

pancreatic acinar cells against cerulein-induced pyroptosis through alleviating mitochondrial damage and inhibiting cGAS-STING pathway[J]. *J Appl Toxicol*, 2024, 44(7): 1005-1013.

[73] Luo W, Song Z, Xu G, et al. LicochalconeB inhibits cGAS-STING signaling pathway and prevents autoimmunity diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111550.

[74] Shi W, Xu G, Gao Y, et al. Compound Danshen Dripping Pill effectively alleviates cGAS-STING-triggered diseases by

disrupting STING-TBK1 interaction[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155404.

[75] Wen J C, Mu W Q, Li H, et al. Glabridin improves autoimmune disease in Trex1-deficient mice by reducing type I interferon production[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 167.

[76] 马玉草, 吕柳, 王海隆. 雷公藤及其提取物调控相关信号通路治疗类风湿关节炎的机制研究进展[J]. *中医学报*, 2025, 40(3): 556-561.

中药干预胃食管反流病相关信号通路研究进展

徐明瑶¹, 黎丽群², 黄静¹, 沈智文¹, 张晓宁¹, 刘鑫¹, 谢胜^{2*}

(1. 广西中医药大学研究生学院, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530001)

摘要: 胃食管反流病是指胃内容物反流到食管引起的症状和/或并发症的一种疾病, 具有难治性、易复发等特点。中医药在我国被广泛用于治疗胃食管反流病, 其多靶点、多通路、多机制的特点可以有效解决胃食管反流病的复杂发病机制。随着对胃食管反流病的深入研究发现, 信号通路网络可以通过调控炎症反应、食管动力障碍等胃食管反流病核心病理机制来加速胃食管反流病的进程。因此, 本文以胃食管反流病的发病机制为基础, 从信号通路方面揭示中药抗胃食管反流病的分子机制具有一定的潜力。结果表明, 中药通过调节 MAPK、PI3K/Akt、NF-κB、NLRP3、AMPK、TRPV1、Nrf2、SCF/c-kit、5-HT 等信号通路, 从抑制炎症反应、减轻氧化应激反应、调节自噬、抑制细胞焦亡、恢复食管动力、降低食管高敏性等方面展现其抗胃食管反流病效果。然而, 目前尚未有系统阐述。基于此, 本文系统总结中药治疗胃食管反流病的信号通路, 以期为进一步的研究和胃食管反流病的治疗提供参考。

关键词: 中药; 胃食管反流病; 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2985-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.024

胃食管反流病是一种常见的消化系统疾病, 分为反流性食管炎、非糜烂性反流病、巴雷特食管 3 种类型^[1]。该病在全球的患病率呈上升趋势, 并对多器官、多系统产生负面影响, 给社会造成了巨大的负担^[2-3]。其发病机制复杂, 与食管动力障碍、食管高敏反应、黏膜屏障损伤等有关, 临床治疗多采用质子泵抑制剂、内镜手术等治疗, 但目前仍面临不良反应大等问题^[4-5]。胃食管反流病多由痰、热、湿、郁、气、瘀引起胃失和降, 胃气上逆所致, 中医药在其治疗上具有多途径、疗效高等优势^[6-7]。研究证实, 胃食管反流病与多种信号通路存在密切联系, 中药可以通

过调控丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、核转录因子-κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein3, NLRP3)、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine5-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid1, TRPV1)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor e2-relatedfactor2, Nrf2)、干细胞因子 (stemcellfactor,

收稿日期: 2024-07-05

基金项目: 国家自然科学基金 (82160877); 国家中医药传承创新中心建设项目 (2023019-06); 广西自然科学基金 (2024GXNSFAA999154, 2024GXNSFBA010102, 2024GXNSFBA010285); 广西岐黄学者培养项目 (2022015-003-01); 广西中医药大学重点研究室建设项目 [桂中医药科教发 (2023) 9 号]

作者简介: 徐明瑶 (1998—), 女, 硕士生, 从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究。E-mail: 2431163978@qq.com

* **通信作者:** 谢胜 (1966—), 男, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究。E-mail: xsh6566@163.com

网络出版日期: 2024-09-24

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20240924.1409.004.html>

SCF) /酪氨酸激酶受体酪氨酸激酶受体 (receptor protein tyrosine kinase, c-kit)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 等信号通路阻断其疾病进程^[8]。因此, 本文对中药调

控胃食管反流病相关信号通路作用机制进行总结, 见图1, 以期为其治疗提供新思路。

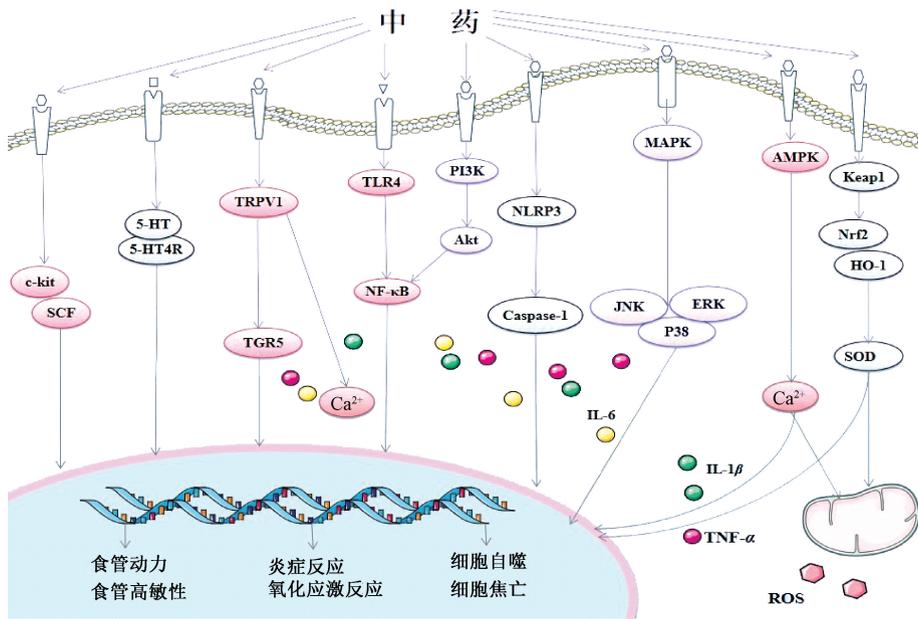


图1 中药调控胃食管反流病相关信号通路

1 MAPK 信号通路

1.1 MAPK 信号通路与胃食管反流病 MAPK 信号通路是从细胞外信号转换到细胞内反应的重要桥梁, 由细胞外信号相关激酶 (extracellular signal associated kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogenactivated protein kinase, p38 MAPK) 组成^[9]。MAPK 参与广泛的生物学过程, ERK 介导的信号转导会影响细胞增殖、存活、分化, 而 JNK 和 p38 MAPK 传递的信号会影响细胞凋亡。既往研究显示, 在反流性食管炎、巴雷特食管食管上皮细胞中, p38 MAPK 激活引起细胞增殖率降低, 细胞凋亡指数升高^[10]。有研究报道, ERK、p38 可通过诱导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 破坏食管病理组织, 且激活 JNK 通路可引起胃食管反流病食管黏膜溃疡形成^[11-12]。研究发现, 酸刺激能升高人食管微血管内皮 HEMEC 细胞 p-p38 MAPK、热休克蛋白 27 (heat shock protein27, Hsp27)、Hsp70 蛋白表达, 而 p38 MAPK 抑制剂 SB-203580 阻断了 Hsp27、Hsp70 mRNA 表达, 提示 MAPK 信号通路通过增强 HEMEC 细胞热休克反应, 促进胃食管反流病的发生、发展^[13]。因此, MAPK 信号通路以其多个分支相互作用、补充, 在胃食管反流病的增殖、炎症、凋亡方面发挥重要调控作用, 抑制 MAPK 信号通路有助于减缓食管黏膜溃疡形成进程, 为胃食管反流病的治疗提供新的方向。

1.2 中药调控 MAPK 信号通路干预胃食管反流病 异鼠李素可从多种中草药中提取得到, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、保护器官等作用。Liu 等^[14]证实, 异鼠李素能降低反流性食管炎大鼠食管组织 p38 MAPK、NF-κB 表达和白细胞

介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-1β mRNA 表达, 升高随闭合蛋白 Occludin、紧密粘连蛋白 1 (zonula occludens protein1, ZO-1) 表达, 通过抑制 p38 MAPK/NF-κB 信号通路的激活, 降低炎症反应, 修复反流性食管炎食管黏膜屏障功能, 遏制反流性食管炎进展。化肝煎源于《景岳全书》, 具有疏肝清热之效。Zhao 等^[8]发现, 化肝煎通过降低酸性食管鳞状 Het-1A 细胞 JNK、p38 MAPK、NF-κB 表达, 抑制 MAPK/NF-κB 信号通路, 降低炎症因子的释放来干预反流性食管炎。活血通降方是治疗反流性食管炎的有效验方, 具有和胃降逆、疏肝理气、活血生肌之效。刘磊等^[15]研究发现, 活血通降方通过降低反流性食管炎大鼠 IL-6、TNF-α、p38 MAPK、NF-κB 表达, 阻断 p38 MAPK/NF-κB 信号通路的活化, 发挥抗炎、抗反流性食管炎的作用。祛瘀护膜剂是由国医大师徐景藩教授基于反流性食管炎“久病入络”的病机特点创立, 由三七粉、白及粉、藕粉组成。黄雪等^[16]研究发现, 祛瘀护膜剂能降低反流性食管炎大鼠血清 TGF-β1 表达和食管组织 p38 MAPK 表达, 升高转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β, TGF-β1) 蛋白表达, 通过阻断 TGF-β1/p38 MAPK 信号通路的活化来调控 TGF-β1 表达, 进而保护反流性食管炎大鼠食管黏膜。综上所述, 异鼠李素、化肝煎、活血通降方、祛瘀护膜剂等中药单体或复方可通过调控 MAPK 信号通路减轻食管炎症, 是治疗胃食管反流病的潜在靶点。

2 PI3K/Akt 信号通路

2.1 PI3K/Akt 信号通路与胃食管反流病 PI3K 是一类进化上保守的细胞内脂质激酶, 其激活可导致质膜内的磷脂

酰肌醇-4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2) 转化为磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP3), 引起 Akt 与 PIP3 相互作用。随后磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (phosphate inositol dependent protein kinase-1, PDK1) 磷酸化暴露位点苏氨酸磷酸化位点 (Thr308) 和丝氨酸磷酸化位点 (Ser473), 以实现最大限度的 Akt 活化, 从而调节细胞生长、增殖、代谢、自噬、凋亡^[17]。研究发现, PI3K、Akt 表达在胃食管反流病中升高, 而 PI3K 抑制剂 LY-294002 和 Akt 小干扰 RNA 处理可抑制胃食管反流病细胞中 PI3K/Akt 信号通路的活化^[13]。有研究报道, microRNA-128-3p 能够激活 PI3K/Akt 通路, 损伤食管鳞状 Het-1A 细胞, 进而加速反流性食管炎的进程^[18]。因此, 干预 PI3K/Akt 信号通路能为胃食管反流病提供潜在的治疗策略。

2.2 中药调控 PI3K/Akt 信号通路干预胃食管反流病 桔梗枳壳汤加味以半夏泻心汤为基础, 加上枳壳、瓜蒌、桔梗、延胡索、煅瓦楞、海螵蛸, 发挥辛开苦降、滋胃降逆、调和气机升降失常的作用。张锋利等^[19]研究发现, 桔梗枳壳汤通过降低 PI3K/Akt 信号通路中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 表达, 升高反流性食管炎大鼠胃排空率和小肠推进率, 从而增强胃肠动力, 改善反流性食管炎所致的食管病变。白术内酯Ⅲ是提取自白术的内酯类化合物, 具有抗炎和神经保护特性。Si 等^[20]研究证实, 白术内酯Ⅲ能降低大鼠食管组织中活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、硫代巴比妥酸反应物 (thiobarbituric acid reactive substance, TBARS)、TNF- α 、IL-8、IL-6、IL-1 β 表达和 p-PI3K、p-Akt、一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、NF- κ B 蛋白表达, 通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B/iNOS 信号通路减轻氧化应激和炎症反应, 从而有效治疗大鼠反流性食管炎。综上所述, 桔梗枳壳汤加味、白术内酯Ⅲ通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 从增强胃肠动力、降低氧化应激和炎症反应方向拮抗胃食管反流病的进展, 是具有巨大潜力的治疗药物。

3 NF- κ B 信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路与胃食管反流病 NF- κ B 是一种与炎症相关的重要转录因子, 参与调节炎症、细胞凋亡、病毒复制、自身免疫等机制^[21]。胃食管反流病可直接刺激食管上皮产生炎性细胞, 升高 NF- κ B 表达, 释放 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等炎症因子。微环境的变化反过来激活 NF- κ B 形成正反馈^[22]。研究表明, 胃食管反流病食管上皮细胞中 NF- κ B 表达升高, 并通过调节紧密连接蛋白表达来损害食管上皮屏障功能, 而 NF- κ B 信号通路抑制剂可以防止反流诱导的食管黏膜屏障的破坏^[23-24]。此外, 在巴雷特食管上皮细胞中发现, 脱氧胆酸通过诱导 ROS、活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 产生, 引起遗传毒性损伤, 同时诱导 NF- κ B 途径的激活, 从而使具有 DNA 损伤的细胞能够抵抗凋亡^[25]。因此, NF- κ B 信号通路对胃食管反流病的发展起到

重要调控作用, 抑制 NF- κ B 信号通路成为胃食管反流病的治疗新方向。

3.2 中药调控 NF- κ B 信号通路干预胃食管反流病 桔梗总皂苷是从桔梗中分离的活性成分, 具有抗炎、抗纤维化、保护器管等特性。李有连等^[26]研究发现, 桔梗总皂苷能降低反流性食管炎大鼠食管组织中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors4, TLR4)、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response gene88, MyD88)、NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达及 TNF- α 、IL-6、丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 水平, 升高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 表达, 通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路来发挥抗炎、抗氧化作用, 从而改善反流性食管炎食管黏膜损伤。马齿苋多糖是提取自马齿苋的多糖类化合物, 具有抗炎、抗氧化作用。陈昶洲等^[27]采用马齿苋多糖干预反流性食管炎大鼠, 发现其能降低 NF- κ B、IL-6、TNF- α 、IL-8、IL-1 β 表达, 通过抑制 NF- κ B/IL-6 信号通路, 进而减轻食管炎症反应, 有效拮抗反流性食管炎。旋覆代赭汤出自《伤寒论》, 具有和胃降逆作用。刘亚婷等^[28]实验证实, 旋覆代赭汤通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路中 TLR4、NF- κ B 表达, 降低 LPS 表达, 改善食管黏膜损伤, 从而遏制反流性食管炎病理进程。清郁和降汤由柴胡疏肝散、左金丸、金铃子散化裁而成, 其能降低反流性食管炎大鼠食管组织中脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、TLR4、NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达以及 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平, 升高 Ocludin1、Ocludin4 mRNA 和蛋白表达, 通过抑制 LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路, 减少炎症因子的释放, 修复食管黏膜屏障功能, 阻断反流性食管炎的进展^[29]。综上所述, 桔梗总皂苷、马齿苋多糖、旋覆代赭汤及清郁和降汤通过抑制 NF- κ B 信号通路, 发挥抗炎作用, 从而修复食管黏膜屏障功能, 其中多与 TLR4 通路进行串扰, 是未来治疗胃食管反流病的靶点。

4 NLRP3 信号通路

4.1 NLRP3 信号通路与胃食管反流病 NLRP3 是一种多聚蛋白复合物, 由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteinyll aspartate specific proteinase, caspases) 家族、削皮素 (gasdermin, GSDM) 蛋白、NLRP3 炎症小体等因子组成, 能引起促炎因子释放入组织, 诱发不可控的免疫炎症, 导致胃食管反流病发生^[30]。研究证实, NLRP3、caspase-1、IL-1 β 表达在反流性食管炎大鼠中过表达^[31]。研究发现, 在巴雷特食管上皮细胞中 IL-8、IL-1 β 、ROS、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、NLRP3、caspase-1 表达升高, 而 NLRP3 小干扰 RNA 能阻断炎症因子的分泌和 LDH 的释放, 提示激活 NLRP3/caspase-1 信号通路能够促进食管细胞焦亡, 增强食管炎症反应, 加速巴雷特食管的发生^[32]。因此, 抑制 NLRP3/caspase-1 是防治胃食管反流病的有效途径。

4.2 中药调控 NLRP3 信号通路干预胃食管反流病 旋覆代赭汤是经典的和胃降逆剂, 可降低反流性食管炎大鼠食

管组织 IL-1 β 、NLRP3、caspase-1 表达, 通过抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路, 减轻食管炎症反应来拮抗反流性食管炎^[31]。祛瘀护膜剂是运用“外治法内服”理论创立的方剂。研究表明, 祛瘀护膜剂可降低反流性食管炎大鼠血清 caspase-1、IL-1 β 、IL-18 表达和食管组织 NLRP3、caspase-1 蛋白表达, 通过抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路, 减轻炎症反应, 修复食管黏膜损伤, 遏制反流性食管炎的发展^[33]。通降颗粒具有疏肝和胃、抑酸止痛作用。Yin 等^[34]实验证实, 通降颗粒可降低酸性 HET-1A 细胞和反流性食管炎大鼠中钙感受体 (calcium-sensitive receptor, CaSR)、NLRP3、caspase-1、凋亡斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、IL-1 β 表达以及 LDH 释放, 其作用机制可能与抑制 CaSR/NLRP3 信号通路, 发挥抗炎、抗凋亡作用有关。综上所述, 旋覆代赭汤、祛瘀护膜剂、通降颗粒可通过抑制 NLRP3 信号通路, 降低炎症反应和食管细胞凋亡, 进而有效拮抗胃食管反流病的病理进程, 为新药的研发提供新思路 and 依据。

5 AMPK 信号通路

5.1 AMPK 信号通路与胃食管反流病 AMPK 是一种异源三聚体复合物, 参与多种分解代谢和合成代谢信号通路, 作为细胞对能量应激反应的中枢介质维持线粒体稳态^[35]。AMPK 激活升高分解代谢途径的速率, 并导致三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 升高, 引起 ATP 使用效率相应降低, 维持稳态能量平衡^[36]。此外, AMPK 亦调节自噬过程^[37]。一方面, AMPK 直接磷酸化并激活 unc-51 样自噬激活酶 1 (unc-51-like autophagy activating kinase1, ULK1) 诱导自噬; 另一方面, AMPK 通过抑制 mTORC1 间接激活 ULK1, 而 mTORC1 磷酸化时可抑制 ULK1, 从而破坏 ULK1-AMPK 相互作用。有研究报道, 胃食管反流病大鼠食管组织 AMPK 表达降低, Cajal 间质细胞 (ICC) 的超微结构破坏, 自噬体数量升高, 提示胃食管反流病的发病可能与 AMPK 通路相关^[38]。故调控 AMPK 信号通路具有双面性, 如何恰当的干预 AMPK 信号通路对胃食管反流病的发展及治疗具有重要意义。

5.2 中药调控 AMPK 信号通路干预胃食管反流病 旋覆代赭汤是调理脾胃气机升降的典型代表方。田晶晶等^[39]研究发现, 旋覆代赭汤能通过降低食管组织 AMPK 表达, 促进线粒体能量代谢, 改善线粒体超微结构和食管黏膜损伤, 进而有效防治反流性食管炎。总体而言, 旋覆代赭汤调控 AMPK 信号通路, 从而促进细胞自噬和线粒体能量代谢。然而其在胃食管反流病中的具体作用和潜在的治疗方向还需要更多的研究来阐明。

6 TRPV1 信号通路

6.1 TRPA1 信号通路与胃食管反流病 TRPV1 是一种非选择性阳离子通道, 其激活可形成动作电位以触发炎症细胞, 或将神经冲动传递到食管中枢, 增强食管高敏性和炎症反应, 损伤食管黏膜组织, 导致胃食管反流病发生^[40]。既往研究表明, 在胃食管反流病发展过程中, TRPV1 在食

管感觉神经元中的表达升高, 并与神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、胶质源性神经营养因子 (glia derived neurotrophic factor, GDNF) 水平升高有关^[41]。研究发现, TRPV1 拮抗剂 AZD1386 能够升高胃食管反流病患者食管和皮肤热痛阈值^[42]。因此, 了解 TRPV1 信号通路在胃食管反流中的作用对其防治中具有重要意义。

6.2 中药调控 TRPA1 信号通路干预胃食管反流病 清郁和降汤由柴胡、枳壳、厚朴、炒莱菔子、陈皮、砂仁、黄连、吴茱萸等组成。周易等^[43]研究发现, 清郁和降汤能降低反流性食管炎大鼠血清 5-HT、色氨酸羟化酶 1 (tryptophan hydroxylase, TPH1)、P 物质 (substance P, SP)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 水平和食管组织中 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled bile acidreceptor1, TGR5)、瞬时受体电位 A1 (transient receptor potential ankyrin1, TRPA1)、瞬时受体电位香草素 1 (transient receptor potential vanilloid1, TRPV1)、磷脂酶 C (phospholipaseC, PLC)、G 蛋白偶联受体 PAR2 (protease activated receptor2, PAR2) mRNA 和蛋白表达, 通过抑制 TGR5/TRPA1 信号通路来减少 5-HT 释放, 从而减轻食管高敏性, 有效拮抗反流性食管炎。薄荷醇是一种提取自薄荷的萜醇类化合物, 具有抗炎、抗菌、抗氧化等作用。研究发现, 薄荷醇通过降低酸性食管上皮 EECs 细胞 TRPV1、Ca²⁺、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达, 从而抑制 TRPV1 通路的活性来减轻食管炎症反应^[44]。和胃降逆颗粒由半夏泻心汤化裁而成, 具有和胃降逆、散结除痞的作用。Cheng 等^[45]发现, 和胃降逆颗粒能够降低胃食管反流病小鼠食管组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TRPV1 表达, 通过抑制 TRPV1 通路, 减少神经炎症介质, 改善食管的病理损伤。六君子汤合旋覆代赭汤具有益气健脾、降逆化痰之效, 能降低中虚气逆证反流性食管炎患者血清中 TRPV1 mRNA 表达, 抑制食管高敏性, 从而减轻反流性食管炎患者症状^[46]。疏肝和胃方由柴胡、枳壳、旋覆梗、代赭石、香附、煅瓦楞、延胡索、太子参、黄连、吴茱萸、甘草组成, 具有疏肝利胆、通降和胃的作用。曹会杰等^[47]发现, 疏肝和胃方能降低胃食管反流病大鼠根神经节 TRPV1 mRNA 表达, 从而降低食管高敏性, 缓解食管黏膜炎症反应。综上所述, 清郁和降汤、薄荷醇、和胃降逆颗粒、六君子汤合旋覆代赭汤、疏肝和胃方等众多中药通过调控 TRPV1 信号通路, 降低食管高敏性及炎症反应, 显示了潜在的防治胃食管反流病的疗效。

7 Nrf2 信号通路

7.1 Nrf2 信号通路与胃食管反流病 Nrf2 属于碱性亮氨酸拉链转录因子家族成员, 是氧化还原稳态的主要调节因子^[48]。在基础条件下, 由于泛素蛋白酶体系统的翻译、调节, Nrf2 细胞水平较低。在氧化应激过程中, Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (epoxy chloropropane Kelch sample related protein-1, Keap1) 解离, 易位到细胞核中, 并与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 促进血

红素加氧酶1 (heme oxygenase1, HO-1) 等基因的转录^[49]。研究发现, Nrf2 缺乏通过破坏能量依赖性紧密连接损害食管屏障功能, 促进胃食管反流病的发生、发展^[50]。Peng 等^[51]通过将巴雷特食管细胞暴露于酸性胆盐中构建胃食管反流病模型, 发现细胞 Nrf2、ROS、cleaved-caspase-3 表达升高, Keap1 与 Nrf2 结合降低, 而通过过表达和敲低 Nrf2 基因发现, Nrf2 在抑制 ROS 表达、氧化 DNA 损伤、DNA 双链断裂和细胞凋亡中起着关键作用, 并维持食管细胞稳态, 从而阻断胃食管反流病进展。因此, 激活 Nrf2 信号通路是治疗胃食管反流病的潜在有效靶点。

7.2 中药调控 Nrf2 信号通路干预胃食管反流病 大黄是中国传统草药, 具有泻下、解热解毒、凉血止血等作用。研究发现, 大黄提取物可降低反流性食管炎大鼠食管组织中 ROS 水平, 升高 Nrf2、HO-1 水平, 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 发挥抗氧化和抗反流性食管炎的作用^[52]。

栀子广泛用于炎症相关疾病的中药, 具有抗炎、抗氧化特性。研究表明, 栀子提取物可降低反流性食管炎大鼠血清 ROS 水平, 升高食管组织 Nrf2、HO-1、SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 表达, 通过激活 Nrf2 信号通路, 抑制食管氧化应激反应, 是治疗反流性食管炎的潜在药物^[53]。半夏泻心汤源自《伤寒论》, 具有寒热平调、散结化痞之效。Shin 等^[54]实验证实, 半夏泻心汤能降低反流性食管炎大鼠血清 ROS 水平和食管组织 Keap1 表达, 升高 Nrf2、SOD、GPX1/2、HO-1 表达, 通过激活 Nrf2 抗氧化途径来抑制食管黏膜溃疡的发展, 遏制反流性食管炎的病理损伤。综上所述, 大黄、栀子、半夏泻心汤通过激活 Nrf2 信号通路, 发挥抗炎、抗氧化应激作用, 从而修复食管黏膜损伤。

8 SCF/c-kit 信号通路

8.1 SCF/c-kit 信号通路与胃食管反流病 C-kit 属于 III 型受体酪氨酸激酶超家族, 以高度特异性和限制性的表达模式在造血细胞、肥大细胞、ICC 细胞表面高度表达^[55]。SCF 是 c-kit 的同源配体, 通过与 c-kit 特异性结合, 激活受体体内的酶激酶结构域形成 c-kit 同型二聚体, 引起受体细胞质 C 末端内酪氨酸残基的自磷酸化, 进而启动一系列生物信号来调节细胞的存活、增殖、分化、凋亡、运动、迁移^[56]。ICC 数量、结构与功能异常是导致胃食管反流病发生的重要原因^[57]。研究发现, 抑制 SCF/c-kit 信号通路可引起大鼠食管 ICC 细胞数目减少、细胞形态结构受损, 从而形成食管动力障碍, 导致反流性食管炎的发生^[58]。因此, 基于胃食管反流病食管动力障碍的发病机制, 调控 SCF/c-kit 信号通路将为胃食管反流病提供一个前景广阔的治疗方法。

8.2 中药调控 SCF/c-kit 信号通路干预胃食管反流病 活血通降方由白及、丹参、枳壳、香附、半夏、旋覆花组成, 可升高反流性食管炎大鼠食管组织中 ICC 细胞数量和 c-kit、SCF 表达, 降低紧密连接相关激酶 ZAK、p-ERK 表达, 通过促进 SCF/c-kit 信号通路的活性, 增强食管动力, 从而拮

抗反流性食管炎的进程^[59]。六君子汤、旋覆代赭汤是治疗消化系统的经典方剂。陈健海等^[58]实验发现, 六君子合旋覆代赭汤能够修复反流性食管炎大鼠食管组织中 ICC 细胞形态结构, 升高 c-kit、SCF mRNA 和蛋白表达, 通过激活 SCF/c-kit 信号通路, 有效治疗反流性食管炎。综上所述, 活血通降方和六君子合旋覆代赭汤通过激活 SCF/c-kit 信号通路, 增强胃食管反流病大鼠食管动力, 是治疗胃食管反流病的一个有前景的方法。

9 5-HT 信号通路与胃食管反流病

9.1 5-HT 信号通路与胃食管反流病 5-HT 是一种吲哚胺化合物, 其中超过 90% 的 5-HT 由胃肠道黏膜的肠嗜铬细胞合成, 具有 14 种类型的 5-HT 受体 (5-HT receptor, 5-HTR)^[60]。5-HT 的合成途径包含 2 个酶促步骤^[61], 色氨酸是 5-HT 的主要前体, 其通过色氨酸羟化酶作用转化为 5-羟色氨酸, 包括 TPH1 和 TPH2。随后 5-羟色氨酸在芳香族氨基酸脱羧酶作用下产生 5-HT, 进而通过 5-HT 转运蛋白 (serotonin transporter, SERT) 再摄取而终止信号。有报道, 反流性食管炎大鼠食管组织中 5-HT 水平及 SERT mRNA 表达升高, 5-HT4R 蛋白表达降低, 提示 5-HT 信号通路功能障碍可导致食管平滑肌收缩和松弛协调受损, 从而引起食管黏膜损伤和胃食管反流病发生^[62]。研究发现, 5-HT4R 激动剂莫沙必利能促进反流性食管炎大鼠胃排空, 减少食管组织内皮素 1 阳性单核细胞数量, 改善食管病理损伤, 减轻反流性食管炎食管黏膜炎症^[63]。此外, 5-HT 作为脑-肠-菌轴的关键节点, 能够调节食管下括约肌运动活动和胃或十二指肠排空, 并减轻胃食管反流病患者的焦虑情绪, 能为胃食管反流病患者提供潜在的治疗策略^[64]。

9.2 中药调控 5-HT 信号通路干预胃食管反流病 柴胡舒肝散由柴胡、川芎、香附、白芍、陈皮、枳壳、赤芍、炙甘草等组成, 具有疏肝理气、活血止痛的作用。江国华等^[65]实验发现, 柴胡舒肝散能降低反流性食管炎大鼠食管组织 IL-8、SERT、5-HT 水平, 升高 5-HT4R 阳性表达、腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 蛋白表达及 Ca²⁺ 水平, 而 5-HT 受体抑制剂 GR113808 处理能逆转上述结果, 提示柴胡舒肝散修复反流性食管炎大鼠食管黏膜的机制, 与抑制 5-HT 分泌转运, 促进 5-HT4R/AC/PKA/Ca²⁺ 平滑肌松弛效应途径, 从而减轻炎症反应、降低食管高敏性有关。清郁和降汤具有疏肝清热、和胃降逆的作用, 可降低反流性食管炎大鼠血清 5-HT、TPH1、SP、CGRP 表达, 抑制 5-HT 的释放, 从而改善食管黏膜损伤, 阻断反流性食管炎的进展^[43]。综上所述, 柴胡舒肝散、清郁和降汤可通过 5-HT 信号通路治疗胃食管反流病, 其机制以减轻炎症反应和食管高敏性为主, 而脑-肠-菌轴相关研究需要在未来进一步深入理解, 将有助于提高对胃食管反流病伴焦虑抑郁的治疗效果。

中药有效成分或提取物、中药复方调控相关信号通路干预胃食管反流病的作用机制见表 1~2。

表1 中药有效成分或提取物调控相关信号通路干预胃食管反流病的作用机制

中药有效成分或提取物	分类	剂量	模型和作用对象	作用机制	文献
异鼠李素	黄酮类	5 mg/kg	眼底结扎+部分幽门梗阻构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 p38 MAPK/NF-κB 信号通路;降低炎症反应,修复食管黏膜屏障功能	[14]
白术内酯Ⅲ	酯类	0.6、1.2、2.4 mg/kg	半幽门结扎术+贲门横断术+盐酸灌注构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 PI3K/Akt/NF-κB/iNOS 信号通路;降低氧化应激反应,降低炎症反应	[20]
桔梗总皂苷	皂苷类	50、100、200 mg/kg	4.2 mm 幽门夹+胃底 2/3 结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路;降低氧化应激反应,降低炎症反应	[26]
马齿苋多糖	多糖类	7.5、15、30 g/kg	刺激法+导尿管球囊扩张法构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 NF-κB/IL-6 信号通路;降低炎症反应	[27]
薄荷醇	醇类	50 mg/kg	盐酸和胃蛋白酶诱导的酸性食管上皮 EECs 细胞模型	抑制 TRPV1 信号通路;降低炎症反应	[44]
大黄提取物	—	125、250 mg/kg	幽门结扎法构建反流性食管炎大鼠模型	激活 Nrf2/HO-1 信号通路;降低氧化应激反应	[52]
栀子提取物	—	50、100 mg/kg	幽门结扎法构建反流性食管炎大鼠模型	激活 Nrf2 信号通路;降低氧化应激反应	[53]

表2 中药复方调控相关信号通路干预胃食管反流病的作用机制

中药复方	剂量	模型和作用对象	作用机制	文献
化肝煎	0.25、50、100、150、200、250 μg/mL	盐酸诱导的酸性食管鳞状 Het-1A 细胞模型	抑制 MAPK/NF-κB 信号通路;降低炎症反应	[8]
活血通降方	1.632 g/mL	改良部分贲门肌切开加外置幽门部分结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 p38 MAPK/NF-κB 信号通路;降低炎症反应	[15]
祛瘀护膜剂	0.54、1.62、4.86 g/kg	4.2 mm 幽门夹+2/3 胃底结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 TGF-β1/p38 MAPK 信号通路;修复食管黏膜	[16]
桔梗枳壳汤加味	0.35、0.70、1.40 g/kg	半幽门结扎术和贲门部分肌层切开术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 PI3K/Akt 信号通路激活;增强胃肠动力	[19]
旋覆代赭汤	9.89 g/kg	4.2 mm 幽门夹+2/3 胃底结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路;降低炎症反应,修复食管黏膜	[28]
清郁和降汤	1.58 g/mL	前胃结扎+外置幽门部分结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 LPS/TLR4/NF-κB 信号通路;降低炎症反应,修复食管黏膜屏障功能	[29]
旋覆代赭汤	9.89 g/kg	4.2 mm 幽门夹+2/3 胃底结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路;降低炎症反应	[31]
祛瘀护膜剂	0.54、1.62、4.86 g/kg	4.2 mm 幽门夹+2/3 胃底结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路;降低炎症反应,修复食管黏膜	[33]
通降颗粒	0.945、1.89、3.78 g/kg	酸、胆盐和酸性胆盐诱导的酸性 HET-1A 细胞模型、食管十二指肠吻合术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 CaSR/NLRP3 旋覆代赭汤;降低炎症反应,降低细胞焦亡	[34]
旋覆代赭汤	—	4.2 mm 幽门夹+胃底 2/3 结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 AMPK 信号通路;促进线粒体能量代谢,修复食管黏膜	[39]
清郁和降汤	7.9、15.8、31.6g/kg	前胃结扎结合外置幽门部分结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 TGR5/TRPA1 信号通路;降低食管高敏性	[43]
和胃降逆颗粒	0.24、0.48 mg/kg	约束应激法构建胃食管反流病小鼠模型	抑制 TRPV1 信号通路;降低炎症反应	[45]
六君子汤合旋覆代赭汤	—	反流性食管炎中虚气逆证	抑制 TRPV1 信号通路;降低食管高敏性	[46]
疏肝和胃方	2.08 mg/kg	贲门肌切开术加幽门半结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 TRPV1 信号通路;降低食管高敏性,降低炎症反应	[47]
半夏泻心汤	1 g/kg	幽门结扎法构建反流性食管炎大鼠模型	激活 Nrf2 信号通路;降低氧化应激反应	[54]
活血通降方	3.68、7.35 g/kg	改良部分贲门肌切开术+外置幽门部分结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	激活 SCF/c-kit 信号通路;增强食管动力	[59]
六君子合旋覆代赭汤	0.864、1.728、3.456 g/mL	幽门半结扎+前胃结扎+大黄灌胃法构建脾虚反流性食管炎大鼠模型	激活 SCF/c-kit 信号通路;修复 ICC 细胞,增强食管动力	[58]

续表 2

中药复方	剂量	模型和作用对象	作用机制	文献
柴胡舒肝散	4.8、9.6 g/kg	胃结扎+幽门半结扎法构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 5-HT 信号通路;激活 5-HT4R/AC/PKA/Ca ²⁺ 信号通路;降低炎症反应,降低食管高敏性	[65]
清郁和降汤	7.9、15.8、31.6 g/kg	前胃结扎结合外置幽门部分结扎术构建反流性食管炎大鼠模型	抑制 5-HT 信号通路;修复食管黏膜	[43]

10 结语与展望

胃食管反流病以其高发病率、高复发率、症状难治等特点成为医学界的挑战,其发病机制错综复杂,涉及复杂细胞内信号分子网络,与炎症反应、氧化应激反应、细胞自噬、凋亡、焦亡等密切相关。中医药以其整体观念和辨证论治特点,能够改善患者焦虑抑郁状态、减少重叠症状、提高患者生活质量,展现了防治胃食管反流病的多方面优势^[6]。中药通过调控胃食管反流病相关信号通路的多个靶点来抑制胃食管反流病进展。本文总结发现,MAPK、PI3K/Akt、NF-κB、NLRP3、AMPK、TRPV1、Nrf2、SCF/c-kit、5-HT 是中药治疗胃食管反流病的关键信号通路,发挥抑制炎症反应、抑制氧化应激反应、调节自噬、抑制细胞焦亡、恢复食管动力、降低食管高敏性等作用,展现了其在抗胃食管反流病中的特色与优势,涉及黄酮类、酯类、皂苷类、多糖类、醇类等多种有效成分,和胃降逆、疏肝理气、清热解毒、祛湿化痰、益气健脾、活血化瘀等功效的中药复方,与胃食管反流病的中医病机相符合。

但目前的研究仍有一定的不足,随着人们对胃食管反流病认识的逐步加深,已经有越来越多的药物发现具有抗胃食管反流病的潜力,但目前部分信号通路的研究仍处于初步阶段。如现已证实可从 STAT3 信号通路调控胃食管反流病,但在中医药方面的探索尚未深入。此外,信号通路存在复杂网络机制,并非单一存在,但目前的研究多以“中医药-单通路”模式开展,信号通路之间的交叉机制还有待阐明,未来可通过代谢组学、转录组学等多种现代科学技术从不同的角度,分析通路交叉靶点及交叉机制的作用,将有助于构建胃食管反流病在信号通路中的网络机制,将有价值信号通路、下游产物、交叉靶点形成新的生物标志物及有前景的治疗靶点。

总之,中药以相关信号通路为切入点为胃食管反流病的治疗提供了一个新的方向,但仍然需要进行不断的研究和验证。相信随着研究的进一步完善,将会为胃食管反流病的治疗提供更多的选择。

参考文献:

[1] Katz P O, Dunbar K B, Schnoll-Sussman F H, et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(1): 27-56.

[2] Fass R, Boeckxstaens G E, El-Serag H, et al. Gastroesophageal reflux disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 1372.

[3] Zhang D C, Liu S J, Li Z Q, et al. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1372-1384.

[4] Zheng Z, Shang Y X, Wang N, et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15): 4154-4164.

[5] Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021[J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(4): 267-285.

[6] 张声生, 朱生樑, 王宏伟, 等. 胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(5): 321-326.

[7] 刘静怡, 韩冰, 刘希桐, 等. 胃食管反流病中西医发病机制及药物治疗研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(3): 701-705.

[8] Zhao Y Y, Cao Y F, Yang X Y, et al. Network pharmacology-based prediction and verification of the active ingredients and potential targets of Huagan Decoction for reflux esophagitis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115629.

[9] Braicu C, Buse M, Busuioc C, et al. A comprehensive review on MAPK: A promising therapeutic target in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1618.

[10] 姜志茹, 郑爱萍, 郭海, 等. 反流性食管炎、Barrett 食管和食管腺癌中 P38 的表达特点[J]. *现代医学*, 2012, 40(4): 433-436.

[11] Selvan B, Ramachandran A, Korula A, et al. Low dose aspirin prevents duodenoesophageal reflux induced mucosal changes in wistar rat esophagus by MAP kinase mediated pathways[J]. *Int J Surg*, 2012, 10(2): 73-79.

[12] Shin M R, An H J, Seo B I, et al. Anti-apoptotic effect of banhasasim-tang on chronic acid reflux esophagitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(25): 4644-4653.

[13] Rafiee P, Theriot M E, Nelson V M, et al. Human esophageal microvascular endothelial cells respond to acidic pH stress by PI3K/Akt and p38 MAPK-regulated induction of Hsp70 and Hsp27[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(5): C931-C945.

[14] Liu G, Jiang C S, Li D Z, et al. Isorhamnetin alleviates esophageal mucosal injury in a chronic model of reflux esophagitis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864: 172720.

[15] 刘磊, 唐艳萍, 弓艳霞, 等. 活血通降方对反流性食管炎大鼠食管黏膜 NF-κB /MAPK 信号转导通路的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(4): 555-562.

[16] 黄雪, 杨欣, 梁国强, 等. 祛瘀护膜剂调控 TGF-β1/p38MAPK 信号通路对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜修复

- 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(32): 3564-3569.
- [17] Liu Y H, Kong H B, Cai H P, et al. Progression of the PI3K/Akt signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1238782.
- [18] Xu Z L, Liao B H, Zhang R, et al. Downregulation of microRNA-128-3p protects human esophageal squamous Het-1A cells from hydrochloric acid-induced cell injury by targeting E2F3[J]. *Pharmazie*, 2018, 73(9): 513-518.
- [19] 张锋利, 唐凤英, 沈舒文, 等. 桔梗枳壳汤加味对反流性食管炎模型大鼠 PI3K/Akt 信号通路及胃肠动力的影响[J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 36-41.
- [20] Si X Z, Lin W J, Chen Z Y, et al. Atractylenolide III ameliorated reflux esophagitis via PI3K/Akt/NF- κ B/iNOS pathway in rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21224.
- [21] Tao L, Ren X M, Zhai W H, et al. Progress and prospects of non-canonical NF- κ B signaling pathway in the regulation of liver diseases[J]. *Molecules*, 2022, 7(13): 4275.
- [22] Zhang M L, Ran L Q, Wu M J, et al. NF- κ B: A novel therapeutic pathway for gastroesophageal reflux disease? [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(24): 8436-8442.
- [23] Yu H X, Wang X L, Zhang L N, et al. Involvement of the TLR4/NF- κ B signaling pathway in the repair of esophageal mucosa injury in rats with gastroesophageal reflux disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(4): 1645-1657.
- [24] Fang Y, Chen H, Hu Y H, et al. Gastroesophageal reflux activates the NF- κ B pathway and impairs esophageal barrier function in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(1): G58-G65.
- [25] Huo X F, Juergens S, Zhang X, et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(2): G278-G286.
- [26] 李有连, 张秉丽, 霍成英. 桔梗总皂苷对反流性食管炎大鼠食管黏膜损伤的修复作用及对 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 27-31.
- [27] 陈昶洲, 李莉, 张雯, 等. 马齿苋多糖对反流性食管炎大鼠的作用及相关机制实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(6): 651-654.
- [28] 刘亚婷, 刘菊, 苗嘉萌, 等. 旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠模型 TLR4/NF- κ B 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 80-84.
- [29] 黄雨晴, 周易, 黄鹤, 等. 清郁和降汤对反流性食管炎模型大鼠食管组织 LPS/TLR4/NF- κ B 通路及食管黏膜屏障的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(22): 2170-2178.
- [30] Chen Y H, Jiang Y, Wei J J, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids protect esophageal epithelial cells from acid exposure[J]. *Food Res Int*, 2022, 162(Pt A): 111943.
- [31] 柳媛, 刘菊, 刘亚婷, 等. 旋覆代赭汤对 RE 模型大鼠 NLRP3/caspase-1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 13-18.
- [32] Nadatani Y, Huo X F, Zhang X, et al. NOD-like receptor protein 3 inflammasome priming and activation in Barrett's epithelial cells[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(4): 439-453.
- [33] 徐心怡, 杨欣, 梁国强, 等. 祛痰护膜剂调控 NLRP3/caspase-1 信号通路对 RE 模型大鼠食管黏膜修复的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(4): 315-322.
- [34] Yin X L, Wu H M, Zhang B H, et al. Tojapride prevents CaSR-mediated NLRP3 inflammasome activation in oesophageal epithelium irritated by acidic bile salts[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1208-1219.
- [35] Wu S N, Zou M H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4987.
- [36] Wang S, Li H, Yuan M, et al. Role of AMPK in autophagy[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1015500.
- [37] Tarasiuk O, Miceli M, Di Domizio A, et al. AMPK and diseases: state of the art regulation by AMPK-targeting molecules[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(7): 1041.
- [38] 谢胜, 刘洪武, 黎丽群, 等. 背俞指针疗法对 GERD 大鼠食管下端组织的 ICC 内质网 AMPK/mTOR 自噬通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 4-8; 259-260.
- [39] 田晶晶, 杨幼新, 袁红霞, 等. 基于气机升降理论观察旋覆代赭汤及其拆方对 RE 模型大鼠 AMPK 的影响[J]. 新中医, 2016, 48(3): 230-234.
- [40] 赛红梅, 唐艳萍, 李蕾. 反流性食管炎相关功能蛋白表达研究进展[J]. 天津医药, 2018, 46(3): 318-323.
- [41] Shieh K R, Yi C H, Liu T T, et al. Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(9): 971-977.
- [42] Krarup A L, Ny L, Astrand M, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10): 1113-1122.
- [43] 周易, 黄雨晴, 叶松. 清郁和降汤抑制反流性食管炎大鼠 5-HT 释放及 TGR5/TRPA1 通路蛋白表达[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(12): 3115-3122.
- [44] Zhang Z M, Wu X L, Zhang L W, et al. Menthol relieves acid reflux inflammation by regulating TRPV1 in esophageal epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 17: S0006-291X (20) 30318-1.
- [45] Cheng Y, Kou F S, Zhang X S, et al. Network pharmacology analysis of Hwei Jiangni Granule for gastroesophageal reflux disease and experimental verification of its anti-neurogenic inflammation mechanism[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1349-1363.
- [46] 崔亚, 邓海鹏, 焦黛妍. 六君子汤合旋覆代赭汤治疗反流性食管炎临床疗效及对 HIF-2 α /NF- κ B 信号通路的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 58-62.
- [47] 曹会杰, 刘春芳, 程艳梅, 等. 疏肝和胃方对胃食管反流大鼠模型背根神经节中 TRPV1 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(4): 623-626.

- [48] Sivinski J, Zhang D D, Chapman E. Targeting NRF2 to treat cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 76: 61-73.
- [49] Herengt A, Thyrted J, Holm C K. NRF2 in viral infection[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1491.
- [50] Chen H, Hu Y H, Fang Y, et al. Nrf2 deficiency impairs the barrier function of mouse oesophageal epithelium[J]. *Gut*, 2014, 63(5): 711-719.
- [51] Peng D F, Lu H, Zhu S M, et al. NRF2 antioxidant response protects against acidic bile salts-induced oxidative stress and DNA damage in esophageal cells[J]. *Cancer Lett*, 2019, 458: 46-55.
- [52] Kwon O J, Choo B K, Lee J Y, et al. Protective effect of Rhei Rhizoma on reflux esophagitis in rats via Nrf2-mediated inhibition of NF- κ B signaling pathway[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 7.
- [53] Kim S H, Shin M R, Lee A R, et al. Improvement of inflammation through antioxidant pathway of *Gardeniae Fructus* 50% EtOH extract (GE) from acute reflux esophagitis rats[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4826176.
- [54] Shin M R, Seo B I, Son C G, et al. Banhasasim-tang treatment reduces the severity of esophageal mucosal ulcer on chronic acid reflux esophagitis in rats[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7157212.
- [55] Chai Y, Huang Y S, Tang H M, et al. Role of stem cell growth factor/c-Kit in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1187-1193.
- [56] Bu X Q, Liu Y L, Wang L, et al. Oct4 promoted proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colon cancer cells by activating the SCF/c-Kit signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(3): 291-302.
- [57] 谭金晶, 黎丽群, 侯秋科, 等. 背俞指针疗法对 GERD 大鼠胃起搏区 Cajal 间质细胞及 SCF 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1501-1504.
- [58] 陈健海, 乔大伟, 李玉芳, 等. 六君子合旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠食管 Cajal 间质细胞及干细胞因子/c-kit 通道的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(6): 716-722.
- [59] Huang Y, Mei F, Yu B, et al. Distribution of the interstitial Cajal-like cells in the gallbladder and extrahepatic biliary duct of the guinea-pig[J]. *Acta Histochem*, 2009, 111(2): 157-165.
- [60] Cai Y, Li X L, Zhou H L, et al. The serotonergic system dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 899069.
- [61] Sun K, Wang Y C, Du J Z, et al. Exploring the mechanism of traditional Chinese medicine in regulating gut-derived 5-HT for osteoporosis treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1234683.
- [62] Yang L R, Cai H F, Tou J F, et al. M. The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 219.
- [63] Zhuang Z H, Zou F M, Tang D P, et al. The 5-HT₄ receptor agonist mosapride attenuates inflammation of reflux esophagitis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(129): 115-119.
- [64] 刘芙蓉, 刘礼剑, 黎丽群, 等. 基于“脑-肠-菌轴”探讨胃食管反流病伴抑郁的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(5): 384-390.
- [65] 江国华, 黄静仪, 何玲玲, 等. 柴胡疏肝散对反流性食管炎大鼠食管黏膜损伤及 5-HT 信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 13-19.