

· 综述 ·

中医药调控内脏高敏感治疗胃食管反流病研究进展

林 皓 金 浪[▲]

摘要 中医药治疗胃食管反流病(GERD)可通过多靶点、多通道改善患者症状。内脏高敏性是GERD的核心病理机制之一。文中以食管反流高敏性的发病机制为基础,从蛋白受体、神经递质和炎症因子等方面总结中药治疗GERD的可能机制。中药通过抑制TRPV1和PAR2受体的磷酸化及其mRNA的表达,降低肥大细胞类胰蛋白酶、NGF、5-HT、SP和CGRP等神经递质及炎症因子的合成与释放,恢复细胞紧密连接、减少ICC的数量、修复食管黏膜损伤并抑制神经元重塑,从而调节食管反流高敏状态。本文系统总结了中药调节食管反流高敏性的相关机制,以期为GERD的进一步研究和治疗提供参考。

关键词 胃食管反流病;内脏高敏感;中医药;研究进展

胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物反流入食管引起的常见胃肠道疾病^[1]。根据内镜下食管黏膜形态,GERD可分为反流性食管炎、非糜烂性反流病、巴雷特食管。近年来,随着人们饮食及生活习惯的改变,GERD发病率呈上升趋势^[2]。流行病学调查显示,近10%的患者每周至少出现1次反流和(或)烧心症状^[3]。GERD的发病机制尚未完全阐释,目前主流认为与食管抗反流功能减弱、胃食管低动力状态、内脏敏感性增高等因素有关^[4,5]。临床上,质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是GERD治疗的主要方法,短期虽能通过抑制胃酸取得良好疗效,但仍有约50%的患者(尤其是非糜烂性反流病患者)对PPI治疗反应不佳^[6]。此外,长期使用PPI可能会导致骨质疏松、胃息肉、感染等不良反应,还可能通过干扰胃泌素释放,增加细胞异常分化、突变乃至癌变的风险^[4]。随着GERD病理机制研究的不断深入,内脏高敏性作为影响疾病发生、发展及症状迁延的关键因素,已受到越来越多学者的关注。现代医学研究表明,食管反流高敏性的形成与神经递质失衡、瞬时受体电位香草素1(Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)等受体异常激活、黏膜屏障功能受损等多环节相关,而中医药凭借“整体调

节”的理论优势,可通过多靶点、多通路发挥作用。然而,文献检索显示,当前关于中医药调节食管反流高敏性的研究尚缺乏系统性阐述。为此,本研究对近年来此领域的研究进行了系统综述,以梳理其发展现状。

1 内脏高敏性概述

内脏高敏感是指因神经递质、炎症因子及精神心理因素等,导致外周及中枢神经兴奋阈值降低,内脏对正常生理刺激产生过度反应,出现疼痛、异物感等症状^[7]。其发生主要涉及两类外周传入通路:传输机械、化学感觉信号的迷走神经通路,以及传输温度、痛觉及组织损伤等感觉信号的背根神经节(Dorsal root ganglia, DRG)通路^[8]。其中,迷走神经通路的感觉信号主要上传至脑干,且迷走神经根据分化来源的不同,可分为来自神经板层的结节迷走神经(主要作用于脑干孤束核),以及来自神经嵴的颈迷走神经(主要作用于三叉神经核)^[8,9];而DRG通路的感觉信号则主要上传至脊髓背角进行初级整合。

食管痛觉神经主要由DRG、结节迷走神经和颈迷走神经三种神经元组成。在食管中,颈迷走神经与DRG主要由胆碱能神经纤维组成,对化学刺激(如酸、胆汁、消化酶等)更为敏感;结节迷走神经主要由非胆碱能神经纤维组成,对机械刺激更为敏感^[9]。但某些炎症介质仅能激活结节迷走神经,如血清素通过5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体^[10]和腺苷通过

[▲]通信作者 金浪,男,医学硕士,教授。主要从事中医脾胃肝胆病基础及临床研究。E-mail: 18960815579@163.com

· 作者单位 福建中医药大学(福建 福州 350122)

A2a受体^[11]可选择性激活结节迷走神经。

目前,内脏高敏感的发生机制尚不明确,普遍认为其与细胞间隙扩张、食管黏膜离子通道兴奋阈值降低、中枢疼痛感知改变等因素有关^[12]。研究^[13,14]发现,TRPV1、G蛋白偶联受体2(proteinase-activated receptor 2, PAR2)、酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASIC)及P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)等外周因素,以及5-HT、神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)、前列腺E2(prostaglandin E2, PGE2)等中枢因素参与并调节了食管内脏高敏感。

2 中医药调控内脏高敏感治疗 GERD

2.1 对 TRPV1 的调控

TRPV1 又称辣椒素受体,是一种四聚体非选择性阳离子通道,广泛表达于感觉神经元,尤其在胃肠迷走神经和 DRG 中广泛分布^[15,16]。研究^[17]发现,TRPV1 在 GERD 患者食管黏膜中表达显著增加,且与症状的严重程度呈正相关。胃反流物的刺激可促使食管上皮细胞释放多种促炎因子,这些因子可激活神经元上的 TRPV1,介导细胞内 Ca²⁺内流,进而促使 CGRP 和 SP 等神经肽释放与分泌,并诱导神经元膜电位去极化以及离子通道开放,形成神经信号传导的放大效应。神经-炎症的级联反应不仅抑制交感神经活动,更通过增强中枢神经系统的兴奋性,从而提高对机械、化学和热刺激的敏感性^[18,19]。此外,动物实验^[20]进一步证实,胃反流物刺激可导致反流性食管炎模型大鼠下丘脑区域的 TRPV1 及 mRNA 表达上调,同时促进促肾上腺激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)的合成与释放,从而改变内脏敏感状态和延缓胃的排空。

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、甘草等药物组成,具有疏肝理气、和胃降逆的功效。曹会杰等^[21]证实,GERD 模型大鼠 DRG 中 TRPV1 蛋白及 mRNA 表达显著上调,而疏肝和胃方干预后 TRPV1 表达恢复至正常水平,故认为该方可能是通过抑制背根神经节 TRPV1 过度表达,阻断 ASIC 的过度激活,减少 CGRP、SP 等炎症神经肽的释放,降低食管对酸反流的感知阈值,从而缓解烧心、胸痛等内脏高敏症状。崔国良等^[22]认为,左金丸改善食管反流高敏感是通过调控 TRPV1 激活,而非下调 TRPV1 蛋白及 mRNA 表达的水平。大鼠实验^[23]中发现,吴茱萸碱能够激活

TRPV1,抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路内的磷酸化,降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,减少食管下段炎症细胞的浸润及乳头状增生。研究^[24]发现,健脾清化颗粒能够修复 GERD 脾虚湿热证型大鼠的食管黏膜损伤及降低食管反流高敏感性,其是通过减少食管黏膜肥大细胞数量,抑制肥大细胞的活化及脱颗粒,减少类胰蛋白酶的释放,并下调 PAR2、TRPV1 的蛋白表达水平。研究发现^[25,26],湿热证候常伴随着局部肥大细胞的异常活化。脾虚湿热证是以脾失健运、湿热内蕴为核心病机,脾虚湿蕴化热,上熏食管黏膜,激活肥大细胞脱颗粒及释放类胰蛋白酶,损伤黏膜并触发 PAR2-TRPV1 介导的神经源性炎症与痛觉敏化。一方面,健脾清化颗粒“清热”之功在于抑制 PAR2 受体表达,减少炎症因子释放,从而下调 TRPV1 的活性,阻断敏化通路;另一方面,“化湿”是通过减少肥大细胞数量与活化,清除湿浊病理产物,保护紧密连接蛋白,促进黏膜屏障的修复。六君子汤^[27]能明显改善因心理压力导致自主神经紊乱而出现的胃灼热感。研究发现,六君子汤合旋覆代赭汤^[28,29]不仅可以促使前体细胞向平滑肌细胞转化,以减少 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)的数量;还能阻断 SCF/c-kit 信号通道的激活,抑制 TRPV1 的磷酸化,下调其蛋白及 mRNA 的表达,从而调节 LES 平滑肌的收缩,改善食管内脏敏感。

2.2 对 PAR2 受体的调控

PAR2 受体属于 G 蛋白偶联受体家族,分布于食管鳞状细胞及黏膜下神经元,可被胃酸、胆汁、肥大细胞类胰蛋白酶、胰蛋白酶等反流物激活^[30]。Hassler 等^[31]通过对比 PAR2 条件敲除小鼠与野生型小鼠的实验,发现将 PAR2 激动剂、肥大细胞脱颗粒剂或中性粒细胞弹性蛋白酶注射至小鼠后爪足底后,基因敲除小鼠均表现出显著的机械超敏反应的丧失。研究^[30,32-33]表明,PAR2 受体激活可多通路诱导 IL-8、IL-6、IL-1 β 等促炎因子及肥大细胞类胰蛋白酶释放,一方面可上调 TRPV4 受体在食管上皮细胞的表达水平;另一方面通过破坏细胞连接蛋白的结构与功能,导致上皮细胞间隙扩大。同时,PAR2 受体的持续刺激会显著提高 DRG 感觉神经元的兴奋性,进而导致食管感知阈值降低和痛觉反应增强^[34,35]。此外,研究^[30,36]发现,PAR2 受体的激活可促使 TRPV1 及 ASIC3 发生磷酸化修饰,导致其通道兴奋阈值降低,使其对胃反流物刺激更为敏感。同时,通道开放也可导

致 ATP 的释放显著增多,作用并激活 P2X3/P2Y2 受体,介导食管感觉神经的致敏效应,从而显著放大痛觉信号的传导。

和胃降逆方以半夏泻心汤为基础,加浙贝母、蒲公英、龙胆草等,重在清热利湿,以恢复脾胃气机升降。研究^[17, 37]发现,和胃降逆方可减少肥大细胞类胰蛋白酶(MCT)的释放、抑制 PAR2 受体的激活、改善细胞间隙扩张、下调 TRPV1 的兴奋性,并减少 SP、CGRP、5-HT 的分泌,从而改善食管反流高敏感状态。胆胃方由柴胡、郁金、香附、青皮、陈皮、黄连、吴茱萸、黄芩、海螵蛸、白芍、浙贝母、白及、枳壳、炒谷芽、炒麦芽、甘草等组成,具有疏肝和胃、清热化痰之功。张伟等^[38]研究发现,胆胃方可下调 PAR-2 及 E-钙黏蛋白的表达,减少肥大细胞脱颗粒及炎症因子释放,阻断其介导的炎症级联反应,增宽细胞间隙,从而降低食管黏膜神经末梢的敏感性;但若加大胆胃方的剂量,反而会加重食管的损伤及炎症反应。何洁等^[39]研究发现,疏肝和胃方通过下调 PAR-2 表达,减少炎症细胞浸润及细胞因子释放,间接降低神经末梢的敏化状态。此外,该方还可抑制血小板活化因子(Platelet activating factor, PAF)的生成,避免其进一步激活 TRPV1 并放大炎症信号。汪陆叶等^[40]还证实,疏肝和胃方可下调食管 PAR-2 表达,阻断胰蛋白酶激活的 NF- κ B 通路,降低 IL-8、IL-1 β 、IL-8 等炎症因子水平,同时可逆转 Claudin1/4 的下调,恢复上皮细胞间的紧密连接结构,降低黏膜通透性,减少酸、胆汁等反流物对神经末梢的化学刺激,从而改善食管反流高敏感性。马乾章等^[41]研究显示,GERD 肝胃不和证患者在奥美拉唑基础上加用疏肝和胃降逆汤 12 周后,食管黏膜 PAR-2、COX-2 蛋白表达显著降低,故认为疏肝和胃降逆汤主要通过下调二者的表达水平,减少炎症因子释放,从而缓解反酸、烧心等症状。

2.3 对 5-HT 的调控 5-HT 为色氨酸的衍生物,是调控胃肠道感觉与运动功能的主要神经递质,在调节胃肠蠕动、内脏高敏反应、疼痛和炎症方面发挥关键作用^[42]。国外研究^[43]报道,当 5-HT 前体色氨酸耗竭后,食管对化学刺激的疼痛阈值降低,但对机械、热或电刺激的敏感性影响不显著,同时还发现女性受试者对温度、机械和化学刺激均表现出更高的敏感性。胃反流物的刺激可激活位于食管上皮的嗜铬细胞,促使其大量分泌 5-HT,与附近神经纤维及细胞上的特定

受体结合,此过程可刺激中枢感觉神经元,进而参与食管痛觉信号传导、内脏高敏状态的形成和维持、炎症反应及调节胃肠蠕动^[42, 44]。5-HT 信号通路的核心作用在 5-HT 转运体(SERT)抑制剂西酞普兰中得到验证^[43]。此外,Chang 等^[10]研究发现,口服 5-HT 拮抗剂可有效减轻肠道痛觉过敏反应,并抑制黏膜感觉神经末梢的异常生长。

江国华等^[45]研究发现,柴胡疏肝散可减少食管组织中 5-HT 的分泌,降低嗜铬细胞的活性以及下调 SERT 的表达,抑制 5-HT 的再摄取与代谢,降低其在细胞间隙的异常积累,减轻对神经末梢的持续刺激,从而降低内脏高敏性。施云芸等^[46]研究发现,云威灵通过抑制脑肠轴中 5-HT 的异常高表达,降低食管神经末梢敏化,显著提高痛阈并减少内脏高敏感。其活性成分刺槐素、熊果酸等可阻断炎症因子及 PAF 介导的 5-HT 释放,修复黏膜屏障,同时通过调节海马区 5-HT 水平改善焦虑抑郁状态,从而多层次缓解 GERD 症状。周易等^[47]在大鼠实验中发现,清郁和降汤可通过 TGR5/TRPA1 信号通路抑制嗜铬细胞上的 G 蛋白偶联胆汁酸受体(Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)、PAR2 受体及 mRNA 表达,减少 5-HT、色氨酸羟化酶(Tryptophan Hydroxylase 1, TPH1)、SP、CGRP 的合成和释放,改善食管黏膜病理损伤,从而减轻食管高敏感性。

2.4 对 NGF 的调控 NGF 属于神经营养素家族,通过与高亲和力酪氨酸激酶受体结合,主要参与调节交感神经、伤害性感觉神经的兴奋阈值及上调 TRPV1 的表达,从而参与痛觉传递和中枢敏化^[48]。研究发现,GERD 患者食管黏膜肥大细胞上的 NGF 明显高于健康人,其与酪氨酸激酶受体 A (tyrosine kinase receptor A, TrkA) 结合后,通过激活 MAPK/ERK 通路、PI3K/Akt 通路、PLC- γ 通路,引发细胞内外 Ca²⁺ 的流动性改变,导致细胞质 Ca²⁺ 浓度持续升高,降低 TRPV1 通道的激活阈值,诱导 SP、CGRP 等神经肽合成和释放^[49, 50]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)同属于神经营养素家族,与 NGF 有 50% 氨基酸同源性。顾勇等^[51]研究发现,大鼠在接受食道扩张刺激后,其大脑前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)的 BDNF 及酪氨酸激酶受体 B (Tyrosine kinase receptor B, TrkB) 表达显著上调,并激活 MAPK/ERK 通路和 PLC- γ 通路,促进神经元树突棘密度增加、分支

复杂性提升及突触新生。李鸿斌等^[52]证实,肥大细胞脱颗粒可通过激活小鼠的肠神经系统,导致 NGF、TRKA 表达上调并诱导神经元突起延长。这两项研究共同揭示,神经营养素家族可通过与 Trk 受体结合,激活 MAPK/ERK 通路、PI3K/Akt 通路、PLC- γ 通路,促使神经元发生形态与功能重塑,导致中枢致敏。

疏肝降逆和胃方为白光教授的经验方,是由柴胡疏肝散加黄芩、旋覆花、代赭石组成,具有疏肝降逆、清热制酸的功效。贾越博等^[53]在 GERD 肝郁气滞证大鼠模型研究中证实,疏肝降逆和胃方可显著降低大鼠脊髓组织 NGF 及其高亲和力受体 TrkA 的蛋白与 mRNA 表达。疏肝降逆和胃方^[53, 54]及和胃降敏汤^[55]可通过抑制 NGF/TrkA 信号通路,降低 NGF、SP、CGRP 等神经炎症因子的释放,同时还能阻断突触后致密蛋白 95 (PSD95)、AMPA 谷氨酸受体 (GluA) 等突触可塑性,抑制相关蛋白的过度激活,阻断食管神经源性炎症及异常信号传递,缓解食管内脏高敏感状态。四逆和胃方联合三联疗法^[56]可通过下调内脏高敏相关神经肽 SP、NGF、CGRP 及 VIP 水平,并同步升高胃动力激素 MTL、GAS,从而减轻食管神经末梢敏化、增强 LES 张力与胃排空,修复食管黏膜屏障,显著改善 GERD 患者的内脏高敏状态。

2.5 对 PGE2 的调控 PGE2 作为中枢及外周神经致敏的关键介质,主要由花生四烯酸经环氧合酶 (Cyclooxygenase, COX) 途径催化合成,可直接与 DRG 神经元上的前列腺素受体 (Prostaglandin E receptor, PE) 结合,激活下游信号通路^[57]。研究^[58-60]证实,酸灌注、PAR2 激动剂、管腔机械扩张等刺激因素会激活食管及肠道黏膜肥大细胞,诱导其 COX-2 酶表达上调,进而促进 PGE2 的合成与释放,与外周及中枢感觉神经元 EP 受体结合后,通过激活蛋白激酶 A (Protein Kinase A, PKA) 降低电压内控钠通道的激活阈值,增强外周及 DRG 神经元的兴奋性,从而放大机械或化学刺激引起的痛觉信号。Gao 等^[61]发现,于结肠管腔内直接输注 PGE2 会诱导肥大细胞脱颗粒,上调 COX 受体表达,合成并释放 PGE2,形成“PGE2-肥大细胞激活-更多 PGE2 合成”的正反馈环路。同时 PGE2 在与肠上皮细胞 EP 结合后,可抑制 SERT 的转录与表达,导致肠腔黏膜层 5-HT 的再摄取受阻并大量蓄积,增强感觉传入神经元的敏感性,从而介导内脏高敏感的病理状态。

Jin 等^[62]对反流性食管炎小鼠模型进行灌胃,给予水煎-醇沉法提取黄芩、陈皮的有效成分,发现其不仅可以通过调节环氧合酶 (COX-1、COX-2) 的表达,抑制 PGE2 的合成和释放,还可以平衡金属蛋白酶 (MMP) 与金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 的表达,修复食管黏膜的损伤。马可迅等^[63]对比 105 位 GERD 患者治疗前后 PGE2 及 5-HT 水平,发现连翘泄热汤联合穴位贴敷可明显降低血清中 5-HT、PGE2 水平,减少患者酸反流次数及最长反流时间。程艳梅等^[64]以疏肝和胃方对反流性食管炎模型小鼠进行干预,证实疏肝和胃方可下调 COX-2 受体及 mRNA 的表达,抑制 PGE2 的合成,降低食管炎症因子的聚集,修复食管损伤。

中医药调控相关受体及因子治疗 GERD 的作用机制,见表 1。

3 结语与展望

随着饮食生活习惯的改变,GERD 的发生频率及发病率不断上升,内脏高敏性作为其重要发病机制日益受到学者重视。食管反流高敏感的发生机制复杂,涉及多种信号通路、细胞分子受体、神经递质以及炎症因子等,与炎症反应、神经兴奋阈值改变、受体蛋白的过度激活等因素密切相关。本文综述发现,中医药可通过抑制 TRPV1、PAR2 受体的磷酸化及 mRNA 的表达,降低肥大细胞类胰蛋白酶、NGF、5-HT、SP、CGRP、PGE2 等神经递质、炎症因子的合成和释放,减少 ICC 的数量,修复食管黏膜损伤,恢复上皮细胞间的紧密连接结构,抑制神经元重塑,从而达到调节食管反流高敏状态的作用。

然而,现阶段中医药干预食管高敏感的相关研究仍存在以下局限。(1) 机制层面:现有证据多聚焦于治疗前后神经递质或炎症因子等相关因子的变化,对 TRPV1、PAR2 及 ASIC 等膜受体间的级联信号,以及 SP、5-HT、PGE2、肥大细胞等影响因素之间,以及与上述受体间的交互机制,仍缺乏深入探究。(2) 剂效关系:临床研究表明,不同剂量的中药与 GERD 患者食管炎症改善及黏膜修复程度之间存在差异,但现有研究多采用单一固定剂量,尚未从多剂量梯度系统验证中药剂量与疗效之间的量效关系。(3) 研究范式:多数文献仍沿用“中药/复方-检测指标-单一信号通路”的线性研究模式,仅验证药物对某一条通路的调节机制,尚未深入探析多信号通路间的交叉作用机制及网络调控关系。

表1 中药复方调控内脏高敏性治疗GERD的作用机制

受体、因子	中药、复方	作用	核心靶点
TRPV1	疏肝和胃方 ^[21]	下调TRPV1表达	阻断ASIC激活;减少炎症神经肽的释放
	左金丸 ^[22]	调控TRPV1的激活	抑制MAPK/NF-κB;降低炎症因子水平
	健脾清化颗粒 ^[24]	下调TRPV1表达	减少肥大细胞数量及抑制活化;抑制PA R2受体
	六君子合旋覆代赭汤 ^[28, 29]	抑制TRPV1磷酸化	阻断SCF/c-kit信号通道;减少ICC数量
PAR2	和胃降逆方 ^[37]	抑制PAR2激活	改善细胞间隙;下调TRPV1兴奋性;减少神经递质分泌
	胆胃方 ^[38]	下调PAR2表达	下调E-钙黏蛋白表达;减少肥大细胞颗粒及炎症因子释放
	疏肝和胃方 ^[39, 40]	下调PAR2表达	减少炎症因子释放;阻断NF-κB通路;逆转Claudin1/4的下调;抑制PAF的生成
	疏肝和胃降逆汤 ^[41]	下调PAR2表达	下调COX-2蛋白表达;减少炎症因子释放
5-HT	柴胡疏肝散 ^[45]	抑制5-HT分泌	降低嗜铬细胞活性;下调SERT表达
	云威灵 ^[46]	抑制5-HT分泌	阻断PAF生成;减少炎症因子水平
	清郁和降汤 ^[47]	抑制5-HT分泌	抑制TGR5/TRPA1信号通路;抑制PAR2受体表达
NGF	疏肝降逆和胃方 ^[53-54]	抑制NGF释放	抑制NGF/TrkA通路;阻断PSD95、GluA突触可塑性
	和胃降敏汤 ^[55]	抑制NGF释放	抑制NGF/TrkA通路;阻断PSD95、GluA突触可塑
PGE2	黄芩-陈皮 ^[62]	抑制PGE2合成	调控COX-1、COX-2表达;平衡MMP/TIMP的表达
	疏肝和胃方 ^[64]	抑制PGE2合成	下调COX-2受体及mRNA表达

总之,研究中医药对食管反流高敏感相关受体、信号通路及神经-免疫-炎症因子网络的调节作用,可为中药治疗胃食管反流病提供新思路。然该领域仍需在基础机制探索与临床疗效验证等方面深入耕耘,以推动中医药在胃食管反流病治疗中的发展与应用。

参考文献

[1] MARET-OUA J, MARKAR S R, LAGERGREN J. Gastroesophageal Reflux Disease[J]. JAMA, 2020, 324(24):2565.

[2] LU T, LI S, ZHANG J, et al. Meta-analysis on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in China[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(45):6410-6420.

[3] YANPING T, PEICAI L I, XI L, et al. A single-center retrospective study on epidemiological and traditional Chinese medicine syndrome characteristics of 21010 patients with reflux/heartburn symptoms [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(3):574-581.

[4] 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 等. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 [J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2020, 7(1):1-28.

[5] KASUGAI K, OGASAWARA N. Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology and new treatment trends [J]. Intern Med, 2024, 63(1):1-10.

[6] SPECHLER S J. Evaluation and treatment of patients with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor treatment [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(3):437-450.

[7] WOOLF C J, MA Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors [J]. Neuron, 2007, 55(3):353-364.

[8] CHEN W G, SCHLOESSER D, ARENSDORF A M, et al. The emerging science of interoception: sensing, integrating, interpreting, and regulating signals within the self [J]. Trends Neurosci, 2021, 44(1):3-16.

[9] YU M, CHANG C, UNDEM B J, et al. Capsaicin-sensitive vagal afferent nerve-mediated interoceptive signals in the esophagus [J]. Molecules, 2021, 26(13):3929.

[10] YU S, RU F, OUYANG A, et al. 5-Hydroxytryptamine selectively activates the vagal nodose C-fibre subtype in the guinea-pig oesophagus [J]. Neurogastroenterol Motil, 2008, 20(9):1042-1050.

[11] BROZMANOVA M, MAZUROVA L, RU F, et al. Mechanisms of the adenosine A2A receptor-induced sensitization of esophageal C fibers [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016, 310(3):G215-G223.

[12] SAVARINO E, MARABOTTO E, SAVARINO V. Recent insights on functional heartburn and reflux hypersensitivity [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2022, 38(4):417-422.

[13] XU C, NIU X. Progress on the mechanism of visceral hypersensitivity in nonerosive reflux disease [J]. Gastroenterol Res Pract, 2022, 2022:1-7.

[14] 林旭, 倪敏. 肥大细胞在内脏高敏疼痛发生机制中作用的研究进展 [J]. 中外医学研究, 2024, 22(11):176-180.

[15] CREMIN M, TAY E X Y, RAMIREZ V T, et al. TRPV1 controls innate immunity during Citrobacter rodentium enteric infection [J]. PLoS Pathog, 2023, 19(12):e1011576.

[16] JUÁREZ-CONTRERAS R, MOTA-CARRILLO E, PIEDRA-RAMÍREZ A, et al. Capsaicin: beyond TRPV1 [J]. Front Nutr, 2025, 12:1594742.

[17] YUAN C, XIAOSI Z, JUNXIANG L I, et al. Hwei Jiangni granule alleviates visceral hypersensitivity of non-erosive reflux disease stromal interaction molecule 1/transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 pathway [J]. J Tradit Chin Med, 2025, 45(1):1-12.

[18] WICK E C, HOGE S G, GRAHN S W, et al. Transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide, and substance P mediate nociception in acute pancreatitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(5):G959-G969.

[19] 吴白馨, 次仁玉珍, 彭帅, 等. TRPV1 和 NaV1.8 在食管高敏感中的

作用和机制研究[J]. 胃肠病学, 2023, 28(11): 641-649.

[20] 年媛媛, 刘晓红, 孟宪梅, 等. TRPV1、CRF1在反流性食管炎大鼠下丘脑和食管组织中的表达[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(10): 1121-1126.

[21] 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.

[22] 崔国良, 王曼莉, 孙志广. 基于苦味受体和热敏受体探讨左金丸对胃食管反流病模型大鼠炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(12): 961-967.

[23] CUI G, WANG M, LI X, 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.

[24] 车慧, 王凤云, 张佳琪, 等. 健脾清化颗粒对胃食管反流病脾虚湿热证病证结合大鼠食管黏膜肥大细胞活化的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(8): 3181-3188.

[25] 余娟, 肖洁东, 胡宗仁, 等. 潮湿与湿热环境下小鼠回肠组织蛋白质组学的比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5089-5094.

[26] 翁一洁, 郑学宝. 湿热型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立与研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2522-2525.

[27] KAWAMI N, HOSHINO S, HOSHIKAWA Y, et al. Efficacy of rikunshito for functional heartburn: a prospective pilot study [J]. *J Nippon Med Sch*, 2022, 89(1): 56-65.

[28] 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.

[29] 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.

[30] MOKROWIECKA A, BARTOSZEK A, FABISIAK A, et al. The expression of F2RL1, P2RX2, P2RX3 and P2RY2 in the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease and their relationship to reflux symptoms—a pilot study [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(6): 1884.

[31] HASSLER S N, KUME M, MWIRIGI J, et al. The cellular basis of protease activated receptor type 2 (PAR2) evoked mechanical and affective pain [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(11): e137393.

[32] AUJE C, BALZ-HARA D, STEINHOFF M, et al. Protease-activated receptor-4 (PAR4): a role as inhibitor of visceral pain and hypersensitivity [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(11): 1107-1189.

[33] 姚晓茹, 年媛媛, 曹佳馨. PAR2-PKC信号通路在胃食管反流病食管黏膜损伤中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(3): 247-251.

[34] YOSHIDA N, KURODA M, SUZUKI T, et al. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(8): 2237-2243.

[35] BAKER C C, SESSENWEIN J L, WOOD H M, et al. Protease-induced excitation of dorsal root ganglion neurons in response to acute perturbation of the gut microbiota is associated with visceral and somatic hypersensitivity [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 18(4): 101334.

[36] WU L, OSHIMA T, SHAN J, et al. PAR-2 activation enhances weak acid-induced ATP release through TRPV1 and ASIC sensitization in human esophageal epithelial cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(8): G695-G702.

[37] 张双圆, 陈含情, 李军祥, 等. 和胃降逆方治疗非糜烂性胃食管反流病寒热错杂证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(8): 1107-1114.

[38] 张伟, 奚肇宏, 刘梦茹, 等. 胆胃方对十二指肠食管反流模型大鼠蛋白酶激活受体-2及E-钙黏蛋白的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(32): 13-17.

[39] 何洁, 高圆媛, 王杰, 等. 疏肝和胃方对GERD大鼠食管运动功能的影响及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4): 813-817.

[40] 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和炎症因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(6): 219-223.

[41] 马乾章, 刘鹏, 白光. 疏肝和胃降逆汤对胃食管反流病肝胃不和证患者食管黏膜蛋白酶激活受体-2及环氧合酶-2蛋白表达的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(10): 2496-2499.

[42] SUN Y, WU D, LU L, et al. Mesenchymal stem cell-derived apoptotic vesicles regulate irritable bowel syndrome in mice via the 5-HT brain-gut axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 326.

[43] BROERS C, GEERAERTS A, BOECKSTAENS V, et al. The role of serotonin in the control of esophageal sensitivity assessed by multimodal stimulation in health [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(3): e14057.

[44] YANG L, CAI H, TOU J, et al. The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 219.

[45] 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.

[46] 施云芸, 陈霞, 郑继坤, 等. 彝药云威灵对GERD大鼠模型5-HT及内脏高敏感的影响研究[J]. 浙江中医杂志, 2025, 60(5): 381-385.

[47] 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.

[48] AWAD-IGBARIA Y, EDELMAN D, IANSHIN E, et al. Inflammation-induced mast cell-derived nerve growth factor: a key player in chronic vulvar pain? [J]. *Brain*, 2025, 148(1): 331-346.

[49] JIANG L, YE B, WANG Y, et al. Effect and mechanisms of sacral nerve stimulation on visceral hypersensitivity mediated by nerve growth factor [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8019-8024.

[50] USTA OGLU A, DAUDALI F A, AFFLITTO M D, et al. Identification of novel immune cell signature in gastroesophageal reflux disease: altered mucosal mast cells and dendritic cell profile [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282577.

[51] 顾勇, 许草, 俞文超, 等. TrkB/BDNF信号通路参与食道扩张内脏痛新生大鼠动物模型前扣带回皮层神经元高敏机制的研究[J]. 皖南医学院学报, 2025, 44(1): 7-11.

[52] 李鸿斌, 甘春莉, 谢翔雨, 等. 基于小鼠P815与N2a细胞体外共培

养构建模拟肠易激综合征内脏高敏神经增生细胞模型[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(4): 825-832.

[53] 贾越博, 李晶, 赵佳琪, 等. 疏肝降逆和胃方抑制NGF/TrkA信号通路改善非糜烂性胃食管反流病肝郁气滞证大鼠的中枢敏化作用[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(8): 1034-1040.

[54] 何美君, 白光, 李晶, 等. 疏肝降逆和胃方治疗肝胃不和型非糜烂性胃食管反流病临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(11): 1539-1543.

[55] 何琪华, 任珂, 秦玉良. 和胃降敏汤联合奥美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2025, 41(2): 308-310.

[56] 刘凤, 艾玉婷, 毛晓霞, 等. 四逆和胃方联合三联疗法对幽门螺杆菌阳性胃食管反流病患者内脏高敏感、胃肠激素分泌紊乱的调节效果[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(5): 52-56.

[57] KAWABATA A, DIVISION O P A P, KINKI U S O P. Prostaglandin E2 and pain: an update[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(8): 1170-1173.

[58] SARKAR S, HOBSON A R, HUGHES A, et al. The prostaglandin E2 receptor-1 (EP-1) mediates acid-induced visceral pain hypersensitivity in humans[J]. Gastroenterology, 2003, 124(1): 18-25.

[59] GRABAUSKAS G, WU X, GAO J, et al. Prostaglandin E2, produced by mast cells in colon tissues from patients with irritable bowel syndrome, contributes to visceral hypersensitivity in mice[J]. Gastroenterology, 2020, 158(8): 2195-2207.

[60] LIN Y, FU Y, WU C C, et al. Colon distention induces persistent visceral hypersensitivity by mechanotranscription of pain mediators in colonic smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 308(5): G434-G441.

[61] GAO J, XIONG T, GRABAUSKAS G, et al. Mucosal serotonin reuptake transporter expression in irritable bowel syndrome is modulated by gut microbiota via mast cell-prostaglandin E2[J]. Gastroenterology, 2022, 162(7): 1962-1974.

[62] LEE J A, SHIN M, PARK H, et al. Scutellariae radix and citri reticulatae pericarpium mixture regulate PPARγ/RXR signaling in reflux esophagitis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1-13.

[63] 马可迅, 杨梦坤, 姚舜, 等. 连翘泄热汤联合穴位贴敷治疗难治性胃食管反流病痰热互结证的临床研究[J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1654-1658.

[64] 程艳梅, 王高峰, 王宏伟, 等. 疏肝和胃方对反流性食管炎模型大鼠环氧合酶-2及前列腺素E2的影响[J]. 江西中医药, 2012, 43(7): 60-62.

(收稿日期: 2025-09-12)

(本文编辑: 黄明愉)

(上接第28页)

165(4): 1025-1040.

[5] TAKAHASHI Y, SUGIMOTO K, INUI H, et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(13): 3777-3785.

[6] 陈凤, 林琪明, 张伟. 基于“皮部-经络-脏腑”论治干燥综合征相关性间质性肺疾病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1501-1504.

[7] 李萍, 刘白灵, 洗彩莲, 等. 非酒精性脂肪肝患者昼夜节律特点及相关因素分析[J]. 广州医药, 2020, 51(4): 85-88.

[8] CHAI X A, LIN T, LE H D, et al. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock [J]. Cell Metab, 2018, 28(12): 1-17.

[9] 马玲利, 马剑波, 李倬, 等. 间歇性禁食对非酒精性脂肪肝影响的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(9): 1033-1038.

[10] 耿晨蕾, 魏金霞, 李霞, 等. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制与中药多靶点干预机制的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2025, 27(10): 2920-2927.

[11] 田志华, 王少丽, 陈丁铭, 等. 基于“毒损肝络”理论探讨肝纤维化[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(5): 427-430.

[12] 高改娅, 李莎, 薛敬东, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型及证素研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 89-93.

[13] 梁皓, 廖丹丹, 伍漫漫, 等. 罗伟生从脾论治非酒精性脂肪肝[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(5): 843-846.

[14] 万勇, 林云华. 从肾论治非酒精性脂肪性肝病[J]. 光明中医, 2019,

34(5): 683-685.

[15] 王海英, 梁翠梅, 崔静文, 等. 针刺通过抑制肝脏氧化应激改善腹型肥胖型非酒精性脂肪肝大鼠的肝脏脂质代谢[J]. 针刺研究, 2019, 44(3): 189-194, 215.

[16] 杨莉, 李盾, 李伟, 等. 基于经气理论浅析皮部浅刺针法[J]. 安徽中医药大学学报, 2025, 44(3): 1-3.

[17] 雒敏达. 针灸调节肥胖的脂类代谢作用机制研究进展[J]. 江西中医药, 2025, 56(2): 67-71.

[18] 冯舒婷, 李嫦, 孙凤凡, 等. 拔罐辅助治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(12): 1411-1414.

[19] 刘二兰, 李悦, 黄勇. 疏肝健脾法结合穴位埋线治疗对青少年非酒精性脂肪肝(肝郁脾虚型)患者脂质代谢及炎症因子的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(1): 114-116.

[20] 洪力, 杜冰, 王纳, 等. 浅析调节肠道微生态在中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的重要性[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(12): 4-8.

[21] 赵文霞, 杨培伟. 中医外治疗法在非酒精性脂肪性肝病中的应用及其疗效机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 1942-1948.

[22] YANG S R, CHEN L, LUO D, et al. Unlocking the potential: how acupuncture reshapes the liver-centered lipid metabolism pattern to fight obesity[J]. J Integr Med, 2024, 22(5): 523-532.

(收稿日期: 2025-10-09)

(本文编辑: 蒋艺芬)