

彭梦薇,刘燕,张艳,等. 蛋白合成与降解信号参与肿瘤恶病质肌肉萎缩及中医药调节机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 123-129.

Peng MW, Liu Y, Zhang Y, et al. Protein synthesis and degradation signals are involved in tumor Cachexia muscle atrophy and the regulatory mechanism of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 123-129.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.016

# 蛋白合成与降解信号参与肿瘤恶病质肌肉萎缩 及中医药调节机制研究进展

彭梦薇,刘燕,张艳,郝羚伦,陈玉龙,吴耀松\*

(河南中医药大学 中医药科学研究院,河南省中医方证信号传导重点实验室,郑州 450046)

**【摘要】** 恶病质是一种涉及多个器官的多因素代谢障碍综合征,是恶性肿瘤患者常见的致死因素。临床最主要的症状为肌肉萎缩和丢失,其机制与蛋白质过度降解及合成障碍相关。近年来中医药凭借副作用少以及多靶点、多通路干预疾病等显著优势,在防治肿瘤恶病质肌肉萎缩的方面具有独特价值。本文主要是从不同信号介导的肌肉蛋白降解及合成对肿瘤恶病质肌肉萎缩的影响及中医药的调节作用展开论述,以期 of 中医药治疗肿瘤恶病质肌肉萎缩的临床应用和研究提供一定的参考。

**【关键词】** 肿瘤恶病质;肌肉萎缩;蛋白质合成;蛋白质降解;调控信号;中医药防治

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 07-0123-07

## Protein synthesis and degradation signals are involved in tumor Cachexia muscle atrophy and the regulatory mechanism of traditional Chinese medicine

PENG Mengwei, LIU Yan, ZHANG Yan, HAO Linglun, CHEN Yulong, WU Yaosong\*

(Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) Syndrome and Prescription in Signaling, Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**【Abstract】** Cachexia is a syndrome of multifactorial metabolic disorders involving multiple organs and is a common fatal factor in patients with malignant tumors. The major clinical symptoms are muscle atrophy and loss, and their mechanism is associated with excessive protein degradation and synthesis disorders. In recent years, traditional Chinese medicine has made a significant advantage in the use of few side effects, multi-targets, and multi-channel intervention diseases. It has unique value in preventing and treating tumor disease and muscle atrophy. This review mainly discusses the effect of muscle protein degradation and synthesis mediated by various signals on tumor Cachexia muscle atrophy and the regulatory role of traditional Chinese medicine to provide a reference for the clinical application and research of traditional Chinese medicine in the treatment of tumor Cachexia muscle atrophy.

**【Keywords】** cancer Cachexia; muscle atrophy; protein synthesis; protein degradation; molecular mechanism; traditional Chinese medicine prevention and treatment

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

肿瘤恶病质是一种多因素导致的代谢障碍综合征,是晚期肿瘤患者致死的常见并发症<sup>[1]</sup>。其中

肌肉的持续性减少导致进行性的体重下降是肿瘤恶病质患者最主要的临床表现,蛋白质丢失是引起

**【基金项目】** 国家自然科学基金(82104717);河南省科技攻关重点研发与推广专项(202102310493);河南省特色骨干学科中医学学科建设  
项目(STG-ZYXKY-2020028);河南省科技攻关(192102310160)。

**【作者简介】** 彭梦薇(1996—),女,硕士研究生,研究方向:分子生物学与中医肿瘤方证基础。E-mail: pengmengwei@126.com

**【通信作者】** 吴耀松(1976—),女,硕士,教授,研究方向:分子生物学与中医肿瘤方证基础。E-mail: linawys@163.com

肌肉减少或萎缩的主要因素。近年来相关的研究报道显示,研究者们对肿瘤恶病质患者肌肉减少症的关注日渐增加,认为肌肉的减少或萎缩与蛋白质过度降解及合成障碍有关<sup>[2]</sup>。中医药在治疗肿瘤恶病质方面具有显著优势,可减轻肌肉萎缩,增强机体免疫力,延长患者生存期,关于其作用机制,尤其是对肌肉蛋白合成和降解调节方面已经开展了大量的研究,现将中医药调节肌肉蛋白合成和降解防治肿瘤恶病质肌肉萎缩的机制作一综述,以供后续相关研究参考和借鉴。

肿瘤恶病质归属于中医“虚劳”范畴,罹患久病重病失于调理、气血耗伤或手术、放化疗伤及正气是该病形成的主要诱因。《素问·玉机真藏论篇》曰:“大骨枯槁,大肉陷下,胸中气满,喘息不便,其气动形,期六月死……”是该病的临床表现。中医学认为,该病的核心病机为气血阴阳虚衰,脏腑元气亏损,脾胃运化失常,久虚不复最终出现肌肉萎缩<sup>[3-4]</sup>,虽主要病位在脾胃,但病程中多出现五脏交亏,互为转换的状况,“虚者补之”“扶正培本”是治疗虚劳的基本原则,脾主水谷运化,为后天之本,气血生化之源,中医临床主要通过调理脾胃固本,资后天而补先天,以促进五脏虚损的修复。而肿瘤恶病质临床流行病学调查研究也证实,其最常见的证型是气虚证,最常见的病位证候要素为脾<sup>[5]</sup>。研究者认为骨骼肌蛋白降解增加、合成减少与中医脾虚具有相通性,肿瘤恶病质导致的肌肉萎缩既是脾失健运的原因,又是脾虚的结果<sup>[6]</sup>。还有研究者认为肿瘤恶病质患者肌肉瘦削,舌淡,食欲下降,能耗增加的表现,张锡纯将其辨证为脾虚证,从脾论治是张锡纯治虚劳的切入点,其治疗主要以调养脾胃为主<sup>[3]</sup>。由此可知,肿瘤恶病质的中医核心病机主要责之于脾虚,因此,临床上本病的治疗常以健脾类中药为主。已有大量研究报道了中医药治疗肿瘤恶病质的临床运用和分子机制,结果表明,中药单体和中药复方可调节肌肉蛋白的合成和降解信号靶点与通路发挥抗肿瘤恶病质肌肉萎缩的作用。

现代研究认为,肌肉质量是通过蛋白质合成和降解之间的平衡来决定的,生理条件下,肌肉蛋白合成和降解维持在动态平衡范围<sup>[7]</sup>,肿瘤恶病质肌肉消耗萎缩的本质是肌肉蛋白合成下降、分解代谢旺盛、肌肉蛋白合成与分解平衡被打破的结果<sup>[8]</sup>。研究显示,细胞内多个信号通路参与了肌肉蛋白降解和合成的过程,其中参与蛋白质降解过程的主要

信号通路有泛素-蛋白酶体依赖性途径(UPP)、线粒体凋亡途径及自噬途径<sup>[9]</sup>;而以雷帕霉素靶蛋白(mTOR)为中心的信号网络主要调控骨骼肌蛋白质的合成代谢<sup>[10]</sup>。研究显示,中药主要可影响以上信号通路调节肌肉蛋白的合成与降解发挥肿瘤恶病质肌肉萎缩的治疗作用。

## 1 蛋白质合成与降解参与肿瘤恶病质肌肉萎缩的发生机制

### 1.1 泛素-蛋白酶体途径

泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-dependent proteasome pathway, UPP)是介导体内肌纤维和大部分可溶性蛋白降解最主要的途径之一,其信号激活会加速骨骼肌蛋白质的降解。UPP是由泛素化底物蛋白的酶和识别并分解泛素标记底物蛋白的蛋白酶体构成,这种泛素与底物的结合是通过E1、E2、E3酶组成的级联反应进行的<sup>[11]</sup>,其中泛素蛋白连接酶E3是泛素化中的关键酶,主要是通过特异性识别靶蛋白,参与底物识别来进行蛋白质的降解<sup>[12]</sup>。泛素连接酶E3中肌肉环指状基因1(muscle ring finger 1, MuRF1)和肌肉萎缩基因(muscle atrophy f-box, MAFbx/Atrogin-1),通常通过STAT3、NF- $\kappa$ B、FoxO3和p38 MAPK被激活,其在肿瘤恶病质动物模型中高表达被看作是肌萎缩的重要标志物<sup>[13-14]</sup>。肿瘤微环境中存在大量IL-6促炎因子,可通过磷酸化下游转录因子STAT3蛋白,激活UPP途径相关因子MuRF1、MAFbx的表达,促进蛋白质降解<sup>[15]</sup>。NF- $\kappa$ B是p50/p65构成的最为常见的异源二聚体,而IL-1、TNF- $\alpha$ 、TNF样凋亡诱导(TNF like weak inducer of apoptosis, TWEAK)等在内的许多炎症因子通过激活IKK复合物,磷酸化I $\kappa$ B $\alpha$ ,活化NF- $\kappa$ B的核移位导致泛素连接酶高表达,激活了UPP,泛素化的I $\kappa$ B $\alpha$ 被26S蛋白酶体降解,诱导异源二聚体对细胞核进行定位,发挥转录活性,增加了蛋白质降解<sup>[16]</sup>。FoxO3属于叉头因子O蛋白家族(forkhead box class O family, FoxO),既是PI3K/AKT信号的下游调节因子,也是骨骼肌蛋白质降解的调节器。PI3K/AKT信号通过抑制FoxO3核转位而阻止其转录,同时阻止E3连接酶MuRF1和MAFbx/Atrogin-1的上调,抑制蛋白水解系统激活,减少蛋白降解<sup>[17]</sup>。p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)也被称为应激激活蛋白激酶,是MAPK家族中的一员,同时也是MAFbx/Atrogin-1和MuRF-1泛

素连接酶的信号调节因子,炎症因子激活 p38 MAPK,触发泛素连接酶的上调,启动 UPP 蛋白水解机制参与恶病质肌肉损耗<sup>[18]</sup>。p38 还能磷酸化并激活 NF- $\kappa$ B,二者通过不同通路被激活,不依赖于 Akt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路。

## 1.2 自噬溶酶体途径

自噬溶酶体系统 (the autophagy lysosomal pathway, ALP) 是真核细胞内广泛存在的蛋白水解途径之一,在调节肌肉蛋白稳态中起着重要的作用<sup>[19-20]</sup>。自噬是溶酶体介导的降解过程,参与细胞质内蛋白质和细胞器的溶解。自噬的过程包括诱导、启动、延长、成熟降解四个阶段。自噬前体在形成半月形分隔膜后,延伸并完全包裹底物,将其运输至溶酶体后,形成自噬溶酶体,进而完成底物的彻底降解。肿瘤组织生长过快会导致营养匮乏,荷瘤动物会出现肌肉萎缩等恶病质状态,是因为能诱导骨骼肌发生自噬为其肿瘤组织的快速生长提供必要的能量,其骨骼肌中可见自噬相关基因 (Atg6/Beclin1、P62、LC3B/LC3A、Atg1/ULK1) 表达上调<sup>[21]</sup>。丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 是一种十分重要的自噬相关蛋白,其定位在细胞质中,当 Akt 激活后能进一步活化其底物 mTOR,从而抑制细胞自噬的发生,促进肌肉蛋白的合成。另外在 Akt 的下游还有一个基因 FoxO3,被证实与肌肉蛋白降解密切相关。LC3B 作为广泛使用的自噬标记物参与自噬体的形成,而 Sirtuin-1 可通过去乙酰化作用,调节自噬相关蛋白,如 Atg5、Atg7 和 Atg8,从而调节自噬现象。

## 1.3 线粒体凋亡途径

线粒体凋亡途径是特异性骨骼肌蛋白质降解途径,在癌性恶病质患者以及动物模型中广泛存在。线粒体凋亡途径中,在凋亡诱导因子的作用下,Caspase-8 被激活,蛋白被后者剪切,移位 C 端到线粒体外膜,其余 Bcl-2 家族促凋亡蛋白改变线粒体膜的通透性,将线粒体内的蛋白释放到胞质,从而促进 Caspase-9 前体活化,活化的 Caspase-9 激活 Caspase-3,从而诱导细胞凋亡<sup>[22]</sup>。半胱氨酸蛋白酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) 是细胞凋亡中关键因子,凋亡启动后,下游的 Caspase 通过死亡受体途径进行一系列级联反应,激活 Caspase-8、Caspase-10,并通过剪切下游 Caspase-3 来执行凋亡,完成蛋白质的降解。而 B 淋巴细胞瘤-2 基因相关蛋白 (Bcl-2) 位于线粒体膜上,其表达的激活能打破线粒体平衡,改变线粒体膜通透性,同时

激活反馈机制,通过抑制 Bax 活性,促进细胞凋亡。

## 1.4 TGF- $\beta$ 途径

激活素 A (activin A, Act A)、TNF 样凋亡诱导 (TNF like weak inducer of apoptosis, TWEAK)、肌生成抑制蛋白 (myostatin) 等多种蛋白质都属于转化因子- $\beta$  超家族 (TGF- $\beta$ )。TGF- $\beta$  家族包含的各种因子已被各种体内外研究证实与肿瘤恶病质肌肉萎缩的发生发展密切相关,可通过磷酸化下游转录因子 Smad2/3,调节 Akt 介导的下游因子 mTOR 和 FoxOs,通过 mTOR 途径抑制肌蛋白的合成,通过 FoxOs 激活 UPP 途径,使肌蛋白合成受阻,降解加剧<sup>[23-24]</sup>。由骨骼肌细胞合成分泌的肌肉生长抑制素 (Myostatin) 通过抑制细胞周期过渡,放缓成肌细胞的生长速度,抑制肌细胞增殖,诱导恶病质的发生。肌分化生长因子 (myogenic differentiation, MyoD) 和肌细胞生成素 (Myogenin, MyoG) 是 C2C12 肌管中常见的骨骼肌分化标志,MyoG 的生成受到 Myostatin 的抑制,使成肌细胞不能分化为多核的融合肌管细胞。而活化的 NF- $\kappa$ B 能够促进 myostatin 表达增加,抑制 MyoD 的表达<sup>[25-26]</sup>。TWEAK 是 TNF 超家族成员之一,其高表达能激活 NF- $\kappa$ B 信号,增强炎症因子的表达,降低骨骼肌氧化代谢,介导骨骼肌萎缩的发生发展<sup>[27-28]</sup>。

## 1.5 线粒体途径

癌性恶病质中骨骼肌萎缩发生的重要因素之一是线粒体能量代谢障碍<sup>[29-30]</sup>。线粒体的形态结构的稳定对维持骨骼肌细胞的正常生理功能也至关重要<sup>[31-32]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (Per-oxisome proliferator-activated receptor coactivator 1  $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 是调节线粒体生成和骨骼肌氧化代谢关键因子,PGC-1 $\alpha$  的过表达能增加线粒体 ATP 含量,恢复线粒体生物合成功能,促进骨骼肌中线粒体功能调节相关蛋白的表达来抑制骨骼肌萎缩<sup>[33]</sup>。研究发现,PGC-1 $\alpha$  通过调控核呼吸因子 (nuclear respiratory factors, NRFs) NRF1/2 表达,激活线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM),达到促进线粒体生成的目的。线粒体解偶联蛋白-2 (UCP-2) 和解偶联蛋白-3 (UCP-3) 是解偶联蛋白家族成员,与线粒体氧化磷酸化功能密切相关,其表达在癌因性恶病质肌肉能量代谢中显著上升,与骨骼肌的消耗有关<sup>[34]</sup>。

## 1.6 mTOR 信号通路

mTOR 信号通路在蛋白质合成代谢中起重要作用

用,是肿瘤恶病质肌肉萎缩的关键通路。该途径由磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 组成, PI3K 生成的磷脂酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P), 是 Akt 被活化所必需的, PI3P 调控蛋白质的合成代谢是通过磷酸化 Akt 的 Ser473 和 Thr308 位点<sup>[35]</sup>, 最后磷酸化 mTOR, 抑制蛋白质合成<sup>[36]</sup>。IGF-1 诱导下游因子 PI3K/AKT 激活来介导肌肉萎缩, Akt 可以通过调节下游因子 mTOR 途径促进肌蛋白的合成。胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1) 是一种刺激肌卫星细胞生长分化以及肌蛋白合成调节因子, 通过诱导下游因子 PI3K/AKT 来介导肌肉萎缩, Akt 可以双向调节其下游因子 mTOR 和 FoxOs 来达到抑制骨骼肌减少的目的, 通过 mTOR 途径促进肌蛋白的合成, 也可以通过抑制 FoxOs 来抑制泛素蛋白连接酶 MuRF1 和 MAFbx。mTOR 途径的激活是通过 Akt 磷酸化 mTOR 调控其下游分子真核生物启动因子 4E 结合蛋白 1 (4E-BP1) 和核糖体 S6 蛋白激酶 (S6k), 增加翻译起始和延长来促进骨骼肌蛋白的合成<sup>[37]</sup>。

## 1.7 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是较为保守的通路, 拥有复杂的调控网络, 其关键蛋白的异常可引起通路的激活, 从而在癌症的进展中发挥重要作用。靶向该通路的药物对于癌症肿瘤恶病质的治疗有潜在的作用。

## 2 中医药对蛋白质合成与降解信号参与肿瘤恶病质肌肉萎缩的调节作用

### 2.1 泛素-蛋白酶体途径

大量研究显示, 部分中药单体和复方能通过调节 UPP 信号和相关靶点发挥肿瘤恶病质肌肉萎缩的干预作用, 主要涉及 UPP 上下游的 STAT3、NF- $\kappa$ B、FoxO3 和 p38 MAPK 等主要分子和靶点。报道显示中药单体隐丹参酮、复方六君子汤等可抑制 STAT3 的磷酸化, 下调 UPP 系统相关因子 MuRF1、MAFbx 的表达, 从而阻止荷瘤小鼠骨骼肌的降解<sup>[38-39]</sup>。而六君子汤、欧前胡素、山姜素等可显著降低血清中炎症细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6) 的表达, 下调 MuRF1 和 Atrogin-1 表达水平, 其机制也与 UPP 上游信号 STAT3 信号活性受抑有关<sup>[40-43]</sup>。表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)、黄芩苷、芍药提取物等中药单体能通过抑制 NF- $\kappa$ B (p-p65、p65、I-

$\kappa$ B $\alpha$ ) 的活性, 进而抑制 UPP 下游因子 MuRF1、MAFbx 等的表达, 缓解荷瘤小鼠骨骼肌的萎缩<sup>[44-46]</sup>。而黄芩苷、芍药以及鲜枸杞提取物、山姜素等抗肿瘤恶病质肌肉萎缩的作用可能与药物抑制肿瘤细胞分泌炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6) 有关, 通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 从而减少了蛋白质的降解<sup>[43, 45-47]</sup>。黄豆苷元可通过 FoxO 途径抑制 UPP 的激活, 同时下调 Atrogin-1、MuRF1 的水平, 并上调 MyHC 和 MyoG 的水平发挥抗肌肉萎缩的作用<sup>[48]</sup>。另外涉及 FoxO 相关 UPP 信号缓解肿瘤恶病质肌肉萎缩的中药还有知母、黄柏、芳樟醇、厚朴酚等<sup>[26-27]</sup>, 知母、黄柏、芳樟醇、厚朴酚能通过提高 IGF-1 或 Akt 的水平来下调 FoxO3、Atrogin-1 和 MuRF1 的水平, 抑制 UPP 的激活, 知母、黄柏同时还可下调炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平。保元解毒汤能明显抑制 E3 泛素连接酶 Atrogin-1 和 MuRF1 基因的表达水平, 抑制 p38 MAPK mRNA 表达和蛋白质磷酸化<sup>[49]</sup>。而鲜枸杞提取物能下调人类肝癌细胞系 HepG2 荷瘤小鼠血清中促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和肌肉中 p38 MAPK、NF- $\kappa$ B 的表达<sup>[47]</sup>。

### 2.2 自噬溶酶体途径

研究显示, 中药活性成分、复方、单味中药等可调节不同自噬蛋白影响肿瘤恶病质肌肉萎缩的动物或细胞模型及细胞分化, 保护肌肉细胞的功能, 发挥抗肌肉萎缩的效应, 主要涉及的自噬关键信号分子有 Akt、LC3、sirtuin-1 等。中药黄芪和当归药对可显著上调 Akt 和 mTOR 蛋白的表达, 具有促进肿瘤恶病质小鼠骨骼肌肌肉蛋白合成的作用, 其机制可能与细胞自噬受抑有关<sup>[50]</sup>。中药单体苦参碱可提高 Akt、mTOR 和 FoxO3 的磷酸化水平, 改善骨骼肌蛋白合成, 促进成肌细胞分化, 改善肌管萎缩<sup>[51]</sup>。研究发现, 知母和黄柏药对可通过 Akt 相关信号干扰自噬溶酶体途径, 诱导自噬标志物 LC3B 的活性, 使小鼠生存期显著延长, 逆转晚期癌症诱导的骨骼肌萎缩<sup>[52]</sup>。报道显示, 中药单体姜黄素和白藜芦醇可改善荷瘤小鼠腓肠肌、比目鱼肌的重量以及肌纤维横截面积, 增加荷瘤小鼠肌肉组织中 Sirtuin-1 的表达, 减弱荷瘤小鼠的肌蛋白水解<sup>[53]</sup>。

### 2.3 线粒体凋亡途径

研究证明, 中药单体和复方的活性成分可调节不同的凋亡因子影响蛋白质的降解, 发挥抗肿瘤恶病质的功能, Caspase-3、Bcl-2 是评价细胞凋亡水平的关键因子。姜黄素类似物通过活化 Caspase-3, 诱

导了埃利希氏腹水癌细胞的凋亡,有显著抗恶病质作用<sup>[54]</sup>。芪珍胶囊诱导的 HCT 116(人结肠癌细胞)的凋亡伴 Caspase-3 蛋白表达的下调,同时能预防荷瘤小鼠体重减轻与恶病质<sup>[55]</sup>。中药有效成分藏红花水提物可影响 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠骨骼肌凋亡指数,上调抗凋亡蛋白(Bcl-2)和 Bax 的表达比例,降低促凋亡蛋白(Caspase-3 和 Bax)的水平,拮抗线粒体凋亡途径激活所致蛋白质的降解<sup>[56]</sup>。

## 2.4 TGF- $\beta$ 途径

中药有效成分厚朴酚能降低 Myostatin 的表达,抑制 SMAD2/3 的磷酸化,并升高 p-FoxO3a 的表达,同时显著逆转 MyoG、MyoD 表达的下降,发挥抗肿瘤恶病质肌肉萎缩的作用<sup>[57]</sup>。而牛樟芝提取物则可通过抑制 Myostatin 的释放,调节相关基因的表达,如促进 ActRIIB、FoxO3、MuRF1、MAFbx 等基因的表达,抑制 p-Akt 和 p-FoxO3 表达,从而显著逆转肌肉萎缩<sup>[58]</sup>。

## 2.5 线粒体途径

中药复方保元解毒汤和人参皂苷 Rg3 可促进包括 PGC-1 $\alpha$ 、TFAM、NRF1/NRF2 在内的线粒体合成关键蛋白的表达,改善小鼠腓肠肌线粒体形态和数量,增加腓肠肌质量和肌纤维横径,减缓动物体重下降,缓解癌因性肌肉萎缩<sup>[49,59-61]</sup>。同时,保元解毒汤能显著降低 UCP-2、UCP-3 mRNA 和蛋白表达水平,改善 Apc<sup>min/+</sup> 恶病质小鼠模型肌肉萎缩,其机制可能与血清中 IL-6 含量,UPP 活性受抑有关<sup>[62]</sup>。

## 2.6 mTOR 信号通路

黄芪、当归药对、褐藻多糖硫酸酯、厚朴酚通过上调 IGF-1 的水平,激活 mTOR 信号通路,通过促进肌蛋白的合成缓解骨骼肌的萎缩<sup>[50,63-64]</sup>。而褐藻多糖硫酸酯、厚朴酚、知母黄柏药对、芳樟醇、牛樟芝提取物能上调 IGF-1 的水平,同时抑制 FoxO3 介导的 UPP 的激活,下调泛素蛋白酶 E3 MuRF1 和 MAFbx 的水平抑制肌蛋白的降解<sup>[52,58,63-65]</sup>。据报道显示,可调节 mTOR 信号的中药及单体主要有褐藻多糖硫酸酯、厚朴酚。褐藻多糖硫酸酯、厚朴酚可通过上调 IGF-1 的水平,诱导肌蛋白合成相关因子(p70S6k,4EBP-1)激活,增加肌蛋白的合成,发挥抗肿瘤恶病质肌肉萎缩的作用<sup>[63-64]</sup>。

## 2.7 Wnt 信号通路

通过网络药理学分析,四君子汤主要通 PI3K-Akt 和 Wnt 信号通路缓解癌因性恶病质,但这仅仅

是基于数据分析,缺乏体内外实验证明<sup>[66]</sup>。研究发现,表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)能够抑制 Wnt 信号通路,从而抑制其关键下游转录激活因子肌卫星细胞的增殖<sup>[67]</sup>。通过蛋白质组学(液相色谱-串联质谱法,LC-MS/MS)联合 IPA(ingenuity pathway analysis,通路分析软件)进行了探索性分析,发现表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate, ECG)通过 Wnt 以及 mTOR 信号通路增强 C2C12 细胞的分化活性<sup>[68]</sup>。

## 3 总结与展望

基于以上文献综述,由于肿瘤恶病质复杂的因素、机制和骨骼肌合成降解的网络信号途径,多数信号调控肌蛋白的合成和降解往往是相互影响、同时发生的,例如,同一个蛋白分子可能介导多种信号途径参与蛋白合成和降解过程。因此,在进行中医药抗肿瘤恶病质的研究时应充分考虑各通路之间的协同作用,针对多通路的关键因子进行检测,同一通路介导的不同途径之间进行关联研究,可能更能体现中医复方多靶点、多通路干预特点。

关于肿瘤恶病质的发病机制也需要进一步的研究,大量的文献表明了正是因为肿瘤恶病质肌肉萎缩各信号通路相互耦联作用的复杂机制,单一的干预途径很难遏制恶病质的进展,导致以靶向药物治疗的现代医学治疗在复杂的肿瘤微环境中非但不能起到理想的治疗作用,甚至会带来严重的并发症,而中医治疗的整体观念,以及中医药的单体和复方多靶点、多环节的作用特点,在临床肿瘤恶病质的治疗中具有独特的优势。但目前中医药防治肿瘤恶病质蛋白质降解及调节肌肉蛋白合成的相关机制研究还停留的初步阶段,主要集中于泛素-蛋白酶体途径、自噬溶酶体途径、水解蛋白依赖途径、mTOR 信号通路、Wnt 信号通路、骨骼肌代谢调节因子等信号通路,关于中药复方或单体治疗肿瘤恶病质的机制尚缺少大量、系统、深入的研究来论证。

## 参考文献:

- [1] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia; an international consensus [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 489-495.
- [2] Vainshtein A, Sandri M. Signaling pathways that control muscle mass [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4759.
- [3] 刘杰, 罗莉, 苗翠影, 等. 浅析张锡纯治“虚劳”思路在肿瘤恶病质治疗中的应用 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(3):

- 18-20.
- [ 4 ] 桑亚洲, 张艳, 刘燕, 等. 肿瘤恶病质发病机制及中医药防治研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 203-213.
- [ 5 ] 苏雅, 祝永福, 夏黎明. 中医辨证治疗癌症恶病质临床疗效观察 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(9): 1251-1254.
- [ 6 ] 靖林林, 陈筱婷, 孙学刚. 肿瘤诱导细胞自噬致营养不良与脾主肌肉四肢的相关性探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4365-4367.
- [ 7 ] Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment [J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(5): 369-382.
- [ 8 ] Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies [J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(1): 58-74.
- [ 9 ] 黄燕峰, 魏连波. 骨骼肌蛋白代谢及其调控机制研究进展 [J]. 广东医学, 2015, 36(23): 3728-3731.
- [ 10 ] Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy [J]. Cells, 2020, 9(9): 1970.
- [ 11 ] Park J, Cho J, Song EJ. Ubiquitin-proteasome system (UPS) as a target for anticancer treatment [J]. Arch Pharm Res, 2020, 43(11): 1144-1161.
- [ 12 ] Eddins MJ, Marblestone JG, Suresh Kumar KG, et al. Targeting the ubiquitin E3 ligase MuRF1 to inhibit muscle atrophy [J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 60(1-2): 113-118.
- [ 13 ] Patel HJ, Patel BM. TNF- $\alpha$  and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications [J]. Life Sci, 2017, 170: 56-63.
- [ 14 ] 周开国, 何桂珍. 肿瘤恶病质的机制及可能的治疗 [J]. 基础医学与临床, 2011, 31(1): 104-107.
- [ 15 ] 桑亚洲, 张艳, 陈玉龙, 等. JAK/STAT3 介导肿瘤恶病质肌肉萎缩及药物干预研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(7): 118-124.
- [ 16 ] Peterson JM, Bakkar N, Guttridge DC. NF- $\kappa$ B signaling in skeletal muscle health and disease [J]. Curr Top Dev Biol, 2011, 96: 85-119.
- [ 17 ] Zhang X, Zhuang T, Liang Z, et al. Breast cancer suppression by aplysin is associated with inhibition of PI3K/AKT/FOXO3a pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 63923-63934.
- [ 18 ] Girven M, Dugdale HF, Owens DJ, et al. L-glutamine improves skeletal muscle cell differentiation and prevents myotube atrophy after cytokine (TNF- $\alpha$ ) stress via reduced p38 MAPK signal transduction [J]. J Cell Physiol, 2016, 231(12): 2720-2732.
- [ 19 ] 汪敏加, 齐梓伊, 朱玮华, 等. 肌肉萎缩机制及临床研究进展: 基于第 65 届美国运动医学学会年会的思考 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(15): 2421-2426.
- [ 20 ] 赵高远, 苗玉芳, 侯润芬, 等. 线粒体损伤与慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍及中医药治疗进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 133-137, 144.
- [ 21 ] Luo Y, Yoneda J, Ohmori H, et al. Cancer usurps skeletal muscle as an energy repository [J]. Cancer Res, 2014, 74(1): 330-340.
- [ 22 ] Wyke SM, Tisdale MJ. NF- $\kappa$ B mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle [J]. Br J Cancer, 2005, 92(4): 711-721.
- [ 23 ] Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(10): 2322-2332.
- [ 24 ] Padrão AI, Moreira-Gonçalves D, Oliveira PA, et al. Endurance training prevents TWEAK but not myostatin-mediated cardiac remodelling in cancer cachexia [J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 567: 13-21.
- [ 25 ] Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, et al. NF- $\kappa$ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia [J]. Science, 2000, 289(5488): 2363-2366.
- [ 26 ] Mitch WE, Price SR. Transcription factors and muscle cachexia: is there a therapeutic target? [J]. Lancet, 2001, 357(9258): 734-735.
- [ 27 ] Burkly LC. TWEAK/Fn14 axis: the current paradigm of tissue injury-inducible function in the midst of complexities [J]. Semin Immunol, 2014, 26(3): 229-236.
- [ 28 ] Johnston AJ, Murphy KT, Jenkinson L, et al. Targeting of Fn14 prevents cancer-induced Cachexia and prolongs survival [J]. Cell, 2015, 162(6): 1365-1378.
- [ 29 ] Carson JA, Hardee JP, VanderVeen BN. The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator of cancer-induced muscle wasting [J]. Semin Cell Dev Biol, 2016, 54: 53-67.
- [ 30 ] Penna F, Ballarò R, Beltrá M, et al. Modulating metabolism to improve cancer-induced muscle wasting [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 7153610.
- [ 31 ] Kou G, Li Z, Wu C, et al. Citrus tangeretin improves skeletal muscle mitochondrial biogenesis via activating the AMPK-PGC1- $\alpha$  pathway *in vitro* and *in vivo*: a possible mechanism for its beneficial effect on physical performance [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(45): 11917-11925.
- [ 32 ] Chen PB, Yang JS, Park Y. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to obesity, exercise, and polyunsaturated fatty acids [J]. Lipids, 2018, 53(3): 271-278.
- [ 33 ] Brault JJ, Jespersen JG, Goldberg AL. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha or 1beta overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin ligases, and disuse atrophy [J]. J Biol Chem, 2010, 285(25): 19460-19471.
- [ 34 ] Toime LJ, Brand MD. Uncoupling protein-3 lowers reactive oxygen species production in isolated mitochondria [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 49(4): 606-611.
- [ 35 ] 黄秀兰, 崔国辉, 周克元. PI3K-Akt 信号通路与肿瘤细胞凋亡关系的研究进展 [J]. 癌症, 2008, 27(3): 331-336.
- [ 36 ] Pende M. mTOR, Akt, S6 kinases and the control of skeletal muscle growth [J]. Bull Cancer, 2006, 93(5): E39-E43.
- [ 37 ] Ries A, Trottenberg P, Elsner F, et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced

- cancer; an EPCRC cachexia guidelines project [J]. Palliat Med, 2012, 26(4): 294-304.
- [38] Chen L, Yang Q, Zhang H, et al. Cryptotanshinone prevents muscle wasting in CT26-induced cancer cachexia through inhibiting STAT3 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 260: 113066.
- [39] 张艳, 桑亚洲, 彭梦薇, 等. 六君子汤调控 STAT3/泛素蛋白酶途径防治肺癌恶病质小鼠肌肉萎缩的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 8-15.
- [40] 贺倩文, 刘冬静, 刘燕, 等. 六君子汤干预 IL-6/STAT3 信号影响肿瘤环境下 C2C12 细胞分化机制的研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(10): 3630-3637.
- [41] 陈林林. 基于 STAT3 抑制作用的中药活性成分筛选及其抗肿瘤恶病质作用研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [42] Chen L, Xu W, Yang Q, et al. Imperatorin alleviates cancer cachexia and prevents muscle wasting via directly inhibiting STAT3 [J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104871.
- [43] Zhang Y, Zhang Y, Li Y, et al. Preclinical investigation of alpinetin in the treatment of cancer-induced Cachexia via activating PPAR $\gamma$  [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 687491.
- [44] Wang H, Lai YJ, Chan YL, et al. Epigallocatechin-3-gallate effectively attenuates skeletal muscle atrophy caused by cancer cachexia [J]. Cancer Lett, 2011, 305(1): 40-49.
- [45] Li B, Wan L, Li Y, et al. Baicalin, a component of *Scutellaria baicalensis*, alleviates anorexia and inhibits skeletal muscle atrophy in experimental cancer cachexia [J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 12415-12425.
- [46] Bae T, Jang J, Lee H, et al. *Paeonia lactiflora* root extract suppresses cancer cachexia by down-regulating muscular NF- $\kappa$ B signalling and muscle-specific E3 ubiquitin ligases in cancer-bearing mice [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 246: 112222.
- [47] 刘婷, 丁艳, 杨婷婷, 等. 鲜枸杞子提取物通过 p38 MAPK 信号通路抑制人肝癌细胞 HepG2 诱导小鼠恶病质的作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 89-94.
- [48] Zhang H, Chi M, Chen L, et al. Daidzein alleviates cisplatin-induced muscle atrophy by regulating Glut4/AMPK/FoxO pathway [J]. Phytother Res, 2021, 35(8): 4363-4376.
- [49] 章洪华. 基于 P38MAPK/PGC-1 通路研究保元解毒汤调控线粒体功能改善癌性肌肉萎缩机制 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [50] 王洮. 芪归相须干预肿瘤恶病质的机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [51] 陈力. 苦参碱通过 BDK 调控肿瘤恶病质骨骼肌萎缩作用和机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [52] Zhuang P, Zhang J, Wang Y, et al. Reversal of muscle atrophy by Zhimu and Huangbai herb pair via activation of IGF-1/Akt and autophagy signal in cancer cachexia [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(3): 1189-1198.
- [53] Penedo-Vázquez A, Duran X, Mateu J, et al. Curcumin and resveratrol improve muscle function and structure through attenuation of proteolytic markers in experimental cancer-induced Cachexia [J]. Molecules, 2021, 26(16): 4904.
- [54] Faião-Flores F, Suarez JA, Pardi PC, et al. DM-1, sodium 4-[5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-oxo-penta-1, 4-dienyl]-2-methoxy-phenolate; a curcumin analog with a synergic effect in combination with paclitaxel in breast cancer treatment [J]. Tumour Biol, 2012, 33(3): 775-785.
- [55] Guo D, Guo C, Fang L, et al. Qizhen capsule inhibits colorectal cancer by inducing NAG-1/GDF15 expression that mediated via MAPK/ERK activation [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 273: 113964.
- [56] Ahmadabadi F, Saghebjo M, Huang CJ, et al. The effects of high-intensity interval training and saffron aqueous extract supplementation on alterations of body weight and apoptotic indices in skeletal muscle of 4T1 breast cancer-bearing mice with cachexia [J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2020, 45(5): 555-563.
- [57] Ge Z, Liu D, Shang Y, et al. Magnolol inhibits myotube atrophy induced by cancer cachexia through myostatin signaling pathway *in vitro* [J]. J Nat Med, 2020, 74(4): 741-749.
- [58] Chen MC, Hsu WL, Chou TC. Anti-cachectic effect of *Antrodia cinnamomea* extract in lung tumor-bearing mice under chemotherapy [J]. Oncotarget, 2018, 9(28): 19584-19596.
- [59] 宗鑫. 保元解毒汤改善癌性恶病质肌肉萎缩的转录组学分析及机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [60] Wang D, Chen W, Bi Q, et al. Baoyuan Jiedu Decoction alleviates cancer-induced myotube atrophy by regulating mitochondrial dynamics through p38 MAPK/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway [J]. Front Oncol, 2020, 10: 523577.
- [61] 徐大玉. 人参皂苷 Rg3 通过激活 AMPK 改善癌症相关性疲劳的机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [62] 宗鑫, 张亚楠, 章洪华, 等. 保元解毒汤改善 Apc<sup>min/+</sup> 恶病质模型肌肉萎缩的机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 19-24.
- [63] Chen MC, Hsu WL, Hwang PA, et al. Combined administration of fucoidan ameliorates tumor and chemotherapy-induced skeletal muscle atrophy in bladder cancer-bearing mice [J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 51608-51618.
- [64] Chen MC, Chen YL, Lee CF, et al. Supplementation of magnolol attenuates skeletal muscle atrophy in bladder cancer-bearing mice undergoing chemotherapy via suppression of FoxO3 activation and induction of IGF-1 [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143594.
- [65] Zhang H, Chi M, Chen L, et al. Linalool prevents cisplatin induced muscle atrophy by regulating IGF-1/Akt/FoxO pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 598166.
- [66] 陈江锋, 林芝娴, 郭勇. 基于网络药理学策略探讨四君子汤治疗癌性恶病质的潜在机制 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(2): 122-128.
- [67] Otto A, Schmidt C, Luke G, et al. Canonical Wnt signalling induces satellite-cell proliferation during adult skeletal muscle regeneration [J]. J Cell Sci, 2008, 121(Pt 17): 2939-2950.
- [68] 李鹏辉. 儿茶素促进小鼠骨骼肌干细胞分化的作用和机制研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2019.