

# 基于“正虚瘀毒”探讨免疫微环境和代谢重编程在肝癌中的作用

李霞, 杨杰雄, 刘西洋, 吴文军\*, 姜岑\*, 冯全生  
(成都中医药大学基础医学院, 成都 611137)

**[摘要]** 肝细胞癌(HCC)作为高死亡率的恶性肿瘤,其生存率及预后较差。肿瘤免疫微环境(TIME)的深度抑制与代谢重编程(MR)的异常亢进是促进HCC进展的两大主要因素。中医药在肝癌治疗中发挥了显著作用,团队认为“正虚瘀毒”为肝癌核心病机,并与TIME抑制及MR亢进密切相关。该文提出TIME抑制状态是“正虚”的生物学体现,T淋巴细胞和自然杀伤细胞功能耗竭是正气祛邪之力衰竭的表现,而免疫抑制性细胞如调节性T细胞(Tregs)、M2型肿瘤相关巨噬细胞(TAM-M2)、髓源性抑制细胞(MDSC)的扩增与活化则是正气自稳之机失调的体现;MR是“瘀毒”的物质基础,瘀毒具有瘀热性,反映在糖酵解及脂质合成异常亢进;瘀毒具有流窜性,表现为乳酸、前列腺素E<sub>2</sub>等毒性代谢产物促进肿瘤侵袭转移;瘀毒具有耗损性,体现为对免疫细胞的功能抑制。TIME与MR恶性循环是“正虚瘀毒互结”的生物学病理反应,免疫抑制加剧MR,而代谢毒性产物反噬免疫功能,形成“因虚致瘀-瘀毒伤正”病机链。扶正化瘀解毒为主要治法,可通过扶正益气调节磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、CXC趋化因子受体(CXCR)4/CXCL12、Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/信号转导及转录激活因子(STAT)3等通路,调节T淋巴细胞比例,抑制Tregs/TAM-M2功能,下调程序性死亡配体1(PD-L1)/程序性死亡受体1(PD-1)等免疫检查点,重塑TIME;亦可通过化瘀解毒调控PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、HIF-1 $\alpha$ 信号通路,抑制糖酵解和脂质合成关键酶,阻断毒性代谢产物生成。故该治法通过协同调节免疫-代谢网络,打破“正虚瘀毒”恶性循环,为肝癌中西医结合治疗提供新策略。

**[关键词]** 正虚瘀毒; 肝癌; 免疫微环境; 代谢重编程; 扶正化瘀解毒法

**[中图分类号]** R256;R285;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)14-0100-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20252024

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250922.1849.012>

**[网络出版日期]** 2025-09-23 12:59:20 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



## Action of Immune Microenvironment and Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma Based on "Deficiency of Healthy Qi and Stasis Toxins"

LI Xia, YANG Jiexiong, LIU Xiyang, WU Wenjun\*, JIANG Cen\*, FENG Quansheng  
(School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** Hepatocellular carcinoma (HCC), a malignancy with high mortality, exhibits poor survival rates and prognosis. The profound suppression of the tumor immune microenvironment (TIME) and the abnormal hyperactivity of metabolic reprogramming (MR) are the two primary factors driving HCC progression. Traditional Chinese medicine has demonstrated significant efficacy in HCC treatment. The team proposed that "deficiency of healthy Qi and stasis toxins" was the core pathogenesis of HCC, closely associated with TIME suppression and MR hyperactivity. This paper proposed that a suppressed state of the TIME

**[收稿日期]** 2025-07-15

**[基金项目]** 国家“四大慢病”科技重大专项(2024ZD0526200,2024ZD0526203);国家自然科学基金项目(82505499);中国博士后面上项目(2025MD774043);四川省自然科学基金项目(2024NSFSC1827);四川省博士后创新人才支持项目(BX202401);成都中医药大学基础医学院传承创新发展科研基金项目(600036254010)

**[第一作者]** 李霞,博士,讲师,从事温病理论与慢性肝病中医药防治研究,E-mail:lix1106@126.com

**[通信作者]** \*吴文军,博士,副教授,从事温病理论证治规律研究,E-mail:m13881955768@163.com;

\*姜岑,博士,教授,从事慢性肝病的中西医结合防治研究,E-mail:jiangcen517@163.com.

was the biological manifestation of "deficiency of healthy Qi", where the functional exhaustion of effector T lymphocytes and natural killer cells reflected the decline of "healthy Qi" in eliminating pathogens. Conversely, the expansion and activation of immunosuppressive cells, such as regulatory T cells (Tregs), M2-like tumor-associated macrophages (TAM-M2), and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), represent the dysfunction of "healthy Qi" in maintaining homeostasis. MR serves as the material basis of "stasis toxins". Stasis toxins exhibit heat stagnation, manifested by abnormal hyperactivity of glycolysis and lipid synthesis. They demonstrate migratory propensity, as toxic metabolites like lactic acid and prostaglandin E2 promote tumor invasion and metastasis. They display a consumptive nature, reflected in the functional suppression of immune cells. The vicious cycle between TIME and MR is the biopathological reflection of "deficiency of healthy Qi intertwined with stasis toxins". Immunosuppression exacerbates MR, while toxic metabolites further impair immune function, establishing a pathogenic chain of "deficiency leading to stasis, and stasis toxins damaging healthy Qi". The primary therapeutic approach is reinforcing healthy Qi, resolving stasis, and removing toxins, which can reinforce and tonify healthy Qi to regulate pathways, such as phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), C-X-C chemokine receptor type 4/ C-X-C chemokine ligand 12 (CXCR4/CXCL12), and toll-like receptor 4/ nuclear factor-kappa B/ signal transducer and activator of transcription 3 (TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT3), adjust T lymphocyte ratios, inhibit Tregs/TAM-M2 function, and downregulate immune checkpoints, including programmed death ligand 1/ programmed death 1 (PD-L1/PD-1), and reshape TIME. It is also involved in resolving stasis and removing toxins to modulate phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) signaling pathways, suppress key enzymes in glycolysis and lipid synthesis, and block toxic metabolite production. Thus, this therapy synergistically regulates the immune and metabolic network, breaks the vicious cycle of "deficiency in healthy Qi and stasis toxins", and offers a novel strategy for integrating traditional Chinese medicine and Western medicine in HCC treatment.

**[Keywords]** deficiency of healthy Qi and stasis toxin; hepatocellular carcinoma; immune microenvironment; metabolic reprogramming; method of reinforcing healthy Qi, resolving stasis, and removing toxins

肝癌是全球范围内高发病率与死亡率的恶性肿瘤之一,我国肝癌负担尤为沉重,患者数量占全球半数以上<sup>[1]</sup>。在组织学类型中,肝细胞癌(HCC)占主导地位(>90%)<sup>[1]</sup>。HCC的高度异质性和早期症状隐匿性,导致约85%的患者在初诊时已处于晚期或发生转移,丧失了根治性手术机会,且对化疗及靶向治疗易产生耐药,5年生存率不足20%<sup>[2]</sup>,临床预后差,亟待突破性治疗策略。肿瘤免疫微环境(TIME)的深度抑制与代谢重编程(MR)的异常亢进是驱动HCC恶性进展的两大核心特征,二者相互交织,形成“免疫抑制-代谢劫夺”恶性循环<sup>[3]</sup>。免疫抑制性细胞[如调节性T细胞(Treg)、M2型肿瘤相关巨噬细胞(TAM-M2)、髓源性抑制细胞(MDSCs)]扩增与抑制性检查点分子[如程序性死亡受体-1(PD-1)、程序性死亡配体1(PD-L1)]过度活化,导致效应T淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK cells)功能耗竭<sup>[4]</sup>。与此同时,HCC细胞通过增强有氧糖酵解(Warburg效应)和脂质合成,掠夺葡萄糖/谷氨酰胺等底物,产生大量乳酸、前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)等毒性代谢产物,进一步抑制免疫并促进肿瘤细胞转移耐药<sup>[5-6]</sup>。当前靶向免疫检查点(如PD-1抑制剂)或单一代谢酶[如己糖激酶2(HK2)抑制剂]的疗法,未能打破此循环,临床应答率不足30%<sup>[7]</sup>。解析TIME-MR交互机制并开发协同干预策略,已成为改善肝癌预后的关键科学命题。

中医药在肝癌治疗中具有独特价值。课题组提出肝癌“正虚瘀毒”核心病理理论<sup>[8]</sup>,理论渊源可溯至《黄帝内经·素问·刺法论》:“正气存内,邪不可干”,强调“正虚”为发病之本;《黄帝内经·素问·举痛论》:“血气稽留不得行,故宿昔而积成”,揭示瘀滞成积;《医林改错》:“血瘀之处,必有伏阳,阳郁则化火”,《金匱要略心典》:“毒,邪气蕴结不解之谓”,瘀久化热,蕴久成毒,阐明“瘀毒”转化,具有发病急、病情重、病位

广、病势缠绵、易兼夹、从火化等特点<sup>[9]</sup>。故认为肝癌“正虚”乃脏腑气化失司(尤以脾失健运、肝失疏泄、肾气亏虚为要),导致阴阳失衡、防御力竭,与TIME免疫抑制密切相关;“瘀毒”为气血壅滞酿生的癌性毒邪,具瘀热、流窜、耗损三性,与MR代谢亢进、MR促进肿瘤转移、MR导致免疫抑制等机制高度一致。这一理论为“免疫-代谢”恶性循环提供了贯通中西医的核心病机参考,亦阐释了“扶正化瘀解毒法”(扶正补虚以调免疫,化瘀解毒以纠代谢)的治疗逻辑。本研究旨在深入剖析“正虚”与“瘀毒”双重病理环节的科学内涵,揭示扶正化瘀解毒法重塑免疫-代谢微环境的协同机制,为丰富肝癌中西医结合治疗的理论体系提供新视角。

### 1 肝癌“正虚瘀毒”病机解析

中医对肝癌虽无专属病名,但根据其特定的临床表现,如上腹结块、胁痛、黄疸、腹水等,常将其归属为“积聚”“肝积”等范畴。

自古以来,正虚是积聚发生的基础,《黄帝素问宣明论方·卷七·积聚门》言:“五脏之气虚,而内外诸邪所侵,故留稽不行,遂成积聚。”脏腑功能亏虚,导致气血生化乏源、运行无力。然单纯正虚往往无法主导积聚的进一步形成,必有内外邪气相合致病。《医宗必读·卷之七·积聚》曰:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”,此“正虚”状态,一方面使机体防御卫外之力薄弱,易受外邪(如湿热疫毒、寒邪)侵袭,或难以清除内生之邪;另一方面,气化推动无力,则气血津液运行迟滞,为“瘀”的产生提供基础,即“因虚致瘀”。《景岳全书·妇人归·血症》所云“忧思伤脾,气虚而血滞,或积劳积弱,气虚不行,余血未净,则留滞而渐成癥”即为此理。无论因虚致瘀,或因外邪、情志、饮食等因素直接导致气血不畅,瘀血既成,一则阻滞脉络,气血精微输布障碍,脏腑形体失养,正气更

虚;二则,瘀血阻滞,新血不生,加重气血亏虚。虚与瘀互为因果,形成恶性循环,导致瘀滞日深,正气日损。

瘀血积滞日久,蕴结壅遏,即可酿毒<sup>[10]</sup>。清代喻嘉言谓:“病久不解,可蕴结成毒。”毒邪内生,盘踞体内,变生为癌。癌毒既生,则具有猛烈性、顽固性、流窜性及耗损性<sup>[11]</sup>。其性猛烈,可迅速增生结块,形成有形之积(肿瘤);其性顽固,胶着难解;其性流窜,可沿经络血脉播散转移;其性耗损,不断劫夺气血精微以自养,并持续损伤脏腑经络功能,使正气愈虚。由此,“正虚(本)-血瘀(关键环节)-癌毒内生(质变标志)-正虚加重、癌毒扩散(恶性循环)”的病机链条形成。针对“正虚瘀毒”核心病机及其动态演变规律,团队认为扶正化瘀解毒法为治疗肝癌的根本大法。针对“正虚”之本,采取扶正益气,重在补益脾、肝、肾之气阴,恢复脏腑功能,培固正气根基,增强机体抗邪(抗癌毒)与自我修复能力,此为治本之策;针对“瘀毒”之标,采取化瘀解毒,重在活血化痰以疏通脉络、消散有形之积,以虫类药搜剔攻毒以直折癌毒之性、抑制其增殖扩散;通络化痰以改善微循环、助药力直达病所,此为祛邪之要<sup>[12]</sup>。

扶正化瘀解毒法标本同治、攻补兼施,可阻断“虚致瘀”-“瘀化毒”-“毒伤正”的病机演变链条,逆转“虚-瘀-毒”的恶性循环,从而为后续深入探讨其调节肝癌 TIME 与 MR 的现代药理机制奠定了坚实的理论基础。

## 2 “正虚瘀毒”与 TIME-MR 的关联

**2.1 TIME 抑制状态是肝癌“正虚”的病理表现** 正气,是机体脏腑经络功能协调、气血充盈、抗病祛邪及自我修复的能力总和。正虚,即指此能力的衰退与不足,是肝癌发生的根本内因。正如清代沈金鳌所言:“壮盛之人,必无积聚。必其人正气不足,邪气留着,而后患此”。《活法机要》曰:“壮人无积,虚人则有之,脾胃虚弱,气血两衰,四时有感,皆能成积。”现代医学研究表明,免疫系统是正气在防御、监视、稳态维持等核心功能层面的重要物质基础与体现。当正气亏虚时,其在免疫层面的核心表现即为 TIME 的深度抑制状态,此状态与“正虚”内涵高度契合,是“正虚”在现代肿瘤生物学中的关键病理表现<sup>[13]</sup>。

### 2.1.1 正气祛邪之力衰竭与抗肿瘤效应细胞功能严重受损

CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞是免疫系统中关键的效应细胞,通过识别并消灭异常细胞(如病毒感染的细胞或癌细胞)维持机体稳态,符合中医正气祛邪的功能特点。肿瘤浸润的 CD8<sup>+</sup>T 细胞常呈现功能耗竭状态,其典型标志是高表达多种抑制性受体,如 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(TIM-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(TIGIT)等。同时,持续的抗原刺激和恶劣的微环境(如营养缺乏、抑制因子)导致 CD8<sup>+</sup>T 细胞内线粒体功能受损、代谢紊乱,关键效应分子如干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和颗粒酶 B(Granzyme B)的分泌能力显著下降,使其丧失有效识别和杀伤肝癌细胞的能力<sup>[14]</sup>;NK 细胞作为重要的天然免疫抗肿瘤效应细胞,其活性在肝癌 TIME 中受到显著抑制,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号通路(如 Smad 依赖途径)可下调 NK 细胞活化受体(如 NKG2D)

的表达,并抑制其细胞毒颗粒(如颗粒酶 B、穿孔素)的合成与释放<sup>[15]</sup>,导致其肿瘤杀伤功能严重削弱,反映了正气祛邪之力的衰竭。正气衰竭主要体现为先后天之本元气耗伤,即肾气不足和脾气亏虚<sup>[16]</sup>。肾为先天之本,元气之根,肾气不足,则元阴元阳亏虚,生命动力衰退;脾为后天之本,气血生化之源,脾胃亏虚,气血不足,营卫之气失于推动、温煦、防御、固摄。故脾肾气衰是正气祛邪之力衰竭的关键,正所谓《景岳全书》中言:“凡脾肾不足及虚弱失调之人多有积聚之病,盖脾虚则中焦不运,肾虚则下焦不化,正气不行则邪滞得以居之。”

**2.1.2 正气自稳之机失调与免疫抑制性细胞异常扩增与活化** 《黄帝内经·素问·生气通天论》中记载:“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝。”正气充足除物质能量的充盛外还需保持稳定平衡,气血调和、脏腑协调是正气实现自我调节与抗病能力稳定的平和状态,主要体现在肝脏对于气血运行的有序调节。肝癌中正气的自稳状态被打破,肝气失调,气机紊乱,可表现为 Treg 细胞浸润与功能亢进、TAM 细胞极化、MDSCs 募集等。研究发现肝癌组织 Treg 细胞数量在缺氧高肿瘤区域显著富集,是 HCC 的 TIME 中关键免疫细胞亚群<sup>[17]</sup>,肝癌细胞可通过分泌趋化因子 CCL22 结合 Tregs 表面的 C-C 趋化因子受体 4(CCR4)受体,高表达 CTLA-4、叉头框蛋白 P3(FoxP3),分泌 TGF- $\beta$ /白细胞介素(IL)-10,强烈抑制效应 T/NK 细胞功能,促进自身分化<sup>[18]</sup>。TAM 在 TIME 中具有高度可塑性,在肿瘤中常被驯化为 M2 型,肝癌细胞可通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)<sup>[19]</sup>、外泌体 miR-21-5p/RhoB<sup>[20]</sup>、信号转导及转录激活因子(STAT)3/STAT6<sup>[21]</sup>等信号驱动 TAM 的 M2 极化,分泌 TGF- $\beta$ 、IL-10、内皮生长因子(VEGF)、PGE<sub>2</sub>等,抑制肝癌免疫、促血管生成及耐受<sup>[22]</sup>。STAT3 通路活化招募 MDSCs 积聚,上调 PD-L1,介导免疫抑制微环境并促进奥沙利铂耐药和免疫逃避<sup>[23]</sup>。

此外,上述免疫抑制细胞大量分泌的 TGF- $\beta$ 、IL-10、PGE<sub>2</sub>等抑制性细胞因子,在 TIME 中形成抑制性网络,广泛作用于多种免疫细胞,抑制其活化与功能。免疫检查点分子如 PD-1/PD-L1、CTLA-4/CD80-CD86、TIM-3/Galectin-9、LAG-3/MHC-II 等通路的异常激活,构成 T 细胞功能的重要“刹车”系统<sup>[24]</sup>。

因此,肝癌细胞通过多种机制建立有利于自身存活和逃避免疫攻击的局部环境,如通过分泌 CCL22 趋化因子或激活 DDAR/STAT3 等信号通路,激活 Treg 细胞和招募 MDSCs,抑制抗肿瘤效应细胞 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞功能,同时通过 Wnt/ $\beta$ -catenin、STAT3/STAT6 等信号通路促进肿瘤相关巨噬细胞极化为 M2 型,高表达免疫抑制因子如 IL-10、TGF- $\beta$ 等,形成抑制性分子网络,抑制 T 细胞功能,维持免疫耐受状态。TIME 中效应细胞衰竭、免疫抑制细胞扩增活化共同构成深度免疫抑制状态,本质上是中医“脾肾气虚、肝气失调”在肝癌局部免疫层面的具体表现和生物学基础(图 1)。

**2.2 MR 是肝癌“瘀毒”形成的关键环节** “瘀毒”是肝癌病机中“标实”的核心体现,由“瘀血”郁久蕴热化毒而生,具有

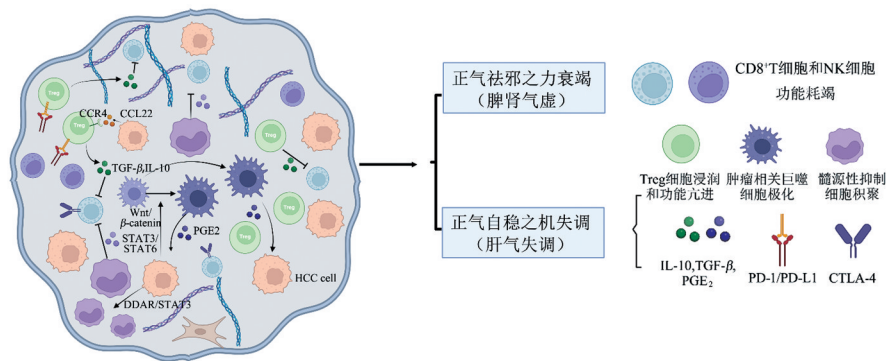


图1 肝癌免疫抑制微环境是机体正虚的表现

Fig. 1 Immunosuppressive microenvironment of hepatocellular carcinoma as a manifestation of positive deficiency of organism

胶着难解、耗损正气、流窜传舍的特性。现代研究表明,肝癌细胞为满足其快速增殖、侵袭转移及抵抗治疗的能量与生物合成需求,发生MR。这种以异常亢进的物质能量代谢、毒性代谢产物堆积及促癌微环境形成特征的代谢状态,正是中医“瘀毒”病理在现代肿瘤生物学中的关键物质基础和功能的客观体现。

**2.2.1 瘀毒的瘀热性与MR糖脂代谢通路异常亢进** 肝癌组织普遍存在微循环障碍和高凝状态<sup>[25]</sup>,此即中医“瘀血”阻滞脉络的微观体现。其导致组织细胞供养不足,迫使癌细胞通过掠夺性摄取葡萄糖、谷氨酰胺、脂肪酸等代谢底物,以满足其远超正常细胞的能量与生物合成前体需求<sup>[26-27]</sup>,反映了“瘀血阻滞,郁久化热”的病理特点。肝癌中有氧糖酵解增强<sup>[28]</sup>,即使在氧气充足条件下,肝癌细胞也优先采用糖酵解快速产生三磷酸腺苷(ATP),并大量生成乳酸,此过程表现为关键糖酵解酶表达显著上调,葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)促进葡萄糖摄取,HK2催化糖酵解第一步限速反应,丙酮酸激酶M2型(PKM2)调控糖酵解通量<sup>[29]</sup>,促进中间产物转向生物合成,乳酸脱氢酶A(LDHA)催化丙酮酸生成乳酸,维持糖酵解持续进行。此外,脂质代谢以肝脏为代谢中枢,在肝癌中常表现为脂肪酸从头合成增加,而脂肪酸氧化减少<sup>[30]</sup>,这种以合成增加、分解减少的异常旺盛的糖脂代谢“火势”,正是瘀毒之瘀热性的代谢表现。

**2.2.2 瘀毒流窜性与MR促进肿瘤转移** 瘀毒日久,可沿经脉传舍,随血脉流注。瘀毒之流窜性更甚,可附着于全身瘀阻之络脉<sup>[31]</sup>。糖酵解产生的大量乳酸在肿瘤微环境中累积,造成酸性环境,不仅直接损伤组织,更可激活基质金属蛋白酶、组织蛋白酶(cathepsin B)等水解酶,促进细胞外基质降解,为肿瘤侵袭转移创造条件<sup>[32]</sup>。此即“瘀毒破坏络脉屏障,沿经脉传舍”的现代诠释。MR赋予肝癌细胞强大的代谢可塑性,使其能在营养匮乏或治疗压力下存活,导致化疗耐药<sup>[33]</sup>及靶向治疗抵抗。研究发现磷酸戊糖途径关键酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)上调,提供还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)维持氧化还原平衡和核苷酸合成,与侵袭转移及耐药性密切相关<sup>[34]</sup>。除酸性环境激活水解酶外,缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)等MR核心调控因子,能直接上调上皮-间质转化相关基因,增强肝癌细胞的迁移侵袭能力<sup>[35]</sup>。

**2.2.3 瘀毒耗损性与MR抑制抗肿瘤免疫功能** 瘀毒由体内内生,又不断耗损气血津液<sup>[36]</sup>,气血津液运行失常,痰湿瘀热等不断产生,日久酿毒,致瘀毒壮大。为支持膜合成和信号传导,肝癌细胞显著增强脂肪酸从头合成<sup>[37]</sup>,并重编程氨基酸代谢,这些过程产生的PGE<sub>2</sub>等脂质介质,不仅直接促进肿瘤增殖,更是强效免疫抑制因子<sup>[38]</sup>。上述体现了瘀毒耗精自养并产生抑制正气的“毒性”。糖酵解产生的毒性代谢物乳酸可直接抑制CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞功能,诱导TAM向M2型极化<sup>[39-40]</sup>,促进Tregs扩增,直接损害“正气”在免疫层面的功能,形成“瘀毒伤正”。

肝癌细胞的MR表现为关键代谢途径(糖酵解、脂质合成)的异常亢进、毒性代谢产物(乳酸、PGE<sub>2</sub>)的堆积及由此驱动的增殖侵袭、治疗抵抗和免疫抑制,体现了中医“瘀毒”病理(瘀热、流窜、耗损)的现代生物学实质。“瘀毒”状态下,异常的MR既是瘀毒维持自身恶性表型的能量基础,也是其损伤正气、促进扩散的核心手段。肝癌细胞通过激活HK2、GLUT1、磷酸甘油酸激酶(PGK)等糖酵解关键酶促进细胞发生糖酵解,所产生的乳酸等代谢产物,导致肿瘤微环境酸化,影响T细胞、NK细胞的分化和效应功能,形成免疫抑制状态,促进肝癌侵袭转移。这一过程反映了中医热、瘀、痰等病理产物的形成,日久蕴毒,瘀毒进一步耗损正气,流窜全身(图2)。

**2.3 “正虚瘀毒互结”与肝癌TIME和MR互作** 正虚为体,必有邪气居之,因虚招邪,因邪致瘀,因瘀致毒,因毒致变,是肝癌发生发展的核心病机链,其现代生物学本质在于肿瘤TIME免疫抑制与MR亢进形成的恶性循环。

TIME的免疫抑制状态表现为免疫细胞活化和功能显著降低。此时,葡萄糖等营养物质更多地被肿瘤细胞竞争性摄取。这种“虚”的状态直接驱动肿瘤细胞发生MR,表现为糖酵解和脂肪酸合成等途径显著增强(瘀毒形成与积累)<sup>[41]</sup>。另一方面,MR产生的过量代谢物(如乳酸、PGE<sub>2</sub>等)具有显著的免疫毒性,其不仅可直接抑制T细胞和NK细胞的活化<sup>[42]</sup>,还可以作为信号分子介导肿瘤细胞与免疫细胞的交互,重塑TIME,导致免疫应答持续低下<sup>[41]</sup>。乳酸通过激活G蛋白偶联受体132(Gpr132)促进TAM从抗肿瘤M1表型转化为促肿瘤M2表型<sup>[43]</sup>,而TAM的非炎症极化促进单核细

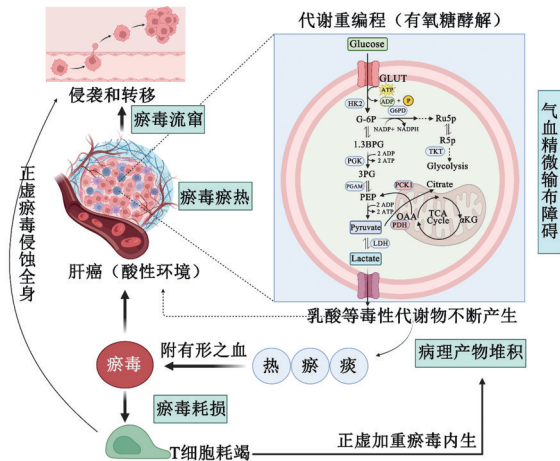


图2 代谢重编程是瘀毒形成的关键环节  
Fig. 2 Metabolic reprogramming is a key component of stasis toxicity formation

胞中PD-L1的表达,从而抑制细胞毒性T细胞反应,导致免疫抑制<sup>[44]</sup>。此外,G蛋白偶联受体81(Gpr81)亦作为功能性乳酸受体,表达于肿瘤细胞表面,乳酸-Gpr81信号通路能够通过上调表达乳酸转运体,可促进肝癌恶性进展<sup>[45]</sup>,而抑制Gpr81信号转导可降低PD-L1的表达,改善免疫抑制。PGE<sub>2</sub>作为MR的常见代谢物,与HCC细胞中的前列腺素E受体(EP)受体结合,通过EP1-蛋白激酶C(PKC)-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、EP2-PKA-糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)和EP<sub>4</sub>-PKA-环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)等多种途径影响TIME,抑制NK细胞功能,导致树突状细胞功能障碍,促进肝癌侵袭转移<sup>[46]</sup>。在肥胖相关HCC小鼠模型中,PGE<sub>2</sub>-

EP<sub>4</sub>信号轴激活发挥抑制抗肿瘤免疫,抑制IFN-γ、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等的产生,并刺激IL-10、IL-6的产生<sup>[47]</sup>。除糖酵解产物外,在肝癌脂质代谢中,游离脂肪酸增加,载脂肝细胞释放游离亚油酸会加剧线粒体氧化损伤,并介导肝内CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞死亡,是非酒精性脂肪性肝病相关HCC免疫抑制的主要原因<sup>[48]</sup>。胆固醇在肝脏堆积可导致NK细胞中脂质过氧化物积累,从而降低了对肝癌细胞的细胞毒性<sup>[49]</sup>。因此,MR产生的乳酸、PGE<sub>2</sub>、脂肪酸等代谢产物可通过结合相应受体如Gpr132、Gpr81、EP等介导信号通路损伤免疫细胞功能,这进一步加剧了免疫抑制状态。

上述过程形成了一个自我强化的恶性循环,初始的免疫抑制驱动肿瘤MR,MR产生的毒性产物反过来更深层次地抑制免疫、促进免疫逃逸,加重的免疫抑制又为肿瘤细胞代谢重编程提供了更有利的条件。此循环正是中医“因虚致瘀,因瘀致毒,毒复致虚”病机演变的现代生物学本质体现(图2)。在临床中,患者除肝区刺痛、爪甲枯黑等血瘀表现外,常伴随身体消瘦、疲乏、纳差、头晕等正虚表现,正是这一恶性循环导致脏腑功能失常、气血生化不足的结果。

### 3 扶正化瘀解毒法调节TIME和MR治疗肝癌

基于“正虚瘀毒”认识肝癌,扶正化瘀解毒是肝癌的重要治法,临床研究显示采用此治法对肝癌有良好的疗效<sup>[50]</sup>。现代研究亦表明,上述治法及其相关方药可通过改善肝癌TIME,调节肝癌MR,有效抑制肝癌发展。正气亏虚,因虚致瘀,久瘀化毒,正虚瘀毒互结为肝癌关键病机,扶正化瘀解毒法通过扶正益气、化瘀解毒可分别通过升高CD4、CD8<sup>+</sup>T细胞水平、抑制Treg和M2型肿瘤相关巨噬细胞功能来改善TIME,抑制HIF-1α相关通路降低HK2、GLUT1等糖酵解酶表达,抑制MR(图3)。

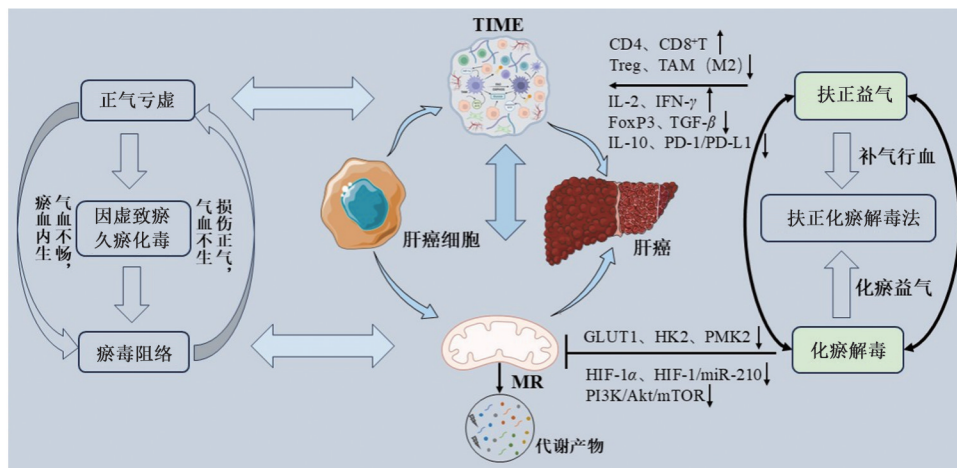


图3 扶正化瘀解毒法协同调节肝癌免疫微环境和代谢重编程  
Fig. 3 Synergistic regulation of immune microenvironment and metabolic reprogramming in HCC by method of supporting healthy Qi, resolving blood stasis and detoxifying toxins

3.1 扶正益气可改善肝癌免疫抑制状态 扶正益气的核心策略在于益气健脾,滋养肝肾,恢复正气。金代张元素亦言:“脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积。”《奉时旨要·积聚》谓:“脾胃不虚,则气流畅通,何至成积。”《临证指南医案》言“肝为刚脏,非柔润不能调和。”现代研究表明扶正益气法

可直接改善TIME中免疫细胞的数量和功能,同时通过调控关键信号通路降低免疫抑制因子水平,促进免疫活化因子分泌以恢复免疫平衡。临床研究显示黄芪四君子汤可显著提高肝癌患者CD4<sup>+</sup>T及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T水平,增强整体免疫力<sup>[51]</sup>;松友饮(含黄芪、枸杞子等)可显著提高肝癌小鼠外周

血中 CD4<sup>+</sup>T 与 CD8<sup>+</sup>T 的比值,降低血清 TGF- $\beta_1$  水平和外周血、脾脏和肿瘤组织中 Treg 细胞的比例<sup>[52]</sup>;养阴扶正解毒方可增强肿瘤浸润 T 细胞的功能活性,如促进 IFN- $\gamma$ 、Granzyme B 等效应分子的分泌,恢复其细胞增殖抑制作用<sup>[53-54]</sup>。黄芪有效成分黄芪多糖能够通过 CXCR4/CXCL12 途径抑制 FoxP3 mRNA 的表达,从而削弱 Treg 细胞的免疫抑制作用<sup>[55]</sup>;黄芪甲苷可能通过调节 Toll 样受体 (TLR4)/核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)/STAT3 信号通路抑制 TAM 向 M2 型极化,并诱导 TAM 向 M1 型极化,提高 TAM 的抗肿瘤作用<sup>[56]</sup>;灵芝多糖可通过促进 miR-125b 表达抑制 Notch1 和 FoxP3 水平,消除 Treg 对效应 T 细胞增殖的抑制,抑制肝癌生长<sup>[57]</sup>;人参、灵芝等有效成分通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路降低免疫抑制细胞因子表达和 M2 极化巨噬细胞的产生,恢复免疫功能,抑制肝癌增殖进展<sup>[58]</sup>;甘草多糖可显著下调 H22 小鼠 Treg 细胞比例,降低 FoxP3 和 IL-10 mRNA 表达,调节 Th1/Th2 细胞因子值<sup>[59]</sup>。因此,扶正益气可通过调节 T 淋巴细胞比例,抑制 Treg、TAM-M2 等免疫抑制细胞的功能,增强细胞增殖抑制作用 T 细胞表达,降低免疫抑制因子水平 (TGF- $\beta$ 、IL-10、IL-6),促进免疫活化因子分泌 (IL-2、IL-12、IFN- $\gamma$ ),改善 TIME 免疫抑制状态。扶正益气法还可通过下调 T 细胞表面抑制性受体、配体的表达改善免疫功能。PD-1/PD-L1 作为免疫检查点,在多种肿瘤细胞中高表达,通过抑制免疫检查点可提高宿主对免疫系统肿瘤细胞的攻击性,阻断肿瘤细胞发生免疫逃逸,如健脾益气方可通过调控 IL-6/STAT3 炎症信号通路介导 PD-L1 和固有 PD-1 的表达,增强肝癌免疫<sup>[60]</sup>;虫草素通过抑制 PD-1 蛋白表达可增强 CD4<sup>+</sup>T 细胞的增殖和杀伤功能,促进 IL-2、IFN- $\gamma$  的表达<sup>[61]</sup>;养阴扶正解毒方降低 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面共抑制分子 PD-1、TIGIT 和 TIM-3 的表达,恢复肿瘤浸润性 T 细胞的细胞增殖抑制作用,延缓其凋亡<sup>[62]</sup>。扶正益气法可通过调节免疫细胞、免疫检查点改善肝癌免疫抑制状态总结发表增强出版附加材料。

**3.2 化瘀解毒可抑制肝癌糖脂代谢重编程** 瘀毒是肝癌“标实”的主要体现,法应化瘀解毒,以溃散瘀毒。临床肝癌治疗常以虫药软坚散结、通络化瘀,借虫类灵动之品,飞天走地,辛香走窜,搜络祛瘀,通行机体广泛瘀滞之血络。如选用斑蝥、蛭螂、蟾蜍等虫药以虫毒攻瘀毒,如《本草纲目》:“葛氏云:凡用斑蝥,取其利小便,引药行气,以毒攻毒是矣。”《本草经疏》言蟾蜍:“辛寒能散热解毒,其性急速,以毒攻毒,则毒易解,毒解,则肌肉和,诸证去矣……破癥、坚血者,亦以其辛寒能散血热壅滞也。”研究发现此类药物抗肝癌的药理作用与调控 MR,改善异常糖脂代谢密切相关。如斑蝥素酸镁可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号转导通路,下调 GLUT1 和 LDHA 表达,减少葡萄糖的摄取和糖酵解代谢产物乳酸生成量,减弱 Warburg 效应,抑制肝癌细胞增殖<sup>[63]</sup>;研究证实华蟾素可通过下调 HK2 表达干扰葡萄糖代谢,抑制肝癌细胞中的葡萄糖摄取和乳酸释放,抑制肝癌细胞生长<sup>[64]</sup>;鸦胆子苦素 D 可抑制 HIF-1 $\alpha$  表达及其介导的糖代谢,降低糖酵解酶的表达,

从而抑制肝癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成<sup>[65]</sup>。此外,配合活血通络药物可增强化瘀力量,通行瘀滞之脉道,有助于恢复肝癌气血运行。研究表明此类复方在改善肝癌 MR 方面发挥了重要作用,如以丹参、川芎、郁金等药组成的化瘀祛痰方可通过影响磷酸戊糖途径,减少脂肪酸合成,改善高脂血症,抑制 HCC 细胞发展迁移<sup>[66]</sup>;解毒消瘿饮可通过抑制 HIF-1/miR-210 表达,降低 GLUT1、HK、磷酸果糖激酶 (PFK) 活性,抑制 HCC 细胞的糖酵解能力<sup>[67]</sup>;同样地,隐丹参酮联合三氧化二砷以活血化瘀,以毒攻毒发挥了较好的抗肝癌作用,与靶向 HIF-1 $\alpha$ ,抑制糖酵解信号通路有关<sup>[68]</sup>;以鳖甲、莪术等药组成的敷和备化方可显著降低肝癌患者经导管动脉化疗栓塞术 (TACE) 术后 GLUT1、HK2、丙酮酸激酶 M2 型 (PKM2) 等糖酵解关键酶的表达水平,改善糖代谢,提高肝癌患者术后生存质量<sup>[69]</sup>。可见,化瘀解毒法乃祛除肝癌“瘀毒”之正治,可通过改善气血运行,以纠正肝癌细胞的异常代谢情况,从而减弱代谢重编程,降低肿瘤细胞的能量代谢,促进其凋亡。化瘀解毒法通过调节糖脂代谢重编程抑制肝癌进展总结发表增强出版附加材料。

**3.3 扶正化瘀解毒法调节 TIME-MR 交互抑制肝癌或成为可能** 基于对肝癌“正虚瘀毒”整体病机的把握,临床治疗常以扶正益气和化瘀解毒法联合应用,形成扶正化瘀解毒法,成为肝癌的重要治法。MR 作为肿瘤的重要特征,代谢过程产生的代谢物可作为肿瘤微环境中的信号,影响免疫细胞的分化和功能,产生交互效应,而扶正化瘀解毒复方可发挥多途径、多靶点作用优势,或许可有效抑制 MR 并改善肿瘤免疫抑制,从而截断 TIME 和 MR 交互,展现良好临床应用前景。尽管中医药分别在肝癌 TIME 和 MR 方面研究取得一定进展,但从 TIME-MR 交互角度探讨中药复方作用机制的研究仍然较少。薯蓣丸作为虚劳经方,具有益气补虚、化瘀散结之功,研究显示其可调控 HIF-1 $\alpha$ /p53 通路,增强 NK 细胞活性,改善免疫微环境,降低 GLUT1、HK2 等糖酵解酶表达,抑制有氧糖酵解,发挥抗肝癌作用<sup>[70-71]</sup>;同样地,芪术抗癌方以疏肝健脾、益气化瘀为法,研究发现该方可通过上调 NKp46 表达激活 NK 细胞<sup>[72]</sup>,亦可通过磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 1 (PCK1)/Akt/p21 信号轴降低肝癌细胞 ATP 含量,抑制 MR,发挥抗肝癌增殖的作用<sup>[73]</sup>。此外,芪术扶正清解方<sup>[74]</sup>、软坚散结方<sup>[75]</sup>、固脾消积饮<sup>[76]</sup>、健脾解毒方<sup>[77]</sup>等均为临床报道的扶正化瘀解毒有效验方,亦显示了抑制肝癌糖酵解、调节氨基酸代谢等作用,但其在免疫方面的调节仍未可知。本课题组根据首届全国名中医张之文教授多年临床经验,在明代吴又可《温疫论》三甲散基础上加减形成有效验方扶正消瘿方,以扶正补虚、通络化瘀为主要功效。前期研究发现其可显著抑制肝癌大鼠进展,改善肿瘤病变,对肝癌具有较好的治疗潜力<sup>[78]</sup>。该方可降低促炎因子 IL-2、IL-6 等表达水平,升高抑炎因子 IL-10、IFN- $\gamma$  等表达水平,调节免疫平衡<sup>[78]</sup>,进一步对其进行转录组学研究发现,扶正消瘿方可调节脂肪酸衍生物过氧化物酶增殖刺激受体 (PPAR) 信号通路、三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 8 (ABCG8) 等相关因子干预肝癌脂质代谢<sup>[79]</sup>,上调葡萄糖-6-磷酸酶催化

亚基(G6PC)和重组人丙酮酸激酶(PKLR)等糖代谢基因水平,恢复糖代谢稳态<sup>[80]</sup>。因此,扶正消癥方可能在干预肝癌代谢和调节免疫方面具有治疗潜力,从TIME-MR互作角度探讨其多靶点多环节作用特点将成为课题组下一步研究目标,亦期望为扶正化痰解毒法调节肝癌免疫-代谢互作提供参考。

#### 4 小结

肝癌的核心病机“正虚瘀毒”与现代肿瘤生物学特征——TIME和MR存在深刻的对应关系。本文系统提出并论证TIME深度抑制状态是“正虚”的病理体现,而MR驱动的异常代谢亢进及毒性产物堆积则是“瘀毒”的生物学实质,并创新性揭示了“正虚瘀毒互结”病机链的本质是TIME与MR形成的“免疫抑制驱动代谢重编程-代谢毒性产物反噬免疫功能”的恶性循环。基于此,扶正化痰解毒法展现出独特优势:通过“扶正益气”重塑TIME与“化痰解毒”抑制MR的协同作用,实现对“免疫-代谢”双网络的协同调节。这种策略创新性地打破了“正虚瘀毒/TIME-MR”恶性循环,为肝癌的“免疫联合代谢”协同治疗提供了特色鲜明的中西医结合新思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1), 6.
- [2] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [3] HU N, LI H, TAO C, et al. The role of metabolic reprogramming in the tumor immune microenvironment: Mechanisms and opportunities for immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5584.
- [4] CHEN C, WANG Z, DING Y, et al. Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133308.
- [5] GUO D, TONG Y, JIANG X, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase2-mediated phosphorylation of IκBα [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1312-1324. e6.
- [6] HE H, XIAO L, WANG J, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion and tumor cell stemness through the noncanonical function of hexokinase 2 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(3): 387-390.
- [7] DONNE R, LUJAMBIO A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1773-1796.
- [8] 李霞,刘超,冯全生. 从积聚源流论原发性肝癌的证治 [J].

中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3340-3344.

LI X, LIU C, FENG Q S. The syndrome and treatment of primary liver cancer from the perspective of accumulation origin [J]. *China J Tradit Chin Med Phar*, 2024, 39(7): 3340-3344.

- [9] 钟霞,焦华琛,李运伦,等. 瘀毒概念探微 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6): 2377-2380.  
ZHONG X, JIAO H C, LI Y L, et al. Exploration on the concept on stasis toxin [J]. *China J Tradit Chin Med Phar*, 2019, 34(6): 2377-2380.
- [10] 徐楚韵,张光霁. 试从“瘀毒互结”病机理论探析肝癌的发病机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1469-1472.  
XU C Y, ZHANG G J. Discussion on the pathogenesis of liver cancer from the pathogenesis theory of "blood stasis and toxin interaction" [J]. *China J Tradit Chin Med Phar*, 2023, 38(4): 1469-1472.
- [11] 张惜燕,邢玉瑞,胡勇. 中医毒邪研究及相关问题探讨 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(1): 48-52.  
ZHANG X Y, XING Y R, HU Y. Study on toxin evil in modern Chinese medicine and discussion on related problems [J]. *J Shaanxi Univ Chin Med*, 2022, 45(1): 48-52.
- [12] 李霞,刘文平,冯全生,等. 刍议肝癌之瘀 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7158-7161.  
LI X, LIU W P, FENG Q S, et al. Discussion on blood stasis of liver cancer [J]. *China J Tradit Chin Med Phar*, 2022, 37(12): 7158-7161.
- [13] 韩钦芮,符秀琼,禹志领,等. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(4): 292-294, 298.  
HAN Q R, FU X Q, YU Z L, et al. The spleen-deficiency nature of tumor microenvironment [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 55(4): 292-294, 298.
- [14] CHANG Z, ZHANG Q, HU Q, et al. Tannins in *Terminalia bellirica* inhibits hepatocellular carcinoma growth via re-educating tumor-associated macrophages and restoring CD8<sup>+</sup> T cell function [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113543.
- [15] YU L, SUN L, LIU X, et al. The imbalance between NKG2A and NKG2D expression is involved in NK cell immunosuppression and tumor progression of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(5): 417-431.
- [16] 宋素彩,黄晓安,孙海燕,等. 基于“脾为后天之本”探讨肿瘤微环境 [J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(12): 74-76.  
SONG S C, HUANG X A, SUN H Y, et al. Exploring the tumor microenvironment based on the principle of "spleen is the foundation of later life" [J]. *Asia-Pacific Tradit Med*, 2019, 15(12): 74-76.
- [17] SUTHERN S, LIM C J, NGUYEN P H D, et al. Hypoxia-driven immunosuppression by Treg and type-2 conventional dendritic cells in HCC [J]. *Hepatology*, 2022, 76(5): 1329-1344.
- [18] LUO X, HUANG W, LI S, et al. SOX12 facilitates

- hepatocellular carcinoma progression and metastasis through promoting regulatory T-cells infiltration and immunosuppression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (36) : e2310304.
- [19] YANG Y, YE Y C, CHEN Y, et al. Crosstalk between hepatic tumor cells and macrophages via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling promotes M2-like macrophage polarization and reinforces tumor malignant behaviors [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (8):793.
- [20] YU H, PAN J, ZHENG S, et al. Hepatocellular carcinoma cell-derived exosomal miR-21-5p induces macrophage M2 polarization by targeting RhoB [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (5):4593.
- [21] WAN S, ZHAO E, KRYCZEK I, et al. Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6):1393-1404.
- [22] LU Y, HAN G, ZHANG Y, et al. M2 macrophage-secreted exosomes promote metastasis and increase vascular permeability in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):299.
- [23] LIU W, ZHANG F, QUAN B, et al. DDR2/STAT3 positive feedback loop mediates the immunosuppressive microenvironment by upregulating PD-L1 and recruiting MDSCs in oxaliplatin-resistant HCC [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 18(4):101377.
- [24] HARKUS U, WANKELL M, PALAMUTHUSINGAM P, et al. Immune checkpoint inhibitors in HCC: Cellular, molecular and systemic data [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 3) : 799-815.
- [25] 秦雷. 血浆D-二聚体在肝硬化型肝癌TACE术后疗效评价的意义及与肝癌微循环变化的相关性研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2025, 9(12):47-49, 52.
- QIN L. Significance of plasma D-dimer in the evaluation of the efficacy of cirrhotic hepatocellular carcinoma after TACE and its correlation with microcirculatory changes in hepatocellular carcinoma [J]. *J Imag Res Med App*, 2025, 9 (12):47-49, 52.
- [26] BOROUGHS L K, DEBERARDINIS R J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4):351-359.
- [27] HSU P P, SABATINI D M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond [J]. *Cell*, 2008, 134(5):703-707.
- [28] FENG J, LI J, WU L, et al. Emerging roles and the regulation of aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):126.
- [29] 王强, 张治清. 有氧糖酵解在肝癌中的研究进展 [J]. *局解手术学杂志*, 2024, 33(11):963-966.
- WANG Q, ZHANG Y Q. Research progress of aerobic glycolysis in liver cancer [J]. *J Reg Ana Oper Sur*, 2024, 33 (11):963-966.
- [30] LIU Q, ZHANG X, QI J, et al. Comprehensive profiling of lipid metabolic reprogramming expands precision medicine for HCC [J]. *Hepatology*, 2025, 81(4):1164-1180.
- [31] 程海波, 吴勉华. 周仲璞教授“癌毒”学术思想探析 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(6):866-869.
- CHENG H B, WU M H. Discussion on academic thought of professor ZHOU Zhong-ying about cancerous toxin [J]. *China J Tradit Chin Med Phar*, 2010, 25(6):866-869.
- [32] DU D, LIU C, QIN M, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2):558-580.
- [33] WANG S, ZHOU L, JI N, et al. Targeting ACYP1-mediated glycolysis reverses lenvatinib resistance and restricts hepatocellular carcinoma progression [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 69:100976.
- [34] JIN X, LV Y, BIE F, et al. METTL3 confers oxaliplatin resistance through the activation of G6PD-enhanced pentose phosphate pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(3):466-479.
- [35] CHEN T, WANG L, CHEN C, et al. HIF-1 $\alpha$ -activated TMEM237 promotes hepatocellular carcinoma progression via the NPHP1/Pyk2/ERK pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(5):120.
- [36] 程海波, 王俊壹. 癌毒病机的生物学基础探讨 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(3):241-244.
- CHENG HB, WANG JY. Discussion on biological basis of cancer toxin pathogenesis [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2019, 35(3):241-244.
- [37] 李飞燕, 王明刚, 毛德文, 等. 脂代谢重编程与原发肝癌发生发展的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8):1688-1692.
- LI F Y, WANG M G, MAO D W, et al. Association of lipid metabolism reprogramming with the development and progression of primary liver cancer [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8):1688-1692.
- [38] HU X, YASUDA T, YASUDA-YOSIHARA N, et al. Downregulation of 15-PGDH enhances MASH-HCC development via fatty acid-induced T-cell exhaustion [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(12):100892.
- [39] GRAHAM N, POLLARD J W. An acid trip activates protumoral macrophages to promote hepatocellular carcinoma malignancy [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(7):e158562.
- [40] YANG X, ZHANG H, HE C, et al. Gegen Qinlian decoction remodels tumor immune microenvironment and inhibits aerobic glycolysis with the synergistic combination of CPT-11 chemotherapy in colorectal cancer therapy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 344:119538.
- [41] HARMON C, O'FARRELLY C, ROBINSON M W. The immune consequences of lactate in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1259:113-124.
- [42] PENG X, HE Z, YUAN D, et al. Lactic acid: The culprit behind the immunosuppressive microenvironment in

- hepatocellular carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(5): 189164.
- [43] CHEN P, ZUO H, XIONG H, et al. Gpr132 sensing of lactate mediates tumor-macrophage interplay to promote breast cancer metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(3): 580-585.
- [44] KUANG DM, ZHAO Q, PENG C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1327-1337.
- [45] 宋雯茜. GPR81调节免疫反应对自身免疫性肝炎和肝细胞癌治疗作用的研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2024.
- SONG Q W. Study of the therapeutic effect of GPR81 modulating immune response in autoimmune hepatitis and hepatocellular carcinoma [D]. Guiyang: Guizhou Medical University, 2024.
- [46] CHEN C, GUAN J, GU X, et al. Prostaglandin E2 and receptors: Insight into tumorigenesis, tumor progression, and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 834859.
- [47] QIN W H, YANG Z S, LI M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1713-1727.
- [48] ZANG S, MA X, WU Y, et al. PGE2 synthesis and signaling in malignant transformation and progression of human hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2017, 63: 120-127.
- [49] TANG W, ZHOU J, YANG W, et al. Aberrant cholesterol metabolic signaling impairs antitumor immunosurveillance through natural killer T cell dysfunction in obese liver [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(7): 834-847.
- [50] 赵莹, 俞姣姣, 李华. 扶正化瘀解毒方治疗晚期肝癌临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54(15): 153-157.
- ZHAO Y, YU J J, LI H. Clinical study on Fuzheng Huayu Jiedu prescription for advanced liver cancer [J]. *New Chin Med*, 2022, 54(15): 153-157.
- [51] 唐亚乐, 韩涛. 黄芪四君子汤对气血亏虚型中晚期原发性肝癌免疫功能的影响[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(9): 20-22.
- TANG Y L, HAN T. Effects of Huangqi Sijunzi decoction on immune function of patients with advanced primary hepatocellular carcinoma with deficiency of Qi and blood [J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2021, 35(9): 20-22.
- [52] ZHANG Q B, MENG X T, JIA Q A, et al. Herbal compound Songyou Yin and moderate swimming suppress growth and metastasis of liver cancer by enhancing immune function [J]. *Integr Cancer Ther*, 2016, 15(3): 368-375.
- [53] XIE Y, YAN F, WANG X, et al. Mechanisms and network pharmacological analysis of Yangyin Fuzheng Jiedu prescription in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3): 3237-3259.
- [54] YAN F, FENG M, WANG X, et al. Molecular targets of Yangyin Fuzheng Jiedu prescription in the treatment of hepatocellular carcinoma based on network pharmacology analysis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 540.
- [55] LI Q, BAO J M, LI X L, et al. Inhibiting effect of Astragalus polysaccharides on the functions of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> high Treg cells in the tumor microenvironment of human hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5): 786-793.
- [56] MIN L, WANG H, QI H. Astragaloside IV inhibits the progression of liver cancer by modulating macrophage polarization through the TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT3 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 1551-1566.
- [57] LI A, SHUAI X, JIA Z, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 100.
- [58] HE S X, TIAN S R, HE X Q, et al. Multiple targeted self-emulsifying compound RGO reveals obvious anti-tumor potential in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 604-616.
- [59] HE X, LI X, LIU B, et al. Down-regulation of Treg cells and up-regulation of Th1/Th2 cytokine ratio were induced by polysaccharide from Radix Glycyrrhizae in H22 hepatocarcinoma bearing mice [J]. *Molecules*, 2011, 16(10): 8343-8352.
- [60] 洪静, 王超, 孙姗姗, 等. 基于UHPLC-MS/MS、分子对接及细胞实验探讨健脾益气方对肝癌PD-L1和PD-1表达的影响 [J]. *中成药*, 2024, 46(6): 2011-2017.
- HONG J, WANG C, SUN S, et al. Effect of Jianpi Yiqi recipe on PD-L1 and PD-1 expression in hepatocellular carcinoma based on UHPLC-MS/MS, molecular docking and cell experiment [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(6): 2011-2017.
- [61] 安青, 何立巍, 吴红雁, 等. 虫草素通过调节CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞PD-1受体促进肿瘤免疫及机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(5): 495-498.
- AN Q, HE L, WU H, et al. Mechanism of cordycepin promotes tumor immunity by regulating PD-1 receptor of CD4<sup>+</sup>T lymphocytes [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2018, 34(5): 495-498.
- [62] YAN TN, WANG X, Xie Y, et al. Yangyin Fuzheng Jiedu prescription exerts anti-tumor immunity in hepatocellular carcinoma by alleviating exhausted T cells [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91(10): 153722.
- [63] 朱顺昕, 黄渝茜, 刘云, 等. 斑蝥素酸镁对SMMC-7721肝癌细胞Warburg效应的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(11): 3136-3139.
- ZHU S X HUANG Y Q LIU Y, et al. Effect of magnesium zeolate on Warburg effect in SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(11): 3136-3139.
- [64] WU Q, WANG S P, SUN X X, et al. Huachansu suppresses tumor growth and interferes with glucose metabolism in

- hepatocellular carcinoma cells by restraining hexokinase-2 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 142: 106123.
- [65] HUANG R, ZHANG L, JIN J, et al. Bruceine D inhibits HIF-1 $\alpha$ -mediated glucose metabolism in hepatocellular carcinoma by blocking ICAT/ $\beta$ -catenin interaction [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(11): 3481-3492.
- [66] 翟亚荣, 孟嘉伟, 裘雪莹, 等. 化痰祛痰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.  
ZHAI Y R, MWNG J W, QIU X Y, et al. The effect of Huayu Qutan prescription on PPP pathway and fatty acid synthesis in mice with hyperlipidemia and liver cancer [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(11): 108-113, 265.
- [67] 鲁琴, 关建华, 曾建伟, 等. 解毒消癥饮通过 HIF-1/miR-210 调节葡萄糖能量代谢抑制肝癌细胞增殖的生物学机制研究 [J]. *福建中医药*, 2022, 53(11): 34-41.  
LU Q, GUAN J H, ZENG J W, et al. Study on the biological mechanism of Jiedu Xiaozheng Yin in regulating glucose energy metabolism and inhibiting hepatocellular carcinoma cell proliferation through HIF-1/miR-210 [J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2022, 53(11): 34-41.
- [68] 吴梦婷. 隐丹参酮协同三氧化二砷靶向 HIF-1 $\alpha$  调控糖酵解影响巨噬细胞极化的抗肝癌机制研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2024.  
WU M T. Arsenic trioxide cooperate cryptotanshinone target HIF-1 $\alpha$  to regulate glycolysis and affect macrophage polarization in anti-hepatocellular carcinoma mechanism [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2024.
- [69] 满婷婷. 敷和备化方联合 TACE 术治疗原发性肝癌的临床研究及相关机制探究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.  
MAN T T. Research on the clinical effect of Fuhe Beihua decimation combined with TACE in the treatment of primary liver cancer and its related mechanism [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2022.
- [70] 邓哲, 欧阳昭广, 胡玉星, 等. 薯蓣丸调控 HIF-1 $\alpha$  与 p53 表达改善线粒体损伤治疗肝细胞癌的实验研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(7): 1010-1016.  
DENG Z, OUYANG Z G, HU Y X, et al. Shuyu pills improves mitochondrial damage by regulating the expression of HIF-1 $\alpha$  and p53 to prevent hepatocellular carcinoma [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2021, 41(7): 1010-1016.
- [71] 王艺. 薯蓣丸对裸鼠人肝癌皮下移植瘤糖酵解及 NK 细胞活化的影响机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.  
WANG Y. Study on the mechanism of the effect of Shuyu pills on glycolysis and NK cell activation in human hepatocellular carcinoma subcutaneous graft tumors in nude mice [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2022.
- [72] 孙新锋, 周小舟, 冯文杏, 等. 芪术抗癌方对肝癌 NKp46 表达水平的影响 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(15): 1-3, 199.  
SUN X F, ZHOU X Z, FENG W X, et al. Effect of Qizhu Kang'ai recipe on NKp46 of liver cancer [J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 29(15): 1-3, 199.
- [73] 钟欣, 胡锐, 李静, 等. 芪术抗癌方通过 PCK1/Akt/p21 信号轴调控肿瘤代谢重编程抑制肝细胞癌增殖的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(3): 26-36.  
ZHONG X, HU R, LI J, et al. Mechanism of Qizhu Kang'ai prescription for inhibiting proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating tumor metabolic reprogramming via PCK1/Akt/p21 signal axis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(3): 26-36.
- [74] 颜硕, 刘海琴, 郭康悦, 等. 芪灵扶正清解方对 Huh-7 细胞能量代谢及糖酵解相关蛋白的影响 [J]. *福建中医药*, 2023, 54(8): 23-26, 30.  
YAN S, LIU H Q, GUO K Y, et al. Effect of Qiling Fuzheng Qingjie formula on energy metabolism and glycolysis related proteins in Huh-7 cells [J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2023, 54(8): 23-26, 30.
- [75] 陈嵘, 李淑敏, 李旭华, 等. 软坚散结方调控小鼠 HIF-1 $\alpha$  糖酵解分子转导抑制肝肿瘤细胞增殖机制研究 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(7): 839-842, 848.  
CHEN R, LI S M, LI X H, et al. Mechanism study on Ruanjian Sanjie prescription inhibit proliferation of liver cancer cells through regulating HIF-1 $\alpha$  pathway [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 44(7): 839-842, 848.
- [76] 柳卓, 田雪飞, 谭小宁, 等. 固脾消积饮对肝星状细胞共培养条件下 HepG2 细胞氨基酸代谢和能量代谢的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(4): 94-99.  
LIU Z, TIAN X F, TAN X N, et al. Effects of Gupi Xiaoji decoction on amino acid metabolism and energy metabolism of HepG2 cells under co-culture of hepatoma stellate cells [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2023, 30(4): 94-99.
- [77] 刘嘉辉, 孙保国, 陈燕, 等. 健脾解毒方治疗肝癌模型大鼠的代谢调控机制 [J]. *中药材*, 2020, 43(7): 1661-1666.  
LIU J H, SUN B G, CHEN Y, et al. Mechanism of metabolic regulation in rats with hepatocellular carcinoma model treated with Jianpi Jiedu formula [J]. *J Chin Med Mater*, 2020, 43(7): 1661-1666.
- [78] LIU C, YU H, LI X, et al. Anti-hepatocellular carcinoma efficacy of Fuzheng Xiaozheng prescription and its interventional mechanism studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114913.
- [79] LI X, YU H, GONG Y, et al. Fuzheng Xiaozheng prescription relieves rat hepatocellular carcinoma through improving anti-inflammation capacity and regulating lipid related metabolisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114801.
- [80] LIU C, HUANG R, YU H, et al. Fuzheng Xiaozheng prescription exerts anti-hepatocellular carcinoma effects by improving lipid and glucose metabolisms via regulating circRNA-miRNA-mRNA networks [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154226.

[责任编辑 张丰丰]