

· 综述 ·

## 肿瘤恶病质发病机制及中医药防治研究进展

桑亚洲, 张艳, 刘燕, 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/河南省中医方证信号传导  
国际联合重点实验室, 郑州 450046)

**[摘要]** 目的:肿瘤恶病质在癌症晚期发病率高,其特征在于骨骼肌萎缩和脂肪组织急剧减少以及全身系统性炎症。恶病质与多种肿瘤高度相关,且恶病质引起的肿瘤患者死亡占有很大比例。肿瘤恶病质可导致肿瘤患者出现严重并发症,患者的生活质量下降,心理状态消极,并进一步恶化病情。目前尚无有效的干预手段可完全逆转恶病质状态,中医药多靶点,多种有效成分的联合作用,以及通过辨证论治的中医思维来治疗本病,在肿瘤恶病质的防治中发挥重要作用。因此探究肿瘤恶病质发病机制和中医药防治有助于基础研究和临床应用。**方法:**在中国知网(CNKI),PubMed(Public Medline)数据库中以肿瘤恶病质、中医、中药方剂为关键词进行检索,通过归纳总结共纳入98篇中英文文献,对肿瘤恶病质的发病机制和中医药防治进行全面阐述。**结果:**强调了在肿瘤恶病质的发生中炎症反应,骨骼肌萎缩,能量代谢异常和多种信号联合调控的重要作用,以及中医药在不同治则下治疗肿瘤恶病质的独特优势和显著作用。**结论:**炎症反应,骨骼肌萎缩,能量代谢异常的相互串扰使得肿瘤恶病质的发病机制具有复杂性和多样性,中药方剂和中草药及其有效成分在防治肿瘤恶病质方面具有靶向多个途径,控制多种信号通路,抑制多种炎症因子的天然优势,在改善饮食、延长患者生存期、保持体质量等方面既安全又有效。

**[关键词]** 肿瘤恶病质; 骨骼肌萎缩; 中医; 方剂

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0203-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202425

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200930.1917.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-10-7 07:07

### Study Progress in Pathogenesis of Cancer Cachexia and Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine

SANG Ya-zhou, ZHANG Yan, LIU Yan, CHEN Yu-long, WU Yao-song\*

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

**[Abstract]** **Objective:** The incidence rate of cancer cachexia is high in late stage of cancer, which is characterized by skeletal muscle atrophy and rapid reduction of adipose tissue and systemic inflammation. Cachexia is highly related to a variety of tumors, and causes a large proportion of cancer deaths. Cancer cachexia can lead to serious complications in patients with cancer, then, the quality of life of patients decreases, the psychological state becomes negative, and the state of illness is further worsened. At present, there is no effective intervention means to completely reverse cachexia. The combined use of multiple targets and effective components of traditional Chinese medicine(TCM), as well as the treatment based on syndrome differentiation and the theory of TCM play an important role in the prevention and treatment of cancer cachexia. Therefore, exploring the pathogenesis of cancer cachexia and prevention and treatment with TCM is helpful for basic study

**[收稿日期]** 20200609(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81503490);河南省重点研发与推广专项(192102310160)

**[第一作者]** 桑亚洲,在读硕士,从事分子生物学与中医肿瘤方证基础研究,E-mail:767599402@qq.com

**[通信作者]** \*吴耀松,硕士,教授,从事分子生物学与中医肿瘤方证基础研究,E-mail:linawys@163.com

and clinical application. **Method:** In this paper, cancer cachexia and TCM in China national knowledge infrastructure (CNKI) and Public Medline (PubMed) databases were retrieved, and 98 Chinese and English literatures were included through summarization to elaborate the pathogenesis of cancer cachexia and the prevention and treatment of TCM. **Result:** Emphasis was given to the important role of inflammatory reaction, skeletal muscle atrophy, energy metabolism abnormality and multiple signal joint regulation in occurrence of cancer cachexia, and the unique advantages and significant role of TCM in treatment of cancer cachexia under different treatment principles. **Conclusion:** Inflammatory reaction, skeletal muscle atrophy, abnormal energy metabolism make the pathogenesis of cancer cachexia complex and diverse. TCM prescriptions, Chinese herbal medicine and their effective ingredients have the natural advantages of targeting multiple pathways, controlling multiple signal pathways and inhibiting various inflammatory factors in the prevention and treatment of cancer cachexia, and are safe and effective in improving diet, prolonging the survival period of patients and keeping weight.

[Key words] cancer cachexia; skeletal muscle atrophy; traditional Chinese medicine; prescription

目前肿瘤恶病质被定义为持续性骨骼肌质量流失的多因素综合征,其病理生理学特点是摄入量减少和代谢异常,导致蛋白质分解、合成平衡被打破<sup>[1]</sup>。恶病质的公认诊断标准以体质量和体质量指数(BMI)为主要观察指标,即6个月内肿瘤患者非意愿性体质量降低>5%;或BMI<20 kg·m<sup>-2</sup>伴体质量降低>2%;或者四肢骨骼肌质量指数(ASMI)<7.26 kg·m<sup>-2</sup>(男)或<5.45 kg·m<sup>-2</sup>(女)伴体质量降低>2%<sup>[2-3]</sup>。并且目前基于体质量减轻程度的诊断标准得到广泛使用和认可<sup>[4]</sup>。约80%的晚期肿瘤患者由于肿瘤本身和肿瘤治疗(放射疗法、化学疗法)而发展成恶病质状态,导致严重的预后不良,目前尚不消除肿瘤恶病质的具体发病机制,肿瘤恶病质与机体代谢紊乱密切相关,多认为是由厌食症、全身系统性炎症、肌肉代谢、脂肪代谢、线粒体能量代谢异常和信号通路等相互作用造成的<sup>[5-7]</sup>,多个发病机制之间的串扰也增加了肿瘤恶病质的研究难度。近年来,有关中医药防治肿瘤恶病质的临床报道和基础研究越来越多<sup>[8-10]</sup>,中医药往往有多种有效成分,可结合多个位点,对肿瘤恶病质进行整体干预,且能够起到很好的疗效,本文以多个发病因素为切入点,阐述造成肿瘤恶病质的分子机制和中医药治疗时的协同作用机制,总结中医药治法治则,以及与现代医学相比中医药在治疗肿瘤恶病质中发挥的独特作用和突出优势。

## 1 肿瘤恶病质发病机制

**1.1 厌食症** 继发性厌食症是肿瘤恶病质较为常见的症状,与患者的食物摄入量减少,疾病恶化,发病率和死亡率增加以及生活质量下降密切相关,新诊断的肿瘤患者有50%存在厌食症,晚期肿瘤患者中厌食症是次于疼痛、疲劳和虚弱的第四大症

状<sup>[11-13]</sup>。厌食症的神经系统调节主要受下丘脑支配,与食物摄入有关的中枢神经,在信号传导和外周因子的作用下诱导疾病发生。一项涉及1 853名肿瘤患者的研究表明,下丘脑炎症是调节肿瘤恶病质中食欲抑制的关键信号,下丘脑炎症是通过下丘脑-垂体-肾上腺轴和5-羟色胺途径激活而导致厌食-恶病质综合征的发展<sup>[14-15]</sup>,促炎细胞因子可抑制下丘脑前馈神经元的活性,同时上调5-羟色胺可增强下丘脑厌食神经元的活性<sup>[16]</sup>,而5-羟色胺在肿瘤恶病质条件下对食物摄入的抑制作用可能是通过影响神经肽Y(NPY)系统<sup>[17]</sup>。此外,炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-6(IL-6)也促进了厌食症的发生和发展,潜在的机制可能与这些细胞因子直接通过血脑屏障进入中枢神经系统并与下丘脑区域的相应受体结合从而发挥其作用<sup>[18]</sup>。

**1.2 全身系统性炎症** 全身系统性炎症在肿瘤恶病质中普遍存在,机体内促炎细胞因子活性增强是晚期肿瘤患者恶病质的显著特征<sup>[19]</sup>,中性粒细胞与淋巴细胞之比是一种系统性炎症指标,而有一项研究表明该指标可为局部晚期非小细胞肺癌患者的预后提供依据,可能与晚期癌症患者的生存期和恶病质的发展具有相关性<sup>[20]</sup>,另外TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6和IFN- $\gamma$ 的高表达在恶病质肌肉萎缩的发生发展中具有重要的促进作用<sup>[21-23]</sup>。

炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 与恶病质患者肿瘤周围脂肪组织中的生长因子相关,表明TNF- $\alpha$ 在肿瘤恶病质微环境中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。研究发现,通过降低肿瘤恶病质小鼠中的TNF- $\alpha$ 和IL-6细胞因子水平可减轻炎症反应,从而减轻肿瘤恶病质的症

状<sup>[25]</sup>,另一项动物实验也证实,通过抑制肿瘤恶病质小鼠骨骼肌炎症因子TNF- $\alpha$ ,IL-6和IL-1 $\beta$ 可抑制炎症反应<sup>[26]</sup>。有关核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的研究表明,在给HepG2细胞注射TNF- $\alpha$ 可诱导核转录因子- $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B)的快速水解,当NF- $\kappa$ B被激活后,泛素-蛋白酶体系统(UPS)被进一步激活,UPS的活化最终会使机体降解和消耗骨骼肌蛋白质<sup>[27-28]</sup>。在胃癌、肺癌和乳腺癌导致的恶病质中,患者血清中IL-6水平显著增加,同时IL-6的高表达会造成肿瘤恶病质患者存活期缩短,分析311名恶病质和非恶病质患者之间炎症因子的表达水平,也证实了在恶病质患者血清内IL-6的上调<sup>[29-31]</sup>。IL-6高表达会导致肌肉萎缩和脂肪分解,其作用机制多认为是激活了UPS和Janus蛋白激酶(JAK)/信号传导及转录激活蛋白3(STAT3)信号通路<sup>[32-33]</sup>。另外,炎症有驱动白色脂肪组织脂解的作用,IFN- $\gamma$ 是一种多效细胞因子,抑制脂肪酶活性,造成脂肪和蛋白质合成减少并能加速脂肪分解,并引起肌肉萎缩进而引发恶病质。有实验表明,在肿瘤恶病质小鼠体内可检测到IFN- $\gamma$ 的基因和蛋白表达均升高<sup>[34-35]</sup>。

**1.3 肌肉代谢异常** 肌肉代谢异常在肿瘤恶病质患者中较为常见,主要包括肌肉蛋白质分解增加,合成的肌肉蛋白减少,其中骨骼肌蛋白的严重消耗造成肌肉萎缩是恶性肿瘤患者出现恶病质的主要原因<sup>[36]</sup>。肌肉蛋白丢失的原因之一是JAK/STAT3途径的激活,在由Lewis肺癌或C26肿瘤引起恶病质的小鼠中,敲除肌肉中的磷酸化STAT3或使用磷酸化STAT3的抑制剂可以抑制肌肉损失,改善肌肉中蛋白质合成和降解,并增加体质量和握力,这说明其蛋白质损失可能是因为肿瘤微环境诱导肌肉中的STAT3磷酸化和UPS激活<sup>[37-38]</sup>。而UPS是细胞内蛋白质降解的主要途径,参与细胞内80%以上蛋白质的降解,其活性的增加可明显促进恶病质患者肌肉蛋白质分解和体质量减轻。NF- $\kappa$ B通路参与UPS介导的肌肉蛋白分解,NF- $\kappa$ B被激活后的核易位导致泛素连接酶的高表达,使得底物蛋白的泛素化增强,蛋白降解加速和肌肉消耗增加<sup>[39]</sup>。另外,细胞因子也参与异常的蛋白质代谢,IL-6可以激活STAT3,被磷酸化的STAT3可使泛素mRNA水平上调,同时肌肉特异性环指基因1(MuRF1),肌肉萎缩基因(MAFbx),2种UPS中关键泛素链接酶的mRNA水平也上调,26S蛋白酶体活性增加,进而激活UPS,加速肌肉蛋白的降解<sup>[37]</sup>;TNF- $\alpha$ 相关的凋亡诱导配体通过形成死亡诱导信号复合物来激活外

在凋亡途径,然后激活泛素化依赖途径来诱发肌肉蛋白水解<sup>[40]</sup>。另一方面,下丘脑还参与调节肿瘤恶病质的肌肉蛋白代谢,IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 通过在下丘脑的弓形核中发挥病理作用,减少了大鼠的食物摄入和体质量下降<sup>[41]</sup>,经下丘脑介导的糖皮质激素可通过抑制骨骼肌糖摄取及糖原合成,提高血糖水平以及抑制骨骼肌脂质代谢,引起脂质代谢中间体二酰甘油和神经酰胺堆积,诱发骨骼肌胰岛素抵抗,造成骨骼肌代谢的失衡<sup>[42]</sup>。一项动物实验中表明糖皮质激素的潜在作用可能是通过影响骨骼肌和肝脏基因的代谢重编程来促进肌肉萎缩进程,新的转录机制表明,心肌细胞增强因子可介导肌纤蛋白的下调进而诱导肿瘤恶病质小鼠肌肉萎缩<sup>[43]</sup>。

**1.4 脂肪代谢异常** 尽管肌肉丧失长期以来在恶病质研究中占主导地位,但在动物模型中进行的最新工作已开始认识到脂肪代谢异常在肿瘤恶病质发展中的重要性<sup>[44]</sup>,在一项针对患有恶病质和非恶病质的癌症患者中进行代谢组学分析,结果表明在血浆中恶病质和非恶病质患者氨基酸和脂质之间存在差异,这可能导致两者出现病理生理差异尤其是脂肪的代谢异常<sup>[45]</sup>。最新的研究也认为,肿瘤恶病质中脂肪组织减少的机制归因于脂解活性增强,脂质利用增加以及脂肪形成受损,最终会导致体内脂肪储存量减少,体质量下降,其中脂溶性因子、激素,例如TNF- $\alpha$ ,IL-6,儿茶酚胺和利钠肽起关键介导作用,且动物实验也证实,脂蛋白脂肪酶和脂肪酸合成酶等脂肪生成酶在肿瘤附近的脂肪组织中显著减少,除脂肪分解外,白色脂肪细胞褐变和棕色脂肪细胞活化还刺激解偶联蛋白-1上调,从而促进生热和高能量消耗。脂肪细胞-肌细胞,脂肪细胞-癌细胞以及脂肪细胞-炎症细胞的串扰影响代谢稳态,脂肪组织的浪费也通过各种途径对其他器官产生影响,这些变化共同导致负能量平衡,从而促进了肿瘤恶病质的发生<sup>[35,46-47]</sup>。一项动物实验中,对C26结肠癌恶病质小鼠模型进行了早期的脂肪、肝脏和肌肉组织的脂质代谢分析,结果表明恶病质小鼠的白色脂肪组织减少(34%~42%),且体质量明显减轻,另外在恶病质小鼠的白色脂肪中,还发现蛋白激酶A(PKA)诱导的脂解活性增强以及总能量消耗的增加<sup>[48]</sup>。在恶病质实验模型中,脂肪组织的减少比骨骼肌质量和食物摄入减少出现的更早,针对晚期肿瘤患者死亡时间与脂肪损失程度的研究表明,在患者死亡前其脂肪减少加速,损失程度可高达29%<sup>[49]</sup>。

**1.5 线粒体能量代谢异常** 在真核生物体,线粒体是进行氧化代谢的主要部位,糖类、脂肪和氨基酸等均需要通过线粒体释放能量。线粒体内膜参与氧化磷酸化中的氧化还原反应,而氧化还原稳态的改变可能导致肿瘤诱导的肌肉蛋白质消耗,直接或间接激活细胞内降解途径<sup>[50]</sup>。由肿瘤诱导的恶病质动物模型中,经过全基因组与转录组的数据分析表明,恶病质组动物肌肉线粒体功能在氧化磷酸化基因,ATP合成速率,三羧酸循环基因和线粒体密度标志物柠檬酸合酶的表达水平下调<sup>[51]</sup>。线粒体的分裂和融合在肿瘤诱发恶病质的动物模型的肌肉线粒体中受到影响,涉及线粒体融合素1(Mfn1)和线粒体融合素2(Mfn2)以及线粒体分裂蛋白1(FIS1)的mRNA表达均下调,并且线粒体形态发生改变<sup>[52]</sup>。发现Lewis肺癌恶病质小鼠模型肌肉过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1(PGC-1),Mfn2基因表达水平下降约50%,且在肿瘤恶病质的早期就发现线粒体变性,说明线粒体功能受损可能比肌肉萎缩发生的更早<sup>[53]</sup>。相关文献也表明,炎症信号与肿瘤恶病质引起的线粒体功能障碍有关,比如NF- $\kappa$ B,STAT3,信号传导蛋白Smad3的激活可导致线粒体呼吸功能、酶活性和ATP的产生降低<sup>[54-56]</sup>。

**1.6 信号通路调控** 信号传导及转录激活因子(STAT)含有SH2结构域(SH2)和SH3结构域(SH3),可与特定的含磷酸化酪氨酸的肽段结合,其中STAT3被认为在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤中发挥致癌作用,如在恶病质胃癌、肺癌和乳腺癌患者体内均发现STAT3表达水平增加<sup>[30]</sup>,STAT3可介导细胞因子IL-6信号向细胞核传递,IL-6通过其受体和JAK激酶磷酸化STAT3酪氨酸位点使之形成二聚体并转移到细胞核调控靶基因。IL-6/JAK/

STAT3信号通路是调控肿瘤恶病质肌肉蛋白降解的主要信号通路,在小鼠肿瘤恶病质模型中,给予小鼠注射IL-6可诱导肌肉和脂肪储存的进行性消耗,最终导致死亡,对小鼠结肠腺癌C26注射IL-6中和抗体治疗恶病质时体质量减轻、肌肉萎缩症状有所改善<sup>[57]</sup>。有实验通过评估IL-6和胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)在非小细胞肺癌(NSCLC)上皮间质转化中的作用,发现上皮间质转化耐药抗性和NSCLC肿瘤生长的IL-6/IGF-1R/STAT3自分泌环有关,靶向STAT3是一种有效的干预治疗途径<sup>[58]</sup>。

在肺癌诱导的肿瘤恶病质模型中骨骼肌Toll样受体(TLRs)和髓样分化因子88(MyD88)的基因表达增加。MyD88的靶向消融可抑制肺癌荷瘤小鼠骨骼肌质量和强度的下降,同时MyD88的抑制作用减弱了小鼠骨骼肌中肺癌诱导的未折叠蛋白反应(UPR)激活。此外,X-box结合蛋白1(XBP1)的肌肉特异性缺失可改善肺癌荷瘤小鼠的肌肉浪费,这表明了TLR/MyD88介导的XBP1激活导致肺癌荷瘤小鼠骨骼肌消耗<sup>[59]</sup>。其他研究也显示,TLRs4的遗传消融和药理学抑制作用都能够减弱带有Lewis肺癌的小鼠恶病质的主要临床标志物,TLR4通过直接激活相关途径(如UPS,自噬溶酶体途径)导致肌管萎缩,增加肌肉分解代谢<sup>[60-61]</sup>。此外,通过下调肿瘤恶病质小鼠肌肉NF- $\kappa$ B信号通路和肌肉特异性E3泛素连接酶可以有效恢复荷瘤小鼠的骨骼肌功能和质量<sup>[26]</sup>。有研究表明,通过体内外实验来抑制E3泛素连接酶并激活蛋白激酶B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/转录因子叉头盒O3 $\alpha$ (FOXO3 $\alpha$ )信号通路可减轻肌肉萎缩并改善成肌细胞分化<sup>[62]</sup>。综上,不同途径导致肿瘤恶病质作用机制研究归纳见表1。

表1 肿瘤恶病质发病机制

Table 1 Study progress on pathogenesis of cancer cachexia

途径	作用部位	作用形式	发病机制	参考文献
厌食症	下丘脑	降低食物摄入和吸收	激活下丘脑/垂体/肾上腺轴/5-羟色胺途径,促进炎症因子分泌	[10-11,14]
全身系统性炎症	全身	促进肿瘤生长、骨骼肌萎缩和脂肪分解	激活UPS,JAK/STAT3,NF- $\kappa$ B途径	[23-24,28-29]
肌肉代谢异常	骨骼肌	促进骨骼肌萎缩和蛋白质降解	激活UPS,JAK/STAT3,下丘脑/糖皮质激素途径,促进炎症因子分泌	[37-40,42]
脂肪代谢异常	脂肪组织	促进脂肪组织耗损	加速脂肪组织褐变,增强脂肪细胞活化、脂解活性和炎症因子分泌	[35,45-47]
线粒体代谢异常	线粒体内膜	抑制线粒体功能	激活NF- $\kappa$ B,STAT3和信号传导蛋白Smad3,抑制氧化磷酸化,ATP合成速率和三羧酸循环	[51-53]
信号通路调控	-	促进肌肉萎缩和相关受体表达	激活UPS,NF- $\kappa$ B,IL-6/JAK/STAT3,IL-6/IGF-1R/STAT3和TLR/MyD88/XBP1途径,抑制Akt/mTOR/FoxO3 $\alpha$ 途径	[58-59,62]

## 2 肿瘤恶病质的现代医学临床治疗

近几年,中国癌症5年生存率达40.50%,与10年前相比提高了10%<sup>[63]</sup>,当晚期癌症患者逐步发展成肿瘤恶病质状态,延长患者的生存期,提高生活质量是治疗关键。目前针对肿瘤恶病质的现代医学治疗主要有以下几个方面,①药物治疗,目前有多种药物可有效缓解肿瘤恶病质症状,其治疗原理通常是基于对恶病质发病机制的干预措施,因此这些药物多具有减少炎症、促进合成代谢和抑制高分解代谢、食欲刺激的作用。如醋酸甲羟孕酮(MPA)可有效抑制炎症细胞因子分泌并增加下丘脑NPY的释放<sup>[64]</sup>;大麻素类与内啡肽受体的相互作用,干扰IL-1的合成,参与神经回路的大麻素受体的激活和前列腺素合成的抑制,可促进食欲和食物摄入,调节能量储存稳态<sup>[65]</sup>;非甾体类抗炎药可减少肿瘤恶病质相关的炎症反应,降低TNF- $\alpha$ 水平,增加体质量,有效改善生活质量<sup>[66]</sup>;生长激素释放肽(Ghrelin)对调节食欲,抑制促炎细胞因子和NF- $\kappa$ B信号通路具有重要作用,还可以增加生长激素的分泌并减少能量消耗,拮抗蛋白质分解<sup>[67]</sup>;JAK抑制剂鲁索替尼(Ruxolitinib)的Ⅱ期临床试验表明,Ruxolitinib可增加原发性骨髓纤维化和转移性胰腺腺癌恶病质患者体质量,有效减缓体质量耗损<sup>[68-69]</sup>。②营养治疗,晚期癌症恶病质的营养治疗对延长患者生存期有一定帮助,当恶病质患者饮食不能正常获取或摄入不足时,可通过摄入能量和蛋白质含量高的食物,以及多餐少食等方式进行干预,或者口服补充剂,如 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸(HMB)<sup>[70]</sup>,二十碳五烯酸(EPA)<sup>[71]</sup>,左旋肉碱(L-carnitine)<sup>[72]</sup>,可减缓肌肉耗损进程。另外,还可以通过营养支持进行治疗,即通过肠内、外途径补充营养素。③运动疗法,有研究表明合理的运动锻炼计划,可帮助患者提高抵抗力并维持肌肉质量,其机制可能是通过有氧训练来增加合成代谢<sup>[72]</sup>,相关的系统评价表明运动和营养的联合干预可改善身体耐力和抑郁评分<sup>[73]</sup>。④社会心理疗法,有关心理疗法干预肿瘤恶病质患者的研究表明,通过引导患者从令人担忧的精神活动中转移到实际生活中,帮助满足他们的心理需求等措施,达到减轻压力,减少对疾病恐惧的目的,研究结果证明有效的心理干预有益于提高患者情绪功能和观察能力,减轻疲劳和消化系统疾病<sup>[74]</sup>。

但药物治疗的副作用也是不容忽视的,如引起肾,肝功能损害,增加患者胃肠道出血风险<sup>[75]</sup>;损伤

神经系统,诱发幻觉、眩晕等精神疾病<sup>[76]</sup>;增加静脉血栓风险,导致水潴留,出血,高血压和库欣综合征等<sup>[77]</sup>。也有研究表明,针对肿瘤恶病质患者的微量元素、维生素、蛋白质或其他补剂并不能有效控制体质量丢失、厌食、恶心等症状<sup>[72]</sup>。

中药方剂、中草药和中药单体对肿瘤恶病质具有独特的治疗效果,有抑制炎症,提高免疫力,抑制蛋白分解,改善饮食和增加体质量的作用,副作用较少,安全性和有效性得到广泛认可,作用机制研究也越来越深入<sup>[78]</sup>。

## 3 中医药防治肿瘤恶病质研究进展

肿瘤恶病质在中医属“虚劳”的范畴。“虚”是指气血阴阳的亏虚,“劳”是指五脏六腑的衰竭,肿瘤恶病质的病机涉及多个脏腑,多种因素,主要是脾肾衰竭、脾胃亏虚、气血的失调及痰湿瘀毒等积聚于机体,即气血阴阳、五脏六腑的极度亏虚<sup>[79]</sup>。理论研究认为,肿瘤恶病质为本虚标实之证,“虚”即虚劳,“实”则为癌毒交结,形成有形之邪,影响脏腑功能,气血津液运行,导致痰、瘀、湿形成。故在治疗时当“扶正培本”为主,兼具化痰、祛瘀,解毒<sup>[80]</sup>。《黄帝内经·素问·玉机真脏论》“大骨枯槁,大肉陷下,胸中气满,喘息不便,其气动形”的描述,即符合肿瘤晚期恶病质的症状。因肿瘤恶病质多与身体虚劳有关故其治则多以补益为主,如脾肾双补法、健脾和胃法、补气养血法等,同时兼具解毒、活血化瘀,行气化痰等治疗本病,相关的中药方剂和中草药及其有效成分研究为肿瘤恶病质的中医药防治提供了临床和理论基础。

肿瘤恶病质防治的中医治则,①健脾和胃法,我国著名中医学家张锡纯诊治“虚劳”的学术思想为中医治疗肿瘤恶病质提供了理论基础,张氏主张从脾胃论治肿瘤恶病质,认为属中医脾胃虚弱证,因脾为后天之本,气血生化之源,故当健脾、补脾,同时助胃气以消化饮食,可很好改善肿瘤恶病质虚劳症状。香砂六君子汤、加味四君子汤、白术烯内酯Ⅰ在中医中具有健脾和胃,协助脾胃运化的功效,一些相关的基础研究也表明了健脾和胃法在治疗肿瘤恶病质中的突出作用,如香砂六君子汤联合甲羟孕酮能有效改善恶病质患者食欲,提高生活质量,延长生存期<sup>[81]</sup>;四君子汤可恢复肿瘤恶病质或者顺铂引起的体质量减轻,肠黏膜损伤以及前肢握力和肌纤维大小,可显著延长顺铂治疗下肺癌恶病质小鼠的生存时间<sup>[82-83]</sup>;在诱导的脾虚型肿瘤恶病质小鼠模型中,白术的有效成分白术烯内酯Ⅰ可改

善小鼠的体质量减轻,以及肌肉、脂肪、脾脏和胸腺的萎缩<sup>[84]</sup>。②脾肾双补法,中医认为肾为先天之本,脾为后天之本。夏孟蛟等<sup>[85]</sup>基于“寒湿入营”病机的脾肾双补法治疗肿瘤恶病质具有确切疗效,该治法通过温补先后天之本,使寒湿得化,营气得和。研究发现脾肾双补法中药治疗通过降低炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-1 可有效改善 IV 期非小细胞肺癌伴恶病质患者营养状态,提高其生活质量<sup>[86]</sup>。③健脾解毒法,张蕴超等<sup>[87]</sup>认为本病应扶正与驱邪相结合,代表方剂如消岩汤有扶正解毒祛瘀之功效。相关的基础研究也发现改良型健脾解毒汤改善了肝癌恶病质小鼠的体质量、食物的摄入、腹水体积、腓肠肌,其机制与降低炎症因子 IL-6, TNF- $\alpha$  以及 MURF1 和 MAFbx 蛋白的表达相关<sup>[88]</sup>。中药黄芩和苦参都具有解毒的功效,在顺铂诱导的肺癌恶病质小鼠模型中,黄芩在体内外都可以增强顺铂的疗效,对肿瘤的生长有抑制作用,可有效改善恶病质小鼠白色脂肪组织和腓肠肌耗损<sup>[89]</sup>;苦参碱是中药苦参的主要成分,已被广泛用于肿瘤恶病质的预防和治疗,有研究表明,苦参碱可以抑制 2 种 E3 泛素连接酶 (MuRF1, MAFbx) 并激活 Akt/mTOR/FoxO3 $\alpha$  信号通路诱导 C2C12 肌管中 Akt, mTOR 和 FoxO3 $\alpha$  磷酸化,减缓小鼠肿瘤恶病质肌肉萎缩并改善 C2C12 成肌细胞分化<sup>[90]</sup>。④补气养血法,肿瘤恶病质患者大多具有脾气虚,气血亏虚,营血失养的症状。益气养血汤联合复方苦参注射液临床和基础研究均有效改善肿瘤恶病质状态的作用,其作用机制可能是提高脾胃运化功能,降低炎症因子水平,减缓肌肉萎缩进程<sup>[91-94]</sup>。清暑益气汤联合黄芩干预化疗药物诱导的癌症恶病质小鼠模型的研究表明,该中药方剂可有效降低小鼠血清中单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达,且腓肠肌耗损明显减少<sup>[95]</sup>。人参具有大补元气的功效,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 可通过降低恶病质小鼠的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 细胞因子水平来减轻炎症,从而改善恶病质的症状<sup>[25]</sup>。红景天苷可以激活 mTOR 信号通路减少脂肪和腓肠肌的损失,减轻肿瘤负担并延长其生存时间,可有效缓解小鼠恶病质症状<sup>[96]</sup>。⑤行气化痰法,《丹溪心法》云:“气不能作块成聚,块乃有形之物也,痰与食积、死血而成也。”柑桔皮具有行气化痰的功效,柑桔皮提取物的有效成分具有抗炎作用,在中医中可被用于癌症治疗,有研究通过减少携带 C26 肿瘤的小鼠中炎症细胞因子来评估柑桔皮提取物对恶病质的预防和治疗作用,结果表明柑桔皮提取物作为

辅助疗法可有效缓解 C26 腺癌小鼠的体质量减轻、肿瘤体积和降低血清丙二醛 (MDA) 水平,提示柑桔皮提取物是一种天然的抗肿瘤恶病质和化疗副作用的中草药<sup>[97]</sup>。⑥活血柔肝法,部分癌症恶病质患者可能因为长期心情抑郁导致肝气不舒,肝郁日久形成瘀血阻滞,治疗当以活血柔肝通络之品。针对癌症恶病质阴虚血瘀证的治疗观察发现,养阴填精化痰合剂可改善恶病质患者的血红蛋白、前白蛋白及血清白蛋白水平<sup>[98]</sup>;当归有效成分减轻 C2C12 肌管萎缩并有效抑制了 E3 泛素连接酶 MuRF1 和 MAFbx。经检测发现,当归有效成分与 STAT3 的 SH2 结构域结合,通过与 Arg-609 (SH2 结构域的残基之一) 形成氢键相互作用,有效抑制 STAT3 的表达,表明当归有效成分通过介导 STAT3 发挥抗肿瘤恶病质治疗作用<sup>[8]</sup>;在患有肺癌的小鼠肿瘤恶病质模型中,芍药通过下调肌肉 NF- $\kappa$ B 信号通路和肌肉特异性 E3 泛素连接酶 MuRF1 和 MAFbx,恢复了荷瘤小鼠的骨骼肌功能和质量,并降低炎症细胞因子水平,包括 (TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-1 $\beta$ ), 表明芍药是一种潜在的抵抗恶病质的候选药物<sup>[26]</sup>。综上,多种药物治疗在肿瘤恶病质中的防治机制归纳总结见表 2。

#### 4 讨论与展望

在肿瘤恶病质的发病机制中,厌食症的发生、全身系统性炎症的作用、能量代谢的紊乱、多种信号通路调控作用往往是同时发生或者交互影响,引起该综合征的关键因素和关键诱导因子仍需进一步研究,大量的文献表明这些机制之间的相互耦合作用导致了该综合征的复杂性和多样性。然而现代医学治疗肿瘤恶病质的靶向药物作用往往是单一的,或是仅针对某一个信号通路,或者仅抑制某一个蛋白分子,这在肿瘤恶病质的复杂微环境中不能起到理想中的干预效果,并不能逆转恶病质状态,且会带来严重的并发症,尤其对肝、肾功能以及神经系统的影响,使得患者的生活质量严重下降,恶病质的不断恶化仍是威胁到肿瘤患者生命的一大原因。中医通过辨证论治的思维方式,分析肿瘤恶病质的病因病机,认为当以补益为主,通过健脾和胃,脾肾双补,补气养血等方法,增强脾胃功能,调节机体气血阴阳平衡,同时兼顾祛邪解毒,以健脾解毒,行气化痰,活血柔肝等方法,来协调五脏六腑的功能,其突出优势在于中医药方剂和中药往往有多种有效成分可针对肿瘤恶病质的多种发病机制发挥作用,可同时改善患者饮食和睡眠,改善肌肉和脂肪耗损,降低多种炎症细胞因子水平,抑制

表2 肿瘤恶病质防治机制

Table 2 Prevention and treatment mechanism of cancer cachexia

分类	治疗方法	干预药物	干预对象	作用机制	参考文献	
现代医学	药物治疗	MPA	患者	抑制炎症反应,促进NPY	[64]	
		大麻素类	患者	促进食欲和食物摄入	[65]	
		非甾体类抗炎药	患者	抑制TNF- $\alpha$ ,增加体质量	[66]	
		Ghrelin	患者	促进食欲,抑制炎症反应,促进生长激素分泌,抑制肌肉蛋白降解	[67]	
		Ruxolitinib	患者	增加体质量,抑制JAK	[68-69]	
	营养支持	HMB,EPA,L-carnitine	患者	抑制肌肉耗损	[70-72]	
		运动疗法	有氧锻炼	患者	促进机体合成代谢,促进肌肉质量	[73]
	心理疗法	心理干预,情绪引导	患者	提高情绪功能和观察能力,抑制疲劳和消化系统疾病	[74]	
	中医药	健脾和胃	香砂六君子汤	患者	促进食欲,延长生存期	[81]
			四君子汤	小鼠	增加体质量,延长生存期,增强肠粘膜修复功能	[82-83]
白术烯内酯 I			小鼠	增加体质量、肌肉和脂肪质量,改善脾脏和胸腺功能	[84]	
脾肾双补		六君子合六味地黄汤	患者	抑制TNF- $\alpha$ ,IL-6,IL-1分泌,改善营养状态	[86]	
		健脾解毒	消岩汤	小鼠	增加体质量和食物摄入、减少腹水体积、增加腓肠肌质量,抑制IL-6, TNF- $\alpha$ 分泌,抑制MURF1和MAFbx蛋白	[88]
黄芩			小鼠	抑制肿瘤生长,增加白色脂肪组织和腓肠肌质量	[89]	
苦参碱			小鼠/C2C12细胞	抑制MuRF1和MAFbx蛋白表达,促进Akt/mTOR/FoxO3 $\alpha$ 表达,抑制肌肉萎缩	[90]	
补气养血		益气养血汤	患者	抑制炎症反应,抑制肌肉萎缩	[91]	
		清暑益气汤	小鼠	降低MCP-1水平,保持腓肠肌质量	[95]	
		人参皂苷Rb <sub>1</sub>	小鼠	抑制TNF- $\alpha$ 和IL-6分泌	[25]	
		红景天苷	小鼠	激活mTOR途径,保持脂肪和腓肠肌含量	[96]	
行气化痰		柑桔皮提取物	小鼠	提高MDA水平,增加体质量,减少肿瘤体积	[97]	
活血柔肝		养阴填精化痰合剂	患者	提高血红蛋白,前白蛋白及血清白蛋白表达	[98]	
			当归	C2C12细胞	抑制STAT3,MuRF1,MAFbx蛋白表达	[8]
		芍药	小鼠	抑制NF- $\kappa$ B激活,抑制MuRF1和MAFbx蛋白,抑制TNF- $\alpha$ ,IL-6和IL-1 $\beta$ 炎症因子分泌	[26]	

相关蛋白的表达,并抑制蛋白分解信号通路,激活蛋白合成相关信号通路,还可以延长患者生存期,提高生活质量等,具有靶向多个途径,调控多种信号通路,抑制多种炎症因子的天然优势,在未来的基础研究和临床观察中更多的注重中医药的整体干预而不是局部研究,通过设计一系列针对各个机制联合作用的综合性治疗方案,可能会找到肿瘤恶病质的治疗策略的新希望。综上所述,中医基础理论的支持,古代医家的实践依据,现代医学的基础研究,现代临床的中医药治疗都不断揭示了中医药在防治肿瘤恶病质方面发挥的巨大作用,为目前治疗肿瘤恶病质提供了更多的方法和策略。

[参考文献]

[1] DEV R. Measuring cachexia-diagnostic criteria [J]. Ann Palliat Med, 2019, 8(1):24-32.

[2] FEARON K, STRASSER F, ANKER S D, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5):489-495.

[3] MATTOX T W. Cancer cachexia: cause, diagnosis, and treatment [J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32(5):599-606.

[4] TAKAYAMA K. Overview of cancer-associated cachexia [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2019, 46(12):1814-1817.

[5] SCHCOLNIK-CABRERA A, CHAVEZ-BLANCO A, DOMINGUEZ-GOMEZ G, et al. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(5):1107-1135.

[6] ARGILÉS J M, BUSQUETS S, STEMLER B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis

- [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11):754-762.
- [7] PETRUZZELLI M, WAGNER E F. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(5):489-501.
- [8] 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.
- [9] GENG Z, WEI L, ZHANG C, et al. Astragalus polysaccharide, a component of traditional Chinese medicine, inhibits muscle cell atrophy (cachexia) in an *in vivo* and *in vitro* rat model of chronic renal failure by activating the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1):91-96.
- [10] SUZUKI H, ASAKAWA A, AMITANI H, et al. Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(7):695-705.
- [11] BLAUWHOFF-BUSKERMOLEN S, RUIJGROK C, OSTELO R W, et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2):661-666.
- [12] CHILDS D S, JATOI A. A hunger for hunger: a review of palliative therapies for cancer-associated anorexia [J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(1):50-58.
- [13] WALSH D, DONNELLY S, RYBICKII L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients [J]. *Support Care Cancer*, 2000, 8(3):175-179.
- [14] VAN NORREN K, DWARKASING J T, WITKAMOP R F. The role of hypothalamic inflammation, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin in the cancer anorexia-cachexia syndrome [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(5):396-401.
- [15] MOLFINO A, IANNACE A, COLAIACOMO M C, et al. Cancer anorexia: hypothalamic activity and its association with inflammation and appetite-regulating peptides in lung cancer [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(1):40-47.
- [16] GROSSBERG A J, SCARLETT J M, MARKS D L. Hypothalamic mechanisms in cachexia [J]. *Physiol Behav*, 2010, 100(5):478-489.
- [17] DWARKASING J T, BOEKSCHOTEN M V, ARGILÈS J M, et al. Differences in food intake of tumour-bearing cachectic mice are associated with hypothalamic serotonin signalling [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015, 6(1):84-94.
- [18] ARGILÈS J M, BUSQUETS S, TOLEDO M, et al. The role of cytokines in cancer cachexia [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2009, 3(4):263-268.
- [19] ROXBURGH C S D, MCMILLAN D C. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(6):1409-1412.
- [20] SCILLA K A, BENTZEN S M, LAM V K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with locally advanced (stage III A and III B) non-small cell lung cancer treated with combined modality therapy [J]. *Oncologist*, 2017, 22(6):737-742.
- [21] YAKOVENKO A, CAMERON M, TERVINO J G. Molecular therapeutic strategies targeting pancreatic cancer induced cachexia [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2018, 10(9):95-106.
- [22] MCDONALD J J, MCMILLAN D C, LAIRD B J A. Targeting IL-1alpha in cancer cachexia: a narrative review [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2018, 12(4):453-459.
- [23] DAOU H N. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: a focus on interleukin-6 regulation [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(2):R296-R310.
- [24] NETO N I P, MURARI A S P, OYAMA L M, et al. Peritumoural adipose tissue pro-inflammatory cytokines are associated with tumoural growth factors in cancer cachexia patients [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(6):1101-1108.
- [25] LU S, ZHANG Y, LI H, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> can ameliorate the key inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-6 in a cancer cachexia mouse model [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(5):261-263.
- [26] BAE T, JANG J, LEE H, et al. Paeonia lactiflora root extract suppresses cancer cachexia by down-regulating muscular NF-kappaB signalling and muscle-specific E<sub>3</sub> ubiquitin ligases in cancer-bearing mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 246:112222.
- [27] GUTTRIDGE D C, MAYO M W, MADRID L V, et al. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia [J]. *Science*, 2000, 289(5488):2363-2366.
- [28] KANAREK N, BEN-NERIAH Y. Regulation of NF- $\kappa$ B by ubiquitination and degradation of the I $\kappa$ Bs [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1):77-94.
- [29] DOLAN R D, LAIRD B J A, KLEPSTAD P, et al. An exploratory study examining the relationship between

- performance status and systemic inflammation frameworks and cytokine profiles in patients with advanced cancer [J]. *Medicine: Baltimore*, 2019, 98(37):e17019-e17025.
- [30] ESKILER G G, BEZDEGUMELI E, OZMAN Z, et al. IL-6 mediated JAK/STAT3 signaling pathway in cancer patients with cachexia [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 66(11):819-826.
- [31] HAN J, LU C, MENG Q, et al. Plasma concentration of interleukin-6 was upregulated in cancer cachexia patients and was positively correlated with plasma free fatty acid in female patients [J]. *Nutr Metab*, 2019, 16(1):80-87.
- [32] AN J M, KANG E A, HAN Y M, et al. Dietary intake of probiotic kimchi ameliorated IL-6-driven cancer cachexia [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2019, 65(2):109-117.
- [33] MILLER A, MCLEOD L, ALHAYYANI S, et al. Blockade of the IL-6 trans-signalling/STAT3 axis suppresses cachexia in Kras-induced lung adenocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2017, 36(21):3059-3066.
- [34] YAMASHITA A S, DAS NEVES R X, ROSA-NETO J C, et al. White adipose tissue IFN-gamma expression and signalling along the progression of rodent cancer cachexia [J]. *Cytokine*, 2017, 89(SI):122-126.
- [35] AGUSTSSON T, RYDEN M, HOFFSTEDT J, et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(11):5531-5537.
- [36] ZHU R, LIU Z, JIAO R, et al. Updates on the pathogenesis of advanced lung cancer-induced cachexia [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(1):8-16.
- [37] SILVA K A, DONG J, DONG Y, et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses Caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(17):11177-11187.
- [38] HUANG H, LIAO Y, LIU N, et al. Two clinical drugs deubiquitinase inhibitor auranofin and aldehyde dehydrogenase inhibitor disulfiram trigger synergistic anti-tumor effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):2796-2808.
- [39] SCHWEITZER K, PRALOW A, NAUMANN M. p97/VCP promotes Cullin-RING-ubiquitin-ligase/proteasome-dependent degradation of I $\kappa$ B $\alpha$  and the preceding liberation of RelA from ubiquitinated I $\kappa$ B $\alpha$  [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(1):58-70.
- [40] WOO S M, KWON T K. E3 ubiquitin ligases and deubiquitinases as modulators of TRAIL-mediated extrinsic apoptotic signaling pathway [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(2):119-126.
- [41] ILYIN S E, GAYLE D, FLYNN M C, et al. Interleukin-1beta system (ligand, receptor type I, receptor accessory protein and receptor antagonist), TNF-alpha, TGF-beta1 and neuropeptide Y mRNAs in specific brain regions during bacterial LPS-induced anorexia [J]. *Brain Res Bull*, 1998, 45(5):507-515.
- [42] 首健, 陈佩杰, 肖卫华. 糖皮质激素对骨骼肌代谢的调控及其机制 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5):602-606.
- [43] JUDGE S M, DEYHLE M R, NEYROUD D, et al. MEF2c-dependent downregulation of myocilin mediates cancer-induced muscle wasting and associates with cachexia in patients with cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(9):1861-1874.
- [44] DALAL S. Lipid metabolism in cancer cachexia [J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(1):13-23.
- [45] CALA M P, AGULLO-ORTUNO M T. Multiplatform plasma fingerprinting in cancer cachexia: a pilot observational and translational study [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2):348-357.
- [46] DAHLMAN I, MEJHERT N, LINDER K, et al. Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(10):1541-1548.
- [47] NOTARNICOLA M, MICCOLIS A, TUTINO V, et al. Low levels of lipogenic enzymes in peritumoral adipose tissue of colorectal cancer patients [J]. *Lipids*, 2012, 47(1):59-63.
- [48] KLIEWER K L, KE J Y, TIAN M, et al. Adipose tissue lipolysis and energy metabolism in early cancer cachexia in mice [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(6):886-897.
- [49] MURPHY R A, WILKE M S, PERRINE M, et al. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(4):482-487.
- [50] VITORINO R, MOREIRA-GONCALVES D, FERREIRA R. Mitochondrial plasticity in cancer-related muscle wasting: potential approaches for its management [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(3):226-233.
- [51] VAN DER ENDE M, GREFFE S, PLAS R, et al. Mitochondrial dynamics in cancer-induced cachexia [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870

- (2):137-150.
- [52] WHITE J P, BALTGALVIS K A, PUPPA M J, et al. Muscle oxidative capacity during IL-6-dependent cancer cachexia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(2):R201-211.
- [53] BROWN J L, ROSA-CALDWELL M E, LEE D E, et al. Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(6):926-938.
- [54] ARGILES J M, LOPEZ-SORIANO F J, BUSQUETS S. Muscle wasting in cancer: the role of mitochondria [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(3):221-225.
- [55] WEGRZYN J, POTLA R, CHWAE Y J, et al. Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration [J]. *Science*, 2009, 323(5915):793-797.
- [56] PADRAO A I, OLIVEIRA P, VITORINO R, et al. Bladder cancer-induced skeletal muscle wasting: disclosing the role of mitochondria plasticity[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(7):1399-1409.
- [57] BONETTO A, AYDOGDU T, JIN X, et al. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(3):E410-421.
- [58] ZHENG X, LU G, YAO Y, et al. An autocrine IL-6/IGF-1R loop mediates EMT and promotes tumor growth in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9):1882-1891.
- [59] BOHNERT K R, GOLI P, ROY A, et al. The toll-like receptor/MyD88/XBP1 signaling axis mediates skeletal muscle wasting during cancer cachexia [J]. *Mol Cell Biol*, 2019, 39(15):e00184-e00219.
- [60] CANNON T Y, GUTTRIDGE D, DAHLMAN J, et al. The effect of altered Toll-like receptor 4 signaling on cancer cachexia [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(12):1263-1269.
- [61] DOYLE A, ZHANG G, ABDEL FATTAH E A, et al. Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways[J]. *Faseb J*, 2011, 25(1):99-110.
- [62] CHEN L, CHEN L, WAN L, et al. Matrine improves skeletal muscle atrophy by inhibiting E3 ubiquitin ligases and activating the Akt/mTOR/FoxO3alpha signaling pathway in C2C12 myotubes and mice [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2):479-494.
- [63] ZENG H, CHEN WZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003 - 15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *The Lancet Global Health*, 2018, 6(5):e555-e567.
- [64] MADEDDU C, MACCIOO A, PANZONE F, et al. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(8):1359-1366.
- [65] GAMAGE T F, LICHTMAN A H. The endocannabinoid system: role in energy regulation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(1):144-148.
- [66] GARCIA J M, SHAMLIYAN T A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with anorexia-cachexia syndrome associated with malignancy and its treatments[J]. *Am J Med*, 2017, 130(9):1033-1036.
- [67] KHATIB M N, GAIDHANE A, GAIDHANE S, et al. Ghrelin as a promising therapeutic option for cancer cachexia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(5):2172-2188.
- [68] CERCHIONE C, PELUSO I, NAPPI D, et al. Ruxolitinib rechallenge in combination with hydroxyurea is effective in reverting cachexia and reducing blood transfusion demand and splenomegaly symptoms in a patient with primary myelofibrosis[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(4):697-699.
- [69] JATOI A. Anti-inflammatory therapy: exploring exercise, serum-derived bovine immunoglobulin/protein isolates, and ruxolitinib for the cancer-associated weight loss syndrome [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2013, 7(4):339-341.
- [70] BEAR D E, LANGAN A, DIMIDI E, et al.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(4):1119-1132.
- [71] KARMALI R A. Historical perspective and potential use of n-3 fatty acids in therapy of cancer cachexia[J]. *Nutrition*, 1996, 12(1Suppl):S2-4.
- [72] MOCHAMAT, CUHLS H, MARINOVA M, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(1):25-39.
- [73] HALL C C, COOK J, MADDOCKS M, et al. Combined exercise and nutritional rehabilitation in outpatients with incurable cancer: a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(7):2371-2384.

- [74] FOCAN C, HOUBIERS G, GILLES L, et al. Dietetic and psychological mindfulness workshops for the management of cachectic cancer patients. A randomized study[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(11): 6311-6315.
- [75] REID J, HUGHES C M, MURRAY L J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2013, 27(4):295-303.
- [76] TAFELAKI S, HAUSER W, SCHAFER M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews[J]. *Schmerz*, 2016, 30(1):14-24.
- [77] MACCIO A, MADEDDU C, MANTOVANI G. Current pharmacotherapy options for cancer anorexia and cachexia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(17):2453-2472.
- [78] MING H C, BAO H Z, LEI Y. Mechanisms of anorexia cancer cachexia syndrome and potential benefits of traditional medicine and natural herbs[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(13):1147-1152.
- [79] 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.
- [80] 李克雄, 曾普华, 郜文辉, 等. 基于“癌毒致虚”理论探讨肿瘤恶病质的中医药治疗[J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(10):90-92.
- [81] 王鹏, 邹玺, 刘沈林. 香砂六君汤加减联合甲羟孕酮治疗肿瘤食欲不振—恶病质综合征临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(8):927-931.
- [82] 徐玲, 张学进, 杨国良. 四君子汤对癌性恶病质小鼠血清细胞因子的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(4):907-910.
- [83] CHEN J M, YANG T T, CHENG T S, et al. Modified Sijunzi decoction can alleviate cisplatin-induced toxicity and prolong the survival time of cachectic mice by recovering muscle atrophy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233:47-55.
- [84] ZHANG W L, LI N, SHEN Q, et al. Establishment of a mouse model of cancer cachexia with spleen deficiency syndrome and the effects of atractylenolide I [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(2):237-248.
- [85] 夏孟蛟, 金钊, 郑川, 等. “寒湿入营”与肿瘤恶病质[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(3):646-648.
- [86] 徐凯, 王珏, 张卫平. 脾肾双补法中药对IV期非小细胞肺癌伴恶病质患者细胞因子和营养状态的影响[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(32):75-80.
- [87] 张蕴超, 贾英杰, 朱津丽, 等. 消岩汤联合榄香烯注射液治疗癌症恶病质41例临床观察[J]. *中医杂志*, 2016, 57(7):574-578.
- [88] SUN B, LUO H, DENG L, et al. The study on mechanism of the modified Chinese herbal compound, jianpijiedu, on a mouse model of hepatic carcinoma cachexia[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4):3113-3121.
- [89] HUANG T H, WU T H, GUO Y H, et al. The concurrent treatment of *Scutellaria baicalensis* Georgi enhances the therapeutic efficacy of cisplatin but also attenuates chemotherapy-induced cachexia and acute kidney injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 243:112075.
- [90] CHEN L, CHEN L, WAN L, et al. Matrine improves skeletal muscle atrophy by inhibiting E<sub>3</sub> ubiquitin ligases and activating the Akt/mTOR/FoxO3α signaling pathway in C2C12 myotubes and mice[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2):479-494.
- [91] 贺欢. 中药益气养血汤联合复方苦参注射液治疗肿瘤恶病质临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(2):349-351.
- [92] 胡成琳, 胡陵静, 叶海英, 等. 参苓白术散对肿瘤恶病质患者TNF-α、TWEAK、Fn14表达的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(7):950-953.
- [93] 张惠子, 黄金昶. 加味乌梅丸改善荷胰腺癌小鼠恶病质状态的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(3):328-331.
- [94] 张蕴超, 贾英杰, 朱津丽, 等. 消岩汤对肺癌恶病质小鼠肌肉蛋白质降解的影响[J]. *中医杂志*, 2016, 57(9):775-778.
- [95] WANG H, CHAN Y L, LI T L, et al. Improving cachectic symptoms and immune strength of tumour-bearing mice in chemotherapy by a combination of *Scutellaria baicalensis* and Qing-Shu-Yi-Qi-Tang [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(7):1074-1084.
- [96] CHEN X, WU Y, YANG T, et al. Salidroside alleviates cachexia symptoms in mouse models of cancer cachexia via activating mTOR signalling [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, 7(2):225-232.
- [97] TAHAGHOGHI-HAJGHORBANI S, EBRAHIMZADEH M A, RAFIEI A, et al. Improvement of chemotherapy through reducing of cachexia by using Citrus unshiu peel extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 242:111929.
- [98] 张媛, 罗玲, 陶劲. 养阴填精化痰合剂对癌症恶病质患者的临床疗效观察[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(6):561-564.

[责任编辑 张丰丰]