

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.12.007

从“肝为之将，脾为之卫”探析肝纤维化免疫-代谢重编程及其辨治策略

欧阳冀琪¹，王懿^{1,2}，沈垚村^{1,2}，吕文良^{1✉}

1. 中国中医科学院广安门医院，北京市西城区北线阁5号，100053；2. 北京中医药大学研究生院

[摘要] 以“肝为之将，脾为之卫”为理论指导，探析肝纤维化的病机演变与免疫-代谢重编程的内在联系。现代医学的免疫-代谢交互网络与肝纤维化的中医病机存在高度的生物学映射关系，即免疫稳态失衡与脾卫失固、肝络失养相类，脂质代谢紊乱和炎症浸润与木郁土壅、痰湿浊聚相类，化热酿毒促进糖代谢重编程，与正虚瘀结共同导致微环境恶化。据此提出辨治策略，即厚土荣木、固卫濡络以重塑免疫稳态；疏肝运脾、祛湿化浊以纠正脂代谢紊乱；清热解毒、扶正祛瘀以干预糖代谢重编程及炎症微环境，从而改善肝纤维化进程。

[关键词] 肝纤维化；免疫失衡；代谢重编程；肝为之将，脾为之卫

肝纤维化（hepatic fibrosis, HF）是肝脏应对病毒感染、酒精中毒、代谢功能障碍等各种慢性损伤进行修复反应的病理过程。其核心病理特征为肝星状细胞（hepatic stellate cells, HSCs）异常活化，转化为肌成纤维细胞，导致细胞外基质（extracellular matrix, ECM）过度合成、沉积与降解失衡，从而破坏肝脏正常结构及功能^[1]。HF是进展为肝硬化和肝癌过程中可干预的关键环节，尽管乙型肝炎仍是HF的主要病因^[2]，但代谢相关脂肪性肝病引发的HF比例正逐年攀升^[3]，不仅加重医疗负担，也使疾病谱更为复杂。目前现代医学针对HF主要侧重于病因和抗炎保肝支持治疗，尚缺乏特异性治疗药物，且常面临靶向性差、生物利用度低及不良反应等问题^[4]。

中医药治疗HF可通过抑制HSCs异常活化、调节免疫反应、减轻氧化应激及恢复代谢平衡等途径缓解患者症状、提高生活质量，同时在逆转HF病理改变、减缓向肝硬化进展中发挥关键作用^[5]。HF的发生与肝脾两脏密切相关，正如《灵枢·五

癯津液别》所云：“肝为之将，脾为之卫”，即肝主疏泄调节气机，脾主运化而化生营卫，二者在维持机体防御与代谢平衡中发挥重要作用^[6]。HF发展的核心驱动力在于HSCs与免疫细胞相互作用，其根源是细胞能量代谢模式即糖酵解与氧化磷酸化转换，发生重编程，进而驱动免疫表型转化的过程^[7]。这与肝将失职则疏泄无权，脾卫失固则运化失常，木不疏土、渐生湿浊，终致正虚瘀结的病机演变规律高度契合。据此，本文基于“肝为之将，脾为之卫”理论探讨免疫-代谢重编程在HF发生发展中的作用机制，并阐述相关的辨治策略，以期临床防治HF提供思路。

1 “肝为之将，脾为之卫”与HF核心病机的相关性

“肝为之将，脾为之卫”运用取象比类法，阐释肝脾二脏在抵御外邪、调节气血及维持脏腑功能协调中的核心作用与协同关系^[8]。“将”者，乃统帅与制衡之谓，《素问·灵兰秘典论篇》云：“肝者，将军之官，谋虑出焉”，此“谋虑”即体现为肝主疏泄对气机运行的统筹调控作用。《灵枢·师传》曰：“肝者主为将，使之候外”，强调肝脏具有益卫固表、抵御外邪之功，肝气条达亦是肝藏血及调节全身血液运行功能正常的前提，肝体得养，血脉通利又为御邪提供物质基础。若“将军失职”，

基金项目：国家中医药传承创新团队项目(ZYYCXTD-C-202405)；中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目(HLC-MHPP2023013)；深圳市医疗卫生三名工程(SZZYSM202311014)

✉ 通讯作者:lvwenliang@sohu.com

肝郁气滞, 不仅外邪易乘虚而入, 瘀血、痰浊等病理产物亦难以消散。“卫”者, 捍卫护卫之意。《类经》言: “脾为土脏……主运化水谷之精, 以生营卫。”脾化生之卫气具有温养充实腠理之功, 是机体抵抗外邪的防线。若脾虚失运, 不仅外邪易入, 更易内生湿浊停聚, 化为痰、瘀、湿等有形浊邪, 胶结于肝络, 成为 HF 痰瘀互结的病理基础。此外, 脾统血之功可防血溢脉外, 保障脉道通利, 此功能在微观层面表现为维持微循环及内环境稳态, 亦属“脾卫”护卫机体的重要体现。肝主疏泄与脾主运化二者生理相依、相互为用, 病理上亦互为因果。在 HF 病机中, “肝将失职”与“脾卫失固”相互影响。木郁不达可致土壅加重痰湿, 脾虚失运亦能反侮肝木加重郁滞, 遂使气滞、痰湿、瘀血、热毒等病理因素相互搏结, 渐次累及血络, 最终形成“久则血伤入络”的复杂病机^[9]。此即肝将失职则疏泄无权; 脾卫失固则运化失常的病理状态, 构成 HF 发生发展的核心病机。

2 免疫-代谢重编程在 HF 病理演变中的作用机制

免疫-代谢重编程指在病理微环境中免疫细胞及基质细胞通过改变糖酵解、氧化磷酸化及脂质代谢等途径, 重塑其活化状态和功能表型的过程。在 HF 病理演变中, 这种代谢重塑通过多种细胞类型代谢模式的动态转换与交互调控, 共同驱动纤维化信号转导与疾病进程。在损伤信号刺激下, 静止的 HSCs 发生“Warburg 效应”^[10], 有氧糖酵解显著增强, 通过上调己糖激酶 2、丙酮酸激酶 M2 型等关键酶水平, 为肌成纤维细胞的增殖及胶原合成提供三磷酸腺苷 (ATP) 与生物合成中间体^[11]。同时, 肝脏巨噬细胞的表型极化与其代谢模式紧密关联。在 HF 早期, 促炎性巨噬细胞 (M1) 主要依赖快速糖酵解途径供能, 通过缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 信号轴驱动白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等炎症因子实现爆发性释放^[12]; 而在纤维化进展期, 巨噬细胞向修复型 (M2) 转化, 其代谢特征切换为依赖脂肪酸氧化和氧化磷酸化, 持续活化的脂肪酸氧化途径可维持转化生长因子- β (TGF- β) 的高水平分泌^[13], 体现了脂质代谢与 M2 型巨噬细胞促纤维化活性的紧密关联。糖酵解增强导致微环境酸化缺氧, 不仅能直接激活 HSCs, 更能通过乳酸化修饰等机制稳定 HIF-1 α 水平, 加剧炎症反应^[14]。此外, 微环境重塑使效应 CD8⁺ T 细胞的杀伤功能受

抑, 局部免疫耐受, 使肝脏纤维化组织逃避免疫清除^[15]。因此, 免疫-代谢重编程通过重塑细胞能量代谢与信号传导网络构成 HF 发生发展的微观机制。

3 “肝为之将, 脾为之卫”与免疫-代谢重编程在 HF 中的映射关系

肝将脾卫失衡贯穿 HF 始终, 脾卫失固、肝络失养, 木郁土壅、痰湿浊聚, 化热酿毒、正虚瘀结等核心病机特点, 与现代医学的免疫-代谢重编程网络存在生物学映射关系, 三者相互影响、共同推动 HF 病理进程。

3.1 脾卫失固, 肝络失养——免疫防御失常与细胞代谢模式重塑

“脾为之卫”揭示了脾在维持机体防御体系与内环境稳态中的核心地位^[16]。《金匱要略·脏腑经络先后病》载: “四季脾旺不受邪。”脾气健运, 一则化生营卫, 卫气宣发于表以抗外邪, 营气内守于脏以滋化源; 二则土能生金, 脾旺则肺卫亦固, 共筑御邪卫外屏障。“脾为之卫”功能不仅直接决定全身气血的盛衰, 更间接影响机体易感性及病邪入侵后的传变转归。脾卫失固, 则湿热疫毒、酒食浊气等虚邪贼风易于内侵, 直中肝络; 同时土虚无以荣木, 肝络失于阴血濡养则肝体失柔, 生理功能受损。此即肝络既失后天滋养, 又遭外邪持续克伐, 形成“正虚邪客, 两虚相得”之局, 推动肝脏从慢性损伤向纤维化演进。临床多见胁肋隐痛、神疲乏力、自汗畏风、食欲不振、面色无华等症, 乃脾虚卫表不固、肝络失于濡养之象。研究发现, 脾之卫外功能与免疫系统防御、自稳、监视的作用相符, 脾虚状态下免疫功能异常是其重要的生物学表征^[17]。脾虚可通过影响抗体生成、巨噬细胞吞噬与清除能力、固有免疫活化效率等整体免疫应答水平, 进而导致免疫监视与免疫清除功能下降^[18], 使机体难以有效清除肝炎病毒、乙醇代谢产物等外源性致病因子。在持续损伤刺激下, 肝脏内 Kupffer 细胞及招募的单核细胞发生显著代谢模式重编程^[19], 以适应局部炎症高耗能状态, 其糖脂代谢模式随之转换。促炎 M1 表型极化释放的大量炎症因子直接损伤肝细胞^[20], 进而激活静息的 HSCs 转化为肌成纤维细胞使 ECM 过度沉积^[21]。同时, 具有免疫调节功能的 Treg 细胞呈动态变化, 早期相对不足, 使炎症反应无法及时消退; 晚期显著增多, 通过诱导局部免疫耐受导致肝纤维化组织出现免疫逃逸^[22]。

3.2 木郁土壅，痰湿浊聚——脂质代谢紊乱与炎性浸润加剧

肝属木，主疏泄而喜条达；脾属土，主运化而恶湿。肝络失养、肝体失柔日久或情志不畅、郁怒伤肝，均可致疏泄之令不行，气机郁滞，形成“木郁”之态。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》载：“见肝之病，知肝传脾。”肝郁则易横逆犯胃乘脾，致脾土壅滞，运化失司，清阳不升，浊阴不降，遂成“土壅”之态。土壅则水谷精微不归正化，反聚为痰湿。痰湿之邪性黏滞，易阻遏气机，胶着难解，蕴结肝络。而土壅又反侮肝木，使肝之疏泄愈发不利。此阶段病机核心在于“木不疏土、土不制水”，导致脂膏痰浊内生，充斥肝脏，阻碍气血运行，日久成积。此为 HF 由气滞向血瘀转化的关键过渡期。临床多见胁肋胀痛、脘腹痞满、形体肥胖、舌苔厚腻等痰湿浊聚之象。此阶段虽以脂代谢重编程为核心特征^[23]，但免疫与糖代谢的参与亦不可忽视^[24]。研究发现，中医痰湿浊聚病理产物之微观物质基础与现代医学所揭示的水液代谢障碍、脂质代谢紊乱及异常沉积、微循环障碍、氧化应激状态等密切相关^[25]。脂质代谢重编程是 HF 进展的关键。脾虚导致脂肪酸摄取与合成增加，甘油三酯过度沉积，脂肪酸氧化受阻，使得脂质无法有效代谢利用^[26]。脂质代谢失衡产生的过量活性氧 (ROS) 不仅直接攻击肝细胞膜引发脂质过氧化与铁死亡^[27]，而且受损细胞释放的损伤相关分子模式作为强烈的趋化信号可募集并激活 Kupffer 细胞等免疫细胞，使其在脂质负荷下释放促炎因子，进一步加剧微环境中巨噬细胞的炎性浸润与免疫失常^[28]。同时，为应对脂毒性引发的微循环障碍，局部细胞的糖代谢途径亦被代偿性激活^[29]。至此，以脂质代谢紊乱为核心，免疫失衡与能量代谢异常相互交织，共同成为 HF 持续进展的核心因素。

3.3 化热酿毒，正虚瘀结——糖代谢重编程与局部微环境恶化

痰湿浊邪蕴结日久，易郁而化热，煎灼津液，致痰浊更加胶固黏稠，甚则热蕴成毒，既损肝络，耗伤脾气，又灼伤肝阴，阴虚则虚火内炽，炼液成痰，助长浊毒之势。正气既衰，无力推动血行，亦难托毒外出，使败瘀浊毒深伏肝络，胶结难解，终成有形之“瘀结”。此阶段病机核心在于因毒致虚、因虚致瘀，形成“虚处留邪，邪恋损正”（《医宗必读》）之病势。肝脾俱衰为本，毒瘀互结为标，临床常见身目发黄、面色黧黑、胁下痞块坚硬、舌

质红绛少津等症，表明 HF 已进入毒损肝络、正虚瘀结的难治阶段。此阶段糖代谢重编程占据主导地位，而前期蓄积的脂毒性与持续性的免疫炎症加剧了局部循环障碍与组织缺氧。研究表明，中医“火热之邪”与西医“过度炎症反应”及异常免疫激活相契合，而热蕴成毒则与炎症微环境中代谢产物过度堆积密切相关^[30]。炎症引发的高代谢状态及产生的毒性代谢废物可致局部微循环障碍，使组织处于缺氧环境，HIF-1 α 诱导表达上调^[31]，肝内免疫细胞及 HSCs 发生“Warburg 效应”，即从氧化磷酸化转向有氧糖酵解。糖酵解与脂肪酸氧化、免疫细胞极化状态之间形成复杂的代谢-免疫交互网络^[7]。糖酵解产生的中间代谢物为组蛋白修饰提供底物，直接调控促纤维化基因表达^[32]。乳酸作为糖酵解终产物充当“毒性”信号分子，通过稳定 HIF-1 α 形成正反馈回路，进一步加剧炎症，同时酸化微环境，激活潜伏的 TGF- β ，使 HSCs 在损伤部位异常增殖、迁移，并大量分泌 I 型及 III 型胶原等 ECM 组分^[33]。由此免疫紊乱、脂质代谢异常与糖代谢重编程三者形成复杂的病理网络，相互促进、互为因果，共同驱动 HF 向终末期演进。

4 基于“肝为之将，脾为之卫”从免疫-代谢重编程辨治 HF 的策略

基于“肝为之将，脾为之卫”，治疗 HF 应紧扣其核心病机，提出厚土荣木、固卫濡络，疏肝运脾、祛湿化浊，清热解毒、扶正祛瘀治法，标本兼顾、协同共治，以期逆转 HF 进程。

4.1 厚土荣木，固卫濡络——调节免疫紊乱，修复细胞代谢损伤

针对“脾卫失固、肝络失养”的病机特点，辨治核心在于通过补益中气与濡养肝络，纠正免疫应答失衡并修复初期的代谢紊乱。治疗应健运脾胃、补益中气以固护“脾卫”功能，使气血化生有源；同时濡养肝络，恢复其柔润之性。据此确立厚土荣木，固卫濡络的核心治法。临床常以玉屏风散为益气固表、实卫御邪基础方。该方可补脾肺之气，使气血化生有源，亦可固表实卫，抵御外邪入侵，兼“厚土”与“固卫”之功。在免疫调节方面，玉屏风散可通过优化 CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞亚群比例、提升巨噬细胞吞噬效能，恢复机体对病毒及免疫复合物的清除能力，纠正 HF 背景下的免疫紊乱^[34]；在抗纤维化方面，玉屏风散能显著下调 TGF- β 1/Smad 信号通路表达，抑制 HSCs 活化与增殖，减少 ECM

合成与沉积,并通过抑制脂质过氧化减轻氧化应激对肝细胞膜的损伤^[35]。在代谢调控方面,临证中对于中气下陷者,可予补中益气汤。研究证实该方可通过重塑线粒体结构形态、优化其自噬清除机制并锚定膜电位稳定性,有效缓解微环境中的氧化应激损伤^[36];卫阳失煦者,配伍淫羊藿、肉桂等温阳之品,其微观效应在于调节线粒体能量代谢,改善受损肝细胞的氧化磷酸化效率,为免疫细胞功能提供稳定的能量供给^[37];气阴两伤者,配伍山药、生地黄等养阴润络之品,旨在抑制内质网应激与细胞凋亡通路^[38],使肝细胞减轻代谢毒性的持续侵害,从而减少促炎趋化因子释放。

4.2 疏肝运脾,祛湿化浊——纠正脂质代谢异常,抑制炎症浸润

针对木郁土壅、痰湿浊聚的病机特点,辨治核心在于通过调畅气机与恢复脾运,调节脂质代谢紊乱,减少免疫炎症浸润。治疗应通过疏肝理气以调“肝将”功能,使气机条达;同时健脾化湿以助脾之运化,清除肝内沉积之脂浊。据此确立疏肝运脾、祛湿化浊为核心治法,减缓脂代谢紊乱加剧的HF进程。肝郁较重者,予逍遥散以调和肝脾,疏运并举;脾虚湿盛者,予六君子汤健脾燥湿,专化土壅所生之有形浊邪。在减轻炎症与调节肠-肝轴方面,逍遥散可通过上调雌激素受体 β 表达抑制Toll样受体4/核因子 κ B信号通路^[39],显著降低肝内甘油三酯堆积及促炎因子释放^[40];并可上调闭锁小带蛋白-1修复肠黏膜机械屏障,有效减轻肠源性内毒素移位,遏制肠-肝轴介导的HSCs活化途径^[41]。研究表明,逍遥散联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者,能显著降低血清纤维化标志物及肝脏硬度值,改善肝功能与临床症状^[42]。在调控脂质过氧化方面,四君子汤可调控铁死亡核心通路,激活miR-375/胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白/谷胱甘肽过氧化物酶4信号轴,降低肝内亚铁离子含量,减少脂质过氧化物堆积,抑制肝细胞铁死亡进程,改善肝脏病理性脂质沉积,防止脂毒性引发的肝细胞坏死及HF进展^[43]。临证中可根据证候特点随症加减,脂浊较重、形体肥胖者,配伍山楂、泽泻、决明子等,可促进肝脏脂质降解与胆汁酸排泄^[44],直接减轻肝细胞的脂质负荷与脂毒性;情志波动诱发肝郁症状加重者,配伍郁金、香附等理气解郁之品,调节“神经-内分泌-免疫”网络,降低应激状态下的激素紊乱对肝脏局部炎症的影响^[45];慢性乙型病毒性肝炎患者,配伍丹参、莪

术等活血消癥之品以改善乙肝病毒引发的肝脏局部微循环障碍^[46],抑制HSCs早期分泌的过量ECM交联,促进病毒抗原清除,改善炎性环境。

4.3 清热解毒,扶正祛瘀——干预糖代谢重编程,改善肝脏炎性微环境

针对化热酿毒、正虚瘀结的病机特点,辨治核心在于通过清解内蕴之热毒、扶正固本,以改善微环境缺氧,抑制糖代谢重编程的进一步加剧。治疗应以清解内蕴之热毒为重,但须以扶正固本为基础,寓祛瘀于补气之中。通过补益肝脾,配合软坚散结之品,以扭转热毒瘀结,正虚邪实之势。本团队根据多年临证经验,立足于HF“虚、毒、瘀、积”的病机特点,总结出防治该病的经验方茵芪三黄解毒汤。方中重用黄芪(60 g)为君益气扶正;臣以茵陈、黄柏、黄连、黄芩清热燥湿、泻火解毒;佐以白芍柔肝和血,白术健脾燥湿,莪术、凌霄花等破血逐瘀而不伤正气;使以柴胡引诸药入肝经直达病所。全方具有气血同调、清补并行、散收相寓的配伍特点,共奏健脾柔肝、清热解毒、化瘀通络之功。随机对照临床研究证实,该方可有效阻断“慢性肝炎-HF-肝硬化”进程^[47]。在改善糖代谢重编程方面,黄芪通过干预HIF-1 α 核心靶点重塑肝细胞氧代谢,不仅可通过调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/HIF-1 α 通路促进HIF-1 α 泛素化降解,切断有氧糖酵解的持续激活状态^[48],而且可靶向抑制G蛋白偶联受体91/HIF-1 α /丙酮酸脱氢酶激酶1信号通路,通过抑制琥珀酸特异性受体的异常激活,打破糖酵解正反馈放大效应,在下调核心转录因子的同时,进一步抑制下游靶基因表达,解除对线粒体氧化磷酸化功能的抑制,促使细胞能量代谢恢复稳态^[49]。本团队研究发现,该方在抑制结构重塑方面,能显著改善肝脏硬度,通过下调TGF- β 1/Smad信号通路抑制上皮-间质转化,逆转肝细胞向肌成纤维细胞表型转化^[50];在抑制炎症方面,可通过抑制ROS/肽基精氨酸脱亚胺酶4/瓜氨酸化组蛋白H3信号轴,阻断中性粒细胞胞外诱捕网形成,从而减轻炎症风暴引发的继发性肝损伤^[51];在调控免疫极化方面,能够通过抑制机械敏感性离子通道蛋白1(Piezo1)/PI3K/AKT通路,促进巨噬细胞由促炎的M1型向抗炎的M2型极化,恢复肝脏免疫稳态,发挥抗肝纤维化的作用^[52];在调节代谢网络方面,此方能系统调节脂质代谢相关过氧化物酶体增殖物激活受体通路及补体凝血,纠正HF过程中的代谢紊乱与能量失衡^[53]。

5 结语

本文基于“肝为之将，脾为之卫”探讨免疫-代谢重编程在 HF 发生发展中的关键作用，揭示了脾卫失固、肝络失养，木郁土壅、痰湿浊聚，化热酿毒、正虚瘀结的病机特点与免疫-代谢网络的生物学映射关系，并据此确立了治法，形成标本兼顾、协同靶向的辨治策略，可为 HF 的精准诊疗提供依据。

参考文献

- [1] CERRITO L, GALASSO L, IACCARINO J, et al. Present and future perspectives in the treatment of liver fibrosis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(9): 1321.
- [2] LUO X, HE Y, JIANG Z, et al. Global burden of liver cirrhosis: trends from 1990—2021 and projections to 2060 [J]. *J Health Popul Nutr*, 2025, 44(1): 370.
- [3] ZHAO X, XU D, JI W, et al. Global and Chinese burden of non-alcoholic fatty liver disease in chronic liver disease: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(14): 1741–1751.
- [4] DAMIRIS K, TAFESH Z H, PYRSOPPOULOS N. Efficacy and safety of anti-hepatic fibrosis drugs [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(41): 6304–6321.
- [5] 潘旭旺, 叶坚虹, 包剑锋. 中药抗肝纤维化机制研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 1981–1987.
- [6] 王明刚, 叶倩玲, 龙富立, 等. 肝脾“五行克侮”的神经/免疫/内分泌交联机制探微与展望 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(4): 941–943.
- [7] HORN P, TACKE F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis [J]. *Cell Metabolism*, 2024, 36(7): 1–17.
- [8] 陈思维, 张凤暖, 高天舒, 从“肝将脾卫”与肿瘤微环境探讨甲状腺乳头状癌的发病机制及治疗思路 [J/OL]. *中医学报*. (2024-09-30)[2026-02-03]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.r.20240929.1201.016>.
- [9] 张晶, 陈秋平, 梁钰, 等. 从“脉络-血管系统”相关性和“肝络病”学说论肝纤维化分期治疗 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*. (2025-07-29)[2026-02-03]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251864>.
- [10] KIM H Y, SAKANE S, EGUILEOR A, et al. The origin and fate of liver myofibroblasts [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(1): 93–106.
- [11] CHAVEZ-GALAN L, OLLEROS M L, VESIN D, et al. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169⁺ and TCR⁺ macrophages [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 263. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263. eCollection 2015.
- [12] WEN Y, LAMBRECHT J, JU C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 45–56.
- [13] VAN DEN BOSSCHE J, O'NEILL L A, MENON D. Macrophage immunometabolism: where are we (going)? [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 395–406.
- [14] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238–242.
- [15] ZENG H, YANG K, CLOER C, et al. mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T (reg)-cell function [J]. *Nature*, 2013, 499(7459): 485–490.
- [16] 刘杰民, 黄贵华, 纪云西, 等. “脾为之卫”的理论内涵与免疫学外延探讨 [J]. *新中医*, 2011, 43(5): 3–5.
- [17] 李芳, 吴昊, 由凤鸣, 等. 从“代谢-免疫互作”论结肠炎癌转化“火不暖土”的病机 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(20): 2086–2089, 2124.
- [18] 杨瑶瑶, 张清燕, 钱洁玉, 等. 基于“脾为之卫”探讨中医药治疗艾滋病免疫重建不全 [J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(12): 23–26.
- [19] XIE L, WU B, FAN Y, et al. Fatty acid synthesis is indispensable for Kupffer cells to eliminate bacteria in ALD progression [J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(9): e0522.
- [20] ZHANG J, LIU Y, CHEN H, et al. MyD88 in hepatic stellate cells enhances liver fibrosis via promoting macrophage M1 polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 411.
- [21] 刘洋, 文彬, 何春雨, 等. 肝巨噬细胞调控肝星状细胞活化影响肝纤维化的研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(3): 1097–1102.
- [22] YANG L, ZHENG S G. Role of regulatory T cells in inflammatory liver diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2025, 24(6): 103806.
- [23] 黄婧文, 郭姣. 糖脂代谢病中医证候分布规律的现代文献研究 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(1): 1–5.
- [24] CHEN P, ZHU Z, CHEN W, et al. Glycolysis drives STING signaling to promote M1-macrophage polarization and aggravate liver fibrosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(14): 6411–6429.
- [25] 杨瑜善, 冯晓桃, 邢楠楠. 从瘀论治脂质代谢紊乱的药理作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(3): 42–49.
- [26] 杨钦焜, 赵瑞国, 宋文杰, 等. 基于“脾-线粒体”相关

- 探讨癌因性疲乏的发病机制[J]. 中医临床研究, 2025, 17(26): 38-44.
- [27] ZHU W, FU L, CUI Y, et al. Ferroptosis in liver fibrosis and its potential intervention strategy [J]. Cell Biol Toxicol, 2025, 41(1): 152.
- [28] PETERS K M, WILSON R B, BORRADAILE N M, et al. Non-parenchymal hepatic cell lipotoxicity and the coordinated progression of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(5): 417-422.
- [29] TSOMIDIS I, TSAKOU A, VOUMVOURAKI A, et al. The role of Kupffer cells and liver macrophages in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Biomedicines, 2026, 14(1): 151.
- [30] 任静, 刘珊珊, 杨德宝, 等. 基于“火热论”探讨气、血、水与高血压的关系[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(9): 1704-1709.
- [31] WU T T, HUANG H, SHAO G Y, et al. TRAF2 promotes liver fibrosis via regulation of the HIF-1 α /GLUT1-mediated glycolysis in hepatic stellate cells[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(12): 3625-3640.
- [32] ZHANG L, LI Q, DENG Y, et al. Glycolysis to lactylation: unraveling the metabolic and epigenetic landscape in tissue fibrosis (review) [J]. Mol Med Rep, 2025, 32(5): 290.
- [33] YAN M, CUI Y, XIANG Q. Metabolism of hepatic stellate cells in chronic liver diseases: emerging molecular and therapeutic interventions [J]. Theranostics, 2025, 15(5): 1715-1740.
- [34] LI Y, LIU Y, SUN Y, et al. Study on the mechanism of Yupingfeng powder in the treatment of immunosuppression based on UPLC-QTOF-MS, network pharmacology and molecular biology verification [J]. Life Sci, 2022, 289: 120211. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120211.
- [35] 詹迪迪, 李飞龙, 李俊, 等. 玉屏风多糖对 TGF- β 1 诱导的肝星状细胞增殖的作用及与 Smads 通路的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(9): 886-889.
- [36] 俞济, 刘雅真, 周文, 等. 补中益气汤及其有效成分调控能量代谢的药理作用研究进展[J]. 中医临床研究, 2024, 16(34): 133-138.
- [37] 彭稀仪, 张林, 翟裕祺, 等. 基于“有故无殒”理论探究朝鲜淫羊藿对肾虚、肾阴虚证模型大鼠肝脏功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(11): 1562-1572.
- [38] 杨雁, 孙羽灵, 孙建梅, 等. 山药活性成分药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(12): 55-60.
- [39] 杨皓然, 刘丽娜, 严晶, 等. 逍遥散改善卵巢切除大鼠脂代谢异常和脂肪性肝炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 1-7.
- [40] 洪菲惠, 陈雨婵, 陈洁欣, 等. 基于网络药理学的逍遥散治疗代谢相关脂肪性肝病作用机制探讨及实验验证[J]. 药物评价研究, 2022, 45(12): 2417-2429.
- [41] 刘希敏, 刘秋卉, 卢冬雪. 基于肠道菌群及 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路研究逍遥散对代谢相关脂肪性肝病大鼠的改善作用及机制[J]. 药物评价研究, 2024, 47(11): 2533-2547.
- [42] 俞佳雯, 周意, 郭玉卿, 等. 逍遥散联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎纤维化[J/OL]. 中医学报. (2025-09-02) [2026-02-03]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250901.1608.119>.
- [43] 杨莹, 王群, 王莹, 等. 四君子汤通过 miR-375/xCT/GPX4 途径改善 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积的分子机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2868-2870.
- [44] 邸晶蕊, 尚非, 杨丽, 等. 活性多糖通过肠道对胆汁酸的调节作用[J]. 天津中医药, 2022, 39(1): 131-136.
- [45] 刘日群, 李宇棋, 肖淑华, 等. 理气药抗抑郁作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(10): 3558-3568.
- [46] 彭岳, 杨妙, 林江, 等. 莪术醇干预肝纤维化病程中的肝窦毛细血管化病变的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(12): 9-14, 237.
- [47] 王栋平. 茵芪三黄解毒汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [48] 何明, 陈秉雄, 陈秉虎, 等. 黄芪及其有效成分干预信号通路研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2026, 42(2): 391-395.
- [49] 陈其林, 任春贞, 支晓东, 等. 基于 GPR91/HIF-1 α /PDK1 信号通路调控糖酵解探讨当归黄芪超滤物改善放射性大鼠心肌纤维化的作用机制[J/OL]. 中国药理学通报. (2026-02-04) [2026-03-29]. <https://link.cnki.net/urlid/34.1086.r.20260204.1047.002>.
- [50] 王宁, 吕文良, 武庆娟. 茵芪三黄解毒汤对肝纤维化模型小鼠肝脏硬度及上皮间质转化的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(17): 1792-1798.
- [51] 李彦波, 雷超, 武庆娟, 等. 茵芪三黄解毒汤抑制中性粒细胞-胞外诱捕网的抗肝纤维化作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志. (2025-10-31) [2026-02-03]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252308>.
- [52] 黄渤皓, 武庆娟, 汪九重, 等. 茵芪三黄解毒汤对肝纤维化模型小鼠肝脏组织巨噬细胞极化及 Piezo1/PI3K/AKT 通路的影响[J]. 中医杂志, 2026, 67(3): 304-313.
- [53] 强睿, 姚子昂, 韩东, 等. 基于 TMT 标记联合 LC-MS/MS 阐释茵芪三黄解毒汤抗肝纤维化的药效作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5987-5992.

Immune-Metabolic Reprogramming in Hepatic Fibrosis and Its Micro-Level Syndrome Differentiation and Treatment: from the Perspective of "Liver Being the General and Spleen Being the Defender"

OUYANG Jiqi¹, WANG Yi^{1,2}, SHEN Yaocun^{1,2}, LYU Wenliang¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Guided by the classical theory of "the liver being the general and the spleen being the defender", this study explores the intrinsic relationship between the pathogenesis of hepatic fibrosis (HF) and immune-metabolic reprogramming. It is proposed that the pathogenesis of HF in traditional Chinese medicine demonstrates a high degree of biological correspondence to the modern medical concept of the immune-metabolic interaction network. Specifically, immune homeostasis imbalance is analogous to the failure of the spleen's defense and malnourishment of the liver collaterals; lipid metabolic disorder and inflammatory infiltration correspond to the wood constraint, earth congestion, and phlegm-dampness turbid accumulation; "heat-transformation brewing toxin" promotes glycolytic reprogramming and, together with "healthy *qi* deficiency and stasis binding" leads to microenvironment deterioration. Accordingly, a micro-level syndrome differentiation and treatment strategy is proposed, which emphasizes on enriching earth and nourishing wood, consolidating defense and moistening collaterals to restore immune homeostasis, soothing the liver and activating the spleen, dispelling dampness and eliminate turbidity to correct lipid metabolic disorder, clearing heat and removing toxins, reinforcing healthy *qi* and resolving stasis to intervene in glycolytic reprogramming and the inflammatory microenvironment, thereby ameliorating the progression of HF.

Keywords hepatic fibrosis; immune imbalance; metabolic reprogramming; liver being the general and spleen being the defender

(收稿日期: 2026-02-11; 录用日期: 2026-04-08; 修回日期: 2026-05-20)

[编辑: 果 彤, 侯建春]

读者·作者·编者

《中医杂志》论文中关于伦理审查与受试者保护的规定

依据中华人民共和国国家卫生健康委员会公布的《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》，报告涉及人的生命科学和医学研究时，需说明所采用的试验程序是否经过国家的或所在机构设立的伦理审查委员会的评估与批准，并注明批准文号。涉及人的生命科学和医学研究包括以下活动：1) 采用物理学、化学、生物学、中医药学等方法对人的生殖、生长、发育、衰老等进行研究的活动；2) 采用物理学、化学、生物学、中医药学、心理学等方法对人的生理、心理行为、病理现象、疾病病因和发病机制，以及疾病的预防、诊断、治疗和康复等进行研究的活动；3) 采用新技术或者新产品在人体上进行试验研究的活动；4) 采用流行病学、社会学、心理学等方法收集、记录、使用、报告或者储存有关人的涉及生命科学和医学问题的生物样本、信息数据（包括健康记录、行为等）等科学研究资料的活动。

临床研究报告应说明受试者保护情况。在没有获得知情同意的情况下，可辨认身份的信息，包括患者姓名和其首字母缩写，或住院号，都不应在书面描述、照片或遗传谱系中公开，以保护患者的隐私权。研究对象为实验动物时，应说明是否经过相关伦理委员会审查，或说明是否遵循了国家或机构的有关实验动物管理和使用的规定。

(本刊编辑部)