

乳酸化修饰在脓毒症作用机制中的研究进展

曹成龙 马向丽 刘贻晶 刘世显 李培武

兰州大学第二医院急诊科, 兰州 730030

通信作者: 李培武, Email: lipei@lzu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.04.023

脓毒症是指当宿主由于感染所导致的反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。在细菌或病毒感染过程中, 入侵的病原体会遇到宿主的先天免疫屏障, 先天免疫系统能够通过各种模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 来识别不同的病原体^[2]。在大多数情况下, 先天免疫系统就能够消除入侵的病原体, 但有时病原体会突破先天免疫, 宿主原有的免疫稳态被破坏, 机体则相继表现出过度炎症反应与免疫抑制这两个截然不同的结果^[3]。根据研究表明, 2017 年全球共有 4 890 万例脓毒症病例, 其中因脓毒症死亡的有 1 100 万例, 约占全球死亡人数的 20%^[4]。此外, 脓毒症的发病率和病死率在老年人中居高不下, 在我国仍然是威胁人们健康与生命的常见疾病^[5]。目前关于脓毒症的治疗仅限于前期的抗菌治疗, 液体复苏, 血管活性药物, 充分供氧等常规治疗, 并没有特异性的治疗手段^[6]。因此, 寻找脓毒症新的治疗靶点, 降低脓毒症发病率及病死率并改善患者的预后是急危重症领域的一个的长期目标。

1 乳酸与脓毒症

乳酸作为糖酵解的产物以及线粒体呼吸中的重要底物, 在人体内的能量代谢中发挥着重要的作用, 如作为主要的能量来源, 糖异生的重要前体, 以及扮演信号分子等^[7]。可以说, 乳酸是人体代谢中的一个重要支点^[8]。但是过量的乳酸也会带来危害, 在脓症患者中, 一方面由于缺氧及线粒体功能障碍, 乳酸产量会明显增加。另一方面由于患者肝肾功能衰竭, 乳酸清除率也会下降, 由此导致的乳酸堆积会影响机体正常代谢^[9]。有大量证据表明脓毒症的严重程度及预后情况与血清乳酸浓度密切相关。当机体受到细菌侵袭引起感染以及多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 时体内乳酸会迅速产生, 因此乳酸一直作为评估脓症患者病情严重程度的重要指标。Sepsis 3.0 共识指出, 乳酸水平不但被用于脓毒性休克

的识别, 同时也作为脓毒症 1 h 集束化治疗的一部分^[10-13]。

1.1 乳酸化修饰

表观遗传是基因型和表现型之间的桥梁, 即虽然 DNA 的序列没有改变, 但是染色体的最终结果却发生了改变^[14]。在脓毒症中, 免疫细胞的表观遗传修饰也是基因调控的主要方式^[3]。

表观遗传主要通过以下四种方式: DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质的重构和 microRNA (miRNA) 和长非编码 RNA 的转录后调控^[15]。这些表观遗传修饰方式在机体受到病原体入侵时, 会参与到炎症和免疫的过程中, 对于研究脓毒症的发病机制以及免疫过程都有着巨大的帮助。但是相反, 病原体也可以利用表观遗传来调节宿主和病原体的基因以逃避免疫, 从而加重全身的炎症反应^[16]。而抗炎因子的过度释放, 免疫细胞的非正常死亡以及免疫抑制细胞的过度增殖引起的免疫抑制被认为是脓毒症的重要免疫机制^[17]。因此, 对于表观遗传修饰的研究不仅能够使脓毒症的机制更加清晰, 还有可能找到治疗脓毒症的潜在靶点。

自从蛋白乙酰化的概念被提出后, 其他关于蛋白的修饰方式也陆续被发现, 如磷酸化, 甲基化, 泛素化, 巴豆酰化, 琥珀酰化, 丙二酰化^[18-21], 同时蛋白的修饰在免疫抑制中的作用机制也愈加清晰, 如内毒素通过组蛋白甲基化的修饰方式使得促炎细胞因子白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 TNF 基因启动子区域的抑制性组蛋白水平的增加从而抑制促炎细胞因子的转录, 达到耐受的效果^[22-23]。在一项以盲肠结扎穿孔 (CLP) 模型小鼠为研究对象的实验中发现, 通过组蛋白 H3 赖氨酸 4 三甲基化 (H3K4me3) 和组蛋白 H3 赖氨酸 27 二甲基化 (H3K27me2) 能够影响白介素 2 (interleukin-2, IL-2) 的表达, 这可能是脓毒症后期出现免疫抑制的机制之一^[24]。

乳酸化修饰作为一种新颖的表观遗传修饰方式, 是近些年研究的一个全新领域。蛋白乳酸化的发现源于赖氨酸的乳酸化。研究表明通过高效液相色谱 (HPLC)- 串联质谱 (MS/MS) 的方法检测人 MCF7 细胞中的核心组蛋

白,能够发现这三个蛋白水解肽的赖氨酸残基的质量转移与赖氨酸 ϵ -氨基基团 16 加入一个乳糖基引起的质量转移相同^[25]。随后芝加哥大学的 Zhang 等^[26]通过多项实验证明乳酸化修饰的存在,如促进乳酸生成的底物和酶的增加都能够促进组蛋白乳酸化的表达。而且与乙酰化等其他组蛋白修饰方式相比较,乳酸化虽然也是通过直接促进基因转录,但是乳酸化具有独特的时间动力学因素。

1.2 乳酸化在疾病中的作用

随着蛋白乳酸化在医学领域越来越被重视,多项研究发现蛋白乳酸化在慢性心血管疾病、神经损伤、炎症性疾病和肿瘤等多个疾病的发病机制中都起着重要的作用,为多种疾病的治疗提供了全新的思路与方向,如肿瘤细胞的免疫逃逸,心肌细胞损伤修复,延缓肺间质纤维化、阿尔兹海默症的疾病进展^[27-30]。

而关于蛋白乳酸化在脓毒症中的作用也渐渐被揭示。相关研究认为经乳酸化的组蛋白 H3K18 能够作为评估脓毒症休克严重程度及预后的生物标志物^[31]。同样有实验证明在混合微生物导致的脓毒症中,乳酸可促进巨噬细胞中的 HMGB1 的乳酸化和外泌体释放,对巨噬细胞抗炎症表型的影响显得尤为重要^[32]。同时有研究证实能够通过组蛋白乳酸化促进 M2 型巨噬细胞极化来对抗致死剂量耐甲氧西林金黄色葡萄球菌诱导的脓毒症^[33]。这些发现为以乳酸化修饰作为基点治疗脓毒症提供了证据。

2 乳酸化修饰的分类

作为存在于脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 染色质结构中的两种蛋白质,组蛋白和非组蛋白在性质及特点上存在着差异,从而在表观遗传中发挥着不同的作用^[34-35]。组蛋白作为染色质的主要蛋白质成分,分为 H1、H2A、H2B、H3 及 H4 五种类型,通过组蛋白修饰在基因调控中发挥着重要的作用。非组蛋白是指去除组蛋白后保留在染色质结构中的蛋白质,包括支架蛋白、DNA 聚合酶及与 DNA 的各种功能相关的其他蛋白如 HMGB1、锌指结构等,在 DNA 的结构支持中起着关键作用^[36]。因此组蛋白和非组蛋白在细胞中都扮演着重要的角色,共同维持染色质的结构及功能,对生物的正常生长及发展起着关键的作用^[37]。而乳酸化修饰则主要集中在组蛋白与非组蛋白两个方面。

2.1 组蛋白乳酸化

2019 年 Zhang 等^[26]的研究证实了一种新颖的组蛋白修饰方式的存在,即组蛋白乳酸化修饰。组蛋白的修饰是表观遗传调控的重要途径。组蛋白作为负责调解基因转录的

重要组成部分,当发生感染时机体通过引发组蛋白不同的修饰变化,进而调节 PRR 信号转导器和炎症基因的表达^[38]。然而关于组蛋白乳酸化的具体作用机制一直不清晰,最新的研究表明在全身炎症反应综合征以及脓毒症等因细菌侵袭机体的炎症性疾病中,乳酸能够通过组蛋白的乳酸化参与巨噬细胞中的组蛋白的修饰,启动相关基因表达,参与炎症以及伤口愈合的稳态^[26]。这一过程是通过促使病原体侵袭的巨噬细胞由过度炎症状态转变为稳定状态而实现的,而这同样也是脓毒症病理生理中的重要机制,因此乳酸化的研究对于探究脓毒症的免疫机制有巨大帮助。

由于乳酸在机体内的重要作用,以乳酸作为底物的乳酸化修饰可能存在于哺乳动物的多个生化过程中。目前已经发现数十个组蛋白乳酸化位点^[39-40]。乳酸化修饰高度保守的组蛋白(H3, H4, H2A, H2B 和 H1)是染色质结构的核心。它们是负责调节基因转录的重要组成部分。目前已发现在各类细胞中的多种组蛋白都能够通过乳酸化修饰的方式被调控,并起到调节基因的作用^[26]。组蛋白 H3K18 广泛存在于人体内的多种组织和细胞中。而且有研究已经证实它能够在启动子区域高度富集,通过乳酸化修饰的方式影响肿瘤细胞及巨噬细胞内的相关基因的活性基因表达^[41]。尽管具体机制仍不清晰,但是能够肯定的是, H3K18 乳酸化在启动子的标记位点具有独特性,这表明它存在着成为生物标志物的可能^[31]。此外组蛋白 H4K21 的乳酸化修饰也被发现,且对于疾病的治疗有着启示意义,如在阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 中,组蛋白 H4K12 乳酸化能够通过正反馈调节小胶质细胞糖代谢,从而抑制小胶质细胞的激活导致功能障碍。因此提出抑制这种恶性反馈循环是治疗 AD 的一种潜在治疗策略的概念^[28]。

2.2 非组蛋白乳酸化

而同时非组蛋白乳酸化方面也有着新的发现^[42]。如在脓毒症的过度炎症过程中发挥重要作用的 HMGB1 能够通过乳酸化的方式分泌,并影响着血管通透性^[26, 32]。HMGB1 作为一种高度保守的非组蛋白,能够通过乳酸化的方式进行分泌,从而破坏血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin)。据研究表明,脓症患者体内乳酸水平与正常相比明显增高,并通过促进 HMGB1 的乳酸化修饰参与调节血管内皮钙黏蛋白的活性,从而提高血管通透性,加剧患者组织水肿^[43-44]。

锌指结构 (zinc finger domain, ZFD) 是 DNA 结合域中最常见的结构,同时也是常见的非组蛋白。它在自然界中广泛存在,占人类基因组基因的 3%,除了有助于 DNA 识别,还参与多种多样的过程,如脂质结合、RNA 包装、蛋白质折叠和组装、凋亡调节和转录激活^[45]。最新的研究发

现,在肿瘤微环境(TME)中存在着乳酸化修饰的调控方式,从而起到促进肿瘤浸润髓系细胞(TIMs)的免疫抑制功能,介导肿瘤免疫逃逸的作用。而TME中积累的乳酸通过锌指结构乳酸化调控RNA甲基转移酶METTL3介导的m6-甲基腺苷(m6A)修饰则是主要机制。此外,METTL3中锌指结构的乳酸化还能够起到目标识别域(target recognition domain, TRD)的作用,从而增强METTL3与m6A修饰靶RNA的结合和催化作用^[27, 46]。

3 乳酸化与脓毒症

3.1 抑制炎症反应

如前文中所提到的,持续的过度炎症与免疫抑制以及无法恢复到机体正常的稳态是脓毒症的基本病理生理机制^[6]。在脓毒症中全身炎症反应的后期,机体内的免疫系统将由过度炎症阶段过渡到免疫抑制阶段,这与M1与M2这两种表型不同的巨噬细胞密切相关^[47]。根据巨噬细胞功能和表型的不同,巨噬细胞主要分为M1和M2活化表型,其贯穿脓毒症的病理生理过程。相关蛋白乳酸化能够通过促进修复基因来调节巨噬细胞抗炎的表达,从而促进组织修复及内环境的稳态。

M1与M2型巨噬细胞存在于炎症的整个时期,但是各自的表型及侧重不同^[48]。M1巨噬细胞的极化主要发生在炎症前期,以糖酵解作为主要的能量来源,通过促进炎症反应从而抵御病原体的入侵,而与之相对的,M2巨噬细胞则主要在炎症反应的后期发挥作用,通过有氧代谢的方式获得能量,继而表现为抑制炎症,促进组织修复和伤口愈合。虽然在M1和M2型巨噬细胞中采用不同的糖代谢方式,产生促炎或抗炎细胞因子,参与脓毒症的免疫激活或耐受,但是M1和M2并不一定相互排斥,而是经常共存的,产生的混合表型倾向于何种功能,取决于活化和抑制活化间的平衡以及组织环境。因此探究炎症期间巨噬细胞不同表型的表达及转换方式,对于理解脓毒症的病理生理过程以及过度炎症的治疗有重要意义。

此前有研究表明在肺癌黑色素瘤细胞系的同基因小鼠肿瘤模型中,乳酸能够通过调控精氨酸的代谢影响巨噬细胞的表型^[49]。精氨酸的代谢是巨噬细胞极化过程中关键的代谢过程,M1巨噬细胞中精氨酸酶1(arginase1, Arg1)水平较低,通过一氧化氮合酶代谢精氨酸生成一氧化氮以杀死病原体,而M2巨噬细胞内则具有较高的Arg1水平,生成鸟氨酸以促进伤口愈合^[50]。而最新的研究证明在小鼠癌症模型里,由肿瘤细胞中分离出的肿瘤相关巨噬细胞中,Arg1表达与组蛋白乳酸化水平呈明显正相关,而与乙酰化无明显关联^[26, 40]。此外,通过观察抑制乳酸脱氢酶表达的

巨噬细胞,可以得出结论:乳酸生成及有关蛋白的乳酸化修饰水平均下降,于此同时,这一现象能够明显减弱Arg1的表达,并降低Arg1启动子处蛋白乳酸化标记。以上实验说明乳酸能够通过蛋白乳酸化的修饰方式诱导M1巨噬细胞中精氨酸酶1生成,使M1巨噬细胞表现为抑制炎症的M2样巨噬细胞表型,从而促进免疫系统的稳态。

因此在急性炎症时期,巨噬细胞的代谢方式会由糖酵解转变为有氧糖酵解,即通过Warburg效应使乳酸大量聚集^[51]。乳酸能够通过蛋白乳酸化的修饰方式发挥“乳酸钟”的作用,促进巨噬细胞由炎症表型转变为稳态表型,从而参与组织的修复,维持体内平衡。这种效果并非是通过抑制M1巨噬细胞的促炎基因实现的,而是启动稳态基因的表达,使原本应该发挥抗炎作用的M1巨噬细胞表现为抑制炎症的M2巨噬细胞表型^[52-53]。而这也与脓毒症中过度炎症反应与免疫抑制阶段并不是两个独立的时期,而是相互重叠的病理生理机制相一致^[54]。尽管我们对脓毒症免疫抑制的认识有了很大的提高,但目前仍不清楚是什么机制启动和驱动脓毒症中免疫抑制持续偏离稳态,以及这种偏离在多大程度上影响了临床结局^[55]。而蛋白乳酸化对巨噬细胞的影响可能是脓毒症后期以免疫抑制为主要表现的重要机制。

3.2 肺组织纤维化

如前所述,脓毒症作为一种因严重感染引起的全身性炎症性疾病,可累及多个全身器官,而其中以急性肺损伤(acute lung injury, ALI)最为常见^[56]。当发展为脓毒症时,肺组织的早期变化为剧烈炎症和广泛的肺组织坏死。之后出现肌成纤维细胞迁移到伤口,开始增殖并形成沉积,最终导致进行性肺纤维化。尽管对脓毒症引起ALI的机制有广泛的研究,但确切的病理过程尚不完全清楚,而肺组织纤维化是其重要病理过程^[57]。肺纤维化是一个渐进的、不间断的损伤修复过程,并会逐渐导致正常的肺结构破坏、肺瘢痕化并最终进展为器官衰竭^[58]。目前,关于该疾病的治疗十分有限,只有经美国食品和药物管理局批准的治疗药物(尼达尼布和吡非尼酮)能起到略微减缓肺功能的下降的作用^[59-61]。因此探究抑制肺纤维化的相关机制可有效减少脓毒症相关急性肺损伤的发生并延缓肺组织纤维化的进展。

相关研究^[53]表明,肺组织中的肌成纤维细胞能够通过乳酸诱导的组蛋白乳酸化促进巨噬细胞中的促纤维化活性。如前所述,肺泡肌成纤维细胞的异常增生会导致肺部纤维化,而肺泡巨噬细胞作为肌成纤维细胞的前体,在其中发挥着重要的作用^[62-63]。Byrne等^[64]的研究指出,下调肺泡巨噬细胞水平或抑制其生成对治疗实验性肺纤维化是有效的。尽管具体机制仍在探究中,但已有实验证实,乳酸引

起的蛋白乳酸化在其中发挥着作用^[53]。与正常肺组织相比,肺纤维化巨噬细胞中的乳酸化水平明显升高。并且当敲除乳酸化修饰中重要的调控因子 p300, 后乳酸化水平及巨噬细胞中的前纤维表型均会下降, 延缓纤维化的进程。与此同时, 当发生肺纤维化时, 乳酸水平会随之增加^[65-66], 并增加巨噬细胞中促纤维化基因启动子处的组蛋白乳酸化量。

这一发现为我们进一步了解脓毒症相关肺损伤的致病机制带来了新的思路, 也将为其治疗提供了新的靶点。

3.3 促进血管通透性

近些年的研究证实, 血管内皮通透性增加与脓毒症微循环衰竭密切相关^[67]。脓毒症的多器官功能障碍可能是因为脓毒症期间血管通透性增加, 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 与 PAMPs 由肠黏膜进入血液从而放大了炎症反应, 使凝血纤溶系统失调, 激素及代谢途径紊乱而引起的^[68-70]。此外在脓毒症的液体复苏期间, 易合并机体容量超负荷, 增加循环功能障碍和死亡风险^[71]。因此探究脓毒症中血管高通透性的机制, 研究改善脓毒症血管通透性, 从而找寻维持血管稳态的方法刻不容缓。而关于乳酸化修饰对于血管通透性的影响这一发现将为脓毒症的治疗提供新的思路与方向。

HMGB1 是一种普遍存在的蛋白, 能通过巨噬细胞主动分泌。而细胞外 HMGB1 是一种典型的 DAMP 分子, 能够通过多种受体和信号分子结合加重包括炎症在内的一系列细胞反应, 与脓毒症的发病机制密切相关^[72-74]。在脓毒症重症患者中, HMGB1 水平与乳酸水平都会升高, HMGB1 与高血清乳酸水平都与脓毒症的严重程度和病死率相关, 但是二者间的关系仍不清晰。有研究指出, 当抑制有氧糖酵解过程时, 脓毒症小鼠的血清乳酸和 HMGB1 水平都会降低, 并保护其免受致死性内毒素血症和脓毒症^[75]。最新研究发现在脓毒症中, 巨噬细胞内乳酸增多后能够通过 p300/cbp 依赖机制促进 HMGB1 的乳酸化, 导致巨噬细胞通过外泌体分泌 HMGB1^[32]。而尽管机制仍不清晰, 但外泌体 HMGB1 已被证实会增加血管通透性。目前研究认为这可能是由于 HMGB1 通过激活丝氨酸蛋白酶从而破坏血管内皮钙黏蛋白导致的^[76]。血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 是内皮细胞的重要组成部分, 在控制血管张力, 调节血管通透性中发挥着重要的作用, 是维持血管内皮完整性及稳定性的关键物质^[77]。在生理条件下, 血管内皮钙黏蛋白与细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase ERK) 结合, 作为结合体稳定存在, 对于调节细胞间的相互连接, 维持血管稳态起着重要的作用^[78]。

关于乳酸对于 HMGB1 影响的研究, 目前仍处于初步阶段, 其中的具体机制仍需我们去研究及探索。已有的观

点为以乳酸及乳酸相关受体为靶点治疗脓毒症提供了理论基础, 为脓毒症中微循环功能障碍的治疗提供了新的方向。

4 未来与展望

乳酸作为体内重要的代谢物质, 其意义远不止代谢废物这么简单。之前对于乳酸在脓毒症中的研究, 更多的聚焦于乳酸作为生物标志物用于脓毒症严重程度及预后的评估。而近期的研究表明乳酸能够通过蛋白乳酸化的方式参与表观遗传调控, 从而影响脓毒症中巨噬细胞的表型趋于稳态。同时乳酸化水平的增高对于组织修复也有一定的帮助。但是乳酸化水平的升高会通过影响 HMGB1 及血管内皮钙黏蛋白的表达, 导致血管通透性增加, 以及促进肺纤维化的进程。这些研究为脓毒症期间, 乳酸水平的增高不利于预后提供了新的证据。由此可见, 乳酸化在脓毒症中的作用是一把双刃剑, 因此关于乳酸化修饰在脓毒症中的机制仍有许多未知的领域等着我们去探索, 而这不仅会让我们对脓毒症的病理生理过程有进一步的认识, 还能够为靶向乳酸或乳酸相关信号通路治疗脓毒症过程中的过度炎症、肺纤维化及高血管通透性提供新的方向和思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, et al. The innate part of the adaptive immune system[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 58(2): 151-154. DOI: 10.1007/s12016-019-08740-1.
- [3] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7): 407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [4] 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.
- [5] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(1): 15-21. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba.
- [6] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. BMJ, 2016, 353: i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.

- [7] Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 757-785. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.008.
- [8] Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism[J]. *Redox Biol*, 2020, 35: 101454. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101454.
- [9] Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 503. DOI: 10.1186/s13054-014-0503-3.
- [10] Pletcher MJ, Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact[J]. *Circulation*, 2011, 123(10): 1116-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943860.
- [11] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
- [12] Barichello T, Generoso JS, Singer M, et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 14. DOI: 10.1186/s13054-021-03862-5.
- [13] Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive[J]. *Shock*, 2012, 38(1): 4-10. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d41a.
- [14] Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape[J]. *Cell*, 2007, 128(4): 635-638. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.006.
- [15] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(8): 487-500. DOI: 10.1038/nrg.2016.59.
- [16] Zhang Q, Cao XT. Epigenetic regulation of the innate immune response to infection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(7): 417-432. DOI: 10.1038/s41577-019-0151-6.
- [17] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
- [18] Tan MJ, Luo H, Lee S, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification[J]. *Cell*, 2011, 146(6): 1016-1028. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.008.
- [19] Tong YY, Guo D, Lin SH, et al. SUCLA2-coupled regulation of GLS succinylation and activity counteracts oxidative stress in tumor cells[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(11): 2303-2316.e8. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.04.002.
- [20] Lv L, Li D, Zhao D, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(6): 719-730. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.04.025.
- [21] Galván-Peña S, Carroll RG, Newman C, et al. Malonylation of GAPDH is an inflammatory signal in macrophages[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 338. DOI: 10.1038/s41467-018-08187-6.
- [22] Morgan MAJ, Shilatifard A. Reevaluating the roles of histone-modifying enzymes and their associated chromatin modifications in transcriptional regulation[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(12): 1271-1281. DOI: 10.1038/s41588-020-00736-4.
- [23] Ei Gazzar M, Yoza BK, Chen XP, et al. Chromatin-specific remodeling by HMGB1 and linker histone H1 silences proinflammatory genes during endotoxin tolerance[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(7): 1959-1971. DOI: 10.1128/MCB.01862-08.
- [24] Wen HT, Dou YL, Hogaboam CM, et al. Epigenetic regulation of dendritic cell-derived interleukin-12 facilitates immunosuppression after a severe innate immune response[J]. *Blood*, 2008, 111(4): 1797-1804. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106443.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Pan RY, 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.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.013.
- [29] Wang NX, Wang WW, Wang XQ, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2022, 131(11): 893-908. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320488.
- [30] Yang ZJ, Yan C, Ma JQ, 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.
- [31] 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*, 2021, 12: 786666. DOI:

- 10.3389/fimmu.2021.786666.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349. DOI: 10.1038/s41580-021-00441-y.
- [35] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function[J]. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.005.
- [36] Laity JH, Lee BM, Wright PE. Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2001, 11(1): 39-46. DOI: 10.1016/s0959-440x(00)00167-6.
- [37] Hanash S. Disease proteomics[J]. *Nature*, 2003, 422(6928): 226-232. DOI: 10.1038/nature01514.
- [38] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications[J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 41-45. DOI: 10.1038/47412.
- [39] Gao MM, Zhang N, Liang WX. Systematic analysis of lysine lactylation in the plant fungal pathogen *Botrytis cinerea*[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 594743. DOI: 10.3389/fmicb.2020.594743.
- [40] Yu J, Chai PW, Xie MY, 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.
- [41] Galle E, Wong CW, Ghosh A, et al. H3K18 lactylation marks tissue-specific active enhancers[J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1): 207. DOI: 10.1186/s13059-022-02775-y.
- [42] 翟昭, 苏晶, 钟佳宁, 等. 组蛋白乳酸化调节脓毒症代谢[J]. *生命的化学*, 2022, 42(8): 1487-1492. DOI: 10.13488/j.smhx.20220298.
- [43] 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.
- [44] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(17): eabm8965. DOI: 10.1126/sciadv.abm8965.
- [45] Malgieri G, Palmieri M, Russo L, et al. The prokaryotic zinc-finger: structure, function and comparison with the eukaryotic counterpart[J]. *FEBS J*, 2015, 282(23): 4480-4496. DOI: 10.1111/febs.13503.
- [46] Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation[J]. *Q Rev Biophys*, 2010, 43(1): 1-21. DOI: 10.1017/S0033583510000089.
- [47] Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(5): 520-529. DOI: 10.7150/ijbs.8879.
- [48] Galván-Peña S, O'Neill LAJ. Metabolic reprogramming in macrophage polarization[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 420. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00420.
- [49] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 559-563. DOI: 10.1038/nature13490.
- [50] Rath M, Müller I, Kropf P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 532. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00532.
- [51] Everts B, Amiel E, van der Windt GJ, et al. Commitment to glycolysis sustains survival of NO-producing inflammatory dendritic cells[J]. *Blood*, 2012, 120(7): 1422-1431. DOI: 10.1182/blood-2012-03-419747.
- [52] Irizarry-Caro RA, McDaniel MM, Overcast GR, et al. TLR signaling adapter BCAP regulates inflammatory to reparatory macrophage transition by promoting histone lactylation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(48): 30628-30638. DOI: 10.1073/pnas.2009778117.
- [53] Cui HC, 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. DOI: 10.1165/rcmb.2020-0360OC.
- [54] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874. DOI: 10.1038/nri3552.
- [55] Torres LK, Pickkers P, van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 157-181. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214.
- [56] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1722. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01722.
- [57] Sun B, Lei M, Zhang J, et al. Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen?[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1289194. DOI:

- 10.3389/fmed.2023.1289194.
- [58] Noble PW, Barkauskas CE, Jiang DH. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2756-2762. DOI: 10.1172/JCI60323.
- [59] Brownell R, Kaminski N, Woodruff PG, et al. Precision medicine: the new frontier in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(11): 1213-1218. DOI: 10.1164/rccm.201601-0169CI.
- [60] Magnini D, Montemurro G, Iovene B, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: molecular endotypes of fibrosis stratifying existing and emerging therapies[J]. *Respiration*, 2017, 93(6): 379-395. DOI: 10.1159/000475780.
- [61] Kolb M, Bonella F, Wollin L. Therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2017, 131: 49-57. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.07.062.
- [62] Philip K, Mills TW, Davies J, et al. HIF1A up-regulates the ADORA2B receptor on alternatively activated macrophages and contributes to pulmonary fibrosis[J]. *FASEB J*, 2017, 31(11): 4745-4758. DOI: 10.1096/fj.201700219R.
- [63] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 450-462. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
- [64] Byrne AJ, Maher TM, Lloyd CM. Pulmonary macrophages: a new therapeutic pathway in fibrosing lung disease?[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(4): 303-316. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.02.004.
- [65] Xie N, Tan Z, Banerjee S, et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(12): 1462-1474. DOI: 10.1164/rccm.201504-0780OC.
- [66] Maher TM. Aerobic glycolysis and the Warburg effect. an unexplored realm in the search for fibrosis therapies?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(12): 1407-1409. DOI: 10.1164/rccm.201508-1699ED.
- [67] Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(8): 1286-1298. DOI: 10.1007/s00134-010-1893-6.
- [68] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues[J]. *Am Surg*, 2012, 78(1): 1-8.
- [69] Kataoka H, Kono H, Patel Z, et al. Evaluation of the contribution of multiple DAMPs and DAMP receptors in cell death-induced sterile inflammatory responses[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104741. DOI: 10.1371/journal.pone.0104741.
- [70] Socała K, Doboszevska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105840. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
- [71] Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(9): 541-557. DOI: 10.1038/s41581-018-0044-0.
- [72] Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, et al. Enlightening the role of high mobility group box 1 (HMGB1) in inflammation: Updates on receptor signalling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172487. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172487.
- [73] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 139-162. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101323.
- [74] Deng C, Zhao L, Yang Z, et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3): 520-528. DOI: 10.1038/s41401-021-00676-7.
- [75] Yang LC, Xie M, Yang MH, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4436. DOI: 10.1038/ncomms5436.
- [76] Lan JL, Luo HH, Wu R, et al. Internalization of HMGB1 (high mobility group box 1) promotes angiogenesis in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(12): 2922-2940. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315151.
- [77] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, et al. Vascular endothelial cell biology: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411. DOI: 10.3390/ijms20184411.
- [78] Orsenigo F, Giampietro C, Ferrari A, et al. Phosphorylation of VE-cadherin is modulated by haemodynamic forces and contributes to the regulation of vascular permeability in vivo[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1208. DOI: 10.1038/ncomms2199.

(收稿日期 : 2023-07-11)

(本文编辑 : 何小军)