

中药通过 NF- κ B 信号通路干预胃食管反流病作用机制研究进展

王叶璇¹, 柴文敏¹, 陈亚龙¹, 田旭东^{2*}, 邓蓉¹, 陈佳乐¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中医院脾胃病诊疗中心, 甘肃兰州 730050)

摘要: 胃食管反流病是西北地区高发的慢性进展性疾病之一, 表现为食管炎症和黏膜屏障破坏, 会引发反流、烧心等症状。其发病机制与食管下括约肌功能失调及胃酸反流导致的黏膜损伤密切相关, 同时涉及 NF- κ B 信号通路介导的炎症因子过度表达和细胞凋亡-增殖失衡。尽管质子泵抑制剂、内镜、手术等常规治疗可缓解症状, 但长期用药易引发药物依赖和胃肠道感染等不良反应, 且存在复发风险, 因此亟需安全有效的个体化方案。中药通过多靶点、多通路干预, 在胃食管反流病治疗中展现出独特优势。近年来研究表明, 单味中药、活性成分及复方均可通过调节 NF- κ B 信号通路, 抑制炎症、免疫应答及促凋亡过程, 进而改善食管炎症和黏膜损伤。本文综述了 NF- κ B 信号通路在胃食管反流病中的作用机制及中药干预研究进展, 以期为临床治疗和药物研发提供科学依据和新思路。

关键词: 中药; 胃食管反流病; NF- κ B 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)02-0519-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.024

胃食管反流病是以胃内容物反流至食管引发病状或并发症的消化系统常见病, 分为非糜烂性反流病、反流性食管炎和巴雷特食管。胃食管反流病典型症状包括烧心、反酸, 部分患者可伴胸痛、吞咽困难或慢性咳嗽、哮喘等食管外表现^[1-2]。流行病学显示, 我国 18~64 岁人群胃食管反流病患病率约为 10.5%, 低于西方国家的 12.88%~19.55%^[3], 然而西北地区受高盐高脂饮食等因素影响, 患病率高达 23.9%, 且呈现持续上升趋势^[4]。其危险因素包括年龄>50 岁、腹型肥胖、吸烟等^[5-6], 发病机制涉及食管下括约肌压力降低、食管清除功能障碍、炎症损伤^[7]。当胃内容物反流时, 食管上皮释放炎症因子引发免疫浸润、氧化应激及细胞凋亡, 加剧黏膜损伤^[8]。胃食管反流病治疗方式包括药物(如质子泵抑制剂)、内镜(如抗反流黏膜消融术)及手术(如腹腔镜胃底折叠术)^[9-10], 但存在药物耐药性及术后并发症风险^[11]。中药通过“病-证-方”模式展现出独特优势。Meta 分析显示, 中药复方较质子泵抑制剂组复发率降低 31.0%, 症状改善更显著^[12], 其机制与核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路相关^[13-14]。本文构建“分子机制-病理环节-临床转

归”框架, 探索中药调控 NF- κ B 信号通路干预胃食管反流病的机制, 以期为个体化治疗及新药研发提供理论依据。

1 NF- κ B 信号通路概述

NF- κ B 信号通路是一种广泛存在于真核细胞中的多向性转录调控系统, 通过调节基因表达参与炎症、免疫应答、细胞增殖与凋亡等关键病理生理过程^[15]。该信号通路核心成员 RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (p50) 和 NF- κ B2 (p52) 以经典或非经典途径介导信号传导, 其中 NF- κ B 的激活是该信号通路功能的核心环节^[16-17]。在非活性状态下, NF- κ B 及其抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 结合形成胞质复合物, 阻断其核转位功能^[18]。当受到感染或炎症刺激时, I κ B 激酶被激活, 通过泛素-蛋白酶体系统特异性降解 I κ B^[19-20]。此共价修饰诱导 I κ B/NF- κ B 复合物构象重排, 使 NF- κ B 暴露出其核定位信号, 进一步通过核孔复合体介导的主动转运机制完成胞质至核质区室化转移, 以二聚体构象特异性地识别并结合 κ B 响应元件的保守核苷酸序列, 从而调控靶基因的转录与表达^[21]。NF- κ B 可促进白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-8 等促炎因子表达, 介导免疫细胞活化

收稿日期: 2025-04-07

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (21JR1RA053); 甘肃省联合科研基金重大项目 (24JRRA897); 甘肃省名中医传承工作室项目 (国中医药规财函 [2021] 242 号)

作者简介: 王叶璇 (2001—), 女, 硕士在读, 从事中西医结合消化系统疾病防治研究。E-mail: 17352102445@163.com

* **通信作者:** 田旭东 (1967—), 男, 主任医师, 从事中西医结合消化系统疾病防治研究。E-mail: xytxd@163.com

和趋化；同时通过调控环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、B细胞超大淋巴瘤蛋白 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)、细胞凋亡抑制蛋白 (cellular inhibitor of apoptosis protein, c-IAP) 等基因转录, 参与免疫细胞粘附迁移的调控, 并干预细胞增殖-凋亡平衡。此外, 该信号通路存在精密负反馈调节, NF- κ B 激活后诱导 I κ B 生成, I κ B 入核将其转运回胞质重组复合物, 抑制信号持续活化并维持细胞稳态^[22]。

2 NF- κ B 信号通路与胃食管反流病

胃食管反流病的发生发展与 NF- κ B 信号通路密切相关, 该信号通路通过调控炎症反应、氧化应激及细胞增殖-凋亡失衡, 在食管黏膜屏障破坏中发挥核心作用。研究表明, NF- κ B 核转位后 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子水平升高, 诱导 COX-2、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、ICAM-1、血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达升高, 同时促进诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 合成, 触发炎症与免

疫级联反应^[23]。NF- κ B 激活后亦能调控线粒体相关基因、NADPH 氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 表达, 导致细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 蓄积, 破坏氧化-抗氧化平衡, 形成黏膜损伤的正反馈循环^[24]。此外, 激活的 NF- κ B 通过调控 B 淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白、细胞表面死亡受体、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达, 并结合转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α) 启动子激活下游丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 最终驱动食管上皮细胞异常增殖、修复及凋亡, 见图 1。研究表明, 靶向抑制 NF- κ B 信号通路可阻断炎症因子释放, 纠正氧化应激失衡, 并恢复细胞增殖-凋亡稳态, 从而改善食管黏膜损伤。这种基于分子机制的治疗模式, 有望弥补传统治疗方案在黏膜修复和远期疗效方面的不足。

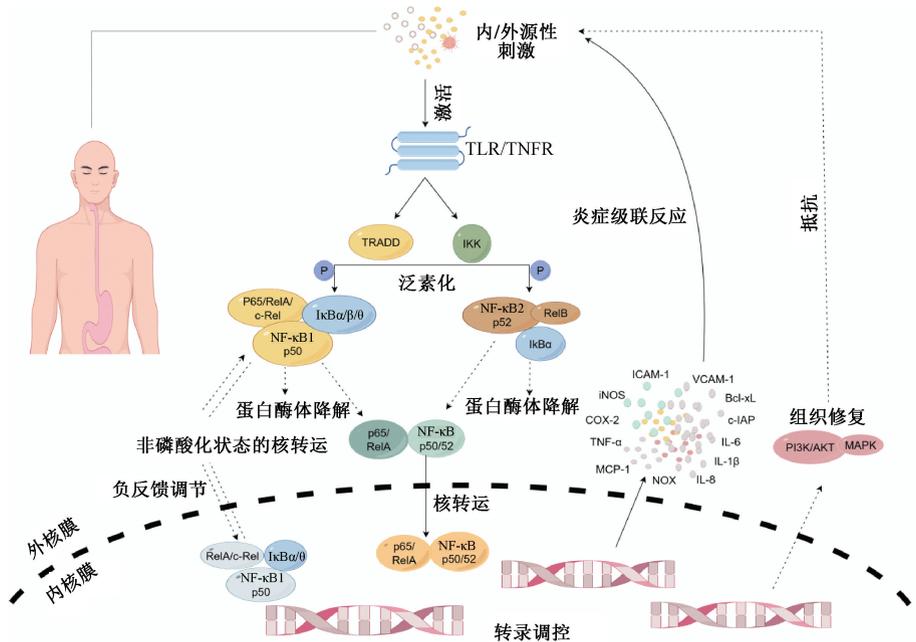


图 1 NF- κ B 信号通路与胃食管反流病作用机制

3 胃食管反流病的中医认识

中医将胃食管反流病归属于“吞酸”“食管瘁”“嘈杂”等范畴^[25], 其病位在胃与食管, 亦与肝、脾、肺等脏腑密切相关。胃食管反流病核心

病机为胃气上逆, 痰、火、湿、瘀、虚等病理因素常杂糅其中, 临床可分为肝胃郁热、胆火上逆、气郁痰阻、胸阳不振、中虚气逆、脾虚湿热、胃阴不足^[26]。《医学传心录》指出, 本病源于脾虚运化

失司，湿郁化热，湿热相蒸而致酸水上逆。因六腑以降为顺，今胃气不降反升，故治当以降逆和胃为本，兼顾次症施以化痰、清热、补虚等法，常用旋覆代赭汤、半夏泻心汤等方随证加减，在治疗主症的基础上起到改善重叠疾病和食管外症状的效果。近年研究表明，单味中药、活性成分及复方可缓解胃食管反流病症状，降低常规治疗的不良反应，体现中药在胃食管反流病干预中的协同增效优势^[27]。

4 中药通过 NF-κB 信号通路干预胃食管反流病

4.1 单味中药 中药作用机制复杂，呈现多成分、多靶点特性^[28]。研究表明，半夏水煎液通过降低小鼠 IL-6、IL-8 水平并抑制 IκB 磷酸化发挥抗炎活性^[29]。黄连及其活性成分通过双重作用机制调控 NF-κB 信号通路，其抑制 IκB 磷酸化阻断核转位，降低 IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1 mRNA 表达，协同抑制食管炎症反应^[30]。刘雪枫等^[31]发现，党参

总皂苷可降低 TNF-α、IL-6 水平并减少 NF-κB 生成，且能降低溃疡性结肠炎大鼠促炎因子、NF-κB 水平。其通过阻断炎症级联反应改善黏膜损伤，同步调控消化道炎症、免疫应答及氧化应激。赵思宇^[32]证实，枳壳通过降低 p65 蛋白表达，降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平，直接抑制 p38 MAPK/NF-κB 信号通路激活。姜黄乙醇提取物则通过双向调控炎症与氧化应激网络，降低 TNF-α、IL-6、ROS、过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻) 水平，升高 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性，经 MAPK/NF-κB 信号通路介导食管黏膜保护作用^[33]。

综上所述，中药可降低 IL-1β、IL-6、TNF-α、ONOO⁻、MCP-1 表达，升高 SOD、CAT 表达来调控 NF-κB 信号通路，抑制炎症反应、氧化应激、免疫调节等生物学过程，为治疗胃食管反流病提供潜在靶点，详见表 1。

表 1 单味中药及提取物干预胃食管反流病作用机制

中药单体/提取物	研究对象	药物剂量/时间	作用途径	调控机制	文献
半夏水煎液	雄性 ICR 小鼠	20 mL/kg, 连续 14 d	抑制 IκB 磷酸化,降低 IL-6、IL-8 水平	抗炎	[29]
黄连	雄性白化豚鼠	75、150、300 mg/kg, 连续 3 d	抑制 IκB 磷酸化,降低 IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1 表达	抗炎	[30]
党参	雄性 Wistar 大鼠	0.4、1.2 g/kg, 连续 5 d	降低 TNF-α、IL-6 表达	抗炎、抗氧化	[31]
枳壳	RAW264.7 细胞	2.5 ~ 200 μg/mL, 培养 45 h	降低 p65 水平和 TNF-α、IL-6、IL-1β 表达	抗炎、抗氧化、免疫调控	[32]
姜黄乙醇提取物	雄性 SD 大鼠	50、100、200 mg/kg, 连续 7 d	降低 TNF-α、IL-6、ROS、ONOO ⁻ 水平,升高 SOD、CAT 活性	抗炎、抗氧化	[33]

4.2 中药活性成分

4.2.1 黄酮类 黄酮类化合物作为植物源性天然活性成分，通过清除自由基、抑制炎症因子水平释放及调控 NF-κB 等信号通路实现多靶点生物调节功能^[34]。槲皮素可降低 IL-1β、IL-6、TNF-α、iNOS、COX-2、MCP-1 mRNA 表达，升高 IκB 蛋白表达，抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor4, TLR4) /NF-κB 信号通路激活，发挥抗炎作用^[35]。Nam 等^[36]发现，山柰酚能抑制 IL-32 诱导的促炎细胞因子胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-1β、IL-8、TNF-α 的释放，抑制 NF-κB 活化及 p38 MAPK/NF-κB/半胱天冬酶 (cysteine aspartate-specific protease, Caspase) -1 信号通路激活。Yang 等^[37]亦发现，山柰酚通过调节 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 平衡及细胞色素 c 线粒体转位诱导凋亡。作为槲皮素的高水溶性葡萄糖苷衍生物，异鼠李素通过降低 IL-1β、IL-6、TNF-α

水平，升高 IκB 表达，干预 NF-κB 信号通路，改善大鼠食管黏膜损伤^[38]。

4.2.2 萜类 萜类化合物是以异戊二烯单元为基本结构聚合形成的天然产物，其广泛存在于动植物中并具有多种药理活性^[39]。研究表明，白术内酯 III 通过抑制 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路，降低反流性食管炎模型 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子水平及食管组织 ROS 生成，并呈剂量依赖性，同步缓解炎症与氧化应激损伤^[40-41]。蒲公英所含蒲公英甾醇等成分通过调控 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子水平来干预 NF-κB 信号通路激活，从而发挥抗氧化、抗炎、抗肿瘤作用^[42]。柴胡皂苷 A 为干预胃食管反流病的活性成分，通过抑制 IκB 蛋白磷酸化阻断 NF-κB 活化，并降低 IL-1β、IL-6、TNF-α、COX-2 等炎症因子水平及细胞粘附因子水平，其抗炎、免疫调节作用与 NF-κB 信号通路介导的胃食管反流病炎症机制高度契合^[43]。

4.2.3 生物碱类 生物碱是含氮碱性次生代谢产

物,具有抗炎、抗菌、抗肿瘤等活性,按核心骨架可分为吡啶类、萜萜烷类、异喹啉类、吲哚类、有机胺类,其中异喹啉类和吲哚类因跨膜转运特性及多靶点作用成为药物研发热点^[44]。小檗碱和吴茱萸碱分别源自黄连和吴茱萸,研究显示小檗碱通过激活胃肠道苦味受体(taste receptor type 2, TAS2R)介导细胞信号传导^[45],两者联用可协同抑制MAPK/NF- κ B信号通路,降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS表达并升高E-钙粘蛋白(E-cadherin)与紧密连接蛋白-1(Claudin-1)表达,形成多靶点调控网络以增强食管黏膜屏障修复及胃食管反流病炎症抑制^[46]。钩藤碱作为吲哚类生物碱,能降低TNF- α 、IL-6水平,呈剂量依赖性,其机制包括抑制COX-2 mRNA表达、阻断TNF- α /IL-1 β /NF- κ B信号轴,减轻胃肠道黏膜损伤^[47-48]。

4.2.4 多糖类 多糖类化合物是由不同聚合度糖链组成的高分子碳水化合物,这种结构多样性使其在能量储存、细胞识别及免疫调节中发挥关键功能。白及多糖源于中药白及,其通过抑制NF- κ B信号通路激活,可剂量依赖性地降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO表达^[49],且在胃黏膜保护及闭合小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、密封蛋白occludin蛋白表达升高方面均优于盐酸雷尼替丁,证实其对胃肠黏膜炎症的多维度干预优势^[50]。木葡聚糖以 β -1,4纤维四糖为主链,通过增强食管黏膜屏障、减少免疫细胞浸润,降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、ROS表达发挥抗炎作用。数据显示,其在改善上腹痛指数、胃pH值恢复等方面与20 mg/kg 奥美拉唑相当^[51]。马齿苋多糖提取自马齿苋,通过调节细胞因子分泌及增强抗氧化酶活性^[52],降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ)表达以改善反流性食管炎,促动力效应优于附子理中丸^[53]。

4.2.5 其他 除上述活性成分外,酚类等活性成分亦通过靶向调控NF- κ B信号通路介导的级联反应,在胃食管反流病干预中展现出抗炎特性。姜黄素作为姜科植物特征性多酚,其 β -二酮结构通过清除自由基、激活抗氧化酶及抑制NF- κ B信号通路,实现抗炎、黏膜保护作用^[54]。研究表明,其可降低p38 MAPK、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达,抑制NF- κ B活化进程。姜酚则通过抑制COX和脂氧合酶活性减少前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)合成,并阻断I κ B磷酸化干预NF- κ B核转

位,从而降低IL-1 β 、IL-6等炎症因子水平^[55]。

综上所述,中药活性成分的作用机制涉及多维度分子调控,包括降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,抑制iNOS、COX-2、MCP-1等炎症因子水平及Bax、p65磷酸化等促凋亡信号;同时升高I κ B、Bcl-2等抗凋亡蛋白表达,增强ZO-1、occludin、E-cadherin、claudin-1表达。相较于西药,中药成分在调节上述关键分子网络时表现出调控优势,尤其在平衡促炎/抗炎、促凋亡/抗凋亡信号转导方面具有独特价值,详见表2。

4.3 中药复方 依托基因组学及分子生物学多组学整合分析,结合基础与临床转化研究的系统推进,中药复方通过多靶点互作网络调控胃食管反流病病理进程的分子机制逐渐明晰。旋覆代赭汤源于《伤寒论》^[56],刘亚婷等^[57]发现其可改善反流性食管炎大鼠食管黏膜结构,减少炎症细胞浸润,降低外周血脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平和食管组织TLR4、NF- κ B表达,提示通过抑制该信号通路减少下游炎症因子释放是其关键作用机制。黄雨晴等^[58]证实,清郁和降汤通过多靶点调控LPS/TLR4/NF- κ B信号通路,降低IL-1 β 、IL-6、IL-8等促炎因子水平,同时抑制TLR4、NF- κ B p65 mRNA转录。该方还能升高紧密连接蛋白表达,其降低血清LPS水平和改善IL-8表达的效果均优于雷贝拉唑联合莫沙必利,表明该方在抗炎和黏膜保护方面的优势。温东升等^[59]研究发现,平胃胶囊通过抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及NF- κ B/p65信号通路关键节点基因p65、IKK、COX-2 mRNA表达来改善食管炎性损伤,其高剂量组抗炎效果与0.45 mg/kg 莫沙必利、27 mg/kg 枳术宽中胶囊相当,表明该复方具有潜在抗炎价值。

吕迎春等^[60]纳入120例胃食管反流病患者,将其随机分为中药组(益气健脾清肝和胃方)与西药组(雷贝拉唑钠肠溶片)。结果显示,中药组症状总有效率高于西药组,泛酸暖气证候评分改善亦更优。机制研究表明,该方通过降低IL-6、TNF- α 、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子水平,调节NF- κ B信号通路缓解炎症反应。王光铭等^[61]的随机双盲试验纳入144例反流性食管炎及功能性消化不良患者,观察组采用加味左金丸颗粒剂,对照组使用安慰剂。治疗4周后,观察组总有效率高于对照组,且IL-6、TNF- α 及痛觉相关物质P物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等指标较前降低,表明

表2 中药活性成分干预胃食管反流病作用机制

中药活性成分	研究对象	药物剂量/时间	作用途径	调控机制	文献
槲皮素	RAW 264.7 细胞	1、5、15、25、35、50 $\mu\text{mol/L}$, 培养 12 h	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS、COX-2、MCP-1 表达, 升高 I κ B 表达	抗炎	[35]
山柰酚	THP-1 人单核细胞	0.02、0.2、2 $\mu\text{g/mL}$, 培养 6 d	升高 TSLP、IL-1 β 、IL-8、TNF- α 、Bcl-2 表达, 降低 Bax、细胞色素 c 表达	抗炎、诱导细胞凋亡	[36-37]
异鼠李素	雄性 SD 大鼠	5 mg/kg, 连续 24 h	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS、COX-2 表达, 升高 I κ B 表达	抗炎	[38]
白术内酯 III	两性 SD 大鼠	0.6、1.2、2.4 mg/kg, 连续 28 d	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、ROS 表达	抗炎、抗氧化	[40-41]
蒲公英甾醇、蒲公英醇	雌性 SD 大鼠	0.5、1.0 g/kg, 连续 12 周	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达	抗炎、抗氧化	[42]
柴胡皂苷 A	RAW 264.7 细胞	3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$, 培养 1 h	降低 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、COX-2、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1、iNOS、I κ B 蛋白磷酸化水平	抗炎、免疫调节	[43]
小檗碱	雄性 SD 大鼠	200 mg/kg, 连续 4 周	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS、p65 磷酸化水平, 升高 E-cadherin、claudin-1 表达	抗炎	[45-46]
吴茱萸碱	雄性 SD 大鼠	40 mg/kg, 连续 4 周	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS、p65 磷酸化水平, 升高 E-cadherin、claudin-1 表达	抗炎	[45-46]
钩藤碱	雌雄各半 C57BL/6 小鼠、Caco2 细胞	小鼠: 2、4、8 mg/kg, 连续 7d 细胞: 2.5、5、10 mg/L, 培养 48 h	降低 TNF- α 、IL-1 β 、CXCL1 表达	抗炎、免疫调节	[47-48]
白及多糖	IEC-18 细胞	25、50、100 $\mu\text{g/mL}$, 培养 12 h	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO 表达, 升高 ZO-1、occludin 表达	抗炎	[49-50]
木葡聚糖	雌性 C57BL/6 小鼠	27 mg/kg, 连续 7 d	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、PAF、ROS 表达	抗炎	[51]
马齿苋多糖	雄性 C57BL/6 小鼠	200、400、800 mg/kg, 连续 4 周	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 表达	抗炎	[52-53]

该方通过调控 NF- κ B 信号通路, 改善炎症反应和痛觉敏感。崔亚等^[62]开展的 52 例复发性反流性食管炎随机对照研究证实, 治疗组(六君子汤合旋覆代赭汤)总有效率达 92.31%, 高于雷贝拉唑钠肠溶胶囊+枸橼酸莫沙必利片组的 73.08%。随访 3 个月, 治疗组复发率低于对照组。此外, 治疗组反流症状积分及中医主次证评分改善亦更显著, 其机制涉及双重抑制 p65 mRNA 转录活性与 NF- κ B 信号通路介导的炎症级联反应。

综上所述, 中药复方通过降低胃食管反流病食管组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8、CRP、SP、LPS、p65、IKK、COX-2、5-HT 表达, 升高紧密连接蛋白表达, 调控 NF- κ B、NF- κ B/p65、TLR4/NF- κ B、LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路, 抑制炎症级联反应, 协同改善食管动力与屏障功能, 突破了单纯抑酸治疗的局限, 详见表 3。相较于西药, 中医药在缓解伴随症状、降低复发率及减少不良反应方面

优势显著, 体现“标本兼治”与精准干预理念。

5 结语与展望

胃食管反流病作为西北地区高发慢性疾病, 其发病机制涉及食管功能障碍、炎症及细胞增殖-凋亡失衡等病理环节, 这些因素通过激活 NF- κ B 信号通路加剧黏膜损伤与屏障破坏。当前药物及手术疗法虽能短期缓解症状, 但存在不良反应及并发症风险。中药基于整体调控优势, 通过多靶点干预 NF- κ B 信号通路, 有效抑制炎症级联反应、调节免疫失衡并恢复细胞增殖-凋亡稳态, 在延缓疾病进展和降低复发率方面具有独特价值。本文系统解析中医药调控 NF- κ B 信号通路治疗胃食管反流病的关键分子机制, 为阐明其科学内涵及开发新型治疗策略提供理论依据。

尽管中药干预 NF- κ B 信号通路治疗胃食管反流病的研究已取得阶段性成果, 但仍面临一些问题。第一, 机制系统性不足, 尚未完整阐明中医药

表 3 中药复方干预胃食管反流病的作用机制

中药复方	组成	研究对象	药物剂量/时间	作用途径	调控机制	文献
旋覆代赭汤	旋覆花、代赭石、生姜、清半夏、党参、炙甘草等	雄性 Wistar 大鼠	9.89 g/kg, 连续 14 d	降低 LPS、TLR4、NF-κB 表达	抗炎	[57]
清郁和降汤	北柴胡、枳壳、厚朴、炒莱菔子、陈皮、砂仁、黄连、吴茱萸、佛手、香橼皮等	雄性 SD 大鼠	1.58 g/mL, 连续 14 d	降低 IL-1β、IL-6、IL-8、LPS 表达, 减少 TLR4、p65 mRNA 转录, 升高紧密连接蛋白表达	抗炎	[58]
平胃胶囊	麸炒苍术、柴胡、陈皮、厚朴、苍术、枳壳、木香	雄性 SD 大鼠	13.5、27、54 mg/mL, 连续 4 周	降低 IL-1β、IL-6、TNF-α、p65、IKK、COX-2 表达	抗炎	[59]
益气健脾清肝和胃方	柴胡、枳壳、黄连、旋覆花、代赭石、甘草、蒲公英、吴茱萸、炒白术	胃食管反流患者	每天 1 剂, 早晚各 100 mL, 连续 8 周	降低 IL-6、TNF-α、CRP 表达	抗炎	[60]
加味左金丸颗粒	黄连、制吴茱萸、苏梗、制香附、郁金、麸炒枳实、生白芍等	反流性食管炎患者	每天 2 次, 每次 2 袋, 连续 4 周	降低 IL-6、TNF-α、SP、5-HT 表达	抗炎、减轻痛觉敏感	[61]
六君子汤合旋覆代赭汤	党参、茯苓、炒白术、姜半夏、陈皮、旋覆花、煅赭石、生姜、大枣、炙甘草	中虚气逆证复发性反流性食管炎患者	每天 1 剂, 早晚各 100 mL, 连续 4 周	降低 IL-1β、IL-6、TNF-α、p65 表达	抗炎	[62]

调控 NF-κB 信号通路的分子互作网络; 第二, 实验证据失衡, 现有结论多基于体外实验, 缺乏临床动物模型验证及多中心临床支持; 第三, 中药质量控制薄弱, 药材-成分-效应关联性不足。在今后的研究中, 应深化机制研究, 整合高通量筛选、3D 类器官模型和人工智能技术, 构建“药物-靶点-通路-表型”多维解析体系, 揭示中药复方多组分协同调控 NF-κB 信号通路的动态网络; 强化临床验证, 开展多中心随机对照试验, 结合基因组学、转录组学及 AI 大数据分析, 实现体内/体外实验与临床病例的多维度验证, 建立中医药干预 NF-κB 信号通路治疗胃食管反流病的疗效和安全性评价标准; 完善质控体系, 利用区块链溯源、近红外光谱检测及过程分析技术, 建立“成分-靶点-效应”三维质控标准, 实施从药材种植到制剂生产的全生命周期管理。通过上述策略的系统实施, 有望突破现有研究壁垒, 推动中医药在胃食管反流病治疗中实现从经验医学向精准医学的范式转变, 为 NF-κB 信号通路靶向治疗提供创新性中西医结合方案。

参考文献:

[1] ASGE Standards of Practice Committee, Desai M, Ruan W, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: summary and recommendations[J]. *Gastrointest Endosc*, 2025, 101(2): 267-284.

[2] Maret-Ouda J, Markar S R, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: A review[J]. *J Am Med Assoc*, 2020,

324(24): 2536-2547.

[3] Wickramasinghe N, Devanarayana N M. Unveiling the intricacies: Insight into gastroesophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(1): 98479.

[4] Yang H, Zhang M, Li H, et al. Prevalence of common upper gastrointestinal diseases in Chinese adults aged 18-64 years[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69(24): 3889-3898.

[5] Masood M, Low D, Deal S B, et al. Gastroesophageal reflux disease in obesity: Bariatric surgery as both the cause and the cure in the morbidly obese population[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(17): 5543.

[6] Soroush A, Malekzadeh R, Roshandel G, et al. Sex and smoking differences in the association between gastroesophageal reflux and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a high-incidence area: Golestan cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(6): 1137-1149.

[7] Katzka D A, Kahrilas P J. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3786.

[8] Zand Irani M, Talley N J, Ronkainen J, et al. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms[J]. *Hum Pathol*, 2021, 115: 112-122.

[9] 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.

[10] Dunbar K B. Gastroesophageal reflux disease[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(8): ITC113-ITC128.

[11] Kasugai K, Ogasawara N. Gastroesophageal reflux disease: Pathophysiology and new treatment trends[J]. *Intern Med*, 2024, 63(1): 1-10.

[12] 党志博, 罗磊, 李梦阁, 等. 理气降逆法中药复方治疗胃食管反流病的临床疗效及对复发率的影响的 Meta 分析[J].

- 中医杂志, 2023, 64(12): 1225-1234.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, *et al.* NF- κ B: At the borders of autoimmunity and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 716469.
- [16] Gálvez-Rodríguez A, Ferino-Pérez A, Rodríguez-Riera Z, *et al.* Explaining the interaction of mangiferin with MMP-9 and NF- κ B: a computational study[J]. *J Mol Model*, 2022, 28(9): 266.
- [17] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [18] Ma Q, Hao S, Hong W L, *et al.* Versatile function of NF- κ B in inflammation and cancer[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 68.
- [19] Cao Y N, Yi Y N, Han C X, *et al.* NF- κ B signaling pathway in tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1476030.
- [20] Shen K Y, Zhang Q Y. Literature review: nuclear factor kappa B (NF- κ B) regulation in human cancers mediated by ubiquitin-specific proteases (USPs) [J]. *Ann Transl Med*, 2024, 12(5): 90.
- [21] Iacobazzi D, Convertini P, Todisco S, *et al.* New insights into NF- κ B signaling in innate immunity: Focus on immunometabolic crosstalks[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(6): 776.
- [22] Cheng H, Villahoz B F, Ponzio R D, *et al.* Signaling pathways involved in manganese-induced neurotoxicity[J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2842.
- [23] Zavala-Solares M R, Fonseca-Camarillo G, Valdovinos M, *et al.* Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 32(1): 201-203.
- [24] 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.
- [25] 张北华, 周秉舵, 唐旭东. 胃食管反流病中医诊疗专家共识(2023) [J]. 中医杂志, 2023, 64(18): 1935-1944.
- [26] 张泰, 张北华, 马祥雪, 等. 中西医结合治疗难治性胃食管反流病的优势[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(9): 1124-1131.
- [27] 王萍, 王凤云, 蓝宇, 等. 中医药临床优势病种探讨——胃食管反流病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 199-208.
- [28] 乔雪, 张亚群, 果德安, 等. 中药药效物质研究方法及其进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(6): 908-919.
- [29] 薛凡, 郁红礼, 刘睿, 等. 半夏水煎液不同部位拮抗小鼠呼吸道炎症作用及其效应部位成分分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5912-5921.
- [30] Zou B, Cao C, Fu Y, *et al.* Berberine alleviates gastroesophageal reflux-induced airway hyperresponsiveness in a transient receptor potential A1-dependent manner[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7464147.
- [31] 刘雪枫, 乔婧, 高建德, 等. 党参总皂苷对TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎的保护作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(4): 397-401; 406.
- [32] 赵思宇. 基于化学分类法探讨橘属植物的物质基础及枳实、枳壳不同抗炎作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [33] 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.
- [34] Intharuksa A, Kuljarusnont S, Sasaki Y, *et al.* Flavonoids and other polyphenols: Bioactive molecules from traditional medicine recipes/medicinal plants and their potential for phytopharmaceutical and medical application[J]. *Molecules*, 2024, 29(23): 57-60.
- [35] Frent O D, Stefan L, Morgovan C M, *et al.* A systematic review: Quercetin-secondary metabolite of the flavonol class, with multiple health benefits and low bioavailability[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12091.
- [36] Nam S Y, Jeong H J, Kim H M. Kaempferol impedes IL-32-induced monocyte-macrophage differentiation[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 274: 107-115.
- [37] Yang C L, Yang W K, He Z H, *et al.* Kaempferol alleviates oxidative stress and apoptosis through mitochondria-dependent pathway during lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 624402.
- [38] 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.
- [39] Wang Q J, Zhao X Y, Jiang Y, *et al.* Functions of representative terpenoids and their biosynthesis mechanisms in medicinal plants[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(12): 17-25.
- [40] Dai T T, Fang W, Zhu W T, *et al.* Atractylenolide III ameliorates DSS-induced colitis by improving intestinal epithelial barrier via suppressing the NF- κ B-mediated MLCK-pMLC signaling pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2025, 196: 115-158.
- [41] 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.
- [42] Li Y N, Chen Y L, Sun-Waterhouse D X. The potential of dandelion in the fight against gastrointestinal diseases: A review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115272.
- [43] Zhu J, Luo C Q, Wang P, *et al.* Saikosaponin A mediates the inflammatory response by inhibiting the MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 cells[J]. *Exp Ther*

- Med, 2013, 5(5): 1345-1350.
- [44] Olofinsan K, Abrahamse H, George B P. Therapeutic role of alkaloids and alkaloid derivatives in cancer management[J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5578.
- [45] Harada Y, Koseki J, Sekine H, et al. Role of bitter taste receptors in regulating gastric accommodation in guinea pigs[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 369(3): 466-472.
- [46] 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- κ B signaling pathways and macrophage polarization[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156251.
- [47] Zhou Z, Su Y H, Fa X E. Isorhynchophylline exerts anti-inflammatory and anti-oxidative activities in LPS-stimulated murine alveolar macrophages[J]. *Life Sci*, 2019, 223: 137-145.
- [48] 刘 宇, 程路峰, 武 洋, 等. 钩藤碱治疗炎症性肠炎可行性及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(10): 1929-1937.
- [49] Luo L, Liu Y Q, Cai X, et al. *Bletilla striata* polysaccharides ameliorates lipopolysaccharide-induced injury in intestinal epithelial cells[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2019, 25(5): 302-308.
- [50] 巩子汉, 王 强, 段永强, 等. 白及多糖对胃溃疡模型大鼠胃组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 JNK、p38 MAPK 基因蛋白表达水平的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(4): 90-95.
- [51] Ardizzone A, Mannino D, Casili G, et al. Efficacy of an oral suspension containing xyloglucan and pea proteins on a murine model of gastroesophageal reflux disease[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(3): 1610-1622.
- [52] Han P Y, Tian X N, Wang H Z, et al. Purslane (*Portulaca oleracea* L.) polysaccharide relieves cadmium-induced colonic impairments by restricting Cd accumulation and inhibiting inflammatory responses[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 257 (Pt 1): 128500.
- [53] 何 灵, 史 文, 代红燕, 等. 马齿苋多糖对反流性食管炎模型大鼠的保护作用及其机制研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2021, 44(2): 174-179.
- [54] Wang Y, Wang S S, Ma C C, et al. Nrf2 depletion enhanced curcumin therapy effect in gastric cancer by inducing the excessive accumulation of ROS[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30165.
- [55] Nafees S, Zafaryab M, Mehdi S H, et al. Anti-cancer effect of gingerol in cancer prevention and treatment[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(4): 428-432.
- [56] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 吕迎春, 赵 炜, 蔡翠珠, 等. 益气健脾清肝和胃方对脾胃虚弱型胃食管反流患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2024, 46(8): 2830-2833.
- [61] 王光铭, 刘万里, 杨 璐, 等. 加味左金丸颗粒剂治疗反流性食管炎及功能性消化不良不同疾病相同证候肝胃不和证的随机双盲安慰剂对照试验[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 112-120.
- [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 α /NF- κ B 信号通路的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(1): 58-62.