



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：线粒体动力学失衡在肝癌中的机制与诊疗应用研究
作者：艾丽萍，郑梦迪，王倩荣，张红梅
收稿日期：2025-11-04
网络首发日期：2026-05-27
引用格式：艾丽萍，郑梦迪，王倩荣，张红梅. 线粒体动力学失衡在肝癌中的机制与诊疗应用研究[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260526.1624.016>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

线粒体动力学失衡在肝癌中的机制与诊疗应用研究

艾丽萍, 郑梦迪, 王倩荣, 张红梅✉

(空军军医大学西京医院 肿瘤科, 西安 710032)

*通信作者 张红梅 (1978—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 肿瘤内科基础与临床研究。E-mail: zhm@fmmu.edu.cn

摘要 线粒体动力学失衡是指生理或病理生理条件下, 线粒体分裂与融合的动态平衡被打破, 常表现为分裂增强或融合减弱, 进而导致线粒体数量、形态及功能异常。该现象以线粒体碎片化为核心特征, 已在多种癌症中被广泛报道。肝脏作为高代谢核心器官, 肝细胞富含线粒体, 其线粒体动力学失衡在肝癌的发生、进展及治疗抵抗中扮演关键角色。本文旨在系统综述线粒体动力学失衡在肝癌中的分子机制及其在诊断、治疗与预后评估中的临床应用价值。围绕这一主题, 本文首先阐述失衡的核心调控机制, 涉及 DRP1、FIS1、MFF、MIEF1/2 等分裂相关蛋白、OPA1、MFN1/2 等融合相关蛋白, 以及 miR-761、GNPAT、HBV 等上游信号调控分子; 进而探讨其作为新型生物标志物在肝癌早期诊断、风险分层及预后预测中的应用潜力; 并分析其在介导化疗、靶向治疗及免疫治疗抵抗中的作用机制与相应干预策略; 此外, 还综述了该失衡通过调控免疫细胞功能影响肿瘤微环境, 以及在促进肝癌转移中的临床意义。最后, 文章总结线粒体动力学相关研究对肝癌精准诊疗的重要贡献, 指出当前临床转化面临的挑战, 并展望未来通过深化机制研究、突破技术瓶颈与强化临床验证相结合, 推动该领域向个体化治疗策略迈进的发展方向。

关键词 线粒体动力学; 肝癌; 诊疗; 机制

中图分类号 R735.7; R329.25; R730.2 **文献标志码** A

Research on mechanisms and diagnostic/therapeutic applications of imbalance in mitochondrial dynamic in liver cancer

AI Liping, ZHENG Mengdi, WANG Qianrong, ZHANG Hongmei

(Department of Clinical Oncology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, 710032, China)

Abstract An imbalance in mitochondrial dynamics denotes disruption of the homeostatic balance between mitochondrial fission and fusion under physiological or pathophysiological conditions, typically manifesting as enhanced fission or impaired fusion, leading to abnormalities in mitochondrial quantity, morphology, and function. This phenomenon, primarily characterized by mitochondrial fragmentation, has been extensively documented in various cancers. As a highly metabolic organ rich in mitochondria, the liver is particularly susceptible to an imbalance in mitochondrial dynamics, which plays a critical role in the initiation, progression, and therapy resistance of hepatocellular carcinoma (HCC). This review systematically summarizes the molecular mechanisms underlying the imbalance in mitochondrial dynamics in HCC, and evaluates its clinical potential in terms of its diagnosis, treatment, and prognosis. We outline the core regulatory network, covering fission-related proteins (e.g., DRP1, FIS1, MFF, MIEF1/2), fusion-related proteins (e.g., OPA1, MFN1/2), and upstream regulators (e.g., miR-761, GNPAT, HBV). We also discuss its emerging role as a biomarker for early detection, risk stratification, and outcome prediction in patients with HCC. Furthermore, we analyze how this imbalance contributes to resistance against chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, along with relevant intervention strategies. Additionally, we review its impact on the tumor microenvironment via immunomodulation and its clinical implications in promoting HCC metastasis. Finally, we highlight the translational significance of mitochondrial dynamics research in HCC precision medicine, address current challenges in clinical applications, and propose future directions integrating mechanistic insights, technological advances, and rigorous clinical validation to advance toward personalized therapeutic approaches.

Key words Mitochondrial dynamics; liver cancer; diagnosis and treatment; mechanism

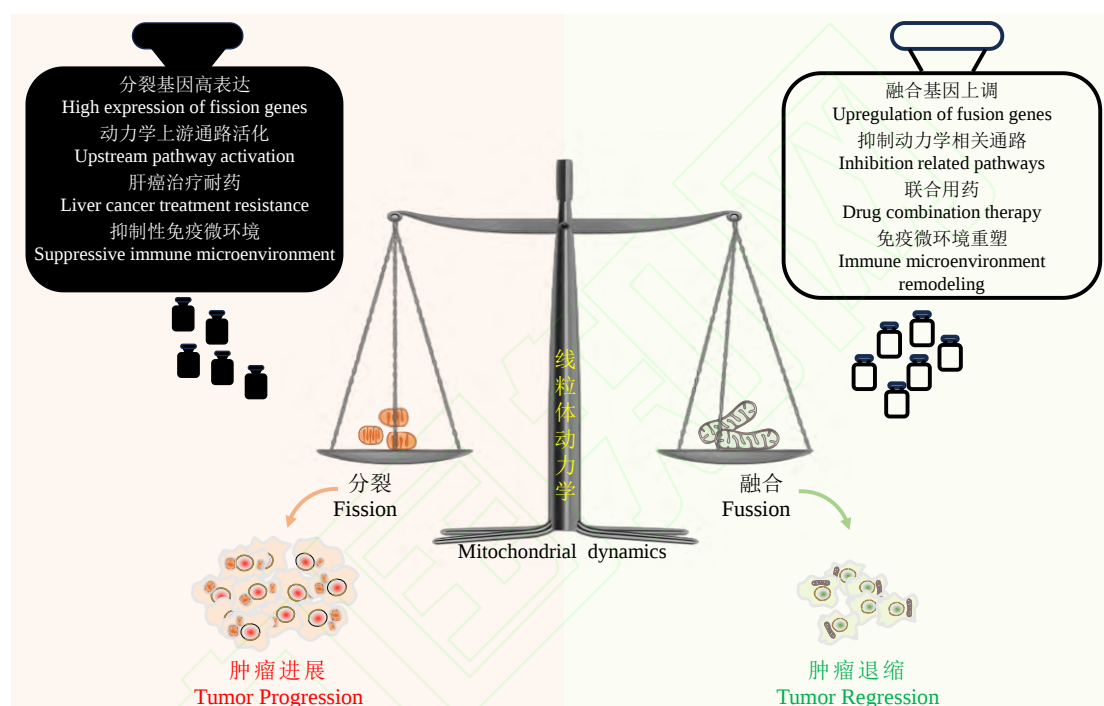
收稿日期: 2025-11-04

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划 (2025SYS-SYSZD-029); 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心 (WKZX2024CX102209)。

作者简介: 艾丽萍 (1989—), 女, 硕士, 研究实习员, 研究方向: 肝脏肿瘤学相关研究。E-mail: 1170983028@qq.com

网络首发时间: 2026-05-27 10:09:12 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260526.1624.016>

线粒体构成一个高度动态的网络，其通过持续的分裂与融合过程响应细胞的能量需求与代谢变化，这一自我调节机制被称为线粒体动力学平衡。该平衡是维持线粒体质量控制的中心环节，一旦被破坏，细胞将难以维持健康且功能正常的线粒体网络，从而引发多种细胞功能障碍^[1]。线粒体动力学失衡常与核心调控蛋白功能异常、上游应激信号通路激活、遗传因素、疾病状态及衰老等多个层面相关^[2]。其中，核心调控蛋白失调是最直接的诱因，典型表现为分裂过度与融合不足，特别是动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1, DRP1）、外膜融合蛋白（即线粒体融合蛋白 1（mitofusin 1, MFN1）和线粒体融合蛋白 2（mitofusin 2, MFN2））与视神经萎缩蛋白 1（optic atrophy 1, OPA1）在内的关键分子表达异常，成为最常见的驱动因素^[3, 4]。而上游应激信号的激活则是更为根本的机制，这些信号通过氧化应激、钙稳态紊乱、钙依赖性蛋白酶激活、能量应激以及内质网应激等途径，间接调控核心蛋白功能，推动动力学失衡^[5]（图 1）。



注：天平表征线粒体动力学平衡；左侧粉色背景中，促线粒体分裂的黑色砝码增加，可推动肿瘤进展；右侧绿色背景中，促线粒体融合的白色砝码增加，则会诱导肿瘤消退。

图 1 线粒体动力学失衡驱动肝癌发生发展与治疗抵抗

Note. The balance symbolizes mitochondrial dynamics equilibrium. On the left side with a pink background, an increase in the black counterweight representing pro-mitochondrial fission can promote tumor progression. On the right side with a green background, an increase in the white counterweight representing pro-mitochondrial fusion can induce tumor regression.

Figure 1 Imbalanced mitochondrial dynamics drives hepatocarcinogenesis and therapy resistance

从形态上看，线粒体动力学失衡常表现为线粒体形态碎片化；功能上则导致 ATP 合成效率降低、活性氧（reactive oxygen species, ROS）生成增加、线粒体自噬受阻以及细胞凋亡易感性上升。形态与功能改变的共同作用，使得线粒体动力学失衡与神经退行性疾病、心血管疾病和癌症等的发生密切相关^[2, 6, 7]。尤其值得注意的是，癌细胞通过增强线粒体分裂来促进糖酵解（即 Warburg 效应），并抑制细胞凋亡，从而获得生长优势与生存能力^[8, 9]。

本综述立足于转化医学视角，将线粒体动力学失衡的研究从基础机制拓展至临床诊疗全程，系统阐释了其在肝癌发生、转移及治疗抵抗中的核心作用，并着重探讨了关键蛋白作为诊断与预后生物标志物的潜力，以及靶向干预策略的临床转化前景。文章旨在通过“临床问题驱动机制探索、基础发现反哺临床实践”的双向路径，为肝癌的精准预防诊治提供兼具科学依据与应用前景的新思路。下文将围绕上述内容，分别从分子机制、临床标志物、治疗抵抗与转移、免疫微环境调控等方面展开详细论

述。

1 线粒体动力学失衡在多种癌症中的研究现状

线粒体动力学失衡是多种肿瘤的共性特征。在肝癌^[2, 10]、乳腺癌^[11]和肺癌^[12]等实体瘤中,普遍存在裂变相关蛋白(如 DRP1)表达上调和融合相关蛋白(如 MFN1/2)表达下调的现象,这种失衡通过多种机制促进肿瘤恶性进展。临床样本分析显示,在浸润性乳腺癌中,DRP1 高表达和 MFN1/2 低表达与淋巴结转移及不良预后显著相关^[11]。DRP1 可促进肿瘤细胞伪足形成,增强侵袭迁移能力;其抑制剂(如线粒体分裂抑制剂(mitochondrial division inhibitor 1, Mdivi-1))在临床前模型中能可有效抑制乳腺癌,为治疗晚期乳腺癌提供了新策略^[13]。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,DRP1 磷酸化水平升高和 MFN2 下调与细胞增殖(如 Ki-67 增殖抗原(Ki-67 proliferation antigen, Ki-67)表达)及患者较差的生存密切相关^[12, 14]。DRP1 介导的线粒体过度分裂不仅加速细胞周期进程,还可通过改变线粒体膜电位和促进细胞色素 C 释放抑制凋亡,从而促进肿瘤进展和化疗抵抗^[15]。因此,通过药物激活线粒体动力学已成为肺癌治疗的重要研究方向^[12, 16]。类似现象也见于神经胶质瘤^[17]、结直肠癌^[18]等其他实体瘤,表明“DRP1/MFN2 比值”可能作为评估肿瘤恶性程度和预后的跨癌种生物标志物。

目前,靶向线粒体分裂/融合平衡的抗肿瘤策略已展现出广阔前景,相关疗法正从临床前研究向早期临床阶段推进。以靶向过度分裂的 DRP1 抑制剂为例,除了经典的研究工具药 Mdivi-1 外,其他小分子抑制剂(如 Drpitor1、Drpitor1a)在临床前模型中显示了更强的效力和特异性,能有效抑制多种肿瘤细胞的增殖与侵袭^[19, 20]。此外,针对线粒体融合功能受损的策略,如通过药物(如 leflunomide 的活性代谢物)或基因手段恢复 MFN2 功能,也在实验中证实能逆转肿瘤的恶性表型并增敏化疗^[21, 22]。尽管多数研究尚在临床前阶段,但已有早期探索性临床试验开始评估调节线粒体代谢相关通路药物(如二甲双胍)在癌症治疗中的潜力,其部分作用机制被认为与改善线粒体功能有关^[23]。这些研究为开发以线粒体动力学为靶点的新型抗癌药物奠定了坚实的基础。

在肝癌中,线粒体动力学失衡因高代谢和氧化应激压力显得尤为显著。过度片段化不仅促进增殖,还与 HBV/HCV 感染、脂代谢异常等驱动因素相互作用,成为推动肝癌发生、转移及治疗抵抗的关键环节。因此,靶向该过程成为极具潜力的治疗策略。本文重点综述线粒体动力学失衡在肝癌临床治疗中的研究进展,并探讨相关干预策略及生物标志物的临床转化价值。

2 线粒体动力学失衡作为肝癌的诊断与预后生物标志物

随着精准医疗理念的深入,利用线粒体动力学相关指标进行肝癌的早期诊断、风险分层和预后预测已成为研究热点。大量相关研究表明,线粒体分裂蛋白 DRP1 的表达水平与肝癌恶性程度密切相关,在癌前病变和早期肝癌组织中可观察到该蛋白的显著上调,且其表达水平随疾病进展而进一步增加^[10, 24]。值得注意的是,这种变化在慢性肝炎-肝硬化-肝癌这一多步骤癌变过程中呈渐进性特点,提示监测 DRP1 动态变化可能为肝癌的早期筛查提供重要窗口期^[1]。

在诊断应用方面,多种线粒体动力学指标也展现出独特的临床价值。组织活检样本中 DRP1/MFN2 比值已被证实是一个敏感的诊断指标,该比值在肝癌组织中显著高于癌旁组织,且在不同分化程度的肝癌中呈现梯度变化^[25]。另外,在血清学检测方面,外周血中线粒体衍生囊泡(mitochondrial-derived vesicles, MDVs)包含的线粒体动力学蛋白(如分裂蛋白 1(Fission 1, FIS1)、OPA1)可能作为新型液体活检标志物^[26]。影像学领域也取得进展,正电子发射断层扫描(PET)结合新型示踪剂(如 18F-BnTP)可通过无创方式评估体内线粒体膜电位状态,间接反映线粒体动力学平衡,为肿瘤诊断提供功能学影像信息^[27]。

在风险分层和预后预测领域,线粒体动力学标志物展现出显著优势。基于大规模临床样本的研究证实,DRP1 高表达/MFN1 低表达与肝癌患者术后早期复发和转移风险显著相关^[28]。综合多个线粒体动力学指标(如 DRP1、MFF 和 OPA1 的表达水平)构建的风险预测模型能够有效区分高危和低危患

者, 预测准确性显著优于传统临床病理指标^[29]。例如, 含有线粒体动力学指标的模型在预测肝癌患者 3 年和 5 年总生存率方面显示出高达 0.78 的 C-index^[30]。

分子分型研究方面, 基于线粒体分裂/融合平衡状态, 肝癌中“分裂优势型”亚型通常表现出更强的侵袭性和更差的治疗疗效, 对药物治疗的耐药发生率也更高。这种分型不仅为预后评估提供了新依据, 也为个体化治疗策略的选择提供了指导。值得注意的是, 线粒体动力学失衡与免疫微环境特征存在密切关联: DRP1 高表达肿瘤往往表现出免疫抑制性微环境特征, 包括调节性 T 细胞 (Treg) 浸润增加和细胞毒性 T 细胞功能抑制, 这可能部分解释了其不良预后和对免疫治疗反应差异的原因^[31]。

尽管线粒体动力学标志物前景广阔, 但其临床转化仍面临标准化和需要进一步临床验证的挑战。未来研究需要建立统一的检测标准和质量控制体系, 确定各指标的最佳判断阈值, 并通过大规模前瞻性临床试验验证其临床效用。同时, 探索线粒体动力学标志物与传统标志物 (如 AFP、PIVKA-II) 的组合应用模式, 有望构建更加精准的肝癌诊断与预后预测体系。随着单细胞测序和空间转录组学等新技术的应用, 我们有望在单细胞分辨率下解析线粒体动力学的异质性, 为肝癌的精准医疗提供更强大的工具, 最终改善肝癌患者的生存质量。

3 线粒体动力学失衡与肝癌治疗抵抗及应对策略

线粒体动力学失衡在肝癌治疗抵抗中扮演关键角色, 已成为提高治疗效果的重要干预靶点。线粒体过度分裂与多种治疗抵抗机制密切相关, 包括化疗耐药、靶向治疗抵抗和免疫治疗疗效降低。具体而言, DRP1 介导的线粒体碎片化通过增强 DNA 修复能力、减少凋亡信号通路激活以及促进肿瘤干细胞特性, 显著降低肝癌细胞对治疗的敏感性^[24, 32]。针对这一机制, 多种靶向策略已被开发用于逆转治疗抵抗并提高现有疗法的疗效。

在克服化疗耐药方面, 靶向线粒体分裂蛋白的小分子抑制剂显示出显著效果。天然化合物苦参碱通过激活 Mst1-JNK 通路诱导线粒体裂变和凋亡, 增强顺铂杀伤作用^[26]; 铜配合物 (copper(II) triphenylphosphine bromide, CTB) 通过线粒体分裂、功能障碍和 ROS 积累激活 p53 凋亡通路逆转耐药^[27]; 千金藤素 (Cepharanthine) 与自噬抑制剂联用或 Mdivi-1 等分裂抑制剂可恢复顺铂敏感性^[28]。这些发现为临床克服化疗耐药提供了新思路。

在增强免疫治疗效果方面, 调控线粒体动力学展现出独特价值。DRP1 高表达与程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 上调、T 细胞浸润减少相关, Mdivi-1 或白藜芦醇可提高肝癌抗 PD-1/PD-L1 应答率^[29]; 进一步的机制研究表明, 抗 PD-L1 与索拉非尼联用可影响 PD-L1 表达和铁死亡敏感性^[32]; 白介素 2 (interleukin-2, IL-2) 通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) -转录共激活因子 TAZ (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ) 线粒体裂变轴增强索拉非尼疗效^[32]。这种联合策略在临床前模型中使肿瘤生长抑制率提高 40% 以上。

针对靶向治疗抵抗, 线粒体动力学调控也显示出良好前景。维生素 E 衍生物 δ -TT、罗伊氏菌素等可紊乱线粒体结构与功能, 抑制耐药细胞生长, 并通过改善肿瘤微环境减少免疫抑制细胞 (如骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSCs) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Tregs)) 浸润, 增强 T 细胞杀伤活性^[33-35]。

然而, 靶向线粒体动力学治疗仍面临挑战, 新型靶向药物递送系统 (如脂质-聚合物杂化纳米系统) 正在开发中, 旨在提高治疗特异性和减少副作用。此外, 基于线粒体动力学标志物 (如 MFF、mito-COX-2/p-DRP1 表达水平) 的患者分层也有助于实现个体化治疗, 提高治疗响应率。未来研究应着重于推动这些策略的临床转化, 包括优化联合治疗方案、开发特异性更高的线粒体动力学调节剂以及建立可靠的生物标志物体系用于患者选择和疗效监测。

4 线粒体动力学失衡对促进肝癌转移的临床意义

线粒体动力学失衡在肝癌转移过程中起关键作用, 具有重要临床价值。DRP1 高表达与肝癌转移

风险增加及预后不良相关,通过 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaMKII}/\text{ERK}/\text{FAK}$ 通路促进迁移^[36]; MFF 在转移灶中高表达,与无进展生存期缩短相关^[36]; MFN1 下调通过代谢重编程促进转移^[37]。临床前研究表明,DRP1 抑制剂 Mdivi-1 可显著降低肝癌细胞迁移能力,具有转化应用潜力^[28]。分子机制研究表明,miR-125b 下调通过 MTP18-MMP-9 轴促进线粒体裂变和 ROS 生成,加速肝癌转移^[38]。MYC 基因通过调节线粒体动力学相关基因表达,增强肿瘤细胞侵袭能力^[39, 40]。此外,线粒体裂变通过 $\text{NAD}^+/\text{SIRT1}$ 信号通路调控脂代谢基因表达,促进肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 转移^[41]。这些发现为开发精准治疗策略及代谢调节剂联合治疗提供了理论依据。

针对线粒体动力学失衡的治疗策略展现临床前景。多个靶向线粒体分裂蛋白的抑制剂进入临床前研究,通过干扰线粒体动力学平衡抑制上皮-间质转化过程。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 受体 Met 通过磷酸化 Fis1 促进线粒体分裂的发现^[42],为开发联合治疗方案提供了新方向。总之,线粒体动力学失衡相关分子标志物具有预后预测价值,也为新治疗策略提供靶点。

5 线粒体动力学失衡与肝癌免疫微环境调控

线粒体动力学失衡通过影响免疫细胞功能调控肝癌免疫微环境。研究表明,靶向调控线粒体形态可改善免疫微环境,为免疫治疗提供新策略。线粒体动力学失衡影响多种免疫细胞功能。在 NK 细胞中,DRP1 介导的过度分裂抑制功能,抑制剂可恢复形态与细胞因子分泌^[43, 44]。在肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 中,线粒体分裂通过 $\text{TLR9}/\text{NF-}\kappa\text{B}$ 促进趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 分泌并招募 M2 型 TAM,DRP1 与 CCR2 抑制剂联用可改善微环境^[45, 46]; OPA1 过表达促进 M1 极化。在 CD8⁺ T 细胞中,MFN2 缺失导致碎片化和功能受损,过表达则增强 ATP 生成与杀伤效率^[31, 47]。

基于这些机制,多种联合方案正在探索,例如联合策略包括线粒体融合促进剂与 TAM 重极化剂联用、代谢调节剂结合过继性细胞治疗,以及靶向递送 DRP1 siRNA 至免疫细胞^[48, 49]。总之,调控线粒体形态为改善免疫微环境提供了新方向,有望进一步提高肝癌的治疗效果。

6 线粒体动力学失衡驱动肝癌发生发展的核心机制

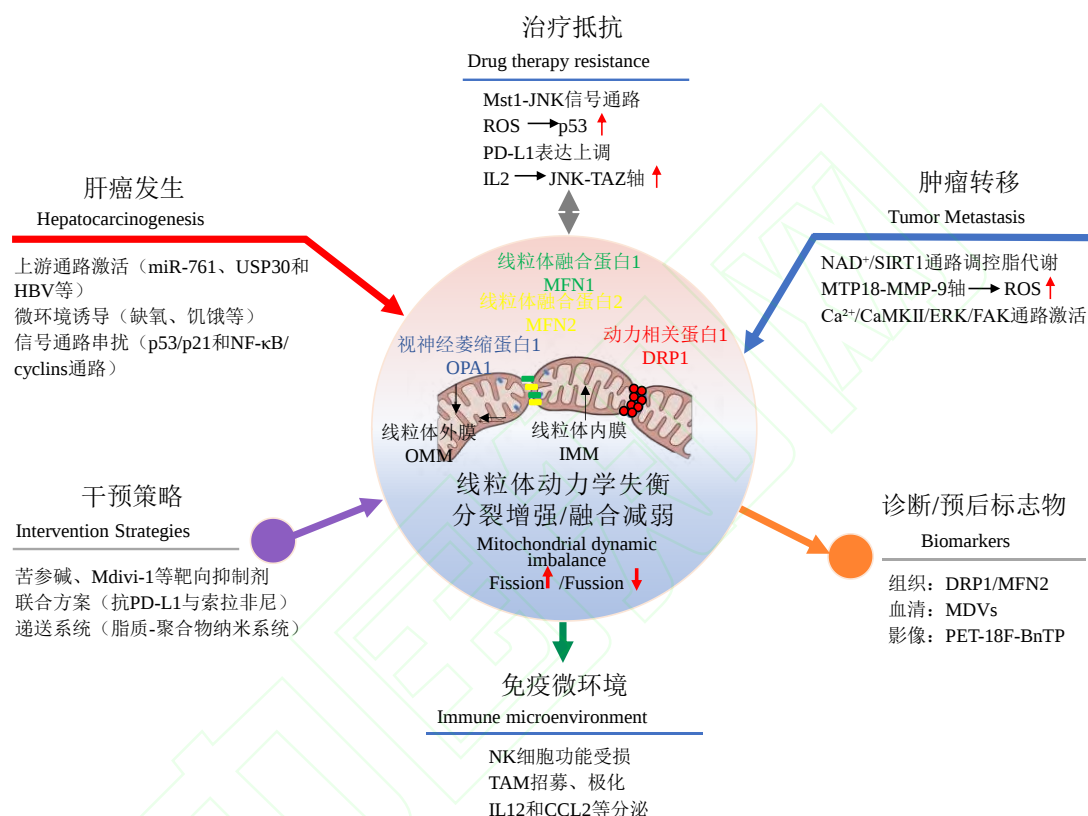
DRP1/MFN1 比值升高是肝癌中的常见特征,通过促进线粒体过度分裂增强自噬、抑制凋亡,从而支持肿瘤细胞存活^[50]。这一过程涉及 ROS 生成增加、AKT 激活及 MDM2 介导的 p53 降解等多条信号通路^[51]。相反,少量研究中也发现,部分肝癌亚型中存在线粒体融合过度活化现象,OPA1 或 MFN1 的高表达通过代谢重编程促进肿瘤生长^[52],表明线粒体动力学失衡具有双向调控特点。

线粒体动力学通过影响细胞周期、凋亡和上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等关键生物学过程促进肝癌进展。MFN1 下调可破坏线粒体稳态并诱发 EMT,推动 HCC 侵袭转移^[23]。DRP1 过表达不仅通过 p53/p21 和 $\text{NF-}\kappa\text{B}/\text{cyclins}$ 通路串扰促进细胞增殖^[53],还可通过 $\text{Ca}^{2+}/\text{CAMKK}/\text{AMPK}$ 通路增强自噬,形成正反馈循环。代谢方面,饥饿状态下蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 介导的 DRP1 磷酸化推动代谢向糖酵解转变^[9],体现了线粒体形态重塑在代谢重编程中的核心作用。上游调控网络的异常是线粒体动力学失衡的重要驱动因素。多种 microRNA (如 miR-761 靶向 MFN2)、蛋白分子 (如甘油酮磷酸 O-酰基转移酶 (glyceronephosphate O-acyltransferase, GNPAT) 通过泛素特异性肽酶 30 (ubiquitin specific peptidase 30, USP30) 维持 DRP1 稳定) 和病毒蛋白 (如 HBV 通过磷酸化 DRP1 及泛素化降解 MFN2) 共同构成复杂的调控网络^[10]。缺氧等肿瘤微环境因素也可通过 NDRG1 等分子导致裂变增强、膜电位崩溃,促进细胞凋亡^[54]。这些机制共同解释了线粒体动力学如何作为中枢环节整合多种致癌信号,推动肝癌恶性进展。

综上所述,线粒体动力学失衡通过影响细胞死亡、代谢重塑、增殖信号和微环境调控等多个核心生物学过程,在肝癌发生发展中发挥关键作用。这一多层次调控网络为开发靶向线粒体动力学的治疗策略提供了坚实的理论基础。

7 讨论与展望

线粒体动力学失衡在肝癌的发生、发展与治疗抵抗中扮演着关键角色，其作用已从基础机制研究逐步拓展至临床诊断与治疗应用的多个层面。本文围绕线粒体动力学在肝癌“防、筛、诊、治、康”全程管理中的潜在价值进行了系统梳理，表明 DRP1、MFN1/2、MFF 等关键蛋白以及 mtDNA、线粒体 cfDNA 等分子，具备作为肝癌早期诊断、疗效评估和复发预测标志物的良好前景^[55]。随着 MitoTracker Green、TMRE 等特异性荧光探针和单细胞线粒体测序技术的应用，线粒体形态与功能的实时、定量监测有望成为辅助肝癌精准诊断与治疗决策的重要工具（图 2）。



注：图中央圆形区域表示 DRP1、MFN1、MFN2、OPA1 等关键分子参与线粒体动力学平衡，其在肝癌中常表现为分裂增强和/或融合减弱；圆形区域红色向上箭头代表作用增强，红色向下箭头代表作用减弱；圆形区域外的六个板块，对应线粒体动力学失衡参与肝癌发生发展的六大途径；各板块上方文字为线粒体动力学失衡参与肝癌进展的具体机制，下方文字简述其相关报道通路；通路中的红色向上箭头代表分子表达与累积增加及通路活化。

图 2 线粒体分裂/融合在肝癌进展和临床应用中的作用

Note. The central circular area depicts key molecules involved in mitochondrial dynamics balance, such as DRP1, MFN1, MFN2, and OPA1, which in hepatocellular carcinoma often exhibit enhanced fission and/or weakened fusion. The upward red arrows in the circular area indicate enhanced action, while the downward red arrows indicate weakened action. The six sectors outside the circular area correspond to the six major pathways through which imbalanced mitochondrial dynamics contribute to the occurrence and development of hepatocellular carcinoma. The text above each sector describes the specific mechanisms by which mitochondrial dynamics imbalance promotes hepatocellular carcinoma progression, and the text below briefly summarizes the related signaling pathways reported. Red upward arrows in the pathways represent increased molecular expression/accumulation and pathway activation.

Figure 2 The role of mitochondrial fission/fusion in HCC progression and clinical applications

除肝癌本身外，慢性肝病（如病毒性肝炎、酒精性肝病及非酒精性脂肪肝）也与线粒体动力学异常密切相关，提示线粒体功能障碍可能是肝病慢性化及恶性转化的重要机制之一。靶向线粒体动力学过程（如使用 Mdivi-1、调节 DRP1 磷酸化或联合自噬/免疫抑制剂）已在基础研究中显示出逆转耐药、增强化疗及免疫治疗效果的潜力，为克服肝癌治疗阻力提供了新思路^[56]。

尽管线粒体动力学研究为肝癌诊疗带来了新视角，其临床转化仍面临多重瓶颈，这些瓶颈同时也

指向了未来研究的关键方向与未解问题。在基础机制层面,目前研究多集中于 DRP1、MFN1/2 等核心蛋白的表达与功能,而对线粒体动力学网络内部的代偿机制、时空调节特异性及其与细胞其它重要通路(如细胞周期检查点、表观遗传调控)的交叉对话仍知之甚少。例如,在特定肝癌亚型中观察到的“融合过度”现象其生理病理意义何在?线粒体动力学失衡如何精准调控免疫检查点分子的表达?这些问题的解答对于理解肝癌异质性和设计个性化策略至关重要。

在转化应用层面,挑战更为严峻。诊断标志物方面,尽管 DRP1/MFN2 比值等指标显示出潜力,但其检测缺乏标准化,组织活检的有创性与液体活检(如 MDVs、mtDNA)的灵敏度、特异性尚需大规模临床队列验证。治疗干预方面,绝大多数有效的调节剂(如 Mdivi-1、Drpitor1)仍属研究工具药,其药代动力学特性、靶向选择性及长期安全性远未达到临床要求。线粒体深度参与正常细胞的能量与代谢稳态,系统性干预可能引起心脏、神经或肌肉等线粒体丰富组织的毒性,这构成了其临床转化的核心障碍。

尤其需要强调的是,将线粒体动力学靶向策略与免疫治疗联合时,其潜在毒性风险可能被放大或变得更为复杂。例如,旨在改善 T 细胞功能的线粒体融合促进剂,可能同时影响其它免疫细胞亚群或正常组织细胞的线粒体稳态,导致免疫过度激活或自身免疫样副作用。而使用 DRP1 抑制剂来逆转肿瘤细胞耐药并改善免疫微环境时,也需警惕其对机体整体免疫监视功能的潜在干扰。因此,如何实现“选择性”调控——即特异性地重塑肿瘤细胞或特定免疫细胞亚群的线粒体动力学,而不影响正常细胞的功能,是未来药物设计与递送系统开发必须攻克的技术瓶颈。开发肿瘤微环境响应或细胞特异性靶向的纳米递送系统,以及利用生物标志物精准识别可能获益的患者群体,是降低毒性、推动联合治疗策略走向临床的必经之路。

综上所述,线粒体动力学研究不仅深化了对肝癌生物学行为的理解,也为实现其早期诊断、疗效提升和预后改善提供了富有潜力的新路径。未来的研究需在深化机制认识、突破技术瓶颈和严谨评估临床风险三者间寻求平衡,通过学科交叉与临床研究,逐步将这一领域的科学洞见转化为切实可行的肝癌精准医疗新策略,具有重要的科学意义与临床价值。

艾丽萍,郑梦迪,王倩荣,等. 线粒体动力学失衡在肝癌中的机制与诊疗应用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(12): 00 – 00.

Ai LP, Zheng MD, Wang QR, et al. Research on mechanisms and diagnostic/therapeutic applications of imbalance in mitochondrial dynamic in liver cancer [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(12): 00 – 00.

参考文献:

- [1] MA X, NIU M, NI H M, et al. Mitochondrial dynamics, quality control, and mtDNA in alcohol-associated liver disease and liver cancer [J]. Hepatology, 2026, 83(3): 639-660.
- [2] SENFT D, RONAI Z A. Regulators of mitochondrial dynamics in cancer [J]. Curr Opin Cell Biol, 2016, 39: 43-52.
- [3] ADHIKARY A, MUKHERJEE A, BANERJEE R, et al. DRP1: At the crossroads of dysregulated mitochondrial dynamics and altered cell signaling in cancer cells [J]. ACS Omega, 2023, 8(48): 45208-45223.
- [4] CHAN D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. Annu Rev Pathol Mech Dis, 2020, 15: 235-259.
- [5] ZOROVA L D, POPKOV V A, PLOTNIKOV E Y, et al. Mitochondrial membrane potential [J]. Anal Biochem, 2018, 552: 50-59.
- [6] DORN G W II, DANG X. Predicting mitochondrial dynamic behavior in genetically defined neurodegenerative diseases [J]. Cells, 2022, 11(6): 1049.
- [7] QIU Y, CHANG S, ZENG Y, et al. Advances in mitochondrial dysfunction and its role in cardiovascular diseases [J]. Cells, 2025, 14(20): 1621.
- [8] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. Science, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [9] KASHATUS J A, NASCIMENTO A, MYERS L J, et al. Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth [J]. Mol Cell, 2015, 57(3): 537-551.
- [10] KIM S J, KHAN M, QUAN J, et al. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(12): e1003722.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] WANG M, WEI R, LI G, et al. SUMOylation of SYNJB2BP-COX16 promotes breast cancer progression through DRP1-mediated mitochondrial fission [J]. Cancer Lett, 2022, 547: 215871.
- [14] FU L, DONG Q, HE J, et al. SIRT4 inhibits malignancy progression of NSCLCs, through mitochondrial dynamics mediated by the ERK-Drp1 pathway [J]. Oncogene, 2017, 36(19): 2724-2736.
- [15] QIAN W, CHOI S, GIBSON G A, et al. Mitochondrial hyperfusion induced by loss of the fission protein Drp1 causes ATM-dependent G2/M

- arrest and aneuploidy through DNA replication stress [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(23): 5745-5757.
- [16] CHIANG Y Y, CHEN S L, HSIAO Y T, et al. Nuclear expression of dynamin-related protein 1 in lung adenocarcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(9): 1139-1150.
- [17] EUGENIO-PÉREZ D, BRIONES-HERRERA A, MARTÍNEZ-KLIMOVA E, et al. Divide et impera: Drp1-mediated mitochondrial fission in glioma malignancy [J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(3): 423-433.
- [18] MEHMOOD T, NASIR Q, YOUNIS I, et al. Inhibition of mitochondrial dynamics by mitochondrial division inhibitor-1 suppresses cell migration and metastatic markers in colorectal cancer HCT116 cells [J]. *J Exp Pharmacol*, 2025, 17: 143-157.
- [19] WU D, DASGUPTA A, CHEN K H, et al. Identification of novel dynamin-related protein 1 (Drp1) GTPase inhibitors: Therapeutic potential of Drpitor1 and Drpitor1a in cancer and cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1447-1464.
- [20] WU D, JANSEN-VAN VUUREN R D, DASGUPTA A, et al. Novel Drp1 GTPase inhibitor, Drpitor1a: efficacy in pulmonary hypertension [J]. *Hypertension*, 2024, 81(10): 2189-2201.
- [21] CUREL C J M, NOBELI I, THORNTON C. Leflunomide treatment does not protect neural cells following oxygen-glucose deprivation (OGD) *in vitro* [J]. *Cells*, 2024, 13(7): 631.
- [22] YU M, NGUYEN N D, HUANG Y, et al. Mitochondrial fusion exploits a therapeutic vulnerability of pancreatic cancer [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(16): e126915.
- [23] ZHANG C S, JIANG B, LI M, et al. The lysosomal v-ATPase-regulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1, acting as a switch between catabolism and anabolism [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(3): 526-540.
- [24] LIN X H, QIU B Q, MA M, et al. Suppressing DRP1-mediated mitochondrial fission and mitophagy increases mitochondrial apoptosis of hepatocellular carcinoma cells in the setting of hypoxia [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9: 67.
- [25] HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, ZORZANO A. Mitochondrial dynamics and liver cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(11): 2571.
- [26] SUH J, KIM N K, SHIM W, et al. Mitochondrial fragmentation and donut formation enhance mitochondrial secretion to promote osteogenesis [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(2): 345-360.e7.
- [27] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [28] SUN X, CAO H, ZHAN L, et al. Mitochondrial fission promotes cell migration by Ca^{2+} /CaMKII/ERK/FAK pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2018, 38(7): 1263-1272.
- [29] TODKAR K, CHIKHI L, DESJARDINS V, et al. Selective packaging of mitochondrial proteins into extracellular vesicles prevents the release of mitochondrial DAMPs [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 1971.
- [30] ZHANG L, ZHANG X, LIU H, et al. MTFR2-dependent mitochondrial fission promotes HCC progression [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 73.
- [31] BUCK M D, O'SULLIVAN D, KLEIN GELTINK R I, et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 63-76.
- [32] CHE L, WU J S, DU Z B, et al. Targeting mitochondrial COX-2 enhances chemosensitivity *via* Drp1-dependent remodeling of mitochondrial dynamics in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 821.
- [33] WANG N, FENG Y, ZHU M, et al. Berberine induces autophagic cell death and mitochondrial apoptosis in liver cancer cells: The cellular mechanism [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(6): 1426-1436.
- [34] SHAO J, LI M, GUO Z, et al. TPP-related mitochondrial targeting copper (II) complex induces p53-dependent apoptosis in hepatoma cells through ROS-mediated activation of Drp1 [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 149.
- [35] QIAN W, WANG J, ROGINSKAYA V, et al. Novel combination of mitochondrial division inhibitor 1 (mdivi-1) and platinum agents produces synergistic pro-apoptotic effect in drug resistant tumor cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12): 4180-4194.
- [36] GUO Y, GUO R, SU Y, et al. The PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP pathway plays a role in regulating monocrotaline-induced endoplasmic reticulum stress in rat liver [J]. *Res Vet Sci*, 2020, 130: 237-239.
- [37] LI T, HUANG H Y, QIAN B, et al. Intervening mitochondrial PD-L1 suppressed IFN- γ -induced cancer stemness in hepatocellular carcinoma by sensitizing sorafenib-induced ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 212: 360-374.
- [38] FU Y, WANG Y, DU L, et al. Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 14105-14118.
- [39] MONTAGNANI MARELLI M, MACCHI C, RUSCICA M, et al. Anticancer activity of delta-tocotrienol in human hepatocarcinoma: involvement of autophagy induction [J]. *Cancers*, 2024, 16(15): 2654.
- [40] CUI L, XU X, FAN H, et al. Reuterin promotes pyroptosis in hepatocellular cancer cells through mtDNA-mediated STING activation and caspase 8 expression [J]. *Cancer Lett*, 2024, 601: 217183.
- [41] SEO J H, CHAE Y C, KOSSENKOV A V, et al. MFF regulation of mitochondrial cell death is a therapeutic target in cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(24): 6215-6226.
- [42] 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: 401.
- [43] LIU B, FANG M, HE Z, et al. Hepatitis B virus stimulates G6PD expression through HBx-mediated Nrf2 activation [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(11): e1980.
- [44] ZHENG X, QIAN Y, FU B, et al. Mitochondrial fragmentation limits NK cell-based tumor immunosurveillance [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(12): 1656-1667.
- [45] WANG D, TIAN J, YAN Z, et al. Mitochondrial fragmentation is crucial for c-Myc-driven hepatoblastoma-like liver tumors [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(4): 1645-1660.
- [46] LI W, LI Y, SIRAJ S, et al. FUN14 domain-containing 1-mediated mitophagy suppresses hepatocarcinogenesis by inhibition of inflammasome activation in mice [J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 604-621.
- [47] PEÑUELAS-HARO I, ESPINOSA-SOTELO R, CROSAS-MOLIST E, et al. The NADPH oxidase NOX4 regulates redox and metabolic homeostasis preventing HCC progression [J]. *Hepatology*, 2023 Aug 1;78(2):416-433.
- [48] WANG M D, WU H, HUANG S, et al. HBx regulates fatty acid oxidation to promote hepatocellular carcinoma survival during metabolic stress [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6): 6711-6726.
- [49] BAO D, ZHAO J, ZHOU X, et al. Mitochondrial fission-induced mtDNA stress promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC progression [J]. *Oncogene*, 2019, 38(25): 5007-5020.
- [50] OTERA H, WANG C, CLELAND M M, et al. Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(6): 1141-1158.
- [51] HUANG Q, ZHAN L, CAO H, et al. Increased mitochondrial fission promotes autophagy and hepatocellular carcinoma cell survival through

- the ROS-modulated coordinated regulation of the NFKB and TP53 pathways [J]. *Autophagy*, 2016, 12(6): 999-1014.
- [52] LI M, WANG L, WANG Y, et al. Mitochondrial fusion *via* OPA1 and MFN1 supports liver tumor cell metabolism and growth [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 121.
- [53] HAGENBUCHNER J, KUZNETSOV A, HERMANN M, et al. FOXO₃⁻ induced reactive oxygen species are regulated by BCL2L1 (Bim) and SESN3 [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(5): 1191-1203.
- [54] LEE S, TAK E, LEE J, et al. Mitochondrial H₂O₂ generated from electron transport chain complex I stimulates muscle differentiation [J]. *Cell Res*, 2011, 21(5): 817-834.
- [55] ZHOU K, WANG Z, GUO W, et al. Unraveling bidirectional evolution of unstable mitochondrial DNA mutations in hepatocellular carcinoma at single-cell resolution [J]. *Hepatology*, 2025, 82(1): 59-76.
- [56] BIAN S, NI W, ZHOU L, et al. Ubiquitin-specific protease 1 facilitates hepatocellular carcinoma progression by modulating mitochondrial fission and metabolic reprogramming *via* cyclin-dependent kinase 5 stabilization [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(9): 1202-1218.