

光蛋白聚糖在钙化性主动脉瓣疾病中的作用机制与潜在治疗靶点的研究进展

段青松^{1,2} 胡厚祥¹

(1. 川北医学院附属医院心内科, 四川 南充 637000; 2. 广元市第一人民医院心内科, 四川 广元 628000)

【摘要】 钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)是导致主动脉瓣狭窄的主要原因。CAVD 的进展与炎症反应、细胞外基质重塑和钙化等生物学过程密切相关。富含亮氨酸的小蛋白多糖家族成员——重组人光蛋白聚糖在 CAVD 中的作用近期备受关注。现综述光蛋白聚糖的表达、作用机制及其在 CAVD 中的促进作用,并探讨其作为潜在治疗靶点的可行性。

【关键词】 钙化性主动脉瓣疾病;光蛋白聚糖;细胞外基质重塑

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 04. 014

The Mechanisms of Lumican in Calcific Aortic Valve Disease and Its Potential Therapeutic Targets

DUAN Qingsong^{1,2}, HU Houxiang¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, Guangyuan First People's Hospital, Guangyuan 628000, Sichuan, China)

【Abstract】 Calcific aortic valve disease (CAVD) is a leading cause of aortic valve stenosis. The progression of CAVD is closely associated with biological processes such as inflammation, extracellular matrix remodeling, and calcification. Recently, the role of lumican, a member of the small leucine-rich proteoglycan family, has garnered significant attention in CAVD. This review summarizes the expression and mechanisms of lumican in CAVD and discusses its potential as a therapeutic target.

【Keywords】 Calcific aortic valve disease; Lumican; Extracellular matrix remodeling

钙化性主动脉瓣疾病(calcific aortic valve disease, CAVD)是老年人群中最为常见的瓣膜性心脏病之一,随着全球人口老龄化的加剧,CAVD 的患病率呈现出逐年上升的趋势,目前已成为导致老年人主动脉瓣狭窄的主要原因^[1]。主动脉瓣狭窄不仅严重影响患者的生活质量,还显著增加心力衰竭、心血管死亡及其他心血管事件的风险^[2]。CAVD 的发病过程十分复杂,其早期阶段通常表现为主动脉瓣叶的硬化,这一阶段虽然临床症状较轻,但已经开始出现病理性改变,如细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑、炎症细胞的浸润以及初步钙化病灶的形成^[3-4]。随着病情的发展,CAVD 逐渐进展为主动脉瓣狭窄,表现为瓣叶的纤维化和钙化加剧,最终导致瓣膜功能丧失和血流动力学的显著改变。晚期 CAVD 患者通常面临严重的心脏负荷,导致心力衰竭,甚至发展为心源性猝死^[5]。尽管经导管主动脉瓣置换术是目前治疗

CAVD 的主要手段,尤其适用于晚期患者,但该手术具有一定的风险及并发症^[6]。更重要的是,手术只能缓解症状,而无法延缓或逆转疾病的进程。因此,探寻能阻止或逆转 CAVD 发展的药物治疗方法成为当务之急。然而,迄今为止,尚未有药物能显著影响 CAVD 的自然病程,这主要归因于对其分子机制了解有限。近年来,随着分子生物学和细胞生物学研究的深入,逐渐揭示了 CAVD 进展中涉及的多种生物过程,包括炎症反应、ECM 重塑和钙化以及血管化生等。其中,ECM 的重塑和钙化被认为是 CAVD 发展的核心事件^[7]。在这些过程中,富含亮氨酸的小蛋白多糖(small leucine-rich proteoglycan, SLRP)家族的成员,尤其是重组人光蛋白聚糖(lumican, LUM),逐渐成为研究的焦点。

LUM 主要通过调节 ECM 的结构稳定性和细胞信号传导来发挥作用,广泛分布于 ECM 中的蛋白

基金项目:四川省卫生健康委员会医学科技项目(21ZD004)

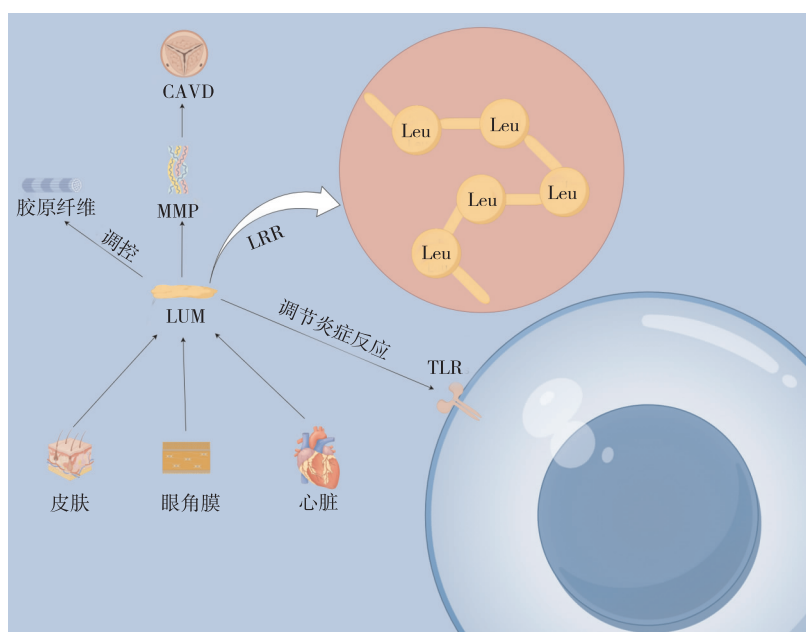
通信作者:胡厚祥, E-mail: hhouxiang17@163. com

质,在人体皮肤、眼角膜、心脏等组织中均有表达。在心血管系统中,LUM 除了维持基质在正常组织中的完整性外,还在病理状态下影响着心脏和血管的功能。近年来的研究显示,LUM 在 CAVD 中的表达显著上调,并可能通过多种机制推动疾病进展。本文将对 LUM 在 CAVD 中的表达模式及其在疾病进展中的作用机制进行详细的综述,并对其在炎症反应、ECM 的重塑以及钙化过程中的特定作用进行探讨。此外,本文还将探讨 LUM 作为 CAVD 潜在治疗靶点的可行性,为今后制定新的治疗策略提供理论基础。

1 LUM 概述

SLRP 家族的重要成员,具有典型的富含亮氨酸重复序列(leucine rich repeat, LRR)结构域^[8]。LUM

的核心蛋白由 338 个氨基酸组成,分子量为 $(3.8 \sim 5.0) \times 10^4$ 。其结构中包含多个 LRR,这些重复序列通常由 20~29 个氨基酸组成,形成马蹄形的三级结构^[9]。这些 LRR 结构域为 LUM 提供了与其他蛋白质、糖胺聚糖或细胞表面受体相互作用的能力,是其生物学功能的基础。LUM 的 N-端包含一个信号肽序列,这一序列在蛋白质合成过程中引导 LUM 定位到 ECM。LUM 的 N-端和 C-端结构域分别位于其核心蛋白的两端,N-端通常与糖胺聚糖结合,形成蛋白多糖复合物,C-端则与细胞表面受体相互作用,调节细胞行为^[10]。LUM 的核心蛋白上通常结合有 2 个糖胺聚糖侧链(主要为硫酸角质素),可能影响 LUM 在 ECM 中的定位、与其他基质成分的相互作用,以及调节细胞行为的能力^[11]。见图 1。



注:LUM 存在于人体皮肤、眼角膜、心脏等组织,具有典型的 LRR,在 ECM 中参与调节胶原纤维,可调控 MMP 导致 CAVD,与 TLR 结合诱导炎症反应。MMP,基质金属蛋白酶;Leu,亮氨酸;TLR,Toll 样受体。该图片使用 Figdraw 绘制。

图 1 LUM 的功能

1.1 LUM 的功能

1.1.1 调控基质金属蛋白酶降低 ECM 降解,促进瓣膜纤维化

LUM 通过与胶原纤维的结合来维持组织的机械强度和弹性,其 LRR 结构域通过与胶原纤维相互作用,调节其排列和交联,从而改变 ECM 的机械特性,造成 ECM 重塑。研究^[12]表明,LUM 过表达可促进胶原纤维的交联和基质硬度的增加,可能为钙化结节的形成提供一个更有利的微环境。LUM 能通过与细胞表面受体的相互作用,调节细胞黏附、迁移、增殖和分化^[13]。此外,LUM 还能调节基质金属蛋白酶(matrix

metalloproteinase, MMP)的活性^[14],这些酶在 ECM 的降解和重塑中起重要作用。LUM 通过调节 MMP2 和 MMP9 的活性,影响 ECM 的降解和重塑过程,这一作用可能通过促进纤维化和钙化进程,推动 CAVD 的进展^[15]。

1.1.2 激活 Toll 样受体诱导炎症反应,促进瓣膜重塑

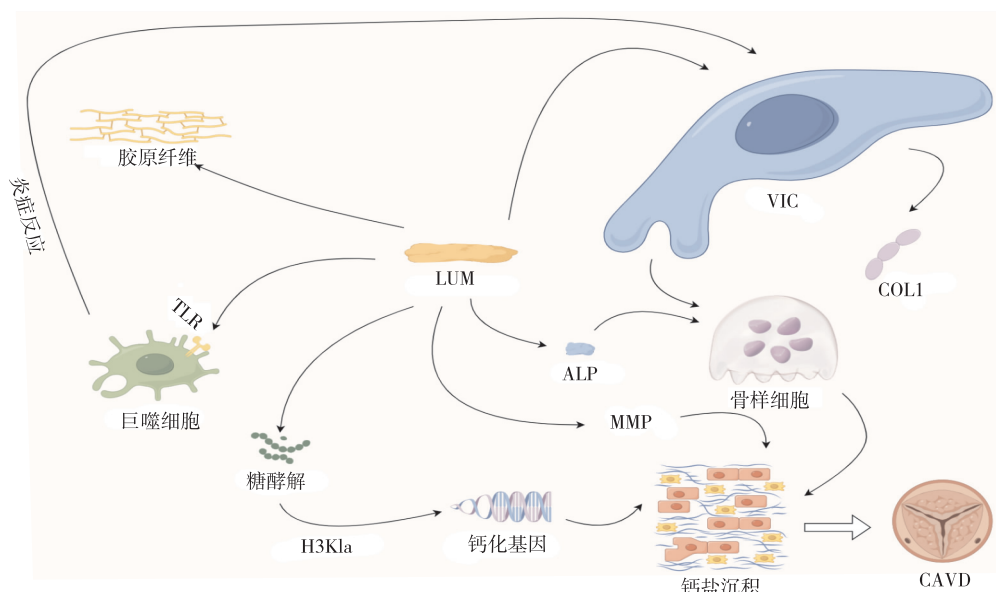
LUM 表达在多种炎症性疾病中显著上调,并且可能通过与 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)相互作用,激活下游炎症信号通路,促进炎症因子的释放^[16]。同时,LUM 还通过调控 ECM 的降解和重塑,进一步影响炎症反应的程度和持续时间^[17]。LUM 可能通过与

钙化结节中的矿化成分相互作用,促进钙盐沉积,加速疾病的进展^[18]。有研究^[19]发现,LUM 在 CAVD 患者的病变组织中表达水平明显升高。通过免疫组织化学染色和蛋白质组学分析,LUM 在钙化斑块周围的 ECM 中呈现高表达。这一研究表明,在 CAVD 的病理过程中 LUM 起关键作用。LUM 可通过与巨噬细胞和其他炎症细胞相互作用,调节炎症因子的释放。LUM 在与细胞表面受体结合后,一方面可促进白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的释放且增加细胞对 IL-6 的敏感性,激活下游的 JAK-STAT 信号通路,进而磷酸化 STAT3 等转录因子,使其进入细胞核,结合特定的 DNA 序列,启动炎症相关基因表达^[20];另一方面,LUM 诱导受体的构象变化,导致下游的 I κ B 激酶复合体的激活,进而磷酸化 I κ B,后者被泛素化并转运到蛋白酶体中降解,释放出核因子 κ B 二聚体(如 p65/p50),并迅速转入细胞核,结合特定的 DNA 序列,最终启动一系列炎症相关基因的转录^[21]。这些炎症因子可进一步刺激主动脉瓣瓣膜间质细胞(valve interstitial cell, VIC)的成骨表型转化,促进钙化^[22]。LUM 可能通过调节成骨相关基因(如骨钙素、碱性磷酸酶和骨桥蛋白)的表达来直接参与钙化结节的形成^[23]。体外研究^[24]表明,抑制 LUM 表达可显著减少

钙化结节的形成,进一步证实其在钙化过程中的关键作用。在 CAVD 的进展过程中,成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化是一个重要步骤,这一过程被称为肌成纤维细胞转化^[25]。肌成纤维细胞具有更强的胶原蛋白合成能力和收缩性,有助于纤维化和钙化。研究表明,LUM 可能通过改变 ECM 的结构,使转化生长因子 β 更容易与其受体结合,从而激活下游的 Smad 蛋白(如 Smad2 和 Smad3)^[26],促进后者形成复合体,并与其他转录因子结合,转入细胞核,诱导特定转录因子的表达,如平滑肌肌动蛋白 α 和胶原蛋白的合成。平滑肌肌动蛋白 α 是肌成纤维细胞的标志性蛋白^[27]。转化后的肌成纤维细胞会大量合成 ECM 成分,如胶原蛋白和其他 ECM 蛋白,导致 ECM 的增厚和重塑^[28]。

1.1.3 过表达促进 VIC 的成骨分化

在 CAVD 的病理环境中,LUM 不仅在 ECM 中表达升高,还在 VIC 中显著上调^[29]。VIC 是 CAVD 钙化过程的主要执行者,其表型转变为骨样细胞与钙化直接相关。体外研究^[30]表明,LUM 的过表达促进 VIC 的成骨分化,并增加钙化结节的形成。LUM 通过上调骨钙蛋白、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等成骨相关基因的表达,促进 VIC 向成骨表型的转化^[31]。见图 2。



注:LUM 调控 MMP 降低 ECM 降解,促进瓣膜纤维化;激活 TLR 诱导炎症反应,促进瓣膜重塑;基因位点调节,过表达促进 VIC 的成骨分化。H3K1a,组蛋白赖氨酸乳酸化修饰;COL1, I 型胶原蛋白。该图片使用 Figdraw 绘制。

图 2 LUM 在 CAVD 中的作用机制及潜在靶点

1.1.4 人体与动物模型实验

近期,Huang 等^[32]通过 3 例钙化的主动脉瓣组织、6 例非瓣膜病主动脉瓣组织标本,以及小鼠动物模型得到体内、体外组织培养以及 ApoE^{-/-}和 LUM^{-/-}双敲除小鼠模型,利用年轻、老年、钙化组样本中细胞簇

异质性的单细胞 RNA 测序技术得出 VIC 向成骨表型细胞簇转变的过程中存在一个独特的细胞亚群,而 LUM 是参与这一表型转变过程的重要分子;LUM 能增强细胞的糖酵解能力,也是 H3 组蛋白乳酸化的重要调节因子。然而在现有的动物模型中,由于小鼠的主

动脉瓣均不具有类似于人体瓣叶的三层结构,且野生型小鼠不会发生主动脉瓣狭窄^[33],通过双敲除小鼠在高脂饮食后获得动物 CAVD 模型,尽管在一定程度上模拟了主动脉瓣狭窄病变条件下炎症因子以及 ECM 成分的表达,但由于物种差异,动物主动脉瓣钙化模型始终不能模拟人体条件下的机械应力、炎症及衰老因素,这可能会对研究结果带来一定的局限性。

1.1.5 与其他小分子共同蛋白作用

除了 LUM 外,其他 SLRP 如 decorin 和 biglycan 在 CAVD 中也发挥重要作用^[34]。decorin 主要存在于 ECM 中。decorin 与胶原纤维结合,能调节胶原蛋白的组装和稳定性来影响 ECM 的结构和机械特性^[12]。decorin 还具有抗炎特性,它通过调节细胞因子的表达来抑制炎症反应,减轻炎症对瓣膜的影响^[22]。biglycan 能调节细胞的信号传导,尤其是通过激活转化生长因子 β 和其他生长因子通路,影响细胞的行为^[35]。通过调节细胞信号传导,biglycan 可促进成纤维细胞的活化和增殖。虽然 LUM、decorin 和 biglycan 都是 SLRP,但它们的作用机制不同。LUM 主要通过调节 MMP 的活性促进钙化,而 decorin 则通过抑制 MMP 和调节细胞增殖来对抗钙化和炎症。biglycan 则通过影响细胞信号传导和促进 ECM 的重塑来参与钙化过程。

2 LUM 作为 CAVD 治疗靶点的潜力

重组人 LUM 在 CAVD 病变早期中的高表达使其成为早期干预的理想靶点。CAVD 的病程较长,患者通常在出现明显症状时,病变已经进入较为严重的阶段。因此,如能在早期阶段通过靶向 LUM 阻止或延缓病变进展,将大大改善患者的预后。LUM 在 CAVD 中的促炎作用已得到广泛研究。通过与 CD44 和 ITGB1 等细胞表面受体结合,LUM 激活 TNF- α 信号通路,诱导核因子 κ B 进入细胞核,促进 IL-6、CXCL1 等促炎因子的表达^[36]。这些促炎因子在 CAVD 中起到了推波助澜的作用,进一步加剧了瓣膜组织的炎症反应,促进了钙化。因此,靶向抑制 LUM 的这一作用,可能通过减弱炎症反应,延缓 CAVD 的病程进展。LUM 在 CAVD 中的另一个重要作用是促进 VIC 的糖酵解代谢通路^[32]。LUM 通过上调糖酵解关键酶(乳酸脱氢酶 A),促进乳酸的积累。这一代谢重编程不仅为炎症反应提供能量支持,还通过乳酸化修饰影响组蛋白的功能。因此,阻断 LUM 调控的糖酵解通路,减少乳酸的积累,可为控制病变组织的钙化提供新的治疗思路。LUM 通过促进糖酵解产生乳酸,进而引发组蛋白的乳酸化修饰,尤其是 H3K9la 和 H3K14la^[37]。这种乳酸化修饰显著上调了成骨相关基因(如 Runx2 和 BMP2)

的表达,推动 VIC 向成骨表型转化,加速了钙化的发生。这一表观遗传调控途径为 CAVD 治疗提供了新的靶点。通过抑制 LUM 引发的组蛋白乳酸化,可能能够直接影响 VIC 的钙化过程,进而控制或延缓 CAVD 的进展。总之,LUM 在 CAVD 中的作用不仅限于单一的炎症或代谢途径,它整合了炎症反应、代谢重编程和表观遗传调控三个层面的功能。因此,LUM 具有作为多层次靶点的潜力,能通过不同途径同时抑制钙化的发展。这使 LUM 不仅仅是一个治疗靶点,而且可能成为多靶点治疗策略中的关键节点。

综上,LUM 在 CAVD 中的多重作用使其成为一个具有潜力的治疗靶点。LUM 通过调控 ECM 的重塑、促进炎症反应和钙化进程,在 CAVD 病理过程中起到关键作用。尽管现有研究结果支持 LUM 作为 CAVD 治疗靶点的潜力,但仍需面临如 LUM 作用机制的深入解析、靶向 LUM 的小分子药物开发、基因疗法的探索、多靶点联合治疗等诸多挑战。未来的研究应聚焦于机制解析、药物开发及临床验证,探索针对 LUM 的精准干预手段,为 CAVD 患者提供新的治疗选择。这一领域的研究不仅有望为 CAVD 的治疗带来突破性进展,还可能为其他心血管疾病的治疗提供启示。

参考文献

- [1] Sud K, Narula N, Aikawa E, et al. The contribution of amyloid deposition in the aortic valve to calcification and aortic stenosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(6):418-428.
- [2] Dong M, Wang L, Tse G, et al. Effectiveness and safety of transcatheter aortic valve replacement in elderly people with severe aortic stenosis with different types of heart failure [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):34.
- [3] Broeders W, Bekkering S, el Messaoudi S, et al. Innate immune cells in the pathophysiology of calcific aortic valve disease: lessons to be learned from atherosclerotic cardiovascular disease? [J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):28.
- [4] Ballester-servera C, Alonso J, Cañes L, et al. Lysyl oxidase-dependent extracellular matrix crosslinking modulates calcification in atherosclerosis and aortic valve disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167:115469.
- [5] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [6] Metra M, Radulescu CI, Cersosimo A, et al. Quality of life in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: tools and evidence [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2024, 25(4):259-270.
- [7] Büttner P, Feistner L, Lurz P, et al. Dissecting calcific aortic valve disease—The role, etiology, and drivers of valvular fibrosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:660797.
- [8] Matsushima N, Miyashita H, Kretsinger RH. Sequence features, structure, ligand interaction, and diseases in small leucine rich repeat proteoglycans [J]. *J Cell Commun Signal*, 2021, 15(4):519-531.
- [9] Mienaltowski MJ, Gonzales NL, Beall JM, et al. Basic structure, physiology, and biochemistry of connective tissues and extracellular matrix collagens [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1348:5-43.

- [10] Rivet R, Rao RM, Nizet P, et al. Differential MMP-14 targeting by biglycan, decorin, fibromodulin, and lumican unraveled by in silico approach [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C353-C365.
- [11] Tsui MC, Liu HY, Chu HS, et al. The versatile roles of lumican in eye diseases: a review [J]. *Ocul Surf*, 2023, 29: 388-397.
- [12] Lopez SG, Bonassar LJ. The role of SLRPs and large aggregating proteoglycans in collagen fibrillogenesis, extracellular matrix assembly, and mechanical function of fibrocartilage [J]. *Connect Tissue Res*, 2022, 63(3): 269-286.
- [13] Wiktorska M, Sacewicz-Hofman I, Niewiarowska J. The endothelial-to-mesenchymal transition changes the focal adhesion site proteins levels and the SLRP-lumican level in HMEC-1 cell line [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 430(1): 113692.
- [14] Brézillon S, Pietraszek K, Maquart FX, et al. Lumican effects in the control of tumour progression and their links with metalloproteinases and integrins [J]. *FEBS J*, 2013, 280(10): 2369-2381.
- [15] Dauvé J, Belloy N, Rivet R, et al. Differential MMP-14 targeting by lumican-derived peptides unraveled by in silico approach [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4930.
- [16] Barreto G, Senturk B, Colombo L, et al. Lumican is upregulated in osteoarthritis and contributes to TLR4-induced pro-inflammatory activation of cartilage degradation and macrophage polarization [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(1): 92-101.
- [17] Maiti G, Frikeche J, Lam CY, et al. Matrix lumican endocytosed by immune cells controls receptor ligand trafficking to promote TLR4 and restrict TLR9 in sepsis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(27): e2100999118.
- [18] Lim J, Aguilan JT, Sellers RS, et al. Lipid mass spectrometry imaging and proteomic analysis of severe aortic stenosis [J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(5): 559-571.
- [19] Mach F, Miteva K. Window of opportunity for developing effective medical intervention for calcific aortic valve disease [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(37): 3886-3888.
- [20] Wang L, He C. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967193.
- [21] Dieterle MP, Husari A, Rolauffs B, et al. Integrins, cadherins and channels in cartilage mechanotransduction: perspectives for future regeneration strategies [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2021, 23: e14.
- [22] di Vito A, Donato A, Presta I, et al. Extracellular matrix in calcific aortic valve disease: architecture, dynamic and perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 913.
- [23] Celik B, Leal AF, Tomatsu S. Potential targeting mechanisms for bone-directed therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8339.
- [24] Li H, Zhang C, Liu Q. Lumican silencing ameliorates β -glycerophosphate-mediated vascular smooth muscle cell calcification by attenuating the inhibition of APOB on KIF2C activity [J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1): 20230790.
- [25] Evans S, Butler JR, Mattila JT, et al. Systems biology predicts that fibrosis in tuberculous granulomas may arise through macrophage-to-myofibroblast transformation [J]. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16(12): e1008520.
- [26] di Gregorio J, Robuffo I, Spalletta S, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition as a possible therapeutic target in fibrotic disorders [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 607483.
- [27] Giuliani G, Rosina M, Reggio A. Signaling pathways regulating the fate of fibro/adipogenic progenitors (FAPs) in skeletal muscle regeneration and disease [J]. *FEBS J*, 2022, 289(21): 6484-6517.
- [28] Woo SH, Kyung D, Lee SH, et al. TXNIP suppresses the osteochondrogenic switch of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2023, 132(1): 52-71.
- [29] Brodeur A, Roy V, Touzel-Deschênes L, et al. Transcriptomic analysis of mineralized adipose-derived stem cell tissues for calcific valve disease modelling [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2291.
- [30] Liu H, Yin H, Wang Z, et al. Rho A/ROCK1 signaling-mediated metabolic reprogramming of valvular interstitial cells toward Warburg effect accelerates aortic valve calcification via AMPK/RUNX2 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 108.
- [31] Manduteanu I, Simionescu D, Simionescu A, et al. Aortic valve disease in diabetes: molecular mechanisms and novel therapies [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(20): 9483-9495.
- [32] Huang Y, Wang C, Zhou T, et al. Lumican promotes calcific aortic valve disease through H3 histone lactylation [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(37): 3871-3885.
- [33] Bogdanova M, Zabirnyk A, Malashicheva A, et al. Models and techniques to study aortic valve calcification in vitro, ex vivo and in vivo. An overview [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 835825.
- [34] Ravalli F, Kossar AP, Takayama H, et al. Aortic valve regurgitation: pathophysiology and implications for surgical intervention in the era of TAVR [J]. *Struct Heart*, 2020, 4(2): 87-98.
- [35] Miguez PA. Evidence of biglycan structure-function in bone homeostasis and aging [J]. *Connect Tissue Res*, 2020, 61(1): 19-33.
- [36] Lujano Olazaba O, Farrow J, Monkkonen T. Fibroblast heterogeneity and functions: insights from single-cell sequencing in wound healing, breast cancer, ovarian cancer and melanoma [J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1304853.
- [37] Xu K, Zhang K, Wang Y, et al. Comprehensive review of histone lactylation: structure, function, and therapeutic targets [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 225: 116331.

收稿日期: 2024-09-11