



## 乳酸化修饰在肾脏疾病中的研究进展

冯宇茜<sup>1</sup>, 王津津<sup>1</sup>, 蔡一<sup>2</sup>, 朱润芝<sup>3</sup>, 朱勤<sup>1\*</sup>

1.310007 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属杭州市中医院肾内科

2.310053 浙江省杭州市, 浙江中医药大学第一临床医学院

3.310052 浙江省杭州市, 浙江大学医学院附属儿童医院国家儿童健康临床研究中心

\*通信作者: 朱勤, 副主任医师; E-mail: zhuqinfeifei@126.com



扫描二维码  
查看原文

**【摘要】** 肾脏作为维持机体稳态的核心器官, 承担着维持人体内分泌、基础代谢和电解质平衡的重要任务, 然而肾脏疾病已成为全球公共卫生危机之一, 近年研究发现, 一种由乳酸介导的蛋白质翻译后修饰在免疫调节、纤维化进程及能量代谢中发挥关键作用, 参与糖尿病肾病、急性肾损伤等肾脏疾病的进展。本文系统阐述乳酸化修饰通过影响组蛋白功能、线粒体动力学及信号通路活化等分子机制在肾脏疾病病理进程中的关键作用, 揭示肾脏疾病的新治疗靶点, 还可为早期诊断标志物和精准干预策略提供理论依据, 为未来开发基于乳酸化修饰调控的创新治疗方法指明了方向, 对减轻全球肾脏疾病负担具有重大科学与社会价值。

**【关键词】** 肾疾病; 糖尿病肾病; 急性肾损伤; 肾透明细胞癌; 乳酸化; 蛋白质翻译后修饰; 综述

**【中图分类号】** R 692 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0295

### Research Progress on Protein Lactylation in Kidney Diseases

FENG Yuxi<sup>1</sup>, WANG Jinjin<sup>1</sup>, CAI Yi<sup>2</sup>, ZHU Runzhi<sup>3</sup>, ZHU Qin<sup>1\*</sup>

1. Department of Nephrology, Hangzhou TCM Hospital Affiliated with Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, China

2. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

3. National Clinical Research Center for Child Health, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

\*Corresponding author: ZHU Qin, Associate chief physician; E-mail: zhuqinfeifei@126.com

**【Abstract】** Protein lactylation modification is a novel post-translational modification mechanism that participates in disease development by regulating epigenetics and cellular metabolism. Recent studies have found that this modification plays an important regulatory role in kidney diseases such as diabetic nephropathy, acute kidney injury, and clear cell renal cell carcinoma. This review systematically explains how lactylation plays a key role in the pathological process of kidney disease through molecular mechanisms such as influencing histone function, mitochondrial dynamics, and signaling pathway activation, and how changes in its levels are closely related to disease progression. Based on existing evidence, specific interventions targeting lactylation are expected to provide new targeted strategies for the treatment of kidney disease. This review not only provides a new theoretical basis for a deeper understanding of the mechanism of kidney disease, but also points the way for the future development of innovative treatments based on the regulation of lactylation, which has important scientific significance and clinical translational value.

**【Key words】** Kidney diseases; Diabetic nephropathies; Acute kidney injury; Clear cell renal cell carcinoma; Lactylation; Post-translational modifications; Review

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82205008)

引用本文: 冯宇茜, 王津津, 蔡一, 等. 乳酸化修饰在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中国全科医学, 2026, 29(21): 3056-3063. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0295.[www.chinagp.net]

Feng Y X, Wang J J, Cai Y, et al. Research progress on protein lactylation in kidney diseases[J]. Chinese General Practice, 2026, 29(21): 3056-3063.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

肾脏疾病是全球范围内的重要公共卫生问题之一，其高患病率和严重并发症对个人健康、医疗系统及社会经济均构成巨大负担，预计到2040年其致死率将跃居全球第五位<sup>[1]</sup>。肾脏疾病对人类生命安全的威胁日益增加，但目前仍面临着进展机制尚未完全明确、治疗靶点有限等问题。因此进一步了解乳酸化在肾脏疾病中的作用有助于寻找新的治疗靶点，为肾脏病诊断与治疗提供新思路、新见解。乳酸化修饰研究的奠基性突破源于2019年芝加哥大学赵英明教授团队在*Nature*上发表的开创性发现。该研究发现一种新型翻译后修饰——乳酸化修饰，并证实乳酸可直接作为修饰前体，通过p300介导的乳酸化反应共价修饰组蛋白，直接刺激染色质的基因转录。同时，该团队在M1巨噬细胞模型中发现，乳酸化修饰在炎症后期显著富集于Arg1等修复相关基因启动子区，促进其表达，提示乳酸化在炎症向修复转变过程中扮演“代谢时钟”的角色<sup>[2]</sup>。这一开创性发现首次将细胞代谢状态与表观遗传调控直接联系起来，揭示了乳酸作为能量代谢副产物的全新功能，即作为一种重要的表观遗传调控分子，有利于理解乳酸在多种病理生理条件（如感染、癌症）中的作用，填补了重要知识空白，也为包括肾脏疾病在内的多种疾病的表观遗传调控机制研究提供了全新视角。与经典的翻译后修饰（如磷酸化、乙酰化、泛素化和甲基化）相似，乳酸化修饰可通过调控蛋白质的活性、稳定性、亚细胞定位及相互作用，进而显著影响细胞信号转导和功能<sup>[3]</sup>。乳酸化修饰显著丰富了蛋白质组的多样性，更是为肾脏疾病的研究增添了新的维度，如乳酸化能够通过调控纤维化基因转录直接驱动肾脏病理进程<sup>[4-5]</sup>。本文系统综述了近年来乳酸化修饰在肾脏疾病中的研究，解析其对纤维化、代谢紊乱及炎症等关键作用，旨在为肾脏疾病治疗提供新策略。

本文检索策略：本研究旨在综述乳酸化修饰在肾脏疾病中的研究进展。于2025年6月在PubMed和中国知网数据库中进行文献检索，以全面覆盖中英文相关文献。英文文献检索使用PubMed数据库，采用自由词检索策略，将检索词限定于标题和摘要字段以提高查准率，综合检索式为：(Nephropathy [Title/Abstract] OR (kidney disease [Title/Abstract]) AND (lactylation [Title/Abstract]))。中文文献检索使用中国知网数据库，采用主题词检索，检索式为：(乳酸化修饰) AND (肾疾病 OR 肾病 OR 肾脏病)。检索时限均设定为各数据库建库至2025年6月。

## 1 乳酸化修饰

目前，乳酸化修饰的研究主要聚焦于组蛋白乳酸化

和非组蛋白乳酸化。组蛋白乳酸化通过动态调控染色质结构和基因表达，在多种肾脏疾病的发生、发展中发挥关键作用<sup>[6-8]</sup>。研究表明，不同赖氨酸位点的乳酸化修饰具有特异性的病理功能，在肾脏疾病中的研究主要集中在H3K14、H3K18、H4K12等位点的修饰上。H3K14乳酸化（histone H3 lysine 14 lactylation, H3K14-la）通过上调转录因子Krüppel样因子5（Krüppel-like factor 5, KLF5）的表达，促进上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）加速肾纤维化进程<sup>[4]</sup>。H3K18乳酸化（histone H3 lysine 18 lactylation, H3K18-la）可激活血小板衍生生长因子受体 $\beta$ （platelet-derived growth factor receptor  $\beta$ , PDGFR  $\beta$ ）信号通路，促进肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）进展，并在急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）模型中通过调控炎症反应加重肾损伤<sup>[9-10]</sup>。在肾结石疾病中，H3K18-la可激活成纤维细胞生长因子受体4（fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4）的转录，加剧晶体沉积和纤维化<sup>[11]</sup>。此外，最新研究提示组蛋白乳酸化修饰在腹膜透析相关损伤中同样具有重要作用，高糖腹膜透析液可能通过诱导组蛋白乳酸化修饰激活炎症信号通路，加重腹膜炎反应并促进纤维化，而靶向抑制组蛋白乳酸化修饰则可能减轻炎症反应<sup>[12]</sup>。

### 1.1 组蛋白乳酸化

组蛋白乳酸化的发生与糖酵解代谢密切相关，其上游调控机制涉及多个关键代谢酶。如6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3）作为糖酵解的关键调控因子，可通过增H4K12乳酸化（histone H4 lysine 12 lactylation, H4K12-la）水平，进一步加剧肾纤维化进程<sup>[13]</sup>；半乳糖凝集素3（galectin-3, GAL3）可通过结合并稳定丙酮酸激酶M2（pyruvate kinase M2, PKM2），抑制其泛素化降解，从而增强糖酵解通量并促进乳酸积累，进而驱动组蛋白乳酸化<sup>[11]</sup>。针对这一调控网络，研究发现紫草素能够抑制PKM2活性，减少乳酸生成，并通过阻断转化生长因子- $\beta$ 1/Smad3信号通路减轻肾纤维化<sup>[14]</sup>。此外，FK506结合蛋白10（FK506-binding protein 10, FKBP10）可与乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A, LDHA）相互作用，促进LDHA-Tyr10位点的磷酸化，增强糖酵解活性和组蛋白乳酸化水平<sup>[15]</sup>。

### 1.2 非组蛋白乳酸化

非组蛋白乳酸化修饰的早期机制研究揭示了其非酶促形成途径，非组蛋白乳酸化最早发现是关于糖酵解酶上的非酶促赖氨酸乳酸化<sup>[16]</sup>。该修饰通过乳酰谷胱甘肽（lactoylglutathione, LGS）介导的酰基转移反应，将

乳酸基共价连接至蛋白赖氨酸残基,形成赖氨酸乳酸化修饰。这种修饰在糖酵解酶中显著富集,可动态调控糖酵解代谢流,尤其在微环境或 Warburg 效应激活时。研究表明,乙二醛酶 2 (glyoxalase 2, GLO2) 缺失会导致 LGSH 蓄积,从而增强赖氨酸乳酸化修饰并抑制糖酵解活性。这一发现提示在特定代谢环境下(如 GLO2 功能缺陷),非酶促乳酸化可能广泛影响细胞功能<sup>[16]</sup>。2022 年, Wan 等<sup>[17]</sup>的研究通过对蛋白质组数据集的分析,证实了环亚胺离子(cyclic immonium ion, Cyclm ion)用于鉴定乳酸化的灵敏度和特异度。研究揭示了蛋白质乳酸化是一种广泛存在的翻译后修饰,不仅发生在组蛋白上,也存在于非组蛋白中,尤其在糖酵解酶中普遍存在,为非组蛋白乳酸化的研究提供了科学依据。并且该研究为蛋白质乳酸化的研究提供了一种可靠的鉴定策略,有望推动未来对乳酸化在生理和病理过程中作用的研究<sup>[17]</sup>。2023 年, Yang 等<sup>[18]</sup>的研究共鉴定出 9 275 个赖氨酸乳酸化位点,其中超过 99% 位于非组蛋白上,进一步证明乳酸化是一种远超组蛋白范畴、普遍存在的蛋白质修饰,其作用范围已广泛覆盖绝大多数的细胞生物学过程,为后续非组蛋白乳酸化与具体疾病发展机制的相关研究提供了思路。这一系列机制突破为理解肾脏疾病提供了全新的视角。有研究发现转录因子叉头框蛋白 O3a ( Forkhead box protein O3a, FoxO3a) 的乳酸化修饰增加可介导足细胞损伤<sup>[19]</sup>。线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission 1 protein, Fis1) K20 和乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) K52 的乳酸化,被证实是加剧线粒体功能障碍和细胞凋亡的关键<sup>[20]</sup>。

除酶促调控外,特定基因表达和神经元兴奋等非酶因素也能调节乳酸化水平<sup>[21]</sup>,表明其调控机制具有高度复杂性和多样性。作为新型翻译后修饰,乳酸化修饰的精确位点识别、动态调控网络及其生物学功能仍需深入探索。

## 2 乳酸化修饰与 AKI

AKI 是一种以肾功能急剧减退和代谢废物蓄积为特征临床危重综合征。AKI 的致病机制主要包括缺氧、缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)、炎症反应和药物毒性作用<sup>[22-24]</sup>。

### 2.1 脓毒症诱导的 AKI

脓毒症患者中 AKI 发生率约占 1/2,常伴随着高死亡率和不良预后<sup>[25]</sup>。脓毒症相关 AKI (sepsis-associated acute kidney injury, SAKI) 的发生、发展与乳酸化修饰密切相关。研究发现,非组蛋白乳酸化影响线粒体功能。在 SAKI 过程中去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3)

表达下调导致丙酮酸脱氢酶复合体  $\alpha$  亚基 (pyruvate dehydrogenase E1 component subunit alpha, PDHA1) 过度乙酰化,促使乳酸生成增加。过量乳酸通过诱导 Fis1 K20 位点乳酸化 (FIS1/K20-la),触发线粒体过度分裂,最终导致 ATP 耗竭和细胞凋亡<sup>[23]</sup>。同时, SIRT3 作为 ALDH2 的去乳酸化酶,其表达下调可导致 ALDH2 K52 位点乳酸化水平升高,加剧肾小管损伤和线粒体功能障碍。ALDH2/K52R 突变可显著减轻这些损伤,提示靶向 SIRT3-ALDH2 轴可能是潜在治疗策略<sup>[20]</sup>。

在炎症调控方面,乳酸通过双重机制加剧肾脏炎症反应。一方面,乳酸化修饰的高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 通过激活环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) / 干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路,促进 mtDNA 释放和中性粒细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 形成<sup>[26]</sup>;另一方面, H3K18-la 通过激活 RhoA-ROCK1-EZRIN 信号通路,增强 EZRIN/K263 位点的乳酸化修饰 (Ezrin/K263-la) 与白介素 1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1) 的相互作用,最终导致核因子  $\kappa$  B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$  B) 激活和炎症因子释放,加重肾脏损伤<sup>[10]</sup>。这些发现为理解 SAKI 的发病机制提供了新的视角。

### 2.2 IRI 诱导的 AKI

作为人体内血流量较丰富的器官之一,肾脏对缺血性损伤具有特殊的敏感性<sup>[27]</sup>。这种特性使得肾脏在多种临床情境下极易发生 IRI。临床上可表现为血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 明显上升,病理上可表现为肾小管上皮细胞 (tubular epithelial cells, TECs) 呈现显著的线粒体损伤,其中急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) 是最具临床危害性的病理结局<sup>[28]</sup>。

TECs 的增殖能力是决定肾小管结构重塑和功能恢复的关键因素<sup>[29]</sup>。转录因子 c-Myc 在 IRI 后能够显著促进 TECs 增殖<sup>[30]</sup>。研究发现,通过热休克蛋白 A12A (heat shock protein family A member 12A, HSPA12A) 与 c-Myc 直接相互作用以及上调诱导因子 1a (hypoxia-inducible factor 1a, HIF1a) 依赖的糖酵解通路促进乳酸生成,从而增加 c-Myc 的乳酸化驱动与细胞增殖相关的基因表达,最终促进 TECs 增殖<sup>[31]</sup>。这一发现揭示了 HSPA12A/c-Myc 信号轴通过乳酸化修饰调控肾小管修复的新机制,更有望成为改善 IRI 后肾功能恢复的新型治疗策略。

在 IRI 中,局部血流减少导致肾脏组织缺氧,为应对缺氧环境,肾脏细胞通过增强糖酵解途径产生 ATP

以维持能量供应,己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)作为糖酵解的关键限速酶,在这一过程中发挥重要作用。尽管糖酵解的增强在AKI早期有助于缓解短期应激引起的肾脏损伤,长期来看仍然会加重肾脏损伤<sup>[32]</sup>。IRI发生后HK2介导的糖酵解通量增加导致乳酸水平升高,进而通过诱导H3K18-la并富集于HK2基因启动子区上调HK2的表达,通过正反馈机制进一步放大HK2表达和糖酵解活性。这种恶性循环可被球形碳质吸附剂AST-120有效阻断,其通过抑制HK2的表达,阻断糖酵解过程抑制H3K18乳酸化,从而促进AKI的恢复<sup>[33]</sup>。

### 3 乳酸化修饰与ccRCC

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是一种起源于TECs的恶性肿瘤,是最常见的肾恶性肿瘤,占比约为90%,其中ccRCC是RCC中最常见的组织学亚型<sup>[34]</sup>。研究发现,乳酸化修饰在ccRCC中具有重要的生物学功能,并与患者的预后和免疫治疗反应密切相关。抑癌基因von hippel-lindau(VHL)的功能缺失触发组蛋白乳酸化调控PDGFR $\beta$ 信号通路激活,形成“VHL缺失-乳酸积累-组蛋白乳酸化-PDGFR $\beta$ 激活”的恶性循环。通过靶向干预该循环关键节点,可显著抑制ccRCC细胞的恶性生物学行为,这为开发新型靶向治疗策略提供了理论依据<sup>[9]</sup>。在表观遗传调控层面,有研究发现组蛋白乳酸化可以驱动N6-腺苷甲基化修饰(m6A)来促进肿瘤进展和免疫抑制<sup>[35-36]</sup>。近期研究鉴定出3-羟基异丁酰辅酶A水解酶(3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase, HIBCH)等关键乳酸化相关基因,其低表达不仅导致线粒体功能障碍,还与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4/程序性死亡受体1(CTLA-4/PD-1)等免疫检查点上调相关,促进免疫逃逸。基于该乳酸化相关基因构建的预后模型可有效预测免疫治疗反应,具有重要临床价值<sup>[37]</sup>。

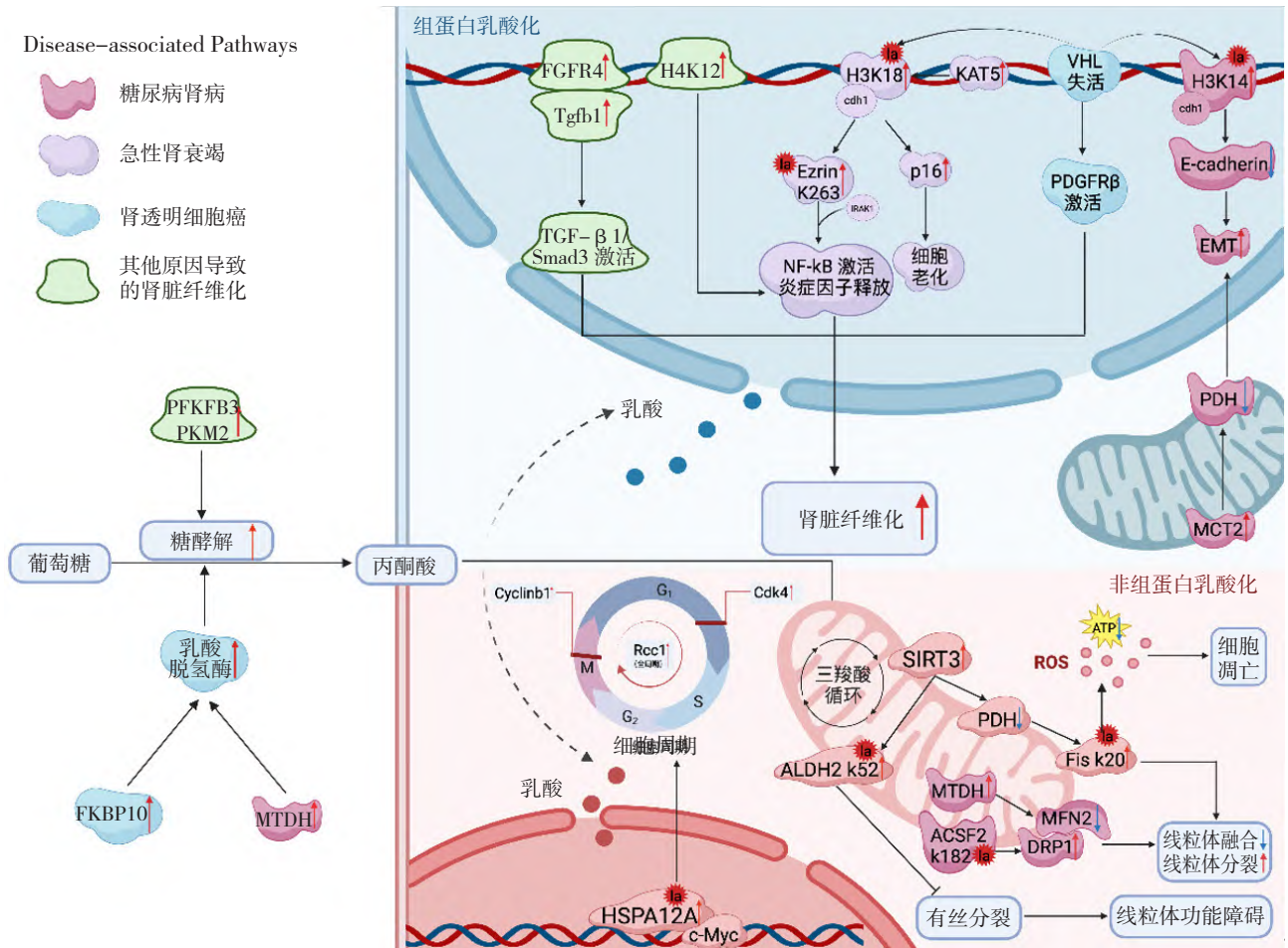
此外,另一项研究发现通过分析乳酸化相关基因表达,可将ccRCC分为代谢主导型和炎症驱动型两种亚型,表明乳酸化通过调控代谢-炎症平衡影响肿瘤进展。进一步通过机器学习筛选出LIPA、TCIRG1、STAT2等5个核心基因构建的风险模型,不仅能准确预测患者预后,还可指导免疫治疗个体化选择,为临床决策提供了新工具<sup>[38]</sup>。最新研究通过大数据分析ccRCC组织样本发现FKBP10在ccRCC组织中显著高表达,并通过其C端结构域与LDHA直接相互作用促进LDHA-Y10磷酸化修饰增强糖酵解,增加乳酸生成和组蛋白乳酸化进而驱动ccRCC侵袭转移,从另一翻译后修饰协同促进的角度说明ccRCC进展的新机制<sup>[15]</sup>。

### 4 乳酸化修饰与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)

DN是糖尿病常见的微血管并发症之一,影响20%~30%的糖尿病患者<sup>[39-40]</sup>,并已成为全球终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要致病因素<sup>[40]</sup>。糖尿病高血糖环境可导致肾脏乳酸积累,进而引发细胞内线粒体功能障碍,是DN发生、发展的重要因素。在高糖环境中,肾近曲小管细胞中乳酸水平显著升高、乳酸化水平上升,线粒体酰基辅酶A合成酶2(acyl-CoA synthetase family member 2, ACSF2)的K182位点发生乳酸化(ACSF2/K182-la),通过破坏线粒体动态平衡,譬如线粒体分裂蛋白动力相关蛋白1(DRP1)表达上调和融合蛋白丝裂蛋白2(MFN2)下调使线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)过度累积,最终引发TECs损伤<sup>[41]</sup>。最新研究发现异黏蛋白(metadherin, MTDH)可通过双重机制加剧DN中的足细胞损伤:一方面,MTDH与MFN2竞争性结合PKM2,破坏线粒体动力学平衡;另一方面上调LDHA促进糖酵解,增加FoxO3a乳酸化修饰,导致其核转位激活凋亡基因转录,同时抑制自噬和抗氧化基因表达<sup>[19]</sup>。因此阻断ACSF2/K182-la修饰或靶向MTDH通路均可显著改善线粒体功能并减少mtROS产生,提示这些靶点可能成为DN干预的新策略,见图1。

研究表明高糖环境也通过上调线粒体单羧酸转运蛋白2(mitochondrial monocarboxylate transporter 2, MCT2)表达和抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性的双重作用导致乳酸累积,导致组蛋白乳酸化修饰增加。组蛋白赖氨酸乳酸化直接激活活EMT和肾小球滤过屏障破坏,抑制乳酸生成可降低组蛋白赖氨酸乳酸化水平,逆转EMT并改善肾功能<sup>[42]</sup>。同时,H3K18-la水平升高,可能通过调控p16基因表达来加速TECs的衰老。GLIS家族锌指蛋白1(GLIS family zinc finger 1, GLIS1)作为内源性抑制因子,可通过竞争性结合乙酰转移酶5(lysine acetyltransferase 5, KAT5)抑制H3K18-la形成,从而延缓TECs损伤<sup>[43]</sup>。而另一相关研究表明,组蛋白H3K14-la水平升高可促进KLF5表达,KLF5特异性结合E-钙黏蛋白启动子,抑制其转录活性,E-钙黏蛋白水平下降,加速EMT进程和肾纤维化。基因敲低或药物抑制KLF5可以显著改善DN中的EMT进展和肾纤维化<sup>[4]</sup>。以上研究均有助于干预DN的进展,提供更多的治疗选择。

肾脏疾病中的乳酸化机制及其意义见表1<sup>[4, 9-15, 19-20, 23, 26, 31, 33, 37, 42-43]</sup>。



注: H3K18= 组蛋白 H3 第 18 位赖氨酸, H3K14= 组蛋白 H3 第 14 位赖氨酸, H4K12= 组蛋白 H4 第 12 位赖氨酸, PFKFB3=6- 磷酸果糖 -2- 激酶 / 果糖 -2, 6- 二磷酸酶 3, PKM2= 丙酮酸激酶 M2, FGFR4= 成纤维细胞生长因子受体 4, TGF-β/Smad3= 转化生长因子 β/Smad 家族成员 3 信号通路, Ezrin K263= 埃兹蛋白第 263 位赖氨酸, KAT5= 赖氨酸乙酰转移酶 5, E-cadherin=E- 钙黏蛋白, EMT= 上皮-间质转化, MCT2= 单羧酸转运蛋白 2, FKBP10=FK506 结合蛋白 10, MTDH= 异黏蛋白, MFN2= 线粒体融合蛋白 2, DRP1= 线粒体分裂蛋白 DRP1, SIRT3= 去乙酰化酶 3, ALDH2= 乙醛脱氢酶 2, PDH= 丙酮酸脱氢酶, Fis1 K20= 线粒体分裂蛋白 1 第 20 位赖氨酸, ACSF2 K182= 酰基辅酶 A 合成酶家族成员 2 第 182 位赖氨酸。

图 1 组蛋白和非组蛋白乳酸化在肾脏疾病中的作用  
Figure 1 Roles of histone and non-histone lactylation in kidney diseases

### 5 总结与展望

乳酸化修饰作为一种新型的蛋白质翻译后修饰, 近年来在肾脏疾病中的研究取得了突破性进展。大量证据表明, 乳酸化修饰通过动态调控组蛋白和非组蛋白功能, 深度参与 DN、AKI、慢性肾脏病以及 ccRCC 等疾病的病理生理过程。具体而言, 在 DN 中, 乳酸化修饰通过诱导足细胞上皮-间质转化、加速肾小管细胞衰老及诱导线粒体功能障碍等多种机制, 推动肾脏纤维化与损伤的进展; 在 AKI, 尤其是 SAKI 和 IRI-AKI 中, 乳酸化修饰通过诱导线粒体分裂、促进炎症信号通路激活、构建代谢-表观遗传正反馈循环等方式, 加剧肾小管损伤与肾功能恶化; 在 ccRCC 中, 乳酸化修饰通过形成“VHL 缺失-乳酸积累-组蛋白乳酸化-PDGFRβ 激活”的正反馈环路, 以及促进免疫检查点分子表达和免疫逃逸,

驱动肿瘤进展与不良预后; 此外, 在肾结石及腹膜透析相关纤维化等疾病中, 乳酸化修饰也通过激活 FGFR4 及炎症通路, 促进晶体沉积和腹膜纤维化。现有研究普遍表明乳酸化修饰在肾脏疾病中主要发挥促进疾病进展的作用。而 Li 等<sup>[31]</sup>的研究报道了在 IRI-AKI 模型中, HSPA12A/c-Myc 信号轴通过促进 c-Myc 乳酸化修饰增强了 TECs 的增殖能力。该发现与其他研究中乳酸化修饰主要促进疾病进展的结论有所不同, 但目前相关研究中, 显示乳酸化可能在某些条件下与修复过程相关的研究仍占少数。鉴于该领域研究仍处于初期阶段, 普适性和临床意义仍需更多实验证据支持。当前该领域仍存在诸多尚未解决的关键问题。在分子机制层面, 乳酸化修饰与其他蛋白质翻译后修饰(如乙酰化、磷酸化、泛素化等)之间的交互网络尚不明确, 其在疾病不同阶段

表 1 肾脏疾病中的乳酸化机制及其意义

Table 1 The mechanism and significance of lactylation in kidney diseases

第一作者	发表时间(年)	疾病类型	乳酸化分类	作用点位	作用机制	临床意义
Yang <sup>[9]</sup>	2022	ccRCC	组蛋白乳酸化	以 H3K18 为主的组蛋白乳酸化点位	VHL 失活触发组蛋白乳酸化调控 PDGFR $\beta$ 信号通路激活促正反馈环路形成 ccRCC 发展	靶向组蛋白乳酸化和 PDGFR $\beta$ 信号之间的正反馈环可为 ccRCC 的新治疗策略
An <sup>[23]</sup>	2023	SAKI	非组蛋白乳酸化	Fis1 K20	PDHA1 高乙酰化介导的乳酸过量致 Fis1 K20la 促进线粒体功能障碍和细胞凋亡加剧 SAKI	降低乳酸水平和 Fis1 乳酸化可有效减轻 SAKI
Yang <sup>[37]</sup>	2023	ccRCC	组蛋白乳酸化	—	HIBCH 等关键乳酸化相关基因, 其低表达与不良预后和免疫逃逸 (如 CTLA4/PD-1 上调) 密切相关	为代谢干预联合免疫治疗提供了理论依据
Zhang <sup>[4]</sup>	2024	DN	组蛋白乳酸化	H3K14	乳酸诱导 H3K14-la 促 KLF5 表达驱动 EMT 加速肾纤维化	提出抑制 KLF5 可能为治疗 DN 新策略
Qiao <sup>[10]</sup>	2024	SAKI	组蛋白乳酸化	H 3 K 1 8 , Ezrin K263	H3K18-la 促 RhoA-ROCK1-Ezrin 通路激活, Ezrin K263-la 激活下游 NF- $\kappa$ B 激活加重肾脏损伤	抑制 H3K18 等乳酸化可能为缓解 SAKI 的新策略
Wang <sup>[13]</sup>	2024	其他原因导致的肾纤维化	组蛋白乳酸化	H4K12	PFKFB3 上调 H4K12-la 水平激活 NF- $\kappa$ B 信号通路导致肾纤维化和肾功能损伤	针对 PFKFB3 及乳酸化介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路可能是肾纤维化治疗的新策略
Xiang <sup>[14]</sup>	2025	其他原因导致的肾纤维化	组蛋白乳酸化	H3K18	乳酸诱导组蛋白 H3K18-la 刺激肾小管细胞中 TGF $\beta$ 1 基因表达激活 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路加重肾纤维化	丙酮酸激酶 M2 被证实可被紫草素有效抑制从而缓解肾纤维化, 为肾纤维化的治疗提供了新策略
Liu <sup>[15]</sup>	2024	ccRCC	组蛋白乳酸化	LDHA Y10	FKBP10 高表达增强乳酸脱氢酶 A 的 Y10 位点磷酸化加强糖酵解促进组蛋白乳酸化致 ccRCC 发展	揭示了在 ccRCC 进展中蛋白质翻译后修饰相互作用共同促进疾病进程的机制
梁韵仪 <sup>[19]</sup>	2024	DN	非组蛋白乳酸化	—	MTDH 抑制线粒体融合蛋白 MFN2 致线粒体动力学失衡; 增加 FoxO3a 乳酸化修饰, 调控促凋亡基因等表达介导 DN 中足细胞损伤	靶向 MTDH 可能成为改善糖尿病肾病中足细胞损伤和线粒体功能障碍的新策略
Li <sup>[31]</sup>	2024	IRI-AKI	非组蛋白乳酸化	c-Myc	HSPA12A 上调 Hif1 $\alpha$ 介导的乳酸生成增加 c-Myc 的乳酸化和核定位驱动相关的基因表达促进 TECs 增殖	靶向 TECs 中的 HSPA12A 可能成为促进 IRI 后 AKI 肾功能恢复的有效策略
Zhou <sup>[33]</sup>	2024	IRI-AKI	组蛋白乳酸化	H3K18	乳酸诱导 H3K18-la 上调 HK2 的表达, 形成正反馈循环	AST-120 抑制 HK2 介导的糖酵解和组蛋白乳酸化可为 IRI-AKI 新治疗策略
Ye <sup>[11]</sup>	2025	肾结石	组蛋白乳酸化	H3K18	H3K18-la 水平升高激活促纤维化受体 FGFR4 表达加剧晶体沉积和肾纤维化	通过调控组蛋白乳酸化或抑制 FGFR4 信号通路, 可提供潜在的干预策略
蔡青利 <sup>[12]</sup>	2025	其他原因导致的肾纤维化	组蛋白乳酸化	—	高糖腹透液通过诱导组蛋白乳酸化修饰加重腹膜炎反应, 促进腹膜纤维化	组蛋白乳酸化修饰是防治高糖腹透液诱导腹膜纤维化的新策略
Li <sup>[20]</sup>	2025	SAKI	非组蛋白乳酸化	ALDH2 K52	ALDH2 K52 点位乳酸化增强 PHB2 的蛋白酶体降解加剧线粒体功能障碍、加重肾近端小管细胞损伤	提出通过调节 ALDH2 乳酸化或增强线粒体自噬来治疗 AKI 的新策略
Wei <sup>[26]</sup>	2025	SAKI	组蛋白乳酸化	HMGB1	乳酸促进巨噬细胞胞质 HMGB1 的积累、HMGB1 乳酸化激活 cGAS/STING 信号通路激活免疫系统加剧 SAKI	巨噬细胞 HMGB1 积累及乳酸化可作为 SAKI 治疗干预的潜在靶点
Zheng <sup>[42]</sup>	2025	DN	组蛋白乳酸化	—	乳酸积累诱导组蛋白赖氨酸乳酸化驱动足细胞 EMT、肾小球滤过屏障破坏	靶向组蛋白乳酸化或其上游调控通路可能是肾纤维化疾病的早期干预和治疗的新治疗策略
Chen <sup>[43]</sup>	2025	DN	组蛋白乳酸化	以 H3K18 为主的组蛋白乳酸化点位	乙酰转移酶 5 (KAT5) 与组蛋白 H3 的结合能力上升使 H3K18-la 增强调控 p16 的表达加速 TECs 的衰老	Glis1 干扰 KAT5 功能降低乳酸化或可成为治疗 DN 的新靶点

注: DN= 糖尿病肾病, EMT= 上皮-间质转化, KLF5=Krüppel 样因子 5, TECs= 肾小管上皮细胞, KAT5= 赖氨酸乙酰转移酶 5, Glis1=GLIS 家族锌指蛋白 1, MTDH= 异黏蛋白, MFN2= 线粒体融合蛋白 2, FoxO3a= 叉头蛋白 O3a, Fis1= 线粒体分裂蛋白 1, PDHA1= 丙酮酸脱氢酶 E1 亚基  $\alpha$  1, SAKI= 脓毒症急性肾损伤, IRI-AKI= 缺血再灌注损伤急性肾损伤, ccRCC= 肾透明细胞癌, ALDH2= 乙醛脱氢酶 2, HMGB1= 高迁移率族蛋白 B1, H3K18= 组蛋白 H3 第 18 位赖氨酸, H3K14= 组蛋白 H3 第 14 位赖氨酸, H4K12= 组蛋白 H4 第 12 位赖氨酸, cGAS/STING= 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激蛋白, NF- $\kappa$ B= 核因子  $\kappa$ B, HSPA12A= 热休克蛋白 A12A, HIF1 $\alpha$ = 缺氧诱导因子 1 $\alpha$ , VHL=Von Hippel-Lindau 肿瘤抑制基因, PDGFR $\beta$ = 血小板衍生生长因子受体  $\beta$ , HIBCH=3- 羟基丁酰辅酶 A 水解酶, CTLA4/PD-1= 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4/ 程序性死亡受体 1, HK2= 己糖激酶 2, FGFR4= 成纤维细胞生长因子受体 4, PFKFB3=6- 磷酸果糖 -2- 激酶/果糖 -2, 6- 二磷酸酶 3, FKBP10=FK506 结合蛋白 10, TGF- $\beta$  1/Smad3= 转化生长因子  $\beta$  1/Smad 家族成员 3; —表示未明确提及。

中的动态变化规律也有待进一步揭示。此外, 现有研究多基于细胞与动物实验, 缺乏来自大规模临床队列的数据支持, 限制了乳酸化修饰作为生物标志物或治疗靶点的转化潜力。其特异性调控酶、去修饰酶以及下游效应分子的识别和功能研究也仍处于初步阶段。

未来的研究应致力于在多个方面深入探索。首先, 明确乳酸化修饰在各类肾脏疾病中的具体分子机制及其与其他蛋白质修饰的相互作用; 其次, 推进临床转化研究, 验证乳酸化修饰作为生物标志物的可行性和实用性; 此外, 探寻乳酸化修饰的特异性调控抑制剂或激活剂在肾脏疾病治疗中的应用前景, 也将是领域内的重要方向。希望随着未来的研究深入, 乳酸化修饰能有望为肾脏疾病的精准诊断与治疗提供新策略, 最终为患者带来更为有效的临床干预措施。

作者贡献: 冯宇茜负责论文撰写与修订, 对文章整体负责; 王津津负责科研绘图、表格整理; 蔡一负责研究资料收集、表格编辑; 朱润芝负责文章指导和监督; 朱勤负责文章构思、设计, 对文章整体负责。

本文无利益冲突。

冯宇茜  <https://orcid.org/0009-0004-2874-9459>

朱勤  <https://orcid.org/0000-0003-4761-3229>

## 参考文献

- [ 1 ] Matsushita K, Ballew S H, Wang A Y, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(11): 696–707. DOI: 10.1038/s41581-022-00616-6.
- [ 2 ] Zhang D, Tang Z Y, 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.
- [ 3 ] Wang H Y, Yang L Q, Liu M H, et al. Protein post-translational modifications in the regulation of cancer hallmarks[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(4): 529–547. DOI: 10.1038/s41417-022-00464-3.
- [ 4 ] Zhang X X, Chen J C, Lin R H, et al. Lactate drives epithelial-mesenchymal transition in diabetic kidney disease via the H3K14la/KLF5 pathway[J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103246. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103246.
- [ 5 ] 郭淑娴, 张择阳, 赵晋, 等. 组蛋白修饰在急性肾损伤向慢性肾脏病转化中的作用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(6): 1080–1084. DOI: 10.12182/20231160506.
- [ 6 ] Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister A J, et al. Histone post-translational modifications—cause and consequence of genome function[J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(9): 563–580. DOI: 10.1038/s41576-022-00468-7.
- [ 7 ] Irizarry-Caro R A, Medaniel M M, Overcast G R, et al. TLR signaling adapter BCAP regulates inflammatory to reparatory macrophage transition by promoting histone lactylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(48): 30628–30638. DOI: 10.1073/pnas.2009778117.
- [ 8 ] Wang J Z, Yang P L, Yu T Y, et al. Lactylation of PKM2 suppresses inflammatory metabolic adaptation in pro-inflammatory macrophages[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(16): 6210–6225. DOI: 10.7150/ijbs.75434.
- [ 9 ] Yang J F, Luo L, Zhao C Y, et al. A positive feedback loop between inactive VHL-triggered histone lactylation and PDGFRβ signaling drives clear cell renal cell carcinoma progression[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3470–3483. DOI: 10.7150/ijbs.73398.
- [ 10 ] Qiao J, Tan Y, Liu H C, et al. Histone H3K18 and ezrin lactylation promote renal dysfunction in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28): e2307216. DOI: 10.1002/advs.202307216.
- [ 11 ] Ye Z H, Sun Y S, Yang S Y, et al. Igals3 promotes calcium oxalate crystal formation and kidney injury through histone lactylation-mediated FGFR4 activation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(12): e2413937. DOI: 10.1002/advs.202413937.
- [ 12 ] 蔡青利, 汪晓月, 陈客宏, 等. 抑制组蛋白乳酸化修饰减轻高糖腹膜透析液诱导的腹膜炎[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2025, 14(1): 34–43. DOI: 10.3877/ema.j.issn.2095-3216.2025.01.006.
- [ 13 ] Wang Y T, Li H Y, Jiang S M, et al. The glycolytic enzyme PFKFB3 drives kidney fibrosis through promoting histone lactylation-mediated NF-κB family activation[J]. *Kidney Int*, 2024, 106(2): 226–240. DOI: 10.1016/j.kint.2024.04.016.
- [ 14 ] Xiang T Y, Wang X J, Huang S J, et al. Inhibition of PKM2 by shikonin impedes TGF-β1 expression by repressing histone lactylation to alleviate renal fibrosis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156324. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156324.
- [ 15 ] Liu R, Zou Z H, Chen L W, et al. FKBP10 promotes clear cell renal cell carcinoma progression and regulates sensitivity to the HIF2α blockade by facilitating LDHA phosphorylation[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 64. DOI: 10.1038/s41419-024-06450-x.
- [ 16 ] 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.e6. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.11.005.
- [ 17 ] Wan N, Wang N, Yu S Q, et al. Cyclic ammonium ion of lactyllysine reveals widespread lactylation in the human proteome[J]. *Nat Methods*, 2022, 19(7): 854–864. DOI: 10.1038/s41592-022-01523-1.
- [ 18 ] 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. DOI: 10.1038/s42255-022-00710-w.
- [ 19 ] 梁韵仪. Metadherin 通过调控线粒体动力学与 FoxO3a 乳酸化修饰介导糖尿病肾病足细胞损伤[D]. 广州: 南方医科大学, 2024. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2024.000222.
- [ 20 ] Li J Y, Shi X X, Xu J T, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 lactylation aggravates mitochondrial dysfunction by disrupting PHB2 mediated mitophagy in acute kidney injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(8): e2411943. DOI: 10.1002/advs.202411943.

- [ 21 ] Hagihara H, Shoji H, Otabi H, et al. Protein lactylation induced by neural excitation[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(2): 109820. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109820.
- [ 22 ] Corridon P R. Enhancing the expression of a key mitochondrial enzyme at the inception of ischemia-reperfusion injury can boost recovery and halt the progression of acute kidney injury[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1024238. DOI: 10.3389/fphys.2023.1024238.
- [ 23 ] An S, Yao Y, Hu H B, 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.
- [ 24 ] Perazella M A, Rosner M H. Drug-induced acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(8): 1220-1233. DOI: 10.2215/CJN.11290821.
- [ 25 ] Bhatraju P K, Mukherjee P, Robinson-Cohen C, et al. Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 372. DOI: 10.1186/s13054-016-1546-4.
- [ 26 ] Wei S W, Dai Z J, Wu L, et al. Lactate-induced macrophage HMGB1 lactylation promotes neutrophil extracellular trap formation in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2025, 41(1): 78. DOI: 10.1007/s10565-025-10026-6.
- [ 27 ] Lafrance J P, Miller D R. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(2): 345-352. DOI: 10.1681/ASN.2009060636.
- [ 28 ] Moradi H, Wang P H. Renoprotective mechanisms of ischemic postconditioning in ischemia-reperfusion injury: improved mitochondrial function and integrity[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(11): 2667-2669. DOI: 10.1093/ndt/gft313.
- [ 29 ] Chang-Panesso M, Kadyrov F F, Lalli M, et al. FOXM1 drives proximal tubule proliferation during repair from acute ischemic kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5501-5517. DOI: 10.1172/JCI125519.
- [ 30 ] Patel J H, Loboda A P, Showe M K, et al. Analysis of genomic targets reveals complex functions of MYC[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(7): 562-568. DOI: 10.1038/nrc1393.
- [ 31 ] Li Y F, Min X X, Zhang X J, et al. HSPA12A promotes c-Myc lactylation-mediated proliferation of tubular epithelial cells to facilitate renal functional recovery from kidney ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 404. DOI: 10.1007/s00018-024-05427-5.
- [ 32 ] Li Z Z, Lu S, Li X B. The role of metabolic reprogramming in tubular epithelial cells during the progression of acute kidney injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(15): 5731-5741. DOI: 10.1007/s00018-021-03892-w.
- [ 33 ] Zhou J M, Zhang J B, Xu F, et al. AST-120 alleviates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting HK2-mediated glycolysis[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 133. DOI: 10.1186/s10020-024-00902-y.
- [ 34 ] Motzer R J, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(1): 71-90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001.
- [ 35 ] 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. DOI: 10.1186/s13059-021-02308-z.
- [ 36 ] 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.e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.
- [ 37 ] Yang L, Wang X Y, Liu J H, et al. Prognostic and tumor microenvironmental feature of clear cell renal cell carcinoma revealed by m6A and lactylation modification-related genes[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1225023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1225023.
- [ 38 ] Liu J S, Chen P, Zhou J, et al. Prognostic impact of lactylation-associated gene modifications in clear cell renal cell carcinoma: Insights into molecular landscape and therapeutic opportunities[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(3): 1360-1373. DOI: 10.1002/tox.24040.
- [ 39 ] Lin Y B, Wu P L, Guo L, et al. Prevalence of diabetic kidney disease with different subtypes in hospitalized patients with diabetes and correlation between eGFR and LncRNA XIST expression in PBMCs[J]. *Diabetes Ther*, 2023, 14(9): 1549-1561. DOI: 10.1007/s13300-023-01439-9.
- [ 40 ] Zheng W, Guo J, Liu Z S. Effects of metabolic memory on inflammation and fibrosis associated with diabetic kidney disease: an epigenetic perspective[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 87. DOI: 10.1186/s13148-021-01079-5.
- [ 41 ] Chen J F, Feng Q, Qiao Y J, et al. ACSF2 and lysine lactylation contribute to renal tubule injury in diabetes[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(7): 1429-1443. DOI: 10.1007/s00125-024-06156-x.
- [ 42 ] Zheng T, Gu Y P, Wang J M, et al. Lactate-triggered histone lactylation contributes to podocyte epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy in mice[J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 408: 111418. DOI: 10.1016/j.cbi.2025.111418.
- [ 43 ] Chen J, He J L, Wang X Y, et al. Glis1 inhibits RTEC cellular senescence and renal fibrosis by downregulating histone lactylation in DKD[J]. *Life Sci*, 2025, 361: 123293. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123293.

(收稿日期: 2025-09-09; 修回日期: 2025-12-14)

(本文编辑: 康艳辉)