

· 理论探讨 ·

基于“痰浊”理论探讨化痰泄浊与肝癌治疗*

李晓斌^{1,2} 刘博文^{1,2} 胡世平^{2▲}

摘 要 肝癌的发病机制复杂,现有治疗方案仍存在一定局限性,而脂质代谢通路已成为开发新型抗癌药物的重要靶点。中医学认为,痰浊是肝癌发病的关键病理因素,其核心生物学内涵主要表现为脂质代谢异常。文中通过探讨肝癌中脂质代谢异常与中医“痰浊”病机的相关性,阐明化痰泄浊类中药在肝癌治疗中的潜在作用机制,以期为该类药物的临床应用提供理论依据。

关键词 痰浊;脂质代谢;肝癌;中医药;化痰泄浊

原发性肝癌是中国第四位常见恶性肿瘤及第二位癌症致死病因,其中肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)约占 75%~85%,严重威胁公共卫生健康。目前肝癌的主要治疗手段包括手术切除、局部介入治疗及全身系统性抗肿瘤治疗,但仍面临术后复发、耐药等疗效瓶颈,导致患者生存期较短、预后不佳,因此亟需开发新型抗 HCC 疗法。HCC 的发病机制复杂,现有研究表明肥胖和脂肪变性是 HCC 发生、发展的独立危险因素^[1-2],异常脂质代谢与肿瘤细胞的存活、增殖和转移密切相关,并参与 HCC 肿瘤微环境中血管生成过程^[3-4]。中药凭借其多成分、多靶点、多途径的作用特点,在 HCC 临床治疗中应用广泛且疗效显著,其中调节脂质代谢是其发挥抗肿瘤作用的重要机制之一,但其具体分子机制尚未完全阐明。现代研究^[5]通过对痰证指标进行频率统计及因子分析后发现,脂质代谢相关指标如低密度脂蛋白、甘油三酯等可能是痰证的微观物质基础。本文将中医“痰浊”理论与现代脂质代谢异常研究相结合,系统阐述中药通过调节脂质代谢治疗 HCC 的作用机制,为 HCC 的临床治疗提供新的理论依据和治疗思路。

1 现代医学对肝癌中脂质代谢的认识

肿瘤在发展过程中会形成异常的代谢途径,并通

过调节营养摄取来维持能量供给。脂质作为重要的能量来源,是调控肿瘤细胞存活、增殖和转移的关键介质。脂质代谢重编程已成为肿瘤的重要特征之一,主要表现为脂质摄取增加、合成增强、脂肪酸氧化活跃以及脂质储存增多等^[6]。肝脏作为人体代谢的中枢器官,HCC 的发生、发展常伴随显著的脂质代谢异常,包括脂质摄取与外排失衡、内源性脂质合成增加以及脂质利用途径改变等^[3]。研究表明,HCC 细胞具有显著的从头合成脂质能力,同时会主动上调脂肪酸的摄取。多种脂肪生成关键酶,如硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA-desaturase 1, SCD1)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coenzyme A carboxylase alpha, ACC α)、脂肪酸合酶(Fatty acid synthase, FASN)及其上游调控因子甾醇调节元件结合蛋白 1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1)在 HCC 组织中均呈现高表达^[7-9]。这些脂肪生成酶的表达上调不仅可通过促进脂肪酸氧化为 HCC 细胞提供能量^[10],还能通过增加磷脂中不饱和酰基链的比例来增强 HCC 细胞膜的流动性,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[11]。此外,HCC 细胞还表现出外源性游离脂肪酸摄取和转运能力的增强。CD36 作为重要的脂肪酸转位酶,其在 HCC 组织中的表达显著增加,可通过介导肿瘤细胞对外源性脂肪酸的摄取来促进 HCC 的上皮-间充质转化^[12]。研究表明,靶向抑制 CD36 可有效阻断脂质合成和转运,进而抑制 HCC 细胞的增殖和转移^[13]。胆固醇和鞘脂作为细胞膜的主要结构成分,对维持细胞膜正常功能至关重要。肝脏是胆固醇合成的主要场所,肝内胆固醇蓄积和高胆固醇血症均与 HCC 的发生密切相关。胆固醇稳态失衡还可通过抑制自然杀伤 T 细胞介导的

※基金项目 深圳市科技计划项目(No.JCYJ20220530172812028);深圳市龙岗区医疗卫生技术攻关项目(No.LGKCYLWS2022006);深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(No.SZZYSM202311018)

▲通信作者 胡世平,男,主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:中医药防治慢性肝病。E-mail:924381121@qq.com

•作者单位 1.北京中医药大学(北京 100029);2.北京中医药大学深圳医院(龙岗)(广东 深圳 518172)

抗肿瘤免疫应答,从而促进 HCC 的进展。此外,一项基于基因的预后模型研究表明,鞘脂相关基因可能通过诱导巨噬细胞向 M2 型极化来促进 HCC 进展,并且这些基因的表达水平与肿瘤对抗癌药物的敏感性显著相关^[14]。由此可知,脂质代谢异常在 HCC 的发生、发展中发挥着关键作用,这为开发新型抗 HCC 治疗策略提供了重要的理论依据。

2 中医学对肝癌“痰浊致病”的认识

肝癌的发生多责之于邪气盘踞于肝,肝失疏泄,横逆犯脾,脾气虚馁,日久肝郁脾虚并见,气机失调,致使痰浊、瘀血等病理产物结于胁下而成。《丹溪心法》指出,“凡人身上中下有块者,多属痰”,揭示了痰浊是肝癌发生的关键病理因素。“痰浊”之称始见于《金匱要略》,而《景岳全书》则进一步阐释其为脏腑功能失调的病理产物:“痰即人之津液,无非水谷之所化……若化失其正,则脏腑病,津液败而气血即成痰涎。”痰浊致病具有渐进蓄积、黏滞胶着、秽浊腐败、凝结积聚、致病怪异等特点^[15],恰如“痰生百病”之说。从生理功能而言,肝主疏泄,一身气血津液之正常输布皆赖肝木协调。邪气伤肝则气机失调,津液不布,聚而成痰,痰浊停滞肝络,阻碍气机运行则瘀血内生,终致痰浊、瘀血互结,留于肝内,发为癌肿。正如《疡科心得集》所言:“癌瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血,浊气痰滞而成。”痰浊亦是导致肝癌发生转移的重要因素。如《杂病源流犀烛》所言:“痰之为物,流动不测,故其为害,上致巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有。”这一论述与肿瘤细胞随血液、淋巴等转移的特性高度吻合。且肝癌复发转移患者多表现为病程缠绵、脘腹痞满、舌苔厚腻等“痰浊胶结”之象^[16]。综上,在肝癌发生、发展过程中,痰浊既是重要的病理产物,又是关键的致病因素,这一认识为从痰论治肝癌提供了理论基础。

3 肝癌中“痰浊”与脂质代谢的联系

现代医家认为,“痰浊”可通过经络、三焦等途径流注于脏腑经脉,导致局部代谢障碍,为恶性肿瘤的生长、侵袭和转移提供了适宜的肿瘤微环境^[17]。从现代生物学角度出发,痰浊的致病机制与脂质代谢异常密切相关。一项基因组学显示,相较于平和体质人群,痰湿体质者特异性表达 ABCA1、FADS3、PPARGC1A 等脂代谢相关基因。进一步的功能分析显示,痰湿体质相关基因主要参与脂肪酸生物合成、

胆固醇代谢、脂肪酸氧化以及棕色脂肪细胞分化等生理过程^[18]。此外,代谢组学研究发现,痰湿证模型大鼠血清中必需脂肪酸(如二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸和花生四烯酸)和多不饱和脂肪酸含量显著降低,而甘油磷酸乙醇胺、二酰基磷脂酰乙醇胺和溶血磷脂酰胆碱等代谢物水平明显升高^[19]。参与调控胆固醇、脂肪酸、甘油三酯代谢过程的关键转录因子如固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)、脂肪酸合成酶及胆固醇合成关键限速酶的异常表达,导致肿瘤组织内脂质蓄积,亦是“痰浊”在分子水平上的体现^[20]。张志聪在《灵枢集注》中指出,“中焦之气,蒸津液化,其精微溢于外则皮肉膏肥,余于内则膏脂丰满”,阐明了膏脂源于脾胃运化之水谷精微,在肝之疏泄作用下输布全身,营养各脏腑组织,这一认识与现代医学中“肠道为外源性脂质吸收的主要场所、肝脏为脂质代谢中枢器官”的理论高度相似^[21]。在肝癌的形成过程中,邪气盘踞导致肝体受损,疏泄失常,脾失健运,津液代谢失常,痰浊内生并聚于肝内,形成恶性循环。因此, HCC 病程中出现的脂质摄取和外排失衡、脂质利用途径改变以及内源性脂质蓄积等异常代谢,均与肝失疏泄,脾失健运,痰浊内停的核心病机密切相关。

4 靶向调节脂质代谢治疗肝癌

基于前述研究可知,脂质代谢紊乱与肝癌的发生、发展密切相关,因此靶向调节脂质代谢已成为当前抗癌药物研发的新方向。多项研究表明,多种中药活性成分可通过不同机制调节脂质代谢,从而发挥抗肝癌作用。最新研究显示,雷公藤内酯可从转录水平抑制脂蛋白脂肪酶的表达并显著降低其活性,减少脂质积累,抑制 HCC 细胞的增殖和侵袭^[22]。Xiao 等学者研究发现,绞股蓝的主要活性成分绞股蓝苷可通过影响 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 的表达,靶向调节甲羟戊酸通路介导胆固醇合成,从而抑制 HCC 细胞的增殖和转移^[23]。此外,葫芦素 B 被证实可通过阻断 AKT/mTORC1 信号通路及其下游转录因子,下调脂肪酸合成关键酶的表达水平,抑制脂肪酸的从头合成途径,最终有效抑制 HCC 小鼠模型的肿瘤生长^[24]。这些研究结果充分表明,脂质代谢通路中的关键酶和信号分子可作为抗 HCC 治疗的重要靶点。对脂质代谢相关通路的靶向调节,能够有效干扰肝癌细胞的能量供应和膜结构形成,从而抑制肿瘤的生长和转移,这

为肝癌的药物治疗提供了新的策略和思路。

5 “化痰泄浊”法在肝癌治疗中的应用

基于前述理论,“痰浊”作为肝癌发生、发展的关键病理因素,其形成与肺、脾、肾三脏功能失调密切相关,且常伴有瘀血等其他病理产物。因此,临床医家治疗肝癌多以化痰泄浊为基本治法,兼以健脾、行气、活血、散结等。陈建杰教授提出“化痰祛湿”应贯彻肝癌治疗的始终,并创制了顾护中州、化痰祛湿之二术清解方。一项回顾性临床研究证实,该方可显著提高疾病控制率,有效改善肝癌患者血清生化学指标,并具有抑制肿瘤生长的作用^[25]。胡世平教授认为肝癌的形成多责之于“正气亏虚,痰瘀互结”,并基于“扶正泄浊,化痰解毒消癥”的治疗原则创制柴芪益肝方。临床研究表明,该方可有效提高肝癌患者的 5 年生存率及 5 年无进展生存率,且用药时间与生存时间呈正相关^[26]。吴煜教授指出,肝癌以痰浊为致病主因,痰浊郁结导致气血运行不畅,久则成结形成癌肿,故其治疗上主张化痰散结消癌肿,常以清半夏、制天南星、浙贝母燥湿化痰散结,既能消有形之癌块,又可攻有形之癌毒^[27]。薛博瑜教授强调痰可以承载瘀血、癌毒等致病因子随气升降,流窜周身,是肿瘤侵袭转移的关键机制,故其治疗上注重化痰散结以改善组织微环境,从而控制癌细胞转移^[28]。廖志峰教授临床观察发现,肝癌患者多见痰瘀互结证候,其根本在于肝胃不和,故其治疗上常用半夏、昆布等药物化痰散结,以顺应中焦燥湿相济的生理特性^[29]。文庆贤等学者采用化痰祛瘀方联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌,结果显示该方案可有效改善患者肝功能、生活质量及中医证候指标^[30]。此外,一项前瞻性多中心队列研究显示,化痰散结解毒类中药可显著延长患者的中位生存时间,提高 1.5 年生存率^[31]。综上所述,基于“痰浊致病”理论的中医药治疗在肝癌临床应用中具有广泛性和显著疗效,为肝癌的综合治疗提供了重要选择。

6 “化痰泄浊”类中药调节脂质代谢治疗肝细胞癌的机制

现代研究表明,中医“痰浊”理论与脂质代谢异常存在密切联系。多项研究发现,具有化痰泄浊功效的中药、复方及其有效成分可通过多途径调节脂质代

谢,从而发挥抗肝癌作用。

临床研究证实,扶正消瘤方凭借其化痰行瘀散结的功效,可通过调节长链多不饱和脂肪酸的代谢显著降低肝癌术后复发率,同时改善中医证候^[32]。贾连群团队的研究显示,以半夏、绞股蓝、茯苓等化痰泄浊药为主组成的化痰祛痰方,可能通过以下机制发挥抗肝癌作用:①影响磷酸戊糖途径,抑制 NADPH 生成,降低脂肪酸的合成,从而抑制肝癌细胞的增殖、迁移;②通过调控 p53/xCT/GPX4 通路影响肝细胞铁死亡,进而减轻肝脏脂质过氧化损伤^[33-34]。

在单味药研究方面,体外实验证实茯苓的主要成分茯苓多糖可通过上调胆固醇代谢相关基因 SQLE 的表达,激活 NLRP3/GSDMD 焦亡通路,进而促进肝癌细胞的凋亡^[35]。夏枯草作为传统化痰散结要药,其有效成分熊果酸在低浓度范围内能促进胆固醇 7 α -羟化酶合成,有效降低 HepG2 细胞内胆固醇含量^[36]。大黄苦寒沉降,攻下泄浊之力强,其主要活性成分大黄素可通过下调 SREBP 表达,抑制肝癌细胞脂质合成并诱导细胞凋亡。

这些研究结果充分表明,脂质代谢通路是中药抗肝癌作用的重要靶点,同时也为“化痰泄浊”治法的现代生物学机制提供了科学依据。通过多靶点、多途径调节脂质代谢,化痰泄浊类中药能够有效干预肝癌的发生、发展过程。

7 结语

肝癌因其复杂的生物学特性及免疫抑制性微环境的形成,在临床治疗中面临术后复发、耐药等诸多挑战。中医药以其“辨证论治”的独特优势,在改善肝癌患者预后方面展现出显著效果,已成为提高患者生存率的重要研究方向。现有研究表明,脂质代谢异常是肝癌发生、发展的关键因素,同时也为药物干预提供了重要靶点。从中医理论角度分析,“痰浊内停”作为肝癌的核心病机,与脂质代谢紊乱存在密切关联。本研究系统阐述了肝癌中“痰浊”病机与脂质代谢异常的内在联系,为化痰泄浊法在肝癌治疗中的应用提供了理论依据。

参考文献

- [1] CALLE E E, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(17): 1625-1638.
- [2] PEKOW J R, BHAN A K, ZHENG H, et al. Hepatic steatosis is associ-

- ated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis[J]. *Cancer*, 2007, 109(12):2490-2496.
- [3] FENG X C, LIU F C, CHEN W Y, et al. Lipid metabolism of hepatocellular carcinoma impacts targeted therapy and immunotherapy[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(4):617-631.
- [4] RIBATTI D, BELLONI A S, NICO B, et al. Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma[J]. *Peptides*, 2008, 29(9):1596-1602.
- [5] 刘先璐, 刘悦, 王洋, 等. 基于多元统计的痰证相关客观指标本质分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(5):8-12.
- [6] JIN H R, WANG J, WANG Z J, et al. Lipid metabolic reprogramming in tumor microenvironment: from mechanisms to therapeutics[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):103.
- [7] MUIR K, HAZIM A, HE Y, et al. Proteomic and lipidomic signatures of lipid metabolism in NASH-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 73(15), 4722-4731.
- [8] WANG M, HAN J, XING H, et al. Dysregulated fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepat Oncol*, 2016, 3(4):241-251.
- [9] CALVISI D F, WANG C, HO C, et al. Increased lipogenesis, induced by AKT-mTORC1-RPS6 signaling, promotes development of human hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3):1071-1083.
- [10] WANG M D, WU H, FU G B, et al. Acetyl-coenzyme A carboxylase α promotion of glucose-mediated fatty acid synthesis enhances survival of hepatocellular carcinoma in mice and patients[J]. *Hepatology*, 2016, 63(4):1272-1286.
- [11] LIU H H, XU Y, LI C J, et al. An SCD1-dependent mechanoresponsive pathway promotes HCC invasion and metastasis through lipid metabolic reprogramming[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7):2554-2567.
- [12] NATH A, LI I, ROBERTS L R, et al. Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14752.
- [13] HONG J, LIU J, ZHANG Y, et al. MiR-3180 inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis by targeting lipid synthesis and uptake[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):66.
- [14] ZHANG X, ZHUGE J, LIU J, et al. Prognostic signatures of sphingolipids: Understanding the immune landscape and predictive role in immunotherapy response and outcomes of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1153423.
- [15] 潘桂娟. 论中医学之“痰”的形成及特性[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(6):765-767.
- [16] 张慈安, 顾雨芳, 张映城, 等. 浅析从痰论治肝癌复发转移的临床思路[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2020, 2(1):31-35.
- [17] 商佳荣, 朱瑾, 郭炳阳, 等. 燥湿化痰法治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(6):1238-1243.
- [18] 王琦, 董静, 吴宏东, 等. 痰湿体质的分子生物学特征[J]. *中国工程科学*, 2008, 10(7):100-103, 111.
- [19] 杨宇峰, 刘军彤. 基于代谢组学的代谢综合征痰湿证生物标志物研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(2):509-512.
- [20] 王诗瑶, 王伟霖, 张哲. “象思维”与“逻辑思维”相结合探讨“痰浊-痰结-痰瘀”现代生物学本质[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(10):158-162.
- [21] 张金生. 高脂血症从肝论治初探[J]. *新中医*, 2006, 35(11):6-9.
- [22] CHANG W, WANG J, YOU Y, et al. Triptolide reduces neoplastic progression in hepatocellular carcinoma by downregulating the lipid lipase signaling pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(3):550.
- [23] XIAO M Y, LI F F, XIE P, et al. Gypenosides suppress hepatocellular carcinoma cells by blocking cholesterol biosynthesis through inhibition of MVA pathway enzyme HMGCS1[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 383:110674.
- [24] JI X, CHEN X, SHENG L, et al. Metabolomics profiling of AKT/c-Met-induced hepatocellular carcinogenesis and the inhibitory effect of Cucurbitacin B in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1009767.
- [25] 潘凯, 徐小青, 薛冬英, 等. 陈建杰运用二术清解方治疗原发性肝癌的临床观察[J]. *江西中医药*, 2023, 54(9):50-52.
- [26] 李晓斌, 苏晓鹏, 马贵萍, 等. 柴芪益肝方治疗乙型病毒性肝炎相关性原发性肝癌正虚毒瘀证患者的临床回顾性分析[J]. *中医学报*, 2024, 39(4):845-853.
- [27] 梁碧颜, 董晓佳, 王连美, 等. 吴煜运用清半夏、制天南星、浙贝母为主方治疗肝癌的经验[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(21):151-153, 196.
- [28] 岳煜. 薛博瑜教授辨治肝癌四法经验探析[J]. *环球中医药*, 2016, 9(1):56-57.
- [29] 周一婷, 卢雨蓓, 廖志峰教授运用昆布-半夏化痰药对治疗原发性肝癌的网络理学研究[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(20):69-73.
- [30] 文庆贤, 郭萍, 蒋树龙. 化痰祛瘀方联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌[J]. *吉林中医药*, 2015, 35(2):150-153.
- [31] 崔宁. 化痰解毒散结法对 102 例原发性肝癌患者的干预研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [32] 孙伟尧. 扶正消瘤方治疗原发性肝癌疗效观察及对血清代谢组学的影响[D]. 郑州:河南中医药大学, 2022.
- [33] 翟亚荣, 孟嘉伟, 裘雪莹, 等. 化痰祛瘀方对高脂血症合并肝癌小鼠 PPP 途径及脂肪酸合成的影响研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(11):108-113, 265.
- [34] 裘雪莹, 贾连群, 宋囡, 等. 基于铁死亡相关蛋白探讨化痰祛瘀方对高脂合并肝癌小鼠的影响及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9):137-141, 273.
- [35] 杨莹. 茯苓多糖通过 SQLE/NLRP3/GSDMD 途径调控细胞焦亡对肝癌的影响及分子机制[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2023.
- [36] 梁奎英, 初霞. 熊果酸对肝细胞胆固醇代谢的影响[J]. *医药导报*, 2017, 36(1):9-12.

(收稿日期:2024-11-06)

(本文编辑:黄明愉)