



安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 乳酸代谢重编程靶向治疗在类风湿性关节炎中的免疫作用
作者： 童家焯，郑美娟
网络首发日期： 2026-05-13
引用格式： 童家焯，郑美娟. 乳酸代谢重编程靶向治疗在类风湿性关节炎中的免疫作用 [J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260513.1013.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

乳酸代谢重编程靶向治疗在类风湿性关节炎中的免疫作用

童家焯¹ 综述 郑美娟^{2,3} 审校

(安徽医科大学¹第一临床医学院、²临床检验诊断学教研室, 合肥 230032; ³安徽医科大学第一附属医院检验科, 合肥 230022)

基金项目：国家自然科学基金重大研究计划项目（编号：92269109）

作者简介：童家焯，男，本科生；

郑美娟，女，主任技师，博士生导师，通信作者，E-mail: zhengmjzh@163.com

摘要 类风湿性关节炎（RA）是一种慢性自身免疫性疾病，其特征为持续的滑膜炎症和进行性的关节破坏。近年研究显示，乳酸代谢重编程在 RA 病理过程中发挥关键作用，乳酸在滑膜微环境中的积累触发了免疫调节作用的级联。这些代谢的改变产生了炎症和组织损伤的自我持续循环，使得病情进行性加重，因此，乳酸代谢已被确定为治疗靶点。针对乳酸代谢的治疗策略，如 LDHA 抑制剂、靶向 PKM2、MCT 抑制剂、GPR81 拮抗剂和乳酸酰化修饰调节剂，在恢复免疫平衡和保护关节完整性等方面显示出巨大的潜力。该文综述了乳酸代谢在 RA 中的作用机制及其治疗应用，为开发新型代谢干预疗法提供了理论基础。

关键词 乳酸代谢；类风湿性关节炎；免疫失衡；乳酸酰化修饰；代谢重编程；免疫作用；靶向治疗

中图分类号 R 593.22

Immune role of targeting lactate metabolism reprogramming in rheumatoid arthritis

Tong Jiaye¹, Zheng Meijuan^{2,3}

[Anhui Medical University ¹First Clinical Medical School, ²Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Hefei 230032; ³Laboratory Department, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022]

Abstract Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by persistent synovial inflammation and progressive joint destruction. Recent studies have shown that lactate metabolic reprogramming plays a key role in the pathological process of RA, and the accumulation of lactate in the synovial microenvironment triggers a cascade of immune regulatory effects. These metabolic changes create a self-sustaining cycle of inflammation and tissue damage, leading to progressively worsening disease. Therefore, lactate metabolism has been identified as a therapeutic target. Therapeutic strategies targeting lactate metabolism, such as LDHA inhibitors, targeting PKM2, MCT inhibitors, GPR81 antagonists, and lactylation modification regulators, have shown great potential in restoring immune balance and protecting joint integrity. This review summarizes the mechanisms of lactate metabolism in RA and its therapeutic applications, providing a theoretical basis for the development of novel metabolic intervention therapies.

Key words lactic acid metabolism; rheumatoid arthritis; immune imbalance; lactylation modification; metabolic reprogramming; immune function; targeted therapy

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 92269109)

Corresponding author Zheng Meijuan, E-mail: zhengmjzh@163.com

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的自身免疫性疾病, 全世界约有 0.5%~1% 的人口受到 RA 的影响^[1], 中国 RA 发病率为 0.46%^[2]。RA 发病机制的传统认识主要集中在免疫系统功能障碍, 而代谢重编程代表了 RA 发病机制中的一个基本且既往未被充分认识的驱动因素^[3]。RA 患者关节中发炎的滑膜组织发生病理性增生, 有大量免疫细胞浸润和活化。活化的免疫细胞和增殖的成纤维样滑膜细胞, 即使在有氧条件下, 也像癌细胞一样, 优先使用有氧糖酵解即瓦尔堡效应来快速产生大量乳酸、ATP 和生物合成

原料。另外，快速增殖的细胞团块导致氧气供应不足，在滑膜组织的缺氧区域，细胞被迫进行无氧糖酵解，也直接产生乳酸，导致乳酸代谢失衡和乳酸积累。在 RA 滑膜内的乳酸不仅仅是简单的代谢废物，更是一个强大的信号分子和调节器，从炎症早期阶段到骨破坏的晚期阶段中扮演多重角色，最终促进 RA 的发展。

目前临床上治疗类风湿关节炎的药物主要有非甾体类抗炎药、改善病情的抗风湿药、糖皮质激素和生物制剂^[4]。其中，非甾体类抗炎药具有通过阻断环氧合酶和减少前列腺素合成来发挥镇痛和抗炎作用；而改善病情的抗风湿药的治疗靶点主要针对细胞因子和细胞表面分子，具有高度的靶向作用，但是通常需要数周至数月才能充分发挥其治疗效果。对于疾病活动度高的患者，这一“窗口期”意味着炎症可能无法及时达到控制，从而导致持续关节损伤的风险^[5]。尽管这些传统药物可以通过多种机制治疗 RA，但很少有研究关注细胞代谢水平的机制。最近的突破性研究^[6]证明了滑液乳酸水平和疾病活动性评分之间的相关性，包括 28 关节疾病活动性评分，已将乳酸确立为疾病监测的可靠生物标志物和潜在的治疗靶点。

1 RA 中乳酸代谢重编程

1.1 关键代谢酶表达异常

滑膜是衬覆于关节囊、韧带、肌腱鞘和滑囊内表面的一层特殊结缔组织膜。生理状态下，它是关节的守护者和维护者，通过分泌滑液确保关节的无痛、平滑运动。病理状态下，尤其是 RA，它是原发性病变的靶组织和炎症反应的效应场所。RA 患者关节中的滑膜组织氧水平可下降至 1%~2%，而健康滑膜中的组织氧水平为 7%~9%，从而产生慢性缺氧状态，触发缺氧诱导因子 1 α 的激活^[7]，最终上调关键糖酵解酶，如乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA)，丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM 2) 和己糖激酶 2^[8]。RA 滑膜成纤维细胞中的 LDHA 表达明显高于正常滑膜成纤维细胞，并且这种上调与疾病严重程度和炎症负荷相关^[9]。

1.2 单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCT) 表达异常

MCT 是一类镶嵌在细胞膜上的转运蛋白家族，负责在细胞内外双向转运单羧酸类分子及质子。通过 MCT1 将乳酸转运入细胞或转运出细胞取决于细胞的代谢状态^[10]。类似于 MCT1，MCT4 转运乳酸也是双向的，并且在糖酵解期间主要倾向于将乳酸转运到细胞

外，从而降低细胞内乳酸的浓度^[11]。RA 滑膜组织中 MCT4 的表达上调，并且与疾病活动相关，表明其作为生物标志物和治疗靶点的潜在效用^[12]。

1.3 G 蛋白偶联受体 81 (G protein-coupled receptor 81, GPR81) 被激活

GPR81 是一种对乳酸具有高亲和力的受体。在生理条件下，GPR81 主要表达于脂肪组织，介导乳酸对脂肪分解的抑制作用，形成重要的代谢稳态调节环路。在高浓度乳酸微环境中，乳酸激活 GPR81，导致腺苷酸环化酶的抑制和环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平的随后降低，最终导致蛋白激酶 A 活性降低^[13]。cAMP 的减少会损害了效应免疫细胞的功能，如细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞，降低其细胞毒性和细胞因子分泌^[14]。

1.4 乳酰化修饰

乳酰化修饰是一种新的蛋白质翻译后修饰，后续研究^[15]证实，乳酸可直接作为组蛋白和非组蛋白修饰的主要来源。乳酰化修饰既可通过乙酰基转移酶 p300 将乳酸转化为乳酰辅酶 A，进而将乳酰基转移至赖氨酸残基的 ϵ -氨基上 (酶促途径)，也可通过乳酰谷胱甘肽非酶促途径转移乳酰基团实现^[15-16]；而组蛋白脱乙酰酶则负责催化组蛋白乳酰化修饰的消除^[17]。有研究^[18]表明，组蛋白乳酰化修饰在 RA 发病机制中的关键作用：RA 关节高乳酸微环境通过促进组蛋白 H3K91a 乳酰化修饰，转录上调 NFATc2 表达，增强纤维样滑膜细胞的迁移侵袭能力，从而推动关节炎进展。

2 乳酸驱动的免疫失衡

在 RA 患者的关节滑膜中，积聚的高浓度乳酸成为驱动免疫失衡的关键因素。它通过重塑免疫细胞的代谢与功能，系统性破坏免疫稳态。具体而言，乳酸促使促炎性的 Th17 细胞和 M1 型巨噬细胞功能紊乱或过度活化，同时削弱调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)、NK 细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的免疫抑制与调节功能；此外，它还强烈激活中性粒细胞，促进其释放促炎因子并形成加剧自身免疫反应的中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs)。这种由乳酸介导的、以全面促炎状态和免疫调节功能受损为特征的免疫失衡，共同导致了 RA 关节内慢性炎症的持续与组织破坏的进展。

2.1 乳酸介导 Th17 细胞功能障碍

Th17 细胞具有较强的促炎作用，其广泛表达于 RA 患者的关节滑液、滑液组织和外周血中。Th17 细胞还可以促进关节软骨的破坏和骨质侵蚀^[19]。在生理条件下，Th17 细胞分化和功能严重依赖于糖酵解代谢，这些细胞表现出高速率的葡萄糖摄取和乳酸产生，以满足其能量和生物合成需求。然而，在 RA 关节的富含乳酸的环境中，Th17 细胞经历矛盾的代谢和功能重编程，最终导致其功能障碍。乳酸浓度（10~25 mmol/L）触发 Th17 细胞的全面代谢重编程，其特征是从糖酵解转变为氧化磷酸化，乳酸产生显著减少^[20]。乳酸诱导的 Th17 功能障碍的潜在机制涉及多个相互关联的途径。其中近年最具突破性的研究^[21]显示：高浓度的乳酸会导致 Th17 细胞中广泛的组蛋白发生乳酸化修饰，特别是在 H3K18 的位置，这直接影响 Th17 细胞相关基因的转录调节。

2.2 乳酸调控 Treg 的功能

Treg 可以表达转录因子 Foxp3 并具有抑制免疫反应的能力，在维持免疫稳态和预防自身免疫性疾病方面发挥至关重要的作用。在 RA 中，Treg 功能受损，导致自身耐受性的破坏和炎症反应的持续存在。富含乳酸的滑膜微环境是通过损害 Treg 发育和抑制功能等多种机制促进 Treg 功能障碍^[22]。高浓度乳酸导致 Treg 功能损害其主要机制涉及乳酸通过表观遗传修饰和翻译后调节对 Foxp3 的表达和稳定性进行调节。SIRT1 是一种在 Treg 功能中起关键作用的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖性脱乙酰酶，其活性依赖于 NAD⁺的存在。在高乳酸环境中，细胞的糖酵解代谢增强，还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide (Reduced), NADH)生成增加，导致 NAD⁺/NADH 比率降低，进而抑制 SIRT1 的脱乙酰酶活性。SIRT1 活性的降低会影响其对 Foxp3 的脱乙酰化和稳定作用，导致 Foxp3 降解和 Treg 抑制功能的丧失，从而加剧 RA 中的免疫失衡。

2.3 乳酸促进巨噬细胞极化

巨噬细胞具有高度可塑性，主要分为促炎的 M1 和抗炎的 M2，在健康组织中，M1 和 M2 巨噬细胞之间的平衡受到严格调节，以确保适当的炎症反应，而后炎症消退和组织修复^[23]。然而，在 RA 中，这种平衡被破坏，M1 被激活且 M2 功能受损，导致慢性炎症。RA 关节中积累的乳酸是巨噬细胞极化的关键调节剂，中等浓度乳酸（5~15 mmol/L）促进 M2 型抗炎巨噬细胞极化，乳酸可通过多种机制促进 M2 巨噬细胞极化^[24-25]。但高乳酸浓度（20~40 mmol/L）导致巨噬细胞功能失调，呈现 M1/M2 混合表

型^[26]。

2.4 乳酸下调 NK 细胞功能

长期暴露在高乳酸缺氧环境中导致活化的自然杀伤 (natural killer, NK) 从氧化磷酸化向糖酵解的代谢重编程受阻, 并引发线粒体功能障碍与效应功能衰竭; mTOR 是 NK 细胞代谢和生长的核心传感器, 乳酸可抑制其活性, 从而全局性下调 NK 细胞的活化、增殖和效应功能。在 NK 细胞中, 乳酸既能够通过 GPR81 抑制 NK 细胞功能, 驱动髓源性抑制细胞的扩增, 进一步抑制适应性免疫^[27]。也能够直接降低 NK 细胞活化标志物 (如 NKp46、CD25、NKG2D) 表达, 减少颗粒酶 B、穿孔素等细胞毒性因子及干扰素- γ 的产生, 削弱 NK 细胞毒功能^[28]。

2.5 乳酸诱导 DCs 功能障碍

DCs 是专业的抗原呈递细胞, 在发生自身免疫性疾病时, DCs 可通过多种机制调节组织病理, 包括致病性 T 细胞和 Treg 的启动和分化、靶组织中自身免疫 T 细胞的局部再激活以及表位扩散的控制^[29-30]。乳酸暴露通过多种机制显著损害 DCs 功能: 首先, 乳酸干扰 DCs 成熟和活化, 导致共刺激分子如 CD40、CD80 和 CD86 的表达减少, 以及促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-12 的产生减少^[31]。这种 DCs 活化能力的损伤降低了它们有效引发 T 细胞应答的能力, 并可能有助于免疫耐受的发展。第二, 乳酸改变了 DCs 的代谢, 使这些细胞从最佳活化所需的糖酵解代谢转向氧化磷酸化^[32]。虽然这种代谢转变似乎是有益的, 但它实际上损害了 DCs 功能, 因为激活的 DCs 需要通过糖酵解快速产生 ATP, 以支持其能量密集型过程, 包括抗原加工、迁移和细胞因子产生。第三, 乳酸诱导的 DCs 中的乳酸化修饰影响参与抗原呈递和 T 细胞活化的基因的表达^[33]。

2.6 乳酸影响中性粒细胞功能和 NETs

在 RA 滑膜中, 中性粒细胞被免疫复合物、趋化因子等强烈激活, 进行呼吸爆发、脱颗粒、吞噬等活动, 这些过程都极度耗能, 进一步推高了糖酵解速率和乳酸产量。因此, 乳酸对中性粒细胞的代谢作用尤其重要。

乳酸对中性粒细胞功能的影响主要激活 NLRP3 炎症小体: 乳酸是 NLRP3 炎症小体的有效激活剂, 这导致中性粒细胞大量分泌白细胞介素-1 β 、TNF- α , 这是 RA 中最关键的促炎细胞因子, 能强力驱动其他免疫细胞活化。另外, 乳酸能够诱导和

促进 NETs 的形成，NETs 不仅能捕获病原体，还会释放大量促炎因子和自身抗原，进一步加重关节炎并持续激活中性粒细胞，使炎症级联反应持续进行^[34]。乳酸对中性粒细胞功能的影响取决于浓度和环境。在中等浓度下，乳酸可增强中性粒细胞活化和 NETs 形成，可能导致组织损伤和自身抗体产生。然而，在非常高的浓度下，乳酸可能损害中性粒细胞功能和存活，导致细菌清除缺陷和感染易感性增加^[35]。

3 靶向乳酸代谢的治疗策略

3.1 LDHA 抑制剂

LDHA 抑制剂作为直接靶向糖酵解途径的关键酶抑制剂，其通过特异性阻断丙酮酸向乳酸的转化，诱导免疫细胞功能的深度重塑。LDHA 的减少是 RA 关节中乳酸产生的最直接和特异性靶点^[36]。FX-11 是研究最广泛的 LDHA 抑制剂，具有强效、选择性和可逆的竞争性抑制作用。胶原诱导关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 模型的临床前研究表明，FX-11 治疗可显著减少关节炎症、软骨破坏和骨侵蚀^[37]。据报道，抑制剂 FX-11 是通过抑制 LDHA 来抑制 CD8⁺ 和 B 细胞的致炎能力^[38]。GSK2837808 A 是另一种 LDHA 抑制剂，可维持正常细胞活力，不影响其他常见酶和离子通道，有效降低 LDHA 水平，在同一研究中观察到该抑制剂可减少乳酸的产生，降低乳酸水平，导致细胞因子 IL-1 β 水平降低^[39]，从而在炎症治疗中产生良好的结果。

3.2 靶向 PKM2

PKM2 是糖酵解中的另一种限速酶，也控制乳酸的产生，在 RA 的发病中起着重要作用。在动物体内实验研究中，抑制 PKM 2 可以显著改善 CIA 大鼠的临床关节炎症状，下调促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的释放的表达，并抑制 CIA 大鼠的骨侵蚀，减少炎性细胞浸润、滑膜增生和关节破坏。同时研究^[40]结果表明，抑制 PKM2 可以抑制 Akt 和 mTOR 蛋白的磷酸化表达，从而抑制糖酵解重编程。

也有研究^[41]证明成纤维细胞样滑膜细胞中的 PKM 2 是青蒿素 (Artemisinin, ART) 治疗 RA 的药理学靶点。ART 表现出与 PKM 2 的直接相互作用，导致增强 PKM 2 的乙酰化修饰的变构调节。这种相互作用进一步促进了 p300 的结合，最终阻止 PKM 2 的核转位并诱导细胞周期停滞在 S 期。在体内，ART 明显抑制 RA 介导的滑膜增生、骨损伤和炎症反应，以进一步改善 CIA 大鼠的运动行为。雷公藤甲素是另外一种靶向 PKM 2 治疗 RA 的药物，在 CIA 小鼠中，雷公藤甲素以剂量依赖性方式强烈降低 Th 17

细胞中 PKM 2 的 mRNA 和蛋白表达，导致丙酮酸和乳酸的产生减少，从而抑制 PKM 2 介导的 Th 17 细胞的糖酵解并减轻关节炎^[42]。

3.3 MCT 抑制剂

过量的乳酸通过 MCT 的转运来维持细胞正常的代谢环境，为细胞增殖和细胞因子分泌提供恒定的能量需求；抑制 MCT 可以控制乳酸的转运，影响滑膜细胞和免疫细胞的异常代谢。因此，MCT 可能成为治疗 RA 药物开发的治疗靶点。

AZD 3965 是一种有效的选择性 MCT1 抑制剂，已在癌症研究中得到广泛研究，目前正在研究其对炎症性疾病的作用^[43]。该化合物对 MCT1 的选择性高于其他 MCT 亚型，并有效阻断乳酸跨细胞膜转运。在关节炎的临床前研究中，AZD 3965 治疗已被证明可以减少关节炎并改善疾病结局^[44]。AR-C155858 是对 MCT1 和 MCT2 双重选择的抑制剂，抑制乳酸流出，从而抑制淋巴细胞活化，这有助于 RA 疾病的改善^[45,46]。MCT4 是另一个重要的治疗靶点，主要负责乳酸从高度糖酵解的细胞中流出。Bindarit 是在最近的研究中发现了一种高度选择性和非竞争性的 MCT4 抑制剂，其对 MCT4 的选择性是 MCT1 的 15 倍，对 MCT4 摄取乳酸有较强的抑制作用^[47]。因此，MCT 抑制剂通过控制乳酸的转运和蓄积，在治疗和改善 RA 方面表现出积极作用。

3.4 GPR81 拮抗剂

GPR81 拮抗剂的核心治疗理念，是精准阻断由乳酸在炎症部位触发的这种“假生理性”免疫抑制通路。通过给予拮抗剂可以阻断乳酸与 GPR81 的结合，恢复细胞内 cAMP 的正常水平，从而“解除制动”，重新激活局部效应免疫细胞的监视和细胞毒性功能，使其能够攻击并清除三级淋巴组织中的病原细胞。除此之外，作为乳酸的受体，GPR81 在各种肿瘤中高度表达，包括结直肠癌^[48]。龙胆酸被鉴定为 GPR81 的新型抑制剂，已证明龙胆酸可抑制乳酸诱导的结直肠癌组织中上皮细胞-间质细胞转化和 mTOR 信号的表达，其机制可能是通过阻碍分子伴侣介导的自噬的激活，从而阻断乳酸诱导的结直肠癌细胞 DEPDC 5 的降解^[49]。

3.5 乳酰化修饰调节剂

乳酰化修饰是连接乳酸代谢重编程与类风湿关节炎发病机制的关键环节，靶向乳酰化修饰为 RA 治疗提供了一个极具创新性和潜力的新方向。部分组蛋白的乳酰化是由经典的

组蛋白乙酰基转移酶 p300 介导。C646 是 p300 抑制剂，抑制 p300 乙酰转移酶活性，间接抑制组蛋白乙酰化，例如 H3K181a，从而减弱肿瘤细胞中的促炎基因表达^[50]。A-485 是另一种选择性比较强的小分子 p300 抑制剂，在乳腺癌异种移植模型中已证明能够通过抑制乙酰化和组蛋白修饰来延缓肿瘤进展^[51-52]。

除了抑制“乙酰化”，增强“去乙酰化”酶的活性是另一条治疗途径。组蛋白脱乙酰酶和沉默调节蛋白家族的 NAD⁺ 依赖性脱乙酰酶，特别是 SIRT1、SIRT2 和 SIRT3，被认为参与去乙酰化，并代表了乙酰化水平的重要调节剂^[53]。激活 SIRT 可以减少病理性乙酰化，恢复炎症细胞中正常的基因表达模式。白藜芦醇是一种治疗 RA 的新型药物，适当剂量的白藜芦醇能有效减少成纤维样滑膜细胞分泌炎症因子，这一抑制作用机制可能源于其对 cGAS-STING 信号传导途径的阻断作用^[54]。除此作用之外，白藜芦醇及其类似物作为 SIRT1 激活剂已被广泛研究，并在关节炎的临床前模型中显示出抗炎作用。白藜芦醇的治疗作用与减少关键炎症基因的乙酰化和改善免疫细胞功能相关^[55]。

靶向乳酸代谢的研究药物具体见表 1。

表 1 靶向乳酸代谢的研究药物总结

Tab.1 Summary of investigational drugs targeting lactate metabolism

| Category | Drug Name | Target | Mechanism of action | Main impact | Current state of research |
|----------------|--------------|--------|--|--|--------------------------------------|
| LDHA inhibitor | FX-11 | LDHA | Competitive inhibition of LDHA | Reduce lactic acid production and inhibit glycolysis | Preclinical research (animal models) |
| | GSK2837808 A | LDHA | Highly selective LDHA inhibitor, blocking its catalytic function | Reduce the production of lactic acid, leading to a decrease in Interleukin-1 β , and improve | Preclinical research (animal models) |

| | | | | arthritis | |
|-------------------------------|------------------------|-----------|---|--|--------------------------------------|
| Targeting PKM2 | ART | PKM2 | Enhance the allosteric regulation of PKM2 lactylation, prevent its nuclear translocation, and induce cell cycle arrest in the S phase | Significantly inhibit synovial hyperplasia, bone damage, and inflammatory response | Preclinical research (animal models) |
| | Tripterygium glycoside | PKM2 | Reduce mRNA and protein expression of PKM2 in Th17 cells | Reduce lactic acid production and inhibit glycolysis | Preclinical research (animal models) |
| MCT inhibitor | AZD 3965 | MCT1 | Block lactate transmembrane transport | Reduce lactic acid efflux, enhance drug penetration | Phase I clinical trial |
| | AR-C155858 | MCT1/MCT2 | Dual MCT inhibitor | Inhibit lactate efflux and T cell activation and proliferation | Preclinical research (animal models) |
| | Bindarit | MCT4 | Highly selective, non-competitive MCT4 inhibitor | Inhibit the intake of lactic acid | Preclinical research (animal models) |
| GPR81 antagonist | Gentiopicroic acid | GPR81 | Inhibit CMA-mediated DEPDC5 degradation | Inhibit lactate-induced EMT and mTOR signaling pathway | Preclinical research (animal models) |
| Lactylation on Modifier | C646 | p300 | Inhibit acetyltransferase activity, indirectly inhibiting histone lactylation | Reduce pro-inflammatory gene expression | Preclinical research (animal models) |
| | A-485 | p300 | Specifically targets p300, | Delay tumor | Preclinical |

| | | | | |
|-------------|--------|---|---|---|
| | | inhibiting lactylation | histone progression | research (animal models) |
| Resveratrol | SIRT 1 | Activate SIRT 1, enhance deacetylation | Restore normal gene expression in inflammatory cells | Preclinical research (animal models) |

4. 总结

本文系统阐述了乳酸代谢在 RA 疾病发生发展中的多层面作用及其治疗潜力。RA 的病理特征表现为免疫失衡和慢性炎症，而乳酸作为糖酵解终产物，通过调控免疫细胞功能和激活炎症通路等加剧关节破坏和疾病慢性化。针对乳酸代谢的干预策略，如 LDHA 抑制剂、靶向 PKM2、MCT 抑制剂、GPR81 拮抗剂、乙酰化修饰调节剂等，通过恢复免疫平衡、抑制炎症反应和保护关节结构，展现出良好的治疗效果，这些策略为 RA 的代谢靶向治疗提供了新思路。目前类风湿关节炎的治疗正在从“免疫抑制”迈向“代谢微环境管理”。通过多靶点、多模态的干预策略，系统性地重塑关节的代谢-免疫生态，将是实现更有效、更安全治疗的突破性路径。

参考文献

- [1] Huang J, Fu X, Chen X, et al. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 686155. doi:10.3389/fimmu.2021.686155.
- [2] 胡睿,王梅,任爽,等.1990—2021 年中国类风湿关节炎的疾病负担情况与未来趋势分析[J].*中国循证医学杂志*,2026,26(1):9-15.doi: 10.7507/1672-2531.202504171
- Hu R, Wang i, Ren S, et al. Analysis of the disease burden and future trends of rheumatoid arthritis in China from 1990 to 2021 [J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2026, 26(01):9-15. doi: 10.7507/1672-2531.202504171
- [3] Weyand C M, Goronzy J J. The immunology of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 10-8. doi:10.1038/s41590-020-00816-x.

- [4] Ouyang Y, Lin Y, Hu M, et al. Lactate metabolism in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic intervention with natural compounds[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154048. doi:10.1016/j.phymed.2022.154048.
- [5] Uhrenholt L, Christensen R, Dinesen W K H, et al. Risk of flare after tapering or withdrawal of biologic/targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatology*, 2022, 61(8): 3107-22. doi:10.1093/rheumatology/keab902.
- [6] Caslin H L, Abeyayehu D, Pinette J A, et al. Lactate is a metabolic mediator that shapes immune cell fate and function[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 688485. doi:10.3389/fphys.2021.688485.
- [7] Ng C T, Mendoza J L, Garcia K C, et al. Alpha and beta type 1 interferon signaling: passage for diverse biologic outcomes[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 349-52. doi:10.1016/j.cell.2015.12.027.
- [8] Xu C, Jiang Y, Wang H, et al. Arthritic microenvironment actuated nanomotors for active rheumatoid arthritis therapy[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(4): 2204881. doi:10.1002/advs.202204881.
- [9] Xie M, Yu Y, Kang R, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13280. doi:10.1038/ncomms13280.
- [10] Halestrap A P, Wilson M C. The monocarboxylate transporter family — Role and regulation[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(2): 109-19. doi:10.1002/iub.572.
- [11] Sheng G, Gao Y, Wu H, et al. Functional heterogeneity of MCT1 and MCT4 in metabolic reprogramming affects osteosarcoma growth and metastasis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 131. doi:10.1186/s13018-023-03623-w.
- [12] Ullah M S, Davies A J, Halestrap A P. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 α -dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(14): 9030-7. doi:10.1074/jbc.M511397200.
- [13] Vardjan N, Chowdhury H H, Horvat A, et al. Enhancement of astroglial aerobic glycolysis by extracellular lactate-mediated increase in cAMP[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 148.

doi:10.3389/fnmol.2018.00148.

[14] Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 201-18.e9. doi:10.1016/j.ccell.2022.01.001.

[15] Lu Z, Zheng X, Shi M, et al. Lactylation: the emerging frontier in post-translational modification[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1423213. doi:10.3389/fgene.2024.1423213.

[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): 206-13.e6. doi:10.1016/j.chembiol.2019.11.005.

[17] Moreno-Yruela C, Zhang D, Wei W, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1 – 3) are histone lysine delactylases[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(3): eabi6696. doi:10.1126/sciadv.abi6696.

[18] Wu G, Yang C, Huang Y, et al. Histone lactylation promotes rheumatoid arthritis progression by increasing NFATc2 expression and the production of anti-lactylated histone autoantibodies[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 9034. doi:10.1038/s41467-025-64096-5.

[19] Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(1): 62-8. doi:10.1038/nm.3432.

[20] Angelin A, Gil-de-Gómez L, Dahiya S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1282-93.e7. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.018.

[21] Zhang Y T, Xing M L, Fang H H, et al. Effects of lactate on metabolism and differentiation of CD4⁺T cells[J]. *Mol Immunol*, 2023, 154: 96-107. doi:10.1016/j.molimm.2022.12.015.

[22] Wu S, Ding S, Wang Y, et al. Review: progression and heterogeneity of multiple sources of mesenchymal stromal cells for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 358. doi:10.1186/s13287-025-04515-y.

[23] Murray P J, Allen J E, Biswas S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20.

doi:10.1016/j.immuni.2014.06.008.

[24] Palsson-McDermott E M, Curtis A M, Goel G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the Warburg effect in LPS-activated macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 347. doi:10.1016/j.cmet.2015.01.017.

[25] 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. doi:10.3390/biom14101202.

[26] Tao H, Zhong X, Zeng A, et al. Unveiling the veil of lactate in tumor-associated macrophages: a successful strategy for immunometabolic therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1208870. doi:10.3389/fimmu.2023.1208870.

[27] Nair R, Gupta P, Shanmugam M. Mitochondrial metabolic determinants of multiple myeloma growth, survival, and therapy efficacy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1000106. doi:10.3389/fonc.2022.1000106.

[28] Caslin H L, Abeyayehu D, Pinette J A, et al. Lactate is a metabolic mediator that shapes immune cell fate and function[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 688485. doi:10.3389/fphys.2021.688485.

[29] Anderson D A, Dutertre C A, Ginhoux F, et al. Genetic models of human and mouse dendritic cell development and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(2): 101-15. doi:10.1038/s41577-020-00413-x.

[30] Cabeza-Cabrerizo M, Cardoso A, Minutti C M, et al. Dendritic cells revisited[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 131-66. doi:10.1146/annurev-immunol-061020-053707.

[31] Manoharan I, Prasad P D, Thangaraju M, et al. Lactate-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691134. doi:10.3389/fimmu.2021.691134.

[32] Ratter J M, Rooijackers H M M, Hooiveld G J, et al. *In vitro* and *in vivo* effects of lactate on metabolism and cytokine production of human primary PBMCs and monocytes[J]. *Front Immunol*,

2018, 9: 2564. doi:10.3389/fimmu.2018.02564.

[33] Fang Y, Li Z, Yang L, et al. Emerging roles of lactate in acute and chronic inflammation[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 276. doi:10.1186/s12964-024-01624-8.

[34] Carmona-Rivera C, Carlucci P M, Goel R R, et al. Neutrophil extracellular traps mediate articular cartilage damage and enhance cartilage component immunogenicity in rheumatoid arthritis[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13): e139388. doi:10.1172/jci.insight.139388.

[35] Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes[J]. *Immunity*, 2010, 33(5): 657-70. doi:10.1016/j.immuni.2010.11.011.

[36] Zhu Z, Huang C, Chen J, et al. Lactylation at the crossroads of immune metabolism and epigenetic regulation: revealing its role in rheumatic immune diseases[J]. *J Transl Med*, 2025, 24(1): 25. doi:10.1186/s12967-025-07498-9.

[37] Le A, Cooper C R, Gouw A M, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 2037-42. doi:10.1073/pnas.0914433107.

[38] Souto-Carneiro M M, Klika K D, Abreu M T, et al. Effect of increased lactate dehydrogenase a activity and aerobic glycolysis on the proinflammatory profile of autoimmune CD8⁺ T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatol*, 2020, 72(12): 2050-64. doi:10.1002/art.41420.

[39] Li H M, Guo H L, Xu C, et al. Inhibition of glycolysis by targeting lactate dehydrogenase A facilitates hyaluronan synthase 2 synthesis in synovial fibroblasts of temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Bone*, 2020, 141: 115584. doi:10.1016/j.bone.2020.115584.

[40] Liao H Y, Zhang G H, Zheng J X, et al. Pyruvate kinase M2 (PKM2) regulates rheumatoid arthritis by mediating glycolysis reprogramming through the Akt/mTOR pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2025, 189: 106870. doi:10.1016/j.biocel.2025.106870.

[41] Wang Y H, Gao P, Wang Y Q, et al. Small-molecule targeting PKM2 provides a molecular basis of lactylation-dependent fibroblast-like synoviocytes proliferation inhibition against rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 972: 176551. doi:10.1016/j.ejphar.2024.176551.

- [42] Shen M Y, Wang X, Di Y X, et al. Triptolide inhibits Th17 differentiation *via* controlling PKM2-mediated glycolysis in rheumatoid arthritis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(6): 838-49. doi:10.1080/08923973.2022.2086139.
- [43] Polański R, Hodgkinson C L, Fusi A, et al. Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 926-37. doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-2270.
- [44] Bola B M, Chadwick A L, Michopoulos F, et al. Inhibition of monocarboxylate transporter-1 (MCT1) by AZD3965 enhances radiosensitivity by reducing lactate transport[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12): 2805-16. doi:10.1158/1535-7163.mct-13-1091.
- [45] Ovens M J, Manoharan C, Wilson M C, et al. The inhibition of monocarboxylate transporter 2 (MCT2) by AR-C155858 is modulated by the associated ancillary protein[J]. *Biochem J*, 2010, 431(2): 217-25. doi:10.1042/bj20100890.
- [46] Ovens M J, Davies A J, Wilson M C, et al. AR-C155858 is a potent inhibitor of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 that binds to an intracellular site involving transmembrane helices 7 - 10[J]. *Biochem J*, 2010, 425(3): 523-30. doi:10.1042/bj20091515.
- [47] Futagi Y, Kobayashi M, Narumi K, et al. Identification of a selective inhibitor of human monocarboxylate transporter 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 427-32. doi:10.1016/j.bbrc.2017.10.025.
- [48] Brown T P, Bhattacharjee P, Ramachandran S, et al. The lactate receptor GPR81 promotes breast cancer growth *via* a paracrine mechanism involving antigen-presenting cells in the tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2020, 39(16): 3292-304. doi:10.1038/s41388-020-1216-5.
- [49] Feng G, Zhang L, Bao W, et al. Gentisic acid prevents colorectal cancer metastasis *via* blocking GPR81-mediated DEPDC5 degradation[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155615. doi:10.1016/j.phymed.2024.155615.
- [50] Chen H, Li Y, Li H, et al. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance[J]. *Nature*, 2024, 631(8021): 663-9. doi:10.1038/s41586-024-07620-9.

[51] Lasko L M, Jakob C G, Edalji R P, et al. Discovery of a selective catalytic p300/CBP inhibitor that targets lineage-specific tumours[J]. *Nature*, 2017, 550(7674): 128-32. doi:10.1038/nature24028.

[52] Zong Z, Xie F, Wang S, et al. Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis[J]. *Cell*, 2024, 187(10): 2375-92.e33. doi:10.1016/j.cell.2024.04.002.

[53] Haigis M C, Sinclair D A. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2010, 5: 253-95. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092250.

[54] 汪陶荣, 邵玉宝, 刘楠楠, 等. 白藜芦醇对类风湿性关节炎患者成纤维样滑膜细胞 cGAS-STING 信号通路的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(1): 73-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.010.

Wang T R, Shao Y B, Liu N N, et al. Effects of resveratrol on cGAS-STING signaling pathway in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(1): 73-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.010.

[55] Baur J A, Sinclair D A. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6): 493-506. doi:10.1038/nrd2060.