

基于“肝体阴用阳”理论探讨乳腺癌肝转移前生态位的辨治¹

刘思梦¹段诗雅¹李娟¹李琳霏^{2*}

1. 湖南中医药大学研究生院，湖南长沙 410208；2. 湖南省中西医结合医院肿瘤一科，湖南长沙 410006

摘要：乳腺癌肝转移是乳腺癌远处转移的重要类型，其发生与转移前生态位（pre-metastatic niche, PMN）的形成密切相关。PMN的建立涉及炎症放大、免疫抑制、血管屏障破坏、细胞外基质重塑及代谢重编程等过程，为循环肿瘤细胞在肝脏定植提供条件。叶天士“肝体阴用阳”理论强调肝脏阴血濡养与阳气疏泄的相互依存关系，可为乳腺癌肝转移前生态位的病机认识提供理论依据。基于该理论，结合现代研究，乳腺癌肝转移前生态位的病机可从肝体不足、肝用郁滞及体用俱损三个层面加以认识：肝体不足为PMN形成提供易感条件；肝用郁滞推动细胞外基质沉积与血管屏障破坏；体用俱损则致炎症、免疫、代谢多维度失调。并据此确立治则：养肝体以固其本，调肝用以通其滞，扶正祛邪以救其损，以期乳腺癌肝转移前生态位的中医辨治提供理论依据。

关键词：乳腺癌肝转移；转移前生态位；免疫抑制；代谢重编程；肝体阴用阳

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤，远处转移以骨、肺、肝、脑多见^[1]，其中肝转移是乳腺癌晚期进展的重要标志和主要致死原因之一。乳腺癌肝转移（breast cancer liver metastasis, BCLM）患者的总体预后较差，未经有效干预者中位生存期仅4~8个月^[2]。BCLM患者因耐药等因素影响，对现有化疗、内分泌、靶向及免疫治疗的总体应答率仍然有限^[3]，亟须探索新的早期干预策略。近年来，转移前生态位（Pre-metastatic Niche, PMN）理论为理解肿瘤器官特异性转移提供了全新视角。PMN是指原发肿瘤在发生转移前，通过分泌可溶性因子、细胞外囊泡（extracellular vesicle, EV）及招募髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSC）等方式，在远端器官预先塑造出有利于循环肿瘤细胞定植的“土壤”。肝转移前生态位的形成涉及血管屏障改变、炎症放大、免疫抑制、基质重塑及代谢异常等多个层面，阐明其形成机制有助于为BCLM的早期干预提供理论依据。

中医药在改善症状、延缓进展及降低复发转移风险等方面具有一定优势。中医古籍中虽无“乳腺癌肝转移”病名，但根据其临床表现可将其归为“乳岩”“积聚”“癥瘕”等范畴。乳腺与肝经络相连、气血相通，乳腺癌的传变与肝失疏泄、气郁痰瘀等病机密切相关。叶天士的“肝体阴用阳”理论，揭示了肝脏阴血濡养与阳气疏泄之间的动态平衡关系，而PMN的形成涉及远端脏器稳态失衡及宿主防御能力下降等过程，可尝试从中医体用失衡角度加以解释。本文拟基于“肝体阴用阳”理论，结合PMN形成机制，系统阐释乳腺癌肝转移前生态位的病机演变，并据此提出辨治思路，以期BCLM的早期干预提供理论依据。需要强调的是，本文相关认识主要来源于文献整合与理论推演，属于对乳腺癌肝转移前生态位病机的学术性探讨，并不代表所有乳腺癌患者均符合该病机演变规律，亦不能替代临床辨证施治。

1“肝体阴用阳”理论内涵

叶天士在《临证指南医案》中提出肝体阴用阳：“肝为风木之脏，因有相火内寄，体阴用阳，其性刚，主动，全赖肾水以涵之，血液以濡之……则刚劲之质，得为柔和之体”。所谓体阴，指肝以阴血为物质基础，肝血充盈则肝体得养；肝居阴位，其脉行于身体内侧，并与冲任二脉相通，冲任为“血海”“阴脉之海”，亦属阴。所谓用阳，指肝主疏泄，调畅气机，其性升发、条达、主动。《素问》称肝“其用为动”“在脏为肝”，肝为风木之脏，风气通于肝，风性善行数变，肝之易亢易动之象正与风性相合。从现代医学角度，“肝体阴”主要对应肝脏的结构与物质基础，包括肝窦内皮细胞、Kupffer细胞、肝星状细胞（hepatic stellate cells, HSCs）、细胞外基质（extracellular matrix, ECM）、肝内血流灌注与营养储备，及其共同维持的局部免疫稳态与屏障功能。“肝用阳”可对应肝脏的能量代谢、炎症应答、免疫监视、微循环调控与血管通透性调节等生理过程。

肝之体用相互依存、相互制约。肝体赖阴血以濡养，肝用赖阳气以推动，肝脏体用和谐则疏泄有常，气机调畅；若体用失衡，可致气机郁滞、血行不畅、津液失布，形成郁火、痰浊、瘀血与浊毒等病理产物。乳腺癌肝转移前生态位的形成涉及血管通透性增加、ECM重塑、炎症反应持续及免疫抑制增强等过程，可从肝体阴用阳理论加以阐释。

2肝体不足：阴血亏虚，肝络失养，PMN易感基础形成

1[分类号]R273[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目（No.82205224）

[第一作者]刘思梦，在读研究生，就读学校：湖南中医药大学，所属院系：研究生院，从事中西医结合防治恶性肿瘤研究，Tel:18390848504，E-mail: bzdy0421@163.com，邮编：410208

[第二作者]段诗雅，在读研究生，就读学校：湖南中医药大学，所属院系：研究生院，从事中西医结合防治恶性肿瘤研究，E-mail: 226084887@qq.com，邮编：410208

[第三作者]李娟，在读研究生，就读学校：湖南中医药大学，所属院系：研究生院，从事中西医结合防治恶性肿瘤研究，E-mail: 1115960638@qq.com，邮编：410208

[通信作者]*李琳霏，女，博士研究生，主任医师，从事中西医结合防治肿瘤的基础及临床研究；作者单位：湖南省中西医结合医院；科室：肿瘤一科；Tel:13574815881，E-mail: lilinpei2008@163.com，邮编：410006

乳腺癌肝转移前生态位的形成，与肝体不足密切相关。《薛氏医案》指出乳岩乃“肝经血气枯槁之证”，程海波教授团队亦认为肝阴血亏虚，无力御毒，癌毒沿厥阴肝经流注至肝经本脏，与痰瘀搏结而成积^[4]。《明堂五脏论》云：“肝者，干也”，提示肝脏具有抵御外邪的功能。肝藏血，体阴而用阳，其御邪之功有赖于气血阴精之濡养。肝脏为重要的免疫器官，生理状态下，肝窦内皮细胞、库普弗细胞等共同参与免疫防御和稳态维持。若阴血充盈，肝络得养，卫外有权，则癌毒难以侵犯。但随着乳腺癌病程迁延，加之手术、放化疗等攻伐，极易耗伤气血阴津，使肝体失养，肝络空虚，为癌毒内侵创造条件。现代研究表明，原发肿瘤来源的可溶性因子及 EVs 可在转移发生前作用于远处器官的免疫细胞及基质细胞，削弱局部清除能力，并诱导细胞进入预激活状态，为后续转移提供有利条件^[5]。从现代医学理解，肝体不足主要对应肝脏局部稳态维持能力下降，如肝窦内皮屏障功能减弱、Kupffer 细胞免疫监视能力下降等，从而使肝脏更易被肿瘤源性信号诱导。因此，肝体不足可尝试理解为 PMN 形成的易感基础。

3 肝用郁滞：疏泄不及，痰瘀阻络，推动 PMN 微环境重塑

肝主疏泄，司气机升降，调畅气血津液运行。若肝用郁滞、疏泄失司，则气机不畅，津停为湿，血滞成瘀，痰瘀湿浊互结阻于肝络，推动局部微环境重塑。原发肿瘤可通过可溶性因子及 EVs 作用于远处器官的基质细胞、免疫细胞和内皮细胞，诱导 ECM 重塑，为循环肿瘤细胞的黏附、存活与定植创造有利条件^[6]。乳腺癌来源 EVs 可激活肝窦内皮细胞，上调 LSECs 纤连蛋白表达，促进乳腺癌细胞黏附^[7]。其中，HSCs 激活是关键环节。在产后乳腺癌肝转移前生态位模型中证明，HSCs 激活伴随 ECM 组分表达增加，与肝转移前生态位建立一致^[8]。Hu 等^[9]则在乳腺癌、结直肠癌和胰腺癌肝转移模型中证明，活化的 HSCs 介导的肝纤维化对肝转移至关重要，逆转 HSCs 活化、降解过度沉积的 ECM 可显著抑制肝转移进展。从中医角度看，ECM 沉积与肝纤维化所呈现的异常基质堆积、组织硬化，与肝失疏泄、痰瘀互结于络的病机相一致。肝窦血管屏障破坏是 PMN 形成的另一重要环节。乳腺癌来源 EVs 可通过下调 ZO-1、VE-cadherin 等黏附连接和紧密连接蛋白，破坏血管屏障完整性，增加通透性，促进肿瘤细胞跨内皮迁移^[7,10]。从中医角度看，肝气郁滞，疏泄不及，三焦气化失司，则津停为湿，湿性重浊黏腻，久则闭塞玄府。玄府是气血津液流通的重要通路，开阖有度则气血渗灌有序，津泄布散有常；玄府郁闭，开阖不利，则津液精微不得正化而渗出脉外。这一病理环节与血管通透性增加导致血浆成分异常外渗可相互参照。

4 体用俱损：正虚毒盛、生态位成熟

肝体亏虚与肝用郁滞互为因果，迁延日久可致体用俱损。《金匱要略心典》谓：“毒，邪气蕴结不解之谓。”痰瘀湿浊久留不去，蕴而化毒；毒邪既成，复伤肝体，伐竭肝用，形成因虚致实、因实更虚的恶性循环，推动 PMN 由早期失衡状态逐渐走向成熟。其核心病理特征表现为炎症持续放大、免疫抑制增强及代谢重编程加剧。

4.1 郁火燔灼，正气虚损：炎症-免疫失衡

炎症持续放大及髓系细胞异常募集是 PMN 形成的重要环节。研究表明，在多种肿瘤模型中，原发肿瘤及肝脏固有细胞可释放 IL-6、TNF- α 等促炎因子及趋化因子，招募骨髓来源髓系细胞及中性粒细胞向肝脏迁移，形成促炎、免疫抑制的 PMN^[11]。三阴性乳腺癌来源的 EVs 通过 CX3CL1-CX3CR1 轴选择性招募 CX3CR1⁺髓系巨噬细胞向肝内浸润^[12]，在三阴性乳腺癌中，肿瘤相关巨噬细胞以 M2 样表型为主，分泌 IL-10、TGF- β 、VEGF 等，促进免疫抑制与血管生成，与不良预后相关^[13]。此外，乳腺肿瘤细胞还可诱导 Kupffer 细胞促使 NETs 形成，损伤内皮屏障、促进免疫逃逸和肿瘤定植^[14,15]。从中医病机看，此过程的关键病机为肝失疏泄、气机郁滞，郁而化火，火热灼津成痰，迫血妄行而成瘀，痰、瘀、火、毒互结，日久耗伤肝体，损及肝用。肝脏长期暴露于肠道来源抗原，本身即具有一定免疫耐受倾向，为播散肿瘤细胞免疫逃逸提供了有利条件。在产后乳腺癌模型中，肝转移前生态位存在免疫抑制性微环境，表现为 Treg 增加、巨噬细胞浸润以及 CD8⁺T 细胞功能受抑^[16]。在其他多种肿瘤模型中，MDSC、M2 型巨噬细胞和 Treg 等抑制性细胞可通过 IL-10、TGF- β 等抑制性因子及接触依赖性机制削弱 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞功能^[17]。结肠癌和结直肠癌肝转移模型中则可观察到 M2 型巨噬细胞极化和 Treg 来源 IL-10 介导的免疫抑制^[18,19]。《灵枢·师传》云“肝者主为将，使之候外”，提示肝脏有卫外御邪之功。肝之御外功能与其对卫气的布散密切相关，肝脏可升发血气达于腠理，并能促肺敷布卫气达表^[20]。肝气条达，则卫气布散有序，若肝失疏泄，气机郁滞，则卫气布散失常，局部防御能力减弱。肝体失养则免疫监视不足，肝用郁滞则卫气布散失司，二者相互影响，促使免疫逃逸发生。

4.2 清浊失司：代谢重编程

肝脏是重要的能量代谢器官，负责糖、脂质、氨基酸及胆汁酸等多种物质的合成、分解与转运。肝之体阴体现为肝藏血，《素问·五脏生成》云“人卧血归于肝”，葡萄糖、脂质等能量物质的充足储存，是“肝体阴”充盈的物质基础。肝之用阳则体现在肝主疏泄与输布气血精微，《血证论》言“木之性主于疏泄，食气入胃，全赖肝木之气以疏泄之，而水谷乃化”，肝脏疏泄功能正常，可助脾运化，使清浊自分。PMN 形成过程中，乳腺癌来源信号可扰乱肝脏代谢稳态，使肝脏由“清升浊降”转向“清浊失司”，表现为糖代谢、脂质代谢及氧化还原代谢的异常改变。脂质代谢重编程在 BCLM 中尤为关键。乳腺癌来源外泌体可通过调控肝脏胆固醇代谢，诱导 Kupffer 细胞向 M2 型极化，促进肝转移^[21]。糖代谢方面，多数转移灶细胞倾向于通过糖酵解满足能量和生物合成需求，即“Warburg 效应”。在肝转移模型中，乳腺癌细胞糖酵解增强、乳酸生成增多及线粒体有氧代谢减弱^[22]，这种代谢重编程可通过重塑局部免疫微环境、抑制抗肿瘤免疫应答，促进转移进展。氨基酸代谢及氧化还原稳态的重塑同样与肝转移密切相关。肿瘤来源的粒细胞集落刺激因子可动员未成熟低密度中性粒细胞（immature low-density neutrophils, iLDNs）至肝脏，iLDNs 在葡萄糖受限环境中依赖谷氨酸和脯氨酸分解维持 NETosis，促进肝转移^[23]。研究表明肝转移倾向的乳腺癌细胞通过提高谷胱甘肽水平，增强抗氧化能力，促进其在肝脏中的存活定植^[22]。从

中医角度看，上述代谢异常与肝失疏泄、清浊不分的病机密切相关。糖酵解亢进所致乳酸蓄积与局部酸化，其病理特征与气机郁阻、湿浊内停相契合；脂质代谢紊乱及胆固醇异常蓄积，与膏脂失运、痰浊内蕴的病机描述可相互参照。清浊失司则精微不布、痰浊内生，进一步加重肝体失养，肝脏体用俱损之势愈甚。

5 基于“肝体阴用阳”理论的乳腺癌肝转移前生态位的治疗思路

乳腺癌肝转移前生态位的形成是肝体不足、肝用郁滞与体用俱损逐步演进的结果，其核心在于阴血亏虚而失于濡养，阳气郁滞而疏泄不及，终致痰、瘀、火、毒互结，推动 PMN 持续演进。治疗上应以养肝体、调肝用、扶正祛邪为基本原则，分层施治，旨在改善肝脏局部微环境，阻断 PMN 的形成与成熟。

5.1 养肝体以固其本

肝体不足是 PMN 形成的易感基础，治疗当以滋养肝血、培补肝体为要，使肝血得充、肝络得养。临证可在四物汤基础上随证加减。四物汤为补血调肝之基础方，具有养血和营、调和肝脾之功，适用于阴血不足、肝络失养之证。方中熟地滋阴补血、益精填髓，白芍养血柔肝，当归补血活血，川芎活血行气，四药合用，补血而不滞血，行血而不伤血，正合肝体阴用阳之性。若兼见阴虚内热，可加生地、麦冬、枸杞子、女贞子以增强滋阴养血之力。若脾胃虚弱，可酌加黄芪、党参、白术等甘温益气之品以滋气血生化之源。通过补益肝体，恢复肝体的阴血濡养，可增强肝脏对肿瘤源性因子的防御能力，为后续干预创造基础。

5.2 调肝用以通其滞

肝用郁滞，疏泄失司，气机郁滞，则津血不行，聚为痰瘀，驱动 ECM 异常重塑与血管屏障破坏。治疗当以调畅气机、化痰散瘀为要，使肝用得展、气血调畅，截断痰瘀阻络之势。若患者以情志不舒、胁胀脘闷、纳差便溏为主，可选逍遥散为基础方。若气郁化热，见口苦咽干、烦躁易怒、舌红苔黄等症，则应合入牡丹皮、栀子，即丹栀逍遥散，以疏肝清热、透解郁火。研究表明，逍遥散可抑制转移前微环境中的 ECM 重塑与免疫抑制，减少髓系细胞募集并抑制 VEGF 表达，从而阻断 PMN 形成^[24]。临床可辨证参考配伍应用。此时治疗重点在于“通其用、行其滞”，使气血调和、痰瘀得化，阻断 PMN 的结构重塑。

5.3 扶正祛邪以救其损

及至体用俱损阶段，病机呈正虚毒盛、痰瘀火毒胶结之势，治当攻补兼施。临床可选用鳖甲煎丸、膈下逐瘀汤加减。鳖甲煎丸偏于软坚散结、滋阴软坚，适用于癥积日久、阴虚较著、痰瘀胶结者；膈下逐瘀汤重在活血化瘀、行气止痛，适用于瘀阻较重者。若痰浊较盛，可酌加半夏、陈皮、瓜蒌等增强化痰散结之力。若郁火内炽，炎症明显，可酌加白花蛇舌草、半枝莲、夏枯草、重楼等清热解毒、散结消癥之品^[25]。同时，可酌配黄芪、党参、灵芝、山药等扶正之药，以顾护正气，防攻邪太过。临床应用时仍需根据正邪盛衰动态调整攻补力度，以扶正不留邪、祛邪不伤正为度。

6 小结

乳腺癌肝转移前生态位的形成是肝体阴用阳失衡的结果，其病机可从肝体不足、肝用郁滞及体用俱损三个层面加以认识：肝体不足为 PMN 形成提供易感基础，肝用郁滞推动 ECM 沉积与血管屏障破坏，体用俱损则致炎症、免疫、代谢协同失调，驱动 PMN 趋于成熟。三者相互交织、互为因果，共同推动 PMN 演进。基于这一认识，治疗应遵循养肝体以固其本、调肝用以通其滞、扶正祛邪以救其损的分层辨治原则，为乳腺癌肝转移的中西医结合早期干预提供理论框架。本研究主要基于理论推演与文献整合，临床价值仍需高质量研究验证，后续可进一步探讨不同病机层面的分子标志物特征及其与中医证型的关联。同时需要指出，本文所述辨治思路仅为理论探讨，不宜简单外推至所有 BCLM 患者。

10.12201/bmr.202609.00027V1

- [1] Zhang M, Deng H, Hu R, et al. Patterns and prognostic implications of distant metastasis in breast cancer based on SEER population data[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 26717.
- [2] Zuo Q, Park N H, Lee J K, et al. Liver metastatic breast cancer: epidemiology, dietary interventions, and related metabolism[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2376.
- [3] Yan C Y, Zhao M L, Wei Y N, et al. Mechanisms of drug resistance in breast cancer liver metastases: dilemmas and opportunities[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023, 28: 212-229.
- [4] 姚志华, 李柳, 施丽娜, 等. 基于癌毒病机理论辨治乳腺癌肝转移[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(5): 112-115.
- [5] Wang Y, Jia J, Wang F, et al. Pre-metastatic niche: formation, characteristics and therapeutic implication[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 236.
- [6] Patras L, Paul D, Matei I R. Weaving the nest: extracellular matrix roles in pre-metastatic niche formation[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1163786.
- [7] Kim J, Lee C, Kim I, et al. Three-dimensional human liver-chip emulating premetastatic niche formation by breast cancer-derived extracellular vesicles[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(11): 14971-14988.
- [8] Ozaki M K, Chen C, Duran Cete H, et al. Hepatic stellate cell activation in the postpartum liver is consistent with pre-metastatic niche establishment[J]. *npj Breast Cancer*, 2026.
- [9] Hu M, Wang Y, Xu L, et al. Relaxin gene delivery mitigates liver metastasis and synergizes with check point therapy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2993.
- [10] Di Modica M, Regondi V, Sandri M, et al. Breast cancer-secreted miR-939 downregulates VE-cadherin and destroys the barrier function of endothelial monolayers[J]. *Cancer Lett*, 2017, 384: 94-100.
- [11] Li R, Wen A, Lin J. Pro-inflammatory cytokines in the formation of the pre-metastatic niche[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 1-16.
- [12] Heo W, Lee W, Cheun J H, et al. Triple-negative breast cancer-derived extracellular vesicles promote a hepatic premetastatic niche via a cascade of microenvironment remodeling[J]. *Mol Cancer Res*, 2023, 21(7): 726-740.
- [13] Wu T, Liao Y. Roles of tumor-associated macrophages in triple-negative breast cancer progression[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1677363.
- [14] Tian P, Wu Q, He D, et al. Breast cancer induces CD62L(+) Kupffer cells via DMBT1 to promote neutrophil extracellular trap formation and liver metastasis[J]. *Cell Discov*, 2025, 11(1): 68.
- [15] 吕星娴, 赵健. 中性粒细胞外陷阱与癌症转移研究进展[J]. *生命的化学*, 2024, 44(8): 1401-1411.
- [16] Bartlett A Q, Pennock N D, Klug A, et al. Immune milieu established by postpartum liver involution promotes breast cancer liver metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7).
- [17] Li H, Han Y, Guo Q, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta 1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1): 240-249.
- [18] Li S, Fu X, Ning D, et al. Colon cancer exosome-associated HSP90B1 initiates pre-metastatic niche formation in the liver by polarizing M1 macrophage into M2 phenotype[J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1): 52.
- [19] Shiri A M, Zhang T, Bedke T, et al. IL-10 dampens antitumor immunity and promotes liver metastasis via PD-L1 induction[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(4): 634-644.
- [20] 邵继春, 王久源, 张成琼. 试论肝主“御外”[J]. *四川中医*, 2000, (06): 7-9.
- [21] Li M X, Hu S, Lei H H, et al. Tumor-derived miR-9-5p-loaded EVs regulate cholesterol homeostasis to promote breast cancer liver metastasis in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10539.
- [22] Biondini M, Lehuédé C, Tabariès S, et al. Metastatic breast cancer cells are metabolically reprogrammed to maintain redox homeostasis during metastasis[J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103276.
- [23] Hsu B E, Tabariès S, Johnson R M, et al. Immature low-density neutrophils exhibit metabolic flexibility that facilitates breast cancer liver metastasis[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(13): 3902-3915.
- [24] 汤晓霞, 邓皖利, 张勇, 等. 逍遥散通过调节肿瘤免疫微环境抑制肺转移前微环境形成[J]. *天津医药*, 2023, 51(3): 263-268.
- [25] 蔡杭. 夏枯草全草抗乳腺癌作用及活性部位化学成分分析初步研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.