



纳米递送系统线粒体靶向策略在 肿瘤诊疗中的应用*

瞿俊晏 霜 雷龙天洋 欧阳妃君 张海涛** 秦旭平**

(南华大学药学院药物药理研究所, 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001)

摘要 肿瘤是危害人类健康的重大疾病之一。目前用于肿瘤治疗的方法有手术治疗、化学药物治疗、放射治疗等。然而, 传统的治疗方法存在治疗效果不佳、易引发多药耐药、毒副作用大等缺点, 仍需进一步探索新的肿瘤治疗靶点和策略。线粒体作为细胞的能量转换器, 被认为是肿瘤、心血管和神经性疾病新药设计的最重要靶点之一。纳米药物递送载体具有易被主动靶向基团修饰的特点, 可实现细胞乃至细胞器的精准靶向给药。本文从抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤复发与转移、诱导细胞自噬等方面综述了线粒体靶向纳米载体在肿瘤诊疗中的应用。

关键词 线粒体, 靶向治疗, 肿瘤治疗, 肿瘤诊断, 纳米载体

中图分类号 R961

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0628

肿瘤是一类以细胞异常生长和扩散为特征的恶性疾病。在临床上主要治疗方案有手术治疗、化学治疗、放射治疗等。但手术治疗一般只适用于部分实体瘤, 化疗药物则容易导致多药耐药以及脱靶效应^[1], 放射治疗常有较强的毒副作用。因此, 肿瘤治疗仍需要发展更高效、更安全的治疗策略。

纳米药物递送载体不仅可以解决全身给药后抗肿瘤效应分子(如药物、基因)溶解度小、生物利用度差和治疗效应低等问题^[2], 且具有高渗透滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应, 可以选择性地分布并蓄积于肿瘤组织, 从而增强所递送之药物的抗肿瘤活性^[3], 减少全身毒副作用。更为重要的是, 纳米载体表面可利用化学结构如羟基、氨基等进行表面修饰使其具有主动靶向的特性, 如叶酸、透明质酸、核酸适配体等已被证明可增强纳米载体的肿瘤分布与特定细胞的摄取^[4-6]。在设计线粒体靶向纳米载体时, 需要先利用肿瘤组织特性, 设计被动或主动靶向肿瘤细胞的纳米粒, 使得正常细胞对纳米粒的摄取减少, 从而减少正常细胞损伤。a. 被动靶向: 肿瘤血管新生内皮细胞间隙较大, 加之肿瘤组织缺少淋巴管致使淋巴液回流受阻。因此设计粒径小于 200 nm 的纳米

粒子可以方便地穿过血管壁在肿瘤组织中富集, 且不被淋巴液回流带走, 从而能长期存于肿瘤组织(即 EPR 效应); b. 主动靶向: 在纳米载体表面偶联肿瘤特异性亲和配体, 可与肿瘤细胞膜高表达的特异性受体通过配体受体相互作用结合, 从而成百上千倍地提高药物在肿瘤部位的富集。靶向性的基团可以是小分子、抗体、核酸、肽段、多糖等。近年来, 借助纳米载体的这些特性, 研究者已开始聚焦纳米载体的细胞器靶向基团修饰, 以进行更为精准的靶向诊疗。

肿瘤细胞最重要的特征之一就是在有氧条件下通过糖酵解而不是线粒体氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)^[7]。由于维持肿瘤细胞代谢和增殖需要充足的 ATP 供应, 肿瘤细胞消耗的葡萄糖远远高于正常细胞。线粒体作为真

* 湖南省卫生健康委一般指导项目(202113021875), 湖南省教育厅科学研究重点(21A0284), 湖南省自然科学基金(2021JJ30603), 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心开放基金(0223-0002-0002000-53)和南华大学博士科研启动基金(200XQD015)资助。

** 通讯联系人。

秦旭平 Tel: 13787736568, E-mail: qinxp333@hotmail.com

张海涛 Tel: 13787719031, E-mail: zhanghaitao@usc.edu.cn

收稿日期: 2022-12-30, 接受日期: 2023-04-21

核生物中最重要的产生能量和调节代谢的细胞器之一，其功能障碍对于肿瘤的发生发展及侵袭性起着不可忽视的作用^[8]。故线粒体成为肿瘤治疗的潜在靶点实属必然，经典线粒体靶向基团见图1。纳米载体的线粒体靶向基团修饰可使其进入胞内后选择性靶向线粒体^[9]。常用的线粒体靶向小分子基团有三苯基膦（triphenylphosphine, TPP）、地喹氯铵、胍和双胍、罗丹明、过渡金属配合物，或线粒体靶向生物活性分子，如线粒体穿透肽、线粒体靶向序列、富含半胱氨酸肽、内质网信号肽等^[10]。线粒体靶向基团的具体机理、路径各有不同。TPP

等离域亲脂性阳离子因其脂溶性高的特性可穿过细胞膜和线粒体膜，而其所带的正电荷可使其在高负电荷的线粒体膜电位的作用下进入线粒体基质；过渡金属配合物具有靶向线粒体跨膜蛋白或分子伴侣蛋白（如热休克蛋白60）的功能；线粒体靶向序列通常与线粒体膜上的特定受体结合（如线粒体外膜的转运酶）等。本文通过综述线粒体靶向纳米载体在肿瘤诊断与治疗中的应用，期望为进一步研究线粒体作为肿瘤诊断和治疗靶点的重要性起到抛砖引玉的作用。

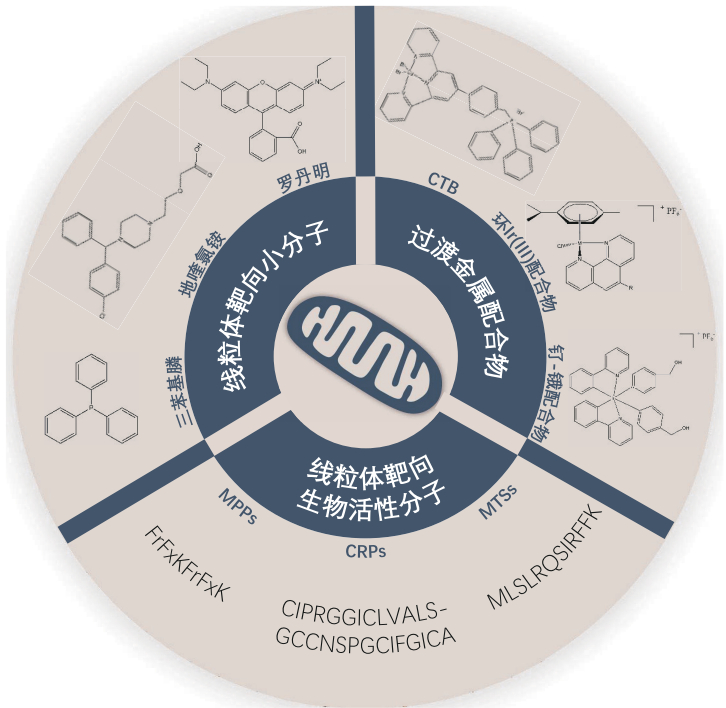


Fig. 1 Schematic diagram of mitochondrial targeting units

图1 线粒体靶向基团示意图

CTB: [Cu (tpy-TPP) Br₂] Br; Ir: 铱 (Iridium); MPPs: 线粒体穿透肽 (mitochondria-penetrating peptides); CRPs: 富半胱氨酸肽 (cysteine-rich peptides); MTSs: 线粒体靶向序列 (mitochondria-targeting sequences)。

1 线粒体靶向纳米递送系统在肿瘤治疗中的应用

1.1 抑制肿瘤细胞增殖

与正常细胞不同，肿瘤细胞在适宜条件下可以无限增殖。线粒体是除细胞核外唯一具有DNA的细胞器，有研究表明，线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 可被DNA传感器环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶 (cyclic guanosine

monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS) 识别并产生第二信使环磷酸腺苷 (cyclic GMP-AMPP, cGAMP)，通过下调Yes相关蛋白1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 信号通路抑制细胞增殖^[11]。除此之外，线粒体代谢和线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的增加也在诱导细胞增殖和肿瘤发生中必不可少^[12]。肿瘤细胞内ROS增加的内在机制可能与癌基因激活、抑癌基因失活和线粒体功能障碍有关^[13]。ROS可以促

进细胞增殖或细胞死亡,这主要取决于氧化还原信号的强度或持续时间以及抗氧化剂的防御机制。肿瘤细胞通过提高抗氧化水平或增加包括超氧化物、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)和单线态氧(singlet oxygen, 1O_2)等在内的ROS的产生,来维持其ROS水平的最佳平衡。在一定范围内,线粒体中ROS水平增加后可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和RAS-ERK通路激活诱导细胞增殖。而ROS水平的降低可以刺激信号通路,控制细胞代谢、分化和细胞增殖过程^[14]。因此,降低肿瘤细胞内ROS水平是抑制其增殖的方法之一。

此外,靶向线粒体可在对周围正常细胞没有明显影响的情况下,在肿瘤细胞中表现出抗增殖和细胞毒性作用^[15]。且相较于正常细胞的线粒体(-140 mV),肿瘤细胞的线粒体具有更强的负电荷(-220 mV)^[16],阳离子化合物会优先在肿瘤细胞中积累。因此,线粒体靶向阳离子药物使选择性靶向癌细胞成为可能,从而能减少对正常细胞的损伤,降低药物的有效浓度,提高生物利用度,用于精确肿瘤治疗。如以TPP为靶头的多种线粒体靶向阳离子抗氧化剂都具有抑制肿瘤细胞增殖和抑制肿瘤生长的作用,这归功于这类载体均具有清除ROS以及选择性靶向肿瘤细胞线粒体的能力^[17]。如Meng等^[18]研究设计了一种线粒体靶向纳米颗粒(TOS-PDA-PEG-TPP),该纳米粒将聚多巴胺(polydopamine, PDA)作为光热剂、TPP⁺作为线粒体靶向阳离子基团,将 α 生育酚琥珀酸酯(alpha-tocopherol succinate, α -TOS)作为化疗药物和抗氧化剂精确递送到肿瘤细胞的线粒体中,通过化疗和光热协同治疗抑制肿瘤生长。Yuan等^[19]采用壳聚糖(chitosan, CS)和TPP作为内核和交联剂,通过乳化溶液挥发法将CS和TPP包载到抗氧化剂原花青素(proanthocyanidins, PHL)/聚(乳酸-羟基乙酸)共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)中,制备得到阳离子CS-PLGA-PHL纳米体系。该纳米体系对口腔鳞状细胞癌的增殖、侵袭和迁移具有显著抑制作用。TPP作为线粒体靶向性常用基团,除了具有正电荷可以利用高负电荷的线粒体膜电位选择性靶向肿瘤细胞外^[20],还是一种亲脂性阳离子,可以与疏水性的线粒体内膜相互作用,促进药物渗透进线粒体^[21]。

线粒体呼吸作用受到抑制也会影响肿瘤细胞的增殖。例如,Marloye等^[22]制备了一种新型两亲

性钕-钼配合物,该配合物可自组装成纳米药物,因其具有 C_{16} 烷基链,可利用其亲脂性进行线粒体靶向,通过抑制线粒体呼吸起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。

线粒体解偶联也是抑制细胞增殖的有效策略之一,这点在解偶联蛋白2基因敲除的细胞中得到了验证^[23]。Zunica等^[24]报道了一种可以选择性降低生物能量偶联效率的口服线粒体纳米靶向制剂——BAM15,实验证明,BAM15能减少MDA-MB-231和EO771癌细胞株的增殖、迁移和ATP的产生。

1.2 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞受基因调控进行自主有序的死亡过程,对生物体的进化、发育、维持机体自身环境稳定起着关键作用。线粒体作为细胞凋亡的关键调控中心,其自身结构、形状和许多内部发生的变化等都与细胞凋亡息息相关。如嵴连接的破坏是细胞凋亡中一个重要步骤,当线粒体失去嵴连接,响应整合应激反应,会加速凋亡进程^[25]。另外,线粒体外膜通透化会导致包括细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)在内的膜间隙蛋白释放到细胞质中,从而激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase)级联并启动凋亡过程^[26]。再加上细胞凋亡是一个依赖能量的过程,因此与作为细胞能量工厂的线粒体更是有着密不可分的关联。体外研究表明,由于线粒体介导的caspase等信号通路的激活,能量消耗会引发细胞凋亡^[27]。此外,有文献表明,ATP/AMPK途径可诱导细胞凋亡^[28]。也有研究发现,将ATP隔离以及线粒体内复合物大聚集体的形成会造成癌细胞物理应激和代谢紊乱,导致细胞凋亡。如Choi等^[29]报道了一种将ATP隔离在线粒体内形成大的胶束,从而引起线粒体损伤和Cyt C的释放,导致癌细胞凋亡的治疗方案。在该方案中用到的线粒体靶向核肽(mitochondria-targeting nucleopeptide, MNP)由碱基、能与ATP相互作用的交替带正电的胍基和线粒体穿透肽组成。MNP具有选择性地将ATP与二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)结合的能力,由于其本身的高正电荷特性,MNP对癌细胞和正常细胞都有毒性,将MNP和ADP络合形成MNP/ADP纳米复合物后,通过ADP的两个负电荷磷酸基团屏蔽MNP中的正电荷,使MNP/ADP纳米复合物对癌细胞的选择性细胞毒性高于正常细胞。通过线粒体穿透肽基团靶向线粒体后,MNP/ADP纳米复合物会和线粒体中

丰富的 ATP 分子形成 MNP/ADP-ATP 复合物大胶束, 导致线粒体损伤和 Cyt C 的释放, 引发肿瘤细胞凋亡。

与低浓度 ROS 的效应不同, ROS 过量时会导致严重的细胞损伤甚至细胞凋亡^[30]。基于此, 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 已经取得了很好的效果, 它是在特定波长下激活光敏剂, 将细胞和组织中的分子氧转化为 ROS, 在 ROS 浓度较高时, 会导致线粒体膜通透性转运孔开放, 引起线粒体跨膜电位降低, Cyt C 释放, 继而激活一系列 caspase 酶, 诱导细胞凋亡的发生。线粒体是 PDT 产生 ROS 的重要亚细胞靶点, 线粒体靶向 PDT 也已被证明比非靶向 PDT 更有效, 具有更强的特异性以及更小的有效药物剂量^[31]。

然而传统 PDT 的照射光无法照射到体内深层部位, 一般只能用于浅表皮肤肿瘤治疗。近期, Deng 等^[32] 将 X 射线辐射和 PDT 结合起来, 使得 PDT 在深部肿瘤中也能起到治疗效果。该课题组制备了线粒体靶向 PLGA 纳米载体, 修饰 TPP 作为线粒体靶向部分, 加载光敏剂维替泊芬和辐射增强剂金纳米粒。在 X 射线照射下, 纳米载体在线粒体内产生单线态氧, 并诱导线粒体膜电位的变化和肿瘤细胞凋亡, 有效地控制了结直肠肿瘤小鼠模型中肿瘤的生长。

另有研究人员制备了具有肿瘤微环境响应性电荷逆转和线粒体靶向功能的新型当归多糖纳米粒子^[33], 没食子酸-壳寡糖-二硫代丙酸-黄连素正电荷聚合物 (GA-CDB) 通过自组装负载姜黄素 (curcumin, Cur) 得到阳离子胶束内核 GA-CDB@Cur, 将其与带负电的外壳当归多糖-苯基硼酸 (AS-PBA) 结合形成 As-PBA/GA-CDB@Cur 纳米粒。该纳米粒中用到的烷基化黄连素衍生物是一种新型线粒体靶向物质, 可以增强纳米颗粒的线粒体靶向能力^[33], 苯硼酸 (phenylboronic acid, PBA) 可选择性靶向肿瘤细胞表面的唾液酸表位, PBA 的引入提高了纳米载体靶向肿瘤细胞的能力。结果表明, 该纳米粒进入肿瘤细胞后, 会将所加载的促凋亡药物姜黄素递送到线粒体, 导致细胞毒性增强, 线粒体膜电位降低, 激活细胞凋亡途径。

1.3 抑制肿瘤复发与转移

恶性肿瘤转移是导致患者死亡的重要原因之一。有研究报道证实, 针对肿瘤线粒体代谢调节和能量消耗的线粒体靶向治疗可有效减少肿瘤转

移^[34]。如 Huo 等^[34] 合成了具有线粒体和细胞核双靶向功能的杂化纳米粒子 Mito(T)-Pep-Nuc(T), 通过能量消耗来选择性地消除转移的肿瘤细胞。进入肿瘤细胞后, Mito(T)-Pep-Nuc(T) 在富含组织蛋白酶 B 的溶酶体中破裂, 释放出具有不同亚细胞靶向功能的 Mito(T) 和 Nuc(T) 基团, 其中 Mito(T) 中具有 TPP 部分, 用以靶向线粒体, Nuc(T) 中具有核定位序列, 用于靶向细胞核。然后, 分别用 633 nm 和 1 064 nm 的激光照射触发其中光敏剂二氢卟吩 e6 介导的 PDT 和核靶向 W₁₈O₄₉ 纳米颗粒 (WONPs) 介导的光热疗法 (photothermal therapy, PTT)。肿瘤细胞中这两个细胞器都可能被摧毁, 并取消线粒体的 ATP 的供应。同时, 由于正常肝细胞组织蛋白酶 B 活性不足, 多肽连接物在正常肝细胞中保持完好。在 633 nm 激光照射下, 产生的单线态氧可以被 WONPs 消耗, 从而将它们转变为光热惰性 WO₃, 消除 1 064 nm 激光照射下的热产生, 因此, 并不会对正常肝细胞造成破坏。

另也有文献报道, 线粒体抗凋亡蛋白能促进肿瘤细胞在远处转移和存活, 而线粒体 ROS 失衡引起的细胞氧化应激不仅促进细胞凋亡, 也抑制肿瘤转移^[35], 这些证据表明线粒体在肿瘤转移中起关键作用。据此, 有研究人员设计了一种基于 N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺 (N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide, HPMA) 纳米载药系统的线粒体靶向共聚物 (P-D-R8MTS)。该给药系统以细胞穿透肽 R8 和线粒体靶向序列 ALD5MTS 组合得到一种新型线粒体靶向杂交肽 R8MTS, 以阿霉素 (doxorubicin, DOX) 为模型药物, 将 R8MTS 肽段与 HPMA-DOX 结合得到 P-D-R8MTS 纳米粒。实验结果显示, 在进入肿瘤细胞后, P-D-R8MTS 可以有效地靶向线粒体, 增强 ROS 的产生和启动细胞凋亡。另外, P-D-R8MTS 通过破坏线粒体, 不仅抑制 4T1 和 MDA-MB-231 两种乳腺癌细胞株的增殖, 也抑制其迁移和侵袭^[36]。

缺乏选择性的线粒体靶向对药物的有效性和安全性有很大影响, 进一步研究更具有肿瘤选择性靶向的药物实属必要。Du 等^[37] 利用肿瘤侵袭和转移过程的基质降解酶—— β 葡萄糖醛酸苷酶在肿瘤微环境和肿瘤细胞内溶酶体和内体中高表达的特点, 开发了一种酶敏感、电荷可逆转的纳米药物 (GluAcNa-Lip), 用于多阶段肿瘤线粒体的靶向。GluAcNa-Lip 是一种带有 β 葡萄糖醛酸的阴离子脂

质纳米材料,与传统脂质体相比,它在血液中的循环时间更长,在肿瘤组织中的蓄积更多。在肿瘤微环境中, GluAcNa-Lip 被 β 葡萄糖醛酸苷酶激活,开始水解,进入溶酶体后,剩余的 GluAcNa 继续水解并转换为正电荷多胺,通过质子海绵效应实现溶酶体逃逸并选择性地与线粒体相互作用,从而阻断线粒体的代谢,增强抗肿瘤活性,有效抑制肿瘤肺转移。

1.4 诱导细胞自噬

自噬是一种“自我吞噬”的过程。在这个过程中,受损的细胞内成分被溶酶体降解,同时,降解的分子产物也为细胞新合成必要生命分子提供原料。营养应激(生物能量应激、营养缺乏或饥饿)可促发自噬过程,这对于维持组织内环境平衡和细胞生存具有重要意义。目前认为自噬对肿瘤是一把“双刃剑”,既可对肿瘤起抑制作用,也可起促进作用,这取决于肿瘤类型、肿瘤发展阶段、肿瘤微环境和遗传背景。一般认为自噬可以在肿瘤形成的早期阶段限制肿瘤的发展,但在已经恶化的肿瘤细胞中会促进肿瘤的生长与侵袭^[38]。

正如前面提到的,大多数肿瘤细胞与正常分化的细胞不同,主要依赖糖酵解而非线粒体氧化磷酸化来产生细胞所需的能量^[39]。通过抑制糖酵解来切断肿瘤细胞的能量供应是一种干扰细胞活动从而使肿瘤细胞饥饿的有效策略,糖酵解途径中的关键酶是潜在的治疗靶点。如线粒体中的己糖激酶和电子传递链复合体通过糖酵解提供大量 ATP。线粒体靶向药物可以通过抑制线粒体复合体和诱导抗增殖氧化还原信号机制来增加线粒体中 ROS 的水平,从而通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的表达诱导肿瘤细胞自噬^[40]。如, Deng 等^[41]构建了一种 pH 敏感的线粒体靶向纳米药物载体,用以精确递送一氧化氮作为 ATP 抑制剂,可通过促进线粒体膜通透性增加和下调 ATP 水平来增强癌症治疗效果。

此外,有课题组采取了一种有效的措施来增强代谢抑制和自噬^[42]。首先将线粒体靶向部分 TPP 和线粒体代谢抑制剂氯硝胺接枝到聚赖氨酸上,将这种功能化的聚赖氨酸自组装后包载二茂铁和葡萄糖氧化酶。在该纳米粒给药后,在耐药肿瘤细胞中观察到了有效的线粒体靶向和代谢抑制,增加了线粒体的通透性,促进 Cyt C 的释放,进而导致高水平的自噬并抑制了肿瘤细胞增殖。

1.5 克服耐药性

耐药是肿瘤细胞在药物作用下不断选择进化的过程,是肿瘤细胞的固有属性。化疗耐药是影响患者预后改善的关键因素。目前认为耐药与肿瘤细胞上药物外排转运体蛋白表达增加有关。阿霉素是一种广谱抗肿瘤药,在缺乏药物外排蛋白的情况下,将 DOX 输送到线粒体是克服 DOX 耐药性的方法之一。有研究人员通过静电作用,将可 pH 响应的聚阴离子 PEI-DMMA (Pd) 包覆在正电荷脂质-聚合物杂化纳米粒子(DOX-PLGA/CPT)表面,制备得到纳米粒子 DOX-PLGA/CPT/Pd^[43]。DOX-PLGA/CPT/Pd 被 MCF-7/ADR 细胞吞噬后,纳米粒中的 TPP 暴露出来靶向线粒体,再将 DOX 释放出来,靶向 mtDNA,诱导乳腺肿瘤细胞凋亡,这种方法大大降低了 MCF-7/ADR 乳腺肿瘤对 DOX 的耐药性。

肿瘤细胞中药物外排转运体的过度表达也会导致多药耐药。Ruan 等^[44]开发了线粒体温度响应型药物来逆转肺肿瘤对 DOX 的耐药性。结果表明,热响应型纳米载体可以阻止 DOX 外排,促进 DOX 在耐药肿瘤中的蓄积和线粒体靶向,增强 DOX 的细胞毒性,并逆转荷瘤小鼠的耐药性。

另外,有研究表明 ATP 结合盒转运蛋白可能参与肿瘤细胞耐药。由于这些转运体主要是 ATP 驱动的多药外排泵(多药耐药蛋白、P-糖蛋白等),破坏 ATP 产生也是逆转耐药性的一种有效策略。基于此,Chen 等^[45]开发了一种线粒体靶向的 pH 敏感聚乙烯醇纳米凝胶,将己糖激酶抑制剂洛尼达明和化疗药物紫杉醇(paclitaxel, PTX)结合在一起,抑制糖酵解产能过程,以恢复肿瘤对 PTX 的敏感性。

1.6 联合治疗

在肿瘤发生早期阶段(肿瘤直径 ≤ 3.0 cm),放疗是首选的治疗方法。然而,某些肿瘤类型产生的放射抵抗常导致放射治疗失败,且极易导致肿瘤的复发和转移。线粒体在放射抵抗的发生中扮演着重要的角色。因此,线粒体是实现放射增敏和增强治疗效果的极佳治疗靶点。Sood 等^[46]通过三羧酸循环中间体 α 酮戊二酸修饰的氧化铁-金核-壳纳米粒(GNP)主动靶向线粒体,并在 GNP 中装载化疗药物 4-羟苯基维胺脂进行辅助化疗,从而提高肿瘤细胞对放射治疗敏感性。

PTT 需要将光能转换为热能来起到杀伤作用,但利用 PTT 杀伤肿瘤细胞的同时,产生的高温容

易对周围的正常细胞造成损伤。而线粒体易受温度影响, 相较于纳米载体在胞浆中解散, 靶向线粒体能更好地发挥光热疗效。线粒体作为热敏感的细胞器, 常被用做光热等疗法的目标靶向亚细胞器^[47]。Jin等^[48]制备了由线粒体靶向片段、组织蛋白酶B反应片段和两性离子抗污染片段组成的多功能纳米涂层, 然后通过配体交换的方法对金纳米棒进行修饰, 使其在酶处理前后均表现出优异的光热性能和良好的稳定性, 结果表明这种纳米棒具有良好的肿瘤消融能力。也有研究人员将气体治疗和PTT结合起来, 利用一氧化碳气体抑制热休克蛋白后, 可在较低的温度下, 杀灭肿瘤细胞且不损伤正常组织细胞, 使PTT取得更好的疗效^[47]。

此外, PTT和PDT协同运用可以提高治疗效果, 并减少不良反应的发生。He等^[49]利用金纳米颗粒(AuNPs)、介孔二氧化硅纳米颗粒、TPP、DOX和碳纳米点构建了线粒体靶向给药系统。其中, AuNPs可以被细胞内的谷胱甘肽通过配体交换诱导刻蚀过程, 将DOX释放到胞内, 获得抑瘤效果。该给药系统主要通过线粒体膜去极化诱导细胞

凋亡达到抗肿瘤效果, 且可以用作荧光探针, 用于近红外荧光靶向成像活细胞中的线粒体。

PTT还能和免疫联系起来协同治疗肿瘤。Wei等^[50]开发了一种近红外光激发的核壳纳米粒(NP4), 可以通过顺序激活纳米药物实现具有高时空精度和效率的双级联靶向。纳米粒子静脉注射到小鼠体内后, 会在肿瘤部位有效积聚。在近红外光(near infrared, NIR)照射下, NP4诱导产生大量ROS, 伴随着聚乙二醇和电荷为负的聚合物壳的脱离, 电荷翻转, 带正电的内核部分靶向线粒体。之后, 在连续NIR照射下, 线粒体中产生的ROS通过PDT杀死肿瘤细胞。此外, PDT还可诱导免疫原性细胞死亡, 从而激活获得性免疫, 达到最大限度地发挥光动力和免疫联合治疗的效果。

综上所述, 线粒体靶向纳米载体可从抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤复发与转移等方面起到治疗肿瘤的目的(表1, 图2)。加入靶向功能后, 纳米载体可以增强对肿瘤细胞的细胞毒性, 克服耐药性, 与非靶向药物相比, 效果更佳。

Table 1 Applications and action mechanisms of mitochondrial targeted nanocarriers in tumor therapy			
表1 线粒体靶向纳米载体在肿瘤治疗中的应用与作用方式			
应用	作用方式		参考文献
抑制肿瘤细胞增殖	降低肿瘤细胞内ROS水平		[12, 14]
	靶向线粒体, 起到抗增殖和细胞毒性		[15]
	抑制线粒体呼吸		[22]
	线粒体解偶联, 降低生物能量偶联效率		[23-24]
促进肿瘤细胞凋亡	将ATP隔离以及线粒体内复合物大聚集体的形成		[29]
	线粒体靶向光敏剂+X射线, 产生单线态氧, 导致膜电位的变化和与线粒体相关的肿瘤细胞凋亡		[32]
	递送促凋亡药物(如姜黄素)诱导细胞凋亡		[33]
抑制肿瘤复发与转移	能量消耗		[34]
	破坏线粒体, 抑制细胞增殖		[36]
	阻断线粒体代谢		[37]
诱导细胞自噬	抑制线粒体复合体和调节氧化还原信号来增加线粒体中ROS的形成		[40]
	促进Cyt C释放, 诱导自噬		[42]
克服耐药性	靶向线粒体		[43]
	抑制药物外排		[44]
	降低线粒体膜电位和阻断能量来源		[45]
联合治疗	线粒体靶向联合放疗		[46]
	线粒体靶向联合光热疗法		[48]
	线粒体靶向联合光热疗法和光动力疗法		[49]
	线粒体靶向联合光热疗法和免疫疗法		[50]

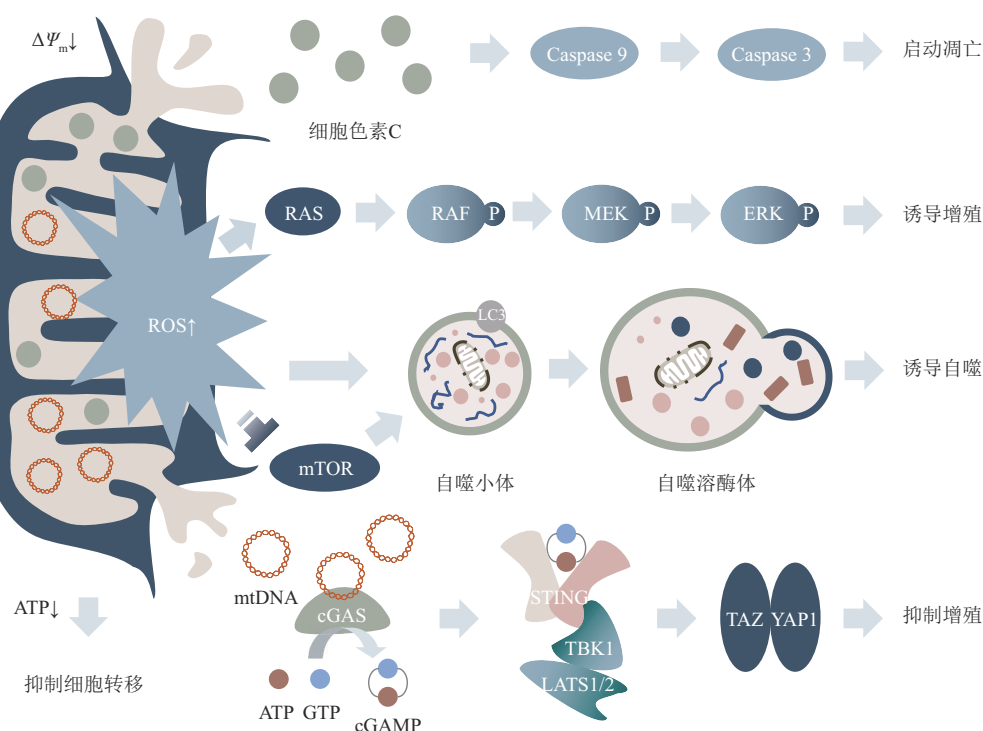


Fig. 2 Mechanism of anti-tumor effect of nanocarrier targeting mitochondria

图2 纳米载体靶向线粒体后发挥抗肿瘤作用的机理图

$\Delta\Psi_m$: 线粒体膜电位 (mitochondrial transmembrane potential); GTP: 鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate); TBK1: TANK 结合激酶1 (TANK binding kinase 1)。

2 线粒体靶向纳米递送系统在肿瘤诊断中的应用

大多数癌症治疗探针只有短波发射和单通道成像能力,应用于生物系统时,很少有有机化合物同时满足水溶性好、线粒体靶向能力强、NIR生物成像效果好、肿瘤治疗效果好等要求。Zhang等^[51]设计了两个基于卟花青染料和TPP的有机分子(HTPP和DTPP),这两种有机分子具有极好的水溶性,在水中可以自组装形成纳米颗粒。进入肿瘤细胞后,该纳米颗粒通过增加胞内活性氧水平和Cyt C含量,降低线粒体膜电位和ATP水平,经线粒体途径诱导细胞凋亡,因此在成像的基础上也可用作线粒体靶向化疗药物。

荧光成像相对于磁共振、超声等肿瘤影像检查技术具有更好的成像分辨率,且灵敏度高,在临床上具有广泛的应用潜力。Le等^[52]报道了一种靶向线粒体且能准确可视化肿瘤组织的新型纳米荧光探针V-M1,该探针通过监测黏度这一影响细胞凋亡、自噬等功能的重要参数来反映肿瘤位置。对线虫的

荧光成像实验表明,V-M1具有检测活的多细胞动物黏度波动的能力。在对乳腺癌细胞4T1的体外生物分布成像测试中,通过V-M1荧光在不同组织中特异性地识别到了肿瘤位置,显示了其具有指导肿瘤手术切除的潜力。

此外,线粒体内源性产生的 H_2O_2 是一种重要的活性氧。选择性监测活细胞中的 H_2O_2 对于了解肿瘤的诊断和发病机制也具有重要意义。基于此,Qiao等^[53]构建了一种可以检测活细胞中外源性和内源性线粒体 H_2O_2 变化的纳米探针。该纳米探针以自组装聚合物胶束为载体,四苯乙烯为给体,荧光硼酸酯为 H_2O_2 受体,TPP为线粒体靶向部分,可以避免高浓度给药引起的荧光猝灭,具有较高的光稳定性。且这种生物相容性纳米探针可以有效地检测线粒体内外源性和内源性 H_2O_2 的比例变化。另外, Ma等^[54]发现NIR荧光载体半花菁(hemicyanine, CyNH₂)在激活后可降低肿瘤细胞线粒体膜电位,提高细胞内ROS水平,诱导肿瘤细胞凋亡。因此,该课题组基于CyNH₂与乙酰化赖氨酸基团的偶联制备了一种具有掩蔽荧光和细胞

毒性的纳米探针——PLCy, 该探针在激活前几乎无荧光和毒性, 通过肿瘤细胞过表达组蛋白去乙酰化酶和组织蛋白酶L等的依次激活可进行肿瘤细胞线粒体靶向成像和治疗^[54]。

Cyt C在正常生理情况下存在于线粒体膜间隙, Cyt C从线粒体中释放是细胞凋亡中的重要事件。因此, Han等^[55]设计了一种可以实时监测活细胞中Cyt C释放的纳米传感器(GO-HA/Cou-DHA/Apt)。该纳米传感器利用Cy5标记的Cyt C DNA适配体(apramer, Apt)检测活细胞中的Cyt C, 同时利用7-(二乙氨基)香豆素-3-羧酸修饰的双氢青蒿素(Cou-DHA)起到靶向线粒体以及抗肿瘤作用, 将Cou-DHA与Apt装载到透明质酸(hyaluronic acid, HA)修饰的氧化石墨烯(graphene oxide, GO)表面后可暂时掩盖荧光。当该纳米传感器被肿瘤细胞吞噬后, Cou-DHA从GO表面释放出来, 靶向线粒体, 诱导胞内ROS增加并发出绿色荧光。然后, Cyt C从线粒体转移到胞浆, 与Apt相互作用形成Apt-Cyt C复合体, 使

Apt从GO中释放并发出红色荧光, 从而监测细胞凋亡的发生情况。该纳米传感器可用来评估药物抗肿瘤作用。

由于正常细胞和肿瘤细胞在线粒体的结构和功能方面存在差异, 包括分子组成、代谢活性和线粒体DNA等。因此, 肿瘤环境中线粒体的结构和功能变化也是肿瘤发生的重要指标^[56]。例如, 有研究人员设计了一种与TPP共价偶联的磷光纳米传感器(Pt-TFPP)^[57], 与大多数检测胞内、胞外氧气(oxygen, O₂)的策略不同, 该传感器可用于检测肿瘤细胞线粒体中的O₂, 量化线粒体呼吸情况, 从而监测线粒体功能障碍情况。这一策略可用于评估候选药物对肿瘤细胞线粒体的影响。

总之, 线粒体靶向纳米载体可作为荧光染料、探针、纳米传感器等应用于肿瘤诊断(表2)。反映肿瘤发生发展的指标(如有丝分裂异常)可用于肿瘤进行动态监测和诊断。针对肿瘤细胞与正常细胞间的差异来设计探针等诊断工具更有利于精确、有效地诊断肿瘤发生发展的各个阶段。

Table 2 Applications and action mechanisms of mitochondrial targeted nanocarriers in tumor diagnosis		
表2 线粒体靶向纳米载体在肿瘤诊断中的应用与作用方式		
应用	作用方式	参考文献
荧光染料	利用染料成像并通过增加胞内活性氧水平和Cyt C含量起到治疗作用	[52]
	监测线粒体黏度	[53]
探针	选择性监测活细胞中的H ₂ O ₂	[54]
	激活细胞过表达组蛋白去乙酰化酶和组织蛋白酶L等	[55]
	实时监测活细胞中Cyt C的释放	[56]
	检测肿瘤内线粒体中的氧	[58]
纳米传感器		

3 总结与展望

线粒体作为真核生物细胞中产生能量、调节代谢最重要的细胞器之一, 在肿瘤的发生发展中起着非常重要的作用。可喜的是, 近年来, 人们对线粒体靶向给药在提高药物疗效、减轻毒副作用方面有了许多发现, 并进行了新的尝试。如通过线粒体靶向减少药物外排, 克服肿瘤细胞耐药, 增强药物疗效等。目前抗肿瘤线粒体疗法在临床应用方面仍有许多困难。如疗效与安全性难以兼顾, 毒副作用仍无法避免, 药物对肿瘤细胞的选择性靶向、对正常组织的毒性等问题仍是需要进一步研究的重要课题, 这需要人们进一步对肿瘤细胞与正常细胞的差异性进行研究, 使药物精准靶向肿瘤细胞线粒体。

另外, 临床应用过程中容易出现个体化差异, 合理利用辅助治疗方法(如基因检测)等可帮助研究人员更好地达到精准或个性化治疗肿瘤的目的。虽然目前对抗肿瘤线粒体疗法还缺乏高效、精准、低毒的方案, 但我们坚信, 随着科学技术的不断发展, 人们对肿瘤的精准治疗目标一定会早日实现。

参 考 文 献

[1] Wang Y, Ji M, Wang C. Endoplasmic reticulum-targeted glutathione and pH dual responsive vitamin lipid nanovesicles for tocopheryl DM1 delivery and cancer therapy. *Int J Pharm*, 2020, **582**: 119331

[2] Singh M S, Bhaskar S. Nanocarrier-based immunotherapy in cancer management and research. *Immunotargets Ther*, 2014, **3**: 121-134

- [3] Murakami M, Cabral H, Matsumoto Y, *et al.* Improving drug potency and efficacy by nanocarrier-mediated subcellular targeting. *Sci Transl Med*, 2011, **3**(64): 62r-64r
- [4] Xiang Y, Huang W, Huang C, *et al.* Facile fabrication of nanoparticles with dual-targeting ligands for precise hepatocellular carcinoma therapy *in vitro* and *in vivo*. *Mol Pharm*, 2020, **17**(9): 3223-3235
- [5] Luo Z, Dai Y, Gao H. Development and application of hyaluronic acid in tumor targeting drug delivery. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(6): 1099-1112
- [6] Jiang M C, Liu H B, Wang J Q, *et al.* Optimized aptamer functionalization for enhanced anticancer efficiency *in vivo*. *Int J Pharm*, 2022, **628**: 122330
- [7] Lei X, Li K, Liu Y, *et al.* Co-delivery nanocarriers targeting folate receptor and encapsulating 2-deoxyglucose and α -tocopheryl succinate enhance anti-tumor effect *in vivo*. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 5701-5715
- [8] Valcarcel J L, Gaude E, Torrano V, *et al.* Mitochondrial metabolism: yin and yang for tumor progression. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, **28**(10): 748-757
- [9] Shi J, Kantoff P W, Wooster R, *et al.* Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2017, **17**(1): 20-37
- [10] Wang H, Fang B, Peng B, *et al.* Recent advances in chemical biology of mitochondria targeting. *Front Chem*, 2021, **9**: 683220
- [11] Huang L S, Hong Z, Wu W, *et al.* MtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury. *Immunity*, 2020, **52**(3): 475-486
- [12] Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton W W, *et al.* Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(19): 8788-8793
- [13] Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog*, 2006, **5**: 14
- [14] Sahoo B M, Banik B K, Borah P, *et al.* Reactive oxygen species (ROS): key components in cancer therapies. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, **22**(2): 215-222
- [15] Cheng G, Zielonka J, McAllister D, *et al.* Antiproliferative effects of mitochondria-targeted cationic antioxidants and analogs: role of mitochondrial bioenergetics and energy-sensing mechanism. *Cancer Lett*, 2015, **365**(1): 96-106
- [16] Kolb D, Kolishetti N, Surnar B, *et al.* Metabolic modulation of the tumor microenvironment leads to multiple checkpoint inhibition and immune cell infiltration. *ACS Nano*, 2020, **14**(9): 11055-11066
- [17] Cheng G, Zielonka J, McAllister D, *et al.* Antiproliferative effects of mitochondria-targeted cationic antioxidants and analogs: role of mitochondrial bioenergetics and energy-sensing mechanism. *Cancer Lett*, 2015, **365**(1): 96-106
- [18] Meng Z, Wang B, Liu Y, *et al.* Mitochondria-targeting polydopamine-coated nanodrugs for effective photothermal- and chemo-synergistic therapies against lung cancer. *Regen Biomater*, 2022, **9**: c51
- [19] Yuan X, Li K, Lv F, *et al.* Inhibiting effect of cationic procyanidin nanoparticles on drug-resistant oral squamous cell carcinoma cell lines. *Lett Drug Des Discov*, 2024, **21**(4): 782-789
- [20] Ma Z, Han H, Zhao Y. Mitochondrial dysfunction-targeted nanosystems for precise tumor therapeutics. *Biomaterials*, 2023, **293**: 121947
- [21] AbuEid M, Keyes R F, McAllister D, *et al.* Fluorinated triphenylphosphonium analogs improve cell selectivity and *in vivo* detection of mito-metformin. *iScience*, 2022, **25**(12): 105670
- [22] Marloye M, Inam H, Moore C J, *et al.* Self-assembled ruthenium and osmium nanosystems display a potent anticancer profile by interfering with metabolic activity. *Inorg Chem Front*, 2022, **9**(11): 2594-2607
- [23] Yu J, Shi L, Lin W, *et al.* UCP2 promotes proliferation and chemoresistance through regulating the NF- κ B/ β -catenin axis and mitochondrial ROS in gallbladder cancer. *Biochem Pharmacol*, 2020, **172**: 113745
- [24] Zunica E, Axelrod C L, Cho E, *et al.* Breast cancer growth and proliferation is suppressed by the mitochondrial targeted furazano [3,4-b]pyrazine BAM15. *Cancer Metab*, 2021, **9**(1): 36
- [25] Winter J M, Yadav T, Rutter J. Stressed to death: mitochondrial stress responses connect respiration and apoptosis in cancer. *Mol Cell*, 2022, **82**(18): 3321-3332
- [26] Letai A. Apoptosis and cancer. *Annu Rev Cancer Biol*, 2017, **1**(1): 275-294
- [27] Dirks A J, Hofer T, Marzetti E, *et al.* Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Res Rev*, 2006, **5**(2): 179-195
- [28] Zheng W L, Wang B J, Wang L, *et al.* ROS-mediated cell cycle arrest and apoptosis induced by zearalenone in mouse sertoli cells *via* ER stress and the ATP/AMPK pathway. *Toxins (Basel)*, 2018, **10**(1): 24
- [29] Choi H, Park G, Shin E, *et al.* Intramitochondrial co-assembly between ATP and nucleopeptides induces cancer cell apoptosis. *Chem Sci*, 2022, **13**: 6197-6204
- [30] Liu Y, Wang Y, Song S, *et al.* Cascade-responsive nanobomb with domino effect for anti-tumor synergistic therapies. *Natl Sci Rev*, 2022, **9**(3): b139
- [31] Guo X, Yang N, Ji W, *et al.* Mito-bomb: targeting mitochondria for cancer therapy. *Adv Mater*, 2021, **33**(43): 2007778
- [32] Deng W, McKelvey K J, Guller A, *et al.* Application of mitochondrially targeted nanoconstructs to neoadjuvant X-ray-induced photodynamic therapy for rectal cancer. *ACS Cent Sci*, 2020, **6**(5): 715-726
- [33] Fang L, Lin H, Wu Z, *et al.* *In vitro/vivo* evaluation of novel mitochondrial targeting charge-reversal polysaccharide-based antitumor nanoparticle. *Carbohydr Polym*, 2020, **234**: 115930
- [34] Huo D, Zhu J, Chen G, *et al.* Eradication of unresectable liver metastasis through induction of tumour specific energy depletion.

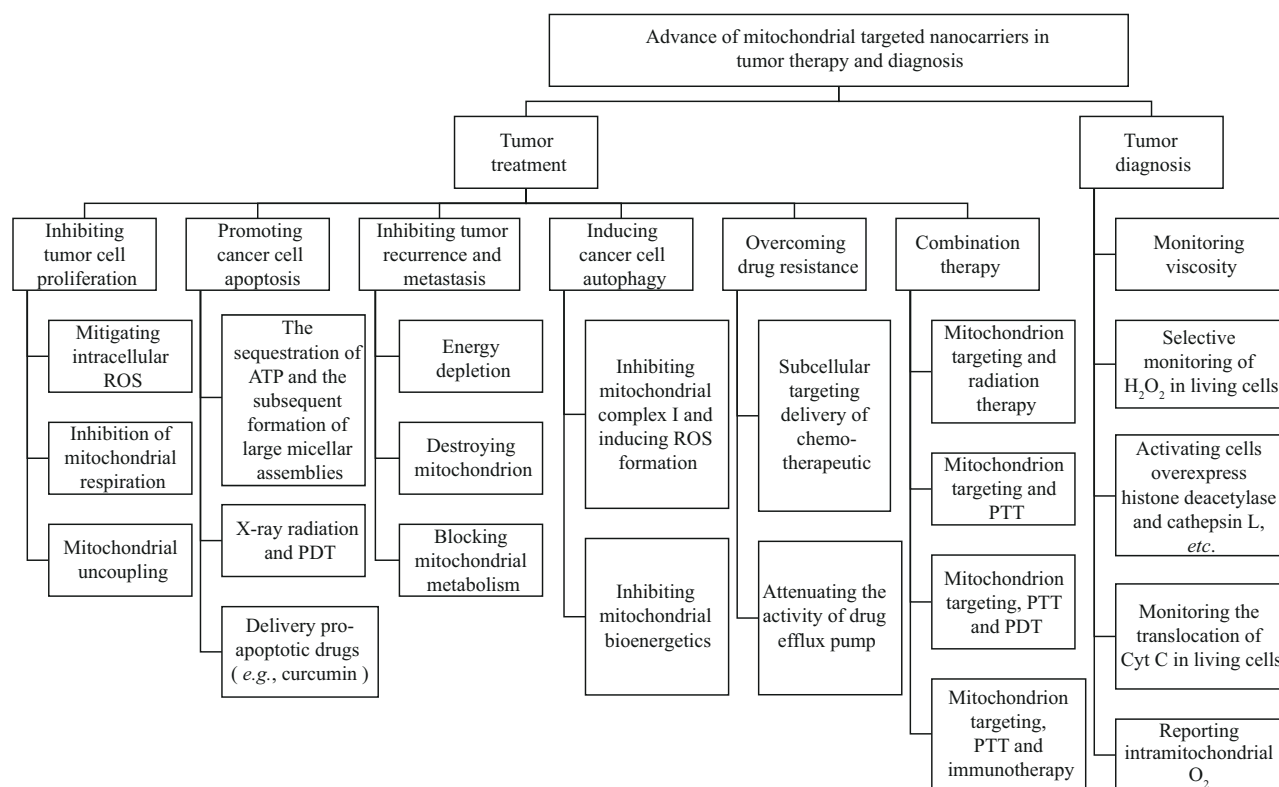
- Nat Commun, 2019, **10**(1): 3051
- [35] Dai F, Li Q, Wang Y, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of mitochondria-targeted flavone-naphthalimide-polyamine conjugates with antimetastatic activity. *J Med Chem*, 2017, **60**(5): 2071-2083
- [36] Li Q, Yang J, Chen C, *et al.* A novel mitochondrial targeted hybrid peptide modified HPMA copolymers for breast cancer metastasis suppression. *J Control Release*, 2020, **325**: 38-51
- [37] Du Y, Li Y, Li X, *et al.* Sequential enzyme activation of a “pro-staramine”-based nanomedicine to target tumor mitochondria. *Adv Funct Mater*, 2019, **30**(9): 1904697
- [38] Al-Bari MAA. Co-targeting of lysosome and mitophagy in cancer stem cells with chloroquine analogues and antibiotics. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(20): 11667-11679
- [39] Vander H M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, **324**(5930): 1029-1033
- [40] Kalyanaraman B. Teaching the basics of repurposing mitochondria-targeted drugs: from Parkinson’s disease to cancer and back to Parkinson’s disease. *Redox Biol*, 2020, **36**: 101665
- [41] Deng Y, Jia F, Chen X, *et al.* ATP suppression by pH-activated mitochondria-targeted delivery of nitric oxide nanoplateform for drug resistance reversal and metastasis inhibition. *Small*, 2020, **16**(23): e2001747
- [42] Sun M, Wang C, Lv M, *et al.* Mitochondrial-targeting nanoprodugs to mutually reinforce metabolic inhibition and autophagy for combating resistant cancer. *Biomaterials*, 2021, **278**: 121168
- [43] Yu H, Li J, Deng K, *et al.* Tumor acidity activated triphenylphosphonium-based mitochondrial targeting nanocarriers for overcoming drug resistance of cancer therapy. *Theranostics*, 2019, **9**(23): 7033-7050
- [44] Ruan L, Chen J, Du C, *et al.* Mitochondrial temperature-responsive drug delivery reverses drug resistance in lung cancer. *Bioact Mater*, 2022, **13**: 191-199
- [45] Chen E, Wang T, Zhang J, *et al.* Mitochondrial targeting and pH-responsive nanogels for co-delivery of lonidamine and paclitaxel to conquer drug resistance. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, **9**: 787320
- [46] Sood A, Dev A, Sardoiwala M N, *et al.* Alpha-ketoglutarate decorated iron oxide-gold core-shell nanoparticles for active mitochondrial targeting and radiosensitization enhancement in hepatocellular carcinoma. *Mater Sci Eng C*, 2021, **129**: 112394
- [47] Ma G, Liu Z, Zhu C, *et al.* H₂O₂-responsive NIR-II AIE nanobomb for carbon monoxide boosting low-temperature photothermal therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, **61**(36): e202207213
- [48] Jin X, Yang H, Mao Z, *et al.* Cathepsin B-responsive multifunctional peptide conjugated gold nanorods for mitochondrial targeting and precise photothermal cancer therapy. *J Colloid Interface Sci*, 2021, **601**: 714-726
- [49] He H, Meng S, Li H, *et al.* Nanoplateform based on GSH-responsive mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy and mitochondrial targeted imaging. *Mikrochim Acta*, 2021, **188**(5): 154
- [50] Wei D, Chen Y, Huang Y, *et al.* NIR-light triggered dual-cascade targeting core-shell nanoparticles enhanced photodynamic therapy and immunotherapy. *Nano Today*, 2021, **41**: 101288
- [51] Zhang L, Li H, Chen J, *et al.* Multifunctional probes with high utilization rates: self-assembled merocyanine nanoparticles in water as acid-base indicators and mitochondrion-targeting chemotherapeutic agents. *J Phys Chem Lett*, 2022, **13**(4): 1090-1098
- [52] Le Y, Jun F Z, Mingle L, *et al.* Combining viscosity-restricted intramolecular motion and mitochondrial targeting leads to selective tumor visualization. *Chem Commun (Camb)*, 2020, **56**: 6684-6687
- [53] Qiao J, Liu Z, Tian Y, *et al.* Multifunctional self-assembled polymeric nanoprobe for FRET-based ratiometric detection of mitochondrial H₂O₂ in living cells. *Chem Commun (Camb)*, 2015, **51**(17): 3641-3644
- [54] Ma D, Zong Q, Du Y, *et al.* Sequential enzyme-activated macrotheranostic probe for selective tumor mitochondria targeting. *Acta Biomater*, 2021, **135**: 628-637
- [55] Han C, Xu X, Zhang C, *et al.* Cytochrome c light-up graphene oxide nanosensor for the targeted self-monitoring of mitochondria-mediated tumor cell death. *Biosens Bioelectron*, 2021, **173**: 112791
- [56] Hou X S, Wang H S, Mugaka B P, *et al.* Mitochondria: promising organelle targets for cancer diagnosis and treatment. *Biomater Sci*, 2018, **6**(11): 2786-2797
- [57] Wang X H, Peng H S, Yang L, *et al.* Targetable phosphorescent oxygen nanosensors for the assessment of tumor mitochondrial dysfunction by monitoring the respiratory activity. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, **53**(46): 12471-12475

Application of Mitochondrial Targeting Strategy of Nano-delivery System in Tumor Diagnosis and Treatment*

QU Jun, YAN Shuang, LEI Long-Tian-Yang, OUYANG Fei-Jun,
ZHANG Hai-Tao**, QIN Xu-Ping**

(Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Institute of Pharmacy and Pharmacology,
School of Pharmaceutical Science, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from the Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission (202113021875), the Research Foundation of Education Bureau of Hunan Province (21A0284), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2021JJ30603), the Open Fund of Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study (0223-0002-0002000-53), and the Doctoral Scientific Research Foundation of University of South China (200XQD015).

** Corresponding author.

QIN Xu-Ping. Tel: 86-13787736568, E-mail: qinxp333@hotmail.com

ZHANG Hai-Tao. Tel: 86-13787719031, E-mail: zhanghaitao@usc.edu.cn

Received: December 30, 2022 Accepted: April 21, 2023

Abstract Tumor is one of the major diseases that endanger people's health. At present, the treatments used for tumor include surgery, chemotherapy, radiotherapy and so on. Nonetheless, the traditional treatments have some disadvantages, such as insufficient treatment effect, liable to cause multidrug resistance, toxicity and side effect. Further research and exploration of tumor treatment schemes are still necessary. As the energy converter of cells, mitochondria are currently considered to be one of the most important targets for the design of new drugs for tumor, cardiovascular and neurological diseases. Nano-drug delivery carriers have the characteristics of being easily modified with active targeting groups, and it can achieve accurate targeted drug delivery to cells and organelles. This paper reviews the application of mitochondrial targeted nanoparticles in tumor diagnosis and treatment from the aspects of inhibiting tumor cell proliferation, promoting tumor cell apoptosis, inhibiting tumor recurrence and metastasis, and inducing cell autophagy.

Key words mitochondria, targeted therapy, tumor therapy, tumor diagnosis, nanocarriers

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0628