

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.

Sang YZ, Zhang Y, Chen YL, et al. JAK/STAT3 mediated muscle atrophy in cancer cachexia and drug intervention [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(7): 118-124.

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-7856. 2021. 07. 018

JAK/STAT3 介导肿瘤恶病质肌肉萎缩及药物干预研究进展

桑亚洲,张 艳,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】 肌肉萎缩是肿瘤恶病质患者最常见并发症,造成肿瘤患者严重的预后不良,多种针对肌肉萎缩的药物对缓解肿瘤恶病质状态具有一定作用,其中 JAK/STAT3 的调控作用引起人们的重视,近几年,针对 JAK/STAT3 信号通路调控肿瘤恶病质肌肉萎缩的作用机制及相关药物干预的基础研究和临床实验应运而生。总结发现 JAK/STAT3 信号通路可通过泛素蛋白酶体系统、自噬溶酶体系统、microRNA 以及肿瘤微环境调控肿瘤恶病质肌肉萎缩,相关的药物可通过干预 JAK/STAT3 信号通路有效缓解肿瘤恶病质肌肉萎缩进程。

【关键词】 肿瘤恶病质;JAK/STAT3;肌肉萎缩;泛素蛋白酶体系统;自噬溶酶体系统

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 07-0118-07

JAK/STAT3 mediated muscle atrophy in cancer cachexia and drug intervention

SANG Yazhou, ZHANG Yan, CHEN Yulong, WU Yaosong*

(Henan Key Laboratory of TCM Syndrome and Prescription in 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】 Muscle atrophy is the most common complication in cancer cachexia patients, resulting in a serious prognosis. Various drugs for muscle atrophy have effects on the remission of cancer cachexia. Among them, the regulatory role of JAK/STAT3 has attracted attention. In recent years, the mechanism of JAK/STAT3 signaling regulating sarcopenia in cancer cachexia and related drug intervention has been studied in basic research and clinical experiments. These studies concluded that the JAK/STAT3 signaling pathway can regulate muscle atrophy in cancer cachexia through the ubiquitin proteasome system, the autophagy lysosome system, microRNA and the tumor microenvironment. Specific drugs can effectively alleviate the process of cancer cachexia muscle atrophy by interfering with the JAK/STAT3 signaling pathway.

【Keywords】 cancer cachexia; JAK/STAT3; muscle atrophy; ubiquitin proteasome system; autophagy lysosome system

【基金项目】 国家自然科学基金(81503490);河南省科技攻关(192102310160);河南中医药大学研究生科研创新项目(2019KYCX049)。

【作者简介】 桑亚洲(1993—),男,硕士研究生,研究方向:分子生物学与中医肿瘤方证。E-mail: 767599402@qq.com

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

肿瘤恶病质是一种以体重减轻和肌肉萎缩为主要特征,伴随或不伴随脂肪减少,并且营养支持不能完全逆转,生理机能减退和功能出现障碍为主要特征的综合征^[1],这与机体代谢紊乱密切相关,至今尚无有效的药物干预措施可完全逆转恶病质状态^[2-4]。恶病质的公认诊断标准以体重和体重指数 (body mass index, BMI) 为主要观察指标,即 6 个月内肿瘤患者非意愿性体重降低 >5%; 或 BMI < 20 kg/m² 伴体重降低 >2%; 或者四肢骨骼肌质量指数 (appendicular skeletal muscle index, ASMI) 小于 7.26 kg/m² (男) 或小于 5.45 kg/m² (女) 伴体重降低 >2%^[5]。其病理生理学特征是食物摄入不足和代谢异常 (包括能量消耗, 过度的分解代谢和炎症) 引起的机体功能和器官严重衰退。大量文献表明, 多个器官参与晚期癌症患者的骨骼肌丢失, 如中枢神经系统调节^[6]、白色脂肪组织损失^[7]、胰腺功能障碍^[8]、肝代谢失衡^[9]、骨骼和肌肉的相互作用^[10]、肠道菌群变化^[11] 均可以诱发机体能量失衡和体重丢失, 导致严重的肿瘤恶病质肌肉萎缩, 已成为癌症相关恶病质发展的重要因素^[12-13]。JAK/STAT3 信号通路是一条多种细胞因子共用的信号传导途径, 在调控细胞增殖、凋亡、血管新生等多个方面承担着关键作用, 在肿瘤恶病质的发生发展中也发挥重要的调节作用, 相关研究表明 JAK/STAT3 信号通路是引起肿瘤恶病质肌肉萎缩的关键环节, 现总结如下:

1 JAK/STAT3 信号通路介导的肿瘤恶病质肌肉萎缩机制

Janus 激酶 (Janus kinase, JAK), 是一个细胞内非受体酪氨酸激酶家族, 可介导细胞因子产生的信号, 并通过 JAK/信号传导及转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 信号通路传递。JAK/STAT 信号通路参与将信息从细胞外多肽信号传递到细胞核中的靶基因启动子。该途径是通过细胞因子配体与细胞表面细胞因子受体的结合而启动, 配体的结合触发 JAK 的活化, 而活化的 JAK 可以磷酸化受体上的关键酪氨酸残基, 从而通过其 SH2 结构域 (src homology 2, SH2) 募集特定的 STAT 形成二聚体, 并在输入蛋白 α (importin- α) 的转运下进入细胞核与特定的 DNA 靶标结合进而发挥其调控细胞生长、分化、增殖、凋亡等一系列生理病理作用^[14-15]。STAT 有多个蛋白家族, 包括 (STAT1、STAT2、STAT3、STAT5A、STAT5B、

STAT6), 其中 STAT3 的蛋白和基因表达是造成肿瘤恶病质肌肉萎缩的关键。肿瘤恶病质相关的临床实验观察中发现一些炎症因子可以活化 JAK/STAT3 信号通路引起 STAT3 过表达, 相反的, 通过使用 JAK 或 STAT3 抑制剂可有效减缓肌肉萎缩进程^[16]。在 C26 结肠癌肿瘤恶病质动物模型的骨骼肌中可发现 STAT3 磷酸化和其靶向核基因被激活, 通过激活 C2C12 成肌细胞中的 STAT3 表达可诱导肌纤维萎缩并加剧肌肉消耗^[17]。

骨骼肌是高度可塑性的组织, 当有外源性或内源性刺激时, 其质量和代谢功能会发生改变, 这种改变是骨骼肌维持正常动态平衡的关键。骨骼肌的动态平衡主要通过分解代谢和合成代谢实现的。合成代谢平衡在生长因子, 营养物质利用和身体活动等作用下调节, 主要通过胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors-1, IGF1)/磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号传导途径和肌生长抑制素 (myostatin)-smad2/3 途径的激活来促进蛋白质的合成; 分解代谢平衡主要通过泛素蛋白酶体途径 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 和自噬体溶酶体途径的激活来促进蛋白质降解导致骨骼肌质量损失^[18-19], 在肿瘤恶病质的相关研究中, JAK/STAT3 信号通路对泛素蛋白酶体途径和自噬途径均有调控作用, 可通过降解机体内蛋白质造成骨骼肌大量丢失, 是造成肿瘤恶病质肌肉萎缩的两种关键途径。

1.1 JAK/STAT3 激活可通过泛素蛋白酶体系统降解蛋白质加速骨骼肌萎缩

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。泛素化步骤主要为 E1 活化泛素分子, 活化的泛素分子转移至 E2, 在 E3 催化下活化的泛素羧基和靶蛋白赖氨酸侧链的氨基形成异肽键, 靶蛋白被泛素化、蛋白酶体识别并降解靶蛋白。其中, E3 催化泛素分子转移到靶蛋白上是 UPS 的限速步骤, 而肌肉萎缩基因 (muscle atrophy f-box, MAFbx/Atrogin-1) 和肌肉特异性环指基因 1 (muscle ring finger 1, MuRF1) 正是导致肌肉降解的 E3 酶^[20]。在 C26 结肠癌与 C2C12 成肌细胞共培养中, C2C12 肌管中的 STAT3 (p-STAT3) 被激活, 且 p-STAT3 可诱导两种蛋白水解途径, 一种是通过 CAAT 区/增强子结合蛋白 δ (CAAT/

enhancer-binding protein δ , C/EBP δ) 激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase-3), 被激活的 caspase-3 不仅裂解肌动球蛋白, 为 UPS 降解提供底物, 还刺激 26 S 蛋白酶体(UPS 中关键蛋白酶)的蛋白质降解, 即与 UPS 相互作用以增加肌肉蛋白质的降解^[21]; 另一种是 p-STAT3 对 UPS (MAFbx/Atrogin-1 和 MuRF-1) 的激活, 在体内外均发现, 当 STAT3 被磷酸化后激活刺激 MuRF-1 和 MAFbx/Atrogin-1 的基因和蛋白表达增加, 而抑制 STAT3 激活可有效减少蛋白水解, 增加肿瘤恶病质小鼠的体重、肌肉质量、肌肉抓力, 降低比目鱼肌和趾长肌肌肉中蛋白质的降解率^[22]。另外, 一项针对 C26 小鼠腓肠肌萎缩和 C2C12 成肌细胞的实验发现, 通过抑制 STAT3 的活性可有效减缓 C26 小鼠的肌肉消耗以及 IL-6 诱导的 C2C12 肌管萎缩, 其机制可能是当 STAT3 被抑制后可降低 MAFbx/Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达, 进而有效保持肌肉质量^[23]。以上研究表明在肌肉蛋白质降解过程中 STAT3 介导的 UPS 发挥关键的作用。

1.2 JAK/STAT3 可通过激活自噬溶酶体系统调控自噬并引起肌肉萎缩

自噬的发生是自噬体与溶酶体的融合形成自噬溶酶体, 其作用是靶向清除蛋白质和受损细胞器等^[24]。自噬主要有四个步骤: 包括诱导阶段、启动阶段、延长阶段、成熟降解阶段, 主要参与的分子有 Atg1/ULK1、Atg6/Beclin1、Atg8/LC3B、p62/SQSTM1。生理状态下, 自噬以一种低速率保持稳态, 以维持细胞正常的代谢需要和细胞器的更新, 但在不同的应激刺激下, 自噬对肌肉质量的保持是双向性的, 当自噬被长期抑制时, 可引起肌无力、肌萎缩; 当自噬过度激活可引起骨骼肌蛋白的水解加速, 进而引起肌肉萎缩^[25-26]。

STAT3 对自噬的调控也是双向性的, 胞质中的 STAT3 单体在 Tyr705 上被 Src 或 JAK 激酶磷酸化, 然后形成 STAT3 二聚体, 入核与特定的 DNA 结合, 通过转录激活或抑制自噬相关靶基因, 例如 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)、自噬基因 BECN1、低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和 BCL2 和腺病毒 E1B19 $\times 10^3$ 相互作用蛋白 3 (bcl2/adenovirus e1b interacting protein 3, BNIP3) 基因等, 并根据不同的环境刺激抑制或促进自噬。另外, 胞质中未磷酸化的 STAT3 可有效抑制真核翻译启动因子 2- α 激酶 2 (eukaryotic translation

initiation factor 2- α kinase 2, EIF2 α K2)、叉头状转录因子 O1 (forkhead transcription factor O1, FoxO1) 和叉头状转录因子 O3 (forkhead transcription factor O3, FoxO3) 基因, 其中 EIF2AK 基因可通过磷酸化 EIF2A 来促进自噬; FOXO1 和 FOXO3 基因可通过转录激活一系列自噬相关基因来促进自噬^[27]。在三种不同的癌症恶病质实验模型中, 通过评估自噬降解途径中具有代表性的标志物 BECLIN-1、LC3B、p62/SQSTM1 的蛋白和基因表达水平, 表明了肌肉萎缩与自噬激活的正相关^[28]。通过分析食管癌恶病质患者肌肉中相关自噬基因 LC3B、p62/SQSTM1 的过表达, 说明自噬溶酶体可能通过激活蛋白水解系统参与人类癌症恶病质肌肉萎缩的发展^[29]。另外, 在肿瘤的发生发展进程中自噬与凋亡也发生相互拮抗作用, 自噬通过为肿瘤细胞提供能量, 抑制其凋亡进程^[30]。

1.3 JAK/STAT3 与 microRNA-17 的相互作用在肿瘤恶病质肌肉萎缩中的机制研究

MicroRNA (miRNA) 是细胞基因表达调节剂的一部分, 可以显著改变细胞的表型特征, 相关的动物研究通过筛选多种 microRNA 的功能及其在小鼠乳腺癌转移中发挥的作用, 表明 microRNA 在癌症转移中具有相关性^[31]。相关 miRNA 和共调节因子可作为特定靶标, 激活 JAK/STAT3 诱导特定表型表达^[32], 在一项基于癌症恶病质肌肉消瘦研究的 miRNA 调控网络 Meta 分析表明 miR-17 与肌肉萎缩有关, 其机制是 miR-17 可通过抑制 STAT3 活性而发挥作用^[33]。当 JAK/STAT3 信号通路受到抑制时, 可导致 miR-17 和 miR-20a 的过表达, 相关分析还表明 miR-17 与 JAK2 表达密切相关^[34]。另外, STAT3 是 miR-17 的靶向分子, 经双荧光素酶报告系统实验发现, miR-17 的激活可以下调 STAT3, p-STAT3 和 BCL2 的表达而抑制人前列腺癌细胞 (LNCaP) 增殖并诱导细胞凋亡, 其机制可能是 miR-17 与 STAT3 mRNA 3'UTR 结合而抑制其表达^[35]。另外, 有关 miR-17-92 簇干预骨骼肌分化的机制具有双向性, 其中 miR-17 和 miR-20a 可以有效促进 C2C12 成肌细胞和原代细胞的分化, 但 miR-18a 可能在 C2C12 细胞分化中起负作用^[36]。因此, miR-17 对肿瘤恶病质肌肉萎缩有抑制作用, 其作用机制与抑制 JAK/STAT3 的表达密切相关。

1.4 JAK/STAT3 促进肿瘤微环境生成加速肿瘤恶病质形成

JAK/STAT3 信号传导对于微环境中的肿瘤-宿

主相互作用非常重要。目前普遍认为,肿瘤微环境对肿瘤的生长和侵袭作用是不可或缺的^[37]。JAK/STAT 信号通路介导的 STAT3 激活在促进肿瘤细胞增殖分化和诱导侵袭中发挥重要作用,除充当信号传导和转录作用外,STAT3 还可以通过表观遗传来激活相关基因和蛋白表达,促进上皮间质转化,对肿瘤微环境的形成有促进作用^[38-39]。JAK/STAT 信号通路参与机体免疫调节过程,比如 STAT1 和 STAT2 在抗肿瘤治疗中发挥重要的作用,其特异性表达可维持有效的免疫反应,但 STAT3 已被证实在肿瘤微环境中有参与癌细胞存活,调控免疫抑制,促进炎症反应的作用^[32,40]。在头颈癌中,IL-6 的过表达可通过激活 JAK/STAT3 介导上皮间质转化增加,导致细胞间连接和细胞极性的丧失,从而增加细胞迁移和侵袭性的可能性^[41]。肿瘤的恶性程度与转移性病变的发展有关,涉及癌细胞从原发部位向远处器官扩散的复杂过程,肿瘤微环境(肿瘤细胞和周围组织)或大环境(包括循环中释放的肿瘤物质和其他组织分泌的促炎因子)在此期间发挥了关键作用,且这个发展过程会影响肿瘤相关恶病质进展^[42],IL-6 在肿瘤生长转移和恶病质的发展方面具有相关性,有研究者发现 IL-6/JAK/STAT3 前馈环驱动肿瘤发生和转移,调控肿瘤微环境的形成,并加速肿瘤恶病质的进程,尤其在肿瘤恶病质期间肌肉质量损失的调节^[43-44]。由此可认为,JAK/STAT3 的激活还可能通过影响肿瘤微环境导致肿瘤恶病质的进一步恶化。

2 药物干预 JAK/STAT3 信号通路减少肿瘤恶病质肌肉萎缩机制研究进展

2.1 JAK/STAT3 相关抑制药物干预肿瘤恶病质肌肉萎缩机制研究

使用 STAT3-SH2 结构域模拟物抑制剂(SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase1, SPI)进行体外干预的实验表明,SPI 可特异性的阻断 STAT3 的磷酸化进程,降低 DNA 结合活性和转录功能,广泛引起人乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌和非小细胞肺癌的细胞产生形态变化,影响癌细胞的生存力和凋亡,并且该浓度下的 SPI 几乎不影响 STAT1、STAT5 或促丝裂原活化蛋白激酶途径的诱导和其它 pTyr 的形成,其机制可能是 SPI 充当 STAT3-SH2 结构域和 pTyr 相互作用的特异性抑制剂,同时 SPI 还破坏 STAT3 与 IL-6R/gp130 肽的结合^[45]。鲁索替尼(ruxolitinib)磷酸盐是一种激酶抑制剂,可抑制

janus 相关激酶 JAK1 和 JAK2,是第一个获准的专门治疗骨髓纤维化的药物,经美国食品与药物管理局批准上市,临床研究表明 ruxolitinib 不仅可有效改善原发性骨髓纤维化患者的输血需求和脾肿大症状,还可以增加患者体重,有效减缓体重耗损,使恶病质状态得到恢复,整体生活质量得到显著改善^[46]。全身系统性炎症在肿瘤恶病质中普遍存在,炎症因子 IL-6 可激活 UPS 和 JAK/STAT3 信号通路^[47-48],而 ruxolitinib 可能通过抑制炎症和 JAK 表达,进而干预肌肉萎缩进程^[49]。舒尼替尼(sunitinib)是一类能够选择性地靶向多种受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)的新型药物,可用于治疗胃肠道基质肿瘤和转移性肾细胞癌,相关研究表明,sunitinib 能够抑制 STAT3 和 MuRF-1 信号通路的过度激活,有效减缓肿瘤恶病质期间肌肉蛋白质分解代谢进程,并延长肾癌小鼠的生存期^[50]。在一项研究中,真核生物起始因子 4A(eukaryotic translation initiation factor 4A, eIF4A)抑制剂 hippuristanol(Hipp)可显著降低 IL-6 分泌,降低 p-STAT3 蛋白表达,而对 STAT3 mRNA 水平没有影响,说明该抑制剂可能通过抑制 eIF4A 活性影响 STAT3 的翻译进而防止细胞因子诱导的肌肉消瘦^[51]。泮托拉唑(pantoprazole)被定义为一种抗酸及抗溃疡药,但在一项恶病质小鼠实验中,pantoprazole 以剂量依赖性方式降低血清 IL-6 和 TNF- α 的水平,表明 pantoprazole 减轻肿瘤恶病质所致肌肉萎缩的作用可能与其对炎症因子血清水平的调节有关,该实验还表明 pantoprazole 可作为 JAK/STAT3 途径的抑制剂,不仅有效降低 p-STAT3 表达水平,还通过抑制 UPS 降低 MuRF1 和 Fbx32 蛋白的表达,有效治疗肿瘤恶病质所致的肌肉萎缩和蛋白降解^[52]。在患有胰腺癌的恶病质小鼠中,JAK2 抑制剂 AG490 可以抑制 JAK2 的磷酸化和 IL-6 的表达水平,有效减缓体重下降进程^[53]。C188-9 是 STAT3 的小分子抑制剂,经 C188-9 治疗的 C26 肿瘤恶病质小鼠,抑制了 STAT3 的激活以及肌肉中 C/EBP δ 和 UPS 的表达,导致蛋白质合成增加和蛋白质降解减少,并增加小鼠体重,阻止肌肉质量耗损和肌肉纤维的减少^[22]。

2.2 中药有效成分干预 JAK/STAT3 信号通路防治肿瘤恶病质肌肉萎缩机制

欧前胡素(imperatorin, IMP)是当归的主要生物活性成分,具有多种药理作用,如抗结肠炎,抗关

节炎和抗肿瘤,研究表明,IMP 可降低 p-STAT3、MuRF1 和 Atrogin-1/MAFbx 蛋白表达,是治疗肿瘤恶病质肌肉萎缩的潜在药物,其机制可能是 IMP 与 STAT3 的 SH2 结构域结合,进而抑制 JAK/STAT3 和 UPS^[54]。隐丹参酮是从丹参根中提取的主要亲脂性化合物,已被广泛用于治疗包括癌症在内的各种疾病,有数据显示,隐丹参酮可以抑制恶病质小鼠肌肉中 MuRF1 和 MAFbx/Atrogin-1 的表达,预防肿瘤恶病质体重减轻以及骨骼肌浪费,同时以剂量依赖性(2.5 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$)降低了 C2C12 肌管中 MuRF1 和 MAFbx/Atrogin-1 的表达,抑制 STAT3 转录活性,改善肌管萎缩,表明隐丹参酮可通过体内外途径抑制 STAT3 来防止肿瘤恶病质中的肌肉消瘦^[55]。大蒜是常用和用途广泛的草药之一,研究者在大蒜中发现的一种硫化合物-Z-阿霍烯,其可以通过抑制炎症反应和肌肉蛋白降解以及促进肌肉蛋白质合成来减轻肿瘤恶病质所引起的骨骼肌萎缩,其机制可能是通过抑制 JAK/STAT3 途径并激活 MAPK 途径^[56]。汇总见表 1。

3 总结和讨论

综上所述,JAK/STAT3 信号通路可以从多个途

径介导肿瘤恶病质肌肉萎缩,如通过调控泛素蛋白酶体系统加速骨骼肌蛋白质降解;通过调控自噬溶酶体系统引起肌肉萎缩,另外 microRNA、肿瘤微环境与 JAK/STAT3 信号通路的相互作用可诱导肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭,加速肿瘤恶病质的发生发展。基于以上机制,本文还分析相关药物干预信号通路的临床和基础研究,结果表明 JAK/STAT3 相关抑制药物可在体内外抑制 JAK、STAT3、p-STAT3、IL-6 和 TNF- α 等的表达,并进一步抑制 UPS,相关的靶向干预在临床和基础研究中均有显著的作用,可有效抑制肌肉蛋白降解,减缓肌肉萎缩进程,保持体重,改善晚期肿瘤恶病质患者生活质量。另外一些中药有效成分如 IMP、隐丹参酮、Z-阿霍烯也可以通过干预 JAK/STAT3 信号通路防治肿瘤恶病质肌肉萎缩。

尽管大量的体内实验和临床观察表明抑制 JAK/STAT3 信号通路可有效减缓肿瘤恶病质肌肉萎缩进程,然而目前仍没有一种专项治理肿瘤恶病质的药物批准上市,一些靶向抑制 JAK 的上市药物如 Ruxolitinib、Tofacitinib,其主要临床应用也并不是用于治疗肿瘤恶病质。另外造成肿瘤恶病质发生的因素除大量蛋白质耗损引起的骨骼肌萎缩外还

表 1 药物干预 JAK/STAT3 信号通路介导肿瘤恶病质肌肉萎缩作用机制

Table 1 Mechanism of drug intervention on JAK/STAT3 signaling pathway mediated muscle atrophy in cancer cachexia

药物 Drugs	分类 Category	靶点 Targets	对象 Objects	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Reference
SH2 模拟物 SPI	抑制剂 Inhibitors	STAT3	癌细胞 Cancer cell	1. STAT3(↓), 2. DNA 活性(↓), 3. 癌细胞(↓) 2. DNA activity (↓), 3. Cancer cells (↓)	[45]
鲁索替尼 Ruxolitinib	替尼类抑制剂 Tiniib inhibitors	JAK	骨髓纤维化 Myelofibrosis	1. JAK(↓), 2. 体重(↑), 3. IL-6(↓) 2. Body weight (↑)	[46, 49]
舒尼替尼 Sunitinib	替尼类抑制剂 Tiniib inhibitors	RTKs	肾细胞癌 Renal cell carcinoma	1. STAT3(↓), 2. 蛋白质分解(↓) 2. Proteolysis (↓)	[50]
eIF4A 抑制剂 Hipp	抑制剂 Inhibitors	eIF4A	C26 小鼠/C2C12 细胞 C26 mice/C2C12 cells	1. p-STAT3(↓), 2. IL-6(↓)	[51]
JAK2 抑制剂 AG490	抑制剂 Inhibitors	JAK2	恶病质小鼠 Cachexia mice	1. p-JAK2(↓), 2. IL-6(↓), 3. 体重(↑) 3. Body weight (↑)	[53]
STAT3 抑制剂 C188-9	抑制剂 Inhibitors	STAT3	C26 小鼠 C26 mice	1. STAT3(↓), 2. UPS(↓), 3. C/EBP δ (↓) 4. 体重(↑), 5. 蛋白分解(↓), 6. 蛋白合成(↑) 4. Body weight (↑), 5. Proteolysis (↓) 6. Protein synthesis (↑)	[22]
欧前胡素 IMP	活性成分 Active ingredients	STAT3	C26 小鼠/C2C12 细胞 C26 mice/C2C12 cells	1. p-STAT3(↓), 2. UPS(↓)	[54]
隐丹参酮 Cryptotanshinone	活性成分 Active ingredient	STAT3	C2C12 细胞 C2C12 cells	1. STAT3(↓), 2. UPS(↓)	[55]
Z-阿霍烯 Z-ajoene	活性成分 Active ingredients	JAK/STAT3	C26 小鼠/C2C12 细胞 C26 mice/C2C12 cells	1. JAK(↓), 2. STAT3(↓) 3. MAPK(↑), 4. UPS(↓)	[56]

注: ↓: 表示药物通过抑制相关表达干预肿瘤恶病质肌肉萎缩; ↑: 表示药物通过促进相关表达干预肿瘤恶病质肌肉萎缩。

Note. ↓, Drug interferes with sarcopenia due to tumor cachexia by inhibiting the related expression. ↑, Drug interferes with tumor cachexia muscle atrophy by promoting the related expression.

与厌食症、中枢神经系统、脂肪代谢异常、线粒体能量代谢异常、肝代谢异常^[13]密切相关,这使得该综合征具有复杂性和多样性,为治疗肿瘤恶病质肌肉萎缩增加更多的不确定因素。为了更好的认识肿瘤恶病质肌肉萎缩的机制,早日为肿瘤晚期恶病质患者保持体重、延长生存期提供有效药物,针对 JAK/STAT3 通路介导肿瘤恶病质肌肉萎缩机制仍需进一步研究同时应对现有的信号通路抑制剂在治疗肿瘤恶病质肌肉萎缩方面开展更多与药效、安全性相关的基础研究和临床观察。

参考文献:

- [1] Biswas AK, Acharyya S. Understanding cachexia in the context of metastatic progression [J]. 2020, 20(5): 274-284.
- [2] Onesti JK, Guttridge DC. Inflammation based regulation of cancer cachexia [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 168407.
- [3] Schcolnik-Cabrera A, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, et al. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(5): 1107-1135.
- [4] Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia [J]. Genes Dev, 2016, 30(5): 489-501.
- [5] 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.
- [6] Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia [J]. Semin Cell Dev Biol, 2016, 54: 42-52.
- [7] Kliewer KL, Ke JY, 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.
- [8] Asp ML, Tian M, Wendel AA, et al. Evidence for the contribution of insulin resistance to the development of cachexia in tumor-bearing mice [J]. Int J Cancer, 2010, 126(3): 756-763.
- [9] Argilés JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, et al. Inter-tissue communication in cancer cachexia [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 15(1): 9-20.
- [10] Wanig DL, Guise TA. Molecular mechanisms of bone metastasis and associated muscle weakness [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(12): 3071-3077.
- [11] Bindels LB, Neyrinck AM, Loumaye A, et al. Increased gut permeability in cancer cachexia: mechanisms and clinical relevance [J]. Oncotarget, 2018, 9(26): 18224-18238.
- [12] Baracos VE, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 17105.
- [13] Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients; ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. ESMO Open, 2021, 6(3): 100092.
- [14] Mertens C, Darnell JE Jr. SnapShot: JAK-STAT signaling [J]. Cell, 2007, 131(3): 612.
- [15] Ma JF, Sanchez BJ, Hall DT, et al. STAT3 promotes IFN γ /TNF α -induced muscle wasting in an NF- κ B-dependent and IL-6-independent manner [J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(5): 622-637.
- [16] Eskiler GG, 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.
- [17] 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-E421.
- [18] Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy [J]. FEBS J, 2013, 280(17): 4294-4314.
- [19] Bilodeau PA, Coyne ES, Wing SS. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 311(3): C392-C403.
- [20] Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway [J]. N Engl J Med, 1996, 335(25): 1897-1905.
- [21] Du J, Wang X, Miereles C, et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions [J]. J Clin Invest, 2004, 113(1): 115-123.
- [22] Silva KA, 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.
- [23] Cerquone Perpetuini A, Re Cecconi AD, Chiappa M, et al. Group I Pakssupport muscle regeneration and counteract cancer-associated muscle atrophy [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(4): 727-746.
- [24] 杨根梦, 洪仕君, 王一航, 等. Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬调节作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 103-107.
- [25] Sandri M. Autophagy in health and disease. 3. Involvement of autophagy in muscle atrophy [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 298(6): C1291-C1297.
- [26] Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Molecular mechanism of sarcopenia and cachexia; recent research advances [J]. Pflugers Arch, 2017, 469(5-6): 573-591.
- [27] You L, Wang Z, Li H, et al. The role of STAT3 in autophagy [J]. Autophagy, 2015, 11(5): 729-739.
- [28] Penna F, Costamagna D, Pin F, et al. Autophagic degradation contributes to muscle wasting in cancer cachexia [J]. Am J Pathol, 2013, 182(4): 1367-1378.
- [29] Tardif N, Klaude M, Lundell L, et al. Autophagic-lysosomal pathway is the main proteolytic system modified in the skeletal muscle of esophageal cancerpatients [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 98(6): 1485-1492.

- [30] 阚月一, 王娅杰, 李琦, 等. 肿瘤发展过程中自噬与凋亡的相互作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(2): 106–112.
- [31] 张丽, 李小颖, 孙彩显, 等. 抑制小鼠乳腺肿瘤转移 microRNA 的筛选 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(3): 72–77, 87.
- [32] Owen KL, Brockwell NK, Parker BS. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 2002.
- [33] Freire PP, Fernandez GJ, Cury SS. The pathway to cancer cachexia: microrna-regulated networks in muscle wasting based on integrative meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1962.
- [34] Delen E, Doganlar O, Doganlar ZB, et al. Inhibition of the invasion of human glioblastoma U87 cell line by ruxolitinib: a molecular player of miR-17 and miR-20a regulating JAK/STAT pathway [J]. *Turk Neurosurg*, 2020, 30(2): 182–189.
- [35] Dai H, Wang C, Yu Z, et al. MiR-17 regulates prostate cancer cell proliferation and apoptosis through inhibiting JAK-STAT3 signaling pathway [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(3): 103–109.
- [36] Kong D, He M, Yang L, et al. MiR-17 and miR-19 cooperatively promote skeletal muscle cell differentiation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 366(24): 5041–5054.
- [37] 李维莎, 刘宏飞, 严立波, 等. OGR1 与肿瘤微环境 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 96–101.
- [38] Groner B, von Manstein V. Jak Stat signaling and cancer: Opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 451: 1–14.
- [39] Yu H, Lee H, Herrmann A, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 736–746.
- [40] Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, et al. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3): 365–371.
- [41] Yadav A, Kumar B, Datta J, et al. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAIL signaling pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1658–1667.
- [42] Inácio Pinto N, Carnier J, Oyama LM, et al. Cancer as a proinflammatory environment: metastasis and cachexia [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 791060.
- [43] Chang Q, Bournazou E, Sansone P, et al. The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis [J]. *Neoplasia*, 2013, 15(7): 848–862.
- [44] Hetzler KL, Hardee JP, Puppa MJ, et al. Sex differences in the relationship of IL-6 signaling to cancer cachexia progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 816–825.
- [45] Zhao W, Jaganathan S, Turkson J. A cell-permeable Stat3 SH2 domain mimetic inhibits Stat3 activation and induces antitumor cell effects *in vitro* [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(46): 35855–35865.
- [46] 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.
- [47] An JM, Kang EA, Han YM, et al. Dietary intake of probiotic kimchi ameliorated IL-6-driven cancer cachexia [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2019, 65(2): 109–117.
- [48] 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.
- [49] Jatoti 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.
- [50] Pretto F, Ghilardi C, Moschetta M, et al. Sunitinib prevents cachexia and prolongs survival of mice bearing renal cancer by restraining STAT3 and MuRF-1 activation in muscle [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3043–3054.
- [51] Cramer Z, Sadek J, Vazquez GG, et al. eIF4A inhibition prevents the onset of cytokine-induced muscle wasting by blocking the STAT3 and iNOS pathways [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8414.
- [52] Guo D, Wang C, Wang Q, et al. Pantoprazole blocks the JAK2/STAT3 pathway to alleviate skeletal muscle wasting in cancer cachexia by inhibiting inflammatory response [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39640–39648.
- [53] Gilbert M, Calvo E, Airolidi A, et al. Pancreatic cancer-induced cachexia is Jak2-dependent in mice [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 122(10): 1437–1443.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Lee H, Heo JW, Kim AR, et al. Z-ajoene from crushed garlic alleviates cancer-induced skeletal muscle atrophy [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2724.

[收稿日期]2020-09-03