

从靛玄府郁闭与糖代谢重编程的联系 论甲状腺乳头状癌

陈思维¹,张凤暖²,高天舒²

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847; 2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 甲状腺乳头状癌是内分泌常见的恶性肿瘤之一,目前尚无统一辨证论治标准。文章首次从玄府角度出发,深入探讨靛玄府的理论内涵及其与糖代谢重编程的联系,进一步阐明甲状腺乳头状癌的发生发展可能与靛玄府郁闭诱发糖代谢重编程相关,故提出临床上可通过开靛玄府法抑制肿瘤糖代谢重编程状态,从而延缓疾病进展,为中医药诊治甲状腺乳头状癌提供新的思路。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;石瘿;瘰疬;靛玄府;糖代谢重编程

[中图分类号] R273

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)03-0286-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.03.008

Study on Papillary Thyroid Carcinoma from Relationship Between Facial Sweat Pore Stagnation and Glucose Metabolism Reprogramming

CHEN Siwei¹,ZHANG Fengnuan²,GAO Tianshu²

(1.Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2.Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract Papillary thyroid carcinoma is one of the most common malignant tumors in the endocrine system. There is no unified standard of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation and treatment. From the perspective of sweat pore, this paper discusses the theoretical connotation of facial sweat pore and its connection with the reprogramming of glucose metabolism for the first time, further clarifies that the occurrence and development of papillary thyroid carcinoma may be related to the reprogramming of glucose metabolism induced by the glucose sweat pore stagnation. Therefore, it is proposed that the method of relieving

facial sweat pore stagnation can be used clinically to inhibit the reprogramming state of tumor glucose metabolism, thereby delaying the progression of the disease, which provides a new idea for TCM diagnosis and treatment of papillary thyroid carcinoma.

Keywords papillary thyroid carcinoma; stony goiter; goiter and tumor glucose; facial sweat pore; glucose metabolism reprogramming

[收稿日期] 2024-04-09

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:81874441);沈阳市科技计划项目公共卫生研发专项(批文号:沈科发[2022]14号);辽宁省科技厅博士科研启动基金计划项目(编号:2022-BS-207);沈阳市科技局中青年科技创新人才支持计划项目(编号:RC220398)

[作者简介] 陈思维,2022年硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌及代谢病。

[通信作者] 高天舒,主任中医师,主要从事中医药防治内分泌及代谢病。邮箱:gaotianshu67@163.com。

甲状腺乳头状癌(PTC)属于中医学石瘿、瘰疬的范畴,是目前内分泌系统中发病率增长最快的恶性肿瘤^[1]。PTC的西医治疗以手术及微创热消融为主,其中手术治疗虽能有效切除病灶及控制淋巴结转移,但创伤性较大,可致喉返神经损伤,且颈部留有瘢痕,影响美观,同时术后需终生进行甲状腺激素替代治疗,对患者造成较大心理压力^[2];微创热消融虽能满足患者对于美观性的需求,但术后易复发,且存在损伤甲状腺周围神经及血管的风险^[3]。中医药在治疗PTC过程中发挥其独特优势,在改善患者临床症状方面效果突出,但由于PTC发病机制复杂,为其证候及病机研究增加了难度。本文首次从膻玄府理论出发,探讨其与糖代谢重编程的联系,并进一步阐述PTC的发病机制及治疗思路,发挥中医药治疗PTC的优势。

1 膻玄府理论概述

1.1 玄府理论的发展沿革

1.1.1 玄府的古代源流

玄府一词最早见于《黄帝内经》,在其中论述有三,一者,《素问·水热穴论》云“所谓玄府者,汗空也”;二者,《素问·调经论》云“腠理闭塞,玄府不通,卫气不得泄越,故外热”;三者,《素问·六元正纪大论》云“火郁之发……目赤心热……刻终大温,汗濡玄府,其乃发也”。纵观其论,说明玄府相当于人体的汗孔、腠理等部位,具有发散汗液、泄越卫气之能。直至金元时期,刘河间《素问玄机原病式》中提出:“玄府者,无物不有……乃气出入升降之道路门户也。”^[4]打破了原有玄府仅为体表汗孔、腠理的狭义概念,将玄府延申为分布周身各处、通利全身气机的极细微结构。

1.1.2 玄府的现代进展

近年来诸多医家根据玄府“周部全身”“至微至细”“开合通利”的特点^[5],结合各脏腑组织自身解剖结构及生理功能的特性,提出了不同部位玄府的概念。如陆鹏等^[6]提出肺玄府的概念,认为肺玄府的微观结构实际上就是肺的气血屏障,也是肺中毛细血管与肺泡进行信息交换的途径。黄文强等^[7]提出肝玄府的概念,认为肝筛结构与玄府概念在形态结构及气血运行等方面存在诸多共通性,是实现窦周

间隙内外物质转换的主要渠道。陆鹏等^[8]亦提出肾玄府概念,认为肾之滤过屏障在肾小球与肾小囊传输津液中的作用与玄府渗灌气血之能相通。诸如此类还有脑玄府^[9]、骨玄府^[10]、眼玄府^[11]、鼻玄府^[12]等论述,更加证实了玄府存在的普遍性,内至脏腑骨髓,外达体窍肌表,无处不在,至微至小,由此可以推断甲状腺中亦有玄府的存在。

1.2 “膻玄府”概念的提出

“膻”在古代医家用典中多指代甲状腺器官,如李时珍《本草纲目·兽部》云:“膻音掩,俗名咽舌是也。”“在猪喉系下,肉团一枚,大如枣,微扁色红。”^[13]详细记述了“膻”即甲状腺的解剖位置及形态特征。从微观层次而言,甲状腺由大量滤泡上皮细胞组成,细胞与细胞之间存在微小的细胞间孔及连接装置,而正是因为这些细微结构才能确保甲状腺滤泡上皮细胞与外界之间进行物质转换,进而维持甲状腺的正常功能,这与玄府“至微至细”之性及“转输流通”之能存在异曲同工之妙^[14],可进一步从生理解剖层面证实膻玄府的客观存在。

1.3 膻玄府功能特性

膻玄府具有全身玄府的基本特点,如畅达气机、疏布津液、渗灌气血等,既是甲状腺内“气机升降出入之门户”,也是“气血津液、荣卫精神运行通达之道路”^[4]。甲状腺内气血津液的运行与更迭,随气机升降运动而循环往复、周流不息,但此过程均需经过膻玄府这一细微通道,以发挥正常的温煦推动、滋润濡养及能量传输等作用。生理状态下,若膻玄府通利,则气机升降协调,气血津液输布有度,荣卫精神宣通无阻,甲状腺组织得到充分濡养而发挥正常生理功能,此过程类似于甲状腺滤泡上皮细胞间通过直接或间接的方式完成细胞内外能量与信息的传递及转换,也是膻玄府畅达气机、疏布津液、渗灌气血的微观表现。

2 膻玄府郁闭与PTC糖代谢重编程的联系

2.1 膻玄府郁闭是PTC的核心病机

《诸病源候论·瘰疬候》云:“诸山水黑土中,出泉流者,不可久居,常食令人作瘰疬病,动气增患。”又云:“瘰疬者由忧恚气结所生。”^[14]说明PTC的发生与饮食、水土、情志密切相关,但自从全国推行加碘食盐后,

因碘缺乏而导致的甲状腺疾病已不太常见,因此水土因素对PTC发病的影响也较前下降。随着现代人生活节奏加快,饮食、情志成为PTC的常见病因,长期饮食不规律,导致人体脾胃运化功能失司,气机升降无常,气结致闭,促使膻玄府郁闭不通;或因暴饮暴食,脾胃功能受损,脾气虚弱,生化乏源,膻玄府失于濡养而出现自闭,进而导致甲状腺内外气血津液运行不畅,气郁津停,痰湿内生,痰凝血瘀,日久气、痰、瘀夹杂,酿生癌毒,结于颈前而发PTC。此外也可按经络循行而论,甲状腺位于肝经循行之处,情志失节,忧思过度或焦躁恼怒均可导致肝失疏泄,将军失职,甲状腺内气机郁结,膻玄府郁闭不通,初期仅以气郁玄府为主,常无明显症状,但随郁结渐重,气不行血,血停为瘀,瘀阻痰凝,导致痰瘀互结于膻玄府之中,加快PTC发生发展。由此可见,饮食、情志等因素影响着膻玄府自身的通利,而膻玄府通利与否又决定着甲状腺内外气血津液运行是否正常及气、痰、瘀等病理产物是否滋生,进而影响PTC的进展。

2.2 膻玄府郁闭是糖代谢重编程发生的启动因素

糖代谢是细胞内能量供给的主要方式,当处于有氧条件时,葡萄糖通过氧化磷酸化途径为机体细胞提供所需能量,而在缺氧条件下,葡萄糖氧化磷酸化过程被重编程为路径更短、速率更快的糖酵解代谢,且这种快速供能方式在肿瘤中的体现尤为突出,甚至在有氧环境下,肿瘤细胞亦会倾向于应用这种高效的供能方式,从而更快促进自身增殖与侵袭,这就是德国学者Warburg提出的“瓦博格效应”,此过程也被称为肿瘤的糖代谢重编程^[15-16]。

若膻玄府开合有度,通利无阻,则气血津液等疏布有度,甲状腺组织得精微物质濡养而发挥应有功能,这与正常情况下葡萄糖通过氧化磷酸化途径供能相契合;若膻玄府开合不利,郁闭不通,则气机升降无常,气血津液布散失职,导致甲状腺中能量供应障碍,糖类等水谷精微无法实现正常的转化与利用,而出于机体能量补偿的需求,甲状腺内乏氧代谢增加,进而诱发糖代谢重编程发生,在此条件下,机体中的丙酮酸无法正常进入三羧酸循环,从而形成乳酸蓄积^[17],相当于中医学气、痰、瘀等病理产物的滋

生,日久不化,形成癌毒,促进PTC的发生发展,可见膻玄府郁闭是诱发PTC糖代谢重编程的启动因素,糖代谢重编程理论与中医玄府内涵密切相关。

2.3 糖代谢重编程是促进PTC发展的关键环节

甲状腺正常细胞转化为肿瘤细胞的过程中常伴随糖代谢重编程的发生,PTC的发生发展也与细胞能量代谢失衡密切相关,具体表现为以下四个方面。

①糖酵解途径及乳酸形成增加。糖酵解越来越多地被作为肿瘤进展的标志,因为在糖代谢过程中,会产生大量的蛋白质、脂质等物质,可加速癌细胞的增殖和分化^[18]。研究发现,与癌旁组织相比,PTC组织中存在丙酮酸激酶M2(PKM2)高水平表达,同时葡萄糖消耗量及乳酸形成增加,肿瘤细胞的增殖与侵袭速率增快^[19]。②三羧酸循环重置。三羧酸循环是机体内大分子代谢共同通路,在葡萄糖代谢的过程中起到关键作用。而丙酮酸羧化酶作为癌细胞三羧酸循环中一种重要的凋亡酶,可通过刺激脂肪酸合成,重置三羧酸循环途径,促进甲状腺癌细胞的侵袭^[20-21]。③氧化磷酸化途径的改换。机体内肿瘤细胞的快速增殖与侵袭,导致局部组织供血不足,诱发肿瘤缺氧微环境的产生,在此状态下,肿瘤细胞可通过能量模式的转变,将细胞氧化磷酸化途径转化为糖酵解途径,以此提高肿瘤细胞增殖能力^[22]。④磷酸戊糖途径的增加。磷酸戊糖途径也是糖代谢重要组成部分之一,其两个氧化分支,不仅是核苷酸和脂质的合成成分,也可调节氧化还原水平,当处于氧化应激状态时,肿瘤细胞中磷酸戊糖途径增加,抑制细胞凋亡,促进肿瘤的增殖与存活^[23]。综上所述,糖代谢重编程是一个复杂的过程,其中糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化、磷酸戊糖等途径相互作用、互为因果,成为促进PTC进展的关键环节。

3 开膻玄府法是治疗PTC的新思路

开膻玄府法是指运用中医药治疗手段对膻玄府郁闭不通所引起的病证进行施治,以恢复膻玄府开合通利的特性,令郁得开,气液复得宣通,最终达到治疗PTC的目的。《素问·六微旨大论》云:“故非出入,则无以生长壮老已;非升降,则无以生长化收藏。”人体气机升降出入正常往复,循环不休,才能确

保体内新陈代谢及各脏腑组织机能的正常运行,故临证应以开通玄府为先^[24]。

气、痰、瘀等病理产物多是由于膻玄府郁闭而化生,郁闭不通,酿生癌毒,壅滞于颈前,使病情缠绵难愈。《素问病机气宜保命集·本草论》云:“留而不行为滞,必以通剂以行之。”^[25]以通去滞,故可运用行气化痰活血之法,临证选择厚朴、郁金、陈皮等行气之品及半夏、浙贝母等化痰之药,在行气化痰的同时,配以川芎、当归、丹参等活血化瘀,使气、痰、瘀得消,膻玄府得以通利。行气开玄、化痰开玄、活血开玄三管齐下,共奏开膻玄府之功。虽然目前未发现开膻玄府法在PTC治疗中的应用,但已有研究证实以开通玄府法为治疗基础,采用开玄府以行气活血的逍遥散结汤,可明显改善甲状腺结节患者临床症状,缩小结节体积,尤其是针对囊性结节的治疗效果尤为显著,说明应用开通玄府法后,甲状腺内气血得以渗灌,局部微循环恢复,且囊性结节多为液体成分,玄府通利,更有助津液流通,因而结节体积较治疗前显著缩小^[26]。

然而实际临床中由于PTC发病机制复杂、病因繁多,故开膻玄府之法并不拘泥于行气、化痰、活血,应审时度势,辨证施治,临证时可一法为要,或多法并举,终达开膻玄府之效。此外,从西医角度而言,利用开膻玄府之法有助于消减甲状腺内产生的各种代谢产物,达到了推陈致新的目的,还可以通过多种生物反馈调节及细胞因子通路的调控作用,逐步恢复甲状腺组织的正常功能与结构,纠正人体阴阳失衡状态,促进气血平和,津液流通,进而延缓PTC的发生发展,由此可见,开膻玄府之法将成为未来中医治疗PTC的新思路。

4 结束语

综上所述,膻玄府郁闭,可诱发肿瘤糖代谢重编程的发生,同时促使气、痰、瘀等病理产物的滋生,进一步加速PTC的进展。故临床上可应用开膻玄府法,使膻玄府通利,甲状腺内气机畅达,津液得布,痰瘀得解,能量供应恢复正常,糖代谢重编程状态得以抑制,以此延缓PTC的发生发展,提高患者生活质量,充分发挥中医药治疗PTC的优势,为中医从玄府

论治PTC提供科学依据,丰富玄府理论内涵。

[参考文献]

- [1] 张新洲,刘劲松,许娴,等. 2005—2016年中国甲状腺癌发病和死亡趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(24):1725-1733.
- [2] 张婷婷,魏文俊,王宇. 低危型甲状腺癌诊疗争议[J]. 重庆医科大学学报,2022,47(11):1265-1267.
- [3] 逯泓智,陈宇,张广旭,等. 甲状腺微小乳头状癌热消融技术研究进展及现状分析[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(20):3799-3802.
- [4] 刘完素. 素问玄机原病式[M]. 孙洽熙,孙峰,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:2.
- [5] 向圣锦,段俊国. 玄府:细胞层次物质能量信息流通与交换的结构和功能单位[J]. 中华中医药杂志,2022,37(9):5491-5493.
- [6] 陆鹏,任凤艳,潘迪,等. 肺玄府络脉与气血屏障论[J]. 中医杂志,2016,57(16):1433-1435.
- [7] 黄文强,彭宁静,何利黎,等. 肝玄府学说理论初探[J]. 中医杂志,2012,53(11):901-902,908.
- [8] 陆鹏,刘丽香,潘迪,等. 论肾玄府络脉与肾小球滤过屏障[J]. 中医杂志,2016,57(21):1888-1890.
- [9] 于斌,黄世敬. 基于脑玄府与神经血管单元的相关性分析郁症的发病机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(12):3837-3842.
- [10] 吴结枝,黄海平,陈沙,等. 从“骨玄府-藏象”论骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(8):1201-1204.
- [11] 李会敏,魏军平,韦茂英,等. 基于“玄府郁闭-眼部微循环障碍”探讨甲状腺相关眼病[J]. 中华中医药学刊,2023,41(5):107-110.
- [12] 郭荀,贾国兵,谢慧,等. 熊大经从“玄府郁闭,心神不达”论治嗅觉障碍经验[J]. 中医杂志,2023,64(2):124-127.
- [13] 李时珍. 本草纲目:金陵版排印本[M]. 王育杰,整理. 北京:人民卫生出版社,2004:125.
- [14] 巢元方. 诸病源候论[M]. 宋白杨,校注. 北京:中国医药科技出版社,2011:36.
- [15] 陈艳奇,吕艳,刘海鹏,等. 基于“玄府”与“NIS表达”论治良性甲状腺结节[J]. 云南中医学院学报,2022,45(6):5-10.
- [16] EDIRIWEERA M K, JAYASENA S. The role of reprogrammed glucose metabolism in cancer [J]. Metabolites, 2023, 13(3):345.

- [17] BONONI G, MASONI S, DI BUSSOLO V, et al. Historical perspective of tumor glycolysis: a century with Otto Warburg[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 325-333.
- [18] 潘婷, 郝经伟, 王瑶瑶等. M2型丙酮酸激酶翻译后修饰在肿瘤发生和发展中的作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(9): 1359-1367.
- [19] MORENO-SÁNCHEZ R, ROBLEDO-CADENA D X, PACHECO-VELÁZQUEZ S C, et al. Estimation of energy pathway fluxes in cancer cells - Beyond the Warburg effect [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 739: 109559.
- [20] 连连, 杨志坚, 杨波, 等. 槲皮素抑制Akt/mTOR相关糖酵解影响甲状腺癌TPC-1细胞侵袭迁移的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(11): 639-646, 661.
- [21] 许雪萌, 崔适文, 张文龙, 等. 表观遗传修饰在肿瘤代谢重编程中的作用和机制[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 686-692.
- [22] LIU C, ZHOU X, PAN Y, et al. Pyruvate carboxylase promotes thyroid cancer aggressiveness through fatty acid synthesis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 722.
- [23] TSYBROVSKYY O, DE LUISE M, DE BIASE D, et al. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant shares accumulation of mitochondria, mitochondrial DNA mutations, and loss of oxidative phosphorylation complex I integrity with oncoytic tumors[J]. *J Pathol Clin Res*, 2022, 8(2): 155-168.
- [24] MESKERS C J W, FRANCAZAK M, SMOLENSKI R T, et al. Are we still on the right path (way)?: the altered expression of the pentose phosphate pathway in solid tumors and the potential of its inhibition in combination therapy[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2022, 18(1): 61-83.
- [25] 刘完素. 素问病机气宜保命集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 47.
- [26] 刘秋艳. 开通玄府法治疗良性甲状腺结节的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

(上接第258页)

- [11] 严洁, 黎喜平, 易受乡, 等. 电针对应激性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜肠三叶因子基因表达的影响[J]. *中国针灸*, 2006, 26(1): 66-68.
- [12] 田浩梅, 严洁, 易受乡, 等. 电针胃经经穴促进大鼠胃黏膜修复过程中相关蛋白磷酸化的研究[J]. *针刺研究*, 2009, 34(3): 147-151.
- [13] 陈娇龙. 基于代谢组学研究电针治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [14] 司贵年, 楼怡青, 胡志豪, 等. 慢性胃炎患者肠道菌群分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(3): 331-334.
- [15] 黄婉仪, 朱景茹, 王英杰, 等. 电针足三里穴对慢性萎缩性胃炎大鼠肠道菌群的影响[C]//2022年中国针灸学会年会论文集. 济南, 2022: 335-342.
- [16] 覃佩兰, 成泽东. 基于脑肠轴学说探讨针灸对肠道菌群调节的思考[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(11): 2712-2714.
- [17] 吴剑之, 吴晓亮. 针灸治疗消化系统疾病的机制研究概述[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(7): 1115-1116.
- [18] 刘丽, 陈小丽, 文琪琦, 等. 按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(11): 1701-1707.
- [19] 王述菊, 孙国杰, 杜艳军, 等. 孤束核在针刺“足三里”调节胃运动中的作用机制[J]. *中国中医药信息杂志*, 2007, 14(9): 28-30.
- [20] 王礼建, 周吕, 田瑞. 延髓最后区对犬消化间期移行性复合运动的调节作用[J]. *中华医学杂志*, 2002, 115(3): 384-388.
- [21] 杨娜娜, 谭春霞, 李月婕, 等. 针刺调节外周炎症反应的研究进展[J]. *中国针灸*, 2022, 42(9): 1078-1082.
- [22] PAN W X, FAN A Y, CHEN S Z, et al. Acupuncture modulates immunity in sepsis: toward a science-based protocol[J]. *Auton Neurosci*, 2021, 232: 10279.
- [23] YANG N N, YANG J W, YE Y, et al. Electroacupuncture ameliorates intestinal inflammation by activating α 7nAChR-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in postoperative ileus[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4078-4089.