

# 基于谷氨酰胺代谢重编程从“阴瘤”论治结直肠癌\*

王菲叶<sup>1</sup>, 郭欣煜<sup>1</sup>, 许云<sup>1\*\*</sup>, 龚璐天<sup>1</sup>, 付力<sup>1</sup>, 谷珊珊<sup>1</sup>,  
宋卓<sup>2</sup>, 曾钰梅<sup>1</sup>, 杨宇飞<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091; 2. 空军特色医疗中心 北京 100142)

**摘要:** 阴阳学说是在整体辨证指导下中医学朴素的辨证思想, 阴阳盈亏的动态变化可以反应人体的生命活动。笔者团队在前期的文献调研和临床实践中发现“阳虚阴结”是结直肠癌发生的关键病机, 阳气不足, 痰、湿、瘀等属阴的代谢产物失于气化而积聚形成“阴瘤”, 停滞于肠道而形成结直肠癌。阳化气是正常细胞代谢产生能量的过程, 阳虚而阴邪之物不化在体内结聚而成瘤。阴阳失衡所产生的盈亏之变可引起体内的能量或物质代谢变化, 其中谷氨酰胺是肿瘤细胞中消耗量最大的氨基酸, 其代谢过程中不仅为肿瘤细胞生长提供物质基础, 同时还可拮抗免疫细胞对谷氨酰胺的利用, 并创造一种乏氧的酸性微环境, 促进肿瘤细胞的增殖和生长。本文对结直肠癌细胞谷氨酰胺代谢的特点进行了详细的论述, 旨在从“阳虚阴结”的病机阐述结直肠癌发生, 并阐释中医药重塑肿瘤细胞代谢的科学理论, 旨在为结直肠癌的综合治疗提供新的思路和方法。

**关键词:** 结直肠癌 阴瘤 谷氨酰胺代谢 温阳通下

doi: 10.11842/wst.20240107002 中图分类号: R574.62 文献标识码: A

由于饮食不当、生活作息不规律、精神压力大等多因素的作用, 结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率已成为位居全球第一的消化系统恶性肿瘤, 其中发病率位居全球恶性肿瘤的第3位, 而死亡率高居第2位<sup>[1]</sup>。在我国结直肠癌的发病率以高达6.26%的增长速度逐年增长, 严重危害人民的生命健康安全<sup>[2]</sup>。结直肠癌的治疗是以手术、化疗、放疗、靶向治疗为主, 不良反应颇多, 不仅降低患者的生活质量, 同时也对患者的心理造成不同程度的创伤, 疗效有限。中医药在治疗结直肠癌中具有独特的优势, 根据其临床表现, 将结直肠癌归于“肠覃”“肠积”之类, 痰、湿、瘀、虚被广泛认为是其发病的关键因素, 治疗以扶正解毒法为则, 以健脾益气、脾肾双补、化湿除痰、活血化瘀等为法, 一定程度上提高了临床疗效和患者的生活质量。笔者所在团队在前期的临床实践

和研究中发现, 阴阳关系的失衡是结直肠癌发生的根源<sup>[3]</sup>, 而“阳虚阴结”是结直肠癌发病的关键病机, 当从“阴瘤”论治。其中物质有形而属阴, 能量为机体活动供能而属阳, 阴阳的盈亏变化也是物质与能量转化的对立统一过程。同时现有研究也发现, 代谢重编程是肿瘤发生发展的重要特征, 其中糖酵解首先被Warburg提出<sup>[4]</sup>, 除糖代谢异常外, 氨基酸代谢异常也是肿瘤代谢重编程的重要组成部分<sup>[5]</sup>。谷氨酰胺(Glutamine, GLN)作为血液中最丰富的氨基酸, 其代谢过程中ATP产生不足, 却可为肿瘤细胞的快速增殖提供碳源和氮源, 同时形成利于其增殖的酸性微环境, 为肿瘤细胞的快速增殖提供了便利条件, 这恰与结直肠癌“阳不化气, 阴聚成形”的病机理论不谋而合。因此本文基于GLN代谢重编程探讨阴瘤理论的物质基础及肠癌的中医治疗切入点, 以期对结直肠恶

收稿日期: 2024-01-07

修回日期: 2024-02-06

\* 国家自然科学基金委员会面上项目(82074414): 基于ASCT2/GS介导的谷氨酰胺代谢途径探讨祛邪胶囊干预结肠癌机制研究, 负责人: 许云; 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01807): 基于肠道微生态的结直肠癌的寒热证候特征与优势人群干预方案精准化研究, 负责人: 许云; 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202205): 基于调气解毒学说的中医肿瘤传承创新团队, 负责人: 花宝金。

\*\* 通讯作者: 许云, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向: 中医药防治肿瘤。

性肿瘤的治疗提供新思路和新方法。

### 1 阳不化气,阴聚成形而生肠癌

中医学认为阴阳失衡是导致疾病发生的根本。《内经》记载“积之始生,得寒乃生,厥乃成积”,张介宾在《类经》中注曰:“阳动而散,故化气;阴静而凝,故成形”。阳主动可化气,主温煦与推动,当机体“阳化气”不足时,气无以化,形无以温,气的升降出入运动失常,气血津液失其正常的输布聚散之能,导致属性为阴的精、血、津液等精微物质积滞化浊,形成血瘀、湿毒、水结、痰饮等病理产物,渐聚成瘤,正如《诸病源候论》谓“正谷不化反浊秽为毒”。

同时,由于饮食寒凉或起居不慎受凉也可导致机体局部阳气不通,阴形不化,形成痰、湿、毒、瘀等实邪,日久积聚而成为肿瘤雏形。肿瘤停滞局部又可进一步导致局部络脉闭阻、暗耗阳气,正如《瘟疫论补注》中所述“阳气愈消,阴凝不化,邪气留而不行”,如此循环往复,愈消愈损。赵苗苗等<sup>[9]</sup>对肠癌高危人群进行了分析发现高危人群中阳虚质与痰湿质的占比均偏高。葛青云等<sup>[7]</sup>通过对肠癌进行文献分析发现在临床中脾肾阳虚型、瘀毒内阻型及湿热蕴结型较为常见,以上研究结果同样与肿瘤乃阳虚阴聚的病机理论不谋而合。

### 2 阳虚诱导肿瘤代谢重编程的发生

肿瘤乃可见之物,属性为阴,是机体局部阳气不通,阴形不化,痰、湿、瘀、毒等实邪停滞某处而形成的有形之物。阳气旺盛,机体可正常的发挥代谢功能,实现物质与能量的转化产生ATP例如脾阳虚状态下,大鼠回肠组织中线粒体呼吸链复合体I、IV活性均呈现明显下降趋势,经附子理中汤干预治疗后,二者活性均有不同程度的上调<sup>[8]</sup>;阳虚体质的人生理功能减退,调节产热的激素水平有所降低,存在能量代谢、糖代谢、脂代谢、蛋白质合成等方面的异常,表现为ATP生成减少,能量代谢低下,物质合成受阻等情况<sup>[9-10]</sup>。由此可见阳虚则温化不及,能量生成方式紊乱,物质合成异常(包括糖、脂、氨基酸等)。肿瘤细胞代谢过程中存在同样的情况,约71%的肿瘤包括结直肠癌在内均存在糖酵解基因的过度表达,葡萄糖代谢从氧化磷酸化转变为糖酵解,能量产生的效率明显降低,1分子葡萄糖经氧化磷酸化可产生36个ATP,但糖酵解仅能产生2个ATP<sup>[4]</sup>,这提示在肿瘤细胞中存在着局部阳

虚,从而导致正常的能量生成不足,ATP生成减少。但为了满足其快速增殖的物质与能量需求,肿瘤细胞在代谢重编程过程中ATP的生成速率提高了10倍,代谢过程的中间代谢为合成氨基酸、核酸、脂质提供了物质基础,同时生成乳酸为“阴物质”的合成及聚集提供了酸性微环境,促进肿瘤增殖、侵袭和转移,还抑制了免疫细胞正常发挥抗肿瘤功能<sup>[11]</sup>。

### 3 谷氨酰胺成瘾是结直肠癌细胞代谢的重要特征

相较于葡萄糖外,肿瘤细胞更依赖GLN代谢途径,是人体血液内含量最丰富的氨基酸,约占血液中总氨基酸的20%<sup>[12]</sup>。由于结直肠天然的结构原因,其可双重吸收肠腔内或血液中的谷氨酰胺促进了CRC的进展,同时快速生长的肿瘤细胞对GLN的迅速消耗使得肌肉中的蛋白质衰变,这可能也是晚期CRC患者出现恶病质的主要原因。一项临床研究结果显示CRC患者血清中GLN水平与手术病理T分级及血清癌胚抗原呈负相关<sup>[13]</sup>,提示肿瘤对GLN的利用越多,则其病理恶性程度越高,侵袭力越强,增殖也越快,与CRC的长期疗效及预后同样呈现出明显的相关性<sup>[14]</sup>。谷氨酰胺在一般情况下通过转运蛋白溶质载体家族1成员5(Solute carrier family 1 member 5, SLC1A5)转运至肿瘤细胞内被利用<sup>[15]</sup>,从而促进肿瘤的增殖和进展,在多个临床数据库中该蛋白在结直肠癌患者中高度表达<sup>[16]</sup>。KRAS、APC及PIK3CA突变在结直肠癌中发生率较高,APC基因缺失突变的发生率约占肠癌患者的80%,且多伴随KRAS/NRAS突变<sup>[17]</sup>;将近二分之一的患者存在KRAS突变<sup>[18]</sup>;PIK3CA与KRAS突变或APC突变常常同时存在。其中PIK3CA突变通过调节谷氨酸-丙酮酸转氨酶2(Glutamic-pyruvic transaminase, GPT2)使得结直肠癌细胞更加依赖谷氨酰胺<sup>[19]</sup>;KRAS突变下调转运蛋白溶质载体家族25成员21(Solute carrier family 25 member 21, SLC25A21)的表达,其下调可通过增加GLN回补促进KRAS突变的结直肠癌的进展<sup>[20]</sup>。综上,可以看出GLN代谢重编程是结直肠癌发生发展的重要特征。

### 4 结直肠癌阳虚阴聚的病机特征与谷氨酰胺的代谢特征相契合

CRC肿瘤细胞的GLN及葡萄糖在代谢过程中呈现出一种能量产生减少(ATP生成减少-阳虚不化),

利于肿瘤增殖(肿瘤血管生成、乏氧酸性环境-阴聚成积)的肿瘤微环境的特征,与CRC阳虚阴聚的病机契合。其代谢形式主要有两种,区别主要在于对TCA循环的补充程度。GLN通过SLC1A5进入细胞,随后在线粒体谷氨酰胺酶1(Glutaminase, GLS1)或GLS2的作用下转变为氨和谷氨酸(Glutamic acid, GLU),GLU会在线粒体中通过谷氨酸脱氢酶生成氨和 $\alpha$ -酮戊二酸(Alpha-ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG), $\alpha$ -KG开始出现代谢方向的不同。正常情况下氧化磷酸化提供了充足的ATP和NADH, $\alpha$ -KG可以参与到完整的TCA循环中;但肿瘤细胞不能提供充足的ATP和NADH, $\alpha$ -KG被 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶(Alpha ketoglutarate dehydrogenase,  $\alpha$ -KGDH)脱氢反应后逐级代谢为柠檬酸,反向进行部分TCA反应,在此过程中生成供肿瘤细胞增殖的脂肪酸和脂质等物质。大部分恶性肿瘤包括CRC均存在糖酵解基因的过度表达,葡萄糖代谢从氧化磷酸化转变为糖酵解,糖酵解产生的丙酮酸可通过乳酸脱氢酶转变为乳酸,乳酸作为肿瘤的信号分子会促进肿瘤的增殖、转移及血管生成,这一过程的发生均处于低氧的肿瘤微环境中,这种环境使得低氧诱导因子(Hypoxia inducible factor-1, HIFs)的激活,介导了糖酵解及多种氨基酸代谢重编程。肿瘤细胞正常代谢不足(阳虚不化),在GLN代谢过程中产生大量代谢产物,形成了有利于肿瘤细胞生存的乏氧、酸性微环境(阴聚成积),是促进CRC增殖、侵袭、耐药和生存能力的关键。因此基于阳虚阴聚探究GLN代谢重编程在CRC中的代谢特征,结果显示其能量供应低效,这种能量合成能力低下的特征符合中医所属“阳虚不化”的状态,在能量代谢中形成的乏氧、酸性微环境,激活肿瘤细胞的GLN代谢,为CRC细胞的增殖提供大量的碳源、氮源,这种为CRC细胞的快速增殖提供物质基础的特性符合“阴聚成形”的中医理论。见图1。

### 5 肿瘤谷氨酰胺“成癯”拮抗免疫细胞功能契合“阴盛损阳”之征象

在中医理论中,疾病的发生,包括肿瘤在内皆可归咎于机体阴阳失衡的结果。若阴阳平衡,免疫系统则可发挥其正常的生理功能,正常识别并清除异常增殖的肿瘤细胞;若阴阳失衡,阴盛阳衰则可能发生免疫逃逸,导致肿瘤细胞不断增殖,从而形成性质属阴的肿瘤这一有形之体。GLN是肿瘤增殖重要的物质

来源,同时其竞争性拮抗胞外其他细胞对GLN的利用,尤其是处于肿瘤外周微环境中的免疫细胞。已有研究表明,免疫细胞中GLN的摄取量等同或超过葡萄糖的摄取量<sup>[21]</sup>,肿瘤细胞对GLN的竞争性消耗会影响免疫细胞的功能<sup>[22-24]</sup>;同时GLN在淋巴细胞活化中也发挥了重要作用,是T及B淋巴细胞增殖、巨噬细胞活化所必须的物质来源。在GLN成癯的透明细胞肾细胞癌中,肿瘤细胞竞争消耗GLN从而剥夺局部细胞外的GLN,激活HIF-1 $\alpha$ ,诱导浸润肿瘤的巨噬细胞分泌IL-23,而IL-23能够促进Treg细胞的增殖,之后抑制Teff细胞的抗肿瘤活性<sup>[25]</sup>,即显示出肿瘤细胞阴盛损阳的现象。

### 6 温阳通下,重塑代谢或为肠癌治疗之切入点

“阳不化阴,阴聚成积”是结直肠癌的核心病机,大肠为六腑之一,以通为用,阴积既成,则当从清源与疏流两个层面进行治疗。清源则为温阳化气,使阳气到达肿瘤所在部位,使阴邪气化,无所根依,即截断其能量来源;疏流则为塞因通用,以通下泄浊为法,使邪有出路,即疏导其有形之邪。由此可得,阳不化阴,阻于肠腑是中医认识结直肠癌病因病机的关键,应以温阳通下为根本治法。温阳通下其寓有温阳、通下之意,又包含扶正、理气、化痰、活血之意,以助阳气到达病所的广义温通之法,温阳可使阳气充足,络脉通畅,阳气直达病所,使津液、精血正常气化,截断肿瘤生成之源,通下可使痰、湿、瘀等阴邪得化排除体外,从而控制肿瘤的生长。在一项纳入408例患者的Meta分析中,具有温阳通下作用的祛邪胶囊降低了患者的2年复发转移率并改善了中医症状积分<sup>[26]</sup>。在最新报道中,与对照组相比,晚期CRC患者中位生存期延长了9.6个月<sup>[27]</sup>,可能是通过调节血液中的色氨酸及花青素等代谢途径发挥作用<sup>[28]</sup>。经方薏苡附子败酱散可补助阳祛邪,方中重用薏苡仁排脓消痈而利肠胃<sup>[29]</sup>,在现代研究中,可以通过调节代谢氨基酸及脂质代谢治疗溃疡型结肠炎,并阻断炎-癌转化的炎症因子及信号通路<sup>[30]</sup>,体内实验显示可抑制结肠癌HT-29异种移植肿瘤的生长,通过TLR4/NF- $\kappa$ B下调SMOX的表达发挥作用<sup>[31]</sup>。在单一成分的研究中,性温且具有通下作用的蟾酥是华蟾素片的主要成分,临床上常用于治疗结直肠癌,有研究显示蟾酥可以下调结肠癌细胞SW620中ATP、UTP、GTP以及肌酸等能量代谢相关的

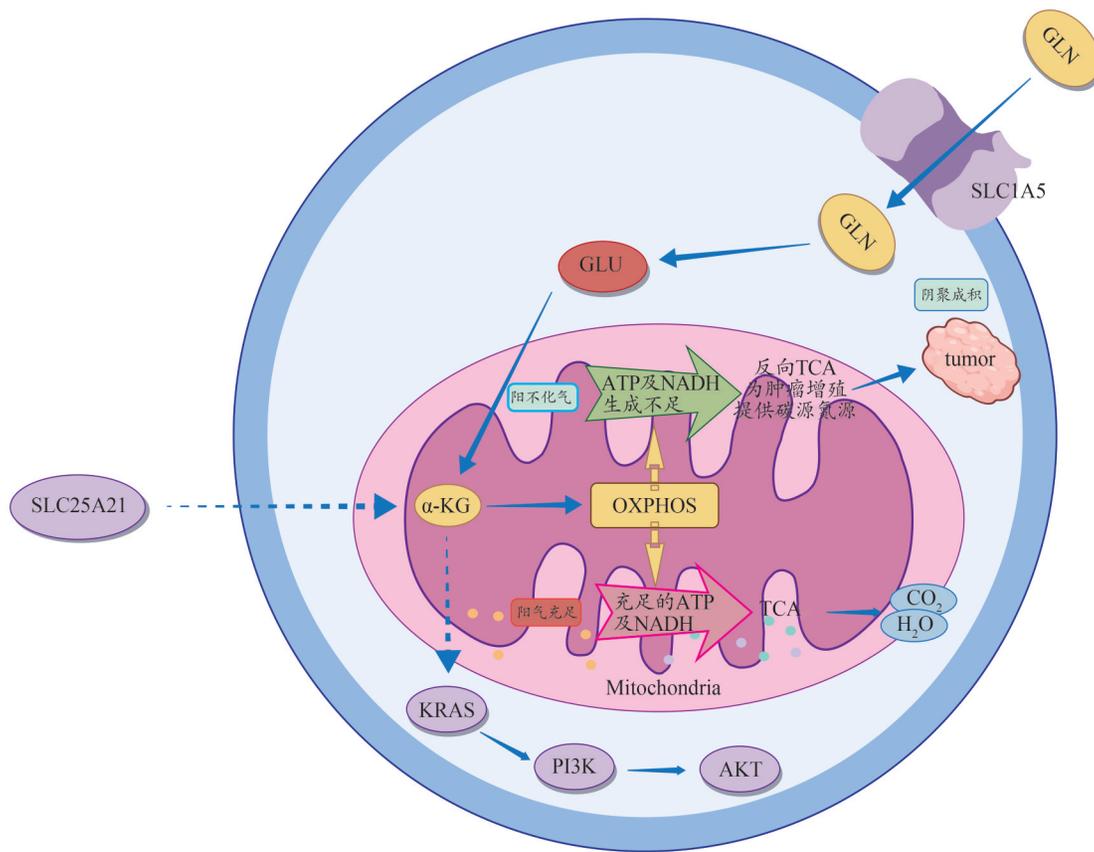


图1 阳虚阴聚致肿瘤谷氨酰胺代谢重编程示意图(本图由 Figdraw 绘制)

关键产物,同时可上调腺嘌呤、鸟苷、肌苷等水平从而干扰肿瘤细胞核苷酸的代谢,其干扰作用主要是通过抑制 CDK1 和 TPO2A 来发挥其对细胞周期的阻滞作用来实现抗 CRC 的功能<sup>[32]</sup>。同样,肉苁蓉亦是性温可通下的药物,主要活性成分肉苁蓉苯乙醇苷,可抑制多种肿瘤细胞的增殖<sup>[33-34]</sup>,并在异种移植肿瘤模型中得到了疗效验证,可以通过促进普氏粪杆菌的生成,促进丁酸盐的产生,抑制 PI3K/AKT 信号转导,并逆转上皮-间充质转化过程抑制肝转移<sup>[35]</sup>,而丁酸盐作为肠道微生物发酵的主要产物是调节糖、脂质等能量代谢稳态的重要介质<sup>[36]</sup>。这提示温阳通下法治疗肠癌的可行性,或可成为治疗肠道肿瘤新的切入点。

## 7 结论

阴阳失调是疾病发生发展的根源,在结直肠癌的

发生发展中同样适用,阳虚不化,阴邪积聚,其性属阴,故而将结直肠癌归为阴瘤之属。GLN 是 CRC 细胞增殖生长所需的必要氨基酸,可通过 ASCT2 转运外源性 GLN 或自身合成,而肿瘤细胞对 GLN 的利用可剥夺胞外其他细胞,尤其是免疫细胞对 GLN 的利用,减弱抗肿瘤活性,同时创造出乏氧的酸性微环境促进自身的增殖和生长,GLN 的这种代谢特征与结直肠癌形成与发展过程中阳不化阴(能量供应减少),阴聚成积(为肿瘤生长提供肿瘤原料并形成利于肿瘤生长的微环境)的病机相契合,在机体处于阳虚状态下,属阴的肿瘤细胞可快速增殖,同时对 GLN 的剥夺进一步影响免疫细胞的抗肿瘤作用,因此对于阴瘤的治疗或可以温阳通下为则,温阳以化气,使阳气到达病位,同时激活免疫功能的抗肿瘤作用,通下泄浊以去除痰、湿、瘀等邪气以清除肿瘤生成之源,达到控制肿瘤的目的。

## 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020:

GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

- cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249.
- 2 李莹, 章剑, 朱爱萍, 等. 2013—2018年江苏省江阴市结直肠癌发病趋势与生存分析. *中国肿瘤*, 2022, 31(11):898–902.
  - 3 许云, 宋卓, 王菲叶, 等. 肿瘤病机法于阴阳的动态辨析. *中医杂志*, 2022, 63(5):420–424, 429.
  - 4 Schwartz L, Supuran C T, Alfarouk K O. The Warburg effect and the hallmarks of cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(2): 164–170.
  - 5 Jain M, Nilsson R, Sharma S, *et al.* Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science*, 2012, 336(6084):1040–1044.
  - 6 赵苗苗, 曾宝珠, 杜敏, 等. 大肠癌与中医体质及相关危险因素 Logistic 回归分析. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(1):23–27.
  - 7 葛青云, 陈玉根. 基于现代文献分析大肠癌中医证型及症状、体征分布规律. *吉林中医药*, 2018, 38(6):625–628.
  - 8 翟美丽, 于漫, 刘俊兰, 等. 附子理中汤对脾阳虚大鼠脂质过氧化损伤和能量代谢障碍的影响. *中华中医药学刊*, 2017, 35(11):2889–2891.
  - 9 李雨丝, 申柱浩, 李雅楠, 等. 阳虚体质畏寒机制现代研究. *天津中医药*, 2019, 36(9):839–842.
  - 10 刘飞彤, 翁晓梦, 赵闯, 等. 阴虚、阳虚体质大学生能量代谢研究. *中医学报*, 2018, 33(7):1337–1339.
  - 11 Boedtker E, Pedersen S F. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82:103–126.
  - 12 Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, *et al.* Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, 2018, 10(11):1564.
  - 13 Sun H, Zhang C, Zheng Y, *et al.* Glutamine deficiency promotes recurrence and metastasis in colorectal cancer through enhancing epithelial–mesenchymal transition. *J Transl Med*, 2022, 20(1):330.
  - 14 Ling H H, Pan Y P, Fan C W, *et al.* Clinical significance of serum glutamine level in patients with colorectal cancer. *Nutrients*, 2019, 11(4):898.
  - 15 Deberardinis R J, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene*, 2010, 29(3): 313–324.
  - 16 董俊丽. 谷氨酰胺转运体 *ASCT2* 在结直肠癌中的功能及调控机制研究. 武汉: 华中科技大学博士学位论文, 2016.
  - 17 Lu S, Jia C Y, Yang J S. Future therapeutic implications of new molecular mechanism of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16):2359–2368.
  - 18 Zhou Q, Peng Y, Ji F, *et al.* Targeting of SLC25A22 boosts the immunotherapeutic response in KRAS–mutant colorectal cancer. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4677.
  - 19 Chen W, Dai G, Qian Y, *et al.* PIK3CA mutation affects the proliferation of colorectal cancer cells through the PI3K–MEK/PDK1–GPT2 pathway. *Oncol Rep*, 2022, 47(1):11.
  - 20 Hu S S, Han Y, Tan T Y, *et al.* SLC25A21 downregulation promotes KRAS–mutant colorectal cancer progression by increasing glutamine anaplerosis. *JCI Insight*, 2023, 8(21):e167874.
  - 21 Newsholme P. Why is L–glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection?. *J Nutr*, 2001, 131(9):2515S–2522.
  - 22 Kolb D, Kolishetti N, Surnar B, *et al.* Metabolic modulation of the tumor microenvironment leads to multiple checkpoint inhibition and immune cell infiltration. *ACS Nano*, 2020, 14(9):11055–11066.
  - 23 Palmer C S, Ostrowski M, Balderson B, *et al.* Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front Immunol*, 2015, 6:1.
  - 24 Sukumar M, Roychoudhuri R, Restifo N P. Nutrient competition: a new axis of tumor immunosuppression. *Cell*, 2015, 162(6):1206–1208.
  - 25 Fu Q, Xu L, Wang Y, *et al.* Tumor–associated Macrophage–derived Interleukin–23 interlinks kidney cancer glutamine addiction with immune evasion. *Eur Urol*, 2019, 75(5):752–763.
  - 26 Zhang S, Lian P, Huang T, *et al.* Effect of Quxie capsule in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta–analysis. *Medicine*, 2021, 100(7):e24322.
  - 27 Zhang T, Xu Y, Sun L Y, *et al.* Efficacy of quxie capsule in metastatic colorectal cancer: long–term survival update of A double–blind, randomized, placebo controlled trial. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(11): 971–974.
  - 28 孙凌云, 闫蕴孜, 徐钰莹, 等. 祛邪胶囊对晚期结直肠癌患者血清代谢组学及肠道菌群分布影响的随机对照研究. *北京中医药*, 2021, 40(9):934–939.
  - 29 连建伟. 连建伟金匱要略方论讲稿. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 419–420.
  - 30 Liu M, Wang Z, Liu X, *et al.* Therapeutic effect of Yiyi Fuzi Baijiang formula on TNBS–induced ulcerative colitis via metabolism and Th17/Treg cell balance. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309:116301.
  - 31 Xiang B, Geng R, Zhang Z, *et al.* Identification of the effect and mechanism of Yiyi Fuzi Baijiang Powder against colorectal cancer using network pharmacology and experimental validation. *Front Pharmacol*, 2022, 13:929836.
  - 32 Tao C, Wang J, Gu Z, *et al.* Network pharmacology and metabolomics elucidate the underlying mechanisms of Venenum Bufonis in the treatment of colorectal cancer. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317:116695.
  - 33 唐颖, 武建强. 肉苁蓉苯乙醇苷的抗肿瘤作用. *生物技术进展*, 2023, 13(3):399–405.
  - 34 Alshehri A, Albuhayri A, Alanazi M, *et al.* Effects of echinacoside on Ehrlich carcinoma in rats by targeting proliferation, hypoxia and inflammation. *Cureus*, 2023, 15(10):e46800.
  - 35 Wei J, Zheng Z, Hou X, *et al.* Echinacoside inhibits colorectal cancer metastasis via modulating the gut microbiota and suppressing the PI3K/AKT signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318:116866.
  - 36 Zhang L, Liu C, Jiang Q, *et al.* Butyrate in energy metabolism: there is still more to learn. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(3):159–169.

### **Basing on Glutamine Metabolism in the Treatment of Colorectal Cancer from "Yin Tumor"**

WANG Feiye<sup>1</sup>, GUO Xinyu<sup>1</sup>, XU Yun<sup>1</sup>, GONG Lutian<sup>1</sup>, FU Li<sup>1</sup>, GU Shanshan<sup>1</sup>,  
SONG Zhuo<sup>2</sup>, ZENG Yumei<sup>1</sup>, YANG Yufei<sup>1</sup>

(1. Xiyuan Hospital CACMS, Beijing 100091, China ;2. Air Force Characteristic Medical Center,  
Beijing 100142, China)

**Abstract:** The theory of yin and yang is the modest differentiation thought of the traditional Chinese medicine under the guidance of overall dialectics, and the dynamic changes of yin and yang profit and loss can reflect the life activities of the human body. In the early literature research and clinical practice, the author's team found that the "yang deficiency and yin stagnation" is the key pathogen of colorectal cancer, the yang qi is insufficient, and the metabolites of the yin such as phlegm, wetness and stasis are lost in gasification and accumulate to form a "yin tumor", which is stagnant in the intestine and forms colorectal cancer. Yang Qi is the process of normal cell metabolism to produce energy, Yang Qi is insufficient, the "yin knot" of the thing in the body polymerizes into tumors, The imbalance of yin and yang can cause changes in energy or substance metabolism in the body , and glutamine is one of the amino acid which is the largest consumption of tumor cells, and its metabolic process not only provides a material basis for tumor cell growth, but also creates an acidic microenvironment of hypoxia to promote the proliferation and growth of tumor cells. This paper discusses the characteristics of glutamine metabolism of colorectal cancer cells in detail, aiming to explain the occurrence of colorectal cancer from the pathogenesis of "yang deficiency yin knot", and to explain the scientific theory of traditional Chinese medicine in the treatment of coloral cancer with the principle of Wenyang Tongxia, aiming to provide new ideas and methods for the comprehensive treatment of CRC.

**Keywords:** Colorectal cancer, Yin tumor, Glutamine metabolism, Tonifying

(责任编辑: 李青)