劫持稳态:肿瘤恶液质中的脑–体神经回路与治疗机遇

王勇飞[1]，齐冬扬[1]，袁文臻[2a*]，金卫林[2b*]

1 兰州大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2 兰州大学第一医院 a 肿瘤外科，b 医学前沿创新研究中心，甘肃 兰州 730000

摘要：肿瘤恶液质是一种多因素综合征，其特征是进行性骨骼肌消耗（伴或不伴脂肪组织减少），且无法通过常规营养支持完全逆转。传统观点将其视为由肿瘤诱导的全身性炎症和代谢紊乱驱动的外周性疾病，而最新证据表明，中枢神经系统（尤其是下丘脑）已成为肿瘤介导全身失调的关键靶点。本综述提出一种“稳态劫持”模型，系统阐述肿瘤如何通过释放外泌体、炎症因子和代谢物等信号分子，劫持脑–体神经回路，从而重编程能量分配与摄食行为，最终驱动肿瘤恶液质的恶性循环。本研究从“脑–体”（中枢指令失调）与“体–脑”（外周信号反馈）两个相互关联的维度，解析肿瘤恶液质背后的神经–免疫–代谢机制，并前瞻性探讨针对脑–体接口的新型治疗策略。

关键词：肿瘤恶液质；脑–体互作；神经回路；下丘脑；稳态劫持；治疗靶点

中图分类号：R739.9 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20260004

Hijacking homeostasis: brain-body neural circuits in cancer cachexia and therapeutic opportunities

WANG Yongfei[1], QI Dongyang[1], YUAN Wenzhen[2a*], JIN Weilin[2b*]

1 The First Clinical Medical School ,Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 a Oncology Surgery Department, b Medical Frontiers Innovation Research Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Cancer cachexia is a multifactorial syndrome characterized by progressive skeletal muscle wasting (with or without loss of adipose tissue) that cannot be fully reversed by conventional nutritional support. Traditionally viewed as a peripheral disorder driven by tumor-induced systemic inflammation and metabolic dysregulation, emerging evidence now highlights the central nervous system, particularly the hypothalamus, as a pivotal target in tumor-mediated systemic disruption. This review proposed a "homeostatic hijacking" model, systematically elaborating on how tumors release signaling molecules—such as exosomes, inflammatory cytokines and metabolites—to hijack brain-body neural circuits, thereby reprogramming energy allocation and feeding behavior, and ultimately driving the vicious cycle of cachexia. We analyzed the neuroimmunemetabolic mechanisms underlying cachexia from two interconnected dimensions: "brain-to-body" (central command dysregulation) and "body-to-brain" (peripheral signal feedback). Furthermore, we prospectively discussed novel therapeutic strategies targeting the brain-body interface, offering a refreshed framework for intervening in this intractable syndrome.

Keywords: cancer cachexia; brain-body interaction; neural circuits; hypothalamus; homeostatic hijacking; therapeutic targets

收稿日期：2025-12-01 **修回日期：**2025-12-25 **接受日期：**2025-12-30

基金项目：兰州大学第一医院高层次人才引进基金

作者简介：金卫林，男，教授，博士研究生导师，博士，研究方向为肿瘤神经生物学，e-mail：ldyy_jinwl@lzu.edu.cn，通信作者；袁文臻，男，教授，主任医师，博士研究生导师，博士，研究方向为机体代谢与肿瘤防治，e-mail：yuanwzh@lzu.edu.cn，通信作者。

* 共同通信作者。

1 引言：肿瘤恶液质范式的转变

肿瘤恶液质是一种多器官多系统功能衰竭综合征，约20%~30%的肿瘤患者直接死因与此相关[1]。其临床表现不仅为单纯的肌肉萎缩与脂肪消耗，更与全身性炎症反应、代谢重编程及神经内分泌紊乱等多重病理进程相关，形成难以逆转的恶性循环[2-3]。

长期以来，肿瘤恶液质研究主要聚焦于肿瘤源性因子对外周组织分解代谢的直接促进作用[4]。基于此，传统治疗策略多围绕阻断这些炎症信号或强化营养支持展开[5]。然而，临床实践[6]表明，单纯营养干预或靶向肿瘤源性因子往往效果有限，且无法合理解释在肿瘤负荷仍较低的早期阶段，患者即已出现的持续厌食、味觉改变、早饱及静息能量消耗增加等中枢相关症状。这种治疗反应与病理表现之间的不相符，提示必须超越传统的“外周消耗”视角，重新审视肿瘤恶液质的根本发病机制。

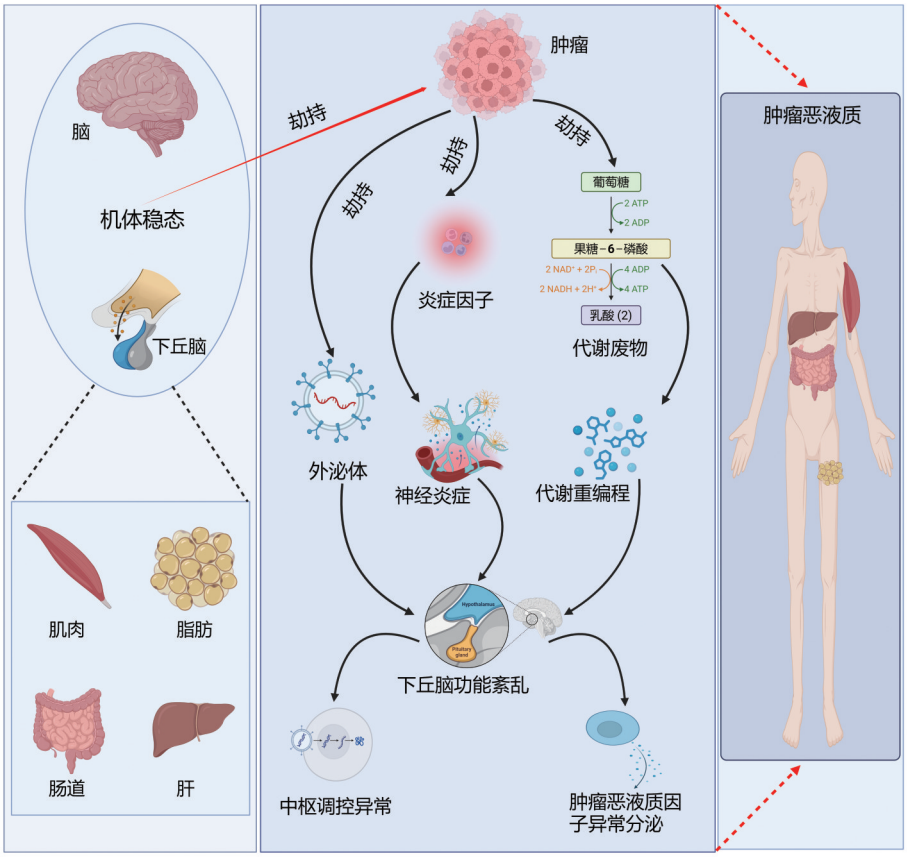
为应对这一科学挑战，本团队近期提出“肿瘤劫持稳态”理论[7]。该理论认为，肿瘤恶液质并非肿瘤生长过程中的被动消耗终点，而是肿瘤为创造有利于自身增殖的微环境，主动、系统性地劫持宿主脑-体稳态调控网络的结果。在这一过程中，脑，尤其是作为机体代谢调控中枢的下丘脑成为肿瘤攻击的首要靶标。立足于该理论框架，本文旨在构建一个整合神经调控、代谢重构与免疫应答的肿瘤恶液质研究新范式。首先，在神经层面，系统阐明肿瘤如何通过肠-脑轴、肝-脑轴等多通路劫持大脑的能量感知神经网络；其次，在代谢层面，深入解析乳酸循环、酮体代谢等途径如何被肿瘤重塑，以支持其瓦尔堡效应；最后，在免疫层面，揭示中枢神经炎症与外周免疫衰老之间的相互作用机制。本综述将从脑到体、体到脑、治疗策略3个维度阐释“肿瘤劫持稳态”理论，这一跨系统整合框架不仅解释了传统外周干预为何屡屡受挫，更为未来治疗策略指明了新方向。

2 脑到体：肿瘤对中枢神经系统的劫持

在肿瘤恶液质的发病与演进过程中，中枢神经系统，尤其是下丘脑并非仅作为被动的累及对象，而是肿瘤实施系统性“劫持”的首要目标[8]。肿瘤细胞释放的多种信号分子，如同精准的“干扰指令”，入侵并扰乱大脑这一高级调控中枢的正常生理编码。大脑在接收异常信号后，错误判定机体处于能量过剩状态，进而发出矛盾的调控指令，如抑制食欲的同时却加速分解代谢过程[9]。这种中枢调控功能的紊乱，导致机体蛋白质与脂肪储备被持续且无效地动员和消耗，即使加强外源性营养干预亦难以逆转，最终形成“肿瘤窃取营养”为特征的全身性代谢失控局面（图1）。

2.1 下丘脑摄食与能量分配中枢的失衡

在肿瘤恶液质状态下，下丘脑弓状核作为感知外周能量状态、整合代谢信号并调控摄食行为的关键中枢，其功能遭受严重干扰与重塑[10]。肿瘤来源的外泌体作为新的细胞间通讯载体，是肿瘤影响下丘脑的重要载体[11]。携带蛋白质、miRNA等活性物质的外泌体可穿越受损的血脑屏障，将其分子“货物”递送至下丘脑弓状核[12-13]。例如，外泌体所运载的miR-21可被下丘脑神经元摄取，通过调节神经元兴奋性与突触可塑性，直接抑制阿片-促黑素细胞皮质素原（pro-opiomelanocortin, POMC）神经元活性，削弱食欲调节功能[13]。同时，其所含的肿瘤相关抗原还可激活小胶质细胞，加剧下丘脑局部神经炎症[14]。这一外泌体介导的新型脑-体互作机制，与传统的细胞因子通路形成协同。在神经元功能方面，除外泌体作用外，肿瘤微环境释放的白介素-6（interleukin-6, IL-6）、干扰素-α（interferon-alpha, INF-α）等炎症因子也可经血脑屏障或神经通路传入，选择性抑制刺鼠相关肽（agouti-related peptide, AgRP）/神经肽Y（neuropeptide Y, NPY）神经元活性，同时持续激活POMC神经元，从而构成顽固性厌食的神经基础[15]。在能量感知机制方面，下丘脑神经元中的腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK）/雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin, mTOR）通路在肿瘤及其外泌体、炎症因子共同影响下出现异常重编程。此外，肿瘤异常活跃的糖酵解产生的大量乳酸等非常规代谢产物也参与其中[16]。循环系统中高水平的乳酸不仅可通过激活脂肪细胞G蛋白偶联受体81受体促进脂肪分解，还可能直接或间接干扰下丘脑的能量感知功能[17]。这些因素共



ATP　腺嘌呤核苷三磷酸；ADP　腺嘌呤核苷二磷酸；NAD　烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；NADH　烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的还原形式。

图 1　肿瘤恶液质中的“稳态劫持”核心模型

同导致中枢 AMPK 异常激活伴随 mTOR 信号抑制。这一被误读的“能量危机”信号促使下丘脑增强交感神经兴奋，向脂肪与肌肉组织发出分解指令，直接加速脂肪分解与肌肉蛋白降解，进一步恶化全身能量负平衡[18]。

2.2　神经炎症的爆发

肿瘤诱导的全身性炎症不仅局限于外周，更在中枢神经系统内部发挥作用，显著放大劫持信号的破坏力。在肿瘤恶液质发展过程中，中枢神经系统发生多层面的功能紊乱。首先，血脑屏障的结构与功能完整性遭受破坏，使肿瘤来源的 IL-1β、IL-6 等促炎因子更易透过并进入下丘脑[19]。其次，这些炎症因子进一步激活下丘脑中定居的小胶质细胞，触发局部神经炎症反应。活化的胶质细胞通过 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体通路促进 IL-1β 等因子释放，形成自我放大的炎症正反馈循环，持续损害神经元功能[20]。此外，持续的炎症信号导致下丘脑–垂体–肾上腺轴过度激活，引起糖皮质激素水平异常升高。长期高水平的糖皮质激素不仅抑制免疫反应，还会协同促进肌肉分解与脂肪异常分布，从而在神经内分泌层面加剧全身分解代谢状态[21]。

2.3　神经递质与神经肽系统的重编程

除了经典的炎症通路，肿瘤还深刻影响着下丘脑内关键的神经化学微环境，重编程管理食欲与能量消耗的神经递质与神经肽系统。在神经递质层面，肿瘤恶液质的发生与多种中枢食欲调控信号紊乱密切相关。首先是 5–羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）信号通路异常增强，肿瘤可通过影响色氨酸代谢，促使下丘脑内 5-HT 合成与释放增加。5-HT 尤其通过 5-HT2C 受体发挥强效厌食作用，其信号持续增强是维持病理性饱腹感和食欲减退的关键机制[22]。其次，食欲素系统功能紊乱也参与其中，下丘脑分泌的食欲素在调节觉醒、摄食和能量消耗中起核心作用。肿瘤恶液质状态下该系统的功能失调，不仅与患者疲劳、

嗜睡症状相关，还导致能量消耗调控失常，促使机体进入病理性高代谢状态，进一步扩大能量负平衡[23-24]。

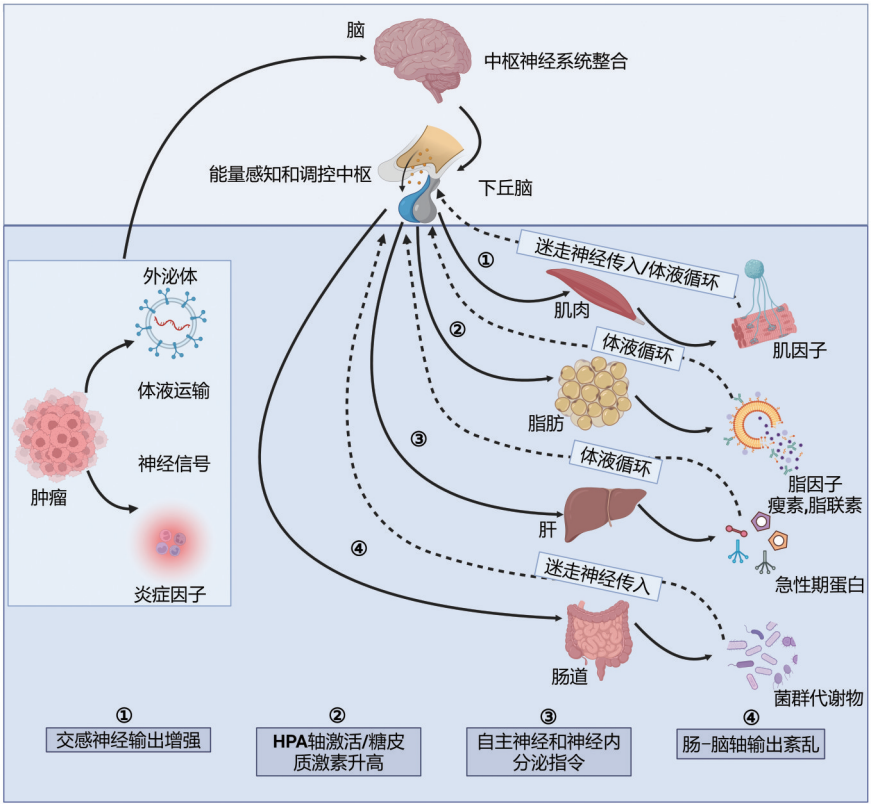
肿瘤通过多通路的策略，精准劫持了下丘脑能量调控中枢。它既直接扰乱感知饥饿与饱腹的神经元平衡，又在中枢内部放大神经炎症，同时还重编程了关键的神经化学信号。以上导致大脑对机体真实能量状态产生系统性误判，持续输出错误的分解代谢指令，最终驱动肿瘤恶液质走向不可逆的全身消耗。这揭示了肿瘤恶液质的核心机制在于中枢神经系统的功能瘫痪，从而提示未来治疗可能需要超越外周，通过脑-体互作界面进行多靶点干预。

3 体到脑：外周器官对肿瘤的远程调控和影响

肿瘤对宿主稳态的劫持并不限于单向的中枢指令输出，还包括对外周器官功能的系统性重塑，使其成为持续向大脑传递异常信号的远端调控节点。肿瘤通过改变肌肉、脂肪、肝及肠道等器官的分泌谱与代谢特征，促使这些器官异常释放包括肌因子、脂因子、急性期蛋白和菌群代谢产物在内的多种信号分子[25-26]。这些信号或经由受损的血脑屏障直接进入中枢，或通过迷走神经等传入通路间接上传，最终汇聚于下丘脑等关键脑区，持续传递“代谢危机”与“异常消耗”的错误信息。这种由外周器官共同参与形成的内分泌与神经信号网络，不断干扰大脑对能量平衡的正常感知与整合功能，最终导致机体摄食抑制与代谢紊乱的恶性循环[27]（图2）。

3.1 肌肉-脑轴

进行性骨骼肌萎缩不仅是肿瘤恶液质的核心临床表现，其本身更作为活跃的外周信号源，通过释放肌肉生长抑制素、活化素A以及IL-6等肌因子，在局部与中枢层面共同加剧肿瘤恶液质进程[28-29]。在局部肌肉组织中，肌肉生长抑制素与活化素A作为肌肉消耗的直接诱导者，通过激活经典的SMAD2/3信号通路，直接启动蛋白质降解程序，驱动肌肉萎缩[30-31]。同时，这些肌因子也通过自分泌/旁分泌方式在局部抑制肌肉蛋白合成并促进分解[32]。另一方面，这些肌因子进入循环



HPA 下丘脑-垂体-肾上腺。

图2 介导肿瘤恶液质的脑-体双向信号网络

系统后，通过体液途径（经血脑屏障）或神经通路（激活肌肉内迷走神经传入末梢，将信号上传至脑干孤束核及下丘脑）向中枢传递“组织消耗”信号[33]。信号抵达下丘脑后，可特异性激活促厌食的POMC神经元并可能抑制促食欲的AgRP神经元活动，同时诱发下丘脑局部炎症，从而在中枢层面抑制摄食中枢活性并降低机体运动动机[34]。因此，骨骼肌不仅作为消耗的靶器官，还通过释放肌因子直接诱导局部萎缩，并间接影响中枢的食欲与代谢调控，形成了从外周肌肉消耗到中枢食欲抑制的负反馈环路，加速肿瘤恶液质的进展。

3.2　脂肪–脑轴

白色脂肪组织在肿瘤恶液质中发生功能紊乱，其作为关键能量状态传感器的功能严重失调，主要通过瘦素和脂联素两种核心脂肪因子向中枢传递失真信号。在瘦素信号方面，尽管全身脂肪减少，但脂肪细胞分泌的瘦素水平受炎症影响可能相对升高，并出现显著的下丘脑瘦素抵抗[35–36]。瘦素经血液循环透过血脑屏障作用于下丘脑弓状核后，信号敏感性降低，无法有效抑制促食欲的AgRP神经元、也难以正常激活促厌食的POMC神经元，导致中枢错误地将能量耗竭状态解读为“能量充足”，从而持续发出抑制食欲、促进能量消耗的信号[37]。此外，另一重要脂肪因子脂联素的分泌节律与水平在肿瘤恶液质中出现紊乱，其通过体液途径作用于下丘脑的正常信号传导受阻，削弱了其改善胰岛素敏感性与抗炎的作用，进一步干扰中枢对全身代谢状态的精确感知[38]。值得注意的是，除了脂肪组织来源的信号紊乱外，肿瘤及其微环境也作为重要的“远程信号源”参与其中。例如，肿瘤大量产生的生长分化因子15（growth differentiation factor 15, GDF15）进入循环后，可特异性地作用于脑干最后区的胶质细胞源性神经营养因子家族受体α样蛋白受体，强效抑制食欲中枢活动，形成了不依赖于脂肪信号，直接连接肿瘤与大脑的厌食通路[39]。脂肪因子的失调与肿瘤源性信号（如GDF15）共同作用，促使机体陷入食欲减退与代谢亢进的恶性循环。

3.3　肝–脑轴与肠–脑轴

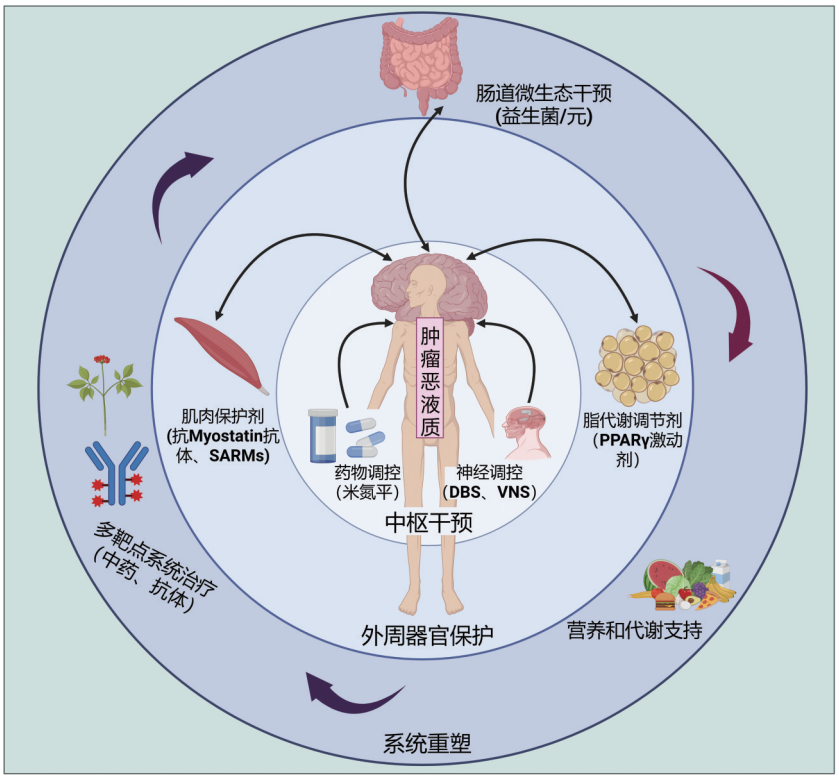
肝与肠道作为重要代谢器官，在肿瘤恶液质中通过肝–脑轴与肠–脑轴的耦合向中枢传递紊乱信号。在肝–脑轴层面，肝产生的C–反应蛋白等炎症介质和代谢重编程衍生的异常代谢物，通过血液循环穿越血脑屏障作用于下丘脑，加剧中枢炎症并干扰能量感知，可能激活POMC神经元，导致食欲抑制和能量消耗增加[40–41]。在肠–脑轴层面，肠道菌群失调致短链脂肪酸（如丁酸）减少，削弱了其经迷走神经（信号经孤束核中继）或体液途径向下丘脑传递“饱腹”信号的能力；同时肠道来源的炎症因子（TNF-α, IL-1β）信号增强，共同引发下丘脑POMC神经元异常激活及局部炎症，最终加剧厌食和高代谢状态，形成恶性循环[42–43]。多项在患癌的小鼠模型和人类中的研究[44–46]发现，肿瘤恶液质状态伴随着严重的肠道菌群失调，具体表现为产生丁酸的有益菌属（如普拉梭菌、罗氏菌属）显著减少。丁酸水平下降时，迷走神经向大脑传递“饱腹”和“代谢正常”的信号减弱。与此同时，由于肿瘤本身和全身性炎症产生的炎症因子（如TNF-α、IL-1β）会持续激活迷走神经，传递“疾病”和“厌食”信号。此消彼长之下，大脑接收到的信号失衡，导致食欲持续抑制和代谢率异常升高，循环系统中丁酸的减少也削弱了其抗炎作用。炎症因子更容易穿透血脑屏障，或通过被激活的迷走神经间接引发下丘脑炎症，加剧了厌食感和肌肉分解代谢，形成恶性循环。

肿瘤通过操纵肌肉、脂肪、肝和肠道等外周器官，使其从正常的代谢执行与调节单元，转变为持续向大脑发射异常信号。这些失调的肌因子、脂因子、急性期蛋白及菌群代谢产物，经体液循环或神经通路（尤其是迷走神经）汇聚于下丘脑，共同导致瘦素抵抗、神经炎症加剧和能量感知网络全面紊乱。这种由外周至中枢的异常信号反馈，与前述的中枢指令失调形成双向强化，构成一个难以打破的恶性循环，是驱动肿瘤恶液质进行性发展的重要机制。寻找针对这一恶性循环的靶点，为肿瘤恶液质诊治提供了新策略。

4　治疗新前沿：靶向脑–体互作界面

面对肿瘤恶液质这一由“稳态劫持”驱动的复杂综合征，治疗理念正经历从传统营养支持到系统性“修复通信”的根本转变。传统单

一靶点的疗效瓶颈凸显，未来的突破方向在于多维度干预脑-体互作界面，旨在同步修正中枢指令失调、保护外周器官功能、并重塑系统稳态。本部分将从中枢神经系统调控、外周器官保护及系统重塑3个层面，梳理当前最具前景的治疗策略（图3）。



SARMs 选择性雄激素受体调节剂；PPARγ 过氧化物酶体增殖物激活受体γ；DBS 深部脑刺激；VNS 迷走神经刺激；rTMS 重复经颅磁刺激。

图3 靶向脑-体互作界面的多层次治疗策略

4.1 中枢神经系统调控

针对肿瘤恶液质状态下被扰乱的中枢调控功能，一系列干预策略旨在精准纠正特定的病理环节。药物干预方面，米氮平通过阻断下丘脑5-HT2C受体和组胺H1受体，直接对抗由炎症信号导致的POMC神经元过度激活及负性情绪，从而改善食欲和摄食动机[47]。抗IL-6受体单克隆抗体则靶向肿瘤微环境及下丘脑局部异常升高的IL-6信号，以减轻全身及神经炎症，并改善瘦素抵抗[48-49]。而GDF15中和抗体旨在阻断肿瘤来源的GDF15与其在脑干最后区受体GFRAL的结合，从而直接解除这一强效厌食信号对摄食中枢的抑制[50]。神经调控技术则从环路层面介入，迷走神经刺激通过调节功能紊乱的肠-脑轴，影响孤束核至下丘脑的投射，以恢复对摄食和饱腹感的正常调控[51]。深部脑刺激直接调控下丘脑弓状核、腹内侧核等关键神经核的异常电活动，以修复AgRP/NPY与POMC神经元之间的平衡[52]。重复经颅磁刺激则以非侵入方式调节前额叶皮层活动，旨在改善与决策和动机相关的摄食行为[53]。这些策略共同构成一个多层次的干预体系，针对不同病理信号与神经环路，以期恢复大脑对能量稳态的主导权。

4.2 外周器官保护

在肿瘤恶液质管理中，保护肌肉与脂肪组织不仅有助于改善临床症状，更是直接干预前文所述的外周组织异常消耗信号向中枢反馈的关键策略。肌肉保护策略主要针对肌肉萎缩的两大核心环节：抑制分解通路与促进合成代谢。在抑制分解方面，抗肌肉生长抑制素抗体通过中和循环系统中过量的肌肉生长抑制素，直接阻断其激活骨骼肌SMAD2/3信号通路，从而有效抑制该通路介导的蛋白质降解过程，对抗由肌肉本身释放的促萎缩信号[54]。在促进合成方面，选择性雄激素受

体调节剂通过以非甾体方式激活雄激素受体，旨在逆转肿瘤恶液质状态下的合成代谢抵抗，促进肌肉蛋白质合成并增加瘦体重，从而对抗消耗[55]。在脂肪代谢调控方面，PPARγ激动剂通过促进白色脂肪细胞分化成熟并抑制降解，直接针对由全身炎症和肿瘤代谢产物（如乳酸）驱动的脂肪分解亢进，有助于在能量危机中维持脂肪组织的储能功能，减少因游离脂肪酸持续释放而加剧的全身代谢紊乱[56–58]。这些策略通过保护外周组织，从源头上削弱了其向大脑传递“消耗”信号的能力，对阻断肿瘤恶液质恶性循环具有重要意义。

4.3　系统重塑

从整体调节的角度出发，通过干预肠道微生态和应用多靶点药物，直接针对前文所述的肠道菌群失调、肠–脑轴信号紊乱及全身炎症等核心病理环节，有望系统性地重建被扰乱的脑–体交互机制。在肠道微生态干预方面，补充特定益生菌或益生元旨在纠正由肿瘤及其治疗引发的菌群失衡，促进短链脂肪酸等有益代谢产物生成。这些代谢物不仅能增强肠道屏障功能、减轻全身炎症，还可经迷走神经或体液途径向大脑传递正向调节信号，从而对抗由短链脂肪酸减少导致的下丘脑功能异常与食欲抑制，恢复肠–脑轴的正常通讯[59–60]。在多靶点系统治疗方面，中药复方（如清泻扶正颗粒）具备“多成分–多靶点–多通路”的综合调节特点，研究[61]表明其活性成分可能通过抑制 IL-6/NF-κB 等过度活化的炎症通路（直接对抗肿瘤诱导的全身性炎症和神经炎症），同时调节肠道菌群稳态，实现对肠–脑轴的双向良性调控，从而协同改善由炎症和菌群失调共同驱动的中枢功能紊乱。

肿瘤恶液质的治疗前沿已明确指向脑–体互作界面。未来的成功干预很可能依赖于一种整合性的“组合拳”策略：即同时运用中枢调控药物或技术以“重置”代谢设定点，联用外周保护性药物以“刹车”组织消耗，并辅以系统重塑手段（如菌群调节）以“修复”整体通信网络。这种多层面、协同干预的模式，标志着肿瘤支持治疗正从被动的对症处理，转向主动的、基于发病机制的系统性修复，为最终打破肿瘤恶液质恶性循环、改善晚期患者生存质量带来了革命性希望。

5　总结与展望

肿瘤恶液质远非一个单纯的终末期消耗状态，而是肿瘤主动发起的、对宿主脑–体稳态调控网络的系统性劫持。本综述系统阐释了“稳态劫持”模型的核心内涵，肿瘤通过释放外泌体、可溶性因子及代谢废物等分子工具，精准干预下丘脑这一代谢指挥中心，导致能量感知与食欲调控神经环路的功能紊乱；同时，肿瘤重塑外周器官功能，使其成为向大脑传递异常消耗信号的远程控制器。这种中枢指令失调与外周反馈异常相互交织、彼此放大，构成了驱动进行性、不可逆组织消耗的恶性循环，揭示了肿瘤恶液质本质上是神经、代谢与免疫系统交互调控失衡对话崩溃的必然结果。

面对这一复杂病理网络，目前存在神经环路不明、药物难以通过血脑屏障、患者异质性强等问题，未来的研究与临床转化亟需在以下 3 个关键方向上实现范式突破：第一，解析被劫持的精细神经环路，明确肿瘤恶液质对大脑的细胞水平影响。当前对“脑–体互作”的理解多停留在脑区与宏观通路层面，而肿瘤恶液质中下丘脑 AgRP/NPY 神经元与 POMC 神经元的失衡是驱动厌食与高代谢的核心环节。未来需借助空间转录组学与单细胞测序技术，在体描绘下丘脑弓状核、孤束核等关键区域在肿瘤恶液质进程中的细胞类型特异性基因表达动态，例如明确 POMC 神经元中炎症相关基因（如 IL–6 受体）的上调或 AgRP 神经元中能量感应分子（如 AMPK）的异常激活；并运用光遗传学与化学遗传学工具，精准时空调控这些特定神经元的活动（如抑制 POMC 神经元或激活 AgRP 神经元），从而在因果层面确立其与代谢表型（如食欲抑制、能量消耗增加）的直接联系，为开发神经元特异性干预策略提供生物学靶点。第二，开发高效中枢靶向递送系统，实现精准干预。血脑屏障作为保护大脑的天然壁垒，却阻碍了大多数治疗药物的中枢递送。针对肿瘤恶液质中已受损的血脑屏障，下一代递送策略应设计智能化纳米载体，例如仿生外泌体载体（模拟肿瘤外泌体的靶向特性）或响应性聚合物纳米粒，通过表面修饰靶向肽（如靶向血脑屏障的转铁蛋白受体或下丘脑血管标志物），实现药物在病变脑区（如弓状核）的特异性富集与可控释放。

这将使前文提及的关键治疗分子（如抗IL-1受体拮抗剂以抑制下丘脑神经炎症、神经营养因子以修复神经元功能、或基因沉默药物靶向外泌体来源的miR-21）能够直接作用于病灶，阻断肿瘤源性信号对中枢的扰乱，同时降低全身副作用。第三，构建多模态AI预测与诊疗模型，推动临床管理进入精准时代。肿瘤恶液质具有显著的异质性，需整合多维度数据以实现个体化干预。通过动态采集临床影像（如CT定量评估骨骼肌和脂肪丢失）、体液分子标志物谱（涵盖前文所述的炎症因子如IL-6、GDF15，代谢物如乳酸、短链脂肪酸，以及外泌体miRNA如miR-21）和神经功能参数（如食欲量表、自主神经活动），利用深度学习算法构建肿瘤恶液质发生、亚型分类及疗效预测的动态模型。此类模型不仅能早期识别高危患者，还可根据患者特定的信号通路异常（如以炎症主导型、代谢失调型或神经环路紊乱型），动态匹配最优的“中枢–外周”组合策略（如抗IL-6抗体联合迷走神经刺激，或益生菌干预辅以肌肉保护药物），真正实现基于分子分型的精准医疗。这3个方向相辅相成：神经环路研究为靶向递送指明目标，递送技术的进步使环路层面的精准干预成为可能，而AI模型则为疗效评估与方案优化提供了动态标尺。最终，通过神经科学、纳米医学、人工智能与临床肿瘤学的深度融合，有望超越当前以支持对症为主的被动模式，转向以修复脑–体稳态对话为核心的主动干预新范式。这不仅为逆转肿瘤恶液质这一顽固并发症开辟全新途径，更是将肿瘤治疗提升至系统生物学层面的一次深刻变革，最终目标是为晚期癌症患者争取生存质量与生命尊严。

总之，从“脑–体互作”视角审视肿瘤恶液质，不仅深刻揭示了其作为一种“稳态劫持”疾病的本质，也为突破当前治疗困局带来了兼具科学深度与临床希望的革命性视角。夺回被肿瘤篡改的稳态控制权，已成为未来肿瘤支持治疗领域最富挑战与机遇的征程。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 王勇飞：撰写论文；齐冬扬：绘制图表；袁文臻：审核论文；金卫林：设计论文框架。

参考文献

[1] BARACOS V E, MARTIN L, KORC M, GUTTRIDGE D C, et al. Cancer-associated cachexia[J]. Nature reviews disease primers, 2018, 4: 17105.

[2] FEARON K C, VOSS A C, HUSTEAD D S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis[J]. American journal of clinical nutrition, 2006, 83(6): 1345-1350.

[3] ARGILéS J M, STEMMLER B, LóPEZ-SORIANO F J, et al. Inter-tissue communication in cancer cachexia[J]. Nature reviews endocrinology, 2018, 15(1): 9-20.

[4] RUPERT J E, NARASIMHAN A, JENGELLEY D H A, et al. Tumor-derived IL-6 and trans-signaling among tumor, fat, and muscle mediate pancreatic cancer cachexia[J]. Journal of experimental medicine, 2021, 218(6): 1715-1725.

[5] LI C, GU X, ZHU Z, et al. Ruxolitinib alleviated muscle atrophy in cancer cachexia by inhibiting IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway in mice[J]. Journal of pharmacy and pharmacology, 2025, 77(12): 1715-1725.

[6] PRADO B L, QIAN Y. Anti-cytokines in the treatment of cancer cachexia. Annals of palliative medicine[J]. Annals of palliative medicine, 2019, 8(1): 67-79.

[7] WANG Y F, DONG Z K, JIN W L. Hijacking homeostasis: the brain-body neural circuitry in tumor pathogenesis and emerging therapeutic frontiers[J]. Molecular cancer, 2025, 24(1): 206.

[8] STAGIKAS D, SIMOS Y V, LAKKAS L, et al. The role of the hypothalamus in the development of cancer cachexia[J]. Physiology & behavior, 2025, 295: 114909.

[9] YULE M S, BROWN L R, SKIPWORTH R J E, et al. Central neural mechanisms of cancer cachexia[J]. Current opinion in supportive and palliative care, 2024, 18(3): 138-144.

[10] ZHANG X, YANG J, LI Y, et al. Role of hypothalamus function in metabolic diseases and its potential mechanisms[J]. PeerJ, 2025, 13: e19532.

[11] 刘小央, 闵晓翠, 王芙蓉. 肿瘤相关巨噬细胞来源的外泌体在消化系统肿瘤中的作用机制及治疗进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2024, 50(2): 87-94.

[12] PITZER C R, PAEZ H G, ALWAY S E. The contribution of tumor derived exosomes to cancer cachexia[J]. Cells, 2023, 12(2): 292.

[13] DAIMON C M, HENTGES S T. Inhibition of POMC neurons in mice undergoing activity-based anorexia se-

lectively blunts food anticipatory activity without affecting body weight or food intake[J]. American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology, 2022, 322(3): R219-R227.

[14] RU Q, CHEN L, XU G, et al. Exosomes in the pathogenesis and treatment of cancer-related cachexia [J]. Journal of translational medicine, 2024, 22(1): 408.

[15] AMITANI M, ASAKAWA A, AMITANI H, et al. Control of food intake and muscle wasting in cachexia[J]. International journal of biochemistry and cell biology, 2013, 45(10): 2179-2185.

[16] LIU X, LI S, CUI Q, et al. Activation of GPR81 by lactate drives tumour-induced cachexia[J]. Nature metabolism, 2024, 6(4): 708-723.

[17] MAGISTRETTI P J, ALLAMAN I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule[J]. Nature reviews neuroscience, 2018, 19(4): 235-249.

[18] PORPORATO P E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome [J]. Oncogenesis, 2016, 5(2): e200.

[19] LACINA L, BRáBEK J, KRáL V, et al. Interleukin-6: a molecule with complex biological impact in cancer[J]. Histology and histopathology, 2019, 34(2): 125-136.

[20] BURFEIND K G, MICHAELIS K A, MARKS DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia[J]. Seminars in cell & developmental biology, 2016, 54: 42-52.

[21] BRAUN T P, ZHU X, SZUMOWSKI M, et al. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Journal of experimental medicine, 2011, 208(12): 2449-2463.

[22] EZEOKE C C, MORLEY J E. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome[J]. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2015, 6(4): 287-302.

[23] LI J, HU Z, DE LECEA L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions[J]. British journal of pharmacology, 2014, 171(2): 332-350.

[24] RAMOS E J, SUZUKI S, MARKS D, et al. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides[J]. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 2004, 7(4): 427-434.

[25] FEARON K C, GLASS D J, GUTTRIDGE D C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways[J]. Cell metabolism, 2012, 16(2): 153-166.

[26] LEFEVRE C, BINDELS L B. Role of the gut microbiome in skeletal muscle physiology and pathophysiology[J]. Current osteoporosis reports, 2022, 20(6): 422-432.

[27] WANG Y, DONG Z, AN Z, et al. Cancer cachexia: focus on cachexia factors and inter-organ communication[J]. Chinese medical journal (English edition), 2024, 137(1): 44-62.

[28] LOUMAYE A, DE BARSY M, NACHIT M, et al. Role of activin a and myostatin in human cancer cachexia[J]. Journal of clinical endocrinology & metabolism, 2015, 100(5): 2030-2038.

[29] DAOU H N. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: a focus on interleukin-6 regulation. American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology[J]. 2020, 318(2): R296-R310.

[30] FARHANG-SARDROODI S, WILKIE K P. Mathematical model of muscle wasting in cancer cachexia [J]. Journal of clinical medicine. 2020, 9(7): 2029.

[31] TALBERT E E, Guttridge D C. Emerging signaling mediators in the anorexia-cachexia syndrome of cancer[J]. Trends in cancer, 2022, 8(5): 397-403.

[32] AGCA S, KIR S. The role of interleukin-6 family cytokines in cancer cachexia[J]. Federation of european biochemical societies journal, 2024, 291(18): 4009-4023.

[33] ZIMMERS T A, FISHEL M L, BONETTO A. STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia[J]. Seminars in cell & developmental biology, 2016, 54: 28-41.

[34] HUANG Q, WU M, WU X, et al. Muscle-to-tumor crosstalk: the effect of exercise-induced myokine on cancer progression[J]. Biochimica et biophysica acta (BBA)-reviews on cancer, 2022, 1877(5): 188761.

[35] ARORA G K, GUPTA A, NARAYANAN S, et al. Cachexia-associated adipose loss induced by tumor-secreted leukemia inhibitory factor is counterbalanced by decreased leptin[J]. Journal of clinical investigation insight, 2018, 3(14): e121221.

[36] 马诗雨，胡荣，刘卓刚. 瘦素及其受体：从实体瘤到血液系统恶性肿瘤[J]. 兰州大学学报(医学版)，2018，44(1)：43-47.

[37] ENGINEER D R, GARCIA J M. Leptin in anorexia and cachexia syndrome [J]. International journal of peptides, 2012, 2012: 287457.

[38] MORINAGA M, SAKO N, ISOBE M, et al. Aerobic exercise ameliorates cancer cachexia-induced muscle wasting through adiponectin signaling[J]. International jour-

nal of molecular sciences, 2021, 22(6): 3110.
[39] HüLLWEGEN M, KLEINERT M, VON HAEHLING S, et al. GDF15: from biomarker to target in cancer cachexia[J]. Trends in cancer, 2025, 11(11): 1093-1105.
[40] GONçALVES D C, GOMES S P, SEELAENDER M. Metabolic, inflammatory, and molecular impact of cancer cachexia on the liver[J]. International journal of molecular sciences, 2024, 25(22): 11945.
[41] ARNESON-WISSINK P C, MENDEZ H, PELZ K, et al. Hepatic signal transducer and activator of transcription-3 signalling drives early-stage pancreatic cancer cachexia via suppressed ketogenesis[J]. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2024, 15(3): 975-988.
[42] ROCHA I M, FONSECA D C, TORRINHAS R S M, et al. Understanding the gut microbiota in cancer cachexia [J]. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 2023, 26(5): 482-489.
[43] LIU H, CHENG Y, QU Y, et al. Unraveling the gut microbiota and short-chain fatty acids characteristics and associations in a cancer cachexia mouse model[J]. Microbial pathogenesis, 2023, 183: 106332.
[44] LIU H, XI Q, TAN S, et al. The metabolite butyrate produced by gut microbiota inhibits cachexia-associated skeletal muscle atrophy by regulating intestinal barrier function and macrophage polarization[J]. International immunopharmacology, 2023, 124(Pt B): 111001.
[45] LI L, LIAN P, DONG W, et al. Restoring muribaculum intestinale-derived butyrate mitigates skeletal muscle loss in cancer cachexia[J]. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2025, 16(6): e70140.
[46] LIU X, WU J, TANG J, et al. Prevotella copri alleviates sarcopenia via attenuating muscle mass loss and function decline [J]. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2023, 14(5): 2275-2288.
[47] ARRIETA O, CáRDENAS-FERNáNDEZ D, RODRIGUEZ-MAYORAL O, et al. Mirtazapine as appetite stimulant in patients with non-small cell lung cancer and anorexia: a randomized clinical trial[J]. Journal of the American medical association oncology, 2024, 10(3): 305-314.
[48] KANG S, TANAKA T, NARAZAKI M, et al. Targeting interleukin-6 signaling in clinic[J]. Immunity, 2019, 50(4): 1007-1023.
[49] FISHER D T, APPENHEIMER M M, EVANS S S. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment[J]. Seminars in immunology, 2014, 26(1): 38-47.
[50] FILIPPINI D M, ROMANIELLO D, CAROSI F, et al. The multifaceted role of growth differentiation factor 15 (GDF15): a narrative review from cancer cachexia to target therapy[J]. Biomedicines, 2025, 13(8): 1931.
[51] BROWNING K N, TRAVAGLI R A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions[J]. Comprehensive physiology, 2014, 4(4): 1339-1368.
[52] LOZANO A M, LIPSMAN N, BERGMAN H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions[J]. Nature reviews neurology, 2019, 15(3): 148-160.
[53] VAL-LAILLET D, AARTS E, WEBER B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity[J]. NeuroImage clinical, 2015, 8: 1-31.
[54] COHEN S, NATHAN J A, GOLDBERG A L. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies[J]. Nature reviews drug discovery, 2015, 14(1): 58-74.
[55] NARAYANAN R, COSS C C, DALTON J T. Development of selective androgen receptor modulators (SARMs)[J]. Molecular and cellular endocrinology, 2018, 465: 134-142.
[56] LEHRKE M, LAZAR M A. The many faces of PPARgamma[J]. Cell, 2005, 123(6): 993-999.
[57] JANANI C, RANjITHA KUMARI B D. PPAR gamma gene-a review [J]. Diabetes & metabolic syndrome, 2015, 9(1): 46-50.
[58] HAN J, SHEN L, ZHAN Z, et al. The long noncoding RNA MALAT1 modulates adipose loss in cancer-associated cachexia by suppressing adipogenesis through PPAR-γ[J]. Nutrition & metabolism (London), 2021, 18(1): 27.
[59] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiological reviews, 2019, 99(4): 1877-2013.
[60] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. Frontiers in endocrinology, 2020, 11: 25.
[61] CHEN Y Z, YUAN M Y, CHEN Y L, et al. The gut microbiota and traditional Chinese medicine: a new clinical frontier on cancer[J]. Current drug targets, 2021, 22(11): 1222-1231.

(责任编辑: 金 红)