

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.20.008

从“代谢-免疫互作”论结肠炎癌转化 “火不暖土”的病机

李芳¹, 吴昊¹, 由凤鸣², 李雪珂³, 徐波¹, 朱沛文¹, 肖冲^{1✉}

1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市十二桥路39号, 610075; 2. 成都中医药大学肿瘤研究所; 3. 成都中医药大学肿瘤学教研室

[摘要] 细胞间代谢竞争引起能量与代谢底物的流量和流向异常导致的“代谢-免疫互作”失衡是结肠炎癌转化病程中关键环节,“火不暖土”是结肠炎癌转化的中医关键病机。认为能量代谢障碍是“火衰”的微观表现,而免疫功能异常是“土虚”的生物学基础。“代谢-免疫互作”失衡与结肠炎癌转化病机“火不暖土”相契合,是中西医对同一病理机制的不同认识。治疗上协同调节能量代谢之“益火”及免疫功能之“补土”,运用益火补土法可有效阻延结肠炎癌转化。

[关键词] 结肠炎; 结肠癌; 代谢; 免疫; 火不暖土

结肠癌是全球第三大常见的恶性肿瘤,也是癌症死亡的第二大原因^[1],而慢性炎症性肠病患者癌变风险显著高于普通人群^[2]。生理条件下,机体代谢和免疫互相影响,并保持相对平衡稳态,而炎症环境下,这种“代谢-免疫互作”的平衡则被打破。通过近年研究,癌变细胞高能耗而免疫细胞代谢障碍、免疫应答功能异常在结肠炎癌变过程中的作用被逐步揭示^[3-4],调控“代谢-免疫互作”平衡成为阻延结肠炎癌转化的关键环节。

无论是六淫之寒邪、火邪致病,八纲之寒热辨证,治法之寒者热之、热者寒之,还是中药的寒热温凉属性,都表明有关寒热的中医药理法方药理论与实践丰富。能量代谢是物质新陈代谢过程中所伴随的能量释放、转移和利用,是机体代谢的主要特征之一。寒热的最直观表现形式即是能量代谢^[5]。诸多研究^[6-8]亦证实,中医药可抑制糖酵解过程和逆转能量梯度差,进而改善能量代谢;亦可调节T细胞活性增强机体免疫,在干预能量代谢和免疫功能方面具有独特优势,中医药调控人体代谢和免疫的研究亦日益深入。本文立足于中医药调控能量代

谢、调节免疫的优势,聚焦于“代谢-免疫互作”视角,解构中医之“火”与“代谢”以及“脾土”与“免疫”之间的内在关联,并探析结肠炎癌转化病程中能量代谢障碍及免疫应答功能异常与其“火不暖土”病机间的相似机理,有助于揭示中医药调控能量代谢及调节免疫的生物学基础,以期为临床阻止结肠炎癌转化提供思路。

1 “代谢-免疫互作”失衡在结肠炎癌转化中的作用

代谢与免疫之间复杂而密切的相互作用是机体稳态调节的核心,而能量代谢和免疫的矛盾斗争贯穿机体生理与病理全程^[9]。肠道是人体重要的代谢和免疫器官,代谢与免疫失衡在结肠病变的起始、发生、演进乃至恶性转化的过程中起到了至关重要的调控作用^[10]。结肠炎癌转化经历了“炎症→不典型增生→腺瘤→癌”的病理迭代。

一方面,在长期非可控炎症反应的刺激下,结肠组织中的炎症介质表达上调,促使白细胞释放活性氧,诱导氧化应激反应致肠上皮细胞基因组损伤、突变,引起抑癌基因失活和癌基因过表达,结肠上皮细胞异型增生^[11]。此时,结肠上皮细胞偏向性选择不充分产能的糖酵解方式来满足其对能量、生物合成和氧化还原的需求,产生多种中间代

基金项目:国家自然科学基金(82205072);中国博士后科学基金(2022MD723718)

✉ 通讯作者:964812623@qq.com

谢产物, 导致肠道微环境处于低葡萄糖、高乳酸的状态, 诱导表观遗传重塑, 促使免疫细胞表型和功能发生适应性改变, 进一步抑制免疫细胞抗肿瘤活性, 导致上皮细胞克隆性增生, 促进癌细胞的存活和增殖, 致使结肠炎癌转化^[12-13]。亦有研究^[14-15]表明, 炎症性肠病患者肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸 (SCFAs) 浓度显著降低, SCFAs 缺乏可通过影响调节性 T 细胞的代谢, 从而抑制 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤免疫应答, 最终诱导结肠炎癌转化。

另一方面, 在面对炎症刺激时, 肿瘤微环境中的免疫细胞需要消耗更多的能量与营养物质以实现不同类型及程度的免疫细胞激活, 迫使内环境的代谢状态向更适合免疫细胞所需要的方向转变^[16]。此时, 巨噬细胞极化为不同表型以适应内环境, 其中 M1 型巨噬细胞偏向性地依靠糖酵解、磷酸戊糖途径为主要代谢形式获能, M2 型巨噬细胞则主要以氧化磷酸化代谢形式获能。两者均可影响胰岛素敏感性, 进而对糖代谢产生影响^[17]。但过度活化的巨噬细胞不仅会加重炎症性肠病的炎性损伤, 还会促进结肠癌的发生^[18]。

由此可见, 在慢性炎症状态下, 肠道处于营养失衡和能量代谢紊乱的状态。长期炎症刺激导致结肠上皮细胞凋亡和增殖的正常平衡被打破, 结肠上皮细胞异常增殖、异型增生。拥有癌变潜能的细胞以高水平的有氧糖酵解这一高能耗方式获取和利用能量, 在维持癌变细胞增殖能量需求的同时为癌细胞扩散及其侵袭、转移提供了物质基础。这种以营养和代谢底物竞争为导向的物质以及能量流量和流向的异常, 势必会导致周围免疫细胞受到营养不足的影响, 限制其正常功能的发挥, 使得癌变细胞逃避机体的免疫监视, 最终导致结肠癌的发生。

综上所述, 结肠炎癌转化的关键在于细胞间代谢竞争引起能量的流量和流向异常, “代谢-免疫互动”失衡导致了癌变细胞高能耗而免疫细胞代谢障碍、免疫应答功能异常, 引发结肠恶变细胞的异常增殖。

2 “代谢-免疫互动”失衡与结肠炎癌转化“火不暖土”关键病机密切相关

“火不暖土”病机源于命门学说。《景岳全书》曰: “命门为元气之根……五脏之阳气非此不能发”, 认为命门之火乃脾土阳气之根本。《吴医汇讲》曰: “命门者, 人身之真阳, 肾中之元阳是已”, 提示肾阳即命门之火。故不同于基于五行生

克次序解释的心阳与脾土关系, “火不暖土”是对肾火不足致脾土功能失常病机的概括, 正如《外经微言·脾土篇》言: “命门盛衰即脾土盛衰, 命门生绝即脾土生绝也。盖命门为脾土之父母, 实关死生”。在肾阳的温煦蒸化下, 脾运化水谷精微的生理功能才能得以维持, 即《张聿青医案》所云: “脾胃之腐化, 尤赖肾中一点真阳蒸变, 炉薪不熄”。

中医“脾土”功能是对多系统、多器官功能的概括, 涉及消化吸收、能量转化、神经调节、免疫及运动等诸多功能^[19], 故具备消化及免疫双重功能的“肠道”可隶属于“脾土”范畴。肾阳失于温煦, 导致脾运化水液的功能失常, 津液不得布散, 停聚化生痰浊, 临床表现为大便溏结不调; 肾火虚衰, 肾气失去固摄, 二阴启闭失司, 使大便滑脱、痛泻不止; 肾阳推动无力, 则脾失健运, 肠道传导无力, 糟粕停聚、燥结不化, 日久化热损伤肠络, 临床表现为腹胀、纳呆、倦怠、消瘦、便血等。肾火不能暖脾土, 脾主后天功能缺失, 亦可使肾阳受损, 如此循环往复, 终使痰、湿、瘀等与肠道糟粕污秽等胶着难解, 滋生癌毒, 诸积痞块成形, 最终形成结肠癌。研究发现, 脾肾阳虚是结肠炎癌转化过程中的关键病机^[20], 脾肾阳虚证是大肠癌的主要证型之一^[21], 左半结肠癌患者术后亦以脾肾阳虚证多见^[22]。由此可见, “火不暖土”可形象阐述结肠炎癌转化的病程演进本质, 为结肠炎癌转化的关键病机。

2.1 能量代谢障碍是“火衰”的微观表现

机体需要新陈代谢供能来维系各器官、组织的正常功能。中医学认为生理之“火”是推动生命活动不可缺少的能量与动力, 这与能量代谢活动有着本质的一致性^[23]。《内经知要》云: “火者, 阳气也。”肾阳为一身阳气之本, 说明肾阳之火是维持各脏腑正常功能和生命活动的根本动力; 命门火衰是对机体能量代谢障碍的高度概括。研究发现, 肾阳亏虚患者会出现畏寒肢冷、精神不振、喜静萎靡等临床表现, 这与现代医学中基础代谢及能量代谢水平下降导致供能不足所表现的症状相似^[24]; 补肾药巴戟天可有效干预肾阳虚大鼠尿液中柠檬酸、琥珀酸、乳酸等涉及能量代谢的标志物水平^[25]。以上研究结果均为肾阳“火衰”是能量代谢障碍的微观体现提供了证据。

2.2 免疫功能异常是“土虚”的生物学基础

免疫是机体执行免疫功能、防御病原微生物、保护机体稳态的重要机能。中医学“脾土”的生理

功能与现代医学“免疫”功能具有一致性的观点已受到认可^[26]。“脾为之卫”是《灵枢》对脾抵御外邪、维持人体正常生理功能的高度概括。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》中“四季脾旺不受邪”，脾之“土虚”是导致“脾为之卫”的免疫功能异常，影响疾病发生发展的关键因素^[27]。现代临床及动物研究发现，脾虚证患者^[28]及动物模型^[29]的免疫功能与正常组相比均呈现减退的状态；健脾类复方如参苓白术散^[30]、补中益气汤^[31]在治疗脾虚患者时均能提高机体免疫水平；健脾益气类中药太子参及其多糖在治疗脾虚大鼠模型时，能显著上调 IgG、IgM 水平，有效改善脾虚大鼠的免疫功能^[32]，而黄芪可上调免疫低下的脾虚小鼠血清白细胞介素 2 (IL-2) 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 值^[33]。由此观之，免疫功能异常与脾胃“土虚”的生物学机理相类同。

综上所述，能量代谢障碍与免疫功能异常揭示了“火衰”与“土虚”的生物学本质。代谢与免疫在生理上相互协作保持机体稳态，病理状态下亦可相互制约，这种相互作用的关系与中医肾脾互相影响的关系相似。此外，命门火衰则致“脾土”运化功能失司，津液不行，化生痰浊。痰浊与炎症介质属于中西医理论对恶性肿瘤发生发展过程中同一病理产物不同角度的理解^[34]。炎症介质的致病特性与痰浊高度一致，痰浊作为津液代谢异常的物质，易夹他邪，在结肠炎癌转化病程中，能够诱导异常病理产物凝结堵塞肠道，促使肠上皮不典型增生、腺瘤样改变甚至癌变^[35]。由此可见，无论是从病理演进过程还是病理产物性质上来说，中医“火不暖土”与代谢异常导致的免疫失能相契合，是中西医对同一病理机制的不同认识。代谢-免疫互作失衡是对中医肾火不能上暖脾土之“火不暖土”病机的科学阐释。

3 益火补土法调节“代谢-免疫互作”阻延结肠炎癌转化的思路发微

命门之火为中医学对人体生命能量代谢的高度概括，命门之火异常状态致癌的理论亦不乏研究^[36]。从脾土亏虚及“补土”角度论治结肠病变已获诸多医家认可。然而，相较于脾虚及在此基础上的“虚”“痰”“瘀”“毒”等阶段性病机认识，“火不暖土”则更加贴切和针对性地呼应了结肠炎癌转化的演进路径，结肠炎癌转化进程中能量代谢障碍致免疫应答异常与其“火不暖土”病机相契合。可见，“益火”以调节能量代谢是阻延结肠炎

癌转化的关键一环。

现代医家将益火补土法应用于结肠炎、结肠癌等结肠相关病证的治疗屡有效验。如有学者采用益火补土法治疗肠癌脾肾阳虚型患者，药后患者手足觉冷、下肢水肿及腹胀腹泻等症状明显改善^[37]。杜波等^[38]采用四神丸合理中汤加味治疗溃疡性结肠炎患者发现患者腹痛、腹泻、里急后重等临床症状明显改善。附子理中汤灌肠可下调大鼠结肠组织中细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 表达水平，抑制白细胞介素 6 (IL-6) 和白细胞介素 8 (IL-8) 的释放，改善肠道炎症性细胞浸润、腺体排列紊乱状况，有效治疗溃疡性结肠炎，阻延肠道炎症迁延与恶性演进^[39]。以上证据均表明，针对“火不暖土”病机的益火补土方药可通过控制肠道炎症、调节能量代谢、调控免疫细胞表型和功能，调节“代谢-免疫互作”，为阐释结肠炎癌转化过程中“代谢-免疫互作”失衡与其“火不暖土”关键病机的生物学内涵相契合提供了科学依据，对于中医临床干预结肠炎癌转化具有一定的参考价值。

4 小结

“代谢-免疫互作”失衡导致癌变细胞高能耗而免疫细胞代谢障碍、免疫应答功能异常是结肠炎癌转化的关键环节。基于“火衰”与能量代谢障碍、“土虚”与免疫功能异常间的一致性，从“代谢-免疫互作”失衡视角解析结肠炎癌转化“火不暖土”病机的生物学内涵，具有鲜明的中医理论和现代科学的双重属性。据此病机，治疗上协同调节能量代谢之“益火”及免疫功能之“补土”，运用四神丸、附子理中汤等益火补土代表方药可有效阻延结肠炎癌演进，为临床干预结肠炎癌转化提供理论依据。

参考文献

- [1]SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72 (1): 7-33.
- [2]NADEEM MS, KUMAR V, AL-ABBASI FA, et al. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 64: 51-60. doi: 10.1016/j.semincancer.2019.05.001.
- [3]KESSELRING R, FICHTNER-FEIGL S. Immune responses triggering colitis and colitis-associated carcinoma [J]. Langenbecks Arch Surg, 2012, 397 (4): 527-533.
- [4]DMITRIEVA-POSOCOCCO O, DZUTSEV A, POSOCOCCO DF, et al. Cell-type-specific responses to interleukin-1 control

- microbial invasion and tumor-elicited inflammation in colorectal cancer[J]. Immunity, 2019, 50(1): 166-180.
- [5]王艳艳,孙雪,裴晓蕾,等. 中药寒热药性与线粒体能量代谢关系研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2385-2387.
- [6]罗培灿,文彬,杨万斌,等. 寒、热证候大鼠大肠癌启动时 ATP 酶和琥珀酸脱氢酶活性的变化[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 310-312.
- [7]李奕,刘福栋,庞博,等. 基于肿瘤能量代谢失衡探讨扶正解毒法在慢性结肠炎“炎癌转化”分期干预中的应用[J]. 中医杂志, 2022, 63(3): 234-239.
- [8]梁晓晖,石海莲,吴晓俊. 糖代谢重编程与“炎-癌转化”及抗炎中药靶向肿瘤糖代谢抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(11): 859-867.
- [9]ANDREJEVA G, RATHMELL JC. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors[J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 49-70.
- [10]MÚZES G, MOLNÁR B, SIPOS F. Regulatory T cells in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(40): 5688-5694.
- [11]马偲程,武丽萍,赵华文,等. 结直肠癌相关的原癌基因和抑癌基因研究现状及进展[J]. 河北医药, 2019, 41(14): 2210-2215.
- [12]刘怡彤,孙洋. 结肠炎癌转化调控机制和化学干预的研究进展[J]. 药科学报, 2022, 57(5): 1273-1281.
- [13]GRETEN FR, GRIVENNIKOV SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences [J]. Immunity, 2019, 51(1): 27-41.
- [14]SMITH PM, HOWITT MR, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. Science, 2013, 341(6145): 569-573.
- [15]SHAH SC, ITZKOWITZ SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management [J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 715-730.
- [16]BISWAS SK. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression [J]. Immunity, 2015, 43(3): 435-449.
- [17]刘震超,夏菲菲,周明爱,等. 代谢免疫学:新兴的前沿[J]. 现代免疫学, 2018, 38(2): 166-169.
- [18]ZHANG M, LI X, ZHANG Q, et al. Roles of macrophages on ulcerative colitis and colitis-associated colorectal cancer [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1103617. doi: 10.3389/fimmu.2023.1103617.
- [19]卢雯雯,余国友. 中医“脾气虚证”与肠道微生态[J]. 国际中医中药杂志, 2007, 29(6): 340-342.
- [20]菅佳宁,井海亮,王钧冬,等. 附子理中汤干预结肠炎癌转化的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(5): 63-66.
- [21]王振祥,李志刚. 大肠癌的中医证型及理法方药规律研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(9): 41-43.
- [22]唐寒英. 左右半结肠癌中医证型及相关因素研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2018.
- [23]汪海东,冯强,楼旭丹,等. 中医学“火”的现代理解概说[J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 2052-2056.
- [24]李小雅,谭周进. 肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(3): 119-127.
- [25]邹忠杰,谢媛媛,龚梦鹃,等. 巴戟天补肾阳作用的尿液代谢组学研究[J]. 药科学报, 2013, 48(11): 1733-1737.
- [26]翟亚荣,吴瑶,裘雪莹,等. 基于“脾为之卫”探讨中医药调节免疫系统对肿瘤的影响[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1105-1109.
- [27]刘杰民,黄贵华,纪云西,等. “脾为之卫”的理论内涵与免疫学外延探讨[J]. 新中医, 2011, 43(5): 3-5.
- [28]闫蕴孜,孙凌云,闫韶花,等. 基于中医脾虚量表的结直肠癌患者临床特征、肠道菌群及免疫功能相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 405-411.
- [29]唐华羽,李玉芝,李长德,等. 四君子汤总多糖对小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1688-1691.
- [30]张广玉,张勤生,孙晓娜,等. 参苓白术散加减治疗抗生素相关性腹泻脾胃虚寒证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 74-79.
- [31]何晓凤,冯颖娥. 补中益气汤在提高机体免疫力方面的应用 100 例临床观察[J]. 现代中医药, 2003(2): 26.
- [32]肖爱波. 太子参及其多糖对脾虚大鼠免疫功能的影响[J]. 现代畜牧兽医, 2021(10): 50-53.
- [33]徐静汶. 补中益气汤中用红芪替换黄芪的免疫调节作用比较及红芪多糖的抗免疫老化机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2020.
- [34]郑璐玉,杨玲玲,李玲孺,等. 液相芯片技术检测痰湿体质人群 TNF- α 、IL-6、CRP 及 MCP-1 的表达研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 920-923.
- [35]修丽娟. 魏品康教授从痰论治多发性结肠息肉[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(6): 386-387.
- [36]朱广辉,李杰. 基于“阳非有余”及“阳常有余”探讨温阳法论治恶性肿瘤[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(12): 41-44.
- [37]张庆乾. 浅析益火补土法在大肠癌治疗中的运用[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(12): 920.
- [38]杜波,王婧. 四神丸合理中汤加味治疗溃疡性结肠炎 76 例[J]. 中医杂志, 2011, 52(20): 1778-1779.
- [39]张艳晓,方锐洁,白少玉,等. 附子理中汤灌肠调控溃疡性结肠炎大鼠 IL-6、IL-8 及 ICAM-1 的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 351-354.

(下转第 2124 页)