DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.021

基于“阳化气,阴成形”理论探析柚皮素对肝纤维化的调控机制

张燕燕[1],陈月桥[2],韦斯榕[1],张雪[1],裴浩[1],张孝祥[1],吴凤兰[1],孙叶[1],王挺帅[2]
(1.广西中医药大学,广西 南宁 530001;2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023)

摘要:肝纤维化(HF)是多种慢性肝炎刺激肝星状细胞(HSC)活化导致细胞外基质(ECM)过度沉积和降解作用失调而形成的一种病理状态,肝硬化是其最终转归。“阳化气,阴成形”是中医阴阳运动变化结果的经典概述,与HF发生发展具有重要关联。阴阳运动变化失调,阴阳平和失态,导致“阳化气不足,阴形成太过”贯穿HF的始终,主要形成正虚及肝,无力抗邪和痰湿、血瘀有形实邪相互胶着,共同致病的核心病机,不断推动HF病理进展。柚皮素是一种常见的黄酮类成分,在HF治疗中发挥了多种效应机制,主要包括抗炎作用、抗氧化应激、调控细胞自噬、抑制肝星状细胞活性及降低胶原沉积和脂质沉积等作用。以“阳化气,阴成形”理论为出发点,探讨HF的核心病机,并运用国内外文献的相关知识梳理柚皮素目前在HF领域的调控作用,以期为柚皮素治疗HF提供理论依据和参考。

关键词:阳化气,阴成形;肝纤维化;柚皮素;调控机制
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0098-05

Exploring Mechanism of Naringin Regulating Liver Fibrosis Based on Theory of “Yang Transforming Qi While Yin Constituting Form”

ZHANG Yanyan[1], CHEN Yueqiao[2], WEI Sirong[1], ZHANG Xue[1], PEI Hao[1],
ZHANG Xiaoxiang[1], WU Fenglan[1], SUN Ye[1], WANG Tingshuai[2]
(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Hepatic fibrosis (HF) is a pathological state caused by the excessive deposition and degradation of extracellular matrix (ECM) due to the activation of hepatic stellate cells (HSC) stimulated by various chronic hepatitis. Cirrhosis is the final outcome of HF. “Yang transforming Qi while Yin constituting form” is a classic overview of the results of Yin and Yang movement in traditional Chinese medicine (TCM), which is closely related to the occurrence and development of HF. The imbalance of Yin – Yang movement and the loss of balance between Yin and Yang lead to insufficient Yang transformation and excessive Yin formation, which runs through the entire process of HF, mainly forming the core pathogenesis of HF including deficiency of healthy Qi and liver, being unable to resist evils and mutual accumulation of phlegm – dampness and blood stasis, constantly promoting the pathological progress of HF. Naringenin is a common flavonoid component that plays a variety of effect mechanisms in the treatment of HF, including anti – inflammatory effects, anti – oxidative stress, regulation of autophagy, inhibition of hepatic stellate cell activity and reduction of collagen deposition and lipid deposition. Based on the theory of “Yang transforming Qi while Yin constituting form”, this paper discussed the core pathogenesis of HF, and used the relevant knowledge of domestic and foreign literature to sort out the regulatory role of naringenin in the field of HF, in order to provide theoretical basis and reference for the treatment of HF with naringenin.

Keywords: Yang transforming Qi while Yin constituting form; hepatic fibrosis; naringenin; regulation mechanism

肝纤维化(HF)是在长期慢性肝病基础上,由于肝脏炎症作用造成细胞外基质(ECM)过度沉积和降解失衡所形成的一种病理过程,肝星状细胞(HSC)活化是其发生发展的中心环节。引起HF的常见原因包括病毒性肝炎、酒精性/非酒精性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝病及药物性肝损伤等[1];HF在早期阶段因强大的肝再生能力具有可逆性,一旦炎症得不到有效控制引起肝小叶结构紊乱、肝细胞结节性再生及形成假小叶结构则进展为肝硬化[2],甚至进一步发展为肝细胞癌。近年来,中医药应用范围不断发展扩大,但由于大多数中药药理及其不良反应尚未明确,药物性肝损报道案例也日益增多[3],如何更有效、准确、合理运用中医中药治疗肝脏疾病,降低药物性肝损率,对我国的HF防治研究具有重要意义。HF属于中医“肝积”“肝著”“积聚”等范畴,其“正气亏虚、湿热瘀阻”病机与“阳化气,阴成形”理论密切相关[4];柚皮素是一种天然存在于柑橘类水果中的黄酮类有效成分,已被证实具有强效抗纤维化

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(2024GXNSFBA010218);国家自然科学基金项目(82160888);广西自然科学基金项目(2022GXNSFAA035573,2023GXNSFAA026361);广西研究生教育创新计划资助项目(YCBXJ2021012);广西中医药大学引进博士科研启动基金项目(2023BS030,2021BS028);广西中医药大学第一附属医院科研项目(2021QN004)
作者简介:张燕燕(1997 –),女,广西钦州人,医师,硕士在读,研究方向:中医药防治肝病。
通讯作者:陈月桥(1980 –),女,广西贵港人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治肝病。E-mail:moonbridge118@163.com。

的活性作用[5]。本文以“阳化气,阴成形”理论为出发点,探析肝纤维化 HF 的中医病机,并结合柚皮素对 HF 调控机制加以阐述,以期为 HF 防治提供理论依据。

1 “阳化气,阴成形”理论概述

“阳化气,阴成形”首载于《素问·阴阳应象大论篇》,该论述受《易经》中“在天成象,在地成形,变化见矣”启发,通过取象比类推理而来,其实质是阴阳属性的高度概括和阴阳气化运动结果的总结[6-7]。阴静而阳燥,表明阳的特性是兴奋的、上升的、发展的,代表了生命的活动能量和积极力量;阳气多动而散,有气化之功能,人体中的精血津液在阳气温煦气化作用下发挥滋润、濡养作用,促进人体的生长发育和维持脏腑生理机能。阴的特性是静止的、凝聚的、收敛的,代表了内在保护和能量储备;阴气通过凝聚、收敛作用固摄气血津液,守藏于内而不出。阴阳是互根互用、相互依存的,正如“阳在外,阴之使也;阴在内,阳之守也”,阴阳协调才能使机体到达“阴平阳秘,精神乃治”的健康状态。因此,“阳化气,阴成形”阐述为阳气可以推动阴液等营养物质转化和利用,而阴液所凝聚构成的组织结构为阳气提供依附场所,阴阳转化相安,机体协调发展。明代医家张景岳在《景岳全书》中对“阳化气,阴成形”具象归纳为“阳动而散,故化气;阴静而凝,故成形”,强调阳主动而散,促进万物之气化,阴主静而凝,促进万物之成形的变化法则。若“阳化气”不足,则易导致气血津液输布失畅,壅而聚积,气滞血瘀;“阴成形”太过,则聚阴生形,酿湿生痰,气结郁滞,发为实邪。

2 从“阳化气,阴成形”探析 HF 病机

中医学中并无 HF 的病名,根据“以症统病”思想可归属于“胁痛”“积聚”“癥瘕”“肝积”“肝着”等范畴。中医学对 HF 病因病机的思考颇有相似之处,刘定等[8]认为肝气不疏,肝血瘀滞是 HF 的基本病机;高衍义等[9]认为由于机体正气虚弱,湿、热、疫/虫毒、趁机内犯肝脏,致正虚邪盛,邪阻脉络所致;李生财等[10]认为 HF 病位在肝,与脾肾相关,湿、热、痰、郁、瘀、虚互为因果,相互转化,多种病理产物胶着形成肝阴虚损之态;赵迪等[11]认为体虚外邪入侵,五脏不安,内生实邪,相互夹杂,肝职失疏,壅滞不畅,成瘀成结,导致该病发生。笔者认为“阳化气”不足,“阴成形”太过贯穿 HF 始末,是促进其基本病理及进展的关键因素,并由此形成“正虚”与“血瘀”的核心病机。

2.1 “阳化气”不足,正虚及肝

明代医家吴昆在《黄帝内经素问吴注》中认为“清阳化气,浊阴成形”,故“阳化气”可指代为“清阳化气”[12],清阳又为体内清轻上升之气,发于腠理,有充实四肢之用。清阳之气化生于饮食水谷精微,有赖于脾土运化水谷之功,而后又助“上输于脾,脾气散精”之用,水谷精微得以充分化生和运输,即为“上输于肺,通调水道”,津液得以借肺之宣发肃降循通道运行;“下输膀胱,水精四布”,气血津液在膀胱气化作用输布灌溉全身,补充人体机能和正气。若脾胃功能失调,后天之精气供给不足,则出现乏力、纳差、消瘦等正气虚弱之象。卫气是水谷精微中慓疾滑利的部分,行于脉外,内至脏腑,外达肌表腠理,周身运行不休。喻昌《医门法律·明营卫之法》云:“卫气根于下焦,阴中之微阳,行至中焦,从中焦之有阴有阳者,升于上焦,以独生阳气,是卫气本清阳之气,以其出于下焦之浊阴,故谓浊者为卫也”。说明卫气乃是清阳之气,卫气通过“温分肉、充皮肤、肥腠理、司开阖”,达到温养内外,护卫肌表,抗御外邪,滋养腠理,开阖汗孔等作用。若卫气虚则不能固表,皮肤腠理疏松,外邪易侵入体内耗损正气,若正虚邪盛,则加重病情。肝脏是人体的重要免疫器官,若正气虚弱,免疫力下降,引起肝内微环境障碍,易损耗肝阳,肝为刚脏,体阴而用阳,肝阳不足则疏泄失常,肝郁不疏,瘀滞肝络。“见肝之病,知肝传脾”,肝阳不足也会影响脾之升清功能,脾失健运,运化失司,聚湿生痰,阻滞气机。正如清代医家唐容川在《血证论》所言:“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,而水谷乃化;设肝之清阳不升,则不能疏泄水谷,渗泄中满之症,在所不免”。故“阳化气”不足,易招病邪入体,耗伤正气,损及肝阳,肝阳不足则肝寒气滞,木郁不达则生肝病,若未能及时升阳补阳,肝体虚损日久,则发生纤维化。

2.2 “阴成形”太过,痰瘀互结

“阴成形”的气化运动化生精血津液,形体、官窍、脏腑得以滋养生长。《难经》记载:“积者,阴气也”,即有“阴成形”太过之意。脾属阴化形,通过运化水谷转化为精微物质。若脾土功能失司,一方面水谷运化不周,饮食腐熟不全,膏脂停聚生成痰浊,阻滞气机,形成血瘀;另一方面津液输布代谢失常,水湿泛滥,形成痰饮水湿。“痰湿”和“血瘀”为有形实邪,即为脾土“阴成形”太过的病理产物,如清代医家叶天士在《临证指南医案》所言:“阴冱痰浊阻塞于中,致上下气机不相维续,症势险笃”。以现代医学微观角度探析 HF 的发生发展与脾胃“阴成形”太过有密切关联。胃肠道功能紊乱会引起肠道菌群功能失调,菌群失调可产生毒性实邪产物,是“阴成形”太过的结果。研究[13]表明,肠道菌群失调产生的内毒素和细菌产物等有害物质可通过“肠-肝神经轴”进入肝门静脉,随体循环通道转移至肝脏,导致肝星状细胞的活化和 HF。肝脏受到体内外病原体入侵受损时,解毒功能下降,细菌毒素易堆积于内,刺激肝脏释放细胞因子和炎症介质,炎症反应可激活肝星状细胞,分泌胶原纤维,促进细胞外基质沉淀,导致肝细胞微环境障碍,发展为 HF。

香砂六君子汤、藿香正气散、芍药甘草汤等中药复方中含有柚皮素有效成分[14-16],它们的组成均有补益正气、理气健脾、祛湿化痰、活血化瘀之类,在肝病临床治疗中效果颇著。现代医学研究发现,柚皮素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤及调节肠道菌群等多种药理活性,在消化道系统疾病的治疗中得到广泛关注[17]。相关网络药理学及分子实验表明柚皮素是抗 HF 的关键成分[18-19],其机制可能是通过激活相关信号通路干预、抑制、拮抗 HF 的进展始末[20]。岳杉杉等[21]通过体内外实验证明柚皮素可呈剂量依赖性降低肝脏脂质沉积、核转录因子-κB(NF-κB)及 NLRP3 炎症小体的表达量,减轻肝脏损伤,并通过调控 TGF-β1/Smad 信号通路抑制 HSC 活化,从而减轻 HF。此外,柚皮素还被证实通过降低肝脏中脂质堆积,改善内质网、线粒体等功能障碍,减轻氧化应激带来的炎症反应,同时降低转氨酶、胆固醇水平,有效改善肝脏组织学损伤,对糖尿病肝损伤具有保护作用[22-23]。综上所述,柚皮素抗炎、抗氧化应激、调控细胞自噬、抑制 HSC 活化、降低沉积物等药理效应,在治疗 HF 中发挥有效作用。

3 柚皮素对肝纤维化的调控机制

3.1 抗炎作用

炎症反应是 HF 发生发展的初始引擎,当肝脏受到刺激或损伤时会触发炎症防御系统装置释放细胞因子和趋化因子等炎症介质。细胞因子大多是促炎因子一类,如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)等,它们与细胞表面的受体结合而激活多种炎症信号通路;趋化因子能够引导炎症细胞在体内的定位和迁移,增强细胞的指定性和浸润性,甚至引起细胞因子风暴和炎症级联反应。与此同时,炎症介质可直接促使星状细胞转变成活化的纤维化细胞[24],并进一步合成纤维化材料。因此,抑制炎症反应释放炎症介质,逆转炎症微环境

是防治 HF 的首要出发点。环鸟苷 - 腺苷合成酶(cGAS)干扰素基因刺激因子(STING)信号通路与肝脏炎症反应密切相关,cGAS 是细胞内感知 DNA 的核酸传感器,细胞内 DNA 在损伤或病毒感染后释放或异常堆积会活化 cGAS 捕捉该信号识别为异物,触发免疫炎症机制[25];活化的 cGAS 易与 DNA 结合形成 cGAS - DNA 复合物,在内源性蛋白酶的作用下合成环腺苷酸(cGAMP)信使分子激活 STING 蛋白,与受体结合后激活下游蛋白,影响干扰素调节因子和 NF - κB,进而激活炎症信号通路[26]。CHEN L 等[27]发现柚皮素通过抑制 cGAS - STING 信号通路,下调 IL - 1β、IL - 6、IL - 18 和 TNF - α 等炎症因子的分泌,显著抑制了 HSC 的活性及其表型变化,从而减轻肝脏炎症损伤和纤维化改变。JIN L T 等[28]进一步研究发现柚皮素能通过转录翻译途径抑制巨噬细胞和 T 细胞分泌炎症因子,同时激活转录因子 - EB 调节因子促进溶酶体呈浓度依赖性降低炎症细胞因子水平,并证实柚皮素可显著改善脂多糖(LPS)诱导的内毒素血症和急性肝炎。肝脏炎症导致细胞凋亡,而凋亡细胞释放的细胞核酸、蛋白质等物质可能被识别为损伤信号,激活免疫细胞加剧炎症反应。WU J X 等[29]通过网络药理学与分子对接证明柚皮素通过抑制 AKT1 磷酸化介导细胞凋亡和蛋白质磷酸化,降低 Bax、Bcl - 2 的表达水平,达到减轻肝脏免疫炎症损伤,减缓 HF 的目的。

3.2 抗氧化应激 氧化应激导致脂质过氧化释放大量促纤维化因子是 HF 发生发展的又一重要机制。肝脏发生炎症损伤时,细胞因子之间相互作用会激活氧化应激反应,细胞内脂质受到氧化损伤形成过氧化脂质、脂氧体等产物积聚于细胞膜中,破坏细胞膜的完整性、通透性和流动性,受损的细胞膜会释放转化生长因子 - β(TGF - β),TGF - β 可以促进 HSC 的活化和增殖,并刺激胶原等纤维化蛋白的合成和沉积,影响 ECM 的重构,促进 HF 病理。TGF - β 信号通路被认为是纤维化的经典通路,TGF - β 受体在 C 末端磷酸化 Smad2 和 Smad3 后形成蛋白复合物参与调控纤维化因子相关基因的转录过程,柚皮素可通过抑制 TGF - β/Smad3 和 JNK/Smad3 信号通路活性下调肝生化炎症指标,减轻氧化应激反应,并逆转肝损伤病理,发挥拮抗纤维化作用[30]。柚皮素抗氧化应激作用对硫代乙酰胺诱导的 HF 也具有显著效果,主要通过阻断脂质过氧化,降低纤维化生物标志物 TGF - β、胶原蛋白 1α 和纤连蛋白的表达水平减轻 HF,并能降低血清肝酶水平,有改善肝功能和护肝作用[31]。ZHAO L 等[32]也证实了柚皮素可增强抗氧化酶活性,保护肝细胞氧化应激损伤,同时促进肝功能恢复,减少血脂异常和细胞凋亡。柚皮素抑制 HSC 活化的动力还表现在抑制 NF - κB 激活抗氧化反应[33],并有效降低血清酶和提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化氢酶等减轻肝损伤[34]。氧自由基是氧化应激反应的重要参与者,自由基在肝脏中的过度产生会导致细胞膜氧化损伤,激活 HSC 和炎症细胞促进纤维化进程。GAO S H 等[35]发现柑橘果皮中的柚皮素可表现出抗自由基和抗脂质过氧化特性促进胆固醇和肝脂的正常水平,提高肝脏对氧化应激和炎症的抵抗能力。

3.3 调控细胞自噬 细胞自噬是细胞内部溶酶体分解的过程,对陈旧受损的蛋白质、细胞器和脂质具有分解和清除作用,从而维持细胞内环境稳态和机体的新陈代谢循环。细胞自噬功能障碍可能是 HF 进展的重要因素,主要与肝细胞自噬、HSC 自噬和肝窦内皮细胞(LSEC)自噬密切相关[36]。炎症因子和细胞应激会影响肝细胞自噬功能[37],一方面,受损后错误折叠的蛋白质和线粒体等细胞器无法及时清除,导致促炎因子释放加剧 HF 的炎性进展;另一方面,肝细胞自噬缺陷也可能导致活性氧(ROS)等活性氧化物的产生和积累[38],促进氧化应激损伤细胞膜、DNA 和蛋白质等生物分子,导致细胞凋亡坏死释放细胞碎片和细胞内容物,这类物质极易激活 HSC。造血干细胞的增殖和活化是 HF 期间 ECM 的核心动力,慢性肝病会刺激造血干细胞转化为肌成纤维细胞表型,并产生大量的胶原、纤连蛋白和 ECM 蛋白等,它们相互沉积在肝窦空间中即发生 HF[39]。自噬可激活造血干细胞,自噬通量的增加也会释放细胞内脂滴的脂质活化 HSC,转化为肌成纤维细胞样细胞的能量来源[40],由此看来,HSC 自噬的活化和增强也是促 HF 的主要效应途径,抑制 HSC 自噬可能是抗 HF 的有效靶点。此外,铁死亡作为细胞自噬的另一种形式,诱导铁死亡是抑制造血干细胞活化的关键机制[41]。ZHENG Y 等[42]发现促 HSC 活化的机制可能是通过上调铁离子的核受体共激活因子 4(NCOA4),促进造血干细胞自噬完成的。LI S 等[43]也证实了通过抑制自噬和触发造血干细胞中的铁死亡和铁蛋白自噬可有效阻断 HSC 的活化机制,还能减少 ECM 沉积,对 HF 有治疗作用。柚皮素可呈浓度依赖性增加相关因子水平激活自噬诱导铁死亡抑制造血干细胞的活力和 HSC 活化[44]。LSEC 是肝脏中第二大细胞群,大多排列分布在肝窦内,也被称为肝正弦内皮细胞。自噬可维持 LSEC 稳态,在早期肝病中保护 LSEC 免受氧化应激和炎症作用的攻击。一旦 LSEC 自噬缺失,LSEC 的完整性和表型将会受到破坏,处理氧化应激的能力下降,肝内微环境障碍放大肝损伤并促 HF[45]。此外,造血干细胞接收以外泌体为中介的 LESC 旁分泌刺激作用,通过溶酶体降解或与脂膜融合分泌到细胞外空间,增强 HSC 自噬,抑制 HF 扩散[46]。柚皮素对 CCl_4 诱导的 HF 模型在降低内质网应激标志物水平和增强肝细胞自噬具有调节作用,降低肝细胞的损伤和纤维化[47]。

3.4 抑制 HSC 活性 活化的 HSC 会合成和分泌胶原蛋白,促进 ECM 的沉积和形成纤维化斑块,而胶原蛋白沉积会降低基质金属蛋白酶(MMPs)的活性,导致降解作用失调。因此,抑制 HSC 活化、促进胶原降解对防治和逆转 HF 具有重要影响。柚皮素可降低胶原蛋白沉积和肝酶、胆红素水平,其机制可能与下调 α - 平滑肌肌动蛋白水平,抑制 HSC 活性有关[48]。TGF - β1 具有促进细胞增殖、分化、凋亡和迁移的作用,是诸多器官纤维化的启动子,可有效促进 HSC 活化和凋亡[49-50]。FENG Y Y 等[51]通过网络药理学和分子对接验证柚皮素与 HF 的作用靶点和 TGF - β 等通路相关性极高,可调控纤维化蛋白拮抗 HF。Bcl - 2 家族蛋白介导细胞凋亡的全过程,它们可以改变线粒体膜通透性转化,促进线粒体细胞色素 C 与胞质中的凋亡蛋白酶激活因子 1 结合,活化 Caspase - 3 凋亡因子来完成凋亡程序。TGF - β1 通过影响 Bcl - 2 蛋白在细胞内的移动和定位的转座活性介入凋亡信号的传导和执行[52]。柚皮素可通过 TGF - β 信号通路下调 Smad3 蛋白表达和磷酸化转录,抑制 HSC - T6 细胞诱导的 ECM,减少胶原、纤连蛋白的沉积[53]。此外,TGF - β1 可下调细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)和细胞周期蛋白依赖激酶 4(CDK4)的表达水平延长 HSC 增殖细胞周期,促使 HSC 在异常周期中被迫清除[54]。

3.5 降低胶原沉积和脂质沉积 ECM 主要由胶原蛋白、纤维连接蛋白和弹性蛋白等不同类型的蛋白质组成,适量的 ECM 沉积有利于为周围细胞提供结构支持和联通细胞外信号。病理状态时,失调的 HSC 持续活化是 ECM 沉积的始作俑者,ECM 过度沉积会破坏肝内细胞外空间结构,干扰微环境内正常的血管分布和血流方向,肝脏损伤状态会加剧这种沉积并扩

散 ECM 不平衡，随后发展为 HF[55]。胶原蛋白是 ECM 的主要合成材料，其线性结构和丰富的氨基酸序列在承重和组织连接中发挥至关重要作用，因此减少和降解胶原沉积可作为减少 ECM 沉积的突破口。胶原蛋白的降解有赖于 MMPs 的水解作用，激活 MMPs 与 ECM 中的胶原蛋白结合，水解作用使其蛋白链断裂，分解为蛋白片段被身体重吸收利用[56]。柚皮素可通过抑制 NF－κB 信号通路，阻断 JNK 蛋白在受体区域的 Smads 磷酸化，并激活 MMPs 减少胶原沉积[57]。脂质沉积可引起氧化应激活化 HSC，释放促纤维化因子[58]，柚皮素可调节脂质紊乱状态，并通过调控脂质代谢基因降低脂质沉积，抑制 HSC 活性[59－60]。柚皮素还能通过减少脂质沉积招募抗氧化防御，调节炎症坏死水平，促进 ECM 降解[61]。此外，赖氨酰氧化酶促进胶原纤维的共价交联维持 HF 的动力和稳定进展，新型抗赖氨酰氧化酶 2（LOXL2）已被证实可加速和增强胶原蛋白的降解，为降解 ECM 提供了新的途径[62]。

4 小结与展望

“阳化气，阴成形”是保证机体正常生长发育的根本条件，是维持人体阴阳平衡的重要法则。若阳化气不足，能量无以化生；若阴形成太过，病邪得以助长，HF 即是“阳化气，阴成形”失调的病理过程，而柚皮素作为一种常见的黄酮类成分，在诸多中药单体和中药复方中常有发现，在 HE 的治疗中具有抗炎、抗氧化应激、调控细胞自噬、抑制 HSC 活化、降低胶原沉积和脂质沉积等多种靶点机制的作用，在现代医学微观角度与“阳化气，阴成形”治疗理念相合。然而，柚皮素溶解度低，在消化吸收后会快速代谢，导致其生物利用率较低和高肠道代谢的缺点。为了更好地发挥柚皮素抗 HF 作用，已有研究发现配制柚皮素纳米颗粒和脂质体配方能增强其生物利用度和肝脏特异性递送，使其更安全、更长效地拮抗 HF[63－64]。此外，柚皮素在急性肝损伤、糖尿病肝损伤、非酒精性脂肪肝病等疾病治疗研究中均有涉及，未来可以通过更多长效配药方式和安全制剂在临床上成为治疗不同肝脏疾病的重要候选药物。

参考文献

[1] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 151－166.
[2] 彭玉静，郭航，陈俊光. 应用超声评分联合 STE/STQ 定量检测肝脏硬度评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度价值研究[J]. 实用肝脏病杂志，2024，27(3)：345－348.
[3] 彭俙仪，张林，于书伟，等. 仙灵骨葆口服制剂致大鼠药物性肝损伤与提取工艺的相关性研究[J]. 中国中药杂志，2023，48(24)：6645－6652.
[4] 曹正民，李彦波，武庆娟，等. 从“阳化气，阴成形”理论探讨肝纤维化的中医辨治[J]. 中西医结合肝病杂志，2023，33(12)：1130－1131.
[5] DU Y F, MA J, FAN Y, et al. Naringenin: a promising therapeutic agent against organ fibrosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1210675.
[6] 李小健，陶志虎，石宝成，等. “阳化气、阴成形”与糖尿病合并脂肪肝的病机探讨[J]. 时珍国医国药，2024，35(3)：691－692.
[7] 王思雨，周斌. 从“阳化气，阴成形”理论论治大肠腺瘤[J]. 中华中医药杂志，2024，39(3)：1309－1313.
[8] 刘定，曹洪欣，潘富珍. 从“五脏相关”理论探讨肝纤维化病机变化特点[J]. 中华中医药杂志，2021，36(8)：4512－4514.
[9] 高衍义，薛敬东. 中医药治疗肝纤维化的概述[J]. 中医药导报，2015，21(23)：112－114.
[10] 李生财，许晓立. 肝纤维化中医证治研究进展[J]. 实用中医药杂志，2012，28(1)：63－65.
[11] 赵迪，徐佳. 中医药诊治肝纤维化的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志，2023，33(10)：953－956.
[12] 沈影，韩凤娟. 基于“阳化气，阴成形”理论探讨 Wnt/β－catenin 信号通路“阳闭阴开”的卵巢癌形成机制与温阳治法[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(9)：58－61，222.
[13] ZHANG D Y, LIU Z J, BAI F H. Roles of gut microbiota in alcoholic liver disease[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 3735－3746.
[14] 冯娟，闫奎坡，朱翠玲，等. 基于网络药理学与分子对接的加减香砂六君子汤治疗新型冠状病毒肺炎恢复期肺脾气虚证的机制研究[J]. 药物评价研究，2020，43(9)：1673－1684.
[15] 罗文敏，白杨，陈会明，等. HPLC 法同时测定藿香正气胶囊中 8 个主要成分的含量[J]. 药物分析杂志，2011，31(9)：1776－1780.
[16] 鲍斌，赵咏麟，王辉俊，等. 芍药甘草汤化学成分、药动学及药效学研究进展[J]. 上海中医药大学学报，2022，36(4)：98－105.
[17] 陈孟瑶，乐音子，颜帅. 柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制研究进展[J]. 中草药，2024，55(13)：4622－4632.
[18] 汪居安，王居义，蔡叶，等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨十九畏药对“郁金－丁香”抗肝纤维化作用机制[J]. 安徽医药，2023，27(6)：1083－1087，1273－1274.
[19] 陈宇彬，林洁，蔡媛媛，等. 基于网络药理学和分子对接探讨解毒通利方治疗肝纤维化的作用机制[J]. 海南医学，2023，34(15)：2221－2229.
[20] 吴丽霞，王雨薇，吴红雁. 柚皮素通过激活凋亡信号抑制肝星状细胞活化[J]. 中国药房，2023，34(10)：1187－1192.
[21] 岳杉杉，彭安康，马泽江，等. 柚皮素通过调控 TGF－β1/smad 通路抑制肝纤维化[J]. 中国药理学通报，2022，38(2)：248－254.
[22] 刘思佳，吴堃，任凯强，等. 柚皮素通过抑制 NF－κB－iNOS/COX－2 通路减轻小鼠糖尿病肝损伤[J]. 中国病理生理杂志，2023，39(3)：445－450.
[23] 薛莱，邱红梅，黄波，等. 柚皮素通过激活 PPARs 对糖尿病肝损伤小鼠的保护作用[J]. 遵义医科大学学报，2023，46(6)：568－573.
[24] SEO H Y, LEE S H, HAN E, et al. Evogliptin directly inhibits inflammatory and fibrotic signaling in isolated liver cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11636.
[25] ZHENG W L, XIA N W, ZHANG J J, et al. How the innate immune DNA sensing cGAS－STING pathway is involved in autophagy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13232.
[26] LI H Y, YANG Q W, WU H T, et al. Terbuthylazine exposure induces innate immune response and inflammation through activating cGAS－STING/NF－κB pathway in myocardium of broiler chicken (*Gallus gallus*)[J]. Pestic Biochem Physiol, 2023, 197: 105700.
[27] CHEN L, XIA S W, WANG S Q, et al. Naringenin is a potential immunomodulator for inhibiting liver fibrosis by inhibiting the cGAS－STING pathway[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(1): 26－37.
[28] JIN L T, ZENG W F, ZHANG F Y, et al. Naringenin ameliorates acute inflammation by regulating intracellular cytokine degradation[J]. J Immunol, 2017, 199(10): 3466－3477.
[29] WU J X, YE X T, YANG S H, et al. Systems pharmacology study of the anti－liver injury mechanism of citri reticulatae pericarpium[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 618846.
[30] HERNÁNDEZ－AQUINO E, QUEZADA－RAMÍREZ M A, SILVA－OLIVARES A, et al. Naringenin attenuates the progression of liver fibrosis *via* inactivation of hepatic stellate cells and profibrogenic pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 865: 172730.
[31] ALI H A, AFIFI M. Anti－fibrotic and antioxidant ameliorative effects of naringenin against thioacetamide induced liver fibrosis

[J]. Slovenian Vet Res, 2023, 60(Suppl 25): 281 – 289.
[32] ZHAO L, ZHANG N H, YANG D, et al. Protective effects of five structurally diverse flavonoid subgroups against chronic alcohol – induced hepatic damage in a mouse model[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1754.
[33] ANUJA G I, SHINE V J, LATHA P G, et al. Protective effect of ethyl acetate fraction of *Drynaria quercifolia* against CCl_4 induced rat liver fibrosis *via* Nrf2/ARE and NFκB signalling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 216: 79 – 88.
[34] HERMENEAN A, ARDELEAN A, STAN M, et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of naringenin and its β – cyclodextrin formulation in mice intoxicated with carbon tetrachloride: a comparative study[J]. J Med Food, 2014, 17(6): 670 – 677.
[35] GAO S H, CHEN X J, YU Z Q, et al. Progress of research on the role of active ingredients of Citri Reticulatae Pericarpium in liver injury[J]. Phytomedicine, 2023, 115: 154836.
[36] 田晓玲,唐陈琴,张彧,等. 基于细胞自噬探讨中医药防治肝纤维化的作用机制研究[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2023, 25(11): 3692 – 3703.
[37] SHEN T Y, LI X W, JIN B, et al. Free fatty acids impair autophagic activity and activate nuclear factor kappa B signaling and NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in calf hepatocytes[J]. J Dairy Sci, 2021, 104(11): 11973 – 11982.
[38] STANKOV M V, PANAYOTOVA – DIMITROVA D, LEVERKUS M, et al. Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation[J]. AIDS, 2012, 26(16): 1995 – 2006.
[39] ZHAO B W, CHEN Y J, ZHANG R P, et al. Angiotensin – converting enzyme 2 alleviates liver fibrosis through the renin – angiotensin system[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(6): 607 – 609.
[40] WANG B Y, YANG H, FAN Y Y, et al. 3 – Methyladenine ameliorates liver fibrosis through autophagy regulated by the NF – κB signaling pathways on hepatic stellate cell[J]. Oncotarget, 2017, 8(64): 107603 – 107611.
[41] WU Z, HUANG S, ZHENG X, et al. Regulatory long non – coding RNAs of hepatic stellate cells in liver fibrosis(Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 351.
[42] ZHENG Y, ZHAO T J, WANG J R, et al. Curcumol alleviates liver fibrosis through inducing autophagy and ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. FASEB J, 2022, 36(12): e22665.
[43] LI S, REN Q J, XIE C H, et al. Taurine attenuates activation of hepatic stellate cells by inhibiting autophagy and inducing ferroptosis[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(15): 2143 – 2154.
[44] YU T, LU X J, LIANG Y, et al. Naringenin alleviates liver fibrosis by triggering autophagy – dependent ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28865.
[45] RUART M, CHAVARRIA L, CAMPRECIÓS G, et al. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 458 – 469.
[46] MASTORIDOU E M, GOUSSIA A C, GLANTZOUNIS G K, et al. Autophagy and exosomes: cross – regulated pathways playing major roles in hepatic stellate cells activation and liver fibrosis[J]. Front Physiol, 2022, 12: 801340.
[47] USTUNER D, KOLAC U K, USTUNER M C, et al. Naringenin ameliorate carbon tetrachloride – induced hepatic damage through inhibition of endoplasmic reticulum stress and autophagy in rats[J]. J Med Food, 2020, 23(11): 1192 – 1200.
[48] LEE M H, YOON S, MOON J O. The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine – induced liver damage in rats[J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(1): 72 – 76.
[49] 刁莹,王仲娟,李敏. 木犀草素对肝星状细胞活化和 CCl_4 诱导小鼠肝纤维化的抑制作用及机制研究[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2023, 51(5): 131 – 139.
[50] 杨建华,居博伟,向雪滢,等. 新疆假龙胆调控 TGF – β1/Smad 通路抑制肝星状细胞活化的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7392 – 7396.
[51] FENG Y Y, YAN J Y, XIA X, et al. Effect and mechanism of total flavonoids of Lichi *Semen* on CCl_4 – induced liver fibrosis in rats, and prediction of Q – marker[J]. Zhongguo Zhongyao Zazhi, 2020, 45(23): 5722 – 5731.
[52] PARK J H, LEE M K, YOON J. Gamma – linolenic acid inhibits hepatic PAI – 1 expression by inhibiting p38 MAPK – dependent activator protein and mitochondria – mediated apoptosis pathway[J]. Apoptosis, 2015, 20(3): 336 – 347.
[53] LIU X J, WANG W, HU H, et al. Smad3 specific inhibitor, naringenin, decreases the expression of extracellular matrix induced by TGF – beta1 in cultured rat hepatic stellate cells[J]. Pharm Res, 2006, 23(1): 82 – 89.
[54] YANG Y R, BU F T, YANG Y, et al. LEFTY2 alleviates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by regulating the TGF – β1/Smad3 pathway[J]. Mol Immunol, 2020, 126: 31 – 39.
[55] LUANGMONKONG T, PARICHATIKANOND W, OLINGA P. Targeting collagen homeostasis for the treatment of liver fibrosis: Opportunities and challenges[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 215: 115740.
[56] DIBDIAKOVA K, SVEC A, MAJERCIKOVA Z, et al. Associations between matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and collagen expression levels in the adjacent rectal tissue of colorectal carcinoma patients[J]. Mol Clin Oncol, 2022, 16(2): 41.
[57] HERNÁNDEZ – AQUINO E, ZARCO N, CASAS – GRAJALES S, et al. Naringenin prevents experimental liver fibrosis by blocking TGFβ – Smad3 and JNK – Smad3 pathways[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(24): 4354 – 4368.
[58] ARAUZ J, ZARCO N, HERNÁNDEZ – AQUINO E, et al. Coffee consumption prevents fibrosis in a rat model that mimics secondary biliary cirrhosis in humans[J]. Nutr Res, 2017, 40: 65 – 74.
[59] HUA Y Q, ZENG Y, XU J, et al. Naringenin alleviates nonalcoholic steatohepatitis in middle – aged $Apoe^{-/-}$ mice: role of SIRT1[J]. Phytomedicine, 2021, 81: 153412.
[60] WANG S, CHEN B H, DU R L, et al. An herbal formulation "Shugan Xiaozhi decoction" ameliorates methionine/choline deficiency – induced nonalcoholic steatohepatitis through regulating inflammation and apoptosis – related pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 329: 118127.
[61] CHTOUROU Y, FETOUI H, JEMAI R, et al. Naringenin reduces cholesterol – induced hepatic inflammation in rats by modulating matrix metalloproteinases – 2, 9 *via* inhibition of nuclear factor κB pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 746: 96 – 105.
[62] KLEPFISH M, GROSS T, VUGMAN M, et al. LOXL2 inhibition paves the way for macrophage – mediated collagen degradation in liver fibrosis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 480.
[63] YANG F, HU S H, SHENG X, et al. Naringenin loaded multifunctional nanoparticles to enhance the chemotherapeutic efficacy in hepatic fibrosis[J]. Biomed Microdevices, 2020, 22(4): 68.
[64] HERNÁNDEZ – AQUINO E, MURIEL P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(16): 1679 – 1707.