

基于“脾藏营”理论探析胃癌前病变与能量代谢障碍的关系

王 阳¹ 王 萍¹ 李中玉¹ 徐 晴¹ 田依冰¹ 葛文通¹ 赵晓凡¹ 温艳东²

(1. 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所, 北京 100091; 2. 中国中医科学院眼科医院内科, 北京 100040)

【摘要】胃癌的发病率和致死率位居我国恶性肿瘤前列。胃癌前病变(GPL)的早诊早治对于降低胃癌的死亡率具有重要意义。GPL病位在脾胃,其发病与脾虚关系密切。“脾藏营”是指脾具有藏纳、输布营血于全身的作用,这与现代医学中机体能量代谢的概念相吻合。能量代谢是“脾藏营”理论的生物学基础,而能量代谢障碍则是“脾营失调”的微观体现。GPL的发生发展及恶变往往与能量代谢紊乱密切相关。健脾调营法可能通过多种作用机制调节能量代谢,而发挥其延缓及逆转GPL恶性演变的作用。

【关键词】胃癌前病变;脾虚;脾藏营;能量代谢障碍

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.01.013

我国是胃癌高发国家之一,其发病率和致死率位居我国恶性肿瘤前列,严重影响了国民的生命健康及生活质量^[1]。目前,“胃黏膜慢性炎症-腺体萎缩-腺体肠化-异型增生-胃癌”^[2-3]这一Correa级联反应被业界公认为是萎缩性胃炎向胃癌进展的重要发病模式,其中具有恶性转化可能的胃黏膜病理改变常被称为胃癌前病变(gastric precancerous lesions, GPL)。GPL的早诊早治对于降低胃癌的发生率和死亡率具有重要意义^[4-5]。研究表明,维持机体能量代谢平衡有助于延缓以及逆转GPL恶性演变^[6]。本文基于“脾藏营”理论对GPL与能量代谢障碍的相关性进行探讨,以期中医药防治GPL提供参考。

1 “脾藏营”的内涵

《灵枢经·本神》中首次提及:“脾藏营,营舍意,脾气虚则四肢不用,五脏不安。”其中“藏”字有“主掌、主管”之意,与“肺藏气”之肺主气、“肾藏精”之肾主精同义。而“营”者,《灵枢经·营卫生会》中载:“人受气于谷,谷入于胃,以传与肺,五脏六腑,皆以受气,其清者为营,浊者为卫,营在脉中,卫在脉外。”指水谷纳入脾胃后生成水谷精微,上注于肺方能生成营

卫之气,输布脏腑肢体后方可发挥营气“化以为血,以荣四末,内注五脏六腑”之功^[7-8]。《素问·六节藏象论篇》载:“脾者,仓廪之官,营之居也。”《灵枢经·营卫生会》亦有“营出于中焦”的记载。综上所述,“脾藏营”的内涵为脾胃生成、贮藏、输布营气的功能,一方面,脾胃发挥其受纳水谷之功,运化水谷精微为营气的生成提供原料,故为“荣之本”;另一方面,脾为“仓廪之官”,将营气吸收、储藏于中焦,故云“脾者,营之居也”;此外,脾发挥其“运化”之功,输布营气以灌四傍,转运不息,故称“营出于中焦”。

2 “脾营失调”是GPL癌变的关键病机

“脾营失调”是GPL发病及癌变的基础,如《素问·生气通天论篇》所载:“营气不从,逆于肉理,乃生痈肿。”营气失调,引发他邪,久则血瘀热聚,化毒损膜成为癌前病变发生及癌变的重要诱因。“脾营失调”的病理变化可概括为“脾营虚证”以及“脾营不运证”^[9]。“脾营虚证”指脾胃虚弱,气血化源不足,胃络失于荣养,易引起胃黏膜腺体萎缩、肠化生及异型增生等癌前病变;“脾营不运证”指脾胃运化功能失调,营气输布障碍,运行不畅则易滞于脉络肌理之间,内生痰瘀,

基金项目:中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01005);国家重点研发计划项目(2017YFC1700601)

作者简介:王阳,女,26岁,博士研究生。研究方向:中西医结合防治消化系统疾病的临床与基础研究。

通信作者:温艳东, E-mail: wen6120@126.com

引用格式:王阳,王萍,李中玉,等. 基于“脾藏营”理论探析胃癌前病变与能量代谢障碍的关系[J]. 北京中医药, 2024, 43(1):

变生癥瘕癌毒之症,促进癌变。有研究表明,脾虚是 GPL 病理恶性转化过程中的重要因素^[10-11],其与胃癌发生、发展过程中各病理改变的恶性程度呈正相关。综上所述,“脾营失调”与 GPL 癌变密切相关,而脾胃虚弱则是“脾营失调”之根本。

3 能量代谢障碍与 GPL 的关系

能量代谢通常是指物质代谢过程中的能量生成、储存及消耗等变化^[12]。葡萄糖、氨基酸、脂质等作为生物大分子合成过程中的主要供体,常参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和免疫逃逸等过程^[13]。能量代谢障碍作为重要的致癌因素,其代谢重编程已经被确定为癌症的关键特征之一^[14-15]。研究发现,高脂饮食可诱导小鼠胃黏膜肠上皮化生^[16];相较于正常胃黏膜,甘油三酯代谢在肠上皮化生中更加活跃^[17]。谷氨酰胺是肿瘤细胞中氮和碳的关键供体^[18]。谷氨酰胺转运蛋白的缺失能够抑制胃癌细胞增殖^[19]。此外,GPL 的各阶段中均有不同程度的氨基酸及糖酵解代谢紊乱^[20];在大鼠的异型增生和胃癌阶段,氨基酸代谢途径均发生了显著的变化^[21]。以上研究均提示能量代谢障碍与 GPL 发生发展及癌变的病理机制密切相关,进一步探索相关临床干预方法对 GPL 的影响,有望为胃癌的早期防治提供新思路^[22]。

4 能量代谢与中医“脾藏营”理论的关系

4.1 “脾藏营”理论的生物学基础

机体从外界摄取的营养物质包括碳水化合物、脂肪、蛋白质、微量元素、水及维生素等^[23],其中糖类、蛋白质、脂肪等通过三羧酸循环及氧化磷酸化等代谢途径释放能量,并将其储存在可供生命活动直接利用的三磷酸腺苷(ATP)中,以保证细胞各项生命活动的能量供应^[23]。三大营养物质类比营气来源的“精微”,能量代谢过程正如脾之“受纳”“贮存”及“输布”之功,若脾之功能正常,适时受纳水谷、贮存及输布营气,以调节并维持整体的阴阳平衡,机体各项能量代谢功能正常运行,则疾无所生。

4.2 “脾营失调”的微观体现

“脾营失调”之根本在于脾胃虚弱,脾虚则运化无力,精微物质生成不足,微观可表现为能量“合成代谢障碍”及“分解代谢障碍”等,从而出现四肢无力、形体消瘦、面色萎黄等“脾营不足”之象;或表现为倦怠无力、体脂过盛、形体胖大等“脾营不运”之症。有研究^[24]对脾虚证患者及

健康志愿者的基因进行分析发现,脾虚证患者的糖、脂、蛋白质及核酸代谢相关基因表达出现异常,从而出现营养代谢障碍。同时有研究^[25]发现,脾虚证大鼠骨骼肌存在线粒体受损、能量代谢降低以及糖代谢紊乱等。这些研究结果都进一步验证了“脾藏营”与机体能量代谢的相关性。故从微观角度,脾虚引起水谷精微生成、布散受阻,营气转输障碍,类似于机体的代谢紊乱、能量生成受阻,从而引发机体功能障碍。

4.3 健脾调营法调节能量代谢的临床价值

4.3.1 健脾养营:GPL 患者多为年老体弱,脾虚纳少,气耗营枯,无力四布津液,津液内停,碍脾运化,影响气血生成及输布,以致胃络失于营血濡养而生萎缩之象,甚至出现异型增生等癌前病变。脾营虚证临床常表现为胃脘痞满不适、嘈杂、嗳气、纳呆、便溏等;同时镜下可见胃黏膜变薄、黏液稀薄而多、或有黏膜水肿、胃蠕动减弱等表现^[26]。可用香砂六君子汤加减以益气健脾、培补气血,药用党参、白术、茯苓、黄芪、当归、木香、砂仁等。有研究^[27]表明,健脾中药复方通过调控 mTOR/HIF-1 α /SIRT6 信号通路,抑制有氧糖酵解活性,干预 GPL 小鼠胃黏膜萎缩,影响肠化生、干细胞去分化,从而发挥抗 GPL、预防胃癌的作用。同时有研究^[28]发现,人参的主要有效成分人参皂苷能够通过抑制葡萄糖转运蛋白(GLUT)1 和 GLUT4 的异常激活,减轻 GPL 大鼠的血管生成和微血管异常,并能通过下调甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸等氨基酸代谢途径,调节能量代谢,从而改善胃黏膜肠化生和异型增生的病理表现。

4.3.2 运脾活血解毒:GPL 病程缠绵难愈,日久耗气,脾虚运化无能,水谷内停,脾营不运,邪气乘袭,反阻营血布散,痹阻胃络,毒邪内生,瘀毒久滞不消,胃腺易生积聚癥瘕,而增加癌变风险。脾营不运证临床常表现为胃脘痞满或痛有定处、痛如针刺、舌质暗红或有瘀点等证候特征,内镜下常见胃黏膜内出血点、黏液灰白或褐色、血管纹暗红等表现^[26]。根据《素问·阴阳应象大论篇》中“血实宜决之”思想,GPL 的治疗可选用丹参饮加减以活血消癥^[29-30],药用丹参、赤芍、桂枝、檀香、砂仁等。此外,“气虚生毒”学说认为滞久化毒是 GPL 发病的核心病理过程,治疗以益气培元为根基,兼以灵活运用解毒之法^[31],用药可配伍山慈菇、金荞麦、石见穿、白花蛇舌草

等具有抗癌解毒功效的药物,以期“截断”疾病演变进程。研究^[32]发现健脾活血中药复方可能通过下调谷氨酰胺酶 1 (GLS1) 表达量,干预胃黏膜血管内皮细胞代谢,抑制 GPL 进程。同时有研究^[33]发现健脾化瘀解毒方可抑制有氧糖酵解代谢产物乳酸脱氢酶 A (LDHA) 表达,阻断细胞的恶性增殖与肠上皮化生,延缓 GPL 恶变。

5 小结

“脾藏营”理论源于《内经》,其内涵为脾胃生成、贮藏、输布营气的功能;若脾营失调,则可见“脾营虚证”以及“脾营不运证”。能量代谢是“脾藏营”理论的生物学基础,而能量代谢障碍则是“脾营失调”的微观体现。临床中 GPL 患者“脾营失调”的情况较为常见,国内外大量研究发现 GPL 的发生发展及恶变往往与能量代谢紊乱密切相关。健脾调营法治疗 GPL 是“脾藏营”理论应用的重要体现。健脾调营中药及复方可能通过多种作用机制调节能量代谢,进而发挥其延缓及逆转 GPL 恶性演变的作用,可为临床治疗 GPL 提供新的思路。

参考文献

- [1] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. 中国肿瘤,2022,31(7):488-527.
- [2] CORREA P, HAENSZEL W, CUELLO C, et al. A MODEL FOR GASTRIC CANCER EPIDEMIOLOGY[J]. Lancet, 1975,306(7924):58-60.
- [3] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. Cancer Res, 1992,52(24):6735-6740.
- [4] 王萍,尹晓岚,张北华,等. 近 40 年慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变中医研究述评[J]. 中医杂志,2020,61(22):1943-1947.
- [5] 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,等. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年)[J]. 中华消化杂志,2020,40(11):731-741.
- [6] HE R, MA R, JIN Z, et al. Proteomics and metabolomics unveil codonopsis pilosula (Franch.) nannf. ameliorates gastric precancerous lesions via regulating energy metabolism[J]. Front Pharmacol, 2022,13:933096.
- [7] 袁国兴,张明辉,朱健,等. 从营卫理论探讨恶性肿瘤相关多汗症[J]. 北京中医药,2023,42(2):201-203.
- [8] 陈修园. 灵素节要浅注[M]. 太原:山西科学技术出版社,2013:194.
- [9] 何晓晖. 试论“脾藏营”[J]. 上海中医药杂志,1989(6):45-46.
- [10] 王阳,王萍,李中玉,等. 480 例胃黏膜异型增生患者的中医证候分布规律及其与病理改变的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):333-339.
- [11] 宋健,袁敏惠,刘争辉,等. 慢性萎缩性胃炎胃癌前病变患者中医证候分布规律研究[J]. 云南中医学院学报,2021,44(3):28-32.
- [12] 李玮. 系统生理学[M]. 济南:山东大学出版社,2021:199.
- [13] 张仙宏,张思雨,李乐. 氨基酸代谢重编程在肿瘤发生发展中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2022:1-22.
- [14] DU Y, WEI N, MA R, et al. Long noncoding RNA MIR210HG promotes the warburg effect and tumor growth by enhancing HIF-1 α translation in triple-negative breast cancer[J]. Front Oncol, 2020,10:580176.
- [15] SUN Y, SHI Z, LIAN H, et al. Energy metabolic dysfunction as a carcinogenic factor in cancer cells[J]. Clin Transl Med, 2016,5(1):14.
- [16] ARITA S, OGAWA T, MURAKAMI Y, et al. Dietary fat-accelerating leptin signaling promotes protumorigenic gastric environment in mice[J]. Nutrients, 2019,11(9):2127.
- [17] GOMES LI, ESTEVES GH, CARVALHO AF, et al. Expression profile of malignant and nonmalignant lesions of esophagus and stomach: differential activity of functional modules related to inflammation and lipid metabolism[J]. Cancer Res, 2005,65(16):7127-7136.
- [18] HALAMA A, SUHRE K. Advancing Cancer treatment by targeting glutamine metabolism-A roadmap[J]. Cancers, 2022,14(3):553.
- [19] LU J, CHEN M, TAO Z, et al. Effects of targeting SLC1A5 on inhibiting gastric cancer growth and tumor development in vitro and in vivo[J]. Oncotarget, 2017,8(44):76458-76467.
- [20] GU J, HUANG C, HU X, et al. Nuclear magnetic resonance-based tissue metabolomic analysis clarifies molecular mechanisms of gastric carcinogenesis[J]. Cancer Sci, 2020,111(9):3195-3209.
- [21] GU J, HU X, SHAO W, et al. Metabolomic analysis reveals altered metabolic pathways in a rat model of gastric carcinogenesis[J]. Oncotarget, 2016,7(37):60053-60073.
- [22] 杨仕仪,姚美莲,郝宇钧. 代谢重编程在胃癌中的研究进展[J]. 肿瘤,2021,41(11):768-780.

- [23] 吴梧桐. 生物化学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:303.
- [24] 杨泽民. 脾虚证物质能量代谢基因差异表达及其生物信息分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [25] 范方馨, 朱昊如, 钱梦, 等. 脾虚证模型大鼠腓肠肌损伤及其机制的探查[J]. 北京中医药大学学报, 2022:1-16.
- [26] 张声生, 唐旭东, 黄穗平, 等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7):3060-3064.
- [27] 刘伟. 胃痞灵调控 mTOR/HIF-1 α /SIRT6 信号通路介导胃癌前病变有氧糖酵解的分子机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [28] ZENG Z, NIAN Q, CHEN N, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits angiogenesis in gastric precancerous lesions through downregulation of Glut1 and Glut4[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145:112086.
- [29] 王阳, 陈婷, 王萍, 等. 从“血实宜决之”探讨胃癌前病变的中医治疗[J]. 北京中医药, 2020, 39(11):1191-1193.
- [30] 阎钧天. 《黄帝内经》七论新编[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2019:251.
- [31] 王威, 高慧娟, 谭丽, 等. 基于“气虚生毒”理论辨治胃癌前病变探析[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(1):11-14.
- [32] 黄柳向, 廖小年, 贺玉琼. 基于血管内皮细胞代谢途径探讨莪术健胃方治疗大鼠胃癌前病变的机制[J]. 中医研究, 2022, 35(1):60-67.
- [33] 潘华峰, 袁冬生, 刘伟, 等. 健脾化痰解毒方抑制 PI3K/AKT/HIF-1 α 通路阻断胃癌前病变恶性进展的机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6):2786-2790.

Analysis of gastric precancerous lesions and disturbance of energy metabolism based on the theory of spleen storing Ying-nutrient blood

WANG Yang, WANG Ping, LI Zhong-yu, XU Qing, TIAN Yi-bing, GE Wen-tong, ZHAO Xiao-fan, WEN Yan-dong

(收稿日期: 2023-04-24)

欢迎关注《北京中医药》杂志微信公众号

为提升杂志学术影响力, 扩大信息传播的覆盖面和使传播效果达到最大化, 《北京中医药》开通了微信公众号平台。登录微信, 查找公众号“北京中医药杂志”, 添加“关注”后, 即可成为本刊的微信平台用户。届时, 您将及时收到本刊定期发布的“最新目录”“专题推荐”“文章推荐”等学术前沿消息, 并可通过链接登录本刊官网完成投稿、查稿等操作。

欢迎各位读者、作者及专家关注。

