从糖代谢重编程－脾失散精探讨胰腺癌化疗耐药的病机与治疗*

廖定君[1]，刘皓然[1]，林树燕[1]，谢亚妮[1]，陈学彰[1,2]

1. 广州中医药大学第八临床医学院，广东 佛山 528000；2. 佛山市中医院，广东 佛山 528000

摘要：糖代谢重编程是胰腺癌细胞的显著特征，是胰腺癌化疗耐药性形成的重要途径。糖代谢是脾气散精的生物学基础，脾正常发挥“散精”功能是人体获得能量和维持正常物质代谢平衡的关键。基于“脾气散精”与物质代谢及能量转化的相关性，提出胰腺癌化疗耐药以“脾失散精”为核心病机，脾失运化－脾失散精、失精浊变－脾失之卫为促进化疗耐药的可能途径，可采用助脾散精法，助脾以运化、升清而精归正化、邪无所生，干预肿瘤细胞糖酵解，调节耐药相关通路，提高抗肿瘤免疫功能，延缓或逆转耐药，以期为胰腺癌化疗耐药的防治提供新思路。

关键词：胰腺癌；化疗耐药；糖代谢重编程；脾气散精；脾失散精；助脾散精法；病机；治疗
DOI：10. 16368/j. issn. 1674－8999. 2026. 04. 102
中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)04－0702－07

Pathogenesis and Treatment of Chemotherapy Resistance in Pancreatic Cancer from Perspective of Glucose Metabolism Reprogramming and Spleen Failure to Disperse Essence

LIAO Dingjun[1], LIU Haoran[1], LIN Shuyan[1], XIE Yani[1], CHEN Xuezhang[1,2]

1. The Eighth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan Guangdong China 528000;
2. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan Guangdong China 528000

Abstract: Glucose metabolism reprogramming is a prominent feature of pancreatic cancer cells and is an important pathway in the formation of chemotherapy resistance. Glucose metabolism is the biological basis of the Spleen's ability to disperse Essence, and the normal function of the Spleen in "dispersing Essence" is key for the body to obtain energy and maintain normal material metabolism balance. Based on the correlation between "Spleen Qi dispersing Essence" and material metabolism and energy conversion, it is proposed that the core pathogenesis of chemotherapy resistance in pancreatic cancer is "Spleen failure to disperse Essence." Dysfunctional Spleen transport and transformation leading to Spleen failure to disperse Essence, as well as the disorder of Essence and Turbidity affecting the Spleen's ability in defensing the Five Zang, are potential pathways promoting chemotherapy resistance. The method of aiding the Spleen to disperse Essence can be employed to support the Spleen in transport and transformation, raise the clear Essence so that it returns to normal, leaving no place for pathogenic factors to thrive, intervene in tumor cell glycolysis, regulate resistance－related pathways, enhance anti－tumor immune function, and delay or reverse resistance, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of chemotherapy resistance in pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer; chemotherapy resistance; glucose metabolism reprogramming; Spleen Qi dispersing Essence; Spleen failure to disperse Essence; method of aiding Spleen to disperse Essence; pathogenesis; treatment

* **基金项目：**广东省中医药管理局中医药项目(20221379)；广东省中医药管理局面上项目(20235041559305920)

胰腺癌是临床上预后较差的恶性肿瘤之一，最新数据显示其 5 年相对生存率约为 10%[1]，2022 年全球胰腺癌约有 51.1 万新发病例和 46.7 万死亡病例[2]。因胰腺癌手术切除率低、术后复发率高[3]，因此化疗在胰腺癌的治疗中具有重要地位，但化疗耐药是目前治疗胰腺癌的一大难题。糖代谢重编程是胰腺癌细胞的显著特征，糖代谢方式的改变不仅满足了迅速增殖的物质原料和能量需要，还能对其生长、增殖及转移过程进行调控。研究发现，糖代谢重编程能够影响胰腺癌细胞对化疗药物的反应性，诱导产生化疗耐药性[4]。

脾为后天之本，气血生化之源，脾运化水谷，散布精微的过程与机体通过正常糖代谢获得能量的过程具有相似性，而脾发挥“散精”功能是人体获得能量和维持物质代谢平衡的关键[5]。中医认为，胰腺功能归属于脾，胰腺癌病位在胰，其属为脾，故脾功能障碍贯穿于胰腺癌发生与发展的全过程[6]。本文以脾气散精理论为切入点，阐述糖代谢重编程与胰腺癌化疗耐药的相关性，提出从“脾失散精”探讨胰腺癌化疗耐药病机，并简述助脾散精法在增加胰腺癌化疗敏感性和逆转耐药方面的作用，为防治胰腺癌化疗耐药提供新思路。

1　脾气散精是维持正常糖代谢的重要前提

脾气散精首见于《素问·经脉别论》，曰：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行，合于四时五脏阴阳，揆度以为常。”饮食水谷入于胃，在脾气的作用下，经胃受纳腐熟、小肠泌别清浊，化生为精微物质及糟粕。继之脾通过肺宣发肃降、通调水道的生理功能将精微物质转输至全身，滋养五脏六腑、四肢百骸，正如《卫生宝鉴·阴出乘阳治疗法》所言：“脾胃在中，主传化精微以灌四脏，冲和而不息。”正常细胞糖代谢过程与脾气散精维持人体物质能量代谢的过程相似，是脾气散精的生物学基础。葡萄糖是人体三大营养物质之一，其代谢的主要途径是氧化磷酸化及糖酵解。氧化磷酸化是葡萄糖氧化分解生成 ATP 的主要途径，经此途径葡萄糖能彻底氧化分解生成二氧化碳和水，同时释放大量能量，维持正常的生命活动。无氧糖酵解是在缺氧、无氧或应激状态下，葡萄糖分解生成乳酸及少量 ATP 的过程。著名医家施今墨认为“血糖者，饮食所化之精微也”，提出糖脂是精微物质的主要成分，也是脾气散精的物质基础[7]。可见，由饮食水谷转化精微物质滋养脏腑的过程，与食物经消化、吸收转化为葡萄糖，运送到细胞后进行物质－能量转化的过程具有相似性。因此，脾气散精这一生理功能是将精微物质“水精四布，五经并行”的过程，与糖代谢的过程基本一致，是人体获得能量的关键一步[8]，若脾失散精则进一步导致物质－能量代谢障碍。综上，脾气散精是维持正常糖代谢的重要前提。

2　糖代谢重编程与胰腺癌化疗耐药的相关性

2.1　糖代谢重编程概念　肿瘤细胞为适应迅速增殖和生长的能量需要而改变自身代谢的方式称为代谢重编程[9]，主要包括有氧糖酵解、氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核苷酸代谢等。肿瘤细胞即使在有氧条件下也主要依赖糖酵解产生 ATP，同时快速产生大量生物合成中间体，为细胞的氨基酸、脂质、核苷酸等合成提供碳源[10]，这种与正常细胞相比更低效率的能量代谢方式称为有氧糖酵解，即瓦博格（Warburg）效应。研究发现，Warburg 效应是缺氧诱导因子－1（hypoxia inducible factor－1，HIF－1）过度表达、癌基因激活和肿瘤抑制因子功能失活、肿瘤微环境及表观遗传学修饰等多种因素相互作用下的结果[11]。可见，糖代谢重编程与肿瘤发生发展相互作用，肿瘤发生发展促进了细胞糖代谢方式的转变，糖代谢重编程也影响肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭及耐药性[12]。因此，靶向调控糖代谢重编程是治疗肿瘤的策略之一[13]。

2.2　糖代谢重编程是胰腺癌化疗耐药的重要途径　胰腺癌化疗耐药机制复杂，糖代谢重编程是发生耐药性的重要途径。目前胰腺癌传统化疗方案主要包括吉西他滨单药或以吉西他滨为基础联合用药，改良 FOLFIRINOX、NALIRIFOX 等新化疗方案也显示出相对较好的临床获益[14]，但大多数患者在化疗开始数周内即对化疗药物逐渐产生耐药性[15]。研究发现，胰腺癌化疗耐药是肿瘤微环境、肿瘤干细胞、表观遗传学改变等多种因素相互作用的结果，而糖代谢重编程正是产生化疗耐药性的重要途径之一[4]。

基于代谢组学、蛋白组学，并依据胰腺癌细胞代谢的差异，可将胰腺癌分为不同预后和治疗反应的亚型：糖酵解亚型、脂代谢亚型及其他亚型[16]，其中糖酵解亚型具有更强的化疗耐药性[17]，而抑制有氧糖酵解能够显著增强吉西他滨对胰腺癌细胞的毒性[18]。有学者通过监测各种肿瘤标志物的水平，发现糖酵解水平是与胰腺癌患者总生存期降低相关的主要危险因素[19]。可见，胰腺癌化疗耐药与高水平有氧糖酵解密切相关。

2.2.1　糖代谢重编程关键酶促进耐药　糖酵解过程涉及的多种限速酶和蛋白，如己糖激酶（hexokinase，HK）、磷酸果糖激酶（phosphofructokinase，PFK）、丙酮酸激酶 M（Pyruvate kinase muscleisozyme，PKM）、葡萄糖转运蛋白（glucose transporters，GLUTs）等。研究发现，HK 可通过电压依赖性阴离子通道（voltage - dependent anion channels，VDAC）与线粒体结合，从而抑制或关闭其通透性过渡孔，进而抑制细胞色素 C 和凋亡因子的释放，促进化疗耐药性的产生[20]。而 PKM2 可通过抑制 p38 - 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen - activated protein kinase，MAPK）导致 P53 基因失活，使胰腺癌细胞对吉西他滨产生耐药[21]。GLUTs 在糖酵解过程中负责将葡萄糖通过细胞膜运输到细胞质中，研究发现胰腺癌细胞中 GLUT1 高表达与不良的临床预后和生存结果有关[22-23]，而 GLUT - 1 低表达的胰腺癌患者通常对化疗有更好的治疗反应[24]。HIF - 1α 是诱导有氧糖酵解的关键蛋白，能够促进糖酵解关键酶和转运蛋白的转录，增强糖酵解，降低活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平，抑制线粒体呼吸，从而降低对化疗药物的敏感性[25]。综上，糖酵解涉及的多种关键酶和通道蛋白共同介导激活了耐药相关信号通路，驱动胰腺癌细胞对化疗产生耐受性。

2.2.2　糖代谢重编程调控 TAMs 极化促进耐药　肿瘤相关巨噬细胞（tumor - associated macrophages，TAMs）是肿瘤免疫微环境中具有可塑性及异质性的免疫细胞，能从一种极化状态转换到另一种极化状态。TAMs 分为 M1 和 M2 型，两种不同类型的 TAMs 采用不同的能量代谢方式。M1 型依赖有氧糖酵解，而 M2 型更依赖线粒体葡萄糖氧化磷酸化（oxidative phosphorylation of glucose，OXPHOS）[26]。功能上，M1 型 TAMs 能通过促进肿瘤细胞坏死和免疫细胞浸润抑制肿瘤进展[27]，M2 型 TAMs 可通过降解肿瘤细胞外基质、破坏基底膜、募集免疫抑制细胞等促进肿瘤进展、增强肿瘤免疫抑制、诱导肿瘤耐药性的形成[28]。

根据不同的微环境和代谢途径，TAMs 呈现出不同的表型和功能，而糖代谢重编程正是影响其极化的重要因素[29]，糖代谢通过整合基因、蛋白质和代谢物的调节机制，协调内在的免疫代谢串扰，从而影响 TAMs 的极化过程并决定了 TAMs 的功能[30]。目前研究认为，TAMs 通过细胞因子、外泌体，调节信号通路、血管生成、免疫微环境，以及与肿瘤干细胞相互作用等方式介导肿瘤耐药[31]。实验发现 M2 型 TAMs 能够分泌脱氧胞苷（deoxycytidine，dC），通过分子竞争在药物摄取水平上降低吉西他滨的毒性作用[32]，同时 M2 型 TAMs 还能通过抑制胱天蛋白酶（Caspase）途径的激活，降低胱天蛋白酶 3 活性，抑制吉西他滨诱导的细胞凋亡[33]。此外，TAMs 可表达胰岛素样生长因子（insulin like growth factor，IGF）作用于 IGF1 受体促进吉西他滨化疗耐药，而 IGF 受体的激活可增加 M2 型巨噬细胞数量[34]。综上，糖代谢重编程能够调控 TAMs 极化过程，促进 TAMs 向 M2 型极化进一步介导胰腺癌化疗耐药。

3　脾失散精是胰腺癌化疗耐药的核心病机

3.1　脾失运化是脾失散精的前提　脾失运化是化疗耐药形成发展的基础。“脾气”是推动“散精”的动力来源，“散精”功能的发挥有赖于脾气旺盛；“精”既来源于脾所藏精微之气，又包括水谷精微，因此脾主运化功能正常是脾气散精的前提。脾主运化包括运、化两个方面：“脾主运”主要体现在对饮食水谷的消化和精微物质转运过程（营养物质的吸收）；“脾主化”则主要体现在将已吸收的精微物质化生为精、气、血、津液（物质间的转化及物质转化为能量），以荣养五脏六腑、四肢百骸，即“脾气散精”和“水精四布”过程[35-36]。可见，脾气散精同时受“脾主运”与“脾主化”影响，但在糖代谢这一物质 - 能量转化视域下，则更强调“脾主化”的影响[37]，脾化失司则脾失散精，气化障碍，精微物质不归正化[38]，导致物质代谢失常、能量转化障碍。李泉旺教授基于“胰脾同源”理论，也认为脾失运化是胰腺癌发生、发展的潜在因素，是疾病之本[39]。

综上，脾失运化作为胰腺癌的基本病机始终存在于化疗耐药的形成发展过程中，是脾失散精的前提，也是耐药形成的基础。

3.2　脾失散精是促进化疗耐药的核心环节　如前所述，糖代谢重编程是胰腺癌化疗耐药的重要途径，而脾气散精是维持物质－能量代谢平衡的重要前提，因此脾失散精引发的物质－能量代谢异常是促进化疗耐药的核心环节。脾气散精既包含了精微物质输布、转运至全身的“物质流”，又涵盖了“能量流”，即伴随着“物质流”发生能量代谢，转化为全身细胞所需的能量并加以利用[5]，这与线粒体能量传递和代谢的过程相一致。研究证实，线粒体通过影响胰腺癌细胞凋亡、代谢、mtDNA 等因素在胰腺癌的化疗耐药中发挥重要作用，如胰腺癌细胞中线粒体自噬的增强限制了进入线粒体的葡萄糖通量，并提高糖酵解水平，从而促进化疗耐药[40]。研究发现，脾虚证大鼠的线粒体排列松散，水肿并空泡化，线粒体嵴模糊，而香砂六君子汤、参苓白术散等健脾益气方能通过抑制线粒体分裂及自噬，促进线粒体融合并恢复其网状结构，降低乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、乳酸（Lactate）等糖酵解产物水平，改善线粒体能量代谢，增强线粒体生物发生[41－42]。

脾气散精功能障碍，精微物质布散、化生失常，“精”不归正化而从邪化，偏离正常代谢途径，失精“浊变”[43－44]，形成痰、湿、瘀等与胰腺癌缺氧、炎性微环境具有高度相关性的局部病理环境。痰、湿、瘀阻滞于局部，气血运行不畅，气机失调，化疗药物难以随血液循环而达病所，表现为治疗初期即对化疗药物不敏感或治疗过程中药效逐渐减弱。致密的纤维化细胞外基质是胰腺癌肿瘤微环境的突出特征，其不仅能够充当物理屏障阻碍化疗药物的传递与扩散[45]，还使肿瘤血管受压、塌陷，局部血液灌注减少而加重微环境缺氧[46]，而在缺氧条件下糖酵解代谢途径明显增强，诱导了化疗耐药的形成[33]。因此，脾失散精，失精浊变形成的病理环境为胰腺癌化疗耐药的形成提供了动力。综上，脾失散精与线粒体功能障碍导致的能量代谢重编程及微环境改变紧密相关，是促进化疗耐药的核心环节。

3.3　脾失之卫是促进耐药的因素　“脾为之卫”首见于《灵枢·五癃津液别》，载：“五脏六腑，心为之主……脾为之卫。”指出脾具有防御、抵抗病邪的作用。同时，亦指脾胃化生的水谷精微是卫气的来源，如《灵枢·营卫生会》言：“谷入于胃，以传与肺……浊者为卫。”脾气散精，上归于肺，化清为营，化浊为卫。刘杰民等[47]认为卫气根源于下焦，资生于中焦，升发于上焦，即卫气虽源于下焦肾，更依赖中焦脾胃运化水谷精微的滋养及上焦肺的宣发。《灵枢·决气》曰：“上焦开发……若雾露之溉，是谓气。”杨上善认为此处“气”为“卫气”，说明“脾气散精”是“上焦开发”的保障，而卫气由脾所化生，至肺而发[48]。可见，“脾气散精，上归于肺”是卫气生成、布散的关键环节。若脾失散精，精微物质不得上输于肺，物质能量代谢失常，则卫气化生乏源、布散失常，脾失之卫，卫气亏虚，无力遏制癌细胞的迅速增殖，癌细胞增殖速度大于化疗杀灭速度，逐渐产生耐药性。研究表明，肿瘤细胞代谢重编程的产物能够影响肿瘤免疫微环境[49]，导致免疫微环境中代谢竞争，从而限制物质的正常代谢途径，最终导致抗肿瘤免疫反应低下和免疫抑制性微环境的形成[50]。胰腺癌抑制性免疫微环境中的 TAMs 等免疫细胞能通过调节多种信号通路和分泌细胞因子诱导化疗耐药[51－52]。

4　助脾散精法治疗胰腺癌化疗耐药

脾失散精，失精浊变，不归正化而从邪化，物质能量代谢偏离正常途径，构成了胰腺癌化疗耐药形成发展的关键。《素问·至真要大论》曰：“伏其所主，而先其所因。”因此治疗重在恢复脾气散精功能，当以健脾气、补脾土为先，助脾以运化、升清，精归正化，则邪无所生。临证多选用白术、茯苓、薏苡仁健脾及黄芪、人参等补脾之品，使中土得运、脾精充盛，精微得布，精归正化。脾为之卫，若脾气健运，水谷精微输布得宜，则卫气以行。研究发现，人参皂苷 Rg3、茯苓酸等能通过直接降低糖酵解关键酶的活性或调控糖代谢相关通路，抑制肿瘤细胞糖酵解[53－54]。以党参、黄芪为主要成分的参芪扶正注射液通过调控 miR－29b/Bcl－2 通路逆转胰腺癌细胞多药耐药[55]。薏苡仁提取物可通过调控凋亡相关蛋白 Bax、Bcl－2 及 Survivin 的表达，消除吉西他滨诱导的 NF－κB 活化，调节 ABC 转运蛋白介导的药物外流，逆转化疗耐药，增强胰腺癌患者对吉西他滨

的敏感性[56]。黄芪甲苷、白术内酯Ⅱ均可减少巨噬细胞浸润，诱导巨噬细胞向 M1 型极化，增强巨噬细胞相关的抗肿瘤免疫应答[57-59]，发挥化疗增效作用。若失精浊变，已形成的痰、湿、瘀等浊邪不能及时清除，必郁久化热为毒，影响精微生成、输布，进一步促进异常代谢的形成，因此在助脾散精的基础上可兼顾祛痰化瘀解毒。应用活血化瘀、祛痰解毒类方药调控耐药相关通路和信号分子的释放，延缓或部分逆转耐药，提高耐药细胞对化疗药物的敏感性[60-61]。综上，助脾散精法能够干预肿瘤细胞糖酵解，调节耐药相关通路、提高抗肿瘤免疫功能，发挥逆转或延缓耐药作用。

5　结语

糖代谢重编程是胰腺癌细胞的显著特征，在胰腺癌化疗耐药性的形成中发挥了重要作用。糖代谢与脾气散精蕴含的物质与能量输布、转化过程具有一致性，因此糖代谢重编程或为脾失散精的现代医学内涵。基于糖代谢与脾气散精的相关性，本文探讨从糖代谢重编程－脾失散精的角度认识胰腺癌化疗耐药性的形成，认为脾失运化－脾失散精、失精浊变－脾失之卫是胰腺癌化疗耐药的可能途径。在此基础上提出助脾散精法，助脾以运化、升清而精归正化、邪无所生，以干预肿瘤细胞糖酵解，调节耐药相关通路，提高抗肿瘤免疫功能，延缓或逆转耐药，以期为胰腺癌化疗耐药的防治提供新思路。然而，通过调控糖代谢重编程干预胰腺癌化疗耐药性的形成，仍需深入的基础研究以提供证据支持。

参考文献：

[1]SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17－48.

[2]BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229－263.

[3]杨欢，王晓坤，范金虎. 中国胰腺癌流行病学、危险因素及筛查现况[J]. 肿瘤防治研究，2021，48(10)：909－915.

[4]LIU C, LI C F, LIU Y D. The role of metabolic reprogramming in pancreatic cancer chemoresistance[J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 1108776.

[5]林传权，陈姗姗，李伟豪，等. 从糖脂代谢的“物质－能量－信息流”认识“脾气散精”输布过程[J]. 中华中医药杂志，2024，39(2)：571－575.

[6]韩尽斌，曹振东，刘巧丽，等. 从“胰属脾”谈胰腺癌的病机要素[J]. 中华中医药学刊，2018，36(9)：2086－2088.

[7]庞博，赵进喜，王世东，等. 施今墨诊疗糖尿病学术思想与临证经验[J]. 世界中医药，2013，8(1)：60－63.

[8]翟亚荣，吴瑶，王杰，等. 基于“脾气散精”驱动糖代谢重编程探讨从脾论治原发性肝癌的机制[J]. 中华中医药学刊，2022，40(5)：168－171.

[9]YOSHIDA G J. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34: 111.

[10]VAUPEL P, MULTHOFF G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. J Physiol, 2021, 599(6): 1745－1757.

[11]周露，阳志军. 糖代谢重编程在卵巢癌化疗耐药中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志，2024，31(3)：289－295.

[12]孙学梦. 代谢重编程在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志，2023，30(5)：432－437.

[13]TUERHONG A, XU J, SHI S, et al. Overcoming chemoresistance by targeting reprogrammed metabolism: the Achilles′ heel of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(14): 5505－5526.

[14]CONROY T, CASTAN F, LOPEZ A, et al. Five－year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(11): 1571－1578.

[15]ZENG S Y, PTTLER M, LAN B, et al. Chemoresistance in pancreatic cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4504.

[16]ANDERSEN H B, IALCHINA R, PEDERSEN S F, et al. Metabolic reprogramming by driver mutation－tumor microenvironment interplay in pancreatic cancer: new therapeutic targets[J]. Cancer Metastasis Rev, 2021, 40(4): 1093－1114.

[17]LI Y G, TANG S J, SHI X H, et al. Metabolic classification suggests the GLUT1/ALDOB/G6PD axis as a therapeutic target in chemotherapy－resistant pancreatic cancer[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(9): 101162.

[18]ZHAO H Q, DUAN Q K, ZHANG Z L, et al. Up－regulation of glycolysis promotes the stemness and EMT phenotypes in gemcitabine－resistant pancreatic cancer cells[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 2055－2067.

[19]GE W Y, WANG Y L, QUAN M, et al. Activation of the

PI3K/AKT signaling pathway by ARNTL2 enhances cellular glycolysis and sensitizes pancreatic adenocarcinoma to erlotinib[J]. Mol Cancer,2024,23(1):48.

[20]MA Y,HU M Y,ZHOU L N,et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cancer cell energy metabolism in pancreatic adenocarcinoma by upregulating hexokinase-2 [J]. Oncol Lett,2019,18(3):2212-2219.

[21]FENG J K,MA T L,GE Z J,et al. PKM2 gene regulates the behavior of pancreatic cancer cells via mitogen-activated protein kinase pathways[J]. Mol Med Rep,2015,11(3):2111-2117.

[22]KOOSHKI L, MAHDAVI P, FAKHRI S, et al. Targeting lactate metabolism and glycolytic pathways in the tumor microenvironment by natural products:a promising strategy in combating cancer[J]. Biofactors,2022,48(2):359-383.

[23]SHAREN G,PENG Y J,CHENG H D,et al. Prognostic value of GLUT-1 expression in pancreatic cancer:results from 538 patients[J]. Oncotarget,2017,8(12):19760-19767.

[24]ACHALANDABASO BOIRA M, DI MARTINO M, GORDILLO C,et al. GLUT-1 as a predictor of worse prognosis in pancreatic adenocarcinoma:immunohistochemistry study showing the correlation between expression and survival [J]. BMC Cancer,2020,20(1):909.

[25]喻悦,王瑜亮,张晓. 葡萄糖代谢重编程在胰腺癌耐药中的研究进展[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2024,44(4):524-535,572.

[26]LI J,DENICOLA G M,RUFFELL B. Metabolism in tumor-associated macrophages[J]. Int Rev Cell Mol Biol,2022,367:65-100.

[27]姜晓旭,郑义鹏,赵九洲,等. M1 型巨噬细胞糖代谢重编程机制及其在炎症启动中的关键作用[J]. 癌变·畸变·突变,2019,31(1):79-81,85.

[28]BOUTILIER A J,ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci,2021,22(13):6995.

[29]陈娟,周永学,闫曙光,等. 糖代谢重编程与巨噬细胞表型的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(10):2098-2103.

[30]LIU J,CAO X T. Glucose metabolism of TAMs in tumor chemoresistance and metastasis[J]. Trends Cell Biol,2023,33(11):967-978.

[31]WANG S J,WANG J R,CHEN Z Q,et al. Targeting M2-like tumor-associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome antitumor drug resistance[J]. NPJ Precis Oncol,2024,8(1):31.

[32]HALBROOK C J,PONTIOUS C,KOVALENKO I,et al. Macrophage-released pyrimidines inhibit gemcitabine therapy in pancreatic cancer[J]. Cell Metab,2019,29(6):1390-1399.

[33]贾泽森,王莉,刘志强. 胰腺癌肿瘤微环境对吉西他滨耐药性产生的机制和靶向策略[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2024,40(9):1215-1221.

[34]IRELAND L,SANTOS A,AHMED M S,et al. Chemoresistance in pancreatic cancer is driven by stroma-derived insulin-like growth factors[J]. Cancer Res,2016,76(23):6851-6863.

[35]刘毅,冯晓桃,王文健. “脾主运化”理论再认识:“脾主运”与“脾主化”之辨析[J]. 中医杂志,2011,52(15):1264-1266.

[36]吕林,王凤云,马祥雪,等. 中医脾虚本质科学内涵研究之探讨[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2024,26(3):622-627.

[37]孙贵炎,苏嘉楠,安继仁,等. 基于“精不正化”理论探讨糖尿病前期的中医药干预[J]. 中华中医药学刊,2023,41(4):177-179.

[38]吴深涛,王斌,章清华,等. 论糖尿病从“脾不散精”到“浊毒内蕴”之病机观[J]. 中医杂志,2018,59(22):1920-1924.

[39]张若宣,吕红艳,张语馨,等. 李泉旺教授基于“胰脾同源”理论治疗胰腺癌经验[J]. 中国医药导报,2024,21(1):117-121.

[40]FU Y B,RICCIARDIELLO F,YANG G,et al. The role of mitochondria in the chemoresistance of pancreatic cancer cells[J]. Cells,2021,10(3):1173-1179.

[41]WANG R C,LIU Y,JIANG Y,et al. Shenling Baizhu San alleviates central fatigue through SIRT1-PGC-1α-Mediated mitochondrial biogenesis[J]. J Ethnopharmacol,2025,339:119110.

[42]ZHANG J Q,WANG X,WANG F Y,et al. Xiangsha Liujunzi Decoction improves gastrointestinal motility in functional dyspepsia with spleen deficiency syndrome by restoring mitochondrial quality control homeostasis[J]. Phytomedicine,2022,105:154374.

[43]恩格尔,王桂彬,庞博,等. 基于“治胰从脾”理论谈胰腺癌辨治思路[J]. 中医药导报,2024,30(3):108-112.

[44]袁一顺,徐驯,刘言薇,等. 基于“脾失散精、浊邪内生”理论探讨线粒体自噬和巨噬细胞极化与动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国免疫学杂志,2024:1-22[2025-08-09]. ttps://link. cnki. net/urlid/22. 1126. r. 20240516.

1859. 003.

[45] HU R P, SUN X, ZHENG Y L. Therapy of Suppressing Yang and Astringing Yin for the Treatment of Cancer – Related Insomnia[J]. Chinese Medicine and Natural Products, 2022, 2(1): 11 – 18.

[46] STOPA K B, KUSIAK A A, SZOPA M D, et al. Pancreatic cancer and its microenvironment – recent advances and current controversies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3218.

[47] 刘杰民, 黄贵华, 纪云西, 等. “脾为之卫”的理论内涵与免疫学外延探讨[J]. 新中医, 2011, 43(5): 3 – 5.

[48] 张传龙, 李奕, 姜晓晨, 等. 从“脾为之卫”探讨延缓胰腺癌演进的治脾调卫机理与策略[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(3): 326 – 330.

[49] XIA L Z, OYANG L, LIN J G, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 28.

[50] 李星晨, 邓红, 于津浦. 代谢重编程介导肿瘤免疫微环境重塑的现状和展望[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(2): 87 – 92.

[51] 周怡章, 郭肖凡, 陈志强, 等. 胰腺癌抑制性免疫微环境促进肿瘤细胞化疗耐药的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(18): 969 – 973.

[52] 张烨晟, 杨易静, 黄依雯, 等. 肿瘤微环境免疫细胞调节肿瘤细胞耐药性的研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2024, 44(7): 830 – 838.

[53] 杨乾方, 王帆, 潘立民, 等. 人参皂苷 Rg3 提取制备、化学结构及其药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(12): 196 – 202.

[54] 张树瑛, 石齐, 殷晓聆, 等. 茯苓酸调控 PI3K/AKT/mTOR 通路介导葡萄糖代谢促进结直肠癌细胞凋亡的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(9): 65 – 69.

[55] 文柳静, 张洁. 参芪扶正注射液通过调控 miR – 29b/Bcl – 2 通路逆转胰腺癌多药耐药研究[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4262 – 4267.

[56] 韩珊珊, 路洋, 刘寨东. 薏苡仁化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(9): 210 – 219.

[57] 王莉新, 吴文斌, 胥孜杭, 等. 黄芪甲苷通过诱导 M1 型巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 19 – 24.

[58] 袁梦云, 张星星, 谢晓东, 等. 基于巨噬细胞极化观察白术内酯Ⅱ对胃癌细胞的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 100 – 108.

[59] 李影, 邓晓霞, 李清宋, 等. 基于能量代谢探讨黄芪颗粒对 H22 荷瘤小鼠化疗增效的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(10): 1183 – 1188.

[60] 何杰, 刘槟, 王菁, 等. 从血小板探讨血瘀证与肿瘤化疗耐药的关系及活血法作用机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(3): 440 – 444.

[61] 蒋立峰, 桑锋, 刘怀民, 等. 清肺化瘀解毒方治疗非小细胞肺癌吉非替尼获得性耐药临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5575 – 5578.

收稿日期: 2025 – 10 – 20

作者简介: 廖定君(2000 –), 男, 江西赣州人, 医学硕士, 研究方向: 中医药治疗恶性肿瘤。

通信作者: 陈学彰(1978 –), 男, 广东佛山人, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗恶性肿瘤。E – mail: 48183002@ qq. com

编辑: 纪彬