

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.22.001

学术探讨

基于脂噬功能障碍探讨“痰证”的生物学内涵

卓祖顺^{1,2}, 丁珊珊^{1,2}✉, 韩海瑞^{1,2}, 朱龙^{1,2}, 张梦婷¹, 侯小芬^{1,2}, 杭远远^{1,2}, 林雪娟^{1,2}

1. 福建中医药大学, 福建省福州市闽侯上街邱阳路1号, 350122; 2. 福建中医药大学中医证研究基地

[摘要] “痰”是中医常见致病因素与病理产物, 致病广泛, 痰邪停聚脏腑, 流窜周身, 形成复杂多变的痰证病理状态。脂质代谢异常与中医痰邪存在显著相关性, 而脂噬作为脂滴降解的一种形式, 参与调控机体脂质代谢稳态, 其功能障碍可引发多种代谢性疾病。从脂噬功能障碍角度系统分析痰证微观病理内涵, 解析其分子物质基础及动态演变规律, 探讨脂噬稳态失衡通过介导脂滴沉积、线粒体功能障碍、脂毒性、泡沫细胞生成和炎症级联反应等病理过程, 在痰证形成过程中发挥的枢纽调控作用。同时基于脂噬探讨痰证治法(益气祛痰、健脾祛痰、化浊降脂、化痰祛痰、清热化痰)对脂噬功能的影响, 从脂噬调控角度为痰证提供潜在治疗靶点。

[关键词] 痰证; 脂噬; 脂滴; 脂毒性

痰为阴邪, 具有黏滞重浊、周身流窜之性, 其致病范围广泛, 病势变化多端。在中医理论体系中, 痰既是病理产物又是致病因素, 这种双重特性使其成为诸多病证的关键致病因素^[1]。随着中西医学的交融, 研究发现痰与脂质代谢异常改变具有密切相关性^[2], 脂质代谢紊乱是痰证的微观物质基础^[3-4]。因此, 我们认为脂质稳态失衡为痰证的生物学机制之一。近年研究发现, 脂噬作为选择性自噬的重要形式, 在清除细胞脂滴中发挥关键作用, 其功能障碍将直接导致脂质代谢紊乱, 加剧细胞脂质沉积^[5]。由此可知, 脂噬功能障碍是痰邪蕴结的重要始动环节, 脂噬稳态失衡实为痰邪内生与病势演进的核心机制, 构成痰证的病理枢纽。本文拟从脂噬功能障碍结合中医痰证理论, 探讨痰证的现代生物学内涵, 为痰证的研究提供理论支撑。

1 痰证的中医认识

1.1 津液膏脂, 结聚成痰, 责之于脾

人体津液膏脂输布失常, 聚而为痰。《冯氏锦囊秘录·痰饮大小总论合参》言:“阴之清者, 为津液, 阴之浊者, 即为痰, 故痰者, 乃血气津液不清, 熏蒸结聚而成。”膏脂为津液的稠厚部分, 人之津液与膏脂本为一体, 得脾运化则清升浊降; 脾虚不运,

升降失调, 则清浊相干, 阴浊聚集, 凝而为痰。脾为生痰之源, 脾失健运, 水湿内停, 聚而成痰。《临证指南医案·痰》云:“痰本饮食湿浊所化。”津液膏脂源自饮食水谷, 经脾运化, 化生精微, 输布全身; 若脾失健运, 斡旋失职, 水湿内生, 久则成痰。

1.2 痰为浊邪, 致病广泛, 常多兼夹

痰邪停聚或流窜于机体之间, 形成痰证。从病位论, 痰邪致病广泛, 上犯清窍, 中碍脾胃, 横犯于肝, 下注于肾, 外窜络脉, 全身无所不至。从病性论, 痰为阴邪, 易伤阳气, 重浊黏腻, 痰邪久蕴可致阳气虚馁, 加重痰邪积聚。从证候演变论, 痰邪凝聚, 痰浊内生, 阻滞血行, 发为血瘀, 痰瘀胶着日久, 化生毒邪, 形成痰浊→痰瘀→痰毒的证候演变规律。

1.3 痰是代谢性疾病的核心证素

痰证贯穿代谢性疾病发生发展的全过程。现代研究^[6]表明, 痰邪与脂质代谢紊乱存在理论同质性, 气血津液及膏脂代谢失衡导致痰邪内阻, 形成以脂质代谢障碍为特征的病理状态。从疾病谱系分析, 痰是肥胖症^[7]、代谢综合征^[8]、动脉粥样硬化^[9]、非酒精性脂肪性肝病^[10]及高脂血症^[11-12]等代谢障碍性疾病的核心证候要素。

2 脂噬的生理功能阐释

2.1 脂噬维持脂质代谢平衡

脂滴是细胞内普遍存在的细胞器, 起源于内质网, 通过膜接触位点与其他细胞器结合^[13], 脂滴

基金项目: 国家自然科学基金(82474391); 福建省自然科学基金(2024J01133)

✉ 通讯作者: ding123shan@163.com

内部储存中性脂质,包括甘油三酯和胆固醇酯。脂滴外层被磷脂单层和脂滴包衣蛋白包裹,这些蛋白被归类为脂滴包被蛋白(PLIN)家族^[14]。此外,脂滴上存在脂质转运蛋白-氧化固醇结合蛋白 8(ORP8),ORP8 作为脂噬受体,参与脂滴代谢过程^[15]。脂滴过度堆积可导致肥胖、高血压病、动脉粥样硬化及非酒精性脂肪性肝病等多种代谢相关疾病^[16-17]。

脂噬作为一种靶向脂滴的选择性自噬,是维持脂滴稳态的重要机制^[5]。在应激细胞中,脂滴通过将有毒脂质隔离到其中性脂质核心中,维持能量和氧化还原稳态并防止脂毒性^[18]。脂滴过度聚集是引起组织脂肪变性的的重要因素,而脂噬可以降低碳水化合物诱导的游离脂肪酸浓度升高及脂肪变性,改善氧化应激及内质网应激^[19]。因此,脂噬具有清除过量脂滴、维持脂质平衡的作用,成为脂质代谢异常疾病的潜在治疗靶点^[20]。

2.2 溶酶体依赖的自噬

脂噬属于溶酶体依赖性自噬^[21]。脂滴可以通过脂噬选择性因子和自噬受体的募集靶向溶酶体,随后脂滴内的胆固醇酯和甘油三酯被溶酶体酸性脂肪酶水解,产生的游离胆固醇和脂肪酸从细胞输出或直接进入线粒体进行脂肪酸氧化,为 ATP 的产生提供燃料^[22]。脂噬具体过程可分为吞噬泡形成、吞噬泡伸长和自噬体形成、自噬溶酶体形成以及自噬溶酶体分解,释放游离脂肪酸^[23]。脂噬的起始主要由于能量匮乏激活 MP 依赖蛋白激酶(AMPK),抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1(mTORC1)活性,激活自噬起始复合物 Unc-51 样自噬激活激酶 1(ULK1),上调自噬相关基因的表达,形成复合体;脂滴表面蛋白(如 PLIN 家族)与自噬受体结合,招募微管相关蛋白 1 轻链 3 蛋白(LC3)至脂滴表面,形成自噬体包裹的识别信号;接着,磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)复合物介导膜结构的成型,形成吞噬泡,自噬相关蛋白复合物和微管相关蛋白 1 轻链 3-II 蛋白(LC3-II)共同参与自噬体膜的延伸;随后,自噬体通过双层膜结构完全包裹脂滴,形成自噬体-脂滴复合体,在转录因子 EB(TFEB)的作用下溶酶体与自噬体融合形成自噬溶酶体,溶酶体酸性脂肪酶水解脂滴核心的中性脂质,释放游离脂肪酸,为线粒体提供能量^[24]。

3 从脂噬功能障碍分析痰证的生物学机制

3.1 病性病位的一致性

从病性特征分析,脂噬抑制导致的脂质代谢失

衡体现痰邪“黏滞重浊”的特性。痰邪阻滞气机,加重痰邪生成,而脂噬功能障碍,脂质异常堆积产生脂毒性,将进一步激活 mTORC1,加重脂噬抑制状态^[25],形成“痰浊内蕴-气机阻滞-痰浊加重”的恶性循环。从病位分布来看,痰邪弥漫三焦与脂噬异常发生部位高度重叠。《丹溪治法心要》指出:“痰之为物,在人身随气升降,无处不到,无所不之。”痰邪致病广泛,气机升降可遍及三焦,而脂噬异常发生于周身各处,肝脏、血管、肾脏等多处部位均存在脂噬相关基因表达下调导致的脂质清除障碍^[26],其病位分布具有一致性。

3.2 脂滴沉积构成痰证物质基础

痰是人体津液脂膏代谢障碍的产物,正如《王氏医存》所载:“盖不病则津液为脂膏,病则酿湿作痰”。生理条件下津液脂膏是构成人体生命活动的正常物质,而脂噬分解脂滴,参与线粒体氧化反应,为机体提供能量,二者具有相同的生理基础^[27]。脂噬受损时,脂滴表面结构蛋白表达异常,阻碍自噬受体对脂滴的识别与包裹,脂滴无法被溶酶体降解而过度堆积,故认为脂滴沉积与痰的物质基础高度契合。从机制上讲,激活脂噬可以促进细胞脂质的排泄,抑制非酯化脂肪酸在细胞内的有害积累^[28]。因此,脂噬功能受损导致脂质异常堆积是痰邪的微观物质基础,未代谢的脂质以“痰邪”形式滞留于组织间隙,损害机体,形成痰证。

3.3 脂噬与线粒体功能串扰体现脾虚生痰病机

脂噬受损与“脾虚生痰”相关联。脾脏功能失调是痰浊内生的关键病机,过食肥甘厚腻是导致脾虚生痰的原因之一。研究表明,机体摄入能量过剩,可以激活 mTORC1 蛋白表达水平,抑制脂噬功能,导致脂滴堆积^[29]。线粒体作为能量代谢核心枢纽,其功能与“脾主运化”的功能表征高度契合,线粒体稳态失衡通过干扰精微物质代谢,促进痰浊等病理产物的异常蓄积形成^[30]。因此,线粒体功能是“脾主运化”的微观表现形式。线粒体 NAD⁺依赖性去乙酰酶-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 3(SIRT3)是线粒体功能调控的核心分子,可以激活 AMPK 促进肝细胞脂噬,从而促进脂滴降解,改善肝细胞脂质沉积^[31]。而脂噬缺陷引发的游离脂肪酸堆积,损伤线粒体,脂肪酸 β -氧化减少,进而导致细胞内脂质的堆积^[32];同时脂噬受损与脂质过载会诱导活性氧(ROS)产生,加重线粒体功能障碍^[33],影响脂肪代谢,进一步加重脂质沉积。脂噬异常与线粒体功能相互影响,契合痰邪伤脾、运化失调、痰阻中焦的病理过程,形成脾虚生痰、

痰浊碍脾的微观病理机制。

3.4 脂噬异常与痰证演变

脂毒性构成“痰毒”的证候特征。脂毒性是脂代谢紊乱引发的病理过程，主要表现为游离脂肪酸或细胞内脂质过度沉积对非脂肪组织产生的毒性损伤。现代研究表明，痰毒为非酒精性脂肪性肝病进展的致病因素^[34]，脂质堆积诱导的脂毒性在非酒精性脂肪性肝病疾病发生和发展起重要作用^[35]。在糖尿病肾病中，痰浊内伏，痰毒内生，导致糖尿病肾病进展^[36]，脂噬缺陷通过加剧脂质沉积与脂毒性，促进肾小管细胞损伤，影响糖尿病肾病转归^[37]。以上研究结果提示，脂毒性是痰证演变为痰毒的微观证候特征之一。

脂噬异常产生泡沫细胞，诱发粥样斑块形成，阻塞血管，构成“痰瘀”的证候特征。泡沫细胞是病理状态下形成的特殊细胞类型，由巨噬细胞吞噬过量脂质，脂质在胞浆内堆积形成脂滴，导致细胞呈现泡沫状外观，是粥样斑块形成的早期标志，导致血管堵塞而增加脂噬水平，可以抑制泡沫细胞的形成^[38]。因此，脂噬功能障碍诱导泡沫细胞生成，促进粥样斑块形成，淤堵血管，是痰瘀互结的证候特征。

脂噬异常加重炎症反应，构成“痰热”的证候特征。痰邪内阻，郁而化热，与炎症反应密切相关^[39]。研究表明，肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平与 2 型糖尿病痰证的发生相关^[40]。从机制上看，脂质过载可以产生高水平的 ROS 并显示促炎细胞因子的过度释放，驱动炎症反应^[41-42]。此外，脂噬受损可以激活 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体，促进白细胞介素 1 β (IL-1 β)、TNF- α 等炎症因子释放^[43]，形成痰热证候特征。

4 基于脂噬探讨痰证的临床治法

4.1 益气祛痰，清除脂滴聚集

益气祛痰法为治疗痰证的常用法则。研究发现，补益药物可以通过益气祛痰而减轻脂滴异位沉积，如当归-红芪超滤物可以抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/TFEB 信号通路，提高 LC3B-II 蛋白表达，促进脂滴自噬，减少脂滴数量，减缓糖尿病肾病中肾脏异位脂质沉积，减轻炎症细胞浸润^[44]；红景天可以改善高脂饮食诱导的脂质积累和代谢紊乱，其机制与上调肝内脂噬水平有关^[45]；甘草的天然活性物质甘草次酸可以通过激活线粒体 NAD⁺ 依赖性去乙酰酶-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 1 (SIRT1)/TFEB/LC3 信号轴，增强肾小管细胞的噬脂作用，减轻细胞内脂毒性和相关的细胞衰老，抑制慢性肾

衰竭疾病的进展^[46]。可见，益气祛痰法可通过增强脂噬，抑制脂滴沉积，缓解代谢性疾病进展。气行则津行，益气祛痰法可作为治疗脂噬异常疾病的基础法则。

4.2 健脾祛痰，增强线粒体功能

健脾中药可以通过增强线粒体与脂噬功能，促进脂质分解，以减轻脂质代谢异常疾病，发挥治疗痰证相关代谢性疾病的功效。例如，陈皮具有健脾化痰之效，香蜂草苷为陈皮活性成分之一，其可以增强线粒体生物发生和功能，减少细胞凋亡和增强脂肪吞噬，缓解代谢功能障碍相关脂肪性肝病^[47]；厚朴具有健脾燥湿消痰之效，研究发现其主要成分和厚朴酚可以促进 SIRT3/AMPK 介导的脂滴自噬，并通过降低乙酰化长链酰基辅酶 A 脱氢酶水平，改善线粒体功能，增强脂肪分解水平，减缓脂毒性^[48]；黄芪性微温，入脾经，其有效成分黄芪甲苷 I 可以抑制磷酸化转录因子 EB (p-TFEB) 蛋白表达并促进 TFEB 核转位，增强脂噬和线粒体生物发生，改善高脂血症，其机制与抑制蛋白激酶 B (Akt)/mTOR 信号通路有关^[49]。

4.3 化浊降脂，减轻脂质蓄积

水湿痰饮停留体内，日久形成“脂浊”^[50]，而化浊降脂法可通过干预脂噬，改善机体脂质沉积。例如，山楂具有降浊化脂之效，金丝桃苷属于山楂的黄酮糖苷成分，研究发现金丝桃苷可以促进 TFEB 的核移位增加，上调脂噬通量，减少脂滴聚集与脂毒性，从而防止高脂饮食诱导的肥胖^[51]；泽泻具有化浊降脂之效，泽泻汤调控 Akt/TFEB 信号，促进 LC3 表达，激活肝细胞脂噬，降低肝细胞脂质蓄积^[52]；青钱柳具有降脂功效，研究表明青钱柳提取物可以抑制 mTOR 信号通路，增加脂噬水平，通过脂噬途径改善细胞内脂质沉积^[53]。因此，针对脂质代谢异常疾病，在辨证论治基础上结合现代药理学研究，应酌情佐用化浊降脂药物以增强疗效。

4.4 化痰祛痰，抑制动脉斑块

痰阻脉道，瘀血内生，痰瘀互结为病，化痰祛痰法可以促进脂噬，抑制动脉斑块。例如，化痰祛痰方通过干预 mTOR/TFEB 信号通路促进脂噬，并通过泡沫细胞中的自噬-溶酶体途径促进脂质降解^[54]。研究证实，化痰祛痰药对瓜蒌-薤白通过下调嘌呤能受体 P2Y₁₂、p62、PLIN2，上调 LC3-II 蛋白表达，增加自噬体的数量，显著提高脂噬水平，抑制泡沫细胞形成，从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[55]；天香丹具有化痰散结、祛瘀通络功效，其可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路激活脂噬，并减少泡沫细胞

和动脉脂质斑块中的脂质积累,缓解动脉粥样硬化的进展^[56]。综上,针对动脉粥样硬化疾病,运用化痰祛痰法可调控脂噬,抑制动脉斑块形成。

4.5 清热化痰,抑制炎症反应

邪热内生,炼津为痰,痰火蕴结,清热药物可以抑制炎症反应,促进脂噬,发挥清热化痰之效。例如,栀子苷抑制多聚ADP核糖聚合酶1(PARP1)/PI3K/Akt信号通路,恢复脂噬正常水平,减轻脂质堆积、炎症反应和细胞凋亡,改善动脉粥样硬化^[57];黄连活性成分小檗碱可以上调脂噬通量,降低血脂水平,抑制氧化应激与炎症反应,从而抑制动脉粥样硬化的形成,其机制与激活无翅型MMTV整合位点家族成员5A/尼曼匹克病C型蛋白1信号通路有关^[58];连翘素可以通过TFEB去磷酸化和核转位,并促进溶酶体生物发生,上调肝细胞内脂噬水平,减轻脂质沉积,同时阻断NLRP3炎性小体通路,减轻脂肪肝内炎症水平^[59]。以上提示,针对炎症反应与脂噬异常,可从热与痰论治,清热以祛生痰之邪。

可见,具有祛痰功效的中药单体、中药及中药复方可以通过恢复脂噬功能,促进脂滴降解,缓解脂毒性、泡沫细胞生成及炎症反应,从而干预肥胖、非酒精性脂肪性肝病、糖尿病肾病、动脉粥样硬化等痰证相关代谢性疾病,反向论证痰证与脂噬功能障碍密切相关。

5 小结

痰作为中医理论体系中的核心病理要素,其黏滞重浊、流窜致病的特性与脂质代谢紊乱的现代生物学机制存在深刻关联。中医学认为,痰源于气血津液代谢失调,导致脂膏不归正化,聚而生痰,而痰邪内生,形成痰证,影响机体健康。现代研究表明,“痰”与脂质异常代谢存在密切关系,脂噬作为调控脂滴代谢的关键机制,其功能异常导致的脂质堆积与中医痰证形成的病理特征高度契合。脂噬受损时,脂滴清除障碍,并引发脂毒性、泡沫细胞生成及炎症反应,与痰证的证候演变相呼应。因此,脂噬稳态失衡可视为痰证的生物学机制之一,激活脂噬可成为治疗痰证的潜在生物学靶点。

本文将脂噬功能障碍与中医痰证理论系统整合,从分子层面阐释了痰证的生物学本质。然而,痰证-脂噬关联的时空动态特征、个体化差异及临床转化路径仍需深入探索。未来研究可聚焦基于脂噬标志物的痰证辨证分型与疗效评价,推动痰证研究从机制到临床的创新。

参考文献

- [1]李湛,贾春华.“痰生百病”的隐喻分析[J].中医杂志,2022,63(8):701-705.
- [2]杨芳明,肖准,陈晓琦,等.基于脂质代谢异常探讨“痰浊”理论在肝细胞癌微环境中的生物学内涵[J].临床肝胆病杂志,2023,39(2):432-438.
- [3]杨宇峰,刘军彤.基于代谢组学的代谢综合征痰湿证生物标志物研究[J].时珍国医国药,2020,31(2):509-512.
- [4]王涛,张振强,谢治深,等.中医“痰”与应激颗粒的相关性阐释[J].中医杂志,2025,66(4):329-334.
- [5]ZHANG S, PENG X, YANG S, et al. The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2):132.
- [6]李晓斌,刘博文,胡世平.基于“痰浊”理论探讨化痰泄浊与肝癌治疗[J].中医药通报,2025,24(2):25-28.
- [7]颜焱.基于《中华医典》肥胖症证治规律的挖掘研究[D].郑州:河南中医药大学,2023.
- [8]王桐,江铭倩,米丽芬,等.135例代谢综合征患者主要证型及其典型相关症状、体征分析:一项基于证素辨证学及潜在类别分析的临床研究[J].中医杂志,2025,66(4):376-381.
- [9]高迪.冠状动脉粥样硬化症中医证素特征的相关性调查研究[D].长春:长春中医药大学,2022.
- [10]赵洁,丁睿哲,丁婧,等.从脂质蓄积与“痰浊”论治非酒精性脂肪性肝病[J].中医学报,2024,39(10):2076-2080.
- [11]王雪可,李天星,丁虹,等.1161例高脂血症患者中医证候及体质类型的临床特征与流行病学分析[J].时珍国医国药,2025,36(1):88-94.
- [12]张斐,黄成宝,张晓芳,等.二陈汤对高脂血症痰证模型大鼠脂肪酸代谢的影响[J].中医杂志,2020,61(3):241-245.
- [13]OLZMANN JA, CARVALHO P. Dynamics and functions of lipid droplets [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3):137-155.
- [14]CHANDRASEKARANP, WEISKIRCHENS, WEISKIRCHEN R. Perilipins: a family of five fat-droplet storing proteins that play a significant role in fat homeostasis [J]. J Cell Biochem, 2024, 125(6):e30579.
- [15]PU M, ZHENG W, ZHANG H, et al. ORP8 acts as a lipophagy receptor to mediate lipid droplet turnover [J]. Protein Cell, 2023, 14(9):653-667.
- [16]KIM B, ZHAO W, TANG SY, et al. Endothelial lipid droplets suppress eNOS to link high fat consumption to blood pressure elevation [J]. J Clin Invest, 2023, 133(24):e173160.

- [17] SCORLETTI E, CARR RM. A new perspective on NAFLD: focusing on lipid droplets [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4):934-945.
- [18] JARC E, PETAN T. Lipid droplets and the management of cellular stress [J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(3): 435-452.
- [19] ZHAO T, WU K, HOGSTRAND C, et al. Lipophagy mediated carbohydrate-induced changes of lipid metabolism via oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and ChREBP/PPAR γ pathways [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10):1987-2003.
- [20] HAN YH, HE XM, JIN MH, et al. Lipophagy: a potential therapeutic target for nonalcoholic and alcoholic fatty liver disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 672:36-44. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.06.030.
- [21] 高晓宇, 张哲, 王洋, 等. 基于脾虚生痰理论探讨巨噬细胞自噬与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(22):1902-1905.
- [22] LAVAL T, OUMET M. A role for lipophagy in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7):431-432.
- [23] 雷森林, 李先辉, 伍方佳. 脂噬在非酒精性脂肪性肝病中的作用及运动调节机制的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(1):165-172.
- [24] SHIN DW. Lipophagy: molecular mechanisms and implications in metabolic disorders [J]. *Mol Cells*, 2020, 43(8):686-693.
- [25] LIU K, QIU D, LIANG X, et al. Lipotoxicity-induced STING1 activation stimulates MTORC1 and restricts hepatic lipophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(4):860-876.
- [26] 周凯旋, 薛嘉宝, 李丽静. 补阳还五汤含药血清对代谢相关脂肪性肝病细胞模型脂质沉积的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(5):1197-1200.
- [27] SAITO T, KUMA A, SUGIURA Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1567.
- [28] MINAMI Y, HOSHINO A, HIGUCHI Y, et al. Liver lipophagy ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through extracellular lipid secretion [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4084.
- [29] HOFFMANN A, EBERT T, HANKIR MK, et al. Leptin improves parameters of brown adipose tissue thermogenesis in lipodystrophic mice [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2499.
- [30] 李家瑜, 匡洪影, 孙梦圆, 等. 脾虚生痰与线粒体功能障碍在多囊卵巢综合征中的相关性 [J]. *中医学报*, 2025, 40(2):268-273.
- [31] ZHANG T, LIU J, SHEN S, et al. SIRT3 promotes lipophagy and chaperon-mediated autophagy to protect hepatocytes against lipotoxicity [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1):329-344.
- [32] UCAR F, SEZER S, ERDOGAN S, et al. The relationship between oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: its effects on the development of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Redox Rep*, 2013, 18(4):127-133.
- [33] 孙铭辰, 赵翠荣, 卢翠翠, 等. 线粒体功能障碍在糖尿病肾病足细胞脂代谢中作用的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(17):2601-2605.
- [34] 段旭冰, 陈文慧, 王仕奇, 等. 非酒精性脂肪性肝病伏邪“痰浊脂膏”与脂稳态关系探究 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12):7099-7102.
- [35] LEE DH, PARK JS, LEE YS, et al. SQSTM1/p62 activates NFE2L2/NRF2 via ULK1-mediated autophagic KEAP1 degradation and protects mouse liver from lipotoxicity [J]. *Autophagy*, 2020, 16(11):1949-1973.
- [36] 姜文娇, 刘玉宁, 朱泽兵, 等. 从伏痰理论探讨糖尿病肾病 [J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(10):44-47.
- [37] HAN Y, XIONG S, ZHAO H, et al. Lipophagy deficiency exacerbates ectopic lipid accumulation and tubular cells injury in diabetic nephropathy [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1031.
- [38] 郑舒展, 陈茂, 杜延飞, 等. 脂自噬通过减少巨噬细胞脂质含量抑制泡沫细胞形成 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(11):1980-1987.
- [39] 李年华, 李亚群, 赵萍, 等. 泻肺定喘方对小儿重症肺炎痰热闭肺证症状、血生化及炎症因子水平的影响 [J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(10):1242-1245.
- [40] 李缘缘, 黄涛, 郑秀娟, 等. CDKN2A 基因、炎症相关指标与 2 型糖尿病痰证的相关性研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(2):881-886.
- [41] MARSCHALLINGER J, IRAM T, ZARDENETA M, et al. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(2):194-208.
- [42] MITROFANOVA A, MERSCHER S, FORNONI A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(10):629-645.
- [43] LI Q, ZHAO Y, GUO H, et al. Impaired lipophagy induced-microglial lipid droplets accumulation contributes to the buildup of TREM1 in diabetes-associated cognitive impairment [J]. *Autophagy*, 2023, 19(10):2639-2656.
- [44] 高婷, 李荣科, 万生芳, 等. 基于脂噬介导的 mTOR/TFEB 信号通路探讨当归红芪超滤物干预糖尿病肾病作用机制 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(6): 66-72.
- [45] LIU J, LI D, DUN Y, et al. Rhodiola activates macrophage migration inhibitory factor to alleviate non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Life Sci*, 2022, 308: 120949.

- doi:10.1016/j.lfs.2022.120949.
- [46] YANG M, QIN W, DAI Q, et al. 18 β -glycyrrhetic acid mitigates lipotoxicity-induced premature senescence of tubular epithelial cells by activating SIRT1-TFEB signaling [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156846. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156846.
- [47] YANG JW, ZOU Y, CHEN J, et al. Didymine alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) via the stimulation of Sirt1-mediated lipophagy and mitochondrial biogenesis [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):921.
- [48] LIU J, ZHANG T, ZHU J, et al. Honokiol attenuates lipotoxicity in hepatocytes via activating SIRT3-AMPK mediated lipophagy [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):115.
- [49] ZHAO J, GAO G, DING J, et al. Astragaloside I promotes lipophagy and mitochondrial biogenesis to improve hyperlipidemia by regulating Akt/mTOR/TFEB pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(39):21548–21559.
- [50] 李霄, 李霖, 金鑫瑶, 等. 痰证理论源流及演变略论 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(15):1303–1306.
- [51] CHENG S, NI X, YAO Y, et al. Hyperoside prevents high-fat diet-induced obesity by increasing white fat browning and lipophagy via CDK6-TFEB pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116259. doi: 10.1016/j.jep.2023.116259.
- [52] 王梦瑶, 李二稳, 高改, 等. 泽泻汤调控 Akt/TFEB 促进肝细胞脂噬机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(22):6183–6190.
- [53] 刘佳琪, 扈赜玺, 张维, 等. 基于临床新用的青钱柳中药药性探讨 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(12):1701–1707.
- [54] LI Y, PAN J, YU JJJ, et al. Huayu Qutan Recipe promotes lipophagy and cholesterol efflux through the mTORC1/TFEB/ABCA1-SCARB1 signal axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(8):e18257.
- [55] BAO Y, ZHU L, WANG Y, et al. Gualou-Xiebai herb pair and its active ingredients act against atherosclerosis by suppressing VSMC-derived foam cell formation via regulating P2RY12-mediated lipophagy [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128:155341. doi:10.1016/j.phymed.2024.155341.
- [56] ZHANG YJ, HE H, SAWUER G, et al. Tianxiangdan suppresses foam cell formation by enhancing lipophagy and reduces the progression of atherosclerosis [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2025, 61(3):298–310.
- [57] LIN J, WANG X, GU M, et al. Geniposide ameliorates atherosclerosis by restoring lipophagy via suppressing PARP1/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155617. doi:10.1016/j.phymed.2024.155617.
- [58] 杨彩云, 鲁启文, 罗桑, 等. 小檗碱靶向 Wnt5a/NPC1 信号通路调节脂自噬抑制动脉粥样硬化形成 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18):62–68.
- [59] ZHOU W, YAN X, ZHAI Y, et al. Phillygenin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via TFEB-mediated lysosome biogenesis and lipophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103:154235. doi:10.1016/j.phymed.2022.154235.

Biological Connotation of "Phlegm Syndrome" from the Perspective of Lipophagy Dysregulation

ZHUO Zushun^{1,2}, DING Shanshan^{1,2}, HAN Hairui^{1,2}, ZHU Long^{1,2}, ZHANG Mengting¹, HOU Xiaofen^{1,2}, HANG Yuanyuan^{1,2}, LIN Xuejuan^{1,2}

1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, 350122; 2. Research Base for Traditional Chinese Medicine Syndrome, Fujian University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT In traditional Chinese medicine (TCM), "phlegm" serves as both a pathogenic factor and pathological product, exhibiting extensive pathogenicity. The stagnation and accumulation of phlegm pathogens in the viscera or their dispersion throughout the body result in complex and variable pathological states known as phlegm syndrome. There is a significant correlation between lipid metabolism disorders and TCM phlegm pathogenesis. Lipophagy, as a specific form of lipid droplet degradation, plays a vital role in maintaining lipid metabolic homeostasis, and its dysfunction can lead to a variety of metabolic diseases. From the perspective of lipophagy dysfunction, this paper systematically analyzed the microscopic pathological connotation of phlegm syndrome, elucidating its molecular material basis and dynamic evolution patterns. It further explores how lipophagy imbalance, by mediating pathological processes such as lipid droplet deposition, mitochondrial dysfunction, lipotoxicity, foam cell formation, and inflammatory cascades, serves as a pivotal regulatory mechanism in the formation of phlegm syndrome. Meanwhile, the how therapeutic approaches for phlegm syndrome such as tonifying *qi* to resolve phlegm, fortifying spleen to dispel phlegm, resolving turbidity to lower lipids, dissolving stasis to dispel phlegm, and clearing heat to dissolve phlegm influence lipophagy function has been discussed based on the concept of lipophagy, providing potential targets for the prevention and treatment of phlegm syndrome from the perspective of lipophagy regulation.

Keywords phlegm syndrome; lipophagy; lipid droplets; lipotoxicity

(收稿日期: 2025-04-16; 修回日期: 2025-09-18)

[编辑: 侯建春]