

中药调控线粒体自噬抗肿瘤作用机制研究进展

吕瑞龙^{1,2}, 窦芬瑜^{1,2}, 柴梦娜^{1,2}, 刘 婷^{1,2}, 辛二旦^{1,2}, 王毛毛^{1,2}, 马定财^{1,2}, 王 哲^{1,2}, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学 科研实验中心, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 线粒体自噬作为细胞清除受损线粒体和维持自身稳定的重要机制, 在肿瘤的发生和发展过程中发挥着重要作用。研究发现, 中药及其活性成分可通过调控肿瘤细胞线粒体自噬抑制其增殖、诱导凋亡、抑制侵袭和转移及化疗耐药性等方式发挥抗肿瘤作用。通过综述中药及其活性成分调控肿瘤细胞线粒体自噬发挥抗肿瘤作用的研究进展, 以期为中药在肿瘤治疗中的应用提供新的思路和方法。

关键词: 肿瘤; 中药; 线粒体自噬; 凋亡; 转移; 侵袭; 耐药性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)08-3005-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.033

Research progress on antitumor mechanism of mitophagy regulated by traditional Chinese medicine

LYU Ruilong^{1,2}, DOU Fenyu^{1,2}, CHAI Mengna^{1,2}, LIU Ting^{1,2}, XIN Erdan^{1,2}, WANG Maomao^{1,2}, MA Dingcai^{1,2}, WANG Zhe^{1,2}, LI Yuefeng^{1,2}

1. School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Research and Experimental Center of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Mitophagy, as an important mechanism for cells to remove damaged mitochondria and maintain their own stability, plays an important role in the occurrence and development of tumors. Studies have found that traditional Chinese medicine and its active ingredients can inhibit tumor cell proliferation, induce apoptosis, inhibit invasion, metastasis and chemotherapy resistance by regulating mitochondrial autophagy. By reviewing the research progress of traditional Chinese medicines and their active ingredients in exerting anti-tumor effects by regulating mitophagy, aiming to provide new ideas and methods for the application of traditional Chinese medicines in tumor treatment.

Key words: tumors; traditional Chinese medicine; mitochondrial autophagy; apoptosis; metastasis; invasion; drug resistance

癌症是世界主要死亡原因和延长人类预期寿命的重要障碍, 据世界卫生组织 2020 年数据统计^[1], 全球新增癌症病例高达 1 930 万例, 因癌症导致死亡人数接近 1 000 万。恶性肿瘤作为癌症的实质所在, 是导致患者死亡的主要原因, 其具有生长信号的自给自足、对生长抑制(抗生长)信号不敏感、逃避程序性细胞死亡(细胞凋亡)、无限的复制潜力、持续的血管生成以及组织侵袭和转移 6 个基本特征^[2]。异常的线粒体可能会改变细胞并促进肿瘤

的发展, 而线粒体自噬可以去除功能障碍的线粒体来抑制肿瘤生长。细胞线粒体自噬是细胞通过自噬机制选择性地包裹和降解受损的线粒体, 从而维持线粒体和细胞内部环境稳定。线粒体自噬主要由在营养缺乏、细胞衰老和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高等刺激下线粒体去极化且膜电位降低, 线粒体被自噬体包裹形成线粒体自噬体, 线粒体自噬体与溶酶体融合及线粒体内容物被溶酶体降解 4 个过程组成(图 1)。

收稿日期: 2025-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81960713); 国家自然科学基金资助项目(81960713); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目(2021CYZC-21); 甘肃省科技计划(创新基地与人才计划)基础研究创新群体项目(21JR7RA569); 甘肃省高等学校产业支撑计划项目(2024CYZC-41); 2024 年度甘肃省联合科研基金项目(24JRRA882)

作者简介: 吕瑞龙, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。Email: lrl850399556@163.com

***通信作者:** 李越峰, 教授, 博士后, 博士生导师, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: lyfyxk@126.com

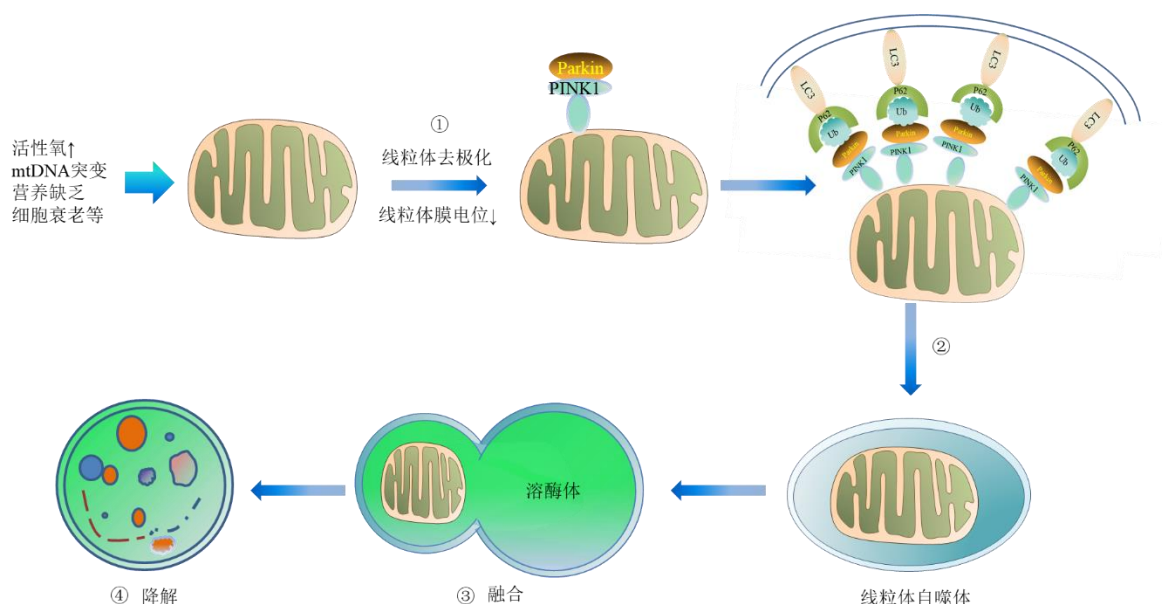


图 1 线粒体自噬的主要过程

Fig. 1 Main process of mitophagy

近年来,中药及其活性成分在抗肿瘤治疗中展现出了广泛的应用前景,其通过调节肿瘤细胞的线粒体自噬过程,不仅能够有效抑制肿瘤细胞增殖^[3]、诱导细胞凋亡^[4],还能抑制肿瘤的侵袭转移^[5]和化疗耐药性^[6],为癌症治疗开辟了新的途径。据此,本文对线粒体自噬途径、中药及其活性成分影响肿瘤细胞线粒体自噬发挥抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述,以期今后线粒体自噬在肿瘤治疗中的基础研究和临床应用提供参考。

1 线粒体自噬途径

1.1 泛素依赖性途径

泛素依赖性途径通过线粒体表面蛋白的广泛泛素化来促进线粒体自噬。目前,肿瘤抑制基因磷脂酰肌醇-3-激酶抑制蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)诱导的假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白(Parkin protein, Parkin)通路是目前研究最广泛的线粒体自噬途径,包含线粒体损伤传感器(PINK1)、信号放大器(Parkin)和信号效应器(泛素链)^[7],参与消除哺乳动物受损的线粒体。PINK1 是一种高度保守的线粒体蛋白-丝氨酸/苏氨酸激酶,由 *PARK6* 基因编码,参与线粒体功能的调节。Parkin 是由 *PARK2* 基因编码的位于胞浆具有 E3 泛素连接酶活性蛋白,负责线粒体上底物的泛素化,以实现蛋白酶体降解底物或线粒体^[8]。

在正常线粒体中 PINK1 的表达过低,无法被检

测,其可能通过内膜转位酶(translocase of inner membrane, TIM)/外膜转位酶(translocase of outer membrane, TOM)复合物输入到内膜,被线粒体加工蛋白酶和内膜早老素相关菱形样蛋白酶等切割,最终被降解^[9],而 Parkin 以自抑制形式弥漫性存在于细胞质中^[10]。当线粒体受损时,线粒体膜电位降低,导致 PINK1 进入线粒体内膜的路径被阻断,未加工的 PINK1 在外膜表面积累^[11],Parkin 通过由 PINK1 启动的修饰(包括磷酸化、多种构象改变及与 ser65-磷酸化泛素结合),从而促进其与线粒体外膜的稳定结合并激活其 E3 泛素连接酶活性。然后, Parkin 将线粒体外膜蛋白上的泛素链组装起来,这些线粒体外膜蛋白可以募集与泛素结合的自噬受体。在自噬的典型模型中,泛素结合自噬受体的功能是募集自噬相关蛋白 8 阳性吞噬体,后者最终包裹受损线粒体,并与溶酶体融合,从而促进受损线粒体的降解^[7]。

综上,线粒体自噬泛素依赖性途径是一个由 PINK1 和 Parkin 蛋白主导的过程,通过泛素化标记受损线粒体并募集自噬相关蛋白从而触发线粒体自噬,能够选择性的清除受损的线粒体,防止其对细胞造成不可逆伤害。

1.2 泛素非依赖性途径

泛素非依赖性途径是指不依赖于线粒体表面蛋白的泛素化而促进线粒体自噬的一种机制,与泛素依赖性途径不同,此途径不依赖于泛素-蛋白

酶系统来识别并标记需要降解的线粒体，而是直接由自噬受体介导，通过它们与微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 的相互作用来启动线粒体自噬，主要受体包括 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/腺病毒 E1B 1.9×10^4 相互作用蛋白 3 样蛋白 (Bcl-2/adenovirus E1B 1.9×10^4 -interacting protein 3-like protein, BNIP3L)、Bcl-2/腺病毒 E1B 1.9×10^4 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B 1.9×10^4 -interacting protein 3, BNIP3)、含 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 等，均属于 Bcl-2 家族的 BH3 结构域蛋白^[12]。在哺乳动物中，这些受体主要位于线粒体外膜上，并依赖于它们的 LC3 结合区域 (LC3-interacting region, LIR) 进行线粒体清除^[13]。线粒

体自噬的泛素非依赖性途径是一种重要的线粒体清除机制，通过自噬受体与 LC3 的直接结合来启动线粒体自噬，帮助细胞在面临如营养缺乏、细胞衰老等压力时，有效清除受损的线粒体，维持线粒体网络的稳定和细胞内环境的平衡^[14]，在多种生理和病理过程中均起着关键作用，如癌症^[15]、神经退行性疾病^[16]、心血管疾病^[17]及急性肾损伤^[18]等疾病。

综上，泛素依赖性途径和泛素非依赖性途径通过不同的机制识别并清除受损的线粒体，确保细胞的正常生理功能，在维持细胞内线粒体数量和质量平衡、保持细胞能量代谢稳定以及线粒体稳态和细胞健康中发挥着重要作用，其在细胞中的具体作用可能因细胞类型、生理/病理状态等因素而不同，线粒体自噬途径见图 2。

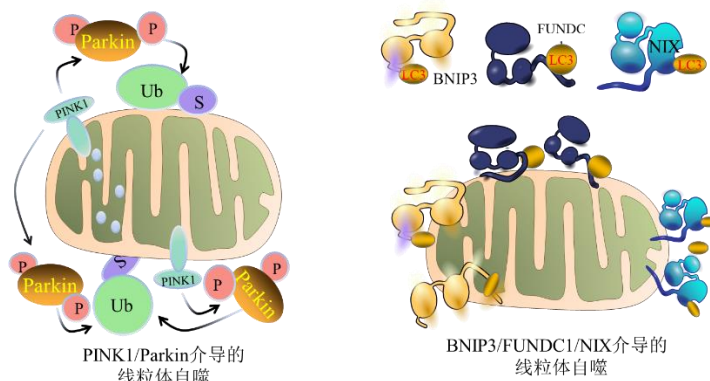


图 2 线粒体自噬途径

Fig. 2 Mitophagy pathway

2 中药调控线粒体自噬抗肿瘤作用机制

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞增殖具有无调控性生长^[19]、异常细胞形态^[20]、侵袭性和浸润性^[21]及异常细胞分化^[22]等特点，这使得肿瘤细胞具有强大的增殖和侵袭能力，从而导致肿瘤的扩散及恶化^[23]。中药及其活性成分能够通过调控肿瘤细胞线粒体自噬抑制肿瘤细胞增殖，从而发挥抗肿瘤作用^[24]。康星^[25]通过细胞和动物实验研究发现，土木香内酯和丹参酮 I 能抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，提升细胞内 ROS 水平，并分别通过 ROS/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和 ROS/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路诱导肝癌细胞凋亡并抑制其增殖，其中土木香内酯通过抑制周期蛋白 A1 (cyclin A1) 和 cyclin B1 表达诱导细胞

G₂/M 期停滞，而丹参酮 I 则通过抑制 cyclin D1 表达导致细胞 G₀/G₁ 期停滞，最终导致肝癌细胞增殖受到抑制。蛇床子素能够通过醌氧化还原酶 1 [NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1, NQO1]/ROS 途径介导宫颈癌细胞凋亡和继发性坏死，同时诱导 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬，共同抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖^[26]。大豆异黄酮能够通过阻断 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路诱导骨肉瘤 U2OS 细胞中的线粒体自噬，有效抑制骨肉瘤生长。具体表现为大豆异黄酮剂量相关性抑制人骨肉瘤细胞 U2OS 的活力、集落形成、迁移和侵袭，并促进细胞凋亡，自噬体和 ROS 水平上升、线粒体膜电位和氧消耗速率下降以及相关蛋白变化。线粒体自噬抑制剂 Mdivi-1 和 Akt 激动剂 SC-79 分别能逆转

大豆异黄酮的抗肿瘤作用和诱导线粒体自噬的作用,且大豆异黄酮在体内也展现出促进异种移植肿瘤细胞凋亡和线粒体自噬的效果^[27]。大麻二酚不仅可以通过瞬时感受器电位香草酸受体 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 激活导致细胞线粒体钙通量增加,进而引发线粒体功能障碍和线粒体自噬停滞,最终导致自噬细胞死亡,还可以通过内质网应激和激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)-DNA 损伤诱导转录本 3 (DNA damage-inducible transcript 3, DDIT3)-Tribbles 假激酶 3 (Tribbles homolog 3, TRIB3)-Akt-mTOR 轴从起始阶段就参与线粒体自噬,且与替莫唑胺联合治疗在神经胶质瘤模型中显示出显著的协同作用,有效控制肿瘤大小^[28]。方佳慧^[29]用纳米雄黄酸水飞炮制品干预人乳腺癌 MDA-MD-435S 细胞,结果显示,纳米雄黄酸水飞炮制品能有效降低 MDA-MD-435S 细胞线粒体膜电位,当质量浓度达到 80 $\mu\text{g/mL}$ 时细胞中出现损伤的线粒体、线粒体自噬体和自噬溶酶体,且线粒体与溶酶体发生共定位现象。此外,纳米雄黄酸水飞炮制品还可促使 LC3 总蛋白和线粒体蛋白表达水平上升,同时导致细胞色素 C 氧化酶 IV 亚型 (cytochrome c oxidase subunit IV, COXIV) 总蛋白表达下降,且呈浓度和时间相关性。通过实时荧光定量聚合酶链式反应检测发现纳米雄黄酸水飞炮制品能够增加肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, P53)、BNIP3、核相互作用蛋白 3 样蛋白 X (nuclear interacting protein 3-like protein X, NIX) mRNA 的表达水平,因此,可以推断纳米雄黄酸水飞炮制品通过激活 P53/BNIP3/NIX 信号通路,诱导 MDA-MD-435S 细胞发生线粒体自噬,进而实现抑制肿瘤细胞生长的效果。Nan 等^[30]研究发现远志皂苷 D 可以通过 BNIP3L 介导的线粒体自噬和内源性细胞凋亡途径抑制肝癌细胞的生长,具体表现为影响线粒体膜电位、增加 ROS 的生成、影响线粒体自噬相关蛋白表达水平如 BNIP3 蛋白,体内实验表明,远志皂苷 D 显著抑制肿瘤生长,并增加肿瘤细胞的凋亡和自噬水平。

综上,中药及其活性成分通过调控肿瘤细胞线粒体自噬抑制肿瘤细胞增殖主要体现在中药及其活性成分可通过抑制肿瘤细胞线粒体自噬影响细胞各生长周期的蛋白质表达和 DNA 合成,使肿瘤细胞不能按照 G₁ 期 (前期)、S 期 (复制期)、G₂ 期 (后期)、M 期 (有丝分裂期) 正常分裂,从而抑制

肿瘤细胞增殖。中药及其活性成分可以通过抑制肿瘤细胞线粒体自噬,使肿瘤细胞更容易受到外界压力的影响,从而抑制其增殖,通常涉及对自噬相关信号通路的调控,如抑制 mTOR 信号通路等。一些中药及其活性成分能够增强肿瘤细胞线粒体自噬水平,通过降解功能受损的线粒体,上调自噬相关蛋白的表达,促进自噬体的形成和融合,进而加速线粒体的降解和肿瘤细胞的凋亡,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡也称为程序性细胞死亡,在维持机体稳态、清除异常细胞等方面发挥着重要作用^[31],肿瘤细胞的标志之一是能够逃避正常的凋亡机制而持续增殖^[23],因此,通过诱导肿瘤细胞凋亡可以恢复细胞死亡与增殖之间的平衡,从而达到抗肿瘤的目的。相关研究表明,中药及其活性成分可以通过调控肿瘤细胞线粒体自噬诱导肿瘤细胞凋亡,从而达到抗肿瘤的目的^[32]。姬健钧等^[33]用不同浓度氧化苦参碱干预人骨肉瘤 MG63 细胞,对 MG63 细胞的凋亡率、蛋白表达水平、线粒体自噬水平和线粒体膜电位等进行检测,发现氧化苦参碱能够提高 MG63 细胞凋亡率,升高 PINK1、Parkin、LC3 蛋白表达水平和线粒体自噬水平,并降低线粒体膜电位,同时使环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 表达水平降低,介导线粒体自噬信号通路 PINK1/Parkin 过度活化,从而促进骨肉瘤细胞凋亡。李宗宏等^[34]以急性髓系白血病 Molm-13 细胞作为研究对象进行体外培养,探讨芪莲益髓清毒颗粒 (由黄芪、太子参、白术、茯苓、甘草组成) 对急性髓系白血病细胞的抗肿瘤作用,研究发现芪莲益髓清毒颗粒能够升高细胞内 ROS 含量,降低 ATP 含量,上调 PINK1、Parkin、LC3 蛋白表达,下调整合体 1 蛋白 (sequestosome-1, P62) 表达,结果证明芪莲益髓清毒颗粒可以通过激活 PINK1/Parkin 介导的信号通路,诱导 Molm-13 细胞线粒体自噬,从而抑制肿瘤细胞增殖,促进其凋亡。王翠娟等^[35]探讨姜黄素对卵巢癌细胞 SKOV-3 和 A2780 细胞凋亡的影响,结果显示,姜黄素能显著增加细胞凋亡率、ROS 水平及凋亡相关蛋白表达,而线粒体膜电位下降、自噬相关蛋白 p62 表达降低,表明姜黄素可通过诱导卵巢癌细胞内 ROS 积聚、降低线粒体膜电位并启动线粒体自噬来诱导细胞凋亡。郑修齐等^[36]用白藜芦醇干预人肝癌细胞 HepG2 研究其对

凋亡的影响及其机制,发现 40 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇能显著抑制 HepG2 细胞的增殖,降低线粒体膜电位,上调线粒体自噬相关蛋白 PINK1 和 Parkin 的表达,同时增加自噬相关肌球蛋白样 Bcl-2 结合蛋白(myosin-like Bcl-2 interacting protein, Beclin1)的表达并降低凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的表达,Beclin1 是调节自噬的关键靶点基因,可与抗凋亡蛋白 Bcl-2 结合形成 Beclin1/Bcl-2 复合体^[37],研究显示白藜芦醇可以通过 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径,调节 Beclin1/Bcl-2 复合体的表达,从而诱导 HepG2 细胞凋亡。张秉丽等^[38]以人胃癌 SGC-7901 细胞为研究对象,探讨重楼皂苷 I 对胃癌细胞线粒体自噬的作用,研究结果表明,重楼皂苷 I 能够有效抑制胃癌细胞增殖,并促使细胞凋亡率上升,具体表现为增加自噬小体和自噬溶酶体数量,同时上调 Beclin1、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)表达水平,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、LC3-I/LC3-II 水平,且呈剂量相关性。科罗索酸在体外和体内实验中均对膀胱肿瘤有显著抑制作用,且在小鼠模型中未观察到明显毒性。通过细胞活力检测、细胞荧光染色及流式细胞术等实验发现科罗索酸主要通过阻断细胞周期来发挥抗癌作用,不同浓度的科罗索酸通过不同机制实现抗癌效果,即低浓度主要通过调节 DNA 合成及有丝分裂相关基因表达来抑制癌细胞增殖,而高浓度则通过诱导线粒体自噬导致细胞死亡^[39]。

综上,中药及其活性成分通过调控线粒体自噬诱导肿瘤细胞凋亡的作用机制主要包括激活 Pink1/Parkin 途径、增强 Beclin1 的表达等方式调节线粒体自噬,促进肿瘤细胞凋亡;促进 Bax、Caspase 等凋亡相关蛋白的表达,同时抑制 Bcl-2 蛋白家族等抗凋亡蛋白的表达,以内源性途径诱导肿瘤细胞凋亡。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

肿瘤细胞能够通过侵袭和转移突破原发部位,通过多种途径如血液^[40]、淋巴系统^[41]等向身体其他部位扩散并形成新的肿瘤病灶。宋晓璐等^[42]用不同浓度隐丹参酮作用于乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,检测发现沉默信息调节因子 3(silent information regulator 3, SIRT3)、Parkin 和 PINK1 蛋白表达水平升高,而缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)与血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)蛋白表达水平下降,导致 MDA-MB-231 细胞的迁移能力明显降低,同时细胞的凋亡率显著升高,证实隐丹参酮通过调控 SIRT3/HIF-1 α 信号通路,促进线粒体自噬,从而抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移。Xu 等^[5]用痛泻要方(由炒白术、炒白芍、炒陈皮、防风组成)干预结肠炎相关结直肠癌小鼠,通过组织病理学、细胞增殖与凋亡检测以及上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和线粒体自噬标志物的分子机制检测,发现 EMT 在噻氧基甲烷/葡聚糖硫酸钠盐诱导结直肠癌小鼠模型中表现出特征性的分子变化,包括 E-钙黏蛋白表达下降、间充质细胞标志物(如 N-钙黏蛋白和波形蛋白)上调、增殖标志物 Ki-67 表达增加以及肿瘤抑制基因 PTEN 表达显著降低,然而,痛泻要方能够通过 PTEN 诱导的 PINK1/Parkin 通路促使结肠癌细胞线粒体自噬以逆转 EMT,有效抑制 EMT 进展和细胞增殖,同时促进 PTEN 表达和细胞凋亡。Liang 等^[43]使用不同剂量的氧化苦参碱处理结直肠癌细胞,通过评估细胞活力、ROS 产生、基因表达和基因改变,并结合小鼠异种移植和肝转移模型的组织学检查、透射电子显微镜观察及蛋白质印迹法分析,发现氧化苦参碱能触发结直肠癌细胞线粒体自噬,在体内有效抑制结直肠癌细胞的生长、迁移、侵袭和转移。此外,氧化苦参碱通过抑制富含亮氨酸的五肽重复序列蛋白(leucine-rich pentatricopeptide repeat containing, LRPPRC)促进 Parkin 向线粒体易位,并减少线粒体自噬激活的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体,从而在结直肠癌细胞异种移植和肝转移模型中表现出抗癌活性。假马齿苋乙醇提取物的水萃取部位可以抑制口腔癌细胞 Cal33 和 FaDu 的细胞活力、集落形成、细胞迁移并诱导细胞死亡,低剂量假马齿苋乙醇提取物可以促进线粒体自噬,且介导的线粒体自噬呈 Parkin 相关性^[44]。

综上,一方面中药及其活性成分通过影响线粒体自噬的信号通路如 SIRT3/HIF-1 α ,进而影响肿瘤细胞的能量代谢和生存状态,从而抑制其侵袭和转移能力;另一方面,中药及其活性成分还可以通过线粒体自噬调控细胞间黏附蛋白,如免疫球蛋白和钙依赖性钙黏蛋白家族,抑制 EMT,进而影响细胞黏附、侵袭和转移。

2.4 抑制肿瘤细胞化疗耐药性

化疗是治疗肿瘤的一种有效手段,但耐药性是控制肿瘤进展的主要障碍。遗传变异或不敏感细胞克隆可导致肿瘤原发性耐药,使得肿瘤对特定疗法无应答。另外,部分肿瘤在初期对治疗有积极响应后,会逐渐产生耐药性(即获得性或适应性耐药)^[45]。Ma 等^[6]研究发现肌动蛋白丝相关蛋白 1 样 2 (actin filament-associated protein 1-like 2, AFAP1L2) 在索拉非尼耐药肝癌细胞中过表达。青蒿琥酯可以通过降低 AFAP1L2 表达,抑制肉瘤病毒(sarcoma virus, SRC)蛋白和 FUNDC1 磷酸化,促进 FUNDC1 介导的 LC3B 线粒体募集,从而过度激活线粒体自噬并诱导细胞凋亡,显著增强了索拉非尼对耐药细胞和肿瘤的抑制作用。因此,青蒿琥酯可以通过加剧 AFAP1L2-SRC-FUNDC1 轴依赖性线粒体自噬来减轻肝癌细胞对索拉非尼的耐药性。宫颈癌的治疗面临着顺铂耐药性问题,且肝配蛋白 A 型受体 2 (erythropoietin-producing hepatocellular A2, EPHA2) 在宫颈癌中的过表达与顺铂耐药性密切相关。Mubthasima 等^[46]通过敲低宫颈癌 SiHa 细胞中的 EPHA2 并评估相关分子标志物的变化,发现 EPHA2 的敲低促进了线粒体融合并减少了线粒体裂变、线粒体自噬。同时,EPHA2 敲低和芝麻酚治疗均显著增强了宫颈癌细胞对顺铂的敏感性,且芝麻酚能有效靶向并降低 EPHA2 表达水平。因此,靶向 EPHA2 并调节线粒体动力学和线粒体自噬提高了宫颈癌细胞对顺铂的敏感性。褪黑激素能增强肝癌 HepG2 和 HuH7 细胞对索拉非尼的敏感性,并在 Hep3B 细胞中诱导凋亡,增加多聚(ADP-核糖)聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase, PARP]水解和 Bax 蛋白表达,联合用药还促进了线粒体自噬,表现为 PINK1、Parkin 表达增加及丝裂融蛋白-2 (mitofusin-2)、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 减少,同时诱导 ROS 产生和线粒体膜去极化。通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默 Parkin 损害线粒体自噬后,PARP 切割和 Bax 表达均降低,表明褪黑激素通过促氧化能力和影响线粒体自噬来增加索拉非尼的细胞毒作用敏感性^[47]。姜黄素具有选择性诱导甲状腺癌细胞线粒体自噬的抗癌特性,能迅速积累甲状腺癌细胞线粒体,导致线粒体膜去极化、线粒体自噬和蛋白质显著减少,而正常上皮细胞则不受影响。此外,自噬抑制剂 3-MA 可减弱姜黄素的细胞毒作用,

且姜黄素通过其线粒体靶向特性诱导琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性爆发和 ROS 过量产生,进而引发线粒体功能障碍和致命性线粒体自噬,与放射性碘协同作用杀死甲状腺癌细胞^[48]。芒柄花黄素不仅能抑制三阴性乳腺癌细胞的转移,还能有效抑制三阴性乳腺癌细胞增殖,诱导线粒体损伤和细胞凋亡,而且芒柄花黄素上调了三阴性乳腺癌组织和细胞中 BTB 和 CNC 同源体 1 (BTB and CNC homology 1, BACH1) 的表达,而 BACH1 的敲低则拮抗了芒柄花黄素的抑制作用并促进三阴性乳腺细胞存活,表明芒柄花黄素通过 BTB 结构域和 CNC 同源体 1 介导的线粒体自噬途径增强三阴性乳腺癌的化疗敏感性^[49]。

综上,一方面中药及其活性成分可以诱导肿瘤细胞线粒体自噬,上调促凋亡基因的表达,下调抗凋亡蛋白的水平,如降低 AFAP1L2 和 EPHA2 表达,从而协同抗肿瘤药物促进肿瘤细胞凋亡;另一方面中药及其活性成分可以通过影响 mTOR 等信号通路的活性,调节肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

3 结语与展望

线粒体自噬是细胞选择性清除受损或功能失调线粒体的一种自噬途径,对于维持细胞稳态和防止疾病发生具有重要意义,其在肿瘤中的作用复杂且多面。与正常细胞相比,许多肿瘤细胞存在不同程度的线粒体自噬,包括结直肠癌^[50]、肺癌^[51]和乳腺癌^[52]等。在肿瘤发生早期,线粒体自噬能够通过清除受损的线粒体,减少 ROS 产生,降低氧化应激水平,有助于维持细胞正常代谢,防止细胞的应激和基因组损伤,从而达到抑制肿瘤发生的目的^[53]。在肿瘤晚期,线粒体自噬的作用发生转变,一方面,增强的线粒体自噬能够提高肿瘤细胞对低氧、营养缺乏及抗肿瘤治疗的耐受性,维持细胞的生存和增殖;另一方面,线粒体自噬能够为肿瘤细胞提供能量和代谢底物,维持肿瘤细胞的干性,促进肿瘤的恶化^[54]。

中药作为一种天然药物资源,在调控线粒体自噬、抗肿瘤方面展现出独特的优势。中药及其活性成分调控线粒体自噬抗肿瘤的作用机制见图 3。中药及其活性成分通过影响细胞生长周期及调控线粒体自噬干扰蛋白质表达和 DNA 合成,使肿瘤细胞周期停滞;抑制肿瘤细胞线粒体自噬;提升线粒体自噬水平,促进受损线粒体的降解和肿瘤细胞的

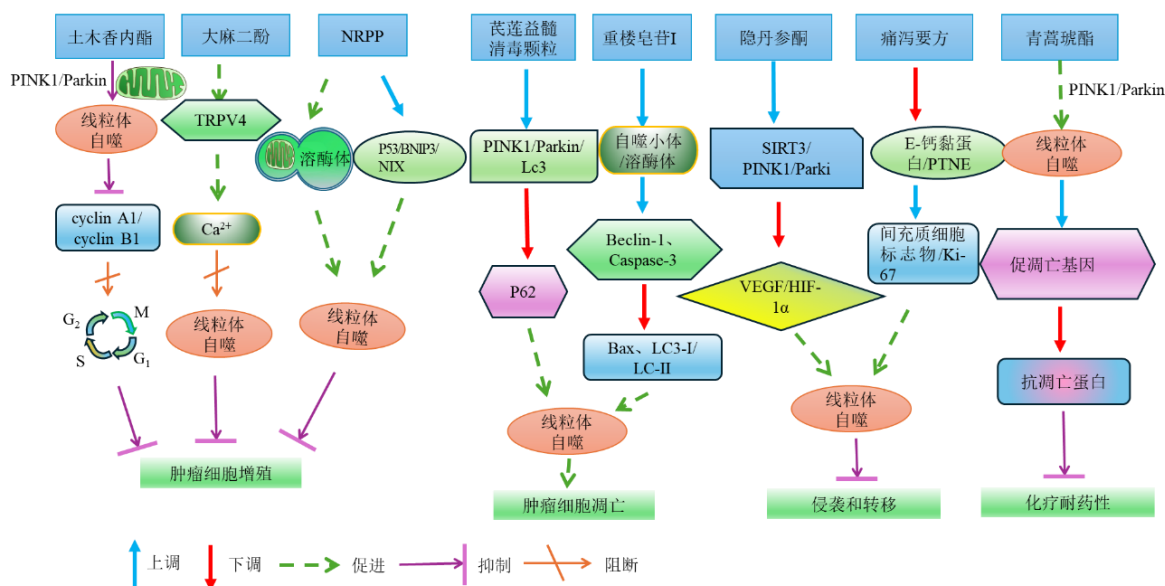


图 3 中药及其活性成分调控线粒体自噬抗肿瘤作用机制

Fig. 3 Mechanism of traditional Chinese medicines and their active ingredients against tumors by regulating mitophagy

凋亡从而调控线粒体自噬抑制肿瘤细胞增殖。此外，中药及其活性成分还通过调节线粒体自噬诱导肿瘤细胞凋亡，包括抑制 Pink1/Parkin 途径、增强 Beclin1 表达以及促进凋亡相关蛋白表达等机制。同时，它们还通过影响线粒体自噬的信号通路和细胞间黏附蛋白，抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[55]。中药及其活性成分还能直接与线粒体自噬受体结合，或通过影响泛素非依赖性通路与其他信号通路相互作用，共同调控肿瘤细胞的生物学行为，从而协同抗肿瘤药物促进肿瘤细胞凋亡并调节其对化疗药物的敏感性。

尽管中药及其活性成分在调控线粒体自噬抗肿瘤方面取得了显著进展，但仍然存在一些问题和挑战，例如，中药成分复杂多样，其作用机制尚未完全阐明，中药复方对线粒体自噬的调节作用尚缺乏深入研究，线粒体自噬与人类疾病之间确切关系仍需进一步探索。此外，通过调控线粒体自噬抗肿瘤在临床试验中相对较少，但在高血压^[56]、动脉粥样硬化^[57]和阿尔茨海默病^[16]等疾病中已取得一定的疗效，这为线粒体自噬在抗肿瘤治疗中的应用提供了有力的支持。未来，应加强对中药活性成分与线粒体自噬关键蛋白（如 Pink1、Parkin、FUNDC1 等）相互作用的深入研究，明确其调控机制，利用高通量测序、蛋白质组学等现代生物技术手段，全面解析中药对线粒体自噬调控的转录组、蛋白质组变化，揭示其复杂的网络调控机制，探索中药在不同肿瘤类型和不同

治疗阶段的应用，拓展其应用范围，提高临床治疗效果，利用纳米技术、脂质体包裹等技术手段，提高中药活性成分的生物利用度和靶向性，增强其调控线粒体自噬的效果，加强中药与传统治疗方法的联合应用研究，探索协同作用机制等。中药及其活性成分在调控线粒体自噬抗肿瘤方面展现出了巨大的潜力和广阔的应用前景，因此开展中药及其活性成分抗肿瘤作用的相关研究，对抗肿瘤新药的研发以及临床应用具有重要的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [3] 赵浩楠, 张强, 温中庆, 等. 补骨脂酚通过线粒体自噬抑制人肝癌 Hep3B 细胞生长的机制研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2024, 43(5): 400-406.
- [4] 林少泽, 王聪仁. 人参皂苷 Rb₁ 介导线粒体自噬途径对肝癌细胞凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(12): 1713-1717.
- [5] Xu Z T, Zhao G, Zhang L Z, *et al.* Tong-Xie-Yao-Fang induces mitophagy in colonic epithelial cells to inhibit colitis-associated colorectal cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118541.

- [6] Ma Z C, Chen W J, Liu Y D, *et al.* Artesunate Sensitizes human hepatocellular carcinoma to sorafenib via exacerbating AFAP1L2-SRC-FUNDC1 axis-dependent mitophagy [J]. *Autophagy*, 2024, 20(3): 541-556.
- [7] Wade Harper J, Ordureau A, Heo J M. Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 93-108.
- [8] Narendra D, Tanaka A, Suen D F, *et al.* Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy [J]. *J Cell Biol*, 2008, 183(5): 795-803.
- [9] Youle R J, Narendra D P. Mechanisms of mitophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 9-14.
- [10] Chaugule V K, Burchell L, Barber K R, *et al.* Autoregulation of parkin activity through its ubiquitin-like domain [J]. *EMBO J*, 2011, 30(14): 2853-2867.
- [11] Riley B E, Loughheed J C, Callaway K, *et al.* Structure and function of Parkin E3 ubiquitin ligase reveals aspects of RING and HECT ligases [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1982.
- [12] Zhang J, Ney P A. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7): 939-946.
- [13] Choubey V, Zeb A, Kaasik A. Molecular mechanisms and regulation of mammalian mitophagy [J]. *Cells*, 2021, 11(1): 38.
- [14] 李林蔚, 黄名萱, 陆思语, 等. 10-HDA 对急性氯化镉所致肾损伤的保护作用及自噬相关蛋白表达的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2024, 41(2): 133-138.
- [15] Chourasia A H, Tracy K, Frankenberger C, *et al.* Mitophagy defects arising from BNIP3 loss promote mammary tumor progression to metastasis [J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(9): 1145-1163.
- [16] Fang E F, Hou Y J, Palikaras K, *et al.* Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401-412.
- [17] Lampert M A, Orogo A M, Najor R H, *et al.* BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation [J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1182-1198.
- [18] Liu J X, Yang C, Zhang W H, *et al.* Disturbance of mitochondrial dynamics and mitophagy in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116828.
- [19] Levayer R. Solid stress, competition for space and cancer: The opposing roles of mechanical cell competition in tumour initiation and growth [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 63: 69-80.
- [20] Bignold L P, Coghlan B D, Jersmann H A. Cancer morphology, carcinogenesis and genetic instability: A background [J]. *EXS*, 2006(96): 1-24.
- [21] Wan G Q, Liu Y H, Zhu J, *et al.* SLFN5 suppresses cancer cell migration and invasion by inhibiting MT1-MMP expression via AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *Cell Signal*, 2019, 59: 1-12.
- [22] Prasetyanti P R, Medema J P. Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 41.
- [23] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- [24] 张文佳. 基于 FOXO3-PINK1 信号通路探讨六种中药联合复方抑制肺癌进展的作用机制 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [25] 康星. 土木香内酯和丹参酮 I 诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡作用及其分子机制的研究 [D]. 西安: 西北大学, 2019.
- [26] 皇甫梦杰. 蛇床子素通过 NQO1/ROS 介导的细胞死亡抑制宫颈癌增殖的研究 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [27] Zheng Z A, Zhao X H, Yuan B, *et al.* Soy isoflavones induces mitophagy to inhibit the progression of osteosarcoma by blocking the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 5.
- [28] Huang T F, Xu T Q, Wang Y F, *et al.* Cannabidiol inhibits human glioma by induction of lethal mitophagy through activating TRPV4 [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3592-3606.
- [29] 方佳慧. 基于线粒体自噬探讨纳米雄黄酸水飞炮制品抗乳腺癌作用机制 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [30] Nan F L, Nan W L, Yu Z J, *et al.* Polygalacin D inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells through BNIP3L-mediated mitophagy and endogenous apoptosis pathways [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(5): 346-358.
- [31] Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [32] 王翠娟, 尚明, 邹微, 等. 姜黄素诱导 NSCLC 细胞凋亡机制探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(10): 663-669.
- [33] 姬健钧, 邱文奎. 氧化苦参碱通过 COX-2/PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬对 MG63 骨肉瘤细胞的促凋亡机制 [J]. *中国药房*, 2024, 35(1): 44-50.
- [34] 李宗宏, 殷学伟, 王文浩, 等. 基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨芪莲益髓清毒颗粒对急性髓系白血病 Molm-13 细胞线粒体自噬的调控作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(10): 4723-4727.
- [35] 王翠娟, 尚明, 张志虎, 等. 姜黄素对卵巢癌细胞 SKOV-3、A2780 凋亡的影响及其机制 [J]. *山东医药*, 2017, 57(35): 1-4.
- [36] 郑修齐, 吕小会, 张鑫, 等. 白藜芦醇诱导人肝癌细胞

- HepG2 凋亡的作用及机制 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21(4): 452-455.
- [37] Chaumorcet M, Lussignol M, Mouna L N, *et al.* The human cytomegalovirus protein TRS1 inhibits autophagy via its interaction with Beclin 1 [J]. *J Virol*, 2012, 86(5): 2571-2584.
- [38] 张秉丽, 霍成英, 李有连. 重楼皂苷 I 对胃癌 SGC-7901 细胞线粒体自噬的作用及对 LC3-II、LC3-I、Caspase-3 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 31-35.
- [39] Cui A F, Li X L, Ma X L, *et al.* Quantitative transcriptomic and proteomic analysis reveals corosolic acid inhibiting bladder cancer via suppressing cell cycle and inducing mitophagy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 480: 116749.
- [40] 王生, 赵杨, 陶丽, 等. 靶向纤溶系统活血化瘀药的抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1213-1218.
- [41] Lei P J, Fraser C, Jones D, *et al.* Lymphatic system regulation of anti-cancer immunity and metastasis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1449291.
- [42] 宋晓璐, 乐翊飞, 卢德赵. 隐丹参酮通过调节 SIRT3/HIF-1 α 信号轴和线粒体自噬抑制 MDA-MB-231 细胞增殖迁移的研究 [J]. 中药材, 2020, 43(1): 193-196.
- [43] Liang L, Sun W L, Wei X X, *et al.* Oxymatrine suppresses colorectal cancer progression by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through mitophagy induction *in vitro* and *in vivo* [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3342-3362.
- [44] Mishra S R, Behera B P, Singh V K, *et al.* Anticancer activity of *Bacopa monnieri* through apoptosis induction and mitophagy-dependent NLRP3 inflammasome inhibition in oral squamous cell carcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155157.
- [45] Bai X, Cui C Y, Yin J J, *et al.* The association between oral hygiene and head and neck cancer: A meta-analysis [J]. *Acta Odontol Scand*, 2023, 81(5): 374-395.
- [46] Mubthasima P P, Singh S A, Kannan A. Sesamol-mediated targeting of EPHA2 sensitises cervical cancer for cisplatin treatment by regulating mitochondrial dynamics, autophagy, and mitophagy [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 949.
- [47] Prieto-Domínguez N, Ordóñez R, Fernández A, *et al.* Melatonin-induced increase in sensitivity of human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib is associated with reactive oxygen species production and mitophagy [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(3): 396-407.
- [48] Zhang L, Qiu L, Xu S C, *et al.* Curcumin induces mitophagy by promoting mitochondrial succinate dehydrogenase activity and sensitizes human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells to radioiodine treatment [J]. *Toxicol In Vitro*, 2023, 93: 105669.
- [49] Li S, Zhu L L, He Y F, *et al.* Formononetin enhances the chemosensitivity of triple negative breast cancer via BTB domain and CNC homolog 1-mediated mitophagy pathways [J]. *Acta Biochim Pol*, 2023, 70(3): 533-539.
- [50] 高永建. CAMK1 诱导结直肠癌细胞凋亡并通过 P62 抑制线粒体自噬的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [51] Mu N, Wang Y, Li X P, *et al.* Crotonylated BEX2 interacts with NDP52 and enhances mitophagy to modulate chemotherapeutic agent-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 645.
- [52] 易永丽, 雷娅, 王坤, 等. 大黄-桃仁药对调控子宫腺肌病在位内膜线粒体稳态的机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4709-4718.
- [53] Yao J Y, Wang J B, Xu Y, *et al.* CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO₃-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma [J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1879-1897.
- [54] Poole L P, MacLeod K F. Mitophagy in tumorigenesis and metastasis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3817-3851.
- [55] 吴琼, 李锦源, 黄文涛, 等. 金合欢素对肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡和迁移的影响及机制研究 [J]. 天津医药, 2023, 51(3): 235-239.
- [56] 张晶, 李冰冰, 黄敏仪, 等. 基于网络药理学的参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病机制探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4873-4883.
- [57] 葛腾, 齐鸿飞, 姚彬, 等. 中医药靶向调控线粒体质量控制系统治疗心肌梗死再灌注损伤研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5331-5341.

[责任编辑 潘明佳]