

# 基于亲脂性阳离子、线粒体靶向信号肽和己糖激酶修饰的线粒体靶向抗肿瘤制剂的研究进展<sup>Δ</sup>

杨丹琦\*,王艳宏,李洪晶,冯宇飞<sup>#</sup>(黑龙江中医药大学北药基础与应用研究省部共建教育部重点实验室,哈尔滨 150040)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0272-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.27

**摘要** 目的:为研发更优的用于肿瘤治疗的线粒体靶向制剂提供参考。方法:以“线粒体靶向”“抗肿瘤”“亲脂性阳离子”“线粒体靶向信号肽”“己糖激酶”“Mitochondrial targeting”“Antitumor”“Lipophilic cation”“Mitochondrial targeting signal peptide”“Hexokinase”等为关键词,组合查询2002年1月—2018年7月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中发表的相关文献,从亲脂性阳离子、线粒体靶向信号肽和己糖激酶等3个方面,对线粒体靶向抗肿瘤制剂进行论述。结果与结论:共检索到相关文献132篇,其中有效文献38篇。对药物表面进行修饰,可以获得主动靶向线粒体的抗肿瘤制剂。现有的靶向修饰载体有亲脂性阳离子、线粒体靶向信号肽和己糖激酶等。其中,亲脂性阳离子主要分为三苯基膦(TPP)和地喹氯铵囊泡状聚集体(DQAsomes),TPP可凭借其特殊的化学结构穿过脂质双分子层,DQAsomes具备穿透脂质双分子层然后聚集到线粒体的特性。线粒体靶向信号肽利用其转运功能实现线粒体靶向。己糖激酶与线粒体的结合能促进肿瘤细胞生长,因此阻碍己糖激酶与线粒体的结合可以作为肿瘤治疗的另一研究热点。未来研究方向,应利用靶向肿瘤细胞线粒体这一特性,寻找或开发出更优的用于肿瘤治疗的线粒体靶向制剂,以进一步提高肿瘤的治疗效果。

**关键词** 线粒体靶向;抗肿瘤;亲脂性阳离子;线粒体靶向信号肽;己糖激酶

统计资料显示,2015年我国新发肿瘤病例达429万,占当年全球新发病例2145万的20%,同年全球肿瘤死亡病例达880万,其中我国肿瘤死亡病例高达281万,死亡率更是高居世界榜首<sup>[1]</sup>。其中,死亡率靠前的肿瘤为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结肠直肠癌等<sup>[2]</sup>。目前,临床上治疗肿瘤的主要方式为化疗,但化疗有毒副作用,常见的如过敏反应及胃肠道反应,严重的如骨髓抑制等<sup>[3]</sup>。寻找替代化疗方式治疗肿瘤的新方法一直是抗肿瘤领域的研究热点。将药物靶向患病组织或细胞,可以提高药物的疗效<sup>[4]</sup>。随着医学的发展,不仅需要良好的治疗效果、较小的毒副作用,而且还要优选能达到治疗效果的较低剂量<sup>[5]</sup>。细胞器靶向抗肿瘤制剂可满足上述要求。因此,发展细胞器靶向抗肿瘤制剂已成为药物制剂的研究热点之一,如线粒体靶向抗肿瘤制剂和溶酶体靶向抗肿瘤制剂等。

线粒体为细胞提供能量,参与许多细胞的生理生化过程,如三羧酸循环、脂肪酸代谢和氧化磷酸化等<sup>[6]</sup>。同

时,线粒体也是介导细胞凋亡的主要细胞器,通过多种复杂机制,如膜电位下降、膜通透性增加等启动细胞凋亡过程<sup>[7]</sup>。与内质网、核糖体相比,线粒体具有较高的膜电位,故亲脂性阳离子可以通过静电作用被线粒体吸引,并在线粒体基质中积聚<sup>[8]</sup>。蛋白质通过N-末端靶向序列即线粒体靶向信号肽(MTS)转运至线粒体<sup>[9]</sup>,蛋白质的功能障碍可诱导细胞凋亡,因此,通过线粒体蛋白运输机制将治疗性大分子递送至线粒体可能是治疗肿瘤的另一方法。己糖激酶II(HK-II)是糖酵解过程的限速酶,在肿瘤细胞中具有较高的表达,并可与线粒体的电压依赖性阴离子通道(VDAC)结合,在肿瘤细胞生长方面发挥了重要的作用,阻碍HK-II与VDAC的结合成为肿瘤治疗的新策略<sup>[10]</sup>。综上,线粒体靶向制剂已成为药物递送系统的研究热点。因此,笔者以“线粒体靶向”“抗肿瘤”“亲脂性阳离子”“线粒体靶向信号肽”“己糖激酶”“Mitochondrial targeting”“Antitumor”“Lipophilic cation”“Mitochondrial targeting signal peptide”“Hexokinase”等为关键词,组合查询2002年1月—2018年7月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中发表的相关文献。结果,共检索到相关文献132篇,其中有效文献38篇。基于线粒体靶向机制的抗肿瘤制剂主要包括正电性化合物、多肽载体和其他制剂等3方面,其中抗肿瘤效果最佳的代表分别为亲

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703944);黑龙江省博士后资助经费项目(No.LBH-Z14203);黑龙江省中医药科研项目(No.ZHY16-098);教育部重点实验室-北药基础与应用研究开放课题基金资助(No.2017bs10)

\* 硕士研究生。研究方向:中药经皮给药研究、中药药性理论研究。E-mail:769839569@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副教授,博士。研究方向:中药新技术与新剂型、方剂药效物质基础研究。电话:0451-87266893。E-mail:fuf-002@163.com

脂性阳离子、MTS和HK。本文将着重从亲脂性阳离子、MTS和HK等3个方面对线粒体靶向抗肿瘤制剂进行论述,以期研发更优的用于肿瘤治疗的线粒体靶向制剂提供参考。

## 1 基于亲脂性阳离子修饰的线粒体靶向抗肿瘤制剂

正常细胞的线粒体膜电位为130~150 mV,远高于内质网、核糖体等细胞器的膜电位,故亲脂性阳离子可以很容易地通过脂质双分子层的疏水屏障并在线粒体中积聚<sup>[9]</sup>。此外,肿瘤细胞较正常细胞具有更高的线粒体膜电位(大约为200 mV),那么可将抗肿瘤药物优先靶向于肿瘤细胞的线粒体,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[11]</sup>。因此,通过亲脂性阳离子对抗肿瘤药物进行修饰,以实现将药物递送至线粒体的目的。目前使用最多的亲脂性阳离子为三苯基磷(TPP)和地喹氯铵囊泡状聚合物(DQAsomes)。

### 1.1 TPP

TPP是一种可穿过线粒体膜的亲脂性阳离子,因化学结构中含有3个苯基,使得该分子具有很强的脂溶性;同时,结构中磷原子上的正电荷可以离域到3个苯环上,形成离域正电荷,促使TPP穿过脂质双分子层<sup>[12]</sup>。基于上述两个结构特征,TPP可成为线粒体靶向的基本结构单元。

近年来,许多研究人员将抗肿瘤药物装载于各种新剂型中,如脂质体、聚合物纳米粒、胶束及固体脂质纳米粒等,通过连接具有某种靶向作用的载体,使其靶向于肿瘤部位以达到良好的治疗效果<sup>[13-16]</sup>。这样的方式为线粒体靶向抗肿瘤制剂提供了一个新的设计思路,将TPP分子与抗肿瘤药物结合,制备成具备线粒体靶向功能的新型制剂。Boddapati SV等<sup>[17]</sup>研究了线粒体靶向递送神经酰胺在体内的抗肿瘤效果,制备了由十八烷基TPP(STPP)修饰的神经酰胺脂质体,在体内抗肿瘤实验中将雌性BALB/c小鼠接种小鼠乳腺癌4T1细胞以产生肿瘤,将小鼠分成3组,即缓冲溶液组、STPP脂质体组及含神经酰胺的STPP脂质体组,每2天注射剂量为6 mg/kg的神经酰胺。结果,缓冲溶液组、STPP脂质体组、含神经酰胺的STPP脂质体组的肿瘤体积每天增长40、43、17 mm<sup>3</sup>。与缓冲溶液组、STPP脂质体组比较,含神经酰胺的STPP脂质体组能显著抑制肿瘤生长速率( $P < 0.05$ )。此外,研究中使用的剂量为6 mg/kg,比Stover TC等<sup>[18]</sup>报道的有效剂量(36~72 mg/kg)至少低6倍,在这种低剂量下,肿瘤生长率也可以显著降低,体现了线粒体靶向抗肿瘤制剂用剂剂量低的特点。此外,段佳等<sup>[19]</sup>以前药TPP-白藜芦醇为模型药,制备细胞靶向肽精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸(RGD)修饰的线粒体靶向长循环

脂质体(RLP-TPP-白藜芦醇脂质体),在体外细胞毒性试验中,将6种质量浓度(脂质浓度依次为10、50、100、200、500、1 000 μg/mL)的空白脂质体、药物浓度1、2.5、5、10、25、50 μmol/L长循环(LP)-白藜芦醇脂质体、LP-TPP-白藜芦醇脂质体和RLP-TPP-白藜芦醇脂质体分别作用于人三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞48 h,以MTT法检测各组细胞活性。结果,即使在脂质浓度高达1 000 μg/mL的条件下,细胞存活率依然接近100%,表明空白脂质体对人三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞无明显毒性;随着药物浓度的增加,各组含药脂质体对人三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞的毒性逐渐增加;在相同药物浓度下,RLP-TPP-白藜芦醇和LP-TPP-白藜芦醇脂质体对人三阴性乳腺癌MDA-MB-231的细胞毒性显著高于LP-白藜芦醇脂质体[半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为4.95、8.56、116.20 μmol/L]。这表明TPP的修饰显著增加了白藜芦醇在线粒体内的蓄积浓度,从而增强了其细胞毒性。此外,RLP-TPP-白藜芦醇脂质体毒性略高于LP-TPP-白藜芦醇脂质体,提示RGD的修饰有助于提高细胞对脂质体的摄取量。

Lee JH等<sup>[20]</sup>研究了基于三苯基磷-香豆素探针(TPP-C)的线粒体靶向药物制剂的抗肿瘤效果,制备了由TPP和多柔比星(DOX)修饰的制剂(TPP-C-DOX)。在体外细胞毒性试验中,将质量浓度(10~50 μmol/L)的TPP-C和TPP-C-DOX分别作用于多种肿瘤细胞系如人宫颈癌HeLa细胞、人卵巢颗粒瘤COV434细胞、人结肠癌HCT116细胞和人非小细胞肺癌A549细胞24 h,采用CellTiter-Glo<sup>®</sup>发光法细胞活力检测试剂盒检测各组细胞活性。结果,TPP-C组的肿瘤细胞存活率为85%,表明TPP-C对肿瘤细胞系无明显的细胞毒性。与空白对照细胞比较,TPP-C-DOX对细胞有很高的细胞毒性作用,肿瘤细胞系观察到较低的细胞存活率,这与DOX的化学治疗效果有关。通过线粒体靶向配体TPP介导的线粒体跨膜过程,TPP-C-DOX被内化于线粒体中。随后,通过TPP-C的药物释放性质,DOX从线粒体中的TPP-C-DOX释放,并且释放的DOX将作用于线粒体DNA(mtDNA),导致肿瘤细胞线粒体功能障碍,最终死亡。这一结果体现了该载体作为未来临床药物系统的可靠性,特别是针对细胞器靶向抗肿瘤药物制剂。

综上,经TPP修饰的上述抗肿瘤制剂成功地实现了线粒体靶向,且在一定程度上抑制了肿瘤细胞增殖,达到了最佳的治疗效果及较低的给药剂量。由此可见,TPP是线粒体靶向抗肿瘤制剂的重要载体,探究TPP与其他功能性载体的结合,能为新型线粒体靶向抗肿瘤制剂治疗肿瘤提供新的研究思路。

### 1.2 DQAsomes

地喹氯铵(DQA)是由两个对称分子组成的一种双

阳离子化合物, DQA形成的直径70~700 nm之间的囊泡状聚集体即为DQAsomes。DQAsomes具备较高的稳定性, 不易沉淀, 彼此融合, 可聚集在真溶液中。更重要的是, 其具备穿透脂质双分子层后聚集到线粒体的特性, 故DQAsomes可成为一类有效的线粒体靶向纳米载体, 可用于线粒体靶向抗肿瘤制剂的研发<sup>[21]</sup>。

脂质体样结构的DQAsomes带正电荷, 利用这一特征, 以DQAsomes的形式递送DNA, 并在体外转染细胞, DQAsomes与线粒体相互作用导致DNA从DQAsomes中释放<sup>[21]</sup>。DQAsomes包封小分子的原理应用到了首批线粒体药物。例如, Cheng SM等<sup>[22]</sup>研究了基于DQAsomes的线粒体靶向制剂递送紫杉醇在体内的抗肿瘤效果, 制备了由DQAsomes修饰的紫杉醇制剂, 将裸鼠接种人结肠癌COLO-205细胞以产生肿瘤, 将裸鼠分成4组, 即缓冲溶液组、紫杉醇游离药组、空白DQAsomes组及含紫杉醇的DQAsomes组。结果, 与缓冲溶液组比较, 紫杉醇游离药组和空白DQAsomes组对肿瘤的生长没有任何明显的抑制作用; 含紫杉醇的DQAsomes组对肿瘤生长的抑制率达50%, 表明了含紫杉醇的DQAsomes组可延缓裸鼠体内人结肠癌COLO-205细胞的生长。另外, Li N等<sup>[23]</sup>研究了基于DQAsomes的线粒体靶向制剂递送白藜芦醇诱导肿瘤细胞凋亡效果, 合成了地喹氯铵-聚乙二醇-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺结合物(DQA-PEG2000-DSPE)脂质体用来递送白藜芦醇至线粒体, 将人非小细胞肺癌A549细胞或人非小细胞肺癌A549耐药细胞以每孔 $4 \times 10^5$ 个接种于6孔板中, 培养24 h后, 分别向孔板中添加白藜芦醇终浓度为20 mmol/L的游离白藜芦醇、白藜芦醇脂质体、空白线粒体靶向脂质体、DQA-PEG2000-DSPE, 按凋亡染色试剂盒说明测定。结果, 与游离白藜芦醇或白藜芦醇脂质体比较, 线粒体靶向白藜芦醇脂质体在人非小细胞肺癌A549细胞或人非小细胞肺癌A549耐药细胞中显示出明显的肿瘤杀伤效果, 即在耐药性和非耐药性肿瘤细胞中均能诱导细胞凋亡, 并随之释放细胞色素C, 诱导细胞凋亡。与普通制剂比较, DQAsomes表现出了较强的线粒体靶向能力, 即使在耐药细胞中也可以诱导细胞凋亡, 且能选择性地诱导线粒体介导的细胞凋亡, 而不杀伤正常细胞, 减轻了化疗方式所引起的毒副作用。

以上这些基于亲脂性阳离子修饰的线粒体靶向抗肿瘤制剂, 既可使抗肿瘤药物更多地浓集于肿瘤细胞的线粒体中, 以达到延缓肿瘤细胞生长的目的, 又可以降低给药剂量, 以提高肿瘤患者的用药依从性。探究更多新型的基于亲脂性阳离子修饰的线粒体靶向抗肿瘤制剂能为肿瘤治疗研究提供新的策略。

## 2 基于MTS修饰的线粒体靶向抗肿瘤制剂

通常, 蛋白质在胞质中合成并通过MTS转运至线粒体中。MTS由20~40个氨基酸组成, 带正电荷, 并具有形成双螺旋的能力<sup>[24]</sup>。与MTS转运的蛋白质到达线粒体外膜移位酶复合体后, 穿过线粒体外膜, 由线粒体内膜移位酶复合体介导进一步转运至线粒体基质中。进入基质后, MTS会被线粒体加工肽酶切割成一个或两个蛋白水解片段, 蛋白质重新折叠成其成熟形式。在线粒体中, 许多蛋白质参与了一些重要的活动, 如氧化磷酸化反应、维持线粒体结构和形态学, 这些蛋白质的功能障碍可能诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>。因此, 通过线粒体蛋白运输机制将蛋白或药物递送至线粒体可能是治疗线粒体疾病的有效方法。通过运输一些治疗性大分子进入线粒体并杀灭肿瘤细胞是肿瘤治疗的关键手段<sup>[26]</sup>。

MTS是一种选择性递送纳米颗粒至线粒体的配体。MTS已将各种分子, 包括蛋白质、核酸和核酸内切酶成功地递送至线粒体中。Yamada Y等<sup>[27]</sup>研究了基于MTS载体递送蛋黄磷脂酰胆碱(EPC)的线粒体靶向性能, 制备了与MTS修饰的脂质体MITO-Porter, 试验分为3组, 即MTS修饰的脂质体MTS-EPC-LP组、R8修饰的脂质体R8-EPC-LP组、无任何修饰的脂质体EPC-LP组, 通过测定线粒体、细胞核、低密度细胞器和细胞质中的载体荧光水平, 计算靶向活性[靶向活性(%) =  $\frac{Mt}{P+S}$ 的荧光强度/总荧光强度 $\times 100\%$ 。其中, P代表细胞核, S代表低密度细胞器和细胞质, Mt代表线粒体]。结果, 3个试验组S的靶向活性分别为50%、92%、97%; P的靶向活性分别为22%、3%、1%; Mt的靶向活性分别为28%、5%、2%, 线粒体靶向结果体现了MTS-EPC-LP比R8-EPC-LP及EPC-LP更有效地靶向线粒体。何晓晓等<sup>[28]</sup>以N-(P-马来酰亚胺基苯基)异氰酸酯(PMPI)为交联剂, 将线粒体信号肽分子与二氧化硅荧光纳米颗粒相结合, 形成线粒体信号肽功能化二氧化硅荧光纳米颗粒系统。结果, 与非靶向系统比较, 该给药系统仍保持良好的生物活性, 能介导二氧化硅纳米颗粒特异性识别线粒体, 从而为线粒体监测及其功能调控研究提供了新的思路。综上, 越来越多的研究是围绕线粒体靶向信号肽与其他载体相结合, 如MITO-Porter、GH<sub>3</sub>、二氧化硅荧光纳米颗粒等, 利用载体之间的静电作用、酸碱性等性质特点诱导细胞凋亡, 这也为线粒体靶向抗肿瘤制剂的研制提供了新的手段<sup>[29-30]</sup>。

以上结果表明, MTS作为一种修饰载体, 可为线粒体靶向抗肿瘤制剂的开发提供更多的可能性。未来的研究重点是要寻找更多的与MTS相结合的载体以发挥线粒体靶向作用。

### 3 基于HK抑制剂修饰的线粒体靶向抗肿瘤制剂

20世纪20年代许多肿瘤细胞表现出的高糖酵解表型是最早发现的肿瘤标志之一<sup>[31]</sup>。近几年,研究人员对肿瘤细胞的高糖酵解表型有了更深的了解, HK- II 作为糖酵解过程中的限速酶, 其与线粒体的相互作用在促进肿瘤细胞生长中发挥了关键作用, 因此阻碍 HK- II 与线粒体的结合可作为肿瘤治疗的理想策略<sup>[32]</sup>。研究人员筛选出抑制肿瘤糖酵解和 HK- II 的药物——3-溴丙酮酸(3-BP); 然后, 将 3-BP 直接注射到在含肿瘤细胞的动物肝中。研究表明, 3-BP 直接注入兔子的移植肝中可以杀死多达 90% 的肿瘤细胞, 而对周围肝组织没有任何明显的损伤<sup>[33]</sup>。

线粒体的 VDAC 可通过释放细胞色素 C 介导细胞凋亡, 并可为 B 细胞淋巴瘤白血病 2 (Bcl-2) 家族及 HK- I 和 HK- II 的促凋亡和抗凋亡成分提供相互作用的平台<sup>[34]</sup>。因此, 靶向 VDAC 对于肿瘤的治疗是极其重要的。在肿瘤细胞中, HK- I 和 HK- II 都可与 VDAC 紧密结合, 并此过程中生成乳酸以抑制细胞凋亡<sup>[10]</sup>。因此, 通过 HK 抑制剂或使用与 VDAC 竞争结合 HK 的分子, 干扰 HK 与 VDAC 的结合可获得新的肿瘤治疗药物。常用的 HK 抑制剂有氯尼达明(LND)、2-脱氧葡萄糖和 3-BP 等<sup>[35]</sup>。研究人员利用植物激素甲基 jasmonate 与 HK 相结合, 将 HK 与 VDAC 分离, 并诱导细胞凋亡<sup>[36]</sup>。与非靶向纳米粒的 3-BP 比较, 基于 3-BP 功能化的金纳米粒(AuNPs)特异性靶向线粒体膜, 取得了良好的靶向效果<sup>[37]</sup>, AuNPs 通过抑制糖酵解以及氧化磷酸化过程, 从而显示出更好地调节肿瘤细胞代谢的能力。

可以看出, HK 与线粒体及细胞凋亡关系密切, 具有间接诱导细胞凋亡的能力, 这种间接诱导细胞凋亡的能力具有潜在的应用前景。未来的研究重点是要研究出更多阻碍 HK 与 VDAC 结合的方法, 为肿瘤治疗提供新的手段。

### 4 结语

本文概述了线粒体靶向抗肿瘤制剂的研究进展, 主要利用亲脂性阳离子、MTS 和 HK 对治疗药物进行修饰, 使药物具有主动靶向线粒体的功能, 从而发现线粒体靶向抗肿瘤制剂能促进肿瘤的凋亡。然而, DQAsomes、MTS 的连接方式仅适用于递送生物大分子, 如基因或蛋白质。此外, MTS 不但不易发现, 而且还有其他限制因素, 如技术的复杂性和实施的难度; TPP 的连接方式需要 TPP 与药物的活性基团共价结合。同时, 药物和 TPP 不会在线粒体中解离, 但以缀合物的形式存在并起作用, 这可能会影响药物的疗效。基于靶向特性的载体, 例如阳离子 TPP 和 DQA, 能达到线粒体靶向作用。但上述制剂均未解决阳离子载体应用中的关键问题, 即阳离子载体对肿瘤细胞没有特异性, 与正常细胞有很强

的相互作用, 影响细胞膜的完整性, 导致正常细胞破裂和死亡。在选择 HK 抑制剂时, 由于 HK 抑制剂的种类较多, 可根据实际情况参照相关文献选用最合适的 HK 抑制剂, 以避免 HK 抑制剂选用不当造成的更多的不良反应<sup>[38]</sup>。综上, 多功能载体本身的缺点, 如毒性、药物负荷不足、批次之间的差异以及多功能之间的相互作用, 严重地限制了多功能载体的进一步研究。因此, 作为药物研究人员, 今后应专注于对上述方面的研究。

### 参考文献

- [1] 高婷, 李超, 梁铨, 等. 中国癌症流行的国际比较[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(6): 409-414.
- [2] 宋再伟, 谈志远, 赵荣生. 我国肿瘤临床治疗现行指南制定的现状分析及循证指南评价[J]. 中国药房, 2018, 29(13): 1729-1734.
- [3] MIAO L, GUO S, LIN CM, et al. Nanoformulations for combination or cascade anticancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.06.003.
- [4] JAHANBAN-ESFAHLAN R, SEIDI K, BANIMOHAM-AD-SHOTORBANI B, et al. Combination of nanotechnology with vascular targeting agents for effective cancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2982-2992.
- [5] PRANATHARTHIHARAN S, PATEL MD, MALSHE VC, et al. Asialoglycoprotein receptor targeted delivery of doxorubicin nanoparticles for hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 20-29.
- [6] PRAKASH A, DOUBLIÉ S. Base excision repair in the mitochondria[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(8): 1490-1499.
- [7] WANG Y, GUO SH, SHANG XJ, et al. Triptolide induces Sertoli cell apoptosis in mice via ROS/JNK-dependent activation of the mitochondrial pathway and inhibition of Nrf2-mediated antioxidant response[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(2): 311-327.
- [8] ZOROVA LD, POPKOV VA, PLOTNIKOV EY, et al. Mitochondrial membrane potential[J]. *Anal Biochem*, 2017. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.009.
- [9] UNCHWANIWALA N, SHERER NM, LOEB DD. Hepatitis B virus polymerase localizes to the mitochondria, and its terminal protein domain contains the mitochondrial targeting signal[J]. *J Virol*, 2016, 90(19): 8705-8719.
- [10] KRASNOV GS, DMITRIEV AA, LAKUNINA VA, et al. Targeting VDAC-bound hexokinase II: a promising approach for concomitant anti-cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(10): 1221-1233.
- [11] 刘爱赞, 侯晓双, 丁娅. 基于线粒体靶向机制的抗肿瘤制剂的研究进展[J]. 药学报, 2017, 52(6): 879-887.
- [12] SAFIN DA, MITORAJ MP, ROBEYNS K, et al. Luminescent mononuclear mixed ligand complexes of copper (I) with 5-phenyl-2, 2'-bipyridine and triphenylphosphine[J].

- Dalton Trans*, 2015, 44(38):16824–16832.
- [13] LEE Y, THOMPSON DH. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery[J]. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2017. DOI:10.1002/wnan.1450.
- [14] KRISHNAMURTHY S, VAIYAPURI R, ZHANG L, et al. Lipid-coated polymeric nanoparticles for cancer drug delivery[J]. *Biomater Sci*, 2015, 3(7):923–936.
- [15] SHIN DH, KWON GS. Epithilone B-based 3-in-1 polymeric micelle for anticancer drug therapy[J]. *Int J Pharm*, 2017, 518(1/2):307–311.
- [16] NGWULUKA NC, KOTAK DJ, DEVARAJAN PV. Design and characterization of metformin-loaded solid lipid nanoparticles for colon cancer[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(2):358–368.
- [17] BODDAPATI SV, D'SOUZA GGM, ERDOGAN S, et al. Organelle-targeted nanocarriers: specific delivery of liposomal ceramide to mitochondria enhances its cytotoxicity in vitro and in vivo[J]. *Nano Lett*, 2008, 8(8):2559–2563.
- [18] STOVER TC, SHARMA A, ROBERTSON GP, et al. Systemic delivery of liposomal short-chain ceramide limits solid tumor growth in murine models of breast adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9):3465–3474.
- [19] 段佳, 程丽芳, 丁伯美, 等. RGD修饰的线粒体靶向长循环脂质体的制备及初步体外评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(4):516–521.
- [20] LEE JH, KIM KY, JIN HY, et al. Self-assembled coumarin nanoparticle in aqueous solution as selective mitochondrial-targeting drug delivery system[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(4):3380–3391.
- [21] PATHAK RK, KOLISHETTI N, DHAR S. Targeted nanoparticles in mitochondrial medicine[J]. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2015, 7(3):315–329.
- [22] CHENG SM, PABBA S, TORCHILIN VP, et al. Towards mitochondria-specific delivery of apoptosis-inducing agents: DQAsomal incorporated paclitaxel[J]. *J Drug Del Sci Tech*, 2005, 15(1):81–86.
- [23] LI N, ZHANG CX, Wang XX, et al. Development of targeting lonidamine liposomes that circumvent drug-resistant cancer by acting on mitochondrial signaling pathways[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(13):3366–3380.
- [24] 陈航, 牛秀然, 高媛媛, 等. 线粒体信号肽引导葡萄糖调节蛋白75-增强型绿色荧光蛋白(GRP75-EGFP)融合蛋白定位于线粒体[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10):1311–1316.
- [25] JORES T, KLINGER A, GROß LE, et al. Characterization of the targeting signal in mitochondrial  $\beta$ -barrel proteins[J]. *Nat Commun*, 2016. DOI:10.1038/ncomms12036.
- [26] ZHANG C, LIU Z, BUNKER E, et al. Sorafenib targets the mitochondrial electron transport chain complexes and ATP synthase to activate the PINK1-Parkin pathway and modulate cellular drug response[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36):15105–15120.
- [27] YAMADA Y, HARASHIMA H. Enhancement in selective mitochondrial association by direct modification of a mitochondrial targeting signal peptide on a liposomal based nanocarrier[J]. *Mitochondrion*, 2012, 13(5):526–532.
- [28] 何晓晓, 袁媛, 石慧, 等. 信号肽功能化二氧化硅纳米颗粒的线粒体靶向作用研究[J]. *高等学校化学学报*, 2009, 30(12):2376–2380.
- [29] MELIN J, KILISCH M, NEUMANN P, et al. A presequence-binding groove in Tom70 supports import of Mdl1 into mitochondria[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015. DOI:10.1016/j.bbamcr.2015.04.021.
- [30] 袁媛. 基于功能化纳米颗粒的线粒体识别及细胞荧光成像研究[D]. 长沙: 湖南大学, 2010.
- [31] SHEARD MA, GHENT MV, CABRAL DJ, et al. Preservation of high glycolytic phenotype by establishing new acute lymphoblastic leukemia cell lines at physiologic oxygen concentration[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 334(1):78–89.
- [32] GORLACH S, FICHNA J, LEWANDOWSKA U. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs[J]. *Cancer Lett*, 2015, 366(2):141–149.
- [33] GOGVADZE V, ORRENIUS S, ZHIVOTOVSKY B. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? [J]. *Trends in Cell Biol*, 2018, 18(4):165–173.
- [34] SHOSHAN-BARMATZ V, BEN-HAIL D, ADMONI L, et al. The mitochondrial voltage-dependent anion channel 1 in tumor cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015. DOI:10.1016/j.bbame.2014.10.040.
- [35] KIM W, YOON JH, JEONG JM, et al. Apoptosis-inducing antitumor efficacy of hexokinase II inhibitor in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(9):2554–2562.
- [36] ROBERTS DJ, TAN-SAH VP, DING EY, et al. Hexokinase-II positively regulates glucose starvation-induced autophagy through TORC1 inhibition[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(4):521–533.
- [37] YANG Y, GAO N, HU Y, et al. Gold nanoparticle-enhanced photodynamic therapy: effects of surface charge and mitochondrial targeting[J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(3):307–321.
- [38] YE J, LI J, XIA R, et al. Prohibitin protects proximal tubule epithelial cells against oxidative injury through mitochondrial pathways[J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(11):1393–1403.

(收稿日期:2018-07-11 修回日期:2018-11-25)

(编辑:余庆华)