

基于脂质组学与转录组学探究黄芪多糖改善癌症恶病质脂肪组织消耗的作用机制

晁兴亮¹, 苏小宇¹, 田智涵¹, 李梓源¹, 刘 雪¹, 曲一玮³, 王 咏², 马度芳^{1,2*}

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250011

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

3. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029

摘要: **目的** 运用脂质组学、转录组学探讨黄芪多糖 (*Astragalus polysaccharides*, APS) 改善癌症恶病质 (cancer cachexia, CC) 脂肪组织消耗的作用机制。 **方法** 使用随机数字表法将 50 只雄性小鼠分为对照组、模型组和 APS 低、中、高剂量 (200、400、800 mg/kg) 组, 每组 10 只。腹部 sc CT-26 结直肠癌细胞构建 CC 模型, 给药组每日 ig 0.2 mL APS 溶液, 对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 连续给药 4 周。采用苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色评价附睾脂肪细胞直径; ELISA 法检测附睾脂肪组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 及血浆游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 的水平。经有效性、显著性验证, 选取对照组、模型组、APS 高剂量组进行转录组学和脂质组学测序, 筛选差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 和差异表达脂质 (differentially expressed lipids, DELs), 并进行富集分析; 采用 Western blotting 法验证相关蛋白表达。 **结果** 高剂量 APS 干预后, 小鼠附睾脂肪组织间炎症浸润减轻, 脂肪细胞萎缩被显著逆转 ($P < 0.01$), 脂肪组织中 TNF- α 、IL-6、cAMP 以及血浆 FFA 的水平显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001), 表明高剂量 APS 抑制了脂肪细胞的炎症和脂解反应。脂质组学结果显示, 高剂量 APS 干预回调了神经酰胺及其修饰物、三酰甘油等 66 个 DELs 的表达水平, 代谢通路富集分析结果显示这些 DELs 主要涉及甘油磷脂代谢、鞘脂代谢通路。转录组学结果显示, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路在 DEGs 中被重复富集, 表明该通路可能是 APS 发挥作用的核心通路; 此外, 18 个 DEGs 的表达被 APS 显著回调, 基因相互作用网络图显示这些基因与 Akt 有复杂的互作关系。Western blotting 结果验证了 APS 干预逆转了 Tribbles 同源蛋白 3 (Tribbles homologous protein 3, TRIB3)、磷酸化 Akt (phosphorylated Akt, p-Akt、磷酸二酯酶 3B (phosphodiesterase 3B, PDE3B)、磷酸化蛋白激酶 A (phosphorylated protein kinase A, p-PKA)、磷酸化激素敏感脂肪酶 (phosphorylated hormone sensitive lipase, p-HSL)、脂肪三酰甘油脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 的表达水平 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。 **结论** APS 可能通过减轻脂肪组织炎症反应、降低神经酰胺等鞘脂的合成, 调控 TRIB3-Akt 轴, 恢复胰岛素抗脂解、促成脂的信号传导, 从而改善 CC 脂肪组织的消耗。

关键词: 黄芪多糖; 癌症恶病质; 脂肪消耗; 炎症反应; 甘油磷脂代谢; 鞘脂代谢; TRIB3-Akt 轴

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)01-0152-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.015

Mechanism of *Astragalus polysaccharides* in alleviating adipose tissue wasting in cancer cachexia based on lipidomics and transcriptomics

CHAO Xingliang¹, SU Xiaoyu¹, TIAN Zhihan¹, LI Ziyuan¹, LIU Xue¹, QU Yiwei³, WANG Yong², MA Dufang^{1,2}

1. The First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

3. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To explore the mechanism by which *Astragalus polysaccharides* (APS) improves the consumption of adipose

收稿日期: 2025-08-29

基金项目: 中国博士后科学基金第 73 批面上项目 (2023M732136); 国家自然科学基金面上项目 (82374376); 泰山学者工程专项经费资助 (tsqn202408382)

作者简介: 晁兴亮, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治恶病质的研究。E-mail: Xingliang1357@163.com

*通信作者: 马度芳, 副主任医师, 从事中医药防治代谢性疾病的研究。E-mail: madufang@163.com

tissue in cancer cachexia (CC) using lipidomics and transcriptomics. **Methods** A random number table was used to divide 50 male mice into control group, model group, APS low-, medium-and high-dose (200, 400, 800 mg/kg) groups, with 10 mice in each group. CC model was constructed using abdominal sc CT-26 colorectal cancer cells. The treatment group was given 0.2 mL APS solution by ig daily, while the control group and model group were given an equal volume of physiological saline by ig for four consecutive weeks. The diameter of epididymal adipocytes was evaluated using hematoxylin-eosin (HE) staining; ELISA method was used to detect the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in epididymal adipose tissue and level of free fatty acids (FFA) in plasma. After effectiveness and significance verification, transcriptome and lipidomics sequencing were performed on control group, model group and APS high-dose group to screen differentially expressed genes (DEGs) and differentially expressed lipids (DELs), and enrichment analysis was performed; Western blotting was used to verify the expressions of relevant proteins. **Results** High-dose APS significantly alleviated inflammatory infiltration in epididymal adipose tissue and reversed adipocyte atrophy ($P < 0.01$), significantly reduced the levels of TNF- α , IL-6, cAMP in adipose tissue and level of FFA in plasma ($P < 0.01, 0.001$), indicating that high-dose APS inhibits inflammation and lipolysis reactions in adipocytes. The lipidomics results showed that high-dose APS intervention reduced the expression levels of 66 DELs, including ceramides and their modifications, triacylglycerols, etc. Metabolic pathway enrichment analysis showed that these DELs mainly involved glycerophospholipid metabolism and sphingolipid metabolism pathways. The transcriptomic results showed that the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt) pathway was repeatedly enriched in DEGs, indicating that this pathway may be the core pathway for APS to function. In addition, the expressions of 18 DEGs was significantly down-regulated by APS, and the gene interaction network diagram showed that these genes had complex interactions with Akt. Western blotting results confirmed that APS intervention reversed the expression levels of Tribbles homologous protein 3 (TRIB3), phosphorylated Akt (p-Akt), phosphodiesterase 3B (PDE3B), phosphorylated protein kinase A (p-PKA), phosphorylated hormone sensitive lipase (p-HSL) and adipose triglyceride lipase (ATGL) ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). **Conclusion** APS may alleviate inflammation in adipose tissue, reduce the synthesis of sphingolipids such as ceramides, regulate TRIB3-Akt axis, restore insulin resistance to lipolysis, promote lipid signaling, and improve the consumption of CC adipose tissue.

Key words: *Astragalus* polysaccharides; cancer cachexia; fat consumption; inflammation; glycerophospholipid metabolism; sphingolipid metabolism; TRIB3-Akt axis

癌症恶病质 (cancer cachexia, CC) 是一种复杂的代谢综合征, 其主要特征为骨骼肌和脂肪组织的持续消耗^[1]。在癌症群体中, 约 30% 的患者的死亡可直接归因于恶病质^[2]。CC 发病机制复杂, 涉及肌肉蛋白分解、脂肪动员、中枢性食欲抑制、全身炎症反应等多个方面^[1]。由于其多组织、多器官受累的发病特点, 目前尚无确切的分子机制。CC 常被描述成一种“自噬”的病理状态, 即癌细胞重新调整机体代谢进程, 消耗宿主的物质和能量来支持自身的增殖^[3]。研究发现, 在癌症进展的过程中, 脂肪组织的消耗通常比骨骼肌的流失更早、更快^[4], 患者主要表现为皮肤褶皱厚度的降低、体脂率的下降。既往流行病学发现, 超重或肥胖患者在 CC 中具有更好的预后^[5], 揭示了脂肪组织在疾病进展过程的保护作用。

脂肪组织是人体重要的能量储存器, 根据形态、位置和功能, 脂肪细胞分为白色、棕色和米色脂肪细胞。白色脂肪细胞在人体占比最高, CC 脂肪消耗以及体质量减轻主要是由于白色脂肪的分解所致。脂滴是脂肪细胞中体积最大的细胞器, 从胞

外摄取的脂质主要以三酰甘油 (triglyceride, TG) 的形式储存在脂滴中。TG 的分解主要依赖 3 种脂肪酶的催化, 包括脂肪三酰甘油脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL)、激素敏感脂肪酶 (hormone sensitive lipase, HSL) 和单酰甘油脂肪酶 (monoacylglycerol lipase, MGL)。在饥饿、寒冷、剧烈运动等条件下, 交感神经兴奋释放的儿茶酚胺类物质激活环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路, 这是 TG 分解的经典途径。与之相反, 胰岛素则通过蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)-磷酸二酯酶 3B (phosphodiesterase 3B, PDE3B) 通路, 降解 cAMP, 拮抗 PKA 激活诱导的脂解。研究发现, 肿瘤微环境通过释放多种分泌因子, 远距离重塑脂肪细胞的代谢。如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 通过降解 ATGL 的抑制蛋白 G0S2, 解除对 ATGL 的抑制作用, 进而促进 TG 分解^[6]; 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 通过激活 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)-信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3,

STAT3) 通路, 诱导白色脂肪棕色化产热^[7]。

黄芪多糖 (*Astragalus polysaccharides*, APS) 是从黄芪 *Astragali Radix* 中提取的天然活性成分, 具有抑制肿瘤细胞增殖^[8-9]、诱导肿瘤细胞凋亡^[10]、增强化疗敏感性^[11]、调节免疫反应^[14]等作用。在对脂肪组织的影响方面, 研究发现 APS 具有抑制脂肪组织间巨噬细胞活化^[15]、降低脂肪细胞 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放^[16]、促进 3T3-L1 前脂肪细胞的分化^[17]、改善脂肪细胞的衰老^[18]等作用。此外, 课题组前期探究 APS 对心衰恶病质的影响, 发现 APS 可以减轻炎症反应, 降低交感神经兴奋性, 改善心衰恶病质大鼠脂肪组织的消耗^[19]。基于此, 本研究通过接种 CT26 小鼠结直肠癌细胞诱导小鼠 CC 模型, 进一步探究 APS 是否同样可以改善 CC 脂肪组织的消耗。由于 APS 是一种杂多糖, 难以通过网络药理学、分子动力学等技术阐明其构效关系。因此, 本研究首次整合脂质组学、转录组学技术, 探索 APS 的潜在靶点及药理机制。

1 材料

1.1 动物与细胞

SPF 级雄性 BALB/c Nude 小鼠 50 只, 6 周龄, 体质量 20~25 g, 购自北京维通利华实验动物科技有限公司, 动物许可证号 SCXK (京) 2022-0052。动物饲养于温度 (23 \pm 2) $^{\circ}$ C、相对湿度 (50 \pm 10)%、24 h 恒压通气、每 12 小时光暗交替的环境中。动物实验经山东中医药大学附属医院伦理委员会批准 (批准号 SDSZYAWWE20241118002)。

CT26 小鼠结直肠癌细胞株 (批号 CL-0071) 购自武汉普诺赛生命科技有限公司, 用含 10% 胎牛血清、青霉素-链霉素双抗的培养基, 于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、相对湿度 95% 的培养箱中培养。

1.2 药品与试剂

胎牛血清 (批号 164210)、青霉素-链霉素双抗 (批号 PB180120) 购自武汉普诺赛生命科技有限公司; 脂肪专用固定液 (批号 G1119)、苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 高清恒染试剂盒 (批号 G1076)、2.5% 戊二醛 (批号 G1102)、 β -actin 抗体 (批号 AC250626001)、 β -tubulin 抗体 (批号 AC250222056) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司; APS (多糖质量分数 \geq 50%, 批号 2230818001)、脂肪组织蛋白提取试剂盒 (批号 2508060008) 购自北京索莱宝科技有限公司; 小鼠 TNF- α 检测试剂盒 (批号 A28240735)、小鼠 IL-6 检测试剂盒 (批号

A20640543) 购自联科生物科技有限公司; 游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 比色法试剂盒 (批号 WA45V480L2851) 购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司; 小鼠 cAMP 检测试剂盒 (批号 20250722B007) 购自江苏酶标生物科技有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (批号 A259250311) 购自上海碧云天生物技术股份有限公司; ATGL、Akt、磷酸化 Akt (phosphorylated Akt, p-Akt)、PKA、磷酸化 HSL (phosphorylated HSL, p-HSL)、磷酸化 PKA (phosphorylated PKA, p-PKA) 抗体 (批号分别为 C2124、H651064033、H651506050、H650013022、H651065041、H651905017) 购自杭州华安生物技术有限公司; PDE3B 抗体 (批号 B83RC23) 购自美国 Immunoway 公司; Tribbles 同源蛋白 3 (Tribbles homologous protein 3, TRIB3) 抗体 (批号 5500013646) 购自武汉爱博泰克生物科技有限公司; HRP 标记山羊抗兔 IgG 二抗 (批号 20001529)、HRP 标记山羊抗鼠 IgG 二抗 (批号 20001528) 购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 仪器

Acquity UPLC 超高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); Q Exactive 四极杆-轨道阱高分辨质谱仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); CRYOSTAR NX50 型冰冻切片仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Qubit[®] 3.0 型荧光定量仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Agilent 2100 型生物分析仪 (美国 Agilent Technologies 公司); Illumina NovaSeq 6000 型基因测序仪 [因美纳 (中国) 科学器材有限公司]; RM2016 型病理切片仪 (上海徕卡仪器有限公司); Eclipse E100 型正置光学显微镜 (尼康株式会社)。

2 方法

2.1 分组、造模、给药与取材

50 只小鼠适应性饲养 1 周后, 按照随机数字表法分为对照组、模型组和 APS 低、中、高剂量 (200、400、800 mg/kg)^[20]组, 每组 10 只。将 5×10^5 个 CT-26 结直肠癌细胞悬浮在 100 μ L PBS 溶液中, 模型组和给药组小鼠右腹部 sc 细胞悬液, 对照组注射 100 μ L PBS 溶液, 每 4 天测量 1 次小鼠的体质量。造模成功后, 各给药组小鼠 ig 相应药物 0.2 mL, 对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 1 次/d, 连续给药 4 周后, 在 4% 异氟烷麻醉下对小鼠实施安乐死, 腹主动脉取血至 EDTA 抗凝管中, 1000 \times g 离心 10 min, 吸取上层血浆于 -80 $^{\circ}$ C 冻存备用。取附

辜脂肪组织,部分用脂肪专用固定液固定,部分于 -80°C 冻存备用。

2.2 HE 染色检测附辜脂肪组织病理变化

将脂肪组织从固定液中取出,石蜡包埋、切片,用 HE 高清恒染试剂盒进行染色,脱水封片后,使用光学显微镜对切片进行镜检,采集图像并使用 Image J 软件、Adiposoft 插件对脂肪细胞直径进行定量分析。

2.3 脂质组学分析

2.3.1 样品处理 将小鼠附辜脂肪组织冰上解冻后称取 10 mg,加入 1.5 mL 氯仿-甲醇(2:1),涡旋 1 min,65 Hz 研磨 180 s,加入 0.5 mL 水, 4°C 超声 30 min。3 000 r/min 离心 10 min 后收集有机相,氮气吹干,用 200 μL 异丙醇-甲醇(1:1)复溶,并加入 5 μL LPC(12:0)内标(0.14 mg/mL),12 000 r/min 离心 10 min,取上清进样。

2.3.2 色谱条件 采用 Waters Acquity 超高效液相色谱系统,配备 Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱(100 mm \times 2.1 mm,1.7 μm)。流动相 A 为乙腈-水(6:4,含 10 mmol/L 甲酸铵),流动相 B 为异丙醇-乙腈(9:1,含 10 mmol/L 甲酸铵),梯度洗脱:0~1.00 min,30% B;1.00~10.50 min,30%~100% B;10.50~12.50 min,100% B;12.50~12.51 min,100%~30% B;12.51~16.00 min,30% B。体积流量 0.3 mL/min;柱温 50°C ;进样量 3 μL 。

2.3.3 质谱条件 采用 Q Exactive 高分辨质谱仪,电喷雾电离源,正、负离子模式下扫描。正离子模式下:喷雾电压 3.0 kV,毛细管温度 350°C ,S-Lens RF 30%。负离子模式下:喷雾电压 3.2 kV,毛细管温度 350°C ,S-Lens RF 60%。扫描范围 m/z 200~1 200,一级分辨率 70 000,二级分辨率 17 500。数据经 LipidSearch 软件进行谱图处理及数据库搜库,得到脂类的定性定量结果。使用 SMICA 14.1 软件进行多元统计分析,使用 MetaboAnalyst 6.0 筛选差异表达脂质(differentially expressed lipids, DELs)以及代谢通路富集分析。

2.4 mRNA 测序

提取附辜脂肪组织总 RNA,检测 RNA 完整性、浓度及纯度。合格样本经 polyA 富集、片段化后合成 cDNA,构建测序文库。使用 Qubit[®] 3.0 型荧光定量仪和 Agilent 2100 型生物分析仪进行质控。使用 Illumina NovaSeq 6000 平台进行双端测序,数据质量控制标准为 $Q_{30}\geq 90\%$ 。原始数据过滤后,采用

Hisat2 比对至参考基因组, StringTie 定量基因表达水平。使用 R 包 DESeq2 分析差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),使用 DAVID 数据库进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析、基因本体(gene ontology, GO)注释分析,使用微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn>)绘制相关图片,使用 STRING 数据库、Cytoscape 3.10.0 软件进行基因相互作用关系分析。

2.5 ELISA 检测血浆 FFA 和脂肪组织 TNF- α 、IL-6、cAMP 水平

取血浆样本,按试剂盒说明书检测血浆 FFA 水平。取解冻后的脂肪称定质量,加入 PBS 缓冲液机械匀浆,收集上清液,按试剂盒说明书检测脂肪组织中 TNF- α 、IL-6、cAMP 水平。

2.6 Western blotting 检测脂肪组织 p-Akt、Akt、PDE3B、p-PKA、PKA、p-HSL、ATGL、TRIB3 蛋白表达

将脂肪组织解冻,使用脂肪组织蛋白提取试剂盒提取蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,加入 Loading Buffer、PBS 缓冲液调整样品至等浓度, 100°C 煮沸 5 min 使蛋白变性。蛋白样品经 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF 膜,加入无蛋白快速封闭液,于室温封闭 20 min。加入一抗, 4°C 孵育过夜;TBST 洗涤后,加入二抗,室温孵育 1 h;TBST 洗涤后,使用 ECL 化学发光试剂显影,Image J 软件分析条带灰度值。

2.7 统计学分析

采用 Graphpad Prism 9.5 软件进行数据分析。两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。若数据不满足正态分布且方差齐则采用非参数检验。

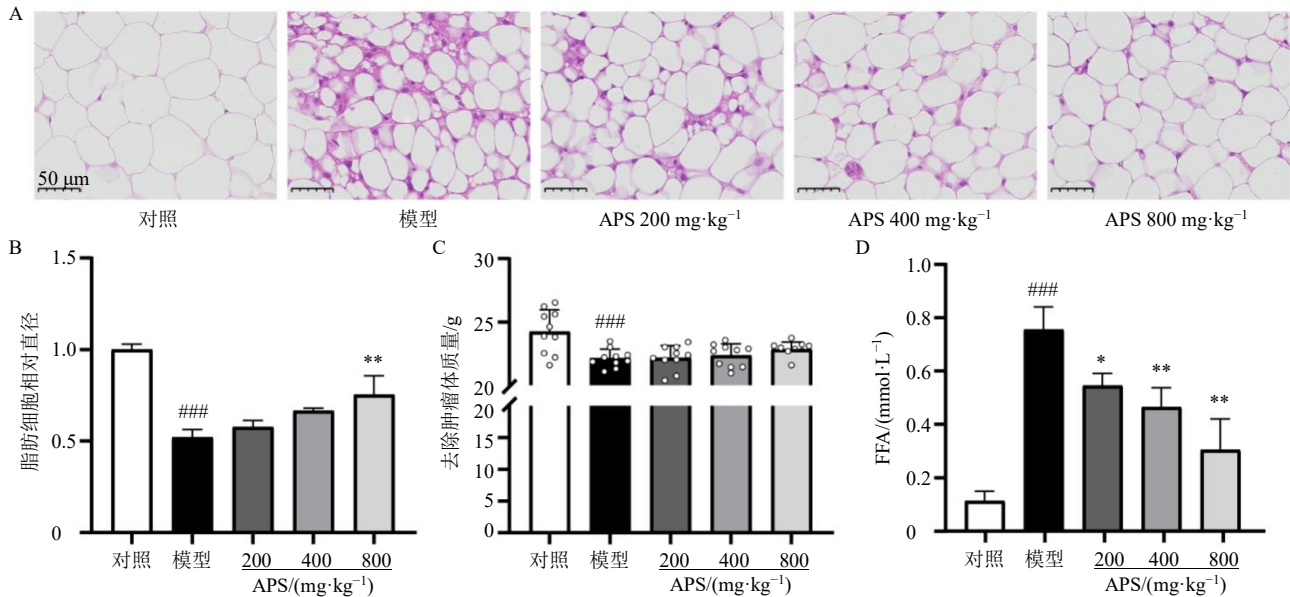
3 结果

3.1 APS 对 CC 小鼠脂肪组织病理形态的影响

HE 染色结果(图 1-A、B)显示,模型组小鼠附辜脂肪细胞排列松散,细胞直径显著减小($P<0.001$),较多细胞呈萎缩状态,细胞间可见炎性细胞浸润。APS 高剂量组脂肪细胞直径较模型组显著增大($P<0.01$),细胞饱满,排列紧密,炎性细胞浸润减少,表明高剂量 APS 改善了 CC 小鼠附辜脂肪组织的萎缩及炎症浸润。

3.2 APS 对 CC 小鼠无肿瘤体质量的影响

如图 1-C 所示,与对照组比较,模型组小鼠无



A-附睾脂肪组织 HE 染色 ($\times 400$); B-附睾脂肪细胞相对直径 ($n=3$); C-小鼠无肿瘤体质量 ($n=10$); D-小鼠血浆 FFA 的浓度 ($n=3$); 与对照组比较: $^{\#}P<0.05$ $^{\#\#}P<0.01$ $^{\#\#\#}P<0.001$; 与模型组比较: $^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$, 下图同。

A-HE staining of epididymal adipose tissue ($\times 400$); B-relative diameter of epididymal adipocytes ($n=3$); C-tumor-free body weight of mice ($n=10$); D-FFA level in plasma of mice ($n=3$); $^{\#}P<0.05$ $^{\#\#}P<0.01$ $^{\#\#\#}P<0.001$ vs control group; $^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$ vs model group, same as below figures.

图 1 APS 对 CC 小鼠脂肪组织病理形态、无肿瘤体质量和血浆 FFA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 1 Effect of APS on pathological morphology of adipose tissue, tumor-free body weight and FFA level in plasma of CC mice ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤体质量显著减轻 ($P<0.001$); APS 干预后, 各组小鼠无肿瘤体质量有增加趋势, 但无统计学差异。

3.3 APS 对 CC 小鼠血浆 FFA 水平的影响

脂肪组织的分解会释放 FFA 进入血液循环, 血浆中 FFA 的水平可间接反映机体脂解动员的强烈程度。如图 1-D 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血浆 FFA 水平显著升高 ($P<0.001$), 表明 CC 模型小鼠存在严重的脂解反应; 经 APS 干预后, 血浆 FFA 水平呈不同程度的降低, 其中高剂量组最为显著 ($P<0.01$), 表明 APS 干预减轻了 CC 小鼠脂肪

动员的强度。

3.4 APS 对 CC 小鼠脂肪组织 TNF- α 、IL-6 和 cAMP 水平的影响

如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠脂肪组织中 TNF- α 、IL-6 和 cAMP 水平显著升高 ($P<0.01$ 、 0.001); 经中、高剂量 APS 干预后, 模型小鼠脂肪组织中 TNF- α 、IL-6 和 cAMP 水平均显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。表明 APS 能够减轻 CC 小鼠脂肪组织的炎症反应, 并下调第二信使 cAMP 的表达。

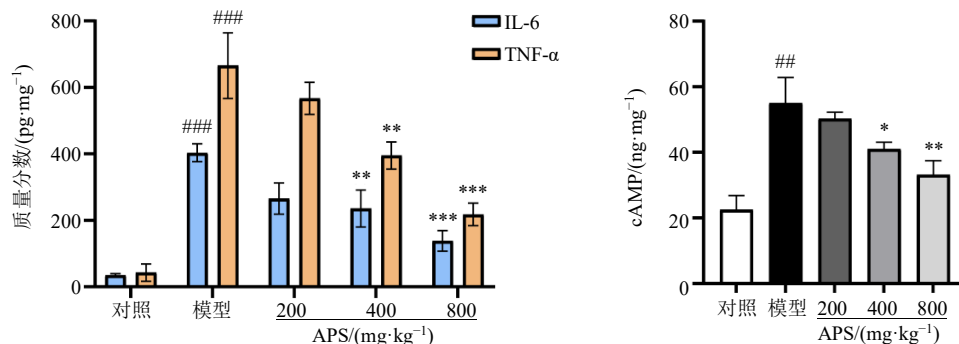


图 2 APS 对 CC 小鼠脂肪组织 TNF- α 、IL-6 和 cAMP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

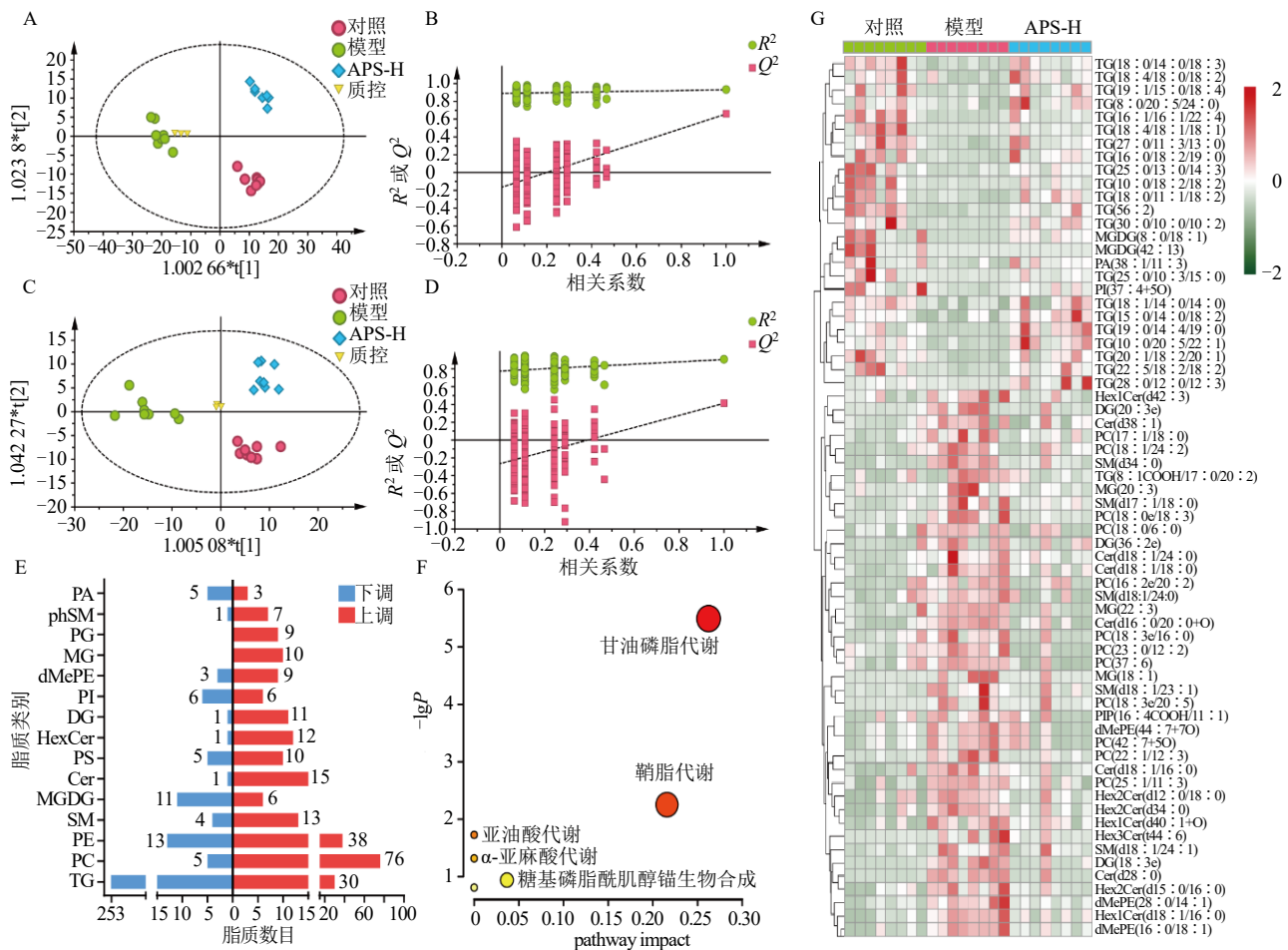
Fig. 2 Effect of APS on levels of TNF- α , IL-6 and cAMP in adipose tissue of CC mice ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.5 APS 对 CC 小鼠脂肪组织脂代谢的影响

采用正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 模型对脂质组学数据进行整体分析。如图 3-A、C 所示, 对照组、模型组和 APS 高剂量组的样本点呈现明显的组内聚集和组间分离现象, 提示各组间脂质代谢谱存在显著差异。进一步通过置换检验验证模型可靠性, 结果显示, 在正离子模式 (图 3-B) 下, R^2 值为 0.859, Q^2 值为-0.164; 在负离子模式 (图 3-D) 下, R^2 值为 0.775, Q^2 值为-0.267。以上结果表明模型具有良好的判别能力, 且未出现过拟合现象, 能够真实反映各组间的脂质表达谱差异。因此, 该检测结果可靠, 可用于后续深入分析。

与对照组比较, 模型组呈现显著脂代谢紊乱。

正离子模式下鉴定出 443 个 DELs, 负离子模式下鉴定出 166 个 DELs; 与模型组比较, APS 高剂量组在正离子模式下鉴定出 71 个 DELs, 负离子模式下鉴定出 50 个 DELs。模型组与对照组相比, DELs 数量排名前 15 的脂质亚类发生显著改变 (图 3-E)。模型组 TG 下调, 其分解产物二酰甘油 (diglyceride, DG) 亚类上调, 证实 CC 状态下脂肪组织 TG 分解代谢增强。此外, 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 等甘油磷脂及神经酰胺 (ceramide, Cer)、己糖基神经酰胺 (hexosylceramide, HexCer)、鞘磷脂 (sphingomyelin, SM) 等鞘脂的表达水平上调, 表明甘油磷脂和鞘脂合成途径被激活。



A、B-正离子模式下 OPLS-DA 得分图、置换检验图; C、D-负离子模式下 OPLS-DA 得分图、置换检验图; E-模型组 vs 对照组 DELs 数量排名前 15 的脂质表达情况; F-回调脂质代谢途径富集分析图; G-回调脂质表达水平热图; APS-H-APS 高剂量组, 图 4、5 同。

A, B-OPLS-DA score plot and permutation test plot in positive ion mode; C, D-OPLS-DA score plot and permutation test plot in negative ion mode; E-expressions of top 15 DELs in model group vs control group; F-enrichment analysis plot of regulated lipid metabolic pathways; G-heatmap of regulated lipid expression levels; APS-H-APS high-dose group, same as Figs. 4, 5.

图 3 APS 对 CC 小鼠脂肪组织脂代谢的影响 (n = 8)

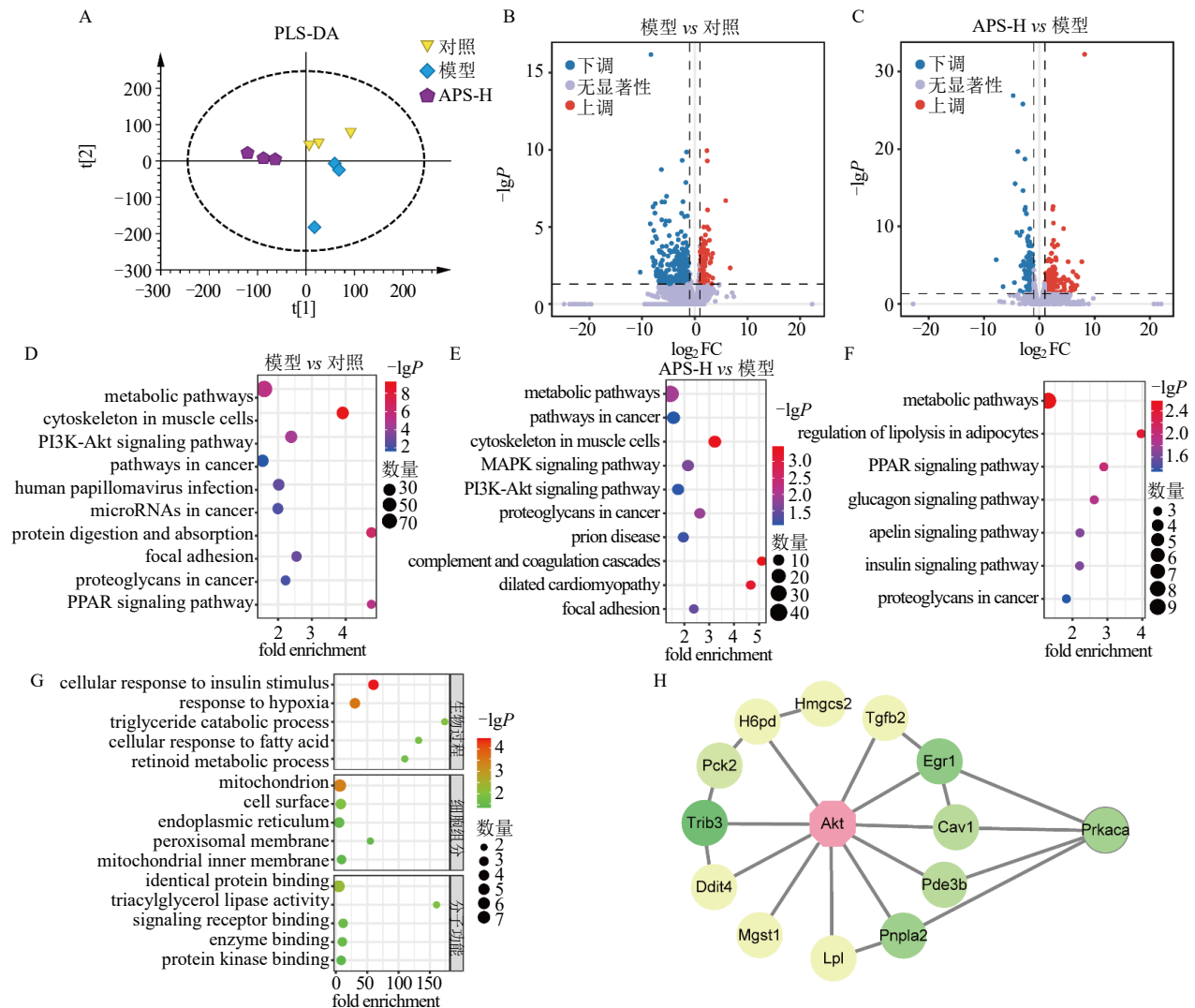
Fig. 3 Effect of APS on lipid metabolism in adipose tissue of CC mice (n = 8)

APS 干预诱导 66 个 DELs 表达水平显著回调 (图 3-G)。其中, 21 种 TG 呈现“高-低-高”的趋势, 而鞘脂亚类呈现“低-高-低”的趋势。代谢途径富集分析结果显示 (图 3-F), 这部分 DELs 主要涉及甘油磷脂代谢、鞘脂代谢、亚油酸代谢、 α -亚麻酸代谢、糖基磷脂酰肌醇生物合成等途径。脂质组学结果表明, 高剂量 APS 干预可以调控 CC 脂肪组织的脂质表达谱, 减少脂肪组织中神经酰胺及其修饰物的合成和 TG 等中性脂质的分解。

3.6 APS 对 CC 小鼠脂肪组织基因转录的影响

样本间相关性分析显示, 各组内样本的 Spearman

相关系数 (R^2) 均大于 0.9, 表明实验具有良好的组内重复性。通过偏最小二乘-判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA) 发现, 对照组、模型组和 APS 高剂量组的转录组数据呈现明显的组间分离和组内聚集特征 (图 4-A), 证实各组基因表达差异显著。以 $|\log_2$ 差异倍数 (fold change, FC) ≥ 1 且 $P < 0.05$ 为条件筛选 DEGs。火山图显示, 与对照组比较, 模型组共筛选出 613 个 DEGs, 其中 429 个基因下调, 184 个基因上调 (图 4-B); 与模型组比较, APS 高剂量组共筛选出 370 个 DEGs, 其中 164 个基因下调, 206 个基因上调 (图 4-C)。



A-转录组样本的 PLS-DA 得分图; B、C-模型组 vs 对照组、APS 高剂量组 vs 模型组基因表达火山图; D、E-模型组 vs 对照组、APS 高剂量组 vs 模型组 DEGs 的 KEGG 富集分析图; F、G-18 个回调基因的 KEGG、GO 富集分析图; H-回调基因与 Akt 的相互作用关系图。

A-PLS-DA score plot of transcriptome samples; B, C-volcano plots of gene expression in model group vs control group and APS high-dose group vs model group; D, E-KEGG enrichment analysis plots of DEGs in model group vs control group and APS high-dose group vs model group; F, G-KEGG and GO enrichment analysis plots of 18 regulated genes; H-interaction relationship diagram between regulated genes and Akt.

图 4 APS 对 CC 小鼠脂肪组织基因转录的影响 ($n = 3$)

Fig. 4 Effect of APS on gene transcription in adipose tissue of CC mice ($n = 3$)

KEGG 富集结果显示,模型组 vs 对照组与 APS 高剂量组 vs 模型组的 DEGs 重复富集于磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) -Akt 通路 (图 4-D、E), 提示 APS 改善恶病质脂肪的代谢紊乱可能与该通路有关。此外, APS 显著回调了 18 个 DEGs 的转录水平 (表 1)。KEGG 富集分析显示 (图 4-F), 18 个 DEGs 显著富集于代谢途径、脂肪细胞中脂解作用的调控、过氧化物酶体增殖物激活受

体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 信号通路、胰高血糖素信号通路、胰岛素信号通路等。GO 富集分析结果显示 (图 4-G), 这些基因生物过程涉及细胞对胰岛素刺激的反应、缺氧反应、三酰甘油分解代谢过程、细胞对脂肪酸的反应、视黄醇代谢过程; 细胞组分涉及线粒体、细胞表面、内质网、过氧化物酶体膜; 分子功能涉及相同蛋白质结合、三酰甘油脂肪酶活性、信号受体结合、蛋白激酶结合。

表 1 18 个回调基因的转录水平

Table 1 Transcriptional levels of 18 callback genes

基因注释编号	基因名	模型组vs对照组			APS高剂量组vs模型组		
		log ₂ FC	P值	趋势	log ₂ FC	P值	趋势
ENSMUSG00000015944	<i>Castor2</i>	1.19	0.000 4	↑	-1.27	0.000 3	↓
ENSMUSG00000007655	<i>Cav1</i>	-2.20	0.000 2	↓	1.22	0.029 0	↑
ENSMUSG000000025150	<i>Cbr2</i>	-1.61	0.000 3	↓	1.19	0.025 5	↑
ENSMUSG000000020108	<i>Ddit4</i>	1.16	0.001 3	↑	-2.53	0.000 0	↓
ENSMUSG000000036611	<i>Eepd1</i>	-1.18	0.036 5	↓	1.08	0.008 9	↑
ENSMUSG000000038418	<i>Egr1</i>	-2.74	0.000 8	↓	2.31	0.000 7	↑
ENSMUSG000000049307	<i>Fut4</i>	1.26	0.000 1	↑	-1.16	0.001 4	↓
ENSMUSG000000006378	<i>Gcat</i>	-1.24	0.000 5	↓	1.24	0.003 1	↑
ENSMUSG000000028980	<i>H6pd</i>	-1.53	0.012 7	↓	1.41	0.000 3	↑
ENSMUSG000000027875	<i>Hmgcs2</i>	2.00	0.000 1	↑	-2.11	0.000 0	↓
ENSMUSG000000015568	<i>Lpl</i>	-2.62	0.000 2	↓	2.39	0.000 1	↑
ENSMUSG000000008540	<i>Mgst1</i>	-1.63	0.036 1	↓	1.03	0.001 7	↑
ENSMUSG000000040618	<i>Pck2</i>	1.33	0.000 2	↑	-1.66	0.000 3	↓
ENSMUSG000000030671	<i>Pde3b</i>	-1.93	0.000 7	↓	1.04	0.006 4	↑
ENSMUSG000000025509	<i>Pnpla2</i>	1.62	0.001 0	↑	-2.00	0.000 0	↓
ENSMUSG000000005469	<i>Prkaca</i>	1.35	0.001 9	↑	-1.75	0.000 2	↓
ENSMUSG000000039239	<i>Tgfb2</i>	-1.48	0.000 3	↓	1.21	0.005 7	↑
ENSMUSG000000032715	<i>Trib3</i>	1.41	0.003 2	↑	-2.89	0.000 0	↓

↑表示上调, ↓表示下调。

↑ indicates up-regulated, ↓ indicates down-regulated.

为了进一步探究 18 个 DEGs 与 PI3K-Akt 信号通路之间的互作关系, 将 18 个 DEGs 和 Akt 上传 STRING 数据库, 利用 Cytoscape 软件绘制蛋白质相互作用网络图。结果显示 (图 4-H), Akt 与 Prkaca (编码 PKA 蛋白的 Cα 催化亚基) 的中介中心值最高, 其次为 Trib3、Egr1、Pnpla2 (编码 ATGL 蛋白)、Pde3b, 表明 APS 可能通过调控这些基因的转录水平和 PI3K-Akt 通路的信号传导。

3.7 APS 对 CC 小鼠脂肪组织 p-Akt、Akt、PDE3B、p-PKA、PKA、p-HSL、ATGL、TRIB3 蛋白表达的影响

采用 Western blotting 对 p-Akt、Akt、PDE3B、p-PKA、PKA、p-HSL、ATGL、TRIB3 的蛋白表达水平进行验证。结果如图 5 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠脂肪组织 p-Akt/Akt 表达水平下调 ($P <$

0.001), PDE3B 蛋白表达下调但无统计学差异, p-PKA/PKA、p-HSL、ATGL、TRIB3 蛋白表达水平显著上调 ($P < 0.05$ 、0.001); 高剂量 APS 干预后, p-Akt/Akt、PDE3B 蛋白表达显著上调 ($P < 0.05$ 、0.001), p-PKA/PKA、p-HSL、ATGL、TRIB3 蛋白表达显著下调 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。表明 APS 调控了 p-Akt、PDE3B、p-PKA、ATGL、p-HSL、TRIB3 的蛋白表达水平。

4 讨论

本研究采用腹部 sc CT-26 结直肠癌细胞诱导小鼠 CC 模型, 探讨 APS 对 CC 脂肪消耗的治疗作用。结果显示, 高剂量的 APS 干预可改善 CC 小鼠附睾脂肪细胞形态及炎症浸润情况, 减少脂肪组织中促炎因子 TNF-α、IL-6、第二信使 cAMP 的积累, 降低血浆中 FFA 的水平, 表现出改善 CC 脂肪组织

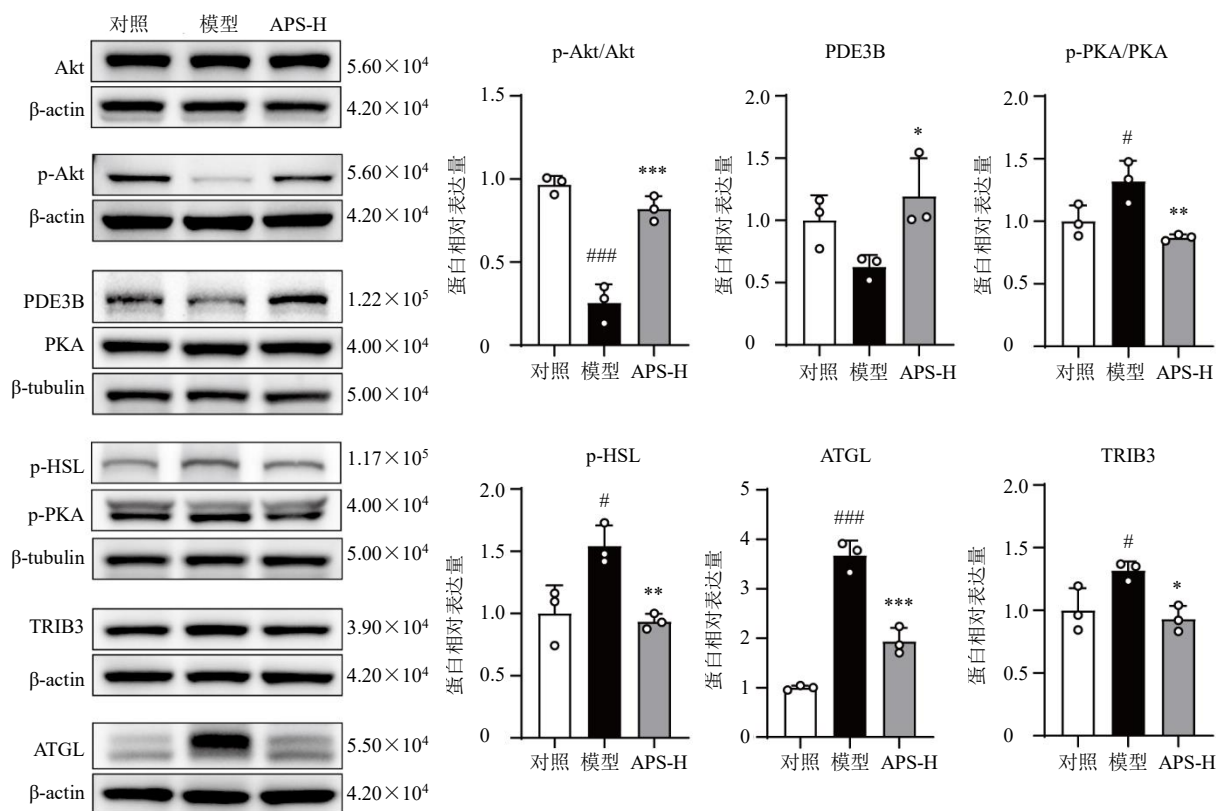


图 5 APS 对 CC 小鼠脂肪组织 p-Akt、Akt、PDE3B、p-PKA、PKA、p-HSL、ATGL、TRIB3 蛋白表达的影响
($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 5 Effect of APS on protein expressions of p-Akt, Akt, PDE3B, p-PKA, PKA, p-HSL, ATGL and TRIB3 in adipose tissue of CC mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

消耗的作用。为进一步探究 APS 改善 CC 脂代谢紊乱的调控机制,本研究整合脂质组学、转录组学进行深入研究。

脂质组学结果显示,APS 干预可逆转 CC 神经酰胺及其修饰物的合成和 TG 的分解。神经酰胺是脂肪组织中重要的鞘脂信号分子,能够调节脂肪细胞的能量储存、葡萄糖利用和脂质稳态。与本研究结果一致,既往研究发现,神经酰胺及其修饰物在 CC 小鼠脂肪组织中积累^[21],鞘脂代谢、糖基磷脂酰肌醇锚生物合成、甘油酯代谢等通路在 CC 患者脂肪组织测序中被显著富集^[22]。在恶病质炎症反应进展过程中,肿瘤释放的促炎因子诱导神经酰胺及其修饰物合成增加。饱和长链神经酰胺 C16:0 (棕榈酰-神经酰胺)被认为是主要的致炎分子,能够激活炎症信号通路并促进巨噬细胞向促炎性 M1 表型转化,增加促炎因子如 TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化因子-1 的表达^[23]。这些促炎因子直接刺激白色脂肪脂质分解,期间释放的脂肪酸又为神经酰胺的合成提供底物^[24-25],形成炎症驱动、神经酰胺加剧的

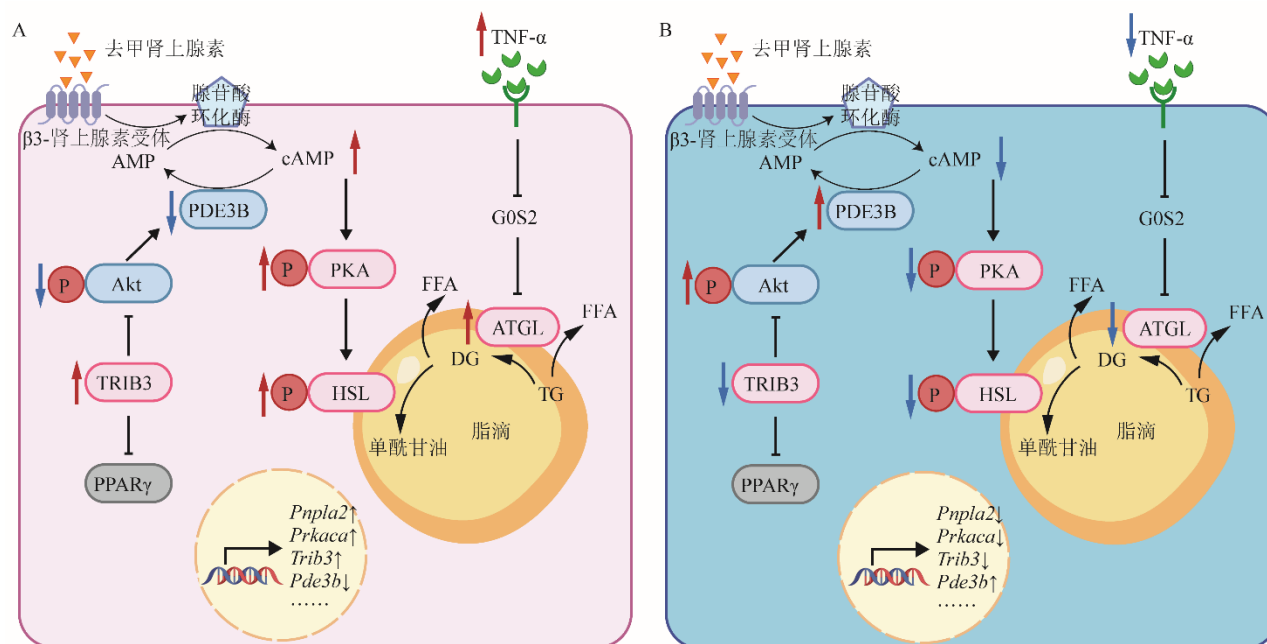
脂解反应。此外,恶病质患者在体质量轻度降低期间就已出现胰岛素敏感性降低^[26],这可能与神经酰胺表达增加有关。在脂肪细胞中,胰岛素信号的传递发挥着抗脂解、促成脂的作用。胰岛素敏感性的降低由炎症启动,并由胞内神经酰胺维持,单纯抗炎并不能改善脂肪细胞胰岛素的敏感性^[27]。而在一项研究中给予 myriocin 抑制神经酰胺的合成,有效地减少了脂肪组织中巨噬细胞的聚集和促炎因子的产生,改善了脂肪胰岛素抵抗^[28]。因此,炎症反应、神经酰胺积累、胰岛素抵抗等因素共同驱动了 CC 脂肪组织的代谢紊乱。结合本研究中 APS 干预有效降低了 CC 脂肪组织中炎症的积累、脂质的分解,这可能与神经酰胺及其修饰物的合成被抑制、脂肪细胞胰岛素敏感性恢复有关。

转录组学结果显示,APS 干预改善 CC 脂肪组织消耗与 PI3K-Akt 信号通路有关。其回调的 DEGs 与 Akt 存在相互作用关系,并影响着代谢途径、脂肪细胞中脂解的调控、PPAR 信号通路、细胞对胰岛素刺激的反应等生物学过程。临床研究证实,CC

患者脂肪组织中 ATGL、HSL 呈高表达状态, 且与身体质量指数 (body mass index, BMI) 呈负相关^[29]。为保护脂滴中脂质免受 ATGL、HSL 的分解, 脂滴表面覆盖着许多脂滴包被蛋白, 将脂质与脂解酶隔绝开。交感神经激活 cAMP-PKA 通路, 诱导 PKA 蛋白 R2C2 的四聚体结构解离, 释放催化亚基 C 提高 ATGL、HSL 的活性^[30], 同时解除脂滴包被蛋白的物理屏障作用, 从而促进脂滴中脂质的分解。恶病质过程中, 脂解作用增强而非成脂作用减弱是 CC 脂肪消耗的主要矛盾^[31]。在抗脂解方面, 胰岛素信号诱导 Akt 磷酸化, 激活 PDE3B 降解 cAMP^[32], 同时通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) - 早期生长应答蛋白 1 (early growth response 1, Egr1) 途径降低 ATGL 的转录^[33]。在本研究中, 模型组小鼠脂肪组织中 PKA 的激活可能是由于 Akt-PDE3B 降解 cAMP 受阻所致。高剂量 APS 干预后, p-Akt、PDE3B、cAMP、PKA、p-HSL、ATGL 蛋白的表达均得到显著逆转, 进一步说明 APS 能够恢复胰岛素信号的传导, 降解 cAMP, 减少 ATGL 的转录, 从而有效抑制 CC 高水平的脂解反应。

PI3K-Akt 通路是胰岛素调控细胞生物过程的关键通路, 其信号传导受阻诱导的胰岛素抵抗是多

种代谢疾病发生共同原因^[32]。临床样本脂质组学测序发现, CC 患者脂肪组织 DELs 的预测靶标多属于 PI3K-Akt 通路^[22]。本研究观察到, TRIB3 基因及蛋白表达水平在 CC 脂肪组织中显著升高。TRIB3 是细胞的“压力调节开关”, 其表达受内质网应激、氧化应激和缺氧等多种应激信号的影响^[34], 对胰岛素敏感性、脂肪细胞分化等生物学过程具有调控作用。研究发现, TRIB3 蛋白过表达可抑制 Akt 的磷酸化, 敲除 *TRIB3* 基因可提高 Akt 的磷酸化水平和胰岛素敏感性^[35]。在脂肪细胞分化方面, TRIB3 被证实是脂肪细胞分化的负调控因子, 可以抑制 PPAR γ 的转录, 抑制脂肪细胞的分化。Takahashi 等^[36]在体外实验中发现, TRIB3 过表达抑制了 3T3-L1 前脂肪细胞 PPAR γ 的转录和 TG 的积累, 而敲低 TRIB3 逆转了这一现象。同样, Weismann 等^[37]使用反义寡核苷酸抑制小鼠 TRIB3 的表达, 小鼠附睾白色脂肪组织的质量显著增加。本研究中, 高剂量 APS 干预下调了 TRIB3 的表达, 同时 Akt 磷酸化水平被显著上调。因此, APS 还可能通过抑制 TRIB3 的表达, 恢复 Akt 的磷酸化水平以激活 PDE3B 降解 cAMP, 同时促进脂肪细胞的分化, 将 FFA、甘油重新酯化为 TG, 从而挽救 CC 脂肪组织的消耗 (图 6)。



A-模型组小鼠脂肪组织消耗的病理机制示意图; B-高剂量 APS 改善 CC 小鼠脂肪组织消耗作用机制示意图。

A-schematic diagram of pathological mechanism of adipose tissue consumption in model group mice; B-schematic diagram of mechanism by which high-dose APS improves adipose tissue depletion in CC mice.

图 6 APS 改善 CC 脂肪组织消耗的作用机制

Fig. 6 Mechanism of APS in improving adipose tissue wasting in CC

综上,本研究采用脂质组学、转录组学相结合的方法,从基因转录和脂质表达层面探究 APS 改善 CC 脂肪组织的机制,发现 APS 可能通过减轻脂肪组织炎症反应、降低神经酰胺等鞘脂的合成,调控 TRIB3-Akt 轴,恢复胰岛素抗脂解、促成脂的信号传达,从而改善 CC 脂肪组织的消耗。然而,当前研究仍存在一定的局限性。一方面,本研究中转录组学和脂质组学检测并未覆盖所有样本,可能导致某些重要的低丰度转录本或脂质被忽略。此外,受时间和经济成本的限制,ELISA 和 Western blotting 仅采用 3 个生物学重复,可能导致统计效力的降低。另一方面,本研究对 APS 改善 CC 脂肪消耗的分子机制探索尚不够深入。未来工作需通过基因编辑(如敲低或过表达关键基因)并结合靶向神经酰胺的脂质组学,进一步验证基因转录-脂质代谢之间的动态关系,从而为阐明 APS 的作用机制提供关键证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Berriel Diaz M, Rohm M, Herzig S. Cancer Cachexia: Multilevel metabolic dysfunction [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(12): 2222-2245.
- [2] Fearon K C H, Glass D J, Guttridge D C. Cancer Cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(2): 153-166.
- [3] Neshan M, Tsimlimigras D I, Han X, et al. Molecular mechanisms of Cachexia: A review [J]. *Cells*, 2024, 13(3): 252.
- [4] Chen X, Wu Q N, Gong W, et al. GRP75 triggers white adipose tissue browning to promote cancer-associated Cachexia [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 253.
- [5] Pausch T, Hartwig W, Hinz U, et al. Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer [J]. *Surgery*, 2012, 152(3 Suppl 1): S81-S88.
- [6] Yang X Y, Zhang X D, Heckmann B L, et al. Relative contribution of adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase to tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced lipolysis in adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(47): 40477-40485.
- [7] Agca S, Kir S. The role of interleukin-6 family cytokines in cancer Cachexia [J]. *FEBS J*, 2024, 291(18): 4009-4023.
- [8] 李瑞忠, 林雁鸿, 梁超华, 等. 黄芪多糖调控 SP1/Wnt/ β -catenin 信号轴抑制骨肉瘤增殖和转移能力的作用机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2025, 40(3): 37-41.
- [9] 王炎炎, 杨世发, 孙维义, 等. 黄芪多糖调控 TGF- β /Smad 信号通路及上皮间充质转化抑制结直肠癌肝转移 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2861-2868.
- [10] 赵猛, 孙一诺, 齐爽, 等. 黄芪多糖调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对良性前列腺增生大鼠细胞凋亡的影响 [J]. 中医药导报, 2024, 30(8): 22-26.
- [11] 邱萍, 龚敏, 徐林芳, 等. 黄芪多糖增强裸鼠胰腺癌移植瘤对吉西他滨的化疗敏感性的作用机制 [J]. 临床合理用药, 2024, 17(32): 15-17.
- [12] 张海桐, 郭子硕, 杨凯丽, 等. 黄芪多糖促进 T 细胞介导的抗肿瘤免疫功能研究 [J]. 中医药导报, 2025, 31(4): 8-13.
- [13] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.
- [14] Tian H Y, An L Z, Wang P W, et al. Review of *Astragalus membranaceus* polysaccharides: Extraction process, structural features, bioactivities and applications [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 56-69.
- [15] 朱云峰, 覃艳, 曹萌, 等. 黄芪多糖对脂肪组织巨噬细胞活化的影响及作用机制 [J]. 安徽医药, 2021, 25(12): 2350-2354.
- [16] 刘琼, 翁孝刚. 黄芪多糖对脂肪细胞释放肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6 的影响 [J]. 河南师范大学学报: 自然科学版, 2015, 43(3): 121-124.
- [17] 刘毅, 王文健, 陈伟华, 等. 黄芪多糖对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖和分化的影响 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(4): 421-426.
- [18] Ma S D, Yuan R, HUANG M W, et al. Natural anti-aging herb: Role and potential of *Astragalus membranaceus* [J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 31(8): 743-751.
- [19] Ma D F, Wu T, Qu Y W, et al. *Astragalus* polysaccharide prevents heart failure-induced Cachexia by alleviating excessive adipose expenditure in white and brown adipose tissue [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 9.
- [20] 范文彤. 黄芪多糖对小鼠免疫功能的药理学实验研究 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(3): 10-14.
- [21] Morigny P, Zuber J, Haid M, et al. High levels of modified ceramides are a defining feature of murine and human cancer Cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(6): 1459-1475.
- [22] Ding Z Y, Han J, Huang Q Y, et al. Phosphatidylethanolamine (18 : 2e/18 : 2) may inhibit adipose tissue wasting in patients with cancer Cachexia by increasing lysophosphatidic acid receptor 6 [J]. *Nutrition*, 2024, 120: 112356.
- [23] Al-Rashed F, Ahmad Z, Thomas R, et al. Neutral

- sphingomyelinase 2 regulates inflammatory responses in monocytes/macrophages induced by TNF- α [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16802.
- [24] 张敏, 沈彤. 神经酰胺与肥胖相关疾病防治的研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(1): 146-149.
- [25] Schilling J D, Machkovech H M, He L, *et al*. Palmitate and lipopolysaccharide trigger synergistic ceramide production in primary macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(5): 2923-2932.
- [26] Asp M L, Tian M, Wendel A A, *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.
- [27] Bensussen A, Torres-Magallanes J A, Roces de Álvarez-Buylla E. Molecular tracking of insulin resistance and inflammation development on visceral adipose tissue [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1014778.
- [28] Chaurasia B, Kaddai V A, Lancaster G I, *et al*. Adipocyte ceramides regulate subcutaneous adipose browning, inflammation, and metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 820-834.
- [29] Das S K, Eder S, Schauer S, *et al*. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated *Cachexia* [J]. *Science*, 2011, 333(6039): 233-238.
- [30] Berthon A S, Szarek E, Stratakis C A. PRKACA: The catalytic subunit of protein kinase A and adrenocortical tumors [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3: 26.
- [31] Rydén M, Agustsson T, Laurencikiene J, *et al*. Lipolysis: Not inflammation, cell death, or lipogenesis: Is involved in adipose tissue loss in cancer *Cachexia* [J]. *Cancer*, 2008, 113(7): 1695-1704.
- [32] Huang X J, Liu G H, Guo J, *et al*. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [33] Chakrabarti P, Kim J Y, Singh M, *et al*. Insulin inhibits lipolysis in adipocytes via the evolutionarily conserved mTORC1-Egr1-ATGL-mediated pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(18): 3659-3666.
- [34] Prudente S, Sesti G, Pandolfi A, *et al*. The mammalian tribbles homolog TRIB3, glucose homeostasis, and cardiovascular diseases [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(4): 526-546.
- [35] Jeong H W, Choi R H, McClellan J L, *et al*. Tribbles 3 inhibits brown adipocyte differentiation and function by suppressing insulin signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(4): 783-791.
- [36] Takahashi Y, Ohoka N, Hayashi H, *et al*. TRB3 suppresses adipocyte differentiation by negatively regulating PPAR γ transcriptional activity [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(4): 880-892.
- [37] Weismann D, Erion D M, Ignatova-Todorava I, *et al*. Knockdown of the gene encoding *Drosophila* tribbles homologue 3 (Trib3) improves insulin sensitivity through peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) activation in a rat model of insulin resistance [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(4): 935-944.

[责任编辑 李亚楠]