

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20251007003

# 基于正邪理论探讨中医药调控巨噬细胞糖代谢重编程在流行性感冒防治中的作用

周林琼<sup>1</sup>, 张 炜<sup>1,2,3</sup>

1. 上海中医药大学附属曙光医院(上海 201203); 2. 上海中医药大学附属宝山医院(上海 201900);  
3. 上海市中医药研究院疫病研究所(上海 201203)

**【摘要】** 巨噬细胞糖代谢重编程在病毒感染的免疫反应中起着关键作用, 病毒感染促使它从氧化磷酸化向糖酵解亢进驱动的促炎 M1 型极化, 加剧炎症反应和组织损伤, 形成“正虚邪盛”的病理格局。正邪斗争与代谢-免疫紊乱贯穿流行性感冒的疾病过程, 线粒体功能障碍抑制氧化磷酸化, 削弱 M2 型巨噬细胞的抗炎和修复能力, 形成易受外邪入侵的微环境; 邪盛致病诱导糖酵解依赖的 M1 型巨噬细胞过度活化并释放促炎性细胞因子, 导致“正不胜邪”的炎症损伤。正虚邪盛作为流行性感冒的核心病机, 治疗宜扶正与祛邪并重。从正邪理论出发, 系统阐释流行性感冒“代谢紊乱-炎症免疫失衡”的病理机制, 并探讨中医药在调节巨噬细胞代谢表型及防治流行性感冒中的作用, 为临床应用提供思路, 推动经典理论与现代诊疗体系的深度融合。

**【关键词】** 流行性感冒; 正邪理论; 巨噬细胞; 代谢重编程; 免疫调控; 中医药疗法

## Exploring role of traditional Chinese medicine in regulating macrophage glucose metabolism reprogramming for prevention and treatment of influenza based on theory of healthy qi and pathogenic factors

ZHOU Linqiong<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1,2,3</sup>

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;  
2. Baoshan Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201900, China;  
3. Institute of Infectious Diseases, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract:** Metabolic reprogramming of macrophages plays a critical role in the immune response to viral infections. Viral infection induces a shift in macrophage metabolism from oxidative phosphorylation to enhanced glycolysis, driving pro-inflammatory M1 polarization. This process exacerbates inflammatory responses and tissue damage, ultimately forming a pathological pattern characterized by "healthy qi (Zheng Qi) deficiency and pathogenic factors (Xie Qi) excessiveness". The struggle between healthy qi and pathogenic factors and metabolism-immune disorders run through the disease process of influenza. Mitochondrial dysfunction inhibits oxidative phosphorylation, weakening the

anti-inflammatory and repair ability of M2 macrophages and creating a microenvironment susceptible to invasion by external pathogenic factors. The exuberance of these pathogenic factors induces disease by promoting the excessive activation of glycolysis-dependent M1 macrophages and the release of proinflammatory cytokines, resulting in the inflammatory damage characteristic of a state where "healthy qi fails to overcome pathogenic factors". With healthy qi deficiency and pathogenic factors excessiveness as the core pathogenesis of influenza, treatment should place equal emphasis on strengthening healthy qi and eliminating pathogenic factors. Based on the theory of

[基金项目] 上海市市级科技重大专项“重大突发传染病防控关键核心技术研究”(ZD2021CY001); 上海市科委中医临床重点实验室项目(20DZ2272200); 上海市卫健委张炜中医药传承创新工作室项目(2025CXGZS-01); 上海市宝山区张炜名中医传承工作室项目(BSMZYGZS-2024-01)

[作者简介] 周林琼, 女, 博士研究生, 主要从事中医药防治呼吸系统疾病的基础及临床研究工作

[通信作者] 张炜, 主任医师, 博士研究生导师;

E-mail: zhangw1190a@sina.com

"Zheng and Xie", this study systematically elucidates the pathological mechanism of "metabolic disorder-inflammatory-immune imbalance" in influenza, while exploring the role of traditional Chinese medicine in regulating macrophage metabolic phenotypes and preventing/treating influenza. The findings provide insights for clinical application and promote the deep integration of classical theories with modern diagnosis and treatment systems.

**Keywords:** influenza; theory of healthy qi and pathogenic factors; macrophages; metabolic reprogramming; immunoregulation; traditional Chinese medicine therapy

流行性感( influenza), 简称“流感”, 是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病, 临床多表现为发热、咳嗽、肌肉酸痛等, 重症病例可出现肺炎、急性呼吸窘迫综合征乃至多器官功能障碍, 严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。常见的季节性和散发性流感大流行通常由甲型流感病毒 (IAV) 引起, 导致全球范围内的高发病率和病死率<sup>[2]</sup>。尽管疫苗接种和抗病毒治疗在一定程度上降低了流感的流行强度与病死率, 但病毒株频繁的抗原转变和漂移、抗病毒药物耐药性上升等问题仍使流感防控面临挑战, 目前仍面临每年全球 300 万 ~ 500 万严重病例流行, 高达 65 万人死亡<sup>[3]</sup>。因此, 深入探究流感发生发展的免疫病理机制, 寻求新的干预靶点, 具有重要意义。

巨噬细胞是下呼吸道中最丰富的白细胞并在先天免疫应答中发挥关键作用<sup>[4]</sup>, 具有很强的可塑性以响应微环境变化。越来越多的研究<sup>[5]</sup>表明葡萄糖代谢重编程和巨噬细胞活化之间存在密切联系, 从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解, 促使巨噬细胞分化为促炎 M1 表型, 促进炎症反应, 导致疾病进展<sup>[6-7]</sup>。因此, 调节巨噬细胞糖代谢以影响其极化表型是治疗流感的重要策略。

中医药治疗流感具有抑制病毒复制、调节免疫失衡、改善炎症、促进组织修复等多靶点作用, 并具有良好安全性<sup>[8]</sup>。流感由外因 (时行疫邪) 与内因 (素体虚弱、卫表不固) 相合, 导致疾病发生, 正邪的强弱是决定着疾病转归的关键, 而正邪斗争的过程贯穿于疾病发展的全过程。巨噬细胞糖代谢重编程作为流感病理进程的核心调控机制, 可能参与了正邪交争过程, 通过巨噬细胞糖代谢调控的角度, 探索正邪理论在流感中的科学内涵, 以期为中西医结合防治流感搭建理论衔接的桥梁。

## 1 正虚邪盛是流感的主要病机

正邪理论是外感热病发病与演变的核心。《素问·通评虚实论》言: “邪气盛则实, 精气夺则虚。” “正”指正气, 即机体的自我调节、抵御病邪、修复能

力; “邪”指邪气, 即一切致病因素的统称。正气与邪气相互制约, 维持机体动态平衡, 其平衡被打破, 致邪气入侵, 是疾病发生的根本原因, 即所谓“阴阳失衡, 百病丛生”。《素问·评热病论》言“邪之所凑, 其气必虚”, 强调了正气在发病过程中的主导地位, 正虚为发病的必要条件, 为发病之根本, 而邪气入侵后又可进一步损伤正气, 二者相互博弈, 决定病势轻重与转归方向。中医典籍中虽无流感的病名, 但依据其发病急、传播速度快、传染性强、人群普遍易感等特点, 古代医家将其归为“伤寒”“温病”“时疫”“时行感冒”等范畴<sup>[9]</sup>。外感邪气侵袭肺卫, 邪气盛实而正气虚损, 邪正交争, 邪气郁闭而发热, 扰乱气机, 宣降失常而为喘, 损伤肺络, 进一步耗伤正气, 邪毒内陷, 传变迅速, 治以清热解表, 祛邪外出, 兼以顾护正气。

现代医学对流感病理机制的研究亦印证了“正邪相争”的动态特点。机体暴露于流感病毒后, 是否发病及其严重程度, 与个体免疫状态、基础代谢水平密切相关。健康人群的先天免疫反应可迅速清除病毒, 阻断病程进展; 而在免疫功能低下、代谢紊乱或慢性疾病背景下, 病毒更易侵袭复制, 诱发过度炎症反应乃至免疫失控, 出现“正不胜邪”“邪毒内陷”的临床表现。此外, “正气不足, 疫毒外袭”的“本虚标实”病机与代谢-免疫紊乱所致病原体易感性相契合。糖尿病等代谢相关疾病患者在流感感染后死亡风险显著升高<sup>[10]</sup>, 提示其正气受损易于邪乘。基于正邪理论而整合现代免疫代谢基础认知, 可为中医药治疗流感提供理论支持。

## 2 巨噬细胞糖代谢重编程参与流感过程

近年来, 越来越多的研究表明, 免疫细胞的功能不仅由受体信号驱动, 还深受细胞内代谢通路状态的影响。其中, 巨噬细胞作为先天免疫的核心效应细胞, 其在流感感染过程中的糖代谢重编程, 直接关系到病毒清除与炎症控制的平衡。该过程与中医正邪斗争的病机演变高度契合。

## 2.1 巨噬细胞促炎极化诱发流感过度炎症反应

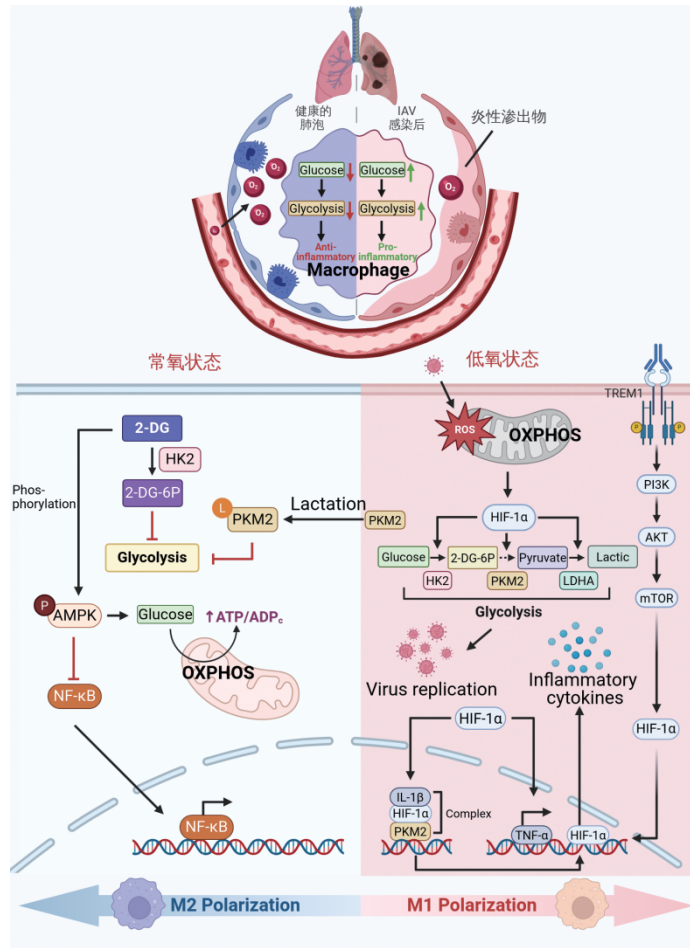
巨噬细胞广泛分布于肺泡与黏膜屏障,是机体抵御流感病毒侵袭的第一道防线<sup>[11]</sup>。成熟巨噬细胞有两种主要亚型:经典活化的巨噬细胞(M1)和替代活化的巨噬细胞(M2),它们具有不同的表型和功能。而巨噬细胞具有很大的可塑性,通过调控促炎表型 M1 或抗炎/免疫调节表型 M2 转化,在流感的发生发展中具有重要意义<sup>[12-13]</sup>。在初始炎症阶段,IAV 感染的细胞可通过受体识别病毒 RNA,被肺泡巨噬细胞吞噬,促使其向 M1 型极化,大量释放干扰素(IFN)、促炎性细胞因子、趋化因子,在感染部位募集自然杀伤细胞(NK)、中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞,协助清除病毒感染的细胞<sup>[14]</sup>。此阶段可视为中医“正气奋起祛邪”的表现。然而,若感染持续或病毒毒力过强,巨噬细胞过度活化,释放大量细胞因子,形成“细胞因子风暴”,引发急性肺损伤乃至多器官功能障碍<sup>[15]</sup>。这一病理过程正是“邪气亢盛,正不胜邪”的体现。此外,受感染的细胞在死亡前,释放巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )、趋化因子 2(CCL2)、C-X-C 趋化因子配体 10(CXCL10),将巨噬细胞导向凋亡细胞进行吞噬<sup>[16-17]</sup>,被吞噬细胞的降解诱导了巨噬细胞逐渐转化为抗炎 M2 型,与抗炎相关的基因,如精氨酸酶 1 基因(*Arg-1*)、白细胞介素(IL)-10 基因、抵抗素样分子基因(*Relma*)和壳多糖酶样蛋白 3 基因(*Chil3*)上调,可减轻炎症并促进组织修复,并增强吞噬能力,参与炎症消退和恢复阶段<sup>[18-22]</sup>。因此,如何调控巨噬细胞极化,抑制过度炎症和损伤是流感治疗中的热点问题。

2.2 巨噬细胞糖代谢紊乱驱动流感疾病进展 各种刺激诱发细胞内代谢模式的改变,称为代谢重编程,其可使免疫系统能够响应和适应外部或内部的压力或刺激<sup>[23]</sup>。巨噬细胞通过代谢重编程获得新的表型和功能,其中以糖代谢为核心的代谢模式转变是重要的影响因素<sup>[24]</sup>。M1 型巨噬细胞以糖酵解为主,以更快地激活免疫应答<sup>[25-27]</sup>;相反,M2 型巨噬细胞依赖于线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)<sup>[28]</sup>。正常情况下,肺泡环境中,富含氧且富含脂质的表面活性剂,并且葡萄糖浓度偏低,促使巨噬细胞呈现糖酵解水平低下的分解性脂质代谢特征,有助于抗炎和维持微环境稳态<sup>[29]</sup>。在 IAV 感染期间,炎症导致肺泡周围的毛细血管通透性增加,液体和蛋白质泄漏到肺泡中,损害气体交换,肺部含氧量显著下降和富含葡萄糖的血清渗入,缺氧环境促使葡萄糖转

化为丙酮酸和乳酸,促使巨噬细胞通过糖酵解快速产生能量<sup>[14]</sup>,增加己糖激酶 2(HK2)、乳酸脱氢酶 A(LDHA)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )水平,导致线粒体损伤和活性氧(ROS)增加,促进病毒复制<sup>[30]</sup>,诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-6 的产生增加,加剧炎症反应<sup>[31]</sup>。其中,HIF-1 $\alpha$ 在 M1 型巨噬细胞糖酵解和极化过程中发挥重要作用,通过调节糖酵解限速酶乳酸脱氢酶(LDH)、HK2、肌肉丙酮酸激酶同工酶 2(PKM2)等,诱导葡萄糖转运蛋白基因的转录,并增强糖酵解通量和促炎基因表达<sup>[32]</sup>。二聚体的 PKM2 具有磷酸酶活性,易位到细胞核后,与 HIF-1 $\alpha$  形成复合物,与 IL-1 $\beta$  启动子结合。这种相互作用导致巨噬细胞的 M1 型活化,触发 HIF-1 $\alpha$  的转录,并导致过度糖酵解增加 M1 型极化<sup>[33]</sup>。此外,PKM2 是乳酸修饰的底物之一,PKM2 的乳酸修饰增加了其丙酮酸激酶活性,导致糖酵解减少,M1 型巨噬细胞向 M2 型转变<sup>[34]</sup>。相反,与抗炎表型相关的 OXPHOS 在 M1 型巨噬细胞中受到显著抑制<sup>[35]</sup>。髓样细胞上表达的触发受体-1(TREM-1)在炎症反应和巨噬细胞活化中发挥重要作用,通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(mTOR)信号通路促进 HIF-1 $\alpha$  聚集和核内易位,激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎性小体,诱导糖酵解并抑制 OXPHOS<sup>[36]</sup>。增强 OXPHOS 表现出抗炎特性,表征 M2 型巨噬细胞<sup>[37]</sup>。2-脱氧葡萄糖(2-DG)是葡萄糖类似物,作为糖酵解的竞争性抑制剂,通过磷酸化促进 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的活化,抑制巨噬细胞中核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化而抑制炎症反应<sup>[38-39]</sup>,并能在 HK 催化下,产生不能代谢的 2-脱氧-D-葡萄糖-6-磷酸(2-DG6P)抑制糖酵解,调节细胞分化<sup>[40]</sup>。AMPK 通过增强氧化代谢和减少炎症来促进能量平衡,对抗病毒感染诱导的糖酵解过度状态,增强抗病毒免疫力<sup>[41]</sup>。阿卡地新(AICAR)作为 AMPK 的激活剂,将细胞代谢转向氧化磷酸化,可减少流感病毒复制,增强巨噬细胞的功能<sup>[42-43]</sup>;其可通过靶向葡萄糖代谢,抑制病毒复制并调节免疫反应<sup>[44]</sup>,而不直接靶向病毒,有利于降低耐药风险<sup>[45-46]</sup>。见图 1。

## 3 巨噬细胞糖代谢重编程与正虚邪实的关系

《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干。”人体脏腑功能正常,正气充沛,气血充盈,卫外固密,内外协调,机体健康,正气与线粒体在物质和功能



注:IAV为甲型流感病毒,2-DG为2-脱氧葡萄糖,2-DG-6P为2-脱氧-D-葡萄糖-6-磷酸,ATP为腺苷三磷酸,ADP为腺苷二磷酸,OXPHOS为氧化磷酸化,ROS为活性氧,PKM2为丙酮酸激酶同工酶2,HIF-1α为缺氧诱导因子-1α,HK2为己糖激酶2,PKM2为肌肉丙酮酸激酶同工酶2,LDHA为乳酸脱氢酶A,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,AMPK为腺苷酸激活的蛋白激酶,NF-κB为核因子κB,PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶,AKT为蛋白激酶B,mTOR为非典型型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,M1为经典活化的巨噬细胞,M2为替代活化的巨噬细胞。

图1 巨噬细胞糖代谢重编程在流感发生发展中的作用机制

上具有高度相似性<sup>[47]</sup>。线粒体通过氧化磷酸化合成腺苷三磷酸(ATP)和热能,是机体能量的主要来源,还参与蛋白质、脂质、核酸的合成和活性氧清除,以及调节细胞凋亡<sup>[48]</sup>,维持体温恒定和微环境稳态,与“正气存内”相契合,即脏腑气化正常,升降有序,实现精、气、血、津液运转代谢,发挥抗病、祛邪、调节、修复等作用<sup>[49]</sup>。《温热论》言“温邪上受,首先犯肺”,流感病毒是外感致病邪气,外邪侵袭肌表首先犯肺,正气奋起抗邪,邪正交争剧烈,诱发免疫代谢功能紊乱和过度炎症反应,损伤脉络,肺泡毛细血管通透性增加,液体和蛋白质泄漏,肺泡环境缺氧和富含葡萄糖的血清增加,巨噬细胞的代谢经历从氧化磷酸化到有氧糖酵解的转换,快速产生ATP和生物合成中间体,有利于病毒复制和免疫细胞活化<sup>[48]</sup>。而这会激活炎症反应,释放大炎症因

子及趋化因子,募集免疫细胞,进一步放大炎症,导致气管受损,此时则成为致病的邪气<sup>[14,50]</sup>,邪气蓄积进一步耗损正气,无力抗邪,导致疾病恶化。Xiao等<sup>[50]</sup>研究表明,扶正宣肺方(柴胡、葛根、荆芥、羌活、防风、白芷、麻黄、石膏、杏仁、栀子、黄芩、知母、甘草、连翘、玄参、苍术)可诱导巨噬细胞活化发挥抗病毒作用,攻补兼施,驱邪外出,恢复机体免疫稳态。黄芪及其活性成分具有广泛抗病毒作用<sup>[51]</sup>,黄芪甲苷作为黄芪的主要活性成分,可通过与溶质载体家族25成员1(Slc25a1)相互作用,减弱柠檬酸转运,维持三羧酸循环和线粒体功能的稳态,增强从M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞的转化,阻断巨噬细胞的炎症表型<sup>[52]</sup>。麻杏石甘汤作为抗疫名方清肺排毒汤的中药组成,功专辛凉宣泄、祛邪解毒,使邪去则正安,即“去其所害而气血自生”(《医学启蒙

汇编》)。研究<sup>[53]</sup>表明,麻杏石甘汤可通过调节 HIF-1 $\alpha$ ,抑制糖酵解,促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型转化,

减轻流感病毒所致肺部炎症。因此,巨噬细胞糖代谢重编程与“正邪”理论相呼应。见图 2。

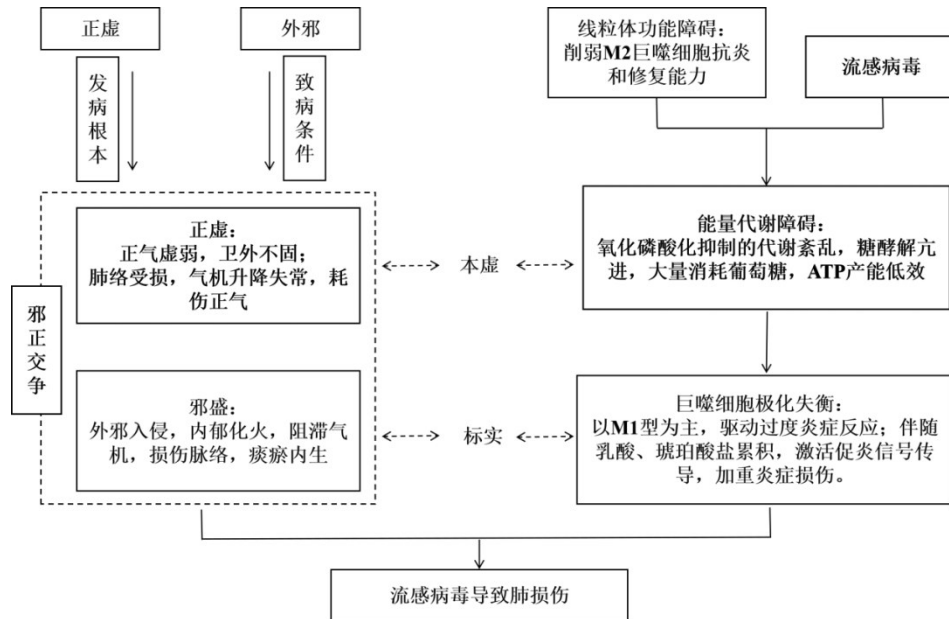


图2 “正虚邪盛-巨噬细胞糖代谢重编程”对应机制示意图

#### 4 中医药“扶正祛邪”调节巨噬细胞糖代谢重编程防治流感

正邪斗争贯穿流感的疾病过程。在受到外邪侵袭时,外邪耗伤正气,脏腑功能气化失常,助内邪化生,故正气不复,邪气无法被完全祛除,即“邪气盛则实,精气夺则虚”,邪正盛衰决定着疾病转归。因此,治以“扶正祛邪”,扶正即通过平补气阴等治法扶助正气,增强机体抗病能力和对外界环境的适应能力,祛邪即运用宣肺解表、清热解毒等治法来祛除邪气,即所谓“虚则补之,实则泻之”。巨噬细胞糖代谢重编程维持稳态的机制与“扶正祛邪”相契合。疾病早期,病原微生物感染,巨噬细胞促炎为主,协调免疫细胞促进病毒祛除,发挥抗邪作用,促进稳态恢复。炎症反应太过或病变范围过大,则引起炎症因子风暴,进一步加重肺部损伤,耗伤正气,当以扶正为先,抑制炎症进展。在炎症消退期,采取扶正祛邪疗法,扶助正气,清解余邪,即“瘥后防复”,防止病情迁延,再生变证。

扶正类中药使邪去而正复,可提高免疫细胞活性及抗病能力,抑制过度炎症反应,恢复免疫稳态平衡,促进患者康复。扶正宣肺方<sup>[50]</sup>由柴葛解肌汤合麻杏石甘汤化裁而成,外解风寒、内清郁热,调畅枢机,辅以滋阴生津、健脾和胃,祛邪兼顾扶正,促使气机功能复常,恢复机体免疫稳态,在治疗流感

等呼吸系统传染病方面具有良好疗效,可通过促进巨噬细胞活化,调控信号传导及转录激活蛋白(STAT)信号通路影响免疫稳态,减轻流感病毒导致的炎症反应。黄芪具有健脾补肺、固卫扶正之效,其主要活性成分,如黄芪多糖、黄芪甲苷等,具有抗病毒、抗炎、调节免疫等活性<sup>[54-55]</sup>。黄芪甲苷可通过抑制 Wnt 信号通路/ $\beta$ -联蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)信号通路,降低糖酵解水平,维持线粒体稳态,以减少促炎性细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )、升高抗炎细胞因子(IL-4、IL-10、Arg-1),减轻肺损伤并增强肺泡 II 型细胞增殖分化为肺泡 I 型细胞,促进肺泡上皮修复<sup>[56]</sup>,改善流感病毒导致的炎症和肺损伤。紫檀芪是常见的单体芪之一,源于紫檀,是重要的酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗菌等特性<sup>[57]</sup>,可在调节巨噬细胞极化方面发挥了重要作用。Zhang 等<sup>[58]</sup>研究发现,紫檀芪可激活磷酸腺苷激活的蛋白激酶 $\alpha$ /沉寂信息调节因子 1/过氧化物酶体增殖活化受体 $\gamma$ 辅助活化因子 1 $\alpha$ (p-AMPK $\alpha$ /Sirt 1/PGC1 $\alpha$ )信号轴,抑制 H1N1 病毒诱导的 NF- $\kappa$ B 和 p38 MAPK 信号通路,进而抵消 H1N1 病毒诱导的 p-STAT1 的激活。紫檀芪还可减少 M1 型巨噬细胞极化,促进巨噬细胞向 M2 表型转变<sup>[59]</sup>,进一步研究<sup>[60]</sup>发现,它可参与糖酵解发挥治疗作用。枸杞子甘平而润,其气微寒,可生津益气,补肾润肺,除邪热。枸杞多糖是枸杞子的主要活性成分,可通过上调泛素连接酶[包

括神经前体细胞表达发育下调蛋白 4 样(Nedd 4L)、Nedd 4 和 G 蛋白亚基  $\beta 2$ (Gnb 2) 的表达来促进 PKM2 的泛素化,抑制 M1 型巨噬细胞糖酵解,从而抑制炎症反应<sup>[61]</sup>。作为枸杞多糖的进一步提取物,枸杞糖肽的药理作用与多糖具有相似之处,具有抗氧化、免疫调节活性<sup>[62]</sup>,可抑制 H1N1 感染小鼠诱导的 M1 型巨噬细胞,促进 M2 型极化而抑制促炎性细胞因子的合成和释放,保持抗炎细胞因子水平,从而恢复和维持组织稳态<sup>[63]</sup>。在机体以糖酵解为主的 M1 型巨噬细胞过度激活时,会释放大量促炎性细胞因子,加剧肺组织损伤,此时宜清热祛邪,复肺宣肃之常,与扶正疗法协同运用,帮助患者恢复正邪平衡。青蒿味苦辛、性寒,可清热凉血、透邪外出,其包含的活性化合物具有抑菌杀虫、解热抗炎、调节免疫等作用<sup>[64]</sup>。Ye 等<sup>[65]</sup>研究发现, $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)作为封闭在青蒿衍生纳米囊泡(ADNVs)中的主要效应分子,可通过激活巨噬细胞的 GABA 受体,调控线粒体生物发生氧化磷酸化、氧化应激,纠正功能障碍的线粒体,恢复巨噬细胞稳态,并抑制 NF- $\kappa$ B/MAPK 通路,逆转巨噬细胞从促炎 M1 型向抗炎 M2 型极化。在 IAV 诱导的小鼠急性肺损伤模型中,ADNVs 通过免疫代谢重编程调节巨噬细胞线粒体适应性改变,减轻肺组织病理损伤、降低促炎性细胞因子释放,恢复肺泡巨噬细胞数量与功能,进而缓解肺部炎症。因此,给予“扶正祛邪”的中药复方及单体可以抑制 M1 型巨噬细胞糖酵解,促进其向 M2 型氧化磷酸化代谢转变,恢复巨噬细胞稳态,发挥抗炎作用及提高组织修复能力。

## 5 总结与展望

综上,从中医“正邪”理论出发,可探析巨噬细胞糖代谢重编程在流感中的关键作用。在流感病毒感染期间,由 IFN- $\gamma$  和 toll 样受体(TLRs)结合激活巨噬细胞,通过瓦尔堡效应向 M1 糖酵解转变<sup>[66]</sup>,导致代谢应激和氧化还原平衡破坏,快速产生 ATP、乳酸和生物合成中间体<sup>[67]</sup>,促进 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF 等炎症因子的产生<sup>[68]</sup>,可见流感病毒侵袭机体后,邪正交争剧烈,导致免疫代谢功能紊乱和过度炎症反应。正虚无力抗邪,邪气侵袭入里,邪气蓄积进一步耗损正气,导致体内邪毒化生,肺失宣肃,气机升降失常,气血津液输布失司,痰、瘀不断生成,形成恶性循环,导致疾病进展。在细胞生物层面表现为巨噬细胞糖酵解过度活化,伴随 OXPHOS 功能抑制的代谢紊乱,会造成柠檬酸盐和琥珀酸盐累积,通

过稳定 HIF-1 $\alpha$  信号传导,进一步增强促炎性细胞因子释放<sup>[27]</sup>,加重炎症损伤与气道黏液分泌功能紊乱;过量的黏液导致气体交换受阻,损伤气道防御功能,最终导致疾病恶化<sup>[69]</sup>。调控巨噬细胞糖代谢重编程有助于改善流感炎症反应,是流感防治的新型靶点,亦可为创新药物研发及治疗策略选择提供依据。

在靶向巨噬细胞糖代谢的防治策略中,AICAR 作为 AMPK 激活剂,体内实验<sup>[70]</sup>表明,其可减少高致病性流感病毒感染引起的小鼠过度炎症。在体外研究<sup>[71]</sup>中,发现 AICAR 可直接激活 AMPK,将突变巨噬细胞从高乳酸的促炎代谢状态,重塑为低乳酸的抗炎代谢状态。因单靶点抑制会诱发获得性耐药,许多病毒已经进化出抑制 AMPK 的机制,可增强病毒复制<sup>[72]</sup>。2-DG 作为 HK2 抑制剂,体内研究<sup>[30]</sup>表明,对甲型流感病毒感染的小鼠给予 2-DG,可降低乳酸水平,令病毒复制减少,同时缓解体重下降和肺损伤。临床研究<sup>[41]</sup>发现,其代谢快且半衰期短(血浆半衰期为 48 min),需要较高浓度才能与血糖竞争,在 88 mg/kg 的较高剂量下,会导致患者出现出汗、头晕、恶心等类似于低血糖症状以及消化道出血、可逆性 3 级心率校正的 QT 间期延长等毒副作用<sup>[73]</sup>。目前,对该机制的研究主要集中在探索阶段,尚需要临床试验进一步验证。

西医聚焦于靶向药物的开发,而中医药具有广谱的抗病毒活性,在流感防治中,具有多靶点协同调控的独特优势。体内研究<sup>[74]</sup>显示,麻黄细辛附子汤可通过改善葡萄糖和氨基酸代谢,对肾虚流感病毒感染小鼠发挥治疗作用。山柰酚作为抗流感药物的主要活性成分之一<sup>[75]</sup>,可通过 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 (TLR4/MyD88) 介导 NF- $\kappa$ B 和 MAPKs 通路,降低 ROS、IL-6、IL-1 $\beta$  的水平,缓解流感病毒导致的肺损伤<sup>[76]</sup>。体外实验<sup>[77]</sup>表明,麻杏石甘汤可改善线粒体功能和抑制 HIF-1 $\alpha$  信号通路激活,降低 ROS、减少病毒载量,发挥抗炎作用。临床研究<sup>[78]</sup>证实,麻杏石甘汤可提高流感患者总有效率,缩短退热时间,且具有良好安全性。在面对新型病毒株时,特定抗病毒药物的开发往往较为缓慢,中医药可以作为有效的替代疗法。中医防治流感以“正虚邪盛”的核心病机为基础,遵循“虚则补之、实则泻之”的治疗原则,通过“扶正祛邪”的治则调控巨噬细胞糖代谢重编程以实现流感防治,发挥免疫调节的间接和直接抗病毒作用<sup>[79]</sup>,并有助于降

低流感病毒耐药性产生的风险。然而,当前该机制相关研究多为中药单体化合物的靶点作用探究,对于基于“君、臣、佐、使”理论的中医复方配伍在重构免疫代谢稳态方面的系统生物学效应研究仍显不足。此外,基础研究成果向临床应用转化存在明显断层,临床研究证据相对匮乏。未来研究需以系统生物学范式为基础,构建病证结合的研究模型,通过整合多组学研究策略来解析复方的多维药效网络,并设计前瞻性真实世界研究,实现中医“理-法-方-药”理论与“代谢-免疫微环境重构”现代研究深度融合,为中医药防治流感提供高质量的循证医学证据,同时为中医药现代化发展提供理论支撑。

### 参考文献:

- [ 1 ] GAITONDE D Y, MOORE F C, MORGAN M K. Influenza: diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(12): 751-758.
- [ 2 ] IULIANO A D, ROGUSKI K M, CHANG H H, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1262.
- [ 3 ] US Centers for Disease Control and Prevention . Influenza (flu) [EB/OL]. (2024-08-26) [2025-07-09]. <https://www.cdc.gov/flu/index.html>.
- [ 4 ] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123-147.
- [ 5 ] SUN H J, ZHENG G L, WANG Z C, et al. Chicoric acid ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy via regulating macrophage metabolism reprogramming[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155175.
- [ 6 ] WOODS P S, KIMMIG L M, MELITON A Y, et al. Tissue-resident alveolar macrophages do not rely on glycolysis for LPS-induced inflammation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(2): 243-255.
- [ 7 ] WOODS P S, KIMMIG L M, SUN K A, et al. HIF-1 $\alpha$  induces glycolytic reprogramming in tissue-resident alveolar macrophages to promote cell survival during acute lung injury[J]. *Elife*, 2022, 11: e77457.
- [ 8 ] LU J, LIU Z, LI Z, et al. A review-plant medicine and its extraction components inhibit influenza virus [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2025, 120: 130151.
- [ 9 ] 薛鸿浩,陆城华,徐向前,等.季节性流行性感冒中医预防方案上海专家共识(2022年)[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(10): 13-15, 19.
- [ 10 ] 吕菁君,赵光举,赵宏宇,等.成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识(2022版)[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(12): 1013-1026.
- [ 11 ] RUSCITTI C, RADERMECKER C, MARICHAL T. Journey of monocytes and macrophages upon influenza A virus infection[J]. *Curr Opin Virol*, 2024, 66: 101409.
- [ 12 ] WANG L, WANG D, ZHANG T, et al. The role of immunometabolism in macrophage polarization and its impact on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117548.
- [ 13 ] ZHOU S, ZHU Y, WU Y, et al. New insights on metabolic reprogramming in macrophage plasticity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 157: 114797.
- [ 14 ] DAVID C, VERNEY C, SI-TAHAR M, et al. The deadly dance of alveolar macrophages and influenza virus [J]. *Eur Respir Rev*, 2025, 34(175): 245132.
- [ 15 ] THOMAS P G, DASH P, ALDRIDGE J R Jr, et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1[J]. *Immunity*, 2009, 30(4): 566-575.
- [ 16 ] HOFMANN P, SPRENGER H, KAUFMANN A, et al. Susceptibility of mononuclear phagocytes to influenza A virus infection and possible role in the antiviral response [J]. *J Leukoc Biol*, 1997, 61(4): 408-414.
- [ 17 ] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 958-969.
- [ 18 ] CHEN W H, TOAPANTA F R, SHIREY K A, et al. Potential role for alternatively activated macrophages in the secondary bacterial infection during recovery from influenza [J]. *Immunol Lett*, 2012, 141(2): 227-234.
- [ 19 ] KALIL A C, THOMAS P G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 258.
- [ 20 ] HEROLD S, BECKER C, RIDGE K M, et al. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1463-1478.
- [ 21 ] WEI X, NARASIMHAN H, ZHU B, et al. Host recovery from respiratory viral infection [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 277-300.
- [ 22 ] PLANER J D, MORRISEY E E. After the storm: Regeneration, repair, and reestablishment of homeostasis between the alveolar epithelium and innate immune system following viral lung injury [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 337-359.
- [ 23 ] O'NEILL L A, PEARCE E J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(1): 15-23.
- [ 24 ] VAN DEN BOSSCHE J, O'NEILL L A, MENON D. Macrophage immunometabolism: where are we (going) ? [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 395-406.
- [ 25 ] O'NEILL L A, KISHTON R J, RATHMELL J. A guide to immunometabolism for immunologists [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(9): 553-565.
- [ 26 ] NAGY C, HASCHEMI A. Time and demand are two critical dimensions of immunometabolism: The process of macrophage activation and the pentose phosphate pathway [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 164.

- [27] LIU Y, XU R, GU H, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 1.
- [28] VAN DEN BOSSCHE J, BAARDMAN J, DE WINTHER M P. Metabolic characterization of polarized M1 and M2 bone marrow-derived macrophages using real-time extracellular flux analysis [J]. *J Vis Exp*, 2015, 105: 53424.
- [29] PÖPPERL P, STOFF M, BEINEKE A. Alveolar macrophages in viral respiratory infections: Sentinels and saboteurs of lung defense[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(1): 407.
- [30] ZHANG Y, CHANG L, XIN X, et al. Influenza A virus-induced glycolysis facilitates virus replication by activating ROS/HIF-1 $\alpha$  pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 225: 910-924.
- [31] CUMMINS E P, KEOGH C E, CREAN D, et al. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 47-48: 24-34.
- [32] FREEMERMAN A J, JOHNSON A R, SACKS G N, et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7884-7896.
- [33] PALSSON-MCDERMOTT E M, CURTIS A M, GOEL G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 $\alpha$  activity and IL-1 $\beta$  induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 347.
- [34] WANG J, YANG P, YU T, et al. Lactylation of PKM2 suppresses inflammatory metabolic adaptation in pro-inflammatory macrophages [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (16): 6210-6225.
- [35] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 419-430.
- [36] ZHONG W J, LIU T, YANG H H, et al. TREM-1 governs NLRP3 inflammasome activation of macrophages by firing up glycolysis in acute lung injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 242-257.
- [37] JIANG M, LI X, ZHANG J, et al. Dual inhibition of endoplasmic reticulum stress and oxidation stress manipulates the polarization of macrophages under hypoxia to sensitize immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(9):14522-14534.
- [38] CAI W, CHENG J, ZONG S, et al. The glycolysis inhibitor 2-deoxyglucose ameliorates adjuvant-induced arthritis by regulating macrophage polarization in an AMPK-dependent manner[J]. *Mol Immunol*, 2021, 140: 186-195.
- [39] WANG Y, XIAN H, QI J, et al. Inhibition of glycolysis ameliorate arthritis in adjuvant arthritis rats by inhibiting synoviocyte activation through AMPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(6): 569-578.
- [40] PAJAK B, SIWIAK E, SOŁTYKA M, et al. 2-deoxy-d-glucose and its analogs: From diagnostic to therapeutic agents[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 234.
- [41] BHUTTA M S, GALLO E S, BORENSTEIN R. Multifaceted role of AMPK in viral infections[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1118.
- [42] SOLOMON M. Investigating the role of cellular metabolism in human coronavirus replication[D]. Montreal: McGill University, 2022.
- [43] XU W, ZHAO T, XIAO H. The implication of oxidative stress and AMPK-Nrf2 antioxidative signaling in pneumonia pathogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 400.
- [44] GANESH G V, MOHANRAM R K. Metabolic reprogramming and immune regulation in viral diseases [J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(2): e2268.
- [45] ZEVINI A, PALERMO E, DI CARLO D, et al. Inhibition of glycolysis impairs retinoic acid-inducible gene I-mediated antiviral responses in primary human dendritic cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 910864.
- [46] ADAMSON A L. Viral infections and glycolysis [M]. *Glycolysis: Academic Press*, 2024: 385-407.
- [47] 张茂林,张六通,邱幸凡,等.论线粒体与中医“气”的关系[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(4): 60-61.
- [48] BHATTI J S, BHATTI G K, REDDY P H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(5): 1066-1077.
- [49] 蔡海珠,洪菲萍,纪立金,等.“正气存内,邪不可干”的内涵及运用探析[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4): 987-989.
- [50] XIAO Y, ZHANG J, ZHU X, et al. Fu-Zheng-Xuan-Fei formula promotes macrophage polarization and Th17/Treg cell homeostasis against the influenza B virus (Victoria strain) infection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116485.
- [51] 赵爽,付玉娜.黄芪活性成分治疗呼吸道感染药理作用的研究进展[J]. *环球中医药*, 2024, 17(9): 1890-1896.
- [52] LI Y, ZHANG Y N, ZHANG P L, et al. Inhibition of citrate transport reduces HIF-1 $\alpha$ /GABA-T-mediated succinate accumulation in macrophages: The role of astragaloside IV in ischemic stroke[J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156449.
- [53] JIANG L, BAI C, ZHU J, et al. Pharmacological mechanisms of Ma Xing Shi Gan Decoction in treating influenza virus-induced pneumonia: intestinal microbiota and pulmonary glycolysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1404021.
- [54] 史玉聪,郑红波,吕宜雯.黄芪多糖调控M1型巨噬细胞极化减轻H1N1流感小鼠肺损伤的机制研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2025, 20(12): 2338-2345.
- [55] 汤美芳,许琪华,谭行华.黄芪甲苷脂质体的抗甲型流感病毒作用[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(11): 2999-3007.
- [56] TANG J, GAO Y, FU Y, et al. Astragaloside IV mitigates influenza-induced inflammatory responses by suppressing the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway in alveolar macrophages [J]. *Vet Res*, 2025, 56(1): 95.
- [57] 孟田田,闻子巍,刘亚茹,等.紫檀芪的吸收代谢及生物学功能研究进展[J]. *信阳师范大学学报(自然科学版)*, 2025, 38(4): 490-496.
- [58] ZHANG Y, LI J, QIU Z, et al. Insights into the mechanism of

- action of pterostilbene against influenza A virus-induced acute lung injury[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155534.
- [59] DAI Y, WANG J, YANG Y, et al. Exploration of nutraceutical potentials of isorhapontigenin, oxyresveratrol and pterostilbene: A metabolomic approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (20) : 11027.
- [60] 陈若冰,张丽艳,梁茂新.基于古代方剂数据挖掘分析枸杞子的潜在功能[J].*医学争鸣*,2018, 9(2): 41-44.
- [61] DING H, WANG J J, ZHANG X Y, et al. Lycium barbarum polysaccharide antagonizes LPS-induced inflammation by altering the glycolysis and differentiation of macrophages by triggering the degradation of PKM2 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44 (3) : 379-388.
- [62] 游佳琪.枸杞糖肽及其多酚复配物的生物活性研究[D].上海:华东理工大学,2019.
- [63] LI R, QU S, QIN M, et al. Immunomodulatory and antiviral effects of Lycium barbarum glycopeptide on influenza a virus infection[J]. *Microb Pathog*, 2023, 176: 106030.
- [64] 季叶华.基于现代文献探讨中医药治疗肺系疾病伴发热的规律研究[D].南昌:江西中医药大学,2024.
- [65] YE L, GAO Y, MOK S W F, et al. Modulation of alveolar macrophage and mitochondrial fitness by medicinal plant-derived nanovesicles to mitigate acute lung injury and viral pneumonia [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 190.
- [66] CHEN X, QIAN Y, WU S. The Warburg effect: evolving interpretations of an established concept [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 79: 253-263.
- [67] YU Y, JIANG Y, GLANDORFF C, et al. Exploring the mystery of tumor metabolism: Warburg effect and mitochondrial metabolism fighting side by side [J]. *Cell Signal*, 2024, 120: 111239.
- [68] KELLY B, O'NEILL L A. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity [J]. *Cell Res*, 2015, 25(7): 771-784.
- [69] DARWEESH M, MOHAMMADI S, RAHMATI M, et al. Metabolic reprogramming in viral infections: the interplay of glucose metabolism and immune responses [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1578202.
- [70] MOSELEY C E, WEBSTER R G, ALDRIDGE J R. Peroxisome proliferator-activated receptor and AMP-activated protein kinase agonists protect against lethal influenza virus challenge in mice [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2010, 4(5): 307-311.
- [71] MA L, LI W, ZHANG Y, et al. FLT4/VEGFR3 activates AMPK to coordinate glycometabolic reprogramming with autophagy and inflammasome activation for bacterial elimination[J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1385-1400.
- [72] HANSEN I L, LEVY M M, KERR D S. The 2-deoxyglucose test as a supplement to fasting for detection of childhood hypoglycemia [J]. *Pediatr Res*, 1984, 18(4): 359-364.
- [73] PAJAK B, ZIELIŃSKI R, MANNING J T, et al. The antiviral effects of 2-Deoxy-D-glucose (2-DG), a Dual D-Glucose and D-Mannose Mimetic, against SARS-CoV-2 and other highly pathogenic viruses[J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5928.
- [74] 孙启慧,付业佩,李灿,等.基于代谢组学方法研究麻黄细辛附子汤治疗肾阳虚外感小鼠的作用机制[J].*中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 1752-1757.
- [75] 周林琼,段乃凡,李雅兰,等.基于关联规则与网络药理学探究《中国药典》收录中成药治疗流感的用药规律及机制[J].*药物评价研究*,2025, 48(9): 2543-2555.
- [76] ZHANG R, AI X, DUAN Y, et al. Kaempferol ameliorates H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury by inactivation of TLR4/MyD88-mediated NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 660-672.
- [77] HUANG J, MA X, LIAO Z, et al. Network pharmacology and experimental validation of Maxing Shigan decoction in the treatment of influenza virus-induced ferroptosis [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21: 775-788.
- [78] 杨居崩,代蓉,聂发龙,等.麻杏石甘汤治疗流行性感冒的Meta分析[J].*上海中医药大学学报*,2020, 34(4): 38-46.
- [79] 陈冉,王婷婷,李开铃,等.免疫调节抗病毒中药的特性与应用[J].*中草药*,2020, 51(6): 1412-1426.

编辑:张立艳

收稿日期:2025-10-07