

• 综述 •

线粒体代谢在肿瘤耐药中的研究进展

梅健文, 马 啸, 王朝霞*

南京医科大学第二附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210011

[摘要] 肿瘤耐药是肿瘤治疗失败的主要原因, 其机制与肿瘤细胞在治疗过程中对外界环境的应激性适应密切相关。作为细胞能量代谢和应激响应的核心, 线粒体通过氧化磷酸化激活、活性氧稳态调控、代谢物异常积累以及线粒体动力学改变等, 增强了肿瘤细胞的代谢可塑性和生存优势, 成为耐药性形成的关键驱动因子。在现代肿瘤治疗中, 靶向线粒体代谢已展示出逆转耐药的潜力。文章综述了在治疗应激条件下肿瘤细胞线粒体的适应性变化, 探讨了线粒体代谢在不同治疗手段中诱导耐药的多重机制, 并回顾了目前正在进行的线粒体代谢靶向疗法研究。未来线粒体靶向治疗有望从基础研究逐步走向临床应用, 为肿瘤个性化治疗提供新思路。

[关键词] 线粒体代谢; 肿瘤耐药; 氧化磷酸化; 活性氧; 肿瘤代谢物

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)04-587-11

doi: 10.7655/NYDXBNSN250710

Research progress of mitochondrial metabolism in tumor drug resistance

MEI Jianwen, MA Xiao, WANG Zhaoxia*

Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

[Abstract] Tumor drug resistance is the primary cause of treatment failure in cancer therapy, with its underlying mechanisms closely related to cancer cells' adaptive responses to environmental stress during treatment. As the central hub of cellular energy metabolism and stress responses, mitochondria drive drug resistance by enhancing the metabolic plasticity and survival of cancer cells. This is mediated through mechanisms such as activation of oxidative phosphorylation, regulation of reactive oxygen species homeostasis, aberrant metabolite accumulation, and alterations in mitochondrial dynamics, positioning mitochondria as pivotal contributors to therapeutic resistance. Targeting mitochondrial metabolism has demonstrated significant potential to reverse drug resistance in contemporary oncology. This article reviews the adaptive mitochondrial changes in tumor cells under therapeutic stress, explores the multifaceted mechanisms by which mitochondrial metabolism induces resistance across various treatment modalities, and summarizes ongoing research on mitochondria-targeted metabolic therapies. Therefore, future mitochondria-targeted interventions are poised to transition from foundational mechanistic studies to clinical applications, offering novel perspectives for advancing personalized cancer treatment.

[Key words] mitochondrial metabolism; tumor drug resistance; oxidative phosphorylation; reactive oxygen species; oncometabolite

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(04): 587-597]

肿瘤耐药已成为癌症治疗中最具挑战性的临床问题之一。大多数化疗失败与耐药性的产生相关, 靶向治疗和免疫治疗同样面临获得性耐药的问题。

[基金项目] 江苏省科教能力提升工程项目; 江苏省医学重点学科建设单位(JSDW202235)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangzhaoxia@njmu.edu.cn(ORCID: 0000-0002-1893-371X)

因此, 研究耐药机制及制定对应策略显得尤为重要。越来越多的研究表明, 肿瘤细胞的代谢重编程, 尤其是线粒体的功能改变, 与其生存和耐药性的获得密切相关。

肿瘤代谢异质性是耐药形成的关键因素之一。不同的肿瘤细胞亚群往往展现出不同的代谢偏好, 导致其对治疗的敏感性出现差异。例如, 氧

化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)活跃的细胞亚群更容易在化疗压力下存活,这种代谢异质性的形成通常与线粒体功能的改变密切相关^[1],线粒体代谢可塑性在提高癌细胞的生存能力中起重要作用。作为细胞的能量和代谢中心,线粒体通过调控三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)、OXPHOS和脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)等代谢途径,为肿瘤细胞的快速增殖提供ATP和生物合成前体。线粒体还是细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源,ROS的积累不仅促进缺陷基因的积累,还能激活某些致癌信号通路,导致细胞异常增殖。与此同时,线粒体代谢通过合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等分子维持氧化还原稳态,支持肿瘤在缺氧或营养匮乏的条件下存活;其代谢中间产物(如乙酰辅酶A、 α -酮戊二酸)可作为表观遗传修饰的底物,在肿瘤发生发展过程中发挥作用。另外值得注意的是,线粒体动力学改变作为线粒体适应应激过程的一部分也与肿瘤耐药性密切相关。这些发现揭示了线粒体代谢在肿瘤发生、发展及耐药中的多维度调控作用。Warburg效应表明肿瘤细胞偏向糖酵解途径供能,但近年来研究发现,在某些肿瘤细胞亚型中,OXPHOS在细胞增殖和生存中占主导地位。肿瘤细胞从糖酵解向OXPHOS表型转换,通过增加ATP生成、增强药物外排泵功能等而导致耐药^[2]。还有研究表明,线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变可通过改变电子传递链(electron transport chain, ETC)复合体功能,激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B等促生存通路^[3]。此外,线粒体代谢产物通过表观修饰重塑增强肿瘤侵袭性^[4]。这些发现提示,靶向线粒体代谢可能成为逆转耐药的新策略之一。

文章讨论线粒体代谢在肿瘤发生发展中的最新进展,重点介绍其在肿瘤耐药中的作用,并列举几种肿瘤耐药细胞中典型的线粒体代谢特征。最后概述现有的靶向线粒体代谢的药物,并总结基于线粒体代谢靶向治疗肿瘤的策略。

1 线粒体代谢在肿瘤耐药中的作用机制

线粒体代谢在癌细胞耐药过程中发挥着核心作用,主要通过增强OXPHOS、调控ROS水平、促进肿瘤代谢物的积累以及调节线粒体动力学等机制相互协作,诱导癌细胞对化疗、靶向治疗和免疫治

疗的适应,是耐药性形成的关键因素^[5]。

1.1 OXPHOS激活与肿瘤耐药

OXPHOS途径通过电子传递链、ATP合酶提供生物能量和参与大分子合成,在支持肿瘤细胞增殖和协调肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)方面起关键作用。尽管Warburg效应强调肿瘤代谢偏向糖酵解,但近期研究表明癌细胞通过激活多条致癌信号通路来增强OXPHOS获得生存优势。例如,在白血病干细胞^[6]或胰腺癌KRAS突变细胞中^[7],过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1- α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)或线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)的上调导致代谢模式转向OXPHOS,促进肿瘤生长。而耐药肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞中,抑制TFAM可通过激活AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)降低OXPHOS活性,从而恢复其对阿霉素和索拉非尼的敏感性^[8]。这些研究表明,线粒体OXPHOS在肿瘤耐药性形成中起重要作用。

在化疗耐药中,OXPHOS的激活使肿瘤细胞能够利用脂肪酸、谷氨酰胺等替代底物维持能量稳态,同时通过增强抗氧化防御,降低化疗药物引起的氧化损伤。在v-Raf鼠肉瘤病毒癌基因同源物B(v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)和神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物(neuroblastoma RAS viral oncogene homolog, NRAS)突变的黑色素瘤中,MITF/PGC1 α 轴与SIRT1协同上调OXPHOS活性,介导化疗耐药^[9]。Aroua等^[10]通过体外急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞系和患者样本研究发现,CD39/P2RY13/cAMP/OXPHOS信号轴通过细胞外ATP代谢重编程驱动阿糖胞苷耐药。mtDNA突变通过改变ETC功能,直接诱导铂类药物耐药^[3]。

在免疫耐药方面,OXPHOS依赖调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)在TME中扩增,通过代谢资源竞争抑制效应T细胞的杀伤效应和增殖,同时高OXPHOS的肿瘤细胞消耗局部氧气及营养物质进一步加剧免疫抑制。抗程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)及抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抗体耐药的黑色素瘤和非小细胞肺癌(non-small cell

lung cancer, NSCLC)中,肿瘤细胞OXPHOS活性显著升高,维持能量供应,帮助肿瘤细胞逃避免疫杀伤^[11]。Treg在低糖高乳酸环境中通过Foxp3介导代谢表型转变,促进OXPHOS,维持免疫抑制。M2型巨噬细胞通过高OXPHOS活性促进免疫耐受,并募集Treg抑制抗肿瘤免疫^[12]。肿瘤相关中性粒细胞通过c-Kit信号上调线粒体复合物I/IV表达,增强OXPHOS活性,抑制肿瘤浸润淋巴细胞的功能^[13]。

对靶向治疗的耐药中,OXPHOS的增强通过激活代偿性信号,如BRAF抑制剂诱导的PGC-1 α 介导线粒体生物合成^[14]、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)耐药相关的AXL(anexilekto)信号转导等^[15],促使细胞绕过靶向通路的封锁,维持肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)特性。

多药耐药性(multidrug resistance, MDR)也是当前研究的一大热点。Del Vecchio等^[16]通过共培养乳腺癌细胞(breast cancer cell, BCC)和脂肪干细胞(adipose-derived stem cell, ASC)发现,ASC通过线粒体转移重塑肿瘤细胞代谢,在缺氧条件下下调缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 并增强OXPHOS驱动的ATP合成,促进ABC转运蛋白介导的MDR。因此,有研究者通过构建纳米平台诱导线粒体功能障碍降低ATP水平,抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-GP)的药物外排功能,从而逆转阿霉素耐药^[17]。

OXPHOS激活通过重编程肿瘤细胞代谢维持能量供应,还通过增强抗氧化防御、重塑TME、激活代偿通路、介导免疫耐受等在肿瘤耐药性形成中发挥关键作用。因此,靶向OXPHOS有望成为逆转耐药的新型策略。

1.2 ROS与肿瘤耐药

ROS主要由线粒体呼吸链和NADPH氧化酶产生,参与细胞信号转导和稳态调控。在TME中,ROS的生成与清除失衡会导致氧化应激,引发DNA损伤及促癌信号通路的激活,从而驱动肿瘤的发生、转移和耐药。ROS的作用呈现出“双刃剑”效应:低浓度ROS通过激活转录因子(如NF- κ B、Nrf2等),增强抗氧化防御,帮助癌细胞维持代谢适应性和抗凋亡能力。相反,过量的ROS则会诱导氧化损伤,触发凋亡或铁死亡。

耐药癌细胞通过增强ROS清除系统活性以降低细胞内ROS水平,从而使其能够在化疗过程中存活。线粒体代谢是ROS的重要来源,高OXPHOS活性增加耐药癌细胞中的ROS水平,ROS通过间接激

活AMPK,促进线粒体生物合成,这一过程是产生化疗耐药的关键因素之一。耐药细胞通过代谢重编程和抗氧化系统重塑,调控ROS水平来获得耐药性。例如,EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)耐药细胞可通过PINK1介导线粒体自噬,从糖酵解转向OXPHOS,使线粒体产生更多ATP和ROS,同时又增强Nrf2通路活性和GSH代谢以降低氧化损伤^[18]。类似地,胶质母细胞瘤干细胞(glioblastoma stem cell, GSC)通过PHB-PRDX3轴抑制线粒体ROS的产生,维持癌细胞存活^[19]。因此,线粒体代谢中的ROS平衡可能成为逆转耐药的突破口之一。

在化疗耐药中,顺铂耐药细胞可通过增强线粒体代谢激活Nrf2/GSH抗氧化系统,促进GSH、超氧化物歧化酶等表达降低ROS水平,从而抵御药物诱导的DNA损伤,并上调抗凋亡蛋白(如Bcl-2),抵抗细胞杀伤^[20]。黑色素瘤耐药细胞依赖高OXPHOS活性维持ROS稳态,激活PI3K/Akt/mTOR通路促进生存^[21]。

在免疫耐药中,TME中线粒体ROS通过诱导PD-L1表达或抑制T细胞浸润,削弱免疫检查点抑制剂的疗效。有证据表明,ROS可能损伤mtDNA,胞质中的mtDNA通过环状GMP-AMP合酶-干扰素基因刺激因子-干扰素上调PD-L1表达导致免疫逃逸^[22]。另外,间歇性缺氧下,OXPHOS活性受损,而增加的ROS促进HIF-1 α /CCAAT增强子结合蛋白 β 轴不仅诱导ABCB1/ABCC1药物外排泵的表达,使肿瘤获得化疗抵抗,同时抑制ABCA1转运蛋白,减少免疫激活剂的释放,削弱T细胞的免疫杀伤作用^[23]。

靶向耐药方面,在Fms样酪氨酸激酶3(Fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)抑制剂耐药的AML中,ROS可直接攻击FLT3基因导致其突变,但非FLT3依赖的旁路信号激活才是耐药关键,ROS调控RAS/MAPK、PI3K/Akt/mTOR等通路绕开FLT3抑制、维持代谢水平、重塑骨髓微环境及抗细胞凋亡,通过多维度机制协同导致耐药^[24]。另外,AML中GSH过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抑制诱导铁死亡,但线粒体ETC依赖的辅酶Q再生系统通过中和脂质过氧化,维持细胞存活^[25]。

ROS在肿瘤耐药中扮演着调控枢纽的角色,耐药细胞通过抗氧化系统活性增强和代谢重编程动态调节ROS水平,使ROS成为参与氧化还原稳态、抗凋亡及免疫抑制等进程的关键信号分子。因此,ROS稳态构成了多种耐药机制的共同基础,提示其作为综合治疗靶点的重要潜力。

1.3 线粒体肿瘤代谢物与肿瘤耐药

线粒体是TCA循环的核心场所,其中间产物连接了不同的生物合成代谢路径。TCA循环中酶的遗传改变,如富马酸水合酶(fumarate hydratase, FH)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)和异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)的异常会导致“肿瘤代谢物”的异常积累,它们通过维持底物供应、表观遗传修饰、氧化还原稳态为肿瘤细胞提供生长优势,促进肿瘤侵袭和耐药。随着研究的深入,肿瘤代谢物在肿瘤耐药方面的作用逐渐受到关注。

化疗耐药方面,琥珀酸稳定HIF-1 α ,诱导TME向糖酵解和酸性转变,使蒽环类的弱碱性化疗药物失活。此外,超琥珀酸化修饰能够激活Nrf2通路,上调GSH合成酶等抗氧化酶及药物失活酶,从而保护肿瘤细胞免受化疗诱导的氧化损伤^[26]。2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG)在IDH突变胶质瘤中通过上调干细胞因子NANOG赋予对组蛋白去乙酰化酶抑制剂的耐药性,并增加DNA损伤应答系统(DNA damage response, DDR)的活性,介导替莫唑胺抵抗^[27]。

免疫耐药方面,琥珀酸通过SUCNR1受体激活肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)向M2型极化,分泌白细胞介素(interleukin, IL)-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等免疫抑制因子,抑制T细胞功能^[28]。2-HG通过抑制TET(ten-eleven translocation)酶导致肿瘤抗原基因沉默,加剧免疫逃逸^[29]。

靶向耐药方面,在难治性AML中,IDH2的Q316E/I319M突变改变恩西地平结合位点,导致肿瘤细胞对恩西地平的抗性^[26]。IDH1/IDH2突变经常共存,在靶向IDH治疗的案例中,单一IDH抑制剂的使用会导致未受抑制IDH亚型的生长优势^[30],但联合使用两种抑制剂又面临毒性和药物相互作用的风险,仍需探索更安全有效的靶向策略。

1.4 线粒体动力学与肿瘤耐药

线粒体是动态细胞器,线粒体动力学是指线粒体融合与裂变的动态平衡过程。外膜蛋白MFN1/2、内膜蛋白OPA1介导线粒体融合,维持膜电位和呼吸链复合物的稳定,从而提升OXPHOS效率;动力相关蛋白Drp1和裂变蛋白FIS1协同驱动线粒体裂变,使受损线粒体片段进入自噬途径,保证线粒体质量控制,维持ROS稳态,从而避免凋亡^[31]。线粒体动力学紊乱表现为融合或裂变的异常偏向,通过

重塑线粒体功能特异性响应不同情景下的代谢压力或环境应激。例如,雄激素敏感的前列腺癌细胞中Drp1(Ser616)磷酸化降低和OPA1蛋白表达上调共同维持线粒体网络完整,保障OXPHOS效率促进肿瘤进展^[32]。肝癌中,HGF/Met轴使FIS1磷酸化募集Drp1促进线粒体裂变,增强代谢灵活性,加速肿瘤细胞侵袭^[33]。另外,线粒体裂变作为线粒体自噬的启动步骤,裂变产生的线粒体碎片更易被自噬相关蛋白识别并清除,这一质量控制过程通过清除受损线粒体、缓解氧化应激压力来减少ROS造成的氧化损伤。显而易见的是,线粒体动力学与OXPHOS、ROS稳态、线粒体自噬存在紧密的功能耦合,共同构成肿瘤耐药的代谢基础。因此,靶向线粒体动力学相关因子可能成为癌症治疗的潜在方向。

在化疗耐药方面,部分耐药细胞常表现为融合加强,线粒体网格化增多。例如,在胃癌(gastric carcinoma, GC)中,肿瘤细胞重塑TME,激活间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的RhoA/ROCK1信号通路,促进线粒体由基质向癌细胞转移,增强线粒体融合、降低细胞自噬,从而诱导奥沙利铂耐药^[34]。此外,线粒体裂变参与顺铂诱导的自噬清除机制,减少细胞色素C、ROS等促凋亡分子产生,促进耐药细胞生存。

在免疫耐药中,一方面,线粒体裂变下调MHC-I抗原表达,减弱癌细胞的免疫原性,从而导致T细胞的细胞活性降低^[35]。另一方面,线粒体自噬终止以及线粒体介导的OXPHOS和FAO减弱,导致蛋白合成和能量代谢不足,加剧T细胞耗竭。此外,抑制E26转化特异性转录因子ELK3可能通过线粒体裂变介导的超氧化物积累促进自然杀伤(natural killer, NK)细胞对三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)细胞的杀伤效应,逆转部分免疫耐药^[36]。

靶向耐药方面,在FLT3抑制剂耐药的AML细胞中,Drp1介导线粒体裂变,减少FLT3蛋白在线粒体膜上的聚集,同时激活下游RAS/MAPK通路,绕开FLT3抑制剂的靶点抑制,形成耐药^[37]。在仑伐替尼耐药的HCC中,BNIP3通过介导线粒体自噬的超激活,调节AMPK-ENO₂信号通路,将能量生产从OXPHOS转向糖酵解,持续维持耐药HCC细胞的生存优势^[38]。

线粒体动力学与OXPHOS、ROS稳态共同构成复杂的交互网络,肿瘤细胞不同的动力学表型借此网络增强代谢适应、减弱免疫杀伤、调控线粒体自噬,

将多种耐药机制紧密连接。深入了解线粒体动力学也许能够克服目前治疗针对单一靶点的局限性。

1.5 线粒体介导的CSC与肿瘤耐药

CSC是一类具有自我更新和分化能力的细胞亚群, 耐药细胞在CSC中广泛存在, 其主要的代谢特征是OXPHOS增加。作为维持细胞能量供应和支持自我更新的核心, 线粒体在CSC的代谢和耐药中起着至关重要的作用。

与非CSC相比, CSC在各种癌症中具有不同的代谢状态。这些细胞通过代谢重编程支持其干性特性, 这对耐药的形成功能至关重要。CSC常依赖OXPHOS提供能量, 抑制OXPHOS会使CSC暂时进入凋亡状态并对化疗变得敏感^[39]。上调的OXPHOS水平促进ROS产生, 借助HIF-1 α 的积累维持CSC的高代谢特征。而在细胞应激条件下, ROS的生成可能导致DNA损伤, 这时CSC通过激活DNA修复途径, 诱导DNA合成, 从而介导化疗耐药^[40]。

CSC暴露于抗肿瘤药物后富集, 利用高能量供给存活并表现出化疗耐药, 可诱导癌症复发。研究发现靶向急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中的线粒体OXPHOS可以特异性地消除CSC, 并延缓耐药性的获得。PGC-1 α 作为线粒体生物发生的关键调节因子, 已被证明可增强卵巢癌的干细胞样特征, 导致细胞对顺铂产生耐药性。在HCC中, 同源盒转录因子NANOG的过表达通过激活FAO诱导索拉非尼耐药^[41]。线粒体自噬在CSC介导的耐药也发挥着重要作用。在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中, 具有CSC特征的CD44⁺/ABC1⁺/ADAM17⁺细胞通过调节线粒体自噬表现出耐药性^[42]。此外, BNIP3/miX介导的线粒体自噬诱导结直肠癌CSC化疗耐药, BNIP3L沉默可阻止线粒体自噬并增加阿霉素治疗的敏感性。这些研究表明, 线粒体的生物活动并不单一发挥作用, 靶向线粒体代谢途径、线粒体动力学及其在CSC中的功能, 可能为治疗耐药性肿瘤提供新策略。

2 线粒体代谢在不同癌种耐药中的作用特点

虽然线粒体代谢参与了肿瘤耐药的形成, 但由于不同类型肿瘤的遗传背景与TME的差异, 线粒体代谢的变化在不同癌种中呈现出显著的异质性——这种从“共性机制”到“个性特征”的过渡, 揭示了代谢重塑的复杂性, 也为个性化精准治疗提供了突破口。下面介绍几种肿瘤耐药过程中线粒体代谢独特的适应性改变, 以展现靶向线粒体治疗策

略的巨大潜力。

2.1 乳腺癌

乳腺癌是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一。虽然化疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗等多种治疗策略的应用, 改善了乳腺癌的预后, 但耐药问题仍广泛存在。近年来, 线粒体代谢在乳腺癌发生与耐药中的作用受到关注, 不同表型和基因型的乳腺癌可能依赖不同的产能途径。研究显示, 肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(TNF receptor-associated protein 1, TRAP1)等因子通过增强线粒体OXPHOS来促进乳腺癌细胞存活, MCF-7乳腺癌细胞(激素受体阳性)中, 雌激素可诱导COX7RP蛋白上调, 增强线粒体OXPHOS活性, 同时降低缺氧条件下的ROS水平, 调节代谢物生成, 促进肿瘤存活和耐药性形成^[43]。

TNBC是乳腺癌中最具侵袭性的一种类型, 缺乏雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达。化疗是目前的标准疗法, 然而, 超过30%的TNBC患者在治疗后3年内复发, 近一半患者治疗后存在残留肿瘤负荷。TNBC中线粒体代谢的改变, 如代谢重编程、抗氧化失衡等, 是促进耐药性产生的重要机制。研究发现, TNBC干细胞的化疗耐药与OXPHOS的活性增加密切相关。MDA-MB-231和SUM159-PT等TNBC细胞系对化疗药物的持续耐药与其线粒体代谢的增强密切相关, 其中丙酮酸代谢是TNBC产生耐药的重要条件。一方面, 丙酮酸代谢增强OXPHOS活性, 抵抗化疗药物毒性; 另外, 丙酮酸通过乳酸脱氢酶A生成乳酸, 增强TNBC肿瘤对抗PD-1免疫疗法的反应^[44]。此外, 对阿霉素耐药的TNBC细胞会过度表达磷酸戊糖途径限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 产生NADPH并增加GSH的合成, 以降低化疗引起的ROS积累和DNA损伤^[45], 这种代谢适应甚至会增强TNBC细胞的免疫逃逸能力。

鉴于此, 靶向线粒体代谢可能为改善TNBC疗效提供新方向。线粒体丙酮酸载体抑制剂UK-5099被发现能有效降低OXPHOS水平并恢复TNBC细胞对化疗药物的敏感性^[46]。此外, 靶向OXPHOS及联合用药策略显示出巨大的治疗潜力。化疗后使用IACS-010759(一种线粒体呼吸链靶向药物)的序贯治疗方案, 可以增强对TNBC的疗效。而IACS-010759与CDK4/6抑制剂帕博西尼或激酶抑制剂卡博替尼联合使用, 可协同杀死化疗耐药的TNBC细胞^[47]。

2.2 髓系白血病

髓系白血病是源于造血干细胞和祖细胞克隆性异常的恶性肿瘤。慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)患者虽常受益于TKI,但一旦转为急性期,患者生存率将急剧下降。对于AML,患者尽管可接受“7+3”诱导疗法,甚至干细胞移植等治疗,但预后仍不佳。

白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)和耐药细胞的存在是髓系白血病难以治愈的主要原因之一。髓系白血病的恶性转化及治疗耐药伴随显著的代谢重塑,主要表现为OXPHOS活性增强。正常造血干细胞依赖糖酵解供能,而CML LSC中TCA循环通量和线粒体呼吸显著增强,部分是通过SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路实现的。AML LSC代谢活性较低,甚至无法动员糖酵解,只能依赖OXPHOS^[48]。进一步研究中, Forte等^[49]证明骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)通过OXPHOS、TCA循环和GSH依赖性抗氧化防御支持LSC,促进白血病形成和化学耐药性。AML高表达CD39,通过调节P2RY13-cAMP-OXPHOS轴驱动阿糖胞苷耐药^[10]。类似地,部分AML LSC会通过谷氨酰胺分解参与TCA循环,维持OXPHOS水平,进一步巩固其耐药特性^[50]。线粒体代谢还通过低ROS环境保护LSC免受氧化应激损伤,同时促进抗凋亡蛋白BCL-2的过表达^[39]。此外,基质细胞与AML细胞间的线粒体转移以及药物外排泵都依赖高活性OXPHOS提供的ATP,从而加剧耐药^[51]。

针对耐药细胞对OXPHOS的依赖性,研究人员已开始探索新的对策。BCL-2抑制剂维奈托克通过干扰线粒体呼吸链间接抑制OXPHOS,但其疗效可能部分依赖ATF4介导的应激反应^[52]。替加环素通过抑制mtDNA编码的线粒体ETC复合物亚基的合成,削弱OXPHOS以靶向消除LSC。尽管部分药物在应用中面临安全性和疗效稳定性挑战,研究人员仍希望通过不同的靶向策略或联合疗法来增强疗效。

2.3 NSCLC

NSCLC是最常见的肺癌类型,约占所有肺癌的85%,相关死亡率居高不下。尽管目前已广泛应用化疗、靶向治疗、免疫治疗等策略以改善NSCLC患者的生存预后,但发生的严重耐药制约了其长期疗效。

研究表明,NSCLC细胞在治疗应激下,通过重构线粒体功能来获得生存优势。NSCLC细胞可通过增强OXPHOS、调节ROS稳态、调节凋亡信号转导及代谢重编程来缓解治疗压力,从而诱导耐药。

NSCLC在对TKI出现耐药性之前,会转变为可逆的药物耐受持久细胞(drug-tolerant persister cell, DTP)状态,其表现出OXPHOS活性增加和脂肪酸代谢上调,并显著依赖GSH与NADPH代谢维持ROS稳态^[53]。例如,获得性EGFR-TKI耐药肺癌细胞的生长依赖谷氨酰胺,使用谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)抑制剂靶向抑制谷氨酰胺代谢,可有效杀伤耐药细胞。研究表明,缺氧条件下的实体肿瘤表现出对化疗或免疫治疗的抵抗,而间歇性缺氧引起的线粒体代谢损伤增加了NSCLC中ROS依赖的HIF-1 α /LAP复合体的稳定性,导致化学-免疫耐药^[23]。除代谢重编程外,线粒体裂变增强也被认为有助于增强肿瘤细胞的活性与抗凋亡能力。Wu等^[54]发现,作为NSCLC细胞中肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的增敏剂,木犀草素可通过增强Drp1介导的线粒体裂变,提高对TRAIL治疗的敏感性,提示线粒体动力学在NSCLC治疗抵抗中的重要作用。

针对这些机制,靶向NSCLC线粒体代谢的策略正逐步被开发。OXPHOS抑制剂HP661、IACS-010759已在肺癌模型中显示出抑制耐药细胞生长的能力,同时还增强了MEK抑制剂的治疗效果^[55]。APR-246通过抑制NRF2/SLC7A11/GSH轴使线粒体ROS生成增多,从而逆转NSCLC对顺铂的耐药^[56]。

3 线粒体靶向治疗策略

随着对线粒体代谢在肿瘤耐药中作用机制的逐步了解,靶向其关键节点的治疗策略逐渐成为逆转耐药的研究热点。肿瘤细胞通过调节OXPHOS、ROS平衡、代谢物积累异常及线粒体动力学失衡等多种途径来实现生存优势,而这些代谢特征恰恰为治疗提供了靶点。因此,靶向这些特定的线粒体代谢特征,成为特异性消除耐药细胞亚群的新型治疗方向。

3.1 靶向OXPHOS

靶向OXPHOS或联合标准治疗可特异性消除耐药细胞,延长癌症患者的生存时间,目前多种OXPHOS抑制剂已经进入临床应用。二甲双胍和IACS-010759都是复合物I的抑制剂,这两种药物通过靶向OXPHOS在多种癌症中的治疗作用得到了体外和体内临床前研究的支持。二甲双胍通过p38/MAPK途径促进NK细胞毒性,增强抗PD-1药物对黑色素瘤的疗效^[57]。IACS-010759则是靶向OXPHOS发挥效用。在套细胞淋巴瘤中,IACS-010759和依鲁替尼联合增强细胞毒性反应,逆转耐

药^[58]。Baran 等^[59]发现 IACS-010759 联合 L-天冬酰胺酶, 通过抑制 OXPHOS 和谷氨酰胺代谢协同杀伤耐药 ALL 细胞。还有研究表明 IACS-010759 联合放疗可消灭 NSCLC 中 PD-1 耐药肿瘤^[60]。VLX600 降低 HCT116 细胞的耗氧率, 抑制复合体 I、II 和 IV 的活性, 导致线粒体功能障碍和糖酵解依赖, 是对抗伊马替尼耐药的有效策略^[61]。此外, 高水平的醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)在许多癌症中被认为是促进干细胞特性和化疗耐药的关键因素。ALDH1A 家族选择性抑制剂 ALDH1Ai 靶向卵巢 CSC, 可上调线粒体解偶联蛋白, 抑制 OXPHOS 活性, 介导 CSC 坏死凋亡^[39]。这种策略为卵巢癌的治疗提供了新方向。线粒体蛋白酶复合物复合体负责降解错误折叠的线粒体蛋白, 以维持线粒体的蛋白质稳态。线粒体酪蛋白水解酶 P 激动剂 TR-107 可激活线粒体蛋白降解系统, 破坏 OXPHOS 的代谢稳态, 诱导铁死亡, 并恢复耐药结直肠癌对化疗的敏感性^[62]。

3.2 靶向线粒体氧化还原平衡

在癌症治疗中, 传统的化疗药物如 5-氟尿嘧啶和顺铂通常通过依赖 ROS 机制来杀死癌细胞。ROS 的积累会引起细胞损伤, 进而诱导癌细胞死亡。然而, ROS 水平的过度增加也可能导致癌细胞适应并产生耐药性, 这为治疗带来挑战。SMIP004-7 靶向 NADH, 能够通过增加 ROS 水平来提升 PD-1 免疫疗法对 TNBC 的治疗效果^[63]。通过合理调控 ROS 水平, 可以更好地破坏癌细胞并逆转治疗耐药。三苯基膦衍生物通过抑制复合体 I 和 III 引发脂质过氧化, 同时破坏 GSH 代谢, 诱导氧化应激。耐药细胞通常依赖 GSH/Trx 系统清除 ROS, Kloepping 等^[64]研究表明, 在黑色素瘤中, 三苯基膦可通过联合 GSH 合成抑制剂 BSO 或硫氧还蛋白还原酶抑制剂 AUR 靶向线粒体代谢, 通过削弱抗氧化防御、增强脂质过氧化, 介导细胞死亡, 从而逆转耐药。此研究还提出了优化药物递送的方法, 通过热敏水凝胶作为递送载体提高肿瘤部位的药物浓度, 确保 ROS 增加的可控性, 这种药物递送策略的优化有望进一步提升抗癌治疗的有效性。

3.3 靶向线粒体代谢物

线粒体代谢物在肿瘤发生发展中扮演关键角色, 靶向这些代谢产物及合成通路已经展现出巨大潜力。缺乏 SDH 的细胞以谷氨酰胺代谢维持能量需求, GLS 抑制剂 BPTES 和 CB-839 对其具有选择性杀伤作用。类似地, 溴结构域蛋白抑制剂 JQ1 通过

下调 c-Myc 并减少谷氨酰胺分解酶的表达, 也对 SDH 缺陷细胞有选择性杀伤作用^[65]。2-HG 的积累可以通过抑制突变的 IDH 来克服。靶向 IDH 突变联合表观遗传治疗可逆转耐药性。恩西地平(AG-221)是一种选择性 IDH2 抑制剂, 通过抑制突变 IDH2 酶活性, 减少 2-HG 的积累, 恢复 α -KG 依赖性表观遗传酶, 治疗恩西地平耐药的 AML^[66]。线粒体抑制剂 CPI-613 是一种脂酸类似物, 靶向 TCA 循环丙酮酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶复合物, 降低化疗耐药细胞的线粒体代谢活性, Udumula 等^[67]的研究展示了 CPI-613 对耐药性卵巢肿瘤的转化潜力。CPI-613 还应用于复发或难治性 AML 的治疗, 可以使 AML 细胞对阿糖胞苷和米托蒽醌敏感。一碳(¹C)代谢提供甘氨酸和四氢叶酸甲基供体, 参与核苷酸合成, 其关键酶 SHMT1/2 抑制剂, 包括 AGF291、AGF320 和 AGF347, 表现出抑制肿瘤干性和耐药性的效果^[68]。最近一项研究报道, 维生素 C 通过干扰 KRAS 突变结肠癌中 PDK1 介导的丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)磷酸化来调节 PDH 的活性和 TCA 循环, 表明它在 EGFR 抗体治疗耐药的临床管理中有潜在应用^[69]。

4 小结与展望

线粒体是细胞生存发展的关键参与者, 是协调细胞呼吸、TCA 循环和氧化还原稳态的生物能量和物质合成中心。肿瘤耐药作为肿瘤细胞在应激条件下生存的一种适应性策略, 显然与线粒体代谢相关途径关系密切。最新研究表明, 耐药肿瘤细胞中线粒体代谢相关的各种机制并非简单平行关系, 而是构成了一个紧密联系、相互反馈的协同网络, 深入解析这些机制间的调控关系将是揭示耐药性全貌的关键步骤。文章介绍了在耐药中几种主要的线粒体代谢改变的作用, 还总结了若干靶向线粒体代谢途径的新型治疗方法, 包括已经进入 III 期临床试验的药物。毫无疑问的是, 靶向线粒体是一种有前景的治疗途径和克服耐药的策略。

但未来的研究仍面临一些挑战, 尽管研究已逐步揭示 OXPHOS 增强、ROS 稳态调控及代谢物积累对耐药性的产生有明显作用, 但驱动耐药细胞高 OXPHOS 状态的关键信号轴尚未完全阐明, 在不同癌种、治疗应激条件下的动态调控模式仍需深入探索。其次, 线粒体重塑很大程度上依赖 TME 的变化, 还需深入解析 TME 与代谢之间的相互作用。这将有助于开发针对特定微环境的靶向治疗策略。

另外,未来要摆脱“孤立机制”的研究范式,转向“网络调控”这种更加全面的思维方法,这对开发协同靶向策略有重大意义。新兴技术同样不可忽视,如活细胞成像结合人工智能分析等可捕捉线粒体功能的动态变化,为理解线粒体适应性反应提供帮助。不仅如此,其还可以成为临床治疗中的实时监测工具,帮助医生动态调整治疗方案。

个性化治疗将成为未来线粒体靶向治疗的热点之一。随着对线粒体功能改变的深入研究,未来的治疗将更加注重患者的分子特征和代谢状态。结合 mtDNA 突变、ETC 复合体蛋白表达谱等分子分型的结果,为个体化药物选择提供指导。另外,循环肿瘤 DNA 与代谢物影像学(如 PET/CT)的动态整合可实时监控生物学演化。药物递送系统通过亚细胞器定位化疗药物降低其毒性,靶向线粒体抗体偶联药物增强了对实体瘤耐药细胞的特异性杀伤。目前基于线粒体代谢标志物的 II/III 期临床试验(如 NCT03504423)验证联合策略(如 Venetoclax 联合 OXPPOS 抑制剂)的疗效,这些试验将为基于线粒体功能的治疗策略提供更强的临床证据。此外,标准化线粒体功能评估体系将为个体化治疗效果提供量化依据,帮助医生根据患者的代谢特征制定精准治疗方案。未来,随着代谢组学、基因组学和精准医学的不断发展,靶向线粒体代谢脆弱性有望成为克服癌症耐药和推动精准治疗的重要策略。特别是在肿瘤代谢的动态监控和药物递送系统的优化方面,新的技术和治疗手段将为癌症患者提供更多的治疗选择。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

梅健文负责文献检索与整理、设计文章框架,手稿撰写和修改;马啸负责批判性修订,协助修改、补充部分内容;王朝霞负责方向选定、审阅和修改。

Author's Contributions:

MEI Jianwen was responsible for literature retrieval and organization, designing the article framework, manuscript drafting, and revision. MA Xiao was responsible for critical revision, and assisted in modifying and supplementing parts of the content. WANG Zhaoxia was responsible for topic selection, review, and revision.

[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] ZHAO Z Y, MEI Y, WANG Z Y, et al. The effect of oxidative phosphorylation on cancer drug resistance [J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 15(1): 62
- [3] CUI X, XU J, JIA X M. Targeting mitochondria: a novel approach for treating platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 968
- [4] MORRIS J P, YASHINSKIE J J, KOCHER R, et al. α -Ketoglutarate links p53 to cell fate during tumour suppression [J]. *Nature*, 2019, 573(7775): 595–599
- [5] JIN P, JIANG J W, ZHOU L, et al. Mitochondrial adaptation in cancer drug resistance: prevalence, mechanisms, and management [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 97
- [6] QIU S W, SHETH V, YAN C C, et al. Metabolic adaptation to tyrosine kinase inhibition in leukemia stem cells [J]. *Blood*, 2023, 142(6): 574–588
- [7] 喻悦,王瑜亮,张 晓. 葡萄糖代谢重编程在胰腺癌耐药中的研究进展 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(4): 524–535
- YU Y, WANG Y L, ZHANG X. Research progress of glucose metabolic reprogramming in drug resistance of pancreatic cancer [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2024, 44(4): 524–535
- [8] ZHU Y, XU J G, HU W, et al. TFAM depletion overcomes hepatocellular carcinoma resistance to doxorubicin and sorafenib through AMPK activation and mitochondrial dysfunction [J]. *Gene*, 2020, 753: 144807
- [9] RODRIGUEZ - GONZALEZ J C, HERNÁNDEZ - BALMASEDA I, DECLERCK K, et al. Antiproliferative, antiangiogenic, and antimetastatic therapy response by mangiferin in a syngeneic immunocompetent colorectal cancer mouse model involves changes in mitochondrial energy metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 670167
- [10] AROUA N, BOET E, GHISI M, et al. Extracellular ATP and CD39 activate cAMP-mediated mitochondrial stress response to promote cytarabine resistance in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1544–1565
- [11] GODEL M, ORTONE G, ANOBILE D P, et al. Targeting mitochondrial oncometabolites: a new approach to overcome drug resistance in cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 762
- [12] MEHTA A K, KADEL S, TOWNSEND M G, et al. Macrophage biology and mechanisms of immune suppression in breast cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643771
- [13] RICE C M, DAVIES L C, SUBLESKI J J, et al. Tumour-elicited neutrophils engage mitochondrial metabolism to

- circumvent nutrient limitations and maintain immune suppression[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5099
- [14] GAO Y Y, ZHENG H. Role of mitochondria and potential of mitochondria-targeted therapy in BRAF mutant cancer: a review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 203: 104484
- [15] LEI T Y, XU T W, ZHANG N, et al. Anlotinib combined with osimertinib reverses acquired osimertinib resistance in NSCLC by targeting the c-MET/MYC/AXL axis [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 188: 106668
- [16] DEL VECCHIO V, REHMAN A, PANDA S K, et al. Mitochondrial transfer from adipose stem cells to breast cancer cells drives multi-drug resistance[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 166
- [17] LU S J, TIAN H L, LI B W, et al. An ellagic acid coordinated copper-based nanoplateform for efficiently overcoming cancer chemoresistance by cuproptosis and synergistic inhibition of cancer cell stemness[J]. *Small*, 2024, 20(17): e2309215
- [18] WANG P L, KE B, MA G. Drug-tolerant persister cancer cells[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 1–5
- [19] HUANG H H, ZHANG S Y, LI Y Y, et al. Suppression of mitochondrial ROS by prohibitin drives glioblastoma progression and therapeutic resistance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3720
- [20] XU Y J, GAO W N, ZHANG Y, et al. ABT737 reverses cisplatin resistance by targeting glucose metabolism of human ovarian cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1055–1068
- [21] PASSANITI A, KIM M S, POLSTER B M, et al. Targeting mitochondrial metabolism for metastatic cancer therapy[J]. *Mol Carcinog*, 2022, 61(9): 827–838
- [22] CHENG A N, CHENG L C, KUO C L, et al. Mitochondrial lon-induced mtDNA leakage contributes to PD-L1-mediated immunoescape *via* STING-IFN signaling and extracellular vesicles [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001372
- [23] SALAROGGIO I C, BELISARIO D C, AKMAN M, et al. Mitochondrial ROS drive resistance to chemotherapy and immune-killing in hypoxic non-small cell lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 243
- [24] ZHAO J C, AGARWAL S, AHMAD H, et al. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Rev*, 2022, 52: 100905
- [25] AKIYAMA H, ZHAO R, OSTERMANN L B, et al. Mitochondrial regulation of GPX4 inhibition-mediated ferroptosis in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2024, 38(4): 729–740
- [26] INTLEKOFER A M, SHIH A H, WANG B, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or Cis dimer-interface mutations[J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 125–129
- [27] KIM G H, CHOI S Y, OH T I, et al. IDH1^{R132H} causes resistance to HDAC inhibitors by increasing NANOG in glioblastoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2679
- [28] WU J Y, HUANG T W, HSIEH Y T, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis *via* succinate receptor [J]. *Mol Cell*, 2020, 77(2): 213–227
- [29] HUA W, TEN DIJKE P, KOSTIDIS S, et al. TGFβ-induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(11): 2103–2123
- [30] HARDING J J, LOWERY M A, SHIH A H, et al. Isoform switching as a mechanism of acquired resistance to mutant isocitrate dehydrogenase inhibition [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(12): 1540–1547
- [31] WANG Y G, LIU H H, CAO Y T, et al. The role of mitochondrial dynamics and mitophagy in carcinogenesis, metastasis and therapy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 413
- [32] BAUMGARTNER V, SCHAER D, MOCH H, et al. Mitochondrial elongation and ROS-mediated apoptosis in prostate cancer cells under therapy with apalutamide and complex I inhibitor[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 6939
- [33] YU Y, PENG X D, QIAN X J, et al. Fis1 phosphorylation by Met promotes mitochondrial fission and hepatocellular carcinoma metastasis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 401
- [34] HE X, ZHONG L, WANG N, et al. Gastric cancer actively remodels mechanical microenvironment to promote chemotherapy resistance *via* MSCs-mediated mitochondrial transfer[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2024, 11(47): e2404994
- [35] LEI X Y, LIN H, WANG J Q, et al. Mitochondrial fission induces immunoescape in solid tumors through decreasing MHC-I surface expression[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3882
- [36] PARK J D, KIM K S, CHOI S H, et al. ELK3 modulates the antitumor efficacy of natural killer cells against triple negative breast cancer by regulating mitochondrial dynamics[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e004825
- [37] SAITO K, ZHANG Q, YANG H, et al. Exogenous mitochondrial transfer and endogenous mitochondrial fission facilitate AML resistance to OXPPOS inhibition [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4233–4255
- [38] WANG S K, CHENG H X, LI M M, et al. BNIP3-mediated mitophagy boosts the competitive growth of lenvatinib-resistant cells *via* energy metabolism reprogramming in HCC[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 484

- [39] GUIÈZE R, LIU V M, ROSEBROCK D, et al. Mitochondrial reprogramming underlies resistance to BCL-2 inhibition in lymphoid malignancies[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4): 369–384
- [40] ZHOU H M, ZHANG J G, ZHANG X, et al. Targeting cancer stem cells for reversing therapy resistance: mechanism, signaling, and prospective agents[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 62
- [41] CHEN C L, UTHAYA KUMAR D B, PUNJ V, et al. NANOG metabolically reprograms tumor-initiating stem-like cells through tumorigenic changes in oxidative phosphorylation and fatty acid metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 206–219
- [42] NAIK P P, MUKHOPADHYAY S, PANDA P K, et al. Autophagy regulates cisplatin-induced stemness and chemoresistance *via* the upregulation of CD44, ABCB1 and ADAM17 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1): e12411
- [43] IKEDA K, HORIE-INOUE K, SUZUKI T, et al. Mitochondrial super complex assembly promotes breast and endometrial tumorigenesis by metabolic alterations and enhanced hypoxia tolerance[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4108
- [44] GONG Y, JI P, YANG Y S, et al. Metabolic - pathway - based subtyping of triple - negative breast cancer reveals potential therapeutic targets [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(1): 51–64
- [45] LUO M, FU A F, WU R F, et al. High expression of G6PD increases doxorubicin resistance in triple negative breast cancer cells by maintaining GSH level[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3): 1120–1133
- [46] WINTER M, NAIT ELDJOUDI A, GUETTE C, et al. Mitochondrial adaptation decreases drug sensitivity of persistent triple negative breast cancer cells surviving combinatory and sequential chemotherapy [J]. *Neoplasia*, 2023, 46: 100949
- [47] EVANS K W, YUCA E K, SCOTT S S, et al. Oxidative phosphorylation is a metabolic vulnerability in chemotherapy-resistant triple - negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(21): 5572–5581
- [48] ABRAHAM A, QIU S W, CHACKO B K, et al. SIRT1 regulates metabolism and leukemogenic potential in CML stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2685–2701
- [49] FORTE D, GARCÍA-FERNÁNDEZ M, SÁNCHEZ-AGUILERA A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells support acute myeloid leukemia bioenergetics and enhance antioxidant defense and escape from chemotherapy [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(5): 829–843
- [50] GALLIPOLI P, GIOTOPOULOS G, TZELEPIS K, et al. Glutaminolysis is a metabolic dependency in FLT3^{ITD} acute myeloid leukemia unmasked by FLT3 tyrosine kinase inhibition[J]. *Blood*, 2018, 131(15): 1639–1653
- [51] KOLBA M D, DUDKA W, ZARĘBA-KOZIOŁ M, et al. Tunneling nanotube - mediated intercellular vesicle and protein transfer in the stroma - provided imatinib resistance in chronic myeloid leukemia cells [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 817
- [52] ROCA-PORTOLES A, RODRIGUEZ-BLANCO G, SUMP-TON D, et al. Venetoclax causes metabolic reprogramming independent of BCL - 2 inhibition [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 616
- [53] ZHANG Y, ZHANG X, YANG X, et al. EGFR-TKIs induced DPP4 drives metabolic reprogramming of persister cells in lung cancer[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2025, 12(31): e06950
- [54] WU B, XIONG J, ZHOU Y, et al. Luteolin enhances TRAIL sensitivity in non - small cell lung cancer cells through increasing DR5 expression and Drp1 - mediated mitochondrial fission [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 692: 108539
- [55] HE P, FENG J J, XIA X T, et al. Discovery of a potent and oral available complex I OXPHOS inhibitor that abrogates tumor growth and circumvents MEKi resistance [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(9): 6047–6069
- [56] XIN Q, JI Q H, ZHANG Y, et al. Aberrant ROS served as an acquired vulnerability of cisplatin-resistant lung cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1112987
- [57] XIA W J, QI X, LI M F, et al. Metformin promotes anticancer activity of NK cells in a p38 MAPK dependent manner [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1995999
- [58] FUHR V, HEIDENREICH S, SRIVASTAVA M, et al. CD52 and OXPHOS-potential targets in ibrutinib-treated mantle cell lymphoma [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 505
- [59] BARAN N, LODI A, DHUNGANA Y, et al. Inhibition of mitochondrial complex I reverses NOTCH1-driven metabolic reprogramming in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2801
- [60] CHEN D W, BARSOUMIAN H B, FISCHER G, et al. Combination treatment with radiotherapy and a novel oxidative phosphorylation inhibitor overcomes PD - 1 resistance and enhances antitumor immunity [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000289
- [61] VITIELLO G A, MEDINA B D, ZENG S, et al. Mitochondrial inhibition augments the efficacy of imatinib by resetting the metabolic phenotype of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 972–984
- [62] GIARRIZZO M, LACOMB J F, PATEL H R, et al.

- TR-107, an agonist of caseinolytic peptidase proteolytic subunit, disrupts mitochondrial metabolism and inhibits the growth of human colorectal cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(12): 1761-1778
- [63] 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
- [64] KLOEPPING K C, KRAUS A S, HEDLUND D K, et al. Triphenylphosphonium derivatives disrupt metabolism and inhibit melanoma growth *in vivo* when delivered *via* a thermosensitive hydrogel[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244540
- [65] SUN Y L, HAN J, WANG Z Z, et al. Safety and efficacy of bromodomain and extra-terminal inhibitors for the treatment of hematological malignancies and solid tumors: a systematic study of clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 621093
- [66] GOLUB D, IYENGAR N, DOGRA S, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase inhibitors as targeted cancer therapeutics[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 417
- [67] UDUMULA M P, RASHID F, SINGH H, et al. Targeting mitochondrial metabolism with CPI-613 in chemoresistant ovarian tumors[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 226
- [68] DEKHNE A S, NING C W, NAYEEN M J, et al. Cellular pharmacodynamics of a novel pyrrolo[3,2-d] pyrimidine inhibitor targeting mitochondrial and cytosolic one-carbon metabolism[J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 97(1): 9-22
- [69] CENIGAONANDIA-CAMPILLO A, SERNA-BLASCO R, GÓMEZ-OCABO L, et al. Vitamin C activates pyruvate dehydrogenase (PDH) targeting the mitochondrial tricarboxylic acid (TCA) cycle in hypoxic KRAS mutant colon cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3595-3606
- (收稿: 2025-06-26; 修回: 2025-10-17; 录用: 2025-10-27)
(本文编辑: 陈汐敏)

.....

(上接第576页)

- [15] WELTER M, BORITZA K C, ANGHEBEM-OLIVEIRA M I, et al. Reference intervals for serum 1,5-anhydroglucitol in children, adolescents, adults, and pregnant women[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 54-58
- [16] CHEN C, WANG X, TAN Y, et al. Reference intervals for serum 1,5-anhydroglucitol of a population with normal glucose tolerance in Jiangsu Province[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(6): 447-454
- [17] PARRINELLO C M, SHARRETT A R, MARUTHUR N M, et al. Racial differences in and prognostic value of biomarkers of hyperglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 589-595
- [18] JURASCHEK S P, MILLER E R, APPEL L J, et al. Effects of dietary carbohydrate on 1,5-anhydroglucitol in a population without diabetes: results from the OmniCarb trial[J]. *Diabet Med*, 2017, 34(10): 1407-1413
- [19] WANG L, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310
- [20] DIXON W J. Processing data for outliers[J]. *J Biometrics*, 1953, 9(1): 74-89
- [21] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612
- [22] MILLER W G, HOROWITZ G L, CERIOTTI F, et al. Reference intervals: strengths, weaknesses, and challenges[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(7): 916-923
- [23] VAN SICKLE D, CHERTOW D. Inappropriate reference intervals for carboxyhemoglobin at some Florida hospitals[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(2): 338
- [24] HOROWITZ G L A S, BOYD J C, et al. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory[M]. Wayne, PA: CLSI, 2010
- (收稿: 2025-12-16; 修回: 2026-01-30; 录用: 2026-02-10)
(本文编辑: 唐 震)