

# 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

张晶, 陈秋平, 梁钰, 刘文平, 冯全生\*, 刘悸斌\*  
(成都中医药大学基础医学院, 成都 611137)

**[摘要]** 肝纤维化(HF)是多种慢性肝病共同的病理环节,其复杂的病理机制和迁延难愈的临床进程构成现代医学重大挑战。现代HF常规疗法无法逆转肝脏的病理性血管重塑,而靶向血管治疗HF作为当前研究热点,又存在单一靶向疗法无法平衡抑制病理修复与促进生理再生之间的矛盾。中医药“以平为期”的动态平衡理念可提供治疗新策略,多靶点的中药复方可实现病理机制双向调控。中医现代化研究中,“脉络-血管系统”在结构和功能上存在高度契合,可通过寻找其在HF中的共性病理环节,指导不同分期下的HF治疗。肝脏脉络是肝络的重要组成部分,此生理学基础上形成的“肝络病”学说对HF临床诊治具有重要指导意义。HF早期内皮功能损伤引发的肝窦阻塞是营阴滞涩络道的病理表现,治以宣气畅滞、助运通脉;中期缺氧和炎症反复刺激血管新生是湿热胶痼络道的病理表现,治以清利湿热、拔浊通脉;后期血流动力学异常诱导的病理性血管重塑是邪毒亏耗络道的病理表现,此时邪盛正虚,当通荣并治,剔毒化瘀、滋阴益气兼顾。此外,中医天人合一的整体观强调因时、因地、因人制宜,理论的实际运用中也当结合具体地域特点。该文旨在从“脉络-血管系统”相关性和“肝络病”学说讨论HF各分期阶段的理法方药特点,提出气虚络阻是HF的核心病机,肝络受损是HF恶化转归的核心病理基础,探讨络损生积在HF中的科学内涵、病机演进,并以四川地区为例探讨HF因地制宜的治疗思想,为HF治疗提供新思路。

**[关键词]** 肝纤维化; 脉络; 血管系统; 肝络病; 肝窦毛细血管化; 病理性血管重塑

**[中图分类号]** R242;R825.4;R256 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)14-0110-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251864

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250728.1746.002>

**[网络出版日期]** 2025-07-29 08:52:18



## Staged Treatment of Hepatic Fibrosis Based on Correlation Between "Collaterals and Vascular System" and Theory of "Hepatic Collateral Disease"

ZHANG Jing, CHEN Qiuping, LIANG Yu, LIU Wenping, FENG Quansheng\*, LIU Jibin\*  
(School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,  
Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** Hepatic fibrosis(HF) is a common pathological link of a variety of chronic hepatic diseases, and its complex pathological mechanism and prolonged clinical course pose a major challenge to modern medicine. Modern conventional therapies for HF cannot reverse the pathological vascular remodeling of the liver, and targeted vascular treatment for HF is a current research hotspot. There is a contradiction between the inhibition of pathological repair and the promotion of physiological regeneration with a single targeted therapy. The dynamic equilibrium concept of "achieving equilibrium of Yin and Yang" of traditional Chinese medicine can provide a new treatment strategy, and multi-target traditional Chinese medicine compounds can achieve two-way regulation of pathological mechanisms. According to the research on the modernization of traditional Chinese medicine, the "collaterals and vascular system" are highly compatible in structure and function, and they can guide the treatment of HF at different stages by identifying their common pathological links in HF. The intrahepatic collaterals are an important component of the hepatic

**[收稿日期]** 2025-06-10

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金项目(82405052);四川省自然科学基金青年基金项目(2024NSFSC1829)

**[第一作者]** 张晶,在读博士,从事温病理论与感染性疾病证治规律研究,E-mail:sandayz@163.com

**[通信作者]** \*冯全生,博士,教授,从事温病理论与感染性疾病证治规律研究,E-mail:fengqs118@163.com;

\*刘悸斌,博士,副教授,从事中西医结合防治感染性疾病研究,E-mail:caeas12@163.com

collaterals, and the theory of "hepatic collateral disease" based on this physiology has important guiding significance for the clinical diagnosis and treatment of HF. Hepatic sinusoidal obstruction caused by endothelial dysfunction in the early stage of HF is a pathological manifestation of stagnant nutrient Yin in collateral passages. It can be treated by diffusing Qi to resolve stagnation and promoting circulation to unblock collaterals. Repeated stimulation of angiogenesis by hypoxia and inflammation in the medium stage is the pathological manifestation of lingering stagnation of damp and heat in collateral passages. It can be treated by clearing and draining damp and heat, eliminating turbidity, and unblocking collaterals. Pathological vascular remodeling induced by hemodynamic abnormalities in the later stage is a pathological manifestation of the consumption of collateral passages by pathogenic toxins. At this stage with excessive pathogenic factors and deficient healthy Qi, combined therapy of dredging and nourishing is adopted to eliminate toxins, resolve blood stasis, nourish Yin, and supplement Qi simultaneously. Moreover, the holistic concept of harmony between human and nature in traditional Chinese medicine emphasizes the time, place, and treatment based on individual conditions, so the practical application of the theory should consider the specific regional characteristics. This paper aims to discuss the characteristics of pathogenesis, treatment principles, prescriptions, and medicines in different stages of HF based on the correlation between "collaterals and vascular system" as well as the theory of "hepatic collateral disease". It was proposed that Qi deficiency and collateral obstruction were the core pathogenesis of HF, and that hepatic collateral damage was the core pathological basis for the deterioration and prognosis of HF. The scientific connotation and pathogenesis evolution of collateral damage and mass generation in HF were discussed. Sichuan was taken as an example to investigate the treatment of HF according to local conditions, providing new ideas for the treatment of HF.

**[Keywords]** hepatic fibrosis; collateral; vascular system; hepatic collateral disease; hepatic sinusoidal capillary; pathologic vascular remodeling

肝纤维化(HF)是机体应对各种慢性肝损伤因素的自我修复反应,其特征是纤维结缔组织取代正常肝组织,导致肝脏结构破坏和功能衰退<sup>[1]</sup>。肝脏是人体重要的代谢解毒、免疫防御及血液循环调节器官,对维持机体内稳态至关重要,其生理病理进程受血管系统高度调控<sup>[2-4]</sup>。研究发现,血管微循环单位主导着肝脏特异性生理功能分区,而病理中肝脏血管重构可直接导致肝实质区消亡<sup>[2,5-6]</sup>。在HF中,从初期内皮功能障碍到最后“门脉化”结节的形成,血管系统的改变贯穿全程<sup>[3,5,7]</sup>。上述血管病理无法得到逆转,传统病因治疗和对症治疗常导致HF病情反复发作,重症率和死亡率逐年攀升,靶向血管的HF治疗策略研发重要且紧急<sup>[8]</sup>。现代医学中“激活-抑制”的单向干预模式难以平衡“抑制病理修复”与“促进生理再生”的矛盾,是目前靶向血管治疗HF的痛点和难点。

中医药在HF治疗中呈显著优势,其“以平为期”的动态平衡治疗理念,配合中药复方多成分、多靶点的协同机制效应,可实现病理双向调控,为上述难题提供解决策略。中医现代化研究认为,络脉作为机体运行血液的通道,在结构功能上与血管系统高度契合<sup>[9-11]</sup>。以络脉为生理学基础的络病学理论具备完整的辨证论治体系<sup>[12-13]</sup>。结合具体脏腑特性,HF归属于“肝络病”范畴<sup>[14]</sup>。从“络脉-血管系统”相关性诠释“肝络病”学说内涵,寻找HF“络脉-血管系统”共性病理环节,可为HF分期治疗提供新的思路和方法。HF中的络脉病变在早中晚期分别经历了营阴滞涩、湿热胶痼、邪毒耗伤的病机改变,在治疗中应把握宣气畅滞、清热利湿、剔毒化痰同滋阴益气兼顾不同治法。以“络脉-血管系统”为轴认识HF证治规律,可丰富“肝络病”学说治疗HF疾病的科学内涵,为中医药指导HF分期治疗及靶向血管的HF新药研发提供理论支持。

## 1 从“络脉-血管系统”相关性诠释“肝络病”学说科学内涵

### 1.1 “络脉-血管系统”相关性探讨 中医学理论中,络脉隶

属于“经络-络脉”体系,构成全身的气血运行三维网络,《黄帝内经·灵枢·本脏》谓其具有“行气血而营阴阳”的功能。中医络脉与现代医学血管系统在解剖结构、生理功能及病理机制上存在深刻关联。络脉“支横别出、逐层细分”的特征与血管系统的动脉-毛细血管-静脉分级高度吻合,尤其是孙络(末梢络脉)与微循环血管在物质交换中的定位高度重叠<sup>[10]</sup>。络脉为“血之府”,能够渗灌气血、溢泄浊邪,与血管系统维持组织灌注、代谢防御的生理特性一致。络脉病则络道运行受阻,气血皆窒,败瘀凝痰聚而成积。如《黄帝内经·素问·举痛论》云:“络血之中,血泣不得注于大经,血气稽留不得行,故宿昔而成积矣”。研究表明,血管内皮功能障碍、微循环障碍等疾病状态与络病学中络气郁滞、络脉瘀阻的病机密切相关<sup>[9]</sup>。因此,可通过关联“络脉-血管系统”的共性病理环节,把握络病理论中蕴含的科学内涵,分析不同络病的病机演变规律及用药特点。

### 1.2 “肝络病”学说内涵 络脉网络全身,循经各归脏腑,助所属脏腑行使其生理功能。唐容川曰:“六经出于脏腑,脏腑各有一经脉,游行出入,以布其化”。肝络作为络脉循行于肝脏的部分,结构分布上循肝经上下出入、联络胆胃,功能上除了运行气血、渗灌濡养和津血互换,还能够助肝藏血、助肝疏泄。自发病起即表现为肝络功能和(或)结构异常,并在整个病程中均以肝络病变为轴心的一类疾病均称为“肝络病”<sup>[14]</sup>。病毒性肝炎、脂肪性肝病、HF及肝硬化等现代疾病均归属于此范畴。《临证指南医案·卷四·积聚》中描述“初为气结在经,久则血伤入络”。《黄帝内经·灵枢·痲疽》曰:“营卫稽留于经脉之中,则血泣而不行,不行则卫气从之而不通”。“久病入络”“久痛入络”等说,则描述了其由气及血、易滞易瘀、缠绵胶痼等致病特点。此外,肝属厥阴主“阖”,受纳三阴之阴气,借少火而升发。《张氏医通·卷十一》曰:“肝脏升发之气,生气旺则五脏环周,生气阻则五脏留著”。肝络受阻则肝气不得升发,肝气郁结,气血不畅,症见两胁胀满不适、疼痛。

肝络受损则不能助肝疏泄,其维持血液运行、调节津液代谢功能和促进脾胃消化等功能减退,可导致水湿痰饮及瘀血产生,症见癥积、肿块、腹水等;肝不藏血,其储藏血液、调节血量、防止出血功能减退,导致脏腑组织失养,肝血虚少及出血倾向,症见目涩、筋脉拘急、呕血、衄血等。综上,“肝络病”学说在络病学基础上结合其脏腑特异性生理病理特点,可对HF的疾病认识提供完备的理论背景支持。

**1.3 血管系统异常贯穿“肝络病”病理全程** 近几年,泛血管疾病作为重点研发专项受国家高度重视,血管系统的病变危及全身各个器官,“肝络病”以肝络病变为轴,也当属于泛血管疾病中血管病变累积肝脏的部分,其病理生理机制和治疗策略是当下研究热点<sup>[13,15]</sup>。各类病毒、乙醇、脂肪、药物及免疫诱导的肝病中均表现出规律性的血管系统稳态失衡病理特征<sup>[16-19]</sup>。已有研究证明,各类慢性肝炎中肝窦内皮细胞(LSECs)表型改变先于并促进肝星状细胞(HSCs)活化,肝窦毛细血管瘤可早于HF出现并推动其进展<sup>[17]</sup>。在此后的进展阶段,HSCs活化和细胞外基质(ECM)沉积不断增多,肝窦由“开放通道”转变为“封闭毛细血管”,血管生成增多,门管区出现局部缺氧和纤维化<sup>[20-22]</sup>。纤维组织的形成直接挤压肝脏血管,造成周围环境硬度增加,血管壁增厚,管腔狭窄,血流流速减慢,肝内血管阻力升高<sup>[23]</sup>。而后,血管阻力的显著增加会阻止门静脉血流入肝脏,导致吻合支扩张至静脉并形成肝外侧支循环<sup>[24]</sup>。“肝络病”终期阶段为肝癌,血管系统异常的特征性表现为血液供应动脉化和高动力循环模式<sup>[25]</sup>。治疗方面,单一的靶向调控在临床观察中尽管显示出一定疗效但存在较大不良反应,如索拉非尼、仑伐替尼及贝伐单抗等抗血管生成药物可能导致血管收缩、内皮功能障碍并增加出血风险<sup>[26]</sup>。纳米药物靶向递送、短发夹核糖核酸(shRNA)技术和细胞移植等技术目前还处于临床前研究阶段,未来的干预策略趋向于多途径复合调控,处于探索中<sup>[26-28]</sup>。因此,笔者以“脉络-血管系统”相关性作为“肝络病”学说现代科学内涵的生理病理基础,指导HF疾病治疗,总结不同阶段下HF的治法及方药特点,以期为解决该难点提供新的思路及方法。

## 2 以“脉络-血管系统”为轴探讨“肝络病”HF病机

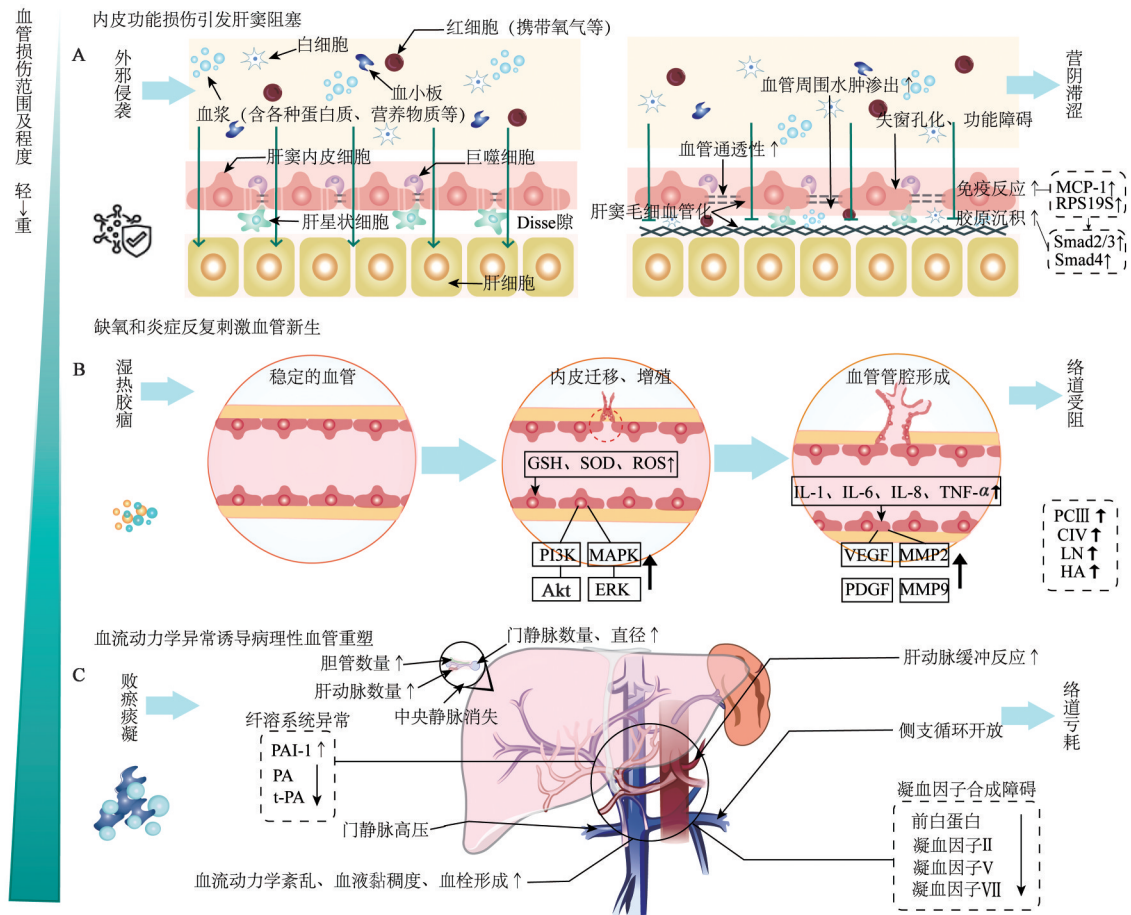
**2.1 “肝络病”学说指导下的HF病因病机认识** 《黄帝内经·素问·评热病论》曰:“邪之所凑,其气必虚”,HF常见病因为情志、酒食、虚劳和蛊毒等,这些致病因素在侵犯机体后产生新的病理产物,这些病理产物又成为下个阶段的致病因素,内外合邪,正气亏虚和肝络受阻随病情不断加重,故“肝络病”视域下的HF核心病机认识为气虚络阻。不同病程阶段下的HF病机类型各异,但仍具有总体规律,从气分到血分,主要病机包含络气郁滞、湿热胶痼、痰瘀互结及气阴两亏。早期邪侵肝络,病位在气分,素体本虚,卫气受邪,营阴郁滞。肝络营气郁滞,助肝疏泄失司,津血互换异常,气血水不运。又肝为刚脏,内寄相火,升发受阻,易逆易亢。故在肝络气滞的基本病机下,常见继发病理产物就是湿热。《叶天士医案精华》曰:“夫热邪湿邪皆气也,由募原分布三焦营卫。循环升降,清浊失司,邪属无形,先着气分”。中期湿热胶痼络道,病程缠绵日久,病

位由气渐入血分,气血津液输布异常,气化不利则津凝为痰、血滞为瘀。至晚期败痰凝混处络道,病入血分,邪毒亏耗正气,气血皆伤,邪盛正虚,病势危矣。如叶天士在《临证指南医案》中言“经年累月,外邪留着,气血皆伤,其化为败痰凝痰,混处经络……年多气衰,延至废弃沉痾”。明确HF病程阶段的连续性、病机类型的交叉性、气病血病的关联性及地域特色的规律性,对于临床准确把握不同病程阶段HF病机变化,采取更有针对性的治疗措施具有重要意义。

## 2.2 以“脉络-血管系统”为轴探讨“肝络病”HF病机演变

**2.2.1 内皮功能损伤引发的肝窦阻塞是HF早期营阴滞涩络道的病理表现** 血管系统作为HF病因主要传播和感染途径,在HF早期首先遭受邪气侵犯,从肝脏末梢循环的结构及功能障碍开始。肝窦作为肝脏的终末毛细血管,构成该血管的内皮细胞(ECs)包含LSECs和普通ECs两种亚型<sup>[3]</sup>。肝窦毛细血管瘤主要表现为LSECs结构及功能异常、内皮下基底膜形成,肝窦末梢循环受阻。肝窦毛细血管瘤的发生早于HSCs活化、肝细胞凋亡等<sup>[17]</sup>。此外,末梢血管的ECs及其周围环境的病理改变将直接影响微血管血流供应状态<sup>[29]</sup>。内皮功能损伤引发的肝窦阻塞将导致血液与肝细胞的物质交换障碍,氧气、营养物质(水谷精微)供应不足,加重周围组织损伤<sup>[29]</sup>,与汉代张仲景《伤寒论·辨脉法》中描述的“荣卫不通,血凝不流”状态相似。而“肝络病”视域下的HF早期病在气分,气有营卫,具有防御温煦功能者为卫,营养滋润者为营,卫气受邪则温煦防御减弱,营气不得濡养周身,营卫运行壅滞而血液凝滞,脉络滞涩不通。现代科学研究发现,营卫不固摄的病理基础主要表现为微血管屏障损伤和细胞能量代谢障碍,血管通透性增加导致血管周围水肿,血液中的白细胞、血浆白蛋白及红细胞等渗漏增加。实验结果表明,肝损伤条件下,ECs表面的特异性连接蛋白血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)表达下调,血管屏障被破坏<sup>[30]</sup>。此外,损伤条件还可诱导ECs过表达血管细胞黏附分子(VCAM)-1,该免疫球蛋白的升高是导致LSECs表型改变、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)增多的重要分子机制,VCAM-1还可能通过激活Yes相关蛋白1(YAP1)信号通路促HSCs纤维化表型转化<sup>[31]</sup>。在正邪相争的免疫防御过程中,LSECs获得促炎表型,包括细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、VCAM-2、血管黏附蛋白-1(VAP-1),增加白细胞浸润<sup>[32]</sup>。渗漏的血细胞继续通过释放单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等趋化因子的方式诱导免疫反应,启动Smad2/3、Smad4的活化诱导胶原沉积,微循环阻塞,促进血管周围纤维化的形成<sup>[33]</sup>。综上,内皮功能障碍引发的肝窦阻塞是HF早期营阴滞涩络道的病理表现,微血管屏障功能受损导致的微血管渗漏增加阻碍了血液与组织细胞正常的营养交换。见图1。

**2.2.2 缺氧和炎症反复刺激血管新生是HF中期湿热胶痼络道的病理表现** HF中期疾病长期处于正邪交争状态,继ECs损伤后,微循环障碍直接导致肝脏微血管区域长期处于缺氧状态并导致氧化应激损伤,肝脏炎症细胞被激活并导致炎症损伤。血管细胞在缺氧和炎症的反复刺激下,大量出芽、增殖并构成新生血管,但这种病理性血管新生形态不规



注:A. 内皮功能损伤引发肝窦阻塞;B. 缺氧和炎症反复刺激血管新生;C. 血流动力学异常诱导病理性血管重塑;核糖体蛋白S19(RPS19);谷胱甘肽(GSH);超氧化物歧化酶(SOD);活性氧(ROS);磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K);蛋白激酶B(Akt);丝裂原活化蛋白激酶(MAPK);细胞外调节蛋白激酶(ERK);成纤维细胞生长因子(FGF);血小板源性生长因子(PDGF);血管内皮生长因子(VEGF);白细胞介素(IL);肿瘤坏死因子(TNF);基质金属蛋白酶(MMP);Ⅲ型前胶原(PCⅢ);Ⅳ型胶原(Ⅳ-C);层粘连蛋白(LN);透明质酸(HA);血浆纤溶酶原激活物抑制物(PAI);纤溶酶原激活剂(PA);组织型纤溶酶原激活物(t-PA)

图1 以“络-血管系统”为轴探讨“肝络病”HF分期各阶段病理机制

Fig. 1 Pathological mechanism of HF staging of "hepatic collaterals disease" was explored with "collateral-vascular system" as axis

则且功能不良,无法与肝细胞进行物质交换,反而加重局部的缺氧,形成“缺氧-炎症-纤维化”的恶性循环<sup>[34-39]</sup>。临床与实验研究表明,现代研究中的氧化应激及微炎症状态与中医湿热证的病理特征及宏观表征具有相似性,湿热证患者血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD水平增加,血清IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )与PCⅢ、Ⅳ-C、LN、HA同步升高<sup>[40-42]</sup>。湿热作为肝络气分受阻下的病理产物,是疾病由气分入血分的过渡阶段,病势缠绵难解。研究表明,活性氧可直接激活ECs内的PI3K/Akt和MAPK/ERK等通路,促进细胞增殖、迁移及存活<sup>[43]</sup>。缺氧及炎症条件下释放的细胞因子可直接刺激ECs和HSCs增殖,并大量分泌VEGF、PDGF、FGF,促进血管管腔形成<sup>[43]</sup>。而在证候研究中,湿热证患者缺氧水平高,缺氧时伴随血管生成<sup>[44]</sup>。湿热因素还能够直接上调小鼠VEGF、MMP-2、MMP-9水平,刺激血管新生<sup>[45]</sup>,现代机制和中医证候研究结果之间可衔接吻合。因此,缺氧和炎症反复刺激血管新生是HF中期湿热胶痼络道的病理表现,血管新生同时作为促进肝脏生理修复和

病理损伤的驱动因素,一方面可能帮助输送氧气和营养物质,促进损伤组织的修复,但如果修复过程失调,反而促进纤维化,是HF正邪相争的关键时期。见图1。

**2.2.3 血流动力学异常诱导的病理性血管重塑是HF晚期邪毒亏耗络道的病理表现** HF晚期最显著的血管病理特征就是血流动力学异常,并引发大面积病理性血管重塑,如门静脉高压、肝动脉缓冲反应(HABR)代偿、侧支循环开放、中央静脉消失等<sup>[46]</sup>。研究显示,HF晚期患者呈现高出血与高凝血状态并存,高出血倾向主要与凝血因子合成减少(前白蛋白和凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ等水平均降低),凝血酶原时间延长,血小板减少和功能异常、纤溶系统受损(PAI-1增加、PA和t-PA减少)等因素有关;而高凝血倾向则与凝血因子激活增加、抗凝蛋白功能受损、血管内皮损伤等因素有关<sup>[47]</sup>。呈现的结果就是阻力增加,出血及血栓形成风险均增加,肝内各区域血流动力学状况紊乱,血管床的结构和功能受损,血管狭窄和扭曲增多。痰瘀阻络证的临床患者血液黏稠度升高,易形成微小血栓,血流速度减慢,一氧化氮(NO)减少、内皮

素-1(ET-1)升高导致血管收缩,外周阻力增加<sup>[48-49]</sup>。痰瘀是继湿热之后, HF的晚期病理产物,为邪毒渐盛的标志,此时正不胜邪,营阴暗耗,络体空虚,肝体失柔。现代研究表明, HF晚期门静脉附近的导管出芽不断形成血流分支,为再生结节优先供血,加剧了肝实质区的缺血缺氧,进一步促进实质区消亡,肝脏结构功能全面衰退<sup>[5]</sup>。肝络作为津血互换的通道,其血流动力学的异常可导致血行涩滞为瘀、津液凝滞为痰,败瘀痰凝久而不散,结为邪毒亏耗肝络,肝络断绝,病络新生。综上,血流动力学异常作为诱导病理性血管重塑的主要原因,是HF晚期邪毒亏耗络道的病理表现,血流动力学异常之后可伴随全身脏腑衰竭。见图1。

### 3 基于“肝络病”学说探讨HF分期论治

**3.1 早期宣气畅滞、助运通脉** HF早期以络气郁滞为主,主要表现为末梢循环的气血运行障碍、津血互换异常,邪客肝络导致内皮功能障碍及肝窦阻塞,以宣气畅滞、助运通脉为治要。其素体壮实者,多为实滞,以柴胡疏肝散为代表方,畅通中焦气滞,助脉中营气疏泄;素体虚弱者,多为虚滞,则在宣气畅滞的基础上,当加益气扶正类药。刘英杰等<sup>[50]</sup>研究发现,加味柴胡疏肝散能够改善患者血管内皮功能障碍、提高机体能量代谢,以缓解脏腑缺血缺氧状态。夏雪皎等<sup>[51]</sup>以疏肝健脾活血方含药血清干预HF模型大鼠LSECs,发现该方可通过调控Notch信号通路改善LSECs失窗孔化状态。研究发现,芪术颗粒含药血清可通过减轻四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的HF大鼠LSECs失窗孔化、改变LSECs表型发挥抗HF的作用,其机制与调控整合素 $\alpha V\beta_3$ -黏着斑激酶(FAK)-大鼠肉瘤蛋白(Ras)/MAPK信号通路有关<sup>[52-53]</sup>。因此,在肝络郁滞的治疗中,柴胡、香附、郁金等都是常用的宣畅中焦的理气药,芍药、川芎可疏通络道滞涩,虚气留滞者佐黄芪、白术等健运中阳,诸药合用,调和营卫气滞,健运气血,使脉通调。值得注意的是,“肝气宜缓”,在这一点上要与其他脏腑之络气郁滞治疗重点区别,其用量和药力需注意轻清缓和。

**3.2 中期清利湿热、拔浊通脉** 在HF中期,湿热浊气壅阻络道,气壅则逆并化生有形,主要表现为缺氧和炎症损伤刺激血管新生,以清热利湿、拔浊通脉为治要,代表方为茵陈蒿汤。湿热因素可加重血管周围炎症微环境,而加味茵陈蒿汤可显著改善患者肝功能水平和血管内皮功能,调节机体炎症水平<sup>[54]</sup>。周海东等<sup>[55]</sup>研究发现,茵陈蒿汤合五苓散加减可减少小鼠肝组织血管周围IL-6、IL-18的表达,并随着灌胃时间的延长减少趋势同步增加。陈星梅等<sup>[56]</sup>结合生物信息学分析和体外实验验证,发现茵陈蒿汤抗HF可能是其中的乙酸苜蓿素、香草酸、苯甲酸甲酯、虎杖苷、月桂酸、阿魏酸等成分通过抑制PI3K/Akt和MAPK信号通路实现的,这两条通路都是HF中氧化应激和炎症相关的关键通路。其中月桂酸在肝脏炎症中能够抑制促炎细胞因子水平,并下调肝组织中Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达,减少炎症对肝脏带来的损害;虎杖苷可以对抗氧化应激引起的肝损伤,抑制炎症因子损伤肝细胞、调节脂质代谢过程和过氧化引起的细胞自噬。此外,临床研究证实,清热利湿法指导下乙肝HF效验方茵芪三黄解毒汤可显著改善患者肋肋疼

痛、脘腹胀满等症状,肝功能及HF指标均显著下降<sup>[57]</sup>。调肝胶囊可降低湿热证患者血清TGF- $\beta_1$ 、VEGF水平,改善患者症状、延缓HF进展<sup>[58]</sup>。因此,在HF中期湿热胶痼络道阶段,可以茵陈、栀子、大黄、虎杖等清泄中焦湿热药拔浊通脉,改善肝络周围缺氧炎症环境以使络道通畅,脉络血行无碍。

**3.3 晚期通荣并治,剔毒化瘀、滋阴益气兼顾** HF晚期湿热之邪进一步发展成痰瘀互结,并掺杂各种前述病理因素,共为邪毒亏耗络道,病入血分,主要表现为血流动力学异常及病理性血管重塑,肝脏的脉络结构完全破坏,实质区血管减少、血流供应匮乏,以剔毒化瘀、滋阴益气兼顾,通荣并治,代表方为鳖甲煎丸。临床研究表明,鳖甲煎丸能够改善HF晚期患者血流动力学,降低患者的血清纤维化指标和肝脏彩色多普勒超声图像指标<sup>[59]</sup>。李红等<sup>[60]</sup>将鳖甲煎丸与柴胡疏肝散对比,发现鳖甲煎丸能够改善HF患者血流动力学指标,门静脉及脾静脉内径均减小,血小板数量降低,效果优于柴胡疏肝散。在HF分期治疗临床研究中,通荣并治验方芪甲柔肝方的优势干预期为F3期,该方干预下的HF患者肝硬度及纤维化-4(FIB-4)均降低,动物实验验证结果表明该方可能通过调控VEGF/血清反应因子(SRF)/原癌基因蛋白Fos(c-Fos)信号通路改善肝脏血管病理改变<sup>[61-62]</sup>。因此, HF晚期治疗中,因邪毒亏耗导致络体空虚,祛邪之外要重视扶正,以黄芪、鳖甲、阿胶、当归等滋阴益气药以充养,以土鳖虫、桃仁、丹参等剔毒化瘀,恢复气血荣通(改善血流动力学异常),截断病络(逆转病理性血管重塑)使肝体复柔,此为阶段的基本治要,临床实际中要结合病因及兼见的其他病理因素,灵活加减。

### 4 总结

HF的病理演进与血管系统的功能障碍及重构密不可分,血管系统的改变既是纤维化的驱动因素,也是其病理后果,深入理解这一过程可为开发靶向血管系统的抗HF治疗提供理论依据。中医脉络与血管系统在结构和功能上高度契合,“肝络病”是以肝络为病变轴心、自发病起即出现肝络功能和(或)结构异常的一类疾病, HF发病即表现出肝脏血管系统功能及结构的异常, HF属于“肝络病”范畴。从“脉络-血管系统”相关性诠释“肝络病”学说现代科学内涵并指导HF分期论治,可为靶向血管系统开发抗HF新药提供新方法。HF病程周期长,病机类型复杂,在“肝络病”学说具体理法方药的指导下,厘清其不同病机间的规律性及演变的连贯性有利于对临床不同病程分期下的患者提供更具体靶向性的诊疗方案。在整个HF疾病进程中,病邪由气分渐入血分,病位由浅入深,可分为早中晚3个阶段。病邪初犯,不同病因侵犯机体后即产生病理产物,致病因素从外感性(六淫)和内伤性(七情内伤、饮食失宜、劳逸失度、禀赋异常)逐步复合病理产物类致病因素,这些病理产物又成为下个阶段的主要致病因素,内外合邪,肝络受阻随病情不断加重,邪气渐盛,正气渐亏。与肝络高度相关的肝脏血管系统在HF的病理进程中也经历了从终端毛细血管到小静脉、门静脉、中央静脉等的扩散,肝络病位浅深的损伤可结合现代病理进行探究,在不同的阶段均可对应相应的理-法-方-药。HF早中晚期分别从营阴滞涩络道、湿热胶痼络道到邪毒亏耗络道,是邪气从

气分逐渐进入血分的过程,也是机体邪气逐渐壮盛,正气渐虚的过程。不同的治法方药在不同HF分期作用的病理机制各具特点,通过保护ECs功能、“开通”肝窦、抑制血管生成及改善血流动力学异常等方式发挥着抗HF作用。见图2。而在该理论探讨后的实际运用中,除病程阶段的主要病机变化外,不同地区HF病机及传变用药也具有“因地制宜”特色。以四川地区为例,其地处西南,气候湿润多雾,饮食辛辣,易致湿热蕴结肝络,形成“湿-热-瘀-虚”的递进式病机,表现为“虚中夹实”的病象,四川地区HF晚期患者常表现为既有肝

下癥积、腹水等邪实征象,又兼见神疲乏力、舌红少津等气阴两虚表现<sup>[61,63-65]</sup>。该地区患者人群在早期亦常兼见苔黄腻、脉濡数等湿热征象,需在宣气畅滞基础上佐轻清化湿之品(如藿梗、佩兰),防止湿热伏络化毒。在湿热因素的干扰下,后期病机演变更易燥化、寒化,用药当随机而变,可加重当归、麦冬、黄芪、乌药等药量<sup>[63]</sup>。未来还应不断完善HF病机区域相关证治特色研究,形成“地域病机-特色治法-因地用药”的诊疗体系,既彰显了“肝络病”学说的临床适应性,亦为中医药抗HF的地域化精准治疗提供了新思路。

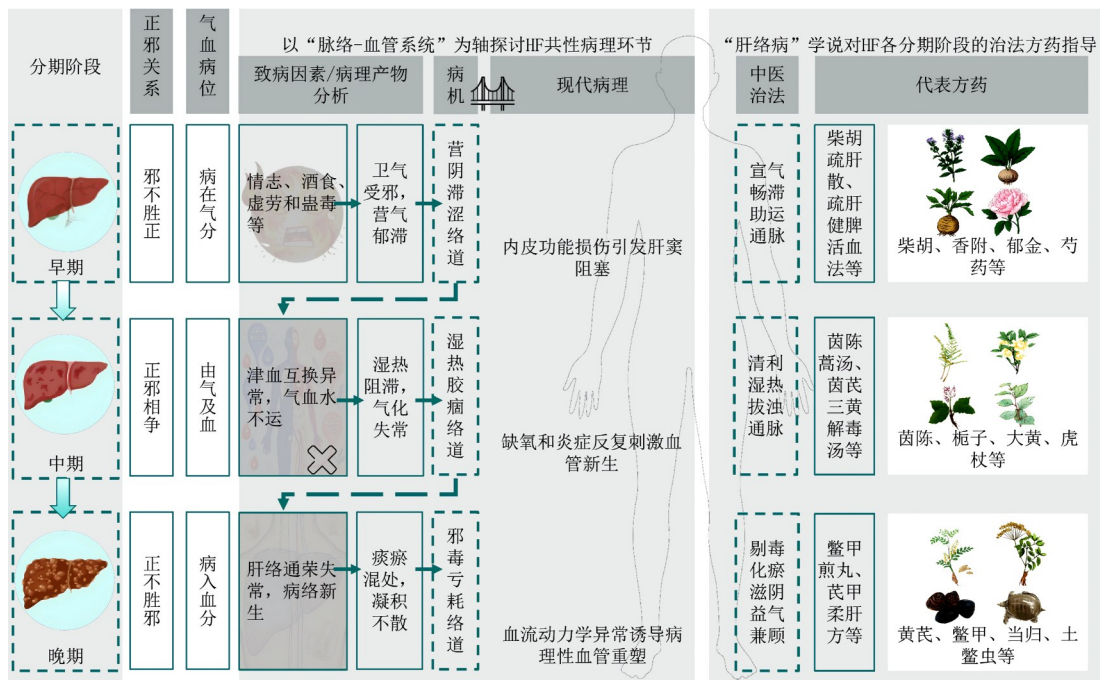


图2 从“脉络-血管系统”相关性和“肝络病”学说论HF分期治疗

Fig. 2 Treatment of staged HF based on theories of "collateral-vascular system" and "hepatic collaterals disease"

20世纪以来,祖国医学界一直在大力推动中医现代化发展,越来越多中药及复方的效用机制被揭示,但其复杂多样化的调控机制使得其疗效范围趋于泛化,同一疾病或病理表型也可被多种不同中药或复方改善,不利于推动其科学化进程。实现中医精准化治疗的进程中,必然要结合疾病动态发展过程中的具体靶向机制,故全小林院士在其“态靶辨治”诊疗范式中提出“分类-分期-分证”和“宏观调态与微观打靶相结合”的辨治模式,成为中医现代化研究的未来趋势。目前HF在现代医学中的治疗方法有限,但十分强调病理诊断的分期,在微观领域的机制特异性上研究逐步深入,中医临床治疗显示出明显优势,可弥补现代医学治疗上的不足时,尚缺乏其分期的辨治探讨,未来还需要更多结合分期的机制验证,对不同的HF效验中药及处方精准匹配到其优势患者群体,为HF治疗提供更加坚实的科学基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular

mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166.

[2] KIETZMANN T. Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited [J]. Redox Biol, 2017, 11: 622-630.

[3] MACPARLAND S A, LIU J C, MA X Z, et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4383.

[4] HALPERN K B, SHENHAV R, MATCOVITCH-NATAN O, et al. Single-cell spatial reconstruction reveals global division of labour in the mammalian liver [J]. Nature, 2017, 542(7641): 352-356.

[5] DEZSŐ K, RÓKUSZ A, BUGYIK E, et al. Human liver regeneration in advanced cirrhosis is organized by the portal tree [J]. J Hepatol, 2017, 66(4): 778-786.

[6] FLEISCHER J R, JODSZUWEIT C A, GHADIMI M, et al. Vascular heterogeneity with a special focus on the hepatic microenvironment [J]. Front Physiol, 2020, 11: 591901.

[7] KIM H J, KIM G, CHI K Y, et al. In vitro generation of luminal vasculature in liver organoids: From basic vascular biology to vascularized hepatic organoids [J]. Int J Stem Cells, 2023, 16(1):

- 1-15.
- [ 8 ] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (2) : 516-537.
- [ 9 ] 吴以岭. “脉络-血管系统”相关性探讨[J]. *中医杂志*, 2007(1): 5-8.
- WU Y L. Discussion on the correlation between "collateral-vascular system" [J]. *J Tradit Chin Med*, 2007(1) : 5-8.
- [ 10 ] 常成成, 魏聪, 吴以岭. 络络学说“孙络-微血管”概念及其临床指导意义[J]. *中医杂志*, 2016, 57(1) : 7-11.
- CHANG C C, WEI C, WU Y L. "Minute collaterals and microvessels" concept and its clinical guiding significance in meridian and collateral theory [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 57 (1) : 7-11.
- [ 11 ] 吴以岭, 贾振华, 常丽萍, 等. 络络学说营卫理论指导血管病变防治研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1) : 1-10.
- WU Y L, JIA Z H, CHANG L P, et al. Research on guidance of prevention and treatment of vascular diseases by Yingwei theory of vessel-collateral theory [J]. *Chin J Exp Tradit Form*, 2019, 25 (1) : 1-10.
- [ 12 ] 吴以岭. 络病理论体系的构建[J]. *疑难病杂志*, 2005, 4(6) : 349-350.
- WU Y L. The construction of the theoretical system of Luobing [J]. *Chin J Diffic Compl Cas*, 2005, 4(6) : 349-350.
- [ 13 ] 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(12) : 1075-1085.
- LI H R, WU Y L. Inheritance and innovation of Luobing research [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(12) : 1075-1085.
- [ 14 ] 司远, 车念聪, 杜宇琼, 等. 浅析“肝络病”概念与特点[J]. *环球中医药*, 2016, 9(2) : 214-216.
- SI Y, CHE N C, DU Y Q, et al. Analysis of the concept and characteristics of "hepatic collaterals disease" [J]. *Global Tradit Chin Med*, 2016, 9(2) : 214-216.
- [ 15 ] 李月兴, 李倩, 陈波洋, 等. 异常血流动力学和血管重塑在泛血管疾病中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(5) : 931-937.
- LI Y X, LI Q, CHEN B Y, et al. Role of abnormal hemodynamics and vascular remodeling in pan-vascular diseases [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2024, 40(5) : 931-937.
- [ 16 ] VOLPES R, VAN D O J J, DESMET V J. Vascular adhesion molecules in acute and chronic liver inflammation [J]. *Hepatology*, 1992, 15(2) : 269-275.
- [ 17 ] DELEVE L D. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5) : 1740-1746.
- [ 18 ] MATSUMOTO M, ZHANG J, ZHANG X, et al. The NOX1 isoform of NADPH oxidase is involved in dysfunction of liver sinusoids in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 115 : 412-420.
- [ 19 ] KNOLLE P A, WOHLLEBER D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(3) : 347-353.
- [ 20 ] TAN P K, OSTERTAG T, ROSENTHAL S B, et al. Role of hepatic stellate and liver sinusoidal endothelial cells in a human primary cell three-dimensional model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(3) : 353-368.
- [ 21 ] WILHELMSSEN I, AMIROLA M M, STOKOWIEC J, et al. Characterization of human stem cell-derived hepatic stellate cells and liver sinusoidal endothelial cells during extended *in vitro* culture [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11 : 1223737.
- [ 22 ] JIA K, ZHANG Y, LUO R, et al. Acteoside ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury via reversing the senescent fate of liver sinusoidal endothelial cells and restoring compromised sinusoidal networks [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15) : 4967-4988.
- [ 23 ] FRIEDMAN S L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(4) : 2247-2250.
- [ 24 ] MARUYAMA H, SHIINA S. Collaterals in portal hypertension: Anatomy and clinical relevance [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(8) : 3867-3881.
- [ 25 ] HONDA H, TAJIMA T, KAJIYAMA K, et al. Vascular changes in hepatocellular carcinoma: Correlation of radiologic and pathologic findings [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173(5) : 1213-1217.
- [ 26 ] ZHU X D, TANG Z Y, SUN H C. Targeting angiogenesis for liver cancer: Past, present, and future [J]. *Genes Dis*, 2020, 7(3) : 328-335.
- [ 27 ] CHEN Z, JAIN A, LIU H, et al. Targeted drug delivery to hepatic stellate cells for the treatment of liver fibrosis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(3) : 695-702.
- [ 28 ] SUN D, DU X, CAO X, et al. Neutrophil-based bionic delivery system breaks through the capillary barrier of liver sinusoidal endothelial cells and inhibits the activation of hepatic stellate cells [J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(4) : 2043-2057.
- [ 29 ] YINZHI D, JIANHUA H, HESHENG L. The roles of liver sinusoidal endothelial cells in liver ischemia/reperfusion injury [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(2) : 224-230.
- [ 30 ] 刘博通, 李泉, 韩晶岩. 微血管屏障损伤引起的微血管渗漏及中医固摄理论和方药的机理 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(9) : 1679-1692.
- LIU B T, LI Q, HAN J Y. Microvascular leakage caused by microvascular barrier injury, and mechanisms of TCM fixation theory and prescription [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2021, 37(9) : 1679-1692.
- [ 31 ] WEI M, ZHANG T, OUYANG H, et al. Erianin alleviated liver steatosis by enhancing Nrf2-mediated VE-cadherin expression in vascular endothelium [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 950 : 175744.
- [ 32 ] GUO Q, FURUTA K, ISLAM S, et al. Liver sinusoidal endothelial cell expressed vascular cell adhesion molecule 1 promotes liver fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 983255.
- [ 33 ] HAMMOUTENE A, RAUTOU P E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6) : 1278-1291.
- [ 34 ] LAI W K, ADAMS D H. Angiogenesis and chronic inflammation: The potential for novel therapeutic approaches in chronic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2005, 42(1) : 7-11.

- [35] TANAKA M, MIYAJIMA A. Liver regeneration and fibrosis after inflammation[J]. *Inflamm Regen*, 2016, 36(1): 19.
- [36] JEONG J H, OJHA U, LEE Y M. Pathological angiogenesis and inflammation in tissues[J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(1): 1-15.
- [37] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [38] KIETZMANN T, DIMOVA E Y, FLÜGEL D, et al. Oxygen: Modulator of physiological and pathophysiological processes in the liver[J]. *Gastroenterol*, 2006, 44(1): 67-76.
- [39] QING Z, LUO Q, DUAN J, et al. SENP1 attenuates hypoxia-reoxygenation injury in liver sinusoid endothelial cells by relying on the HIF-1 $\alpha$  signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(4): 64.
- [40] 王钰婷. 基于湿热证与微炎症关系探讨茵陈蒿汤防治肝硬化患者肝性脑病(湿热蕴结证)的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- WANG Y T. A clinical study on the relationship between damp-heat and microinflammation in the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients based on artemisia annua soup[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [41] 胡冠鹏, 李清记, 胡孟达, 等. 降脂清肝汤加味治疗肝胆湿热型脂肪肝对脂代谢、肝功能及氧化应激反应的影响[J]. *安徽医药*, 2024, 28(8): 1663-1666.
- HU G P, LI Q J, HU M D, et al. Effects of lipid-lowering liver decoction on lipid metabolism, liver function and oxidative stress in the treatment of hepatobiliary moist and hot fatty liver[J]. *Anhui Med J*, 2024, 28(8): 1663-1666.
- [42] 范海燕. 慢性肝病肝胆湿热证患者肝纤维化与炎症因子的关系研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2004.
- FAN H Y. The relation between inflammatory cytokine and hepatic fibrosis in the chronic hepatic diseases with wetness-heat of liver and gallbladder syndrome [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2004.
- [43] AUGUSTIN H G, KOH G Y. A systems view of the vascular endothelium in health and disease[J]. *Cell*, 2024, 187(18): 4833-4858.
- [44] 林欣潮. 不同中医证型ASO患肢缺血缺氧水平与血管生成的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- LIN X C. The correlation study of angiogenesis, ischemia hypoxia level and traditional Chinese medicine syndromes on affected limbs of arteriosclerosis obliterans [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2012.
- [45] 刘宣, 季青, 柴妮, 等. 湿热因素对结肠癌血管新生与肝转移的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(6): 1934-1937.
- LIU X, JI Q, CHAI N, et al. Effects of dampness-heat on angiogenesis and liver metastasis in colonic cancer[J]. *China J Tradit Chin Med*, 2015, 30(6): 1934-1937.
- [46] MECHELINCK M, HEIN M, KUPP C, et al. Experimental liver cirrhosis inhibits restenosis after balloon angioplasty[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11351.
- [47] PROTOPAPAS A A, SAVOPOULOS C, SKOURA L, et al. Anticoagulation in patients with liver cirrhosis: Friend or foe[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(6): 2237-2246.
- [48] 张印, 邓媛, 刘涛平. 通窍化栓汤联合银杏内酯注射液对风痰瘀阻型急性脑梗死患者脑血管血流动力学及凝血功能的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(13): 113-116.
- ZHANG Y, DENG Y, LIU T P. Effects of Tongqiao Huashuan decoction combined with ginkgolide injection on cerebrovascular hemodynamics and coagulation function in patients with acute cerebral infarction of wind phlegm and blood stasis type[J]. *Clin Res Pract*, 2022, 7(13): 113-116.
- [49] 陈怡然, 高敏, 郑泽荣, 等. 天芎定眩汤联合胞磷胆碱对老年后循环缺血型眩晕痰瘀阻窍型患者中医证候及脑血流动力学的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(11): 187-190.
- CHEN Y R, GAO M, ZHENG Z R, et al. Effect of Tianxiong Dingxuan decoction combined with citicoline on TCM syndrome and cerebral hemodynamics in elderly patients with vertigo and phlegm stasis blocking the body[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2025, 43(11): 187-190.
- [50] 刘英杰, 陈东, 孔晶. 加味柴胡疏肝散治疗气滞血瘀型稳定性心绞痛临床疗效及对血管内皮功能和心肌能量代谢的影响[J]. *河北中医*, 2022, 44(2): 239-243.
- LIU Y J, CHEN D, KONG J. Clinical efficacy of modified Chaihu Shugan powder in effects of stable angina pectoris with qi stagnancy and blood stasis type and the regulatory effect on vascular endothelial function and myocardial energy metabolism [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2022, 44(2): 239-243.
- [51] 夏雪皎, 黄桢, 鲁军, 等. 疏肝健脾活血方含药血清对肝纤维化模型大鼠肝窦内皮细胞失窗孔化的影响[J]. *中医杂志*, 2018, 59(23): 2037-2042.
- XIA X J, HUANG Y, LU J, et al. Effects of serum containing Shugan Jianpi Huoxue decoction on defenestration of sinusoidal endothelial in hepatic fibrosis model rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 59(23): 2037-2042.
- [52] 张荣, 刘绍能, 马继征, 等. 芪术颗粒对肝纤维化大鼠肝窦内皮细胞整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3-FAK-ras/MAPK信号通路的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(5): 430-432, 472.
- ZHANG R, LIU S N, MA J Z, et al. Effect of Qizhu granule on integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3-FAK-Ras/MAPK signaling pathway in rat with hepatic fibrosis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2019, 29(5): 430-432, 472.
- [53] 姜心航, 张荣, 刘绍能, 等. 芪术颗粒对肝窦内皮细胞的影响及机制研究[J]. *环球中医药*, 2022, 15(8): 1343-1349.
- JIANG X H, ZHANG R, LIU S N, et al. Effect of Qizhu granule on hepatic sinusoidal endothelial cells and its mechanism[J]. *Global Tradit Chin Med*, 2022, 15(8): 1343-1349.
- [54] 罗华兵, 何文忠, 李东生, 等. 加味茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及对肠道菌群影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(9): 1746-1750.
- LUO H B, HE W Z, LI D S, et al. Clinical effect of Jiawei Yinchenhao decoction on nonalcoholic fatty liver disease and its influence on intestinal flora[J]. *World J Integr Tradit West Med*,

- 2021, 16(9):1746-1750.
- [55] 周海东, 玉蓝青, 钟焕铭, 等. 茵陈蒿汤合五苓散加减方对正常小鼠肝组织内细胞因子IL-6、IL-18表达的影响[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(4):19-21.  
ZHOU H D, YU L Q, ZHONG H M, et al. The influence of transformation prescription of Yinchenhao decoction and wuling powder on cytokines IL-6, IL-18 in liver tissue of normal mice [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2020, 16(4):19-21.
- [56] 陈星梅, 刘琴文, 李懿, 等. 茵陈蒿汤治疗肝纤维化的核心功能成分群以及潜在通路[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(8):1508-1517.  
CHEN X M, LIU Q W, LI Y, et al. Analysis of core functional components in Yinchenhao decoction and their pathways for treating liver fibrosis [J]. J South Med Univ, 2024, 44(8):1508-1517.
- [57] 王琦, 张明香, 孙胜男. 茵陈三黄解毒汤治疗乙肝肝硬化疗效机制的理论探讨[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(3):12-15.  
WANG Q, ZHANG M X, SUN S N. Theoretical study of Yinqi Sanhuang Jiedu decoction in treatment of hepatitis B fibrosis [J]. J Pract Tradit Chin Int Med, 2021, 35(3):12-15.
- [58] 张伦. 调肝胶囊对肝胆湿热证慢性乙型肝炎血清TGF- $\beta_1$ 、VEGF水平及疗效影响[J]. 中医康复, 2014, 5(11):146-148.  
ZHANG L. Effect of liver regulating capsule on serum TGF- $\beta_1$  and VEGF levels and efficacy of chronic hepatitis B in hepatobiliary damp-heat syndrome [J]. Tradit Chin Med Rehab, 2014, 5(11):146-148.
- [59] 万培祥. 鳖甲煎丸对肝硬化门脉血流动力学的影响[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 41(2):63.  
WAN P X. Effect of turtle decoction pill on portal hemodynamics of liver cirrhosis [J]. J Nanjing Univ Chin Med, 1999, 41(2):63.
- [60] 李红, 胡志军. 鳖甲煎丸与柴胡疏肝散治疗肝纤维化的临床疗效比较[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(14):1754-1756.  
LI H, HU Z J. Comparison of the clinical efficacy of turtle decoction pill and Chaihu Shugan San in the treatment of liver fibrosis [J]. Shanxi Med J, 2019, 48(14):1754-1756.
- [61] 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 B liver fibrosis with qi deficiency and blood stasis syndrome: A study based on the theory of "Zhu Ke Jiao" [J]. Chin J Exp Tradit Form, 2026, 32(9):180-188.
- [62] 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瘤化的机制研究[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.
- [63] 呼永河, 钟梁. 四川地区湿热证候探讨[J]. 西南国防医药, 2011, 21(2):180-182.  
HU Y H, ZHONG L. Discussion on damp heat syndrome in Sichuan [J]. Med J Nat Defend Forces Southwest China, 2011, 21(2):180-182.
- [64] 魏绍斌, 黄玲, 王焯, 等. 四川湿热气候与妇科疾病证治特色[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4):1308-1310.  
WEI S B, HUANG L, WANG Y, et al. Characteristics of humid-hot climate and diagnosis and medicine administration in gynecology in Sichuan [J]. China J Tradit Chin Med, 2018, 33(4):1308-1310.
- [65] 龙迪, 彭波, 刘嘉, 等. 基于“天-地-人”三才医学模式的四川湿热证易感性成因探讨[J]. 四川中医, 2017, 35(4):41-44.  
LONG D, PENG B, LIU J, et al. Study on the causes of suffering from damp-heat syndrome with high susceptibility in Sichuan by "heaven, earth and human" three-element medical model [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2017, 35(4):41-44.

[责任编辑 顾雪竹]