

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.03.036

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251106.1716.004\(2025-11-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251106.1716.004(2025-11-07))

乳酸化修饰在肌萎缩侧索硬化症发病机制中的作用*

吴虹辰¹ 姚忠祥² 胡俊^{3△}

(1. 重庆松山医院神经内科, 重庆 401121; 2. 陆军军医大学生理学教研室, 重庆 400038;

3. 陆军军医大学第一附属医院神经内科, 重庆 400038)

[摘要] 肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一种发病机制目前尚不明确,表现为上、下运动神经元损害的神经系统变性疾病。近年研究发现乳酸化修饰在 ALS 发病过程中可能发挥了重要作用,ALS 动物模型及 ALS 患者中均存在乳酸累积和乳酸化修饰异常的现象。乳酸化修饰通过调控组蛋白及非组蛋白,导致神经炎症、蛋白质稳态失衡及线粒体功能障碍。靶向乳酸代谢酶、乳酸转运体及修饰酶等可缓解疾病进展。乳酸化修饰作为连接代谢重编程与神经退行性病变的核心环节,具备作为新型生物标志物或治疗靶点的潜力。该文将就乳酸化修饰在 ALS 发病机制中可能的代谢-表观遗传交叉调控机制做一综述。

[关键词] 乳酸化修饰;肌萎缩侧索硬化;代谢重编程;表观遗传调控

[中图法分类号] R744.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)03-0686-05

Progress on role of lactylation in pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis*

WU Hongchen¹, YAO Zhongxiang², HU Jun^{3△}

(1. Department of Neurology, Chongqing Songshan Hospital, Chongqing 401121, China; 2. Department of Physiology, Army Medical University, Chongqing 400038, China; 3. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by upper and lower motor neuron damage, and its pathogenesis remains unclear. Recent studies have revealed that lactylation may play a vital role in the pathogenesis of ALS. Lactate accumulation and abnormal lactylation have been observed in both ALS animal models and ALS patients. Lactylation contributes to neuroinflammation, protein homeostasis disruption, and mitochondrial dysfunction by regulating histone and non-histone proteins. Targeting lactate metabolic enzymes, lactate transporters, and modifying enzymes can alleviate disease progression. As a key link connecting metabolic reprogramming and neurodegeneration, lactylation holds great potential as a novel biomarker or therapeutic target for ALS. This article reviews the potential metabolic-epigenetic crosstalk regulatory mechanism of lactylation modification in the pathogenesis of ALS.

[Key words] lactylation; amyotrophic lateral sclerosis; metabolic reprogramming; epigenetic regulation

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种运动神经元病,多数为散发性病例,少数为家族性病例。通常起病隐匿,以损害上、下运动神经元为主要特征,多在中年起病,病程 2~6 年^[1]。目前未能完全揭示 ALS 的致病机制,因此尚无确切有效的治疗方法。既往研究发现,ALS 患者脑脊液和血清中乳酸水平明显升高,且与疾病进展速度呈正相关^[2]。这一发现提示乳酸可能在 ALS 的疾病过程中发挥了作用。2019 年,ZHANG 等^[3]首次报道一种由乳酸驱动的新型表观遗传修饰,即组蛋白赖氨酸乳酸化修饰(histone lysine lactylation, K1a)由 p300/CREB 结合蛋白(p300/CREB-binding protein, p300/CBP)等乙酰转移酶催化形成。该修饰通过重

塑染色质结构,调控基因表达,在肿瘤、免疫相关疾病中已被证实其具有重要作用。既往研究也证实乳酸化修饰可影响胶质细胞活化及突触可塑性^[4]。

1 ALS 中的代谢重编程与乳酸累积

ALS 患者及动物模型中存在糖酵解亢进和乳酸累积。既往研究发现,ALS 患者脑脊液中乳酸水平较正常对照组升高,磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy imaging, MRSI)检查的结果也发现运动皮层的乳酸峰明显增高^[5]。在超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)1^{G93A}转基因小鼠模型中,脊髓乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)表达上调,乳酸水平在疾病早期即明显升高^[6]。细胞实验进一步证实,糖酵解的关键酶己糖激

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(2021-cstc2021jcyj-msxmX0685)。△ 通信作者, E-mail: hujun@TMMU.edu.cn。

酶 2(hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)活性增强,具有糖酵解优势“沃伯格效应(Warburg effect)”^[7]。

乳酸的累积主要通过以下 3 个途径:(1)运动神经元线粒体功能障碍导致的糖酵解代偿性增强;(2)M1 型极化的小胶质细胞糖酵解亢进;(3)反应性星形胶质细胞的乳酸释放增加。微环境中的乳酸超载继而通过多种途径进一步加重神经损伤:降低细胞外 pH 值以增强谷氨酸兴奋性毒性作用;通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)再生削弱抗氧化能力;作为乳酸化修饰的底物驱动调控表观遗传^[8-9]。此外,还有研究发现乳酸可以激活 G 蛋白偶联受体 81 受体(G protein-coupled receptor 81, GPR81),通过磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)通路,抑制小胶质细胞自噬流,从而进一步放大神经炎症反应^[10]。

2 ALS 发病过程存在乳酸化修饰

2.1 组蛋白乳酸化的异常调控

通过对 ALS 动物模型的研究发现,组蛋白乳酸化修饰具有时空特异性紊乱的现象。脊髓运动神经元的 H3K18 的表达在疾病早期明显升高,而在疾病晚期则明显下降^[11]。有研究表明,疾病状态下,小胶质细胞中的 H4K12 表达升高,并且和促炎因子的释放同步^[12]。还有研究发现,ALS 病程中运动神经元组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)1~3 活性降低,并有乳酸的过度累积。其可能的发生机制为 LDHA 为产生乳酸提供修饰前体,p300/CBP 作为“书写酶(writer)”催化乳酸化修饰,HDAC1~3 则作为“擦除酶(eraser)”维持动态平衡^[13]。在活化的小胶质细胞中,组蛋白乳酸化修饰的关键位点 H3K18 富集于编码肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 等基因的启动子区,通过增强核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)转录活性,促进炎症反应,而 H4K12 则通过正反馈调节的方式上调 PKM2 的表达,维持过度糖酵解状态^[14]。

2.2 非组蛋白乳酸化修饰的致病作用

除组蛋白乳酸化修饰外,ALS 的关键致病蛋白也可以发生乳酸化修饰。通过质谱分析,发现 TAR DNA 结合蛋白-43(TAR DNA-binding protein-43, TDP-43)突变导致的 ALS 中,K181、K229 为发生乳酸化修饰的位点。其中 K181 发生乳酸化修饰增强了 TDP-43 的核质转运障碍,促进了神经元包涵体的形成^[15]。TDP-43 突变相关 ALS 患者脊髓中 TDP-43 的乳酸化修饰水平较健康对照组升高,且与磷酸化 TDP-43 共定位^[16]。在 SOD1 突变相关的 ALS 患者中则发现 SOD1 的 K75 发生乳酸化修饰降低了 SOD1 的稳定性,促进了错误折叠的发生^[17]。近来研究发现,高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box

1, HMGB1)的 K56 发生乳酸化修饰可以促进其从细胞核向细胞质转移,激活了 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)介导的神经炎症^[18]。LDHA 的 K222 发生乳酸化修饰增强了酶的活性,形成“乳酸产生-乳酸化修饰-乳酸产生”的正反馈环路^[19]。

3 乳酸化修饰在 ALS 致病机制中的作用

3.1 神经炎症的级联放大

目前的研究表明,乳酸化修饰可通过双重途径促进神经炎症的发生:(1)小胶质细胞的 H3K18 发生乳酸化修饰,通过抑制信号转导和转录激活因子 6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)的磷酸化,阻断了其向 M2 修复型的转化,同时还激活 NF- κ B 通路促进了 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放^[20];(2)星形胶质细胞的 H4K5 发生乳酸化修饰可上调促纤维化基因的表达,从而诱导其向具有神经毒性的 A1 型转化,进一步破坏血-脑屏障、血-脊髓屏障的完整性^[21]。

3.2 蛋白质稳态失衡

有研究发现,乳酸化修饰直接参与了 TDP-43 相关 ALS 的病理过程。K181 发生乳酸化修饰增强了 TDP-43 与异质性核糖核蛋白 A1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNP A1)的亲和力,促进了异常寡聚化的发生^[22]。同时,H3K23 发生乳酸化修饰后下调了微管相关蛋白轻链 3B(microtubule-associated protein light chain 3B, LC3B)的表达,抑制了自噬体的形成^[23]。在发生 TDP-43 突变的运动神经元中,发现乳酸累积可抑制沉默信息调节因子(sirtuin, SIRT)1,从而诱导线粒体自噬缺陷,最终导致蛋白质稳态失衡^[24]。

3.3 线粒体功能障碍

在神经变性疾病中,线粒体功能障碍起到了核心作用。组蛋白乳酸化修饰可直接抑制线粒体相关基因的转录。H4K8 降低复合体 I 基因 NDUFV1 表达,H3K18 下调 SOD2 的启动子活性,导致氧化磷酸化障碍及自由基清除能力减弱^[25]。不同于 SOD1 突变直接导致家族性 ALS,SOD2 可能通过表观遗传机制对线粒体起保护作用^[26]。

4 靶向乳酸化修饰的治疗策略

4.1 调控乳酸代谢

针对乳酸稳态失衡的干预策略是 ALS 研究的一个潜在方向,多项研究聚焦于抑制乳酸合成关键酶——乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)。在转基因小鼠模型中,研究者发现应用经典的 LDH 抑制剂草氨酸盐(oxamate)能够有效改善疾病表型,与对照组比较,干预组的中位生存时间延长^[27]。后续研究还证实了新型 LDH 抑制剂 GSK2837808A 具有治疗潜力,能够使脊髓组织中的乳酸水平较对照组降低,并延长模型动物的生存时间^[28]。这些结果表明,通过抑制 LDH 活性、降低中枢神经系统乳酸累积,对

神经起保护作用。另一方面,还有研究尝试了通过促进丙酮酸氧化代谢来间接降低乳酸水平的策略。丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)抑制剂二氯乙酸(dichloroacetate, DCA)即通过激活丙酮酸脱氢酶复合体(pyruvate dehydrogenase, PDH),促进丙酮酸进入三羧酸循环进行氧化磷酸化,从而减少丙酮酸向乳酸的转化。有研究表明,DCA在体外和动物模型中均能够降低乳酸水平^[29]。然而,乳酸水平的降低是否必然转化为ALS疾病预后的改善,目前尚缺乏足够明确的临床前和临床证据。PALAMIUC等^[30]观察到在DCA处理后,SOD1^{G93A}小鼠的乳酸水平下降,但并未出现生存时间的延长。而CATTANEO等^[31]进行的针对散发型ALS患者使用DCA的小规模临床试验显示,虽降低了脑脊液乳酸水平,但功能评分未显示获益。因此,调控乳酸代谢对ALS预后的确切影响仍需更深入的研究和更有力的证据支持。

4.2 干预乳酸化修饰酶

近年研究表明,p300/CBP介导的乳酸化修饰在神经退行性疾病中可能具有关键作用。2025年XU等^[32]的研究证实,p300特异性抑制剂C646可明显降低TDP-43蛋白的K28乳酸化修饰水平,并通过抑制半胱天冬酶-3(caspase-3)提高神经元在氧化应激下的存活率。此外,HDAC激活剂丁酸钠科通过增强HDAC1/2的去乳酸化活性,调控去乳酸化酶。OG-BU等^[33]的研究发现,转基因小鼠模型经丁酸钠腹腔注射干预后,脊髓组织H3K18la表达较对照组降低,并能明显抑制小胶质细胞M1型极化,使促炎因子TNF- α 和IL-6的mRNA表达下降。此外,SIRT2介导的去乳酸化通路也具有治疗潜力。研究揭示,在额颞叶痴呆(frontotemporal lobar degeneration, FTL D)患者来源的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)神经元模型中,SIRT2特异性抑制剂AGK2可促进TDP-43的K95去乳酸化,通过增强蛋白酶体降解途径减少TDP-43寡聚体沉积^[34]。上述证据表明,靶向乳酸化修饰酶网络(包括抑制p300或激活HDAC/SIRT2)可能成为延缓神经变性进程的新策略。

4.3 阻断乳酸的穿梭

通过阻断乳酸的穿梭来达到减少乳酸化修饰是另一种靶向乳酸化修饰的策略,其核心在于抑制单羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)1/4的功能。在神经系统中,星形胶质细胞通过糖酵解生成乳酸,经MCT1和MCT4转运至神经元供能。星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭(astrocyte-neuron lactate shuttle, ANLS)是维持能量稳态的关键通路。ANLS失调导致的乳酸异常累积,引发双重损害。(1)兴奋性毒性:细胞外乳酸水平升高抑制谷氨酸摄取,造成突触间隙谷氨酸堆积,激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体^[35];

(2)乳酸化修饰增强:乳酸作为组蛋白修饰底物,直接催化组蛋白赖氨酸乳酸化(如H3K9、H3K18),增强促炎基因转录^[36]。选择性MCT1抑制剂AZD3965可穿透血脑屏障,有效阻断ANLS。AZD3965通过降低细胞内乳酸水平,间接抑制组蛋白乳酸化修饰,进而下调IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子表达,重塑微环境稳态。在脑缺血模型中,其干预使梗死体积缩小,神经功能评分改善^[37]。

5 总结与展望

乳酸化修饰作为代谢-表观遗传交叉调控的核心机制,可通过3个途径在ALS疾病过程中发挥作用:(1)表观遗传层面重塑炎症/代谢基因表达谱;(2)直接修饰TDP-43等致病蛋白加速聚集;(3)通过乳酸穿梭介导胶质细胞-神经元互作失调。

未来关于ALS与乳酸化修饰关系的研究热点可能主要集中在以下几个方面:(1)绘制动态乳酸化图谱。需建立ALS不同阶段的空间多组学乳酸化图谱,尤其关注其动态波动性。生理状态下乳酸水平可短暂升高并诱发H3K18乳酸化修饰,而ALS中这种波动可能被病理性地放大并持续化,最终导致发生运动神经元的死亡。开发可区分生理性与病理性乳酸化的动态监测模型对于临床具有重要意义。(2)疾病特异性标志物验证。现有研究发现,H4K12乳酸化修饰在多种神经退行性疾病中均有异常表达,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中该修饰通过抑制线粒体基因加重A β 毒性^[12]。将来的研究有望明确ALS特异的乳酸化指纹(如TDP-43 K181la与H4K5组合),并通过多中心队列验证脑脊液乳酸化修饰的H3K18作为分期特异性标志物的潜力。(3)标志物联合检测策略。单一乳酸化标志物易受代谢波动干扰。采用联合磷酸化TDP-43检测可能是一个能够有效提高检测特异性和灵敏度的方案。此外,开发靶向乳酸化位点的纳米抗体成像技术,有望实现大脑皮层或脊髓病灶的可视化。(4)细胞特异性干预工具。开发CRISPR-dCas9-p300等基因编辑工具有望实现对细胞类型的特异性调控,但是面临脱靶风险和伦理审查。(5)多通路协同治疗。探索乳酸化抑制剂与自噬激活剂的联用方案,同步缓解蛋白质稳态失衡与表观遗传紊乱。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FELDMAN E L, GOUTMAN S A, PETRI S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. Lancet, 2022, 400(10360): 1363-1380.
- [2] SPEDDING M. Does amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have metabolic causes from hu-

- man evolution? [J]. *Cells*, 2025, 14(21):1734.
- [3] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575-580.
- [4] BROOKS G A. Lactate as a fulcrum of metabolism[J]. *Redox Biol*, 2020, 35:101454.
- [5] PATZIG M, BOCHMANN K, LUTZ J, et al. Measurement of structural integrity of the spinal cord in patients with amyotrophic lateral sclerosis using diffusion tensor magnetic resonance imaging [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): e0224078.
- [6] TEFERA T W, STEYN F J, NGO S T, et al. CNS glucose metabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a therapeutic target? [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):14.
- [7] ZHANG W, XIA M, LI J, et al. Warburg effect and lactylation in cancer: mechanisms for chemoresistance[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1):146.
- [8] WEI Y, CHEN J, CAI G E, et al. Rosmarinic acid regulates microglial M1/M2 polarization via the PDPK1/Akt/HIF pathway under conditions of neuroinflammation[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1):129-147.
- [9] CHENG J, ZHANG R, XU Z, et al. Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):129.
- [10] 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):3292-3304.
- [11] WEI L, YANG X, WANG J, et al. H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):208.
- [12] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (4):634-648. e6.
- [13] ZHANG D, LIANG C, WU C, et al. Nonhistone lactylation: a hub for tumour metabolic reprogramming and epigenetic regulation [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):901.
- [14] YANG Z, YAN C, MA J, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1):61-79.
- [15] BALENDRA R, SREEDHARAN J, HALLEGGER M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis caused by TARDBP mutations: from genetics to TDP-43 proteinopathy [J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(5):456-470.
- [16] LÉPINE S, CASTELLANOS-MONTIEL M J, DURCAN T M. TDP-43 dysregulation and neuromuscular junction disruption in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1):56.
- [17] HABERKAMP M, AISLAITNER G, MARTÍNEZ-LAPISCINA E H, et al. Tofersen for SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(8):772-773.
- [18] YANG K, FAN M, WANG X, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(1):133-146.
- [19] LI F, SI W, XIA L, et al. Positive feedback regulation between glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):90.
- [20] RAYCHAUDHURI D, SINGH P, CHAKRABORTY B, et al. Histone lactylation drives CD8⁺ T cell metabolism and function [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(11):2140-2151.
- [21] ZHANG F, ZHOU J, LU P, et al. Lactylation of histone by BRD4 regulates astrocyte polarization after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21 (1): 186.
- [22] DESHAIES J E, SHKRETA L, MOSZCZYNSKI A J, et al. TDP-43 regulates the alternative splicing of hnRNP A1 to yield an aggregation-prone variant in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain*, 2018, 141(5):1320-1333.
- [23] ZHANG J, YANG Y, CHEN X, et al. Histone lactylation dynamics are associated with impaired maternal-to-zygotic transition in vitro-cultured goat embryos [J]. *Theriogenology*, 2026, 256:117859.
- [24] JUN Y W, LEE S, ALMEIDA S, et al. The Ku80-p53-SIRT1 axis in DNA damage response contributes to sporadic and familial ALS and FTD [J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1):

- 1007.
- [25] RAVNIK-GLAVAČ M, GORICAR K, VOGRINC D, et al. Genetic variability of inflammation and oxidative stress genes affects onset, progression of the disease and survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Genes*, 2022, 13(5):757.
- [26] RANA I, RIESWIJK L, STEINMAUS C, et al. Formaldehyde and brain disorders: a meta-analysis and bioinformatics approach [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(3):924-948.
- [27] QIAO T, XIONG Y, FENG Y, et al. Inhibition of LDH-A by oxamate enhances the efficacy of anti-PD-1 treatment in an NSCLC humanized mouse model [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:632364.
- [28] WEISS A, GILBERT J W, RIVERA FLORES I V, et al. RNAi-mediated silencing of SOD1 profoundly extends survival and functional outcomes in ALS mice [J]. *Mol Ther*, 2025, 33(8):3917-3938.
- [29] CUNHA-OLIVEIRA T, MONTEZINHO L, SIMÕES R F, et al. Mitochondria: a promising convergent target for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cells*, 2024, 13(3):248.
- [30] PALAMIUC L, SCHLAGOWSKI A, NGO S T, et al. A metabolic switch toward lipid use in glycolytic muscle is an early pathologic event in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(5):526-546.
- [31] CATTANEO M, BONANOMI M, CHIRIZZI C, et al. Metabolic reprogramming in amyotrophic lateral sclerosis ependymal stem cells by FM19G11 nanotherapy [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):39847.
- [32] XU W, ZHAO A, HAN R, et al. Extracellular lactate improves neurogenesis by modulating H3K9 lactylation and SnoN expression under hypoxic conditions [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1):462.
- [33] OGBU D, ZHANG Y, CLAUD K, et al. Target metabolites to slow down progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice [J]. *Metabolites*, 2022, 12(12):1253.
- [34] PENG C, TROJANOWSKI J Q, LEE V M Y. Protein transmission in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(4):199-212.
- [35] BONVENTO G, BOLAÑOS J P. Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8):1546-1564.
- [36] CHAMAA F, MAGISTRETTI P J, FIUMELLI H. Astrocyte-derived lactate in stress disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 192:106417.
- [37] REN Z L, LAN X, CHENG J L, et al. Astrocyte-neuron metabolic crosstalk in ischaemic stroke [J]. *Neurochem Int*, 2025, 185:105954.

(收稿日期:2025-06-26 修回日期:2025-09-21)
(编辑:唐 璞)

(上接第 685 页)

- [37] VAN RIET B H G, VAN MEEKEREN M, FIOCCO M, et al. Long-term survival of participants in the PASART-1 and PASART-2 trials of neo-adjuvant pazopanib and radiotherapy in soft tissue sarcoma [J]. *Acta Oncol*, 2025, 64:69-77.
- [38] KEUNG E Z, LAZAR A J, TORRES K E, et al. Phase II study of neoadjuvant checkpoint blockade in patients with surgically resectable undifferentiated pleomorphic sarcoma and dedifferentiated liposarcoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):913.
- [39] NG V Y, SAHLANI M N, FOGEL J D, et al. Results of an integrated phase I/II prospective clinical trial (NEXIS) for neoadjuvant anti-PD-L1 (Durvalumab) and anti-CTLA-4 (Tremelimumab) with radiation for high-risk soft-tissue sarcoma of the trunk and extremities [J]. *Cureus*, 2024, 16(10):e72119.
- [40] MOWERY Y M, BALLMAN K V, HONG A M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab, radiation therapy, and surgery versus radiation therapy and surgery for stage III soft tissue sarcoma of the extremity (SU2C-SARC032): an open-label, randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 2024, 404(10467):2053-2064.
- [41] D'ANGELO S P, ARAUJO D M, ABDUL RAZAK A R, et al. Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10435):1460-1471.

(收稿日期:2025-08-12 修回日期:2025-11-28)
(编辑:袁皓伟)