doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2026.08.008

·综　述·

乳酰化在慢性疼痛发病中的研究进展 *

吴松斌[1]　李容珍[1]　黄佳彬[1]　王　景[2]　熊东林[1]　肖礼祖[1△]
（[1] 深圳市南山区人民医院疼痛科，深圳市疼痛学重点实验室，深圳 518052；[2] 中山大学第七附属医院麻醉科，深圳 510110）

摘　要　慢性疼痛是全球重大公共卫生问题。目前，其尚未解决的关键问题包括缺乏客观疼痛生物标志物，急性疼痛转慢性的分子临界机制不明，疼痛异质性分型标准缺失，现有疗法疗效有限且不良反应突出。亟需解析疼痛慢性化核心通路与靶点，用以研发客观诊断工具与非成瘾性新型疗法。近年研究表明，乳酸不仅是能量代谢产物，还可作为表观遗传调控分子，通过乳酰化参与基因表达调控、细胞功能及疼痛进程。在慢性疼痛领域，乳酰化作为连接代谢重编程与慢性疼痛信号传导的关键环节，在多种慢性疼痛的形成过程中发挥重要作用。本文根据慢性疼痛类型、信号传导途径及慢性疼痛进程进行综述，并对乳酰化在慢性疼痛研究中的发展方向作出展望，以期为临床慢性疼痛诊治提供新的思路。

关键词　慢性疼痛；乳酰化；乳酸；表观遗传；代谢重编程

Research progress on lactylation in the pathogenesis of chronic pain *

WU Song-bin [1], LI Rong-zhen [1], HUANG Jia-bin [1], WANG Jing [2], XIONG Dong-lin [1], XIAO Li-zu [1△]
([1] Department of Pain Medicine, Shenzhen Nanshan District People's Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Pain Medicine, Shenzhen 518052, China; [2] Department of Anesthesiology, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 510110, China)

Abstract　Chronic pain represents a significant global public health challenge. Currently, the unresolved key issues include the absence of objective pain biomarkers, unclear molecular mechanisms that govern the transition from acute to chronic pain, a lack of standardized classification criteria for pain heterogeneity, and the limited efficacy and prominent side effects of existing therapies. There is an urgent need to elucidate the core pathways and targets involved in pain chronification for developing objective diagnostic tools and non-addictive novel therapies. Recent studies have demonstrated that lactate is not merely a byproduct of energy metabolism; it also functions as an epigenetic regulatory molecule, influencing gene expression, cellular functions, and the progression of pain through lactylation. In the context of chronic pain, lactylation serves as a crucial link that connects metabolic reprogramming with chronic pain signal transduction, playing a significant role in the development of various chronic pain conditions. This article presents a review of the types of chronic pain, the associated signal transduction pathways, and the progression of chronic pain. Additionally, it offers insights into the potential development of lactylation research in chronic pain studies, aiming to provide new perspectives for the clinical diagnosis and treatment of chronic pain.

Keywords　chronic pain; lactylation; lactate; epigenetics; metabolic reprogramming

疼痛是一种与实际或潜在组织损伤相关的不愉快感觉和情感体验，按病程可分为急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛多为组织损伤后的预警信号，具有自限性；而慢性疼痛通常指持续时间超过 3 个月的疼痛，是原始损伤愈合后仍维持的疾病状态[1]。

* 基金项目：国家自然科学基金（82301402）；广东省自然科学基金面上项目（2025A1515012759）；深圳市医学重点学科建设经费资助；深圳市南山区卫生健康系统科技重大项目（NSZD2023042，NSZD2024018，NSZD2026014）；深圳市南山区技术研发和创意设计项目（NS2022019，NS2023003，NS2023041）；南山区区级医学重点学科建设资助
△ 通信作者　肖礼祖 nsyyjoe@live.cn

慢性疼痛是全球范围内的重大公共卫生问题，全球范围内，慢性疼痛至少影响 10% 的人口，部分国家和地区的患病率接近 20%～25%，每年约有 1/10 的人新发慢性疼痛 [2]。我国的慢性疼痛流行病学数据同样严峻，慢性疼痛的患病率超过 30%，且患病率随年龄增长而增高 [3]。老年慢性疼痛病人因常合并高血压、糖尿病等基础疾病，疼痛程度更重、病程更长、愈合更慢，且由于“忍痛”观念普遍，治疗难度更大 [4]。慢性疼痛不仅给病人带来直接的躯体痛苦，更会引发一系列连锁的生理、心理和社会问题 [5,6]。此外，慢性疼痛还会增加阿片类药物滥用的风险，形成“疼痛-用药-依赖”的恶性循环，进一步损害病人的身心健康。

现有慢性疼痛治疗手段的有效性和安全性均存在局限性。药物治疗是临床常用手段，其中阿片类药物虽为强效镇痛药，但长期用于慢性非癌症疼痛的疗效和安全性存在巨大争议，不仅可能导致成瘾、耐受，还会增加呼吸抑制、心血管事件等不良反应风险 [7]。非甾体抗炎药虽应用广泛，但长期使用易引发胃肠道损伤、肝肾功能损害等问题，且对神经病理性疼痛等多种慢性疼痛类型疗效有限 [8]。总体而言，现有治疗手段难以实现慢性疼痛的精准有效控制，亟需开发基于病理机制的新治疗策略。

近年来，慢性疼痛表观遗传调控机制成为研究热点，包括磷酸化、甲基化、乙酰化、泛素化、乳酰化调控等 [9~12]。乳酰化是一种新型的蛋白质翻译后修饰，由乳酸衍生的乳酰基共价结合到蛋白质的赖氨酸残基上，最初在组蛋白中被发现，随后证实也存在于非组蛋白中 [13]。乳酰化修饰作为连接代谢状态与基因转录的关键桥梁，通过调控染色质结构和转录因子活性影响基因表达 [13]。本文通过综述乳酰化修饰在慢性疼痛发生与发展中的作用，为慢性疼痛的治疗提供新的靶点，为临床治疗慢性疼痛提供新的思路。

一、乳酰化的概念与分子机制

1. 乳酰化的定义与发现

乳酰化是一种新发现的蛋白质翻译后修饰机制，其特征是乳酸衍生的乳酰基通过酯键与靶蛋白赖氨酸残基的 ε-氨基发生共价结合，形成赖氨酸乳酰化修饰 [14]（见图 1）。该修饰不仅存在于组蛋白上，也存在于非组蛋白中，通过改变蛋白质的电荷特性、空间构象及生物学活性，进而调控下游基因表达和信号转导等细胞活动。

2019 年，研究人员在小鼠骨髓源性巨噬细胞中首次鉴定出组蛋白 H3 第 18 位赖氨酸的乳酰化修饰 (H3K18la)，并证实乳酸可作为转录激活信号分子，在细胞代谢状态与表观遗传调控之间建立联系 [15]。这一突破性发现改变了乳酸仅被视为代谢终产物的

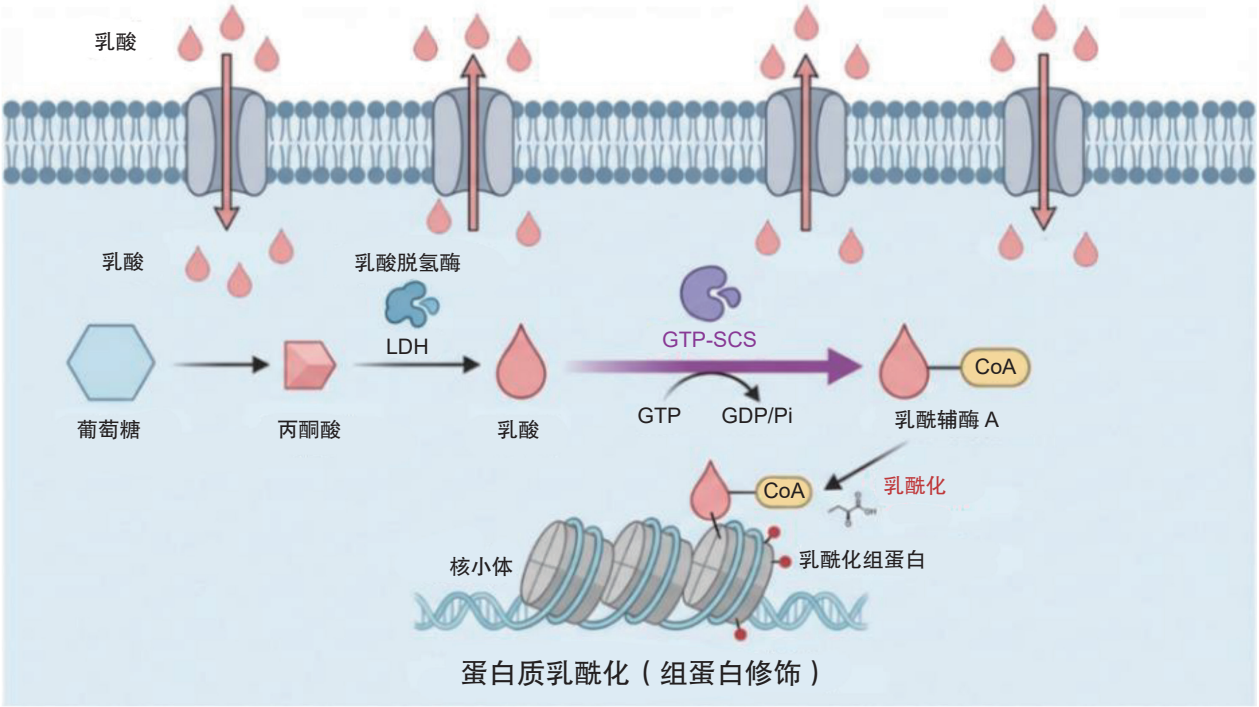

图 1 乳酰化的前体（乳酸）代谢与乳酰化修饰示意图（绘图软件：Adobe Illustrator 2024）
LDH：乳酸脱氢酶；GTP：鸟苷三磷酸；GDP：鸟苷二磷酸；Pi：磷酸基团；GTP-SCS：琥珀酰辅酶 A 合成酶

传统观点，拓展了蛋白质翻译后修饰的研究领域，推动了乳酸生物学研究的重大进展。

2. 乳酰化的化学本质与类型

乳酰化修饰存在三种异构形式：L-型乳酰化 (KL-la)、D-型乳酰化 (KD-la) 和 N-ε-（羧乙基）-赖氨酸 (Kce)。其中，以 L-乳酸为前体介导的 L-型乳酰化研究最为广泛 [16]。虽然乳酰化与乙酰化在化学结构上具有相似性，但乳酰基团多含一个羟基而表现出独特的理化特性和生物学效应。

3. 乳酰化的分子机制

（1）乳酰化的前体代谢：作为乳酰化修饰的核心前体物质，乳酸主要由糖酵解途径在胞质内合成。无论在有氧还是缺氧环境中，葡萄糖经糖酵解产生丙酮酸后，在乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 作用下进一步转化为乳酸。这些乳酸分子既可通过单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCTs) 实现细胞间转移，也能在细胞内转化为乳酰辅酶 A，后者是酶促乳酰化反应的直接作用底物 [17]。

（2）乳酰化的关键调控酶：乳酰化是动态可逆的蛋白质翻译后修饰，由三类核心酶系统协同调控，按照类别系统归纳关键酶及其特性如下（见表 1）。

（3）乳酰化的生物学功能：①组蛋白乳酰化修饰：通过影响染色质构象，正向或负向调节基因转录活性。已有证据显示，该修饰常与转录激活密切相关，例如在巨噬细胞内增强抗炎相关基因的表达，而在感觉神经元中则上调促伤害性基因的转录水平 [23]；②非组蛋白类乳酰化修饰：可动态调节蛋白功能活性、分子稳定性、胞内分布及蛋白互作网络，广泛参与细胞信号转导、自噬调控及 DNA 修复等关键生物学过程 [24]；③代谢-表观遗传协同机制：作为细胞内代谢动态的监测分子，能够将乳酸等代谢信号转化为表观遗传学调控事件，进而干预细胞衰老及疾病发展进程 [25]。

二、不同慢性疼痛疾病发病中乳酰化的研究现状

1. 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛的核心机制与乳酰化介导的信号通路调控密切相关。脊髓背角小胶质细胞中胞嘧啶单磷酸激酶 2 (cytidine/uridine monophosphate kinase 2, CMPK2) 表达上调，CMPK2 增强细胞糖酵解并引起乳酸积累，从而促进 cGAS-STING 通路的乳酰化与失活，降低 I 型干扰素生成，加剧疼痛敏化；靶向敲减 CMPK2 表达显著缓解神经损伤引发的痛觉过敏 [26]。在周围神经损伤诱导的神经病理性疼痛小鼠模型中，AREG-EGFR 信号轴激活丙酮酸激酶 M2 型 (pyruvate kinase M2, PKM2) 增强糖解代谢并增加乳酸合成，促进背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元中乳酸转移酶 p300 对组蛋白赖氨酸 H3K18la 和 H4K12la 位点乳酰化，进而诱发小鼠神经病理性疼痛状态 [23]。相似的，坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型小鼠受损 DRG 中高水平 H3K18la 激活胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2, *Igf2bp2*) 转录，IGF2BP2 增加进一步上调了 CCT2 蛋白表达并参与诱发神经病理性疼痛 [27]。此外，神经损伤会诱导 SRY-盒转录因子 9 (SRY-box transcription factor 9, Sox9) 磷酸化水平升高，触发异常的己糖激酶 1 (hexokinase, Hk1) 激活来增加乳酸积累，通过乳酰化 H3K9la 位点促进炎性因子和神经毒性基因表达，从而诱发脊髓背角星形胶质细胞促炎特性和大鼠异常痛觉过敏 [28]。

链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病神经病理性疼痛小鼠模型中，前额叶皮质组织阴阳蛋白 1 (yin yang 1, YY1) 乳酰化通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α, PGC-1α) 介导的线粒体生物合成对糖尿病神经病理性疼痛的调控作用，其机制可能是高糖环境下，YY1 作为转录因子，YY1 乳酰化抑制 PGC-1α 及其下游线粒体生物合成相关基因的表达和翻译，加重线粒体的损伤，进而参与到糖尿病神经病理性疼痛的病理生理过程 [29]。

在紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 诱发的周围神经病

表 1 乳酰化的关键调控酶及其功能

类别	主要成员	功能
书写器 (Writers)	p300/CBP	乳酰转移酶，催化乳酰基从乳酰辅酶 A 转移至赖氨酸残基上 [18]
	AARS1/AARS2	氨酰 tRNA 合成酶，通过乳酸-AMP 途径直接催化乳酰化，无需乳酰辅酶 A，作为细胞内乳酸传感器，可催化非组蛋白乳酰化 [19]
擦除器 (Erasers)	SIRT1/2/3	NAD^+ 依赖的去乙酰化酶，具有去乳酰化活性 [20]
	HDACs	参与去乳酰化过程，高效催化去乳酰化 [21]
阅读器 (Readers)	BRD4	溴域蛋白，可识别并结合乳酰化的赖氨酸残基 [22]

变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 小鼠模型中，PKM2 蛋白表达显著上调，引起 DRG 中乳酸的积累和组蛋白 H3K18la 乳酰化，从而引起线粒体自噬并维持化疗痛 [30]。天然生物碱卡维丁 (cavidine, CAV) 治疗抑制 PKM2 活性，减少乳酸积累和组蛋白 H3K18la 乳酰化所诱发的线粒体自噬，从而缓解由 PTX 引起的 CIPN 和痛敏行为 [30]。

2. 炎性痛

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的进展与糖酵解失调和乳酸大量积累密切联系，UDP-葡萄糖脱氢酶 (UDP-glucose 6-dehydrogenase, UGDH) 是乳酸处理软骨细胞中的关键乳糖化蛋白 [31]。UGDH 蛋白 K6 位点乳酰化阻碍其与信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 相互作用，促进丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 8 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8, MAP3K8) 的转录，并激活 MAPK 信号轴和下游炎症通路 [31]。丙糖磷酸异构酶 1 (triose-phosphate isomerase, TPI1) 作为糖酵解相关蛋白，被鉴定为 OA 相关蛋白，LDH 介导组蛋白 H3K18la 位点乳酰化促进 TPI1 转录活性，通过增强糖酵解和乳酸积累，来参与 OA 进程 [32]。

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 常伴随低度炎症、细胞外基质重塑和代谢紊乱，表现为糖酵解通路增强、线粒体功能障碍和细胞衰老，缺氧微环境导致髓核细胞乳酸积累 [33]。IVDD 多组学测序结果联合分析显示，乳酰化与 IVDD 呈正相关，色素框同源物 3 (chromobox homolog 3, CBX3) 为 IVDD 密切联系的乳酰化相关基因，在 IVDD 中 CBX3 表达可显著上调，通过醋酸阿托西班抑制 CBX3 表达显著抑制糖酵解活性和全局乳酸水平，从而缓解 IVDD 进程 [34]。

肌肉骨骼疾病 (musculoskeletal disorders, MSDs) 常导致剧烈疼痛和功能障碍，临床前研究表明，乳酰化对多种 MSDs 的治疗具有潜力，通过抑制剂或激动剂调控乳酰化过程将有助于 MSDs 炎症环境的改善并缓解 MSDs 相关症状 [35]。

3. 偏头痛

一项全面的多组学孟德尔随机化研究，整合 DNA 甲基化、基因表达和蛋白质丰度数据等多组学的研究结果显示，乳酰化相关基因 *EP300*、*SIRT1* 和 *SLC16A1* 被确定为偏头痛易感性的关键调控因子，针对乳酰化调控代谢和免疫机制，可能为偏头痛病人提供新的精准治疗策略，尤其是在炎症性或代谢性内表型病人中 [36]。

三、乳酰化修饰在外周与中枢神经系统介导慢性疼痛的作用

1. 乳酰化参与外周敏化维持

外周组织细胞乳酰化通过炎症调控、代谢重编程参与疼痛信号启动（见图 2）。

（1）炎症反应调控：AREG-EGFR 轴通过激活 PKM2 增强糖酵解代谢和乳酸积累，促进 DRG 神经元中 p300 介导的组蛋白赖氨酸 H3K18la 和 H4K12la 乳酰化，从而上调神经炎症与疼痛相关基因的表达 [23]。UGDH 蛋白 K6 位点的乳酰化抑制 STAT1 相互作用，促进 *MAP3K8* 转录，激活 MAPK 信号轴及其下游炎症通路 [31]。LDHA 通过介导组蛋白 H3K18la 乳酰化增强 TPI1 转录活性，进而促进下游神经炎症基因炎症的表达 [32]。

（2）离子通道蛋白调控：DRG 中的细胞质因子 4 (dedicator of cytokinesis 4, Dock4) 与运动蛋白 Dynein 结合，形成 Dynein/DOCK4/Nav1.7 复合物，为 Nav1.7 从细胞膜向细胞质的运输提供机械力 [37]。在多种疼痛模型中，DRG 的组蛋白 H4K8la 乳酰化导致 DOCK4 表达降低，从而增加 Nav1.7 在细胞膜的分布，增强热伤害感受 [37]。

（3）细胞死亡调控：PKM2 表达上调引起 DRG 中乳酸积累和组蛋白 H3K18la 乳酰化，促进 *ULK1*、*Beclin-1* 和 *LC3* 等自噬相关基因的表达，进而诱发线粒体自噬并导致化疗痛 [30]。

2. 乳酰化调控中枢可塑性变化

目前乳酰化在中枢疼痛调控过程中主要作用于脊髓背角和前额叶皮质组织（见图 2）。

（1）脊髓背角：星形胶质细胞中 Sox9 磷酸化水平升高，触发异常的 Hk1 激活，导致乳酸积累增加。过量的乳酸通过乳酰化组蛋白 H3K9la 促进炎性因子（*Tnf-α*、*IL-6*、*CcL2* 等）和神经毒性基因（*C3*、*Mx1* 等）的表达 [28]。转录因子 RUNX1 促进小胶质细胞中 CMPK2 表达上调，CMPK2 通过增强小胶质细胞的糖酵解并引发乳酸积累。乳酸进一步促进 STING 乳酰化，从而使 cGAS-STING 通路失活，降低 IFN-I 的产生，最终导致痛敏行为 [26]。

（2）前额叶皮质组织：高水平的乳酸通过 p300 促进 YY1 蛋白乳酰化。乳酰化的 YY1 蛋白转移至细胞核后，抑制 PGC-1α 及其下游线粒体生物合成相关基因（*NRF1*、*TFAM* 等）的表达和翻译，加重线粒体损伤，参与疼痛的产生与维持 [29]。

（3）分子机制：组蛋白乳酰化（如 H3K9la）通过改变染色质构象调控炎性与神经毒性基因的表达，而非组蛋白（如 YY1、STING 等）的乳酰化则

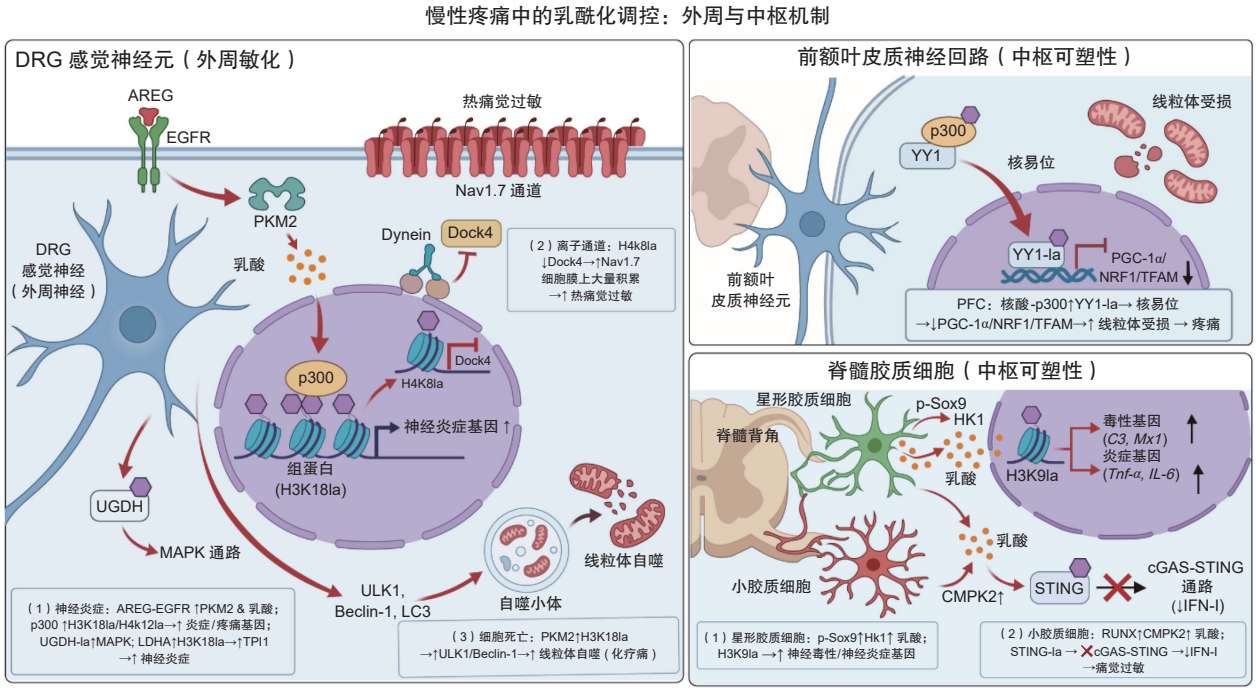

图 2 乳酰化修饰在外周与中枢神经系统介导慢性疼痛的机制示意图（绘图软件：Adobe Illustrator 2024）
DRG：背根神经节；AREG：双调节蛋白；EGFR：表皮生长因子受体；PKM2：丙酮酸激酶 M2 型；UGDH：UDP-葡萄糖脱氢酶；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；LDHA：乳酸脱氢酶 A；TPI1：丙糖磷酸异构酶 1；p300：E1A 结合蛋白 p300；Nav1.7：电压门控钠离子通道 1.7；Dynein：动力蛋白；Dock4：胞质分裂作用因子 4；ULK1：unc-51 样激酶 1；Beclin-1：自噬相关蛋白 Beclin-1；LC3：微管相关蛋白轻链 3；YY1：阴阳蛋白 1；PGC-1α：过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α；NRF1：核呼吸因子 1；TFAM：线粒体转录因子 A；PFC：前额叶皮质；p-Sox9：磷酸化 SRY-box 转录因子 9；Hk1：己糖激酶 1；CMPK2：胞苷/尿苷单磷酸激酶 2；STING：干扰素基因刺激因子；cGAS：环状 GMP-AMP 合成酶；IFN-I：干扰素 1 型；RUNX1：Runt 相关转录因子 1；C3：补体 C3；Mx1：MX 动力蛋白样 GTP 酶 1；TNF-α：肿瘤坏死因子-α；IL-6：白细胞介素-6

直接影响靶基因启动子活性，从而调控下游基因的表达 [26,28,29]。

四、乳酰化修饰在慢性疼痛疾病进程中的作用

急性疼痛是机体对创伤或有害刺激的生理性防御反应，若调控失效，可能通过外周敏化效应、中枢敏化现象及神经突触可塑性改变等途径演变为慢性疼痛，其病理机制与神经、免疫及代谢系统的长期失调密切相关 [38]。

疼痛慢性化的代谢标志表现为损伤局部及中枢神经系统的乳酸代谢稳态失衡与长期堆积。在急性期，组织创伤及炎症反应可触发细胞糖酵解途径的过度活化，引起乳酸水平短暂性上升 [39]；当疼痛转为慢性时，外周神经元及星形胶质细胞等持续表现代谢重编程特征，乳酸堆积由一过性发展为持续性，继而导致乳酰化修饰水平病理性升高，最终形成“代谢异常-乳酰化失调-敏化状态持续”的反馈环路 [33,36]。这种代谢敏感的修饰特性，确立了乳酰化在疼痛慢性化进程中衔接代谢异常与神经免疫紊乱的核心作用（见图 3）。

急性疼痛向慢性疼痛转化常伴随炎症反应的持续性激活，乳酰化与炎症通路的双向调控环路可进一步巩固这一病理状态（见图 3）。炎症介质（如 IL-1β、TNF-α）能够通过改变细胞代谢途径促使乳酸水平持续上升，进而触发蛋白质乳酰化修饰过程；这种修饰作用反过来通过调节促炎基因的长期转录活性，增强炎症级联反应，构成自我强化的循环机制 [40]。在类风湿关节炎疼痛研究中，关节滑液内过量乳酸可促使滑膜成纤维细胞及巨噬细胞的乳酰化修饰持续活化，刺激炎症介质分泌，导致痛觉过敏状态长期存在 [41]。

五、讨论与展望

乳酰化作为代谢与表观遗传交叉领域的新型翻译后修饰，在疼痛领域展现出“双重调控”特性和“途径特异性”特征。其核心作用机制可概括为：通过乳酸作为代谢底物，在乳酰化关键调控酶的动态调控下，修饰组蛋白和非组蛋白，进而调控

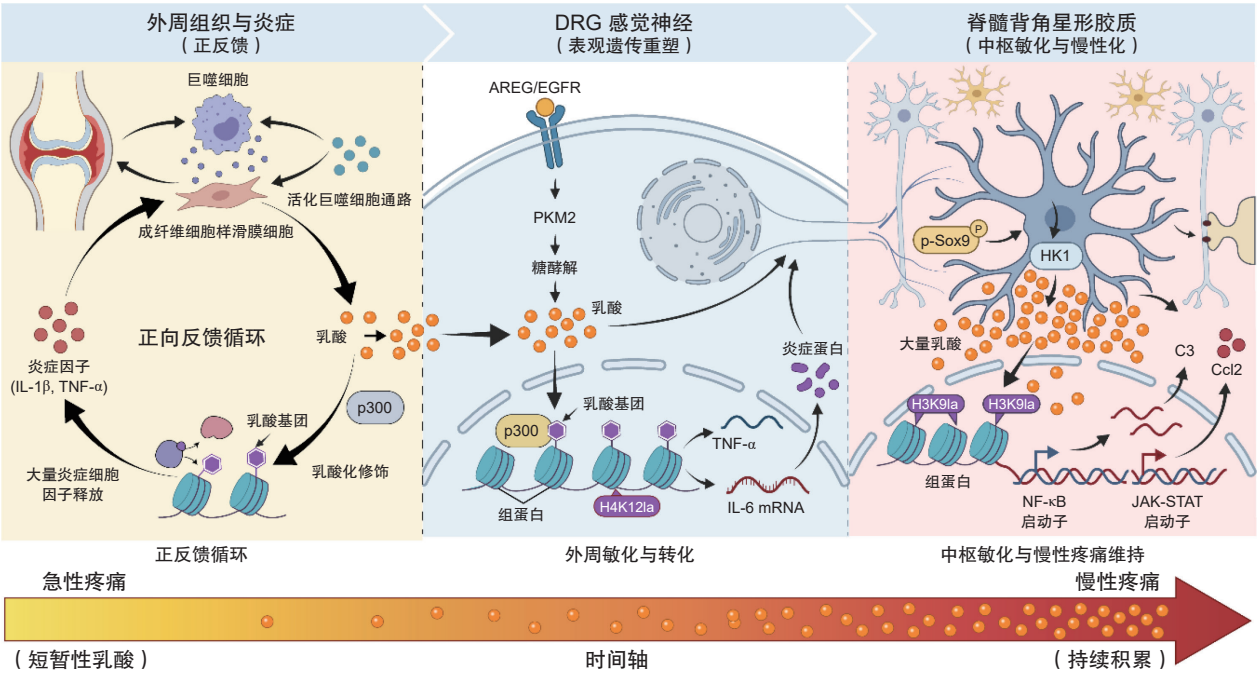

图 3　乳酰化修饰在急性疼痛转慢性疼痛进程中的机制示意图（绘图软件：Adobe Illustrator 2024）
IL-1β：白细胞介素-1β；TNF-α：肿瘤坏死因子-α；p300：E1A 结合蛋白 p300；DRG：背根神经节；AREG：双调节蛋白；EGFR：表皮生长因子受体；PKM2：丙酮酸激酶 M2 型；p-Sox9：磷酸化 SRY-box 转录因子 9；Hk1：己糖激酶 1；C3：补体 C3；CcL2：趋化因子 2；NF-κB：核因子 κB；JAK-STAT：Janus 激酶-信号转导与转录激活因子

疼痛相关基因表达、细胞表型转换和炎症信号通路活性。

目前研究多集中于组蛋白乳酰化，非组蛋白乳酰化在疼痛相关蛋白功能调控中的作用尚未明确；乳酰化修饰的组织特异性、细胞特异性调控机制，以及急性疼痛向慢性疼痛转化过程中乳酰化的动态变化规律，仍需通过多组学技术与特异性动物模型进一步验证。此外，乳酰辅酶 A 的生物合成途径、乳酰化与乙酰化等其他翻译后修饰的串扰机制，以及特异性乳酰化靶向药物的研发，仍是未来研究的重点与难点。最后，临床转化层面仍面临诸多挑战：乳酰化靶向药物的组织特异性递送技术有待突破，以避免全身干预引发的代谢紊乱；目前仍缺乏乳酰化相关分子标志物，难以实现疼痛慢性化风险的早期预警。

综上所述，随着单细胞测序、CUT&Tag、代谢组学等技术的不断发展，乳酰化在慢性疼痛中的核心调控网络将被进一步阐明，有望为慢性疼痛提供新型诊断标志物与靶向治疗策略，改善慢性疼痛临床治疗困境，推动疼痛医学领域的突破性进展。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参　考　文　献

[1] Raja SN, Carr DB, Cohen M, *et al*. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. Pain, 2020, 161(9):1976-1982.

[2] Nasir A, Afridi M, Afridi OK, *et al*. The persistent pain enigma: molecular drivers behind acute-to-chronic transition[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2025, 173:106162.

[3] Zheng Y, Zhang T, Yang X, *et al*. A survey of chronic pain in China[J]. Libyan J Med, 2020, 15(1):1730550.

[4] Singhasiri P, Angkurawaranon C, Pliannuom S, *et al*. Chronic pain in older adults with chronic diseases: prevalence, perceived interference, and management strategies[J]. BMC Geriatr, 2025, 25(1):1069.

[5] Vase L, Wager TD, Eccleston C. Opportunities for chronic pain self-management: core psychological principles and neurobiological underpinnings[J]. Lancet, 2025, 405(10491):1781-1790.

[6] 丁新浩，郝梓良，赵凯，等. 闭环脊髓电刺激系统在慢性疼痛中的应用研究 [J]. 中国疼痛医学杂志，2025, 31(9):709-715.

[7] Krebs EE, Becker WC, Nelson DB, *et al*. Care models to improve pain and reduce opioids among patients prescribed long-term opioid therapy: the VOICE randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2025,

185(2):208-220.

[8] Wood H. Anti-inflammatory drugs could cause chronic pain[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(7):382.

[9] Zhou CH, Zhang MX, Zhou SS, *et al*. SIRT1 attenuates neuropathic pain by epigenetic regulation of mGluR1/5 expressions in type 2 diabetic rats[J]. Pain, 2017, 158(1):130-139.

[10] Li YJ, Zhang K, Sun T, *et al*. Epigenetic suppression of liver X receptor β in anterior cingulate cortex by HDAC5 drives CFA-induced chronic inflammatory pain[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):132.

[11] Lu W, Yang X, Zhong W, *et al*. METTL14-mediated m^6A epitranscriptomic modification contributes to chemotherapy-induced neuropathic pain by stabilizing GluN2A expression via IGF2BP2[J]. J Clin Invest, 2024, 134(6):e174847.

[12] Ghosh K, Pan HL. Epigenetic mechanisms of neural plasticity in chronic neuropathic pain[J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(4):432-441.

[13] Chen Y, Wu J, Zhai L, *et al*. Metabolic regulation of homologous recombination repair by MRE11 lactylation[J]. Cell, 2024, 187(2):294-311.e21.

[14] Izzo LT, Wellen KE. Histone lactylation links metabolism and gene regulation[J]. Nature, 2019, 574(7779):492-493.

[15] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al*. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. Nature, 2019, 574(7779):575-580.

[16] Zhang D, Gao J, Zhu Z, *et al*. Lysine L-lactylation is the dominant lactylation isomer induced by glycolysis[J]. Nat Chem Biol, 2025, 21(1):91-99.

[17] Iozzo M, Pardella E, Giannoni E, *et al*. The role of protein lactylation: a kaleidoscopic post-translational modification in cancer[J]. Mol Cell, 2025, 85(7):1263-1279.

[18] Xu Y, Ma X, Ni W, *et al*. PKM2-driven lactate overproduction triggers endothelial-to-mesenchymal transition in ischemic flap via mediating TWIST1 lactylation[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(47):e2406184.

[19] Li H, Liu C, Li R, *et al*. AARS1 and AARS2 sense L-lactate to regulate cGAS as global lysine lactyltransferases[J]. Nature, 2024, 634(8036):1229-1237.

[20] Zhang TN, Huang XM, Li L, *et al*. Lactylation of HADHA promotes sepsis-induced myocardial depression[J]. Circ Res, 2025, 137(4):e65-e87.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Deng YT, Ma LF, Mei YX, *et al*. Amphiregulin contributes to neuropathic pain by enhancing glycolysis that stimulates histone lactylation in sensory neurons[J]. Sci Signal, 2025, 18(891):eadr9397.

[24] Zhang Q, Luo B, Sun X, *et al*. Non-histone lysine lactylation: emerging roles in tumor biology and therapeutic implications[J]. Ageing Res Rev, 2025, 112:102875.

[25] Cheng G, Liu Y, Xing Y, *et al*. Lactylation at the metabolic-epigenetic interface in cardiovascular diseases: context-dependent mechanisms and translational roadmap[J]. J Adv Res, 2026. doi: 10.1016/j.jare.2026.01.007.

[26] Yang M, Kong E, Song H, *et al*. CMPK2 facilitates pain sensitization by promoting the lactylation and deactivation of cGAS-STING pathway in neuropathic pain[J]. Brain Behav Immun, 2025, 128:370-382.

[27] Wang QH, Xie S, Yang KH, *et al*. Histone lactylation contributes to neuropathic pain by facilitating m^6A reader protein IGF2BP2 expression in DRG sensory neurons[J]. J Neurosci, 2026, 46(1):e0365252025.

[28] Chen Y, Liao Y, Zhu H, *et al*. Sox9 regulation of hexokinase 1 controls neuroinflammatory astrocyte subtypes in a rat model of neuropathic pain[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):10249.

[29] 王福宇 . 乳酸化通过 PGC-1α 介导的线粒体生物合成调控糖尿病神经病理性疼痛的机制研究 [D]. 武汉 : 武汉大学 , 2024.

[30] Luo Z, Fang Z, Cheng X, *et al*. Cavidine alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy by promoting mitochondrial autophagy through inhibiting PKM2-mediated histone lactylation[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 241:367-383.

[31] Lan W, Chen X, Yu H, *et al*. UGDH lactylation aggravates osteoarthritis by suppressing glycosaminoglycan synthesis and orchestrating nucleocytoplasmic transport to activate MAPK signaling[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(20):e2413709.

[32] Xia J, Qiao Z, Hao X, *et al*. LDHA-induced histone lactylation mediates the development of osteoarthritis through regulating the transcription activity of TPI1 gene[J]. Autoimmunity, 2024, 57(1):2384889.

[33] Zhu D, Liang H, Du Z, *et al*. Altered metabolism and inflammation driven by post-translational modifications in intervertebral disc degeneration[J]. Research (Wash D C), 2024, 7:0350.

[34] Shi Y, Li F, Lin W, *et al*. Integrating bulk RNA and single-cell RNA sequencing identifies and validates lactylation-related signatures for intervertebral disc degeneration[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(23):e70262.

[35] Wang T, Chen S, Hong Z. Lactylation: a promising target for musculoskeletal disorders via interactions with chronic inflammation[J]. J Adv Res, 2026, 84:

1005-1021.
[36] Wang L, Lan Z, He Y, *et al*. The lactylation-immune regulatory axis: a potential therapeutic target for migraine prevention and treatment[J]. J Headache Pain, 2025, 26(1):134.
[37] Xie MX, Lai RC, Xiao YB, *et al*. Histone lactylation regulates DOCK4 to control heat nociception and supports Dynein-mediated Nav1.7 trafficking[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):7165.
[38] Yarmolinsky DA, Zeng X, Mackinnon-Booth N, *et al*. Differential modification of ascending spinal outputs in acute and chronic pain states[J]. Neuron, 2025, 113(8):1223-1239. e25.
[39] Thomas G, Banton KL, Acuna D, *et al*. Lactate modulates TGF-β1- and IL-1β-induced transcriptional programs in human dermal fibroblasts: potential implications for wound management[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2026, 100(4):671-677.
[40] Guo H, Luan N, Gao J, *et al*. Exploring the mechanisms of mutual influence between lactylation and macrophage polarization in the context of disease[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(11):e70499.
[41] Chen J, Xu D, Chen B, *et al*. Senescent macrophages trigger a pro-inflammatory program and promote the progression of rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 149:114164.

·国际译文·

一条传递膀胱状态信息的非脊髓神经环路

膀胱是维持机体体液平衡、保障机体正常生理状态的核心器官。相较于排尿调控神经环路，维持膀胱自身内稳态的神经网络目前尚不明确。迷走神经是内脏感觉信息传入大脑的主要路径，膀胱是否接受其直接支配目前仍不明确。本研究利用多种病毒示踪工具，旨在探索膀胱、迷走神经以及大脑之间的神经连接。主要结果：（1）通过单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 顺向跨多级突触示踪，发现膀胱、迷走神经的结状神经节 (nodose ganglia，NG)、孤束核 (nucleus of the solitary tract, NTS) 之间存在完整解剖投射通路。（2）通过霍乱毒素 B 亚基 (cholera toxin B-Alexa 488, CTB488) 对膀胱壁进行逆向追踪，双侧 NG 检出标记神经元，但 NTS 无明显 CTB 标记。以上结果提示 NG 神经元轴突直接支配膀胱；膀胱信号先经 NG 中继，再投射至 NTS。（3）通过膀胱壁注射两种逆行转染病毒 (rAAV9-Retro 与 rAAV2-Retro)，证明 rAAV9-Retro 可以高效逆行标记投射到膀胱的 NG 神经元。（4）进一步通过双向病毒示踪，证明 NG 存在一类假单极感觉神经元，轴突分叉后一支支配膀胱壁、另一支上行投射至 NTS，构成膀胱感觉向大脑传递的基础解剖通路。（5）基于 rAAV9-Retro 结合 Cre 重组酶依赖的顺向跨多级突触 HSV 的标记方法，解析了膀胱迷走神经网络。（6）研究者建立膀胱炎症模型，在该模型下 NG 和 NTS 均被激活，表明该通路可能参与膀胱炎症的调控。结论：该研究证实膀胱-迷走-大脑神经通路的存在，该通路维持膀胱自身稳态，并参与膀胱炎症的调控。

（Zhu ZX, Liu Z, Wang Z, *et al*. A non-spinal neural circuit for transmitting information of bladder conditions. Neurosci Bull, 2026, 42(7):1569-1584. 北京大学神经科学研究所 , 刘风雨 译）