

DOI: 10.12280/gjfkx.20250733

## ·综述·

## 蛋白质乳酸化修饰在胎盘缺氧及妊娠并发症中的研究进展

王军,孙晓彤,蒲瑞阳<sup>△</sup>,张磊磊

**【摘要】** 乳酸累积介导的蛋白质乳酸化修饰是一种新的表观遗传修饰,是乙酰基与蛋白质赖氨酸残基共价偶联,从而调控基因表达的蛋白质修饰方式。由于妊娠早期的胎盘存在生理性缺氧,使得胎盘细胞产生了一系列缺氧反应机制,在这些缺氧反应机制中已发现不同程度的蛋白质乳酸化修饰的参与,蛋白质乳酸化修饰介导细胞能量流向、滋养细胞功能表达、免疫功能和炎症反应等。当胎盘出现病理性缺氧时会导致胎盘功能障碍、异常滋养细胞增殖和侵袭功能受损,并在此基础上发生子痫前期(preeclampsia, PE)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)等妊娠并发症,PE 和 GDM 患者中高表达的蛋白乳酸化水平会导致胎盘功能障碍,降低滋养细胞迁移和侵袭能力,参与疾病的发生发展;蛋白质乳酸化修饰通过调控滋养细胞凋亡和母胎界面免疫参与 RSA 发病。综述蛋白质乳酸化修饰在胎盘缺氧及妊娠并发症中的研究进展,为胎盘源性胎儿缺氧相关妊娠并发症的预防和治疗提供新思路。

**【关键词】** 蛋白质加工,转译后;胎盘;低氧;妊娠并发症;乳酸化修饰

**Research Progress on Protein Lactylation Modification in Placental Hypoxia and Pregnancy Complications** WANG Jun, SUN Xiao-tong, PU Rui-yang, ZHANG Lei-lei. First School of Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China (WANG Jun, ZHANG Lei-lei); Department of Obstetrics, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China (SUN Xiao-tong, PU Rui-yang)

Corresponding author: SUN Xiao-tong, E-mail: 13919101217@163.com

**【Abstract】** Protein lactylation modification mediated by lactate accumulation is a new type of epigenetic modification. It is a protein modification method in which lactyl groups are covalently coupled to lysine residues of proteins to regulate gene expression. Due to the physiological hypoxia in the placenta during early pregnancy, placental cells have developed a series of hypoxia-response mechanisms. Different degrees of protein lactylation modification have been found to be involved in these mechanisms. Protein lactylation modification mediates cellular energy flow, trophoblast cell function expression, immune function, and inflammatory responses. When pathological hypoxia occurs in the placenta, it can lead to placental dysfunction, abnormal trophoblast cell proliferation, and impaired invasion function. On this basis, pregnancy complications such as preeclampsia (PE), gestational diabetes mellitus (GDM), and recurrent spontaneous abortion (RSA) may occur. High levels of protein lactylation in patients with PE and GDM can cause placental dysfunction, reduce the migration and invasion ability of trophoblast cells, and participate in the occurrence and development of the diseases. Protein lactylation modification participates in the pathogenesis of RSA by regulating trophoblast cell apoptosis and the immune function at the maternal-fetal interface. This review summarizes the research progress of protein lactylation modification in placental hypoxia and pregnancy complications, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of placental-derived pregnancy complications related to fetal hypoxia.

**【Keywords】** Protein processing, post-translational; Placenta; Hypoxia; Pregnancy complications; Lactylation

(J Int Obstet Gynecol, 2025, 52:643-648)

乳酸化修饰(lactylation)是近年新发现的一种以乳酸和赖氨酸残基为底物的蛋白质翻译后修饰方

式,该修饰可以直接刺激染色质基因的转录,影响细胞的生物学过程<sup>[1]</sup>。妊娠早期胎盘生理性缺氧在正常妊娠过程中有重要作用,与囊胚着床、滋养细胞功能、蜕膜发育、螺旋动脉重塑、免疫耐受和血管生成等诸多过程有关。胎盘细胞为感知氧浓度并应对缺氧改变,形成相应的缺氧适应机制(代谢改变和自噬等)<sup>[2]</sup>。研究发现,从植入前胚胎到正常母胎界面、生殖系统疾病中的乳酸和蛋白质乳酸化水平都显著升

基金项目:甘肃省自然科学基金(24JRRA597);甘肃省人民医院内科科研基金(23GSSYD-1)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(王军,张磊磊);甘肃省人民医院产科(孙晓彤,蒲瑞阳)

通信作者:孙晓彤,E-mail:13919101217@163.com

<sup>△</sup>审校者

高<sup>[3-5]</sup>,提示乳酸化修饰在胎盘缺氧中有一定的作用。由于目前乳酸化修饰研究多集中在癌症、心血管疾病和炎症等方面,乳酸化修饰在正常妊娠及妊娠并发症中的认识及关注度较低,其机制尚未完全阐述清楚。本文综述蛋白质乳酸化修饰参与胎盘缺氧适应的机制和途径,重点剖析蛋白质乳酸化修饰在子痫前期(preeclampsia, PE)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)等疾病中的作用机制,旨在为乳酸化修饰参与相关疾病的发生发展提供循证依据,以期为胎盘源性胎儿缺氧相关妊娠并发症的早期预防和临床治疗提供可能方向。

## 1 胎盘缺氧及蛋白质乳酸化修饰概述

母胎界面的血氧浓度在整个妊娠过程中会发生动态变化,妊娠的前三个月胎盘微环境呈缺氧状态,该缺氧期与胎盘发育及胚泡着床、滋养细胞侵袭和螺旋动脉重塑等关键阶段重叠<sup>[2-6]</sup>。2019 年有学者首次揭示组蛋白乳酸化修饰过程,作为一种表观遗传修饰,乳酸经酰基辅酶 A 合成酶活化后通过组蛋白乙酰转移酶(如 p300)转运至赖氨酸残基,在组蛋白上形成赖氨酸乳酸化(lysine lactylation, KLa)修饰,并认为组蛋白乳酸化表达水平与缺氧引起的乳酸水平有关<sup>[1]</sup>,研究发现妊娠期的囊胚、胎盘、滋养细胞、蜕膜细胞在早期低氧状态下通过糖酵解产生大量的乳酸<sup>[7]</sup>。通常来说,一般细胞都具备多种应对低氧分压状态的适应机制,包括诱导缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)表达、调控代谢途径及适应自噬等<sup>[2]</sup>,胎盘细胞也不例外。乳酸的累积对蛋白质乳酸化修饰有积极作用,在上述细胞缺氧适应机制中(如 HIF、糖酵解、自噬等)已发现大量的蛋白质乳酸化修饰,并介导了正常妊娠过程,而当胎盘出现病理性缺氧缺血时会导致异常滋养细胞增殖和胎盘功能障碍,乳酸化在此过程的作用也逐渐被发现,并参与相关妊娠并发症的发生发展。

## 2 蛋白质乳酸化修饰与胎盘生理性缺氧

### 2.1 乳酸化修饰参与诱导 HIF 表达,调节细胞能量流向

子宫内膜蜕膜化过程中缺氧环境导致乳酸的堆积,乳酸增加会促进组蛋白乳酸化修饰,并促进 HIF1 $\alpha$  表达,进而形成乳酸化-HIF1 $\alpha$  糖酵解反馈回路,该反馈通路促进了子宫内膜蜕膜化和胚胎着床<sup>[8]</sup>。在缺氧条件下, HIF 转录因子使葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)(如 GLUT1 和 GLUT3)和

糖酵解酶的转录上调<sup>[9]</sup>,而乳酸化修饰是糖酵解开表的表观遗传学标志,糖酵解产物丙酮酸在无氧条件和有氧条件下分别生成乳酸和乙酰辅酶 A,乳酸和乙酰辅酶 A 代表了细胞内主要的能量流向,其分别演化的组蛋白乳酸化和乙酰化是竞争赖氨酸的表观遗传修饰组<sup>[10]</sup>。乳酸和乙酰辅酶 A 的比例代表了占主导地位的能量利用过程,即能量流向糖酵解和氧化磷酸化的比例,在一定程度上乳酸化和乙酰化修饰水平反映了乳酸和乙酰辅酶 A 在调控能量导向相关组蛋白的能力。体外实验证明,抑制滋养细胞的有氧糖酵解会降低滋养细胞的迁移和侵袭能力<sup>[11]</sup>,这可能与代谢改变后的乳酸和乳酸化修饰有关。妊娠早期的蛋白质乳酸化修饰有利于细胞在缺氧条件下的能量利用,并最终利于子宫内膜蜕膜化、胚胎着床和滋养层侵袭<sup>[4-5]</sup>。

### 2.2 乳酸化修饰参与自噬和凋亡,促进自噬体形成和溶酶体生物发生

转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)是连接自噬和溶酶体基因表达的核心调节因子,TFEB 的表达会影响自噬体的形成和溶酶体的生物发生<sup>[12]</sup>。在营养不良的环境下,雷帕霉素信号下游因子 TFEB 介导的滋养层合胞体化反应明显减弱<sup>[13]</sup>。TFEB 控制胎盘合体滋养细胞的形成和激素的产生,该过程与 TFEB 核易位有关,其调控的自噬相关蛋白能调节滋养细胞融合相关蛋白的水平,帮助细胞完成合体化,例如在小鼠模型中,自噬功能异常会导致滋养细胞融合减少,而正常的自噬能促进细胞融合及合体后分泌的形成,保障激素的正常分泌<sup>[13-14]</sup>。研究表明,乳酸联合 TFEB 的乳酸化质量控制机制与快速增殖细胞中的高自噬相关,乳酸诱导的 TFEB 在赖氨酸 91(K91)位点的乳酸化可保护 TFEB 免受 E3 泛素连接酶介导的泛素化和蛋白酶体降解的影响,正向调节溶酶体活性和自噬通量<sup>[15]</sup>。而胎盘滋养细胞同为高度增殖细胞,可能通过乳酸化方式修饰 TFEB 使其在细胞质中降解减少,并促进其核移位,以维持正常自噬体的形成和溶酶体的生物发生,这可能是后续的研究方向。此外,乳酸通过在磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚基 3 型或液泡蛋白分选 34(phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3/vacuolar protein sorting-associated protein 34, PIK3C3/VPS34)K356 和 K781 位点的乳酸化修饰促进 VPS34 与 PIK3C3 复合物 I 和 II 亚基的相互作用,以增强 VPS34 激酶活性并促进自噬和溶酶体运输,PIK3C3/VPS34 乳酸化是自噬体形成和成熟以及溶酶体降解所必需的<sup>[16-17]</sup>。2022 年 Yang 等<sup>[18]</sup>证

实乳酸诱导子宫内膜 H3K18 乳酸化以维持氧化还原稳态和凋亡平衡,有助于子宫内膜重塑以确保胚胎植入。

**2.3 乳酸化修饰参与巨噬细胞极化,影响免疫功能及炎症反应** 利用缺氧及细菌感染构建的细胞模型证实,促炎性的 M1 型巨噬细胞通过代谢重编程向有氧糖酵解转变,导致乳酸产生,乳酸及其介导的组蛋白 K1a(H3K18la)的增加使 M1 型巨噬细胞特异性增加,并加速 M1 表型的分化过程,且组蛋白 K1a 在 M1 型巨噬细胞极化后期诱导表达 M2 样基因,即上调损伤修复稳态基因的表达<sup>[1]</sup>。这种组蛋白乳酸化介导的 M1 到 M2 的基因表达或表型转化可能与不同妊娠时期蜕膜巨噬细胞表型转变相契合。在围着床期,趋化因子促进巨噬细胞募集并极化成 M1 型巨噬细胞<sup>[19]</sup>。在妊娠 6~8 周,子宫内膜以分化的组织驻留型蜕膜巨噬细胞为主,但 M1 型巨噬细胞仍约有 20%,当滋养层附着在子宫内膜上并侵入子宫基质时,蜕膜巨噬细胞开始转化为混合的 M1/M2 谱,并持续到妊娠中期,这种混合极化模式的巨噬细胞参与子宫脉管系统的广泛重塑和维持促炎/抗炎平衡。在妊娠晚期当胎盘发育完成后,蜕膜巨噬细胞逐渐转向 M2 表型,这有助于母体对半同种异体胎儿的免疫耐受,并保护胎儿生长直至分娩<sup>[20-21]</sup>。由此乳酸化修饰可能通过调控母体胎盘微环境的巨噬细胞类型或功能影响免疫功能和炎症发生。乳酸化修饰也可通过细胞代谢的相关酶影响微环境中代谢产物的乳酸水平,通过乳酸影响内皮细胞功能及免疫细胞功能,从而介导炎症反应发生<sup>[7, 22]</sup>。研究认为乳酸化修饰调控巨噬细胞类型,影响免疫和炎症,早期 M1 型巨噬细胞表现为有氧糖酵解,并为乳酸生成和蛋白质乳酸化提供先决条件,以便乳酸化修饰在炎症刺激后介导组织修复性巨噬细胞转变,当乳酸减少时,巨噬细胞的组蛋白乳酸化减少,无法有效上调修复基因<sup>[23]</sup>。随着乳酸的积累,乳酸化修饰可能与蜕膜巨噬细胞 M1 到 M2 表型转化有关,但乳酸化修饰在蜕膜巨噬细胞中的具体极化机制和具体调控基因尚不清楚,有待进一步探索。

**2.4 乳酸化修饰参与调控胚胎阶段特异性基因表达** 妊娠早期胎盘生理性缺氧阶段与胎盘特异性基因表达阶段存在明显时空重叠和功能偶合。乳酸化修饰参与胚胎正常发育,在体细胞重编程过程中,乳酸促进多能性基因的组蛋白乳酸化并提高重编程效率,乳酸化修饰能促进胚胎成纤维细胞重编程为诱导性多能干细胞,并激活多能性基因的表达<sup>[24]</sup>。乳酸

刺激 H3K18la 在种系和卵裂胚基因上的丰度,补充乳酸盐可增强种系和胚胎分裂相关基因的组蛋白乳酸化以促进转录延伸,从而诱导参与胚胎分裂的基因的整体上调<sup>[25]</sup>,H3K18la 也可作为启动子激活与组织特异性增强相关的组蛋白标记基因,影响胚胎形成和发育<sup>[26]</sup>。因此,蛋白质 K1a 在胚胎形成和发育阶段发挥了重要作用,特别是在早期妊娠胎盘缺氧阶段。

### 3 蛋白质乳酸化修饰与胎盘病理性缺氧相关妊娠并发症

研究表明,当胎盘出现病理性缺氧缺血时会出现异常滋养细胞增殖和胎盘功能障碍,可导致 PE、胎儿生长受限、GDM 和 RSA 等<sup>[27-30]</sup>,在这些并发症中已发现大量蛋白质乳酸化修饰的存在,并参与疾病的发生发展。

**3.1 蛋白质乳酸化修饰与 PE** 研究发现与健康妊娠者相比,PE 患者胎盘存在明显缺氧,且 PE 与正常妊娠胎盘中蛋白质乳酸化水平存在显著差异,这些差异表达的乳酸化蛋白主要与线粒体和柠檬酸循环相关的能量代谢有关,现已鉴定了多个乳酸化修饰位点,这些位点在 PE 和健康妊娠的胎盘组织间也呈现差异的 K1a 修饰,同时在 PE 胎盘中发现了更多的蛋白质和位点发生乳酸化修饰上调,提示了胎盘中蛋白质乳酸化修饰差异引起的组织缺氧适应失败可能是导致缺氧后胎盘功能障碍和 PE 发展的一种机制<sup>[31-32]</sup>。蛋白质乳酸化修饰通过调节糖酵解影响滋养细胞增殖,参与 PE 发病;研究发现人类白细胞抗原 F 与滋养层增殖有关,其可以诱导丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase M2,PKM2)的蛋白表达并抑制 PKM2 K305 残基的乳酸化,并在 PE 患者的绒毛外滋养层和绒毛状细胞滋养层中的表达降低,导致 PKM2 介导的糖酵解水平下调;同时 PE 患者胎盘中 PKM2 K305 的乳酸化相对上调进一步导致酶活性降低,二者共同导致滋养层增殖能力下调并参与 PE 的发病<sup>[27]</sup>。研究表明,Grhl2/SLC31A1 轴上组蛋白的乳酸化修饰会加剧滋养层功能障碍,并介导 PE 的发生<sup>[33]</sup>。此外,PE 患者的胎盘常暴露于缺血缺氧中,滋养细胞在缺氧情况下通过乳酸生成介导的组蛋白乳酸化上调了纤维化相关基因 *FN1* 和 *SERPINE1* 的表达,降低了滋养细胞的迁移和侵袭能力,揭示了缺氧通过促进乳酸生成诱导组蛋白乳酸化,参与调控滋养细胞功能表达<sup>[32]</sup>。另有研究表明,PE 患者子宫螺旋动脉重塑异常导致胎盘缺氧,可增强糖酵解,使乳酸积累,进而通过在 *GADD45A* 启动子处诱导 H3K18la

来增强 *GADD45A* 基因表达并促进滋养细胞衰老,提示调节乳酸代谢和组蛋白修饰可以缓解 PE 的胎盘功能障碍和衰老<sup>[34]</sup>。

**3.2 蛋白质乳酸化修饰与 GDM** 研究发现,1 型糖尿病患者的胎盘在妊娠早期处于增强的氧化应激环境中,同时糖尿病暴露导致了绒毛外滋养层浸润蜕膜后的螺旋动脉功能受损,使绒毛间隙氧分压升高延迟或降低;以及完全重塑的螺旋动脉较少、螺旋动脉重塑不充分等导致管腔变窄;且葡萄糖和胰岛素水平会直接影响糖尿病环境下的胎盘变化<sup>[35]</sup>。这预示着母体糖尿病环境下的胎盘可能存在类似 PE 的缺氧和蛋白质乳酸化修饰。最近有研究也发现,GDM 患者的血液和胎盘组织中乳酸和组蛋白乳酸化水平显著增加,组蛋白 H3K18la 使 7 个下游目的基因显著表达,其中 *CACNA2D1* 被证实是 GDM 中发生差异组蛋白乳酸化修饰的关键基因,并利用 HTR-8/SVneo 细胞建立 GDM 细胞模型证实 *CACNA2D1* 能增强滋养细胞的活力和促进细胞增殖<sup>[36]</sup>。该研究表明 GDM 患者组蛋白乳酸化可能影响滋养细胞生长和功能,且其 7 个下游目的基因与葡萄糖代谢和胰岛素调节相关。因此,蛋白质乳酸化修饰可能参与了 GDM 发病,但其蛋白质乳酸化表达水平是否会导致疾病加重或在此基础上增加 PE、早产及死胎发生风险尚不清楚,有待进一步研究。

**3.3 蛋白质乳酸化修饰与 RSA** 在妊娠早期,母胎界面处的细胞和分子处于免疫平衡状态,当平衡状态被打破并转变为促炎状态时,母体和胎儿往往是相互排斥的,最终导致胎儿流产,在 RSA 母胎界面存在核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)炎性小体介导的异常炎症,在某些刺激下,胎源滋养层细胞可能会通过 NLRP3 炎性小体增加炎症因子的表达和释放,降低自体细胞活性并激活母源性巨噬细胞,最终导致胚胎植入失败和 RSA 的发生<sup>[37]</sup>。最近一项对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)孕妇的研究发现,中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)促进了滋养细胞的糖酵解和滋养细胞中 NLRP3 K166 位点的乳酸化,过度激活的糖酵解和乳酸化修饰促进了滋养细胞凋亡,突变 NLRP3 K166 位点赖氨酸使其不能发生乳酸化修饰则减少异常凋亡引起的胎盘损伤<sup>[38]</sup>。与健康孕妇相比, SLE 女性患者发生胎盘功能恶化和不良妊娠结局的风险更高,例如流产、PE、早

产和胎儿生长受限<sup>[38]</sup>。另有研究鉴定了 4 个与 RSA 相关的乳酸化相关基因,其中乳酸化修饰正向调节 *S100A11* 基因的表达,经乳酸介导的代谢重编程通过 *S100A11* 基因调节免疫和滋养层功能,从而促进 RSA 发病<sup>[39]</sup>。由此认为,蛋白质乳酸化可能通过影响母胎界面免疫或滋养细胞功能参与 RSA 的发生。此外,蛋白质乳酸化可能与不明原因的 RSA 有关,蛋白质乳酸化在妊娠后会显著增加,以重塑子宫内膜对胚胎的容受性并促进胚胎成功着床,若胚胎着床失败将导致流产的发生<sup>[40-41]</sup>。

#### 4 结语与展望

综上所述,蛋白乳酸化修饰既参与调控胎盘生理性缺氧下的正常妊娠过程,又与病理性缺氧相关妊娠并发症的发生发展密切相关,蛋白质乳酸化修饰涉及目的基因数量庞大、作用途径复杂,目前 PE、GDM 和 RSA 的发病机制尚未完全明确,蛋白质乳酸化修饰对胎盘功能和滋养细胞功能的作用可能是潜在的发病机制。未来仍需更多研究阐明蛋白质乳酸化修饰在胎盘细胞应对缺氧的具体信号通路和分子机制,以及 PE、RSA 等妊娠并发症中调控基因表达的蛋白质乳酸化通路和差异表达水平,利用妊娠期疾病动物模型研究乳酸代谢干预措施的治疗潜力,这对妊娠并发症的预测、早期干预和治疗都有着十分重要的意义。

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779):575-580. doi: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [2] Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9675. doi: 10.3390/ijms22189675.
- [3] Yang W, Wang P, Cao P, et al. Hypoxic in vitro culture reduces histone lactylation and impairs pre-implantation embryonic development in mice[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2021, 14(1):57. doi: 10.1186/s13072-021-00431-6.
- [4] 汤倩,李希彤,焦梦文,等.组蛋白乳酸化修饰在胚胎发育过程及女性生殖系统疾病中的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2024, 33(12):948-951. doi: 10.13283/j.cnki.xdfekjz.2024.12.014.
- [5] 高娜,窦真,赵晓丽,等.乳酸调控蜕膜微环境的作用机制研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2025, 45(2):212-216. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20240918-00349.
- [6] Burton GJ, Cindrova-Davies T, Yung HW, et al. HYPOXIA AND REPRODUCTIVE HEALTH: Oxygen and development of the human placenta[J]. *Reproduction*, 2021, 161(1):F53-F65. doi: 10.1530/REP-20-0153.

- [7] Ma LN, Huang XB, Muyayalo KP, et al. Lactic Acid: A Novel Signaling Molecule in Early Pregnancy? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:279. doi: 10.3389/fimmu.2020.00279.
- [8] Zhao W, Wang Y, Liu J, et al. Progesterone Activates the Histone Lactylation – Hif1 $\alpha$  – glycolysis Feedback Loop to Promote Decidualization[J]. *Endocrinology*, 2023, 165(1):bqad169. doi: 10.1210/endo/bqad169.
- [9] Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology [J]. *J Physiol*, 2021, 599(1):23–37. doi: 10.1113/JP280572.
- [10] Dai X, Lv X, Thompson EW, et al. Histone lactylation: epigenetic mark of glycolytic switch[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(2):124–127. doi: 10.1016/j.tig.2021.09.009.
- [11] Liang X, Tang S, Song Y, et al. Effect of 2–deoxyglucose–mediated inhibition of glycolysis on migration and invasion of HTR–8/SVneo trophoblast cells[J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 159:104123. doi: 10.1016/j.jri.2023.104123.
- [12] Settembre C, Di Malta C, Polito VA, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis[J]. *Science*, 2011, 332(6036):1429–1433. doi: 10.1126/science.1204592.
- [13] Zheng W, Zhang Y, Xu P, et al. TFEB safeguards trophoblast syncytialization in humans and mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(28):e2404062121. doi: 10.1073/pnas.2404062121.
- [14] Cesana M, Tufano G, Panariello F, et al. TFEB controls syncytiotrophoblast formation and hormone production in placenta [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(11):1439–1451. doi: 10.1038/s41418-024-01337-y.
- [15] Huang Y, Luo G, Peng K, et al. Lactylation stabilizes TFEB to elevate autophagy and lysosomal activity [J]. *J Cell Biol*, 2024, 223(11):e202308099. doi: 10.1083/jcb.202308099.
- [16] Jia M, Yue X, Sun W, et al. ULK1–mediated metabolic reprogramming regulates Vps34 lipid kinase activity by its lactylation [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(22):eadg4993. doi: 10.1126/sciadv.adg4993.
- [17] Sun W, Jia M, Feng Y, et al. Lactate is a bridge linking glycolysis and autophagy through lactylation[J]. *Autophagy*, 2023, 19(12):3240–3241. doi: 10.1080/15548627.2023.2246356.
- [18] Yang Q, Liu J, Wang Y, et al. A proteomic atlas of ligand–receptor interactions at the ovine maternal–fetal interface reveals the role of histone lactylation in uterine remodeling [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(1):101456. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101456.
- [19] Jaiswal MK, Mallers TM, Larsen B, et al. V–ATPase upregulation during early pregnancy: a possible link to establishment of an inflammatory response during preimplantation period of pregnancy [J]. *Reproduction*, 2012, 143(5):713–725. doi: 10.1530/REP-12-0036.
- [20] Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1221(1):80–87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
- [21] Krop J, Tian X, van der Hoorn ML, et al. The Mac Is Back: The Role of Macrophages in Human Healthy and Complicated Pregnancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5300. doi: 10.3390/ijms24065300.
- [22] Gardner DK. Lactate production by the mammalian blastocyst: manipulating the microenvironment for uterine implantation and invasion? [J]. *Bioessays*, 2015, 37(4):364–371. doi: 10.1002/bies.201400155.
- [23] Irizarry–Caro RA, McDaniel MM, Overcast GR, et al. TLR signaling adapter BCAP regulates inflammatory to reparatory macrophage transition by promoting histone lactylation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(48):30628–30638. doi: 10.1073/pnas.2009778117.
- [24] 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):882–892. doi: 10.1038/s42255-020-0267-9.
- [25] Tian Q, Zhou LQ. Lactate Activates Germline and Cleavage Embryo Genes in Mouse Embryonic Stem Cells [J]. *Cells*, 2022, 11(3):548. doi: 10.3390/cells11030548.
- [26] Galle E, Wong CW, Ghosh A, et al. H3K18 lactylation marks tissue–specific active enhancers[J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1):207. doi: 10.1186/s13059-022-02775-y.
- [27] Xu R, Huang Y, Xie W, et al. HLA–F regulates the proliferation of trophoblast via PKM2–dependent glycolysis in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1):142. doi: 10.1186/s10020-025-01201-w.
- [28] Zhu Y, Wu F, Hu J, et al. LDHA deficiency inhibits trophoblast proliferation via the PI3K/AKT/FOXO1/CyclinD1 signaling pathway in unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *FASEB J*, 2023, 37(2):e22744. doi: 10.1096/fj.202201219RRR.
- [29] Zhang XY, Qin XY, Shen HH, et al. IL–27 deficiency inhibits proliferation and invasion of trophoblasts via the SFRP2/Wnt/ $\beta$ –catenin pathway in fetal growth restriction[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(3):392–405. doi: 10.7150/ijms.80684.
- [30] Kedziora SM, Obermayer B, Sugulle M, et al. Placental Transcriptome Profiling in Subtypes of Diabetic Pregnancies Is Strongly Confounded by Fetal Sex[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):15388. doi: 10.3390/ijms232315388.
- [31] Feng Q, Yang P, Lyu J, et al. The overview of lactylation in the placenta of preeclampsia [J]. *Placenta*, 2025, 160:135–143. doi: 10.1016/j.placenta.2025.01.003.
- [32] Li X, Yang N, Wu Y, et al. Hypoxia regulates fibrosis–related genes via histone lactylation in the placentas of patients with preeclampsia[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(6):1189–1198. doi: 10.1097/HJH.00000000000003129.
- [33] Shen XY, Huang J, Chen LL, et al. Blocking lactate regulation of the Grhl2/SLC31A1 axis inhibits trophoblast cuproptosis and preeclampsia development [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2024, 41(11):3201–3212. doi: 10.1007/s10815-024-03256-w.
- [34] Li X, Wang Q, Fei J, et al. Lactate promotes premature aging of preeclampsia placentas through histone lactylation – regulated GADD45A [J]. *Placenta*, 2025, 161:39–51. doi: 10.1016/j.placenta.2025.01.010.
- [35] Hoch D, Gauster M, Hauguel–de Mouzon S, et al. Diabetes – associated oxidative and inflammatory stress signalling in the early human placenta[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 66:21–30. doi: 10.1016/j.mam.2018.11.002.

- [36] Huang X, Yip K, Nie H, et al. ChIP-seq and RNA-seq Reveal the Involvement of Histone Lactylation Modification in Gestational Diabetes Mellitus[J]. J Proteome Res, 2024, 23(6):1937–1947. doi: 10.1021/acs.jproteome.3c00727.
- [37] Gao P, Zha Y, Gong X, et al. The role of maternal-foetal interface inflammation mediated by NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of recurrent spontaneous abortion [J]. Placenta, 2020, 101:221–229. doi: 10.1016/j.placenta.2020.09.067.
- [38] Hu H, Peng Y, Wang CC, et al. Neutrophil extracellular traps induce trophoblasts pyroptosis via enhancing NLRP3 lactylation in SLE pregnancies [J]. J Autoimmun, 2025, 153:103411. doi: 10.1016/j.jaut.2025.103411.
- [39] Yan X, Wang X, Sun X, et al. Discovery of protein lactylation-associated biomarkers and their potential pathogenic mechanisms in recurrent spontaneous abortion [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 321(Pt 4):146004. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.146004.
- [40] 高倩倩,任佳杰,牛丁忍,等. 蛋白质翻译后修饰在不明原因复发性流产中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(9):1495–1502. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240365.
- [41] 顾伟玉,韩越,曲星霖,等. 组蛋白乳酸化在胚胎发育和子宫内膜容受性中的作用及其研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2023, 59(11):48–53. doi: 10.19556/j.0258-7033.20221206-07.
- (收稿日期:2025-07-02)  
[本文编辑 秦娟]

---

(上接 p633)

- [34] 曾国凯,唐宇鑫,吴秉钧,等. 阴道放置乳酸菌对宫颈 HPV 感染治疗的疗效及安全性评估: 一项系统回顾与 Meta 分析研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2024, 11(17):39–42.
- [35] Chen R, Li R, Qing W, et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial [J]. Reprod Health, 2022, 19(1):137. doi: 10.1186/s12978-022-01449-z.
- [36] Kong Y, Liu Z, Xiao Q, et al. Protective Effects of Engineered Lactobacillus crispatus on Intrauterine Adhesions in Mice via Delivering CXCL12[J]. Front Immunol, 2022, 13:905876. doi: 10.3389/fimmu.2022.905876.
- [37] Wu F, Kong Y, Chen W, et al. Improvement of vaginal probiotics Lactobacillus crispatus on intrauterine adhesion in mice model and in clinical practice [J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1):78. doi: 10.1186/s12866-023-02823-y.
- [38] Liu S, Zhang Y, Ma X, et al. Protective effects of engineered Lactobacillus crispatus strains expressing G-CSF on thin endometrium of mice [J]. Hum Reprod, 2024, 39(10):2305–2319. doi: 10.1093/humrep/deae190.
- [39] Qi F, Fan S, Fang C, et al. Orally administrated Lactobacillus gasseri TM13 and Lactobacillus crispatus LG55 can restore the vaginal health of patients recovering from bacterial vaginosis [J]. Front Immunol, 2023, 14:1125239. doi: 10.3389/fimmu.2023.1125239.
- (收稿日期:2025-06-27)  
[本文编辑 秦娟]