

谷氨酰胺调控自噬在肿瘤恶病质骨骼肌中的作用机制

马度芳^{1,2},王咏²,田智涵¹,苏小宇¹ 综述 齐元富³ 审校

(¹ 山东中医药大学第一临床医学院,济南 250014;

山东中医药大学附属医院² 心血管病诊疗中心、³ 肿瘤科,济南 250014)

摘要 恶病质是终末期肿瘤患者严重的并发症之一,骨骼肌进行性消耗是恶病质重要特征。研究表明自噬过度激活可加速恶病质骨骼肌消耗,而肌肉组织过度分解释放的谷氨酰胺等又可触发自噬过程。由于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白1(mTORC1)和腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)可调控自噬,而谷氨酰胺又可调节 mTORC1 和 AMPK 信号通路。因此推断肿瘤机体中,谷氨酰胺可能通过调节 mTORC1 和 AMPK 而调节自噬反应,这可能是肿瘤恶病质肌肉消耗的病理机制之一。该研究从自噬过度激活参与恶病质骨骼肌消耗、mTORC1 和 AMPK 信号调节自噬以及谷氨酰胺通过调节 mTORC1/AMPK 而激活自噬参与肿瘤恶病质肌肉消耗这三方面进行综述,以期期为开发潜在治疗策略提供科学依据。

关键词 肿瘤恶病质;肌肉消耗;谷氨酰胺;自噬;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白1;腺苷酸激活蛋白激酶

中图分类号 R 730.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)11-2182-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.11.026

骨骼肌是人体重要的蛋白质储存器官,在非肥胖人群中约占体质量的40%~50%。除了运动功能外,骨骼肌代谢在维持机体代谢平衡中占据重要作用。恶病质是以肌肉进行性消耗为主要特征的消耗性综合征。在肺癌、胰腺癌和肝癌中,恶病质的发生率在37%~50%^[1]。肌肉消耗不仅严重影响患者生活质量,而且干扰临床治疗效果且与较高病死率有关。恶病质过程中,肌肉消耗是由于蛋白质丢失、细胞器以及细胞膜受损导致的肌纤维损耗所致^[2]。其中蛋白质合成不足以及过度分解是导致恶病质过程肌肉过度消耗的重要病理基础之一。自噬在感知并调节机体能量合成和代谢中发挥重要作用。研究^[3]表明,肿瘤恶病质机体肌肉组织过度分解释放的氨基酸可触发自噬过程,是导致肌肉过度消耗的重要病理机制之一。谷氨酰胺是一种重要的氨基酸,其在肌肉组织代谢过程中发挥重要作用,然而谷氨酰胺是否参与恶病质肌肉过度消耗尚未有研究。本综述以谷氨酰胺为切入点,讨论谷氨酰胺调控自噬而参与肿瘤恶病质骨骼肌消耗中的作用机

制,以为后续开展相关实验研究提供理论支持,并为开发治疗恶病质骨骼肌消耗的药物提供潜在干预靶点。

1 自噬与肿瘤恶病质肌肉消耗的关系

自噬-溶酶体途径是调控骨骼肌蛋白水解的重要途径之一,在维持肌肉组织质量和新陈代谢中发挥了重要作用。自噬对于细胞成分的回转至关重要,在营养缺乏或能量消耗过高条件下,细胞会暂时启动自噬过程。适当的自噬可帮助清除受损的细胞器和蛋白。自噬水平过低,不利于清除异常细胞器,而当自噬水平过高时,则可能导致正常细胞受损^[4]。

自噬异常参与肿瘤恶病质肌肉消耗。早期研究^[5]表明,C26 荷瘤癌症恶病质动物模型肌肉活检组织表现为自噬过度激活。并且,在癌症相关恶病质患者中,发现自噬相关基因包括 *Beclin1* 和 *Atg5* 均上调,提示自噬被过度激活^[6]。Penna et al^[3] 利用 C26 荷瘤癌症恶病质动物模型,发现过度激活自噬可加重恶病质肌肉消耗。因此,过度自噬可对骨骼肌生理功能产生不利影响,维持适度并防止过度激活的自噬对于维持肌肉生理功能至关重要^[2]。

2 腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白1(mammalian target of rapamycin complex 1,mTORC1)在调节自噬发生过程中的作用

2025-09-19 接收

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

作者简介:马度芳,女,副主任医师;

齐元富,男,教授,主任医师,博士生导师,通信作者,E-mail:sst163@zohomail.cn

mTORC1 与 AMPK 是机体重要的营养敏感激酶,二者在感知并调节机体营养状态中起到相反并协同的作用。其中,AMPK 磷酸化可通过磷酸化一系列酶和转录因子而参与脂肪酸氧化、葡萄糖糖酵解和蛋白质分解的代谢途径,同时抑制糖原分解、脂质合成和蛋白质合成的合成代谢途径^[7-8]。mTORC1 在营养物质代谢方面也发挥重要作用,mTORC1 通路异常与多种代谢性疾病密切相关^[9]。mTORC1 是 AMPK 的下游信号分子,AMPK 可通过激活 mTORC1 的负性调节因子 TSC2 或抑制 mTORC1 的 Raptor 亚基这两种独立机制抑制 mTORC1 激活^[10]。与 AMPK 相反,mTORC1 会促进合成代谢而抑制分解代谢^[11]。

mTORC1 和 AMPK 在调节自噬发生中起到相反的作用(图 1)。自噬过程中,自噬信号是通过 unc-51 样自噬激活激酶(unc-51 like autophagy activating kinase, ULK)1 复合物的活化介导的。ULK 复合物在体内是连接上游营养或能量感受器 mTORC1 和 AMPK 与下游自噬体形成的桥梁^[12]。在饥饿条件下,AMPK 活化,而 mTORC1 失活,活化的 AMPK 催化 ULK1 丝氨酸位点发生磷酸化^[13],从而促进自噬发生。而在营养充足的情况下,AMPK 失活,mTORC1 可与 ULK1 第 757 位丝氨酸结合抑制 AMPK-ULK1 的相互作用,导致 ULK1 的失活,最终关闭自噬信号^[14]。

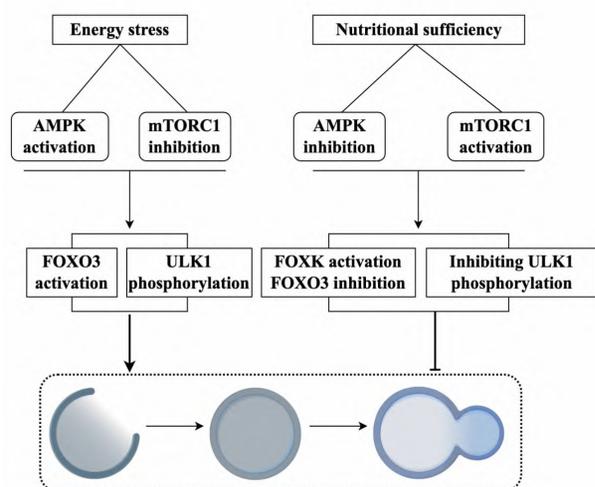


图 1 不同营养状态下 AMPK 和 mTORC1 激活/抑制自噬发生
Fig. 1 AMPK and mTORC1 activate or inhibit the occurrence of autophagy under different nutritional conditions

在能量应激条件下,AMPK 信号通路激活,而

mTORC1 信号被抑制。AMPK 激活可磷酸化叉头框蛋白 O 家族(forkhead box O, FOXO)3 和 ULK1,从而诱导自噬的发生。当营养充足时,AMPK 信号失活而 mTORC1 信号被激活,激活的 mTORC1 可磷酸化叉头框 K (forkhead box class K, FOXK),而 FOXK 可竞争性抑制 FOXO3;同时,mTORC1 又可抑制 ULK1,从而抑制自噬的发生。

FOXO 是一类转录因子,可介导自噬转录激活和抑制,该家族包括 FOXO1、FOXO3、FOXK1、FOXK2 等多种转录因子^[15]。AMPK 可通过调节 FOXO3 家族而参与自噬过程。在能量应激时,AMPK 可磷酸化 FOXO3,促进其核转位,继而上调自噬基因如 *Ulk1/2*、*Agt4*、*Atg5*、*LC3* 和 *Gabarapl1* 等的表达,激活自噬过程^[16]。相反,在高营养状态下,mTORC1 可磷酸化 FOXK1 和 FOXK2,而 FOXK1 和 FOXK2 可竞争性抑制 FOXO3,继而抑制自噬基因表达^[17]。综上,mTORC1、AMPK 和 FOXO 蛋白形成严密的调控机制,在不同营养状态下启动或抑制自噬。

3 谷氨酰胺代谢通过 mTORC1/AMPK-FOXO3 通路参与调节自噬

谷氨酰胺是哺乳动物体内最丰富的氨基酸之一,主要在骨骼肌中合成和释放。近年来,研究^[18]表明在肿瘤代谢过程中可消耗大量谷氨酰胺作为肿瘤细胞生长增殖的主要能量来源。而肌肉组织是重要的谷氨酰胺来源,肿瘤机体过剩的分解代谢状态可导致储存于肌肉组织中的谷氨酰胺释放到外周血液中,较高的血浆谷氨酰胺水平与肿瘤患者病死率增加有关^[19]。因此,血浆谷氨酰胺水平有望作为评判肿瘤恶病质的潜在指标。

体外研究^[20]表明,缺乏谷氨酰胺可导致 C2C12 成肌细胞线粒体受损,抑制其增殖分化。而补充外源性谷氨酰胺在 1 型糖尿病、败血症、炎症、饥饿等模型机体中可对抗蛋白质过度分解代谢,改善肌肉萎缩^[21-22]。这些研究提示,在生长发育和应激条件下,谷氨酰胺对于维持骨骼肌力量和功能至关重要。然而,另有研究^[23]认为肠内补充谷氨酰胺并不能阻止重症患者肌肉萎缩。因此,谷氨酰胺在改善肌肉萎缩中的作用仍处于争议中。

目前,谷氨酰胺在肿瘤恶病质骨骼肌消耗中的作用尚未有实验研究,其在肿瘤恶病质骨骼肌消耗中的利弊需进一步论证。在谷氨酰胺代谢过程中,谷氨酰胺可经细胞膜转运至细胞质,然后进入线粒体。之后,谷氨酰胺可在谷氨酰胺酶(glutaminase,

GLS)的作用下生成谷氨酸,谷氨酸再经谷氨酸脱氢酶(glutamine dehydrogenase, GLUD)催化生成α-酮戊二酸(α-ketoglutaric acid, α-KG),后者参与三羧酸循环为机体提供能量^[24]。除作为重要的能量来源外,谷氨酰胺代谢过程还可以通过和细胞内信号通路之间相互作用而调节细胞功能。近年来有研究^[25]表明,谷氨酰胺与mTORC1/AMPK信号通路的交互调控构成了细胞代谢应激响应的核心网络。由于mTORC1/AMPK通路是调节自噬过程的重要上游信号,因此,谷氨酰胺可通过影响mTORC1/AMPK通路而参与自噬的调节^[25]。对此,本文依据既往关于谷氨酰胺与mTORC1/AMPK通路的相关研究基础^[26-31],探讨谷氨酰胺通过调节mTORC1/AMPK通路调控自噬而参与肿瘤恶病质肌肉消耗的机制,如图2所示。

3.1 谷氨酰胺通过调节mTORC1信号通路而调控自噬发生 针对mTORC1,研究表明谷氨酰胺分解过程可影响mTORC1信号通路。一方面,Bodineau et al^[26]在肿瘤细胞中研究发现谷氨酰胺分解可通过两种途径激活mTORC1:一种是谷氨酰胺被GLS分解为谷氨酸后通过GLUD转化成α-KG,而α-KG可激活mTORC1;另一种是通过代谢旁路产生ATP而抑制AMPK,继而激活mTORC1。由于mTORC1可抑制自噬过程,因此推断,谷氨酰胺分解

可通过激活mTORC1而抑制自噬过程。另一方面,谷氨酰胺合成可促进自噬发生。研究^[27]表明长期缺乏谷氨酰胺可激活mTORC1而导致自噬功能受损,提示谷氨酰胺合成可抑制mTORC1而激活自噬。该过程依赖于激活的FOXO3促进GLS转录合成,生成的谷氨酰胺可抑制mTORC1在溶酶体定位,同时激活AMPK-FOXO3信号,促进FOXO3进入细胞核,上调自噬相关基因的表达,包括*Ulk1/2*、*Atg4*、*Atg5*和*Atg12*,从而促进自噬体的形成,诱导自噬发生^[28-29]。由此可知,谷氨酰胺分解可激活mTORC1而抑制自噬,而谷氨酰胺合成则可通过抑制mTORC1而驱动自噬过程。

3.2 谷氨酰胺通过调节AMPK信号通路而调控自噬发生 针对AMPK,谷氨酰胺可促进AMPK磷酸化。研究^[30]表明谷氨酰胺能够通过抑制糖酵解来降低乳酸的产生,这抑制了AMPKα的乳酸化,并增强了AMPKα的磷酸化。而AMPKα的磷酸化是AMPK激活的关键步骤,因此谷氨酰胺通过这一机制激活AMPK继而激活自噬^[30]。由于AMPK可抑制mTORC1活化,并可催化ULK1磷酸化,所以谷氨酰胺通过激活AMPK-ULK1同时抑制mTORC1而促进自噬的发生。此外,谷氨酰胺分解可产生氨,而将氨加入体外培养的细胞后可上调AMPK的磷酸化位点(Ser108),继而触发自噬发生^[31]。因此,谷氨

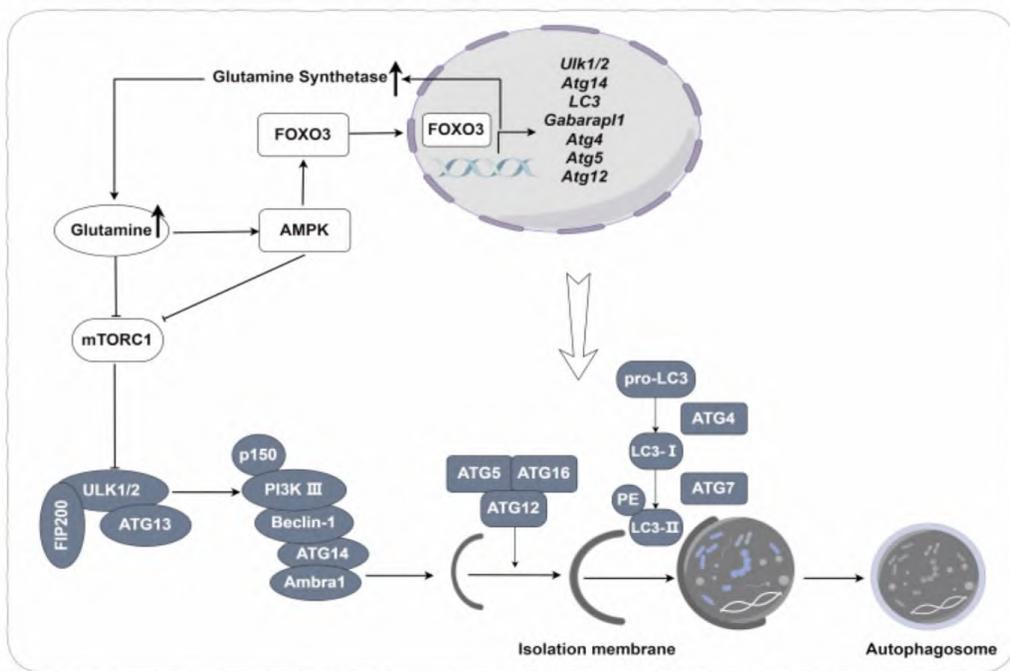


图2 谷氨酰胺通过调节mTORC1/AMPK调控自噬过程
Fig.2 Glutamine regulates the autophagy process through the mTORC1/AMPK pathway

酰胺可通过促进 AMPK 磷酸化而激活自噬。

4 总结和展望

该文以谷氨酰胺为切入点,探究谷氨酰胺如何触发自噬过程进而调控肿瘤恶病质机体的肌肉消耗。肌肉组织过度分解释放的谷氨酰胺可通过抑制 mTORC1 信号通路,同时激活 AMPK-ULK1 和 AMPK-FOXO3 信号通路而导致自噬过度激活,而自噬过度激活可加速恶病质肌肉过度消耗。这可能是驱动肿瘤恶病质骨骼肌过度消耗的重要病理机制之一。尽管如此,目前针对该推论尚未进行实验论证,未来可通过体内外实验进行验证。此外,在严重心肺疾患、脓毒血症、严重烧伤等导致的恶病质机体是否同样存在肌肉过度分解释放谷氨酰胺而诱导过度自噬的现象也尚未有研究。因此,还需研究明确谷氨酰胺在非肿瘤恶病质肌肉消耗中的作用。该方向的研究不仅可明确谷氨酰胺在恶病质肌肉消耗中的病理机制,并且为发现防治恶病质肌肉消耗的潜在治疗靶点提供新思路。

参考文献

- [1] Anker M S, Holcomb R, Muscaritoli M, et al. Orphan disease status of cancer Cachexia in the USA and in the European Union; a systematic review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(1): 22-34. doi:10.1002/jcsm.12402.
- [2] Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10): 2121-9. doi:10.1016/j.biocel.2013.04.023.
- [3] Penna F, Ballarò R, Martínez-Cristobal P, et al. Autophagy exacerbates muscle wasting in cancer Cachexia and impairs mitochondrial function[J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(15): 2674-86. doi:10.1016/j.jmb.2019.05.032.
- [4] Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648. doi:10.1038/s41419-023-06154-8.
- [5] Baracos V E, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated Cachexia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 17105. doi:10.1038/nrdp.2017.105.
- [6] Johns N, Hatakeyama S, Stephens N A, et al. Clinical classification of cancer Cachexia: phenotypic correlates in human skeletal muscle[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83618. doi:10.1371/journal.pone.0083618.
- [7] Sharma A, Anand S K, Singh N, et al. AMP-activated protein kinase: an energy sensor and survival mechanism in the reinstatement of metabolic homeostasis[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 428(1): 113614. doi:10.1016/j.yexcr.2023.113614.
- [8] 谢亚锋, 许志杰, 丁雅婷, 等. 抗菌肽 LL-37 通过激活 AMPK 介导的自噬对结肠癌 HT-29 细胞凋亡的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(12): 1845-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.006.
- [9] Xie Y F, Xu Z J, Ding Y T, et al. Study of antimicrobial peptide LL-37 on apoptosis of colon carcinoma cell line HT-29 by activating AMPK-mediated autophagy[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2020, 55(12): 1845-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.006.
- [10] Sandri M. FOXOphagy path to inducing stress resistance and cell survival[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(8): 786-8. doi:10.1038/ncb2550.
- [11] Huang H, Long L, Zhou P, et al. mTOR signaling at the crossroads of environmental signals and T-cell fate decisions[J]. *Immunol Rev*, 2020, 295(1): 15-38. doi:10.1111/imr.12845.
- [12] Feng Y, Chen Y, Wu X, et al. Interplay of energy metabolism and autophagy[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 4-14. doi:10.1080/15548627.2023.2247300.
- [13] Rahman F A, Baechler B L, Quadrilatero J. Key considerations for investigating and interpreting autophagy in skeletal muscle[J]. *Autophagy*, 2024, 20(10): 2121-32. doi:10.1080/15548627.2024.2373676.
- [14] Park J M, Lee D H, Kim D H. Redefining the role of AMPK in autophagy and the energy stress response[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2994. doi:10.1038/s41467-023-38401-z.
- [15] Herzig S, Shaw R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-35. doi:10.1038/nrm.2017.95.
- [16] Sakaguchi M. The role of insulin signaling with FOXO and FOXK transcription factors[J]. *Endocr J*, 2024, 71(10): 939-44. doi:10.1507/endocrj.EJ24-0205.
- [17] Ji L L, Yeo D, Kang C. Muscle disuse atrophy caused by discord of intracellular signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020. doi:10.1089/ars.2020.8072.
- [18] Bowman C J, Ayer D E, Dynlacht B D. Foxk proteins repress the initiation of starvation-induced atrophy and autophagy programs[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1202-14. doi:10.1038/ncb3062.
- [19] Wang D, Duan J J, Guo Y F, et al. Targeting the glutamine-arginine-proline metabolism axis in cancer[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2024, 39(1): 2367129. doi:10.1080/14756366.2024.2367129.
- [20] Smedberg M, Helleberg J, Norberg Å, et al. Plasma glutamine status at intensive care unit admission: an independent risk factor for mortality in critical illness[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 240. doi:10.1186/s13054-021-03640-3.
- [21] Dohl J, Passos M E P, Foldi J, et al. Glutamine depletion disrupts mitochondrial integrity and impairs C2C12 myoblast proliferation, differentiation, and the heat-shock response[J]. *Nutr Res*, 2020, 84: 42-52. doi:10.1016/j.nutres.2020.09.006.
- [22] Nan D, Yao W, Huang L, et al. Glutamine and cancer: metabolism, immune microenvironment, and therapeutic targets[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 45. doi:10.1186/s12964-024

- 02018 - 6.
- [22] Lambertucci A C, Lambertucci R H, Hirabara S M, et al. Glutamine supplementation stimulates protein-synthetic and inhibits protein-degradative signaling pathways in skeletal muscle of diabetic rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50390. doi:10.1371/journal.pone.0050390.
- [23] Ortiz-Reyes L, Lee Z Y, Chin Han Lew C, et al. The efficacy of glutamine supplementation in severe adult burn patients: a systematic review with trial sequential meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2023, 51(8): 1086 - 95. doi: 10.1097/CCM.0000000000005887.
- [24] Leone R D, Zhao L, Englert J M, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. *Science*, 2019, 366(6468): 1013 - 21. doi:10.1126/science.aav2588.
- [25] Tan J, Wang Z, Huang Z, et al. Glutamine maintains the stability of alveolar structure and function after lung transplantation by inhibiting autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 727: 150308. doi:10.1016/j.bbrc.2024.150308.
- [26] Bodineau C, Tomé M, Courtois S, et al. Two parallel pathways connect glutamine metabolism and mTORC1 activity to regulate glutamoptosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4814. doi:10.1038/s41467-021-25079-4.
- [27] Zhou J, Chen H, Du J, et al. Glutamine availability regulates the development of aging mediated by mTOR signaling and autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 924081. doi:10.3389/fphar.2022.924081.
- [28] van der Vos K E, Eliasson P, Proikas-Cezanne T, et al. Modulation of glutamine metabolism by the PI(3)K-PKB-FOXO network regulates autophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(8): 829 - 37. doi:10.1038/ncb2536.
- [29] van der Vos K E, Coffey P J. Glutamine metabolism links growth factor signaling to the regulation of autophagy[J]. *Autophagy*, 2012, 8(12): 1862 - 4. doi:10.4161/auto.22152.
- [30] Zhang Y, Huang Z, Han W, et al. Glutamine suppresses senescence and promotes autophagy through glycolysis inhibition-mediated AMPK α lactylation in intervertebral disc degeneration[J]. *Commun Biol*, 2024, 7: 325. doi:10.1038/s42003-024-06000-3.
- [31] Harder L M, Bunkenborg J, Andersen J S. Inducing autophagy: a comparative phosphoproteomic study of the cellular response to ammonia and rapamycin[J]. *Autophagy*, 2014, 10(2): 339 - 55. doi:10.4161/auto.26863.

The mechanism of glutamine activating autophagy exacerbates muscle loss in cancer-associated cachexia

Ma Dufang^{1,2}, Wang Yong², Tian Zhihan¹, Su Xiaoyu¹, Qi Yuanfu³

(¹The First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014;

²Cardiovascular Disease Diagnosis and Treatment Center, ³Dept of Oncology,

Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

Abstract Cachexia is one of the serious complications in patients with end-stage cancer. Progressive depletion of skeletal muscle is an important feature of cachexia. Previous studies have found that excessive activation of autophagy accelerates skeletal muscle wasting in cachexia, and glutamine released from excessive catabolism of muscle tissue can trigger the autophagy. Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling regulate autophagy genesis; moreover, glutamine regulates the mTORC1 and AMPK signaling pathways. Therefore, it is deduced that higher level of glutamine may result in abnormal autophagy by regulating mTORC1 and AMPK in cancer cachexia, which contributes to the development of skeletal muscle wasting. Here, this review discusses the following three perspectives: firstly, autophagy hyperactivation is involved in skeletal muscle wasting in cancer cachexia. Secondly, how mTORC1 and AMPK signaling pathways regulate autophagy. Finally, glutamine is involved in skeletal muscle wasting in cancer cachexia by induced autophagy hyperactivation *via* regulating mTORC1/AMPK signaling. Our study will provide a scientific basis for the development of potential therapeutic strategies.

Key words cancer-associated cachexia; skeletal muscle wasting; glutamine; autophagy; mammalian target of rapamycin complex 1; AMP-activated protein kinase

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82374376); Engineering Special Fund of Taishan Scholar Program (No. tsqn202408382); China Postdoctoral Science Foundation (No. 2023M732136)

Corresponding author Qi Yuanfu, E-mail: sst163@zohomail.cn