

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.14.017

从代谢重编程探讨结肠癌寒热错杂的病机实质

李燕¹, 李亚南¹, 蒋义芳¹, 任益锋¹, 付西¹, 严然¹, 由凤鸣^{1,2}✉

1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市金牛区十二桥路 39 号, 610075; 2. 成都中医药大学肿瘤研究所

[摘要] 结肠癌是常见的消化系统肿瘤, 结肠作为维持机体代谢稳态的重要器官, 其病变与代谢失常密切相关。代谢重编程以物质、能量的流量与流向紊乱为核心, 贯穿于结肠癌发生发展过程, 其引发的失控性增殖、病变局部高能耗及效应器官低功效与寒热错杂表征关联。平调寒热法作为调治结肠癌寒热错杂证的重要治法, 通过借助中药药性之辛、苦、升、降, 调复物质流及能量流的矢量性, 重塑代谢重编程。以代谢重编程为切入点, 探讨结肠癌寒热错杂病机的实质, 为平调寒热法治疗结肠癌的机制研究提供思路。

[关键词] 结肠癌; 代谢重编程; 寒热错杂

结肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 2020 年全球癌症统计报告显示, 结直肠癌病死率在恶性肿瘤中位居第二位^[1]。结肠是维持机体代谢稳态的重要器官, 其相关病变如溃疡性结肠炎、腺瘤性息肉、结肠癌等与代谢失常联系密切^[2-4]。代谢重编程是指癌细胞调整代谢模式并倾向生物合成, 以满足其恶性增殖的物质及能量需求, 对于癌的发生及发展具有重要作用, 是肿瘤研究领域的重点内容^[5-6]。随着对结肠癌发生发展的不断探索, 代谢重编程的重要性日渐突出, 其引发的失控性增殖、病变局部高能耗及效应器官低功效与结肠癌寒热错杂的病机联系密切。本文以代谢重编程为切入点, 对结肠癌寒热错杂的病机进行探讨, 以期对寒热平调法治疗结肠癌的机制研究提供思路。

1 寒热错杂再思考

1.1 寒证、热证——物质与能量转化障碍

《说文·冫部》载“寒, 冻也。从人在冫下, 以𠂔荐覆之, 下有欠”, 《说文·火部》载“热, 温也。从火, 执声”。寒、热是自然界之气发生变化所展现的一种对立状态, 二者存在能量流通的强度差异, 蕴含着物质与能量的转化关系。中医学运用归纳法在寒热本义基础上不断展开、扩充, 逐渐将寒热形成抽象化认识, 若研究对象与寒、热特性类

同或相关, 即分属为寒或热^[7]。后世医家虽对寒热无一不予论述, 但始终未能探及寒证、热证的本质。因此, 探析寒证、热证实质是中医学术界持续关注的重点问题之一。

生命过程是物质代谢、能量转化和信息调整的对立统一过程^[8], 寒证、热证等病态生命过程是异常信息介导的物质代谢及能量转化障碍。人体通过“饮食入胃”, 在各脏腑的共同协作下将物质转化为能量, 而气即为能量^[9]。《医理真传》载“气有余便是火, 气不足便是寒……”, 火又为热之极, 故寒证、热证的形成取决于物质转化为能量的多少, 多则成热, 少则生寒。有研究通过综合观察临床患者与动物模型, 明确了寒证、热证与功能的关系, 通过检测神经-内分泌-免疫系统中流通的神经递质、细胞因子、代谢物质的变化, 证实了寒证体现为中枢神经抑制性增强, 伴随免疫、内分泌、代谢等功能的降低; 热证反之^[10]。可见寒证、热证是对于机体功能强弱以及物质流程度度的概括。《素问·阴阳应象大论篇》所载“阳胜则热, 阴胜则寒”, 应是对寒证、热证源于机体内在阴阳失衡, 物质与能量转化障碍的最初认识。

1.2 寒热错杂证——物质及能量的流量与流向紊乱

寒热错杂是指机体同时具有“寒”与“热”两类反应状态^[11]。《灵枢·师传》首次记载了胃肠寒热错杂证, 云:“胃中寒, 肠中热, 则胀而且泄,

基金项目: 国家自然科学基金(82074315); 四川省中医药重点学科建设项目(2100601)

胃中热，肠中寒，则疾饮，小腹痛胀”。为对寒热错杂证进行系统性研究，有学者分析历代医著中寒热错杂证出现的症状，总结得出寒热错杂证以脾胃、肠道症状为主体症状群，明确了其核心病位在脾胃^[12]。脾胃功能受损，所化精微物质气、血、津、液不足以濡养及温煦周身，则寒象由生；而脾胃升清降浊失司，气机郁遏不行，则能量蓄积化热；同时“脾气散精”这一向上趋势被破坏，精微物质受困于中焦，溜向下焦，则阴火内生，能量暗耗。由此可知脾胃功能失常，物质与能量的生成量不足以及流向转变，可导致寒热错杂证。

再从六经认识寒热错杂证，三阳病讲升降，三阴病讲能量^[13]，故厥阴病易形成寒热错杂证与能量关系密切。尤在泾《伤寒贯珠集》载：“厥阴为阴之尽，为脏之极，阴极而尽，则必复反而之阳。”厥阴是阴极阳生的转折点，此时阴性物质与阳性能量之间存在显著的梯度差，物质与能量之间转化迅速。厥阴病实质是物质与能量之间的强烈对流扰乱了“阴极阳生”的秩序，而物质及能量的流量与流向被重新定义则是形成寒热错杂证的根源所在。

2 结肠癌发生发展中的物质与能量稳态失衡

2.1 代谢重编程为结肠癌发生的原动力

结肠是维持机体代谢稳态的重要器官，微生物群提供细胞因子及信号，加强了结肠与代谢之间的联系^[14]。代谢是生物体不断进行物质和能量交换的过程，肿瘤细胞则通过代谢重编程打破物质与能量稳态以实现快速增殖。代谢重编程是结肠癌发生的重要因素：1) 巨噬细胞发生代谢重编程，以糖酵解为供能模式而趋向 M1 型极化，促进溃疡性结肠炎进展，导致炎症性结肠癌的发生^[15]。2) 结肠炎癌转化过程中存在能量代谢重编程：乳酸和葡萄糖的水平及己糖激酶 II、乳酸脱氢酶等代谢关键酶的含量较正常结肠组织均有调整^[16]。3) 线粒体转运蛋白解偶联蛋白 2 丢失，导致氧化还原稳态失衡、代谢重编程发生，促使结肠细胞恶性转变^[17]。4) 结肠干细胞中线粒体丙酮酸载体缺失引发代谢重编程，驱动腺瘤性息肉的形成，并提高其癌变的可能性^[18]。由此可见，代谢重编程为结肠癌的发生提供原动力。

2.2 代谢重编程为结肠癌发生发展提供物质和能量

癌细胞通过代谢重编程从有氧糖酵解、谷氨酰胺分解、一碳代谢、磷酸戊糖通路及脂肪酸从头合

成 5 条主要代谢途径中摄取物质及能量合成所需元件^[19]。着眼于结肠癌，一方面，代谢重编程满足结肠细胞发生恶变的物质与能量需求，为结肠癌发生的原动力；另一方面，代谢重编程为结肠癌发展提供充足的生物合成原料及能量。研究表明，结肠癌细胞通过能量代谢重编程，获取三磷酸腺苷(ATP)用以供能；谷氨酰胺进入原用以产能的三羧酸循环，生产用于细胞生物合成代谢的大分子；与此同时活跃的核苷酸代谢、酪氨酸代谢、甘氨酸代谢、色氨酸代谢、脂肪酸代谢等为细胞增殖提供物质来源^[20-21]。有研究亦证实代谢重编程通过提高癌细胞侵袭力、促进肿瘤血管生成、改变转移癌细胞代谢模式等方式^[22-23]，为结肠癌进展提供保障。可见，代谢重编程构建了新的物质与能量供给模式，贯穿结肠癌的发生发展。

2.3 代谢重编程为结肠癌发生发展之果

代谢重编程不仅推动结肠癌发生发展，也是结肠癌发生发展的必然结果。结肠癌发生与一系列原癌基因的激活和抑癌基因的失活密切相关^[24]，而这也是引发代谢重编程的关键步骤。研究^[25]表明，结肠正常上皮→炎症损伤→异常增生→腺瘤→癌变的过程中，受损细胞均依赖代谢重编程重塑代谢状态以适应细胞内外环境，且代谢重编程加剧细胞恶性转化过程。代谢重编程导致中间产物乳酸大量堆积，衍生为肿瘤酸性微环境。肿瘤酸性微环境对于肿瘤免疫逃逸具有重要作用，亦促进细胞外基质降解，造成肿瘤局部侵袭^[26]，促进肿瘤恶性进展；而肿瘤酸性微环境的乏氧状态又进一步加剧代谢重编程。故结肠癌发生发展与代谢重编程二者形成恶性循环，互为因果。

3 论“寒热错杂”为结肠癌发生发展的关键病机

3.1 代谢重编程与寒热错杂病机表征关联

代谢重编程推动结肠癌的发生发展，临床上结肠癌各阶段均以出现寒热错杂证候为特点。代谢重编程与寒热错杂证二者皆以物质及能量的流量与流向为本质，故推测代谢重编程与结肠癌寒热错杂病机之间存在潜在关联。结肠癌发生阶段，代谢重编程提供原动力，将本用于供养机体的物质及能量集中到结肠局部，致力于细胞失控性增殖，促进炎症转化、腺瘤癌变，这一过程与结肠癌发病过程中水谷精微流转异常，变生浊精下溜肠腑，日久化热蕴毒，变生“肠覃”若合一契。此阶段临床症状不明显，可表现为食后腹胀、腹痛、大便味臭质溏或大

便偏干等,属寒热错杂之热大于寒。结肠癌发展阶段,代谢重编程为病灶提供充足的物质及能量,使其体积显著增大,而机体营养物质消耗严重,结肠的生理功能逐步受损,这一过程与毒蓄日久,气血乏源,肠络失于濡养,肠腑失于主津、传导糟粕功能高度相似。此阶段临床可表现为腹痛、排便困难、便血、形体渐消甚则出现恶病质等,属寒热错杂之寒大于热。由上述可知代谢重编程所引发的失控性增殖、病变局部高能耗及效应器官低功效与寒热错杂表征关联。代谢重编程贯穿于结肠癌发生发展,“寒热错杂”亦是如此,故应为结肠癌发生发展的关键病机。

3.2 物质与能量稳态失衡为结肠癌寒热错杂病机核心

代谢重编程是论述“寒热错杂”为结肠癌发生发展关键病机的切入点,亦是挖掘何为寒热错杂病机核心的着眼点,其显著特性为物质、能量的流量与流向紊乱。就物质与能量而言,物质属阴,能量属阳。《景岳全书》有云:“寒热者,阴阳之化也。阴不足则阳乘之,其变为热;阳不足则阴乘之,其变为寒”,揭示了寒热错杂病机的核心为阴性物质与阳性能量之间的稳态失衡。

结肠癌寒热错杂病机的微观征象,可于结肠癌前疾病及结肠癌的病理表现中探得一二。有学者通过电子肠镜观察溃疡性结肠炎患者的肠道黏膜,发现主要表现为隐窝炎、隐窝脓肿等热毒蕴结征象,其病理切片则以腺体异常增生、代谢亢进,杯状细胞减少、潘氏细胞化生为特征^[27];腺瘤性息肉的病理切片表现为肠腺上皮细胞异型增生,而分化不成熟^[28];结肠癌病理表现为癌细胞聚集穿透黏膜肌层浸润至黏膜下层,分化程度降低^[29]。以上可分别概述为阳性能量亢盛而阴性物质生成不足、阴性物质积累太过而阳性能量不足,是结肠癌寒热错杂病机的微观征象。细胞的增殖与分化依赖于不同水平的物质代谢及能量代谢,结肠癌发生发展呈现的细胞增殖亢进、分化不足,即是物质与能量稳态失衡,重心逐步向物质偏移的结果。

4 以平调寒热法重塑代谢重编程论治结肠癌

结肠癌发生发展呈现的物质、能量的流量与流向紊乱,是代谢重编程的核心内容,也是结肠癌寒热错杂病机的物质基础。《素问·六微旨大论篇》载“故非出入,则无以生长壮老已;非升降,则无以生长化收藏”,代谢重编程引发的失序化物质流

及能量流,导致结肠上皮细胞“生、长”亢进、“化、收”不足,其无限增殖正是源于机体气机升降失调。平调寒热法作为调治结肠癌寒热错杂证的重要治法,遣方用药不外辛开苦降、寒热并用。其中辛味药有升阳、发散之效,苦味药有降泄、清热之功。辛苦合用、一升一降,助于调畅机体气机升降,为失序化物质流及能量流提供方向,同时调整物质流及能量流的流量。故平调寒热法通过借助中药药性之辛、苦、升、降,调复物质流及能量流的矢量性,或可重塑代谢重编程。

基于平调寒热法拟定的平调寒热方药通过调整物质与能量发挥抗结肠癌效应。如半夏泻心汤及其含药血清能不同程度降低抗凋亡基因B淋巴细胞瘤-2表达、提高促凋亡基因Bel-2相关X蛋白表达,调整信号传导及转录激活蛋白3、白细胞介素6、肿瘤坏死因子等物质含量,亦可通过干预酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,阻碍癌细胞增殖、侵袭等物质与能量转化过程^[30-31]。乌梅丸可降低白细胞介素6浓度、p38蛋白及原癌基因c-Myc表达,亦通过阻滞能量代谢失常引发的上皮间质转化^[32-33],有效干预结肠炎癌进程。

5 结语

代谢重编程以物质及能量的流量与流向紊乱为核心,贯穿于结肠癌发生发展,是结肠癌发生发展的驱动力,也是结肠癌发生发展的必然结果,其引发的失控性增殖、病变局部高能耗及效应器官低功效与中医寒热错杂病机表征关联。本文以结肠癌为载体,以代谢重编程为切入点,将结肠癌寒热错杂病机的抽象认识具体化为物质与能量稳态失衡。目前以平调寒热法论治结肠癌已有确切疗效,而平调寒热法通过重塑代谢重编程以发挥抗肿瘤效应仍待进一步挖掘。

参考文献

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2]YU ZW, XIE Y, HUANG ZC, et al. Study of the therapeutic effect of raw and processed vladimirae radix on ulcerative colitis based on intestinal flora, metabolomics and tissue distribution analysis[J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153538. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153538.
- [3]阚娜,周永健. 脂肪代谢及微炎症指标与结肠息肉病理

- 分型关系的回顾性研究[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(6):139-141.
- [4]贾玉斌, 马晓慧, 孙敏捷. 基于代谢组学的结肠癌早期诊断与预后监测研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(11):815-820.
- [5]易梅, 向波, 李小玲, 等. 代谢重编程: 肿瘤的平衡之舞[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(11):1177-1187.
- [6]FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. Science, 2020, 368(6487): eaaw5473. doi: 10.1126/science. aaw5473.
- [7]李洪涛. 寒热初探[J]. 安徽中医学院学报, 1999(5): 7-9.
- [8]刘元发. 生命: 物质、能量、信息的统一[J]. 江苏体育科技, 1983(6):40-43.
- [9]刘艳丽, 王秀秀, 韩金祥. 中医“气”学说研究 60 年[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(11): 2299-2303.
- [10]梁月华. 寒、热证本质研究回顾及展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(4):397-404.
- [11]陈晓. 基于《内经》探讨胃肠寒热错杂证的辨治[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11):32-35.
- [12]若秋, 刘渡舟. 寒热错杂证之研究[J]. 陕西中医, 1991(1):22-24.
- [13]付西, 肖冲, 任益锋, 等. 整体观视域下的中医肿瘤发生学[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(8):688-693.
- [14]MORAN BJ, JACKSON AA. Function of the human colon[J]. Br J Surg, 1992, 79(11):1132-1137.
- [15]ZHUANG H, LV Q, ZHONG C, et al. Tiliroside ameliorates ulcerative colitis by restoring the M1/M2 macrophage balance via the HIF-1 α /glycolysis pathway [J]. Front Immunol, 2021, 12: 649463. doi: 10.3389/fimmu. 2021. 649463.
- [16]蒋义芳. 补中益气汤调控能量代谢重编程干预结肠炎癌转化的效应与机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [17]AGUILAR E, ESTEVES P, SANCERNI T, et al. UCP2 deficiency increases colon tumorigenesis by promoting lipid synthesis and depleting nADPH for antioxidant defenses[J]. Cell Rep, 2019, 28(9):2306-2316.
- [18]BENSARD CL, WISIDAGAMA DR, OLSON KA, et al. Regulation of tumor initiation by the mitochondrial pyruvate carrier[J]. Cell Metab, 31(2):284-300.
- [19]BOROUGHES LK, DEBERARDINIS RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(4):351-359.
- [20]ZHU JJ, DJUKOVIC D, DENG LL, et al. Targeted serum metabolite profiling and sequential metabolite ratio analysis for colorectal cancer progression monitoring[J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407(26):7857-7863.
- [21]WANG ZN, LIN Y, LIANG JH, et al. NMR-based metabolomic techniques identify potential urinary biomarkers for early colorectal cancer detection[J]. Oncotarget, 2017, 8(62):105819-105831.
- [22]王婷. MTA1 介导的能量代谢重编程在结肠癌进展过程中的效应和机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [23]BU PC, CHEN KY, XIANG K, et al. Aldolase B-Mediated fructose metabolism drives metabolic reprogramming of colon cancer liver metastasis[J]. Cell Metab, 2018, 27(6):1249-1262.
- [24]VOGELSTEIN B, FEARON ER, HAMILTON SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development[J]. N Engl J Med, 1988, 319(9):525-532.
- [25]屈丁丁. 慢性结肠炎症诱导代谢重编程的功能和机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [26]ESTRELLA V, CHEN TA, LLOYD M, et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion[J]. Cancer Res, 2013, 73(5):1524-1535.
- [27]张海涛, 孙浩, 李凯等. 溃疡性结肠炎内镜下活动度和病理特点的关系[J]. 河北医学, 2018, 24(9): 1515-1519.
- [28]张明刚, 李靖涛, 赵拥军, 等. 大肠腺瘤性息肉癌变因素分析[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17(3):136-138.
- [29]楼焕进. 161 例肠癌病理诊断与术后诊断对比分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(2):83-84.
- [30]李凯. 辛开苦降法及半夏泻心汤治疗结肠癌的临床和基础研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [31]罗玉婷, 林龙飞, 刘宇灵, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨半夏泻心汤治疗结肠癌潜在分子机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23):5753-5761.
- [32]冯泽宇. IRAK1 在结直肠肿瘤发生中的作用及乌梅丸防治的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [33]刘明浩. 基于 EMT 探讨乌梅丸煎剂对结肠炎相关性结直肠癌的预防作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- (收稿日期: 2021-11-16; 修回日期: 2022-03-28)
- [编辑: 果 彤, 邓 媛]