

[综 述]

中药通过 NF- $\kappa$ B 相关信号通路调控反流性食管炎作用机制研究进展

杜梦蝶, 郭苗苗, 孙永顺\*

(上海中医药大学附属市中医医院脾胃病科, 上海 200071)

**摘要:** 反流性食管炎是有反流、烧心、胸痛等临床表现, 时常伴有咽喉炎、哮喘、慢性咳嗽等食管外症状的反复发作的慢性炎症疾病, 有发展为 Barrett 食管和食管癌的风险。NF- $\kappa$ B 是参与食管炎症反应的关键调节因子, MAPK、TLR4、Nrf2、PI3K、NF- $\kappa$ B 信号通路之间相互串扰, 可能通过抑制炎症因子释放、抑制 Th1 型免疫反应、修复上皮屏障、降低神经性疼痛与超敏反应来改善食管组织损伤。在调控反流性食管炎方面, 中药活性成分、提取物及其复方在临床症状改善、复发率、安全性方面展现出优势, 虽然目前关于其作用机制的研究较多, 但大多集中于单一信号通路, 缺乏系统综述。本文收集近十年高质量国内外文献, 对 NF- $\kappa$ B 相关信号通路及中药对反流性食管炎的干预机制进行总结, 以期对相关防治提供更多思路与证据。

**关键词:** 中药; 反流性食管炎; NF- $\kappa$ B 信号通路; MAPK 信号通路; TLR4 信号通路; Nrf2 信号通路; PI3K 信号通路

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)01-0136-09

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.020

反流性食管炎是胃和十二指肠的内容物反流入食管, 食管远端黏膜出现糜烂或溃疡的炎症性疾病, 是胃食管反流中的一种类型。其临床表现除了反酸、烧心、胸痛等典型症状, 还会表现为咽喉炎、哮喘、慢性咳嗽等食管外症状, 严重者可发展为 Barrett 食管、食管狭窄和上消化道出血。反流性食管炎在不同国家患病率为 2.5%~51.2%<sup>[1]</sup>, 发病年龄以 40~60 岁最常见<sup>[2]</sup>, 近年来我国也呈逐年上升趋势。

核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是一种涉及细胞凋亡、病毒复制、肿瘤发生、炎症反应的转录因子。当细胞受到各种刺激后, 细胞质中的 NF- $\kappa$ B 二聚体磷酸化后进入细胞核, 启动目的基因转录, 参与免疫炎症反应, 细胞增殖、代谢等活动。其发病机制被认为主要与食管下括约肌一过性松弛、食管裂孔疝、食管清除障碍等因素有关。无论在患者还是动物中, 反流性食管炎均表现为细胞因子介导的炎症损伤, 而不是腐蚀性化学损伤, 并且 NF- $\kappa$ B 是参与炎症反应的关键调节因子。

本文综述近十年来中药通过 NF- $\kappa$ B 信号通路调控反流性食管炎的分子、药理研究, 阐明其效应机制, 以期为本病靶向干预提供理论基础。

## 1 NF- $\kappa$ B 信号通路概述

当各种刺激物, 主要包括肿瘤坏死因子

(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、抗原等与相应的受体结合时, 受体构象改变, 将信号传递给 IKK 激酶 (I $\kappa$ B kinase, IKK), I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化并从三聚体中解离出来, 随后 p-I $\kappa$ B $\alpha$  发生泛素化、降解, 二聚体暴露出核定位序列 (nuclear localization signal, NLS) 并入核。二聚体与核内 DNA 上的 NF- $\kappa$ B 信号通路特异序列结合, 驱动靶基因的转录。在许多情况下, NF- $\kappa$ B 二聚体激活靶基因需要其他转录因子的协助, 包括信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、干扰素调节因子 (interferon regulatory factors, IRFs) 等。在固有免疫中, NF- $\kappa$ B 促进巨噬细胞 M1 极化, 树突细胞成熟, 中性粒细胞募集; 在适应性免疫中, 其能增强 B 细胞激活增殖和 T 细胞亚群分化; 在反流性食管炎大鼠模型中, I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 磷酸化水平提高<sup>[3]</sup>。基因富集分析显示, 反流性食管炎小鼠食管组织中 NF- $\kappa$ B 亚基 (p50、p65) 和 NF- $\kappa$ B 靶基因 (IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8) 过表达<sup>[4]</sup>。

## 2 NF- $\kappa$ B 信号通路与其他信号通路的串扰机制

### 2.1 MAPK 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶

收稿日期: 2025-08-06

基金项目: 国家自然科学基金 (81874402, 82174128)

作者简介: 杜梦蝶 (1997—), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: 1599400307@qq.com

\* 通信作者: 孙永顺 (1977—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: sunyongshun@shutcm.edu.cn

(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是存在于多种细胞细胞质内的一类丝/苏氨酸蛋白激酶, 参与细胞增殖、凋亡、分化和炎症等过程<sup>[5]</sup>, 其家族成员包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun N 末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 MAPK, 而 JNK、p38 信号通路可被炎性细胞因子和环境压力激活<sup>[6]</sup>。食管微血管内皮细胞暴露于酸性培养基, 1 min 后 JNK 被激活, p38 MAPK 在 60 min 时被激活<sup>[7]</sup>。在弱酸环境下, 脱氧胆酸和去氧胆酸激活人食管上皮细胞中 p38 MAPK 表达, 释放大量的 IL-8, 其水平与胆酸浓度、刺激时间呈正相关<sup>[8]</sup>。NF- $\kappa$ B 是被广泛研究的 MAPK 下游转录因子, 当细胞受到 LPS 等刺激后, 信号传导至细胞质内, p38 MAPK 发生磷酸化, 活化的 p38 MAPK 诱导 IKK 磷酸化, NF- $\kappa$ B 被释放入核, 启动增殖、凋亡、炎症相关基因的转录。此外, 活化的 ERK 能诱导 NF- $\kappa$ B 解离, 允许 NF- $\kappa$ B 的核易位和 DNA 结合, 并且 ERK 能直接调节 NF- $\kappa$ B DNA 结合活性<sup>[9]</sup>。

2.2 TLR4 信号通路 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一种模式识别受体, 允许免疫细胞识别引发炎症的病原体。在反流性食管炎中 TLR2、TLR3、TLR4 过表达<sup>[10]</sup>, 其中 TLR3、TLR4 能激活 NF- $\kappa$ B 信号通路。在体外实验中, 坏死的食管上皮细胞 EPC2-hTERT 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, IL-8 mRNA 表达升高, 而且在刺激后 3 h 达到峰值<sup>[11]</sup>。然而, 在中药防治反流性食管炎的研究中对 TLR3 的探索较少, 患者中食管酸暴露与 TLR4 mRNA 表达直接相关, 食管平均 pH 值与 TLR4 表达与呈负相关<sup>[12]</sup>。受到外界的刺激, 如 LPS、核梭杆菌外膜囊泡<sup>[13]</sup>、胃液<sup>[14]</sup> 等后, TLR4 被激活, 招募髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88), 激活 IKKs, 进而启动 NF- $\kappa$ B 信号通路, 发生食管巨噬细胞的极化与迁移, 成纤维细胞与上皮细胞的炎症反应等<sup>[15]</sup>, 提示 TLR4 为反流性食管炎潜在的干预靶点。

2.3 Nrf2 信号通路 Nrf2 是炎症与氧化应激反应中的关键转录因子, 也是维持氧化还原稳态的调节因子。在氧化应激反应中, Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 解离后入核, 前者进一步与氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 启动下游保护性基因的转录, 如过氧化物歧化酶

(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx)、血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等<sup>[16-17]</sup>, 后者减少导致 IKK $\beta$  的积累以及 NF- $\kappa$ B 信号通路靶基因的转录。酸性胆汁盐暴露会诱导氧化应激和 DNA 损伤, Nrf2 通过抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平、氧化 DNA 损伤、DNA 双链断裂和细胞凋亡来保护食管细胞<sup>[18]</sup>, 其介导的抗氧化信号传导的激活会减弱 NF- $\kappa$ B 介导的炎症反应<sup>[19]</sup>。此外, NF- $\kappa$ B 信号通路在反流性食管炎食管屏障功能损害中起着不可或缺的作用, 而 Nrf2<sup>-/-</sup>小鼠食管上皮闭锁蛋白 4 (Claudin4) 表达和跨上皮电阻 (transepithelial electrical resistance, TEER) 水平降低<sup>[20]</sup>。虽然 NF- $\kappa$ B 与 Nrf2 信号通路存在 HO-1、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚单位 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)、G 蛋白  $\alpha$ i2 亚单位 [guanine nucleotide-binding protein G (i) subunit alpha-2, G $\alpha$ i2]、IL-8 的共同靶基因, 在肾细胞中 NF- $\kappa$ B p65 与 Nrf2 协同发挥抗氧化作用<sup>[21]</sup>, 但现有研究认为在反流性食管炎中, 2 条信号通路的功能相互拮抗。

2.4 PI3K 信号通路 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 同时具有磷脂酰肌醇激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 与反流性食管炎最密切相关的且研究最广泛的是 I 型 PI3K, 可分为 IA 类和 IB 类, IA 类可被受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 激活, 而 IB 类可被 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 激活。RTK 和 GPCR 激活时, 磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP2) 磷酸化为磷脂酰肌醇 3, 4, 5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate, PIP3)。PIP3 募集、解离、活化蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt), 进一步磷酸化 NF- $\kappa$ B 等靶基因, 调控细胞生长、凋亡、翻译、细胞代谢等细胞活动<sup>[22-24]</sup>。PI3K 的活化募集炎症部位的免疫细胞, 如中性粒细胞、单核细胞等, 加剧炎症反应<sup>[25]</sup>。PI3K/Akt 信号通路持续性活化, 降低 E-钙粘附蛋白 (E-cadherin)、波形蛋白、纤连蛋白、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 2、MMP9 表达<sup>[26]</sup>, 这些蛋白参与维持食管屏障功能<sup>[27]</sup>。

NF- $\kappa$ B 信号通路与 MAPK、TLR4、Nrf2、PI3K 信号通路之间的串扰机制见图 1。

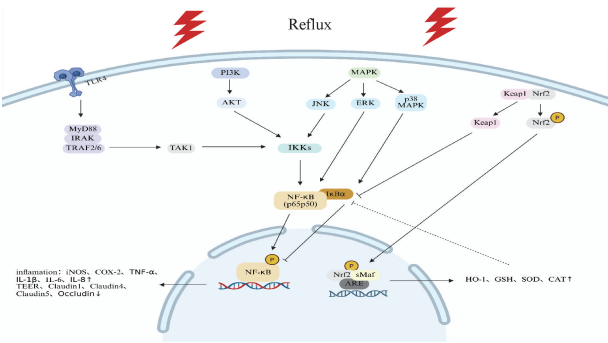


图 1 NF-κB 信号通路与 MAPK、TLR4、Nrf2、PI3K 信号通路之间的串扰机制

3 中药通过 NF-κB 相关信号通路干预反流性食管炎作用机制

3.1 活性成分

3.1.1 异黄酮类 异三叶豆苷元具有降糖、抗炎等作用<sup>[28-29]</sup>。Li 等<sup>[30]</sup>发现，其能降低 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 ERK、p38 MAPK 磷酸化表达，阻止 p65 入核，抑制 TLR 信号通路相关 mRNA 表达，如 TNF 受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)、转化生长因子激酶 1 (transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1)、TGF-β 活化激酶 1 结合蛋白 2 (TGF-beta activated kinase 1 binding protein, TAB2)，提示它通过抑制 TLR/MAPK/NF-κB 信号通路减轻炎症损伤。

3.1.2 黄酮类 异鼠李素是具有抗氧化、抗菌、降脂、降血糖等功效的黄酮类化合物<sup>[31]</sup>，能从沙棘果实、银杏叶、垂盆草全草中提取得到。Liu 等<sup>[32]</sup>发现，其能升高 TEER、闭合蛋白 (Occludin)、

闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 表达和 HO-1 活性，降低 MMP3、MMP9 表达和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平，说明它通过抑制 MAPK/NF-κB 信号通路改善黏膜屏障功能，抑制氧化应激和炎症反应。

3.1.3 内酯类 白术内酯Ⅲ具有抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等作用<sup>[33]</sup>。Si 等<sup>[34]</sup>指出，其能抑制胃内容物 pH 值，抑制 PI3K、Akt 磷酸化表达，降低诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、ROS、TNF-α 水平，提示它可通过抑制 PI3K/Akt/NF-κB/iNOS 信号通路来改善氧化应激和炎症损伤。

3.1.4 香豆素类 二氢山芹醇当归酸酯具有抗肿瘤、抗氧化、保肝护肾等作用<sup>[35]</sup>。Wu 等<sup>[36]</sup>研究发现，其能降低 MDA 水平，升高谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等抗氧化酶活性，说明它可通过抑制 NF-κB 信号通路发挥抗氧化作用。

3.1.5 生物碱类 黄连和吴茱萸的组合在抗炎、抗抑郁、抗肿瘤、屏障保护等方面具有积极作用<sup>[37-39]</sup>。黄连素和吴茱萸碱能降低 p65、JNK、ERK 磷酸化表达，减少 M1 巨噬细胞数量，说明两者通过抑制 MAPK/NF-κB 信号通路下调巨噬细胞 M1 极化，同时激活味觉受体 2 型成员 38 (taste receptor type 2 member 38, TAS2R38) /瞬时受体电位香草酸亚家族 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 信号通路，改善食管黏膜屏障<sup>[40]</sup>。

具体机制见表 1。

表 1 中药活性成分靶向 NF-κB 相关信号通路防治反流性食管炎的作用机制

名称	来源	研究对象	造模方法	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
异三叶豆苷元	大豆叶子	RAW264.7 细胞	1 μg/mL LPS 刺激 18 h	12.5、25 μmol/L	NO、PGE <sub>2</sub> 、ROS 水平降低，iNOS、COX-2、IL-1β、IL-6、TNF-α、CCL2、CCL3、CCL4 水平降低	抑制 TLR/MAPK/NF-κB 信号通路，减轻炎症损伤	[30]
异鼠李素	—	SD 大鼠	胃底和部分幽门结扎	5.0 mg/kg	IL-6、TNF-α、IL-1β、iNOS 水平和 MDA 活性降低	抑制 MAPK/NF-κB 信号通路，改善黏膜屏障功能，减轻氧化应激反应	[32]
白术内酯Ⅲ	白术根茎	SD 大鼠	半幽门结扎、贲门横断和盐酸灌注	0.6、1.2、2.4 mg/kg	胃内容物 pH 值升高，ROS、TNF-α、IL-8、IL-6、IL-1β 水平降低	抑制 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路，改善食管炎症	[34]
二氢山芹醇当归酸酯	当归根部	瑞士白化 Wistar 大鼠	幽门和前胃及胃体交界结扎术	25、50、100 mg/kg	胃分泌量、总酸度和 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 、游离铁、钙、MDA、TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-10、IL-17、MCP-1 水平降低，pH 值和 GSH、SOD、CAT 活性升高	抑制 NF-κB 信号通路，抑制胃酸分泌	[36]
黄连素、吴茱萸碱	黄连根茎、吴茱萸果实	SD 大鼠	胃食管吻合术	黄连素 200 mg/kg+ 吴茱萸碱 40 mg/kg	TNF-α、IL-8、IL-6、IL-1β 水平降低，M1 巨噬细胞数量减少，M2 巨噬细胞数量增加	抑制 MAPK/NF-κB 信号通路，促进巨噬细胞 M1 极化	[40]



3.2 提取物 大黄能“通利水谷，调中化食，安和五脏”，具有调节胃肠功能、保肝、保护心脑血管等作用<sup>[41]</sup>。Kwon 等<sup>[42]</sup>认为，其提取物能升高 NF-κB 调节的促炎介质环氧化酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）、iNOS 水平，增加氧化防御因子 Nrf-2 蛋白表达和 HO-1 活性，可通过激活 Nrf-2 抑制 NF-κB 信号通路介导的与氧化应激相关的炎症反应，降低病理状态。

薤白具有抗肿瘤、抗氧化、抗血栓、降脂等作用<sup>[43]</sup>。Li 等<sup>[44]</sup>发现，其提取物能降低细胞因子 IL-1β、TNF-α 水平，抑制 NF-κB、IκBα 的磷酸化表达，可能是通过 NF-κB 信号通路来改善食管黏膜损伤。

天竺葵具有较强的镇咳抗炎功效<sup>[45]</sup>，而厚朴能降糖、降脂、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等<sup>[46]</sup>。在反流性食管炎大鼠模型中，天竺葵提取物<sup>[47]</sup>和厚朴提取物<sup>[48]</sup>通过抑制 p65/IκB-α 磷酸化表达，升高食管紧密连接蛋白表达，保护上皮细胞屏障功能免受炎症的影响。

栀子具有解热镇痛、抗血小板聚集、降脂等作用<sup>[49]</sup>。Kim 等<sup>[50]</sup>发现，其提取物通过调控 MAPKs/

NF-κB 信号通路，从而减少氧化应激及炎症反应，降低细胞凋亡相关因子半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 3（cysteine aspartate protease 3，Caspase-3）、Bcl-2 相关 X 蛋白（BCL-2-associated X protein，Bax）、B 细胞淋巴瘤 2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）表达。

姜黄具有降脂利胆、抗氧化、抗肿瘤等功效<sup>[51]</sup>，其提取物能升高食管组织 ROS、过氧亚硝酸阴离子（peroxynitrite anion，ONOO<sup>-</sup>）、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4（NADPH oxidase 4，NOX4）、细胞色素 b-245 轻链（cytochrome b-245 light chain，p22phox）水平而发挥抗氧化作用，并通过抑制 MAPKs/NF-κB 信号通路来发挥对反流性食管炎的抗炎效果<sup>[52]</sup>。

山茶花具有抗肿瘤、改善心肌能量代谢、降糖等功效<sup>[53-54]</sup>。Nam 等<sup>[55]</sup>研究显示，p65、IκBα、JNK、p38 MAPK 磷酸化表达和 ROS、NO、iNOS、COX-2 水平降低，说明其提取物可能通过抑制 NF-κB/JNK/p38MAPK 信号通路来减少食管黏膜炎症反应。

具体机制见表 2。

表 2 中药提取物靶向 NF-κB 相关信号通路防治反流性食管炎的作用机制

名称	来源	研究对象	造模方法	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
大黄提取物	大黄根茎	SD 大鼠	幽门和前胃及胃体交界结扎术	125、250 mg/kg	ROS、COX-2、iNOS、TNF-α、IL-6 水平降低	调控 Nrf-2/NF-κB 信号通路，改善食管病理状态	[42]
薤白提取物	薤白根部	SD 大鼠	胃和幽门交界处结扎术	500 mg/kg	食管损伤比率和 COX-2、IL-1β、TNF-α 水平降低	抑制 NF-κB 信号通路，减轻食管损伤	[44]
天竺葵提取物	天竺葵整株	SD 大鼠	幽门和前胃及胃体交界结扎术	100、200 mg/kg	食管糜烂面积减少，TNF-α、IL-1β mRNA 表达降低	抑制 NF-κB 信号通路，改善食管黏膜屏障功能	[47]
厚朴提取物	厚朴树皮	SD 大鼠	幽门和前胃及胃体交界结扎术	100、200 mg/kg	TNF-α、IL-1β、iNOS、COX-2 水平降低，Claudin-4、Claudin-5 表达升高	抑制 NF-κB 信号通路	[48]
栀子提取物	栀子果实	SD 大鼠	幽门和前胃及胃体交界结扎术	50、100 mg/kg	ROS、NOX4、COX-2、iNOS、TNF-α、IL-1β 水平和细胞存活率降低，HO-1、CAT 活性升高	抑制 Nrf2/MAPKs/NF-κB 信号通路	[50]
姜黄提取物	姜黄根部	SD 大鼠	幽门和前胃及胃体交界结扎术	50、100、200 mg/kg	溃疡比例、胃 pH 值升高，AST、ALT 活性及 ROS、ONOO <sup>-</sup> 、TBARS、NOX4、iNOS、COX-2、TNF-α、IL-6 水平降低	调控 Nrf2/MAPKs/NF-κB 信号通路，激活抗氧化因子水平	[52]
山茶花提取物	山茶花花蕾	SD 大鼠	幽门和前胃及胃体交界结扎术	200 mg/kg	食管组织损伤率和组织学变化减少，ROS、NO、IL-1β、iNOS、TNF-α、COX-2 水平降低	抑制 NF-κB/JNK/p38 MAPK 信号通路，保护食管组织黏膜	[55]

3.3 复方 半夏泻心汤具有保护胃肠黏膜、调节神经递质、抑制幽门螺旋杆菌等功效<sup>[56]</sup>。研究发现，其通过抑制 p38、ERK1/2、MAPK 磷酸化，下调 NF-κB 核易位，减少 TNF-α、IL-6 等靶基因

的转录<sup>[57]</sup>。

和中健脾方由降气之枇杷叶、升提之桔梗、健脾之白术构成。肖姣等<sup>[58]</sup>发现，其能降低外周血 IL-6、IL-8 水平，可能通过抑制 NF-κB 信号通路改

食管黏膜炎症。

“心下痞硬，噎气不除者，旋覆代赭汤主之”。刘亚婷等<sup>[59]</sup>认为，其能降低食管病理积分，使外周血 LPS 水平降低，可能通过抑制 LPS/TLR4/NF-κB 信号通路，促进黏膜损伤恢复。此外，它可促进胞内 Ca<sup>2+</sup> 积聚，进一步引起平滑肌收缩，进而减轻反流<sup>[60]</sup>。

黄雨晴等<sup>[61]</sup>发现，清郁和降汤能降低反流性食管炎大鼠 LPS、TLR4、p65 mRNA、蛋白表达，减少炎症因子释放，升高 Claudin1、Claudin4 表达，其机制可能通过抑制 LPS/TLR4/NF-κB 信号通路改善食管炎症微环境和黏膜屏障。

崔亚等<sup>[62]</sup>发现，六君子汤合旋覆代赭汤能降低 TRPV1、低氧诱导因子 2α（hypoxia-inducible factor 2 alpha, HIF-2α）、p65 mRNA 表达和血清 IL-1β、IL-6、IL-8 水平，有效降低泛酸、嗝气，胃痞胀满等中医证候的评分和复发率，可能通过抑制 HIF-2α/NF-κB/TRPV1 信号通路抗炎，降低食管高敏感状态。

疏肝和胃方由左金丸、柴胡疏肝散、旋覆代赭汤化裁而来。研究发现，其能通过抑制 IkBα、p65 磷酸化表达，下调食管组织 M1 巨噬细胞极化，改善食管反流性食管炎病理改变<sup>[63]</sup>。同时，它还通过抑制蛋白酶激活受体 2（protease-activated receptor 2, PAR2）、Claudin1、Claudin4 表达改善鳞状上皮增生及糜烂<sup>[64]</sup>。

平胃胶囊由平胃散化裁而来。温东升等<sup>[65]</sup>研究表明，其通过抑制 NF-κB 信号通路，降低 COX-2 水平，改善食管黏膜损伤评分。

柴胡疏肝散常用于肝胃郁热的患者。孟宗德等<sup>[66]</sup>发现，其能降低 TLR4、NF-κB p65 mRNA、

蛋白表达，有效减少肥大细胞数量和脱颗粒率，可能通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路改善食管黏膜炎症。

阿布里米提等<sup>[67]</sup>研究发现，平纳蜜膏能降低大鼠血清中血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide, VIP）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）水平，升高血清胃泌素（gastrin, GAS）、胃动素（motilin, MTL）水平，有效促进胃肠排空，可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路降低神经递质的释放，促进胃排空，减轻反流对食管的损伤。

活血通降方具有活血生肌、消肿止痛功效。刘思雨等<sup>[68]</sup>发现，其能改善食管组织病理评分，升高凝溶胶蛋白表达，减少鞘脂激活蛋白原、p65、p-p65 表达，可能通过抑制 NF-κB 信号通路修复黏膜损伤。

通降方由左金丸加减而来，可通过抑制 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路减少食管 TNF-α、IL-6、IL-17 水平，修复黏膜损伤<sup>[69]</sup>。

黄连多糖和小檗碱通过肠道菌群、黏膜免疫力、细胞间的紧密连接，对肠道微环境进行动态调节<sup>[70-71]</sup>。吴茱萸碱能改善大鼠内脏高敏感<sup>[72]</sup>。左金丸通过抑制 MAPK/NF-κB 信号通路，升高 E-钙粘附蛋白（E-cadherin）、Claudin-1、桥粒密度表达，降低前列腺素-内过氧化物合酶 2（prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2）、MMP2 表达和上皮细胞间隙，改善食管黏膜屏障功能，并且促进巨噬细胞 M2 极化，降低 IL-1β、IL-6 水平调节食管炎症微环境<sup>[73]</sup>。

具体机制见表 3。

表 3 中药复方靶向 NF-κB 相关信号通路防治反流性食管炎的作用机制

名称	组成	研究对象	造模方法	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
半夏泻心汤	半夏 1 g, 黄芩 1 g, 干姜 0.83 g, 人参 1 g, 甘草 1 g, 大枣 1 g, 黄连 0.33 g	SD 大鼠	幽门乳胶环置入固定术和胃前及胃体交界结扎术	1 g/kg	ROS、COX-2、iNOS、TNF-α、IL-6 水平和 TBARS、Keap1 表达降低, SOD、GPx-1/2、HO-1 活性升高	抑制 MAPKs/Nrf2/NF-κB 信号通路,抑制食管黏膜溃疡的发展	[57]
和中健脾方	桔梗 1 g, 枇杷叶 9 g, 白术 9 g	SD 大鼠	贲门结扎术 + 食管十二指肠吻合术	3.5 g/kg	IL-6、IL-8 水平降低	抑制 NF-κB 信号通路,抑制炎症表达	[58]
旋覆代赭汤	旋覆花 15 g, 代赭石 5 g, 生姜 25 g, 清半夏 15 g, 党参 10 g, 炙甘草 15 g, 大枣 10 g	Wistar 大鼠	4.2 mm 幽门夹 + 2/3 胃底结扎术	9.89 g/kg	病理积分和 LPS 水平降低	抑制 LPS/TLR4/NF-κB 信号通路	[59]
清郁和降汤	北柴胡 10 g, 枳壳 10 g, 厚朴 10 g, 炒莱菔子 15 g, 陈皮 10 g, 砂仁 6 g, 黄连 6 g, 吴茱萸 3 g, 佛手 10 g, 香橡皮 10 g, 郁金 10 g, 延胡索 10 g, 川楝子 10 g, 赤芍 10 g, 白芍 10 g, 海螵蛸 10 g	SD 大鼠	前胃结扎 + 外置幽门部分结扎术及部分贲门肌切开 + 外置幽门部分结扎术	15.8 g/kg	LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 水平降低	抑制 LPS/TLR4/NF-κB 信号通路,增强上皮屏障功能	[61]

续表 3

名称	组成	研究对象	造模方法	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
六君子汤合旋覆代赈汤	党参 10 g, 茯苓 10 g, 炒白术 10 g, 姜半夏 12 g, 陈皮 10 g, 旋覆花 12 g, 赈石 6 g, 生姜 15 g, 大枣 10 g, 炙甘草 6 g	反流性食管炎中虚气逆证患者	—	每天 1 剂, 早晚分服	IL-6、IL-8、IL-9、TNF- $\alpha$ 水平降低, 典型症状积分和中医主次证评分下降	抑制 HIF-2 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/TRPV1 信号通路, 降低食管高敏状态	[ 62 ]
疏肝和胃方	柴胡 12 g, 炒白芍 15 g, 炒枳壳 12 g, 郁金 12 g, 旋覆花 12 g, 赈石 15 g, 黄连 3 g, 吴茱萸 3 g, 太子参 12 g, 甘草 6 g	SD 大鼠	下食管括约肌切开术加十二指肠半结扎术	10.49、20.98 g/kg	TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ mRNA 表达降低, TGF- $\beta$ mRNA 表达升高	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 下调 M1 巨噬细胞极化	[ 63 ]
平胃胶囊	—	SD 大鼠	食管十二指肠侧侧吻合术+饥饿失常+夹尾刺激	135、270、540 mg/kg	IL-1 $\beta$ 、IL- $\alpha$ 、IL-6 水平和 COX-2 表达降低	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 改善食管黏膜炎症	[ 65 ]
柴胡疏肝散	柴胡、白芍、赤芍、炙甘草、川芎、炙甘草、香附各 10 g, 陈皮 15 g	SD 大鼠	行改良贲门部分肌切开术结合外置幽门部分结扎术	9.6 g/kg	TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IgA、SIgA 水平降低, 肥大细胞数量和脱颗粒率减少	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路, 减轻食管组织黏膜炎症	[ 66 ]
平纳蜜膏	—	SD 大鼠	夹尾刺激法+导尿管球囊扩张法	2.9、5.8、11.6 g/kg	胃排空率和小肠推进率增加, IL-2、TNF- $\alpha$ 、VIP、5-HT 水平降低, GAS、MTL 表达升高, 棉球肉芽肿减小	抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路, 减少反流物对食管黏膜的损伤	[ 67 ]
活血通降方	白及 30 g, 丹参 30 g, 香附 15 g, 枳壳 15 g, 姜半夏 10 g, 旋覆花 30 g, 郁金 10 g	Wistar 大鼠	良部分贲门肌切开+外置幽门部分结扎术	16.3 g/kg	血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平降低	升高 GSN 水平, 降低 PSAP 水平, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 修复食管黏膜	[ 68 ]
通降方	黄连 30 g, 吴茱萸 10 g, 枳实 100 g, 竹茹 100 g, 郁金 100 g, 延胡索 100 g, 半夏 100 g, 陈皮 60 g	SD 大鼠	Roux-en-Y 胃结肠吻合术	20 g/kg	食管黏膜损伤评分及总黏膜损伤率下降, 胃 pH 值升高, TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 水平降低	抑制 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路, 减少食管黏膜损伤	[ 69 ]
左金丸	黄连和吴茱萸以 6 : 1 比例混合	SD 大鼠	食管胃吻合术	0.63、1.26、2.52 g/kg	病理变化改善, IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平降低, 细胞间隙下降, 桥粒密度升高	抑制 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路, 降低 PTGS2、MMP2 表达, 改善食道黏膜屏障的完整性	[ 73 ]

4 结语与展望

中药能多成分、多靶点、多系统防治疾病, 与常规抑酸治疗和抗反流手术相比, 它在反流性食管炎临床症状改善、复发率、安全性方面展现出更大的优势。本文总结了近十年来关于中药通过 NF- $\kappa$ B 相关信号通路防治反流性食管炎的研究, 发现 MAPK、TLR4、Nrf2、PI3K 与 NF- $\kappa$ B 通路之间相互串扰, 从 4 个方面发挥作用: 第一, 抑制炎症因子释放, 改善炎症微环境; 第二, 下调巨噬细胞 M1 极化, 抑制 Th1 型免疫反应; 第三, 升高食管紧密连接蛋白表达, 增强上皮屏障功能, 促进黏膜损伤恢复; 第四, 改变神经递质释放, 降低神经性疼痛与食管超敏反应<sup>[74]</sup>。然而本文纳入的研究大多为基础性的, 缺乏临床试验。另外, 中药相关研究大多聚焦于复方, 关于活性成分的报道较少, 未来将加强探索深度, 为中药防治反流性食管炎提供更多思路与证据。

参考文献:

[ 1 ] Eusebi L H, Ratnakumaran R, Yuan Y, *et al.* Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2018, 67(3): 430-440.

[ 2 ] Richter J E, Rubenstein J H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 267-276.

[ 3 ] Gergen A K, Jarrett M J, Li A Q, *et al.* Secretory phospholipase A<sub>2</sub> inhibition attenuates adhesive properties of esophageal barrett’s cells[J]. *J Surg Res*, 2021, 259: 562-568.

[ 4 ] Fang Y, Chen H, Hu Y H, *et al.* Gastroesophageal reflux activates the NF- $\kappa$ B pathway and impairs esophageal barrier function in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(1): G58-G65.

[ 5 ] Yaeger R, Corcoran R B. Targeting alterations in the RAF-MEK pathway[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 329-341.

[ 6 ] Johnson G L, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases[J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1911-1912.

[ 7 ] 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 ) : C931-945.

[ 8 ] Shan J, Oshima T, Fukui H, *et al.* Acidic deoxycholic acid and chenodeoxycholic acid induce interleukin-8 production through p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase A in a squamous epithelial model[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(5) : 823-828.

[ 9 ] Linghu K G, Zhao G D, Zhang D Y, *et al.* Leocarpinolide B attenuates collagen type II-induced arthritis by inhibiting DNA binding activity of NF- $\kappa$ B[J]. *Molecules*, 2023, 28(10) : 4241.

[10] Nortunen M, Väkiparta N, Porvari K, *et al.* Pathophysiology of reflux oesophagitis; role of toll-like receptors 2 and 4 and farnesoid x receptor[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479 ( 2 ) : 285-293.

[11] Lim D M, Wang M L. Toll-like receptor 3 signaling enables human esophageal epithelial cells to sense endogenous danger signals released by necrotic cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(1) : G91-G99.

[12] Morozov S, Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(26) : 9254-9263.

[13] Engevik M A, Danhof H A, Ruan W, *et al.* Fusobacterium nucleatum secretes outer membrane vesicles and promotes intestinal inflammation[J]. *mBio*, 2021, 12(2) : e02706-20.

[14] Cheng C M, Hsieh C C, Lin C S, *et al.* Macrophage activation by gastric fluid suggests MMP involvement in aspiration-induced lung disease[J]. *Immunobiology*, 2010, 215(3) : 173-181.

[15] Yang J, Li S S, Li Z Y, *et al.* Targeting YAP1-regulated glycolysis in fibroblast-like synoviocytes impairs macrophage infiltration to ameliorate diabetic osteoarthritis progression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(5) : e2304617.

[16] Hayes J D, Dinkova-Kostova A T, Tew K D. Oxidative stress in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2) : 167-197.

[17] Sies H, Berndt C, Jones D P. Oxidative stress[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 715-748.

[18] 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.

[19] Li W G, Khor T O, Xu C J, *et al.* Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFkappaB-inflammatory response and elicits apoptosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(11) : 1485-1489.

[20] Chen H, Fang Y, Li W B, *et al.* NFkB and Nrf2 in esophageal epithelial barrier function[J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1( 5 ) : e27463.

[21] George L E, Lokhandwala M F, Asghar M. Novel role of NF- $\kappa$ B-p65 in antioxidant homeostasis in human kidney-2 cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(11) : F1440-F1446.

[22] Xu W, Wang Z Q, Zhang Z, *et al.* PIK3CB promotes oesophageal cancer proliferation through the PI3K/AKT/mTOR signalling axis[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(9) : 1399-1408.

[23] Herms A, Colom B, Piedrafitra G, *et al.* Organismal metabolism regulates the expansion of oncogenic PIK3CA mutant clones in normal esophagus[J]. *Nat Genet*, 2024, 56(10) : 2144-2157.

[24] Chen S S, Yang Y, Zheng Z Y, *et al.* IL-1 $\beta$  promotes esophageal squamous cell carcinoma growth and metastasis through FOXO3A by activating the PI3K/AKT pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1) : 238.

[25] Stark A K, Sriskantharajah S, Hessel E M, *et al.* PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 82-91.

[26] Xu W T, Yang Z, Lu N H. A new role for the PI3K/Akt signaling pathway in the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(4) : 317-324.

[27] Babbar S, Omara M, Khan A, *et al.* Manometric esophagogastric junction barrier metrics as predictors of gastroesophageal reflux[J]. *Esophagus*, 2024, 21 ( 3 ) : 397-404.

[28] Park S, Kim D S, Kim J H, *et al.* Glyceollin-containing fermented soybeans improve glucose homeostasis in diabetic mice[J]. *Nutrition*, 2012, 28(2) : 204-211.

[29] Lee T H, Do M H, Oh Y L, *et al.* Dietary fermented soybean suppresses UVB-induced skin inflammation in hairless mice *via* regulation of the MAPK signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(36) : 8962-8972.

[30] Li H, Yoon J H, Won H J, *et al.* Isotrifoliol inhibits pro-inflammatory mediators by suppression of TLR/NF- $\kappa$ B and TLR/MAPK signaling in LPS-induced RAW264. 7 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 110-119.

[31] Kalai F Z, Boulaaba M, Ferdousi F, *et al.* Effects of Isorhamnetin on diabetes and its associated complications: a review of *in vitro* and *in vivo* studies and a post hoc transcriptome analysis of involved molecular pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2) : 704.

[32] 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.

[33] Kim J H, Lee Y, Lee G, *et al.* Quantitative interrelation between atractylenolide I, II, and III in atractylodes japonica koidzumi rhizomes, and evaluation of their oxidative transformation using a biomimetic kinetic model[J]. *ACS Omega*, 2018, 3(11) : 14833-14840.

[34] Si X Z, Lin W J, Chen Z Y, *et al.* Atractylenolide III ameliorated reflux esophagitis *via* PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B/iNOS pathway in rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11) : e21224.

[35] Ge Y Y, Chen S J, Luo Q, *et al.* The tissue distribution of four major coumarins after oral administration of *Angelicae pubescentis* radix extract to rats using ultra-high-performance liquid



chromatography[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2365697.

[36] Wu Y, Hussain S A, Luo M H. Columbianadin ameliorates experimental acute reflux esophagitis in rats *via* suppression of NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Acta Cir Bras*, 2024, 39: e391824.

[37] Luo Z Y, Hu Y X, Qiu C W, *et al.* *Coptidis rhizoma* processed with *evodia rutaecarpa* improves the effect on ulcerative colitis by increasing intestinal energy metabolites alpha-ketoglutarate and *lactobacillus reuteri*[J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155115.

[38] Han J, Wu P J, Wen Y Q, *et al.* The Zhuyu Pill relieves rat cholestasis by regulating the mRNA expression of lipid and bile metabolism associated genes[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1280864.

[39] Gong Z P, Yang Q, Wang Y J, *et al.* Pharmacokinetic differences of Wuji Pill components in normal and chronic visceral hypersensitivity irritable bowel syndrome rats attributable to changes in tight junction and transporters[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 948678.

[40] Cui G L, Wang M L, Li X F, *et al.* Berberine in combination with evodiamine ameliorates gastroesophageal reflux disease through TAS2R38/TRPV1-mediated regulation of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways and macrophage polarization[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156251.

[41] 肖 先, 李春燕, 薛金涛. 大黄的主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(5): 486-490; 496.

[42] 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- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 7.

[43] 王 荣, 白思慧, 王露露, 等. 薤白的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(10): 73-82.

[44] Li N, Nam H H, Choo B K, *et al.* An ethanolic extract of *Allium hookeri* root alleviates reflux esophagitis and modulates NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 1834681.

[45] 郑青荷, 姜 萍, 周晓兰. 香叶天竺葵鲜叶挥发油的镇咳活性成分分析[J]. 生物质化学工程, 2011, 45(1): 37-40.

[46] 谭珍媛, 邓家刚, 张 彤, 等. 中药厚朴现代药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 228-234.

[47] Nam H H, Nan L, Choo B K. Dichloromethane extracts of *Geranium Koreanum* Kom. alleviates esophagus damage in acute reflux esophagitis-induced rats by anti-inflammatory activities[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3622.

[48] Li N, Nam H H, Park B Y, *et al.* Ameliorative effects of *Magnolia sieboldii* buds hexane extract on experimental reflux esophagitis[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(9): 2385-2396.

[49] 李晓雅, 吴 敏, 王松子, 等. 中药栀子有效成分栀子苷的心血管系统药理作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 373-378.

[50] 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.

[51] Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of Turmeric (*Curcuma Longa*), and its effects on health[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(13): 2889-2895.

[52] Lee J A, Shin M R, Kim M J, *et al.* Protective effects of inflammation of *Curcuma Longae Rhizoma* 30% etoh extract on acute reflux esophagitis rats[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8854945.

[53] 陈鹰娜, 方芷若, 谢志豪. 中药抗肿瘤有效成分及其作用机制[J]. 中药材, 2023, 46(9): 2370-2376.

[54] 袁丽萍. 山茶花总黄酮对实验性心肌缺血的保护及其机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2004.

[55] Nam H H, Nan L, Choo B K. Inhibitory effects of *Camellia Japonica* on cell inflammation and acute rat reflux esophagitis[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 6.

[56] 廉 坤, 刘可欣, 苏 畅, 等. 半夏泻心汤的临床应用及作用机制探讨[J]. 中草药, 2025, 56(9): 3380-3389.

[57] 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.

[58] 肖 姣, 李亦凡, 罗 斌, 等. 和中健脾方对混合反流性食管炎模型大鼠食管黏膜的保护作用及对核转录因子- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(8): 73-77.

[59] 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- $\kappa$ B 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 80-84.

[60] 黄 桢, 鲁 军, 王 霞, 等. 旋覆代赭汤含药血清对食管平滑肌细胞 5-羟色胺 4 受体、环磷酸腺苷及钙离子浓度的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(19): 1679-1683.

[61] 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- $\kappa$ B 通路及食管黏膜屏障的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(22): 2170-2178.

[62] 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 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 58-62.

[63] 杜梦蝶, 王 玮, 付文尚, 等. 疏肝和胃方通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路调控 M1 巨噬细胞极化对反流性食管炎大鼠食管黏膜炎症的影响[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(5): 66-72.

[64] 汪陆叶, 孙永顺. 疏肝和胃方对胃食管反流病大鼠食管中 PAR-2、Claudin1、Claudin4 和炎性因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(6): 219-223; 257-258.

[65] 温东升, 张 晶, 毛兰芳, 等. 平胃胶囊对肝郁脾虚型反流性食管炎大鼠食管黏膜炎症的影响[J]. 华西药学杂志, 2024, 39(4): 377-381.

[66] 孟宗德, 吕静静, 赵 霞. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路探讨柴胡疏肝散对反流性食管炎大鼠的影响[J]. 中成药, 2025, 47(3): 953-957.

[67] 阿布里米提·阿不列里木, 郝 梦, 阿依妮葛尔·麦麦提艾力, 等. 平纳蜜膏对反流性食管炎抗炎作用及 TLR4/



MYD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(3): 28-33.

[68] 刘思雨, 唐艳萍, 刘 磊, 等. 基于 GSN、PSAP 及 NF- $\kappa$ B 通路探讨活血通降方对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜损伤的影响[J]. 中成药, 2025, 32(6): 99-104.

[69] Yang L, Huang Y Z, Gu Y *et al.* Mechanism of action of Tongjiang mixture for treating reflux esophagitis: a study using serum pharmacochemistry and network pharmacology[J]. *Adv Biol*, 2025, 9(1): e2400187.

[70] Yang Y, Ren R R, Chen Q Q, *et al.* *Coptis chinensis* polysaccharides dynamically influence the paracellular absorption pathway in the small intestine by modulating the intestinal mucosal immunity microenvironment[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154322.

[71] Chen Q Q, Ren R R, Zhang Q Q, *et al.* *Coptis chinensis* Franch polysaccharides provide a dynamically regulation on intestinal microenvironment, based on the intestinal flora and mucosal immunity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113542.

[72] 任海霞. 吴茱萸碱对慢性应激大鼠胃肠动力和内脏敏感性的影响及机制探讨[D]. 武汉: 武汉大学, 2019.

[73] Cui G L, Wang M L, Liu Z T, *et al.* Investigating the therapeutic effects and potential mechanisms of Zuojin Pill in the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119230.

[74] Wang Y, Li G W, Zhu S L, *et al.* NMDAR2B/PKA/CREB signaling pathway contributes to esophageal neuropathic pain in gastroesophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(11): 98974.

# 中药通过 NF- $\kappa$ B 相关信号通路调控系统性红斑狼疮肾损伤作用机制的研究进展

程园园<sup>1</sup>, 黄传兵<sup>1,2\*</sup>, 钱 爱<sup>1</sup>, 朱雅文<sup>1</sup>, 李 明<sup>1,2</sup>  
(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 新安医学与中医药现代化研究所, 安徽 合肥 230031)

**摘要:** 系统性红斑狼疮是一种发病机制十分复杂的自身免疫性疾病, 肾损伤作为其严重并发症之一, 常导致狼疮肾炎和肾衰竭的发生。NF- $\kappa$ B 与 MAPKs、STATs、TLRs、NLRP3 信号通路共同在系统性红斑狼疮的病理生理过程中起着关键作用, 参与炎症介质的释放和免疫细胞的活化。中药活性成分、提取物及复方在系统性红斑狼疮的治疗中具有多途径、多靶点等优势, 尽管目前探讨其作用机制的报道较多, 但大多是从不同信号通路分别考察, 缺乏系统综述。本文总结国内外相关文献, 从抑制炎症反应、减轻肾损伤方面对中药通过 NF- $\kappa$ B 相关信号通路调控系统性红斑狼疮的作用机制进行综述, 以期为其在相关治疗中的应用提供参考, 也为开发新的相关治疗策略提供启示。

**关键词:** 中药; 系统性红斑狼疮; NF- $\kappa$ B 信号通路; MAPKs 信号通路; STATs 信号通路; TLRs 信号通路; NLRP3 信号通路; 作用机制

中图分类号: R285.5      文献标志码: A      文章编号: 1001-1528(2026)01-0144-09  
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.021

系统性红斑狼疮是一种以自身 DNA、组蛋白和核糖核蛋白丧失耐受性为特征的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>, 发病机制复杂, 主要与遗传易感性、激素变化、外源性因素等有关<sup>[2]</sup>, 趋化因子和炎性细胞因子介导的细胞浸润进一步引起肾脏损伤, 最终导致狼疮性肾炎的发生<sup>[3]</sup>。狼疮性肾炎与系统性红斑狼疮的发病率和死亡率相关, 50%~70% 的患者在诊断后前 5 年内出现肾脏受累, 5%~15% 的患者在 10 年内最终发展为终末期肾病<sup>[4-5]</sup>。

核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF-

收稿日期: 2024-11-05  
基金项目: 国家自然科学基金 (82104782); 安徽省临床医学研究转化专项项目 (202304295107020114, 202304295107020115); 安徽省教育厅研究生创新创业实践项目 (2023excysj111); 大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所专项资金项目 (2023CXMMTCM015)  
作者简介: 程园园 (2000—), 女, 博士在读, 研究方向为中医药防治风湿免疫性疾病。E-mail: 1002741529@qq.com  
\* 通信作者: 黄传兵 (1971—), 男, 教授, 研究方向为中医药防治风湿免疫性疾病。E-mail: chuanbinh@163.com  
网络出版日期: 2025-01-21  
网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20250120.2217.002.html>.