

综述

引用:刘雨茜,郑灼熔,王教智,王紫妍,龙九妹,周敏,张咪娜,胡琦.基于脂代谢重编程的中药防治肝癌作用机制研究进展[J].中医导报,2026,32(3):98-105.

基于脂代谢重编程的中药防治肝癌作用机制研究进展*

刘雨茜¹,郑灼熔¹,王教智¹,王紫妍²,龙九妹³,周敏³,张咪娜³,胡琦¹

(1.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南长沙 410208;

2.湖南中医药大学药学院,湖南长沙 410208;

3.湖南中医药大学针灸推拿与康复学院,湖南长沙 410208)

[摘要] 肝癌是一种常见的由代谢重编程驱动、脂质异常代谢介导的肝脏恶性肿瘤性疾病。脂代谢重编程失衡是诱导肝癌发生发展的重要机制,主要包括脂肪酸氧化紊乱、胆固醇合成异常、磷脂代谢失调等方面。大量研究显示,中医药可通过多角度、多通路调节脂代谢重编程,进而影响肿瘤细胞的增殖、转移能力及肿瘤微环境,能较好地改善肝癌患者的临床症状。调节脂代谢重编程可以维持肝细胞代谢稳态,阻断异常能量供应途径,控制肝癌的发生发展。

[关键词] 脂代谢重编程;肝癌;中药;作用机制;综述

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)03-0098-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.017

Research Progress on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Preventing and Treating Hepatocellular Carcinoma Based on Lipid Metabolism Reprogramming

LIU Yuxi¹, ZHENG Zhuorong¹, WANG Jiaozhi¹, WANG Ziyang², LONG Jiumei³,
ZHOU Min³, ZHANG Min³, HU Qi¹

(1.College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China; 2.College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China; 3.College of Acupuncture, Moxibustion, Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant liver tumor driven by metabolic reprogramming and mediated by abnormal lipid metabolism. Dysregulation of lipid metabolism reprogramming is a crucial mechanism inducing the occurrence and development of HCC, primarily including disorders in fatty acid oxidation, abnormal cholesterol synthesis, and phospholipid metabolism disorder. Numerous studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) can regulate lipid metabolism reprogramming through multiple pathways and targets, thereby affecting tumor cell proliferation, metastatic ability, and the tumor microenvironment, which can significantly improve the clinical symptoms of HCC patients. Regulating lipid metabolism reprogramming can maintain hepatocyte metabolic homeostasis, block abnormal energy supply pathways, and control the occurrence and progression of HCC.

[Keywords] lipid metabolism reprogramming; hepatocellular carcinoma; traditional Chinese medicine; mechanism of action; review

*基金项目:湖南省自然科学基金项目(2025JJ90100);湖南省中医药科研计划项目(2021242);湖南省卫健委项目(D202303038204);国家级大学生创新创业项目(S202410541046);长沙市自然科学基金项目(kq2402179);湖南中医药大学大学生创新创业项目(2022-169,2023-191);湖南中医药大学校级科研项目(2023-35);湖南中医药大学一流本科课程项目(2021-68);湖南中医药大学本科教学质量工程建设项目(2022-36)

通信作者:胡琦,男,讲师,研究方向为恶性肿瘤的中医药防治

肝癌(liver cancer)作为代谢重编程驱动、脂质异常代谢介导的高度异质性肝脏恶性肿瘤,其病理特征表现为肝细胞的恶性增殖与侵袭转移^[1]。流行病学数据显示,肝癌发病率位居全球恶性肿瘤第6位,病死率位居第4位,构成重大公共卫生挑战^[2]。近年研究揭示,脂代谢重编程失衡通过脂肪酸氧化紊乱、胆固醇合成异常及磷脂代谢失调等分子机制,在肝癌发生发展中发挥核心调控作用^[3-5]。中医药凭借多靶点调控特性,能够干预脂肪酸氧化、胆固醇稳态及磷脂代谢网络,通过调节肿瘤细胞能量代谢、重塑肿瘤微环境等途径,部分研究显示在改善肝癌患者临床症状、延缓疾病进展方面具备独特优势和客观数据。笔者系统综述中医药干预脂代谢重编程的分子机制,为肝癌精准治疗提供理论依据。

1 脂代谢重编程概况

脂代谢重编程是肝癌发生发展的重要特征,表现为肿瘤细胞通过重塑脂类合成、分解及调控网络,以适应其异常增殖与转移的代谢需求^[1]。在正常生理状态下,肝脏通过脂肪酸氧化(FAO)、胆固醇稳态及磷脂代谢的动态平衡来维持脂质代谢的稳定。然而,肝癌细胞通过代谢重编程打破这一平衡,形成以脂肪酸氧化紊乱、胆固醇合成异常及磷脂代谢失调为特征的恶性表型^[6]。

肝癌细胞中脂肪酸氧化能力显著降低,导致脂肪酸异常积累并形成脂滴。该现象与AMP激活蛋白激酶(AMPK)信号通路失活密切相关^[7]。作为能量传感器,AMPK可通过抑制肉碱棕榈酰转移酶1A(CPT1A)等关键酶活性,阻碍脂肪酸进入线粒体进行氧化分解,转而激活脂肪酸从头合成途径(DNL),进而促进脂滴形成并激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)等促增殖信号通路^[8-9]。临床证据表明,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者因脂肪酸氧化功能受损,肝癌发病风险显著升高,提示脂代谢紊乱可能是肝癌发生的重要诱因^[9-10]。

胆固醇代谢异常同样在肝癌进展中发挥关键作用。肝癌细胞通过上调固醇调节元件结合蛋白2(SREBP2)及其下游靶基因3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR),过度激活甲羟戊酸途径,导致胆固醇合成失控。过量胆固醇不仅改变细胞膜流动性,还可通过激活蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)信号通路促进肿瘤增殖与化疗耐药^[11-12]。研究^[13]表明,某些中药活性成分,如罗汉果醇,可通过激活AMPK抑制SREBP2表达,降低胆固醇合成酶活性,从而抑制肝癌细胞生长。此外,胆固醇代谢失衡还可通过调节肝X受体(LXR)信号通路重塑肿瘤微环境,影响免疫细胞功能并促进免疫逃逸^[14]。

磷脂代谢失衡直接参与肝癌侵袭转移的分子调控。肝癌组织中磷脂酰胆碱(PC)与磷脂酰乙醇胺(PE)比值显著降低,导致细胞膜结构稳定性下降,并激活上皮-间充质转化(EMT)过程,从而促进肿瘤转移^[15-16]。鞘脂代谢异常亦是重要的调控机制,如鞘磷脂酶活性降低导致神经酰胺水平下降,抑制细胞凋亡并增强肿瘤侵袭能力^[17]。研究^[18]证实,中药复方如大黄廑虫丸可通过下调脂肪酸合成酶(FAS)等关键代谢酶表达,纠正磷脂代谢失衡,同时改善肝纤维化微环境,发挥协同抗肿瘤

瘤作用。天然化合物如牛至提取物香风草武,通过抑制磷脂酰乙醇胺合成,阻断甘油磷脂代谢重编程,亦展现出抑制肝癌进展的潜力^[19]。

中医药在调控脂代谢重编程的关键节点、恢复代谢稳态及抑制肝癌恶性表型方面具有潜力。例如:虎杖苷可通过抑制鞘氨醇激酶1(SphK1)信号通路调控鞘脂代谢,抑制肝星状细胞活化^[20],而肝纤维化作为肝癌发生的重要病理背景,该作用提示虎杖苷可能通过干预纤维化进程间接影响肝癌的发展;积雪草酸外泌体通过灭活转化生长因子 β (TGF- β)/Smad通路抑制EMT进程^[21]。未来研究需结合功能代谢组学与临床转化研究,系统解析中药复方对脂代谢网络的调控机制,为肝癌精准治疗提供更全面的科学依据。

2 中药调控脂代谢重编程抗肝癌作用机制

2.1 影响肝癌细胞增殖

癌细胞通过改变代谢过程以维持其不受控制的生长和增殖^[22]。代谢重编程是一个重要的癌症标志,近期研究^[23]表明,ACSL4驱动的脂代谢重编程是癌细胞增殖的关键诱因,中药可靶向抑制ACSL4表达,通过逆转脂质合成与氧化的失衡状态,最终阻滞癌细胞增殖进程。针对这一机制,人参皂苷Rg3(G-Rg3)通过miR-4-6945p介导的DNMT3B抑制作用抑制ACSL4甲基化,进而抑制肝星状细胞(HSC)增殖和活化^[24]。而白鲜碱则通过上调肝脏细胞中ACSL4的表达,催化不饱和脂肪酸的脂质过氧化,大量耗竭抗氧化谷胱甘肽,影响肝癌细胞的增殖生长过程^[25]。

在脂肪酸代谢干预方面,鲫鱼复合配方(CACF)在斑马鱼异种移植模型中能减少脂质积累并抑制脂肪酸转位酶(CD36)表达,抑制模型中肝癌细胞的生长,它不仅降低体外肝癌细胞的活力,还有益于正常肝细胞^[26]。从巨蟾蜍皮肤分泌物中提取的华蟾素(CBF)则通过阻断SREBP1抑制脂肪生成并诱导细胞周期G2-M障碍,进而抑制肝细胞增殖和脂肪生成^[27]。

信号通路调控中,黄芪-莪术药对通过抑制EGFR/PI3K/Akt/mTOR通路诱导脂质过氧化依赖性铁死亡(如下调GPX4),直接破坏肝癌细胞脂质稳态以抑制其增殖^[28]。健脾化痰方借由调控TGF- β 1/Smad7通路下调血管生成因子(VE-cadherin/EphA2),中断脂质向肿瘤的输送从而限制癌细胞生长^[29]。而莪术醇通过触发SphK1蛋白降解阻断鞘脂代谢产物1-磷酸鞘氨醇(S1P)信号,抑制脂质从头合成以协同遏制肝癌细胞异常扩增^[30]。

大量实验研究证实,中药可通过多靶点协同调控脂代谢重编程过程来抑制肝癌细胞的异常增殖。如:直接干预ACSL4、CD36等代谢酶活性;调节TGF- β 1/Smad7、PI3K/Akt/mTOR等关键通路;诱导代谢应激(如脂质过氧化)。

2.2 影响肝癌细胞转移

脂代谢重编程已被确立为肝癌细胞的重要特征之一^[31],因其高度侵袭性和转移能力而治疗棘手。针对脂代谢重编程这一关键靶点,多种干预策略展现出显著的治疗潜力,其作用机制涵盖肝癌代谢网络的多个关键节点。

在糖代谢层面,由于糖代谢与脂代谢在能量供应和生物合成上存在紧密耦合关系(如糖酵解产物可为脂质合成提供

前体),对糖代谢的干预往往能够间接而深刻地影响脂质稳态。研究^[32]表明普罗布考能够抑制HepG2细胞的增殖,并通过调节其代谢重编程、逆转Warburg效应来遏制转移。此外,双香豆素通过“PDK1抑制→PDH激活→TCA循环增强→脂代谢重构→ROS积累”的级联反应,重塑肝癌细胞代谢表型,从能量供应、膜结构完整性、信号通路活化等多维度抑制转移潜能。其与奥沙利铂的协同作用,本质上是代谢干预与DNA损伤治疗的结合,尤其适用于HBx驱动的肝癌(占肝癌50%以上)^[33]。

在脂肪酸代谢层面,曹慧敏等^[34]的研究提供了直接靶向脂代谢轴的证据,其研究表明,苓桂术甘汤可能通过调控LPL/CD36/CPT1信号轴影响脂肪酸的摄取、转运与氧化,进而重塑脂肪酸代谢重编程,抑制由非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)发展而来的肝癌的发生与进展。更为重要的是,中药复方因其固有的多组分特性,在干预代谢重编程上展现出独特的“多靶点、多层次”协同优势。ZUO Q等^[35]的综述汇集了临床前证据,表明人参皂苷、姜黄素等中草药活性成分可通过调控SREBP、PPAR γ 等核心脂代谢转录因子及相关通路抑制肝癌转移。尤为突出的是,吕海涛课题组应用前沿的功能代谢组学策略(STORM),系统解析了复方丹参滴丸通过干预脂代谢重编程(具体调控脂滴动态和脂肪酸氧化过程)发挥抗癌作用的分子机制,并结合质谱成像与代谢流分析技术,为其调控肝癌细胞脂代谢的临床转化潜力提供了坚实证据^[36]。SHEN S N等^[37]的研究揭示了华氏败毒方通过NF- κ B/PI3K通路调控脂代谢相关炎症因子的机制,从炎症-代谢交互作用的角度,为中药复方在肝癌转移背景下的抗炎与代谢调节效应提供了有力的旁证。

特定脂质分子在肝癌细胞转移中也发挥着重要作用。磷脂酰肌醇和酰基辅酶A等脂质成分的丰度增加,被认为是促进肝癌细胞侵袭和转移的重要因素^[38]。这些脂质分子参与调控细胞骨架的动力学,影响细胞形态的改变和细胞间相互作用。因此,干预这些特定脂质成分,可成为抑制肝癌细胞转移的有效手段。例如:SIP在人类肿瘤中过表达,调节了肿瘤细胞的增殖、转移和血管生成,影响了免疫细胞代谢适应和抗肿瘤活性。RNA uc.372可以抑制miR-195/miR-4668,释放后者对功能靶基因(如SCD1、ACC、CD36和FAS)的抑制作用,而Akt/mTOR通路通过“SREBP激活脂质合成+AMPK抑制脂肪酸氧化”双重机制驱动脂代谢重编程,为肝癌等肿瘤提供生存优势,通过抑制Akt/mTOR通路,进而抑制FASN来抑制癌细胞进展^[39]。

综上所述,肝癌的代谢重编程机制研究揭示,脂代谢异常是其侵袭转移的重要驱动因素。上述研究从糖代谢、脂代谢、特定脂质分子及中药复方等多角度阐述了脂代谢重编程在肝癌转移中的作用机制。这些发现从代谢微环境重塑、信号通路调控及中药多组分协同作用等层面,为肝癌靶向治疗提供了新的策略。

2.3 影响肿瘤微环境 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由细胞外基质、血管构造、肿瘤细胞及多种免疫细胞共同构成的动态复杂系统,在肿瘤发生、进展以及免疫系统

的逃避机制中扮演着一个重要的角色^[40-41]。现代研究^[42]表明,脂代谢重编程作为肿瘤的重要特征,不仅为肿瘤提供能量和生物合成原料,更能通过重塑TME的代谢特征和免疫功能促进肿瘤发展。其核心逻辑在于,肝癌细胞异常的脂代谢会导致TME中脂质稳态失衡,进而诱发免疫抑制效应,形成“脂代谢异常-TME免疫抑制-肝癌恶性发展”的恶性循环,为肝癌细胞增殖、侵袭创造有利条件^[41-42]。吴果等^[43]的研究也证实,肿瘤细胞通过增强脂代谢,积聚脂质来构建自身结构,从而影响肿瘤微环境中免疫细胞的功能,进一步加剧这一关联效应。

深入研究发现,中药活性成分可通过靶向调控脂代谢关键节点,打破上述脂代谢异常与TME免疫抑制的关联,例如:丹参的主要活性成分丹参酮II A(TSA)通过抑制ELTD1的表达,改善肿瘤的免疫抑制微环境,增强免疫效应细胞对肝癌细胞的杀伤作用^[44]。而源自灵芝的自然三萜类化合物GL22,则通过调控脂肪酸结合蛋白(FABPs),改变肿瘤微环境的营养供给、信号传导及应激状况,抑制肝癌细胞增殖^[26]。冬凌草素可降低SREBP1及Fas的表达,减少脂肪酸的合成,从源头上缓解TME脂质失衡,干扰肝癌免疫抑制微环境形成,从而促进肿瘤细胞的凋亡^[45]。槲皮素(querceetin)在人体肝癌细胞HepG2上的研究^[46]表明,它能通过干预脂肪酸合成酶(FASN)的功能,影响肝癌细胞的脂代谢,进而改变肿瘤微环境的脂代谢相关营养供给与信号传导,对肝癌肿瘤微环境及肿瘤发展产生调控作用。此外,重楼皂苷对H22肝癌荷瘤小鼠的治疗作用表明^[47],其可显著降低血清中磷酸胆碱、乳酸以及极低密度和低密度脂蛋白水平,通过纠正脂代谢紊乱改善TME状态,发挥抗肿瘤作用。与此同时,中药复方也展现出通过调节脂代谢重塑TME的潜力。例如,大黄虫丸在肝癌模型中被证实可通过改变脂代谢关键酶活性和游离脂肪酸含量,影响肝癌大鼠的糖脂代谢及免疫功能,其机制可能与调节肝癌细胞周边的TME,特别是与干预脂代谢重编程有关^[38]。成欣等^[48]的研究也揭示了青蒿鳖甲汤在调节肝癌微环境方面的潜在作用,尤其是通过影响鞘脂代谢这一关键的脂代谢途径。这些对中药单体和复方的研究共同表明:中药可能通过调节肿瘤细胞的脂代谢重编程,进而改善TME,最终促进肿瘤细胞死亡,为控制肿瘤生长与扩散提供了新视角。值得关注的是,这种基于脂代谢调控改善TME的策略已开始向临床应用转化。临床研究证实,苦参黄芪汤能够调节肝癌患者免疫功能,改善TME,并提高临床疗效^[49]。这不仅为基础研究提供了重要的临床佐证,也提示了该研究方向的实际应用前景和转化价值。

中医药通过多节点、多层次地调控肿瘤脂代谢重编程,影响TME的代谢特征和免疫功能,展现出独特的抗肿瘤潜力。从单体的靶向作用到复方的系统调节,再到初步的临床验证,这一研究领域正逐步深化,为开发基于代谢干预的肿瘤治疗新策提供了方向。

2.4 调控脂代谢途径

2.4.1 调控脂肪酸代谢 中药主要是通过抑制肝癌细胞脂

脂肪酸合成和促进肝癌细胞氧化分解两方面来达到治疗肝癌的目的。脂肪酸在肝癌细胞增殖中膜结构成分、信号传递、能量供应等方面发挥着重要作用。脂肪酸代谢涵盖合成与分解2个主要过程： β -氧化是脂肪酸分解的核心途径，包括活化、转移和 β -氧化3个阶段；脂肪酸的合成则主要依靠从头合成途径完成。

人体在患肝癌的情况下，肝癌细胞脂肪酸从头合成增强，肝癌细胞脂肪酸氧化减弱^[90]。而部分中药可以分别从抑制肝癌细胞脂肪酸合成和促进肝癌细胞氧化分解来缓解肝癌重编程带来的效应；部分中药主要通过调控PGC-1 α 激活因子和PPAR α 等多个转录因子、信号通路以及肉碱棕榈酰转移酶1磷酸化促进肝癌细胞氧化分解。研究^[90]表明，肝PGC-1 α 过表达可增强肝脏脂肪酸氧化。虎金方低、中、高剂量组均能提高PGC-1 α 和PPAR α 蛋白表达，促进PGC-1 α 去乙酰化并激活PPAR α ，从而增强脂肪酸氧化^[91]。泽泻汤在细胞和动物模型中可通过激活PGC-1 α 及其下游靶基因ACSL1，促进长链脂肪酸进入线粒体进行 β -氧化^[92]。此外，雷公藤甲素可增加肉碱棕榈酰转移酶1磷酸化，抑制脂质合成并促进脂肪酸氧化^[90]。

部分中药则通过调控脂肪酸合成代谢相关所需的酶，抑制肝癌细胞脂肪酸合成。通过研究^[90]，化痰祛痰方中人参、丹参等主要有效成分可能通过调控乙酰CoA羧化酶影响脂肪酸合成。何首乌中的主要蒽醌类化合物大黄素，可通过抑制脂肪酸代谢相关蛋白三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶(ACLY)、乙酰辅酶A羧化酶A(ACACA)、FASN等的表达导致脂肪酸生物合成减少^[93]。

在中医学理论体系中，基于脂肪酸代谢的中医药治疗肝癌，主要是针对湿热蕴结、血瘀互结证型。中医学认为，脾虚失运可致痰湿阻滞，进而引发气血运化失常，最终形成湿热与瘀血互结的病理状态。临床实践虽未直接采用泽泻汤治疗肝癌，但选用茵陈五苓散进行干预。茵陈五苓散组方涵盖泽泻汤中的关键药物，经临床验证^[94]，肝动脉化疗灌注栓塞(TACE)联合茵陈五苓散治疗晚期肝癌疗效显著，对照组行TACE治疗，治疗组在对照组基础上予以中医辨证治疗，治疗组治疗后免疫功能优于对照组，EORTCQLQ-C30评分和KPS评分均高于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。尤其对于肝胆湿热型肝癌患者，该方不仅能有效缓解肝区疼痛、腹胀等临床症状，还能显著改善患者预后及生活质量。

2.4.2 调控胆固醇代谢 胆固醇作为细胞膜的组成成分和生物活性物质，对保证细胞的运作和代谢稳定起着至关重要的作用^[95]。其代谢过程主要在肝脏发生，包含了合成、吸收、传输及清除胆固醇的多个步骤。胆固醇水平的失衡与多种疾病相关，特别是在肝癌中，胆固醇代谢异常可能会促进肿瘤的生长。因此，采取策略调节胆固醇的代谢过程，可能成为预防与治疗肝癌的有效方法。在此背景下，中医药通过多靶点、多通路协同作用的特点，展现出独特的干预潜力。具体机制可归纳为以下几个方面。

(1) 靶向胆固醇合成关键通路。胆固醇合成异常是肝癌细胞脂代谢重编程的关键特征之一，中医药可通过抑制

SREBP介导的合成通路发挥调控作用^[96]。研究发现，何首乌活性成分通过降低SREBP活性，减少胆固醇合成，破坏肝癌细胞膜稳定性并诱导程序性死亡^[93]；蛇床子素联合索拉非尼可协同下调SREBP-2c/HMGCR/LDLR轴，抑制胆固醇合成与摄取^[97]；大黄素通过抑制SREBP-2活性阻断Akt/STAT3信号传导，显著增强索拉非尼的促凋亡效应^[92]。这些研究提示，中药活性成分可通过直接或间接方式抑制SREBP通路，阻断肝癌细胞的脂质蓄积。

(2) 激活胆固醇逆向转运系统。除了抑制胆固醇的合成，促进其逆向转运和外排是维持机体代谢平衡的另一种重要途径。研究发现，中医药可通过调控LXR受体及其下游靶点，促进胆固醇外排。如手柑内酯可特异性激活LXR α 和LXR β 受体，而上调ABCG5/8等胆固醇转运蛋白表达，加速胆固醇经胆汁排泄^[94]。更有研究^[98]发现，藤茶提取物二氢杨梅素(DMY)可通过破坏细胞膜上的脂筏结构，干扰胆固醇空间分布，从而协同增强了LXR介导的胆固醇逆向转运效率。

(3) 调控SREBP与LXR的交互网络。在胆固醇代谢调控网络中，SREBP(固醇调节元件结合蛋白)与LXR(肝X受体)构成一个核心的动态平衡系统。SREBP-2作为胆固醇生物合成的关键调节因子，在细胞内固醇耗竭时被激活，促进HMGCR、LDLR等基因转录，驱动胆固醇的内源性合成与外源性摄取。相反，LXR作为氧化固醇激活的核受体，在胆固醇超载时上调ABCG5/ABCG8、ABCG1等转运体表达，介导胆固醇外流与逆向转运。二者通过分子级联形成负反馈环路：激活的LXR可诱导miR-33表达，进而抑制SREBP-2的加工与功能，防止胆固醇过度积累^[99]。在肝细胞癌中，这一精细调控网络失衡，导致胆固醇异常蓄积并促进肿瘤进展。

(4) AMPK介导代谢重编程。胆固醇代谢与整体能量代谢网络紧密相连。作为能量代谢核心枢纽，AMPK在中医药调控肝癌胆固醇代谢中发挥关键作用。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)，特别是其进展形式非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，是一种重要的癌前病变，除了有可能直接引发失代偿期肝硬化和肝癌之外，还可能致使移植肝复发^[99]。在非酒精性脂肪肝病细胞模型中，化痰祛湿活血方被证实能显著上调AMPK和CPT-1的基因表达，同时抑制ACC活性，从而促进脂肪酸氧化并减少脂质合成，这揭示了中药复方通过激活AMPK通路实现脂代谢重编程的机制^[61]。类似地，单体成分罗汉果醇也被发现可通过激活AMPK信号通路，上调脂肪酸氧化相关基因并抑制ACC/FASN等脂肪合成酶的表达，实现甘油三酯和胆固醇水平的调控^[93]。在动物模型层面，六味降脂汤通过激活AMPK/ACC/CPT1A通路，显著降低非酒精性脂肪肝病模型大鼠的肝脏总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平，并改善氧化应激状态^[62]，提示其调控AMPK通路在肝癌相关代谢紊乱中具有潜在应用价值。

中医药通过多靶点、多通路协同调控肝癌中的胆固醇代谢紊乱。在源头上抑制SREBP介导的异常合成，在转运层面激活LXR驱动的逆向转运，在能量代谢层面激活AMPK调控的能量代谢网络。这种干预模式，不仅体现了中医药整体调节的优势，也为肝癌的防治，提供了极具潜力的新思路和新

靶点。未来研究需进一步深入阐明各活性成分的具体作用靶点、信号网络交互作用以及临床转化价值。

2.4.3 调控磷脂代谢 磷脂作为生物膜的核心成分,其在细胞物质和能量代谢中发挥重要作用,主要包括甘油磷脂和鞘磷脂。磷脂代谢失衡和鞘脂代谢异常与肝癌的发生、进展及预后密切相关。近年研究^[15]证实,在肝细胞癌代谢组学研究中常常观察到能够运输甘油磷脂成分的溶血磷脂酰胆碱LPCs的含量有显著变化,推测其可能是肝脏疾病的生物标志物^[63]。另有研究^[17]证实肝癌细胞生长较快与高表达水平的鞘磷脂使鞘磷脂酶活性受损,从而引起神经酰胺含量下降进而引起肝癌细胞凋亡减少有关。此外,磷脂酰甘油和神经鞘磷脂的水平变化与肝癌患者的肿瘤分期、大小及复发转移相关,尤其是磷脂酰甘油相关性较高^[16]。由此可见,磷脂代谢紊乱是肝癌发生发展的关键驱动因素。

中药天然成分通过多靶点干预磷脂代谢重编程、免疫微环境及纤维化进程,展现出抗肝癌潜力。例如,牛至是一种传统的中草药,具有很强的保肝作用。有实验研究^[19]从中提取出一种叫香风草的成分,并证明其通过调控靶基因的表达,减少靶代谢产物磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱的合成来抑制甘油磷脂代谢途径,减轻肝细胞损伤和纤维化,具有抑制脂代谢重编程的作用,尤其对甘油磷脂代谢紊乱导致的肝纤维化微环境具有改善作用。实验^[64]证实连翘水提取物中有多种与抗肿瘤作用相关的代谢物,能将多种显著降低的磷脂酰胆碱恢复到正常状态从而发挥抑制肿瘤生长的作用,适用于PC缺乏型肝癌的辅助治疗。苦荞提取物则可显著提高降低的磷脂酰胆碱(PC)水平,并降低升高的磷脂酰乙醇胺(PE),维持PC/PE比值稳态,抑制脂代谢重编程,适用于合并肝纤维化的肝癌患者^[65]。

不仅单味中药具有抗肝癌作用,中药复方也在治疗肝癌中展现出其在改善临床疗效、减少耐药性及协同抗肿瘤方面的潜力。大黄廋虫丸作为中医临床治疗慢性肝病的代表方剂,通过实验研究^[18]发现此方不仅增加CD8⁺T细胞在肝组织中的比例,维持调节CD8⁺T细胞与CD4⁺T细胞亚群之间的平衡,还可通过调节肝脏异常脂代谢,改善肝纤维化微环境,使脂代谢关键酶FAS、ACC等的水平下降来抑制脂代谢重编程,具有协同发挥抗肿瘤的作用。青蒿鳖甲汤是临床上常作为清虚热的代表性方剂,通过下调S1P和1-磷酸-二氢神经鞘氨醇,以及上调左旋肉碱,影响鞘脂代谢途径和促进脂肪酸氧化,调节机体脂质代谢,抗炎抗氧化的功能,从而减轻肝损伤以达到减缓肝癌的发展进程并对肝癌细胞产生生长抑制^[48]。

综上所述,磷脂代谢紊乱是肝癌发生发展的重要驱动因素,中药复方及天然成分通过多靶点干预磷脂代谢重编程、免疫微环境及纤维化进程,展现出在改善临床疗效、减少耐药性及协同抗肿瘤方面的潜力。未来需进一步验证其分子机制及长期疗效,以推动肝癌综合治疗策略的优化。

3 小结与展望

近些年,脂代谢重编程治疗肿瘤已成为新兴热点,而肝

脏作为人体内脂肪代谢的场所,基于脂代谢重编程理论在原发性肝癌的发病机制、治疗靶点、新药研发等方面具有较好的科研和临床转化价值,本综述从中药角度总结了通过调控脂代谢重编程为靶点来治疗肝癌的研究文献并提出展望。

中药在肝癌防治领域的整合治疗模式已展现出独特的临床价值,循证医学证据的积累验证了中药在肝癌全病程管理中的科学内涵。现代药理学研究表明,中药复方通过多靶点协同调控机制,能够实现分子网络层面的抗肿瘤效应,其作用特点体现在治疗窗口期前移、不良反应发生率可控、显著改善肝癌患者的中位无进展生存期(PFS),有效提升综合治疗的客观缓解率(ORR)、在延长质量调整生命年(QALY)方面具有显著的成本-效益优势。

目前基于脂代谢重编程防治肝癌的中医药研究进展,主要是通过各种通路以及相关分子机制影响肝癌的细胞增殖、细胞转移、肿瘤微环境、脂代谢途径等。而中药抗肝癌机制的研究多集中于调控细胞代谢与凋亡通路,而通过干预脂代谢重编程实现治疗效应的相关报道仍较为有限。因而尽管脂代谢重编程作为肿瘤代谢研究的新兴方向已展现出潜在调控价值,但现有的实验室研究成果还没有形成系统的理论来指导临床应用,也缺乏针对这类药物的实际临床效果评估。

当前研究证实,脂代谢重编程在肝癌发生发展中具有关键调控作用,而中医药多组分协同干预特性为靶向代谢微环境提供了新思路。因此,笔者创新性地聚焦肝癌脂代谢重编程调控网络,旨在揭示中药多组分协同调控的分子机制,同时建议后续研究应着力构建“基础机制-药效物质-临床验证”的全链条研究,未来研究可从以下维度深入探索:(1)构建基于代谢组学的中药复方作用机制解析模型,整合空间代谢组学与单细胞测序技术,阐明中药调控脂代谢重编程的时空动态特征;(2)推进中医证候-代谢表型关联研究,建立“证候生物标志物-代谢通路-中药干预”三位一体的精准治疗体系;(3)开发新型中药纳米递送系统,重点提升脂溶性活性成分的肿瘤靶向性及生物利用度;(4)开展多中心临床研究,科学评估中药复方调节脂代谢重编程的临床转化价值,尤其关注其对肿瘤免疫微环境的重塑作用。通过深化基础研究与临床验证的有机衔接,有望推动中医药在肝癌代谢调控治疗领域的创新发展。

参考文献

- [1] LIU Q B, ZHANG X Y, QI J J, et al. Comprehensive profiling of lipid metabolic reprogramming expands precision medicine for HCC[J]. *Hepatology*, 2025, 81(4): 1164-1180.
- [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] ZHANG M, WEI T J, ZHANG X D, et al. Targeting lipid metabolism reprogramming of immunocytes in response to the tumor microenvironment stressor: A

- potential approach for tumor therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:937406.
- [4] WANG X Y, LI Y N, HOU X, et al. Lipid metabolism reprogramming in endometrial cancer: Biological functions and therapeutic implications[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):436.
- [5] ZHANG J Q, ZHANG Z C, WU Z F, et al. The switch triggering the invasion process: Lipid metabolism in the metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(11):1271–1284.
- [6] BERARDI D E, BOCK–HUGHES A, TERRY A R, et al. Lipid droplet turnover at the lysosome inhibits growth of hepatocellular carcinoma in a BNIP3–dependent manner[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(41):eabo2510.
- [7] FANG C Q, PAN J H, QU N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:970292.
- [8] ZHANG C J, ZHOU S N, CHANG H J, et al. Metabolomic profiling identified serum metabolite biomarkers and related metabolic pathways of colorectal cancer[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021:6858809.
- [9] 石情, 冉苏叶, 宋铃榆, 等. NLRP6过表达通过AMPK/CPT1A/PGC1A通路促进肝细胞脂肪氧化分解改善非酒精性脂肪肝[J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(1):118–125.
- [10] 侯怡然, 李宝莉, 邢金良, 等. 肝癌代谢重编程研究及其临床应用进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2019, 6(3):295–300.
- [11] 喆徐, 克非袁. 脂质代谢重编程与肝癌代谢应激[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(4):561–565.
- [12] KIM Y S, LEE Y M, OH T I, et al. Emodin sensitizes hepatocellular carcinoma cells to the anti–cancer effect of sorafenib through suppression of cholesterol metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):3127.
- [13] 黄琰菁, 王琳, 李赛, 等. 罗汉果醇通过激活AMPK信号通路调控肝细胞癌HepG2细胞的脂代谢[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8):876–881.
- [14] PATTANAYAK S P, BOSE P, SUNITA P, et al. Bergapten inhibits liver carcinogenesis by modulating LXR/PI3K/Akt and IDOL/LDLR pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:297–308.
- [15] MAZZEI J C, ZHOU H, BRAYFIELD B P, et al. Suppression of intestinal inflammation and inflammation–driven colon cancer in mice by dietary sphingomyelin: Importance of peroxisome proliferator–activated receptor γ expression[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(12):1160–1171.
- [16] JIANG F, RIZAVI H S, GREENBERG M L. Cardiolipin is not essential for the growth of *Saccharomyces cerevisiae* on fermentable or non–fermentable carbon sources[J]. *Mol Microbiol*, 1997, 26(3):481–491.
- [17] KRAUTBAUER S, MEIER E M, REIN–FISCHBOECK L, et al. Ceramide and polyunsaturated phospholipids are strongly reduced in human hepatocellular carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(11):1767–1774.
- [18] 杨芙蓉, 杜沙莉, 付传奎, 等. 大黄廑虫丸对肝癌大鼠糖脂代谢及免疫功能的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8):4378–4382.
- [19] LI Y, LI C Y, XIONG Y H, et al. Didymin ameliorates liver fibrosis by alleviating endoplasmic reticulum stress and glycerophospholipid metabolism: Based on transcriptomics and metabolomics[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:1713–1729.
- [20] LAN T, ZHUANG L H, LI S W, et al. Polydatin attenuates hepatic stellate cell proliferation and liver fibrosis by suppressing sphingosine kinase 1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130:110586.
- [21] CHEN T M, ZHU C H, WANG X, et al. Asiatic acid encapsulated exosomes of hepatocellular carcinoma inhibit epithelial–mesenchymal transition through transforming growth factor beta/smad signaling pathway [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(12):2338–2350.
- [22] XIAO X, CHEN H, YANG L L, et al. Concise review: Cancer cell reprogramming and therapeutic implications[J]. *Transl Oncol*, 2022, 24:101503.
- [23] WU J Z, GONG L P, LI Y F, et al. Tao–Hong–Si–Wu–Tang improves thioacetamide–induced liver fibrosis by reversing ACSL4–mediated lipid accumulation and promoting mitophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333:118456.
- [24] HU Y H, LANG Z C, LI X M, et al. Ginsenoside Rg3 promotes hepatic stellate cell ferroptosis by epigenetically regulating ACSL4 to suppress liver fibrosis progression[J]. *Phytomedicine*, 2024, 124:155289.
- [25] 涂灿, 郭兆娟, 蒋冰倩, 等. 基于非靶向代谢组学的白鲜碱致肝损伤性别差异研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(12):3317–3326.
- [26] HSIAO H Y, HSU P J, SAMPURNA B P, et al. The comprehensive effects of *Carassius auratus* complex formula against lipid accumulation, hepatocarcinogenesis, and COVID–19 pathogenesis via stabilized G–quadruplex and reduced cell senescence [J]. *Adv Biol*, 2023, 7(7):e2200310.
- [27] MENG H N, SHEN M Q, LI J J, et al. Novel SREBP1 inhibitor cinobufotalin suppresses proliferation of hepatocellular carcinoma by targeting lipogenesis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906:174280.
- [28] WANG C, SHI C H, BAI H Y, et al. Astragali

- Radix-Curcumae rhizoma herb pair suppresses hepatocellular carcinoma through EGFR/AKT/mTOR pathway and induces lipid peroxidation-related ferroptosis via HIF-1 α /HO-1/GPX4 axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348: 119912.
- [29] 章颖,方崇锴,施涵千,等.健脾化痰方调控TGF- β 1/Smad7通路逆转肝细胞癌上皮间质转化及血管生成[J].*中药新药与临床药理*, 2024, 35(8):1181-1190.
- [30] 王思宇,王宇.肝细胞癌脂质代谢重编程及中药干预的研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(12): 230-240.
- [31] 王玉敏,陈济超,王洪权,等.microRNAs靶向脂代谢重编程参与肝细胞癌发生的研究进展[J].*基础医学与临床*, 2022, 42(12):1930-1934.
- [32] 陈孟扬,淮瑞平,杨丹妮,等.常山酮抑制肝癌HepG2细胞活性及机制初步研究[J].*药学报*, 2024, 59(2):368-373.
- [33] 许华丹,贺宜春,马娇艳,等.双香豆素抑制丙酮酸脱氢酶激酶-1通过代谢重编程增强肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性[C]/*中国实验动物学会.第十六届中国实验动物科学年会论文集*, 2023: 140.
- [34] 曹慧敏,孔亮,隋国媛,等.苓桂术甘汤对非酒精性脂肪肝相关肝细胞癌模型小鼠肝脂代谢重编程的影响[J].*中医杂志*, 2023, 64(13):1366-1374.
- [35] ZUO Q, WU Y C, HU Y Y, et al. Targeting lipid reprogramming in the tumor microenvironment by traditional Chinese medicines as a potential cancer treatment[J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30807.
- [36] WANG T Y, LIU J J, LUO X L, et al. Functional metabolomics innovates therapeutic discovery of traditional Chinese medicine derived functional compounds[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107824.
- [37] SHEN S N, GU L W, SHI Q L, et al. Huashi Baidu formula alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation and acute lung injury in mice by targeting nuclear factor κ B/phosphatidylinositol 3-kinase and peroxiredoxin 5[J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2024, 2(1):20-28.
- [38] 陈洁,姚敏,姚登福.磷脂酰肌醇蛋白多糖-3介导的信号通路与肝癌靶向治疗[J].*临床肝胆病杂志*, 2013, 29(1): 77-81.
- [39] GUPTA P, KADAMBERI I P, MITTAL S, et al. Tumor derived extracellular vesicles drive T cell exhaustion in tumor microenvironment through sphingosine mediated signaling and impacting immunotherapy outcomes in ovarian cancer[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(14):2104452.
- [40] BARYŁA M, SEMENIUK-WOJTAŚ A, RÓG L, et al. Oncometabolites—a link between cancer cells and tumor microenvironment[J]. *Biology*, 2022, 11(2):270.
- [41] 彭柏森,周雪冰,杨春宇,等.脂代谢重编程在肝癌恶性演进中的最新研究进展[J].*生命科学*, 2023, 35(2):196-202.
- [42] LIANG J F, LI L, LI L M, et al. Lipid metabolism reprogramming in head and neck cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1271505.
- [43] 吴果,陈延萍,杨育宾,等.肿瘤脂质代谢异常对免疫微环境的影响[J].*细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(12):1143-1150.
- [44] MAO D X, WANG H, GUO H, et al. Tanshinone IIA normalized hepatocellular carcinoma vessels and enhanced PD-1 inhibitor efficacy by inhibiting ELTD1[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155191.
- [45] KWAN H Y, YANG Z J, FONG W F, et al. The anticancer effect of oridonin is mediated by fatty acid synthase suppression in human colorectal cancer cells[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(2):182-192.
- [46] ZHAO P, MAO J M, ZHANG S Y, et al. Quercetin induces HepG2 cell apoptosis by inhibiting fatty acid biosynthesis[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(2):765-769.
- [47] 邱培宇.重楼皂苷及姜黄素对正常及肿瘤模型的代谢调控差异研究[D].天津:天津科技大学, 2017.
- [48] 成欣,韩鑫龙,谭晓梅,等.青蒿鳖甲汤对肝癌模型小鼠代谢的影响[J].*世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(3): 662-670.
- [49] 苏玉茜,胡鑫,韩涛.基于肿瘤微环境学说探讨苦参黄芪汤对原发性肝癌患者血清生长因子及免疫功能的影响[J].*辽宁中医杂志*, 2023, 50(4):55-59.
- [50] 丁子禾,张彦琼,林娜.从脂质代谢途径探讨中药雷公藤“物-效/毒-靶”关联性的研究现状与展望[J].*中国药物警戒*, 2023, 20(5):489-495.
- [51] 黄明,张嘉骏,施旭光,等.虎金方对小鼠非酒精性脂肪肝的作用及对SIRT1/PPAR α 通路的影响[J].*中药新药与临床药理*, 2020, 31(4):419-424.
- [52] 王梦瑶,高改,李二稳,等.基于LKB1/AMPK/PGC-1 α 的泽泻汤改善非酒精性脂肪肝作用机制研究[J].*中国中药杂志*, 2022, 47(2):453-460.
- [53] YANG N, LI C, LI H L, et al. Emodin induced SREBP1-dependent and SREBP1-independent apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 709.
- [54] 麴国庆.中医辨证治疗晚期原发性肝癌临床研究[J].*中医学报*, 2016, 31(6):777-779.
- [55] CHEN W J, XU J Z, WU Y D, et al. The potential role and mechanism of circRNA/miRNA axis in cholesterol synthesis[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9):2879-2896.
- [56] 李金梅,丁丽丽,宋保亮,等.大黄酚对Huh-7细胞SREBP表达及脂质代谢的影响[J].*药学报*, 2015, 50(2):174-179.
- [57] 樊可.蛇床子素增加肝癌对索拉菲尼的敏感性及其调节胆固醇代谢机制研究[D].苏州:苏州大学, 2021.
- [58] ZHANG S, SHI Y N, GU J, et al. Mechanisms of

- dihydromyricetin against hepatocellular carcinoma elucidated by network pharmacology combined with experimental validation[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1):1108-1119.
- [59] HAMDI S M, VIEITEZ G, JASPARD B, et al. Effects of human follicular fluid and high-density lipoproteins on early spermatozoa hyperactivation and cholesterol efflux[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6):1363-1369.
- [60] ANSTEE Q M, REEVES H L, KOTSILITI E, et al. From NASH to HCC: Current concepts and future challenges[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(7):411-428.
- [61] 刘雪涛.化痰祛湿活血方对非酒精性脂肪变肝细胞模型 AMPK/ACC/CPT-1信号通路的影响[D].郑州:河南中医药大学, 2013.
- [62] 全德森,柯尊丽,张远哲,等.六味降脂汤对NAFLD大鼠肝脏脂肪酸代谢及LXR α -SREBP-1c-FAS信号通路的影响[J].*中成药*, 2023, 45(2):406-414.
- [63] KROEMER G, MARIO G, LEVINE B. Autophagy and the integrated stress response[J]. *Molecular Cell*, 2010, 40(2):280-293.
- [64] KARTSOLI S, KOSTARA C E, TSIMIHODIMOS V, et al. Lipidomics in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(8):436-450.
- [65] CAO P, WU Y, LI Y P, et al. The important role of glycerophospholipid metabolism in the protective effects of polyphenol-enriched Tartary buckwheat extract against alcoholic liver disease[J]. *Food Funct*, 2022, 13(20):10415-10425.

(收稿日期:2025-02-10 编辑:刘国华)

(上接第97页)

- [11] GALLUCCI L, SPERBER C, GUGGISBERG A G, et al. Post-stroke cognitive impairment remains highly prevalent and disabling despite state-of-the-art stroke treatment[J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(8):888-897.
- [12] 张若冰,杨上松,王志红.基于痰瘀相关理论探析健忘的治疗思路[J].*中国民族民间医药*, 2023, 32(12):9-11, 19.
- [13] 吴俊睿,明淑萍,柯珂,等.从痰瘀互结论治血管性认知功能障碍[J].*中西医结合研究*, 2022, 14(2):119-121, 128.
- [14] 郝世飞,张永康,李菲.补阳还五汤加减结合醒脑开窍针法对缺血性脑卒中恢复期(气虚证)患者血液流变学、血清IL-6、TNF- α 水平的影响[J/OL].*中华中医药学刊*, 1-12 [2025-07-23].<https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250421.1142.064>.
- [15] 郭秋月,陈清光,韩煦,等.基于证素分布探讨健脾清化方对糖尿病合并轻度认知功能障碍的影响[J].*时珍国医国药*, 2023, 34(8):1905-1908.
- [16] 李施新,段佳钰,靳会会,等.基于中医证候要素的脑小血管病轻度认知障碍预测模型构建[J].*中医药导报*, 2025, 31(3):95-100.
- [17] 骆睿翔,张晨,庄锐,等.慢性心力衰竭伴轻度认知障碍中医证素与认知功能的相关性研究[J].*世界中医药*, 2024, 19(2):225-229.
- [18] 张虎,第五永长,杨谦,等.中老年轻度认知功能障碍患者中医证候要素与MMSE及MoCA量表评分相关性研究[J].*中华中医药杂志*, 2024, 39(4):2021-2026.
- [19] 梁岚,王凌雪,李双阳,等.基于MoCA量表分析血管性认知功能障碍患者中医证型分布规律[J].*河南中医*, 2020, 40(8):1258-1261.
- [20] MAYER G, FROHNHOFEN H, JOKISCH M, et al. Associations of sleep disorders with all-cause MCI/dementia and different types of dementia-clinical evidence, potential pathomechanisms and treatment options: A narrative review[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18:1372326.
- [21] FU X D, WANG J J, ZHANG P, et al. Diagnosis of TCM symptoms and analysis of risk factors of mild cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(11):12980-12987.
- [22] 蒋帅,李勇,郑敏,等.腹针联合“小醒脑开窍”针法治疗非痴呆型血管性认知功能障碍疗效观察[J].*辽宁中医药大学学报*, 2025, 27(8):154-160.
- [23] 赵羚,孙文悦,刘金玲,等.老年血管性认知功能障碍患者 MOCA评分与焦虑、抑郁的相关性[J].*中国老年学杂志*, 2020, 40(22):4810-4812.
- [24] VASSILAKI M, SYRJANEN J A, KRELL-ROESCH J, et al. Association of cerebrovascular imaging biomarkers, depression, and anxiety, with mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2023, 7(1):1237-1246.
- [25] ORGETA V, LEUNG P, DEL-PINO-CASADO R, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4):CD009125.
- [26] 马明娟,樊春凯.老年急性脑梗死患者认知功能障碍与焦虑、抑郁情绪的关系[J].*国际精神病学杂志*, 2020, 47(4):749-753.
- [27] LIU L, LI X Q, MARSHALL I J, et al. Trajectories of depressive symptoms 10 years after stroke and associated risk factors: A prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2023, 402(Suppl 1):S64.

(收稿日期:2025-07-03 编辑:罗英姣)