

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2022. 10. 002

基于能量代谢重编程论“阴火”与中医肿瘤发生学

黄文博¹, 潘丽¹, 黄娅¹, 蒋义芳¹, 严然¹, 祝捷², 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] 能量与代谢之间的相互作用可以被看作调节机体稳态的核心机制。能量代谢重编程作为肿瘤重要的生物学特性, 重新定义了能量与物质在代谢网络中的通量, 为肿瘤的发生发展提供能量及物质。中医阴火学说从整体角度出发构建了气火失调的病理模型, 也是对能量和代谢相互作用失稳状态变化的深刻概括。基于两者为能量与代谢调节机制失稳在不同层面上的表现, 认为阴火为肿瘤发生创造条件, 为肿瘤生长提供动力, 为肿瘤转移营造环境。而补中升阳散火法可逆转能量代谢重编程从而达到干预肿瘤的目的。

[关键词] 阴火; 能量代谢重编程; 中医肿瘤发生学

能量代谢是指生物体内糖、脂肪、蛋白质三大营养物质代谢过程中所伴随的能量释放、转移和利用^[1]。近年来西方医学在能量和代谢相互作用的微观机制方面不断探索从而解释肿瘤的形成与发展, 但由于肿瘤形成机制的复杂性, 此类研究对解释肿瘤形成与发展存在几乎不可克服的困难。三大营养物质从形态到功能均符合中医对“气”的认识^[2], 而能量的产生、转化和利用亦符合中医对“火”的功能内涵的诠释^[3], 可以说气与能量、火与代谢之间存在一定的趋同性。中医阴火学说从整体角度出发刻画了火与元气从相互维系到相互制约的状态变化, 能量代谢重编程重新定义了能量与物质在代谢网络中的流向和流量, 两者同样是对能量和代谢相互作用失稳状态变化的深刻概括。故鉴于阴火与能量代谢重编程的趋同性, 本文将探讨阴火与肿瘤发生发展的关系。

1 阴火内涵再思考

1.1 阴火之因——脾气亏虚

“阴火”一词源于《黄帝内经》, 而“阴火理论”是李杲在继承前人基础上结合当时时代特点创新提炼出的理论。李杲独具匠心以“阴”饰“火”, 直意阴火由脾胃内伤而来。李杲生于金元, 时逢外

敌入侵, 形体劳役、饮食不节成为当时人们的生活常态。再者, 金元医家不辨外感内伤之别, 妄投《太平惠民和剂局方》伐伐脾胃之品, 故《杂病源·命门》有言: “虚热之火其来徐, 而必有积损之因”。有学者亦提出阴火是建立在脾胃气衰基础上的内伤之火^[4-5]。再者, 脾胃既伤, 气机升降枢纽斡旋之职失司, 水谷精微不能正常转化与输布, 上下失宣, 阳气郁遏而为火。这一过程亦符合《素问·调经论篇》“有所劳倦, 形气衰少, 谷气不盛, 上焦不行, 下脘不通, 胃气热, 热气熏胸中, 故内热”的论述。故我们认为脾胃既伤, 人体气机升降枢纽受损, 精微物质失其动力及方向, 不能升浮外达, 散布周身, 积压于局部, 造成局部能量相对过剩, 而当“能量”积蓄到一定强度, 从机体不同脏腑及部位向外扩散, 即形成阴火。由此可以看出, 脾气亏虚、气机郁滞为阴火产生的始动因素。

1.2 阴火之性——不安本位

因李杲未明确限定阴火学说之内涵与外延, 致使后世医家对“阴火”本意的探讨争鸣不休。有阴火为心火说者^[4]、为离位相火说者^[6]、为湿热之实火说者^[7]等, 然我们认为心火、相火、湿热之火等不同火热征象均是阴火不安本位、燔灼肆虐周身的具体体现。然火为造化生息之机, 不能不动, 但不可妄动, 正如《后汉书》有言“火失其性而为灾也”。阴火燔灼肆虐周身, 脏腑功能渐趋失调, 而造成五心烦热、形体消瘦等耗散正气之表现, 形

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)

✉ 通讯作者: youfengming@cdutcm.edu.cn

成火愈盛则元气愈虚、元气愈虚则火愈盛的病理循环,由此可以看出阴火可耗散机体正气,形成壮火食气的病理征象。杨庆等^[8]亦认为阴火不居本位,而生壮火之变,损耗正气。可以说阴火不安本位与耗散正气之性是互通的,共同构成阴火性质的内涵及外延。

1.3 阴火之果——痰瘀相混

火为物质燃烧过程中的一种能量释放方式^[9]。当物质的化学反应能量完全释放时,不会产生代谢废物。而当不充分燃烧时,可产生一氧化碳等不完全燃烧产物,这与阴火发生发展的过程极为相似。阴火由脾气亏虚,气机郁滞而生,日久燔灼肆虐周身,则加重气机升降失常,精微物质失其主要动力而不能充分气化,聚集于局部,致使机体气血津液代谢异常,湿邪、痰浊等异常代谢产物堆积,久则沉积于脉道形成痰瘀相混之象,成为多种疾病发生的物质基础。故我们认为阴火所致的痰瘀相混的病理结局与物质不完全燃烧所形成的代谢废物具有内在规律的一致性。一方面,阴火日久致使人体气化功能异常,精微物质不能充分流转,聚集于局部,造成局部能量相对过剩。另一方面,精微物质失去通畅的输布渠道及排泄途径,致痰浊瘀血等代谢产物异常堆积,进而形成痰瘀互结为标、脾虚为本的结局表现。因此,痰瘀相混为阴火的病理结局。

2 阴火视角下的能量代谢重编程

生理状态下元气受制于火之生理机能而正常运转,而火的生理机能也依赖元气的充养,两者相互维系,共同调节机体稳态^[10]。阴火乃成,气火失调,火与元气对立制约则成为两者关系的主要表现形式。而“肿瘤是一种代谢病”的观点^[11]不仅强调了能量代谢重编程是肿瘤重要的生物学特性之一,也点明了物质能量代谢紊乱是肿瘤发生发展的中心环节。能量代谢重编程动态平衡了细胞之间的能量供应及物质合成,扰乱机体正常的能量供应途径及次序^[12],其特征特点符合阴火所致气火失调的病理模型,且两者具有诸多相似之处。

2.1 同因

阴火是源于脾气亏虚的内伤之火,而脾的生理功能与物质能量代谢同样存在紧密联系。气血互化、津血同源、“气-膏-脂”同源异态互化等都是基于脾之生理功能对物质及能量相互转换认识的概括。《内外伤辨惑论》指出:“既脾胃有伤,则中气

不足,中气不足,则六腑阳气皆绝于外”;《中藏经》曰:“胃者,人之根本也,胃气壮,五脏六腑皆壮也”。故脾的功能不仅仅指物质的消化和吸收,更是对全身脏腑、器官、组织能量代谢活动调节机制的高度概括^[12]。线粒体作为糖类、脂肪和氨基酸最终氧化并释放能量的场所^[13],其氧化磷酸化为细胞提供能量的作用与脾运化水谷精微、濡养脏腑肢窍的功能相契合。现代研究^[14]亦证实脾虚可致线粒体活性降低、结构异常。这充分说明脾主运化的功能在生命物质的转化过程中发挥了重要作用,进而维系了物质和能量代谢相互作用的高度统一。故脾的功能失常可影响物质代谢以及随之产生的能量及能量转换过程。再者,气的升降出入运动是人体生命活动过程的体现,而脾胃为气机升降出入的枢纽,脾胃受损同样会导致气的升降出入运动失常,进而影响精微物质生成与输布的有序性及协调性。“瓦伯格效应”是肿瘤细胞最常见的能量代谢重编程特征,其主要表现为即使在氧气充足的情况下,肿瘤细胞也依然偏好糖酵解途径获取能量^[15],这与气机升降枢纽受损不能使精微物质正常运转输布的表现高度趋同。所以,脾虚不仅是阴火产生的重要条件,更是物质与能量代谢机制失稳的病理基础。

2.2 同性

物质能量代谢平衡有序,细胞则可维持自身分裂、分化、成熟、衰老、凋亡的正常生命历程^[16]。若阴火不安本位,伺机走窜,气的气化和中介作用难以发挥,能量的流向和流量则会发生改变,故《金匱钩玄·气属阳动作火论》言:“捍卫冲和不息之谓气,扰乱妄动变常之谓火”。线粒体氧化磷酸化的选择性改变和糖酵解的高代谢状态是能量代谢重编程主要表现^[17],而现代研究表明有氧糖酵解模式下细胞对葡萄糖吸收速率是正常细胞的20~30倍^[18],糖酵解效率更是正常细胞速率的30倍^[19]。能量代谢重编程中“选择性改变”及“高代谢状态”同样是阴火“不安本位”之性的具体表现。生理之“火”可促进机体的正常发育及维持脏腑的功能运转,是组织细胞生命活动的动力。而病理之火则可导致机体功能障碍,打破正常有序的生命活动^[20]。阴火毋庸置疑属于病理之火范畴,具耗散正气之性。研究表明,虽然有氧糖酵解代谢速率加快,但1 mol葡萄糖最终仅产生2 mol三磷酸腺苷(ATP),这一过程不仅消耗了大量的维持生命的基础物质,且造成了机体“营养负荷”状态^[21],

其与阴火“壮火食气”“壮火散气”等损耗正气的表现不谋而合。故代谢网络脱离正常代谢轨迹致氧化磷酸化的选择性改变及“营养负荷”状态不仅是对阴火“不安本位”之性的诠释,亦符合对“病理之火”内涵的解读。故“阴火”与“能量代谢重编程”同具耗散正气之性。

2.3 同果

能量代谢重编程的法则在于动态平衡能量供应和生物大分子合成,以实现细胞群体的快速增殖^[17]。而在这一过程中大量代谢产物不能进入正常的代谢途径,不断蓄积、分泌到细胞外导致了低氧、酸性、营养负荷、免疫抑制等动态微生物网络形成^[22],例如糖酵解过程中大量丙酮酸转化为乳酸而营造酸性微环境,而酸性微环境可增加线粒体氧消耗并增强其储备呼吸能力^[23],诱导肿瘤细胞发生代谢重组^[24],维持肿瘤脱落细胞的抗失巢凋亡能力^[25],而局部组织氧气供求失衡所致的缺氧微环境亦可直接上调促血管生成因子进而参与肿瘤新生血管形成^[26]。阴火日久,机体失去精微物质输布渠道及通畅的排泄途径,不能正常敷布津液,聚为痰湿,滞留局部,影响气血运行而渐成痰瘀之象。而“酸性微环境”类似于中医之“痰”,是中西医从不同角度对代谢废物的差异称谓^[27],而“新生血管”同样属于中医“瘀”之概念范畴^[28]。再者,正气作为抵御外邪之力与免疫力有异曲同工之处,故阴火不安本位所致机体耗散正气之象与代谢重编程所造成的免疫抑制状态亦有相似之处。由此可见,能量代谢重编程所导致的低氧、酸性、营养负荷、免疫抑制等微环境与阴火日久所致痰瘀互杂、正气耗散之象相似互通,具有相同的病理结局。

3 基于能量代谢重编程论阴火与肿瘤发生

3.1 阴火为肿瘤发生创造条件

阴火的形成与发展意味着物质能量代谢调控系统失稳,也为肿瘤的发生发展创造条件。脾胃一伤,阴火乃成,物质与能量代谢调控分配机制失衡,机体处于“能量赤字”状态,出于对能量补偿的需求,乏氧代谢剧增,不良代谢产物蓄积,形成一个适合肿瘤细胞生长的动态微生态网络。能量供给失衡致免疫细胞缺乏充足的能量供应而不能充分活化,免疫纠错机制失灵亦会使细胞突变积累直至癌变^[29]。研究^[30]表明,大肠癌的发病与自噬紊乱相关,而在维持生命活动和内环境稳态方面发挥着

重要作用的自噬亦与脾之功能极为相似。阴火日久可影响气血运行和营养物质输送,进一步导致脾虚,而脾虚是大肠癌细胞自噬和能量代谢异常的关键病机^[31]。故阴火的出现不仅意味着脾虚状态,更意味着机体能量代谢机制失稳,代谢、自噬、免疫机制等生理功能随之紊乱,而这与肿瘤产生所需的条件相一致。

3.2 阴火为肿瘤生长提供动力

心火、肾火、湿热之火等各种火热征象是阴火不安本位、燔灼肆虐周身的具体体现,然其实质则是气机升降出入、敛散开合失去调控,以能量代谢为基础的“代谢-能量-功能”密切协调的平衡转化系统失稳,具体则可表现为阴火燔灼肆虐周身释放“异常生长”能量,机体失其“阴平阳秘”状态,细胞选择性地调控特定的代谢途径,改变物质在代谢网络中的流向和流量,细胞失其分化成熟、功能正常、凋亡有序的主要动力至细胞周期紊乱和失控性增殖。再者,阴火所致的“火与元气不两立,一胜则一负”的病理结局^[32]亦可促进肿瘤的发生发展,这一病理结局亦与肿瘤微环境中营养代谢障碍相似互通,而营养代谢障碍可使免疫细胞促进肿瘤进展和转移这一观点也得到证实^[33-34]。正是因为阴火具有不安本位、耗散正气之性,才会有能量代谢模式发生适应性偏侧,选择有利于肿瘤细胞生存的条件。由此可见,阴火为肿瘤发生发展提供动力。

3.3 阴火为肿瘤转移营造环境

阴火日久,气机升降出入受阻,水谷精微不得正常输布与转化,进而出现的痰、瘀等病理产物可为肿瘤发生发展创造条件。痰瘀互结是对微环境之炎性因子浸润、乳酸堆积、缺氧以及免疫抑制等特点的高度概括^[35],而代谢产物乳酸可通过上调血管内皮生长因子表达促进新生血管的形成,进而促进低氧条件下肿瘤细胞的生长与侵袭^[36]。代谢产物腺苷亦在促进血管生成因子表达、血管内皮细胞增殖、新毛细血管网络的形成方面发挥重要作用^[37]。故肿瘤微环境可诱导细胞产生一系列恶性转变,参与肿瘤血管生成、上皮间质转化及细胞外基质降解等多个关键步骤,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[38-39]。而阴火所致的痰瘀互结的病理环境实际上就是诱导肿瘤细胞增殖分化、不断推动其侵袭转移的病理基础。故阴火为肿瘤转移创造条件。

综上所述,肿瘤的发生发展是阴火之因、阴火之性、阴火之果三者综合作用的结果,而阴火贯穿肿瘤的发生发展全程。

4 小结

中医肿瘤发生学认为肿瘤形成并非单一分子事件,而是结构、能量、功能不同维度异常互作之产物^[40]。从阴火理论认识肿瘤发生发展亦是对中医肿瘤发生学的有力补充,而阴火贯穿肿瘤发生发展全程亦为从中医论治肿瘤提供了全局视野。李杲针对阴火创立的“补中升阳散火法”即为干预肿瘤的有效治法^[41]。补中、升阳、散火三法虽同在一方之中,但有着明确的层级划分,其以甘温益气为首,辛温散火为辅,而升阳贯穿始终,三者相合可协同发挥调畅机体气机之功,进而纠正物质与能量代谢相互作用失稳的状态,逆转能量代谢重编程从而达到干预肿瘤的目的,但目前此法仍需大量基础研究以获得更多实证依据。

参考文献

- [1]姚泰,曹济民,樊小力,等. 生理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:256-257.
- [2]李斌,纪立金,闵寅,等. 从《黄帝内经》的思维方法探讨“气”和能量的相关性[J]. 中华中医药杂志,2019,34(11):5033-5036.
- [3]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.
- [4]白建英,张秀芬,杨贵真,等. 李东垣《脾胃论》“阴火”理论探讨[J]. 中华中医药杂志,2018,33(10):4586-4588.
- [5]韩秀珍,商洪涛.“阴火”论析[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(11):1504-1506.
- [6]苏麒麟,郑洪新. 李东垣“阴火论”之理论内涵[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(1):12-14.
- [7]何伟峰,李舒婷,黄显伟. 基于《黄帝内经》《难经》再探“阴火”[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(9):1188-1189,1216.
- [8]杨庆,余海龙,张闯,等. 从“少火生气,壮火食气”浅析阴火[J]. 四川中医,2016,34(7):25-27.
- [9]刘惠金,贾春华. 一个以“火”为始源域的中医概念隐喻认知系统[J]. 中华中医药杂志,2013,28(11):3158-3161.
- [10]袁莎莎,杨宏杰. 从阴火实质探讨气虚发热的机理[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(12):2575-2578.
- [11]SEYFRIED TN, HUYSENTRUYT LC. On the origin of cancer metastasis[J]. Crit Rev Oncog, 2013, 18(1/2):43-73.
- [12]战丽彬. 脾虚与物质能量代谢[J]. 大连医科大学学报,2014,36(1):1-6.
- [13]FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. Science, 2020, 368: 6487. doi: 10.1126/science.aaw5473.
- [14]侯丽颖,刘友章,贺松其,等. 中医脾与线粒体功能的相关性探讨[J]. 上海中医药杂志,2008,42(7):3-4.
- [15]SUN L, SUO C, LI ST, et al. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: beyond the warburg effect [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2018,1870(1):51-66.
- [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]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.
- [18]GUERRA F, ARBINI AA, MORO L. Mitochondria and cancer chemoresistance [J]. Biochim Biophys Acta, 2017,2728(17):30020-30028.
- [19]CHEN X, QIAN Y, WU S. The Warburg effect: evolving interpretations of an established concept [J]. Free Radic Biol Med, 2015, 79: 253-263. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.027.
- [20]杨巧丽,郑好飞,刘颖.“壮火食气,少火生气”对“火”病和“气”病的指导意义[J]. 中医学报,2020,35(12):2514-2517.
- [21]FERNANDEZ-DE-COSSIO-DIAZ J, VAZQUEZ A. Limits of aerobic metabolism in cancer cells [J]. Sci Rep, 2017,7(1):13488.
- [22]刘宇佳,张轶雯,钟里科,等. 肿瘤微环境对肿瘤代谢的影响及研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2020,26(1):47-52.
- [23]DIERS AR, BRONIOWSKA KA, CHANG CF, et al. Pyruvate fuels mitochondrial respiration and proliferation of breast cancer cells: effect of monocarboxylate transporter inhibition[J]. Biochem J, 2012,444(3): 561-571.
- [24]LEONE RD, POWELL JD. Metabolism of immune cells in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2020,20(9): 516-531.
- [25]魏慧君,郭丽丽,李林,等. Warburg效应及其对肿瘤转移的影响[J]. 中国肺癌杂志,2015, 18(3): 179-183.
- [26]唐妍,张梦梅,王菲,等. 肿瘤微环境中的各组成成分在肿瘤发生、发展中的作用[J]. 中国医药导报,2018, 15(6):39-43.
- [27]郑舞,杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机[J]. 中医杂志,2015,56(20):1720-1724.
- [28]杨彦,杨玲. 基于“毒-虚-瘀”探讨肿瘤血管生成的中医机制[J]. 成都中医药大学学报,2017,40(3):

- 115-116.
- [29] BISWAS SK. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression [J]. Immunity, 2015, 43 (3): 435-449.
- [30] 谢丽琼. 结肠癌“脾虚”病机的生物学基础探要[J]. 四川中医, 2020, 38(3): 47-49.
- [31] 端木媛媛, 王瑞平, 孙丹丹. 脾虚是大肠癌细胞自噬和能量代谢异常的关键病机[J]. 中医学报, 2019, 34 (2): 284-288.
- [32] 邱佳慧, 纪立金. 论“火与元气不两立”[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1297-1299.
- [33] 周东浩, 夏菲菲, 周明爱. 整体观视角下的肿瘤发病机制[J]. 医学与哲学(B), 2018, 39(5): 6-8, 50.
- [34] 张百红, 岳红云. 免疫微环境促进肿瘤发生发展的机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23 (6): 862-864.
- [35] 靖林林, 孙学刚. 基于肿瘤微环境病机的抗癌策略探讨[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5001-5004.
- [36] 杨芙蓉, 张雨婷, 陈志鹏, 等. 肿瘤代谢介导的免疫逃逸及血管生成研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 756-760.
- [37] HUI S, GHERGUROVICH JM, MORSCHER RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate [J]. Nature, 2017, 551(7678): 115-118.
- [38] 杨芳, 于雁. 肿瘤微环境: 肿瘤转移的关键因素[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(1): 48-54.
- [39] 许晶, 管晓翔. 肿瘤微环境的组成及其在肿瘤转移中的作用[J]. 癌症进展, 2014, 12(2): 144-148.
- [40] 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.
- [41] 冯向荣, 金钊, 王倩, 等. 从阴火论治肿瘤[J]. 河南中医, 2020, 40(3): 348-350.

On Yin Fire and Tumor Genesis in Traditional Chinese Medicine on the Basis of Energy Metabolism Reprogramming

HUANG Wenbo¹, PAN Li¹, HUANG Ya¹, JIANG Yifang¹, YAN Ran¹, ZHU Jie², YOU Fengming^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075; 2. Cancer Research Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT The interaction between energy and metabolism can be regarded as the core mechanism for regulating body homeostasis. As an important biological characteristic of tumors, energy metabolic reprogramming redefines the flux of energy and substances in the metabolic network, and provides energy and substances for the occurrence and development of tumors. Based on the theory of *yin* fire in traditional Chinese medicine, a pathological model of energy and fire disorder is built from a holistic perspective, which profoundly summarizes the instability changes of the interaction between energy and metabolism. Based on the performance of both energy and fire in the energy and metabolic regulation mechanisms at different levels, it is believed that *yin* fire creates conditions for the occurrence, development and metastasis of tumors. Therefore, the method of supplementing the center, raising *yang*, and reducing fire is recommended to revise the reprogramming of energy metabolism, and thereby providing new ideas for the clinical treatment of tumors.

Keywords *yin* fire; energy metabolism reprogramming; tumorigenesis in traditional Chinese medicine

(收稿日期: 2021-10-31; 修回日期: 2022-01-28)

[编辑: 贾维娜]