



· 综述 ·

# 乳酸调控肿瘤恶性进程的研究进展

王智凌, 陈万金, 程胜桃

重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016

[摘要] 恶性肿瘤作为全球公共卫生领域的重大挑战, 迫切需要创新诊疗策略。乳酸作为肿瘤细胞糖酵解的重要代谢产物, 不仅是能量代谢中间体, 更以“代谢底物”和“信号分子”的双重身份参与肿瘤恶性进程的调控。具体而言, 乳酸可通过单羧酸转运体 (monocarboxylate transporter, MCT) 介导的“乳酸穿梭”实现代谢物跨细胞分配, 并借助组蛋白乙酰化修饰调控表观遗传, 从而构建能量代谢、氨基酸代谢及脂代谢网络增强肿瘤细胞的代谢可塑性。在免疫调控层面, 乳酸诱导T细胞向免疫抑制表型转化, 阻碍CD8<sup>+</sup> T细胞记忆分化并削弱细胞毒性。同时, 乳酸不仅能够降低自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的免疫效能, 还通过诱导线粒体功能障碍触发凋亡, 为转移灶创造免疫豁免生态位。此外, 高水平乳酸激活多条信号转导通路, 募集并诱导巨噬细胞向M2型转化, 构建免疫逃逸微环境。治疗策略方面, 当前研究围绕乳酸代谢的关键环节展开多维度探索。抑制乳酸合成已成为逆转肿瘤代谢优势的重要治疗策略, 通过靶向调控乳酸生成和转运的关键分子, 减少肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中乳酸的蓄积, 从而削弱其对代谢重编程的驱动作用。此外, 促进乳酸分解是当前极具潜力的代谢干预新方向, 借助于生物酶或仿生催化系统, 新型药物能够增强局部乳酸的清除效率, 缓解酸性TME对免疫功能的抑制。本文系统综述乳酸介导的代谢-免疫调控网络, 并探讨靶向乳酸通路的精准治疗策略, 旨在打破肿瘤细胞的代谢适应性优势与免疫逃逸之间的恶性循环, 为探索更高效的抗肿瘤疗法提供系统性的研究方向和转化思路。

[关键词] 乳酸; 肿瘤; 乳酸化修饰; 代谢适应性; 肿瘤免疫

中图分类号: R730.2 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.11.009

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82473089)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批准: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 王智凌, 陈万金, 程胜桃. 乳酸调控肿瘤恶性进程的研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(11): 1067-1075.

**Funding:** General Program of National Natural Science Foundation of China (82473089).

**Conflicts of interest:** authors declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** WANG Z L, CHEN W J, CHENG S T. Research progress on the regulation of tumor malignancy by lactate [J]. Chin Oncol, 2025, 35(11): 1067-1075.

**Research progress on the regulation of tumor malignancy by lactate** WANG Zhiling, CHEN Wanjin, CHENG Shengtao (The Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases Designated by the Chinese Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Correspondence to: CHENG Shengtao E-mail: shengtao@cqmu.edu.cn

[Abstract] Malignant tumors represent a major global public health challenge, necessitating urgent innovation in diagnostic and therapeutic strategies. Lactate, a key metabolic product of tumor cell glycolysis, functions not merely as an energy metabolite but also as a signaling molecule to regulate malignant progression. Lactate mediates intercellular metabolite distribution through monocarboxylate transporter (MCT)-driven lactate shuttling and regulates epigenetics *via* histone lactylation. This integration establishes interconnected networks of energy, amino acid, and lipid metabolism that enhance tumor metabolic plasticity. In immune regulation, lactate induces a shift of T cells toward immunosuppressive phenotypes, impedes CD8<sup>+</sup> T cell memory differentiation, and attenuates cytotoxicity. Simultaneously, lactate not only reduces the immune efficacy of natural killer (NK) cells but also triggers apoptosis by inducing mitochondrial dysfunction, creating an immune-privileged niche for metastatic sites. Furthermore, elevated lactate levels activate multiple signaling pathways to recruit macrophages and drive their polarization toward the M2 phenotype, fostering an immunosuppressive microenvironment. Current therapeutic strategies target key aspects of lactate metabolism. Inhibiting lactate synthesis reduces lactate accumulation in tumor microenvironment (TME), countering the tumor's metabolic advantage and diminishing its role in driving metabolic reprogramming. Additionally, promoting the decomposition of lactate represents a promising new direction. Novel agents employing bioenzymes or biomimetic catalytic systems enhance local lactate clearance, alleviating the immunosuppressive effects of the acidic TME. This review comprehensively outlined the lactate-mediated regulatory network,

aiming to provide systematic research directions and translational insights for developing more effective anti-tumor therapies.

[ **Key words** ] Lactate; Tumor; Lactylation modification; Metabolic adaptability; Tumor immunity

恶性肿瘤作为全球第二大死亡原因, 已成为全球重大公共卫生挑战之一。国际癌症研究机构最新报告<sup>[1]</sup>显示, 2022年全球新发癌症病例约2 000万例, 死亡病例约970万例, 疾病负担呈持续增长态势。其中, 中国作为人口大国, 癌症防治形势尤为严峻: 2022年新发癌症病例约480万例, 占全球总发病数的24.1%; 死亡病例约257万例, 占全球癌症死亡总数的26.5%, 其年龄标准化发病率和死亡率均显著高于全球平均水平<sup>[2]</sup>。尽管近年来中国在癌症早筛、早诊、早治等领域取得显著进展, 但传统癌种(如胃癌、肝癌)的残余风险与新兴癌种(如结直肠癌、乳腺癌)的攀升态势形成“双重负担”, 提示单一防控策略已难以满足精准医学需求, 急需从流行病学防控向致癌机制的深度解析跨越。

代谢重编程是恶性肿瘤的核心特征之一。肿瘤细胞通过重塑糖、脂肪、氨基酸代谢途径, 在低氧、营养匮乏的微环境中维持快速增殖和侵袭转移能力。其中, 糖酵解是肿瘤增殖和转移过程中特有的一种供能方式, 该过程中会产生大量副产物—乳酸。乳酸可以作为生物合成前体参与关键分子的合成, 还可以在肿瘤微环境中大量累积从而形成促肿瘤生态。此外, 乳酸还是一种多效性代谢调控分子, 具有“代谢底物”与“信号分子”双重属性。一方面, 乳酸可通过单羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)介导的“乳酸穿梭”被氧化代谢或作为碳源参与肿瘤细胞能量供应<sup>[3]</sup>; 另一方面, 其通过酸化肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)诱导组蛋白乳酸化修饰, 调控免疫抑制微环境形成、血管新生及转移定植等恶性进程<sup>[4]</sup>。这一特性使乳酸成为连接肿瘤代谢异质性、表观遗传重塑与生态系统交互的关键枢纽, 为揭示肿瘤进展机制提供了全新视角。因此, 本文系统性综述乳酸的生理功能以及在肿瘤恶性进展中的多维度作用机制, 重点解析乳酸介导的代谢-表观遗传-免疫调控网络, 并探讨靶向乳酸通路的精准治疗策略, 以期突破肿瘤治疗瓶颈提供理论依据。

## 1 乳酸的生理学作用

### 1.1 乳酸维持能量稳态

乳酸不再是传统观念中的“代谢废物”, 其作为代谢中间体和能量载体的双重身份, 在调控能量稳态过程中发挥着重要作用。糖异生是机体葡萄糖代谢的补充途径, 而乳酸作为糖异生重要底物, 在磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、果糖-1,6-二磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸酶的作用下, 绕过糖酵解

不可逆步骤以合成葡萄糖。乳酸还通过负反馈机制抑制磷酸果糖激酶等关键酶活性, 调控糖酵解通量以维持能量代谢动态平衡<sup>[5]</sup>。

### 1.2 乳酸化修饰

蛋白乳酸化修饰是一种新型的表观遗传修饰, 其通过乳酸与氨基酸残基的共价结合, 影响蛋白质的表达量、稳定性及细胞定位, 广泛参与多种生理过程的调控<sup>[6-7]</sup>。最近的研究<sup>[8]</sup>证实, 低氧应激可诱导线粒体PDHA1和CPT2发生乳酸化修饰, 通过降低三羧酸循环通量, 减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累, 从而实现代谢保护效应。该修饰同时参与干细胞多能性诱导的表观基因组-代谢组级联反应, 其中转录因子Glis1通过快速激活糖酵解增强组蛋白乳酸化水平, 进而上调*Oct4*、*Sall4*及*Mycn*等多能性基因表达, 不仅促进衰老细胞重编程, 更显著提升诱导多能干细胞的基因组稳定性<sup>[9]</sup>。值得注意的是, 乳酸化修饰在免疫平衡维持中发挥关键作用, 经MCT4转运至细胞外的乳酸通过激活GPR81等表面受体, 显著抑制促炎因子分泌并上调抗炎因子表达, 从而缓解过度炎症反应<sup>[10]</sup>; 同时组蛋白H3K18位点乳酸化通过抑制巨噬细胞糖酵解重编程, 驱动其向促修复表型极化, 有效地减轻炎症损伤并促进组织修复<sup>[11]</sup>。

### 1.3 乳酸穿梭

乳酸穿梭理论是指乳酸可由MCT介导进行细胞内外的跨膜转运, 实现能量底物的跨区域分配<sup>[12]</sup>。具体而言, 单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)对乳酸具有高亲和力, 介导氧化磷酸化活跃的细胞主动摄取乳酸, 并在线粒体乳酸脱氢酶B催化下转化为丙酮酸, 直接参与三羧酸循环供能; MCT4则对乳酸呈现低亲和力, 高表达于糖酵解活跃的细胞中, 通过高通量乳酸外排防止其过度积累。乳酸的细胞内外穿梭也为其信号传递提供了分子基础, 从而参与炎症反应、免疫调节等重要生理过程。

## 2 乳酸增强肿瘤细胞的代谢适应性

### 2.1 能量代谢

肿瘤细胞具有独特的能量代谢模式, 以满足其较高的能量需求, 而乳酸在其中发挥重要的调控作用(图1A)。有研究<sup>[13]</sup>表明, TME中的乳酸经MCT1进入肿瘤细胞后, 作为三羧酸循环的主要碳源, 其对三羧酸循环的贡献度显著高于葡萄糖。同时, 细胞内乳酸蓄积可诱导丙酮酸脱氢酶磷酸化, 从而抑制线粒体氧化磷酸化活性。进

一步研究<sup>[14]</sup>发现,乳酸通过下调线粒体核糖体蛋白抑制氧化磷酸化,并上调紧密连接蛋白1表达以促进肿瘤细胞侵袭。这种针对三羧酸循环与氧化磷酸化的双重调控,使肿瘤细胞能够动态调整代谢模式,最大化代谢灵活性(图1B)。

实体瘤内部由于存在氧梯度分布,导致肿瘤细胞呈现常氧与缺氧区域的代谢异质性亚群分布<sup>[15]</sup>。乳酸同样作为代谢中间体,通过乳酸穿梭机制介导瘤内代谢分区协作以形成动态适应网络。其中,缺氧亚群加速糖酵解通量,经MCT4单向转运体将乳酸外排至细胞间基质;常氧亚群则通过MCT1高亲和力转运体摄入乳酸,并在线粒体乳酸脱氢酶B催化下将其转化为丙酮酸进入三羧酸循环<sup>[16-17]</sup>。这种空间异质性代谢偶联网络不仅实现了碳源的跨区域再分配,更通过建立瘤内代谢生态位,使肿瘤群体形成应对环境应激的动态能量重编程策略。值得注意的是,该代谢可塑性机制与肿瘤耐药表型的演化密切相关,为靶向单羧酸转运系统的特异性干预提供了理论依据。

## 2.2 氨基酸代谢

多项研究<sup>[18-19]</sup>表明,谷氨酰胺代谢与肿瘤转移及侵袭密切相关。而乳酸通过抑制脯氨酰羟化酶稳定缺氧诱导因子-2 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ )并激活HIF-2 $\alpha$ /c-Myc信号轴<sup>[20]</sup>。该信号轴进一步上调转运谷氨酰胺的丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运载体2和谷氨酰胺酶1的表达,驱动谷氨酰胺的高效摄取和代谢,以满足癌细胞的代谢需求<sup>[21]</sup>。乳酸还充当旁分泌信号转导剂,在氧化癌细胞中产生假性缺氧反应以激活HIF-1 $\alpha$ 。随后,HIF-1 $\alpha$ 上调谷氨酸转运蛋白SLC1A1/SLC1A3和谷氨酸受体GRIA2/GRIA3的表达,进而募集SRC家族激酶(如Lyn、Fyn)并触发下游PI3K/AKT和MAPK/ERK通路(图1C),最终增强癌细胞增殖、迁移及侵袭潜能<sup>[22]</sup>。

高水平乳酸介导的乳酸化还可以重塑丝氨酸代谢<sup>[23]</sup>。Lu等<sup>[24]</sup>研究发现,乳酸通过促进IGF2BP3在K76位点的乳酰化修饰,增强磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶2介导的糖异生活性。随后,进一步将碳通量重定向至丝氨酸代谢,促进谷胱甘肽(glutathione, GSH)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的从头合成以增强肿瘤细胞的抗氧化能力。最新研究<sup>[25]</sup>揭示,乳酸可通过诱导丝氨酸羟甲基转移酶2发生乳酰化修饰,正向调控其蛋白表达水平。丝氨酸羟甲基转移酶2通过催化丝氨酸的一碳单位转移至四氢叶酸,进而参与亚甲基四氢叶酸脱氢酶2及亚甲基四氢叶酸脱氢酶1样催化的叶酸代谢循环(图1C),协同驱动肿瘤的恶性表型。

乳酸可能对其他氨基酸具有潜在的调节作用。相关研究<sup>[26]</sup>表明,乳酸可通过乳酸脱氢酶催化转化为丙酮酸,后者经转氨酶介导的氨基转移反应生成丙氨酸。此外,支链氨基酸(如亮氨酸、异亮氨酸)分解代谢通量的增加可负向调控乳酸生物合成,提示两者代谢过程可能存在交互作用<sup>[27]</sup>。目前乳酸代谢与氨基酸代谢网络的交互调控机制仍有待深入解析。

## 2.3 脂肪代谢

乳酸在调节脂质合成相关基因的表达中发挥关键作用。SREBP2是脂质稳态的主要转录调节分子,乳酸导致外部环境pH值降低从而激活SREBP2,该蛋白从内质网释放后与细胞核中的固醇反应元件结合,激活参与脂肪酸合成的各种基因<sup>[28]</sup>。癌症相关成纤维细胞衍生的乳酸则通过增加柠檬酸盐水平激活脂肪酸合成的关键酶ATP柠檬酸裂合酶和乙酰辅酶A羧化酶,为肿瘤增殖提供物质和能量基础<sup>[29]</sup>。

乳酸还通过激活TSP1-TGF- $\beta$ 2自分泌信号环路,调节脂肪酸摄取及脂代谢,进而介导多维度促癌效应。有研究<sup>[30]</sup>表明,激活的TGF- $\beta$ 2通过激活脂肪酸转运蛋白CD36,显著增强肿瘤细胞对棕榈酸酯等游离脂肪酸的摄取效率。同时,脂肪酸经线粒体 $\beta$ -氧化生成乙酰辅酶A,促进SMAD2乙酰化并诱导上皮-间充质转化,赋予肿瘤细胞间充质样侵袭性表型。进一步研究<sup>[31-32]</sup>发现,乳酸-TGF- $\beta$ 2轴能够促进脂滴合成关键酶PLIN2的表达,从而提升脂质储存能力。脂滴的动态积累一方面为脂肪酸 $\beta$ -氧化和膜磷脂合成提供代谢前体,支持肿瘤细胞快速增殖;另一方面,通过隔离外源性游离脂肪酸,拮抗脂毒性诱导的内质网应激,进而增强肿瘤细胞的生存能力(图1D)。

## 3 乳酸重塑免疫抑制微环境

### 3.1 乳酸驱动T细胞代谢重编程

在富含乳酸的TME中,乳酸脱氢酶介导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)<sup>+</sup>还原过程构成了T细胞代谢调控的关键节点<sup>[33]</sup>。其中,乳酸通过阻断GAPDH及PGDH的NAD<sup>+</sup>依赖性酶促反应,显著降低细胞内NAD<sup>+</sup>/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)比值,从而诱导T细胞向免疫抑制和免疫耐受表型转化<sup>[33-35]</sup>。这种代谢重编程对CD8<sup>+</sup>效应T细胞的影响尤为突出,其细胞毒性功能高度依赖于糖酵解提供的能量支持<sup>[36]</sup>。而TME中蓄积的乳酸通过干扰糖酵解通量的关键限速步骤,导致其穿孔素、颗粒酶分泌减少及促炎细胞因子合成障碍(图2A),形成代谢-

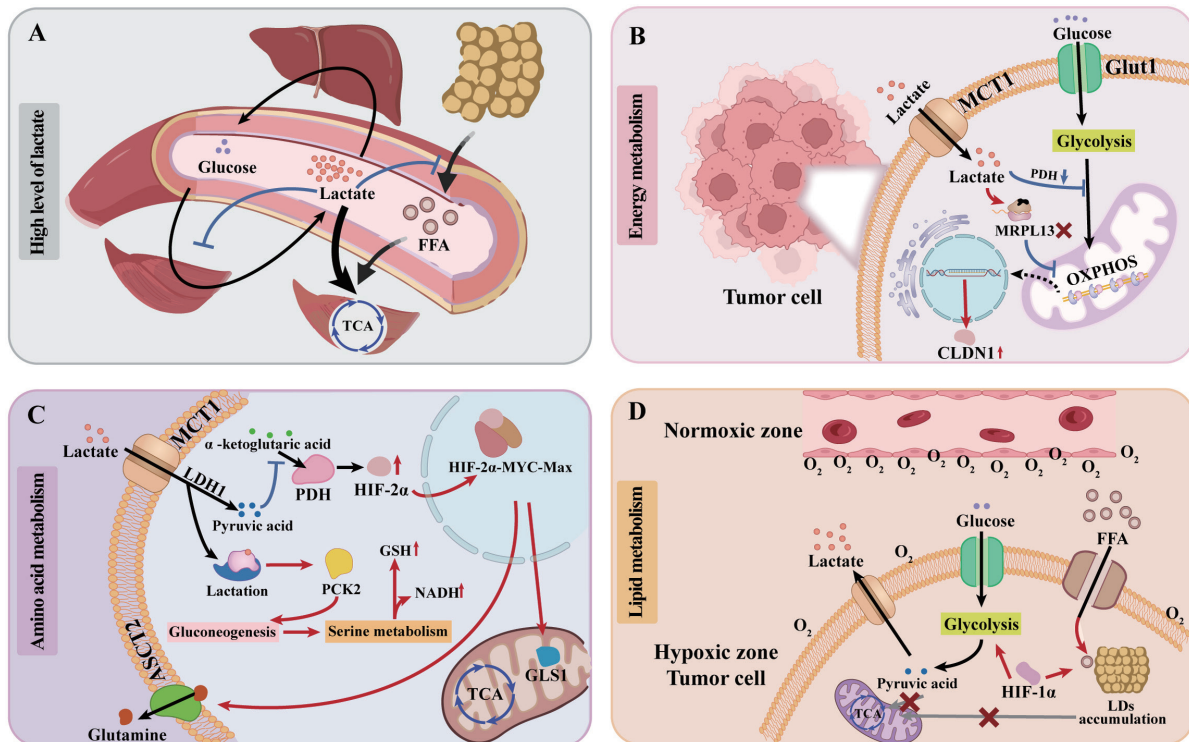


图1 乳酸重塑肿瘤细胞代谢过程的示意图

Fig. 1 Schematic diagram of lactate reshaping the metabolic process of tumor cells

A: High concentration of lactate regulates metabolism; B: Lactate regulates energy metabolism; C: lactate regulates amino acid metabolism; D: Lactate regulates lipid metabolism. TCA: Tricarboxylic acid cycle; Glut1: Glucose transporter 1; PDH: Pyruvate dehydrogenase; MRPL13: Mitochondrial ribosomal protein L13; CLDN1: Claudin-1; LDH1: Lactate dehydrogenase 1; PCK2: Phosphoenolpyruvate carboxykinase 2; ASCT2: alanine-serine-cysteine transporter 2; GLS1: Glutaminase 1.

功能抑制的恶性循环, 显著削弱其肿瘤细胞杀伤效能<sup>[37-39]</sup>。

在T细胞记忆分化调控层面, MCT1介导的乳酸外排机制构成关键代谢检查点<sup>[40]</sup>。正常生理学状态下, MCT1通过维持细胞内乳酸浓度稳态, 为CD8<sup>+</sup>T细胞记忆分化提供代谢基础。然而在TME中, 高浓度乳酸显著抑制MCT1转运活性, 导致活化CD8<sup>+</sup>T细胞内乳酸蓄积并伴随pH值显著下降。这种酸化微环境通过葡萄糖衍生代谢物的累积形成负反馈调节回路, 降低糖酵解通量; 而糖酵解受限会阻碍磷酸戊糖途径的核苷酸合成前体供给, 导致核苷池补充障碍。上述代谢应激最终驱动CD8<sup>+</sup>T细胞向功能性耗竭表型分化, 阻滞细胞增殖进程<sup>[40-41]</sup>。

相比之下, 肿瘤驻留调节性T细胞在低葡萄糖和富含乳酸的TME中具有代谢优势。有研究<sup>[42]</sup>证实, 调节性T细胞通过高表达MCT1和LDH2, 构建高效的乳酸摄取-氧化代谢轴, 在线粒体内通过 $\beta$ -氧化途径参与三羧酸循环, 为氧化磷酸化提供底物。同时, 通过磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)介导的糖异生途径, 乳酸被转化为葡萄糖-6-磷酸, 维持核苷酸合成与表观遗传修饰的甲基供体供给, 从而在葡萄糖受限条件下持续发挥促肿瘤免疫逃逸的作用。值得注意的是, 乳酸在线粒体与细胞质间的动态

穿梭可激活PEP介导的糖酵解正反馈调节环路。线粒体产生的PEP通过载体蛋白转运至细胞质后, 不仅能作为糖异生的关键中间产物, 而且能别构激活6-磷酸果糖激酶-2, 促进果糖-2,6-二磷酸生成, 从而增强糖酵解通量。这种代谢-功能偶联机制使调节性T细胞能够根据微环境的营养状态精确调控其免疫抑制功能, 不仅能维持自身增殖优势, 还能通过重塑TME代谢格局强化整体免疫抑制微环境<sup>[43-44]</sup>。

乳酸蓄积形成的酸性环境通过调控代谢通路驱动调节性T细胞的分化<sup>[45]</sup>。当微环境处于酸性高乳酸状态时, LDHA活性显著上调, 通过催化丙酮酸生成大量乳酸, 促使细胞内辅酶NAD<sup>+</sup>/NADH平衡向还原态倾斜, 导致线粒体中NADH含量增加。过量的NADH与线粒体定位的LDHA结合, 增强其催化活性, 进而推动 $\alpha$ -KG向2HG的转化。随后, 异常积累的2HG通过抑制ATP5B-mTOR-HIF-1 $\alpha$ 调节轴, 提升FoxP3的稳定性, 最终驱动幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞向免疫抑制性调节性T细胞分化<sup>[46-47]</sup>。这一代谢调控级联反应通过乳酸驱动的辅酶状态改变和代谢物转化, 在分子层面建立了微环境酸性与免疫抑制微环境形成的内在联系, 揭示了乳酸通过干预T细胞代谢重编程参与肿瘤免疫逃逸的新机制。

综合上述机制可见, TME中乳酸浓度的异常

升高通过多维度代谢调控网络，系统性重塑T细胞亚群的功能格局。因此，靶向干预乳酸代谢通路可能成为逆转TME免疫抑制、提升肿瘤免疫治疗响应率的潜在策略<sup>[48-49]</sup>。

### 3.2 乳酸抑制自然杀伤（natural killer, NK）细胞活性

NK细胞作为杀伤肿瘤的重要免疫细胞类群，通过天然细胞毒性和细胞因子分泌双重机制执行免疫监视功能。相关研究<sup>[50]</sup>表明，肿瘤微环境中异常蓄积的乳酸及其代谢产物可对NK细胞功能实施多维度调控，具体而言，SIX1-LDHA调控轴所产生的乳酸，可作为关键信号分子介导NK细胞功能障碍。在荷瘤小鼠模型中，通过LDHA抑制剂干预实验证实，抑制乳酸代谢途径能够显著恢复外周血NK细胞的细胞毒性效应，这一发现直接揭示了乳酸在NK细胞功能失调过程中的调控作用<sup>[51]</sup>。

高浓度乳酸微环境对NK细胞的功能抑制呈现多靶点调控特征<sup>[52-53]</sup>。一方面，通过竞争性结合NK细胞表面活化受体NKp46，阻断其下游信号转导通路的级联激活，进而干扰穿孔素和颗粒酶B的胞吐释放过程；另一方面，乳酸介导的细胞内酸化状态可阻碍转录因子NFAT的核转位进程，使 $\gamma$ 干扰素的基因转录和分泌水平显著降低<sup>[54]</sup>。这种从膜受体信号到核转录调控的级联抑制，最终导致NK细胞对肿瘤细胞的免疫监视功能显著弱化，为肿瘤细胞逃避免疫清除及恶性进展营造了免疫抑制微环境（图2B）。

值得注意的是，乳酸还可通过诱导组织驻留NK细胞凋亡，为转移性癌细胞构建免疫豁免生态位<sup>[55]</sup>。机制研究<sup>[55-56]</sup>表明，细胞内酸化

的NK细胞会出现典型的线粒体功能障碍表型，包括线粒体膜电位去极化引发的电子传递链解耦联、ATP合成酶活性抑制导致的能量代谢衰竭，以及呼吸链复合体异常激活所致的ROS水平过度累积。这些线粒体损伤事件最终触发内源性ROS依赖性细胞凋亡程序。基于上述机制，靶向乳酸代谢调控节点以恢复NK细胞功能完整性，有望成为衔接代谢重编程与免疫激活的新型肿瘤免疫治疗策略，为克服肿瘤微环境免疫抑制提供了潜在干预靶点。

### 3.3 乳酸促进巨噬细胞极化

巨噬细胞具有很强的异质性和可塑性，在微环境因素刺激下可以极化为多种表型<sup>[57]</sup>。高浓度乳酸通过激活肿瘤相关巨噬细胞中的mTORC1-ATP6V0D2信号轴，削弱蛋白酶体降解能力，显著增强HIF-2 $\alpha$ 的蛋白质稳定性<sup>[58-59]</sup>。累积的HIF-2 $\alpha$ 入核后直接上调*Mrc1*、*Arg1*和*Retnla*等M2型相关基因，驱动其向免疫抑制性M2样表型极化。同时，乳酸作为配体激活巨噬细胞膜表面G蛋白偶联受体GPR132，诱导其与OLFR78形成功能性异源二聚体，显著增强巨噬细胞对乳酸浓度梯度的信号敏感性<sup>[60]</sup>。值得注意的是，这种受体介导的信号通路具有浓度依赖性，仅在TME特有的高乳酸环境中呈现显著激活效应，体现了肿瘤微环境对巨噬细胞极化的特异性调控。此外，乳酸通过LDHA介导的ERK通路，激活YAP1/STAT3转录共激活因子，上调CCL2和CCL7以募集巨噬细胞，显著增加M2型巨噬细胞<sup>[61-63]</sup>（图2C），协同促进免疫逃逸微环境的形成。

回顾整个肿瘤进展过程，乳酸与不同表型的巨噬细胞间存在动态的代谢-表观遗传交互

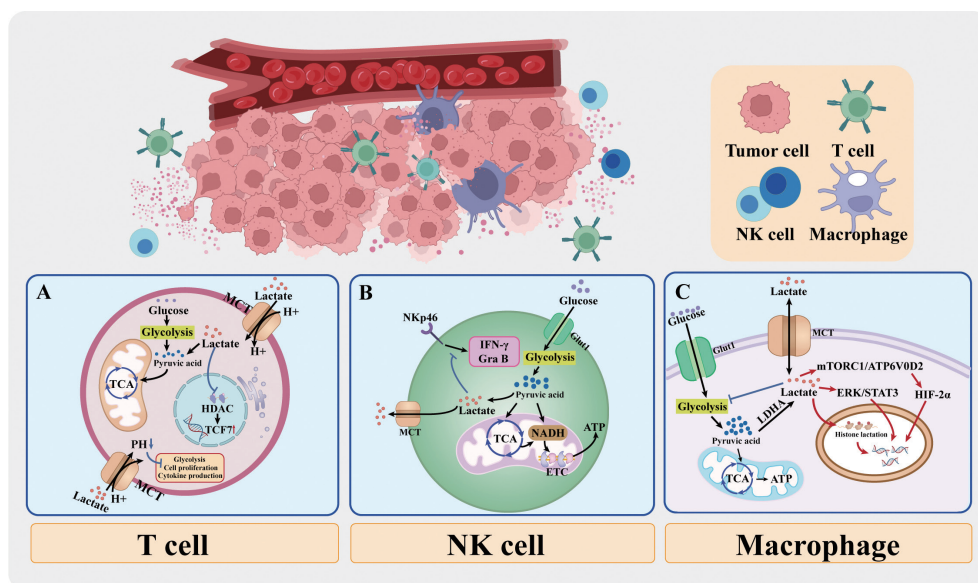


图2 乳酸重塑免疫抑制微环境的示意图

Fig. 2 Schematic diagram of lactate reshaping the immunosuppressive microenvironment

A: Lactate inhibits the function of effector T cells; B: Lactate inhibits the activity of NK cells; C: Lactate promotes the polarization of macrophages. HDAC: Histone deacetylase; TCF7: Transcription factor 7; Gra B: Granzyme B.

用。在肿瘤发展早期,富含葡萄糖的微环境支持巨噬细胞进行有氧糖酵解。这一代谢过程产生的乳酰辅酶A作为表观遗传修饰底物,介导组蛋白赖氨酸乳酰化修饰,改变染色质构象并激活M2型极化相关基因的转录程序,成为早期巨噬细胞向M2型转变的重要启动信号。随着肿瘤生长导致的血管生成失衡和能量需求激增,TME逐渐呈现低葡萄糖、高乳酸特征,此时M2型巨噬细胞通过代谢重编程以适应微环境变化。区别于肿瘤细胞的糖酵解优势,M2型巨噬细胞增强三羧酸循环活性,利用乳酸脱氢酶B将细胞外摄取的乳酸逆向转化为丙酮酸,进入线粒体进行氧化磷酸化。此过程产生的柠檬酸通过ATP柠檬酸裂合酶分解为乙酰辅酶A,并作为组蛋白乙酰化的底物介导H3K9/K27位点的乙酰化修饰,从而激活程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等免疫抑制性分子编码基因的转录<sup>[64-65]</sup>。这种“代谢产物-表观修饰-基因表达”的调控轴,使M2型巨噬细胞能够在酸性低氧环境中持续维持免疫抑制表型,同时通过氧化磷酸化提供充足的ATP以支持其高分泌功能。

未来研究需要借助大样本多组学技术,整合基因组、转录组、蛋白质组及代谢组等多维数据,深入解析肿瘤微环境中巨噬细胞的真实极化模式及其与代谢状态、信号转导通路的交互关系,为精准靶向调控巨噬细胞功能、干预肿瘤免疫微环境提供更深入的理论依据。通过阐明乳酸在不同肿瘤发展阶段对巨噬细胞极化的调控机制,以及揭示巨噬细胞表型异质性的分子基础,有望开发出针对代谢-免疫轴的新型治疗策略,为肿瘤免疫治疗提供新的靶点和思路。

## 4 乳酸与肿瘤治疗新思路

### 4.1 抑制乳酸合成代谢

靶向乳酸合成代谢以降低TME中的乳酸蓄积,已成为逆转肿瘤代谢优势的重要治疗策略。目前药物研发策略主要聚焦于关键代谢节点抑制剂,其中部分药物已进入临床试验阶段。双氯芬酸作为广谱MCT抑制剂,通过抑制乳酸外排削弱癌细胞的侵袭和转移等恶性生物学行为。而水飞蓟宾作为葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)的竞争性抑制剂,通过限制葡萄糖内流,从而下调糖酵解代谢通量。AT-101则靶向糖酵解限速酶乳酸脱氢酶A,通过抑制丙酮酸向乳酸的催化转化,有效地降低细胞内的乳酸蓄积水平。然而,现有小分子抑制剂普遍存在药代动力学缺陷及剂量限制性毒性,严重制约了其临床转化潜力。

基于纳米技术的递送系统为突破上述瓶颈提

供了创新性解决方案。脂质体具有磷脂双分子层的天然仿生结构,能够有效地包载疏水性药物,通过调节脂质组成能够延长血液循环时间,降低单核巨噬细胞系统对药物的清除效率<sup>[66]</sup>。而有机硅胶束则依赖两亲性嵌段共聚物的自组装特性,形成内核疏水、外壳亲水的稳定纳米结构,这种独特的胶束形态对甾体类等难溶性药物具有良好的包载能力,还可通过优化共聚物的相对分子质量与亲水-疏水链段比例,调控药物的包载率和释放动力学<sup>[67]</sup>。体内外研究<sup>[68-69]</sup>证实,通过纳米材料包载乳酸合成抑制剂后能够显著改善药物的体内分布特性,循环时间的延长则使药物更易富集于肿瘤组织。

纳米颗粒本身的生物学效应也为代谢调控提供了新途径。最新研究<sup>[70]</sup>显示,上转换纳米颗粒构建的分子失活系统可特异性识别肿瘤细胞膜GLUT亚型,经光激活产生单线态氧以实现靶向灭活。这种光激活的靶向灭活技术具有时空可控性,在荷瘤小鼠模型中显示出对肿瘤组织葡萄糖摄取的选择性抑制,且对正常肝、肾功能无显著影响。其作用机制区别于传统竞争性抑制剂,通过物理损伤直接清除膜蛋白,避免了竞争性结合可能引发的耐药性问题。此外,研究人员基于分子印迹聚合物技术开发了具有高亲和力和选择性识别能力的D-MIP纳米颗粒<sup>[71]</sup>。其表面修饰的GLUT1模拟结合位点可特异性识别肿瘤细胞膜上过表达的GLUT1,通过空间位阻效应阻断葡萄糖的跨膜内流,从源头抑制糖酵解底物供应。当D-MIP通过受体介导内吞进入细胞后,其内部的己糖激酶2模板空腔可精准结合糖酵解关键酶己糖激酶2,直接抑制其催化活性,从底物摄取和酶促反应两个关键环节协同阻断糖酵解通路。

未来研究方向可聚焦于智能诊疗一体化系统开发,整合超极化碳13磁共振成像(carbon-13 magnetic resonance imaging, <sup>13</sup>C-MRI)动态监测与反馈型纳米载体<sup>[72]</sup>,可根据肿瘤乳酸浓度实时调控乳酸抑制剂的释放剂量,形成自适应闭环治疗;同时,基于机器学习构建的乳酸代谢分子分型模型,可动态优化靶向药物组合,指导个体化治疗决策,为克服肿瘤耐药性提供系统性解决方案。

### 4.2 促进乳酸分解代谢

优化乳酸分解代谢是当前肿瘤治疗领域极具潜力的代谢干预新方向。目前研究聚焦于乳酸氧化酶和乳酸脱氢酶B介导的乳酸分解调控。其中乳酸氧化酶通过高效催化乳酸分解生成丙酮酸及过氧化氢,导致细胞外酸化程度降低,缓解缺氧及氧化应激,进而逆转免疫抑制性微环境;而乳酸脱氢酶B则通过NAD<sup>+</sup>依赖性催化反应介导乳酸逆向转化为丙酮酸,消耗TME中的乳酸。然而,

乳酸氧化酶、乳酸脱氢酶B等分解酶的不稳定性及全身毒性限制了其在肿瘤治疗中的应用。

研究人员已经开发了多种促进乳酸分解的纳米系统。金属有机框架作为纳米级多孔晶体材料，为天然酶提供了保护性包载微环境，能够有效地提升天然酶的稳定性<sup>[73-74]</sup>。两性离子水凝胶则具备抗非特异性吸附的三维网络，不仅具备优异的生物相容性，而且可响应肿瘤微环境，实现酶的可控释放，减少循环系统中酶活性的过早流失，从而显著提升酶制剂在肿瘤部位的富集效率<sup>[75]</sup>。此外，双酶工程系统的研发进一步拓展了乳酸分解的代谢调控维度<sup>[76]</sup>。通过共递送乳酸氧化酶与过氧化氢酶，在乳酸氧化酶催化乳酸氧化为丙酮酸的同时，由过氧化氢酶催化分解副产物过氧化氢产生氧气，构建自供氧的乳酸分解代谢循环体系。这种基于酶催化级联反应的设计策略兼具双重治疗效应：首先，直接消耗TME中的乳酸以缓解酸性TME，解除乳酸对免疫效应细胞的抑制；其次，消除过氧化氢的潜在氧化损伤风险，避免正常组织因过氧化物积累引发的毒性反应。

针对天然酶在稳定性和制备成本上的局限性，Cu<sub>3</sub>N-C和Co<sub>4</sub>N/C等金属基人工纳米酶通过仿生设计模拟乳酸氧化酶的活性中心结构，在乳酸分解代谢调控中展现出显著优势<sup>[77-78]</sup>。这类纳米酶依托金属-氮配位结构构建催化活性中心，通过定向电子转移促进乳酸氧化反应。其化学稳定性显著优于天然酶，且无需复杂的蛋白质纯化过程，为规模化生产提供了可行性。具有多酶活性的LDO纳米片进一步拓展了人工纳米酶的功能维度<sup>[79]</sup>。LDO纳米片催化过氧化氢转化为毒性更强的羟基自由基，从而显著放大放疗期间ROS的产生。同时，LDO能够有效地清除乳酸，缓解酸性TME并阻碍肿瘤细胞中的DNA修复，构建了“代谢调控-治疗增敏”新模式。

具有肿瘤嗜性的活细菌搭载纳米颗粒技术，为乳酸分解提供了生物智能递送<sup>[80]</sup>。厌氧型细菌可主动靶向定植于肿瘤缺氧区域，利用自身代谢通路消耗局部乳酸。通过基因工程改造，还可使细菌表面表达纳米颗粒结合蛋白，从而携带功能性纳米材料。这种“生物反应器”系统具有双重优势：一方面细菌的定向迁移能力能显著提升纳米颗粒在肿瘤深部的渗透，解决传统纳米载体难以穿透细胞外基质的问题；另一方面，细菌代谢乳酸的过程可持续降低微环境酸性，为后续治疗创造有利条件。

基于当前的研究，代谢-免疫双轴干预策略或将在未来展现出广阔前景。通过设计多功能纳米载体共载乳酸分解激动剂与免疫检查点抑制剂，同步调节肿瘤乳酸水平和免疫逃逸。此外，

基于合成生物学的工程菌-纳米杂合系统为代谢干预提供了新范式，其靶向定植于TME后可实现“代谢调节-化疗”双重打击。

## 5 结论与展望

乳酸不仅是糖酵解的终产物，更是调控肿瘤代谢适应性和免疫逃逸的关键代谢物及信号分子。本文系统阐释了乳酸在肿瘤进展中的多重促癌机制：在代谢调控层面，乳酸维持异质性肿瘤细胞群体的代谢协同，并通过组蛋白乙酰化修饰介导表观遗传调控，驱动肿瘤代谢重塑；而在免疫调控层面，乳酸通过抑制效应免疫细胞及诱导免疫抑制细胞来重塑免疫微环境。现有治疗策略聚焦于靶向乳酸生成、转运及分解，但临床转化仍受限于生物安全性和不良反应。针对乳酸代谢治疗的临床转化挑战，未来研究需进一步解析乳酸调控肿瘤的分子机制，并据此探索协同治疗策略，以期克服传统疗法的局限性。

### 第一作者：

王智凌（ORCID: 0009-0000-2007-4304），硕士在读。

### 通信作者：

程胜桃（ORCID: 0009-0003-4216-218X），博士，副研究员、副教授，E-mail: shengtao@cqmu.edu.cn。

### 作者贡献声明：

王智凌：文章结构起草，文章撰写及修改；陈万金：文章内容审阅及修改；程胜桃：指导文章选题，文章校对及修订。

## [参 考 文 献]

- [1] CAO W, QIN K, LI F, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality: an analysis of GLOBOCAN 2022 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(12): 1407-1413.
- [2] 郑荣寿, 陈 茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(3): 221-231.
- [4] BROOKS G A. The tortuous path of lactate shuttle discovery: from cinders and boards to the lab and ICU [J]. *J Sport Health Sci*, 2020, 9(5): 446-460.
- [5] WANG Q T, HU Y, WAN J L, et al. Lactate: a novel signaling molecule in synaptic plasticity and drug addiction [J]. *Bioessays*, 2019, 41(8): e1900008.
- [6] EMHOFF C 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.
- [7] SHAO C, TANG S, YU S Q, et al. Genetic code expansion reveals site-specific lactylation in living cells reshapes protein functions [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 227.
- [8] HU Y, HE Z, LI Z, et al. Lactylation: the novel histone modification influence on gene expression, protein function, and disease [J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 72.
- [9] MAO Y, ZHANG J, ZHOU Q, et al. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation [J]. *Cell Res*, 2024, 34(1): 13-30.

- [ 9 ] 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): 882–92
- [ 10 ] ZHAO Q H, WANG Q, YAO Q H, et al. Nonenzymatic lysine D–lactylation induced by glyoxalase II substrate SLG dampens inflammatory immune responses [ J ] . *Cell Res*, 2025, 35(2): 97–116.
- [ 11 ] XU K, ZHANG K, WANG Y, et al. Comprehensive review of histone lactylation: structure, function, and therapeutic targets [ J ] . *Biochem Pharmacol*, 2024, 225: 116331.
- [ 12 ] BROOKS G A. Cell–cell and intracellular lactate shuttles [ J ] . *J Physiol*, 2009, 587(Pt 23): 5591–5600.
- [ 13 ] FAUBERT B, LI K Y, CAI L, et al. Lactate metabolism in human lung tumors [ J ] . *Cell*, 2017, 171(2): 358–371.e9.
- [ 14 ] WANG W T, ZHOU Y, LI W, et al. Claudins and hepatocellular carcinoma [ J ] . *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116109.
- [ 15 ] WELCH D R. Tumor heterogeneity: a ‘contemporary concept’ founded on historical insights and predictions [ J ] . *Cancer Res*, 2016, 76(1): 4–6.
- [ 16 ] ENRÍQUEZ J A, MITTELBRUNN M. Warburg effect reshapes tumor immunogenicity [ J ] . *Cancer Res*, 2024, 84(13): 2043–2045.
- [ 17 ] CAPATINA A L, MALCOLM J R, STENNING J, et al. Hypoxia–induced epigenetic regulation of breast cancer progression and the tumour microenvironment [ J ] . *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1421629.
- [ 18 ] ZHANG G Q, XI C, JU N T, et al. Targeting glutamine metabolism exhibits anti–tumor effects in thyroid cancer [ J ] . *J Endocrinol Invest*, 2024, 47(8): 1953–1969.
- [ 19 ] XUAN D T M, WU C C, WANG W J, et al. Glutamine synthetase regulates the immune microenvironment and cancer development through the inflammatory pathway [ J ] . *Int J Med Sci*, 2023, 20(1): 35–49.
- [ 20 ] MA Y, LING S K, LI Y, et al. Loss of heterozygosity for *Kras* G12D promotes malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma by activating HIF–2 $\alpha$ –c–myc–regulated glutamine metabolism [ J ] . *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6697.
- [ 21 ] WEN Q, HUANG M H, XIE J W, et al. lncRNA SYTL5–OT4 promotes vessel co–option by inhibiting the autophagic degradation of ASCT2 [ J ] . *Drug Resist Updat*, 2023, 69: 100975.
- [ 22 ] HU H X, TAKANO N, XIANG L S, et al. Hypoxia–inducible factors enhance glutamate signaling in cancer cells [ J ] . *Oncotarget*, 2014, 5(19): 8853–8868.
- [ 23 ] LAU A, BLENIS J, BURGOS–BARRAGAN G. Decoding serine metabolism: unveiling novel pathways for evolving cancer therapies [ J ] . *Cancer Res*, 2024, 84(8): 1191–1194.
- [ 24 ] LU Y X, ZHU J H, ZHANG Y X, et al. Lactylation–driven IGF2BP3–mediated serine metabolism reprogramming and RNA m6A–modification promotes lenvatinib resistance in HCC [ J ] . *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(46): e2401399.
- [ 25 ] QIAO Z, LI Y, LI S M, et al. Hypoxia–induced SHMT2 protein lactylation facilitates glycolysis and stemness of esophageal cancer cells [ J ] . *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(11): 3063–3076.
- [ 26 ] NAGANA GOWDA G A, LUSK J A, PASCUA V. Intracellular pyruvate–lactate–alanine cycling detected using real–time nuclear magnetic resonance spectroscopy of live cells and isolated mitochondria [ J ] . *Magn Reson Chem*, 2024, 62(2): 84–93.
- [ 27 ] GREEN C R, ALAEDDINE L M, WESSENDORF–RODRIGUEZ K A, et al. Impaired branched–chain amino acid (BCAA) catabolism during adipocyte differentiation decreases glycolytic flux [ J ] . *J Biol Chem*, 2024, 300(12): 108004.
- [ 28 ] KONDO A, YAMAMOTO S, NAKAKI R, et al. Extracellular acidic pH activates the sterol regulatory element–binding protein 2 to promote tumor progression [ J ] . *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2228–2242.
- [ 29 ] IPPOLITO L, COMITO G, PARRI M, et al. Lactate rewires lipid metabolism and sustains a metabolic–epigenetic axis in prostate cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2022, 82(7): 1267–1282.
- [ 30 ] CORBET C, BASTIEN E, SANTIAGO DE JESUS J P, et al. TGF $\beta$ 2–induced formation of lipid droplets supports acidosis–driven EMT and the metastatic spreading of cancer cells [ J ] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 454.
- [ 31 ] IPPOLITO L, COMITO G, PARRI M, et al. Lactate rewires lipid metabolism and sustains a metabolic–epigenetic axis in prostate cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2022, 82(7): 1267–82.
- [ 32 ] MENG Y, GUO D, LIN L, et al. Glycolytic enzyme PFKL governs lipolysis by promoting lipid droplet–mitochondria tethering to enhance  $\beta$ –oxidation and tumor cell proliferation [ J ] . *Nat Metab*, 2024, 6(6): 1092–107.
- [ 33 ] WAN J, CHENG C, HU J J, et al. *De novo* NAD<sup>+</sup> synthesis contributes to CD8<sup>+</sup> T cell metabolic fitness and antitumor function [ J ] . *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113518.
- [ 34 ] TURNER L, VAN LE T N, CROSS E, et al. Single–cell NAD(H) levels predict clonal lymphocyte expansion dynamics [ J ] . *Sci Immunol*, 2024, 9(93): eadj7238.
- [ 35 ] PAN W L, TSOKOS M G, SCHERLINGER M, et al. The PP2A regulatory subunit PPP2R2A controls NAD<sup>+</sup> biosynthesis to regulate T cell subset differentiation in systemic autoimmunity [ J ] . *Cell Rep*, 2024, 43(7): 114379.
- [ 36 ] CHEN X Y, LIU L L, KANG S W, et al. The lactate dehydrogenase (LDH) isoenzyme spectrum enables optimally controlling T cell glycolysis and differentiation [ J ] . *Sci Adv*, 2023, 9(12): eadd9554.
- [ 37 ] PERALTA R M, XIE B X, LONTOS K, et al. Dysfunction of exhausted T cells is enforced by MCT11–mediated lactate metabolism [ J ] . *Nat Immunol*, 2024, 25(12): 2297–2307.
- [ 38 ] FANG Y, LIU W R, TANG Z, et al. Monocarboxylate transporter 4 inhibition potentiates hepatocellular carcinoma immunotherapy through enhancing T cell infiltration and immune attack [ J ] . *Hepatology*, 2023, 77(1): 109–123.
- [ 39 ] BARBIERI L, VELIÇA P, GAMEIRO P A, et al. Lactate exposure shapes the metabolic and transcriptomic profile of CD8<sup>+</sup> T cells [ J ] . *Front Immunol*, 2023, 14: 1101433.
- [ 40 ] D’ARIA S, MAQUET C, LI S, et al. Expression of the monocarboxylate transporter MCT1 is required for virus–specific mouse CD8<sup>+</sup> T cell memory development [ J ] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(13): e2306763121.
- [ 41 ] SUKUMAR M, LIU J, JI Y, et al. Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8<sup>+</sup> T cell memory and antitumor function [ J ] . *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4479–4488.
- [ 42 ] WATSON M J, VIGNALI P D A, MULLETT S J, et al. Metabolic support of tumour–infiltrating regulatory T cells by lactic acid [ J ] . *Nature*, 2021, 591(7851): 645–651.
- [ 43 ] KONDO M, KUMAGAI S, NISHIKAWA H. Metabolic advantages of regulatory T cells dictated by cancer cells [ J ] . *Int Immunol*, 2024, 36(2): 75–86.
- [ 44 ] ZHANG Y N, HUANG Y T, HONG Y, et al. Lactate acid promotes PD–1<sup>+</sup> Tregs accumulation in the bone marrow with high tumor burden of acute myeloid leukemia [ J ] . *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111765.
- [ 45 ] TUOMELA K, LEVINGS M K. Acidity promotes the differentiation of immunosuppressive regulatory T cells [ J ] . *Eur J Immunol*, 2023, 53(6): 2350511.
- [ 46 ] RAO D S, STUNNENBERG J A, LACROIX R, et al. Acidity–mediated induction of FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells [ J ] . *Eur J Immunol*, 2023, 53(6): e2250258.
- [ 47 ] ZHANG Y T, XING M L, FANG H H, et al. Effects of lactate

- on metabolism and differentiation of CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *Mol Immunol*, 2023, 154: 96–107.
- [48] ZHANG W H, YUAN S J, ZHANG Z P, et al. Regulating tumor cells to awaken T cell antitumor function and enhance melanoma immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2025, 316: 123034.
- [49] MA J W, TANG L, TAN Y Y, et al. Lithium carbonate revitalizes tumor-reactive CD8<sup>+</sup> T cells by shunting lactic acid into mitochondria [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(3): 552–561.
- [50] GE W L, MENG L D, CAO S J, et al. The SIX1/LDHA axis promotes lactate accumulation and leads to NK cell dysfunction in pancreatic cancer [J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 6891636.
- [51] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657–671.
- [52] LUO Z H, HUANG X H, XU X Y, et al. Decreased LDHB expression in breast tumor cells causes NK cell activation and promotes tumor progression [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(6): 513–540.
- [53] NETSKAR H, PFEFFERLE A, GOODRIDGE J P, et al. Pan-cancer profiling of tumor-infiltrating natural killer cells through transcriptional reference mapping [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(8): 1445–1459.
- [54] GLASNER A, LEVI A, ENK J, et al. NKp46 receptor-mediated interferon- $\gamma$  production by natural killer cells increases fibronectin 1 to alter tumor architecture and control metastasis [J]. *Immunity*, 2018, 48(1): 107–119.e4.
- [55] HARMON C, ROBINSON M W, HAND F, et al. Lactate-mediated acidification of tumor microenvironment induces apoptosis of liver-resident NK cells in colorectal liver metastasis [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 335–346.
- [56] DODARD G, TATA A, ERICK T K, et al. Inflammation-induced lactate leads to rapid loss of hepatic tissue-resident NK cells [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(1): 107855.
- [57] ZHANG Y P, ZHONG F, LIU L. Single-cell transcriptional atlas of tumor-associated macrophages in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 129.
- [58] LIU N, LUO J, KUANG D, et al. Lactate inhibits ATP6V0d2 expression in tumor-associated macrophages to promote HIF-2 $\alpha$ -mediated tumor progression [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 631–646.
- [59] CAI Z N, LI W, HAGER S, et al. Targeting PHGDH reverses the immunosuppressive phenotype of tumor-associated macrophages through  $\alpha$ -ketoglutarate and mTORC1 signaling [J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(5): 448–465.
- [60] VADEVOO S M P, GUNASSEKARAN G R, LEE C, et al. The macrophage odorant receptor Olfr78 mediates the lactate-induced M2 phenotype of tumor-associated macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(37): e2102434118.
- [61] KHAN F, LIN Y Y, ALI H B, et al. Lactate dehydrogenase A regulates tumor-macrophage symbiosis to promote glioblastoma progression [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1987.
- [62] LIU M Y, REN Y, ZHOU Z J, et al. The crosstalk between macrophages and cancer cells potentiates pancreatic cancer cachexia [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(5): 885–903.e4.
- [63] JIANG R, REN W J, WANG L Y, et al. Targeting lactate: an emerging strategy for macrophage regulation in chronic inflammation and cancer [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1202.
- [64] SHU M, LU D C, ZHU Z Y, et al. Insight into the roles of lactylation in macrophages: functions and clinical implications [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2025, 139(2): 151–169.
- [65] SUN J R, FENG Q M, HE Y, et al. Lactate activates CCL18 expression *via* H3K18 lactylation in macrophages to promote tumorigenesis of ovarian cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56(9): 1373–1386.
- [66] SACHA M, FAUCON L, HAMON E, et al. *Ex vivo* transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 785–790.
- [67] LI X L, JIANG C, WANG Q H, et al. A “valve-closing” starvation strategy for amplification of tumor-specific chemotherapy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(8): e2104671.
- [68] BRESINSKY M, GOEPFERICH A. Control of biomedical nanoparticle distribution and drug release *in vivo* by complex particle design strategies [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2025, 208: 114634.
- [69] DING X L, LIU M D, CHENG Q, et al. Multifunctional liquid metal-based nanoparticles with glycolysis and mitochondrial metabolism inhibition for tumor photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2022, 281: 121369.
- [70] DUAN R X, XU Y Y, ZENG X M, et al. Uncovering the metabolic origin of aspartate for tumor growth using an integrated molecular deactivator [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(1): 778–784.
- [71] WANG D W, REN X H, MA Y J, et al. Dual-template epitope imprinted nanoparticles for anti-glycolytic tumor-targeted treatment [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 683(Pt 2): 890–905.
- [72] FARAH C, NEVEU M A, BOUZIN C, et al. Hyperpolarized <sup>13</sup>C-pyruvate to assess response to anti-PD1 immune checkpoint inhibition in YUMMER 1.7 melanoma xenografts [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2499.
- [73] ZHOU J R, HU Y P, CAO Y H, et al. A Lactate-Depleting metal organic framework-based nanocatalyst reinforces intratumoral T cell response to boost anti-PD1 immunotherapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2024, 660: 869–884.
- [74] WANG H J, WU C H, TONG X W, et al. A biomimetic metal-organic framework nanosystem modulates immunosuppressive tumor microenvironment metabolism to amplify immunotherapy [J]. *J Control Release*, 2023, 353: 727–737.
- [75] SOMCHOB B, PROMPHET N, RODTHONGKUM N, et al. Zwitterionic hydrogel for preserving stability and activity of oxidase enzyme for electrochemical biosensor [J]. *Talanta*, 2024, 270: 125510.
- [76] CHOI H, YEO M, KANG Y J, et al. Lactate oxidase/catalase-displaying nanoparticles efficiently consume lactate in the tumor microenvironment to effectively suppress tumor growth [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 5.
- [77] ZHAO S F, HOU J N, DENG L, et al. Lactate-modulating nanozyme-mediated mitochondrial respiration block for tumor immunosuppression remodeling [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(17): e202422203.
- [78] ZHAO S F, LI H H, LIU R Y, et al. Nitrogen-centered lactate oxidase nanozyme for tumor lactate modulation and microenvironment remodeling [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(18): 10322–10332.
- [79] NIE T Q, FANG Y F, ZHANG R H, et al. Self-healable and pH-responsive spermidine/ferrous ion complexed hydrogel co-loaded with CA inhibitor and glucose oxidase for combined cancer immunotherapy through triple ferroptosis mechanism [J]. *Bioact Mater*, 2025, 47: 51–63.
- [80] MAO L Z, XARPIDIN B, SHI R, et al. Natural enzyme-loaded polymeric stealth coating-armed engineered probiotics by disrupting tumor lactate homeostasis to synergistic metabolism-immuno-enzyme dynamic therapy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(16): e2417172.

(收稿日期: 2025-04-14 修回日期: 2025-07-15)

(责任编辑: 李广涛)