

论“玄府 - 络脉 - 三焦”与慢乙肝免疫微环境假说

桂华阳^{1*}, 戴 淼¹, 李丹丹², 张雅丽^{2#}

¹黑龙江省中医药科学院研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江省中医药科学院消化科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月7日

摘 要

本文定位为假说与理论探讨。基于“玄府 - 络脉 - 三焦”理论, 构建慢性乙型肝炎(CHB)共价闭环状DNA (cccDNA)转录微环境庇护假说, 并探讨中药通过调节肝内免疫微环境间接影响cccDNA转录活性的可能机制。通过系统梳理玄府学说、络病理论及三焦理论, 将其与现代肝脏免疫微环境中的细胞与分子事件进行功能映射, 构建三级免疫抑制微环境模型; 文中所附1例未使用核苷(酸)类似物及干扰素的CHB患者, 在接受“开通玄府 - 辛润通络 - 疏利三焦”法治疗后出现HBsAg定性试验阴性。该病例仅作为引出和启发本假说的临床材料, 不作为疗效或因果关系证据。理论上, 玄府闭塞对应免疫识别障碍; 络脉瘀阻对应免疫效应细胞浸润受阻; 三焦失司对应淋巴回流障碍与T细胞功能耗竭。该病例HBsAg由既往定量11.07 IU/mL (阳性)至末次定性0.91 S/CO (阴性), HBV DNA降至 < 100 IU/mL。由于前后HBsAg检测方法不一致, 缺乏同平台重复定量及肝内cccDNA和免疫学直接证据, 且单一个案无法排除自发清除, 不能据此推断中药导致HBsAg清除、实现CHB功能性治愈或直接抑制/清除cccDNA。本假说旨在为中药调节免疫微环境与cccDNA转录的关系提供可验证的框架, 尚需前瞻性队列研究与分子实验加以证实或证伪。

关键词

慢性乙型肝炎, 玄府, 络脉, 三焦, 免疫微环境, 假说

On the Hypothesis of “Xuanfu-Collaterals-Triple Energizer” and Immune Microenvironment in Chronic Hepatitis B

*第一作者。

#通讯作者。

Huayang Gui^{1*}, Miao Dai¹, Dandan Li², Yali Zhang^{2#}

¹Graduate School of Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin Heilongjiang

²Department of Gastroenterology, Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin Heilongjiang

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 7, 2026

Abstract

This article is presented as a Hypothesis/Theory study. This study constructs a hypothesis of covalently closed circular DNA (cccDNA) transcriptional sanctuary microenvironment in chronic hepatitis B (CHB) based on the “Xuanfu-collateral-triple energizer” theory, and explores the possible mechanism by which Chinese herbal medicine may influence cccDNA transcription through modulation of the intrahepatic immune microenvironment. The accompanying case is used only as a clinical trigger for the hypothesis and not as evidence of efficacy or causality. By systematically summarizing the Xuanfu theory, collateral disease theory and triple energizer theory and mapping them to modern hepatic immune microenvironment functions, a three-tier immunosuppressive microenvironment model was proposed. A CHB patient who had not received nucleos(t)ide analogues or interferon and subsequently had a negative qualitative HBsAg result after treatment with “opening Xuanfu, pungent-moistening collaterals, and dredging triple energizer”; this case is presented solely as a clinical trigger for the hypothesis. Theoretically, Xuanfu occlusion corresponds to impaired immune recognition; collateral stasis corresponds to blocked infiltration of immune effector cells; and triple energizer dysfunction corresponds to impaired lymphatic drainage and T cell exhaustion. In this case, HBsAg changed from 11.07 IU/mL (positive) on quantitative testing to 0.91 S/CO (negative) on qualitative testing, with HBV DNA decreasing to <100 IU/mL. Because the HBsAg assays before and after treatment were not comparable, repeated quantitative confirmation and direct cccDNA or immunological evidence were lacking, and spontaneous clearance cannot be excluded, this case cannot support an inference that Chinese herbal medicine caused HBsAg clearance, achieved functional cure, or directly inhibited/cleared cccDNA. This hypothesis provides a testable theoretical framework and requires confirmation or falsification through prospective studies and molecular experiments.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Xuanfu, Collaterals, Triple Energizer, Immune Microenvironment, Hypothesis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)功能性治愈的核心标志是乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的清除[1]。但肝细胞核内持续存在的共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)作为病毒转录模板,是 HBsAg 持续分泌的根本来源,也是实现功能性治愈的主要障碍。当前的一线药物核苷(酸)类似物作用于病毒 DNA 聚合酶,对 cccDNA 无直接清除作用;聚乙二醇干扰素 α 虽可通过免疫调节提高 HBsAg 清除率,但不良反应较多且适用人群受限[2]。所以探索能够降低 cccDNA 转录活性、加速 HBsAg 下降的新路径,是 CHB 治愈研究的核心方向。

中医药治疗 CHB 应用广泛,当前中医对 CHB 的病机认识多聚焦于“伏邪”“疫毒”“湿热蕴结”等,治法以“扶正祛邪”“清热解毒”“疏肝健脾”等为主。这些宏观层面的治法虽能涵盖大部分临床现象,但在阐明中药是否及如何影响 cccDNA 转录活性方面仍存在空白。

近年来,刘完素玄府学说、叶天士络病理论及三焦气化理论在微观机制研究中受到关注。玄府学说中“玄府者……乃气出入升降之道路门户也。”的功能描述,与细胞膜通道及抗原递呈通路存在功能对应;叶天士提出“久病入络”所致络脉痰瘀阻结的理论,与慢性肝病肝窦毛细血管化、Disse 间隙纤维化在形态及病理上具有相似性;三焦作为元气与水液的通路,其功能与全身淋巴-间质回流网络相似。上述三个理论可从微观、局域、宏观三个不同层面整合为一个连续的调控网络框架。

本文将研究定位为“假说与理论探讨”,在此基础上,构建“玄府-络脉-三焦”三级免疫抑制微环境与 cccDNA 转录庇护的假说模型,并提出可供后续实验检验的机制命题。文中所附病例仅作为引发理论思考的临床引子,用于说明假说形成的背景,不承担验证模型、确认因果关系或证明中药疗效的功能。

2. “玄府-络脉-三焦”三级免疫抑制微环境假说的构建

cccDNA 在肝细胞核内并非自主转录。研究显示,cccDNA 可在多种因子调控下处于转录沉默的异染色质状态[3];HBV 编码的 HBx 蛋白可通过双态构象切换招募表观遗传调节因子来解除转录抑制并激活 cccDNA [4]。此外,HBV 还能对抗 APOBEC3 所介导的 cccDNA 脱氨降解途径来维持体内病毒持续存在[5]。据此可以提出一个有待验证的推测,HBV 可能通过塑造包含玄府闭塞、络脉瘀阻及三焦失司的三级免疫抑制微环境,为 cccDNA 持续转录提供相对有利的局部条件。该对应属于功能性映射,并不意味着中医概念与特定现代结构之间已经建立一一对应关系。

2.1. 玄府闭塞:免疫识别障碍

刘完素《素问玄机原病式》[6]云:“然玄府者,无物不有。人之藏府皮毛、肌肉、筋膜、骨髓、爪牙,至于世之万物,尽皆有之,乃气机出入升降之道路门户也。”已有学者提出“肝玄府”概念,认为“肝玄府是肝脏最为细微的微观结构”,慢性肝病的发生发展与其功能失常密切相关[7]。从肝细胞层面来讲,玄府可在功能层面类比为与抗原呈递通路及细胞间信号传递相关的膜分子复合体。按本文假说,玄府功能正常时有利于免疫系统识别感染细胞;若玄府闭塞,抗原呈递与胞间信号传导受阻,感染细胞易逃避免疫识别,邪气得深伏。在慢性 HBV 感染过程中,病毒蛋白可通过干扰抗原加工相关转运体(TAP)功能,下调肝细胞表面 MHC-I 类分子的表达,可能导致 CD8⁺ T 细胞难以识别感染细胞[8]。这一过程可概括为“免疫识别障碍”的微观机制。

2.2. 络脉瘀阻:免疫效应细胞浸润障碍

叶天士在《临证指南医案》[9]中提出“久病在络”理论,指出病邪迁延日久,可由气分入血分,由经入络,与气血相搏结,终成痰瘀。肝络通利,正气才能循行无阻,发挥驱邪外出的功能。肝络在功能和病理层面相当于肝窦与窦周隙(Disse 间隙)。在慢性肝病进展中,持续的炎症反应可激活肝星状细胞,导致大量胶原沉积于 Disse 间隙,形成肝窦毛细血管化。这一病理改变与“络脉瘀阻,痰瘀互结”在形态学上相对应[10]。络脉瘀阻所形成的纤维化屏障可限制免疫效应细胞进入肝实质清除感染细胞,从而形成有利于 cccDNA 持续存在的局部免疫豁免微环境。即“免疫效应细胞浸润障碍”。

2.3. 三焦失司:淋巴回流障碍与 T 细胞耗竭

《难经》[11]称三焦为“元气之别使,水液之道路”。已有学者从概念及功能层面论证了三焦与淋巴系统的关联[12]。肝脏为全身最大的淋巴产生器官,承担抗原转运、效应细胞归巢及代谢清除等多重免疫

功能[13]。在慢性 HBV 感染过程中,持续的肝脏炎症可在理论上对应三焦功能失调,并伴随水液及元气运行障碍,表现为浊邪蓄积、元气运行不畅与正气耗竭。研究表明,在慢性肝损伤和纤维化过程中,肝内血管内皮细胞可通过某种机制诱导 CD8⁺ T 细胞的功能耗竭[14],这与“正气渐损”相似。

2.4. 模型整合

玄府闭塞可能导致感染细胞不能被识别,并可能促进纤维化进展,加重络脉瘀阻,蓄积的病毒抗原持续消耗免疫储备,可能导致三焦功能出现紊乱。三焦失司反过来又可能加剧邪气蓄积与正气损耗。三者可能相互影响,形成逐级递进的 cccDNA 庇护网络,若仅针对其中某一环节进行干预,理论上可能难以充分改变该网络。

3. 治法与机制假说

针对上述三级免疫抑制微环境,提出“开通玄府-辛润通络-疏利三焦”的分层干预设想,并据此推演中药可能通过调节免疫微环境而间接影响 cccDNA 转录活性的机制。

3.1. 开通玄府——恢复免疫识别

开通玄府的机制设想在于改善因肝细胞表面 MHC-I 类分子表达下调而导致的免疫识别缺陷状态,从而可能有助于免疫系统重新识别感染细胞。风药如防风、柴胡、桂枝等辛散轻扬,善于宣通郁闭、透达气机。已有学者指出玄府开阖有序是维持肝脏正常生理功能的前提[15]。其机制假说为:风药所含的挥发油及萜类活性成分可能改善细胞膜脂质流动性、调节抗原呈递相关分子表达等[16]。在慢性 HBV 感染中,风药可能通过该途径促进被病毒抑制的 MHC-I 类分子在肝细胞表面表达,并改善感染细胞的抗原呈递能力。

3.2. 辛润通络——疏通效应通路

辛润通络的机制设想在于改善因络脉瘀阻而形成肝窦纤维化屏障,为免疫效应细胞抵达病灶并接触感染细胞提供通路条件。地龙、土鳖虫等虫类药物性善走窜,能深入络脉以逐瘀通络。

现代药理研究证实:地龙提取物可显著降低肝纤维化大鼠肝组织中 α -SMA、TGF- β 1 及 TIMP-1 的表达,同时升高 MMP-13 的表达,提示其可能通过促进基质金属蛋白酶介导的胶原降解而减轻肝纤维化程度[17]。土鳖虫的大分子蛋白成分已被证实具有抑制肝纤维化的活性[18]。还有研究表明活血化瘀类中药可逆转肝炎后肝硬化的肝窦毛细血管化[19]。

基于此,其机制假说为:虫类药物所含的纤溶活性物质及水解酶成分,可能对肝窦区域沉积的胶原纤维和基底膜样物质产生一定影响,从而改善 Disse 间隙通透性,为免疫效应细胞接触感染肝细胞创造条件;这一推测尚需直接实验验证。

3.3. 疏利三焦——重建系统性免疫监视

三焦失司造成水液及气机运行受阻,浊邪蓄积、元气运行不畅与正气渐耗。疏利三焦旨在恢复水液与气机运行,为免疫清除提供支持。选用车前子、薏苡仁、茯苓等利水渗湿之品。该机制假说为:肝淋巴系统在维持肝脏间质液平衡和免疫调节中发挥关键作用,淋巴引流不畅可加速肝损伤和纤维化进展[20]。有研究从藏象学说角度系统论证了三焦与淋巴系统在通行水液和免疫监视方面的对应关系[12]。疏利三焦可能通过促进肝脏淋巴回流,减轻抗原负荷,为免疫效应细胞维持功能创造有利条件。

3.4. 三法协同效应的假说推演

上述三种治法被假定分别作用于 cccDNA 庇护网络中的识别环境、结构环节与系统支持环节。据此

推演：若三法协同干预能够改善抗原呈递、肝窦通透性及淋巴-间质回流，则可能有助于降低持续抗原负荷、改善 HBV 特异性 T 细胞功能，并间接影响 cccDNA 的转录活性。近年来 cccDNA 表观遗传调控研究显示，处于低转录活性的 cccDNA 更难被 APOBEC3A 等脱氨酶所接近，而激活其表观遗传调节因子可增加其结构易损性[21]。另一项研究表明，DNA 甲基转移酶抑制剂重塑耗竭 T 细胞的表观遗传印记，可增强免疫检查点抑制剂恢复 HBV 特异性 T 细胞功能的效果[22]。这些发现仅提示 cccDNA 的转录活性受到宿主细胞内环境动态调控的影响，不能直接证明本文所述中药治法具有相同作用。需要指出，上述机制推演均属假说构建层面，其协同效应及对 cccDNA 转录活性的影响，尚需通过拆方、剂量-效应、协同作用及因果阻断实验逐一检验。

4. 病例报告

患者，男，41 岁，2024 年 4 月 28 日初诊。主诉：右肋间断胀痛半年，加重伴明显乏力 1 月。现病史：慢性乙型肝炎病史多年，为母婴垂直传播。既往未接受核苷(酸)类似物或干扰素治疗，也未系统服用中药。2024 年 4 月 28 日因上述主诉就诊于黑龙江省中医药科学院南岗院区张雅丽主任门诊。刻下症见：右肋胀痛，劳累后加重，周身乏力明显，纳差，食后脘腹胀满，大便溏而不爽(日行 1~2 次)，小便偏黄。夜寐尚可，但晨起仍觉倦怠。面色晦暗少华，巩膜无黄染。舌质淡暗、边有齿痕及散在瘀斑，苔黄腻，脉弦细涩。辅助检查：① 乙肝表面抗原：2023 年 8 月 7 日 HBsAg 11.07 IU/mL (定量，阳性)；② HBV DNA：2024 年 4 月 27 日 8.42×10^2 IU/mL (阳性)；③ 肝功能正常。西医诊断：慢性乙型肝炎。中医诊断：胁痛(肝郁脾虚，痰瘀阻络)。证型：肝郁脾虚，痰瘀阻络。治则：疏肝开玄、健脾通络。处方用药：防风 10 g，柴胡 12 g，黄芩 10 g，郁金 12 g，香附 10 g，陈皮 10 g，清半夏 9 g，茯苓 15 g，炒白术 12 g，当归 10 g，川芎 10 g，丹参 15 g，薏苡仁 30 g，车前子 15 g (包煎)，地龙 10 g，丝瓜络 10 g，炙甘草 6 g。7 剂，每日 1 剂，水煎服，早晚分服。

2024 年 5 月 4 日二诊：患者精神状态好转。右肋胀痛发作次数减少，程度减轻。脘腹胀满减轻大半，纳差改善。大便成形。小便仍偏黄。夜寐尚可。舌质淡暗，边有齿痕，瘀斑无明显变化，苔转薄黄，脉弦细涩。患者因工作原因煎煮汤剂不便，经沟通调整为膏方继续治疗。膏方组成：柴胡 100 g、桂枝 100 g、地龙 120 g、土鳖虫 80 g、丝瓜络 100 g、车前子 150 g、薏苡仁 200 g、茯苓 200 g、熟地黄 200 g、山萸肉 120 g、枸杞子 150 g、菟丝子 150 g、女贞子 150 g、墨旱莲 150 g、山药 200 g、桑寄生 150 g、龟板胶 100 g、阿胶 150 g、鹿角胶 80 g、陈皮 100 g、清半夏 100 g、砂仁 60 g、枳实 80 g、厚朴 80 g、鸡内金 150 g、远志 100 g、合欢皮 120 g、煅龙骨 200 g、煅牡蛎 200 g。诸药加入蜂蜜依法熬制成膏，一料服用约 180 天，每日早晚各一次，每次约 15 g，温开水化服。

2024 年 9 月 18 日三诊：患者精神明显好转，日常劳作无明显倦怠感。右肋痛基本消失，仅情绪波动或劳累后偶有轻微不适。纳食正常，无脘腹胀满，二便自调畅。面色晦暗好转，略有光泽。舌质暗红转淡，瘀斑范围较前明显缩小、颜色转浅，齿痕消失，苔薄白，脉弦细。实验室复查：HBV DNA < 100 IU/mL，肝功能正常。在前方基础上略减虫类药量，增益白芍等养阴柔肝之品。膏方组成：柴胡 50 g、桂枝 60 g、地龙 40 g、土鳖虫 25 g、丝瓜络 60 g、车前子 100 g、薏苡仁 180 g、茯苓 180 g、熟地黄 150 g、山萸肉 100 g、枸杞子 120 g、菟丝子 120 g、女贞子 120 g、墨旱莲 120 g、山药 180 g、桑寄生 120 g、龟板胶 80 g、阿胶 100 g、鹿角胶 50 g、陈皮 60 g、清半夏 60 g、砂仁 40 g、枳实 50 g、厚朴 50 g、鸡内金 120 g、远志 60 g、合欢皮 100 g、煅龙骨 150 g、煅牡蛎 150 g、白芍 150 g。诸药加入蜂蜜依法熬制成膏，一料仍服用 180 天，每日早晚各一次，每次约 15 g，温开水化服。

2025 年 9 月 3 日四诊：患者无明显不适。纳眠俱可，二便自调。面色较前红润。舌质淡红，瘀斑缩小，苔薄白，脉弦细。实验室复查：2025 年 9 月 2 日 HBV DNA < 100 IU/mL；HBsAg 定性试验 0.91 S/CO

(阴性), 抗-HBs (-), HBeAg (-), 抗-HBe (-), 抗-HBc (+)。肝功能正常。效不更方, 继续服用膏方以巩固疗效, 每料约 180 天, 嘱每 6~12 个月监测 HBsAg 定量及 HBV DNA。需要说明的是, 上次膏方为约半年用量, 而本次复诊间隔约 1 年。患者自述期间因自觉症状消失, 曾自行暂停服药数月, 后担心病情反复又断续服完剩余膏方, 因此实际服药并非连续, 治疗依从性存在瑕疵。

按语: 本病例仅作为引出本假说的临床启发性材料。以下解读均基于本文假说视角, 属事后理论推演, 不构成对疗效、因果关系或机制的确认。初诊时, 患者 HBV DNA 为 8.42×10^2 IU/mL 但肝功能正常, 提示病毒处于复制状态, 但肝内无明显损伤。从本文假说角度, 可提出抗原呈递、肝窦结构及淋巴-间质回流可能共同参与病毒-宿主平衡变化的解释通路。经治疗后, HBV DNA 降至 <100 IU/mL, 末次复查 HBsAg 定性结果为阴性, 但本病例未检测 MHC-I、肝窦通透性、淋巴功能、HBV 特异性 T 细胞、HBV RNA、HBcrAg 或肝内 cccDNA, 因而不能确认上述环节发生变化。尤需要强调, 治疗前 HBsAg 为定量检测, 末次为定性检测, 二者不能直接换算; 且单一个案、监测时间点稀疏和间断服药均使自发清除、检测波动及其他混杂因素无法排除。因此, 本病例的价值仅限于引出研究问题, 不能据此认为中药导致 HBsAg 清除、实现 CHB 功能性治愈或直接清除 cccDNA。

5. 讨论

5.1. 核心假说及其学术价值

本文基于“玄府-络脉-三焦”经典理论, 构建了 cccDNA 转录庇护的三级免疫抑制微环境假说。将玄府、络脉、三焦理论系统与现代肝脏免疫微环境建立启发式、功能性的对应关系, 为后续实验和机制研究提供了理论切入口。所附病例 HBsAg 定性试验转为阴性, 但因检测方法不统一等局限, 该病例仅为假说形成的背景材料而非验证。需要强调的是, 功能映射不等于中医概念与现代解剖结构的一一等同, 其合理性仍须依赖可重复、可证伪的实验结果。

5.2. 与现有证据的互证关系

本病例中 HBsAg 由定量阳性转为定性阴性, 但这一转变不能直接归因于中药干预, 已有研究表明 CHB 患者年 HBsAg 清除率约为 1.02% [23], 且本例前后检测方法不同导致无法比较。因此, 该病例仅作为提出研究问题的临床引子, 而非疗效证据。本文提出的三级免疫抑制微环境模型是对既往玄府理论论治肝病的深化, 将其与络脉、三焦整合为连续调控网络, 可提供更为完整的理论框架。

5.3. 关于 ALT 的讨论

本病例在复诊时肝功能始终处于正常范围, 由于缺乏高频监测, 无法得知患者治疗期间 ALT 的动态演变。所以无法判断本例是否发生了低水平或一过性 ALT 波动。基于此可进行两种有待验证的推演: 一, 如果后期研究通过高频监测证实 ALT 始终处于低水平, 则可能提示干预以非细胞溶解性途径为主。已有研究表明, HBV 的清除并非必须依赖细胞溶解, 细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 可通过非溶细胞性机制抑制 HBV 复制及 cccDNA 转录[24]。二, 如果后期研究中观察到一过性 ALT 升高伴随病毒下降, 则需结合肝损伤标志物、免疫细胞活化和影像学资料判断其性质, 不能简单将 ALT 升高解释为“免疫清除增强”, 也不能仅凭中医理论赋予其正向意义。上述推演目前仅限于逻辑层面, 需通过增加监测频率的前瞻性研究来观察。

5.4. 局限性

本文存在以下主要局限: 一, HBsAg 前后检测方法不统一, 是本病例证据链最薄弱环节。治疗前为定量检测, 末次复诊为定性检测, 二者不可直接换算或比较。二, 单一个案无法排除自发清除、检测波

动及其他混杂因素。三，缺乏肝组织 cccDNA、HBV RNA、HBcrAg、肝内免疫细胞亚群及血清细胞因子等直接证据，所有机制推演均属于理论层面。四，膏方组方复杂，药味众多，核心药组及量效关系无法析出。五，“玄府-络脉-三焦”与现代免疫事件之间目前仅为功能类比和研究性映射，尚未建立结构同一性或因果等价性。

鉴于上述局限性，本文旨在提供一个可供验证和证伪的理论框架，并非提供中药治疗 CHB 的疗效证据，也不支持“中药可治愈乙肝”或“中药可直接清除 cccDNA”的结论。

5.5. 未来验证方向

(1) 前瞻性临床研究：研究应预先固定核心药组、制备工艺和质量标准，并遵循现行抗病毒指征，不以中药替代核苷(酸)类似物。可采用“标准抗病毒治疗 + 研究方”与“标准治疗 + 安慰剂/常规管理”的加用设计；全程使用同一实验室、同一高灵敏度 HBsAg 定量平台，在基线及 4、12、24、48 周等预设时间点检测。主要终点为 HBsAg 定量下降斜率或较基线的 log10 变化，HBsAg 清除须经同平台重复检测确认，次要终点包括 HBV DNA、HBV RNA、HBcrAg、ALT、肝硬度及安全性，并动态评估 HBV 特异性 T 细胞应答。

(2) 细胞、类器官及共培养实验：应从复杂方剂中筛选并固定代表性核心药对或药组，例如以柴胡-桂枝作为“开玄”候选组、地龙-土鳖虫作为“通络”候选组、茯苓-薏苡仁-车前子作为“疏利三焦”候选组，并通过化学指纹、批间一致性和活性追踪确定标准化提取物或候选单体。先在 HepG2-NTCP 或分化 HepaRG 细胞中完成细胞毒性、剂量-效应及时间窗筛选，再在 HBV 感染的原代人肝细胞和人源肝类器官中确证。针对“玄府-免疫识别”，采用流式细胞术检测细胞表面 HLA-A/B/C 和 β 2-微球蛋白，采用 qPCR 和 Western Blot 检测 TAP1、TAP2、B2M、NLRC5 等抗原加工呈递通路相关基因和蛋白；进一步与 HBV 特异性 CD8⁺ T 细胞共培养，检测 CD69、CD107a、IFN- γ 、TNF- α 、颗粒酶 B 及靶细胞杀伤。同步检测 HBsAg、HBeAg、HBV DNA、pgRNA、核内 cccDNA 及 pgRNA/cccDNA 比值，以区分对病毒复制、转录和免疫识别的影响。

(3) 动物与分子机制：针对“通络”层面，可建立肝星状细胞-肝窦内皮细胞-肝细胞共培养或肝窦芯片，检测 α -SMA、COL1A1、TGF- β 1、MMP-2/9/13、TIMP-1、内皮标志物、胶原沉积、屏障通透性及 CD8⁺ T 细胞跨内皮迁移；针对“三焦-淋巴”层面，可采用肝淋巴内皮细胞或微流控淋巴管模型，检测 PROX1、PDPN、LYVE-1、VEGFR-3、CCL21 及液体和抗原转运能力，并评估 PD-1、TIM-3、LAG-3、TOX 等 T 细胞耗竭指标。动物实验可结合 HBV 感染的人肝嵌合小鼠和免疫完整的 HBV 持续表达模型，分别观察病毒学、cccDNA 相关指标、肝窦纤维化、淋巴重塑及免疫细胞空间分布。进一步通过 MHC-I/TAP 通路、MMP/TGF- β 通路及 VEGF-C/VEGFR-3 或 CCL21 轴的阻断实验检验相应因果关系，并通过 ChIP-qPCR 检测 cccDNA 结合组蛋白修饰及 APOBEC3 家族表达。

6. 结语

本文定位为假说与理论探讨，基于“玄府-络脉-三焦”理论构建了 CHB cccDNA 转录庇护的三级免疫抑制微环境模型，并提出可供实验检验的分层干预命题。该假说尝试将中医经典理论与现代肝脏免疫微环境进行功能映射，为中药是否及如何影响 cccDNA 转录环境提供新的研究思路。文中病例仅是促成理论思考的临床引子，由于前后 HBsAg 检测方法不统一、缺乏同期和重复定量确认、存在自然清除及依从性等混杂因素，且没有 cccDNA、抗原呈递、肝窦屏障、淋巴回流和 HBV 特异性 T 细胞的直接证据，当前证据链不足以支持中药导致 HBsAg 清除，实现 CHB 功能性治愈或直接抑制/清除 cccDNA。该假说

仍处于理论构建阶段。需由标准化核心药组的拆方实验、人源细胞与类器官模型、动物因果阻断及前瞻性临床研究加以证实或证伪。

声 明

本病例资料用于学术分析已获得患者本人书面知情同意，文中涉及的个人信息已作去标识化处理。

参考文献

- [1] 专家共识编写组. 中国慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈临床实践专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(10): 977-987.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 赵文霞, 李军祥. 慢性乙型肝炎中西医结合诊疗专家共识(2025年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(12): 1111-1122.
- [3] Ren, J., Cheng, S., Ren, F., Gu, H., Wu, D., Yao, X., *et al.* (2025) Epigenetic Regulation and Its Therapeutic Potential in Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA. *Genes & Diseases*, **12**, Article 101215. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101215>
- [4] Liu, W., Zhang, X., Deng, Y., Wang, D. and Li, H. (2025) Unfolding HBX for an Epigenetic Switch of HBV cccDNA Minichromosome. *Protein & Cell*, **16**, 753-763. <https://doi.org/10.1093/procel/pwaf021>
- [5] Kostyushev, D., Brezgin, S., Kostyusheva, A., *et al.* (2024) Hepatitis B Virus Counters Intracellular Antiviral Responses by Saturating APOBEC/AID Enzymes with rcDNA. Authorea. <https://doi.org/10.22541/au.171340704.44470345/v1>
- [6] 刘完素. 素问玄机原病式[M]. 丁侃, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 38.
- [7] 闫春潇, 李京涛, 刘永刚, 等. 截断开玄法论治慢加急性肝功能衰竭[J]. 中医药导报, 2024, 30(4): 185-188.
- [8] Sukriti, S., Pati, N.T., Bose, S., Hissar, S.S. and Sarin, S.K. (2010) Impaired Antigen Processing and Presentation Machinery Is Associated with Immunotolerant State in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Clinical Immunology*, **30**, 419-425. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9379-4>
- [9] 叶天士. 临证指南医案[M]. 苏礼, 校注. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 387.
- [10] 郭迎超, 梁爽, 周波. 基于“久病入络”学说探讨肝纤维化的证治[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(10): 102-105.
- [11] 秦越人. 难经[M]. 柴铁劬, 付漫娣, 校注. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 85, 164.
- [12] 李文珍, 罗雅雪, 黄淑琳, 等. 三焦实质与淋巴系统的相关性探讨[J]. 山东中医杂志, 2024, 43(11): 1196-1202.
- [13] Pang, J., Zhao, J., Flynn, L., Wei, J., Do, L.N.H., Delgado, E., *et al.* (2026) Hepatic Lymphatic System and Its Current Understanding in Liver-Related Pathophysiology. *Lymphatics*, **4**, Article 5. <https://doi.org/10.3390/lymphatics4010005>
- [14] Bosch, M., Kallin, N., Donakonda, S., Zhang, J.D., Wintersteller, H., Hegenbarth, S., *et al.* (2024) A Liver Immune Rheostat Regulates CD8 T Cell Immunity in Chronic HBV Infection. *Nature*, **631**, 867-875. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07630-7>
- [15] 许钰颖, 赵长普, 李荣枝, 等. 基于“阳化气, 阴成形-玄府”理论探析慢性肝病微观机制及理药新思[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(4): 244-255.
- [16] 李雪, 高永翔, 李雪萍. 基于玄府理论探讨风药在肝纤维化治疗中的应用[J]. 当代医药论丛, 2023, 21(5): 167-170.
- [17] 陈洪, 陆亚琴, 刘顺英, 等. 地龙 2 号对大鼠肝纤维化 α -SMA、TGF- β 1、MMP-13 及 TIMP-1 蛋白表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2005, 14(2): 156-159.
- [18] 谢佳雨, 戴隆超, 王娜, 等. 土鳖虫醇提蛋白的分离纯化及其体外抗肝癌与抑制肝纤维化活性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12): 1116-1127.
- [19] 徐列明, 朱剑亮, 刘成, 等. 桃仁提取物合虫草菌丝对肝炎后肝硬化肝窦毛细血管化的逆转作用观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1994(6): 362-363.
- [20] Jeong, J., Tanaka, M. and Iwakiri, Y. (2022) Hepatic Lymphatic Vascular System in Health and Disease. *Journal of Hepatology*, **77**, 206-218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.025>
- [21] Wang, Y., Li, Y., Zai, W., Hu, K., Zhu, Y., Deng, Q., *et al.* (2021) HBV Covalently Closed Circular DNA Minichromosomes in Distinct Epigenetic Transcriptional States Differ in Their Vulnerability to Damage. *Hepatology*, **75**, 1275-1288. <https://doi.org/10.1002/hep.32245>
- [22] Urbanek-Quaing, M., Chou, Y.-H., Gupta, M.K., Steppich, K., Bremer, B., Schmaus, H., *et al.* (2025) Enhancing HBV-

-
- Specific T Cell Responses through a Combination of Epigenetic Modulation and Immune Checkpoint Inhibition. *Hepatology*, **82**, 739-754. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001202>
- [23] Yeo, Y.H., Ho, H.J., Yang, H.-I., *et al.* (2019) Factors Associated with Rates of HBsAg Seroclearance in Adults with Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **156**, 635-646.
- [24] Guidotti, L.G., Rochford, R., Chung, J., Shapiro, M., Purcell, R. and Chisari, F.V. (1999) Viral Clearance without Destruction of Infected Cells during Acute HBV Infection. *Science*, **284**, 825-829. <https://doi.org/10.1126/science.284.5415.825>