癌症暴瘦为何不可逆？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/32920.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

癌症暴瘦为何不可逆？。■本报见习记者 蒲雅杰

你知道什么是恶病质吗？

“肉体被消耗并成为水，腹部充满水，脚和腿肿胀，肩、胸和大腿的肌肉逐渐消融……这种疾病是致命的。”两千多年前，医学之父希波克拉底曾这样写道。这被认为是人类对恶病质的首次描述。

事实上，恶病质是一种由癌症等严重疾病引起的全身代谢性疾病，严重影响患者的生活质量和生存率。其最直观的表现是癌症病人普遍都极度消瘦、病弱。即使在两千多年后的今天，该疾病的发病机制仍是一个谜。

中国科学家在癌症恶病质领域取得重要进展。他们发现，在癌症恶病质中，MIF-ACKR3 信号通路通过损害脂肪生成，导致癌症病人不可逆的脂肪丢失。相关研究成果近日在线发表于《细胞-代谢》。

时隔一年再获突破

北京大学未来技术学院教授肖瑞平、研究员胡新立团队的此次发现，与他们上一次在癌症恶病质引发的脂肪代谢异常领域取得重大研究进展并未相隔太久。

2024年3月，肖瑞平和胡新立团队发现肿瘤细胞产生的乳酸可以作用于成熟脂肪细胞中的乳酸受体 GPR81。该乳酸/GPR81信号促使脂肪细胞过度消耗能量，进而导致成熟脂肪细胞中存储的脂质加速分解。

在发现了乳酸/GPR81的作用之后，大家并没有松懈下来。既然找到了加速脂肪分解的“真凶”乳酸，顺着这条思路，他们心中又萌生出新的问题——

为何运动带来的脂肪消耗是可逆的、有益健康的，而癌症恶病质引发的脂肪消耗却是不可逆的？运动引起的健康减脂和肿瘤引起的病理性脂肪萎缩之间的本质差别是什么？

与健康体重下降不同，与癌症恶病质相关的体重下降伴随着严重的脂肪炎症和纤维化。这背后的真相或许就是问题的关键。

于是，研究人员又开辟了一个新的方向——探寻恶液质中脂肪组织不可逆消耗的原因。在围绕乳酸/GPR81的文章发表仅一年后，他们就再次获得了突破。

“我们将目光锁定在肿瘤分泌的巨噬细胞迁移抑制因子（MIF）及其受体ACKR3上。”论文通讯作者肖瑞平介绍，二者构成的MIF-ACKR3通路在癌症恶液质中发挥了关键作用。

与此前的研究结果对比，论文共同通讯作者胡新立表示，乳酸/GPR81信号主要调控成熟脂肪细胞的能量代谢，促进脂质分解，而MIF-ACKR3通路则主要影响脂肪干细胞和祖细胞的分化，使脂肪无法正常生成，造成不可逆的脂肪流失并促进炎症和纤维化。

“这两条通路从不同角度揭示了癌症恶病质中脂肪组织的代谢和重塑机制，共同完善了我们对该脂肪代谢异常的理解。”胡新立说。

从“春风吹又生”到“草木无再荣”

为了解释癌症恶病质导致的消瘦为何不可逆，研究团队对比了运动带来的健康减脂和肿瘤引发的病理性脂肪萎缩，发现二者在分子水平上存在显著的差异。

论文共同第一作者、北京大学未来技术学院博士生李施瑾将脂肪干细胞形象地比作建房工人。“正常时，这些‘工人’按计划‘建房’，及时补充消耗的脂肪细胞。但在癌症恶病质患者体内，肿瘤分泌的MIF蛋白通过ACKR3受体发出‘指令’，让‘工人们’不再‘建房’，转而产生有害物质使脂肪组织被破坏且无法再生。”

“健康减脂不损害脂肪生成能力，可以‘春风吹又生’，而病理性萎缩则是令‘草木无再荣’。”李施瑾总结道。

MIF是一种多效性的细胞因子，而ACKR3受体同样也可以和多个不同配体相结合。如何确定是MIF-ACKR3通路发出了“指令”，让脂肪无法再生的？

“这是研究中最大的挑战之一。”论文共同第一作者、在北京大学未来技术学院从事博士后研究的崔琼花介绍说。起初，利用单细胞RNA测序技术，团队分别对肿瘤组织和脂肪组织中的细胞进行了分析，从而发现了MIF和ACKR3在这些细胞间的关键联系。在进一步的筛选工作后，体外细胞实验结果最终揭示了MIF-ACKR3通路在致使脂肪生成受损中的特异性。

此外，研究团队还发现患者体内的MIF水平可以反映肿瘤导致的脂肪萎缩和恶病质的严重程度，或许能成为潜在的生物标志物，以更好识别高风险患者。不过，这一点还需要结合其他标志物进行综合评估。

揪出了“作怪”的MIF-ACKR3通路，找到抑制它的办法势在必行。

崔琼花表示，在动物模型中，团队运用基因敲除技术，成功去除了肿瘤细胞中的MIF基因，使脂肪组织的病理变化得到了改善；同理，敲除ACKR3受体基因，使其无法感知MIF信号，也可以实现对脂肪和肌肉质量的维持。另外，利用MIF的小分子抑制剂ISO-1，MIF与ACKR3的结合也能被成功地阻断。

有望改善临床治疗

癌症恶病质是一个复杂的病理过程。除了MIF-ACKR3通路外，研究团队接下来将继续寻找其他的关键因子和通路，如脂肪微环境中免疫细胞的作用等。

此外，肥胖和糖尿病等代谢疾病也与脂肪的异常代谢密切相关。未来，探索MIF-ACKR3通路在这类非癌症代谢疾病中的作用也是研究人员重点关注的方向。

目前，人们对癌症的关注大多集中在肿瘤本身，而对恶病质等并发症的了解还非常少，甚至普遍误解癌症患者的消瘦仅仅是因为代谢速度变快了。

肖瑞平指出，团队用研究成果证明了针对癌症恶液质的治疗应该针对其发病的分子机制，而不是简单的热量补充，“这有助于提高大众对癌症恶液质的重视程度”。

早在2018年，这支科研团队就开始正式聚焦于癌症恶病质领域，除了相关机制研究外，改善临床治疗也是他们心之所系。

“此次MIF-ACKR3通路的发现，无疑为新的治疗药物提供了明确靶点。”肖瑞平告诉记者。她表示，不久的将来，这些药物或可与传统的抗癌治疗联合使用，在治疗肿瘤的同时，改善患者的身体状况和生活质量，从而实现更有效的综合癌症治疗。

相关论文信息：

https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.01.018

《中国科学报》(2025-04-25 第1版 要闻)
作者：蒲雅杰 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发