

本文引用: 王理槐, 孙银辉, 陈 晟, 刘正艺, 胡宇翔, 刘 华. 基于 miRNA 介导的 ERAD-ERSIA 稳态失衡探讨肺癌恶病质正虚伏毒病机[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 2018-2023.

基于 miRNA 介导的 ERAD-ERSIA 稳态失衡 探讨肺癌恶病质正虚伏毒病机

王理槐¹, 孙银辉², 陈 晟¹, 刘正艺¹, 胡宇翔¹, 刘 华^{1*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学医学院, 湖南 长沙 410208

【摘要】 肺癌恶病质(lung cancer cachexia, LCC)是肺癌中晚期的常见并发症。现代医学营养支持仅在一定程度上缓解 LCC, 总体疗效欠佳。恶病质属于中医学“虚劳”范畴, 继发于肺癌的 LCC 又有其特有的病机特点。正虚伏毒是 LCC 的重要病机, 探索并丰富该病机的科学内涵有重要意义。骨骼肌萎缩是 LCC 的重要特征之一, 与内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)息息相关。适度的 ERS 时, 内质网应激相关性降解(ER-associated degradation, ERAD)被激活, 能有效恢复肌细胞内环境稳态, 维持其存活; 持续或高强度 ERS 时, 内质网应激性凋亡(endoplasmic reticulum stress induced apoptosis, ERSIA)被激活, 引起肌细胞凋亡, 导致骨骼肌萎缩。miRNA 是调控 ERAD-ERSIA 稳态的上游潜在靶点, 从 miRNA 介导的 ERAD-ERSIA 稳态失衡探讨 LCC 正虚伏毒的病机, 可为中医药改善 LCC 临床疗效提供思路。

【关键词】 肺癌; 恶病质; 内质网应激; 内质网应激相关性降解; 骨骼肌萎缩; 正虚伏毒

【中图分类号】R273

【文献标志码】A

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.11.014

Pathogenesis of healthy qi deficiency with latent toxins in lung cancer cachexia based on miRNA-mediated ERAD-ERSIA homeostatic imbalance

WANG Lihuai¹, SUN Yinhu², CHEN Sheng¹, LIU Zhengyi¹, HU Yuxiang¹, LIU Hua^{1*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

【Abstract】 Lung cancer cachexia (LCC) is a common complication of advanced lung cancer. It can only be alleviated to a certain extent by nutritional support of modern medicine with unsatisfied effects. Cachexia belongs to the category of "deficiency consumption" in Chinese medicine, and the one secondary to lung cancer has its unique pathogenetic characteristics. It is important to explore and enrich the scientific connotation of healthy qi deficiency with latent toxins, which is the important pathogenesis of LCC. As one of the important features of LCC, skeletal muscle atrophy is closely related to endoplasmic reticulum stress (ERS). ER-associated degradation (ERAD) is activated under moderate endoplasmic reticulum stress, so as to effectively restore the internal environment homeostasis of myocyte and maintain its survival; while endoplasmic reticulum stress induced apoptosis (ERSIA) is activated under sustained or high-intensity endoplasmic reticulum stress, causing myocyte apoptosis and resulting in skeletal muscle atrophy. Since miRNA is a potential target upstream for regulating ERAD-ERSIA homeostasis, the pathogenesis of healthy qi

【收稿日期】2023-09-06

【基金项目】湖南省自然科学基金项目(2021JJ30525, 2023JJ40486); 湖南省科学技术厅湖南省中医肿瘤临床医学研究中心项目(2021SK4023)。

【第一作者】王理槐, 男, 副主任医师, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治恶性肿瘤。

【通信作者】* 刘 华, 女, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: 510236274@qq.com。

deficiency with latent toxins in LCC based on miRNA-mediated ERAD-ERSIA homeostatic imbalance should be explored, which can provide reference to improve the clinical effects of TCM for LCC.

[**Keywords**] lung cancer; cachexia; endoplasmic reticulum stress; endoplasmic reticulum stress-associated degradation; skeletal muscle atrophy; healthy qi deficiency with latent toxins

全球癌症统计数据库显示,2020年约有220万新发肺癌病例,约180万人死于肺癌,肺癌是目前全球死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。目前,肺癌主要的防治目标是尽量减轻肿瘤负荷,减少症状负担,并维持功能和^[2]生活质量。骨骼肌约占成人质量的40%,是肿瘤患者内源性蛋白质丢失的主要场所。研究表明,骨骼肌萎缩是肺癌恶病质(lung cancer cachexia, LCC)的主要原因之一,肺癌患者的生活质量差与LCC引起的骨骼肌萎缩有关^[3]。现代医学在治疗LCC缺乏特异性的有效方法,而中医药则显示出一定优势^[4]。中医学将LCC归属于“虚劳”范畴,常规按“虚劳”论治,但LCC继发于肺癌,病机必然有其特异性。基于“脾在体合肉,主四肢,肾在体合骨”的中医生理特性、脾肾亏虚与肺癌病机的相关性,从骨骼肌萎缩探讨LCC病机的科学内涵,对阐明中医药干预LCC的具体机制,构建行之有效的LCC防治策略有较大现实意义。

1 骨骼肌萎缩是LCC的关键特征

LCC是一种以全身炎症和体质量减轻为特征的代谢综合征。其影响50%~80%的晚期肺癌患者,主要临床表现包括疲劳、肌肉萎缩、脂肪减少和全身炎症^[5]。骨骼肌萎缩是LCC的关键特征之一,然而具体机制尚不明确^[6]。LCC作为当前消耗性疾病领域研究热点之一,如能从分子水平解析LCC骨骼肌萎缩的调控密码,将有助于LCC的治疗。骨骼肌蛋白严重消耗导致肌肉萎缩是LCC的主要原因^[7]。该过程主要包括肌肉蛋白质分解增加与合成减少,涉及肌肉细胞内多种信号通路的改变,如未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)信号通路、核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)信号通路^[8]、JAK/STAT(Janus kinase signal transducer and activator of transcription)信号通路^[9]、转移生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF β)信号通路^[10]、AKT/mTOR(Protein kinase B/Mammalian Target of Rapamycin)信号通路^[11]等。但现阶段大部分针对LCC骨骼肌萎缩的研究缺乏清晰确切的作用机制,尤其在控制肌细胞凋亡方面的机制研究不完善。而且,目前针对骨骼肌萎缩的治疗方式,在范围、疗效和针对性等方面都存在局限性,难以广泛应

用于临床实践。

2 miRNA介导的ERAD-ERSIA稳态失衡在LCC机制研究中的价值

2.1 ERAD-ERSIA稳态失衡与疾病

内质网是一个中央细胞器,主要负责合成、折叠、修饰和分泌跨膜蛋白。尽管这一过程受到严格调控,但多种外部因素和细胞内在事件会破坏内质网的蛋白质折叠能力,导致错误折叠或未折叠蛋白质的积累,出现以此为特征的内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),从而激活UPR^[12]。UPR是一个多功能的信号通路,它通过激活3个内质网跨膜传感器中的一个或多个以调节基因表达^[13],包括内质网跨膜蛋白激酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)和激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)。UPR通过激活不同途径来影响细胞生存与凋亡,激活ERAD时提供生存信号^[14],诱导ERSIA时提供死亡信号^[15]。UPR相关的细胞死亡导致许多人类疾病的病理机制,其特征是细胞对应激的反应能力降低,包括糖尿病^[16]、神经退行性疾病^[17]、癌症、慢性炎症和某些形式的构象疾病。在肿瘤状态下,大量的遗传、转录和代谢异常会产生不利的细胞内外微环境,导致骨骼肌细胞长期处于ERS,最终影响其细胞生物学功能和生命过程。

Derlins、Hrd1p、Hrd3p、HERP、E2结合酶(Ubiquitin-conjugating enzyme 7, UBC7)等是目前已经明确鉴定的ERAD组成成分,其中Hrd1是ERAD途径的核心蛋白。STOLZ等^[18]报道,在蛋白自身的泛素化修饰及含缬酪氨酸蛋白三磷酸腺苷酶p97 ATPase的推动作用,错误折叠蛋白在内质网膜转运中起到重要作用。首先,Hrd1识别并结合错误折叠蛋白质(但其机制目前尚未明确);接着,形成由E3泛素连接酶、p97和Derlin-1组成的更大复合物;最终,在p97 ATPase的推动下,经泛素化修饰后的错误折叠蛋白通过跨膜通道转运至细胞质蛋白酶体中降解。

2.2 ERAD-ERSIA稳态失衡可能是LCC骨骼肌萎缩的潜在机制

在缺氧、炎症、免疫抑制等因素刺激下,肿瘤细

胞内负责蛋白质合成代谢的内质网处于应激状态,基于 UPR 介导的 ERS 探究恶性肿瘤的发生、发展、转归机制及干预策略,是目前肿瘤界的研究热点。恶病质作为恶性肿瘤的代谢综合征,其发生发展机制也与 ERS 相关。国内外学者对恶病质发生发展机制新近研究表明:ERS 诱导的 ERAD-ERSIA,在肿瘤炎症微环境中细胞因子(如 TNF- α 、IL-6)介导的骨骼肌消耗过程中发挥重要作用,证实了 ERS 反应在癌症恶病质期间的骨骼肌中持续发生,且适度的 ERS 促进骨骼肌生成,持续强烈的 ERS 可诱发骨骼肌萎缩甚至细胞死亡^[19]。

同时,又有研究证实 ERAD 相关蛋白在骨骼肌生成中发挥重要作用,表达的上调可明显缓解恶病质模型肌肉蛋白质分解和体质量减轻,提示癌症恶病质骨骼肌萎缩与 ERAD 下调因素相关;中医药可通过上调骨骼肌细胞中 ERAD 相关蛋白表达,抑制 ERSIA 凋亡蛋白表达,逆转 ERAD-ERSIA 信号稳态失衡^[20]。改善癌症恶病质的机制可能通过提高肌细胞对 ERS 的耐受能力并保护肌细胞免于凋亡有关^[21]。但是,炎症微环境是如何激活骨骼肌细胞启动萎缩凋亡信号,miRNA 的蓄积是否是 UPR-ERAD/ERSIA 激活过程的潜在机制还需要进一步验证。

2.3 miRNA 可能参与介导 ERAD-ERSIA 稳态失衡导致 LCC 骨骼肌萎缩

LCC 期间的骨骼肌萎缩通过多种机制发生,其中蛋白质合成和降解速率的不平衡是其主要原因之一。最新研究表明,泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)活性与体质量减轻的严重程度相关,癌症恶病质动物肌肉中与泛素-蛋白酶体系统相关的基因上调、蛋白酶体酶活性升高,可能与泛素 mRNA 水平、蛋白酶体亚基 mRNA 水平相关^[22]。UPR 通过不同的传感器和靶点确保基因[包括非编码 RNA(Non-coding RNA, NcRNA)]的选择性表达,从而适应不利环境。包括 miRNA、长链非编码 RNA(Long Non-coding RNA, LncRNA)和环状 RNA(circRNA)在内的 NcRNA 在调控靶基因表达和蛋白质翻译方面发挥着重要作用,它们的异常表达与肿瘤的发生发展有关。因此,针对 LncRNA-miRNA-UPR 通路的研究是癌症研究的重要方向^[23]。但迄今为止,以 miRNA-UPR 为形成 LCC 关键环节的发生机制尚未明确,更缺乏改变 LCC 自然病程的有效治疗手段。因此,以 LCC 形成的 miRNA-UPR 分子机制为切入点,寻找针对 LCC 有效的干预靶点是目前国内外亟待解决的前沿问题。

LCC 相关肌肉萎缩与肿瘤复杂微环境中的多种因素密切相关,如细胞因子、外泌体 miRNA、分泌蛋白、肠道菌群等。miRNA 是一类保守的非编码小分子,大多数 miRNA 主要在细胞内,仅少数 miRNA 分泌到外周。分泌的 miRNA 以外泌体、微泡、凋亡小体和蛋白质/RNA 的复合物的形式存在于细胞外,以防止降解。外泌体含有大量的 miRNA 细胞外囊泡,能将 miRNA 转移到受体细胞^[24]。研究发现,miRNA 在肌肉分化中发挥着关键作用,并且是恶病质中肌肉萎缩的重要调节因子。在恶病质可见大量 miRNA 异常表达^[25],同时又有研究表明^[26-29],癌细胞分泌的外泌体和外泌体中的 miRNA 可能参与调节癌症恶病质发展中的骨骼肌萎缩,且特定的 miRNA 已被确定为不同疾病模型中 ERS 的调节剂。例如,miR-142a-3p 的过度表达可抑制肌细胞的生长和分化,而 miR-142a-3p 的表达降低则对肌细胞具有促进作用^[30]。还有研究显示,与健康人相比,LCC 患者的 miR-424-5p、miR-424-3p 和 miR-450a-5p 显著升高,而 miR-451a 族(包括 miR-451a 和 miR-144)的表达在 LCC 患者的骨骼肌中显著降低^[31]。miR-29c 在 LCC 中下调,其表达与肌肉分解代谢呈负相关^[32]。miRNA 测序(miRNA-seq)分析表明 miR-195a-5p 和 miR-125b-1-3p 在 C26 外泌体中比在 MC38 细胞(非恶病质)分泌的外泌体中更丰富^[33]。在癌症恶病质的小鼠模型中,miRNA 测序结合生物信息学预测分析表明,肌肉萎缩会改变 miRNA 的表达,这些 miRNA 靶向转录物对于确定肌肉大小至关重要^[34]。KRAMMES 等^[35]研究发现,在过度的 ERS 下,IRE1 α RNase 过度激活已显示通过切割选定的 miRNA(miR-17、miR-34a、miR-96 和 miR-125b)来促进细胞凋亡,从而允许翻译促凋亡胱天蛋白酶 2 并诱导线粒体凋亡通路。UPR 相关 miRNA 的失调会影响癌细胞中 UPR 的促适应(ERAD)/促凋亡(ERSIA)细胞信号传导机制^[36]。提示外泌体 miRNA 是协调细胞 UPR 适应性变化的关键因子。

综上,miRNA 可能在调节 UPR 介导 ERAD-ERSIA 稳态中起重要作用,然而,其如何介导 ERAD-ERSIA 对 LCC 形成的具体机制缺乏深入研究。在肺癌慢性炎症微环境刺激下,血清外泌体增多,外泌体中的 miRNA 作用于骨骼肌细胞,激活 UPR-ERAD/ERSIA 信号通路并诱导细胞萎缩、凋亡,从而促进 LCC 的发生发展,这可能是 LCC 机制研究努力的方向之一。详见图 1。

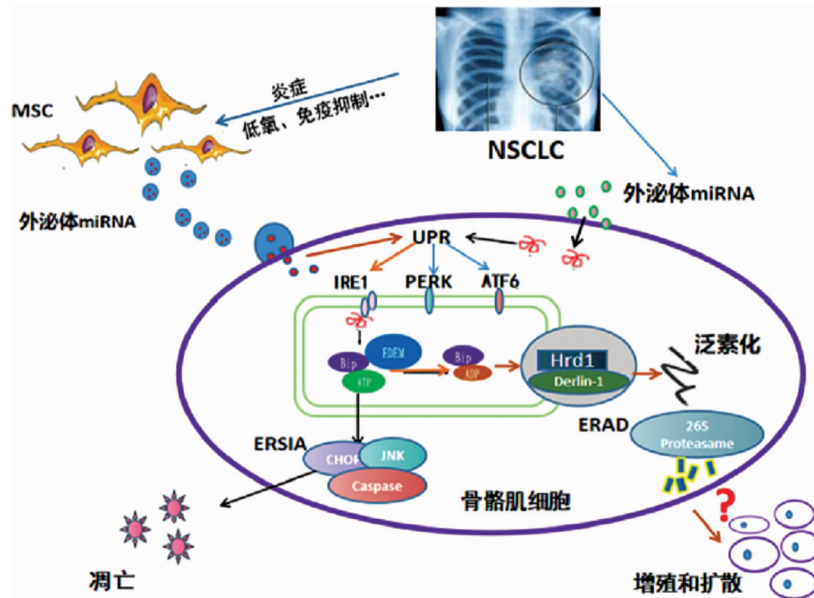


图1 外泌体 miRNA 调控 UPR-ERAD/ERSIA 信号参与 LCC 骨骼肌萎缩的机制

3 对 LCC 病机的新认识

3.1 ERAD-ERSIA 稳态失衡与正虚伏毒病机相关

正虚伏毒是中医理论中用来描述某些疾病发展的病机状态,其中包括正气虚弱和邪毒侵袭两个方面。正虚伏毒的病机与 ERAD-ERSIA 稳态失衡的机制关系密切。正气是指人体的生命力和免疫力,负责维护人体正常的生理功能和抵抗外邪的能力。研究表明,ERAD-ERSIA 稳态失衡可能导致细胞的免疫功能下降,使机体难以有效抵御异常蛋白积累和细胞应激反应增强所带来的影响^[37]。这使得机体的正气逐渐虚弱,无法对抗疾病的发展,为邪毒侵袭提供空间。邪毒是指各种疾病因素、病原微生物或其他病理物质对机体的侵袭。ERAD-ERSIA 稳态失衡引起的细胞应激反应增强和炎症反应激活,可能促使肿瘤细胞的生长和扩散。同时,其他病理过程中产生的毒素或异常代谢产物也会进一步损伤机体的正常组织和功能^[34]。这些邪毒侵袭机体,进一步削弱正气的抵抗力,形成了正虚伏毒的状态。因此,ERAD-ERSIA 稳态失衡与正虚伏毒的病机之间存在紧密的关系。ERAD-ERSIA 稳态失衡导致免疫功能下降和细胞应激反应增强,使机体的正气逐渐虚弱;同时,ERAD-ERSIA 稳态失衡引发的炎症反应和异常代谢产物对机体造成进一步的损伤,形成邪毒侵袭。这些机制相互作用,共同导致了机体处于正虚伏毒的状态,为疾病的进一步发展创造条件。因此,在治疗过程中,除了纠正 ERAD-ERSIA 稳态失衡,还应重点调整机体的免疫功能和正气,以达到恢复健

康的目的。

3.2 正虚伏毒是 LCC 发生发展的重要病机因素

中医学并无恶病质病名,但根据 LCC 的病理机制与临床表现,与中医学“虚劳”相似。LCC 多为各种先天或后天因素导致人体脏腑气血阴阳虚衰,久虚不复,而由于癌毒侵袭,痰瘀热毒相互胶结,虚实夹杂,病程日久。《素问·灵兰秘典论》云:“大骨枯槁,大肉陷下,胸中气满,喘息不便,其气动形,期六月死。”记载类似于肺癌晚期合并恶病质的患者消瘦、乏力、喘促等症状^[38]。中医学认为,肺癌的形成责之于肺,肺气虚损,阴阳失调,六淫之邪得以乘虚而入,肺宣降失司,影响机体津液正常布散,成痰成饮,痰饮聚集于肺,肺气郁闭,血行不利而致瘀。癌毒胶结,消耗人体大量营养物质,致脏腑功能低下,肾精渐枯,脾失健运,则生化乏源,气血津液无以化生,累及于肺,肺通调水道功能受损,则津液代谢障碍,聚而生痰成饮,痰瘀互结于肺,形成癌肿,癌肿长久损伤人体的气血阴阳,造成多脏劳伤,耗损不复,而形成恶病质之象,病位以肺、脾、肾为主^[39-40]。简言之,LCC 的病机与正虚伏毒密切相关,正虚是指肺、脾、肾三脏功能失调而致的机体全身气血阴阳虚衰,伏毒则是长期正虚状态下而产生的瘀血、痰饮等病理产物处于伏而未发的状态,正虚和伏毒恶性循环而致 LCC。

3.3 从 miRNA 介导 ERAD-ERSIA 稳态失衡认识 LCC 正虚伏毒病机

从早期肺癌发展到肺癌中晚期的 LCC,是正虚伏毒病机的动态作用过程。中医学认为,肾精和脾胃运化的水谷之精所化生的元气是构成正气的的重要元

素,根据“脾在体合肌肉,主四肢;肾在体为骨,主骨生髓”的生理特性,机体骨骼肌系统主要依赖于肾精和脾胃化生的水谷之精而滋养充实。早期肺癌时,机体或因外邪入侵尚浅,自身正气未虚,“脾主身之肌肉,肾主身之骨髓”的机能正常,骨骼肌系统启动自身的自我调节功能,即机体 UPR 通过激活 ERAD 释放促生存信号,促进骨骼肌正常代谢。此时的邪气处于伏而不发的伏毒状态。其具有“毒自内生,深伏血道,内藏脏腑,伺机为患,正盛则伏而不发,正虚则出而为病”的特征;当肺癌进展到中晚期,机体脏腑气血阴阳失调,正气亏虚,邪毒侵袭加剧,肺失治节,宣降失司,气机不利,血行不畅,痰饮瘀阻络脉加重,机体产生气虚、阴虚、阳虚、痰湿、瘀血、毒聚、气郁等病理改变,不断增殖的癌细胞发出特定的 miRNA 信号,流注全身启动 ERSIA,久之线粒体功能平衡失调,引发骨骼肌系统启动 ERSIA,促进肌细胞凋亡。

4 结语

基于 ERS 探究恶性肿瘤增殖、侵袭、转移,是当前的研究热点。ERS 相关通路和蛋白被广泛证实与恶性肿瘤密切相关。同时,它们在恶性肿瘤的防治中也具有巨大的研究潜力。LCC 是贯穿于肺癌发展始末的一组代谢综合征,尤其在肺癌中晚期表现突出,严重影响患者的规范化抗肿瘤治疗和总体预后。骨骼肌萎缩是目前公认的导致 LCC 加剧的主要因素。虽然基于炎症通路研究 LCC 骨骼肌萎缩取得了一些进展,但具体机制仍不明确。

西医在 LCC 的防治方面缺乏有效措施,抑制肿瘤患者机体的炎症反应被认为是改善 LCC 的重要途径之一。临床改善 LCC 方法还包括使用食欲刺激剂、代谢调节剂及营养支持相关药物,但这些手段常常只能短时间保持脂肪储备和增加体质量,并不能有效维持肌肉组织的含量,患者的生存时间也很难因此延长。虽然中医药在防治 LCC 方面显示出一定优势,但也面临以下问题:LCC 的中医病机认识尚不足,传统中医仅认为恶病质属于中医学“虚劳”范畴,认为机体气血阴阳虚衰是其核心病机,逆转机体脏腑气血亏虚、阴阳偏衰为其主要治则,对应的治法也相对繁杂,临床可操作性不强;LCC 是癌症恶病质的一种,是肺癌继发的恶病质,其中医病机有别于笼统的“虚劳”,必然与肺癌病机紧密相关,但目前的研究缺乏对 LCC 特定中医病机的具体认识,这不利于 LCC 防治策略的规范化和疗效的确切化。

根据前期调研,本文从 LCC 临床有效干预的需求出发,分析当前 LCC 骨骼肌萎缩的研究现状与困境,分析总结 LCC 发生发展的中医病机,提出正虚伏毒在 LCC 发生发展中的作用,并从 miRNA-ERS 途径分析探讨该病机的分子生物学机制。由理论层面探析了 miRNA 介导 ERAD-ERSIA 稳态失衡在 LCC 病机研究中的价值,后续将开展相关临床和实验研究对这一思路进行验证,以期为逆转 LCC 寻找新的靶点和临床干预策略。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] CHIAPPALUPI S, SORCI G, VUKASINOVIC A, et al. Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2020, 11(4): 929-946.
- [4] 孙丙新, 乔元勋, 宋萌萌. 益气化痰法治疗厌食-恶病质综合征研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(12): 206-208.
- [5] SRDIC D, PLESTINA S, SVERKO-PETERNAC A, et al. Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer-chemotherapy toxicity and prognostic value[J]. Supportive Care in Cancer, 2016, 24(11): 4495-4502.
- [6] YOSHIDA T, DELAFONTAINE P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy[J]. Cells, 2020, 9(9): 1970.
- [7] ARGILÉS J M, LÓPEZ-SORIANO F J, STEMLER B, et al. Novel targeted therapies for cancer cachexia[J]. The Biochemical Journal, 2017, 474(16): 2663-2678.
- [8] TIAN F, ZANG W D, HOU W H, et al. Nuclear factor- κ B signaling pathway constitutively activated in esophageal squamous cell carcinoma cell lines and inhibition of growth of cells by small interfering RNA[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2006, 38(5): 318-326.
- [9] AHMAD S S, AHMAD K, SHAIKH S, et al. Molecular mechanisms and current treatment options for cancer cachexia[J]. Cancers, 2022, 14(9): 2107.
- [10] LEE S J. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle loss and metabolic dysfunction[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(9): e148372.
- [11] MOBLEY C B, FOX C D, THOMPSON R M, et al. Skeletal muscle wasting and Cachexia: Targeting Akt/mTOR signaling and microRNAs as therapies[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2020, 11(4): 887-901.

- [12] BISWAS A K, ACHARYYA S. Understanding cachexia in the context of metastatic progression[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2020, 20(5): 274–284.
- [13] ZHANG Z, ZHANG L, ZHOU L, et al. Redox signaling and unfolded protein response coordinate cell fate decisions under ER stress[J]. *Redox Biology*, 2019, 25: 101047.
- [14] HETZ C, ZHANG K Z, KAUFMAN R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(8): 421–438.
- [15] DUFEY E, URRRA H, HETZ C. ER proteostasis addiction in cancer biology: Novel concepts[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2015, 33: 40–47.
- [16] HE M Z, GUO X J, JIA J, et al. Regulatory mechanisms underlying endoplasmic reticulum stress involvement in the development of gestational diabetes mellitus entail the CHOP-PPAR α -NF- κ B pathway[J]. *Placenta*, 2023, 142: 46–55.
- [17] JUNG T W, LEE K T, LEE M W, et al. SIRT1 attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in HepG2 cells via induction of oxygen-regulated protein 150[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 422(2): 229–232.
- [18] STOLZ A, BESSER S, HOTTMANN H, et al. Previously unknown role for the ubiquitin ligase Ubr1 in endoplasmic reticulum-associated protein degradation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(38): 15271–15276.
- [19] GALLOT Y S, BOHNERT K R. Confounding roles of ER stress and the unfolded protein response in skeletal muscle atrophy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2567.
- [20] 王理槐, 窦 娴, 陈 晟, 等. 扶正口服液通过内质网应激途径改善癌症恶病质肌肉萎缩的机制研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(11): 1809–1815.
- [21] 孙银辉, 何 晓, 李涵宇, 等. 扶正口服液对诱导性癌症恶病质裸鼠骨骼肌中 ERAD/ERSIA 通路的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(11): 1816–1822.
- [22] MARTIN A, GALLOT Y S, FREYSSENET D. Molecular mechanisms of cancer cachexia-related loss of skeletal muscle mass: Data analysis from preclinical and clinical studies[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2023, 14(3): 1150–1167.
- [23] ZHAO T M, DU J, ZENG H. Interplay between endoplasmic reticulum stress and non-coding RNAs in cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020, 13(1): 163.
- [24] BORIACHEK K, ISLAM M N, MÖLLER A, et al. Biological functions and current advances in isolation and detection strategies for exosome nanovesicles[J]. *Small*, 2018, 14(6): 1702153.
- [25] YEDIGARYAN L, GATTI M, MARINI V, et al. Shared and divergent epigenetic mechanisms in cachexia and sarcopenia[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2293.
- [26] YIN J Y, QIAN Z Y, CHEN Y Q, et al. microRNA regulatory networks in the pathogenesis of sarcopenia[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(9): 4900–4912.
- [27] CHITTI S V, FONSEKA P, MATHIVANAN S. Emerging role of extracellular vesicles in mediating cancer cachexia[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2018, 46(5): 1129–1136.
- [28] CHEN R, LEI S, JIANG T, et al. Regulation of skeletal muscle atrophy in Cachexia by microRNAs and long non-coding RNAs[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 577010.
- [29] ARGILÉS J M, LÓPEZ-SORIANO F J, BUSQUETS S. Mediators of cachexia in cancer patients[J]. *Nutrition*, 2019, 66: 11–15.
- [30] GU X Y, WANG S, LI D D, et al. microRNA-142a-3p regulates neurogenic skeletal muscle atrophy by targeting Mef2a[J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2023, 33: 191–204.
- [31] VAN DE WORP W R P H, SCHOLS A M W J, DINGEMANS A C, et al. Identification of microRNAs in skeletal muscle associated with lung cancer cachexia[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020, 11(2): 452–463.
- [32] XIE K R, XIONG H R, XIAO W, et al. Downregulation of miR-29c promotes muscle wasting by modulating the activity of leukemia inhibitory factor in lung cancer cachexia[J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 627.
- [33] MIAO C X, ZHANG W L, FENG L X, et al. Cancer-derived exosome miRNAs induce skeletal muscle wasting by Bcl-2-mediated apoptosis in colon cancer cachexia[J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2021, 24: 923–938.
- [34] LEE D E, BROWN J L, ROSA-CALDWELL M E, et al. Cancer cachexia-induced muscle atrophy: Evidence for alterations in microRNAs important for muscle size[J]. *Physiological Genomics*, 2017, 49(5): 253–260.
- [35] KRAMMES L, HART M, RHEINHEIMER S, et al. Induction of the endoplasmic-reticulum-stress response: microRNA-34a targeting of the IRE1 α -branch[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1442.
- [36] BERRY C, LAL M, BINUKUMAR B K. Crosstalk between the unfolded protein response, microRNAs, and insulin signaling pathways: In search of biomarkers for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 210.
- [37] READ A, SCHRÖDER M. The unfolded protein response: An overview[J]. *Biology*, 2021, 10(5): 384.
- [38] 贾英杰. *中西医结合肿瘤学*[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 267.
- [39] 张蕴超, 贾英杰, 杨佩颖, 等. 中药消岩汤对肺癌恶病质大鼠摄食的瘦素抵抗机制研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(12): 1512–1516.
- [40] 翁家武, 陈培丰. 癌症恶病质的中医药治疗研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2009, 19(2): 123–125.