

“膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”假说的提出

郭文鹏 戎志斌 尚业

【摘要】 传统中医认为,在肿瘤的发生发展过程中“虚、痰、瘀、毒”是其主要病因病机,而正气虚弱是疾病发生的基础,《灵枢·水胀》中也记载“恶气乃起,息肉乃生”。因此,“虚、痰、瘀、毒”和机体相互作用产生“恶气”,从而导致肿瘤。作者前期对膀胱癌的研究中,发现肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常过程可提供其持续生长的物质(核酸、磷脂、氨基酸、乳酸等)和能量(ATP),并且和细胞生长环境中的 H^+ 、 HCO_3^- 、 O_2 等密切作用。结合中医肿瘤学“虚、痰、瘀、毒”的辨证认识和膀胱的脏腑特性,本文提出“膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”的假说。

【关键词】 膀胱癌; 病因病机; 有氧糖酵解; 中医

【中图分类号】 R332.6+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.01.014

The hypothesis on the correlation between bladder cancer's damp-heat-blood stasis-toxin accumulation etiology and pathogenesis and the metabolic disorders in its aerobic glycolysis GUO Wen-peng, RONG Zhi-bin, SHEUNG Yip. Department of Central Laboratory, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, China

Corresponding author: SHEUNG Yip, E-mail: y. sheung@ymail.com

【Abstract】 Traditional Chinese Medicine (TCM) regards “Deficiency, Phlegm, Blood stasis, Toxin” as the main etiology and pathogenesis in the formation and development of tumors, and the weakness of healthy *Qi* is the basis of diseases, as is recorded in *The Miraculous Pivot* · *Shui Zhang* that “the filthy energy will begin to rise, the polypus will begin to grow”. The interaction between “Deficiency, Phlegm, Blood stasis, Toxin” and human body generates “filthy energy” and thus leads to tumor. Previous researches on bladder cancer by the authors of this article reveal that metabolic disorders in the aerobic glycolysis of tumor cells provides tumor cells with growth materials (nuclei acid, lecithin, amino acid, lactic acid, etc) and energy which interact with H^+ , HCO_3^- and O_2 in the growth environment of tumor cells. Based on the dialectical knowledge of “Deficiency, Phlegm, Blood stasis, Toxin” in TCM oncology and the *Zang-Fu* traits of bladder, a hypothesis on the correlation between bladder cancer's damp-heat-blood stasis-toxin accumulation etiology and pathogenesis and the metabolic disorders in its aerobic glycolysis is proposed in this article.

【Key words】 Bladder cancer; Etiology and pathogenesis; Aerobic glycolysis; Traditional Chinese Medicine

肿瘤是危害人类生命的严重疾病之一,在中国,肿瘤引起的死亡率在所有疾病中排第二位,目

前主要采用手术、化疗、放疗和生物治疗等综合措施,但其疗效难以令人满意^[1]。

中医认为肿瘤的发生是内因(正气不足、七情内伤、脏腑功能失调)与外因(外邪、饮食不节)等多种病因综合作用的结果。人体正气虚损之后,外邪乘虚而入,导致机体脏腑气血阴阳失调,出现气滞血瘀、痰湿结聚,热毒内蕴等病理变化,日久而成积块。因此,在肿瘤的发生发展过程中“虚、痰、瘀、毒”是其主要病因病机,而正气虚弱是疾病发生的基础。《灵枢·水胀》中也记载“寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得荣,因有所系,癖而内著,恶气乃

基金项目:国家自然科学基金(81301739);广东省自然科学基金(S2013040012629);深圳市科技创新委员会基础研究项目(JCYJ20130401105658431)

作者单位:518035 深圳大学第一附属医院中心实验室(郭文鹏);香港大学化学系(郭文鹏、尚业);中国中医科学院广安门医院脾胃科(戎志斌)

作者简介:郭文鹏(1981-),博士,副研究员。研究方向:中医肿瘤学。E-mail: guowp2006@hotmail.com

通讯作者:尚业(1981-),博士,副研究员。研究方向:分析化学及中医药分析。E-mail: y. sheung@ymail.com

起,息肉乃生”,阐明“恶气起”是肿瘤发生前必有的一种病理状态,是直接推动肿瘤发生的致病因素。“虚、痰、瘀、毒”只有和机体相互作用产生“恶气”后,才能导致肿瘤^[2-3]。

笔者前期对膀胱癌的研究中,发现肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常过程可提供其持续生长的物质(核酸、磷脂、氨基酸、乳酸等)和能量(ATP),并且和细胞生长环境中的H⁺、HCO₃⁻、O₂等密切作用。结合中医肿瘤学“虚、痰、瘀、毒”的辨证认识和膀胱的脏腑特性,本文提出“膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”的假说。

1 中医对膀胱癌病因病机认识

1.1 中医古籍中有关膀胱癌的记载

中医古籍中无膀胱癌这一病名,但却有类似病症记载。《素问·气厥论》:“胞移热于膀胱,即癃血溺血。”《素问·至真要大论》:“岁少阳在泉,火淫所胜,民病溺赤。”描述膀胱癌常见的血尿症状。

《备急千金要方》:“热结下焦则为溺血,令人淋闭不通。”《医宗金鉴》:“膀胱热结,轻者为癃,重者为闭。”描述膀胱癌“热结癃闭”的病因病机。《素问·灵兰秘典论》:“膀胱者,州都之官,津液藏焉,气化则能出矣。”指出膀胱为津液会聚之所,津液得肾之气化则上润肤脏,下出水道。若膀胱热结癃闭,则致机体代谢之毒物积聚,久而成癌。

1.2 膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机

本文收集近几年文献中已报道的膀胱癌临床经验,按照病因病机、治则治法、药方和地域等因素,对其进行分类、统计和分析,以便找到在治疗膀胱癌临床经验中的共性和有差别的地方,结果见表1。可以看到现有膀胱癌临床经验对其病因病机的认识主要集中在湿、热、瘀、毒等方面。而且通过研究分析发现,虽然南北方在地理位置和气候上有差别,但其病因病机却基本相同,不同的是在治则治法上,由于南方气候较北方潮湿炎热,因此更注重清热化湿。

表 1 文献中膀胱癌临床经验统计分析

膀胱癌		治则治法	记载方剂	地域*		经验 传授者	发表 时间	参考 文献
病因	病机			南	北			
湿热 内聚	蕴结 成毒	补虚 泻实 解郁	六味地黄汤合四君子汤加減 八正散合导赤散加減 解郁方	○		陈熠	2013	[4]
瘀血 内停	毒热 内蕴	补益脾肾 清利湿热 化瘀解毒	四君子汤合右归丸加減 八正散合小蓟饮子加減 桃红四物汤合失笑散加減		●	花宝金	2012	[5]
积湿 生热	蕴积 化毒	补益脾肾 清利湿热 化瘀解毒	四君子汤合金匱肾气丸加減 八正散加減 龙蛇阳泉汤		●	孙桂芝	2011	[6]
水湿 不化	毒热 蕴积	清热解毒 利湿止血 益脾补肾	半边莲、白花蛇舌草、土茯苓、龙葵 仙鹤草、白茅根 党参、白术、生薏苡仁、生甘草		●	胡志敏	2010	[7]
寒湿 湿热	血瘀	通淋利窍 散瘀解毒	自制方药-膀胱汤(当归、赤芍、蝉蜕、海金沙、薏苡仁、 土茯苓、百部、金钱草、滑石、苦丁茶、牛膝、牵牛子、菟丝 子、琥珀、斑蝥、蜈蚣)		●	孙秉严	2009	[8]
瘀毒 结聚	酿生 湿热	清热利湿 益气健脾 兼顾营血 护阴益气	白虎汤合八正散 黄芪、白术、山药、薏苡仁、莲肉 水牛角、牡丹皮、银柴胡、地骨皮 生地黄、当归、炒麦芽、焦神曲	○		李雁	2008	[9]
热移 下焦	气滞 血瘀	清热解毒 清热凉血 清热化湿 健脾益肾	益肾解毒汤加減 犀角地黄汤加減(水牛角代犀角) 八正散合金匱肾气丸加減 无比三药丸加減	○		周锦明	2007	[10]

* 地域指病人所在的地方,以秦岭-淮河为分界线划分南北,南以○表示,北以●表示。
六味地黄汤:熟地黄、山萸肉、干山药、泽泻、牡丹皮、白茯苓;四君子汤:人参、白术、茯苓、甘草;八正散:车前子、瞿麦、扁蓄、滑石、山栀子仁、甘草炙、木通、大黄、灯心草;

在中医肿瘤“痰、瘀、毒”基础上,结合现有膀胱癌临症经验,本文提出“膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机”。

2 肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常

2.1 Warburg 效应

正常细胞在有氧条件下是通过有氧氧化来分解葡萄糖以获取能量,只有在低氧时才止步于糖酵解,因为正常细胞中糖酵解是一个产能效率很低的代谢过程。而肿瘤细胞无论氧气存在与否都主要依赖糖酵解进行代谢,消耗大量葡萄糖并产生乳酸,这一现象在 20 世纪由德国著名生物学家 Otto Warburg 发现,故称为 Warburg 效应^[11]。

2.2 肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常研究

肿瘤细胞通过有氧糖酵解供给自身生长所需核酸和氨基酸等营养物质,并主要受糖酵解和磷酸戊糖途径调控(图 1)^[12]。PI3K-Akt-mTOR 通路、转录因子 c-MYC, HIF-1 等对糖酵解进行正向调控,而 p53 则对糖酵解进行负向调控^[13]。肿瘤细胞中 PI3K 被活化并将其底物二磷酸磷脂酰肌醇磷酸化为三磷酸磷脂酰肌醇,从而激活 Akt,使细胞周期素上调促进细胞增殖,并通过增加葡萄糖摄取,加强糖酵解和 ATP 生成,维持肿瘤细胞生长。mTOR 位于 PI3K-Akt 信号通路下游,介导营养物质摄取、能量代谢、细胞生长和增殖的调控^[14]。c-MYC 是由原癌基因 c-MYC 编码的结构为螺旋—环—螺旋亮氨酸拉链转录因子,是细胞增殖生长代谢的主要调节因子及生长因子刺激的早期应答因子之一。King 等^[15]研究发现 c-MYC 可通过聚集多种 E 盒结合蛋白,进一步激活 HIF-1 的表达,上调葡萄糖转运体、己糖激酶、醛缩酶及乳酸脱氢酶而激活糖酵解通路,从而制造肿瘤细胞生长所必需的营养物质。

3 “膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”假说

由以上内容可知,从传统中医对肿瘤“恶气乃起、息肉乃生”和“虚、痰、瘀、毒”的病因病机认识,到现代医学对肿瘤“有氧糖酵解代谢异常”的研究证明,有异曲同工之妙,均提示:机体内在微环境发生改变,出现有害物质积聚,从而导致癌变。但是,针对论证“中医肿瘤病因病机与肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常相关”的理论认识目前尚未见报道。

3.1 “膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”内在理论联系

临床实践证明“湿热瘀毒蕴积”只是膀胱癌病因

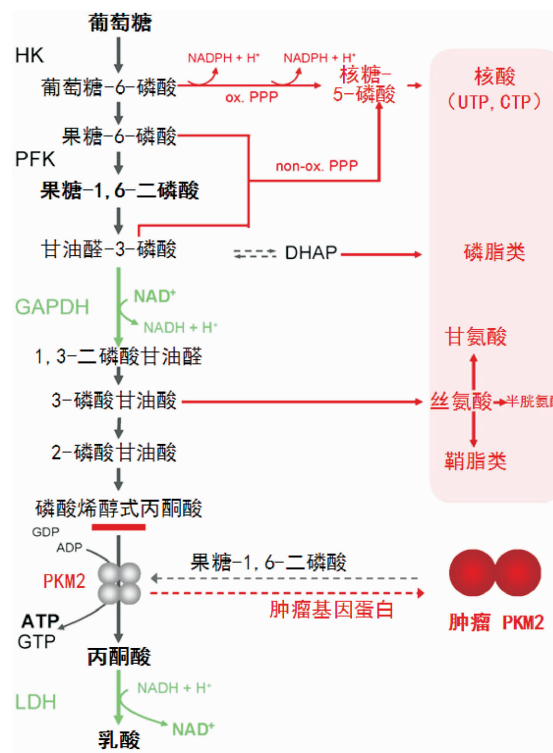


图 1 肿瘤细胞糖代谢通路及获能方式示意图^[12](HK, 己糖激酶;PFK,6 磷酸果糖激酶 1;GAPDH, 甘油醛; LDH, 乳酸脱氢酶;PPP, 磷酸戊糖代谢通路)

病机中的一环,其地位也会随着肿瘤的发生发展而变化,因此笔者认为:在“湿热瘀毒蕴积”与机体发生相互作用促使肿瘤产生的过程中,必定有“中间环节”,直接作用于细胞自身,从本质上将正常细胞变为致瘤细胞,从而破坏细胞外围生长微环境,逃避机体免疫系统监控。糖代谢是正常细胞生长所需能量(ATP)的最主要来源,而肿瘤细胞生长则通过有氧糖酵解的方式获取 ATP,最符合“中间环节”的特性。并以此探究“膀胱癌湿热瘀毒蕴积和肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常相关”理论依据,从本质上理清和发现中医肿瘤发生发展的病因病机。

3.2 “膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”辩证统一

结合中医五行学说,按照湿、热、瘀、毒和有氧糖酵解异常的辩证特性,本文其与五行一一对应(图 2):湿具有润下之用,故属水;热具有炎上之性,故属火;瘀具有生长之质,故属木;毒具有生化承载之名,故属土;而“金曰从革”,因此比照有氧糖酵解代谢异常导致细胞内部及微环境发生变化变革之意,其性属金。从而辨证地把“湿、热、瘀、毒”和“有氧糖酵解代谢异常”归类起来,依据相生相克、相乘相侮探索和阐述它们之间在中医肿瘤微环境内的相互影响和作用机制。



图2 膀胱癌湿热瘀毒与其有氧糖酵解代谢异常五行关系示意图

3.3 “膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”假说的提出

本文以传统中医学整体观念和辨证论治为指导思想,根据中医古籍经典对膀胱“州都之官,津液藏焉,气化则能出矣”的脏腑特性描述和膀胱“热结癃闭,致机体代谢毒物积聚,久而成癌”的发生机制推测,在中医肿瘤“痰、瘀、毒”等病因病机基础上,并参考国内中医界前辈的临床经验,笔者认为“湿热瘀毒蕴积”为膀胱癌主要病因病机理论依据充分、可行。

从逻辑上看,“湿热瘀毒蕴积”是导致膀胱癌产生的病因,膀胱癌是“湿热瘀毒蕴积”作用的结果。即在膀胱癌的发生机制中,“湿热瘀毒蕴积”只是产生肿瘤的要害,这些要素怎样导致机体产生肿瘤,其中隐藏的机制值得进一步研究。大量临床实践认为“湿热瘀毒蕴积”只是膀胱癌病因病机中的一环,其地位也会随着肿瘤的发生发展而变化,因此笔者认为:在“湿热瘀毒蕴积”与机体发生相互作用促使肿瘤产生的过程中,必定有“中间环节”,对于这个环节进行探讨有助于中医对肿瘤发生发展机制产生新的认识。

该“中间环节”必定是牵一发而动全身,关乎细胞存亡;也必定是直接作用于细胞自身,从本质上将正常细胞变为致瘤细胞,从而破坏细胞外围生长微环境,逃避机体免疫系统监控。

糖代谢是正常细胞生长所需能量(ATP)的最主要来源,而肿瘤细胞生长则通过有氧糖酵解的方式获取ATP,因此糖代谢异常最符合“中间环节”的特性。通过笔者前期对肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常及其对细胞微环境改变的影响,有理由相信:膀胱癌湿热瘀毒蕴积和肿瘤细胞有氧糖酵解代谢异常存在

极大的相关性,探究其中隐藏的分子机制将有助于从本质上理清和发现中医肿瘤发生发展的病因病机。

综上,本文提出“膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关”的假说。《素问·灵兰秘典论》曰:“至道在微,变化无穷,孰知其原!”希望通过提出和阐明该假说,对膀胱癌湿热瘀毒蕴积病因病机与其有氧糖酵解代谢异常相关性有更深认识,为中医肿瘤学研究的多学科合作带来新尝试,也为其它肿瘤问题提供一种参考模式,最终从本质上理清和发现“其原”,即中医对肿瘤发生发展的病因病机新的认识,以便进一步探究其中隐藏的与肿瘤发生发展相关的深层次分子机制。

参 考 文 献

- [1] 吴万垠, 杨小兵. 恶性肿瘤的中西医结合治疗现状与思考[J]. 药品分析, 2012, 9(33): 16-21.
- [2] 刘瑞, 花宝金. 中医药治疗肿瘤基础理论体系的建立与研究现状[J]. 北京中医药, 2013, 32(9): 706-709.
- [3] 陈玉龙, 苗艳艳. 肿瘤病机研究思路[J]. 新中医, 2007, 39(4): 91-92.
- [4] 肖芸, 梁未来, 倪华. 陈熠运用调神解郁法治疗膀胱癌的临床经验[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2632-2634.
- [5] 秦英刚, 花宝金, 陈宏, 等. 花宝金教授治疗膀胱癌经验探析[J]. 吉林中医药, 2012, 32(11): 1095-1097.
- [6] 王辉, 孙桂芝. 孙桂芝治疗膀胱癌经验[J]. 北京中医药, 2011, 30(7): 492-493.
- [7] 高帅, 胡志敏. 胡志敏教授治疗膀胱癌临证经验[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(2): 18-19.
- [8] 高振华. 孙秉严诊治膀胱癌经验述要[J]. 吉林中医药, 2009, 29(8): 662-663.
- [9] 李雁. 膀胱癌术后发热从湿温论治[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(12): 33-34.
- [10] 李玉卿, 周锦明. 周锦明治疗血尿经验[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(4): 51.
- [11] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123(3191): 309-314.
- [12] Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(7): 969-980.
- [13] 庞育阳, 王婷, 陈芳源. 肿瘤细胞的糖酵解异常及靶向治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2012, 39(10): 726-728.
- [14] Chiang CC, Abraham RT. Targeting the mTOR signaling network in cancer[J]. Trends Mol Med, 2007, 13(10): 433-442.
- [15] King A, Selak MA, Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer[J]. Oncogene, 2006, 25(34): 4675-4682.

(收稿日期: 2014-09-10)

(本文编辑: 蒲晓田)