

本文引用: 王理槐, 孙银辉, 陈晟, 刘正艺, 胡宇翔, 万多, 田雪飞. 基于 ERAD-ERSIA 稳态探讨健脾益肾法干预癌症恶病质骨骼肌萎缩[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(12): 2305-2312.

基于 ERAD-ERSIA 稳态探讨健脾益肾法 干预癌症恶病质骨骼肌萎缩

王理槐^{1,2}, 孙银辉¹, 陈晟², 刘正艺², 胡宇翔², 万多², 田雪飞^{1*}

1. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

〔摘要〕 癌症恶病质(cancer cachexia, CC)是癌症中晚期常见的致死并发症。现代医学营养支持只能在一定程度上缓解 CC, 总体疗效欠佳。CC 属于中医学“虚劳”范畴, 脾肾亏虚为主要病机。健脾益肾法能有效干预 CC, 但其具体机制尚未完全阐明。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与 CC 骨骼肌萎缩息息相关。内质网应激相关性降解(ER-associated degradation, ERAD)在适度的 ERS 时被激活, 能有效恢复肌细胞内环境稳态, 维持肌细胞存活。但内质网应激性凋亡(endoplasmic reticulum stress induced apoptosis, ERSIA)在持续或者高强度 ERS 情况下被激活, 引起肌细胞凋亡, 从而导致骨骼肌萎缩。从 ERAD-ERSIA 稳态探讨健脾益肾法干预 CC 骨骼肌萎缩, 为中医健脾益肾法改善 CC 的机制研究提供思路。

〔关键词〕 癌症; 恶病质; 内质网应激; 内质网应激相关性降解; 骨骼肌萎缩; 健脾益肾

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.12.024

Method of strengthening the spleen and benefiting the kidney for intervening skeletal muscle atrophy in cancer cachexia based on ERAD-ERSIA homeostasis

WANG Lihuai^{1,2}, SUN Yinhuai¹, CHEN Sheng², LIU Zhengyi², HU Yuxiang², WAN Duo², TIAN Xuefei^{1*}

1. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

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

〔Abstract〕 Cancer cachexia (CC) is a common fatal complication of advanced cancer, and modern medical nutritional support can only alleviate CC to a certain extent with poor efficacy on the whole. CC belongs to the category of "deficiency" in Chinese medicine with deficiency of the spleen and kidney as its main pathogenesis. For now, the method of strengthening the spleen and benefiting the kidney can effectively intervene CC, but its specific mechanism remains to be elucidated. It is believed that endoplasmic reticulum stress (ERS) is closely related to CC skeletal muscle atrophy. Furthermore, ER-associated degradation (ERAD) pathways can be activated under moderate ERS, which is conducive to the restoration of homeostasis and survival of muscle cells. However, if endoplasmic reticulum stress induced apoptosis (ERSIA) is activated under sustained or high intensity ERS, it will cause apoptosis of muscle cells and lead to skeletal muscle atrophy. This paper discusses the method of strengthening the spleen and benefiting the kidney for intervening CC skeletal muscle atrophy by ERAD-ERSIA homeostasis, providing ideas for the mechanism study on TCM method of strengthening the spleen and benefiting the kidney in improving CC.

〔Keywords〕 cancer; cachexia; endoplasmic reticulum stress; ER-associated degradation; skeletal muscle atrophy; strengthening the spleen and benefiting the kidney

〔收稿日期〕2023-12-01

〔基金项目〕湖南省自然科学基金项目(2021JJ30525);湖南中医药大学一流学科开放基金项目(2019ZXYJH03);湖南省科学技术厅湖南省中医肿瘤临床研究中心平台项目(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〕* 田雪飞,男,教授,博士研究生导师,E-mail:003640@hnuem.edu.cn。

目前,恶性肿瘤已是危害我国人民健康的最主要因素之一。癌症恶病质(cancer cachexia, CC)是一组全身性的低合成、高分解代谢的恶性肿瘤晚期综合征的总称,全球发病率为60%~80%,死亡率则高达80%,不但严重影响患者生存期和生活质量,还影响抗癌治疗的有效进行,且无特效方法逆转,其关键特征是骨骼肌消耗^[1-2]。已证实肿瘤炎症微环境中炎症介质高表达与CC发展密切相关,然而炎症导致骨骼肌消耗的具体机制尚不明确^[3]。目前,认为核因子 κ B(nuclear factor of kappa B, NF- κ B)介导的泛素-蛋白酶体途径是炎症介质促进肌肉蛋白降解的主要机制之一,但选择性阻断该途径之后,骨骼肌萎缩改善却不到30%^[4]。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)由错误折叠或未折叠蛋白的积累和聚集诱导,这将会导致未折叠蛋白反应,调节细胞内蛋白质稳态,从而缓解内质网压力。而内质网相关性降解(endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD)途径,是一种通过降解无法重新折叠的蛋白质,以增强细胞存活能力的机制,当持续的ERAD无法有效恢复内质网的正常功能,导致细胞内环境的稳态被打破,从而激活了内质网应激诱导的凋亡(endoplasmic reticulum stress induced apoptosis, ERSIA),最终导致细胞死亡的发生^[5-7]。因此,为了维持细胞的正常功能,由内质网介导的ERAD-ERSIA途径在细胞内紧密联系并相互影响,在维持机体细胞内蛋白质稳态与质量控制方面具有重要作用^[8]。在当前已有的研究中,已发现ERAD-ERSIA稳态失衡与多种疾病之间存在密切联系^[9-10]。CC发生的确切机制尚不明确,西医无特效逆转方法,而中医药改善CC具有一定优势^[11-13]。基于“脾在体合肉,主四肢;肾在体合骨”,以及明代李中梓的“脾肾互赞”理论,一些学者提出健脾益肾法干预CC骨骼肌萎缩的治疗思路,并进行了相关的中医理论和临床研究。然而,目前对健脾益肾法在干预CC的机制研究还缺乏深入的探讨^[14-16]。

1 减少骨骼肌消耗是逆转CC的有效途径

目前,发现引起CC的主要原因为宿主免疫系统产生致炎细胞因子介导的代谢异常,尤其是体循环中肿瘤炎症微环境介导的异常分解代谢作用导

致组织蛋白分解加快^[17]。抑制肿瘤患者机体的炎症反应被视为改善CC的重要途径之一。近年来,通过对代谢控制的分子基础研究,部分药物在治疗CC的临床研究中取得一定疗效^[18-19]。此外,改善CC的临床策略还包括利用食欲刺激剂、代谢调节剂和营养支持相关药物。然而,这些方法通常只能短时间内维持脂肪储备和增加体质量,并未能有效维持骨骼肌的含量,因此对延长患者的生存时间无明显的影响^[20-22]。骨骼肌作为人体最大的组织,占体质量的40%,是肿瘤患者内源性蛋白质丢失的主要场所,认为骨骼肌蛋白消耗增加是导致CC的主要原因之一^[23-25]。提高肌肉组织含量能改善CC^[26],但现阶段对于CC骨骼肌萎缩作用确切机制仍不清楚,尤其是在调控肌细胞凋亡方面少有研究。且现有治疗骨骼肌萎缩的方式存在作用范围局限、疗效不佳、缺乏特异性等不足,临床实用性较差。

2 肌蛋白降解和肌细胞凋亡是CC骨骼肌消耗的重要原因

肌肉消耗是CC患者最重要的临床特征,表现为肌肉蛋白分解代谢增加和肌细胞凋亡增加。目前,认为骨骼肌的蛋白质降解最重要的机制是ATP-泛素-蛋白酶体途径^[27-28]。既往研究认为,肿瘤组织产生蛋白质降解诱导因子(proteolysis-inducing factor, PIF)及细胞因子IL-1、IL-6、TNF- α ,通过NF- κ B途径激活ATP-泛素-蛋白酶体途径,导致蛋白质分解^[29]。详见图1。但近年研究发现,钙蛋白酶系统是肌蛋白降解的限速步骤^[29]。

CC患者肌萎缩的另外一个表现就是肌细胞凋亡增加^[30-31]。目前认为细胞凋亡有3条途径^[32]:(1)外源性途径,也被称为凋亡的死亡受体途径(death receptor, DR)。当自然杀伤细胞或巨噬细胞产生死亡配体时启动,其明确的死亡受体有TNFR1、CD95、DR3、DR4等。(2)细胞凋亡的内在途径,也被称为线粒体途径。当线粒体膜与外界通透性增加,导致线粒体通透性转变孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)打开,促凋亡蛋白(包括细胞色素C、第2个线粒体衍生的胱天蛋白酶激活剂/IAP直接结合蛋白、丝氨酸蛋白酶A2)能够通过其途径从线粒体泄漏到细胞质中,并激活细胞凋亡。(3)ERS凋亡途径。内质网应激反应性凋亡途径(ERSIA)是一种最

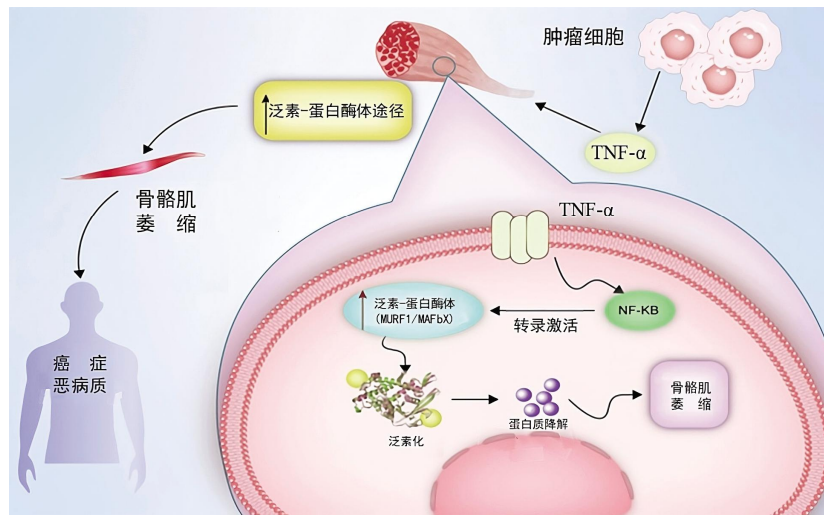


图1 NF-κB介导的泛素-蛋白酶体途径导致CC肌肉萎缩

近提出的新凋亡途径,ER Ca^{2+} 稳态改变、蛋白质错误折叠、糖基化拮抗剂、氧化-还原反应、肿瘤微环境(炎症、缺氧、酸中毒)等 ERS 诱导剂均可引起 ERSIA 反应。无论哪种凋亡途径,最终都是以效应性因子 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7 激活,凋亡启动因子 Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9、Caspase-10 启动为特征,进而使 DNA 双链断裂,最终使细胞结构全面解体^[33]。凋亡导致肌消耗的机制是 CC 研究热点^[34-35],当前大多都是基于前两条途径的研究,而 ERS 途径在 CC 中的机制尚不甚清楚。因此,从 ERSIA-ERAD 稳态进一步探讨 CC 骨骼肌细胞凋亡的机制,可能为 CC 的发生发展机制提供线索及治疗靶点。

3 ERAD-ERSIA 稳态在 CC 骨骼肌萎缩中的研究价值

3.1 ERAD-ERSIA 稳态的作用

内质网对细胞内外的环境变化十分敏感。蛋白质的正确折叠可被许多原因影响,这将引起内质网腔内大量堆积未折叠或错误折叠蛋白。当错误折叠的蛋白质在内质网中堆积超过可接受的水平时,内质网蛋白质稳态的丧失会触发一种称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[36]的细胞内信号转导途径。UPR 是通过双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(doublestranded RNA-activated protein kinase like ER kinase, PERK)、活化转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)、I 型内质网跨膜蛋白激酶(inositol-requiring enzyme I,

IRE I) 3 种单次传递的内质网跨膜蛋白以启动,它们具有检测错误折叠蛋白的内质网管结构域的作用,以下调分泌蛋白转录的方式减少未折叠蛋白质的积累,缓解内质网压力^[37],并通过 ERAD 途径提高去除不能被重新折叠的错误蛋白的能力^[38]。

目前,已经鉴明的 ERAD 组成成分包括 Derlins、Hrd1p、Hrd3p、HERP 以及泛素偶联酶 7(ubiquitin-conjugating enzyme 7, UBC7),其中 Hrd1 是关键核心蛋白。YE 等^[39]报道,在蛋白自身的泛素化修饰及含缬酪肽蛋白三磷酸腺苷酶 p97ATPase 的推动作用下,错误折叠蛋白在跨内质网膜转运中起重要作用。首先,通过一种目前尚未知的机制,Hrd1 识别并结合错误折叠的蛋白质,并形成更大的复合物,其由 E3 泛素连接酶、硒蛋白(VCP/97-interacting membrane protein, VIMP)、p97 和 Derlin-1 组成。经过泛素化修饰的错误折叠蛋白,在 p97ATPase 的作用下,通过跨膜通道被转运至细胞质蛋白酶体中进行降解^[40]。详见图 2。

ERAD 是将错误折叠的蛋白限制在内质网内进行重新折叠或逆向转运至细胞质中进行降解的过程;当 ERS 持续存在且未能有效恢复内质网正常功能时,细胞将启动 ERSIA 程序^[41]。ERAD-ERSIA 信号稳态不仅是缓解 ERS 的关键机制,而且也是预防 ERSIA 的关键机制。

3.2 ERAD-ERSIA 稳态失衡可能是 CC 骨骼肌萎缩的潜在机制

在缺氧、炎症和免疫抑制等刺激下,肿瘤细胞内的内质网负责调控蛋白质合成代谢的功能处于

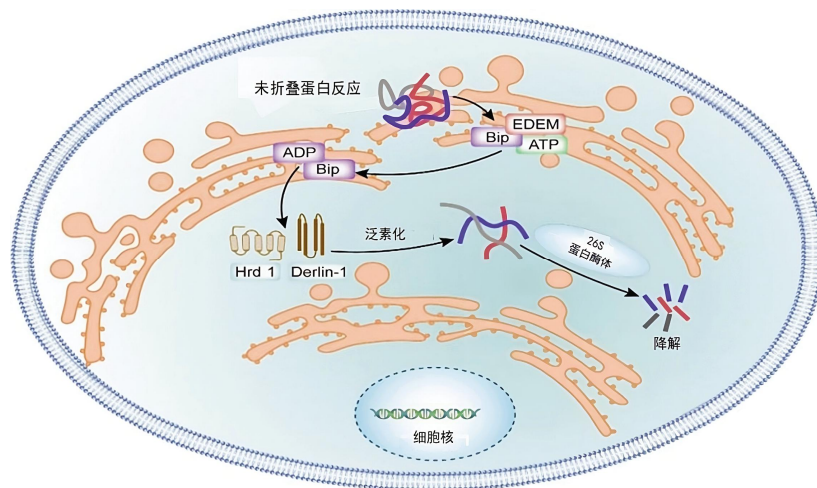


图2 未折叠蛋白通过 ERAD 途径降解示意图

应激状态,UPR 介导的 ERS 研究成为当前肿瘤领域的研究热点,其探究可帮助了解恶性肿瘤的发生、发展、转归机制,并有助于制订干预策略。UPR 介导的 ERAD-ERSIA 稳态失衡与诸多恶性肿瘤的发生发展密切相关。UPR 介导恶性肿瘤的生长,且 UPR 的激活不但参与调控肿瘤细胞对放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗的耐受性,还影响肿瘤细胞炎症微环境,调控细胞存活、血管生成、侵袭转移等生长代谢的生物学行为。CC 作为恶性肿瘤的代谢综合征,其发生发展机制也与 ERS 相关。研究表明,ERS 诱导的 ERAD-ERSIA,在肿瘤炎症微环境中,细胞因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6)介导的骨骼肌消耗过程中也发挥重要作用^[42-43],证实在 CC 发展过程中,ERS 反应在骨骼肌中持续发生,并且适度的 ERS 有助于骨骼肌生成。然而,过强的 ERS 可能导致骨骼肌萎缩甚至细胞死亡。表明从 ERS 角度探索 CC 发生发展机制的前景,但其发挥调控的核心蛋白和具体信号通路知之甚少。同时,目前仅有少量研究,探索 ERAD 作为机体内天然抗凋亡机制在细胞中发挥促生存作用。CC 内质网应激状态下,激发天然 ERAD 过程增强肌细胞抗凋亡功能的机制,其激发 ERAD 的作用靶点有待进一步深究。

4 临床多运用健脾益肾法干预 CC

中医学中并无“恶病质”这一病名,但其与中医学“虚劳”病证所描述的症状表现极为相似。《素问·玉机真藏论》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……”其中,“大骨枯槁”和“大肉陷下”是 CC 的典型表现。《素问·痹论》云:“脾主身之肌肉,肾主身之骨髓。”可见,CC 的发

生总病机与脾肾亏虚,精气血津生成障碍,不能濡养肌骨有关^[44]。因此,基于脾肾互赞理论的脾肾互补、固护正气的治法,是改善 CC 骨骼肌消耗症状的一种重要治疗法则。

4.1 脾肾亏虚,肌骨萎弱

温补学派认为“脾为五脏之根本,肾为五脏之化源。”CC 多为久病虚极,脏腑功能虚衰,脾胃运化无权,纳食不化,以至气血精微物质匮乏,无以润养四肢经络脏腑,后天不能充养先天,肾精不足而脾阴亏虚,出现食欲减退、饥不欲食等症状;肾阳不足不能温煦中焦,湿从寒化则更伤脾阳,患者因而日渐消瘦、大肉削下、大骨枯槁、肌骨萎弱^[45]。此外,癌症后期,痰、饮、湿、瘀等病理产物停聚,再作为致病因素作用于机体,“脾主运化,肾主藏精”功能失司加剧,形成恶性循环,最终出现正气衰弱、气血阴阳耗伤,机体 CC 状态进一步加重^[46]。

4.2 脾肾互赞,肌丰骨健

中医脾肾学说起源于《黄帝内经》《难经》,其按照五行之间的生克、制化、乘侮关系,通过五脏配以五行,对脾肾的生理和病理关系进行了详细论述^[47]。生理上,脾肾相互滋生,互相促进。“肾者主水,受五脏六腑之精气而藏之。”两者也相互制约,《素问·五脏生成》云:“肾之合骨也,其荣发也,其主脾也。”《素问·水热穴论》云:“肾者胃之关也,关门不利,故聚水而从其类也。”病理上,肾病日久及脾,脾病日久及肾,相互影响,互为因果,脾肾同患。《圣济总录》云:“弗治,脾传之肾,病名曰疝瘕,少腹冤热而痛,出白,一名曰蛊,夫脾受风邪,传于肾经,邪热内烁,故其证少腹冤热而痛,真精不守,故其证溲出白液,病名曰蛊。”以上论述虽仅为理论和治法层面的

描述,并未给出切实方药,但仍为后世中医脾肾理论的形成奠定了基础。

明代李中梓总结归纳历代医家思想,形成了以“脾肾互赞”为中心的学术思想理念。《医宗必读·虚劳》云:“脾、肾者,水为万物之元,土为万物之母,二脏安和,一身皆治,百疾不生。”提出脾肾二脏先后天互根,有相赞之功能,为生人之根本。临床辨证治疗上,多以脾肾并治为主,脾气健运,同胃纳运相得,升降相因,中焦气机调畅,则饮食得化,精微得生,精气充盛而藏于肾,故肾气实,元气充。肾为水火之脏,肾水安定则不生湿土,肾火温煦则脾阳益旺,脾胃纳化有权,脾肾互赞,则筋骨强健、肌肉丰满。因此,中医治疗CC的核心法则在于补脾益肾、补气养血以固护正气,同时兼以祛邪。以肾虚为主者,治以补肾兼补脾,用先天化生后天;以脾虚为主者,治以补脾兼补肾,健脾胃以养五脏,以后天充养先天。通过改善患者饮食代谢、恢复脾肾之气,以此提高临床疗效、改善患者临床症状、延长生存期。中医药治疗CC的临床观察也多围绕益气健脾、补益肝肾等中医治法展开。

5 基于 ERAD-ERSIA 稳态研究健脾益肾法改善 CC 骨骼肌萎缩的思路

CC 是一种具有破坏性且通常不可逆的综合征。根据肿瘤的不同类型,CC 会影响 50%~80% 的癌症患者,并导致患者体质量减轻,影响后续抗癌治疗的依从性。迄今为止,尚未找到完全逆转 CC 的有效干预措施,因此,探索 CC 潜在的分子机制,并寻求有效的干预策略具有重要意义^[48-49]。骨骼肌萎缩被认为是 CC 发展的重要原因之一,因此,探索改善癌性肌肉萎缩的线粒体机制,并寻找干预肌肉萎缩作用靶点的有效药物,已引起研究者的关注。据研究发现,中医药可以通过促进线粒体生成和改善线粒体氧化磷酸化功能,从而改善癌因性肌肉萎缩的情况。中医学健脾益肾法为 CC 的有效干预方法^[50]。

如前所述,已有研究初步证实 CC 的发生机制与 ERAD 核心蛋白表达下调相关。可以推测,CC 状态下肌细胞内质网中错误折叠蛋白聚集,内质网处于应激状态,ERAD 途径不能被正常激活或被阻断,ERAD-ERSIA 稳态失衡,从而激活肌细胞凋亡,

可能是 CC 形成的又一机制。中医学认为,肌细胞的 ERSIA 属于“阴”的范畴,而肌细胞的 ERAD 则属于“阳”的范畴。“阴平阳秘,阴阳平衡”则 ERAD-ERSIA 稳态,机体代谢正常。CC 状态时,肌细胞 ERSIA 加剧,ERAD 减弱,ERAD-ERSIA 稳态被打破,即“阴阳失衡”。“健脾阳,温肾阳”是纠正阴阳失衡改善 CC 的重要治法。健脾益肾法可能是通过上调肌细胞炎症微环境中 ERAD 核心蛋白的泛素连接酶活性,促进 ERAD 底物泛素化与逆转运,加速错误折叠蛋白降解,逆转 ERAD-ERSIA 稳态失衡,促进肌细胞抗凋亡缓解 CC。这可能是今后 CC 研究的重要方向。详见图 3。该方向开展的研究有助于丰富 CC 中医病机和“脾肾互赞”理论指导下的健脾益肾法干预 CC 的科学内涵,为 CC 治疗寻找新的治疗靶点和治疗药物提供科学依据。

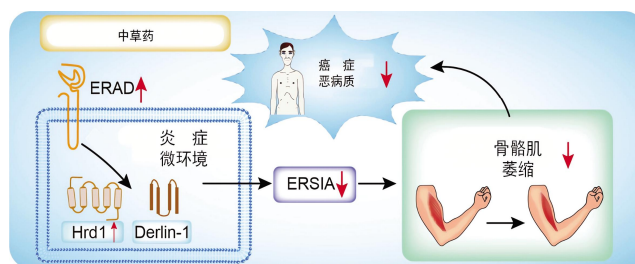


图3 基于 ERAD-ERSIA 稳态的健脾益肾法改善 CC 骨骼肌萎缩的研究思路

6 验案举隅

林某,女,61岁。

初诊:2023年9月18日。主诉:肝癌化疗后乏力2d。患者2021年5月于当地医院就诊,经影像及病理检查,确诊为肝癌(腺癌CNLC IV期,PS评分3分)。后患者定期于我院行肿瘤综合治疗。其间,患者出现乏力、纳差,多次发生骨髓抑制,基础情况不佳。现因乏力明显、纳差,入我科就诊。现在症:乏力,纳差,腹痛,脐周、剑突下明显,活动尚可,口干苦欲饮水,眼干,睡眠情况一般,小便调,大便未解2d。舌淡,裂纹舌,舌苔少,脉弦。体质量指数(body mass index, BMI)为15.11,疼痛(pain score, PS)评分3分。血常规:血红蛋白 92.00 g/L。C反应蛋白:345 mg/L。肝功能:总蛋白 68.30 g/L,白蛋白 33.60 g/L。肾功能:肌酐 46.00 μmol/L。西医诊断:肝癌;恶病质。中医诊断:肝癌;虚劳(脾肾亏虚证)。治以温阳补肾、益气健脾。方予附子理中丸合参苓白术散加减:附

片 6 g,干姜 10 g,白术 10 g,茯苓 10 g,炙甘草 10 g,厚朴 10 g,木香 10 g,白参 20 g,当归 10 g,黄芪 20 g,白扁豆 10 g,山药 10 g,莲子 10 g,砂仁 5 g,薏苡仁 20 g,大枣 10 g,火麻仁 10 g,熟地黄 10 g,酒黄精 10 g,山茱萸 10 g,僵蚕 10 g,醋延胡索 10 g,麸炒枳壳 10 g,大黄 3 g,枸杞子 10 g,盐菟丝子 15 g,盐补骨脂 15 g,黄芩 3 g。15 剂,每日 1 剂,水煎煮,分早晚温服。服 4 剂后,患者乏力、腹痛症状均缓解,纳食增多,复查血常规:血红蛋白 100.00 g/L。

二诊:2023 年 10 月 23 日。乏力较前改善,食欲明显改善,腹部隐痛,口干明显。舌淡,裂纹舌,舌苔少,脉弦。BMI:15.56,PS 评分 2 分。血常规:血红蛋白 119.00 g/L。C 反应蛋白:2.22 mg/L。肝功能:总蛋白 84.40 g/L,白蛋白 48.20 g/L。肾功能:肌酐 44.00 $\mu\text{mol/L}$ 。继续予以温阳补肾、益气健脾之附子理中丸合参苓白术散加减:附片 6 g,干姜 10 g,白术 10 g,茯苓 10 g,炙甘草 10 g,厚朴 10 g,木香 10 g,白参 20 g,当归 10 g,黄芪 20 g,白扁豆 10 g,山药 10 g,莲子 10 g,砂仁 5 g,薏苡仁 20 g,大枣 10 g,火麻仁 10 g,熟地黄 10 g,酒黄精 10 g,山茱萸 10 g,僵蚕 10 g,醋延胡索 10 g,麸炒枳壳 10 g,大黄 3 g。15 剂,煎服法同前。服 3 剂后,患者腹痛、口干缓解,PS 评分 1 分,实验室结果较初诊明显改善。

三诊:2023 年 11 月 20 日。乏力持续改善,纳可。舌脉同前。BMI:15.33,PS 评分 1 分。血常规:血红蛋白 101.00 g/L。C 反应蛋白:6.19 mg/L。肝功能:总蛋白 70.60 g/L,白蛋白 43.70 g/L。肾功能:肌酐 41.00 $\mu\text{mol/L}$ 。仍予附子理中丸合参苓白术散加减,去薏苡仁、大枣、火麻仁、醋延胡索、麸炒枳壳、大黄,白参改为党参 20 g,附片增至 10 g,白术增至 20 g,加山慈菇 20 g,醋莪术 20 g,醋三棱 20 g,醋鳖甲 20 g。15 剂,煎服法同前。患者住院过程中乏力、体质量减轻情况未明显加重,纳可,实验室结果大致同前。

按:患者发现肝癌两年余,初诊入院 BMI:15.11。根据《肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020 版)》^[51],西医诊断为癌症 CC,归属中医学中“虚劳”范畴。患者纳差,乏力明显,面色黧黑,舌淡脉弦,口干时时欲饮,辨为脾肾亏虚证。《素问·痹论》云:“脾主身之肌肉,肾主身之骨髓。”CC 的主要特征之一是骨骼

肌萎缩,根据脾肾之生理特性及明代学者李中梓提出的“脾肾互赞”理论,认为健脾益肾法是治疗 CC 骨骼肌萎缩的关键法则,治以温阳补肾、益气健脾之附子理中丸合参苓白术散加减。方用干姜、附子温肾暖脾,温阳助气化以为君;辅以熟地黄、酒黄精、山茱萸、枸杞子滋肝益肾,菟丝子、补骨脂、白参、山药、黄芪健脾益肾共为臣药,取“善补阳者,当阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷”之意;砂仁、白术、白扁豆、茯苓、莲子、薏苡仁燥湿醒脾,当归、大枣补血润肠,大黄、火麻仁通便;炙甘草、木香、厚朴、枳壳、延胡索、僵蚕、黄芩益气、行气、散满、止痛、解毒、清热共为佐使。诸药合用,脾肾双补,气血同调。一诊后,患者乏力大幅减轻,纳差明显缓解。二诊,辨证同前,检验结果示 C 反应蛋白、总蛋白、白蛋白、肌酐等指标明显改善,提示 CC 骨骼肌萎缩得以遏制,当守前方减少温肾助阳之品以防温补太过以致伤津耗气,故原方去枸杞子、菟丝子、盐补骨脂,口苦消失,去黄芩。三诊,患者精神及营养状态继续改善,结合实验室指标评估患者 CC 缓解显著,亦为瘀毒内结之肝癌提供了坚实的治疗基础,故为标本兼治,临证又加醋三棱、醋莪术、醋鳖甲、山慈菇等活血、化瘀、止痛、软坚、散结解毒;腹部隐痛改善,去薏苡仁、麸炒枳壳、醋延胡索;便秘改善,去大黄、大枣、火麻仁;与此同时,使用党参、加量附片、白术,增强健脾补肾之功。前期研究表明,ERSIA 促骨骼肌细胞凋亡、ERAD 促骨骼肌细胞生存,其生理特性分属中医“阴”“阳”^[12-13]。癌为阴毒,阴胜则阳病,阴毒偏胜、脾肾亏虚,加之 CC 的消耗特性,脾肾之阳耗损加重,则精气血津生成代谢障碍,不能濡养肌骨。脾在体合肉,肾在体合骨生髓,故以健脾益肾为法补益脾肾、化生肌骨。

7 结语

恶性肿瘤的增殖、侵袭和转移是当前研究的热点,值得通过研究 ERS 来探究。已经确认 ERS 相关途径与恶性肿瘤密切相关,并具有巨大的研究潜力。CC 是恶性肿瘤发展过程中一组代谢综合征,特别是在晚期恶性肿瘤中表现更为突出,对规范抗肿瘤治疗和预后产生重要影响。目前,骨骼肌萎缩被广泛认为是导致 CC 加剧的主要因素。尽管在炎症通路研究方面,对 CC 骨骼肌萎缩已取得一些进展,但其具体机制仍不明确。本文通过分析 CC

骨骼肌萎缩的研究现状和困境,结合中医健脾益肾法临床干预CC的确切疗效,以ERS为切入点,从理论层面探讨了健脾益肾法调控ERS干预CC骨骼肌萎缩的研究思路。后续将进行相关临床和实验研究来验证这一思路,为改善CC提供新的治疗靶点和临床干预策略。

参考文献

- [1] NISHIKAWA H, GOTO M, FUKUNISHI S, et al. Cancer cachexia: Its mechanism and clinical significance[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(16): 8491.
- [2] LI Y H, JIN H, CHEN Y B, et al. Cancer cachexia: Molecular mechanism and pharmacological management[J]. The Biochemical Journal, 2021, 478(9): 1663–1688.
- [3] PATEL H J, PATEL B M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications[J]. Life Sciences, 2017, 170: 56–63.
- [4] WEBSTER J M, KEMPEN L J A P, HARDY R S, et al. Inflammation and skeletal muscle wasting during cachexia[J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11: 597675.
- [5] LIU X, YU J J, XU L Y, et al. Notch-induced endoplasmic reticulum-associated degradation governs mouse thymocyte β -selection[J]. eLife, 2021, 10: e69975.
- [6] WEI J C, HARADA B T, LU D, et al. HRD1-mediated METTL14 degradation regulates m⁶A mRNA modification to suppress ER proteotoxic liver disease[J]. Molecular Cell, 2021, 81(24): 5052–5065.
- [7] NAKADA E M, SUN R, FUJII U, et al. The impact of endoplasmic reticulum-associated protein modifications, folding and degradation on lung structure and function[J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 665622.
- [8] SOPHA P, REN H Y, GROVE D E, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced degradation of DNAJB12 stimulates BOK accumulation and primes cancer cells for apoptosis[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(28): 11792–11803.
- [9] PATHINAYAKE P S, WATERS D W, NICHOL K S, et al. Endoplasmic reticulum-unfolded protein response signalling is altered in severe eosinophilic and neutrophilic asthma[J]. Thorax, 2022, 77(5): 443–451.
- [10] BHATTACHARYA A, QI L. ER-associated degradation in health and disease—from substrate to organism[J]. Journal of Cell Science, 2019, 132(23): jcs232850.
- [11] XU B B, CHENG Q Q, SO W K W. Review of the effects and safety of traditional Chinese medicine in the treatment of cancer cachexia[J]. Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing, 2021, 8(5): 471–486.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 曾万. 基于“脾肾互赞”理论的健脾益肾合剂改善癌症恶病质的临床研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [15] 孙铜林, 刘华, 王理槐, 等. 从“脾肾互赞”谈晚期肿瘤患者新型冠状病毒肺炎的防治[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(3): 354–356, 361.
- [16] 李菁, 张弛, 李跃军, 等. 湖湘脾胃学说诊治消化道肿瘤的源流探究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5357–5359.
- [17] GAAFER O U, ZIMMERS T A. Nutrition challenges of cancer cachexia[J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2021, 45(S2): 16–25.
- [18] SOLHEIM T S, LAIRD B J A, BALSTAD T R, et al. Cancer cachexia: Rationale for the menac (multimodal-exercise, nutrition and anti-inflammatory medication for cachexia) trial[J]. BMJ Supportive & Palliative Care, 2018, 8(3): 258–265.
- [19] HUNTER C N, ABDEL-AAL H H, ELSHERIEF W A, et al. Mirtazapine in cancer-associated anorexia and cachexia: A double-blind placebo-controlled randomized trial[J]. Journal of Pain and Symptom Management, 2021, 62(6): 1207–1215.
- [20] POULIA K A, SARANTIS P, ANTONIADOU D, et al. Pancreatic cancer and cachexia—metabolic mechanisms and novel insights[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1543.
- [21] HITACHI K, NAKATANI M, FUNASAKI S, et al. Expression levels of long non-coding RNAs change in models of altered muscle activity and muscle mass[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1628.
- [22] HOMA-MLAK I, PIGOŃ-ZAJĄC D, WAWREJKO P, et al. Three pathways of cancer cachexia: Inflammation, changes in adipose tissue and loss of muscle mass—the role of miRNAs[J]. Journal of Personalized Medicine, 2022, 12(9): 1438.
- [23] PENET M F, BHUJWALLA Z M. Cancer cachexia, recent advances, and future directions[J]. Cancer Journal, 2015, 21(2): 117–122.
- [24] KNUTH C M, AUGER C, JESCHKE M G. Burn-induced hypermetabolism and skeletal muscle dysfunction[J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2021, 321(1): C58–C71.
- [25] AQUILA G, RE CECCONI A D, BRAULT J J, et al. Nutraceuticals and exercise against muscle wasting during cancer cachexia[J]. Cells, 2020, 9(12): 2536.
- [26] LEE S B, LEE J S, MOON S O, et al. A standardized herbal combination of *Astragalus membranaceus* and *Paeonia japonica*, protects against muscle atrophy in a C26 colon cancer cachexia mouse model[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 267: 113470.

- [27] YOSHIDA T, DELAFONTAINE P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1970.
- [28] GRAHAM Z A, LAVIN K M, O'BRYAN S M, et al. Mechanisms of exercise as a preventative measure to muscle wasting[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2021, 321(1): C40-C57.
- [29] JI Y N, LI M, CHANG M Y, et al. Inflammation: Roles in skeletal muscle atrophy[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1686.
- [30] 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.
- [31] OKUGAWA Y, TOIYAMA Y, HUR K, et al. Circulating miR-203 derived from metastatic tissues promotes myopenia in colorectal cancer patients[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2019, 10(3): 536-548.
- [32] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis[J]. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 2021, 125: 73-120.
- [33] ZHANG Y, XU X F, LI W, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress and the extrinsic apoptotic pathway in human lung cancer cells by the new synthetic flavonoid, LZ-205[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87257-87270.
- [34] STRASSER A, CORY S, ADAMS J M. Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases[J]. *The EMBO Journal*, 2011, 30(18): 3667-3683.
- [35] HAN Y Q, MING S L, WU H T, et al. Myostatin knockout induces apoptosis in human cervical cancer cells via elevated reactive oxygen species generation[J]. *Redox Biology*, 2018, 19: 412-428.
- [36] 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.
- [37] MONCAN M, MNICH K, BLOMME A, et al. Regulation of lipid metabolism by the unfolded protein response[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(3): 1359-1370.
- [38] READ A, SCHRÖDER M. The unfolded protein response: An overview[J]. *Biology*, 2021, 10(5): 384.
- [39] YE Y H, SHIBATA Y, KIKKERT M, et al. Recruitment of the p97 ATPase and ubiquitin ligases to the site of retrotranslocation at the endoplasmic reticulum membrane[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(40): 14132-14138.
- [40] LOPATA A, KNISS A, LÖHR F, et al. Ubiquitination in the ERAD process[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(15): 5369.
- [41] IURLARO R, MUÑOZ-PINEDO C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress[J]. *The FEBS Journal*, 2016, 283(14): 2640-2652.
- [42] ISAAC S T, TAN T C, POLLY P. Endoplasmic reticulum stress, calcium dysregulation and altered protein translation: Intersection of processes that contribute to cancer cachexia induced skeletal muscle wasting[J]. *Current Drug Targets*, 2016, 17(10): 1140-1146.
- [43] KNY M, FIELTIZ J. Hidden agenda—the involvement of endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in inflammation-induced muscle wasting[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 878755.
- [44] 孙 艳, 涂建龙, 李子木, 等. 健脾养胃膏联合甲地孕酮治疗中晚期胃癌伴恶病质患者的临床疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(3): 412-414.
- [45] 姚鹏宇, 吕翠霞, 陶汉华. 陶汉华“建中理劳”学术思想理论探析[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(3): 39-42.
- [46] 胡佳奇, 程孟祺, 刘 瑞, 等. 基于“虚劳干血”理论探讨中医辨治癌因性疲乏[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7126-7129.
- [47] 吕 萍, 鲍建敏, 牟重临. 牟重临对脾胃主从关系的源流及其临床意义的探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 3051-3054.
- [48] PAN X T, TAO H Y, NIE M J, et al. A clinical study of traditional Chinese medicine prolonging the survival of advanced gastric cancer patients by regulating the immunosuppressive cell population: A study protocol for a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Medicine*, 2020, 99(16): e19757.
- [49] BARACOS V, MARTIN L, KORC M, et al. Cancer-associated cachexia[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4: 17105.
- [50] 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.
- [51] 崔久崑, 李 薇, 许红霞, 等. 肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(8): 379-385.

(本文编辑 贺慧斌)