

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.25.0025

• 特约来稿 •



范理宏 主任医师、教授、博士生导师，上海市交通大学医学院附属第六人民医院党委副书记。中国抗癌协会肺癌整合防筛专业委员会主任委员，上海市医师协会整合医学分会会长，“一带一路”国际联合实验室主任。建立上海市首批中西医结合旗舰医院，创建中医药修复线粒体抑制肺癌生长新理论，研发AMTC（中医药修复线粒体联合消融）新技术，创立无创治疗早期肺癌、防止合并结节癌变新策略。近年来在国际上发表多篇有影响力的原创性文章，单篇最高影响因子202分（*Lancet*），主持多项国家及省部级课题。曾获上海市科学技术普及一等奖、中华医学科技奖、中国医院科技创新奖、中国五洲女子科技奖、上海医学科技奖、全国巾帼建功标兵等荣誉。

中医药重激活失衡线粒体调节肿瘤免疫微环境的研究进展

彭梦莹¹，范理宏²，申长兴¹

Research Progress on Regulation of Tumor Immune Microenvironment via Reactivation of Unbalanced Mitochondria in Traditional Chinese Medicine

PENG Mengying¹, FAN Lihong², SHEN Changxing¹

1. Department of Oncology, Shanghai Baoshan Luodian Hospital, Shanghai 201203, China;

2. Department of Respiration, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200000, China

Corresponding Authors: FAN Lihong, E-mail: fanlih@aliyun.com; SHEN Changxing, E-mail: changxing9737@126.com

Abstract: The health of the human body is the result of the dynamic interplay between immunity and various microorganisms. Furthermore, the health of the mitochondrial grid determines the strength of immunity. Mitochondrial imbalance leads to the metabolic remodeling of intracellular nutrients, which accelerates the occurrence and development of tumors. The theory of yin and yang and the theory of visceral outward manifestation are the foundation and core of traditional Chinese medicine (TCM) theory, which guides the clinical diagnosis and treatment of TCM. Yang Qi is the driving force behind the metabolism and physiological functions of the human body; it is also the adenine nucleoside triphosphate produced efficiently by mitochondrial aerobic respiration. The main transport of spleen refers to the biological oxidation process of food in the mitochondria, and its normal function is closely related to the integrity of the mitochondrial structure and function of the cell. Therefore, warming yang and strengthening the spleen essentially means restoring the high production capacity of the mitochondria. Rebuilding damaged mitochondrial function, improving efficiency, and boosting the energy level of the neuro-endocrine-immune network are the key factors contributing to the body's ability to resist disease and return to health.

收稿日期：2025-01-09；修回日期：2025-02-10

作者单位：1. 201203 上海，上海市宝山区罗店医院肿瘤科；2. 200000 上海，上海市交通大学医学院附属第六人民医院呼吸科

通信作者：范理宏，女，博士，主任医师，教授，主要从事肺癌、肺结节及其他亚健康疾病的中西医结合线粒体赋能支持治疗，E-mail: fanlih@aliyun.com，ORCID: 0000-0003-0858-8294；申长兴，男，博士，副主任医师，主要从事实体肿瘤的综合诊疗，E-mail: changxing9737@126.com，ORCID: 0000-0003-3076-4143

作者简介：彭梦莹，女，硕士，主治医师，主要从事实体肿瘤的化疗、靶向治疗、免疫治疗及中医药结合的综合治疗，ORCID: 0009-0002-3751-0226

Key words: Mitochondria; Chinese medicine; Malignancy; Mitochondrial imbalance; Tumor immune microenvironment

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要：人体的健康是免疫力与各种微生物博弈的结果，线粒体网格的健康程度决定了免疫力的强弱。线粒体失衡导致细胞内营养物质代谢重塑，

会加速肿瘤的发生发展。阴阳学说与藏象学说是中医学理论的基础和核心,指导着中医的临床诊断和治疗。阳气是人体物质代谢和生理功能的原动力,阳气是线粒体有氧呼吸高效产出的腺嘌呤核苷三磷酸(简称三磷酸腺苷, ATP),而脾主运化,是指食物在线粒体内的生物氧化过程,故其功能正常与否与细胞线粒体结构与功能的完整有着极密切的关系。因此温阳健脾的本质就在于恢复线粒体的高产能。重建受损线粒体功能、提升效能,推升神经-内分泌-免疫网络的能级,是机体抵御疾病,重返健康的关键所在。

关键词: 线粒体; 中医药; 恶性肿瘤; 线粒体失衡; 肿瘤免疫微环境

中图分类号: R246.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

人体免疫有三道屏障:黏膜免疫、固有免疫和特异性免疫,即细胞免疫和体液免疫。这三道防线完成免疫系统的三大功能:免疫防御、免疫监视和免疫自稳^[1]。在免疫防御中,线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(简称三磷酸腺苷)(Adenosine triphosphate, ATP)能量推动各免疫细胞的孵化、成熟,构成免疫屏障清除病原体;在免疫监视中,线粒体ATP能量支持免疫系统的最佳敏锐性,及时识别外来致病因素;在免疫自稳中,线粒体ATP能量维持免疫内环境保持稳态。由此可见,免疫力的强弱依赖于线粒体网络的健康程度。中医药抗肿瘤治疗讲究“扶正祛邪”,抗肿瘤药物是“祛邪”,“扶正”是重建受损线粒体功能、提升效能,推升神经-内分泌-免疫网络的能级,从而促进机体免疫力的提升。因此,重建高效产能线粒体功能是机体抵御疾病,重返健康的关键所在。

1 线粒体失衡可致恶性肿瘤发生发展

长期以来人们普遍将恶性肿瘤的病因归于两方面:一者,癌症起源于遗传基因^[2];二者,环境因素导致了致癌基因和抑癌基因的突变失衡^[3]。而在这中间忽略了一个细胞转化的过程,当我们关注细胞的能量代谢过程^[4],开始重视线粒体在整个细胞癌变中所起到的关键作用,有关线粒体的各类代谢酶在癌症发生发展中的变化被陆续报道^[5]。这些代谢酶的失活使线粒体的完整性遭到破坏,而线粒体的完整性已被认为是癌细胞的主要检查点^[6]。线粒体是具有生物能和生物合成能力的细胞器,其与细胞之间的相互作用协调了细胞代谢、生长和存活过程中至关重要的各种功能^[7]。

在细胞的转化过程中,癌细胞会发生明显的代

谢变化,包括糖酵解活化、氨基酸利用改变和线粒体功能失调等^[8-9]。1931年诺奖获得者温伯格发现癌细胞的能量代谢与正常细胞不同,在有氧情况下癌细胞的能量代谢不是有氧呼吸,而是有氧糖酵解,这就是著名的Warburg效应^[10]。也就是说,随着癌细胞线粒体的失衡失能,其产出ATP浓度急剧下降、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)明显增加、炎症因子激增,癌细胞的能量代谢沦为以糖酵解为主,在该器官内形成酸化、乏氧和免疫紊乱的内环境,导致癌周围细胞发生代谢重编程,进而促进癌症的进展^[11]。由此可见,线粒体功能正常、高效产出高浓度的ATP是机体远离癌症的关键。

肿瘤并不是一个静态实体,环境因素以及抗肿瘤药物的使用抑制了癌细胞在体内的生存,迫使其在肿瘤内进化或选择^[12]。癌症的代谢表型在不同阶段也不尽相同,是肿瘤进展的一个促成因素。例如,目前已经在前列腺癌进展的不同阶段观察到代谢的改变,糖酵解酶的增加和线粒体转录程序的减少^[13]。同样,在乳腺癌、肾癌和肺癌中也发现了特定阶段的代谢特征^[14-16]。越来越多的证据显示,肿瘤细胞对代谢改变具有依赖性,并且肿瘤细胞中呈现现代谢从线粒体氧化磷酸化向有氧糖酵解的转换的显著现象^[17],抑制线粒体代谢转向糖酵解有利于癌细胞的生存与增殖。

近年来研究表明,关键信号通路的转导异常在肿瘤中较为普遍。例如微环境中的营养物质和生长因子可以激活mTORC1,研究提示抑制谷氨酰胺的转运可能会抑制肿瘤中的mTOR活性^[18];同时单个转运蛋白的阻断有时不足以抑制癌细胞的生长,如在骨肉瘤和宫颈癌细胞中敲除溶质载体家族1成员5(SLC1A5)时,溶质载体家族38成员1(SLC38A1)的表达会进行补偿性上调^[19]。又比如单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)具有促进或抑制肿瘤的双重作用,在MYC基因突变的骨肉瘤中,AMPK的失活分别起到促进和抑制肿瘤生长的作用^[20];在磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)突变的甲状腺癌中,敲除AMPK可以促进肿瘤的生长^[21];在星型胶质瘤中,AMPK参与调控细胞周期,从而影响肿瘤进程^[22]。另外缺氧信号通路由低氧诱导因子(Hypoxia-inducible factors, HIF)介导,缺氧可以通过HIFs直接或间接促进肿瘤的侵袭和转移能力^[23-24],促进肿瘤干细胞的形成^[25],抑制免疫细胞的功能^[26-27],促进血管新生,从而促进肿瘤的发生发展。此外,还有Hippo信号通路,它是调控器官大小和组织动态平衡的中枢,转录激活因子作为Hippo信号通路

的关键效应分子，其转录活性增强促进了恶性肿瘤的发生，同时也参与肿瘤细胞的耐药性、肿瘤转移以及肿瘤干细胞的维持等过程^[28-29]。

综上所述，线粒体失衡导致细胞内营养物质代谢重塑，从而加速了肿瘤的发生发展。

2 中医药治疗可恢复线粒体高产能调控恶性肿瘤免疫微环境

阴阳学说是中医学理论的基础和核心，指导着中医的临床诊断和治疗。《素问·阴阳应象大论》云：“阳化气，阴成形”。阳气是人体物质代谢和生理功能的原动力，阳气来源于线粒体有氧呼吸^[30]，是线粒体有氧呼吸高效产出的ATP。中医之阳气不足本质在于线粒体功能低下^[31]，线粒体产能减少，则表现一派“虚寒”之象，气血运行速度变慢，机体物质代谢和生理功能下降，一些病理产物（如痰饮、瘀血等）及外来邪气（如风、寒、湿气等）不能及时排出，从而郁积成疾。此时治疗之本在于“温补阳气，驱除阴邪”，提升五脏六腑的运化功能，增强机体的自愈能力，待到阳气充足，六脉平和，自然诸病向愈，其本质就在于恢复线粒体的高产能^[32-33]。

中医常使用附子、干姜、桂枝、人参等药物，以及四逆汤、金匮肾气丸、桂附地黄丸、右归丸等方剂，均着眼于温阳益气、温经通络，旨在恢复线粒体高产能，从而达到治疗寒证的目的^[34-36]。研究表明，肾气丸治疗肾阳虚证的现代生物学基础在于改善肝线粒体能量代谢^[37]；人参四逆汤通过抗氧化机制，通过调节 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 活性及PGC-1 α mRNA的表达改善线粒体能量代谢，以及通过调节细胞凋亡相关基因Bax和Caspase-3的表达抑制线粒体凋亡途径的细胞凋亡^[38]；右归丸能通过修复线粒体供改善阳虚体质^[39]，这些均有效佐证了温补阳气即线粒体赋能，人体才能充足阳气。

藏象学说之“以五脏为中心”是体现中医学整体观念的另一重要理论。五脏之中，脾主运化、主统血、主肌肉四肢，为“气血生化之源”、“后天之本”^[40]。从微观生物学的角度来看，脾主运化是指食物在线粒体内的生物氧化过程，故其功能正常与否与细胞线粒体结构与功能的完整有着极密切的关系。健脾类中药及其复方可通过改善线粒体形态及功能发挥“补气”功效。健脾复方四君子汤具有提高细胞线粒体数量，修复线粒体损伤作用^[41]。四君子颗粒能升高食醋致脾虚大鼠的胃肠中性黏液，促进肠上皮细胞更新，提高胃肠细胞线粒体琥珀酸脱氢酶和胃肠

细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性，提示健脾与改善细胞线粒体结构与功能密切相关。补中益气汤可补益中气，研究发现其能够使更高效率转化ATP，保护骨骼肌氧化磷酸化，能够有效地促进线粒体ATP合成酶的活性，增强线粒体能量储备；其还能通过升高呼吸链复合物I、II、IV活性改善线粒体的代谢功能；通过抑制氧化应激保护念珠菌感染小鼠肝脏线粒体功能，促进肝细胞线粒体生成^[42-43]。黄芪甲苷可能通过调节线粒体形态动态，稳定维持线粒体正常功能，并减少线粒体膜电位去极化，同时有效增加膜电位及降低线粒体膜通透性，进而改善线粒体氧化应激损伤，保护其结构功能的稳定^[44-45]。白术多糖可通过调节线粒体通路关键基因及蛋白的表达缓解环磷酸腺苷诱导的雏鸡肝脏细胞凋亡，其对肠上皮细胞的微绒毛、线粒体、内质网等具有保护作用^[46]。范理宏团队发现黄芩素可抑制线粒体DNA的释放并特异性地与环状腺苷酸-鸟苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP synthase, cGAS）蛋白结合，并阻断cGAS相分离及下游通路的活化，进而抑制了炎癌转变过程，说明cGAS是黄芩素新的作用靶点，首次在分子水平上阐明了黄芩素抑制肺癌发生的机制^[47]，为肺癌的早期干预提供了新靶点和新手段。

肿瘤微环境中的免疫细胞功能下调，促进了新生血管形成、肿瘤进展和转移。而中医以气血津液为基础，在阴阳五行理论的指导下，实现宏观层面调和人体内环境的平衡，其本质就是调控线粒体功能，使机体线粒体网络重回最佳产能的温度与湿度，注重通过对线粒体网络产生ATP所需精微物质的补充、提升线粒体电子呼吸链的效能，以达到跃升ATP光子浓度、推动人体最高指挥“神经-内分泌-免疫”网络的效能。即通过线粒体网络赋能，调控恶性肿瘤免疫微环境，使得多系统、多脏器功能恢复，从而达到“心身同治，形神共调”的效果。

3 中西医结合重激活失衡线粒体是肿瘤治疗的发展方向

中医药抑制癌症的机制至今没有被完全阐明，随着前沿的“液-液相分离”技术在生物领域的应用，给我们带来了一项可以“秒尺度”动态捕捉微观生命变化瞬间的伟大技术，让我们可以观察到以前没有办法研究的领域^[48]。在这里值得特别强调的是，细胞内的相分离需要严格精确的调控，以确保相变在正确的时间及正确的地点发生，在这秒尺度的过程中任何一个环节出问题都会引起疾病，相分离技术为捕捉这一过程给人类提供了可视化的关键

技术, 填补了现代生物学技术领域的空白^[49]。

近年来多项研究指出, 褪黑素 (Melatonin, MLT) 是一种调节昼夜节律和细胞氧化还原状态的内源性神经激素, 其能调控线粒体功能, 是重要的代谢调节剂和免疫调节分子, 有报道指出MLT能促进抗肿瘤免疫, 并影响肿瘤细胞代谢, 抑制肿瘤的生长^[50]。范理宏团队在一项局部消融和褪黑素联合治疗的研究中发现^[51], 射频消融 (Radiofrequency ablation, RFA) 联合MLT治疗可有效抑制肺癌小鼠非消融区肿瘤的发展, 同时, RFA联合MLT治疗后, 肿瘤中线粒体代谢增加, 酸性环境改善, 肿瘤干性相关通路的活性降低。因此, 研究表明MLT联合RFA能有效抑制非消融区肿瘤的生长, 创新性地为早期肺癌合并多发结节的临床治疗难题提供了“局部+系统”的微创高效绿色的系统解决方案。范理宏团队的另外一项研究^[52]指出, 消融联合扶正运化方 (AMTC) 可以有效消除肺部多发混合磨玻璃结节 (Multiple ground-glass nodules, mGGNs) 主病灶, 抑制第二原发肺癌的发生, 并且有助于提高机体免疫力, 减轻炎症反应。其中扶正运化方可以有效修复受损的线粒体, 增强ATP含量, 调节机体免疫。该研究采用创新的“西医技术+中医理念”结合治疗方法, 应用局部微创消融联合全身调变线粒体功能的中医药疗法, 在消除局部肿瘤的同时修复线粒体的功能以及改善免疫微环境, 有效抑制mGGNs的恶变, 这一结合强有力地填补了肺部mGGNs防治一体化的空白, 为临床提供了有力的实践经验和循证依据。

目前西医对肿瘤主要的治疗方法, 如手术切除和化疗等, 存在着严重的不良反应, 如器官功能下降, 机体线粒体不同程度的摧毁, 造成了机体线粒体ATP网络能级的进一步下降。化疗不能解决癌症代谢重编程与癌症内环境的根本问题, 也就不能解决癌症的再发、复发、耐药以及转移等难题。范理宏团队提倡临床对早期癌症的处理原则采取“局部+整体”、“杀伤+重建”的新理论与新方法^[53], 尽可能在整体跃升线粒体ATP效能的保护下, 对于原位癌尽量用微创或无创介入治疗来替代手术切除, 既可以去除癌细胞内的无能线粒体, 又可以赋能癌周围细胞的失衡线粒体并进行逆转, 全面提升机体线粒体的网络效能^[54], 最大限度维持早期恶性肿瘤患者的器官完整性和功能性, 重建后的机体系统性逆转了癌症代谢重编程及癌症内环境, 减少肿瘤的复发、耐药和转移^[55-56]。

药物方面, 线粒体代谢酶在肿瘤进展中发挥

ATP供能以及生物合成大分子物质等作用。Martinez-Outschoorn等认为肿瘤细胞和正常细胞之间的代谢差异, 可成为一种新的抗癌策略方向^[57]。近年来, 一些代谢酶的小分子抑制剂或天然物质抑制剂逐渐被开发, 例如, 一种小分子物质ZY-444被发现, 通过与线粒体中丙酮酸羧化酶结合, 使其具有催化活性亚基失活, 强而有选择性地降低了癌细胞中基础呼吸和ATP的产生, 从而特异性地抑制乳腺癌细胞增殖, 并对肿瘤的生长、转移和复发具有明显抑制作用^[58]。所以代谢酶可能成为一种新的治疗药物靶点。

综上所述, 用中医药达到全身系统性治疗的奥秘就是赋能机体的三级线粒体网络, 这是古人的中医智慧。随着现代医学的发展, 医学工作者们已经正在通过线粒体的能量代谢, 以微观细胞器的功能对古人阴阳平衡等概念作出了可能的物质基础阐释, 将现代线粒体ATP能量整合医学作为中医学的补充和延伸并进行交叉融合, 以现代微观线粒体网络功能的维度作为理解宏观中医整体理论的有形物质基础, 并由此创新性地提出了新的疾病防治理论策略及临床效用。在未来医学发展中, 势必要集合“中医整合观”及“西医精确观”为一体: 精准观强调靶向线粒体、以线粒体为核心、以ATP为驱动源; 整合观则立足于“线粒体ATP-神经-内分泌-免疫网络”的整体作用, 并以跃升线粒体ATP浓度将该网络群效能提升到上一级别的高位稳态, 进一步逆转疾病代谢重编程和疾病内环境, 使机体能量维度的跃升实现从无序到有序的逆转, 在逆转过程中运用中西医多元方法达到最大疗效和最低器官损伤, 从而推动机体达到良好的健康水平。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system[J]. *Lancet*, 2001, 357(9270): 1777-1789.
- [2] Cannataro VL, Mandell JD, Townsend JP. Attribution of cancer origins to endogenous, exogenous, and preventable mutational processes[J]. *Mol Biol Evol*, 2022, 39(5): msac 084.
- [3] Babajanyan SG, Koonin EV, Cheong KH. Can environmental manipulation help suppress cancer? Non-linear competition among tumor cells in periodically changing conditions[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(16): 2000340.
- [4] Chandan SN, Sharavan VV, Neill P, et al. Defining a metabolic landscape of tumours: genome meets metabolism[J]. *Br J Cancer Cell*, 2020, 122(2): 136-149.
- [5] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.

- [6] Wang JB, Erickson JW, Fuji R, *et al.* Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(3): 207-219.
- [7] Desagher S. Mitochondria as the central control point of apoptosis[J]. *Trends Cell Biol*, 2000, 10(9): 369-377.
- [8] Lindsey KB, Ralph JD. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 351-359.
- [9] Sun L, Suo CX, Li ST, *et al.* Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg Effect[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(1): 51-66.
- [10] Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-337.
- [11] Burke PJ. Mitochondria, Bioenergetics and Apoptosis in Cancer[J]. *Trends in cancer*, 2017, 3(12): 857-870.
- [12] Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 657-669.
- [13] Xiao JL, Pinchas C, Mariana CS, *et al.* Mitochondrial biology and prostate cancer ethnic disparity[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(11): 1311-1319.
- [14] Weiner-Gorzel K, Murphy M. Mitochondrial dynamics, a new therapeutic target for triple negative breast cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188518.
- [15] Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(5): 1051-1057.
- [16] Fang T, Wang M, Xiao H, *et al.* Mitochondrial dysfunction and chronic lung disease[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2019, 35(6): 493-502.
- [17] Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H, *et al.* A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1320.
- [18] Bhutia YD, Babu E, Ramachandran S, *et al.* Amino acid transporters in cancer and their relevance to "glutamine addiction": novel targets for the design of a new class of anticancer drugs[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(9): 1782-1788.
- [19] Bröer A, Rahimi F, Bröer S. Deletion of amino acid transporter ASCT2 (SLC1A5) reveals an essential role for transporters SNAT1 (SLC38A1) and SNAT2 (SLC38A2) to sustain glutaminolysis in cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(25): 13194-13205.
- [20] Liu L, Ulbrich J, Müller J, *et al.* Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5[J]. *Nature*, 2012, 483(7391): 608-612.
- [21] Antico Arciuch VG, Russo MA, Kang KS, *et al.* Inhibition of AMPK and Krebs cycle gene expression drives metabolic remodeling of Pten-deficient preneoplastic thyroid cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5459-5472.
- [22] Ríos M, Foretz M, Viollet B, *et al.* AMPK activation by oncogenesis is required to maintain cancer cell proliferation in astrocytic tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8): 2628-2638.
- [23] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196.
- [24] Rankin EB, Giaccia AJ. Hypoxic control of metastasis[J]. *Science*, 2016, 352(6282): 175-180.
- [25] Peng G, Liu Y. Hypoxia-inducible factors in cancer stem cells and inflammation[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(6): 374-383.
- [26] Lu H, Samanta D, Xiang L, *et al.* Chemotherapy triggers HIF-1-dependent glu-tathione synthesis and copper chelation that induces the breast cancer stem cell phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(33): E4600-E4609.
- [27] Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2): 236-242.
- [28] Maugeri-Saccà, Marcello, De Maria R. The Hippo pathway in normal development and cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 60-72.
- [29] Zancanato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP and TAZ: a signalling hub of the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(8): 454-464.
- [30] 郭晓, 任艳玲. 中医药基于阴阳理论干预能量代谢防治绝经后骨质疏松症的机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(4): 1701-1706. [Guo X, Ren YL. Research on the mechanism of traditional Chinese medicine to intervene in energy metabolism and prevent postmenopausal osteoporosis based on the theory of yin and yang[J]. *Shi Jie Ke Xue Ji Shu-Zhong Yi Yao Xian Dai Hua*, 2022, 24(4): 1701-1706.]
- [31] 齐敏瑞, 陈娜, 谭从娥. 肾虚证与线粒体能量代谢功能失调的相关性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(12): 2531-2533. [Qi MR, Chen N, Tan CE. Correlation between kidney-yang deficiency syndrome and dysfunction of mitochondrial energy metabolism[J]. *Liaoning Zhong Yi Za Zhi*, 2018, 45(12): 2531-2533.]
- [32] 唐农, 毛德文, 李晏杰, 等. 四逆汤对肾、脾、心阳虚大鼠线粒体MDA/GSH-px的影响[J]. *广西中医药*, 2013, 36(3): 64-66. [Tang N, Mao DW, Li YJ, *et al.* Effect of Sini decoction on mitochondrial MDA/GSH-px in rats with kidney, spleen and heart-yang deficiency[J]. *Guangxi Zhong Yi Yao*, 2013, 36(3): 64-66.]
- [33] 卢德赵, 沃兴德, 施孟如, 等. 肾上腺切除的肾虚大鼠肝线粒体蛋白质组的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(5): 350-353. [Lu DZ, Wo XD, Shi MR, *et al.* A study of the hepatic mitochondrial proteome of rats with renal yang deficiency in adrenal resection[J]. *Zhongguo Zhong Yi Ji Chu Yi Xue Za Zhi*, 2008, 14(5): 350-353.]
- [34] 赵誉, 张凤, 赵筱萍, 等. 参麦注射液保护氧化损伤心肌细胞线粒体的机制研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2018, 47(5): 507-513. [Zhao Y, Zhang F, Zhao XP, *et al.* Mechanism of protection of mitochondria in cardiomyocytes from oxidative damage by Shenmai injection[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)*, 2018, 47(5): 507-513.]
- [35] 李奇峰, 曾斌, 姚政, 等. 附子对大鼠肝细胞线粒体呼吸功能影响的研究[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(9): 2130-2132. [Li QF, Zeng B, Yao Z, *et al.* Study on the effect of aconite on mitochondrial respiration function in rat hepatocytes[J]. *Shizhen Guo Yi Guo Yao*, 2018, 29(9): 2130-2132.]
- [36] 孔德志, 李云杉, 张赛航, 等. 基于突触体蛋白质组学揭示人参对线粒体呼吸的抑制作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(9): 685. [Kong DZ, Li YS, Zhang SH, *et al.* Synaptosome-based proteomics reveals the inhibitory effect of ginseng on mitochondrial respiration[J]. *Zhongguo Yao Li Xue Yu Du Li Xue Za Zhi*, 2018, 32(9): 685.]

- [37] 管燕平, 王枫, 李欣怡, 等. 肾气丸对庆大霉素致聋豚鼠线粒体凋亡通路Cyt-C的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 245-247. [Guan YP, Wang F, Li XY, *et al.* Effect of Kidney Qi Pill on Gentamicin-induced Deaf Guinea Pig Mitochondrial Apoptotic Pathway Cyt-C[J]. *Shizhen Guo Yi Guo Yao*, 2015, 26(1): 245-247.]
- [38] 李硕, 高云航, 宋玲, 等. 人参四逆汤及其有效成分对戊巴比妥钠所致心肌细胞损伤模型的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 90-95. [Li S, Gao YH, Song L, *et al.* Protective Effect of Renshen Sinitang and Its Active Ingredients on Myocardial Cell Injury Induced by Pentobarbital Sodium[J]. *Zhongguo Shi Yan Fang Ji Xue Za Zhi*, 2019, 25(1): 90-95.]
- [39] 安冬, 梁永林, 李璐, 等. 右归丸及其拆方对肾虚大鼠肝线粒体能量代谢变化的影响[J]. 中成药, 2022, 44(3): 948-951. [An D, Liang YL, Li L, *et al.* Effect of Yougui Pill and its Prescription on the Changes of Mitochondrial Energy Metabolism in Hepatic Liver of Rats with Kidney Yang Deficiency[J]. *Zhong Cheng Yao*, 2022, 44(3): 948-951.]
- [40] 王培屹, 李菁, 李跃军. “以脾为本, 五脏相关”的李东垣“阴火理论”[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(4): 74-77. [Wang PY, Li J, Li YJ. Li Dongyuan's "Yin Fire Theory" of "Spleen-based, Five Organs Related"[J]. *Liaoning Zhong Yi Za Zhi*, 2021, 48(4): 74-77.]
- [41] 彭成, 曹小玉, 周智科, 等. 四君子颗粒对脾虚动物胃肠细胞保护作用的机理研究[J]. 成都中医药大学学报, 2001, (1): 32-34. [Peng C, Cao XY, Zhou ZK, *et al.* Cytoprotective Mechanism of "Si-jun-zi" Granule to Stomach and Intestines of Splenic Asthenia Animal Model[J]. *Chengdu Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 2001, (1): 32-34.]
- [42] 张雨璇, 胡金鸿, 陈谦峰. 补中益气汤对荷MFC胃癌小鼠骨骼肌ATP生成、线粒体氧耗量及ATP合成酶表达的影响[J]. 江西中医药, 2021, 52(8): 65-68. [Zhang YX, Hu JH, Chen QF. Effects of Buzhong Yiqi decoction on ATP production, mitochondrial oxygen consumption and ATP synthase expression in skeletal muscle of mice with MFC gastric cancer[J]. *Jiangxi Zhong Yi Yao*, 2021, 52(8): 65-68.]
- [43] 李腾辉, 董一昕, 闫凤娜, 等. 补中益气汤对PC12细胞线粒体DNA部分缺失模型的保护作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(12): 1473-1478. [Li TH, Dong YX, Yan FN, *et al.* Protective effect of Buzhong Yiqi decoction on partial deletion of mitochondrial DNA in PC12 cells[J]. *Hunan Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 2020, 40(12): 1473-1478.]
- [44] 刘啊敏, 牟幼灵, 徐紫薇, 等. 黄芪甲苷通过调节线粒体稳态减轻大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤[J]. 药学学报, 2020, 55(10): 2398-2404. [Liu AM, Mou YL, Xu ZW, *et al.* Astragaloside IV ameliorates hypoxia/reoxygenation injury via regulating mitochondrial homeostasis in rat cardiomyocytes[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2020, 55(10): 2398-2404.]
- [45] 李正红, 史俊, 赵君谊, 等. 黄芪甲苷对高糖腹透液诱导的腹膜间皮细胞线粒体损伤的干预机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(4): 436-441. [Li ZH, Shi J, Zhao JY, *et al.* Intervention Mechanism of Astragaloside IV on Mitochondrial Damage Induced by High Glucose Dialysate in Peritoneal Mesothelial Cells[J]. *Nangjing Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 2019, 35(4): 436-441.]
- [46] 付晶, 赵丹, 林桐, 等. 白术多糖对环磷酰胺致雏鸡肝脏细胞凋亡中线粒体通路的影响[J]. 东北农业大学学报, 2019, 50(4): 63-70. [Fu J, Zhao D, Lin T, *et al.* Effect of PAMK on apoptosis through mitochondrial pathway in chicken liver induced by CTX[J]. *Dong Bei Nong Ye Da Xue Xue Bao*, 2019, 50(4): 63-70.]
- [47] Zheng T, Liu H, Hong Y, *et al.* Promotion of liquid-to-solid phase transition of cGAS by Baicalein suppresses lung tumorigenesis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 133.
- [48] Wegmann S, Eftekharzadeh B, Tepper K, *et al.* Tau protein liquid-liquid phase separation can initiate tau aggregation[J]. *EMBO J*, 2018, 37(7): e98049.
- [49] Hondele M, Sachdev R, Heinrich S, *et al.* DEAD-box ATPases are global regulators of phase-separated organelles[J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 144-148.
- [50] Chen X, Hao B, Li D, *et al.* Melatonin inhibits lung cancer development by reversing the Warburg effect via stimulating the SIRT3/PDH axis[J]. *J Pineal Res*, 2021, 71(2): e12755.
- [51] Li M, Hao B, Zhang M, *et al.* Melatonin enhances radiofrequency-induced NK antitumor immunity, causing cancer metabolism reprogramming and inhibition of multiple pulmonary tumor development[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 330.
- [52] 费鸿翔, 王菲, 申长兴, 等. 扶正运化方联合消融治疗肺部多发磨玻璃结节的前瞻性随机对照研究[J]. 肿瘤, 2022, 42(7): 481-488. [Fei HX, Wang F, Shen CX, *et al.* A prospective randomized controlled study of Fuzheng Yunhua Radiotherapy combined with ablation in the treatment of multiple ground-glass nodules in the lungs[J]. *Zhong Liu*, 2022, 42(7): 481-488.]
- [53] Zhang L, Zhang W, Li Z, *et al.* Mitochondria dysfunction in CD8⁺ T cells as an important contributing factor for cancer development and a potential target for cancer treatment: a review[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 227.
- [54] Quiles JM, Gustafsson ÅB. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(11): 723-736.
- [55] Yue L, Ren Y, Yue Q, *et al.* α -Lipoic acid targeting PDK1/NRF2 axis contributes to the apoptosis effect of lung cancer cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6633419.
- [56] Yue Q, Zhang W, Lin S, *et al.* Ejiao ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation via inhibition of NF- κ B regulating NLRP3 inflammasome and mitochondrial ROS[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113275.
- [57] Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, *et al.* Cancer metabolism: a therapeutic perspective[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(1): 11-31.
- [58] Lin Q, He Y, Wang X, *et al.* Targeting pyruvate carboxylase by a small molecule suppresses breast cancer progression[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(9): 1903483.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 刘红武]

作者贡献:

彭梦莹: 文献查阅及整理, 论文撰写及修改
范理宏、申长兴: 论文指导