

引用:向福兰,王雯,肖佳乐,唐乐,何迎春.中医药调控线粒体动力学抗肿瘤研究进展[J].中医导报,2026,32(3):116-122.

# 中医药调控线粒体动力学抗肿瘤研究进展\*

向福兰,王雯,肖佳乐,唐乐,何迎春  
(湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

[摘要] 本文综述了线粒体动力学在肿瘤发生、发展中的关键作用及中医药通过调控线粒体动力学抗肿瘤的研究进展。线粒体动力学失衡与肿瘤恶性进展密切相关。线粒体过度分裂促进肿瘤增殖、转移及耐药,融合异常则导致代谢重编程。多种中药活性成分、单味中药、中药复方可通过调节动力相关蛋白1(Drp1)、线粒体分裂蛋白1(Fis1)、线粒体融合蛋白1(Mfn1)、视神经萎缩蛋白1(Opa1)等关键蛋白表达,破坏线粒体稳态,引发线粒体碎片化、膜电位崩塌及能量代谢障碍,进而促使活性氧爆发和细胞色素C释放,调控B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白,激活胱天蛋白酶(Caspase)级联反应诱导肿瘤细胞凋亡。部分中药成分还可协同调控线粒体自噬与铁死亡等新型细胞死亡途径,抑制肿瘤转移。

[关键词] 肿瘤;线粒体动力学;线粒体裂变;线粒体融合;中医药;综述

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)03-116-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.019

## Research Progress on Anti-Tumor Effects of Traditional Chinese Medicine by Regulating Mitochondrial Dynamics

XIANG Fulan, WANG Wen, XIAO Jiale, TANG Le, HE Yingchun  
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China)

[Abstract] This article reviews the critical role of mitochondrial dynamics in tumorigenesis and progression, as well as the research progress on the anti-tumor effects of traditional Chinese medicine (TCM) by regulating mitochondrial dynamics. An imbalance in mitochondrial dynamics is closely related to malignant tumor progression. Excessive mitochondrial fission promotes tumor proliferation, metastasis, and drug resistance, while abnormal fusion leads to metabolic reprogramming. Various active components of TCM, single herbs, and TCM formulas can disrupt mitochondrial homeostasis by regulating the expression of key proteins such as dynamin-related protein 1 (Drp1), mitochondrial fission protein 1 (Fis1), mitofusin 1 (Mfn1), and optic atrophy 1 (Opa1). This disruption leads to mitochondrial fragmentation, collapse of membrane potential, and energy metabolism disorders, subsequently triggering a burst of reactive oxygen species (ROS) and the release of cytochrome C. This regulates B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) family proteins and activates the Caspase cascade, inducing tumor cell apoptosis. Some TCM components can also coordinately regulate novel cell death pathways such as mitophagy and ferroptosis, thereby inhibiting tumor metastasis.

[Keywords] tumor; mitochondrial dynamics; mitochondrial fission; mitochondrial fusion; traditional Chinese medicine; review

恶性肿瘤是全球范围内导致死亡的主要原因之一,其发病机制复杂,治疗手段虽不断革新,但依然面临化疗耐药、肿瘤复发与转移等诸多挑战<sup>[1-2]</sup>。当前,肿瘤研究的焦点已从单纯的细胞增殖失控,深入到其独特的能量代谢重编程领域。

\*基金项目:湖南中医药大学“刘良院士工作站”指导项目(22YS001);国家自然科学基金项目(82302979);湖南省卫生健康高层次人才重大专项(R2023111);湖南中医药大学本科科研创新基金项目(2024BKS111);湖南中医药大学研究生创新课题(2023CX160)

通信作者:何迎春,女,教授,研究方向为恶性肿瘤分子病理机制及防治

其中,线粒体作为细胞能量代谢的核心细胞器和凋亡的关键调控者,其功能状态在肿瘤的发生、发展中起着决定性作用<sup>[9]</sup>。

线粒体并非静态结构,而是通过持续的裂变与融合过程动态维持其网络稳态,这一现象称为线粒体动力学<sup>[9]</sup>。线粒体动力学直接调控线粒体的质量、功能分布和细胞决定。正常情况下,两者保持精细平衡。然而,在肿瘤细胞中,这一平衡往往被打破,通常倾向于过度分裂,导致线粒体碎片化。这种碎片化状态不仅能促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,更与化疗耐药性的产生密切相关<sup>[9]</sup>。因此,靶向调控线粒体动力学,逆转其失衡状态,已成为抗肿瘤治疗的一个极具潜力的新策略。

中医药防治肿瘤秉承“整体观念”与“辨证论治”的原则,具有多成分、多靶点、协同作用的特点<sup>[6]</sup>。研究表明,中药单体和复方制剂不仅能直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡,还能通过调节免疫、逆转耐药、抑制血管生成等多种途径发挥抗肿瘤效应<sup>[7]</sup>。近年来,随着分子生物学技术的深入应用,中医药抗肿瘤作用机制的研究已从宏观层面逐步深入到细胞器与信号通路层面。其中,中医药如何通过干预线粒体动力学抑制肿瘤进展,正成为一个新兴且活跃的研究方向。

本文旨在系统梳理近年来中医药调控线粒体动力学抗肿瘤研究的最新进展,阐述线粒体动力学在肿瘤进展中的关键作用以及中医药通过调节线粒体动力学发挥抗肿瘤效应的研究现状。

## 1 线粒体动力学与肿瘤进展

线粒体动力学平衡的破坏是肿瘤代谢重编程和恶性进展的核心环节。肿瘤细胞通过精确调控裂变与融合过程的平衡,重塑线粒体网络,以适应其快速增殖、抵抗凋亡、增强侵袭及逃避治疗的需求<sup>[9]</sup>。

### 1.1 线粒体裂变与肿瘤进展

在肝癌<sup>[9]</sup>、胰腺癌<sup>[10]</sup>、鼻咽癌<sup>[11]</sup>、结直肠癌<sup>[12]</sup>、卵巢癌<sup>[13]</sup>等恶性肿瘤中,动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)的表达或活性上调,线粒体裂变过程显著增强,导致线粒体网络碎片化。这种状态可通过多种机制促进肿瘤的发展。碎片化的线粒体网络与肿瘤细胞的代谢重组密切相关,LIANG J等<sup>[10]</sup>研究表明,Drp1表达增强与有氧糖酵解上调之间存在正相关关系,有助于胰腺癌细胞的生长和转移。HUANG T L等<sup>[14]</sup>研究发现在头颈癌组织中,Drp1表达升高与高糖酵解活性相关,这一过程通过叉头框蛋白M1(forkhead box protein M1, FOXM1)/基质金属蛋白酶-12(matrix metalloproteinase-12, MMP-12)信号轴实现。沉默Drp1可通过下调糖酵解基因来破坏有氧糖酵解,而MMP-12在Drp1缺陷细胞中的过表达部分挽救了葡萄糖消耗和乳酸产生。PADDER R A等<sup>[15]</sup>研究发现,在BRAFV600E突变的结直肠癌细胞中,Drp1和磷酸化动力相关蛋白1(phosphorylated-dynamin-related protein 1, p-Drp1)蛋白水平升高。这促使细胞呈现糖酵解表型,从而推动肿瘤进展。这一过程受3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(3-phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1)水平的正向调控。PDK1可通过抑制线粒体氧化磷酸化,促使代谢转向糖酵解,从而支持癌细胞在肿瘤微环境中的生存与增殖。HUANG Q C等<sup>[9]</sup>研究发现Drp1过表达或线粒体融合蛋白1(Mitofusin 1, Mfn1)沉默,可通过活

性氧(reactive oxygen species, ROS)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)-小鼠双微体2(mouse double minute 2, MDM2)-肿瘤蛋白p53(tumor protein p53, p53)和核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)通路促进自噬并抑制细胞凋亡。CHEN L等<sup>[16]</sup>研究发现在三阴性乳腺癌细胞中Drp1的表达显著升高, Mfn1的表达下调,线粒体裂变增强。这一变化可通过调节Notch信号通路,促进乳腺癌细胞的存活。在另一项浸润性乳腺癌的研究中,ZHAO J等<sup>[17]</sup>研究发现Drp1沉默或Mfn1过表达,可通过减少片状伪足的形成来抑制肿瘤细胞转移。此外,WAN Y Y等<sup>[18]</sup>研究发现在胶质母细胞瘤中,缺氧诱导的Drp1表达增强了线粒体的裂变和迁移,而线粒体的裂变和迁移受到Drp1活性抑制剂Mdivi-1的抑制。此外,Drp1介导的线粒体裂变,在癌细胞化学耐药性中也起着关键作用。HUANG C Y等<sup>[19]</sup>研究发现垂死细胞释放的高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)可激活晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)-细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)信号传导,导致Drp1磷酸化和自噬介导的癌细胞化疗耐药性,而阻断HMGB1或RAGE会使细胞对化疗敏感。

### 1.2 线粒体融合与肿瘤进展

与线粒体裂变相比,线粒体融合在肿瘤中的作用更为复杂,具有环境依赖性的双重角色(抑癌或促癌)。线粒体融合在肿瘤中的作用取决于肿瘤类型、阶段或基因背景。在大多数情况下,线粒体融合扮演着肿瘤抑制者的角色<sup>[20]</sup>。线粒体融合蛋白(如Mfn1/2和Opa1)的功能失活或表达下调常见于多种癌症。线粒体融合允许线粒体DNA(mtDNA)、代谢物和蛋白质等内容物在线粒体网络间共享,并通过互补机制稀释突变,维持mtDNA的完整性和呼吸链功能。线粒体融合缺陷会导致mtDNA突变累积、呼吸功能受损和ROS过量产生,这些因素均可驱动肿瘤发生<sup>[21-22]</sup>。XU K等<sup>[23]</sup>研究表明,低Mfn2表达的乳腺癌患者较高表达患者预后更差,其促进肿瘤存活的效应与西罗莫司靶蛋白复合物2(mechanistic target of rapamycin complex 2, mTORC2)/Akt信号通路激活密切相关。HERKENNE S等<sup>[24]</sup>研究表明,敲低卵巢肿瘤细胞中Opa1会促进嵴的紊乱和线粒体网络的破碎,这与线粒体跨膜电位的消散、细胞色素c(Cytochrome c, Cyt-c)的释放和细胞的凋亡有关。REHMAN J等<sup>[25]</sup>研究表明,肺癌细胞中过表达Mfn2,会导致细胞内线粒体过度融合,降低细胞增殖率,增加细胞凋亡率。WANG W L等<sup>[26]</sup>研究表明, Mfn2可通过调控肝癌细胞线粒体钙超载、促进B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)转位至线粒体,诱导线粒体通透性转换孔开放及Cyt-c释放,从而激活内在凋亡。Mfn2可直接与Bax等促凋亡蛋白相互作用,促进其在线粒体上的定位和活化。此外,研究表明,恢复Mfn2表达可增强肝癌、乳腺癌和胰腺癌对化疗药物的敏感性<sup>[27]</sup>。在某些特定背景下,线粒体融合增强也可能有利于肿瘤细胞生存。LI M等<sup>[28]</sup>研究表明,肝癌中线粒体融合的增加会改变新陈代谢从而促进肿瘤细胞生长,而敲低Opa1或Mfn可抑制线粒体的融合,进而抑制体内肿瘤生长。这种抑制作用与诱导细胞凋亡有关。此外,线粒体融合会减弱肿瘤细

胞的耗氧量和细胞ATP的产生。AHN S Y等<sup>[29]</sup>研究发现,Mfn2会促进宫颈癌进展和体内肿瘤发生,敲低Mfn2会抑制HeLa细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进而抑制其迁移。此外,JIN M P等<sup>[30]</sup>研究发现,线粒体钙内流作为Mfn2的原始功能之一,不仅可诱导肝癌细胞凋亡,还能通过激活ROS/核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/Notch通路增强蜗牛转录因子(snail family transcriptional repressor 1, Snail)介导的EMT。

## 2 中医药调控线粒体动力学抗肿瘤的研究进展

近年来研究表明,中医药可通过多成分、多靶点、整体调节的特点调控线粒体动力学过程,从而抑制肿瘤进展。

**2.1 抑制肿瘤细胞生长、阻滞细胞周期** 不受控制的增殖是肿瘤发生发展的核心机制。YOU Y T等<sup>[31]</sup>研究发现,水飞蓟宾能以时间和剂量依赖性的方式抑制宫颈癌SiHa细胞和HeLa细胞的增殖,并诱导G<sub>2</sub>/M期周期阻滞与细胞凋亡。其作用机制与下调细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)和周期蛋白B1(Cyclin B1)表达,降低细胞内ROS与ATP水平及诱导线粒体膜电位崩塌密切相关。进一步的研究发现,水飞蓟宾可上调Drp1与线粒体分裂蛋白1(fission 1 protein, Fis1)表达,诱导线粒体过度裂变与功能障碍;而敲低Drp1则能抑制线粒体裂变,并逆转由该药物引发的G<sub>2</sub>/M期阻滞。这表明其作用依赖于Drp1介导的线粒体裂变通路。XIE C F等<sup>[32]</sup>研究表明,咖啡酸能以浓度依赖方式抑制MDA-MB-231和MDA-MB-468三阴性乳腺癌细胞的增殖,降低其干细胞球体形成能力,降低ROS水平,抑制线粒体膜电位破坏,下调干细胞标志物白细胞分化抗原44(cluster of differentiation 44, CD44)表达。进一步的研究显示,咖啡酸可下调头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FOXO1)表达,升高FOXO1磷酸化水平,上调Fis1与Drp1表达。值得注意的是,使用Drp1抑制剂Mdivi-1并未影响咖啡酸的抗肿瘤活性,提示咖啡酸可能主要通过FOXO1/Fis1信号轴抑制三阴性乳腺癌的致癌性,而非经典Drp1通路。此外,HUANG S T等<sup>[33]</sup>研究表明,叶下珠可有效抑制143B骨肉瘤细胞活力,降低ATP合酶活性与ATP水平,诱导线粒体膜电位崩塌及ROS生成。此外,叶下珠能够显著下调Opa1与Mfn1表达,上调Fis1表达,促进线粒体裂变。这表明叶下珠可能通过诱导线粒体功能障碍与动力学失衡,发挥其抗骨肉瘤作用。

**2.2 调控线粒体动力学诱导肿瘤细胞凋亡** 线粒体动力学平衡破坏是诱导肿瘤细胞凋亡的重要机制。线粒体裂变与融合失衡,会导致线粒体膜电位崩解、Cyt-c释放,进而激活胱天蛋白酶(cysteine-aspartic ase, Caspase)级联反应,最终启动线粒体依赖性凋亡通路。CHEN X J等<sup>[34]</sup>研究发现,桑根酮C能抑制HGC-27和AGS细胞增殖和克隆形成,将细胞周期阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,并通过阻断ERK1/2信号通路抑制线粒体裂变,从而诱导胃癌细胞凋亡。苏木酮A是从苏木中提取的一种同型异黄酮类化合物。WANG J Y等<sup>[35]</sup>研究证实,苏木酮A可通过抑制NCI-H1650细胞中Nrf2-谷胱甘肽过氧化物酶4(glu-tathione peroxidase 4, GPX4)-胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(cystine/glutamate antiporter, xCT)信号通路,诱导线粒体碎片

化并破坏其动力学稳态,进而促进Cyt-c释放,升高Bax/Bcl-2比值,激活Caspase-3与Caspase-9,最终启动线粒体途径的细胞凋亡。此外,DING R Z等<sup>[36]</sup>研究表明,芪冬宁方(原名养阴解毒方)在体内外均能有效抑制A549和NCI-H460非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移与侵袭,并延缓肿瘤生长。同时,芪冬宁方通过激活p53/Drp1轴,上调p53、Drp1及Fis1表达,下调Mfn1、Mfn2与Opa1表达,诱导线粒体裂变,从而抑制非小细胞肺癌进展。

GUAN Y F等<sup>[37]</sup>研究显示,香茶菜甲素可通过直接与Drp1蛋白相互作用,促进MDA-MB-231细胞内Drp1与Bax的结合及其向线粒体共转位,介导Drp1/Bax依赖性线粒体裂变,升高cleaved Caspase-3水平,下调Bcl-2表达,促进Cyt-c释放,诱导乳腺癌细胞线粒体途径凋亡。LI X等<sup>[38]</sup>从连翘干燥叶片中分离纯化出连翘叶三萜类化合物。该化合物可能通过促进Drp1/Fis1介导的线粒体裂变,调控Bcl-2家族蛋白表达,激活Caspase-3剪切,最终启动线粒体途径的乳腺癌MCF-7细胞凋亡。此外,JIEENSINUE S等<sup>[39]</sup>研究显示,丹参酮II A可通过激活c-Jun氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)-Mff-线粒体裂变通路,上调Drp1、Mff及Fis1表达,诱导线粒体过度裂变,促进结肠直肠癌SW837细胞凋亡。

隐丹参酮是从丹参中提取的二萜醌类化合物。YEN J H等<sup>[40]</sup>研究表明,隐丹参酮可通过上调Drp1的表达,促进Drp1与Bax直接相互作用及线粒体转位,诱导线粒体碎片化,导致骨肉瘤143B和MG63细胞S期周期阻滞与凋亡。重楼皂苷VII是从黑籽重楼根茎中提取的天然呋甙烷皂苷<sup>[41]</sup>。ZHAO L等<sup>[42]</sup>研究表明,重楼皂苷VII可通过调控蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)/Akt通路促进Drp1向线粒体转位,上调线粒体Drp1表达,升高ROS水平,促进线粒体裂变,从而诱导卵巢癌A2780和SKOV3细胞凋亡。苏木干燥心材是治疗急性髓系白血病的中药复方组成之一。MA H Y等<sup>[43]</sup>研究表明,苏木心材乙酸乙酯提取物可显著抑制HL-60和Kasumi-1细胞增殖。同时苏木心材乙酸乙酯提取物可通过调控ROS生成,上调Mff与Fis1表达,促进Drp1向线粒体转位,诱导线粒体途径的细胞凋亡。蟾蜍灵源自蟾蜍科动物的干燥分泌物。LI Y等<sup>[44]</sup>研究显示蟾蜍灵可通过促进U251细胞线粒体膜上膜联蛋白A2(Annexin A2)与Drp1在线粒体膜上的富集,下调Mfn2水平,导致线粒体裂变与融合失衡,最终诱导神经胶质瘤凋亡。J13是从药用植物合欢中分离的天然小分子化合物。QIAN Y等<sup>[45]</sup>研究显示,该成分可抑制多种肝癌细胞(HepG2、SMMC7721、Hepa1-6及Bel7402)的活力。此外,J13可通过靶向肌球蛋白重链9(myosin heavy chain 9, MYH9)的肌动蛋白结合基序,破坏MYH9功能,促进线粒体裂变,进而诱导肝癌细胞凋亡。

**2.3 诱导肿瘤细胞自噬** 线粒体动力学与自噬通路之间存在密切的功能互动,两者共同维持细胞内稳态。黄芩素是中药黄芩的主要黄酮类成分之一。DENG X H等<sup>[46]</sup>研究发现,黄芩素能通过激活A549和H1299细胞中腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路促进Drp1介导的线粒体分裂,同时诱导肺癌细胞凋亡和自噬流。该双重作用在抑制线粒体分裂后被显著削弱。土贝

母昔甲是从土贝母块茎中提取的天然化合物,具有潜在抗肿瘤活性<sup>[7]</sup>。WANG K等<sup>[48]</sup>研究发现,土贝母昔甲可降低NCI-H1299和NCI-H1975细胞中p-Drp1水平,诱导线粒体碎片化。同时,土贝母昔甲能够损害溶酶体酸化过程,阻断晚期自噬流,导致功能障碍的线粒体无法被有效清除,引起ROS累积。过量的ROS进一步破坏溶酶体膜完整性,促使组织蛋白酶B释放至胞质,上调Bax介导的线粒体外膜通透性增加,促进Cyt-c释放并升高cleaved Caspase-3水平,形成自增强的正反馈循环。补肾活血通络方是治疗多发性骨髓瘤的经验方,临床疗效显著。史镜铂等<sup>[49]</sup>研究显示,该方代谢物能以浓度依赖方式抑制KM3细胞增殖并诱导其凋亡,同时伴随线粒体碎片化与自噬结构增加。进一步分子实验显示,该处理可上调Drp1、Fis1、Mff、PTEN诱导激酶1(PTEN-induced kinase 1, Pink1)及帕金蛋白(Parkin)mRNA和蛋白表达。这提示补肾活血通络方可能通过调控线粒体动力学并激活Pink1/Parkin介导的自噬通路,发挥其抗多发性骨髓瘤作用。

**2.4 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭** 线粒体动力学在肿瘤细胞的迁移、侵袭及EMT过程中具有关键调控作用。研究表明,异川楝素可有效抑制三阴性乳腺癌的转移进程;异川楝素在MDA-MB-231、BT549与4T1细胞中能够直接靶向转化生长因子-β受体1(transforming growth factor-β receptor 1, TGF-βR1),阻断转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路活化,进而抑制EMT;异川楝素能下调线粒体天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)与非肌性肌球蛋白重链9(myosin heavy chain 9, non-muscle, MYH9)的表达,升高p-Drp1水平<sup>[50-51]</sup>。在分子层面,AST可通过与MYH9相互作用,阻碍其与E3泛素连接酶STIP1同源U盒蛋白1(STIP1 homology and U-box containing protein 1, STUB1)结合,抑制MYH9的泛素化降解,同时促进MYH9向线粒体转位,诱导Drp1磷酸化,从而推动线粒体裂变与伪足形成。异川楝素能通过下调AST表达,增强MYH9的泛素化降解,抑制MYH9介导的线粒体裂变及伪足形成,最终发挥抑制三阴性乳腺癌转移的作用。龙葵,性味苦寒,是苗族传统草药之一。龙葵水提物在多种癌细胞中显示出抗增殖潜力。LAI Y J等<sup>[52]</sup>研究发现,龙葵水提物能以剂量依赖方式抑制MCF-7细胞活力,诱导G<sub>2</sub>M期周期阻滞,上调Caspase-3表达,升高ROS水平,促进细胞凋亡。此外,该水提物可上调上皮钙黏蛋白(epithelial-cadherin, E-cadherin)表达,下调神经钙黏蛋白(neural-cadherin, N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)及锌指E盒结合同源框蛋白1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)表达,抑制EMT进程,诱导线粒体过度裂变。这提示龙葵水提物可能通过破坏线粒体功能与动力学平衡,抑制乳腺癌细胞的EMT进程。

**2.5 改善肿瘤微环境** 肿瘤微环境的稳态与线粒体动力学密切相关。WANG G等<sup>[53]</sup>研究显示,白僵菌素与肉桂醛的联合使用展现出独特优势。两药可通过下调T细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α(proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1α)表达,降低p-Drp1水平,恢复线粒体动力学平衡,从而减轻T细胞凋亡与线粒体

功能障碍。这种调控不仅能促进T细胞释放肿瘤杀伤因子,还能增强T细胞向肝癌组织的浸润能力,显著提升机体的抗肿瘤免疫应答。LIN L T等<sup>[54]</sup>研究表明,虫草素可通过诱导线粒体裂变通路,抑制口腔癌细胞增殖,下调增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及FBJ小鼠骨肉瘤病毒癌基因同源物(FBJ osteosarcoma sarcoma virus oncogene homolog, c-fos)等与肿瘤进展密切相关的因子表达,从多个层面影响肿瘤微环境的组成和功能。

**2.6 增强放疗及化疗敏感性** 多种中药活性成分及制剂可通过调控线粒体动力学过程增强肿瘤细胞对化疗、放疗等常规治疗的敏感性,其作用机制涉及多个关键信号通路和分子靶点。FARRAND L等<sup>[55]</sup>研究表明,紫檀芪不仅能够升高卵巢癌OV2008细胞中p-p53水平、上调促凋亡蛋白佛波酯-1-十四酸酯-13-乙酸酯诱导蛋白1(phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1, NOXA)表达,还能通过泛素-蛋白酶途径促进X染色体连锁的凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)降解。同时紫檀芪能通过降低p-Drp1水平诱导线粒体裂变,多途径激活Caspase-3依赖性凋亡通路。值得注意的是,使用Drp1抑制剂可显著削弱紫檀芪的促凋亡效应,证实了线粒体裂变在其增敏机制中的关键作用。XU Q等<sup>[56]</sup>研究发现,去甲斑蝥素可通过协同调控ROS/线粒体裂变通路和细胞周期进程,提高结直肠癌细胞的放疗敏感性。去甲斑蝥素能诱导线粒体膜电位降低、ROS水平升高和Cyt-c释放。此外,去甲斑蝥素还能在与电离辐射联合使用时协同增强ROS生成,上调p-Drp1表达,下调Opa1、Mff及Mfn1表达,导致线粒体过度裂变。使用ROS清除剂或线粒体裂变抑制剂可逆转其放疗增敏效应,证实了该通路的关键作用。同时,去甲斑蝥素还能通过降低磷酸化的细胞周期检测点激酶2(phosphorylated-checkpoint kinase 2, p-CHK2)、磷酸化的细胞周期蛋白依赖性激酶1(phosphorylated-cyclin-dependent kinase 1, p-CDK1)及Cyclin B1水平,诱导G<sub>2</sub>M期周期阻滞并加重DNA损伤,形成多途径的放疗增敏机制。

### 3 讨论和展望

线粒体动力学作为调控线粒体质量、能量代谢及细胞命运的核心环节,为阐释中医药抗肿瘤机制提供了关键切入点。中医药能够通过调节线粒体分裂与融合的动态平衡,干预肿瘤细胞增殖、代谢重编程、凋亡抵抗、转移,增强放疗及化疗敏感性(见表1~3)。然而,目前研究多停留在中医药与线粒体动力学蛋白变化的相关性层面,其精确分子机制仍不明确。未来研究需借助现代技术手段,阐明中药成分是直接作用于Drp1、Mfn1/2、Opa1等动力学核心蛋白,还是通过上游信号通路间接发挥调控作用,为靶向治疗提供精准依据。线粒体动力学在不同肿瘤及肿瘤不同阶段具有双重作用,未来研究需要明确中医药在特定癌种及疾病阶段的干预特征,区分其调控是倾向于诱导“致死性分裂”还是抑制“增殖性分裂”,实现精准的“辨证施治”。此外,现有研究多集中于单一成分,与中医整体观和复方用药实践存在差距,亟需开展经典抗肿瘤复方的系统研究,揭示复方多成分通过“君臣佐使”配伍协同

表1 中药单体调控线粒体动力学抗肿瘤作用及机制

中药单体	干预对象	抗肿瘤效应	作用机制	参考文献
桑根酮C	胃癌HGC-2和AGS细胞	促进凋亡;诱导G <sub>2</sub> /M期细胞周期阻滞	抑制ERK-Drp1信号通路,抑制线粒体裂变	[34]
苏木酮A	非小细胞肺癌NCI-H1650细胞	抑制增殖;诱导凋亡和铁死亡	抑制Nrf-2/GPX4/CT轴,诱导线粒体裂变和自噬	[35]
黄芩素	肺癌A549和H1299细胞	抑制增殖;诱导凋亡与自噬;将细胞阻滞于G <sub>2</sub> /M	激活AMPK信号通路,促进线粒体裂变	[46]
土贝母苷甲	非小细胞肺癌NCI-H1299细胞	抑制增殖;诱导凋亡	调控溶酶体通路和线粒体动力学	[48]
水飞蓟宾	宫颈癌SiHa和HeLa细胞	抑制增殖;诱导凋亡;将细胞阻滞于G <sub>2</sub> /M期	激活Drp1依赖性线粒体裂变	[31]
异川楝素	三阴性乳腺癌MDA-MB-231、BT549和4T1细胞	抑制转移	抑制TGF-β-Smad2/3信号通路,促进线粒体裂变	[50-51]
香茶菜甲素	三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞	抑制增殖;诱导凋亡	靶向Drp1/Bax信号通路,促进线粒体裂变	[37]
咖啡酸	三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞	抑制增殖;减少肿瘤细胞干性	调控FOXO1/Fis1信号轴,促进线粒体裂变	[32]
蟾蜍灵	胶质瘤U251细胞	诱导凋亡;将细胞阻滞于S期	激活Drp1依赖性线粒体裂变	[44]
丹参酮II A	结肠癌SW837细胞	抑制增殖和迁移;诱导凋亡	激活JNK-Mif信号通路,促进线粒体裂变	[39]
去甲斑蝥素	结肠癌LoVo和DLD-1细胞	抑制增殖;将细胞阻滞于G <sub>2</sub> /M期;增强放疗敏感性	调控ROS/线粒体裂变通路和细胞周期	[56]
虫草素	口腔癌SCC-4细胞	抑制增殖;将细胞阻滞于G <sub>2</sub> /M期	诱导氧化应激,促进线粒体裂变	[54]
肉桂醛联合白僵菌素	肝癌H22细胞	协同抑制增殖;诱导凋亡;增强T细胞抗癌效应	下调T细胞中PGC-1α、p-Drp1,恢复线粒体动力学失衡	[53]
J13	肝癌HepG2细胞	抑制增殖;诱导凋亡	靶向MYH9-肌动蛋白结合基序,促进线粒体裂变	[45]
隐丹参酮	骨肉瘤143B和MG63细胞	诱导凋亡;将细胞阻滞于S期	诱导Drp1和Bax直接相互作用,促进线粒体裂变	[40]
紫檀芪	卵巢癌OV2008细胞	诱导凋亡;增强顺铂敏感性	调控p53、XIAP和线粒体裂变通路	[55]
重楼皂苷VII	卵巢癌A2780和SKOV3细胞	抑制肿瘤生长;诱导凋亡	调控PP2A/Akt信号通路,促进线粒体裂变	[42]

表2 单味中药及中药提取物调控线粒体动力学抗肿瘤作用及机制

单味中药	干预对象	抗肿瘤效应	作用机制	参考文献
叶下珠	骨肉瘤143B细胞	抑制增殖;诱导凋亡	破坏线粒体动力学平衡,诱导线粒体功能障碍	[33]
龙葵水提物	乳腺癌MCF-7细胞	诱导凋亡;抑制转移;将细胞阻滞于G <sub>2</sub> /M期	促进线粒体裂变抑制EMT进程	[52]
苏木心材乙酸乙酯提取物	急性髓系白血病HL-60细胞	抑制增殖;诱导凋亡;促进分化	调控ROS信号通路,促进线粒体裂变	[43]
连翘叶三萜类化合物	乳腺癌MCF-7细胞	抑制增殖;诱导凋亡	调控Drp1和Fis1介导的线粒体裂变	[38]

表3 中药复方调控线粒体动力学抗肿瘤作用及机制

中药复方	干预对象	抗肿瘤效应	作用机制	参考文献
芪冬宁方	非小细胞肺癌A549细胞	抑制迁移、侵袭和肿瘤生长;诱导凋亡	激活p53/Drp1信号通路,促进线粒体裂变	[36]
补肾活血通络方	多发性骨髓瘤KM3细胞	抑制增殖;诱导凋亡	调控线粒体动力学和诱导自噬	[49]

调控线粒体动力学的整合机制。当前研究面临从基础研究向临床应用跨越的挑战,故未来研究需要建立更接近人体肿瘤微环境的实验模型,如类器官模型和人源肿瘤异种移植模型,深入评估中医药调控线粒体动力学的疗效与安全性。将中医药理论与线粒体动力学相结合,不仅能为揭示中医药抗肿瘤科学内涵提供新视角,也能为开发新型抗肿瘤策略开辟道路。未来研究需深化机制探索、拓展系统整合,以推动肿瘤个性化精准治疗的临床转化。

参考文献

[1] MURRAY C J L. The global burden of disease study at 30 years[J]. Nat Med, 2022, 28(10):2019-2026.  
 [2] ZHENG L L, ZHONG Y C, HE T T, et al. A codis-persednanosystem of silver-anchored MoS<sub>2</sub> enhances antibacterial and antitumor properties of selective laser sintered scaffolds[J]. Int J Bioprint, 2022, 8(3):577.  
 [3] BURKE P J. Mitochondria, bioenergetics and apoptosis in cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(12):857-870.  
 [4] CHEN W, ZHAO H K, LI Y S. Mitochondrial dynamics

in health and disease: Mechanisms and potential targets[J]. SigTransduct Target Ther, 2023, 8(1):333.  
 [5] CHEN H, CHAN D C. Mitochondrial dynamics in regulating the unique phenotypes of cancer and stem cells[J]. Cell Metab, 2017, 26(1):39-48.  
 [6] LI S Q, CHEN X, SHI H, et al. Tailoring traditional Chinese medicine in cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1):27.  
 [7] 赵军, 王小强, 谢兴文, 等. 中药单体及有效成分抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(6):3002-3009.  
 [8] GIANNITTI G, MARCHESI S, GARAVAGLIA R, et al. Unraveling the role of mitochondrial dynamics in cancer stem cells: Molecular basis and therapeutic implications[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2025, 1880(6):189450.  
 [9] HUANG Q C, ZHAN L, CAO H Y, et al. Increased mitochondrial fission promotes autophagy and hepatocellular carcinoma cell survival through the ROS-modulated coordinated regulation of the NFκB and TP53 pathways[J].

- Autophagy, 2016, 12(6):999–1014.
- [10] LIANG J, YANG Y P, BAI L, et al. DRP1 upregulation promotes pancreatic cancer growth and metastasis through increased aerobic glycolysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(5):885–895.
- [11] XIE L L, SHI F, LI Y S, et al. Drp1-dependent remodeling of mitochondrial morphology triggered by EBV-LMP1 increases cisplatin resistance[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):56.
- [12] XIONG X P, HASANI S, YOUNG L E A, et al. Activation of Drp1 promotes fatty acids-induced metabolic reprogramming to potentiate Wnt signaling in colon cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(10):1913–1927.
- [13] TSUYOSHI H, ORISAKA M, FUJITA Y, et al. Prognostic impact of Dynamin related protein 1 (Drp1) in epithelial ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):467.
- [14] HUANG T L, CHANG C R, CHIEN C Y, et al. DRP1 contributes to head and neck cancer progression and induces glycolysis through modulated FOXM1/MMP12 axis[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(13):2585–2606.
- [15] PADDER R A, BHAT Z I, AHMAD Z, et al. DRP1 promotes BRAFV600E-driven tumor progression and metabolic reprogramming in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:592130.
- [16] CHEN L, ZHANG J, LYU Z M, et al. Positive feedback loop between mitochondrial fission and Notch signaling promotes survivin-mediated survival of TNBC cells[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11):1050.
- [17] ZHAO J, ZHANG J, YU M, et al. Mitochondrial dynamics regulates migration and invasion of breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2013, 32(40):4814–4824.
- [18] WAN Y Y, ZHANG J F, YANG Z J, et al. Involvement of Drp1 in hypoxia-induced migration of human glioblastoma U251 cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(2):619–626.
- [19] HUANG C Y, CHIANG S F, CHEN W T, et al. HMGB1 promotes ERK-mediated mitochondrial Drp1 phosphorylation for chemoresistance through RAGE in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10):1004.
- [20] COLPMAN P, DASGUPTA A, ARCHER S L. The role of mitochondrial dynamics and mitotic fission in regulating the cell cycle in cancer and pulmonary arterial hypertension: Implications for dynamin-related protein 1 and Mitofusin2 in hyperproliferative diseases[J]. *Cells*, 2023, 12(14):1897.
- [21] SERASINGHE M N, CHIPUK J E. Mitochondrial fission in human diseases[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 240:159–188.
- [22] LI H Y, JIN W Y, LIU J H, et al. Optimizing mitochondria function in immune cells: Implications for cancer immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(12):1170–1184.
- [23] XU K, CHEN G, LI X B, et al. MFN2 suppresses cancer progression through inhibition of mTORC2/Akt signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41718.
- [24] HERKENNE S, EK O, ZAMBERLAN M, et al. Developmental and tumor angiogenesis requires the mitochondria-shaping protein Opa1[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(5):987–1003.e8.
- [25] REHMAN J, ZHANG H J, TOTH P T, et al. Inhibition of mitochondrial fission prevents cell cycle progression in lung cancer[J]. *FASEB J*, 2012, 26(5):2175–2186.
- [26] WANG W L, LU J J, ZHU F, et al. Pro-apoptotic and anti-proliferative effects of mitofusin-2 viaBax signaling in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1):70–76.
- [27] RAMAIAH P, PATRA I, ABBAS A, et al. Mitofusin-2 in cancer: Friend or foe [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 730:109395.
- [28] LI M, WANG L, WANG Y J, et al. Mitochondrial fusion via OPA1 and MFN1 supports liver tumor cell metabolism and growth[J]. *Cells*, 2020, 9(1):121.
- [29] AHN S Y, SONG J, KIM Y C, et al. Mitofusin-2 promotes the epithelial-mesenchymal transition-induced cervical cancer progression[J]. *Immune Netw*, 2021, 21(4):e30.
- [30] JIN M P, WANG J J, JI X Y, et al. MCUR1 facilitates epithelial-mesenchymal transition and metastasis via the mitochondrial calcium dependent ROS/Nrf2/Notch pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):136.
- [31] YOU Y T, HE Q X, LU H Q, et al. Silibinin induces G<sub>2</sub>M cell cycle arrest by activating Drp1-dependent mitochondrial fission in cervical cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:271.
- [32] XIE C F, CHAN L J, PANG Y H, et al. Caffeic acid inhibits the tumorigenicity of triple-negative breast cancer cells through the FOXO1/FIS pathway[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2024, 178:117158.
- [33] HUANG S T, BI K W, KUO H M, et al. Phyllanthusurinaria induces mitochondrial dysfunction in human osteosarcoma 143B cells associated with modulation of mitochondrial fission/fusion proteins[J]. *Mitochondrion*, 2014, 17:22–33.
- [34] CHEN X J, CUI Q X, WANG G L, et al. Sanggenon C suppresses tumorigenesis of gastric cancer by blocking ERK-Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(10):2351–2362.
- [35] WANG J Y, ZHUANG H W, YANG X C, et al.

- Exploring the mechanism of ferroptosis induction by sappanone a in cancer: Insights into the mitochondrial dysfunction mediated by NRF2/xCT/GPX4 axis[J]. *Int J Biol Sci*,2024,20(13):5145–5161.
- [36] DING R Z, WANG Y C, XU L, et al. QiDongNing induces lung cancer cell apoptosis via triggering P53/DRP1-mediated mitochondrial fission[J]. *J Cell Mol Med*, 2024,28(9):e18353.
- [37] GUAN Y F, LIU L, WANG W, et al. Reniformin a suppresses triple-negative breast cancer progression by inducing DRP1-mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Phytother Res*,2025,39(9):4011–4027.
- [38] LI X, WANG X F, CHEN L, et al. Forsythia suspensa leaves triterpenoids induce breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway[J]. *Food Sci Nutr*,2025,13(8):e70664.
- [39] JIEENSINUE S, ZHU H, LI G C, et al. Tanshinone IIA reduces SW837 colorectal cancer cell viability via the promotion of mitochondrial fission by activating JNK-Mff signaling pathways[J]. *BMC Cell Biol*,2018,19(1):21.
- [40] YEN J H, HUANG H S, CHUANG C J, et al. Activation of dynamin-related protein 1-dependent mitochondria fragmentation and suppression of osteosarcoma by cryptotanshinone[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2019,38(1):42.
- [41] HAMOUDA A O, SARG N H, IBRAHIM S I, et al. Structure-driven mechanisms and synergistic approaches of polyphyllin VII in breast cancer therapy[J]. *Arch Pharm*,2025,358(7):e70064.
- [42] ZHAO L, LIU Z Y, DENG X Y, et al. Polyphyllin VII induces mitochondrial apoptosis by regulating the PP2A/AKT/DRP1 signaling axis in human ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*,2021,45(2):513–522.
- [43] MA H Y, WANG C Q, HE H, et al. Ethyl acetate extract of *Caesalpiniasappan* L. inhibited acute myeloid leukemia via ROS-mediated apoptosis and differentiation[J]. *Phytomedicine*,2020,68:153142.
- [44] LI Y, ZHANG Y, WANG X F, et al. Bufalin induces mitochondrial dysfunction and promotes apoptosis of glioma cells by regulating Annexin A2 and DRP1 protein expression[J]. *Cancer Cell Int*,2021,21(1):424.
- [45] QIAN Y, ZHAO M M, HAN Q H, et al. Pharmacologically targeting molecular motor promotes mitochondrial fission for anti-cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*,2021,11(7):1853–1866.
- [46] DENG X H, LIU J J, LIU L T, et al. Drp1-mediated mitochondrial fission contributes to baicalein-induced apoptosis and autophagy in lung cancer via activation of AMPK signaling pathway[J]. *Int J Biol Sci*,2020,16(8):1403–1416.
- [47] ZHANG Y J, ZHOU M Q, ZHU L W, et al. Tubeimoside I inhibits the proliferation of liver cancer through inactivating NF- $\kappa$ B pathway by regulating TNFAIP3 expression[J]. *Drug Des Devel Ther*,2025,19:1895–1908.
- [48] WANG K, ZHAN Y J, CHEN B N, et al. Tubeimoside I-induced lung cancer cell death and the underlying crosstalk between lysosomes and mitochondria[J]. *Cell Death Dis*,2020,11(8):708.
- [49] 史镜铂,李昌年,魏文健,等.补肾活血通络方代谢产物对多发性骨髓瘤KM3细胞增殖的影响及其作用机制[J].*中华血液学杂志*,2025,46(7):647–654.
- [50] ZHANG J N, ZHANG Z, HUANG Z L, et al. Isoetosendanin exerts inhibition on triple-negative breast cancer through abrogating TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition via directly targeting TGF- $\beta$ RI[J]. *Acta Pharm Sin B*,2023,13(7):2990–3007.
- [51] ZHANG J N, ZHANG Z, HUANG Z L, et al. Isoetosendanin inhibits triple-negative breast cancer metastasis by reducing mitochondrial fission and lamellipodia formation regulated by the Smad2/3-GOT2-MYH9 signaling axis[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2024,45(12):2672–2683.
- [52] LAI Y J, TAI C J, WANG C W, et al. Anti-cancer activity of *Solanu mnigrum* (AESN) through suppression of mitochondrial function and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer cells[J]. *Molecules*,2016,21(5):553.
- [53] WANG G, QIAO Y M, ZHAO Y Y, et al. Beaveri-abassiana (Balsamo) Vuillemin combined with cinnamaldehyde enhances anti-hepatocellular carcinoma effects of T cells by the PGC-1 $\alpha$ /DRP1-regulated mitochondrial biogenesis and fission[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025,340:119216.
- [54] LIN L T, LAI Y J, WU S C, et al. Optimal conditions for cordycepin production in surface liquid-cultured *Cordycepsmilitaris* treated with porcine liver extracts for suppression of oral cancer[J]. *J Food Drug Anal*,2018,26(1):135–144.
- [55] FARRAND L, BYUN S, KIM J Y, et al. Piceatannol enhances cisplatin sensitivity in ovarian cancer via modulation of p53, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), and mitochondrial fission[J]. *J Biol Chem*, 2013,288(33):23740–23750.
- [56] XU Q, ZHANG H, QIN H R, et al. Norcantharidin sensitizes colorectal cancer cells to radiotherapy via reactive oxygen species-DRP1-mediated mitochondrial damage[J]. *Antioxidants (Basel)*,2024,13(3):347.

(收稿日期:2025-10-05 编辑:蒋凯彪)