

温病“主客交”视角下感染性疾病慢性化机制、经典传承 与创新思考

李白雪, 周航, 刘悸斌, 李霞, 刘西洋, 刘海慧, 吴佩杰, 王东, 姜岑, 吴文军*, 冯全生*
(成都中医药大学基础医学院, 成都 610066)

[摘要] 感染性疾病慢性化是中西医协同攻关的重要领域, 中医温病学“主客交”病机“正邪搏结、胶结阴分”为阐释感染性疾病慢性化共性病理提供了独特视阈。“主客交”起源于《内经》“阴阳交”, 后经吴又可“客邪胶固血脉”、叶天士“久病入络”等的不断发展, 笔者团队结合现代医学认识凝练为“虚(主)实(客)交结于阴分血络”的动态病机模型, 其特征在于“因(病因特性)-位(三阴病位)-性(虚实特征)-势(传变趋势)”四维交互作用, 并据此提出: 感染病慢性阶段的共性病理体现为“胶态”——即正虚(免疫耗竭、代谢失调)与邪实(持续感染、纤维增生)在肝络(厥阴)、肾络(少阴)、肺络(太阴)等阴分血络中, 形成免疫炎症应答-持续组织损伤伴过度修复为主的病理性损伤认识。该文以经典传承与创新发展为为主线, 探讨“主客交”的科学内涵及传承创新现代化路径, 澄清“主客交”病机在感染性疾病慢性化过程中的本源意义, 并以临床疾病为载体探讨“主客交”病机指导下中西医结合精准诊疗创新范式的构建, 体现经典理论对现代感染病诊疗的指导价值, 及解决复杂医学问题中的应用潜力。

[关键词] 主客交; 阴分血络; 感染性疾病; 中医经典传承; 免疫炎症应答; 组织修复; 重构细胞外基质(ECM)沉积

[中图分类号] R22; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)14-0060-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251016

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250903.1133.002>

[网络出版日期] 2025-09-03 14:10:37 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Mechanisms on Chronicity of Infectious Diseases from Warm Disease Theory of Pathogen Invading Nutrient and Blood Aspects: Integrating Classical Wisdom with Innovative Perspectives

LI Baixue, ZHOU Hang, LIU Jibin, LI Xia, LIU Xiyang, LIU Haihui, WU Peijie, WANG Dong,
JIANG Cen, WU Wenjun*, FENG Quansheng*

(School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,
Chengdu 610066, China)

[Abstract] The chronicity of infectious diseases is an important field in the collaborative research of traditional Chinese and Western medicine. The warm disease theory of pathogen invading nutrient and blood aspects in traditional Chinese medicine (TCM) takes the struggle between healthy Qi and pathogenic Qi and cementation of Yin as the core pathogenesis, providing a unique theoretical framework for explaining the common pathology of infectious chronic diseases. This theory originated from Yin-Yang interaction in the *Internal Classic* and was enriched with WU Youke's theory of intruding pathogen interacting and lingering in blood vessels and YE Tianshi's theory of long-term illness entering collaterals. Combining the theory with modern medical knowledge, our team has condensed the dynamic pathogenesis model of deficiency (nutrient and blood aspects) and excess (pathogen) interacting in the blood collaterals of Yin aspect, the core feature of which is the four-dimensional interactions of cause (pathogen

[收稿日期] 2025-07-29

[基金项目] 国家科技重大专项(2024ZD0526203); 国家自然科学基金面上项目(82374314, 81973901, 82174430, 82204956); 四川省科学技术厅重大项目(2020YFS0301); 国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202201); 国家重点研发计划项目(2018YFC1704104); 国家“十三五”传染病科技重大专项(2017ZX10205501-001); 国家中医药管理局项目(003109011004)

[第一作者] 李白雪, 副教授, 博士后, 硕士生导师, 从事中医药与炎症调控研究, E-mail: baixuelee@163.com

[通信作者] * 吴文军, 副教授, 博士后, 从事温病经典理论研究, E-mail: M13881955768@163.com;

* 冯全生, 教授, 博士生导师, 从事中医药与炎症调控研究, E-mail: fengqs118@163.com

characteristics), location (three Yin locations of diseases), nature (deficiency and excess), and potential (transmission trend). The common pathology of infectious chronic diseases is reflected in interactions. That is, the interactions between nutrient and blood deficiency (immune exhaustion and metabolic disorder) and pathogen excess (pathogen persistence and fibrous hyperplasia) in the liver collaterals (Jueyin), kidney collaterals (Shaoyin), lung collaterals (Taiyin) and other blood collaterals of Yin aspect form the pathological damage characterized by immune inflammatory response-continuous tissue damage with excessive repair. Taking the inheritance and innovative development of classics as the main line, this paper systematically discusses the scientific connotation of the theory of pathogen invading nutrient and blood aspects and the paths of inheritance and innovation and clarifies the original significance of this theory in the chronic development of infectious diseases. Furthermore, taking clinical diseases as an example, this paper reflects the guiding value of this classical theory in the modern diagnosis and treatment of infectious diseases with integrated traditional Chinese and Western medicine and the application potential of this theory in solving complex medical problems through the construction of the innovative paradigm of precise diagnosis and treatment with integrated traditional Chinese and Western medicine.

[Keywords] pathogen invading nutrient and blood aspects; blood collateral of Yin aspect; infectious diseases; inheritance of traditional Chinese medicine(TCM) classics; immune inflammatory response; tissue repair; extracellular matrix (ECM) deposit

感染性疾病是由病原体(如细菌、病毒、真菌等)侵入机体并引发局部或全身性炎症反应,导致组织损伤和生理功能紊乱的一类疾病。在免疫系统无法完全清除感染时,部分致病微生物在体内持续存在(一般>6个月),通常伴有慢性持续性感染和局部免疫细胞浸润所致的慢性炎症及组织过度修复,则可被定义为“慢性感染”,但针对该慢性化机制目前仍缺少有效治疗方法。中医温病学是研究外感温热病邪所致急性热病的理论体系,其核心内容与感染性疾病相关防治高度契合,二者在历史渊源、理论框架、临床实践及现代应用中均存在紧密联系。感染性疾病慢性化是中西医协同攻关的重要领域,以“正邪搏结、胶结阴分”为核心特征的温病学“主客交”病机认识,为阐释其共性病理提供了新视阈。基于本团队长期在该领域的积累,作者拟探讨“主客交”病机内涵,并结合临床实践与前期研究基础,解析“主客交”的生物学本质,期为阐释慢性感染性疾病共性病理提供新思路,为临床诊疗范式创新提供新方向。

1 “主客交”溯源

“主客交”源于《黄帝内经》。“主”“客”源自《素问·六元正纪大论》,即:“岐伯:有假其气,则无禁也;所谓主气不足,客气胜也。”主气指正气,客气指邪气;“交”即阴阳交,源自“病名阴阳交,交者死也”(《素问·通评虚实论》),表达了一种预后不佳的疾病状态。内经时期用“主”“客”“交”用来表达正虚邪实,预后不佳的疾病状态。明代吴又可首次提出并明确了“主客交”的内涵。如《瘟疫论·主客交》记载“正气衰微,不能托出,表邪留而不去,因与血脉合而为一,结为痼疾也……夫痼疾者,所谓客邪胶固于血脉,主客交浑,最难得解,且愈久益痼。夫痼疾者,治法当乘其大肉未消、真元未败,急用三甲散,多有得生者。”吴氏认为血脉是主客交结的病位,是导致疾病“最难得解,且愈久益痼”的原因,而三甲散是治疗主客交结血脉的有效方法。清代叶天士从经络理论明确了吴氏主客交结的血脉本质是络脉而非经脉,如其谓:“初病气结在经,久病血伤入络”,这为主客交病机认识指导下虫类活血化瘀药物的使用奠定了基础。如《临证指南医案》云:“考仲景于劳伤血痹法,其通络方法,每以虫蚁迅速飞走之诸灵,飞者升,走者降,血无凝滞,气可宣通,与攻积除坚,徒入脏腑者有间”。

2 “主客交”传承与延伸:感染性疾病慢性化的“主客交”病机演变

团队张之文教授于21世纪初提出“主客交”在现代感染性疾病诊治中有良好的应用前景^[1]。团队传承进一步融合络病理论、气血理论、伏邪学说、经络学说及三阴辨证等中医基础理论,深化并拓展了“主客交”的内涵,提出在感染性疾病病的后期,虚(即“主”,指人体正气)与实(即“客”,指外感病邪)“胶”于阴分血络之中,形成一种特殊的病理状态。这种状态受因(病因特性)、位(三阴病位)、性(虚实特性)、势(传变趋势)等多重因素影响,可犯及“太阴”“少阴”“厥阴”等不同的病位,呈现出复杂多变的胶态,胶态的产生令机体陷入日久蕴毒变生诸病的恶性循环。叶天士提出的“络虚以通补”是目前主客交的核心治法,其中“通补”的关键是虫类药物。虫类药物性喜攻逐走窜,可深入络脉,搜剔出混处其中的邪气,如瘀血、痰浊等,从而恢复络脉的通畅,减轻病情,成为解决主客交伏阴分血络的关键。因此,“主客交”是重大感染病后期持续感染的共性病理状态,是影响病情发展和预后转归的关键节点。见增强出版附加材料。

2.1 病机演变——“主客交”下感染性疾病慢性化“因-位-性-势”四维生物学动态模型及阐释 “主客交”病机的核心是正邪胶结于阴分血络,形成“胶锢”之势,导致疾病迁延难愈。“主客交”的“因-位-性-势”特征可概括为因(病因特性)-位(三阴病位)-性(虚实特征)-势(传变趋势)的关系演进模式。

2.1.1 因——“客邪”与“主伤”交互的感染性疾病病原相关分子模式(PAMP)联合损伤相关分子模式(DAMP) “因”主指外感病邪。此类病邪侵入人体后,不遵循一般的六经传变规律,直接深入血脉,与人体正气(即“主”)相互交织,形成正邪胶结的病理状态。

在现代生理病理学及分子生物学视角下,PAMP与感染性疾病密切相关,其识别和激活免疫反应是机体抵御病原体入侵的重要机制。PAMP通过与宿主的模式识别受体(PRR)结合,激活天然免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞等,引发一系列的免疫反应,如炎症反应、细胞因子的释放、免疫细胞的募集和活化等,以清除病原体或应对组织损伤,调节炎症反应的强度和持续时间^[2]。故以致病菌的脂多糖(LPS)、肽聚糖(PGN)及病毒核酸(如双链RNA、单链RNA、

未甲基化的 CpG DNA)作为“客邪”的分子基础,持续激活免疫受体[如 Toll 样受体(TLR)、NOD 样受体、RIG-I 样受体、C 型凝集素受体等],触发炎症风暴,造成组织损伤^[3-5]。而在感染性疾病慢性化过程中,DAMP 则参与炎症持续激活与加重的生物学过程,表现为以宿主细胞坏死,基质降解及修复稳态破坏等,作为“主伤”与 PAMP 协同放大炎症信号,形成“邪正胶结”的恶性循环,可认为是感染性疾病慢性化“主客交”共性病机的“因”。见增强出版附加材料。

2.1.2 位——“阴分血络”与结缔组织亚细胞群时空链接复杂性 “位”指病邪与正气交结的部位。“主客交”的核心是邪正胶结于阴分血络,病邪侵入血络与正气胶结,导致血脉运行不畅,甚至形成痰瘀等病理产物。中医“阴分”多指深层、精微物质层面,如营血、津液、精髓等。

在现代解剖生理学视角下,“血络”与现代解剖的微循环(毛细血管、微小动静脉)及淋巴管网络认识类似,而上述病位均隶属于结缔组织基质中。结缔组织基质是组织液、血浆成分、免疫细胞、信号分子交换和储存的关键环境,是精微物质流通和代谢的场所。由于①致密结缔组织基质:呈现为1个相对复杂的三维网络结构,其组织间隙组织液流速慢、剪切力低等流体动力学特性,决定了病原体、免疫复合物、炎症介质等极易滞留;②细胞成分多样性及交织空间复杂性:如成纤维细胞、巨噬细胞、树突状细胞等,在慢性炎症和纤维化过程中激活并持续分泌炎症因子与生长因子,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、转化生长因子- β (TGF- β)和表皮生长因子(EGF)等,并产生大量新的细胞外基质成分,参与并维持“胶态”;③细胞外基质“物理”力学的改变:成分含有大量胶原蛋白、弹性蛋白和糖胺聚糖等,通过吸附病原微生物,改变局部渗透压,重构细胞外基质(ECM)的3D生物力学作用,通过改变空间局部收缩力(Fc)、空间体积扩张力改变(Fv)、空间局部突出力改变(Fp),为病邪潜伏和“胶结态”提供了更为适宜的微环境。中医五“脏”基质富含结缔组织,故也可认为是“主客交”病位的主要锚点。

根据《素问·五脏别论》“传化物而不藏”描述六腑以管腔结构为主,其核心功能区域高度契合“黏膜层”,“血络”主要分布在黏膜下层和固有层,相较于五“脏”弥漫性的、深入实质的间质微血管网络,其密度与实质细胞的交融程度较低,且主要服务于黏膜上皮的营养和物质交换。腑的功能核心在于“传化物”,其病理更多关注气机(运动)、津液(润滑、分泌)、糟粕(内容物)层面,病邪深入“阴分血络”形成胶结的程度和深度相对弱于五脏,故“阴分”概念相对弱化。

2.1.3 性——“胶结-耗伤-瘀滞”与免疫-炎症病理循环 “性”指疾病性质,在“主客交”下,此类疾病的性质表现为病邪与正气交织的复杂性。病机特性集中体现为胶结性、耗伤性、瘀滞性三者的交织,这一特征与感染性疾病慢性化的病理本质高度契合。在现代生理病理学及分子生物学视角下,病原体 PAMP 与宿主 DAMP 在组织基质中所形成的分子损伤复合物,激活 TLR4/NOD 样受体蛋白 3 NLRP3^[6],触发免疫炎症循环,是感染性疾病病理损伤的共性机制,其“胶

结性”临床表现为疾病缠绵反复,及后续病灶局部损伤过度修复所形成纤维化及功能结构破坏。在基质-微血管病位的“胶态”则可引起持续性的代谢紊乱、细胞免疫功能降低,故呈现为患者倦怠乏力、反复感染甚至进行性消瘦等“耗伤性”特征;同时,该病位持续性损伤伴过度修复会导致组织结构重塑,初起络脉系统因基质“胶态”化损伤致渐进性闭阻,日久纤维间隔分割成“癥”而呈现为“瘀滞性”。

2.1.4 势——功能性失调向器质性损伤伴过度修复的“关键进程” “势”指疾病的发展趋势。在“主客交”病机认识下,由于疫邪与正气交织紧密,难以分离,可呈现“邪伏期-胶结期-损络期-癥积期”的深伏病势演变规律。临床病情转归则表现为迁延不愈,形成慢性或难治性疾病。治疗时需要乘其正气未衰、疫邪未深之时,急用药物(如三甲散)进行干预,以阻断疾病的发展。

在分子生物学及中药化学/药理学视角下,“主客交”表现为免疫-炎症反应的持续反复激活与放大,ECM 与微环境的改变、免疫细胞与信号通路的异常调控、组织纤维化修复过度,是进行干预治疗的关键时机。病势深伏则动态深刻映射出感染性疾病慢性化进程中从功能性失调向器质性损伤伴过度修复的病势演进规律,而病势演变导向即为纤维化功能缺失的终局。唯有在成“癥”前突破胶结、复正气,方能阻断此“势”,这也为“早透邪、早扶正”的治疗策略提供最核心的理论支持,亦是中西医结合防治慢性感染的决胜关键节点。从现代药理机制来看,通路法指导下主客交证治疾病通过虫类药及“血肉友情之品”改善血液循环,其含有的抗凝血成分能抗凝、降低血液黏度、扩张微血管以促进气血运行,同时发挥抗炎和免疫调节作用抑制炎症因子释放、调节免疫功能以减轻络脉炎症损伤,还具有镇痛和镇静作用缓解疼痛,某些成分的抗纤维化作用可抑制纤维组织增生,且虫类药性喜攻逐走窜能深入络脉搜剔疏利,清除瘀血、痰浊等邪气,恢复络脉通畅,从而综合干预“主客交”病^[7-9]。

因此,在“主客交”视域下,感染性疾病慢性化核心病机为邪正胶结于阴分血络,形成“胶结”之势。其“因-位-性-势”四维模式中,因(外感疫邪与内伤宿损)以 PAMP 和 DAMP 为基础激活免疫炎症应答;位(阴分血络)关联结缔组织基质,为病原体等滞留及“胶态”形成场所;性(交织复杂性)体现为胶结、耗伤、瘀滞性交织;势(病势演进)映射功能性失调向器质性损伤伴过度修复的过程,需早透邪、扶正以阻断病势,为中西医结合防治感染慢性化提供理论支撑。

2.2 治法方药——针对“客邪胶固主损”病态,三甲散类方以养阴化痰、搜邪通络能之法有效阻断“胶态”病变进展 吴又可《温疫论》立“主客交”专论,专论明确治法当乘其大肉未消真元未败急用三甲散,多有得生者。三甲散以鳖甲、龟甲、牡蛎、白芍、当归滋养阴血以扶正;穿山甲、土鳖虫活血化痰,以疏通气血之路;蝉蜕、僵蚕透邪外达。其中,鳖甲、龟板、牡蛎、芍药性属“阴”之药,与僵蚕、蝉蜕等性属“阳”之药共用,阴阳不相偏废,有利于促进机体阴阳平衡的恢复,使得气血这一对阴阳达到协调,既注重调节机体的功能恢复正常,同时又补充机体有形之质,机能与形质并调。后

世医家常加减当归、桃仁、红花、牡蛎等。

“主客交”病机认识指导下的常用药物药理机制体现为补虚类与通络类药物的精准协同,其中补虚类药物以黄芪、当归和白芍等为代表,黄芪,当归及其有效成分如当归多糖和佛手柑等,现代药理学已被证实可减轻多种纤维化疾病,包括肝、肺、腹膜、肾和心脏纤维化,其机制可能涉及抑制上皮-间质转化(EMT)、活性氧(ROS)、TGF-β₁/Sma和Mad相关蛋白(Smad)信号通路、细胞凋亡和炎症途径^[10-13];而白芍总苷研究报道则可通过调节CD4阳性调节性T细胞(CD4⁺Treg)免疫细胞分化和细胞外基质代谢发挥抗肺纤维化作用^[14]。在“主客交”病治中,通络类药物则聚焦于活血化瘀、疏通经络,以鳖甲、龟板、僵蚕、蝉蜕、土鳖虫、水蛭等“虫类药”和“血肉有情之品”通络为主,辅以红花和桃仁以活血。虫类药凭借“灵动走窜、深达络脉”的特性,成为破解“正虚邪伏、痰瘀胶结”病机的关键,而“血肉有情之品”协助深入“阴分血络”兼顾“滋阴补虚而潜阳”“通散邪气”双重特性。现代药理学已证实,虫类药如水蛭(>10 kDa的提取物)^[15],龟板(<6 kDa的提取物)^[16]等都以大分子活性物质(肽类/多糖)为载体,且龟板、僵蚕、蝉蜕和水蛭抗纤维化作用机制均以靶向TGF-β信号通路为核心,通过诱导病理细胞凋亡、降解ECM沉积、双向调节炎症-氧化应激轴^[17-20]。桃仁、红花抗纤维化

作用机制研究也以聚焦TGF-β₁/Smad信号通路为主^[21-22]。可见,通络药(以虫类药为主)与补虚药(以植物药为主)虽成分来源迥异,但抗纤维化机制呈现高度共性,均以TGF-β为轴心,协同调控氧化应激-炎症-ECM沉积网络。不同之处体现在,虫类药以大分子生物活性物质深入络脉,对已形成的ECM沉积和肌成纤维细胞活化具有精准解胶连作用,契合“客邪胶结络脉”的病机。植物类药则依托小分子化合物,通过多靶点调节免疫-氧化应激网络,修复正气亏虚改善“主伤”并调节“胶态”微环境,见增强出版附加材料^[17,23-41]。需注意的是,以上论述仅从单成分化学、药理角度切入,尚无法全景式阐述方药配伍中多成分、多靶点的复杂交互作用及协同效应,因此需要进一步结合系统药理学与时空组学方法,深入解析方剂整体对“主客交”病机的多层次调控机制。

2.3 应用差异——“主客交”与“正虚邪恋”在“因-位-性-势”及治则治法上的异同 主客交与正虚邪恋虽均涉及外感病邪与人体正气的相互作用,且病情多迁延不愈,但二者在病因、病位、病性及治疗原则上存在显著的差异。“正虚邪恋”状态更多表现为正气虚弱,无力祛邪外出而致邪气留恋不解。“主客交”侧重于病邪深入阴分血络,形成胶着难解的病理状态,为“正虚邪恋”病理的特殊类型,在临床实践中必须严格区分。见表1。

表1 “主客交”与“正虚邪恋”异同比较

Table 1 Key differences between "Zhu-Ke-interaction" and "weakened healthy Qi with lingering pathogens"

项目	共同表现	“主客交”状态	“正虚邪恋”状态
定义	均回答外邪与正气的相互作用导致疾病迁延不愈的结论	疫邪混处血脉之中,与正气紧密交结,形成正虚邪结的病理状态	正气虚弱,导致病邪留恋不去,形成正虚邪留的病理状态
病因	均可由外感病邪引起	外感疫邪(以疫疠之气为主),具有强烈致病性、传染性、特适性等特点	除外感病邪(包含六淫、疠气)外,致病邪气还包括以下来源:内伤性致病因素(七情、饮食、劳逸异常失度);病理产物致病因素(痰湿、瘀血、结石);其他病因(环境、药邪、癌毒等)
病位	均涉及血脉及全身多处脏腑	主要病位在“阴分血络”,疫邪与正气交织于血脉	病位不固定,可随正气虚弱程度和病邪性质而变化,涉及多处脏腑
病性	均表现为虚实夹杂	疫邪与正气交织的复杂性,既有疫邪的致病性,又有正气受损的表现	正气虚弱为主,伴有病邪留恋的实证表现,虚证更为突出
病势	均表现为疾病迁延不愈	疫邪与正气交织紧密,难以分离,疾病往往迁延,预后不佳	正气不足,不能驱邪外出,导致病邪留恋疾病反复迁延
治则	均兼顾扶正与祛邪	乘其正气未衰、疫邪未深之时,急用药物(如《瘟疫论》三甲散)治疗以扶正祛邪;重视虫药“搜邪活血通络”、重视血肉有情之品入阴分“补益正气”与“通散邪气”	以扶正为主,增强正气,提高机体祛邪能力,同时祛邪外出,防止病邪留恋不解

3 “主客交”指导下的“三阴病位”的特异性解析与机制研究现状

3.1 “三阴病位”代表性疾病及诊疗机制进展 前期理论与病机认识已明确,“主客交”即虚(即“主”)实(即“客”)“胶”于阴分血络,因(病因特性)、位(三阴病位)、性(虚实特征)、势(传变趋势)的影响,可犯及太阴、少阴、厥阴等“三阴”病位,呈现不同的“胶态”,是重大感染病后期持续感染的特有重要共性病理状态和影响病情发展和预后转归的关键节点。以该病机认识辨治多重因素肺部感染肺纤维化、乙型肝炎纤维

化、获得性免疫缺陷综合征等三阴病位典型代表性重大感染病,已获得大量临床疗效及相关机制确证。

3.1.1 主虚客邪胶滞“太阴”相关机制——以“多重因素肺部感染-肺纤维化”为例(病原体铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌及呼吸道合胞病毒等) 老年人、肺部反复感染患者及机体免疫力低下人群感染微生物引起的肺部感染是临床难治病,中医以“主虚”为基,“客邪”(感染性因素)引发,往往表现为肺部炎症的反复、持续与加重,甚至还伴随着肺纤维化的形成。“主客交”阶段不仅是肺炎病情加重的关键时期,也是肺

纤维化形成的重要阶段,需要特别重视并采取积极有效的治疗措施以阻断病情进展。以“主客交”为指导的感染性肺系疾病的辨治强调逐客与护主相结合,通肺络以解交浑之“胶态”。因“肺为娇脏”,易受诸多因素影响,故“客”邪可为风寒湿热,亦或痰瘀毒邪等病理产物邪范围较广。“肺喜润而勿燥”,“虚邪中之,则先干其津液”,故“主”虚的病机易为肺阴亏虚,肺失濡养,宣肃异常,且难治性慢性咳嗽以全天间歇性发作性干咳为主要表现,与阴亏之象符合^[42]。治疗上,逐客邪首当辨风寒、风热、暑湿等外邪属性;其次注重清热益气养阴润燥之品^[43]。通肺络解“胶态”则多以吴又可“三甲散”为关键方药,如陈氏明确提出“枳壳-地龙-僵蚕”可祛脏窍之隙的痰瘀。若日久“癥积”已成,则加用山慈菇、猫爪草,并配合莪术、牡蛎等加重通络之功^[43]。基于“络病-主客交”辨治间质性肺病归纳虫类藤类可搜剔肺络中“混处之邪”,如僵蚕、乌梢蛇、蕲蛇、水蛭、虻虫、地龙和土鳖虫等^[44]。对于老年性群体新型冠状病毒感染后交浑态破除,也提及以三甲散攻邪逐瘀^[45-46]。可见虫类藤类药的使用,通肺络解交浑理论在感染性肺系疾病应用已得到共识,单味虫类药物如水蛭、地龙、蜚蠊等,可通过TGF/Smad等信号通路减少纤维蛋白沉积、抑制成纤维细胞增长(诱导肺成纤维细胞凋亡)等多途径发挥作用^[47-49];复方虫类药物如大黄酒虫丸、间质流膏等能通过抗氧化、抑制血管新生等多靶点干预肺纤维化进程^[50-51],但在明确该认识指导下的通络解交浑作用机制尚未见报道。

“主客交”所论著的病邪深入阴分血络,形成胶着难解的病理状态,即可认为是急性感染向慢性炎症性疾病转变的阶段,但这种转变的完整机制尚不确定。关于严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)感染致持续性炎症及纤维化的研究表明,慢性炎症是SARS-CoV-2感染(尤其是重症伴有肺纤维化)的主要特征,循环单核细胞对干扰素信号的响应降低是导致重症新型冠状病毒感染(COVID-19)患者进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的主要原因。而在SARS-CoV-2感染导致的肺纤维化中,循环 γ 干扰素水平较低可能是持续性纤维化的风险因素,而干扰素- β 水平较低、IL-1 α 和TGF- β 水平较高则与COVID-19后肺纤维化的发展相关^[52]。基于仙台病毒所致的呼吸道感染后伴发慢性肺病小鼠模型研究发现,TLR3激活的单核细胞来源的树突状细胞(moDCs)可通过促进肺泡2型上皮(AT2)细胞的扩张来驱动慢性炎症性疾病的发展,上述研究机制为理解病毒感染后慢性肺部疾病的发展提供了切入点,也为探究“主客交”病机认识的现代生物学内涵提供新的视角^[53]。

3.1.2 主虚客邪胶着“厥阴”相关机制——以“慢性乙型肝炎纤维化(CHB-HF)”为例[病原体为乙型肝炎病毒(HBV)] 乙型肝炎一直以来都是我国重大公共卫生问题,中医认为“肝主藏血”“与络相连”,主虚客邪交于肝络是慢性乙型肝炎纤维化发生发展的重要病理机制,需在厘清主客、扶正达邪的基础上,疏通肝络,剔除络中羁留邪气,以解主客凝滞。针对以乙型肝炎纤维化所呈现的“主客交”态的复杂病机,治疗原则以分解主客,疏通肝络为核心。恩替卡韦作为核苷类似物,其强效抑制乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)聚合酶的

作用机制,基于“主客交”认识其为针对“客邪伏匿”的精准干预,通过直接抑制病毒复制链条中的关键靶点,打破“邪气交结”的病理稳态^[54]。在此基础上,治法尚需扶助正气,针对“主”之不足,涉及气血阴阳^[55-57]。温病学名家张之文提出中医治疗以益气扶正通络为基本大法,“截断扭转”控制肝纤维化病情进展,逆转病势,达到治疗效果^[1]。以三甲散加减来治疗慢性乙型肝炎纤维化临床应用广泛。现代研究也证实,三甲散具有抗慢性乙型肝炎纤维化的功效,冯全生项目组从《温疫论》中三甲散为基础化裁形成芪甲柔肝方,在明确该方联合恩替卡韦治疗方案临床疗效基础上,进一步探析该联合治疗方案的分期亚组间疗效的差异性,经分析显示芪甲柔肝方联合恩替卡韦在F3期慢性乙型肝炎肝纤维化患者中的疗效尤为显著^[54],机制解析参见增强出版附加材料。相关基础研究已证实芪甲柔肝方改善肝纤维化疗效可能与炎症反应、自噬凋亡、血管生成等一系列生物学过程密切相关,涉及多通路[以磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)及miR23a介导的Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)信号通路]多靶点调控^[58-61]。另有较多“主客交”指导下加减三甲散也在肝纤维化大鼠模型上具有调控肝内血管新生,星状细胞活化及辅助性T细胞17/调节性T细胞(Th17/Treg)平衡等靶点发挥抗纤维化作用^[62-63]。上述基于三甲散抗肝纤维化研究中所涉及的虫类药物如土鳖虫、鳖甲、穿山甲、牡蛎等,均是在益气活血基础上融合通肝络的代表性药物。

相较于肺络,以乙型肝炎纤维化为代表的主虚客邪胶着“厥阴”相关研究,已发现肝纤维化F3期阶段为“主客交”指导下病证结合精准分期,此期“主虚”更甚,“客邪”深伏,交于肝络致持续性损伤修复过度,纤维化进程加快,如失治误治则发展至早期肝硬化,是“主客交”切入“截断扭转”的最佳时机。有时空组研究发现,Metavir F2期到Metavir F3期转变的过程中,抗凋亡等关键因子出现“瞬调”现象,分期调控与生物学关系的权重、转化机制等仍有待深入证实^[64]。

3.1.3 主虚客邪胶伏“少阴”肾络相关机制——以“获得性免疫缺陷综合征(AIDS)”为例[病原体为人类免疫缺陷病毒-1型(HIV-1)] 艾滋病作为“正虚疫毒内陷血络”的现代疫病,与“主客交”病机认识高度契合。艾滋病从以发热和皮疹等为主要表现的初期急性感染,到以腹泻和消瘦为特征的五脏耗伤无症状期及进展成为临床艾滋病期,“因”于病毒不断破坏人体免疫系统,机体最终出现严重免疫缺陷,进而合并系列机会感染和其他病理变化的过程^[65]。符合正虚邪恋,疫毒深伏血脉,与气血互结,形成缠绵难愈的痼疾的病机特点。

虽然高效抗逆转录病毒治疗(HAART)能抑制病毒复制,但病毒始终潜伏于免疫细胞储存库^[66],可认识为深伏“少阴”肾的病位特征,肾为先天之本,主藏精而寓元阴元阳,精气为人体生命活动的物质基础与功能动力。而HIV潜伏状态下,病毒DNA整合于宿主细胞基因组并长期“休眠”,与肾中精气被“邪伏”所困造成先后天精气化生及布散障碍过程相契合。HIV感染可以通过多种方式导致免疫激活^[67],可直接刺激先天免疫细胞和HIV特异性CD4⁺和CD8⁺T细胞,进而导致肠道中CD4⁺T细胞的耗竭及肠道紧密连接的破坏,允

许管腔微生物产物易位,进一步加剧免疫激活。其次,其他病毒如HBV、丙型肝炎病毒(HCV)、巨细胞病毒(CMV)、EB病毒(EBV)及细菌、真菌等混合感染的存在和再激活也有影响。终末阶段HIV相关CD4⁺T细胞耗竭可能会刺激生理稳态增殖并加重免疫激活。因此,形成了一个恶性循环,即持续的免疫激活导致CD4⁺T细胞进一步耗竭,从而获得更多的免疫激活。免疫激活还与淋巴组织中Treg数量的增加有关。Treg分泌TGF- β ,触发成纤维细胞产生和沉积胶原蛋白,导致淋巴结的结构损伤和纤维化,减少CD4⁺T细胞的再生和存活,从而恶化免疫缺陷。已有大量证明在长期接受逆转录病毒(ART)治疗的情况下也会持续激活免疫反应和慢性炎症,也是非艾滋病事件(SNAE)导致HIV感染者发病和死亡的主要原因^[68],与“主客交”疫毒内陷血脉,胶于“少阴”肾的特点认识一致。

HIV的长期损伤本质是病毒潜伏,免疫激活合并慢性炎症的恶性循环。突破修复困境需多靶点干预:清除潜伏库、阻断炎症级联、促进组织再生及免疫重建。根据“分离主客,托客离主,正确祛扶,和谐主客”的“主客交”治则^[69-70],急性感染期,以阻断病毒深伏趋势为目标,如以清热解表、透邪解毒(银翘散),后期阴液耗伤,虚热内生联合黄芪、鳖甲托邪外透,防邪陷血脉,如青蒿鳖甲汤以养阴透热,此方以鳖甲入络搜邪,能清伏于阴分之热,配伍青蒿引伏热外达^[69]。无症状期,则以打破“主客相交”状态,延缓进入发病期,可通过穿山甲、廑虫等搜剔络邪,分离主客,加之黄芪、半边莲等补托法辅以化湿解毒实现托客离。调和阴阳,通过补益气血抑制免疫异常激活,实现“带毒生存”^[60]。故可概括之,“主客交”提出的三甲散(鳖甲)分离血脉胶结之邪,可用于无症状期;托里消毒散补气托毒,适于发病期顽固感染。近年来,约10%~40%患者ART后虽病毒抑制,但CD4⁺T细胞数量仍低,即免疫无应答者,成为艾滋病防治的难题,发生机制与胸腺功能衰退,慢性炎症损伤造血微环境及异常免疫激活持续消耗T细胞等有关^[71-72]。“主客交”提出的“托客离主,和谐共存”策略,为HAART局限(免疫重建失败、储存库难题)提供中医思路,如“托法”促病毒暴露;强调“治未病”,无症状期干预是延缓病程的核心。中医药通过调节免疫稳态而非单纯抗病毒,实现带毒生存下的功能恢复,为中西医协同治疗提供新范式,尤其对无症状期干预及免疫调节具有突破潜力。

“主客交”病机核心以“正邪搏结,胶结阴分”为特征,其应用除传统肺部感染、乙肝、艾滋病等范畴,也被广泛应用于指导深入三阴病位的各类感染性顽疾。例如带状疱疹后神经痛(邪毒伏匿少阳/厥阴络脉,与气血凝滞交结)、慢性盆腔炎(湿热瘀毒客阻冲任胞络,正气虚衰难祛)、病毒性心肌炎(热毒深陷少阴心脉,心气耗伤致络瘀不散)、溃疡性结肠炎(浊毒蕴结太阴肠络,气血败腐成溃)等。此类疾病共同呈现“邪陷三阴”的演进特征——外感邪气由表入里,深伏肝、心、脾(三阴)所属血脉,与虚损之正气顽固胶结,导致病情迁延、组织进行性损伤。针对此“客邪胶固主损”之态,当以三甲散类方透络搜邪、养阴破瘀,破解慢性感染僵局,为阻断疾病向深重病变进展提供关键治疗范式。

3.2 “主客交”研究瓶颈与突破方向 “主客交”在温病学及慢性感染性疾病诊疗中具有重要指导价值,但其现代研究仍需突破:①动态演化及“胶态”机制未完全明晰。“主客交”的核心特征在于客邪与正气在阴分血络的胶结不解,但目前对这一动态过程的分子机制、免疫学特征及组织病理学变化缺乏系统解析。现代研究多聚焦于单一环节(如炎症因子或纤维化进程等),未能全面阐释疫邪-正气-血络三者的交互作用及“胶态”形成的时空演变规律。例如,可基于PAMP/DAMP经典损伤模式与细胞外基质的相互作用导致“胶态”形成认识,建立完整的生物学模型。②“主客交”的病证复合型表征模糊,缺乏“胶态”核心病机相关生物学标志物精准量化评估体系。由于“主客交”患者的临床表现(如低热、乏力、舌瘀点)具有高度异质性,但现有研究未能建立症状、舌脉与“胶态”程度的量化关联。中医“证-病-效”研究多依赖主观判断,缺乏基于多组学(如免疫组学、代谢组、单细胞组学)的客观病证模型与药效评估指标。例如,“主客交”关键治疗的三甲散方剂对“胶态”的干预效果是否能通过血液/组织标志物(如细胞外基质成分、炎症因子谱)进行动态监测与疗效评价缺乏科学依据与循证证据。③虫类药物与“血肉有情之品”是破解主客交“胶结态”的核心药械,然因临床对主客交病机辨识不足、病位判定失准,致以虫药为代表的通络解“胶态”应用指征模糊——常仅以“病程迁延”或“常法罔效”为凭,未契合“胶结深络”之病机本质;更因虫药峻烈之性有耗气伤血之弊,不可久服。“主客交”论治感染性疾病研究报道均强调根据不同时期、不同证候特点,灵活运用不同的治法和方药,故亟需构建标准客观化“主客交”病机指导用药指征。

因此,“主客交”病机认识的现代研究需突破传统经验医学的局限,通过多组学技术解析其动态演化及胶态机制,建立量化评估体系,并聚焦三阴病后期感染的中医药辨治难题。这一方向不仅有助于深化中医温病学理论,更可为慢性感染性疾病的精准治疗提供中医特色方案。

4 从“主客交”经典理论认识到“胶态”临床精准诊疗范式突破——基于多模态跨尺度整合的“宏-微”时空结合模式

4.1 构建“主客交”动态演化的多组学时空图谱 整合单细胞组学、空间组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学技术,解析疫邪深入阴分血络过程中的免疫-炎症网络、细胞外基质重塑及代谢异常特征。通过单细胞测序及空间转录组学,明确“胶态”形成中关键细胞类型(如成纤维细胞、巨噬细胞)及信号通路[聚焦TGF- β /Smad、NLRP3炎症小体、核转录因子(NF)- κ B信号通路等]在结缔组织不同亚型细胞串扰的时空变化,为精准干预提供靶点分析依据。

笔者课题组早期开展大样本的慢性肝病、艾滋病、病毒性肺炎等感染性疾病患者证候规律研究,运用跨尺度及智能感知方法,收集涵盖患者症状、体征、舌象、脉象等多维度临床表征信息,基于中医证候理论体系,获得证型分布规律图谱及证素关键因子特征。基于大规模转录组学、蛋白质组学、代谢组学获得了慢性感染性疾病关键证型患者的差异表达基因与差异代谢物图谱,已构建病证结合的证候组学信息,

应用于国家传染病综合防治示范区(四川),建立感染性疾病的宏观表型特征信息库和多组学分子标志物信息库(<https://idssd.cn/>),时空队列研究数据尚待完善。

4.2 聚焦“异病同证”视域下“三阴胶态”共性机制研究 炎症反应被认为是启动并维持组织纤维化愈合过程的驱动器。正常组织中的ECM处于动态平衡,慢性感染性疾病会打破该平衡。前述三阴胶态代表性疾病相关基础研究均提示,巨噬细胞是慢性炎症及病理性纤维化修复启动的关键调控者。组织损伤发生后,定居与循环中募集的巨噬细胞在免疫炎症微环境诱导下发生表型及功能分化。急性期,PAMP联合DAMP模式可持续激活巨噬细胞并诱导其向M1型转化,后者释放炎症介质(包括ROS、TNF- α 等)介导免疫炎症反应,引起组织损伤。急性炎症控制后进入恢复阶段,巨噬细胞由M1型向M2型转变,通过释放抗炎介质,表达组织修复的标志物,促进组织的修复与重建。正常感染性疾病发展过程中,M1和M2巨噬细胞之间处于动态平衡,共同发挥抗感染,促进组织修复等作用。而持续性慢性感染,巨噬细胞向M2型极化过度,导致M1和M2之间失平衡,持续的过度极化的M2型巨噬细胞导致纤维修复过度,由生理修复向病理性纤维增生发展。因此,损伤组织部位大量浸润的M2型巨噬细胞被认为是慢性感染至持续性纤维化修复的重要因素,也为“胶态”核心病机的损伤评价提供病理性和生物学标志物精准化、量化评估参照系。

4.3 基于真实世界研究建立跨尺度整合算法进行“胶态”量化评估体系 针对“主客交”涉及的“胶态”难以量化问题,开发基于影像学[如磁共振成像(MRI)弹性成像]、液体活检(如循环纤维细胞、细胞外囊泡)及生物标志物(如胶原代谢产物、炎症因子)的量化评估工具,实现“胶态”程度的动态监测。结合中医舌诊数字化技术,建立症状-舌脉-胶态程度的关联模型,为“主客交”指导的精准诊疗提供量化评估体系。丁艳等^[71]基于“舌诊+脉诊+问诊+声诊”的多模态数据融合的诊断模型能有效实现2型糖尿病(T2DM)血瘀证的客观化辨识,也证明该体系构建的可行性。

以“主客交”认识为指导,针对三阴病(如HIV感染、慢性乙肝)后期免疫耗竭、病毒库持续存在的病理特点,开展三甲散等方剂的干预机制研究。通过多中心临床试验,验证中医药在阻断“胶态”形成、逆转纤维化中的疗效,挖掘关键质量标志物(Q-marker),形成具有国际共识的诊疗方案。见增强出版附加材料。

5 小结与展望

本文基于中医温病学“主客交”病机论述,系统探讨了其在感染性疾病慢性化过程中的理论价值、现代病理机制及中西医结合诊疗范式的构建。提出“虚(主)实(客)交结于阴分血络”的动态病机模型,并构建了“因(病因特性)、位(三阴病位)、性(虚实特征)、势(传变趋势)”四维交互作用模型,为阐释感染性疾病慢性化的共性病理提供了独特的理论视阈。并据此提出基于多模态跨尺度整合的“宏-微”时空结合模式,通过构建“主客交”动态演化的多组学时空图谱、基于跨尺度整合算法建立“胶态”量化评估体系,以及聚焦三阴病后

期感染的中医药干预节点机制,为感染性疾病慢性化的精准治疗提供了新思路和新方法。

随着多模态AI技术的深入应用,“主客交”在感染性疾病慢性化中西医结合诊疗中的价值将进一步凸显,通过时空多组学数据分析、构建智能诊疗系统以及优化药物研发,可推动该理论的现代化与“胶态”精准化;同时,加强其理论标准推广与国际交流,以期大幅度提升中西医结合诊疗感染性疾病慢性化的规范性与科学性。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 张之文.《温疫论》“主客交”理论学说在感染性疾病中的应用[J]. 成都中医药大学学报,2004,27(4):26-27.
ZHANG Z W. The application of the theory of "Zhu Ke Jiao" in the theory of infectious diseases in on epidemic disease[J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med,2004,27(4):26-27.
- [2] BARTH K, REMICK D G, GENCO C A. Disruption of immune regulation by microbial pathogens and resulting chronic inflammation[J]. J Cell Physiol,2013,228(7):1413-1422.
- [3] KAWAI T, IKEGAWA M, ORI D, et al. Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity[J]. Immunity,2024,57(4):649-673.
- [4] PEI G, DORHOI A. NOD-like receptors: Guards of cellular homeostasis perturbation during infection[J]. Int J Mol Sci,2021,22(13):6714.
- [5] YONEYAMA M, KATO H, FUJITA T. Physiological functions of RIG-I-like receptors[J]. Immunity,2024,57(4):731-751.
- [6] ARYA P, SHARMA V, SINGH P, et al. Bacterial endotoxin-lipopolysaccharide role in inflammatory diseases: An overview[J]. Iran J Basic Med Sci,2025,28(5):553-564.
- [7] 张亚萍,唐振宇,李永亮.论叶天士对张仲景通络法的继承与发挥[J].上海中医药杂志,2017,51(9):37-39.
ZHANG Y P, TANG Z Y, LI Y L. YE Tianshi's inheritance and development for ZHANG Zhongjing's therapy of dredging collaterals[J]. Shanghai J Tradit Chin Med,2017,51(9):37-39.
- [8] 吕俊,石炜弘,张平,等.基于络病理论探讨虫类中药在感染后咳嗽中的应用[J].上海中医药杂志,2022,56(7):11-13,37.
LYU J, SHI W H, ZHANG P, et al. Application of insect drugs in treatment of post-infectious cough based on collateral disease theory[J]. Shanghai J Tradit Chin Med,2022,56(7):11-13,37.
- [9] 余婷,刘扬,贺凡,等.基于络病理论探析虫类药在脑小血管病中的应用[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(5):200-204.
YU T, LIU Y, HE F, et al. Exploration of the application of insect drugs in cerebral small vessel disease based on collateral disease theory[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med,2025,27(5):200-204.
- [10] ZHU Y, CHAI Y, XIAO G, et al. *Astragalus* and its formulas as a therapeutic option for fibrotic diseases: Pharmacology and mechanisms[J]. Front Pharmacol,2022,13:1040350.
- [11] GAO C, HU Z H, CUI Z Y, et al. *Angelica dahurica* extract and its effective component bergapten alleviated hepatic fibrosis by

- activating FXR signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2024, 78(2): 427-438.
- [12] SONG X, KONG J, SONG J, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide alleviates myocardial fibrosis and oxidative stress in the heart of hypertensive rats[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 6710006.
- [13] WANG L, SUN Y, RUAN C, et al. *Angelica sinensis* is effective in treating diffuse interstitial pulmonary fibrosis in rats [J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2014, 28(5): 923-928.
- [14] YAN M, WANG Q, YANG H, et al. The paeonol of total glucosides of white peony regulates the differentiation of CD4⁺ Treg cells through the EP300/FoxP3 axis to relieve pulmonary fibrosis in mice[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(3): 3959-3970.
- [15] XIA S, LI Y, YOU P, et al. Screening of anti-liver fibrosis peptides from turtle shell protein using two-enzyme hydrolysis by molecular docking[J]. *Food Funct*, 2023, 14(3): 1476-1483.
- [16] ZHANG Y, LU Y B, ZHU W J, et al. Leech extract alleviates idiopathic pulmonary fibrosis by TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117737.
- [17] BAI G, YAN G, WANG G, et al. Anti-hepatic fibrosis effects of a novel turtle shell decoction by inhibiting hepatic stellate cell proliferation and blocking TGF- β_1 /Smad signaling pathway in rats [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2902-2910.
- [18] YANG L, WANG Y, NUERBIYE A, et al. Effects of *Periostracum cicadae* on cytokines and apoptosis regulatory proteins in an IgA nephropathy rat model[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1599.
- [19] LEE D Y, YUN S M, SONG M Y, et al. Administration of steamed and freeze-dried mature silkworm larval powder prevents hepatic fibrosis and hepatocellular carcinogenesis by blocking TGF- β /STAT3 signaling cascades in rats[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 568.
- [20] LI H, KAN B, SONG L, et al. Role of the Hippo signaling pathway in safflower yellow pigment treatment of paraquat-induced pulmonary fibrosis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520905425.
- [21] CHEN H J, HUANG J Y, KO C Y. Peach kernel extracts inhibit lipopolysaccharide-induced activation of HSC-T6 hepatic stellate cells[J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022: 4869973.
- [22] 廖彭莹, 张天丰, 邓纭宁, 等. 鳖各部位的成分和药理作用研究进展[J]. *中药材*, 2024, 47(4): 1053-1061.
- LIAO P Y, ZHANG T F, DENG Y N, et al. Progress in the study of the constituents and pharmacological effects of various parts of the soft-shelled turtle[J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(4): 1053-1061.
- [23] 李厚钢. 鳖甲抗肝纤维化的物质基础研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- LI H G. Research of the therapeutic material basis of carapax trionycis on anti-hepatic fibrosis[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2020.
- [24] 唐宇, 肖丹, 刘子毓, 等. 龟甲胶的研究现状及展望[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6): 2593-2598.
- TANG Y, XIAO D, LIU Z Y, et al. Research status and prospect of Testudinis Carapacis et Plastris Colla[J]. *China J Tradit Chin Med*, 2019, 34(6): 2593-2598.
- [25] 周宗元, 王建, 马骁. 穿山甲的研究进展[J]. *中药与临床*, 2014, 5(1): 54-56, 62.
- ZHOU Z Y, WANG J, MA X. The research progress of Pangolin [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2014, 5(1): 54-56, 62.
- [26] 包兴慧. 蝉蜕化学成分及生物活性研究[D]. 深圳: 深圳大学, 2023.
- BAO X H. Study on chemical composition and biological activity of Periostracum Cicadae[D]. Shenzhen: Shenzhen University, 2023.
- [27] 高长久, 张梦琪, 曹静, 等. 蝉蜕的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中医药学报*, 2015, 43(2): 110-112.
- GAO C J, ZHANG M Q, CAO J, et al. Advances in the pharmacological effects and clinical applications of *Cicada metamorphosis* [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2015, 43(2): 110-112.
- [28] 胡楠, 石岩, 曹宇博, 等. 白僵蚕化学成分及药用药效的中西医研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(6): 150-154.
- HU N, SHI Y, CAO Y B, et al. Research progress on chemical components and medicinal effects of Baihuajian (*Bombyx Batryticatus*) in traditional Chinese and Western medicine[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(6): 150-154.
- [29] 张洪怡, 王彬, 刘佳雯, 等. 牡蛎的本草考证及现代研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(3): 223-234.
- ZHANG H Y, WANG B, LIU J W, et al. Herbal textual research and modern research progress of *Ostreae Concha* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(3): 223-234.
- [30] 杨韵, 徐波. 牡蛎的化学成分及其生物活性研究进展[J]. *中国现代中药*, 2015, 17(12): 1345-1349.
- YANG Y, XU B. Research progress on chemical composition of oyster and its biological activity[J]. *Mod Chin Med*, 2015, 17(12): 1345-1349.
- [31] ZHOU J, LIANG Y, PAN J X, et al. Protein extracts of *Crassostrea gigas* alleviate CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats by reducing the expression of CTGF, TGF- β_1 and NF- κ B in liver tissues[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2913-2920.
- [32] 倪林君, 刘晓凤, 胡筱, 等. 虫类药土鳖虫化学成分研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(11): 170-176.
- NI L J, LIU X F, HU X, et al. Research progress on chemical composition of Tubiechong (*Eupolyphaga steleophaga*) [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(11): 170-176.
- [33] 杨宇, 黄兴琳, 江忠敏, 等. 中药红花化学成分与药理作用研究新进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 119-126.
- YANG Y, HUANG X L, JIANG Z M, et al. New research progress for chemical compositions and pharmacological effect of Honghua (*Carthami Flos*) [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(10): 119-126.
- [34] JIN M, WU Y, WANG L, et al. Hydroxysafflor yellow a attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J].

- Phytother Res, 2016, 30(4): 577-587.
- [35] 冷嘉怡, 马艳妮, 张超, 等. 白芍的化学成分、药理作用及其临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(8): 124-131.
LENG J Y, MA Y N, ZHANG C, et al. Advances in chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of Radix Paeoniae Alba[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2025, 27(8): 124-131.
- [36] 王秋艳, 王世新, 隋方宇, 等. 白芍活性成分、药理作用及成分变化的影响因素研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(5): 1817-1829.
WANG Q Y, WANG S X, SUI F Y, et al. Research progress on active ingredients, pharmacological effects and influencing factors of component changes of Paeoniae Radix Alba[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(5): 1817-1829.
- [37] 冯慧敏, 李玥, 罗旭东, 等. 当归化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 159-166.
FENG H M, LI Y, LUO X D, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Danggui (Radix Angelicae Sinensis) and prediction analysis on its quality markers[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(4): 159-166.
- [38] WANG K, WANG J, SONG M, et al. Angelica sinensis polysaccharide attenuates CCl₄-induced liver fibrosis via the IL-22/STAT3 pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 162: 273-283.
- [39] 付慧婕, 雷根平, 董盛, 等. 黄芪的现代药理作用及研究进展[J]. 河北中医, 2025, 47(4): 695-699, 704.
FU H J, LEI G P, DONG S, et al. Modern pharmacological actions and research progress of Astragalus membranaceus[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2025, 47(4): 695-699, 704.
- [40] 邵梦璐, 柏晋梅. 基于“主客交”理论分期论治上气道咳嗽综合征[J]. 河南中医, 2025, 45(1): 28-31.
SHAO M L, BO J M. Staged treatment of upper airway cough syndrome based on the theory of "host-guest interaction"[J]. Henan Tradit Chin Med, 2025, 45(1): 28-31.
- [41] 陈晔欣, 黄圣, 叶蓉, 等. 陈霞波基于“主客交”理论辨治难治性慢性咳嗽之经验[J]. 江苏中医药, 2024, 56(12): 13-16.
CHEN Y X, HUANG S, YE R, et al. Chen Xiabo's experience in recognizing and treating refractory chronic cough based on the theory of "host-guest communication"[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2024, 56(12): 13-16.
- [42] 马协丽, 姜泉, 杨煜辰, 等. 基于“络病-主客交”理论辨治结缔组织疾病相关间质性肺病[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(9): 54-57.
MA X L, JIANG Q, YANG Y C, et al. Based on theory of "collateral disease-host-guest interaction" to treat connective tissue-associated interstitial lung disease[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2023, 57(9): 54-57.
- [43] 刘西洋, 陈旭, 陈俊西, 等. 基于主客交理论辨治新冠后症状[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(4): 628-632.
LIU X Y, CHEN X, CHEN J X, et al. Pattern differentiation and treatment of post-COVID-19 symptoms based on the theory of host-guest interaction[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2024, 44(4): 628-632.
- [44] 封俊辰, 王华, 赵丽, 等. 基于“主客交”理论论治老年群体新型冠状病毒感染后状态[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4575-4578.
FENG J C, WANG H, ZHAO L, et al. Treatise on the post-COVID conditions in the elderly based on the theory of 'interaction between host and guest'[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(10): 4575-4578.
- [45] 盛丽, 姚岚, 王莉, 等. 沙参水蛭黄芩人参对博来霉素小鼠肺纤维化的影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(6): 1000-1002.
SHENG L, YAO L, WANG L, et al. Effect of salvia leech, scutellaria baicalensis and ginseng on pulmonary fibrosis in bleomycin mice[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2006, 24(6): 1000-1002.
- [46] 王慧慧, 蒙艳丽, 杨志敏, 等. 地龙对肺纤维化小鼠肺组织中纤维化因子TGF- β_1 及 α -SMA表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5473-5478.
WANG H H, MENG Y L, YANG Z M, et al. Effect of Dilong on expression of fibrogenic factors TGF- β_1 and α -SMA in lung tissue of mice with pulmonary fibrosis[J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(24): 5473-5478.
- [47] 胡侃, 杨永寿, 何正春, 等. 美洲大蠊提取物对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的疗效研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 129-133.
HU K, YANG Y S, HE Z C, et al. Effect of periplaneta americana extract on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(2): 129-133.
- [48] 张瑞, 宋建平, 李瑞琴, 等. 大黄廑虫丸对肺纤维化大鼠形成阶段的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 131-133.
ZHANG R, SONG J P, LI R Q, et al. Effect of Dahuang Zhechong Wan on formation stage of pulmonary fibrosis in rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(4): 131-133.
- [49] 李家墨, 郑心, 王珺. 间质流膏对博来霉素致大鼠肺纤维化模型PDGF-BB与 α -SMA表达影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(1): 79-83.
LI J Z, ZHENG X, WANG J. Jianzhiliugao on bleomycin induced pulmonary fibrosis in rats model of PDGF-BB and the expression of α -SMA effects of random parallel controlled study[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2014, 28(1): 79-83.
- [50] PARIMON T, ESPINDOLA M, MARCHEVSKY A, et al. Potential mechanisms for lung fibrosis associated with COVID-19 infection[J]. Q J Med, 2023, 116(7): 487-492.
- [51] WANG X, WU K, KEELER S P, et al. TLR3-activated monocyte-derived dendritic cells trigger progression from acute viral infection to chronic disease in the lung[J]. J Immunol, 2021, 206(6): 1297-1314.
- [52] 李白雪, 王鑫, 刘悸斌, 等. 基于“主客交”理论的芪甲柔肝方联合恩替卡韦对气虚络阻证慢性乙型肝炎肝纤维化的分期疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(9): 180-188.
LI B X, WANG X, LIU J B, et al. Efficacy of Qijia Rougan decoction combined with entecavir in staged treatment of chronic

- hepatitis Bliver fibrosis with Qi deficiency and blood stasis syndrome: A study based on the theory of "Zhu Ke Jiao"[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, 32(9): 180-188.
- [53] 闫颖, 杨宇. 从“主客交”论治肝纤维化的思考[J]. *湖南中医杂志*, 2008, 24(5): 84-86.
- YAN Y, YANG Y. Reflections on the treatment of hepatic fibrosis from the theory of "Zhu KeJiao"[J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2008, 24(5): 84-86.
- [54] 郑秀丽, 杨宇. 从“主客交”论治慢性乙型肝炎纤维化的理论探讨[J]. *江苏中医药*, 2008, 40(9): 20-21.
- ZHENG X L, YANG Y. Theoretical discussion on the treatment of chronic hepatitis B fibrosis from the theory of "Zhu Ke Jiao" [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2008, 40(9): 20-21.
- [55] 李霞, 吴文军, 刘文平, 等. 基于络病理论探讨肝纤维化病机与治疗[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 4619-4622.
- LI X, WU W J, LIU W P, et al. Discussion on pathogenesis and treatment of hepatic fibrosis based oncollateral disease theory[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(8): 4619-4622.
- [56] ZHENG Y, JI S, LI X, et al. Qijia Rougan formula ameliorates ECM deposition in hepatic fibrosis by regulating the JAK1/STAT6-microRNA-23a feedback loop in macrophage M2 polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115794.
- [57] LI X, XU X, TAO S, et al. Gut microbes combined with metabolomics reveal the protective effects of Qijia Rougan decoction against CCl₄-induced hepatic fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1347120.
- [58] LI G Y, LI B X, SONG H F, et al. The active ingredients and potential mechanism of Qijia Rougan decoction in autophagy and hepatic stellate cell activation modulation in liver fibrogenesis [J]. *J Anal Methods Chem*, 2025, 2025: 4646858.
- [59] 刘进, 许欣怡, 刘悸斌, 等. 芪甲柔肝方及其拆方调控 VEGF/SRF/c-FOS 通路与改善肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(20): 5528-5538.
- LIU J, XU X Y, LIU J B, et al. Mechanism of Qijia Rougan decoction and its disassembled formulas on regulation of VEGF/SRF/c-FOS pathway and improvement of hepatic sinusoidal capillaryization in rats with hepatic fibrosis[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(20): 5528-5538.
- [60] 王菊, 杨宇, 王宝家, 等. 从“主客交”和“络病”论治肝纤维化的理论探讨[J]. *国医论坛*, 2015, 30(2): 9-11.
- WANG J, YANG Y, WANG B J, et al. Theoretical discussion on the treatment of liver fibrosis from "subject-object communication" and "complex disease" theory [J]. *Forum Tradit Chin Med*, 2015, 30(2): 9-11.
- [61] 牟德英, 郑秀丽, 杨宇, 等. 加减三甲散对肝纤维化大鼠 Th17/Treg 平衡的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 801-804.
- MOU D Y, ZHENNG X L, YANG Y, et al. Influence of modified Sanjia powder on balance of Th17/Treg in rats with hepatic fibrosis[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(4): 801-804.
- [62] 郭鹏程. 利用时空多组学解析肝脏功能结构及肝再生、肝纤维化分子机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- GUO P C. Using spatio-temporal polyomics to analyze liver functional structure and molecular mechanisms of liver regeneration and liver fibrosis[D]. Changchun: Jilin University, 2023.
- [63] SABIN C A, LUNDGREN J D. The natural history of HIV infection[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(4): 311-317.
- [64] RANGA U, PANCHAPAKESAN A, SAINI C. HIV-1 subtypes and latent reservoirs[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2024, 19(2): 87-92.
- [65] APPAY V, KELLEHER A D. Immune activation and immune aging in HIV infection[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2016, 11(2): 242-249.
- [66] HSU D C, SERETI I. Serious non-AIDS events: Therapeutic targets of immune activation and chronic inflammation in HIV infection[J]. *Drugs*, 2016, 76(5): 533-549.
- [67] 陈守生, 李鹏宇, 徐赫文, 等. 基于“主客交”理论探析艾滋病发热病机及辨治思路[J]. *山东中医药大学学报*, 2024, 48(1): 22-26.
- Chen S S, Li P Y, XU H W, et al. Pathogenesis and treatment of AIDS related fever based on theory of "host-guest interaction" [J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*, 2024, 48(1): 22-26.
- [68] 刘思. 从“主客交”论艾滋病[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- LIU S. The discussion of AIDS based on theory of host-gust interaction [D]. Chengdu: Chengdu University of Chinese Medicine, 2015.
- [69] MASSANELLA M, NEGREDO E, CLOTET B, et al. Immunodiscordant responses to HAART--mechanisms and consequences[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9(11): 1135-1149.
- [70] NAKANJAKO D, KIRAGGA A N, MUSICK B S, et al. Frequency and impact of suboptimal immune recovery on first-line antiretroviral therapy within the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS in East Africa[J]. *AIDS*, 2016, 30(12): 1913-1922.
- [71] 丁艳, 王焱, 刘佳, 等. 基于客观化多模态数据融合的 T2DM 血瘀证诊断模型构建[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(9): 1592-1598.
- DING Y, WANG Y, LIU J, et al. Construction of a diagnostic model for T2DM blood stasis evidence based on objectivized multimodal data fusion[J]. *J Basic Chin Med*, 2025, 31(9): 1592-1598

[责任编辑 顾雪竹]