



· 综述 ·

# 乳酸驱动的免疫代谢重编程在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展及展望

肖清婷<sup>1</sup>, 于娟<sup>2</sup>, 王有虎<sup>3</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;
2. 西安市中医院, 陕西 西安 710021;
3. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000

**[摘要]** 头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是一类具有高度异质性且免疫抑制显著的恶性肿瘤。目前, 免疫治疗在 HNSCC 中的整体应答率和持续疗效仍存在局限。近年来的研究表明, 肿瘤免疫代谢重编程是驱动免疫逃逸的关键机制之一, 其中以乳酸代谢紊乱为核心的代谢异常已成为研究的焦点。乳酸作为肿瘤细胞异常糖酵解的核心代谢产物, 不仅是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 酸化的主要来源, 更兼具“致癌代谢物”与“活性信号分子”双重属性, 在促进免疫抑制与肿瘤进展中发挥核心调控作用。当前 HNSCC 中乳酸代谢研究已取得重要进展。在免疫调控层面, 乳酸抑制 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的葡萄糖摄取与细胞毒性功能; 阻碍树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的成熟; 诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 高表达 FOXP3 以维持其抑制功能; 并驱动肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 向 M2 型极化, 共同建立起一个深度免疫抑制的状态。此外, 高水平乳酸还通过调控组蛋白乙酰化状态、维持肿瘤细胞干性及激活多条信号转导通路, 全面重塑肿瘤免疫微环境, 助推免疫逃逸。在预后标志物方面, 乳酸代谢关键分子 [如乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA)、单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCT) 1 和 MCT4] 及相关枢纽基因 (如 *PYGL*、*APP*) 在 HNSCC 中呈高表达, 其表达水平与患者预后密切相关, 显示出作为潜在预后评估指标的转化潜力。在治疗策略方面, 靶向乳酸代谢已成为重要方向。靶向乳酸抑制剂 (如 LDHA 抑制剂、MCT 抑制剂) 减少乳酸蓄积, 可逆转肿瘤的代谢优势并改善免疫微环境; 与免疫检查点抑制剂联用, 能有效地促进“冷肿瘤”向“热肿瘤”转变; 与表观遗传调控剂、新型生物材料及纳米递送技术的协同应用, 进一步精准重塑乳酸代谢相关信号转导通路, 已在临床前研究中展现出提升免疫治疗效果的广阔前景。综上, 本文系统综述 HNSCC 中乳酸介导的“代谢-免疫”调控网络, 深入解析其多重作用机制, 并探讨靶向乳酸通路联合免疫干预的精准治疗策略, 旨在为该领域提供坚实的理论依据与新的研究方向, 助力其临床转化应用, 最终为改善 HNSCC 患者预后开辟协同治疗新路径。

**[关键词]** 乳酸代谢; 肿瘤微环境; 免疫代谢重编程; 免疫逃逸; 头颈部鳞状细胞癌

中图分类号: R739.91 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.02.010

**基金项目:** 甘肃省自然科学基金(21JR7RA363); 西北民族大学生物中心基金(GC202101); 兰州大学第一医院院内基金(ldyyyn2021-2025)。

**利益冲突:** 作者均声明无利益冲突。

**伦理批件:** 不需要。

**知情同意:** 不需要。

**引用本文:** 肖清婷, 于娟, 王有虎. 乳酸驱动的免疫代谢重编程在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(2): 180-189.

**CC协议:** CC BY-NC-ND 4.0。

**Funding:** Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR7RA363); Biomedical Research Center of Northwest Minzu University (GC202101); Internal Research Fund of the First Hospital of Lanzhou University (ldyyyn2021-2025).

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

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** XIAOQT, YUJ, WANGY H, et al. Advances and perspectives in lactate-driven immunometabolic reprogramming for head and neck squamous cell carcinoma[J]. Chin Oncol, 2026, 36(2): 180-189.

**CC license:** CC BY-NC-ND 4.0.

**Advances and perspectives in lactate-driven immunometabolic reprogramming for head and neck squamous cell carcinoma** XIAO Qingting<sup>1</sup>, YU Juan<sup>2</sup>, WANG Youhu<sup>3</sup> (1. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; 3. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

Correspondence to: WANG Youhu E-mail: 623809834@qq.com

[**Abstract**] Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a highly heterogeneous and profoundly immunosuppressive malignancy. Current immunotherapeutic approaches continue to face limitations regarding overall response rates and sustained efficacy. Emerging evidence highlights tumor immune-metabolic reprogramming as a pivotal mechanism underlying immune evasion, with dysregulation of lactate metabolism emerging as a central focus of research. Lactate, a key metabolite derived from aberrant glycolysis in tumor cells, serves not only as the major driver of acidosis in the tumor microenvironment (TME) but also exhibits the dual properties of an "oncometabolite" and a bioactive signaling molecule. It plays a central regulatory role in promoting immunosuppression and tumor progression. Significant advances have been made in recent years in the study of lactate metabolism in head and neck squamous cell carcinoma. At the level of immune regulation, lactate suppresses glucose uptake and cytotoxic function in CD8<sup>+</sup> T cells, impairs the maturation of dendritic cells (DCs), induces high expression of FOXP3 in regulatory T cells (Tregs) to sustain their immunosuppressive function, and drives the polarization of tumor-associated macrophages (TAMs) toward the M2 phenotype, collectively establishing a profoundly immunosuppressive state. Moreover, high lactate levels further remodel the tumor immune landscape and promote immune escape by modulating histone acetylation, maintaining tumor cell stemness, and activating multiple signaling pathways. Regarding prognostic biomarkers, this review explores the expression patterns of key lactate metabolism molecules [e.g., lactate dehydrogenase A (LDHA), monocarboxylate transporter (MCT)1, and MCT4] and associated hub genes (e.g., *PYGL* and *APP*) in HNSCC. Their frequent overexpression, which correlates closely with patient prognosis, highlights their translational potential as prognostic indicators. In terms of therapeutic strategies, targeting lactate metabolism has emerged as an important direction. Inhibitors of lactate production or transport (e.g., LDHA or MCT inhibitors) can reduce lactate accumulation, reverse the metabolic advantage of tumors, and improve the immune microenvironment. When combined with immune checkpoint inhibitors, they effectively promote the conversion of "cold" tumors into "hot" tumors. Furthermore, the synergistic application of epigenetic modulators, novel biomaterials, and nanodelivery technologies enables precise reprogramming of lactate-related signaling pathways, demonstrating promising potential in preclinical studies to enhance the efficacy of immunotherapy. In conclusion, this review provides a comprehensive analysis of the lactate-mediated "metabolite-immune axis" in HNSCC, elucidating its key mechanisms and exploring precision therapeutic strategies that combine targeted modulation of lactate pathways with immune-based interventions. It aims to establish a solid theoretical foundation and propose novel research directions to facilitate clinical translation, ultimately paving the way for innovative combination therapies to improve outcomes for HNSCC patients.

[**Key words**] Lactate metabolism; Tumor microenvironment; Immunometabolic reprogramming; Immune evasion; Head and neck squamous cell carcinoma

头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是头颈部最常见的恶性肿瘤类型, 占比超过90%。全球癌症流行病学数据显示, HNSCC的发病率呈持续上升趋势, 年新增病例已超过108万, 预计到2030年将增长30%<sup>[1]</sup>。尽管近年来外科手术、放疗、化疗等传统疗法以及新型疗法, 如基因靶向疗法、免疫检查点抑制剂疗法及新型生物材料辅助疗法等治疗手段不断发展, HNSCC患者的总体预后依然不容乐观, 其早期筛查困难、易复发及患者5年生存率较低的问题仍待解决<sup>[2]</sup>。

当前治疗效果受限的核心障碍之一是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的显著免疫抑制特征。研究<sup>[3-5]</sup>表明, HNSCC细胞通过代谢重编程, 尤其是偏向有氧糖酵解 (Warburg效应), 在促进肿瘤进展与免疫逃逸中发挥重要作用。即使在氧气供应充足的条件下, HNSCC细胞依然倾向于选择糖酵解途径作为主要能量来源, 产生大量乳酸并在TME中积聚, 造成局部酸性环境<sup>[6]</sup>。

乳酸作为这一代谢过程的主要产物, 已被证实不再是“代谢废物”, 而是参与调控免疫细胞功能的活性信号分子。研究发现, 乳酸可通过多种机制影响TME中关键免疫细胞, 如抑制CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞活性、干扰树突状细胞 (dendritic cell, DC) 成熟、促进调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 扩增、增强髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 免疫抑制功能<sup>[7]</sup>, 以及通过多条信号转导通路影响M1/M2表型平衡, 调节诱导肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 向M2型极化<sup>[8]</sup>, 进而推动代谢重编程。同时, 乳酸还可促进免疫检查点分子如程序性细胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 及其配体 (programmed death ligand 1, PD-L1) 的表达, 从多个维度削弱抗肿瘤免疫应答, 协同构建高度免疫抑制的肿瘤微环境, 助推肿瘤免疫逃逸与进展。此外, 乳酸代谢过程受到多个关键分子调控, 其中乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 及单羧酸转运蛋白1 (monocarboxylate

transporter 1, MCT1)、单羧酸转运蛋白 4 (monocarboxylate transporter 4, MCT4) 在 HNSCC 中常呈高表达状态, 并与患者不良预后密切相关<sup>[9]</sup>。因此, 这些乳酸代谢相关分子不仅在机制上具有重要地位, 更具备成为预后生物标志物与潜在治疗靶点的双重临床转化价值。综上所述, 乳酸在 HNSCC 中处于代谢与免疫交汇的关键节点, 其驱动的免疫代谢重编程机制为我们理解 HNSCC 免疫逃逸提供了新的视角。深入剖析乳酸介导的 TME 免疫调控机制, 不仅有助于揭示肿瘤发生、发展的代谢本质, 也为开发以乳酸代谢为靶点的联合治疗策略, 提升免疫治疗效能奠定了理论基础。

本综述聚焦于乳酸驱动的免疫代谢重编程在 HNSCC 中的关键作用, 系统梳理其作用机制、对主要免疫细胞亚群的调节效应、潜在的预后价值及靶向干预策略, 旨在为相关基础研究与临床转化提供参考和方向。

## 1 HNSCC 免疫代谢重编程的研究进展

### 1.1 肿瘤细胞在 HNSCC 中的代谢重塑特征

代谢重编程已成为肿瘤生物学中的关键标志之一, 肿瘤细胞通过灵活调整能量代谢通路, 如糖酵解、谷氨酰胺代谢和脂质合成, 以满足其快速增殖及适应不利微环境的需要。同时, 这些代谢改变也显著影响肿瘤微环境中免疫细胞的功能状态与分布<sup>[10]</sup>。在 HNSCC 中, 代谢重编程尤为显著, 驱动其恶性行为并塑造独特的免疫抑制环境。

#### 1.1.1 增强有氧糖酵解 (Warburg 效应)

HNSCC 细胞即使在氧气供应充足的条件下, 仍高度依赖“有氧糖酵解”获取能量。该代谢状态以葡萄糖摄取增强和乳酸的过量生成为特征, 不仅为肿瘤细胞提供快速 ATP 并支持生物合成活动<sup>[11-12]</sup>; 其积累的乳酸更导致肿瘤微环境局部酸化, 进而促进免疫逃逸与侵袭性增强; 最新研究表明, 黄芩素通过削弱乳酸诱导的酸化作用可抑制这一进程<sup>[13]</sup>。此外, 多种关键糖酵解酶, 如己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶 M2 型 (pyruvate kinase M2, PKM2) 及 LDHA 在 HNSCC 中呈高表达, 共同增强糖酵解活性、抑制氧化磷酸化, 且与患者不良预后密切相关<sup>[14]</sup>。

#### 1.1.2 谷氨酰胺依赖与还原性羧化机制

谷氨酰胺酶介导的谷氨酰胺分解可为肿瘤细胞提供核苷酸、氨基酸等生物合成底物, 支持其存活和增殖<sup>[15]</sup>。在低氧或葡萄糖供应不足的环境

时, HNSCC 细胞依赖谷氨酰胺代谢以维持三羧酸循环 (TCA 循环) 活性并维持氧化还原稳态。这一代谢特征类似于肺癌的“谷氨酰胺成瘾”特征, 但其代谢利用更受人乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 状态及解剖部位差异影响。例如, HPV 阴性 HNSCC 更依赖糖酵解和谷氨酰胺代谢, 而 HPV 阳性亚型则显示较强的线粒体代谢活性<sup>[16]</sup>。此外, 谷氨酰胺代谢产物  $\alpha$ -酮戊二酸在缺氧条件下参与还原性羧化反应, 为脂质合成提供碳源<sup>[17]</sup>。

#### 1.1.3 脂质代谢的异常调控

脂质代谢的重塑也是 HNSCC 细胞应对微环境压力的关键适应方式, 表现为新生脂肪酸合成上调与脂肪酸  $\beta$ -氧化增强。这些改变不仅支持膜结构合成, 还促进信号转导、肿瘤细胞迁移及耐药性形成。例如, 癌细胞通过干扰糖酵解-脂质代谢网络, 上调包括硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1、脂肪酸合成酶在内的关键脂肪合成酶的表达与活性, 进而增强新生脂肪生成并协调脂质氧化代谢, 以维持膜完整性, 有效地抵抗活性氧和应激引起的损伤, 从而在整体上重塑肿瘤的代谢稳态<sup>[18]</sup>。

#### 1.1.4 代谢的异质性与可塑性

HNSCC 内部不同区域 (如低氧核心与侵袭性边缘) 之间呈现明显的代谢异质性。这种空间上的代谢分布差异, 反映了肿瘤细胞对局部营养供给、免疫压力和微环境梯度的动态适应。最新研究表明, 将空间代谢组学融入免疫学, 肿瘤浸润 T 淋巴细胞的分布并非随机, 而是与特定代谢物的空间定位呈显著正相关。肿瘤微环境中存在的营养竞争, 会导致 T 淋巴细胞功能耗竭或代谢不足, 进而促进肿瘤进展。此外, 不同 T 淋巴细胞亚群均表现出一定程度的代谢特征异质性, 这为基于代谢表型量身定制精准免疫治疗策略提供了新的理论依据<sup>[19]</sup>。

### 1.2 免疫细胞的代谢重编程与功能调控

免疫细胞的“代谢-功能”耦合机制在抗肿瘤免疫调节中的关键地位日益受到重视。在头颈部鳞状细胞癌的免疫抑制性 TME 中, 营养物质耗竭、低氧状态以及代谢副产物 (如乳酸) 的堆积, 共同促使免疫细胞发生代谢重塑, 进而深刻影响其活性、分化及效应功能<sup>[20]</sup>。

#### 1.2.1 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞: 糖酵解驱动的效应功能

效应性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞在活化和执行杀伤功能过程中, 主要依赖增强的有氧糖酵解来快速产生能量和代谢中间产物, 维持其增殖能力及细

胞毒性，介导抗肿瘤免疫。尽管有氧糖酵解在CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞中优先激活，然而，在葡萄糖匮乏且高度酸化的TME中，这一代谢优势受到严重制约。最新研究揭示，葡萄糖转运蛋白10 (glucose transporter 10, GLUT10) 在此过程中扮演关键角色：其在CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞活化阶段表达丰度增加，是细胞有效摄取葡萄糖、进行糖酵解并发挥抗肿瘤功能所必需的。GLUT10的缺失会直接削弱肿瘤浸润CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的代谢能力与杀伤效能。值得注意的是，单纯补充葡萄糖无法逆转TME中CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的功能抑制，因为堆积的高浓度乳酸会直接结合并抑制GLUT10的活性，从而阻断葡萄糖摄取通路<sup>[21]</sup>。此外，在慢性抗原刺激及持续性TME代谢胁迫下，CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞可逐渐发生线粒体功能障碍，代谢状态转向氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS)，进而演变为PD-1高表达、效应因子分泌减少的耗竭表型，最终导致抗肿瘤免疫失效<sup>[22-23]</sup>。

### 1.2.2 Treg：脂肪酸氧化维持免疫抑制表型

Treg的代谢策略不同于效应T淋巴细胞，更倾向于依赖脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) 与OXPHOS维持其免疫抑制功能和稳定性<sup>[24]</sup>。这一代谢特征主要受腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号转导通路调控，优先维持线粒体稳态而非糖酵解活性。Treg对代谢压力具备较强适应能力，使其能够在乳酸浓度高、营养受限的HNSCC微环境中持续存活并发挥免疫抑制作用<sup>[25]</sup>。

### 1.2.3 MDSC与M2型巨噬细胞：驱动免疫抑制的代谢特征

MDSC通过代谢重编程获得在TME中扩张和抑制免疫的能力。这些细胞能够高效摄取乳酸、激活脂肪酸代谢，并增强精氨酸酶-1介导的L-精氨酸降解，导致局部精氨酸耗竭，从而抑制T淋巴细胞活化<sup>[26]</sup>。此外，M2型肿瘤相关巨噬细胞也展现出以FAO与OXPHOS为主的代谢模式，具有增强的线粒体呼吸能力，可促进白细胞介素 (interleukin, IL) -10等抗炎细胞因子分泌，支持其促肿瘤功能<sup>[27]</sup>。

### 1.2.4 免疫细胞代谢-表观遗传重塑机制

免疫细胞的代谢状态不仅决定其能量获取方式，更深刻地影响其功能谱系分化。肿瘤细胞表现出高需氧糖酵解以支持其存活，导致TME中乳酸过量积累，从而被TME中的Treg通过MCT1摄取后，触发了一条关键的细胞内信号转导通

路：乳酸通过诱导泛素特异性肽酶39的表达，以叉头框蛋白P3依赖的方式调控特定RNA的剪接，从而显著上调免疫检查点蛋白CTLA-4的表达，有效维持肿瘤浸润Treg的高免疫抑制表型与功能<sup>[28]</sup>。此外，乳酸通过共价修饰调节TME免疫细胞表型和功能（如组蛋白H3处赖氨酸18乙酰化），进而抑制CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的活性，促进Treg的免疫抑制功能及DC的抗原呈递，并驱动巨噬细胞向M2表型极化<sup>[29]</sup>。这些多层面的调控共同塑造了一个深度免疫抑制的微环境，协助肿瘤逃避免疫监视。

### 1.3 肿瘤与免疫细胞之间的代谢竞争与信号串扰

在肿瘤微环境中，肿瘤细胞与免疫细胞共处一个低氧、营养受限的生态位中，彼此之间围绕关键代谢底物（如葡萄糖、谷氨酰胺和脂肪酸）展开激烈竞争，同时通过分泌代谢产物和信号因子形成复杂的代谢串扰网络<sup>[30]</sup>。这种代谢互作不仅抑制效应免疫，还塑造了有利于肿瘤生存与免疫逃逸的生态格局。

#### 1.3.1 营养底物争夺：抑制免疫细胞活性

肿瘤细胞通常通过上调葡萄糖转运体（如GLUT1）等关键代谢转运蛋白，提高葡萄糖摄取效率，以维持其高度活跃的糖酵解通路。这种代谢优势显著降低了CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞和自然杀伤细胞等效应免疫细胞可利用的葡萄糖供应，抑制其糖酵解依赖的活化与细胞毒性反应<sup>[31]</sup>。类似的竞争同样存在于谷氨酰胺和脂肪酸等其他代谢物上，进一步限制了免疫细胞的生物合成与代谢能力，削弱抗肿瘤免疫反应。

#### 1.3.2 乳酸积累：双刃效应

作为糖酵解的主要代谢产物，乳酸在TME中大量积聚，产生复杂的免疫调节效应。一方面，过量乳酸及其诱导的酸性环境可显著抑制CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞与NK细胞的增殖、干扰素 (interferon, IFN) - $\gamma$ 等细胞因子的产生以及细胞毒性功能；另一方面，乳酸却可作为替代底物被Treg和MDSC利用，促进其代谢活性和免疫抑制表型，增强其在TME中的浸润能力与生存优势，从而进一步助推免疫逃逸<sup>[32-33]</sup>。

#### 1.3.3 外泌体介导的代谢重编程

除直接的代谢产物作用外，肿瘤细胞还通过分泌富含代谢相关酶类、microRNA（如miR-155、miR-23a）及长链非编码RNA的外泌体，远程重塑免疫细胞代谢。这些外泌体可被DC或T淋巴细胞摄取，抑制其糖酵解或线粒体功能，进而削弱其抗原呈递与效应功能；同时，它们也

可能激活 Treg、MDSC 等免疫抑制细胞的脂质代谢程序, 共同塑造有利于肿瘤的代谢环境<sup>[34]</sup>。此外, 细胞外乳酸通过 MCT1 被肿瘤细胞吸收后, 主要通过促进多囊体向质膜运输, 进一步推动肿瘤来源外泌体的释放<sup>[35]</sup>。

### 1.3.4 缺氧与 HIF-1 $\alpha$ : 双向调节代谢适应

缺氧是实体瘤的典型特征, 也是诱导肿瘤代谢重编程的核心驱动因子。HIF-1 $\alpha$  在肿瘤细胞中促进糖酵解及乳酸生成, 在免疫细胞中则呈双相作用: 短期增强 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞活性, 但持续表达致其耗竭; 在 Treg 与 MDSC 中, 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 $\alpha$ ) 则促进脂肪酸氧化及免疫抑制因子 (如 Arg1、PD-L1) 的上调, 从而增强其免疫抑制功能<sup>[36]</sup>。肿瘤-免疫代谢互作不仅是“资源掠夺”, 更是动态、双向调控过程。肿瘤细胞通过底物竞争、乳酸信号、外泌体重编程及 HIF-1 $\alpha$  调节, 重塑 TME, 使效应免疫低效、抑制性免疫增强, 从而实现更强的适应性与免疫逃逸。

## 2 乳酸介导的头颈部鳞状细胞癌免疫逃逸调控的研究进展

### 2.1 肿瘤微环境中乳酸的产生与转运机制

HNSCC 细胞广泛表现出增强的有氧糖酵解 (Warburg 效应)<sup>[37]</sup>, 在此过程中, LDHA 催化丙酮酸向乳酸转化, 并再生 NAD<sup>+</sup> 以维持糖酵解持续进行。这一过程在肿瘤缺氧特征的驱动下形成自我强化的恶性循环: 缺氧环境通过稳定 HIF-1 $\alpha$ , 进而上调 LDHA 的表达, 最终将大量糖酵解中间产物高效转化为乳酸<sup>[38-39]</sup>。此外, 乳酸的细胞外转运依赖于单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCT), 尤其是 MCT1 (SLC16A1) 和 MCT4 (SLC16A3), 其中 MCT4 在低氧条件下可被 HIF-1 $\alpha$  强烈诱导表达, 协助乳酸排出并维持细胞内 pH 稳态<sup>[40-41]</sup>。

### 2.2 乳酸积累对肿瘤进展的促进作用

乳酸不仅是能量代谢的副产物, 更是肿瘤细胞塑造其微环境的重要信号分子。其促瘤作用体现在以下几个方面:

(1) 促进上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT): 乳酸可稳定转录因子 Snail 和 ZEB1, 并通过调控组蛋白乙酰化状态诱导间质样表型, 增强 HNSCC 细胞的迁移与侵袭能力<sup>[42-43]</sup>。

(2) 维持肿瘤干性: 乳酸有助于维持肿瘤干细胞群体的稳定性, 从而增强其对化疗及免疫检查点抑制剂的耐受性<sup>[44]</sup>。

(3) 激活促炎性反应信号转导通路: 乳酸通过核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 及 MAPK 信号转导通路激活促炎因子 (如 IL-6、IL-8) 表达, 增强肿瘤细胞的增殖能力并促进免疫抑制性细胞群的募集<sup>[45]</sup>。

### 2.3 乳酸介导的免疫抑制机制

乳酸对免疫系统的抑制作用已被广泛证实, 在 TME 中通过以下几种方式干扰免疫细胞功能:

(1) T 淋巴细胞效应功能: 乳酸通过抑制糖酵解和雷帕霉素靶蛋白信号转导通路, 降低 T 淋巴细胞增殖能力与效应分子 (如 IFN- $\gamma$ 、穿孔素 B) 的表达<sup>[46]</sup>。在 HNSCC 中, 这一作用尤为突出, 且 HPV<sup>+</sup> 亚型中乳酸积累更显著地削弱 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的活性, 加速其耗竭表型形成, 从而导致更深度的免疫抑制。

(2) 干扰 DC 成熟: 乳酸可削弱 DC 的抗原呈递能力及共刺激分子表达, 致使 T 淋巴细胞无法被有效激活<sup>[47]</sup>。

(3) 促进 Treg 扩增与功能维持: 乳酸诱导 Treg 上调叉头框蛋白 P3 表达, 并依赖 OXPHOS 维持其稳定的免疫抑制功能, 进一步削弱抗肿瘤免疫反应<sup>[48]</sup>。

此外, 乳酸通过以下分子机制加强其免疫调节功能:

(1) GPR81 介导信号: 乳酸通过结合 G 蛋白偶联受体 GPR81, 激活环磷酸腺苷信号, 抑制 DC 中的 NF- $\kappa$ B 活化, 从而降低抗原呈递能力<sup>[49]</sup>。

(2) 作为 HDAC 内源性抑制剂: 细胞内乳酸可抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 活性, 重塑基因表达谱, 使免疫系统趋于耐受<sup>[50]</sup>。

(3) 诱导 PD-L1 表达: 乳酸诱导的酸性 TME 可通过激活 STAT3 及 ERK1/2 信号转导通路, 增强肿瘤细胞及髓系细胞表面 PD-L1 表达, 抑制 T 淋巴细胞活性, 助推免疫逃逸<sup>[51]</sup>。

综上所述, 乳酸在 HNSCC 中不仅作为代谢副产物积累于肿瘤微环境中, 更通过多条信号转导通路参与肿瘤免疫逃逸与进展, 其在 HNSCC 中所展现的多面性机制为靶向乳酸代谢及其信号转导通路提供了潜在的治疗策略。

## 3 乳酸相关指标在头颈部鳞状细胞癌中的预后预测与治疗意义的研究进展

### 3.1 乳酸代谢相关生物标志物的预后预测意义

多项研究<sup>[52-57]</sup>证实, 参与乳酸代谢的关键因子, 如 LDHA 和 MCT4, 在 HNSCC 中呈高表达, 并与患者的不良临床结局密切相关。Hu

等<sup>[53]</sup>通过对TAGG数据库中505个甲状腺癌组织与59个正常甲状腺组织以及151例临床甲状腺癌活检标本的免疫组织化学分析,发现LDHA这一糖酵解终末步骤的关键酶,其表达水平与肿瘤增殖速度、浸润深度、淋巴结转移频率显著相关,同时与患者总生存期及无进展生存期缩短显著相关;且经多个研究队列Cox模型验证为独立预后因子。这一观点在1组鼻咽癌患者临床样本的分析中获得了进一步验证<sup>[54]</sup>。MCT4作为缺氧条件下由HIF-1 $\alpha$ 上调的关键乳酸外排转运蛋白,其高表达与肿瘤免疫抑制评分升高、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞衰竭及患者不良预后密切相关。最新研究证实,MCT4通过介导乳酸摄取,驱动HIF-1 $\alpha$ 乳酸化修饰以增强其稳定性,不仅诱导免疫抑制微环境并形成自我促进环路,协同推动肿瘤进展,揭示了MCT4-乳酸-HIF1 $\alpha$ 轴在肿瘤免疫逃逸中的核心机制<sup>[55]</sup>。此外,无论是肿瘤组织内还是外周系统中乳酸水平的升高,均与免疫检查点抑制剂疗效下降密切相关<sup>[56]</sup>。高乳酸水平常伴随免疫“冷”表型,表现为细胞毒性T淋巴细胞浸润减少和干扰素信号弱化,提示乳酸可作为免疫检查点抑制剂治疗应答不良的潜在预测生物标志物<sup>[57]</sup>。

### 3.2 靶向乳酸代谢的治疗策略

鉴于乳酸在调控免疫抑制和肿瘤进展中的核心作用,靶向乳酸代谢被视为一种有希望的治疗策略。现有的LDHA抑制手段多样:小分子抑制剂如氧酸酯与底物丙酮酸竞争时表现出显著的LDH抑制活性;天然多酚类化合物(如槲皮素、白藜芦醇)可通过直接抑制酶的活性及下调基因表达双重途径发挥作用;新型抑制剂ML-05在临床前研究中显示出减少乳酸生成,缓解TME酸中毒,恢复CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞功能,表现出显著的抗肿瘤活性,同时可降低EMT标志物表达,增强肿瘤对放疗和化疗的敏感性<sup>[58]</sup>;模拟肽PG10.3破坏乳酸与GLUT10的相互作用,促进CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞葡萄糖的利用、增殖和抗肿瘤功能;且PG10.3联合GLUT1抑制剂或免疫检查点抑制剂,显示出协同的抗肿瘤效果<sup>[21]</sup>。MCT1和MCT4抑制剂,如AZD3965(选择性抑制MCT1)和syrosingopine(双重抑制剂),通过阻止乳酸外排,破坏癌细胞氧化还原稳态,诱导细胞凋亡<sup>[59]</sup>。更重要的是,MCT抑制可与PD-1/PD-L1抑制剂协同,通过重塑免疫微环境,增强CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润和功能活性,提高免疫治疗效果<sup>[60-61]</sup>。目前,联合治疗策略正逐渐成为研究

热点。动物实验表明,联合乳酸代谢抑制与免疫检查点抑制可通过提升趋化因子(如CXCL9/10)表达、逆转CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞耗竭状态和增强抗原呈递能力,上调PD-L1表达,转化“免疫冷肿瘤”为“免疫热肿瘤”,从而增强免疫治疗敏感性并有效地延长小鼠的生存期。相关联合治疗方案正在多项实体瘤临床试验中积极推进<sup>[62]</sup>。

### 3.3 乳酸相关生物标志物的总结与临床展望

乳酸代谢标志物在HNSCC中的潜在应用价值正日益凸显。LDHA、MCT1和MCT4不仅作为乳酸代谢调控的核心分子,还可反映肿瘤免疫抑制程度及侵袭性<sup>[63]</sup>。然而,其临床转化仍面临挑战:包括样本类型(组织vs血液)与检测方法(IHC、RNA测序、代谢组学)尚未标准化、阈值设定缺乏统一,且肿瘤异质性影响数据解读<sup>[64]</sup>。为实现临床转化,未来研究应聚焦于:在前瞻性多中心队列中进行验证;整合转录组、代谢组、空间组等多维数据;与传统预后指标(如TNM分期、PD-L1表达、肿瘤突变负荷等)联合构建预测模型;开发指导靶向治疗与免疫治疗联合方案的伴随诊断工具。通过上述路径,有望将乳酸代谢标志物应用于临床风险分层、疗效预测与治疗方案个体化制订,从而提升HNSCC患者的综合治疗效果<sup>[65]</sup>。

## 4 乳酸-免疫轴在头颈部鳞状细胞癌中的未来展望与临床转化

### 4.1 基于多组学的乳酸-免疫生物标志物开发

肿瘤微环境高度异质,单一分子指标往往难以全面反映乳酸对免疫状态的调控作用。近年来,代谢组学、转录组学、单细胞测序、空间转录组等多组学平台的兴起,为识别复合型生物标志物提供了新的可能<sup>[65]</sup>。结合乳酸代谢相关因子(如LDHA、MCT4表达,细胞外乳酸浓度)与免疫相关特征(如PD-L1水平、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润、肿瘤突变负荷、免疫检查点基因表达等)构建的整合模型,已在多个研究中显示出优于传统单一指标的免疫治疗预测能力<sup>[64, 66]</sup>。基于多组学乳酸代谢相关基因风险模型的构建结合体内外实验,鉴定出编码糖原磷酸化酶的基因PYGL是HNSCC的一个枢纽基因。PYGL参与调控铜依赖性细胞死亡,其表达与肿瘤及免疫细胞PD-L1水平相关;敲低PYGL能促进巨噬细胞向M1型极化,通过重塑免疫微环境影响患者预后。药物筛选表明,抗癌药物elesclomol在PYGL低表达癌细胞中能更有效地诱导铜依赖性死亡<sup>[65]</sup>。此外,有研究<sup>[67]</sup>发现另一关键基因APP表达被

抑制时可有效地降低细胞的增殖、迁移、EMT能力并诱导凋亡。由此可见, *PYGL* 及 *APP* 是集预后评估、免疫调节与治疗靶点三重功能于一体的重要生物标志物, 确立了乳酸代谢网络在肿瘤进展中的核心地位。然而, 其在代谢网络中的具体机制缺乏体内实验验证, 难以推动靶向代谢-免疫联合治疗的临床转化。

#### 4.2 联合治疗策略的优化与前景

针对乳酸介导免疫抑制的特性, 优化联合治疗策略成为提高 HNSCC 免疫治疗反应率的关键途径。目前有前景的联合模式包括: 乳酸代谢抑制剂 (如 LDHA 或 MCT1/4 抑制剂)、免疫检查点抑制剂 (如 PD-1/PD-L1 抗体)、表观遗传调控药物 (如 HDAC 抑制剂)、纳米递送技术及新型生物材料局部调控, 多维度协同作用疗法通过同时阻断代谢驱动、免疫耗竭与染色质重塑, 实现多层次协同免疫激活<sup>[68-69, 73]</sup>。有研究<sup>[70]</sup>进一步拓展了代谢抑制的策略。例如, 将经典的 LDHA 抑制剂草酸钠制备成纳米颗粒后, 可显著提升其肿瘤细胞递送效率; 亦能有效地减少乳酸生成, 增强 T 淋巴细胞功能, 还可激活细胞焦亡与免疫原性细胞死亡, 从而启动抗肿瘤免疫。再者, 表观遗传调控剂可通过重塑乳酸信号下游的基因表达程式, 进一步增强免疫代谢的调节效应<sup>[71]</sup>。与此同时, 新兴的生物材料也在局部免疫调控中展现出价值。例如, 电纺聚-乳酸膜通过上调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 2 的表达, 激活 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号轴, 从而驱动巨噬细胞向 M2 型极化, 这为设计具有免疫调控功能的组织工程材料提供了新靶点与理论依据<sup>[72]</sup>。此外, 乳酰化作为一种新近发现的蛋白质翻译后修饰方式, 已成为调控 TME 免疫反应的关键机制。研究表明, 乳酰化修饰能够直接抑制 T 淋巴细胞的免疫活性, 从而削弱其抗肿瘤功能, 并在一定程度上削弱乳酸代谢抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合疗效。针对这一机制, 甲基丙二酸乙酯、蜂王浆酸等化合物已被证实可靶向抑制乳酰化过程, 并展现出潜在的抗肿瘤效应<sup>[58, 73]</sup>, 为克服肿瘤免疫治疗抵抗提供了新的干预思路。

#### 4.3 临床转化面临的挑战与应对策略

尽管前期研究结果令人鼓舞, 但乳酸代谢靶向疗法在 HNSCC 中的临床转化仍面临多重障碍: 在药物开发阶段早期, 多数乳酸靶向药物仍处于临床前或 I 期临床研究阶段, 系统安全性、靶向选择性及脱靶效应尚未明确<sup>[74]</sup>; 乳酸系统功能

复杂, 乳酸不仅是癌细胞代谢产物, 也参与正常组织稳态调控, 系统性抑制可能带来不可控的代谢毒性; 乳酸代谢与表观遗传、炎症因子、肠道菌群等其他生物通路密切交织, 仅靶向单一的信号转导通路难以全面缓解免疫逃逸的情况<sup>[75]</sup>; 缺乏标准化生物标志物与动态监测手段 (如代谢 PET、循环乳酸监测) 限制患者筛选和疗效评估; 以乳酸代谢为核心的机制研究与临床试验仍处于起步阶段, 缺乏对联合治疗时序与免疫-代谢互作的评估手段。亟待基于人源化小鼠模型、PDX 类器官模型等更具生理相关性的体系推进转化研究<sup>[76]</sup>, 并发展非侵入性成像与液体活检技术, 推动乳酸-免疫轴的精准分层与实时监测。

### 5 总结与展望

乳酸作为糖酵解代谢的核心产物, 已从传统意义上的“代谢废物”转变为调控肿瘤免疫微环境与肿瘤进展的重要信号分子。在 HNSCC 中, 乳酸不仅主导肿瘤细胞代谢重编程, 更通过多重机制介导免疫逃逸与治疗抵抗, 深刻影响疾病的演进过程和免疫治疗响应。基于其代谢与免疫双重调控作用, 乳酸及其相关分子信号转导通路 (如 LDHA、MCT1/4、HIF-1 $\alpha$ ) 已成为 HNSCC 中极具前景的预后生物标志物与治疗干预靶点。临床前研究表明, 靶向乳酸代谢不仅能够改善 TME 酸化状态、恢复效应 T 淋巴细胞功能, 还可与免疫检查点阻断剂或表观遗传调控剂联用, 协同提升免疫治疗效应。尽管如此, 乳酸代谢靶向策略的临床转化仍面临若干挑战, 如代谢干预所引发的系统毒性风险、肿瘤内部代谢与免疫异质性, 以及缺乏标准化生物标志物用于疗效预测和患者筛选等问题。为实现乳酸相关靶向治疗的临床应用价值, 未来的研究应聚焦以下方向: 深入解析乳酸介导免疫抑制的上下游机制及其情境依赖性, 以揭示不同 TME 背景下乳酸作用的异质性; 开发非侵入式、实时可监测的乳酸代谢生物标志物和影像学工具, 提升患者筛选和疗效评估的准确性; 推进生物标志物指导的临床试验设计, 系统评估乳酸代谢抑制剂与免疫检查点抑制剂等联合策略在 HNSCC 中的疗效与安全性。

综上所述, 靶向乳酸代谢信号转导通路有望打破当前 HNSCC 中免疫耐药的瓶颈, 为推进个体化、机制导向的免疫代谢治疗模式开辟崭新路径。随着多组学整合与新的靶向治疗药物的研发, 以乳酸为核心的免疫调控策略有望在未来癌症精准治疗中发挥重要作用, 重塑 HNSCC 的治疗格局。

**第一作者:**

肖清婷 (ORCID: 0009-0000-9272-4353), 在读硕士研究生。

**通信作者:**

王有虎 (ORCID: 0009-0007-3196-8566), 医学硕士, 主任医师, 兰州大学副教授, 硕士研究生导师, E-mail: 623809834@qq.com。

**作者贡献声明:**

肖清婷负责文章结构起草, 文献检索及文章撰写修改; 于娟负责文章内容审阅及修改; 王有虎负责指导文章选题, 文章校对及修订。

**[参 考 文 献]**

- [1] JOHNSON D E, BURTNESS B, LEEMANS C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92.
- [2] AFSHARI K, SOHAL K S. Potential alternative therapeutic modalities for management head and neck squamous cell carcinoma: a review [J]. *Cancer Control*, 2023, 30: 10732748231185003.
- [3] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46.
- [4] WANG G P, ZHANG M, CHENG M S, et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma: functions and regulatory mechanisms [J]. *Cancer Lett*, 2021, 507: 55–69.
- [5] DANG Q, LI B R, JIN B, et al. Cancer immunometabolism: advent, challenges, and perspective [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 72.
- [6] DAI E C, WANG W, LI Y Y, et al. Lactate and lactylation: Behind the development of tumors [J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216896.
- [7] GU X Y, YANG J L, LAI R, et al. Impact of lactate on immune cell function in the tumor microenvironment: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1563303.
- [8] JIN H X, ZHANG N, YAN T H, et al. Lactate-mediated metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages: implications for tumor progression and therapeutic potential [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1573039.
- [9] LIN C, CHU Y D, ZHENG Y, et al. Macrophages: plastic participants in the diagnosis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1337129.
- [10] LI X C, JIA Y D, LI Y Q, et al. Crosstalk between metabolic reprogramming and microbiota: implications for cancer progression and novel therapeutic opportunities [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1582166.
- [11] KUKURUGYA M A, ROSSET S, TITOV D V. The Warburg Effect is the result of faster ATP production by glycolysis than respiration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(46): e2409509121.
- [12] PERRI F, DELLA VITTORIA SCARPATI G, PONTONE M, et al. Cancer cell metabolism reprogramming and its potential implications on therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: a review [J]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3560.
- [13] CUI Y M, LIU J W, WANG X, et al. Baicalin attenuates the immune escape of oral squamous cell carcinoma by reducing lactate accumulation in tumor microenvironment [J]. *J Adv Res*, 2025, 77: 721–732.
- [14] CHEN Y F, HAN Z Y, ZHANG L, et al. TIMELESS promotes reprogramming of glucose metabolism in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 21.
- [15] CHEN F H, YANG J Q, POPOOLA D O, et al. Inhibiting FAT1 blocks metabolic bypass to enhance antitumor efficacy of TCA cycle inhibition through suppressing CPT1A-dependent fatty acid oxidation [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(30): e02146.
- [16] YANG J Q, CHEN F H, LANG L W, et al. Therapeutic targeting of the GLS1-c-myc positive feedback loop suppresses glutaminolysis and inhibits progression of head and neck cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(19): 3223–3234.
- [17] QIAN C J, CHEN S H, LI S, et al. Circ\_0000003 regulates glutamine metabolism and tumor progression of tongue squamous cell carcinoma via the miR-330-3p/GLS axis [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4). DOI:10.3892/or.2021.7996.
- [18] BANDYOPADHYAY D, TRAN E T, PATEL R A, et al. Momordicine- I suppresses head and neck cancer growth by modulating key metabolic pathways [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 597.
- [19] WANG Q, SUN N, ZHANG C Y, et al. Metabolic heterogeneity in tumor cells impacts immunology in lung squamous cell carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2025, 14(1): 2457797.
- [20] CHEN L, CHEN Y Y, GE L Y, et al. Recent advances in patient-derived tumor organoids for reconstructing TME of head and neck cancer [J]. *J Oral Pathol Med*, 2024, 53(4): 238–245.
- [21] LIU Y, WANG F, PENG D X, et al. Activation and antitumor immunity of CD8(+) T cells are supported by the glucose transporter GLUT10 and disrupted by lactic acid [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(762): eadk7399.
- [22] 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.
- [23] UMAR S M, DEV A J R, KASHYAP A, et al. 7-amino coumarin 2 inhibits lactate induced epithelial-to-mesenchymal transition via MPC1 in oral and breast cancer cells [J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(8): 1185–1197.
- [24] ZHAO X Z, ZHANG J M, LI C F, et al. Mitochondrial mechanisms in Treg cell regulation: implications for immunotherapy and disease treatment [J]. *Mitochondrion*, 2025, 80: 101975.
- [25] DE SOUSA CABRAL L G, MARTINS I M, DE ABREU PAULO E P, et al. Molecular mechanisms in the carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma: a literature review [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(5): 621.
- [26] LIU H, PAN M M, LIU M X, et al. Lactate: a rising star in tumors and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1496390.
- [27] JIN X H, ZHANG N, YAN T H, et al. Lactate-mediated metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages: implications for tumor progression and therapeutic potential [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1573039.
- [28] DING R, YU X Y, HU Z L, et al. Lactate modulates RNA splicing to promote CTLA-4 expression in tumor-infiltrating regulatory T cells [J]. *Immunity*, 2024, 57(3): 528–540.e526.

- [29] YANG B, LI L Y, SHI D, M et al. Lactylation and antitumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1690068.
- [30] LEE H, PARK S, LEE J, et al. Lipid metabolism in cancer stem cells: reprogramming, mechanisms, crosstalk, and therapeutic approaches[J]. *Cell Oncol*, 2025, 48(5): 1181–1201.
- [31] ICARD P, PRIETO M, COQUEREL A, et al. Why and how citrate may sensitize malignant tumors to immunotherapy [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 78: 101177.
- [32] QIAN Y, GALAN-COBO A, GUIJARRO I, et al. MCT4-dependent lactate secretion suppresses antitumor immunity in LKB1-deficient lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(7): 1363–1380.e7.
- [33] LIU H, Pan M M, Liu M X, et al. Lactate: a rising star in tumors and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1496390.
- [34] PATHANIA A S, CHALLAGUNDLA K B. Exosomal long non-coding RNAs: emerging players in the tumor microenvironment [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1371–1383.
- [35] JIANG C X, He X Y, CHEN X L, et al. Lactate accumulation drives hepatocellular carcinoma metastasis through facilitating tumor-derived exosome biogenesis by Rab7A lactylation [J]. *Cancer Lett*, 2025, 627: 217636.
- [36] YANG G L, LI H, YIN J B, et al. Alleviating tumor hypoxia and Immunosuppression via sononeoperfusion: a new ally for potentiating anti-PD-L1 blockade of solid Tumor[J]. *Ultrason Sonochem*, 2025, 112: 107115.
- [37] JIANG M Q, WANG Y C, ZHAO X Y, et al. From metabolic byproduct to immune modulator: the role of lactate in tumor immune escape[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1492050.
- [38] LU Y, WANG Y, ZHANG L L, et al. KAT7 enhances the proliferation and metastasis of head and neck squamous carcinoma by promoting the acetylation level of LDHA [J]. *Cancer Lett*, 2024, 590: 216869.
- [39] SHARMA D, SINGH M, RANI R. Role of LDH in tumor glycolysis: regulation of LDHA by small molecules for cancer therapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 87: 184–195.
- [40] REUSS A M, GROOS D, BUCHFELDER M, et al. The acidic brain-glycolytic switch in the microenvironment of malignant glioma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5518.
- [41] TAN S Q, ZHOU F X, WU X M. Lactate-mediated crosstalk between tumor cells and cancer-associated fibroblasts: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(12): 5583.
- [42] CHANDRA BOINPELLY V, VERMA R K, SRIVASTAV S, et al.  $\alpha$ -mangostin-encapsulated PLGA nanoparticles inhibit colorectal cancer growth by inhibiting Notch pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11343–11354.
- [43] YANG H L, CHANG C W, VADIVALAGAN C, et al. Coenzyme Q(0) inhibited the NLRP3 inflammasome, metastasis/EMT, and Warburg effect by suppressing hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  expression in HNSCC cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(8): 2790–2813.
- [44] WANG M Y, ZHOU Q L, CAO T P, et al. Lactate dehydrogenase A: a potential new target for tumor drug resistance intervention [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 713.
- [45] MA X L, CHENG M X, JIA Y X, et al. Demethylzylasteral suppresses the expression of MESP1 by reducing H3K18la level to inhibit the malignant behaviors of pancreatic cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 305.
- [46] WU Y L, HAN W Z, TANG X F, et al. B7-H3 suppresses CD8<sup>+</sup> T cell immunologic function through reprogramming glycolytic metabolism[J]. *J Cancer*, 2024, 15(9): 2505–2517.
- [47] NOUR M A, RAJABIVAHID M, MEHDI M S S, et al. A new era in melanoma immunotherapy: focus on DCs metabolic reprogramming[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 149.
- [48] SARKAR I, BASAK D, GHOSH P, et al. CD38-mediated metabolic reprogramming promotes the stability and suppressive function of regulatory T cells in tumor [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(12): eadt2117.
- [49] GONG C J, YANG M L, LONG H R, et al. IL-6-driven autocrine lactate promotes immune escape of uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(3): 37.
- [50] AL-MALSI K, XIE S N, CAI Y S, et al. The role of lactylation in tumor growth and cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1516785.
- [51] KOSTRZEWA-NOWAK D, NOWAK R. Beep test does not induce phosphorylation of ras/MAPK- or JAK/STAT-related proteins in peripheral blood T lymphocytes [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 823469.
- [52] GHOLAMI S, CHAMORRO-PETRONACCI C, PÉREZ-SAYÁNS M, et al. Immunoeexpression profile of hypoxia-inducible factor (HIF) targets in potentially malignant and malignant oral lesions: a pilot study [J]. *J Appl Oral Sci*, 2023, 31: e20220461.
- [53] HU C X, ZHANG W, JIA Y S, et al. USP4 promotes PTC progression by stabilizing LDHA and activating the MAPK and AKT signaling pathway[J]. *Aging*, 2024, 16(19): 12850–12865.
- [54] LI Y Z, CHEN L F, ZHENG Q C, et al. Lactate dehydrogenase A promotes nasopharyngeal carcinoma progression through the TAK1/NF- $\kappa$ B axis[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 152.
- [55] BABL N, VOLL F, MARTOWIC A, et al. Lactic acid promotes an MDSC-like phenotype via HIF1 $\alpha$  stabilization with impact on prognosis in renal cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2025, 639: 218209.
- [56] CHEN J Y, BU C X, LU Y T, et al. Bioresponsive nanoreactor initiates cascade reactions for tumor vascular normalization and lactate depletion to augment immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2025, 317: 123100.
- [57] LEE W H, TAKENAKA Y, HOSOKAWA K, et al. Changes in serum lactate dehydrogenase as a prognostic factor in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Acta Otolaryngol*, 2024, 144(5/6): 398–403.
- [58] HAO Z N, TAN X P, ZHANG Q, et al. Lactate and lactylation: dual regulators of T-cell-mediated tumor immunity and immunotherapy[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(12).
- [59] PAPAKONSTANTINOOU E, VLACHAKIS D, THIREOU T, et al. A holistic evolutionary and 3D pharmacophore modelling study provides insights into the metabolism, function, and substrate selectivity of the human monocarboxylate transporter 4 (hMCT4) [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2918.
- [60] HENRICH I C, BILLINGSLEY M M, JAIN K, et al. Ubiquitin-specific protease 6 mRNA lipid nanoparticles ignite antitumor immunity and suppress tumorigenesis in ewing sarcoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(11): 1802–1814.

- [61] JARDIM C, BICA M, REIS-SOBREIRO M, et al. Sustained macrophage reprogramming is required for CD8<sup>+</sup> T cell-dependent long-term tumor eradication [J]. *Cancer Immunol Res*, 2025, 13(8): 1207–1225.
- [62] 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.
- [63] BABL N, DECKING S M, VOLL F, et al. MCT4 blockade increases the efficacy of immune checkpoint blockade [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(10): e007349.
- [64] GOU Z X, SUN Q C, LI J N. Exploring lactylation and cancer biology: insights from pathogenesis to clinical applications [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1598232.
- [65] CHEN X C, JIANG Z Y, PAN J P, et al. Integrated multi-omics reveal lactate metabolism-related gene signatures and PYGL in predicting HNSCC prognosis and immunotherapy efficacy [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 773.
- [66] JIANG H Y, ZHOU L J, ZHANG H D, et al. Bioinformatic analysis of glycolysis and lactate metabolism genes in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 10781.
- [67] LIU J, WANG Y T, ZENG L L, et al. Lactate-related genes signature as a novel prognostic landscape in laryngeal squamous cell carcinoma: insights from 156 machine learning algorithms and *in vitro* validation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 323(Pt 1): 147098.
- [68] BRIDGEWATER H E, BOLITHO E M, ROMERO-CANELÓN I, et al. Targeting cancer lactate metabolism with synergistic combinations of synthetic catalysts and monocarboxylate transporter inhibitors [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2023, 28(3): 345–353.
- [69] MEHIBEL M, ORTIZ-MARTINEZ F, VOELXEN N, et al. Statin-induced metabolic reprogramming in head and neck cancer: a biomarker for targeting monocarboxylate transporters [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16804.
- [70] HE K, DING B B, LI J, et al. Oxamate nanoparticles for enhanced tumor immunotherapy through blocking glycolysis metabolism and inducing pyroptosis [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(25): 10053–10062.
- [71] LIN T T, XIONG W, CHEN G H, et al. Epigenetic-based combination therapy and liposomal codelivery overcomes osimertinib-resistant NSCLC via repolarizing tumor-associated macrophages [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(4): 867–878.
- [72] TANG D Y, HAN B, HE C K, et al. electrospun poly-l-lactic acid membranes promote M2 macrophage polarization by regulating the PCK2/AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(22): e2400481.
- [73] CHEN H X, LI Y, LI H F, et al. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance [J]. *Nature*, 2024, 631(8021): 663–669.
- [74] REVILLA G, AL QTAISH N, CARUANA P, et al. Lenvatinib-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles with epidermal growth factor receptor antibody conjugation as a preclinical approach to therapeutically improve thyroid cancer with aggressive behavior [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1647.
- [75] WANG D D, RONG H, MA K, et al. Lactylation in tumor: mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1609596.
- [76] ADNAN RAZA M, FIRDOUS A, GUPTA U, et al. Emerging trends in designing the dendrimer-based drug delivery for antineoplastic therapies [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(7): 5462–5495.

(收稿日期: 2025-08-08 修回日期: 2026-01-04)

(责任编辑: 王琳辉)