

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.011

靶向线粒体代谢的抗肿瘤研究进展

Advances in anti-tumor research targeting mitochondrial metabolism

杨璐¹综述, 梁蓓蓓²审阅(1. 上海中医药大学, 上海 200093; 2. 上海健康医学院药学院 上海健康医学院附属嘉定中心医院 上海市分子影像学重点实验室, 上海 201318)

[摘要] 线粒体在肿瘤细胞中扮演多重角色, 其功能变化影响肿瘤的发生、发展及治疗。它调控细胞凋亡、氧化还原平衡和信号转导, 与肿瘤干细胞维持、侵袭转移能力和化疗耐药性密切相关, 成为抗肿瘤药物研发的热点。因其具有独特结构和功能, 线粒体参与了肿瘤细胞不同类型的程序性死亡, 包括焦亡、凋亡、铁死亡和铜死亡等过程; 在肿瘤转移过程中, 线粒体通过重新调整细胞能量代谢, 使肿瘤细胞能够适应新的微环境。目前, 主要的靶向线粒体的抗肿瘤药物作用机制和治疗策略有靶向线粒体膜电位、抑制线粒体呼吸链复合物、干扰线粒体代谢途径、调节线粒体ROS水平以及影响线粒体自噬过程等。

[关键词] 线粒体代谢; 肿瘤程序性死亡; 肿瘤转移; 肿瘤耐药; 肿瘤药物治疗

[中图分类号] R730.5; Q591 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 12-1248-06

近年来, 线粒体在肿瘤发生、发展中的重要作用引起了广泛关注。线粒体呼吸功能损伤是肿瘤细胞发生恶性转化的前提, 而线粒体功能障碍被视为恶性肿瘤的标志之一。线粒体代谢重编程作为肿瘤的一个动态过程, 其代谢的灵活性可满足肿瘤从发生到转移各个阶段的不同需求。这为靶向线粒体代谢治疗肿瘤提供了潜在的可能。通过调控线粒体功能, 可以抑制肿瘤细胞的增殖、诱导细胞凋亡, 并增强肿瘤对传统治疗的敏感性。因此, 靶向线粒体的抗肿瘤治疗已经成为了一种极具潜力的肿瘤干预策略之一。本文概述线粒体结构与功能、线粒体对肿瘤的影响, 归纳靶向线粒体的抗肿瘤药物, 旨在为以线粒体代谢途径为靶标的抗肿瘤治疗研究提供参考。

1 线粒体结构与功能

线粒体是由两层膜包被的细胞器, 外膜平滑, 而内膜向内折叠形成嵴(cristae), 内外膜之间的区域为膜间隙, 其内充满基质。线粒体基质含有三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TAC)所需的全部酶, 为脂质、糖类、蛋白质、氨基酸和核苷酸的合成代谢过程提供生物合成递质, 是糖类、脂肪和氨基酸最终氧化释放能量的场所。线粒体内膜上排列有五个呼吸链酶复合物(complexes I-V)和细胞色素氧化酶, 这些复合物通过电子传递链产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 维持氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)代谢。

线粒体在细胞功能中具有多样性和复杂性。线粒体内膜不仅是能量生产中心, 还通过形成超复合体优化了电子传递效率, 减少了反应氧的产生, 保护细胞免受氧化损伤; 同时, 线粒体拥有自身的DNA和

遗传体系, 属于半自主细胞器, 能够通过分裂和融合过程清除受损和功能失调的线粒体, 从而维持线粒体的功能完整性。线粒体在多种细胞过程中发挥积极作用, 包括介导细胞代谢和信号转导。在线粒体应激状态下, 细胞可以通过改变OXPHOS和糖酵解之间的平衡来维持能量供给。此外, 线粒体可通过调节细胞凋亡、自噬、铁死亡及铜死亡等途径来控制细胞的死亡和存活, 直接参与维持细胞活力。

2 线粒体对肿瘤的影响

线粒体在ATP合成、脂质代谢和核酸代谢过程中发挥重要作用, 通过融合形成扩展的网络, 以更好地分配蛋白质、代谢物和mtDNA, 从而避免健康和受损线粒体中受损内容物的积累^[1-2]。正常细胞中的线粒体稳态是通过线粒体生物发生和降解之间的平衡来维持的^[3]。而在肿瘤细胞中, 线粒体功能失调是一个常见现象。缺乏线粒体DNA的肿瘤细胞可以通过从基质细胞中获得线粒体, 从而恢复其线粒体功能和细胞呼吸; 同时, 肿瘤细胞中的缺陷线粒体会发生mtDNA突变, 进而出现大量积累, 而线粒体TAC中异柠檬酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶等酶的突变会导致高浓度的D-2-羟基谷氨酸、富马酸盐和琥珀酸盐的积累, 进一步促进肿瘤细胞的增殖^[4]。值得注意的

[基金项目] 上海市分子影像学重点实验室建设项目(No.18DZ2260400); 国家重点研发计划(No.2020YFA0909000); 国家自然科学基金项目(No.81972252); 上海市自然科学基金面上项目(No.22ZR1428000); 上海卫生健康委员会临床专项面上项目(No.202040382)

[作者简介] 杨璐(2001—), 女, 硕士, 主要从事肿瘤代谢相关研究, E-mail: 2248353985@qq.com

[通信作者] 梁蓓蓓, E-mail: liangbb@sumhs.edu.cn

是,肿瘤细胞需要大量的ATP、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(triphosphopyridine nucleotide, NADPH)和合成大分子(如核苷酸、脂质和氨基酸)以维持其增殖。严重的线粒体功能障碍可能导致细胞死亡,从而抑制肿瘤发生,而轻度线粒体功能障碍可能通过增强线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和氧化还原再平衡,来刺激肿瘤细胞增殖和侵袭。由于肿瘤细胞需要更多的葡萄糖以支持其高代谢需求,线粒体的代谢活动及其相关的活性氧生成也显著增加。

2.1 线粒体介导下的肿瘤细胞程序性死亡

程序性细胞死亡是指由基因控制的细胞自主有序性的死亡方式,涉及基因的激活、表达以及调控等。线粒体介导的肿瘤细胞程序性死亡在肿瘤的发生、发展及治疗过程中发挥重要作用。

2.1.1 线粒体功能调控下的肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞可通过调控线粒体功能来逃避凋亡。线粒体凋亡途径是以线粒体通透性为特征的内源凋亡途径。线粒体外膜通透性增加会使膜间隙中的一些可溶性蛋白(如细胞色素C)释放到细胞质中,并调控凋亡相关蛋白(如Bcl-2家族蛋白),从而激活细胞凋亡信号通路,导致细胞死亡^[5]。既往研究^[6]显示,提高线粒体功能可显著改变肝癌HepG2和HepG3B细胞的氧化还原平衡,导致ROS过量产生,降低线粒体膜电位,促进肿瘤细胞凋亡。

2.1.2 肿瘤细胞焦亡伴随线粒体损伤

细胞焦亡是一种依赖于caspase-1的程序性细胞死亡方式,又称细胞炎症性坏死。Gasdermin D(GSDMD)蛋白介导的细胞焦亡早期伴随线粒体损伤发生^[7]。有研究^[8]表明,GSDMD裂解产生的N端可介导细胞膜溶解,激活NLRP3炎症小体,最终导致caspase-1活化和IL-1 β 释放,破坏线粒体内膜和外膜引起线粒体损伤。线粒体在焦亡中主要参与心磷脂的重新分布、ROS的生成及其与炎症小体的相互作用等。心磷脂的外露可促进NLRP3炎症小体的激活;ROS既能直接损伤细胞器,又能激活NLRP3炎症小体,引发细胞焦亡。线粒体功能障碍和膜电位丧失也与焦亡密切相关,它能增强炎症反应并促进肿瘤细胞死亡。综上,线粒体在肿瘤细胞焦亡中的多重作用使其成为潜在的治疗靶点。通过靶向线粒体功能,特别是心磷脂转移和ROS调控,可能为抗肿瘤治疗提供新的策略。

2.1.3 线粒体依赖的肿瘤细胞铜死亡的发生

近年来,铜死亡被证实与肿瘤线粒体代谢密切相关。铜是维持酶活性和转录因子功能的必需营养素,而过量的铜会导致硫酰化的二氢硫酰胺S-乙酰

转移酶聚集,这与线粒体功能密不可分。通过铜与TAC的脂酰化成分直接结合而导致脂酰化蛋白质聚集以及随后的铁硫簇蛋白质丢失,最终导致蛋白质毒性应激以及细胞死亡,即铜死亡^[9]。TSVETKOV等^[10]通过多重CRISPR基因敲除筛选技术确定了促进铜诱导死亡的关键基因FDX1,同时发现依赖线粒体呼吸的细胞对铜离子的敏感性比进行糖酵解的细胞高近1 000倍,提示依赖线粒体呼吸的肿瘤细胞更易发生铜死亡。

2.1.4 线粒体在肿瘤细胞铁死亡中的双重作用

细胞铁死亡是一种伴随着铁依赖性ROS积累与谷胱甘肽氧化酶(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性下降的新型细胞凋亡方式。作为一种关键的肿瘤抑制途径,其代谢活性使线粒体受到脂质过氧化的影响^[11]。由于定位在细胞溶胶和其他细胞膜中的防御系统无法进入线粒体清除积聚在线粒体内膜中的脂质过氧化物,因此细胞在进化过程中,在线粒体内发展出了独立的防御系统。线粒体复合物I产生的还原型泛醌能够防御线粒体中发生的铁死亡,但其产生的ROS和ATP也强烈促进铁死亡^[12]。因此,线粒体在铁死亡中的角色是双重的,既是防御者又是促成者,这使得线粒体在细胞生理过程中具有复杂而关键的作用。一方面,线粒体通过产生还原型泛醌来抑制ROS的积累,从而防止脂质过氧化物和细胞损伤;另一方面,线粒体在某些条件下会通过产生ROS来促进铁死亡,尤其是当细胞处于应激状态时。这种平衡机制对于细胞的存活和死亡调控至关重要。在半胱氨酸剥夺诱导的铁死亡中,线粒体抑制延胡索酸水合酶的功能可导致对半胱氨酸剥夺诱导的铁死亡的抗性^[13]。由于肿瘤铁死亡的发生被细胞铁死亡防御系统、GPX4系统和泛醇(CoQH)系统严重限制,越来越多的纳米药通过靶向二氢乳酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)-CoQH破坏线粒体防御系统,促使线粒体定位的GPX4失活^[14-15],从而达到治疗的目的。

2.2 肿瘤转移微环境中的线粒体功能

肿瘤转移是恶性肿瘤高死亡率的主要原因之一。肿瘤细胞在脱落、内渗、外渗、定植等转移过程中,需要重新调整其能量代谢以适应新的微环境。因此,线粒体代谢在肿瘤细胞迁移和侵袭中起着重要作用。在乳腺癌转移中,线粒体肌酸激酶下调可提高线粒体ROS水平,从而促进细胞的迁移和侵袭潜力^[16]。HORIBE等^[17]观察到NADH脱氢酶6中的G13997A和13885insC突变阻断了线粒体复合体I的活性,这导致ROS产生增加,促进了肺癌小鼠细胞的转移。此外,细胞因子样蛋白1在预防乳腺癌中,

通过降低线粒体蛋白NDUFV1水平,导致葡萄糖摄取和乳酸产生显著减少,从而抑制肿瘤生长和体内转移^[18]。肿瘤相关成纤维细胞和肿瘤细胞之间的代谢耦合可以通过线粒体传递能量和代谢中间产物,支持肿瘤细胞的生长和转移。因此,线粒体不仅在肿瘤微环境中通过调节能量代谢和活性氧水平影响肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移,还通过与肿瘤微环境中的其他细胞(如成纤维细胞、免疫细胞和内皮细胞)的相互作用影响肿瘤的扩散和转移。

2.3 线粒体在肿瘤干性维持中的作用

线粒体在肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的代谢、维持和分化调节等方面发挥着至关重要的作用。与肿瘤细胞相比,大多数CSC倾向于依赖线粒体功能,优先通过呼吸和OXPHOS获取能量,而非依赖糖酵解。这种代谢偏好使CSC能够在不同的微环境中灵活适应并维持其干性。CSC中线粒体形态的动态变化(如融合和分裂)、mtDNA的状态、OXPHOS的代谢和线粒体自噬过程,都是维持细胞干性并调节CSC增殖和凋亡的关键因素^[19]。整个线粒体周期,包括从生物发生到线粒体自噬,通过线粒体动力学或代谢调控,可以被不同的药物靶向,以降低线粒体的适应性,从而恢复或增加CSC对化疗药物的敏感性,这将为新的肿瘤治疗方式提供可能^[20]。特定的线粒体复合物缺陷可以改变CSC的能量代谢途径,进而影响其功能。在执行自噬以清除受损线粒体时,线粒体的融合和分裂动力学可能支持肿瘤的干性和生长。例如在肝癌微环境中,有研究^[21]发现猪鼻支原体感染通过m⁶A依赖性方式促进了线粒体融合蛋白1(MFN1)mRNA的降解,从而增加肿瘤细胞干性,促进肝细胞癌的发生。线粒体通过调节ATP的产生、调控ROS的水平以及管理细胞代谢中的许多关键中间产物,直接影响CSC的活力和功能。

2.4 线粒体代谢途径是肿瘤耐药治疗新靶标

肿瘤耐药是恶性肿瘤治疗过程中尚未攻克的难点问题。肿瘤细胞通过上调OXPHOS和TCA来获取更多ATP以抵抗化疗。这表明调控OXPHOS状态与化疗敏感性之间的关联可能成为新的治疗策略。在三阴性乳腺癌中,线粒体自噬与OXPHOS代谢的相互作用促进了化疗耐药性的产生^[22]。通过恢复线粒体分裂和减少氧化代谢依赖性,可以克服晚期前列腺癌的耐药现象^[23]。耐化疗的休眠肿瘤细胞表现出抗氧化能力增强和低水平的ROS。高OXPHOS细胞对紫杉烷和铂盐化疗更敏感^[24]。恢复OXPHOS活性,增加电子传递链复合体的合成,从而促进线粒体呼吸并抑制脂肪酸氧化,可以提高肿瘤对化疗药物索拉非尼的敏感性^[25]。COX7B的敲低降低了肿瘤对铂类药物的敏感性,而其过表达

恢复了对铂类药物的敏感性^[26]。抑制MFN1通过破坏异常线粒体融合动力学恢复他莫昔芬诱导的耐药细胞凋亡^[27]。激活线粒体自噬还激活了包括表皮生长因子受体(EGFR)、p53、血管内皮生长因子(VEGF)、微小RNA(miRNA)在内的信号通路,这些途径有助于化疗耐药性的发展。以上研究结果都提示靶向线粒体可以作为提高肿瘤化疗敏感性和克服耐药的新策略。

3 靶向线粒体的抗肿瘤药物

线粒体是肿瘤代谢重编程的关键细胞器,线粒体与肿瘤的治疗密切相关。以线粒体为靶向的药物分子设计研究已成为药学、化学和生命科学的热门领域。目前,以线粒体为靶目标的抗肿瘤药物机制主要集中在改变线粒体跨膜电位、抑制电子传递链复合物、调控线粒体氧化应激、干扰线粒体代谢途径等。

3.1 调控线粒体膜电位

线粒体膜电位是维持线粒体功能的关键。靶向线粒体膜电位的药物通过破坏线粒体膜电位,诱导线粒体功能障碍,从而杀死肿瘤细胞。例如厄洛替尼联合卡培他滨治疗胰腺癌时,能够增加线粒体膜电位敏感性,导致MitoCP(mitochondria targeted carboxy proxyl)和MitoQ(mitoquinone)在肿瘤细胞线粒体中积累,破坏线粒体稳态,最终导致肿瘤细胞死亡^[28]。

3.2 抑制线粒体呼吸链复合物

二甲双胍作为一种经典的降糖药,近期发现其可以作为线粒体电子传递链复合物I抑制剂,减少线粒体呼吸。目前,二甲双胍已在多项临床试验中作为抗癌剂与标准护理疗法相结合进行了试验。二甲双胍与化疗和免疫治疗的协同作用突出了其作为乳腺癌和结直肠癌辅助治疗的潜力^[29]。除二甲双胍外,还有其他靶向线粒体呼吸链的复合物抑制剂,如阿托伐醌(临床上靶向线粒体的药物)、IACS-010759等,通过阻止电子传递链的运作,导致能量代谢的改变和细胞死亡。

3.3 干扰线粒体代谢途径

一些药物通过干扰线粒体代谢途径,阻止肿瘤细胞获取必需的能量和代谢中间产物。二氯乙酸盐主要通过抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)来干扰线粒体TAC,从而诱导氧化应激并抑制肿瘤细胞的生长,在肝癌小鼠模型中它还能与二甲双胍联用显著抑制OXPHOS产生协同作用,已经在实体瘤临床治疗的第一阶段进行了试验^[30]。布喹那(brequinar)通过抑制DHODH阻断嘧啶合成,促进线粒体脂质过氧化,诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[31]。CPI-613作为硫辛酸类似物,通过抑制脂质关键代谢酶ACC激活AMPK信号,触发ROS相

关的细胞凋亡和自噬,在胰腺癌和 AML 的 I 期和 II 期结果中显示出显著的治疗指数^[32]。

3.4 增加线粒体氧化应激

某些药物通过增加线粒体内 ROS 水平,导致肿瘤细胞发生氧化损伤和死亡。线粒体转移到恶性肿瘤细胞中可以通过激活 ERK 信号转导,以 ROS 依赖的方式促进肿瘤细胞的增殖^[33]。因此,靶向这种 ROS 生成途径可能成为一种有效的抗肿瘤策略。紫杉醇、多柔比星等靶向线粒体的抗肿瘤药物通过调控线粒体 ROS 生成,诱导氧化应激和细胞死亡。

3.5 其他

TIM-4 增强 L-OPA1 蛋白表达,促进线粒体融合,并通过 ANXA2/PI3K/AKT/OPA1 轴,促进肿瘤细胞的 OXPHOS,加速肿瘤细胞增殖^[34]。因此,靶向 TIM-4 或相关通路的药物可能通过抑制线粒体自噬来增加肿瘤细胞的线粒体功能障碍,诱导细胞死亡。ABT-737 是一种 Bcl-2 抑制剂,通过增加线粒体外膜的通透性,释放细胞色素 C,诱导肿瘤细胞死亡^[35]。表 1 总结了处于临床试验的靶向线粒体抗肿瘤药物。

表 1 处于临床试验的靶向线粒体抗肿瘤药物

药 物	靶 点	作 用
Leflunomide	DHODH	广泛用于治疗类风湿性关节炎,对多发性骨髓瘤(MM)具有显著活性 ^[36] 。
BAY87-2243	线粒体复合物 I	HIF-1 α 抑制剂,有效抑制循环肿瘤细胞介导的肺转移 ^[37] ,同时是治疗慢性淋巴细胞白血病的潜在新药。
ME344	线粒体复合物 I	降低肿瘤生长,治疗 HER2 阴性乳腺癌症 ^[38] 。
二甲双胍	线粒体复合物 I	作为已被批准用于肿瘤治疗的降糖药,可以增加放化疗的抗癌效果 ^[39] 。
他莫昔芬	线粒体复合物 I	破坏线粒体的功能,有效杀死多种癌细胞 ^[27] 。
SMIP004-7	线粒体复合物 I	靶向具有干样特征的耐药肿瘤细胞 ^[40] 。
Lonidamine	线粒体复合物 II	通过抑制线粒体结合的己糖激酶干扰有氧糖酵解,降低乳酸的生成,增强全身化疗疗效 ^[41] 。
MitoVES	线粒体复合物 II	克服耐药,抑制肿瘤生长 ^[42] 。
α -TOS	线粒体复合物 II	通过靶向线粒体抑制细胞凋亡 ^[43] 。
白黎芦醇	线粒体复合物 III	抑制线粒体中的 ROS,增加线粒体的生物发生,从而改善线粒体功能 ^[44] 。
NO	线粒体复合物 IV	抑制线粒体呼吸,缓解低氧环境,增强免疫反应 ^[45] 。
Bz-423	线粒体复合物 V	抑制 ATP 合成,在淋巴细胞中抗增殖。
CPI-613	TAC	使细胞对耐药敏感,靶向复发/难治性 AML 或转移性胰腺癌 ^[32] 。

由于耐药性是肿瘤治疗中不可避免的一大难题,而在靶向线粒体的药物研究中发现,通过在线粒体靶向分子(肽/蛋白靶向序列、磷酸三苯酯阳离子等)中导入药物可以很大程度上提高药效^[46]。但是如何规避线粒体靶向载体的非特异性转运和载体材料的靶向效率,这些问题都有待解决。

4 结论与展望

线粒体在肿瘤进程中的作用是复杂多变的。TAC 中的关键酶、代谢产物和中间体(如富马酸盐、琥珀酸脱氢酶、琥珀酸盐和 NAD⁺)在肿瘤的生长、侵袭和转移中发挥至关重要的作用。线粒体通过自噬清除受损线粒体,其融合和分裂动力学可能支持 CSC 的维持和生长。mtDNA 突变在多种肿瘤中常见,消除这些突变的 mtDNA 可以限制肿瘤的发生。

在多种肿瘤中,依赖 OXPHOS 提供能量的 CSC 对常规化疗和放疗具有耐药性,因此开发了许多抑制剂靶向 OXPHOS 中的复合物或蛋白质,以降低 CSC 的存活能力。研究^[47]证实 OXPHOS 功能强的肿瘤细胞对化疗更为敏感。肿瘤治疗中是否应根据其代谢的高低来调整治疗方案,值得进一步探讨。

线粒体不仅在肿瘤细胞中发挥作用,在正常细胞中也起关键作用。如何在不影响健康细胞的情况下选择性地消灭肿瘤细胞是一项重大挑战。深入研究肿瘤细胞和正常细胞线粒体的差异,并靶向这些差异,可能是一种潜在的选择性治疗策略。然而,由于线粒体的生理功能,不同程度的不良反应不可避免。新型 BAY87-2243 复合物 I 抑制剂通过减轻小鼠肿瘤微环境低氧而进入临床 I 期试验,但由于其全身毒性,试验未能继续。因此,抑制线粒体功能的

药物需要具备高度靶向能力以确保安全性。目前的治疗方法通常仅针对一种线粒体途径,效果并不总是理想。靶向多种线粒体功能,避免代偿机制,建立肿瘤标志性代谢特征的综合模型,可能是一种更为有效的抗癌策略。

[参考文献]

- [1] SUH J, KIM N K, SHIM W, *et al.* Mitochondrial fragmentation and donut formation enhance mitochondrial secretion to promote osteogenesis[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(2):345-360, e7. DOI:10.1016/j.cmet.2023.01.003.
- [2] QUINTANA-CABRERA R, SCORRANO L. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(6):857-876. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.02.012.
- [3] LIU Y, FU T, LI G, Li B, *et al.* Mitochondrial transfer between cell crosstalk - An emerging role in mitochondrial quality control[J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102038[2024-09-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163723001976?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.arr.2023.102038.
- [4] LIU Y, SUN Y, GUO Y, *et al.* An overview: the diversified role of mitochondria in cancer metabolism[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(3): 897-915. DOI:10.7150/ijbs.81609.
- [5] LIU Y, LU S, WU L L, *et al.* The diversified role of mitochondria in ferroptosis in cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8):519[2024-09-20]. <https://www.nature.com/articles/s41419-023-06045-y>. DOI: 10.1038/s41419-023-06045-y.
- [6] ZHANG B, PAN C, FENG C, *et al.* Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation[J]. *Redox Rep*, 2022, 27(1):45-52. DOI: 10.1080/13510002.2022.2046423.
- [7] GLOVER H L, SCHREINER A, DEWSON G, *et al.* Mitochondria and cell death[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9): 1434-1446. DOI: 10.1038/s41556-024-01429-4.
- [8] MIAO R, JIANG C, CHANG W Y, *et al.* Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis[J]. *Immunity*, 2023, 56(11): 2523-2541, e8. DOI:10.1016/j.immuni.2023.10.004.
- [9] LIU W Q, LIN W R, YAN L, *et al.* Copper homeostasis and cuproptosis in cancer immunity and therapy[J]. *Immunol Rev*, 2024, 321(1):211-227. DOI: 10.1111/imr.13276.
- [10] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- [11] ZHANG W, DAI J, HOU G, *et al.* SMURF2 predisposes cancer cell toward ferroptosis in GPX4-independent manners by promoting GSTP1 degradation[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(23):4352-4369, e8. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.10.042.
- [12] NAKAMURA T, HIPPI C, SANTOS DIAS MOURÃO A, *et al.* Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis[J]. *Nature*, 2023, 619(7969):371-377. DOI: 10.1038/s41586-023-06255-6.
- [13] GAO M, YI J, ZHU J, *et al.* Role of mitochondria in ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363, e3. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.042.
- [14] LIU N, LIN Q, HUANG Z, *et al.* Mitochondria-targeted prodrug nanoassemblies for efficient ferroptosis-based therapy via devastating ferroptosis defense systems[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(11):7945-7958. DOI: 10.1021/acsnano.3c10133.
- [15] ZHOU T J, ZHANG M M, LIU D M, *et al.* Glutathione depletion and dihydroorotate dehydrogenase inhibition actuated ferroptosis-augment to surmount triple-negative breast cancer[J/OL]. *Biomaterials*, 2024, 305: 122447[2024-09-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961223004556?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122447.
- [16] AYYAPPAN V, JENKINSON N M, TRESSLER C M, *et al.* Context-dependent roles for ubiquitous mitochondrial creatine kinase CKMT1 in breast cancer progression[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114121[2024-09-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124724004492?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114121.
- [17] HORIBE S, ISHIKAWA K, NAKADA K, *et al.* Mitochondrial DNA mutations are involved in the acquisition of cisplatin resistance in human lung cancer A549 cells[J/OL]. *Oncol Rep*, 2022, 47(2): 32[2024-09-20]. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2021.8243>. DOI: 10.3892/or.2021.8243.
- [18] XUE W, LI X, LI W, *et al.* Intracellular CYTL1, a novel tumor suppressor, stabilizes NDUFV1 to inhibit metabolic reprogramming in breast cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 35[2024-09-20]. <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00856-1>. DOI: 10.1038/s41392-021-00856-1.
- [19] KARP I, LYAKHOVICH A. Targeting cancer stem cells with antibiotics inducing mitochondrial dysfunction as an alternative anticancer therapy [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 198:114966[2024-09-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295222000600?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114966.
- [20] GARIMELLA S V, GAMPA S C, CHATURVEDI P. Mitochondria in cancer stem cells: from an innocent bystander to a central player in therapy resistance[J]. *Stem Cells Cloning*, 2023, 16:19-41. DOI: 10.2147/SCCAA.S417842.
- [21] QIAO K, HAN J, ZHANG H, *et al.* Intratumor Mycoplasma promotes the initiation and progression of hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113563[2024-09-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124723015759?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113563.
- [22] WANG Y, HARADA-SHOJI N, KITAMURA N, *et al.* Mitochondrial dynamics as a novel treatment strategy for triple-negative breast cancer [J/OL]. *Cancer Med*, 2024, 13(2): e6987[2024-09-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.6987>. DOI: 10.1002/cam4.6987.
- [23] CROWELL P D, GIAFAGLIONE J M, JONES A E, *et al.* MYC is a regulator of androgen receptor inhibition-induced metabolic requirements in prostate cancer[J/OL]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113221[2024-09-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124723012330?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113221.
- [24] MAI T T, HAMAÏ A, HIENZSCH A, *et al.* Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes[J]. *Nat Chem*, 2017, 9(10): 1025-1033. DOI: 10.1038/nchem.2778.
- [25] GENTRIC G, KIEFFER Y, MIEULET V, *et al.* PML-regulated mitochondrial metabolism enhances chemosensitivity in human ovarian cancers[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 156-173, e10. DOI:

- 10.1016/j.cmet.2018.09.002.
- [26] TANAKA N, KATAYAMA S, REDDY A, *et al.* Single-cell RNA-seq analysis reveals the platinum resistance gene COX7B and the surrogate marker CD63[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6193-6204. DOI: 10.1002/cam4.1828.
- [27] SONG Y, REN S, CHEN X, *et al.* Inhibition of MFN1 restores tamoxifen-induced apoptosis in resistant cells by disrupting aberrant mitochondrial fusion dynamics[J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 590: 216847[2024-09-20]. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383524002404? via% 3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383524002404?via%3Dihub). DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216847.
- [28] LEUNG P Y, CHEN W, SARI A N, *et al.* Erlotinib combination with a mitochondria-targeted ubiquinone effectively suppresses pancreatic cancer cell survival[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(7):714-727. DOI: 10.3748/wjg.v30.i7.714.
- [29] AMENGUAL-CLADERA E, MORLA-BARCELO P M, MORÁN-COSTOYA A, *et al.* Metformin: from diabetes to cancer-unveiling molecular mechanisms and therapeutic strategies[J/OL]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(5):302[2024-09-20]. <https://www.mdpi.com/2079-7737/13/5/302>. DOI: 10.3390/biology13050302.
- [30] ZHANG Y, SUN M, ZHAO H, *et al.* Neuroprotective effects and therapeutic potential of dichloroacetate: targeting metabolic disorders in nervous system diseases[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:7559-7581. DOI: 10.2147/IJN.S439728.
- [31] DING Q, TANG W, LI X, *et al.* Mitochondrial-targeted brequinar liposome boosted mitochondrial-related ferroptosis for promoting checkpoint blockade immunotherapy in bladder cancer[J]. *J Control Release*, 2023, 363:221-234. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.09.024.
- [32] GAO L, XU Z, HUANG Z, *et al.* CPI-613 rewires lipid metabolism to enhance pancreatic cancer apoptosis via the AMPK-ACC signaling[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 73[2024-09-20]. <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01579-x>. DOI: 10.1186/s13046-020-01579-x.
- [33] JIANG W, ZHANG M, GAO C, *et al.* A mitochondrial EglN1-AMPK α axis drives breast cancer progression by enhancing metabolic adaptation to hypoxic stress[J/OL]. *EMBO J*, 2023, 42(20): e113743[2024-09-20]. <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embj.2023113743>. DOI: 10.15252/embj.2023113743.
- [34] WANG Y, WANG Y, LIU W, *et al.* TIM-4 orchestrates mitochondrial homeostasis to promote lung cancer progression via ANXA2/PI3K/AKT/OPA1 axis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 141[2024-09-20]. <https://www.nature.com/articles/s41419-023-05678-3>. DOI: 10.1038/s41419-023-05678-3.
- [35] BAKALOVA R, SEMKOVA S, IVANOVA D, *et al.* Selective targeting of cancerous mitochondria and suppression of tumor growth using redox-active treatment adjuvant[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6212935[2024-09-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/6212935>. DOI: 10.1155/2020/6212935.
- [36] ROSENZWEIG M, PALMER J, TSAI N C, *et al.* Repurposing leflunomide for relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(7): 1669-1677. DOI: 10.1080/10428194.2020.1742900.
- [37] DU J, WANG C, CHEN Y, *et al.* Targeted downregulation of HIF-1 α for restraining circulating tumor microemboli mediated metastasis[J]. *J Control Release*, 2022, 343: 457-468. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.051.
- [38] QUINTELA-FANDINO M, MORALES S, CORTÉS-SALGADO A, *et al.* Randomized Phase 0/I Trial of the Mitochondrial Inhibitor ME-344 or Placebo Added to Bevacizumab in Early HER2-Negative Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 35-45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2023.
- [39] PUJALTE-MARTIN M, BELAÏD A, BOST S, *et al.* Targeting cancer and immune cell metabolism with the complex I inhibitors metformin and IACS-010759[J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(7): 1719-1738. DOI: 10.1002/1878-0261.13583.
- [40] JAIN S, HU C, KLUZA J, *et al.* Metabolic targeting of cancer by a ubiquinone uncompetitive inhibitor of mitochondrial complex I[J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(3): 436-450, e15. DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.11.002.
- [41] TANG X, WEN Y, ZHANG Z, *et al.* Rationally designed multifunctional nanoparticles as GSH-responsive anticancer drug delivery systems based on host-guest polymers derived from dextran and β -cyclodextrin[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2023, 320:121207[2024-09-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861723006720?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121207.
- [42] TRUKSA J, DONG L F, ROHLENA J, *et al.* Mitochondrially targeted vitamin E succinate modulates expression of mitochondrial DNA transcripts and mitochondrial biogenesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(11):883-900. DOI: 10.1089/ars.2013.5594.
- [43] FARMAKI E, NATH A, EMOND R, *et al.* ONC201/TIC10 enhances durability of mTOR inhibitor everolimus in metastatic ER+ breast cancer[J/OL]. *Elife*, 2023, 12: e85898[2024-09-20]. <https://elifesciences.org/articles/85898>. DOI: 10.7554/eLife.85898.
- [44] KURSVIETIENE L, KOPUSTINSKIENE D M, STANEVICIENE I, *et al.* Anti-cancer properties of resveratrol: a focus on its impact on mitochondrial functions[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(12): 2056[2024-09-20]. <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/12/2056>. DOI: 10.3390/antiox12122056.
- [45] JI C, SI J, XU Y, *et al.* Mitochondria-targeted and ultrasound-responsive nanoparticles for oxygen and nitric oxide codelivery to reverse immunosuppression and enhance sonodynamic therapy for immune activation. *Theranostics*[J]. 2021, 11(17): 8587-8604. DOI: 10.7150/thno.62572.
- [46] ALFEI S, ZUCCARI G, ATHANASSOPOULOS C M, *et al.* Strongly ROS-correlated, time-dependent, and selective antiproliferative effects of synthesized nano vesicles on BRAF mutant melanoma cells and their hyaluronic acid-based hydrogel formulation[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18):10071[2024-09-20]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/18/10071>. DOI: 10.3390/ijms251810071.
- [47] ASHTON T M, GILLIES MCKENNA W, KUNZ-SCHUGHART L A, *et al.* Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11): 2482-2490. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3070.

[收稿日期] 2024-05-28

[修回日期] 2024-09-25

[本文编辑] 黄静怡, 郁晓路