

综述

BNIP3 蛋白在消化道肿瘤中的作用机制及研究进展

宋静扬, 李青松, 张文波

江苏大学附属人民医院普外科, 江苏镇江 212002

[中图分类号] R730.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1415.2026.0112

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 宋静扬,李青松,张文波.BNIP3 蛋白在消化道肿瘤中的作用机制及研究进展[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1415.2026.0112.

[收稿日期] 2025-07-13

[录用日期] 2025-09-12

[上线日期] 2026-01-12

[摘要] Bcl-2/腺病毒E1B相互作用蛋白3(BNIP3)作为Bcl-2家族中BH3-only亚家族的成员,传统上被认为是参与调节细胞凋亡的蛋白。最新研究显示,BNIP3广泛参与细胞自噬、铁死亡、坏死性凋亡及细胞焦亡等过程,从而对细胞命运决策产生深远影响。此外,BNIP3的表达和活性受到包括表观遗传改变、转录激活及翻译后修饰等多重因素的调控,并形成错综复杂的调控网络。在消化道肿瘤中,BNIP3的表达呈现肿瘤类型及发展阶段特异性,可发挥促进或抑制肿瘤的双重作用,并影响肿瘤对放化疗的敏感性,因而具有潜在的治疗和预后评估价值。然而,现有研究对BNIP3在消化道肿瘤中的功能及其分子机制的总结和更新明显不足,为此,本文就相关领域的最新进展进行综述,旨在为BNIP3在消化道肿瘤靶向诊疗中的潜在应用提供理论依据与研究方向。

[关键词] BNIP3; 消化道肿瘤; 凋亡; 自噬; 治疗靶点

The mechanism and research progress of BNIP3 in digestive tract tumors

Song Jing-Yang, Li Qing-Song, Zhang Wen-Bo

Department of General Surgery, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China

*Corresponding author, E-mail: pinkpool@163.com

This work was supported by the General Project of Medical Scientific Research of Jiangsu Provincial Health Commission (M2022100, M2022117), the General Project of Jiangsu Natural Science Foundation (BK20231250), the General Project of Social Development under Zhenjiang Key Research and Development Program (SH2023001, SH2021035, SH2021036), and the General Project of Medical-Educational Collaborative Innovation Fund of Jiangsu University (JDYY2023022).

[Abstract] Bcl-2/adenovirus E1B 19 kD interacting protein 3(BNIP3), as a member of the BH3-only subfamily in the Bcl-2 family, has traditionally been considered a protein involved in regulating cell apoptosis. Recent studies have shown that BNIP3 is widely involved in processes such as autophagy, ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis, thus exerting a profound impact on cell fate decisions. Additionally, the expression and activity of BNIP3 are regulated by multiple factors, including epigenetic alterations, transcriptional activation, and post-translational modifications, forming a complex regulatory network. In gastrointestinal tumors, BNIP3 expression exhibits tumor-type and stage-specific characteristics, exerts dual roles in promoting or inhibiting tumor progression, and influences tumor sensitivity to radiotherapy and chemotherapy, thereby possessing potential prognostic and therapeutic values. However, existing literature significantly lacks summarization and updates on the functions and molecular mechanisms of BNIP3 in gastrointestinal tumors. Therefore, this article reviews the latest advances in related fields, aiming to provide theoretical basis and research directions for the potential application of BNIP3 in targeted diagnosis and treatment of gastrointestinal tumors.

[Key words] BNIP3; gastrointestinal cancers; apoptosis; autophagy; therapeutic target

[基金项目] 江苏省卫生健康委医学科面上项目(M2022100, M2022117); 江苏省自然科学基金面上项目(BK20231250); 镇江市重点研发计划社会发展面上项目(SH2023001, SH2021035, SH2021036); 江苏大学医教协同创新基金一般项目(JDYY2023022)

[作者简介] 宋静扬, 硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤方面的研究

[通信作者] 张文波, E-mail: pinkpool@163.com

消化道肿瘤[涵盖食管、胃、小肠、大肠(结肠/直肠)、肝胆及胰腺等器官]是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均较高,对人类健康构成严重威胁。近年来,随着对肿瘤生物学行为研究的不断深入,细胞凋亡、自噬、铁死亡等细胞死亡方式在肿瘤发生发展及治疗中的作用逐渐受到关注。其中,Bcl-2/腺病毒E1B 19 kD-interacting protein 3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kD-interacting protein 3, BNIP3)作为Bcl-2家族中BH3-only亚家族的成员,具有BH3结构域和跨膜区,传统观点认为,其可通过线粒体凋亡途径诱导细胞死亡,但最新研究发现,其在调控细胞自噬^[1]、介导铁死亡^[2]、诱导细胞程序性坏死^[3]、自噬性细胞死亡^[4]及调控细胞焦亡^[5]等过程中也发挥重要作用。近年来,大量研究表明,BNIP3在消化道肿瘤中存在差异表达,且其在肿瘤发生发展及转移过程中的作用表现出“矛盾性”——既可作为抑癌因子限制肿瘤进展,也可能在特定条件下促进肿瘤细胞存活与侵袭^[1]。这种看似矛盾的现象可能由调控BNIP3因素的多样性及其本身功能的多效性所共同决定。对此,针对BNIP3基因的功能研究及其在肿瘤治疗中的潜在应用已成为研究热点。截至目前,关于BNIP3在消化道肿瘤中作用机制研究已取得一定进展,但缺乏系统性的总结与归纳。为此,本文就BNIP3在消化道肿瘤中的表达模式、功能机制及其作为预后与治疗靶点的研究进展进行综述,以期BNIP3在消化道肿瘤靶向诊疗中的潜在应用提供理论依据与研究方向。

1 BNIP3的结构

BNIP3是Bcl-2家族中的一员,其分子量约21 kD,位于人类染色体10q26.3,编码194个氨基酸,主要定位于线粒体外膜。Bcl-2家族蛋白是参与调节细胞凋亡的主要蛋白之一,所有成员的蛋白结构中均包含至少1个Bcl-2同源结构域(-BH1~-BH4-);而作为仅含BH3同源结构域的BNIP3,主要包含以下功能结构域。(1)氨基端结构域:位于1~49位氨基酸,与BH3结构域具有相似的功能,可与TM结构域结合形成二聚体,进而促进细胞凋亡^[6];同时该结构域包含一个WXXL样基序,可与自噬相关蛋白8(autophagy-related protein, ATG8;如LC3)结合,从而助益线粒体与自噬体的对接^[1];此外,该结构域中富含的脯氨酸、丝氨酸等残基可通过磷酸化(如Ser17/24^[6])调节BNIP3的稳定性及自噬活性。(2)脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸和天冬氨酸(PEST)结构域:位于54~81位氨基酸,是BNIP3蛋白降解的靶点,可调节细胞内BNIP3蛋白的含量^[7]。(3)BH3结构域:位于104~119位氨基酸,BNIP3通过该结构

域与抗凋亡蛋白[Bcl-2、B细胞超大淋巴瘤(B-cell lymphoma-XL, Bcl-XL)]形成异二聚体,拮抗其功能,并激活Caspase依赖性线粒体凋亡通路^[6]。(4)C-末端跨膜区(TM):位于164~194位氨基酸,对于BNIP3线粒体外膜定位、靶向线粒体、同源二聚化及促凋亡活性至关重要,可介导细胞非Caspase依赖的线粒体凋亡及线粒体自噬途径^[6,8]。

2 BNIP3的功能

2.1 细胞凋亡 细胞凋亡(apoptosis)是一种高度程序化的细胞死亡方式,受细胞遗传机制控制,具有主动、受控、不引发炎症等特点。在形态学上,细胞凋亡表现为细胞缩小、皱缩,细胞膜出芽,染色质凝聚,核碎裂,以及凋亡小体形成等。细胞凋亡由多条信号通路调控,主要包括线粒体(内源性)途径、死亡受体(外源性)途径和内质网应激通路等。首先,BNIP3通过其TM结构域形成同源二聚体并插入线粒体外膜,导致线粒体膜电位($\Delta\psi_m$)下降,进而增加线粒体外膜的通透性,破坏线粒体膜的稳定性,开放线粒体外膜通透性转换孔。随即大量 Ca^{2+} 内流,致使膜电位丧失、氧自由基产生、线粒体肿胀及细胞质空泡变,诱导线粒体途径的细胞凋亡或坏死^[7];BNIP3还可释放凋亡诱导因子(AIF),介导Caspase非依赖性细胞死亡。其次,BNIP3通过BH3结构域与抗凋亡蛋白Bcl-2竞争性结合,拮抗其抑制凋亡的功能,释放促凋亡蛋白[如Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和Bcl-2拮抗因子/杀手(Bcl-2-antagonist/killer gene, Bak)]。促凋亡蛋白Bax和Bak结合在线粒体外膜形成四聚体通道,促使线粒体释放细胞色素c、ATP等物质,激活Caspase-9依赖性细胞凋亡通路^[1, 6]。此外,BNIP3可通过内质网途径调控细胞凋亡。当BNIP3定位于内质网时,可促进 Ca^{2+} 释放,导致线粒体钙超载和膜电位丧失,引发内质网应激并介导非典型细胞死亡^[9]。

2.2 细胞自噬和自噬依赖性细胞死亡(autophagy-dependent cell death, ADCD) 细胞自噬(autophagy)是一种高度保守的细胞降解和回收机制,通过溶酶体降解受损的细胞器、错误折叠蛋白和病原体,维持细胞稳态并在特定情况下促进细胞生存或死亡^[10]。自噬的调控依赖多条信号通路的精细调节。BNIP3可通过与不同的自噬相关分子相互作用,实现对细胞自噬多维度的调控。一方面,BNIP3可通过LC3结合区域(LC3-interacting region, LIR)与LC3结合形成自噬体,直接诱导线粒体自噬^[1];还可通过促进PARKIN(E3 ubiquitin-protein ligase parkin)的线粒体易位及PARKIN介导的线粒体自噬,参与泛素依赖性线粒体自噬^[1]。另一方面,BNIP3可竞争性结合Bcl-

2, 破坏预先存在的 Bcl-2/Beclin-1 复合物, 代之以新生的 Bcl-2/BNIP3 复合物; 这种新型复合物有助于释放 Beclin-1 并启动自噬程序^[6]。此外, 当营养缺乏或能量应激时, BNIP3 结合并抑制 Rheb[哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)关键的上游激活剂], 通过间接抑制 mTOR 激活自噬^[6]。

适度的 BNIP3 表达足以促使线粒体自噬清除受损的线粒体, 在调控自噬过程中通常维持细胞内环境稳定, 促进细胞适应缺氧、营养缺乏等应激情况, 对细胞表现为保护性^[11-12]。但在严重或持续缺氧条件下(如肿瘤微环境、缺血等), BNIP3 表达可能高度上调, 进而引发 ADCD^[4]。后者表现为高度激活的自噬水平、可被自噬抑制剂而非 Caspase 抑制剂所逆转等特点。在不同模型及刺激强度下, BNIP3 通过调控自噬过程决定细胞的生存或死亡。例如, Bellot 等^[13]发现, BNIP3 和 BNIP3L 在缺氧微环境下通过破坏 Bcl-2/Beclin-1 复合物诱导细胞自噬, 促进细胞生存而不是死亡。Kanzawa 等^[14]则发现, BNIP3 在三氧化二砷刺激下与 Bcl-2 竞争性结合, 解除 Bcl-2 对 Beclin-1 的抑制, 导致自噬持续过度激活并引发 ADCD。Azad 等^[15]证实, 持续缺氧条件下多种胶质瘤和乳腺癌细胞系均发生 BNIP3 介导的 ADCD, 该过程可被自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-MA)或敲减 BNIP3 所逆转, 而 Caspase 抑制剂 z-VAD-fmk 无效。上述研究表明, 缺氧诱导的细胞死亡依赖于 BNIP3 介导的自噬过程, 与凋亡无明显关联。此外, BNIP3 诱导的 ADCD 常伴随线粒体损伤、能量代谢紊乱(如 $\Delta\psi_m$ 丧失、ATP 合成减少)、氧化应激增强及细胞命运调控异常等。

2.3 细胞程序性坏死 程序性坏死常被称为坏死性凋亡(necroptosis), 主要由肿瘤坏死因子受体家族及 Toll 样受体家族启动, 他们可通过与两个受体蛋白激酶 RIP1(receptor interacting protein kinase 1)和 RIP3(receptor interacting protein kinase 3)互作来传递死亡信号, 募集并磷酸化 MLKL(mixed lineage kinase domain-like protein), MLKL 作为细胞死亡的执行者, 最终导致坏死发生^[16-17]。研究表明, BNIP3L 和 BNIP3 可能是 RIPK3 的相互作用蛋白, RIPK3 通过特异性结合 BNIP3 和 BNIP3L 内保守的 α 螺旋区域, 与 BNIP3/BNIP3L 形成形状和电荷完美互补的结合界面, 该界面具有高度保守的残基^[3]。此外, 该结合区域可稳定 RIPK3 的活性构象, 增强其激酶活性, 促进 RIPK3 活性状态的形成, 进而推动坏死性凋亡进程^[3]。

2.4 铁死亡 铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化作用驱动的程序性细胞死亡模式, 主要机制为在二价铁或酯氧化酶的催化下, 细胞膜上高表达的不饱

和脂肪酸发生脂质过氧化反应, 进而诱导细胞死亡; 此外, 其还表现为抗氧化体系(谷胱甘肽系统)的调控核心酶——谷胱甘肽过氧化物酶 4 水平降低。多种信号通路分子及因素(如 p53^[18]、mTOR^[19]及氧化应激^[20])均可通过调控铁代谢、谷胱甘肽耗竭、脂质过氧化等过程参与铁死亡的调控。BNIP3 也参与铁死亡的调控, 在缺氧缺血性脑损伤模型中, 其可激活 p62 蛋白(p62)-Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)-核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway, NRF2)通路, 通过调节铁蛋白重链、血红素氧合酶 1 等因子, 维持细胞内铁稳态和氧化还原平衡, 增强细胞抗氧化能力, 降低脂质过氧化水平, 从而抑制铁死亡^[2]。在黑色素瘤细胞中, BNIP3 上调可抑制核受体共活性 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白自噬, 减少铁蛋白的降解, 降低游离铁水平, 抑制铁死亡并促进肿瘤生长; 反之, BNIP3 缺失可释放 NCOA4, 增强铁蛋白自噬, 升高游离铁水平, 介导铁死亡, 进而抑制肿瘤生长^[21]。

2.5 细胞焦亡 细胞焦亡是一种依赖于炎症性 Caspase(如 Caspase-1、-4、-5 和 -11)的程序性细胞死亡方式, 其特征为细胞进行性肿胀致细胞膜破裂, 导致细胞内容物释放并启动炎症反应^[22]。细胞焦亡可分为 Caspase-1 依赖性细胞焦亡(经典途径)和 Caspase-4/-5/-11 依赖性细胞焦亡(非经典途径)。目前研究发现, BNIP3 可通过调控自噬过程直接或间接影响细胞焦亡的发生^[5,23]。有研究发现, 在髓核细胞中, 脂多糖诱导的炎症微环境可激活 Yes 相关蛋白 1, 进而上调 BNIP3 的表达, 促进线粒体自噬过度激活。这一过程可能导致线粒体功能障碍及过量活性氧(ROS)生成, 从而激活 NLRP3 炎症小体, 促进 Caspase-1 激活和 Gasdermin 蛋白(GSDMD)裂解, 加剧髓核细胞焦亡和衰老^[5]。与之相反, 有研究报道 BNIP3 可通过自噬来限制 NLRP3 介导的焦亡, 如在类风湿关节炎模型中, 缺氧可诱导成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)高表达 NLRP3, 触发 NLRP3 炎症小体的组装、GSDMD 切割及白细胞介素(IL)-1 β /IL-18 成熟活化, 最终促进焦亡发生; 但缺氧同时上调 BNIP3 的表达, 后者通过线粒体自噬来降低 ROS 水平并抑制 NLRP3 炎症小体激活, 从而抑制 FLS 细胞焦亡^[23]。上述研究表明, BNIP3 可通过负反馈调节环路精准调控细胞焦亡程度及炎症损伤过程。

2.6 BNIP3 在多种程序性死亡途径中的交叉调控机制 BNIP3 并非独立调控细胞凋亡、自噬、坏死性凋亡、铁死亡与焦亡等单一细胞死亡过程, 而是在这些通路间构建起复杂的交叉调控网络, 成为核心

——“死亡信号交互节点”。凭借这一特性, BNIP3可依据细胞内外环境变化, 灵活主导细胞命运走向。在凋亡与自噬的交叉调控中, BNIP3通过BH3结构域与Bcl-2/Bcl-XL结合, 既可释放Bax/Bak以推动凋亡进程, 又可解离Bcl-2/Beclin-1复合体从而启动自噬^[6]; 在缺氧或营养缺乏的温和应激条件下, 其诱导的自噬常优先发挥细胞保护作用以维持细胞存活, 而当应激持续且强度超出细胞耐受阈值时, 过度自噬会转化为ADCD^[13-15], 与凋亡通路形成协同或竞争关系共同完成细胞清除^[24]。在铁死亡与自噬的互作中, BNIP3通过双重机制调控铁稳态: 一方面通过抑制NCOA4介导的铁蛋白自噬减少游离铁积累^[21]; 另一方面通过激活p62-KEAP1-NRF2通路提升细胞抗氧化能力, 降低脂质过氧化水平; 而BNIP3缺失可打破这一平衡, 导致铁蛋白过度降解及ROS爆发, 最终加剧铁死亡^[2], 这一交叉机制在黑色素瘤及结直肠癌(CRC)中已得到验证。在坏死性凋亡与自噬、凋亡的关联中, BNIP3可与RIPK3直接结合稳定其活性构象, 增强RIPK3激酶活性以促进坏死性凋亡执行蛋白MLKL的磷酸化, 推动坏死性凋亡发生^[3]; 与此同时, BNIP3介导的自噬能清除受损的线粒体、减少ROS生成^[25], 从而反向抑制坏死性凋亡启动^[26], 而自噬缺陷则会提高细胞对坏死性凋亡的敏感性。在焦亡与自噬的双向调控中, BNIP3通过线粒体自噬调控ROS水平与线粒体功能, 进而影响NLRP3炎症小体的激活状态: 一方面, 过度自噬可能导致线粒体功能障碍与ROS爆发, 为NLRP3炎症小体激活提供条件, 最终促进焦亡^[5]; 另一方面, BNIP3增强的自噬又能通过清除炎症信号分子, 对NLRP3炎症小体激活产生抑制, 从而限制焦亡进程^[23]。上述机制表明, BNIP3作为多功能调控分子, 通过在不同死亡通路中发挥“桥梁”作用, 实现对细胞死亡模式的精细调控, 深入解析这些交叉互作机制, 对开发以BNIP3为靶点的多通路协同肿瘤治疗策略具有重要指导意义。

3 BNIP3的调控因素

BNIP3的表达和活性受到多个层面因素的调控, 包括转录调控、表观遗传调控及翻译后修饰等。这些因素共同决定了BNIP3在不同病理条件下的表达水平和蛋白活性, 进而影响其在细胞凋亡、自噬等生物学过程中的功能。

3.1 转录调控 BNIP3受多种转录因子调控, 最典型的为缺氧诱导因子HIF-1 α 、p53、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、E2F转录因子1(E2F transcription factor 1, E2F1)、叉头盒转录因子O3(forkhead box O3, FOXO3)等。这些转录因子通过直

接结合BNIP3启动子的特定顺式作用元件, 调控其转录激活或抑制, 从而影响BNIP3的表达。其中, HIF-1是一种由HIF-1 α 和HIF-1 β /芳香烃受体核转运子(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)组成的异二聚体转录因子, 具有碱性螺旋-环-螺旋-PAS结构域(bHLH-PAS), 在调控缺氧适应性反应基因的转录诱导中起关键作用。HIF-1 α 的表达受细胞氧气浓度调节, 通过与靶基因启动子/增强子区域的缺氧反应元件(HRE, 核心序列为5'-CGTG-3')结合, 在缺氧条件下促进靶基因的表达。BNIP3基因启动子区域含有HIF-1 α 的结合位点, 低氧时HIF-1 α 与该位点紧密结合, 刺激BNIP3的转录表达^[6-7]。p53和E2F1在DNA损伤等应激环境下, 通过直接结合BNIP3启动子区域激活其转录^[7]。FOXO3可在氧化应激^[27]或缺氧^[28]条件下激活BNIP3, 从而上调BNIP3的表达。NF- κ B作为真核细胞转录因子, 在某些细胞(如脑室肌细胞)中负向调节BNIP3基因的表达^[29]。

3.2 表观遗传调控 表观遗传调控包括DNA甲基化、染色质修饰、基因组印记、母体效应、基因沉默、核仁显性、休眠转座子激活和RNA编辑等。目前关于BNIP3表观遗传调控的研究证据多集中于DNA甲基化领域。DNA甲基化主要指其启动子区域的CpG岛甲基化, 这种修饰通常由DNA甲基转移酶(DNMTs)催化, 可导致目的基因的转录下调甚至沉默^[30]。在胰腺癌及CRC细胞中, 活化的Ras-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路可上调DNMT1的表达, 导致BNIP3启动子区域甲基化并使其表达下调; 反之, 敲除DNMT1则可上调BNIP3的表达^[30]。DNMT3B是一种DNMT, 在CRC中, 单独敲除DNMT1或DNMT3B对BNIP3表达的影响有限, 而联合敲低时可检测到BNIP3表达上调, 提示两种DNMTs协同调控BNIP3的甲基化, 最终影响其表达^[31]。在DNA甲基化导致BNIP3转录下调的情况下, 应用甲基化抑制剂[如5-Aza-2'-脱氧胞苷(5-Aza-dC)]往往能够显著抑制DNMTs的活性, 从而恢复BNIP3的表达^[30-31]。

3.3 翻译后修饰 BNIP3的翻译后修饰主要包括磷酸化和泛素化, 这些修饰可影响其定位、稳定性及活性。磷酸化是调控BNIP3功能的重要方式之一, 主要由蛋白激酶催化的丝氨酸/苏氨酸磷酸化介导, 关键激酶包括AMP活化蛋白激酶(AMPK)、有丝分裂激酶、c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK激酶)等, 这些激酶通过响应不同的细胞信号(如应激、能量代谢、病毒感染等)改变不同修饰位点(如Ser17、Ser24、Ser66等)的磷酸化状态, 最终影响BNIP3的稳定性和功能^[32]。例如, JNK1/2能在缺氧的情况下介导BNIP3的S60/T66位点发生磷酸化,

该修饰可阻断BNIP3的泛素-蛋白酶体降解过程, 从而增强BNIP3的稳定性, 并促进其与LC3直接结合以驱动线粒体自噬; 同时S60/T66位点的磷酸化可被蛋白磷酸酶1/2A(PP1/2A)去除, 去磷酸化的BNIP3可触发蛋白酶体降解过程, 进而抑制线粒体自噬^[32]。BNIP3的S17/S24位点可被丝氨酸/苏氨酸激酶磷酸化, 这种修饰能促进其与特定ATG8家族成员[如LC3B和GATE-16(Golgi-associated ATPase enhancer of 16 kD)]结合, 增强线粒体的隔离、溶酶体运输和降解, 从而促进细胞存活^[33]。微管活性药物或者病毒感染也可诱导BNIP3磷酸化, 如紫杉醇可通过线粒体有丝分裂激酶催化BNIP3磷酸化, 且该过程与Akt/mTOR和JNK激酶无关。这种磷酸化不仅可增加BNIP3的稳定性, 还能增强其与Bcl-2的相互作用^[34]; 南方稻黑条纹矮小病毒(SRBSDV)可通过刺激AMPK磷酸化, 促进AMPK α 与BNIP3的相互作用, 导致BNIP3二聚体磷酸化, 诱导其介导的线粒体自噬, 从而抑制线粒体途径的细胞凋亡, 最终促进病毒在介体内的持久侵染和传播^[35]。

泛素化是一种重要的蛋白质翻译后修饰方式, 通过在靶蛋白上共价连接泛素分子, 标记其降解或调节其功能。BNIP3的泛素化由特定E₃连接酶介导, 如SCF(Skp1-Cullin1-F-box)-F-box富含亮氨酸重复蛋白4(FBXL4)E₃泛素连接酶复合体。其中, FBXL4作为底物识别亚基, 与库林1(cullin-1, CUL1)、戒指盒1(ring-box 1, RBX1)和S期激酶相关蛋白1(S-phase kinase associated protein 1, SKP1)组装成SCF-FBXL4复合体, 直接介导BNIP3的泛素化及蛋白酶体降解; 该复合体可特异性识别BNIP3的LIR和BH3结构域, 触发泛素化过程^[36]。目前关于BNIP3泛素化位点的研究相对有限, 主要集中在其PEST结构域(富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸)或跨膜区附近的赖氨酸残基, 其修饰受磷酸化动态调控。例如, 在缺氧条件下, JNK1/2可在S60和T66位点磷酸化BNIP3, 阻止其被泛素化, 从而增强BNIP3的稳定性并促进线粒体自噬; 相反, PP1/2A可去除这些磷酸化修饰, 促进BNIP3的泛素化和降解^[32]。

4 BNIP3在消化道肿瘤中的表达及调控机制

在消化道肿瘤的发生发展过程中, BNIP3展现出复杂多样的表达模式, 其表达水平与肿瘤的生物行为及临床特征紧密相关。近年来研究表明, BNIP3的表达具有明显的肿瘤类型和阶段特异性, 在不同类型的肿瘤组织甚至同一肿瘤的不同发展阶段, 其表达水平均存在明显差异, 且这些差异与肿瘤的生长速率、侵袭转移能力、临床分期及患者预后密切相关^[37]。值得注意的是, BNIP3在肿瘤中呈

现出典型的“双刃剑”效应: 一方面, 可通过诱导细胞凋亡、促进线粒体自噬发挥抑癌作用, 抑制肿瘤进展; 另一方面, 可过度激活自噬或参与调控肿瘤微环境、血管生成等机制, 为肿瘤细胞提供生存优势, 促进肿瘤侵袭与转移。

4.1 食管癌 食管癌是全球常见的消化道恶性肿瘤之一, 主要分为食管鳞状细胞癌(ESCC)和食管腺癌(EAC)两种类型^[38]。食管癌的发生和进展受多种分子机制的调控, 包括肿瘤抑制基因(*TP53*)失活^[39]、原癌基因(*HER2*)激活、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)/mTOR^[40]信号通路异常、DNA甲基化改变^[41]及肿瘤微环境和免疫调控异常^[42]等。

目前, 关于BNIP3在食管癌中的表达模式研究主要集中于ESCC类型, 而在EAC中的报道相对较少。同时, 由于现有研究样本量较少且结果存在异质性, 目前关于BNIP3在食管癌中的表达模式尚未形成统一定论。胡珊珊等^[43]基于ESCC队列, 采用免疫组化法测定食管鳞癌组织和切缘正常食管黏膜组织中BNIP3的表达情况, 结果显示食管鳞癌组织中BNIP3蛋白表达阳性率明显低于正常切缘组织[37.5%(27/72) vs. 60.0%(18/30)]。但Ma等^[41]的研究则得出相反结论: 在58例不同分期食管癌患者的肿瘤标本中, BNIP3免疫阳性率为62%(32/58), 明显高于正常食管黏膜鳞状细胞[10%(6/58)]。上述矛盾的结果提示BNIP3在食管癌中的表达具有显著异质性。临床研究表明, BNIP3的表达与食管癌分期较晚、淋巴结转移及患者较低的总体生存率密切相关^[43]。在分子机制上, 食管正常组织中BNIP3启动子区域多呈非甲基化或低甲基化状态; 而ESCC细胞中BNIP3启动子甲基化水平明显升高导致表达下调。食管癌微环境中常存在缺氧状态, BNIP3的表达与肿瘤食管癌分期、血供等因素相关。研究显示, 缺氧以时间依赖性方式诱导BNIP3表达, 且该过程与HIF-1 α 呈正相关^[41]。值得注意的是, HIF-1 α 对BNIP3的转录激活效应受启动子甲基化状态调控, 具体表现为: 当BNIP3启动子甲基化水平较低时, HIF-1 α 诱导BNIP3转录激活的过程较敏感, 反之则敏感性显著下降^[41]。同时, DNMTs抑制剂(5-Aza-dC)可降低Kyse-140食管癌细胞中BNIP3启动子甲基化水平, 恢复其表达^[44]。此外, 食管癌中p53突变可通过调控BNIP3启动子甲基化影响其表达^[39]。Sano等^[39]发现, 12例食管癌组织中50%存在p53突变, 其中41.7%(5例)伴随BNIP3启动子甲基化及表达下调。在食管癌缺氧模型中, BNIP3通过诱导Caspase-3活化和细胞凋亡发挥抑癌作用, 而敲低

BNIP3可逆转缺氧诱导的细胞凋亡。同时,缺氧可诱导BNIP3依赖的细胞自噬,且自噬抑制剂3-MA能够显著增强缺氧诱导的细胞凋亡^[41]。此外,BNIP3作为p53/Mieap调控的线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)通路的关键协同因子,可与Mieap协同促进溶酶体组分转运,增强线粒体自噬效率;若BNIP3表达受抑,其与Mieap的协作受损,线粒体清除功能下降,将促进癌细胞生存^[39]。上述发现提示,BNIP3介导的保护性自噬在肿瘤治疗中不容忽视,这为针对BNIP3调控的自噬通路进行干预以提高肿瘤治疗敏感性提供了新的思路。

4.2 胃癌 胃癌是第六常见的癌症类型,也是第三大癌症相关死亡原因^[45]。胃癌的发生和进展涉及多种分子机制,包括肿瘤抑制基因(TP53)失活,原癌基因(KRAS、PIK3CA)激活,RAS/MAPK、PI3K/Akt/mTOR和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路异常,DNA甲基化改变,慢性胃炎与感染,细胞周期调控因子(CyclinD1、CDK4/6)异常表达,以及免疫逃逸机制增强等。

BNIP3在胃癌中的表达受到启动子甲基化、缺氧及营养元素缺乏等多种因素的影响。在胃癌发生阶段,常伴随BNIP3转录失活及启动子区甲基化。Murai等^[46]检测24种胃癌细胞系中BNIP3的表达,发现14种细胞系未表达BNIP3。除胃癌细胞系外,胃癌临床样本中也存在BNIP3转录失活及启动子区甲基化的现象,如Sugita等^[47]发现,39%(31/80)的胃癌患者存在BNIP3甲基化,且与更短的总生存期(OS)相关。Sano等^[39]对47例胃癌患者进行检测发现,61.7%(29/47)的患者存在BNIP3启动子甲基化,甲基化后通过降低BNIP3表达破坏MQC通路,促使损伤线粒体积累、ROS水平升高,最终推动胃癌的发生进展。BNIP3在胃癌中的表达同时受到缺氧微环境的影响,且该影响随肿瘤分期及缺氧程度增加而加剧。缪捷飞等^[48]对18例以中低分化为为主的胃癌手术标本进行BNIP3的检测,免疫组化和Western blotting检测结果均显示,肿瘤组织中BNIP3蛋白表达量较正常组织增高。机制上,缺氧通过稳定HIF-1 α 上调BNIP3及LC3-II的表达,激活细胞自噬并抑制胃癌细胞的活力。敲低BNIP3则降低自噬水平,显著增强胃癌细胞的活力^[48]。以上略显矛盾的结果凸显了BNIP3在胃癌发生发展中的复杂性,同时也为针对胃癌患者进行BNIP3个体化干预提供了思路。此外,营养物质代谢紊乱也可影响BNIP3在胃癌中的表达。以葡萄糖、谷氨酰胺、氨基酸及脂肪酸等为代表的营养物质在肿瘤中普遍存在代谢紊乱,不仅通过激活糖酵解、自噬、线粒体代谢等途径维持肿瘤细胞的能量供应和增殖能力^[42],还可从多层面调控

DNA、RNA及蛋白质等分子的表达或活性^[49]。Xin等^[49]发现,蛋氨酸缺乏可上调BNIP3,进而激活线粒体自噬,抑制胃癌细胞增殖;进一步研究发现,蛋氨酸缺乏可导致lncRNA PVT1表达下调,从而抑制后者与DNMT1的结合,进一步抑制DNMT1与BNIP3启动子的结合,降低BNIP3启动子的甲基化水平,进而上调BNIP3的表达。

4.3 胰腺癌 胰腺癌是一种高度侵袭性、预后极差的恶性肿瘤,主要类型为胰腺导管腺癌(PDAC)^[50]。胰腺癌在全球范围内的发病率较低,但死亡率极高,其发生和发展涉及KRAS突变^[51]、基因组不稳定^[52]、TGF- β 信号通路异常^[51]、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫细胞富集及DNA甲基化^[53]等多种机制。

关于BNIP3在胰腺癌中的表达,目前研究主要集中于PDAC。大量研究表明,BNIP3在PDAC中多呈低表达^[53-55]。Erkan等^[54]研究显示,与正常胰腺组织相比,PDAC组织中BNIP3表达降低6.3倍;进一步分析BNIP3表达水平与患者OS及化疗耐药性的相关性,发现BNIP3低表达与患者更短的中位生存期(8个月 vs. 14个月)、较晚的临床分期及化疗耐药性明显相关^[56]。启动子甲基化可能是BNIP3在PDAC中低表达的重要原因,且该甲基化会影响缺氧诱导的BNIP3转录激活过程。由于BNIP3启动子甲基化会阻碍HIF-1 α 与HRE位点的结合^[53],导致转录激活受阻而表达沉默。值得注意的是,这一现象可被5-Aza-dC逆转^[55]。p21作为BNIP3的转录激活因子,可通过结合后者启动子区的p21响应元件直接上调BNIP3的表达,后者与RAS/MAPK、p53通路协同增强凋亡信号,最终诱导PDAC细胞凋亡,该效应可被p21 siRNA逆转^[57]。此外,BNIP3的表达还受转录后因素调控。研究显示,miR-27a-3p可通过miRNA应答元件与BNIP3的3'-UTR区域互作,诱导BNIP3 mRNA降解,而lncRNA DGCR5作为竞争性内源RNA吸附miR-27a-3p,解除其对BNIP3的抑制,进而激活p38 MAPK信号通路,诱导线粒体相关的凋亡反应并抑制肿瘤细胞增殖^[58]。BNIP3促进PDAC细胞凋亡的机制主要与AIF和Bax的激活及Bcl-2的表达抑制有关,该过程伴随ROS生成和线粒体膜电位丧失,最终促进PDAC细胞死亡^[53]。尽管BNIP3作为肿瘤抑制基因的作用已在胰腺癌研究中被广泛报道,但部分研究提出不同观点:BNIP3可通过激活自噬促进PDAC的恶性转化和免疫逃逸,如在缺氧模型中,ERK/MAPK信号通路激活可促进CFPAC-1和Panc1细胞中BNIP3的表达,后者通过诱导自噬增强胰腺癌细胞对缺氧的适应性,进而促进其迁移和增殖^[59]。以上研究表明,BNIP3可利用对凋亡、自噬等通路

的复杂调控,深度参与胰腺癌的发生发展、化疗敏感性 & 免疫逃逸等多个环节,凸显了其在胰腺癌病理机制中的重要作用。因此,进一步研究 BNIP3 在胰腺癌中的作用机制,可为相关治疗策略的开发提供新的方向。

4.4 CRC CRC是常见的消化道恶性肿瘤,其发病率随年龄增长而上升,仍高居全球癌症相关死因的第2位^[60]。CRC的发生和发展涉及多种机制,包括 Wnt/ β -catenin、RAS-RAF-MAPK 信号通路异常, KRAS 与 TP53 突变,表观遗传紊乱,以及凋亡逃逸等。

BNIP3 在 CRC 细胞系及临床组织中普遍呈低表达。不同研究机构的数据均证实,在 SW480、RKO、HCT15 和 HT29 等多种 CRC 细胞系中 BNIP3 mRNA 和蛋白表达均呈缺失状态^[31,61];针对 CRC 临床组织的检测结果也展现出一致性。如 He 等^[31]对 81 例 CRC 临床样本进行分析,其中 48 对癌症样本的 BNIP3 表达明显低于相邻正常结肠黏膜;BNIP3 阴性患者的中位无进展生存期(PFS)为 6.5 个月,明显短于 BNIP3 阳性患者(9.25 个月),提示 BNIP3 低表达可能是 CRC 预后不良的潜在风险因素。此外, BNIP3 在评估 CRC 化疗敏感性方面亦有潜在价值。研究显示, BNIP3 阳性 CRC 患者的化疗应答率为 63.6%,而阴性患者仅为 36.4%^[31]。细胞实验亦证实,敲低 BNIP3 可降低 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的化疗敏感性^[61]。为了探索 BNIP3 在 CRC 中低表达的原因,裴莉等^[61]采用甲基化特异性 PCR 方法证实, CRC 细胞中 BNIP3 低表达的核心原因是启动子 5'CpG 岛的异常甲基化;与食管癌、胃癌不同,其甲基化需 DNMT1 与 DNMT3B 协同介导,单独敲低任一 DNMT 对 BNIP3 表达的影响有限,联合敲低可显著恢复其表达并增强 5-FU 化疗敏感性,这也是 CRC 中 BNIP3 甲基化调控的独特特征^[31],提示 BNIP3 的甲基化修饰受到多种甲基转移酶的复杂调控。在机制方面, BNIP3 主要通过调控内质网应激和线粒体自噬影响 CRC 的发生发展。有研究表明,热休克蛋白 90(HSP90)在 CRC 中呈高表达,这一表现可使癌细胞逃避应激诱导的细胞死亡并维持增殖侵袭能力。在 CRC 中,抑制 HSP90 可显著上调 BNIP3 表达并下调 PINK1 表达。据此推测,抑制 HSP90 可能通过直接调控 BNIP3 稳定性及间接影响 PINK1 介导的线粒体自噬,从而加重氧化应激和内质网应激反应,进一步降低 CRC 细胞存活率并促进其凋亡^[62]。值得注意的是,巨噬细胞刺激 1 (macrophage stimulating 1, Mst1)在 CRC 中呈低表达,而 Mst1 的过表达可诱导 CRC 细胞凋亡并抑制其增殖迁移。研究证实, Mst1 的表达恢复可激活 JNK 通路,

上调 p53 表达。后者通过抑制 BNIP3 转录活性,导致线粒体自噬停滞、线粒体稳态失衡,诱发氧化应激并启动线粒体凋亡途径,最终促进癌细胞死亡^[63]。总之, BNIP3 表达下调是 CRC 进展的重要特征,其不仅参与调控 CRC 细胞的生存与治疗反应,更有望成为 CRC 诊断、分期及靶向治疗的关键分子靶点。

4.5 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) HCC 是最常见的原发性肝癌,在全球癌症相关死亡率中居第3位^[64],其发生发展涉及多种分子机制,包括 TP53 突变、Wnt/ β -catenin 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常、慢性炎症、免疫抑制及 EMT 等。

目前, BNIP3 在 HCC 临床样本中的表达较少有文献报道,相关研究多集中于细胞和动物实验。Méndez-Blanco 等^[65]比较不同 HCC 细胞系中 BNIP3 的表达,发现缺氧条件下,加入索拉非尼的 HepG2 细胞系中的 BNIP3 蛋白水平较正常细胞降低,且这种现象在两种具有获得性索拉非尼耐药细胞系 HepG2S1 和 HepG2S 中更为显著;进一步检测显示, BNIP3 启动子甲基化水平在 HCC 细胞及耐药变异细胞中呈进行性升高,且 DNMTs 抑制剂 5-Aza-dC 可恢复缺氧诱导的 BNIP3 的表达,提示甲基化是 BNIP3 表达沉默的关键因素。基于 BNIP3 功能的多效性,其可能在 HCC 发生、发展及治疗中兼具抑癌与促癌双重角色。一方面, BNIP3 可能通过激活自噬抑制 HCC 进展,且凋亡、焦亡等信号通路在介导 BNIP3 的抑癌作用中也发挥重要作用。例如,乙胺嘧啶通过上调 BNIP3 抑制突触体相关蛋白 29-囊泡相关膜蛋白 8 的相互作用,进而抑制线粒体自噬^[66],升高癌细胞死亡率。细胞周期蛋白依赖性激酶 9(CDK9)通过激活沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)-FOXO3-BNIP3 轴促进 BNIP3 转录,激活 PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬^[67-68],从而发挥抑癌作用。Wang 等^[69]发现, GLI 家族锌指 (glioma-associated homologue, GLI)选择性抑制剂 (GANT61) 亦可通过上调 BNIP3 诱导自噬并促进细胞凋亡,抑制肿瘤进展。Dai 等^[24]发现, Mallotucin D (MLD)可显著上调 BNIP3 的表达,诱导线粒体损伤和 ROS 过度生成,进而激活线粒体介导的细胞凋亡通路,同时通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活 BNIP3,从而介导线粒体自噬并诱导 GSDMD 相关焦亡,进一步发挥抑癌作用。另一方面, BNIP3 在 HCC 中也可发挥促癌作用,如在 HCC 耐药模型中, BNIP3 介导的线粒体自噬过度激活可通过调节 AMPK-烯醇化酶 2(enolase 2, ENO2)信号,促进能量代谢向糖酵解转变,从而增强耐药细胞的生长优势^[70],因此,靶向 BNIP3 可能是克服 HCC 甚至其他不同肿瘤耐药性的有前途的策略。BNIP3 不仅可在常氧条件下调控

HCC的进展,也可在缺氧条件下调控HCC的适应性并诱导其发生恶性转化。在复发性HCC中,HIF-1 α /BNIP3通路在缺氧条件下促进癌细胞自噬,此机制不仅为HCC细胞提供能量,还通过帮助癌细胞抵抗化疗药物(如索拉非尼)和凋亡信号,从而形成耐药性,进一步增强细胞黏附能力促进其转移^[70]。研究显示,多种中草药如水飞蓟素、白花丹醌、桔梗皂苷等均可通过调控HIF-1 α /BNIP3信号通路而实现抑制HCC的效应^[70]。与BNIP3抑癌或促癌的双重角色相对应,一部分中草药如水飞蓟素^[70]等通过抑制该信号通路,减弱肿瘤细胞中的糖酵解和EMT过程;另一部分中草药如白花丹醌^[70]、桔梗皂苷^[70]等则通过激活该信号通路,增强HCC细胞的自噬并促进其凋亡,从而抑制肝癌复发。因此靶向BNIP3相关通路(如HIF-1 α /BNIP3、SIRT1-FOXO3-BNIP3等)可为HCC治疗提供潜在靶点,尤其是在联合中药治疗中展现出良好前景。

4.6 胆道肿瘤 胆道肿瘤包括胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)和胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA),起源于胆道上皮细胞,通常预后较差且发病率存在地区差异,其发生发展涉及多种分子机制,包括TP53和KRAS突变,Wnt/ β -catenin和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinase, ERBB)信号通路异常激活,以及DNA甲基化异常等。

在胆道肿瘤中,BNIP3呈现明显低表达,且与肿瘤的恶性进展及不良预后密切相关。例如,Bharti等^[71]对84例GBC样本与29例正常胆囊对照组织进行分析,结果显示,56%的GBC样本中BNIP3蛋白表达下调,且癌组织中BNIP3 mRNA水平明显低于正常组织。在肝内胆管癌(ICC)中,BNIP3也呈现低表达趋势。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据分析显示,BNIP3低表达是ICC患者总体生存率降低的独立预后因素^[72]。在CCA中,BNIP3低表达与淋巴结转移及预后相关^[73]。Thongchot等^[73]发现,在模拟缺氧条件下,BNIP3低表达可破坏正常的自噬调节机制,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力,进而对患者预后产生不良影响。BNIP3在胆道肿瘤中低表达的核心原因是其启动子区异常高甲基化,如Bharti等^[71]发现,69%的GBC样本存在BNIP3启动子区高甲基化,且其中69%的高甲基化样本同时伴有BNIP3表达降低;使用5-Aza-dC处理可显著恢复BNIP3的表达,敲低DNMT1或DNMT3B也能逆转其低表达状态。综上,BNIP3在胆道肿瘤(包括GBC、ICC等)中呈现显著低表达模式,该表达特征与肿瘤恶性进展、淋巴结转移及患者不良预后紧密相关。因此,BNIP3或可作为胆道

肿瘤预后评估的潜在标志物及治疗干预的重要靶点。

5 BNIP3在消化道肿瘤预后评估及治疗中的潜在价值

在消化道肿瘤的诊疗中,探寻精准有效的预后评估指标与治疗靶点一直是研究的重点。BNIP3作为调控细胞死亡与生存的关键分子,通过动态调控细胞凋亡、自噬及肿瘤微环境等途径,在消化道肿瘤预后评估与治疗中展现出重要价值。相关研究成果不断涌现,为临床实践带来了新的思路。

多项研究表明,BNIP3的表达水平与消化道肿瘤患者的预后密切相关。例如,在ESCC中,BNIP3低表达与淋巴结转移及总生存率低明显相关,阳性表达患者的PFS较阴性表达患者明显延长^[43];在胃癌中,BNIP3甲基化可导致其低表达,且接受化疗的患者中,BNIP3甲基化者的PFS和OS明显短于未甲基化者,提示BNIP3甲基化可作为胃癌化疗后预后不良的预测指标^[47];在胰腺癌中,一项针对58例接受根治性切除术及吉西他滨辅助化疗或联合化疗患者的术后组织切片研究显示,BNIP3高表达组的OS和无病生存期均短于低表达组,提示BNIP3蛋白表达是OS和无病生存期的独立预后因素^[54,56];在CRC中,免疫组织化学检测结果显示,BNIP3表达阳性组的5年生存率明显高于表达阴性组^[31,74];在GBC中,BNIP3启动子高甲基化患者的OS明显短于甲基化患者^[71]。此外,HCC患者接受索拉非尼治疗时,外周血循环肿瘤基因(circulating tumor DNA, ctDNA)中BNIP3甲基化水平升高可作为获得性耐药的监测指标^[65]。综上,在多种消化道肿瘤中,BNIP3的表达状态可为患者的预后评估提供重要参考依据。

基于BNIP3在预后评估中的重要价值,其在治疗干预中的应用研究已取得显著进展,为消化道肿瘤的精准治疗提供了新思路。在治疗方面,表观遗传调控与化疗增敏策略中,DNMTs抑制剂(如5-Aza-dC)可逆转BNIP3启动子高甲基化,恢复其表达从而促进癌细胞凋亡,并且联合吉西他滨可使胰腺癌细胞凋亡率提高,进一步延缓肿瘤进展^[46,55,65],在CRC细胞中,敲低DNMT1/DNMT3B可增强5-FU化疗敏感性^[31]。缺氧条件下,敲低BNIP3可增强食管癌放疗敏感性^[41];在代谢重编程与耐药逆转中,靶向HCC耐药细胞中BNIP3介导的AMPK-ENO2通路可逆转仑伐替尼耐药性,并增高癌细胞凋亡率;桔梗皂苷D等中草药可双向调控HIF-1 α /BNIP3通路降低HCC复发率,为中西医结合治疗提供了实践方向^[75-76]。

BNIP3还可通过多维度调控消化道肿瘤免疫微

环境(TIME),进而影响免疫治疗应答,成为免疫治疗领域的潜在调控靶点。通过免疫调节手段,胰腺癌中BNIP3可与整合素亚基 $\beta 4$ (integrin subunit beta 4, ITGB4)结合激活自噬,促使自噬体吞噬主要组织相容性复合体 1(major histocompatibility complex 1, MHC-I)分子,降低细胞表面MHC-I的表达,协助胰腺癌细胞实现免疫逃逸;阻断BNIP3与ITGB4的结合可恢复MHC-I的表达,从而恢复其抗原递呈功能,增加CD8⁺T细胞免疫浸润,增强程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)抗体的疗效,使肿瘤体积缩小,并且在敲除ITGB4后,PD-1抗体治疗效果更加明显;同时BNIP3介导的线粒体自噬可调控肿瘤相关巨噬细胞向抗肿瘤的M1型极化,从而发挥抗胰腺癌作用^[77]。Gao等^[78]分析PDAC单细胞测序数据并基于组学原始数据归档库(Genome Sequence Archive, GSA)数据库进行整合,发现BNIP3⁺Fibro亚型中特异性过表达基因与PDAC患者的OS和PFS明显相关;具体表现为BNIP3⁺纤维亚型的比例越高,PDAC患者对免疫治疗的反应越差,预后越不佳,并且发现该基因可作为预测PDAC患者免疫治疗应答的标志物,指导个体化治疗策略制定。另外,Ma等^[79]通过体外实验发现,在琥珀酸作用及持续抗原刺激下,CD8⁺T细胞中BNIP3上调可抑制线粒体ROS累积、减少凋亡,维持其功能以增强抗肿瘤免疫;敲除BNIP3后,琥珀酸对T细胞线粒体的保护作用消失、凋亡率回升,且过继转移实验中T细胞抗肿瘤优势丧失、终末耗竭比例增加,以上结果表明BNIP3是琥珀酸增强CD8⁺T细胞抗肿瘤免疫的关键分子。此外,Xu等^[80]整合CCA患者数据发现,BNIP3表达与免疫微环境及免疫治疗响应相关:BNIP3低表达时,肿瘤微环境免疫抑制增强、CD8⁺T细胞功能减弱,患者免疫治疗敏感性差、预后不佳;相反,BNIP3高表达可通过线粒体自噬改善免疫细胞代谢,增强CD8⁺T细胞活性,提升免疫治疗应答,并且体外实验证实,下调BNIP3可削弱免疫治疗效果,过表达则可恢复其敏感性。Liang等^[81]通过免疫荧光和免疫组织化学检测发现,在CRC的5个肿瘤/相邻正常组织对中,BNIP3与巨噬细胞标志物CD68共定位,从而参与到CRC的免疫微环境中,进一步影响肿瘤发展。同时中药也可通过BNIP3影响免疫微环境,如Deng等^[82]发现虫草素可通过调节BNIP3来抑制吞噬免疫检查点CD47蛋白的表达,从而促进巨噬细胞的吞噬作用,进一步治疗CRC。

综上,在消化道肿瘤诊疗中,BNIP3不仅可通过表达水平及甲基化状态作为食管癌、胃癌、胰腺癌等多种肿瘤的预后评估关键指标,还可借助表观

遗传调控、通路靶向、中草药干预等方式助力化疗增敏与耐药逆转,更可通过调控TIME、影响免疫细胞功能及作为免疫治疗应答标志物参与免疫治疗,全方位为消化道肿瘤精准诊疗提供重要支撑与多维度思路。

6 总结与展望

6.1 研究现状总结 BNIP3作为Bcl-2家族BH3-only亚家族的关键成员,凭借BH3结构域与跨膜区(TM),通过调控线粒体凋亡、自噬、铁死亡、焦亡等多条细胞死亡通路,在消化道肿瘤中发挥“一分子多通路”的复杂作用,其表达与功能呈现显著的肿瘤类型和阶段特异性。从表达调控来看,BNIP3受表观遗传修饰(如启动子高甲基化)、转录因子(HIF-1 α 、p53、FOXO3等)及翻译后修饰(如磷酸化、泛素化)的多重精准调控,如CRC中DNMT1/DNMT3B协同介导的启动子甲基化可沉默BNIP3的表达,而缺氧条件下HIF-1 α 可激活其转录。从功能效应来看,BNIP3表现出“双向性”,即在多数情况下低表达的BNIP3通过削弱线粒体自噬、抑制凋亡,促进肿瘤细胞存活与恶性进展(如食管癌、胃癌、胰腺癌等),且其启动子甲基化状态与患者更短的PFS、OS密切相关,可作为预后评估的潜在生物标志物;但在特定场景(如胃癌缺氧微环境)中,BNIP3高表达可激活自噬抑制癌细胞活力,或在胰腺癌中通过介导免疫逃逸(如与ITGB4结合下调MHC-I),展现促癌潜力。在治疗应用研究方面,针对BNIP3的干预策略已取得阶段性进展;表观遗传药物(如5-Aza-dC)可逆转BNIP3沉默,恢复其表达以诱导癌细胞凋亡,且在胰腺癌中与吉西他滨联用可增强化疗效果;在免疫调节层面,针对BNIP3的干预(如阻断其与ITGB4结合)可改善TIME,提升免疫检查点抑制剂的疗效,为胰腺癌、CRC等肿瘤的免疫治疗提供新方向;而中草药通过调控BNIP3相关通路(如HIF-1 α /BNIP3)可实现对HCC的双向调控,为中西医结合治疗提供了新策略。

6.2 未来展望 尽管BNIP3在消化道肿瘤中的核心作用已得到证实,但当前研究仍面临诸多挑战,包括BNIP3在不同肿瘤亚型中功能异质性的机制尚未完全阐明、预后预测模型多依赖于单一指标、靶向药物研发仍处于早期阶段等。未来研究应聚焦于结合单细胞测序与空间转录组技术,解析肿瘤微环境、免疫治疗对BNIP3“抑癌/促癌”转换的调控机制;构建“BNIP3+调控因子(如甲基化状态、HIF-1 α 表达)”的联合预测模型;推进靶向BNIP3相关通路(如HIF-1 α /BNIP3、SIRT1-FOXO3-BNIP3)的药物开发,探索“BNIP3靶向+免疫治疗”联合方案;同时

开展BNIP3甲基化检测早诊试点及靶向药物 I / II 期临床试验, 最终推动其向精准诊疗实践转化, 改善患者生存预后。

综上所述, BNIP3在消化道肿瘤中的研究为精准诊疗提供了重要靶点, 未来通过多学科交叉与合作, 深入解析其机制并优化干预策略, 有望为改善患者生存预后提供新的突破方向。

【参考文献】

- [1] 黄景珠, 成秋宸, 李福建, 等. BNIP3介导线粒体自噬研究进展[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(1): 60-66.
- [2] Wang XX, Li M, Xu XW, et al. BNIP3-mediated mitophagy attenuates hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats by inhibiting ferroptosis through P62-KEAP1-NRF2 pathway activation to maintain iron and redox homeostasis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(1): 33-51.
- [3] Luo B, Ming Z. Uncovering interactions of mitochondrial proteins BNIP3 and BNIP3L with necroptosis-associated kinase RIPK3: Insights into kinase activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 674: 140-146.
- [4] 李丽君, 唐圣松. BNIP3调控肿瘤细胞自噬及凋亡的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(6): 779-785.
- [5] Peng X, Ji HY, Gao JW, et al. YAP1 exacerbates pyroptosis and senescence in nucleus pulposus cells by promoting BNIP3-mediated mitophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 2): 113434.
- [6] 吴梦瑶, 张卉, 王陆, 等. 线粒体自噬受体蛋白BNIP3的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 534-542.
- [7] 徐冉, 魏琬琰, 李志强, 等. BNIP3在细胞凋亡与自噬中的作用[J]. 山东医药, 2013, 53(28): 105-108.
- [8] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy[J]. J Biol Chem, 2012, 287(23): 19094-19104.
- [9] Zhang L, Li L, Liu H, et al. BNIP3 mediates cell death by different pathways following localization to endoplasmic reticulum and mitochondrion[J]. FASEB J, 2009, 23(10): 3405-3414.
- [10] Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1749-1768.
- [11] Tracy K, Dibling BC, Spike BT, et al. BNIP3 is an RB/E2F target gene required for hypoxia-induced autophagy[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(17): 6229-6242.
- [12] Zhang J, Ney PA. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(7): 939-946.
- [13] Bellot G, Garcia-medina R, Gounon P, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(10): 2570-2581.
- [14] Kanzawa T, Zhang L, Xiao L, et al. Arsenic trioxide induces autophagic cell death in malignant glioma cells by upregulation of mitochondrial cell death protein BNIP3[J]. Oncogene, 2005, 24(6): 980-991.
- [15] Azad MB, Chen Y, Henson ES, et al. Hypoxia induces autophagic cell death in apoptosis-competent cells through a mechanism involving BNIP3[J]. Autophagy, 2008, 4(2): 195-204.
- [16] Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(10): 700-714.
- [17] Zhao J, Jitkaen S, Cai Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(14): 5322-5327.
- [18] Xu S, He Y, Lin L, et al. The emerging role of ferroptosis in intestinal disease[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 289.
- [19] Zhang R, Liu Y, You J, et al. Tanshinone IIA inhibits ischemia-reperfusion-induced inflammation, ferroptosis and apoptosis through activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Hum Exp Toxicol, 2023, 42: 9603271231180864.
- [20] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [21] Vara-Perez M, Rossi M, Van Den Haute C, et al. BNIP3 promotes HIF-1 α -driven melanoma growth by curbing intracellular iron homeostasis[J]. EMBO J, 2021, 40(10): e106214.
- [22] Wei Y, Yang L, Pandeya A, et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167301.
- [23] Hong Z, Wang H, Zhang T, et al. The HIF-1/BNIP3 pathway mediates mitophagy to inhibit the pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 127: 111378.
- [24] Dai X, Sun F, Deng K, et al. Mallotucin D, a clerodane diterpenoid from croton crassifolius, suppresses HepG2 cell growth via inducing autophagic cell death and pyroptosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14217.
- [25] Yamashita SI, Sugiura Y, Matsuoka Y, et al. Mitophagy mediated by BNIP3 and NIX protects against ferroptosis by downregulating mitochondrial reactive oxygen species[J]. Cell Death Differ, 2024, 31(5): 651-661.
- [26] Hamacheer-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA, et al. Autophagy as a protective response to Bnip3-mediated apoptotic signaling in the heart[J]. Autophagy, 2006, 2(4): 307-309.
- [27] Chaanang AH, Kohlbrenner E, Gamb SI, et al. FOXO3a regulates BNIP3 and modulates mitochondrial calcium, dynamics, and function in cardiac stress[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(6): H1540-H1559.
- [28] Jensen KS, Binderup T, Jensen E KT, et al. FoxO3A promotes metabolic adaptation to hypoxia by antagonizing Myc function[J]. Embo j, 2011, 30(22): 4554-4570.
- [29] Baetz D, Regula KM, Ens K, et al. Nuclear factor- κ B-mediated cell survival involves transcriptional silencing of the mitochondrial death gene BNIP3 in ventricular myocytes[J]. Circulation, 2005, 112(24): 3777-3785.
- [30] An HJ, Lee H, Paik SG. Silencing of BNIP3 results from promoter methylation by DNA methyltransferase 1 induced by the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Mol Cells, 2011, 31(6): 579-583.
- [31] He J, Pei L, Jiang H, et al. Chemoresistance of colorectal cancer to 5-fluorouracil is associated with silencing of the BNIP3 gene through aberrant methylation[J]. J Cancer, 2017, 8(7): 1187-1196.

- [32] He YL, Li J, Gong SH, *et al.* BNIP3 phosphorylation by JNK1/2 promotes mitophagy via enhancing its stability under hypoxia[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 966.
- [33] Zhu Y, Massen S, Terenzio M, *et al.* Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 1099-1113.
- [34] Mellor HR, Rouschop KM, Wigfield SM, *et al.* Synchronised phosphorylation of BNIP3, Bcl-2 and Bcl-xL in response to microtubule-active drugs is JNK-independent and requires a mitotic kinase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(11): 1562-1572.
- [35] Liang Q, Wan J, Liu H, *et al.* A plant nonenveloped double-stranded RNA virus activates and co-opts BNIP3-mediated mitophagy to promote persistent infection in its insect vector[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 616-631.
- [36] Cao Y, Zheng J, Wan H, *et al.* A mitochondrial SCF-FBXL4 ubiquitin E3 ligase complex degrades BNIP3 and NIX to restrain mitophagy and prevent mitochondrial disease[J]. *EMBO J*, 2023, 42(13): e113033.
- [37] 张洪典, 陈传贵, 于振涛. BNIP3在消化道肿瘤中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(24): 1567-1569.
- [38] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, *et al.* Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(6): 1010-1021.
- [39] Sano H, Futamura M, Gaowa S, *et al.* p53/Mieap-regulated mitochondrial quality control plays an important role as a tumor suppressor in gastric and esophageal cancers[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(3): 582-589.
- [40] 高小玲, 刘陆, 李墨颜, 等. 启膈散对人食管癌EC9706细胞增殖、凋亡及miR-133a/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22): 1-6.
- [41] Ma Z, Chen C, Tang P, *et al.* BNIP3 induces apoptosis and protective autophagy under hypoxia in esophageal squamous cell carcinoma cell lines: BNIP3 regulates cell death[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(9): 1-8.
- [42] 林家俞, 秦洁洁, 蒋玲曦. 肿瘤微环境中免疫细胞的代谢研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(8): 1122-1130.
- [43] 胡珊珊, 张洪典, 陈传贵, 等. BNIP3 HIF-1 α 在食管鳞癌中的表达及其临床病理意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(9): 517-520.
- [44] 张洪典, 陈传贵, 胡珊珊, 等. 5-Aza-CdR对人食管鳞癌Kyse-140细胞BNIP3基因甲基化生物学意义的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(15): 1132-1136.
- [45] Kusano C, Ishibashi F, Ichita C, *et al.* Current status of gastric cancer screening and future perspectives[J]. *DEN Open*, 2026, 6(1): e70148.
- [46] Murai M, Toyota M, Suzuki H, *et al.* Aberrant methylation and silencing of the BNIP3 gene in colorectal and gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1021-1027.
- [47] Sugita H, Iida S, Inokuchi M, *et al.* Methylation of BNIP3 and DAPK indicates lower response to chemotherapy and poor prognosis in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(2): 513-518.
- [48] 缪捷飞, 吴锋. BNIP3影响自噬水平对胃癌的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(12): 1730-1733.
- [49] Xin L, Lu H, Liu C, *et al.* Methionine deficiency promoted mitophagy via lncRNA PVT1-mediated promoter demethylation of BNIP3 in gastric cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 141: 106100.
- [50] Zhao Z, Liu W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820962117.
- [51] 舒乐, 张歌, 彭志辉, 等. 调控胰腺癌相关信号通路的中药单体和复方的研究进展[J/OL]. *中药药理与临床*, 2025. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20250922.001.
- [52] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 493-502.
- [53] Li Y, Zhang X, Yang J, *et al.* Methylation of BNIP3 in pancreatic cancer inhibits the induction of mitochondrial-mediated tumor cell apoptosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63208-63222.
- [54] Erkan M, Kleeff J, Esposito I, *et al.* Loss of BNIP3 expression is a late event in pancreatic cancer contributing to chemoresistance and worsened prognosis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(27): 4421-4432.
- [55] Abe T, Toyota M, Suzuki H, *et al.* Upregulation of BNIP3 by 5-aza-2'-deoxycytidine sensitizes pancreatic cancer cells to hypoxia-mediated cell death[J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40(5): 504-510.
- [56] Akada M, Crnogorac-Jurcovic T, Lattimore S, *et al.* Intrinsic chemoresistance to gemcitabine is associated with decreased expression of BNIP3 in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8): 3094-3101.
- [57] Manu KA, Chai TF, Teh JT, *et al.* Inhibition of isoprenylcysteine carboxylmethyltransferase induces cell-cycle arrest and apoptosis through p21 and p21-regulated BNIP3 induction in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(5): 914-923.
- [58] Li X, Zhou S, Fan T, *et al.* lncRNA DGCR 5/miR-27a-3p/BNIP3 promotes cell apoptosis in pancreatic cancer by regulating the p38 MAPK pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2): 729-739.
- [59] Li H, Zhang C, Zhang Q, *et al.* BNIP3 enhances pancreatic cancer cell migration and proliferation via modulating autophagy under hypoxia[J]. *Heliyon*, 2022, 8(10): e11190.
- [60] 李瑞阳, 罗森, 叶婷. CD133⁺结直肠癌干细胞在结直肠癌进展及靶向免疫治疗中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025.
- [61] 裴莉, 解方为, 陈克力, 等. BNIP3表达对结肠癌细胞化疗敏感性的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2009, 34(9): 1050-1053.
- [62] Abu-El-Rub E, Alzu'bi A, Almahasneh FA, *et al.* Inhibiting HSP90 changes the expression pattern of PINK1 and BNIP3 and induces oxidative stress in colon cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 212.
- [63] Li Q, Qi F, Meng X, *et al.* Mst1 regulates colorectal cancer stress response via inhibiting Bnip3-related mitophagy by activation of JNK/p53 pathway[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(4): 263-277.
- [64] 苏倩, 王栋洋. miR-655-3p调控PTTG1对肝癌增殖和迁移能力的影响[J]. *医学理论与实践*, 2025, 38(18): 3065-3069.
- [65] Méndez-Blanco C, Fondevila F, Fernández-Palanca P, *et al.* Stabilization of hypoxia-inducible factors and BNIP3 promoter methylation contribute to acquired sorafenib resistance in human hepatocarcinoma cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 1984.
- [66] Wang J, Su Q, Chen K, *et al.* Pyrimethamine upregulates BNIP3 to interfere SNARE-mediated autophagosome-lysosomal fusion in hepatocellular carcinoma[J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(2): 211-224.
- [67] 陈圆圆, 韩佩宇, 江珊, 等. NIX/BNIP3线粒体自噬通路在HBx诱导肝癌干细胞表型中的作用研究[C]//2018环境与健康学术会议--精准环境健康: 跨学科合作的挑战论文集. 2018:

- 339-341.
- [68] Yao J, Wang J, Xu Y, *et al.* CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1879-1897.
- [69] Wang Y, Han C, Lu L, *et al.* Hedgehog signaling pathway regulates autophagy in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3): 995-1010.
- [70] Wang S, Cheng H, Li M, *et al.* BNIP3-mediated mitophagy boosts the competitive growth of Lenvatinib-resistant cells via energy metabolism reprogramming in HCC[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 484.
- [71] Bharti A, Kar AG, Singh D, *et al.* Frequent promoter hypermethylation and down regulation of BNIP3: An early event during gallbladder cancer progression[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(9): 1257-1263.
- [72] 邹文强, 符广华, 杨艳梅, 等. 基于TCGA数据库胆管癌自噬-临床预后模型的构建和评估[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33(7): 411-418.
- [73] Thongchot S, Yongvanit P, Loilome W, *et al.* High expression of HIF-1 α , BNIP3 and PI3KC3: hypoxia-induced autophagy predicts cholangiocarcinoma survival and metastasis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14): 5873-5878.
- [74] Iida S, Kato S, Ishiguro M, *et al.* PIK3CA mutation and methylation influences the outcome of colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(3): 565-70.
- [75] 徐洁, 李小兵, 赖盼建, 等. 桔梗皂苷D在体外对人肝癌细胞株HepG2的杀伤作用机制研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(16): 2754-2757, 2760.
- [76] Liu S, Kang L, Song Y, *et al.* Role of the HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway in recurrent hepatocellular carcinoma and the mechanism of Traditional Chinese Medicine[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 893-908.
- [77] Zhou X, Yang F, Huang L, *et al.* ITGB4/BNIP3 activates autophagy and reduces MHC-I expression to mediate tumour immune escape in pancreatic cancer cell lines[J]. *Immunology*, 2025, 174(2): 264-277.
- [78] Gao B, Hu G, Sun B, *et al.* BNIP3⁺ fibroblasts associated with hypoxia and inflammation predict prognosis and immunotherapy response in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 937.
- [79] Ma K, Cheng H, Wang L, *et al.* Succinate preserves CD8⁺ T cell fitness to augment antitumor immunity[J]. *Immunity*, 2025, 58(10): 2505-2523.e8.
- [80] Xu Y, Sun J, Yan X, *et al.* Prognosis of cholangiocarcinoma patients based on multiple patterns of programmed cell death, integrated analysis of the immune microenvironment and drug sensitivity[J]. *Front Genet*, 2025, 16: 1457204.
- [81] Liang L, Zhang C, Han J, *et al.* Heterogeneity of tumor microenvironment cell groups in inflammatory and adenomatous polyposis coli mutant colorectal cancer based on single cell sequencing[J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(9): 4813-4826.
- [82] Deng Q, Li X, Fang C, *et al.* Cordycepin enhances anti-tumor

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®