本文引用: 郭杰生, 王严, 杨雯敏, 李静, 胡慧, 汤诗琦, 周小舟. 基于清浊理论从血氨探讨肝癌的因机证治[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(10): 2145-2152.

# 基于清浊理论从血氨探讨肝癌的因机证治

郭杰生[1,2],王严[1,2],杨雯敏[1,2],李静[2],胡慧[1,2],汤诗琦[1,2],周小舟[1,2]*
1.广州中医药大学第四临床医学院,广东 广州 510006;2.深圳市中医院肝病科,广东 深圳 518033

〔摘要〕原发性肝癌是全球常见消化系统恶性肿瘤之一,其死亡率居我国恶性肿瘤的第二位。肝癌晚期可出现肝性脑病等危重并发症。血氨既是诱发肝性脑病的关键标志物,亦可直接介导肝癌细胞增殖。故基于中医清浊理论,结合现代医学病理机制,以血氨为切入点探讨肝癌的病机演变:其病程呈现"浊热内生、浊凝成积、浊蕴化毒"的演变规律,分别对应癌前状态、癌肿增殖、癌肿转移与肝性脑病发生3个临床阶段。以具有浊邪特性的β-联蛋白为切入点,提出分期论证思路:清浊相干、浊热内生者,治以健脾祛浊、清热利湿;诸邪搏结、浊凝成积者,治以祛浊消积、化痰散瘀;浊蕴化毒,清窍蒙扰者,治以滋清扶正、解毒散结。并附验案一则,以期为肝癌的中医治疗提供思路。

〔关键词〕肝癌;肝性脑病;清浊理论;血氨;β-联蛋白
〔中图分类号〕R273 〔文献标志码〕A 〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.10.023

# Etiology, pathogenesis, pattern differentiation and treatment of liver cancer from the perspective of blood ammonia based on the clear-turbid theory

*GUO Jiesheng*[1,2], *WANG Yan*[1,2], *YANG Wenmin*[1,2], *LI Jing*[2], *HU Hui*[1,2], *TANG Shiqi*[1,2], *ZHOU Xiaozhou*[1,2]*
*1. The Fourth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China;*
*2. Department of Hepatology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen, Guangdong 518033, China*

〔**Abstract**〕Primary liver cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system worldwide, and its mortality rate ranks second among malignant tumors in China. In the advanced stage of liver cancer, critical complications such as hepatic encephalopathy may occur. Blood ammonia is not only a key marker inducing hepatic encephalopathy but can also directly mediate the proliferation of liver cancer cells. Therefore, from the perspective of blood ammonia, this paper explores the evolution of the pathogenesis of liver cancer based on the clear-turbid theory of Chinese medicine in combination with modern medical pathological mechanisms. The disease progresses through an evolutionary pattern of "internal generation of turbid heat, condensation of turbidity into masses, and accumulation of turbidity transforming into toxin," corresponding respectively to three clinical stages: precancerous state, tumor proliferation, and tumor metastasis with the occurrence of hepatic encephalopathy. Taking β-catenin, which possesses the characteristics of a turbid pathogen, as the entry point, a staged treatment approach is proposed: for cases with clear-turbid interference and endogenous turbid heat, the treatment is to strengthen the spleen and eliminate turbidity, clear heat and drain dampness; for cases with binding of various pathogenic factors and condensation of turbidity into masses, the treatment is to eliminate turbidity and resolve masses, transform phlegm and stasis; for those with accumulation of turbidity transforming into toxin and clouding and disturbing the clear orifices, the treatment is to nourish the clear and reinforce healthy qi, remove toxins and dissipate masses. A verified case is appended, aiming to provide insights for the Chinese medicine treatment of liver cancer.

〔**Keywords**〕liver cancer; hepatic encephalopathy; clear-turbid theory; blood ammonia; β-catenin

〔收稿日期〕2026-05-21
〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(82374531),国家自然科学基金青年项目(C类)(82505343)。
〔通信作者〕* 周小舟,女,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:zxz1006@gzucm.edu.cn。

原发性肝癌是全球常见的消化系统恶性肿瘤之一,其死亡率在我国恶性肿瘤中位居第二位[1]。肝癌晚期常并发肝性脑病,该并发症的出现常预示预后不良。肝性脑病的本质为肝功能重度受损或门体分流异常,引起以代谢紊乱为基础的神经精神异常综合征[2],其发生与血氨代谢紊乱密切相关。而肝脏是机体清除血氨、维持血氨代谢稳态的核心器官。生理条件下,肝细胞通过尿素循环,将来自肠道和肌肉分解的血氨进行解毒,将其转化为尿素,通过尿液排出体外。血氨可作为肝癌病情评估的重要监测指标,一方面,血氨水平异常是肝性脑病发生的特征性标志;另一方面,现有基础与临床研究表明,血氨可直接促进肝癌细胞的生长增殖[3]。此外,亦有研究发现,β-联蛋白(β-catenin)既是介导血氨促癌效应的关键信号分子,又参与了高氨血症诱发肝性脑病的进程,可作为针对血氨促癌效应与肝性脑病发生的共同干预靶点。肝癌在中医学中可归属于“积聚”“癥瘕”等范畴。血氨系肝脏代谢障碍产生的内源性病理产物,其重浊黏滞、壅遏气机、蓄积日久化毒的特性,与中医学浊邪的内涵相通[4],为中西医结合认识本病提供了切入点。清浊理论以清浊的生成、输布与升降为主线,阐述其失常所致的病理产物及致病效应,为以清浊角度认识血氨蓄积提供了理论框架。本文以血氨为切入点,基于清浊理论探讨肝癌的病机演变与分型论治,旨在为以血氨为靶点、中西医协同防治肝癌提供参考。

## 1 理论概述

### 1.1 清浊理论概述

中医清浊理论以水为取象原型,是取象比类思维的典型应用[4],核心理论源自《素问·阴阳应象大论篇》“清阳出上窍,浊阴出下窍;清阳发腠理,浊阴走五脏;清阳实四肢,浊阴归六腑”的代谢规律,以及《灵枢·阴阳清浊篇》“受谷者浊,受气者清”“浊者有清,清者有浊”的属性划分。以上论述指出,在气化过程中:清中之清者为无形纯气,出上窍者为呼吸之气,发腠理者为卫外之气,实四肢者为肢体之用;清中之浊者为清中有形,润养清窍腠理,为肢体之充;浊中之清者,走五脏者为营气精微,以化生血液、充养骨髓、濡养脏腑,归六腑者则受小肠泌别、膀胱气化而回收,经脾之升清后再走五脏;浊中之浊者,出下窍者为二便,归六腑者为糟粕并排出体外。而《灵枢·阴阳清浊篇》进一步提出“诸阳皆浊,诸阴皆清”,阐明阴经承载清者以固护及濡养人体,阳经传导浊者以归于六腑回收及排泄,二者各循其道、动态制衡,维系机体生理功能稳态。后世医家李东垣于《脾胃论·阴阳升降论》中提出“在人则清浊之气皆从脾胃出”,强调脾胃为清浊升降枢纽。叶天士在《临证指南医案·脾胃》中提出“脾宜升则健,胃宜降则和”,进一步完善了脏腑经脉层面的清浊运化体系。

### 1.2 清浊理论与肝脏的生理、病理关联

肝在清浊理论中具有重要地位。中医肝藏象理论与现代解剖学中的肝虽分属不同的体系,但在清浊理论体系下具有诸多可对照之处,具体论述如下。《医学衷中参西录·答刘希文问肝与脾之关系及肝病善作疼之理》言:“肝与脾相助为理之脏也。”在中医理论中,肝并非单一解剖器官,而是以气机调控为核心的功能系统。肝主疏泄,调畅气机,协助脾胃运化,使脏腑经络之气畅通无阻,既可调控精微物质的输布,亦能推动代谢废物的排泄,使清阳得升,浊阴得降。若肝失疏泄,气机不调,清浊失序,精微不化则湿浊内生,糟粕不泻则浊邪内蓄。浊邪具有黏腻、壅滞之性,善扰乱气机,日久成积化毒,侵袭脏腑清窍。而在现代医学中,肝是全身重要的代谢器官,除参与糖原、脂类、蛋白质等营养物质的合成、转化与转运外,还通过尿素循环实现血氨的解毒,将血氨维持在生理浓度水平,防止高氨血症的发生[3]。由此可见,物质代谢与血氨解毒是现代医学认识肝脏功能的核心内容。二者虽属不同体系,但其核心功能具有对应性。精微濡养层面,中医肝藏象主疏泄,使清中之浊者充实四肢、浊中之清者濡养五脏;现代解剖学之肝则通过合成蛋白、调节代谢以营养机体。糟粕排泄层面,中医肝藏象助浊中之浊者出下窍,现代解剖学之肝则将血氨转化为尿素,经尿液排出。功能失代偿时,中医表现为浊邪内生、清窍失养,现代医学则发展为高氨血症,进而产生促癌与神经毒性效应[5]。二者在“肝损伤致内源性毒性物质蓄积”这一病理逻辑上高度相似。

### 1.3 浊邪与血氨、β-联蛋白特性的对应阐释

将血氨纳入清浊理论体系,可形成以下对应关系:生理状态下,尿素循环将血氨转化为尿素并排出体外,恰如浊阴出下窍之象。病理层面则可从两点对比论述:其一,来源相同,均为脏腑功能受损产

生的内生病理产物。中医之浊邪，因清浊失序、浊阴停聚所生，非外感之邪；血氨则因肝脏功能受损、氨基酸代谢障碍所生，非外源毒物。其二，病性趋同。浊邪重浊黏腻，壅遏气机，既可与痰瘀搏结而成积聚，又可久郁蕴毒、上攻脑窍。血氨同样具备黏滞难排特性，血氨可激活固醇调节元件结合蛋白 1(sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1)驱动脂肪生成，干扰肝脏脂质代谢[6]；并通过“血氨与谷氨酰胺”循环机制支持肿瘤生长[3]。最终，蓄积的血氨可穿透血脑屏障，在星形胶质细胞内生成谷氨酰胺，引起细胞水肿，破坏钾缓冲功能，导致兴奋性与抑制性神经递质失衡，引发神经功能障碍[5]。血氨逐渐升高所诱发的症状，可大致对应浊邪向浊毒的转化。β-联蛋白与血氨致病机制密切相关。现有研究发现，血氨诱发肝性脑病与促进肿瘤生长的过程均受 β-联蛋白调控[7-8]。生理状态下，β-联蛋白锚定于细胞膜上，参与组织结构的维持与修复，契合浊中之清者濡养形体、维护脏腑的内涵；游离于细胞质中的 β-联蛋白则被降解复合体识别并降解，此即“浊阴归六腑”所代表的糟粕代谢在分子层面的微观体现[9]。此外，肿瘤细胞还可通过外排胞内过量血氨以避免自身氨中毒。在肝癌患者体内，本应被降解的 β-联蛋白大量积聚并发生核转位：一方面利用血氨合成氨基酸和核苷酸促进肿瘤增殖，另一方面下调尿素循环关键酶表达，进一步加重高氨血症并诱发肝性脑病，这与浊阴停聚、化生浊邪的病机相契合。这些对应关系为清浊理论的临床应用提供了可观察指标，亦为中西医结合干预血氨、恢复清浊平衡提供了理论依据。

## 2 肝癌病机演化规律

### 2.1 初期：清浊相干、浊热内生

肝癌多由肝炎迁延不愈，发展为肝硬化，最终癌变而成。其初始诱因多为外感邪毒(易诱发病毒性肝炎)与饮食不节(易致酒精性或非酒精性脂肪性肝炎)，上述因素日久均可耗伤肝体[1]。肝主疏泄，调节一身气机，正如《血证论·脏腑病机论》云：“木之性主于疏泄，食气入胃，全赖肝木以疏泄之。”肝失疏泄，则阴经清气不升、阳经浊气不降；脾失健运，则水谷之浊不能化清。清浊相干，升降失常。浊中之清者无法荣养五脏，反留恋于癥积；浊中之浊者难以出于下窍，蓄积体内成浊邪，壅滞气机，郁久化热，清浊相干更甚。此时机体呈清浊相干、浊热内生之态，虽暂无显著癥积与神识异常，但浊热持续耗伤正气，日久由衰致竭，构成肝癌发生发展的内环境基础。

血氨诱导的氧化应激与代谢重编程，可形成持续的低度炎症微环境，与“浊热内生”的特征相通。在一项纳入 36 万余例肝硬化患者与 3 550 例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的临床研究中，血清氨水平≥48.5 μmol/L 者被发现具有显著升高的 HCC 发病风险[7]。机制层面，血氨可经溶质载体家族 4 成员 11 等转运体进入肝癌干细胞，重编程氮代谢，为氨基酸与核苷酸合成提供原料，进而增强其干性[8]；体外实验进一步显示，高氨环境下肝癌干细胞数量与直径增加，CD44 mRNA 及蛋白表达、乙醛脱氢酶活性及成球能力增强，接种至小鼠后肿瘤起始细胞频率升高[7]。此外，血氨可诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成并上调缺氧诱导因子-1α，重塑肿瘤微环境理化特性，维持肿瘤干细胞干性[10]。因此，高氨血症既是诱发肝性脑病的关键因素，亦可促进肝癌的发生，构成了肝癌发生的癌前状态基础。

### 2.2 中期：诸邪搏结、浊凝成积

肝脾疏泄运化失调，则大肠传导失司、膀胱气化不利，浊中之浊者难以经二腑排出。浊性黏滞，长期蓄积则壅阻脉络。血氨可归属于浊邪范畴，其产生与肝失疏泄相关，故首当壅滞于足厥阴肝经。肝主藏血，血受郁滞则成瘀；肝病易传脾，脾失健运则纳呆食积、生湿蕴痰。《丹溪心法·积聚痞块》载：“气不能作块成聚，块乃有形之物也，痰与食积、死血而成也。”痰、瘀、浊邪与食积相互搏结，久郁煎熬，遂成癥块，癌肿渐生。癌肿既成，耗气伤血：一则清浊相干，清气不化正气，反滋癌肿；二则壅滞肝经气机，加重浊邪蓄积，遂成“浊邪生癌肿、癌肿助浊邪”之恶性循环。

微观机制上，血氨作为致病浊邪，可激活SREBP-1，促使 SREBP 裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)与胰岛素诱导基因蛋白解离，形成SCAP-SREBP 复合物迁移至高尔基体，剪切释放nSREBP 转录因子，驱动脂肪生成，为肝癌细胞快速增殖提供能量[6]。同时，血氨可竞争钾离子通道，干扰细胞内外离子平衡，激活 $Na^+/K^+$-ATP 酶，在增加能量消耗的同时加剧代谢紊乱。从中医病机角

度，此可视为“浊邪壅滞”之势[11-12]。血氨还可通过调节多巴胺 D3 受体/雷帕霉素靶蛋白等自噬通路增强肝癌细胞存活能力，使其在营养匮乏环境中持续增殖[13-14]。此外，肿瘤细胞释放的血氨可刺激癌相关成纤维细胞分泌谷氨酰胺，形成血氨与谷氨酰胺循环，以反馈支持肿瘤生长[15]。

### 2.3 末期：浊蕴化毒、清窍蒙扰

《金匮要略心典·百合狐惑阴阳毒病证治第三》云：“毒，邪气蕴结不解之谓。”浊邪蓄积日久，遂成具有暴戾、蚀络、伤正特征的浊毒。毒性暴戾，损脏伤形，上扰清窍，其致病广泛而顽固难愈。既成之癌毒与新生之浊毒相互胶结，毒性愈甚，故此阶段肝癌易转移、易复发。脑为“清灵之府”，依赖清气濡养。诸阴皆清，承载精微，濡养脑府；诸阳皆浊，助代谢糟粕排泄，二者协同维系清浊升降平衡。所谓“浊邪害清”，即浊毒逆窜阳经、侵袭阴经，致阴阳经气清浊失衡。浊毒入阴经，则清气输布受遏，如厥阴肝经“上出额，与督脉会于巅”，今浊毒入阻，其清气不能上濡巅顶，可见头晕、神志昏沉；阳经本应助浊中之浊者排泄，若浊毒蓄积、裹挟浊气逆行上攻，如逆太阳膀胱经“入络脑”之常，则见巅顶昏蒙、意识模糊；逆阳明大肠经达于指腕，则可出现扑翼样震颤。

血氨久蕴化毒理论已有部分现代研究佐证：血氨可激活 mTOR 复合体 1 通路，促进蛋白合成与细胞增殖，其衍生的精氨酸还可转化为多胺、一氧化氮（nitric oxide, NO），多胺能增强细胞分裂能力，NO 则促进血管生成和肿瘤侵袭能力[16]。血氨还可激活 β-联蛋白、SREBP1 等信号通路，持续增强肿瘤侵袭能力；并通过下调精氨酸琥珀酸合成酶 1 表达、增强糖酵解与增加乳酸生成，调节细胞内 pH，形成有利于肝癌细胞侵袭转移的微环境[17-18]。血氨亦可诱导ROS 的产生，损伤 DNA，促进基因突变与染色体不稳定，加速肝癌恶性转化；同时抑制 $CD8^+$ T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞功能，形成免疫抑制微环境，促进肿瘤免疫逃逸[18-19]。

浊毒蒙扰清窍的微观机制方面：血氨可经 Rh 血型相关糖蛋白等转运体进入细胞，引起细胞短暂碱化，继而诱发 pH 代偿性下降，从而抑制半通道蛋白，使半通道蛋白难以将乳酸转运至相邻神经元，阻碍乳酸转化为丙酮酸并生成 ATP，最终导致神经元水肿、氧化应激加剧，甚至凋亡，促进肝性脑病发生[20-21]。这与阴经承载清气、濡养清窍受阻相对应。同时，全身性及皮质内血氨水平急性升高会破坏星形胶质细胞的钾缓冲功能，导致细胞外钾浓度显著升高，达到足以独立诱发神经功能障碍和癫痫发作的水平[22]。这与浊毒循阳经逆攻清窍相对应。血氨还可直接导致兴奋性神经递质受体 N-甲基-D-天冬氨酸、α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸与抑制性神经递质受体 γ-氨基丁酸失衡，损害脑功能[23]；且 N-甲基-D-天冬氨酸失调会进一步扰动一氧化氮-环磷酸鸟苷通路，该通路异常与智力和记忆缺陷相关[24-25]，此病理变化可与清浊升降失衡相对应。

## 3 干预靶点阐释及治则治法

传统中医降血氨方式多采用口服泻下类中药或灌肠以通腑泻浊，然肝癌患者本虚，泻下易损耗正气，灌肠法亦属治标，且存在损伤肠道黏膜、增加患者心理负担等局限，故需探索其他干预路径。结合前述理论，筛选核心干预靶点应满足两项条件：既参与血氨促癌通路，又介导高氨血症诱发肝性脑病的进程。在肝癌中异常激活的 β-联蛋白符合上述标准[26]，且与清浊理论相契合，故可以该蛋白为靶点调控血氨、使清浊复常，并结合治未病之法辨证施治：清浊相干、浊热内生者，治以健脾祛浊、清热利湿；诸邪搏结、浊凝成积者，治以祛浊消积、化痰散瘀；浊蕴化毒、清窍蒙扰者，治以滋清扶正、解毒散结。具体方案如下。

### 3.1 健脾化浊、清热利湿

针对病程初期、处于癌前状态阶段者，治当清化浊热以阻其成积，故以健脾化浊、清热利湿为法。《金匮要略·脏腑经络先后病脉证第一》云：“夫治未病者，见肝之病，知肝传脾，当先实脾。”《温病条辨·原病篇》中记载：“土之与木，此负则彼胜，木病而土病亦见也。”以上论述均提示肝木与脾土相互为病。临床所见，此类患者多因嗜食肥甘、饮酒或生活工作压力过大，致肝脾不和，清浊壅滞而化热；若失治误治，则可进展为肝癌。本阶段多为实证，病性以湿浊郁热为主。其舌多红、苔多腻，脉多濡或滑。单味药方面可选用重楼、冬凌草、赤芍、薏苡仁清热祛浊。其中，重楼入肝经，可清热消肿；冬凌草入肺胃肝经，既可清热解毒，又可消炎抗癌；赤芍入肝经血分，可清肝血之浊热；薏苡仁入脾胃经，既健脾渗湿，又可解毒散结。现代药理研究提示，重楼皂苷、冬凌草甲素、芍药苷、薏苡仁酯均可抑制 β-联蛋白的表达[27-30]。中药复

方方面，四君子汤（由人参、白术、茯苓、甘草组成）可增强脾胃升清降浊之力，并可抑制 β-联蛋白表达[31]；健脾化瘀方（由茯苓、北柴胡、醋莪术、牡丹皮、山药、白术、甘草、丹参、人参、郁金组成）具有疏肝健脾、清热利湿功效，其亦可通过 β-联蛋白抑制肝细胞癌增殖，延缓病情进展[32]。治未病者，还应防浊邪化毒之变。冬凌草对尿素循环各环节均有调节作用[33]，主要表现为上调尿素循环多种关键酶活性，改善鸟氨酸转运体功能，提高天冬氨酸、鸟氨酸等底物水平，从而促进血氨解毒，防止血氨升高诱发的一系列下游效应，有效防治肝性脑病。

### 3.2　祛浊消积、化痰散瘀

针对病程中期、处于癌肿增殖阶段者，需在升清降浊的基础上，加以祛浊消积、化痰散瘀，截断其传变。肝癌发生发展，多因浊邪与痰、瘀、食积等诸邪相互搏结而成，此时癌肿显现，又得助力，病势迅猛，当全力治癌。本阶段属实证，病性以痰瘀浊毒互结为主。舌多见暗红或青紫，或有瘀斑瘀点，苔或腻或少，邪遏清气则苔腻，邪伤胃气则苔少，脉多弦涩。《丹溪心法·积聚痞块》有云："凡积病不可用下药，徒损真气，病亦不去，当用消积药使之融化，则根除矣。"此时虽需活血消积之药，然此药类不可过多，药性不可过猛，故单味药方面可选用莪术、丹参等散积之品。莪术入肝脾经，可活血消积；丹参入心肝经，可祛瘀消痈。研究表明，莪术提取物能下调 β-联蛋白表达，丹参酮 IIA 能抑制 β-联蛋白入胞核，二者均可由此抑制 HCC 细胞生长与转移[34-35]。中药复方方面，中药制剂山仙颗粒（由西洋参、仙鹤草、莪术等组成）具有活血化瘀、软坚散结功效，其亦能下调 β-联蛋白的表达，且对肝癌具有明确疗效[36]。鳖甲煎丸（由鳖甲、鼠妇、柴胡、芍药、石韦、厚朴、干姜、牡丹、乌扇、紫葳、阿胶、黄芩、桂枝、蜂窠、大黄、人参等组成）作为祛湿化痰、活血消癥、软坚散结之经方，多项研究证明其可通过抑制 β-联蛋白调控多个下游靶点，有效抑制肝癌细胞增殖、转移，并能诱导其凋亡[37-38]。此外，若瘀血不消，内蓄日久，与浊热互结，上扰心神，可为病程末期肝性脑病的发生提供病理基础，故活血化瘀消积亦可杜蓄血之变，防微杜渐。

### 3.3　滋清扶正、解毒散结

针对病程末期，位于癌肿转移与肝性脑病发生阶段者，需以滋清扶正、解毒散结为法，此时清气亏虚，浊毒亢盛，累及多脏，清窍蒙扰，本阶段属本虚标实之证，病性以正虚与浊毒壅盛并见为主。舌多见裂纹，苔剥甚则无苔，脉多虚多沉。《景岳全书·积聚》言："治积之要，在知攻补之宜……若积聚渐久，元气日虚，此而攻之，则积气本远，攻不易及，胃气切近，先受其伤，愈攻愈虚。"此时需加用补益之品。单味药方面，可选灵芝、黄芪、白首乌、铁皮石斛。灵芝入心肺肝肾经，可补虚安神；黄芪入肺脾经，既可补气升阳，又可生津养血；白首乌入肝肾脾胃经，既可补益虚劳，又可解毒疗疮；铁皮石斛入胃肾经，可滋阴生津。研究表明，灵芝三萜、黄芪多糖、C-21 甾体糖苷（白首乌活性成分）及铁皮石斛提取物均可抑制 β-联蛋白信号通路，并分别通过下调细胞周期蛋白D1、谷胱甘肽过氧化物酶 4、环氧合酶-2 及锌指转录因子 Snail，发挥抑制肝癌细胞增殖、诱导铁死亡和抗侵袭转移的作用[39-42]。中药复方方面，周小舟教授基于以上治法，结合临床实践与基础研究，创制了治疗肝癌的芪术抗癌方，该方以黄芪、醋莪术、麸炒白术、炙甘草、白花蛇舌草、炒薏苡仁、鸡内金、柴胡、白芍、石斛、丹参等中药为基础，共奏滋清化浊、解毒消积之效。研究表明，该方可通过抑制 snail 表达、上调 p21 细胞周期等抑制肝癌细胞增殖[43-44]；且经临床观察发现，该方可减少 HCC 患者肿瘤复发与转移，并对肝性脑病的防治显示出一定潜力[45]。

## 4　验案举隅

唐某，男，76 岁。初诊：2025 年 11 月 11 日。主诉：右胁隐痛、身目黄染 2 年余，伴反应迟钝 2 日。患者 2023 年 2 月因右胁隐痛于外院诊断为原发性肝癌[中国肝癌分期（China Liver Cancer Staging, CNLC）Ⅱa 期]，多次行介入治疗，但症状反复，甲胎蛋白及肝功能指标持续异常。2 日前，患者家属发现其出现反应迟钝、答非所问等神经精神症状，为求系统诊治，遂于 2025 年 11 月 11 日至深圳市中医院住院治疗。刻下症见：右胁隐痛，身目轻度黄染，口干，纳差，神疲乏力，烦躁不得眠，腹胀，大便难解，4~5 日 1 行，小便偏黄，舌暗红有瘀斑瘀点、苔厚腻，脉濡。查体：神志尚清，反应迟钝，对答欠流利清晰，肝区叩击痛阳性，可见肝掌、蜘蛛痣，未见扑翼样震颤。查甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）1 242.8 ng/mL，血氨 77.1 μmol/L，天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）119.9 U/L，丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）98.3 U/L，γ-谷氨酰转

移酶(γ-glutamyl transferase, GGT)118.3 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBIL)45.9 μmol/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)179 U/L。上腹部CT平扫示:肝S7/8肝癌病灶伴周围胆管扩张;门脉右支充盈缺损,考虑癌栓;肝硬化并多发结节;门脉高压,脾大,少量腹水。西医诊断:原发性肝癌(CNLC Ⅱa期);肝性脑病(1期)。中医诊断:肝癌;肝昏。辨证:浊毒蒙窍证。治法:滋清扶正,解毒散结。处方:芪术抗癌方加减,方药组成如下:黄芪12 g,醋莪术9 g,灵芝10 g,石斛15 g,北柴胡6 g,炒白芍10 g,丹参15 g,白花蛇舌草9 g,炒薏苡仁15 g,鸡内金10 g,砂仁3 g(后下),山药15 g,茯苓15 g,麸炒白术12 g,炙甘草3 g。共7剂,水煎服,日一剂,分两次温服,并予开塞露嘱大便不解时使用。

二诊:2025年11月20日。患者诉仍神疲乏力,右胁隐痛减轻,身目黄染已消,纳眠好转,腹胀改善,晨起口干,大便1~2日1行,患者诉未使用开塞露,小便偏黄减轻,舌暗红稍布瘀斑瘀点、苔薄,脉弦涩。查体:神志清楚,对答流利清晰,肝区叩击痛阳性,可见肝掌、蜘蛛痣。查AFP 1 044.7 ng/mL,血氨66 μmol/L,AST 98.6 U/L,ALT 86.5 U/L,GGT 105.7 U/L,TBIL 36.2 μmol/L,ALP 158 U/L。效不更方,继服14剂,煎服法同前。

三诊:2025年12月4日。患者诉反复口腔溃疡,神疲乏力较前明显改善,右胁时有不适,纳可,眠一般,偶有腹胀,大便偏黏,小便稍黄,舌暗红、苔薄黄,脉弦细数。查体:神志清楚,对答流利清晰,肝区叩击痛弱阳性,肝掌、蜘蛛痣较前减轻。患者因返乡心切,拒行相关检验检查。予二诊方基础上减石斛、山药、茯苓,加茯神15 g、炒薏苡仁增至30 g。继服28剂,其中前7剂另加知母5 g、黄柏5 g,煎服法同前。

四诊:2026年1月3日。患者诉口腔溃疡已消,无神疲乏力、右胁不适、腹胀,纳眠可,二便调,舌红、苔薄白,脉和缓。查体:神志清楚,对答流利清晰,肝区叩击痛弱阳性,无肝掌,少见蜘蛛痣。查AFP 392 ng/mL,血氨37.1 μmol/L,AST 66 U/L,ALT 53 U/L,GGT 97 U/L,TBIL 30 μmol/L,ALP 168 U/L,上述指标均明显回落。因患者自觉服用汤剂不便,故以芪术抗癌方为基础炼蜜为丸(中药丸剂由深圳市中医院制剂科提供),每瓶35 g,共28瓶,吞服,每日两次,每次8~10 g。

随访至2026年5月6日,患者目前一般状况可,未见复发征象。

按:本案患者确诊原发性肝癌,2023年2月至2025年10月间虽经多次行介入治疗,但甲胎蛋白与肝功能持续异常,提示局部治疗未能有效控制肿瘤活性及改善肝脏损伤。至2025年11月11日入院时,患者以神疲乏力、身目轻度黄染、右胁隐痛、口干、纳差、腹胀、便秘为主症,结合舌暗红、苔厚腻、脉濡,经体格检查、血液检验及影像学检查,西医诊断为原发性肝癌(CNLC Ⅱa期)、肝性脑病(1期),中医诊断为肝癌、肝昏,辨证为浊毒蒙窍证。患者大病日久,肝脾肾俱损,气虚无力运化,故见神疲乏力;血瘀阻滞脉络,肝区脉络痹阻,故见右胁隐痛;因清浊失常,上焦浊中之清者无法上承布散,故见口干;中焦清浊升降失常,气机壅滞,故见腹胀、纳差;胆汁疏泄失常,不循常道,泛溢肌肤,故见身目轻度黄染,下输膀胱则见小便偏黄;下焦浊中之浊者无法下输大肠,故见便秘;浊毒携热扰心,故见烦躁不得眠;舌暗红有瘀斑瘀点提示浊毒壅滞气机血脉,苔厚腻、脉濡提示浊毒壅滞清阳,均为浊蕴化毒、清窍蒙扰之象。治当滋清扶正,解毒散结。初诊以芪术抗癌方加减。方中以黄芪、醋莪术健脾滋清、活血消积,共为君药。麸炒白术、茯苓健脾益气,北柴胡、炒白芍疏肝柔肝,鸡内金、山药助脾胃运化、消积导滞,给浊毒以出路,共为臣药。以上诸药相合,共奏调和肝脾之功,气机调畅,则清浊有序。砂仁芳香醒脾,行气和胃,既助消积导滞之力,又具祛湿化浊之效;石斛滋肾水、补虚劳、除烦热,兼治口干、便干;灵芝、丹参安神除烦;白花蛇舌草、薏苡仁清热消肿,可防他药过于温补滋腻。以上药物共为佐药。炙甘草健脾和中、调和诸药,为使药。全方共奏补气活血、调清通浊、解毒消积之效。二诊时,患者身目黄染已消,右胁隐痛、腹胀、口干、纳眠均好转,期间未使用开塞露却见大便改善,小便偏黄减轻,舌暗红稍布瘀斑瘀点、苔薄,脉弦涩。查体见患者神志转清,对答流利清晰。复查AFP降至1 044.7 ng/mL,血氨降至66 μmol/L,提示浊毒得泄、清气得复。故效不更方,继服14剂。三诊时,患者神疲乏力、右胁不适、小便偏黄均较前明显改善,眠一般,出现口腔溃疡和大便偏黏,舌暗红、苔薄黄,脉弦细数。大便偏黏则去滋腻碍脾之石斛、山药,加炒薏苡仁用量以增健脾渗湿之功;眠一般则改茯苓

为茯神，侧重安神；口腔溃疡之成，乃肝病日久，肝肾同源，肝木下汲肾水，终致肝肾阴虚，初时清阳未复，无力化火，现清阳已复、阴不制阳，而邪毒正由里出表，虚火借势循经上炎，熏灼口舌。故前 7 剂加知母入肺经以润肺燥，肺金为肾水之上源，故润肺养阴以助肾水制火；伍以黄柏，兼能滋肾壮水、直泻相火。四诊时，患者口腔溃疡已消，无神疲乏力、右胁不适、腹胀，纳眠可，二便调，舌红、苔薄白，脉和缓。AFP 降至 392 ng/mL，血氨降至 37.1 μmol/L，总体治疗有效，以初诊芪术抗癌方炼蜜为丸，取丸剂舒缓而治之意，且便于服用与携带。本案全程依托清浊理论，紧扣“浊蕴化毒、清窍蒙扰”的病机，以初诊芪术抗癌方加减为治疗方案，原拟加用开塞露辅助通便以降血氨，然患者并未使用，治疗期间血氨与AFP同步下降，提示此中医药治疗方案或兼有降血氨、抗肿瘤之效，为中医药治疗晚期肝癌提供了临床参考。

## 5 结语

肝癌病因病机错综复杂，若不及时干预，易危及生命。本文基于清浊理论，系统梳理了肝癌发生发展过程中“浊热内生、浊凝成积、浊蕴化毒”的病机变化，对应阐释了“癌前状态、癌肿增殖、癌肿转移与肝性脑病发生”的病程演变，针对不同病程阶段，本文提出：清浊相干、浊热内生者，法当健脾化浊、清热利湿；诸邪搏结、浊凝成积者，法当祛浊消积、化痰散瘀；浊蕴化毒、清窍蒙扰者，法当滋清扶正、解毒散结。然而，本研究仍存在一定局限：尚属理论探讨层面，中西医概念的对应阐释仍需更多实验证据支撑；血氨与浊邪、浊毒的对应关系尚需大样本临床研究进一步验证。后续研究拟围绕 β-联蛋白作为浊阴向浊毒演变的分子标志物展开深入探索，并开展临床研究，系统评价分型论治方案的疗效，为中西医结合防治肝癌提供更多的证据支持与创新策略。

## 参考文献


[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2026 年版)[J]. 磁共振成像, 2026, 17(8): 1-32.

[2] 赵子昕, 祝叶青, 叶存心, 等. 肝性脑病发病机制中的多器官交互作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5): 1223-1228.

[3] Wei J H, Chen Y, Li Q Z, et al. Ammonia in cancer: dual roles and therapeutic strategies[J]. Cancer Cell International, 2025, 25(1): 420.

[4] 邢玉瑞. 中医清浊理论之源[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(9): 4373-4376.

[5] Gallego-Durán R, Hadjihambi A, Ampuero J, et al. Ammonia-induced stress response in liver disease progression and hepatic encephalopathy[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2024, 21(11): 774-791.

[6] Cheng C M, Geng F, Li Z, et al. Ammonia stimulates SCAP/Insig dissociation and SREBP-1 activation to promote lipogenesis and tumour growth[J]. Nature Metabolism, 2022, 4(5): 575-588.

[7] Elaimy A L, El-Derany M O, James J, et al. SLC4A11 mediates ammonia import and promotes cancer stemness in hepatocellular carcinoma[J]. JCI Insight, 2024, 9(21): e184826.

[8] Wang Y, Cheng C X, Lu Y J, et al. β-catenin activation reprograms ammonia metabolism to promote senescence resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Research, 2024, 84(10): 1643-1658.

[9] Liu J Q, Xiao Q, Xiao J N, et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7: 3.

[10] Wu T, Luo G J, Lian Q Y, et al. Discovery of a carbamoyl phosphate synthetase 1-deficient HCC subtype with therapeutic potential through integrative genomic and experimental analysis[J]. Hepatology, 2021, 74(6): 3249-3268.

[11] Mikkelsen A C D, Thomsen K L, Vilstrup H, et al. Hypokalaemia-an active contributor to hepatic encephalopathy?[J]. Metabolic Brain Disease, 2023, 38(5): 1765-1768.

[12] Häussinger D, Dhiman R K, Felipo V, et al. Hepatic encephalopathy[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2022, 8: 43.

[13] Elmetwalli A, Nageh A, Youssef A I, et al. Ammonia scavenger and glutamine synthetase inhibitors cocktail in targeting mTOR/β-catenin and MMP-14 for nitrogen homeostasis and liver cancer[J]. Medical Oncology, 2023, 41(1): 38.

[14] Sergio S, Spedicato B, Corallo G, et al. β-catenin/c-myc axis modulates autophagy response to different ammonia concentrations[J]. Advanced Biology, 2025, 9(3): 2400408.

[15] Li X, Zhu H M, Sun W X, et al. Role of glutamine and its metabolite ammonia in crosstalk of cancer-associated fibroblasts and cancer cells[J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 479.

[16] Xu Y, Wang J F, Wu A X, et al. Ammonia metabolism and ammonia-induced cell death: role in cancer therapy[J]. Cell Communication and Signaling, 2025, 23(1): 468.

[17] Ye Q Z, Li D, Zou Y, et al. The role and treatment strategies of ammonia-related metabolism in tumor microenvironment[J]. Current Gene Therapy, 2025, 25(3): 199-209.

[18] Zou R C, Jiang S C, Mei J Q, et al. High-ammonia microenvironment promotes stemness and metastatic potential in hepatocellular carcinoma through metabolic reprogramming[J]. Dis-

cover Oncology, 2025, 16(1): 182.

[19] Zhang H F, Liu J C, Yuan W, et al. Ammonia-induced lysosomal and mitochondrial damage causes cell death of effector $CD8^+$ T cells[J]. Nature Cell Biology, 2024, 26(11): 1892-1902.

[20] Domagala J, Grzywa T M, Baranowska I, et al. Ammonia suppresses the antitumor activity of natural killer cells and T cells by decreasing mature perforin[J]. Cancer Research, 2025, 85(13): 2448-2467.

[21] Sen B K, Pan K, Chakravarty A. Hepatic encephalopathy: current thoughts on pathophysiology and management[J]. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2025, 25(1): 28.

[22] Hadjihambi A, de Chiara F, Hosford P S, et al. Ammonia mediates cortical hemichannel dysfunction in rodent models of chronic liver disease[J]. Hepatology, 2017, 65(4): 1306-1318.

[23] Hamdani E H, Popek M, Frontczak-Baniewicz M, et al. Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by $NH4^+$ contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure[J]. The FASEB Journal, 2021, 35(7): e21588.

[24] Hernández-Rabaza V, Cabrera-Pastor A, Taoro-González L, et al. Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning: reversal by sulforaphane[J]. Journal of Neuroinflammation, 2016, 13(1): 41.

[25] Dhiman P, Kumar R, Singh D. Nitric oxide synthase dysregulation in hyperammonemia: opportunities and challenges toward therapeutic targeting to combat neurological complications[J]. Neurochemical Research, 2026, 51(2): 93.

[26] Lehrich B M, Monga S P. WNT-β-catenin signalling in hepatocellular carcinoma: from bench to clinical trials[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2026, 23(3): 246-263.

[27] Liao M M, Du H Y, Wang B, et al. Anticancer effect of polyphyllin I in suppressing stem cell-like properties of hepatocellular carcinoma via the AKT/GSK-3β/β-catenin signaling pathway[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 4031008.

[28] 杨力, 郭敏, 孙佳康, 等. Wnt/β-catenin 信号通路调控肝癌的机制及中医药干预研究进展[J]. 河南大学学报(医学版), 2025, 44(2): 86-96.

[29] Liu Q L, Jiang L Q, Zhao Y, et al. Paeoniflorigenone inhibits ovarian cancer metastasis through targeting the MUC1/Wnt/β-catenin pathway[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2024, 54(1): 60.

[30] 王香琳. 中药薏苡仁通过 Wnt/β-catenin 信号通路对 CIA 模型鼠骨破坏的抑制作用研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.

[31] 陈成, 付越, 李亮, 等. 基于 Wnt/β-catenin 信号通路探讨四君子汤对胃癌脾气虚证裸鼠的作用机制[J]. 西部中医药, 2023, 36(9): 40-44.

[32] 方崇锴, 王冀南, 刘慧琳, 等. 健脾化瘀方调控 circβ-catenin/Wnt 通路介导肝癌细胞上皮间质转化的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2513-2518.

[33] 陈桂鸿. 冬凌草甲素调节尿素循环激活 Nrf2 通路减轻对乙酰氨基酚诱导的肝损伤[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.

[34] 叶兴涛, 史国军, 陆宁, 等. 莪术提取物介导 Wnt/β-catenin 信号通路对人肝癌 Hep-G2 细胞的影响[J]. 解剖学杂志, 2020, 43(6): 472-476.

[35] 张影茹, 毕凌, 邵诗芸, 等. 丹参酮ⅡA 免疫纳米粒调控 Wnt/β-catenin 信号通路抑制肝癌干细胞侵袭转移的作用机制[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 122-126.

[36] 屈梦扬, 潘艳芳, 贾晓涛, 等. 山仙颗粒含药血清通过 Wnt/β-catenin 信号通路抑制肝卵圆细胞 EMT 及恶性转化相关表型[J]. 中西医结合肝病杂志, 2026, 36(4): 451-455.

[37] 招文婷, 孙嘉玲, 文彬, 等. 鳖甲煎丸通过 Wnt/β-catenin 信号通路逆转大鼠肝卵圆细胞 EMT 的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 38-45.

[38] 庄烁琳, 邓鑫, 丘佩容, 等. 基于信号通路探讨中药复方对肝癌细胞增殖的影响[J]. 中医药学报, 2023, 51(11): 96-102.

[39] 张雪巍, 邓鑫, 陈泽山, 等. 灵芝治疗肝癌潜在作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(8): 77-82.

[40] 朱礼青, 王之心, 曹辉, 等. 黄芪多糖通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路促进肝癌细胞铁死亡并抑制细胞增殖[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2025, 31(1): 123-127.

[41] Shi G H, Ni L L, Kong X N, et al. Unveiling the therapeutic potential of caudatin: structural optimization, pharmacological mechanisms, and therapeutic implications[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1640365.

[42] Hong J, Xie Z Y, Yang F Y, et al. Erianin suppresses proliferation and migration of cancer cells in a pyruvate carboxylase-dependent manner[J]. Fitoterapia, 2022, 157: 105136.

[43] 孙嘉玲, 冯文杏, 张仁杰, 等. 莪术抗癌方通过 STAT3 信号通路抑制肝癌细胞 Huh-7 上皮间质转化的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(2): 612-618.

[44] 钟欣, 胡锐, 李静, 等. 莪术抗癌方通过 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.

[45] 刘兴宁. 莪术消积丸治疗气虚血瘀型肝癌临床回顾性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2025.

(本文编辑 陈 晨)