胞的血氧急剧减少,从而抑制线粒体氧化磷酸化,并升高心肌细胞糖酵解速率^[47]。这直接导致心肌细胞内乳酸生成增加,与多项临床研究中观察到的 AMI 患者循环乳酸水平升高现象一致^[48-49]。升高的循环乳酸水平与患者预后密切相关。一项

涉及 1 176 名 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究发现,乳酸水平升高与 1 天内急性死亡风险和 30 天死亡率的增加均显著相关^[47]。Wu 等^[50]研究进一步揭示了 AMI 患者乳酸清除率与院内死亡率的关系:乳酸清除情况可用于预测 AMI 患者的院内死亡率和预后,且其预测效能随乳酸测量值的升高而增强。这表明乳酸的大量积累可引发局部组织酸中毒,进一步加重心肌细胞损伤。酸性环境不仅破坏细胞膜的完整性,还会抑制心肌细胞的能量代谢,最终导致细胞凋亡和坏死。这种代谢失衡是心肌梗死早期重要的损伤机制之一。

心源性休克并发 AMI 的死亡率依然居高不下。Ceglarek 等^[51]开发了一种基于生物标志物、易于临床应用的新型风险评分,即 AMI 后心源性休克死亡风险评分(CLIP 评分)。该评分从 58 个候选变量中筛选出预测 30 天死亡率的四个最强预测因子:胱抑素 C、乳酸、白细胞介素 6 和 N 末端脑钠肽前体。值得注意的是,作为反映全身组织低氧血症的关键指标,乳酸是最强的预测因子。因此,在心肌梗死的诊疗过程中,密切监测循环乳酸水平至关重要。

EndMT 在心脏纤维化进程中起着重要作用。Fan 等^[52]研究表明,在 AMI 背景下,乳酸能够诱导 CBP、EP300 与 SNAIL1 之间的相互作用,激活 MCT 相关信号通路,导致转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 下游的转录因子 SNAIL1 发生乳酸化修饰,这一修饰过程可驱动心脏的 EndMT,增加心肌纤维化并加剧心功能障碍。此研究提示,乳酸化修饰在 EndMT 过程中发挥重要作用,影响心肌梗死后的瘢痕形成和心肌纤维化进程,从而阻碍心肌功能恢复。

心肌梗死后,修复信号的迅速激活有利于 AMI 后炎症的抑制和受损心脏的修复。Wang 等^[7]证实,组蛋白乳酸化修饰能够促进修复相关基因即富含亮氨酸的 α -2 糖蛋白 1 (leucine-rich α -2 glycoprotein 1, LRG1)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 和白细胞介素 10 的转录,进而增强单核/巨噬细胞的抗炎和促新生血管形成的作用。该研究为改善 AMI 后的心脏修复提供了新的机制见解和潜在靶点。心肌梗死后的急性炎症反应是损伤修复的关键环节。上述研究表明,组蛋白乳酸化修饰能促进修复基因的转录,这一过程对调节心肌梗死后的局部炎症反应至关重要,适度的抗炎反应有利于组织修复和心肌重构,而过度的炎症反应则会加剧心肌损伤。

心肌缺血再灌注损伤是 AMI 患者接受血运重建后不良结局的主要原因。Yu 等^[53]研究指出,在心肌缺血后的再灌注过程中,心肌细胞中的热休克蛋白 A12A (heat shock protein A12A, HSPA12A) 下调,伴随有氧糖酵解通量降低。机制研究表明, HSPA12A 能够增强 SMAD 特异性 E3 泛素蛋白连接酶 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1, SMURF1) 介导的低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 稳定性,从而上调糖酵解相关基因葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT)、HK2 和 LDHA 的表达,以维持再灌注期间适当的有氧糖酵解活性。这一过程对于维持组蛋白 H3 的乳酸化修饰水平至关重要,最终有助于提高心肌细胞存活率,减轻心肌缺血再灌注损伤。

乳酸及乳酸化修饰在心肌梗死中发挥着重要的代谢调节和表观遗传调控作用。它们通过影响心肌细胞存活、代谢稳态、炎症反应以及组织修复等多重过程,深刻影响着心肌梗死的病理进程和患者预后。尽管目前相关机制研究仍处于初步阶段,但靶向乳酸及乳酸化修饰通路,为心肌梗死的干预治疗提供了新的思路。未来研究需进一步揭示其具体作用机制,并致力于开发基于这些机制的特异性治疗策略,以实现更有效的心肌梗死治疗。

2.4 心力衰竭中的乳酸和乳酸化修饰

近年来,关于乳酸在心力衰竭 (heart failure, HF) 中的作用在基础和临床研究中被广泛探讨。研究表明,血液中乳酸水平的升高与 HF 患者不良预后密切相关^[54]。在急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 病理过程中,多种机制可改变乳酸代谢平衡,促进乳酸积累,具体包括心排出量降低或血管收缩导致的外周灌注不足、交感神经激活、低氧血症、贫血以及肝肾功能不全^[55]。上述机制可协同削弱外周器官的供氧,加速疾病进展并恶化预后。HF 患者常伴随代谢紊乱,尤其是心肌细胞的能量代谢发生显著改变。HF 中的代谢重编程使得心肌细胞逐渐转向无氧代谢,导致糖酵解产物乳酸大量积累,这一现象直接反映了心肌细胞供氧和能量代谢的失衡状态。因此,对 AHF 患者进行乳酸基线水平的早期评估,有助于筛选高风险人群并制定精准治疗策略,从而改善 AHF 的临床结局^[56]。

肌节是心脏收缩的基本功能单位^[57]。Zhang 等^[58]研究发现,MYH6 基因编码的 α -肌球蛋白重链 (α -myosin heavy chain, α -MHC) 的赖氨酸第 1 897 位点处的乳酸化修饰,在小鼠模型和 HF 患者中均显著降低。进一步构建的 α -MHC K1897R 敲入小

鼠模型显示, α -MHC 与肌联蛋白(titin, TTN)相互作用受损, 进而诱发 HF 进展。机制研究表明, 心肌细胞中乳酸浓度下降可导致心肌损伤中 α -MHC K1897 乳酸化水平降低, α -MHC-TTN 相互作用减弱。而给予乳酸钠干预或抑制乳酸外流, 可通过恢复 α -MHC K1897 乳酸化修饰和 α -MHC-TTN 相互作用, 改善 HF 小鼠的心功能。这些结果表明, 内源性乳酸是肌节结构和功能的关键调节因子。该研究提示, 乳酸化修饰作为一种新型赖氨酸翻译后修饰方式, 可通过调节蛋白质的功能和基因表达维持肌节功能的稳定, 在 HF 中可能具有重要的表观遗传调控作用。值得注意的是, 乳酸在 HF 中的作用具有双重性: 适度的积累可作为代谢适应的保护机制, 而过度积累则会引发酸中毒和心功能障碍。如何在临床治疗中平衡乳酸的正负效应, 是未来干预策略的一个重要方向。治疗手段不仅需关注减少乳酸毒性积累, 更应探索如何激活其代谢适应的正向调节作用。

2.5 肺动脉高压中的乳酸和乳酸化修饰

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的关键特征之一是肺血管重构, 常伴有胞外基质的积累以及 VSMC 增殖和肥大, 从而导致肺小动脉增厚^[59-60]。多项研究报道, 糖酵解增强与 PH 的发病机制有关^[61-63]。Kovacs 等^[64]研究表明, PFKFB3 上调驱动糖酵解增加, 升高的乳酸能够诱导胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化和钙蛋白酶激活, 最终促进 PH 中肺动脉 VSMC 的胶原合成与增殖。此外, 研究显示乳酸还能通过促进细胞周期蛋白 B (cyclin B, CycB) 的降解来推动细胞周期进程^[65]。这表明在 PH 状态下, 乳酸可能同样通过刺激 VEC 和 VSMC 的增殖, 进一步加剧病情。上述研究提示, PH 时肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cell, PASMC) 和内皮细胞的代谢模式发生改变, 从正常情况下的氧化磷酸化转向增强的糖酵解, 即使在有氧条件下也依赖于糖酵解来获得能量。这一过程导致乳酸大量生成和积累, 反映了肺血管细胞在病理条件下的代谢重编程。

PH 的另一个关键特征是肺动脉血管收缩和血管重构。研究表明, 激活羧基羧酸受体 1 (hydroxycarboxylic acid receptor 1, HCAR1) 能够增强动脉 VSMC 内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 的合成, ET-1 与 ET-A 受体结合后, 诱导血管收缩^[66-67]。因此, 糖酵解途径及其衍生的乳酸信号通路可能成为治疗 PH 的潜在靶点。乳酸通过调节细胞内 pH 值及其他代谢途

径, 可能促进 PASMC 增殖和血管重构。这种增殖加剧了肺动脉的狭窄和硬化, 从而升高肺动脉压力。由此可见, 乳酸不仅是代谢产物, 更是细胞增殖和病理性血管重构的积极参与者。

在 PH 中, 线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 水平升高和糖酵解增强已被证实。Chen 等^[68] 研究指出, 由 mROS 介导的糖酵解转变驱动了组蛋白乳酸化, 进而促进缺氧性 PH 的发生。其机制在于: 缺氧增加 mROS 含量, 抑制 HIF-1 α 羟基化, 激活 HIF-1 α 下游信号通路 HIF-1 α /丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 和 PDK2/磷酸化的丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚基 (phosphorylated pyruvate dehydrogenase E1 α subunit, p-PDH-E1 α), 进而诱导 PASMC 糖酵解增强, 促进乳酸积累并导致组蛋白乳酸化。通过 H3K181a 和 HIF-1 α 的染色质免疫沉淀测序 (chromatin immunoprecipitation sequencing, ChIP-Seq) 分析发现, HIF-1 α 靶向 PASMC 内的 BMP5、瞬时受体电位阳离子通道亚家族 C 成员 5 (transient receptor potential cation channel subfamily C member 5, TRPC5) 和原癌基因受体酪氨酸激酶 (proto-oncogenic receptor tyrosine kinase, KIT) 的 H3K18 和 H4K5 位点发生乳酸化修饰。使用 LDH 抑制剂进行药物干预可减少组蛋白乳酸化, 并改善缺氧性 PH 大鼠模型的 PASMC 增殖和血管重构。

乳酸作为 PH 中的重要代谢产物和信号分子, 在肺血管细胞增殖、代谢重编程和炎症反应中发挥重要作用。组蛋白乳酸化作为一种新型的表观遗传调控机制, 通过调控蛋白质功能, 可能在 PH 的血管重构、内皮细胞功能障碍和炎症反应中起到关键调控作用。未来的 PH 治疗策略应重点关注乳酸代谢和乳酸化修饰的调控, 以期通过干预相关代谢通路和表观遗传调控网络, 有效延缓疾病进展。

3 总结与展望

乳酸作为细胞能量代谢的关键终产物, 其在 CVD 中的作用日益受到广泛关注。传统观点将乳酸视为代谢废物, 然而最新研究表明, 乳酸在调节细胞信号传导、炎症反应和氧化应激中发挥重要作用。乳酸化修饰, 作为一种新发现的翻译后修饰, 已被证实参与调控多种关键生物过程, 包括基因表达、代谢重编程和细胞命运决定。在 CVD 中, 乳酸的异常积累及其介导的乳酸化修饰与多种病理过程密切相关, 例如 As、血管或瓣膜钙化、心肌梗死、

表 2. 乳酸化修饰在其他 CVD 中的作用

Table 2. The role of lactylation modification in other CVD

疾病种类	乳酸化酶	种类	表达水平	靶基因	机制
动脉钙化	EP300	Writers	上调	H3K18	NR4A3 通过直接结合 ALDOA 和 PFKL 的启动子区域并驱动其转录起始来增强糖酵解活性,从而促进 H3K18 乳酸化修饰。H3K18la 水平增高可以促进 Phospho1 的转录激活和表达,最终导致动脉中膜钙化 ^[44]
钙化性主动脉疾病	N/A	N/A	N/A	H3K14 H4K9	LUM 参与介导 H3K14la 和 H3K9la。通过 ChIP-PCR 分析,已经确认了这些修饰位点与钙化基因 RUNX2 和 BMP2 表达的关联,从而促进 CAVD 的发展 ^[46]
心肌梗死	CBP/EP300	Writers	上调	SNAIL1	AMI 背景下,乳酸诱导 CBP/EP300 与 SNAIL1 之间的关联,激活 MCT 相关信号通路,导致 TGF- β 1 下游的转录因子 SNAIL1 发生乳酸化修饰,促进心脏的 EndMT,增加心肌纤维化并加剧心功能障碍 ^[52]
心肌梗死	GCN5	Writers	上调	H3K18	组蛋白乳酸化能促进修复基因 LRG1、VEGF-A 和白细胞介素 10 的转录,进而发挥单核/巨噬细胞的抗炎和促新生血管形成作用 ^[7]
心肌梗死	EP300	Writers	上调	H3K56	HSPA12A 能提高 SMURF1 介导的 HIF-1 α 蛋白稳定性,从而增加糖酵解基因 GLUT、HK2 和 LDHA 的表达,以维持适当的有氧糖酵解活性,维持再灌注期间的组蛋白 H3 乳酸化,提高心肌细胞存活率,减轻心肌缺血再灌注损伤 ^[53]
心力衰竭	EP300 SIRT1	Writers Erasers	上调 下调	α -MHC K1897 α -MHC K1897	当心力衰竭时,心肌细胞中乳酸浓度降低, α -MHC K1897 乳酸化水平降低, α -MHC-TTN 相互作用减少。心脏代谢通过 α -MHC 的乳酸依赖性修饰直接调节肌节结构和功能 ^[58]
肺动脉高压	N/A	N/A	N/A	H3K18 H4K5	缺氧诱导的 mROS 抑制 HIF-1 α 羟基化,通过上调 HIF-1 α /PDK1 和 PDK2/p-PDH-E1 α 信号通路进一步触发 PSMC 糖酵解开关,从而促进乳酸积累和组蛋白乳酸化。HIF-1 α 靶标(如 BMP5、TRPC5 和 KIT)增强组蛋白乳酸化促进 PSMC 增殖,导致肺血管重构 ^[68]

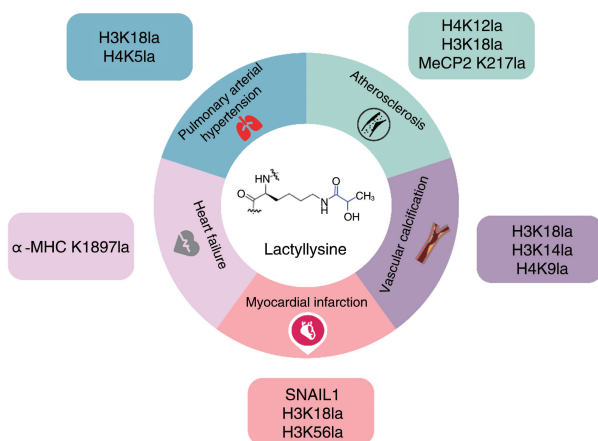


图 2. 乳酸化修饰与 CVD 的关系

Figure 2. The relationship between lactylation modification and CVD

HF 以及 PH 等。因此,深入研究乳酸及其介导的乳酸化修饰在 CVD 发生发展中的作用机制,有望为

CVD 的预防、改善和治疗提供新的干预靶点。

未来的研究应重点探讨乳酸在 CVD 发生和发展中的具体分子机制,以及乳酸化修饰对心血管功能的调控作用。如何有效调控乳酸水平及其介导的乳酸化修饰,以开发改善或治疗 CVD 的新方法,可能是未来的一个研究热点。鉴于乳酸代谢网络的复杂性,整合基因组学、代谢组学、蛋白质组学和表观基因组学等多组学数据,将有助于全面解析乳酸及乳酸化修饰在 CVD 中的多维角色。此外,积极开发靶向乳酸代谢关键环节的治疗策略,如乳酸转运蛋白抑制剂或乳酸化修饰酶调节剂,有望为 CVD 的精准干预开辟新思路。这些研究方向不仅将深化对乳酸生物学功能的理解,更有可能推动 CVD 诊疗领域的突破性进展,具有重要的转化医学价值。

[参考文献]

[1] WARBURG O, MINAMI S. Versuche an überlebendem carcinom-

- gewebe[J]. *Klin Wochenschr*, 1923, 2(17): 776-777.
- [2] BROOKS G A. The lactate shuttle during exercise and recovery[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1986, 18(3): 360-368.
- [3] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580.
- [4] PERRY A S, DOOLEY E E, MASTER H, et al. Physical activity over the lifecourse and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(12): 1725-1740.
- [5] STRAIN W D, PALDÁNIUS P M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 57.
- [6] SILVEIRA ROSSI J L, BARBALHO S M, REVERETE DE ARAUJO R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(3): e3502.
- [7] 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.
- [8] WEI Y, PAN B, QIN J, et al. The walnut-derived peptide TW-7 improves mouse parthenogenetic embryo development of vitrified MII oocytes potentially by promoting histone lactylation[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2024, 15(1): 86.
- [9] WARBURG O, WIND F, NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body[J]. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519-530.
- [10] BROOKS G A. Cell-cell and intracellular lactate shuttles[J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 23): 5591-5600.
- [11] BROOKS G A, BROWN M A, BUTZ C E, et al. Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1999, 87(5): 1713-1718.
- [12] MCCLELLAND G B, KHANNA S, GONZÁLEZ G F, et al. Peroxisomal membrane monocarboxylate transporters: evidence for a redox shuttle system? [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304(1): 130-135.
- [13] BERGMAN B C, TSVETKOVA T, LOWES B, et al. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans[J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 9): 2087-2099.
- [14] GLENN T C, MARTIN N A, HORNING M A, et al. Lactate: brain fuel in human traumatic brain injury: a comparison with normal healthy control subjects[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(11): 820-832.
- [15] EMHOFF C A W, MESSONNIER L A, HORNING M A, et al. Gluconeogenesis and hepatic glycogenolysis during exercise at the lactate threshold[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 114(3): 297-306.
- [16] MEYER C, STUMVOLL M, DOSTOU J, et al. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(2): E428-E434.
- [17] CORI C F. The glucose-lactic acid cycle and gluconeogenesis[J]. *Curr Top Cell Regul*, 1981, 18: 377-387.
- [18] BROOKS G A. Lactate shuttles in nature[J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30(2): 258-264.
- [19] BROOKS G A. Lactate as a fulcrum of metabolism[J]. *Redox Biol*, 2020, 35: 101454.
- [20] 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.
- [21] CHEN Y, WU J, ZHAI L, et al. Metabolic regulation of homologous recombination repair by MRE11 lactylation[J]. *Cell*, 2024, 187(2): 294-311.
- [22] FAN Z, LIU Z, ZHANG N, et al. Identification of SIRT3 as an eraser of H4K16la[J]. *iScience*, 2023, 26(10): 107757.
- [23] MORENO-YRUELA C, ZHANG D, WEI W, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine delactylases[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(3): eabi6696.
- [24] LAWRENCE M, DAUJAT S, SCHNEIDER R. Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression[J]. *Trends Genet*, 2016, 32(1): 42-56.
- [25] GALLE E, WONG C W, GHOSH A, et al. H3K18 lactylation marks tissue-specific active enhancers[J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1): 207.
- [26] 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.
- [27] JIANG J, HUANG D, 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.
- [28] 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.
- [29] SUN W, JIA M, FENG Y, et al. Lactate is a bridge linking glycolysis and autophagy through lactylation[J]. *Autophagy*, 2023, 19(12): 3240-3241.
- [30] JIA M, YUE X, SUN W, et al. ULK1-mediated metabolic reprogramming regulates Vps34 lipid kinase activity by its lactylation[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(22): eadg4993.
- [31] XU R, YUAN W, WANG Z. Advances in glycolysis metabolism of atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(2): 476-490.
- [32] SHANTHA G P, 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.
- [33] ZHU S, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P J, DONG C. Inactivation of monocarboxylate transporter MCT3 by DNA methylation in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2005, 112(9): 1353-1361.
- [34] BI X, DU C, WANG X, et al. Mitochondrial damage-induced innate immune activation in vascular smooth muscle cells promotes chronic kidney disease-associated plaque vulnerability[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(5): 2002738.
- [35] 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.
- [36] DONG M, ZHANG Y, CHEN M, et al. ASF1A-dependent P300-mediated histone H3 lysine 18 lactylation promotes atherosclerosis by regulating EndMT[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(7): 3027-3048.

- [37] ZHANG Y, JIANG H, DONG M, et al. Macrophage MCT4 inhibition activates reparative genes and protects from atherosclerosis by histone H3 lysine 18 lactylation[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(5): 114180.
- [38] 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.
- [39] AMIR R E, VAN DEN VEYVER I B, WAN M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2[J]. *Nat Genet*, 1999, 23(2): 185-188.
- [40] ZHU Y, JI J J, YANG R, et al. Lactate accelerates calcification in VSMCs through suppression of BNIP3-mediated mitophagy [J]. *Cell Signal*, 2019, 58: 53-64.
- [41] ZHU Y, HAN X Q, SUN X J, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1-regulated mitochondrial fission and BNIP3-related mitophagy[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5/6): 321-340.
- [42] ZHU Y, ZHANG J L, YAN X J, et al. Exploring a new mechanism between lactate and VSMC calcification: PARP1/POLG/UCP2 signaling pathway and imbalance of mitochondrial homeostasis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 598.
- [43] CHEN J, YU H, TAN X, et al. PFKFB3-driven vascular smooth muscle cell glycolysis promotes vascular calcification via the altered FoxO3 and lactate production[J]. *FASEB J*, 2023, 37(10): e23182.
- [44] 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.
- [45] MONCLA L M, BRIEND M, BOSSÉ Y, et al. Calcific aortic valve disease: mechanisms, prevention and treatment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(8): 546-559.
- [46] 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.
- [47] VERMEULEN R P, HOEKSTRA M, NIJSTEN M W, et al. Clinical correlates of arterial lactate levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at admission: a descriptive study [J]. *Crit Care*, 2010, 14(5): R164.
- [48] MAVRIĆ Z, ZAPUTOVIĆ L, ZAGAR D, et al. Usefulness of blood lactate as a predictor of shock development in acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 67(7): 565-568.
- [49] VINCENT J L, QUINTAIROS E SILVA A, COUTO L, Jr, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 257.
- [50] WU Y, HUANG N, SUN T, et al. Association between normalized lactate load and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2024, 399: 131658.
- [51] CEGLAREK U, SCHELLONG P, ROSOŁOWSKI M, et al. The novel cystatin C, lactate, interleukin-6, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (CLIP)-based mortality risk score in cardiogenic shock after acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(24): 2344-2352.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] BIEGUS J, ZYMLIŃSKI R, SOKOLSKI M, et al. Elevated lactate in acute heart failure patients with intracellular iron deficiency as identifier of poor outcome[J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77(3): 347-354.
- [55] ØRN S, VAN HALL G. Does a normal peripheral lactate value always indicate an aerobic tissue metabolism? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(8): 1034-1035.
- [56] ZYMLIŃSKI R, BIEGUS J, SOKOLSKI M, et al. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(6): 1011-1018.
- [57] LYON R C, ZANELLA F, OMENS J H, et al. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure [J]. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1462-1476.
- [58] 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.
- [59] TUDER R M. Pathology of pulmonary arterial hypertension [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30(4): 376-385.
- [60] RABINOVITCH M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4306-4313.
- [61] TUDER R M, DAVIS L A, GRAHAM B B. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(3): 260-266.
- [62] BONNET S, MICHELAKIS E D, PORTER C J, et al. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats; similarities to human pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2006, 113(22): 2630-2641.
- [63] FIJALKOWSKA I, XU W, COMHAIR S A, et al. Hypoxia inducible-factor1 α regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(3): 1130-1138.
- [64] KOVACS L, CAO Y, HAN W, et al. PFKFB3 in smooth muscle promotes vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(5): 617-627.
- [65] DIMOVA N V, HATHAWAY N A, LEE B H, et al. APC/C-mediated multiple monoubiquitylation provides an alternative degradation signal for cyclin B1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(2): 168-176.
- [66] WALLENIUS K, THALÉN P, BJÖRKMAN J A, et al. Involvement of the metabolic sensor GPR81 in cardiovascular control [J]. *JCI insight*, 2017, 2(19): e92564.
- [67] JONES N K, STEWART K, CZOPEK A, et al. Endothelin-1 mediates the systemic and renal hemodynamic effects of GPR81 activation [J]. *Hypertension*, 2020, 75(5): 1213-1222.
- [68] 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.