

靶向电压依赖性阴离子通道-1 治疗肿瘤的研究进展

徐佳爱¹, 郭英¹, 张超², 李贺², 杨春华^{1*}

1. 山东医药大学药学院, 山东烟台 264003; 2. 山东医药大学烟台附属医院胃肠外科, 山东烟台 264003

摘要:电压依赖性阴离子通道-1(VDAC1)是线粒体功能调控关键因子,在多种肿瘤中高表达且提示不良预后,通过多重机制参与肿瘤进程:介导通道关闭后增强糖酵解、驱动代谢重编程以支撑肿瘤增殖、影响肿瘤微环境;发生寡聚化后增加线粒体通透性,诱导细胞凋亡与铁死亡;还可激活 PINK/Parkin 依赖的自噬,助力肿瘤细胞存活。当前靶向 VDAC1 的治疗策略主要包括基于 miRNA/siRNA 的基因沉默手段降低 VDAC1 表达水平,使用 VDAC1 特异靶向药物抑制糖酵解/诱导细胞死亡,以及其他非特异性靶向药物通过 VDAC1 发挥作用。

关键词:电压依赖性阴离子通道-1;代谢重编程;细胞死亡;靶向治疗;肿瘤

中图分类号:R730 **文献标志码:**A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2026.10.1424

Research progress in targeting voltage-dependent anion channel-1 for cancer therapy

XU Jiaai¹, GUO Ying¹, ZHANG Chao², LI He², YANG Chunhua^{1*}

1. College of Pharmacy, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264003; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Yantai Affiliated Hospital of Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264003, China

Abstract: Voltage-dependent anion channel-1 (VDAC1), a key regulator of mitochondrial function, is highly expressed in various cancers and is associated with poor prognosis. It participates in tumor progression through multiple mechanisms: by enhancing glycolysis upon channel closure, driving metabolic reprogramming to support tumor proliferation, and influencing the tumor microenvironment; upon oligomerization, it increases mitochondrial outer membrane permeability, inducing apoptosis and ferroptosis; and it can also activate PINK/Parkin-dependent autophagy, promoting tumor cell survival. Current VDAC1-targeted therapeutic strategies primarily include miRNA/siRNA-based gene silencing to reduce VDAC1 expression, VDAC1-specific targeted agents to inhibit glycolysis/induce cell death, and other non-specific targeted drugs that exert effects through VDAC1.

Key words: VDAC1; metabolic reprogramming; cell death; targeted therapy; cancer

电压依赖性阴离子通道-1 (voltage-dependent anion channel-1, VDAC1) 是线粒体外膜上的核心孔道蛋白,在细胞能量代谢调控、胞内外钙离子稳态维

持及细胞凋亡调控等关键生命过程中扮演着不可或缺的角色。VDAC1 的异常表达与多种肿瘤的发生发展密切相关,这提示靶向 VDAC1 是极具潜力的肿

收稿日期:2025-07-18 修回日期:2025-11-27

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2021MH141, ZR2021MH148)

* 通信作者 (corresponding author): yangchunhua@bzmc.edu.cn

瘤治疗方向。目前已研发出多种针对 VDAC1 的肿瘤靶向药物。本文对 VDAC1 在肿瘤中的调控机制及现有靶向 VDAC1 的肿瘤治疗药物进行了综述, 以期为深入理解 VDAC1 在肿瘤进展中的核心作用、推动靶向 VDAC1 药物的研发提供理论参考与实践方向。

1 VDAC1 是有潜力的肿瘤治疗靶点

VDAC1 属于电压依赖性阴离子通道家族。该家族共存在三种亚型: VDAC1、VDAC2 和 VDAC3, 在结构和功能上存在一定的相似性。在大多数组织中, VDAC1 的表达水平通常高于 VDAC2 和 VDAC3, 这使得 VDAC1 成为最丰富且研究最为广泛的亚型^[1]。VDAC1 是线粒体外膜上关键通道蛋白, 呈典型的 β 桶状拓扑结构, 形成一个亲水性孔道。VDAC1 的 N 端和 C 端均位于线粒体外膜, 既能作为电压传感器感知膜电位变化, 又可通过与其他蛋白质的相互作用参与 VDAC1 的功能调控。VDAC1 可调节通道的开放和关闭状态, 介导 ATP、 Ca^{2+} 和各种代谢物的跨膜交换, 同时还参与血红素和胆固醇的转运过程, 调控细胞的存活和死亡。这使得 VDAC1 成为控制代谢稳态和细胞死亡的关键靶点。多个研究均显示 VDAC1 的异常表达与肿瘤存在密切联系。在肺癌、膀胱癌中 VDAC1 呈现高表达^[2-3], 在乳腺癌中, VDAC1 也呈现异常高表达, 且 VDAC1 的表达水平与乳腺癌的不良预后显著相关^[4]。这些发现共同支持 VDAC1 具有作为多种肿瘤预后生物标志物和治疗靶点的潜在价值。

2 VDAC1 在肿瘤中的调控机制

2.1 VDAC1 调控肿瘤细胞代谢重编程

大多数肿瘤细胞偏好通过糖酵解途径为细胞增殖提供能量和生物合成前体。VDAC1 通过与微管蛋白结合介导通道关闭, 阻止 ATP、ADP 等代谢物的运输, 引起线粒体膜电位下降, 增强糖酵解^[5]。VDAC1 与己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 相互作用增强糖酵解, 抑制线粒体氧化磷酸化, 减低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生^[6]。通道关闭还会引起肿瘤细胞代谢发生重编程, 同时糖酵解导致大量乳酸的产生和外排, 造成了肿瘤微环境的酸中

毒, 抑制了细胞毒性 T 细胞等免疫细胞的功能, 对肿瘤的微环境也产生了影响。在膀胱癌细胞中沉默 VDAC1 的表达会导致多个代谢相关酶表达降低, 包括葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter-1, GLUT-1)、己糖激酶 1 (hexokinase 1, HK1)、甘油醛 3 磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 等^[3]。在乳腺癌细胞中, 沉默 VDAC1 降低 β -连环蛋白 (β -catenin) 和下游细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达, 阻止 Wnt/ β -catenin 信号传导, 从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[4]。在间皮瘤中沉默 VDAC1 也会导致癌细胞代谢重编程, 抑制肿瘤生长, 改变肿瘤的微环境和炎症反应, 诱导恶性细胞分化^[7]。这种代谢重编程还影响了肿瘤干细胞的特性。在肺癌细胞中敲低 VDAC1 引起肺肿瘤干细胞标志物 SOX2, CD133 和 CD44 的水平降低, 细胞成瘤性及转移能力发生下调^[2]。

2.2 VDAC1 寡聚化诱导肿瘤细胞死亡

在外界条件刺激下, VDAC1 可发生寡聚化进而形成大孔道, 线粒体通透性增加, 导致细胞色素 c 等凋亡因子的释放, 激活 caspase 级联反应, 引起细胞线粒体凋亡; 孔道开放也同样促进血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HMOX1) 从线粒体释放到细胞质中, 铁过载以及脂质 ROS 等最终促进铁死亡^[8]。泛素化修饰在 VDAC1 的单体-寡聚体稳态调控过程中发挥作用, VDAC1 在 K274 位点的单泛素化能够增强 VDAC1 的寡聚化; 而 K53 的单泛素化则削弱了 VDAC1 的寡聚化^[9-10]。多个蛋白通过与 VDAC1 相互作用影响 VDAC1 的寡聚化进而调控细胞死亡。Hsp90 C 端能通过抑制 VDAC1 在 K274 位点的泛素化从而阻止细胞凋亡^[9]。多个抗凋亡蛋白如 Bcl-2/Bcl-xL 等通过与 VDAC1 相互作用, 阻止 VDAC1 的寡聚化抑制细胞凋亡^[11]。VSTM2L 增强了 VDAC1-HK2 的相互作用, 阻止 VDAC1 寡聚化, 减少了脂质过氧化物的堆积进而抑制铁死亡^[12]。半胱氨酸剥夺和顺铂处理等条件可通过诱导 VDAC1 的寡聚化形成, 诱导细胞铁死亡/凋亡; 膜联蛋白 A5 则能够通过抑制 VDAC1 的过度寡聚化, 保护细胞免受顺铂诱导的凋亡^[13-14]。

2.3 VDAC1-自噬轴促进肿瘤细胞存活

肿瘤微环境普遍存在缺氧状态, 在缺氧条件下

自噬调控蛋白如 PINK/Parkin 通过锚定线粒体外膜上的 VDAC1,对线粒体外膜上的多种蛋白进行泛素化修饰,招募自噬相关蛋白从而触发线粒体自噬^[15]。而线粒体自噬清除了损伤线粒体,又促进了肿瘤细胞的存活。VDAC1 的单体-寡聚体稳态在这一过程中具有重要作用,甘油磷酸胆碱磷酸二酯酶 1 (glycerophosphocholine phosphodiesterase 1, GPCPD1)可通过干扰 VDAC1 的寡聚化,产生更多 VDAC1 锚定位点以招募 PINK/Parkin,激活其所介导的蛋白泛素化修饰,从而促进肿瘤细胞的线粒体自噬^[16]。一种三萜类化合物常春藤皂苷元(hederagenin, HDG)能通过诱导 VDAC1 的寡聚化,阻断细胞自噬功能,从而抑制了胰腺癌细胞的体外增殖^[17]。

3 靶向 VDAC1 的肿瘤治疗药物

VDAC1 在绝大多数肿瘤样本中呈现高表达,提示 VDAC1 靶向治疗在肿瘤药物研发中具有很好的前景。目前已研发出多种靶向 VDAC1 的肿瘤治疗药物,包括 VDAC1 表达抑制剂或者 VDAC1 靶向药物。

3.1 VDAC1 表达抑制剂

使用 miRNA 或者 siRNA 抑制 VDAC1 的基因表达和翻译,降低其蛋白水平,可从源头阻断其促瘤功能。在乳腺癌、肝细胞癌和卵巢癌中,miR-874-3p、miR-34a 和 miR-29a 被报道能通过降低 VDAC1 的表达,抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡^[4-18]。

在宫颈癌细胞中,miR-330-5p 能通过直接靶向 VDAC1 抑制肿瘤干细胞的增殖和自我更新能力^[19]。miR-34a 的模拟物 MRX34 在包括原发性肝癌、小细胞肺癌等在内的多种肿瘤中的应用已进入 II 期临床试验^[18]。此外,基于脂质纳米颗粒和聚合物载体的 siRNA 递送技术,改善了小 RNA 分子易被降解,细胞膜穿透效率低的缺点,为 siVDAC1 的靶向治疗提供了基础。在肺癌和膀胱癌荷瘤小鼠模型中,使用 PLGA-PEI 纳米颗粒递送 siVDAC1,能够有效降低肿瘤的能量代谢、抑制肿瘤生长、重塑肿瘤微环境,发挥肿瘤抑制作用^[2-3]。

3.2 VDAC1 特异性靶向药物

通过破坏 VDAC1 与其他蛋白的相互作用,同样可以发挥肿瘤治疗作用(表 1)。例如,基于 VDAC1 N 端结构域设计的多肽药物,可通过竞争与 VDAC1 互作蛋白如抗凋亡蛋白(HK-2、BCL-2 等)的相互作用,阻断代谢物运输、破坏 Ca²⁺ 稳态、抑制线粒体能量代谢,促进 VDAC1 的寡聚化,进而诱导细胞凋亡。亲水疏水自组装阳离子肽(PFL-LP1-TAT、Pal-LP1-TAT 和 Pal-LP1-RVR),通过在 C-末端添加亲水性阳离子片段(TAT 或 RVR),在 N-末端添加疏水片段(Pal 或 PFL),形成较高的正电性和螺旋性,具备更好的细胞穿透性和癌细胞靶向性,在抑制宫颈癌中发挥了良好的效果^[20]。D-Δ(1-18) N-Ter-Antp 因缺失 VDAC1 蛋白 N 端的前 18 个氨基酸,序列短,合成成本低,可以快速穿膜,进而在胶质母细胞瘤、乳腺癌和肺癌生长中发挥作用^[21]。

表 1 VDAC1 靶向药物
Table 1 VDAC1-targeted therapeutics

年份	种类	肿瘤模型	剂量	效果
2024 年	PLGA-PEI-siRNA	聚氨酯诱导的原位肺癌荷瘤小鼠	静脉注射,每周 3 次(200 nmol/L)	与对照组相比肿瘤面积和肿瘤数量分别减少了 86%和 63% ^[2]
2024 年	PLGA-PEI-siRNA	皮下膀胱癌荷瘤小鼠	瘤内注射,每周 3 次(200 nmol/L)	与对照组相比肿瘤生长抑制 85% ^[3]
2025 年	Pal-LP1-TAT、Pal-LP1-RVR	皮下宫颈癌荷瘤小鼠	每天持续注射(10 mg/kg)	触发线粒体介导的凋亡,与对照组相比肿瘤生长抑制率 40%~50% ^[20]
2024 年	R-Tf-D-LP4	聚氨酯诱导的原位肺癌荷瘤小鼠	静脉注射,每周 3 次(18 mg/kg)	降低代谢酶表达,增加促凋亡蛋白表达,诱导细胞凋亡,肿瘤生长抑制率 58% ^[2]
2025 年	氯尼达明偶联金属探针	原位三阴性乳腺癌荷瘤小鼠	腹腔注射,每 2 天 1 次(15 mg/kg)	与对照组相比肿瘤生长抑制率 54.5% ^[6]
2025 年	S2-2-Dox	皮下肝癌荷瘤小鼠	静脉注射,每 2 天 1 次(0.5 mg/kg)	在肿瘤部位富集,肿瘤生长抑制率 80% ^[22]

R-Tf-D-LP4 在嵌合肽的 N 端添加了转铁蛋白 (Tf) 导航系统,可在细胞中被主动内吞,实现在肿瘤组织的高度富集,在抑制肺癌生长中发挥作用^[2]。针对 HK2-VDAC1 相互作用,一项研究通过将氯尼达明与铈配合物偶联,创建了双功能近红外探针,其中氯尼达明选择性抑制 HK2 功能,阻断了 HK2-VDAC1 相互作用,抑制了糖酵解速率,而金属探针铈配合物可以增强线粒体靶向性,引起 ROS 导致的线粒体损伤,提高氯尼达明的抗肿瘤活性,最终协同发挥了良好的三阴性乳腺癌抑制作用^[6]。另外一项研究通过构建携带阿霉素的 VDAC1 适配体 S2-2,以靶向 VDAC1 的方式将阿霉素直接递送至肿瘤部位,从而发挥抗肿瘤作用^[22]。

3.3 VDAC1 非特异性靶向药物

除了 VDAC1 特异性靶向药物以外,还有多种药物,尽管并非 VDAC1 的特异性靶向药物,但也能够通过对 VDAC1 产生影响,从而起到肿瘤抑制作用。如新生霉素可以抑制 HSP90 功能,进而促进 VDAC1 寡聚化并诱导细胞凋亡,抑制肝癌生长^[9]。从石蝉草中分离的化合物 2,6-二羟基胡椒素 B (DHP-B) 是一种有效的生物活性分子,能够阻断脂肪酸 β 氧化的限速酶——肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 和 VDAC1 结合,使脂肪酸和能量代谢受损,并且促进线粒体释

放细胞色素 c,诱导结直肠癌细胞凋亡^[23]。VDAC1 也是二甲双胍的作用靶点之一。二甲双胍能诱导 VDAC1 的过表达和寡聚化,削弱 HK1-VDAC1 相互作用,抑制糖酵解和促进细胞凋亡,发挥肿瘤抑制作用^[24-25]。

4 问题与展望

VDAC1 是调控肿瘤能量代谢与细胞死亡的核心靶点,针对其开发抗癌药物具有明确的临床需求与广阔应用潜力。目前研究已证实,通过小分子 RNA 下调 VDAC1 表达,或通过靶向 VDAC1 促进其寡聚化以诱导肿瘤细胞死亡,均能产生显著抗肿瘤效果。尤其是纳米递送技术与多肽修饰策略的突破,大幅提升了小分子 RNA 及多肽的体内递送效率与稳定性,进一步强化了这类药物向临床转化的可能性。需注意的是 VDAC1 作为关键代谢调控蛋白,在肝细胞等代谢旺盛的正常细胞中同样高表达,因此如何确保药物在肿瘤部位精准富集、实现安全有效的精准治疗,仍是当前亟待突破的核心问题。当前已开发多种肿瘤微环境特异性递送方案,可依托肿瘤组织乳酸积累、ROS 水平升高等特征实现药物靶向释放。这类融合肿瘤特异释放机制的 VDAC1 靶向药物,有望为临床肿瘤治疗提供新方向与新希望。

参考文献:

- [1] Karunanithi Nivedita A, Shoshan-Barmatz V. Etoposide-induced cancer cell death: roles of mitochondrial VDAC1 and calpain, and resistance mechanisms[J]. Mol Oncol, 2025, 19: 1855-1875.
- [2] Melnikov N, Pittala S, Shteinfein-Kuzmine A, et al. Mitochondrial VDAC1 silencing in urethane-induced lung cancer inhibits tumor growth and alters cancer oncogenic properties[J]. Cancers (Basel), 2024, 16: 2970. doi: 10.3390/cancers16172970.
- [3] Alhozeel B, Pandey S K, Shteinfein-Kuzmine A, et al. Silencing the mitochondrial gatekeeper VDAC1 as a potential treatment for bladder cancer[J]. Cells, 2024, 13. doi:10.3390/cells13070627.
- [4] Yang H, Wang Z, Hu S, et al. miRNA-874-3p inhibits the migration, invasion and proliferation of breast cancer cells by targeting VDAC1 [J]. Aging, 2023, 15: 705-717.
- [5] Rostovtseva TK, Bezrukov SM, Hoogerheide DP regulation of mitochondrial respiration by VDAC is enhanced by membrane-bound inhibitors with disordered polyanionic C-terminal domains[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22:7358. doi: 10.3390/ijms22147358.
- [6] Wang L, Kong L, Zhang DQ, et al. Inhibiting glycolysis and disrupting the mitochondrial HK2-VDAC1 protein-protein interaction using a bifunctional lonidamine-conjugated metal probe for combating triple-negative breast cancer[J]. J Am Chem Soc, 2025, 147: 14824-14836.
- [7] Pandey SK, Machlof-Cohen R, Santhanam M, et al.

- Silencing VDAC1 to treat mesothelioma cancer; tumor reprogramming and altering tumor hallmarks[J]. *Biomolecules*, 2022, 12: 895. doi:10.3390/biom12070895.
- [8] Li J, Wu G, Su H, *et al.* Hsp90 C-terminal domain inhibition enhances ferroptosis by disrupting GPX4-VDAC1 interaction to increase HMOX1 release from oligomerized VDAC1 channels[J]. *Redox Biol*, 2025, 85: 103672. doi:10.1016/j.redox.2025.103672.
- [9] Zhang J, Liu L, Li Y, *et al.* HSP90 C-terminal domain inhibition promotes VDAC1 oligomerization via decreasing K274 mono-ubiquitination in hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2023, 44: 100935. doi:10.1016/j.neo.2023.100935.
- [10] Wu NN, Wang L, Wang L, *et al.* Site-specific ubiquitination of VDAC1 restricts its oligomerization and mitochondrial DNA release in liver fibrosis[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55: 269-280.
- [11] Santhanam M, Babu V, Shteinfer-Kuzmine A, *et al.* VDAC1-interacting proteins: binding site mapping and their derived peptides induce apoptosis and multifaceted cellular effects[J]. *Apoptosis*, 2025, 30: 2938-2959. doi: 10.1007/s10495-025-02185-y.
- [12] Yang J, Lu X, Hao J L, *et al.* VSTM2L protects prostate cancer cells against ferroptosis via inhibiting VDAC1 oligomerization and maintaining mitochondria homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 1160. doi: 10.1038/s41467-025-56494-6.
- [13] Jang SK, Ahn S H, Kim G, *et al.* Inhibition of VDAC1 oligomerization blocks cysteine deprivation-induced ferroptosis via mitochondrial ROS suppression[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 811. doi:10.1038/s41419-024-07216-1.
- [14] Oflaz FE, Bondarenko AI, Trenker M, *et al.* Annexin A5 controls VDAC1-dependent mitochondrial Ca^{2+} homeostasis and determines cellular susceptibility to apoptosis[J]. *EMBO J*, 2025, 44: 3413-3447.
- [15] Huang H, Chen M, Feng S, *et al.* The dual role of VDAC in cancer: molecular mechanisms and advances in targeted therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 191: 118530. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118530.
- [16] Liu Y, Zhang H, Liu Y, *et al.* Hypoxia-induced GPCPD1 depalmitoylation triggers mitophagy via regulating PRKN-mediated ubiquitination of VDAC1[J]. *Autophagy*, 2023, 19: 2443-2463.
- [17] Su F, Yu J, Xu S, *et al.* Hederagenin exerts anti-tumor effects in pancreatic cancer by impairing DRP1 mediated-mitophagy via VDAC1-HK2-PINK1/PARKIN pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 505: 117586. doi: 10.1016/j.taap.2025.117586.
- [18] Arif T, Shteinfer-Kuzmine A, Shoshan-Barmatz V decoding cancer through silencing the mitochondrial gatekeeper VDAC1[J]. *Biomolecules*, 2024, 14: 1304. doi: 10.3390/biom14101304.
- [19] Zheng J, Feng Y. Yuan C Hsa_circ_0007905 as a modulator of miR-330-5p and VDAC1: Enhancing stemness and reducing apoptosis in cervical cancer stem cells[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2025, 44: 213-226.
- [20] Sun W, Angelov A, Han X, *et al.* self-assembling amphiphilic peptides target the VDAC1-Hexokinase-II complex to induce apoptosis in cervical carcinoma cells[J]. *J Med Chem*, 2025, 68: 18857-18868.
- [21] Shteinfer-Kuzmine A, Amsalem Z, Arif T, *et al.* Selective induction of cancer cell death by VDAC1-based peptides and their potential use in cancer therapy[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12: 1077-1103.
- [22] Zhang K, Yuan B, Dai X, *et al.* Selection and identification of DNA aptamer binding VDAC1 for tumor tissue imaging and targeted drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 306: 141249. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.141249.
- [23] Hu A, Wang H, Xu Q, *et al.* A novel CPT1A covalent inhibitor modulates fatty acid oxidation and CPT1A-VDAC1 axis with therapeutic potential for colorectal cancer[J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102959. doi: 10.1016/j.redox.2023.102959.
- [24] Shteinfer-Kuzmine A, Moyal M M, Karunanithi Nivedita A, *et al.* Metformin-induced apoptosis is mediated through mitochondrial VDAC1[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18: 757. doi:10.3390/ph18050757.
- [25] Ko M, Kim J, Lazim R, *et al.* The anticancer effect of metformin targets VDAC1 via ER-mitochondria interactions-mediated autophagy in HCC[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56: 2714-2725.