

·综述·

线粒体自噬和能量代谢在消化道肿瘤中的研究进展

赵康杓, 王小平

(西藏民族大学医学院高原低氧环境与生命健康实验室, 陕西 咸阳 712082)

摘要: 线粒体自噬是一种进化上高度保守的选择性自噬过程, 通过特异性识别并清除功能受损或多余的线粒体, 以维持细胞内稳态和线粒体质量监控。在肿瘤发生过程中, 线粒体自噬可清除受损线粒体, 减少活性氧(ROS)积累, 从而维持细胞稳态。能量代谢是指细胞通过糖酵解、氧化磷酸化等生化过程将营养物质中的化学能转化为三磷酸腺苷(ATP), 为细胞生命活动提供能量的核心生物学过程。目前消化道肿瘤的研究现状不断进展, 但目前的瓶颈在于其复杂的代谢适应性与治疗耐药性。靶向线粒体自噬与能量代谢的交互作用成为治疗该疾病的一种新兴策略。对于消化道肿瘤的线粒体自噬与能量代谢研究, 包括其双向调控网络的分子机制及其在靶向治疗中的应用等方面尚待系统梳理。因此, 本文就线粒体自噬与能量代谢的交互作用在消化道肿瘤中的应用进行综述, 旨在为未来相关研究提供参考。

关键词: 线粒体自噬; 能量代谢重编程; 消化道肿瘤; 肿瘤微环境; 靶向治疗; 综述

中图分类号: R735 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2025)06-0935-10

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0603

Research Progress on Mitophagy and Energy Metabolism in Digestive Tract Tumors

ZHAO Kangshao, WANG Xiaoping

(Key Laboratory of High Altitude Hypoxia Environment and Life Health, School of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang 712082, China)

Correspondence to: WANG Xiaoping; E-mail: xpwang@xzmu.edu.cn

Abstract: Mitophagy is an evolutionarily highly conserved selective autophagy process that maintains cellular homeostasis and mitochondrial quality control by specifically recognizing and removing damaged or superfluous mitochondria. During tumorigenesis, mitophagy eliminates damaged mitochondria and reduces the accumulation of reactive oxygen species (ROS), thereby helping to sustain cellular homeostasis. Energy metabolism refers to the core biological process through which cells convert chemical energy from nutrients into adenosine triphosphate (ATP) via biochemical pathways such as glycolysis and oxidative phosphorylation, providing energy for cellular activities. While research on gastrointestinal tumors is advancing rapidly, a major bottleneck lies in their complex metabolic adaptations and therapeutic resistance. Targeting the interplay between mitophagy and energy metabolism has emerged as a promising therapeutic strategy for this disease. Current research on mitophagy and energy metabolism in gastrointestinal tumors, including the molecular mechanisms of their bidirectional regulatory network and applications in targeted therapies, remains to be systematically elucidated. Therefore, this review summarizes the implications of the mitophagy-energy metabolism interplay in gastrointestinal tumors, with the aim of providing insights for future research.

Key words: mitophagy; energy metabolism reprogramming; gastrointestinal tumors; tumor microenvironment; targeted therapy; review

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2025, 46(6): 935-944]

收稿日期: 2025-09-20

录用日期: 2025-11-04

基金项目: 国家自然科学基金(82460515); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2025JC-YBMS-1088); 中央引导地方科技发展资金项目(LSKJ202447); 咸阳市科技计划重点研发项目(L2024-ZDYF-SF-0025)

作者简介: 赵康杓, 第一作者, 研究方向: 肿瘤分子病理学和藏医药抗肿瘤分子机制, E-mail: 2407529084@qq.com; 王小平, 通信作者, 教授, E-mail: xpwang@xzmu.edu.cn

线粒体是一种存在于大多数真核细胞中的由两层膜包被的细胞器,是细胞中制造能量的结构,是细胞进行有氧呼吸的主要场所^[1]。线粒体作为真核细胞的能量工厂,通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)驱动细胞活动,其功能障碍与肿瘤发生密切相关。为维持线粒体质量稳态,细胞进化出线粒体自噬这一选择性自噬机制^[2],通过 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/RBR 结构域的 E3 泛素连接酶 (Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin)、Bcl-2/腺病毒 E1B 19 ku 相互作用蛋白 3 (BCL2/adenovirus E1B 19 ku interacting protein 3, BNIP3)/NIP3 样蛋白 X (Nip3-like protein X, NIX) 及 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain containing protein 1, FUNDC1) 等通路清除受损线粒体,抵御活性氧 (reactive oxygen specie, ROS) 累积与代谢失衡^[3]。在消化道肿瘤中,这一过程与能量代谢重编程深度交织:肿瘤细胞通过有氧糖酵解 (Warburg 效应) 快速供能并积累生物合成前体,同时动态调整 OXPHOS 活性以适应微环境压力 (如缺氧、营养匮乏)。这种代谢重塑受到致癌信号分子 Kirsten 鼠类肉瘤 (Kirsten rat sarcoma, KRAS)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 以及应激通路关键调控因子 AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和核因子- κ B (nuclear factor, NF- κ B) 的精密调控,不仅满足肿瘤恶性增殖的需求,更通过乳酸酸化微环境诱导免疫抑制,促进转移与耐药。

值得注意的是,消化道肿瘤 (如胰腺癌、胃癌、结直肠癌) 因其高度异质性及代谢依赖性,成为研究线粒体自噬-能量代谢交互作用的理想模型。例如, KRAS 突变胰腺癌中胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)/髓细胞组织增生蛋白 (myelocytomatosis proteins, MYC) 轴抑制 OXPHOS,迫使细胞转向糖酵解;而胃癌干细胞则依赖线粒体自噬维持干性,在应激环境下通过代谢可塑性 (糖酵解-OXPHOS 切换) 实现免疫逃逸。本文系统综述线粒体自噬的分子机制、能量代谢重编程特征及二者在消化道肿瘤中的双向调控网络,并探讨其作为新型生物标志物和治疗靶点的转化潜力,旨在为肿瘤精准诊疗提供新视角。

1 线粒体自噬在消化道肿瘤中的作用

1.1 线粒体自噬的分子机制

线粒体可以通过选择性地吞噬多余或异常的线粒体来应对外部环境刺激,从而确保线粒体质量并维持线粒体功能。与线粒体自噬相关的机制可以分为 2 种:泛素依赖性途径和非泛素依赖性途径^[4] (图 1)。泛素依赖性途径由于依赖于线粒体表面蛋白泛素化而得名。目前最经典的途径是 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬。当线粒体受损导致线粒体膜电位 ($\Delta\Psi_{mit}$) 丧失时,磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 诱导激酶 PINK1 因无法定位于线粒体内膜而积累于外膜转位酶复合体 (translocase of outer mitochondrial membrane, TOM complex),进而招募胞质中的 *Parkin* 至线粒体表面。PINK1 诱导 *Parkin* 构象变化,使其激活为 E3 泛素连接酶 (需 E1/E2 酶协同),介导线粒体蛋白泛素化修饰。泛素化信号触发自噬相关蛋白 (*p62*)/自噬受体整合体 1 (autophagy receptor sequestosome 1, SQSTM1) 聚集,通过其 LC3-相互作用区 (LC3-interacting region, LIR) 与自噬体标记蛋白 LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3) 结合,最终包裹受损线粒体形成自噬溶酶体降解^[5]。该通路中 PINK1 作为上游损伤传感器, *Parkin* 作为下游执行者,二者形成级联调控轴,共同维持线粒体质量稳态^[4,6]。非泛素依赖性途径由线粒体外膜 (outer mitochondrial membrane, OMM) 受体介导,包括 *BNIP3/NIX* 和 *FUNDC1* 等。这些受体直接通过 *LIR* 结合自噬蛋白 *LC3*,启动自噬体形成。例如缺氧条件下, *Unc-51* 样激酶 1 (*Unc-51-like kinase 1*, *ULK1*) 磷酸化激活 *FUNDC1*,招募 *LC3* 包裹受损线粒体^[7]。综上所述,线粒体自噬机制存在精密分工: *PINK1/Parkin* 作为“全能哨兵”,通过泛素化介导大规模线粒体清除;而 *BNIP3/NIX*、*FUNDC1* 等受体则如“应急先锋”,在缺氧等应激下被快速激活。二者在肿瘤中协同分工——*PINK1/Parkin* 可能在早期抑制癌变,而受通路则在晚期助力肿瘤适应,共同构成一个决定线粒体自噬最终命运的动态调控网络^[8]。

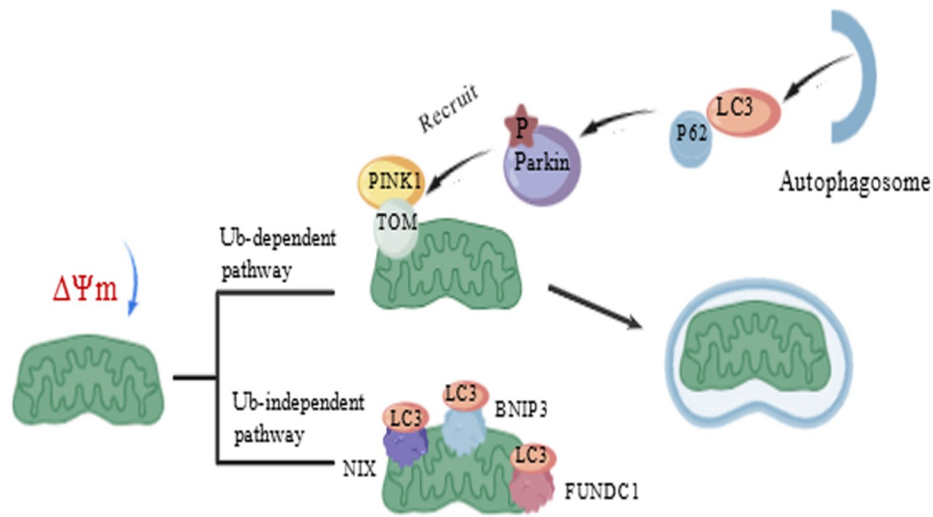


图1 线粒体自噬的核心分子机制

Fig. 1 Core molecular mechanisms of mitophagy

1.2 线粒体自噬在肿瘤中的双重作用

自噬是一种高度保守的细胞过程,由溶酶体介导的降解细胞内分子和细胞器的过程^[9]。自噬有抑制或促进肿瘤生长的作用。在癌变过程中,线粒体自噬可以清除受损线粒体,减少ROS积累,维持细胞稳态。然而当稳态遭到严重破坏时,自噬可以为肿瘤提供能量和营养^[10]。在癌症的早期阶段,由于癌细胞的大量增殖和局部缺氧微环境的形成引起线粒体功能障碍,从而导致线粒体自噬。在晚期癌症形成时,线粒体自噬促进糖酵解和OXPHOS的发生,生成ATP以确保癌细胞营养供应^[4,10]。

1.3 线粒体自噬与肿瘤干细胞

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是癌细胞中具有自我更新能力、多向分化潜能和高致瘤性的一小部分特殊亚群。尽管CSCs数量较少,但在调节肿瘤发生、进展、侵袭、转移、放疗耐药和复发方面起着关键作用^[10]。线粒体自噬对维持CSCs的干性具有重要意义,使CSC能够在缺氧、营养贫乏的环境中存活^[11]。有研究表明,在卵巢癌原代腹水样本、PDX模型及免疫缺陷小鼠移植瘤模型中,通过氯喹(chloroquine, CQ)抑制自噬或CRISPR/Cas9敲除ATG5基因,发现CSC的球体形成能力、体内成瘤性及化疗抵抗性降低,干细胞相关标志物(例如, NANOG、SOX2、OCT4)下调,表明自噬增强了卵巢CSC的干性^[12]。由于线粒体自噬是自噬的核心组

成部分,可能通过特异性清除功能障碍的线粒体,为CSCs提供更精确的代谢重编程和环境适应力,从而间接作用于干性维持和应急耐药过程^[13]。在以前的研究中发现,自噬在肿瘤中的作用受到调节元件的控制,包括原癌基因(*PI3K*、*AKT*、*mTOR*、*RAS*、*RAF*和*BCR-ABL*)、肿瘤抑制因子(*BECLIN1*、*TP53*、*FOXO1*)和非编码RNA(miRNA和lncRNA)。这些自噬调节通过调控自噬(包括线粒体自噬)的活性,最终影响CSCs对治疗的反应性:自噬诱导剂往往助长耐药,而自噬抑制剂则可能逆转耐药。

2 能量代谢重编程在消化道肿瘤中的作用

能量代谢重编程是肿瘤的核心标志之一,指在癌症进展过程中,肿瘤代谢需求呈现动态演变:早期阶段以营养摄取和生物大分子合成为主,支持快速增殖;随着疾病进展,肿瘤则重塑代谢网络,激活以调控氧化应激和增强线粒体OXPHOS为核心的适应性通路(图2)。能量代谢重编程是肿瘤适应微环境压力、实现免疫逃逸及远处转移的关键策略^[14]。在消化道肿瘤中,该过程受致癌信号(如*KRAS*、*HIF-1α*)、微环境压力(缺氧/营养匮乏)驱动,主要表现为:有氧糖酵解,OXPHOS动态抑制或增强和代谢物介导的微环境重塑。

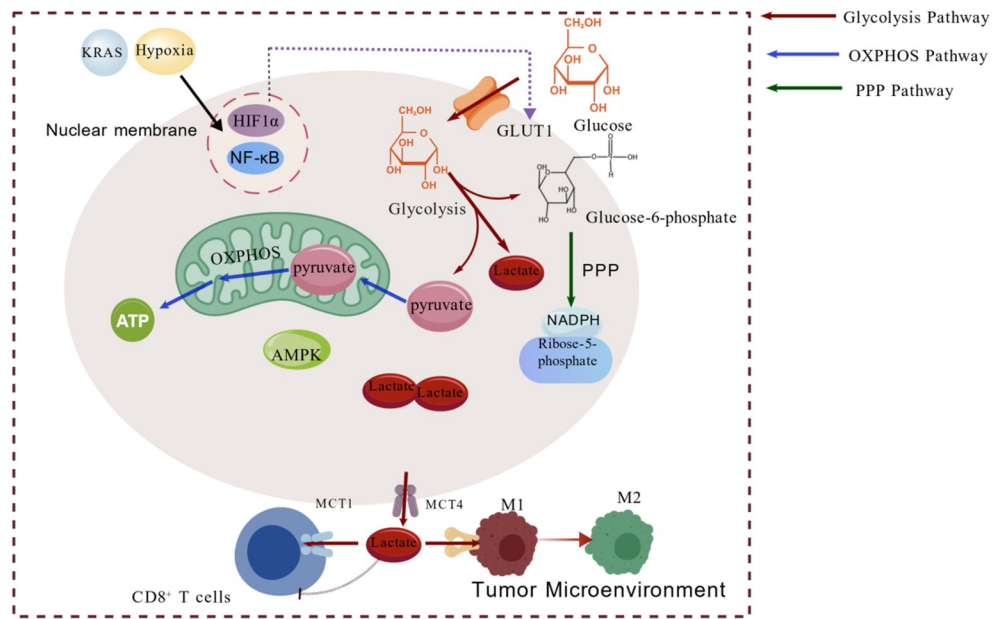


图2 能量代谢重编程的分子机制

Fig. 2 Molecular Mechanisms of Energy Metabolism Reprogramming

2.1 有氧糖酵解

糖酵解作为葡萄糖分解的核心途径,在肿瘤中因致癌信号(*HIF-1α/MYC*)过度激活,表现为"有氧糖酵解"(Warburg效应)。Warburg效应是肿瘤代谢重编程的核心表现,指肿瘤细胞在氧气充足条件下仍优先通过糖酵解降解葡萄糖生成乳酸,而非利用线粒体OXPHOS彻底氧化葡萄糖供能^[15]。尽管Warburg效应的能量效率显著低于OXPHOS,但肿瘤细胞仍优先利用该途径。其核心优势在于:糖酵解通量的大幅提升可积累关键中间代谢物(如3-磷酸甘油酸、磷酸烯醇式丙酮酸、丙酮酸),直接驱动核苷酸、氨基酸及脂质的生物合成,满足肿瘤细胞恶性增殖的合成代谢需求^[16]。癌细胞通过高表达乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, *LDHA*)释放大量乳酸,导致肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)酸化^[17]。目前研究表明,肿瘤酸性微环境诱导免疫抑制。乳酸通过单羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)1进入CD8⁺T细胞抑制雷帕霉素靶蛋白C1(mammalian target of rapamycin C1, mTORC1)-果糖-2,6-二磷酸酶异构体3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3)轴,诱导ATP耗竭及凋亡;同时经G蛋白偶联受体132(G protein-coupled receptor 132, GPR132)激活巨噬细胞STAT3-精氨酸酶1(arginase 1 ARG1)通路,驱动

M2极化及免疫抑制^[18-21]。因此,乳酸与肿瘤侵袭、转移及不良预后密切相关。

2.2 线粒体氧化磷酸化与肿瘤代谢

线粒体是真核细胞的代谢中枢,通过OXPHOS合成ATP,并整合糖、脂、氨基酸代谢,同时介导血红素合成、钙信号传递及细胞凋亡调控。当线粒体功能障碍时,线粒体功能障碍通过抑制电子传递链(electron transport chain, ETC)复合物I、III和IV,阻断OXPHOS,导致细胞能量应激,此时细胞通过增强葡萄糖摄取和乳酸生成,代偿性激活糖酵解途径以维持ATP供应^[22]。因此,OXPHOS功能受损是部分肿瘤细胞依赖糖酵解的关键原因之一。线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变(如*ND1*、*ND5*基因变异)、呼吸链复合物损伤(如复合物I亚基*NDUFB8*失活)及线粒体数量减少(*PGC-1α*下调所致)均可导致OXPHOS功能障碍。例如:KRAS突变胰腺癌中,ERK通过磷酸化MYC-S62位点增强其稳定性与转录活性,ERK/MYC信号抑制OXPHOS基因表达,使细胞转向糖酵解供能^[23]。结直肠癌中mtDNA高突变(20%患者)破坏电子传递链,降低ATP合成效率。

2.3 能量代谢与TME

TME是肿瘤组织内由多种细胞(肿瘤细胞、癌相关成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞及脂肪细胞)与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)构成的动

态功能单元^[14]。与正常细胞不同,为了适应缺氧和营养匮乏,肿瘤细胞会根据环境的选择适合自身生存的最佳代谢方式^[24]。在缺氧和营养匮乏等微环境压力刺激下,信号通路被激活。*HIF-1*是一种异二聚体转录因子,是细胞适应缺氧环境的主要调节因子。细胞葡萄糖摄取是糖酵解的第一步,由葡萄糖转运蛋白家族(glucose transporter type 1-12, GLUT1-12)负责。值得注意的是,关键转运蛋白*GLUT1*的表达受转录因子*HIF-1*的转录激活调控。在癌细胞中,遗传变异或微环境缺氧均可通过*HIF-1*依赖性机制诱导*GLUT1*高表达,显著增加葡萄糖摄入,进而支持癌细胞高度依赖的有氧糖酵解代谢表型^[25]。*HIF-1*通路驱动了肿瘤在缺氧下的糖酵解偏好,而*AMPK*通路则作为关键的能量感应与应激响应系统被同一微环境(缺氧、低糖)激活。*AMPK*通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)合成,促进脂肪酸氧化(fatty Acid Oxidation, FAO)/自噬,在精细调控代谢平衡中发挥复杂作用:在能量充足时可能限制生长,在持续压力下则支持肿瘤细胞生存和耐药,常与*HIF*信号存在交互^[26]。*HIF*和*AMPK*主要介导肿瘤细胞对TME物理/能量应激(缺氧、缺能)的自主适应,而*NF- κ B*通路则主导响应并放大TME中的生物应激(炎症)。它通过诱导促生存基因、免疫抑制因子和部分代谢酶,不仅直接支持肿瘤细胞存活和恶性行为,还塑造免疫抑制性微环境,并协同*HIF/AMPK*等通路共同维持肿瘤的代谢重编程和进展^[27]。在此过程中,劫持的营养源(如葡萄糖、谷氨酰胺)通过衍生代谢中间产物,驱动合成代谢通路以满足失控增殖的生物大分子需求^[28]。例如,磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)被激活以产生NADPH(维持氧化还原平衡并支持脂质合成)和5-磷酸核糖(核苷酸前体^[29]),而NADPH的积累进一步稳定*HIF-1 α* 蛋白,形成“糖酵解-PPP-*HIF-1 α* ”正反馈环,持续放大免疫抑制性TME。

综上所述,消化道肿瘤的能量代谢重编程是一个多维度、动态演进的适应性策略。它既包括细胞自主的代谢表型切换(如Warburg效应与OXPHOS的动态平衡),也涉及通过代谢物与信号通路对肿瘤微环境的系统性重塑。特别值得注意的是,无论是糖酵解的活跃还是OXPHOS的维持,其底层健康都依赖于功能正常的线粒体。这就引出了一个核

心问题:肿瘤细胞是如何在应激环境下保障其线粒体质量的?下一节我们将深入探讨,线粒体自噬作为线粒体质量的核心监控机制,是如何与上述能量代谢重编程过程形成精密的双向互动,共同驱动消化道肿瘤的恶性进展。

3 线粒体自噬与能量代谢的相互作用

3.1 线粒体自噬对能量代谢的调节

线粒体自噬对能量代谢的调控并非固定不变,而是呈现出高度的“情境依赖性”,其最终效应取决于应激的性质、强度与持续时间。在肿瘤进展中,线粒体自噬通过清除功能失调线粒体动态重塑能量代谢。早期阶段,通过自噬清除损伤的线粒体,维持代谢稳态,延缓向Warburg效应转变^[30]。有研究表明,线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)下调导致mtDNA应激,激活*HIF-1 α* 轴抑制环状GMP-AMP合酶(cyclic GMP - AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)通路介导的自噬,促进食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)细胞在代谢压力下存活^[31]。在长期代谢应激下(缺氧/化疗),*HIF-1 α* 诱导*BNIP3/NIX*通路降解受损线粒体^[32]。这种应激响应具有时间依赖性,短期刺激下(如间歇性缺氧),自噬清除受损线粒体可恢复OXPHOS功能,抑制糖酵解过度激活;慢性应激时(如持续化疗),线粒体数量不足反而迫使细胞长期依赖糖酵解。例如,*TFAM*下调导致的mtDNA应激,通过*cGAS-STING*通路激活保护性自噬,帮助食管鳞癌细胞在急性代谢压力下存活^[31],而M2型肿瘤相关巨噬细胞(M2-type tumor-associated macrophage, M2 TAM)外泌体携带的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)肺腺癌转移相关转录子1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*),则通过稳定 δ -catenin和上调*HIF-1 α* ,在慢性微环境中驱动胃癌糖酵解增强及转移^[33];增殖期肝细胞与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞均表现糖酵解升高,但HCC特异性上调己糖激酶2(hexokinase 2, *HK2*)、*c-MYC*及3-羟基丁酸脱氢酶1(3-

hydroxybutyrate dehydrogenase 1, *BDH1*), 推动酮体分解供能, 区别于再生肝细胞的代谢重编程^[34]。由此可见, 线粒体自噬在能量代谢中的作用是一把“双刃剑”: 在急性应激下, 它帮助细胞恢复氧化代谢稳态; 而在慢性应激下, 它则推动糖酵解依赖, 成为肿瘤适应恶劣环境的生存策略。

3.2 能量代谢对线粒体自噬的反馈调节

细胞的能量状态与关键代谢物通过一套精密的反馈系统, 动态地调控着线粒体自噬的活性, 以此实现能量稳态与环境适应的平衡。细胞能量状态和代谢物水平通过精密反馈机制动态调控线粒体自噬, 以维持能量稳态和适应微环境变化。能量感应通路的在调控线粒体自噬中发挥核心作用, 例如 AMPK/mTOR 轴和 NAD⁺/沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, *SIRT1*) 通路。低 ATP/AMP 比例激活 AMPK, 通过磷酸化自噬起始蛋白(unc-51 like kinase 1, ULK1) 和抑制 mTORC1 促进线粒体自噬; 反之, 高能量状态激活 mTORC1 抑制自噬^[34]。而 NAD⁺ 水平下降抑制 *SIRT1* 去乙酰化酶活性, 削弱其对自噬相关蛋白(如 LC3) 的调控, 抑制线粒体自噬, 链接能量应激与线粒体质量控制^[35]。琥珀酸作为三羧酸循环中间体, 在琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, *SDH*) 突变肿瘤中异常蓄积形成“琥珀酸池”, 其反馈调节线粒体自噬具有双面性。在 CD8⁺ T 细胞中, 琥珀酸通过激活 HIF-1 α /BNIP3 轴诱导线粒体自噬, 清除损伤线粒体并维持细胞干性, 增强抗肿瘤免疫^[34]。在 TME 中, 琥珀酸通过抑制脯氨酸羟化酶(prolyl 4-hydroxylases, PHD) 稳定 HIF-1 α ^[36], 进而抑制 PINK1/Parkin 通路, 阻断线粒体自噬启动; 同时通过反向电子传递(reverse electron transport, RET) 增加线粒体 ROS, 破坏自噬信号传导^[37]。此外, 肠道菌群(如具核梭杆菌) 来源的琥珀酸通过琥珀酸受体 1(succinate receptor 1, SUCNR1)/cGAS-STING 通路, 削弱 CD8⁺ T 细胞功能并促进免疫治疗耐药^[38]。综上, 能量代谢对线粒体自噬的反馈形成了一个多层次的调控网络: 能量感应通路(如 AMPK, SIRT1) 负责感知基础能量水平并做出决策; 而关键代谢物(如琥珀酸) 则作为情境信号, 对特定环境压力(如缺氧、突变) 进行“微调”, 甚至引发完全相反的调控结局。

3.3 线粒体自噬与肿瘤耐药性

线粒体自噬通过协同能量代谢重编程, 在肿瘤耐药中构建了多层次、相互支持的防御体系。在肿

瘤细胞层面, 治疗压力直接导致代谢应激与线粒体损伤。此时, 肿瘤细胞通过激活的线粒体自噬(如肝癌中 c-Myc/PINK1-p62 轴) 执行双重任务: 清除 ROS 抑制凋亡^[39] 和重塑代谢。例如, 耐药持久性细胞(drug-tolerant persister cells, DTP 细胞) 依赖 *PINK1* 自噬维持 OXPHOS 稳态, 支持休眠存活^[40]。在免疫层面, 肿瘤细胞通过代谢重编程主动塑造一个抑制免疫攻击的微环境。在 TME 中, 慢性抗原刺激经 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)/活化 T 细胞核因子 C1(nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1, NFATc1) 轴上调泛素特异性蛋白酶 30(ubiquitin specific peptidase 30, USP30), 抑制 PINK1/Parkin 通路导致 CD8⁺ T 细胞线粒体碎片积累及耗竭表型^[41]。与此同时, 肿瘤代谢产物(如琥珀酸) 通过 *SUCNR1* 信号诱导巨噬细胞 M2 极化^[42], 进一步强化了免疫抑制。这表明, 肿瘤细胞不仅利用线粒体自噬进行“自救”, 还通过改变代谢环境导致免疫细胞的线粒体自噬“瘫痪”。这种“肿瘤自救-免疫瘫痪”的恶性循环, 构成了耐药微环境的核心病理特征。线粒体自噬还通过抑制失巢凋亡促进循环肿瘤细胞存活, 加速远处转移^[42]。此层面的耐药体现在对失巢凋亡的抵抗。线粒体自噬通过清除因细胞脱落而受损的线粒体, 帮助循环肿瘤细胞存活, 为远端转移铺平道路^[43]。

4 线粒体自噬与能量代谢在消化道肿瘤中的临床应用

4.1 线粒体自噬: 生物标志物的应用

线粒体自噬相关基因(mitophagy-related genes, MRGs) 已成为消化道肿瘤预后预测的重要生物标志物。在结直肠癌(colorectal cancer, CRC) 中, 基于 TCGA 和 GEO 数据库构建的线粒体自噬特征模型显示: *ATG12* 和 *MAP1LC3B* 高表达与不良预后显著相关, 而 *TOMM22* 和 *TOMM40* 高表达则提示较好生存率^[44]。这种差异与免疫微环境重塑密切相关——线粒体自噬评分高的 CRC 亚型(亚型 B) 表现出更强的 CD8⁺ T 细胞浸润和免疫检查点活性, 提示其对免疫治疗更敏感^[44]。在胃癌(gastric cancer, GC) 研究中, 单细胞测序联合 bulk RNA 分析鉴定出 18 个核心 MRGs, 其中 γ -氨基丁酸受体相关蛋白样蛋白 2(gamma-aminobutyric acid receptor-

associated protein-like 2, GABARAPL2) 和 CDC37 在上皮细胞中特异性高表达,并通过调控细胞间通讯驱动肿瘤进展。基于二者构建的列线图模型在多个队列中验证有效,且与免疫浸润负相关,例如 CDC37 高表达组 M2 巨噬细胞增加 30%^[45]。值得注意的是,线粒体脱氧鸟苷激酶(deoxyguanosine kinase, DGUOK)在 CRC 组织中的过表达通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)通路抑制自噬,导致 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)化疗耐药,使其成为预测化疗反应的潜在标志物^[46]。由此可见,MRGs 标志物正在从单一的预后指标,向能够精准预测化疗耐药(如 DGUOK)和免疫治疗响应(如高线粒体自噬评分亚型)的“治疗路标”演变。未来基于 MRGs 的多基因模型,有望为实现消化道肿瘤的分层精准治疗提供核心依据。

4.2 线粒体自噬:治疗策略的开发

抑制促肿瘤线粒体自噬可显著增强现有疗法的疗效,其核心机制是阻断肿瘤细胞的“代谢自救”途径。房静远团队通过患者来源类器官模型(patient-derived organoid model, PDO 模型),发现了他汀类药物(如阿托伐他汀)通过诱导线粒体膜电位下降和 ROS 爆发促进 CRC 细胞凋亡,但癌细胞通过 PINK1 依赖的线粒体自噬清除受损线粒体,从而产生耐药性;联合自噬抑制剂 CQ 后, PDO 模型肿瘤体积减小 63%;临床队列中,联合治疗组无病生存期(disease-free survival, DFS)延长 5.2 个月($P < 0.01$)^[47]。此外,潍坊医学院团队提出创新方案,沉默 DGUOK 基因可通过激活 p38 MAPK 依赖性自噬,使 CRC 细胞对 5-FU 敏感性提升 3.2 倍,为化疗增敏提供新靶点^[45]。上述策略揭示了一个普适原理:将诱导代谢/线粒体压力的药物与线粒体自噬抑制剂联用(表 1)^[48-54],可有效阻断肿瘤的适应性耐药通路。这标志着抗癌策略从“直接杀伤”向“破坏防御、再行击杀”的范式转变。

4.3 能量代谢调控:治疗潜力的挖掘

重塑肿瘤能量代谢网络已成为改善治疗反应和逆转免疫衰竭的关键策略。琥珀酸能够促进线粒体自噬,促进 T 细胞干性基因(如 TCF-1)表达,从而提升嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)和免疫检查点抑制剂的疗效。临床数据显示,黑色素瘤和胃癌患者的琥珀酸富集特征与免疫治疗响应率正相关^[35]。营养状态

动态监测同样重要:皇家马斯登医院研究证实,接受 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西紫杉醇(FLOT)新辅助化疗的局部晚期食管胃腺癌患者中,预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)下降组(相比维持/上升组)的 3 年无复发生存率显著降低(46% vs. 69%, HR 1.67, $P = 0.005$),且 PNI 下降是独立的预后不良因素。尽管具体调控策略需进一步研究,但维持 PNI 水平可能提升生存获益^[55]。因此,能量代谢的临床应用呈现出从“微观干预”(靶向基因/通路)到“宏观调控”(利用代谢物、改善营养状态)的多元化格局。尽管后者机制复杂,但其通过调节机体整体抗肿瘤能力所带来的生存获益,已显示出不可忽视的临床价值。

5 总结与展望

目前越来越多的研究表明,线粒体自噬与能量代谢的交互作用在消化道肿瘤进展中的重要作用。一方面,线粒体自噬通过 PINK1/Parkin 或 BNIP3/FUNDC1 途径动态清除损伤线粒体,维持代谢稳态^[6]。另一方面,能量应激(缺氧/营养匮乏)通过 HIF-1 α /AMPK/NF- κ B 轴反馈调控自噬活性,驱动 Warburg 效应与免疫微环境酸化,最终介导治疗抵抗。这种双向调控网络赋予肿瘤细胞可塑性,使其在化疗或靶向治疗压力下通过“代谢自救”(如 PINK1 依赖的自噬)实现耐药^[39]。“代谢自救”本质是肿瘤利用自噬-代谢交互网络维持生存的适应性策略,靶向该过程(如阻断 GABARAPL2-HIF-1 α /BNIP3 轴)可破解耐药瓶颈。目前在临床转化中,MRGs(如 GABARAPL2、DGUOK)可作为预后标志物,其表达模式与免疫浸润特征(如 M2 巨噬细胞富集)显著相关^[45-46]。靶向干预策略亦取得进展,例如抑制 GABARAPL2-HIF-1 α /BNIP3 轴联合程序性死亡受体 1(programmed death receptor-1, PD-1)抗体,在临床前模型中可协同逆转免疫抑制并缩小肿瘤体积达 63%^[4]。目前研究已经证实,线粒体自噬具有“抑癌”与“促癌”双重作用,但其在应对不同的环境与状态下如何发生调控转换的具体分子机制仍不明确,深入研究其在不同环境与状态下的动态变化,将有助于全面理解线粒体自噬在消化道肿瘤中的作用机制。此外,随着分子探针与活体成像技术的快速发展,开发可用于实时、定量监测患者肿瘤中线粒体自噬流及能量代谢状态的新型探针,成

表1 靶向线粒体的药物开发现状

Table 1 Current Status of Mitochondria-Targeting Drug Development

Targeted components	Types of cancer treated	Primary Therapeutic Effects	references
Glycyrrhetic acid	Liver cancer	Efficiently delivers doxorubicin to mitochondria. Significantly increases the Bax/Bcl-2 ratio (10.5-fold), powerfully activating the mitochondrial apoptosis pathway. GA possesses intrinsic antitumor activity and synergizes with DOX to enhance chemotherapy potential.	[48]
Triphenylphosphonium	Broad-spectrum cancer	Utilizing the negative-to-positive potential gradient across the mitochondrial membrane, it actively accumulates within mitochondria. When conjugated with anticancer drugs, it significantly increases drug concentration within mitochondria, thereby enhancing therapeutic efficacy.	[49]
Agarol & Ganoderic Acid T (Sterol)	Lung cancer (adenocarcinoma)	Activation of ROS production interacts with the Bcl-2 family, disrupting the mitochondrial outer membrane and releasing apoptotic proteins such as cytochrome c. This process forms "apoptosomes" and activates the caspase cascade. In mouse models, it significantly reduces tumor volume.	[50]
Oridonin	Acute myeloid leukemia Malignant tumors of the stomach	Simultaneously triggers mitochondrial apoptosis, necrotic apoptosis, and ferroptosis. Reduces mitochondrial membrane potential (MMP), modulates Bcl-2 family proteins, and activates Caspase-3/9.	[51]
OA	Hepatocellular carcinoma	Simultaneously triggers mitochondrial-mediated apoptosis, mitophagy, and ferroptosis by inhibiting key pro-survival pathways such as NF- κ B, Akt, and mTOR. It also activates the p38 pathway, modulates FOXO3a/Sirt6, leading to mitochondrial matrix protein (MMP) degradation and cytochrome c release, while regulating the Bcl-2/Bak ratio and activating procaspases.	[53]
Resveratrol	Colorectal cancer, liver cancer, breast cancer	By effectively inhibiting the electron transport chain (ETC), it induces apoptosis. It can interfere with multiple cellular processes in both primary and drug-resistant cancer cells, demonstrating broad-spectrum antitumor efficacy.	[53]
SHMT inhibitor	Lung cancer, colon cancer, pancreatic cancer	Targeted inhibition of key enzymes in one-carbon metabolism: SHMT1 (cytoplasmic) and SHMT2 (mitochondrial). By blocking one-carbon metabolism, this approach disrupts the nucleotide synthesis pathway essential for rapid proliferation in cancer cells, thereby inhibiting tumor growth.	[54]

为未来研究的重点。此类工具将极大促进疗效动态评估与耐药机制解析,推动个体化治疗策略的制

定,具有重要的临床转化价值,值得进一步深入探索。

参考文献

- [1] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation [J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736–766.
- [2] 邓世杰,李兴会,蔡卫斌. E3泛素-蛋白连接酶Parkin介导线粒体自噬参与荷瘤小鼠心肌损伤[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(2): 181–191.
Deng SJ, Li XH, Cai WB. E3 ubiquitin ligase parkin-mediated mitophagy in cardiomyocyte injury at tumor-bearing state [J]. *J SUN Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2022, 43(2): 181–191.
- [3] Deng J, Liu Q, Ye L, et al. The janus face of mitophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury and recovery [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116337.
- [4] Wang H, Luo W, Chen H, et al. Mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy: molecular structure, orchestrating mechanism and related disorders [J]. *Mitochondrion*, 2024, 75: 101847.
- [5] Callegari S, Kirk NS, Gan ZY, et al. Structure of human PINK1 at a mitochondrial TOM–VDAC array [J]. *Science*, 2025, 388(6744): 303–310.
- [6] Lacombe A, Scorrano L. The interplay between mitochondrial dynamics and autophagy: from a key homeostatic mechanism to a driver of pathology [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 161–162: 1–19.
- [7] Li K, Xia X, Tong Y. Multiple roles of mitochondrial autophagy receptor FUNDC1 in mitochondrial events and kidney disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1453365.
- [8] Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444.
- [9] Ichimiya T, Yamakawa T, Hirano T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8974.
- [10] Li D, Peng X, He G, et al. Crosstalk between autophagy and CSCs: molecular mechanisms and translational implications [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 409.
- [11] Mir R, Javid J, Ullah MF, et al. Metabolic reprogramming and functional crosstalk within the tumor microenvironment (TME) and a multi-omics anticancer approach [J]. *Med Oncol*, 2025, 42(9): 373.
- [12] Pagotto A, Pilotto G, Mazzoldi EL, et al. Autophagy inhibition reduces chemoresistance and tumorigenic potential of human ovarian cancer stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2943.
- [13] Hu X, Wen L, Li X, et al. Relationship between autophagy and drug resistance in tumors [J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2023, 23(10): 1072–1078.
- [14] Rong Y, Teng Y, Zhou X. Advances in the study of metabolic reprogramming in gastric cancer [J]. *Cancer Med*, 2025, 14(10): e70948.
- [15] Yang F, Hilakivi-Clarke L, Shaha A, et al. Metabolic reprogramming and its clinical implication for liver cancer [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2023, 78(5): 1602–1624.
- [16] Papanephytous C. The warburg effect: is it always an enemy? [J]. *Front Biosci (Landmark Ed.)*, 2024, 29(12): 402.
- [17] Li Z, Wang Q, Huang X, et al. Lactate in the tumor microenvironment: a rising star for targeted tumor therapy [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1113739.
- [18] Mortazavi Farsani SS, Verma V. Lactate mediated metabolic crosstalk between cancer and immune cells and its therapeutic implications [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1175532.
- [19] Xiao M, Liu D, Xu Y, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in sepsis [J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 1278–1289.
- [20] Mu X, Shi W, Xu Y, et al. Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer [J]. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*, 2018, 17(4): 428–438.
- [21] Tao H, Zhong X, Zeng A, et al. Unveiling the veil of lactate in tumor-associated macrophages: a successful strategy for immunometabolic therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1208870.
- [22] Cordani M, Rumio C, Bontempi G, et al. Oxidative and glycolytic metabolism: their reciprocal regulation and dysregulation in cancer [J]. *Cells*, 2025, 14(15): 1177.
- [23] 朱俊逸,余绮旻,石佳娜,等. C-Myc在胰腺癌发生、发展中的作用 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(11): 1577–1590.
Zhu JY, Yu QM, Shi JN, et al. Role of C-Myc in the development and progression of pancreatic cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2024, 41(11): 1577–1590.
- [24] Nakahara R, Maeda K, Aki S, et al. Metabolic adaptations of cancer in extreme tumor microenvironments [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(4): 1200–1207.
- [25] Wang R, Hussain A, Guo QQ, et al. Oxygen and iron availability shapes metabolic adaptations of cancer cells [J]. *World J Oncol*, 2024, 15(1): 28–37.
- [26] Cao Y, Wo M, Xu C, et al. An AMPK agonist suppresses the progress of colorectal cancer by regulating the polarization of TAM to M1 through inhibition of HIF-1 α and mTOR signal pathway [J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(6): 1560–1567.
- [27] Capece D, Verzella D, Flati I, et al. NF- κ B: blending metabolism, immunity, and inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(9): 757–775.
- [28] Schiliro C, Firestein BL. Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1056.
- [29] Liu X, Ren B, Ren J, et al. The significant role of amino acid metabolic reprogramming in cancer [J]. *Cell Commun Signal*,

- 2024, 22(1): 380.
- [30] Liu J, Wu Y, Meng S, et al. Selective autophagy in cancer: mechanisms, therapeutic implications, and future perspectives[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 22.
- [31] Li Y, Yang Q, Chen H, et al. TFAM downregulation promotes autophagy and ESCC survival through mtDNA stress-mediated STING pathway [J]. *Oncogene*, 2022, 41(30): 3735–3746.
- [32] Madhu V, Boneski PK, Silagi E, et al. Hypoxic regulation of mitochondrial metabolism and mitophagy in nucleus pulposus cells is dependent on HIF-1 α -BNIP3 axis[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(8): 1504–1524.
- [33] Wang Y, Zhang J, Shi H, et al. M2 tumor-associated macrophages-derived exosomal MALAT1 promotes glycolysis and gastric cancer progression[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(24): e2309298.
- [34] Nerusch J, Schicht G, Herzog N, et al. Investigation and distinction of energy metabolism in proliferating hepatocytes and hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cells*, 2025, 14(16): 1254.
- [35] Ma K, Cheng H, Wang L, et al. Succinate preserves CD8(+) T cell fitness to augment antitumor immunity [J]. *Immunity*, 2025, 58(10): 2505–2523.
- [36] Wu JY, Huang TW, Hsieh YT, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis via succinate receptor [J]. *Mol Cell*, 2020, 77(2): 213–227.e215.
- [37] Yu L, Wang Y, Guo YH, et al. HIF-1 α alleviates high-glucose-induced renal tubular cell injury by promoting parkin/PINK1-mediated mitophagy [J]. *Front Med*, 2021, 8: 803874.
- [38] Jiang SS, Xie YL, Xiao XY, et al. Fusobacterium nucleatum-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(5): 781–797.e789.
- [39] Yang K, Zhang X, Yang K, et al. Overexpression of c-Myc triggers p62 aggregation-mediated mitochondrial mitophagy in cabozantinib resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 209.
- [40] Li Y, Chen H, Xie X, et al. PINK1-mediated mitophagy promotes oxidative phosphorylation and redox homeostasis to induce drug-tolerant persister cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(3): 398–413.
- [41] Zhang R, Gao F, Li J, et al. USP30 inhibition augments mitophagy to prevent T cell exhaustion [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(33): eadv6902.
- [42] Kim SW, Kim CW, Moon YA, et al. Reprogramming of tumor-associated macrophages by metabolites generated from tumor microenvironment [J]. *Anim Cells Syst*, 2024, 28(1): 123–136.
- [43] White E, Mehnert JM, Chan CS. Autophagy, metabolism, and cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22): 5037–5046.
- [44] Ke Q, Wang Y, Deng Y, et al. Identification and validation of mitophagy-related signatures as a novel prognostic model for colorectal cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(2): 782–797.
- [45] Wang Z, Chen C, Ai J, et al. Identifying mitophagy-related genes as prognostic biomarkers and therapeutic targets of gastric carcinoma by integrated analysis of single-cell and bulk-RNA sequencing data [J]. *Comput Biol Med*, 2023, 163: 107227.
- [46] Dong L, Liu S, Sun W, et al. Mitochondrial deoxyguanosine kinase induces 5-fluorouracil chemotherapy sensitivity through autophagy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2025, 25(3): 306–316.
- [47] Tao ZH, Han JX, Xu J, et al. Screening of patient-derived organoids identifies mitophagy as a cell-intrinsic vulnerability in colorectal cancer during statin treatment [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(4): 102039.
- [48] Roohbakhsh A, Iranshahy M, Iranshahi M. Glycyrrhetic acid and its derivatives: anti-cancer and cancer chemopreventive properties, mechanisms of action and structure-cytotoxic activity relationship [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(5): 498–517.
- [49] Lee YH, Park HI, Chang WS, et al. Triphenylphosphonium-conjugated glycol chitosan microspheres for mitochondria-targeted drug delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167: 35–45.
- [50] Shimizu T, Kawai J, Ouchi K, et al. Agarol, an ergosterol derivative from agaricus blazei, induces caspase-independent apoptosis in human cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1670–1678.
- [51] Li X, Zhang CT, Ma W, et al. Oridonin: a review of Its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 645824.
- [52] Hosny S, Sahyon H, Youssef M, et al. Oleonic acid suppressed DMBA-induced liver carcinogenesis through induction of mitochondrial-mediated apoptosis and autophagy [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(6): 968–982.
- [53] Chu M, Zheng C, Chen C, et al. Targeting cancer stem cells by nutraceuticals for cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 234–245.
- [54] Dekhne AS, Ning C, Nayeem MJ, 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.
- [55] Sugiyama K, Kumar S, Chaudry A, et al. Impact of nutritional status on pathological response and recurrence-free survival in locally advanced oesophagogastric adenocarcinoma treated with perioperative FLOT therapy [J]. *ESMO Gastrointest Oncol*, 2025, 9: 100223.