

• 综述 •

中医药治疗功能性消化不良相关信号通路的研究进展

常雨, 张良霜, 张艺川, 刘永梅, 范明明*

(黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036)

[摘要] 功能性消化不良(FD)是一种广泛流行的功能性胃肠疾病,其症状常反复发作,病程较长,严重影响患者生活质量。目前西医治疗上并没有取得突破性进展,主要采用促胃肠动力药、抑酸药、抗抑郁/焦虑药物和心理治疗等对症治疗,且存在一定的不足与问题,而中医药在治疗FD方面具有独特优势。通过检索国内外文献发现,目前有关中医治疗FD的作用机制与多种信号通路转导有关,对相关信号通路以及分子机制的研究逐渐成为重点。其中主要以SCF/c-Kit信号通路、5-HT信号通路、CRF信号通路、AMPK信号通路、TRPV1信号通路、NF- κ B信号通路、RhoA/ROCK2/MYPT1信号通路等为主,此系列信号通路能够促进胃肠动力、减轻焦虑、加速胃排空、降低内脏高敏感及改善十二指肠微炎症治疗FD。该文对中医药通过调控相关信号通路治疗FD研究进行综述,为进一步对中医药靶向治疗FD的研究提供参考和支持。

[关键词] 中医药; 功能性消化不良; 信号通路; 研究进展

Research progress in signaling pathways related to treatment of functional dyspepsia with traditional Chinese medicine

CHANG Yu, ZHANG Gen-shuang, ZHANG Yi-chuan, LIU Yong-mei, FAN Ming-ming*

(Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

[Abstract] Functional dyspepsia (FD) is a prevalent functional gastrointestinal disease characterized by recurrent and long-lasting symptoms that significantly impact the quality of life of patients. Currently, western medicine treatment has not made breakthrough progress and mainly relies on symptomatic therapies such as gastrointestinal motility agents, acid suppressants, antidepressants/anxiolytics, and psychotherapy. However, these treatments have limitations in terms of insufficient effectiveness and safety. Traditional Chinese medicine (TCM) possesses unique advantages in the treatment of FD. Through literature search in China and abroad, it has been found that the mechanisms of TCM in treating FD is associated with various signaling pathways, and research on these signaling pathways and molecular mechanisms has gradually become a focus. The main signaling pathways include the SCF/c-Kit signaling pathway, 5-HT signaling pathway, CRF signaling pathway, AMPK signaling pathway, TRPV1 signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, and RhoA/ROCK2/MYPT1 signaling pathway. This series of signaling pathways can promote gastrointestinal motility, alleviate anxiety, accelerate gastric emptying, reduce visceral hypersensitivity, and improve duodenal micro-inflammation in the treatment of FD. This article reviewed the research on TCM's regulation of relevant signaling pathways in the treatment of FD, offering references and support for further targeted TCM research in the treatment of FD.

[Key words] traditional Chinese medicine; functional dyspepsia; signaling pathway; research progress

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20230619.601

[收稿日期] 2023-03-30

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金项目(LH2023H079); 黑龙江省博士后基金项目(040102-438); 黑龙江省卫生健康委科研课题(20222121010688); 黑龙江中医药科研项目(ZHY2022-084)

[通信作者] * 范明明, 博士, 主要从事脾胃病的中医药防治研究, E-mail: hutailudehui@163.com

[作者简介] 常雨, 硕士研究生, E-mail: a1256316804@163.com

功能性消化不良(FD)是一种广泛流行的功能性胃肠疾病,其特征是上腹部出现大量复发性症状,且没有任何潜在的器质性病因。为了更好地理解FD的特征表现,罗马IV标准确定了FD的2种亚型:①餐后不适综合征(PDS),表现为早饱和餐后饱胀感;②上腹疼痛综合征(EPS),表现为上腹部灼热或疼痛。FD的发病机制较为复杂,它涉及胃肠运动和感觉功能障碍、黏膜完整性受损、肠道微生物紊乱、低水平免疫激活和肠-脑轴紊乱,从而导致胃排空障碍和胃调节受损^[1]。此外,越来越多的证据表明,十二指肠功能异常,包括肠道微炎症、黏膜通透性增加等在FD发病中起着至关重要的作用。FD症状频繁复发,降低患者生活质量,导致精神心理障碍,给患者造成严重的精神和经济负担。

中医认为FD病位在胃,与肝脾关系密切,脾虚气滞,胃失和降为基本病机,并贯穿于疾病的始终^[2]。FD是中医治疗的优势病种,中医手段在治疗本病方面有着丰富的经验,以其辨证施治、用药安全可靠、疗效确切、不易耐药、手段丰富受到广泛关注。本文将基于细胞信号通路,系统总结有关中医药治疗FD机制研究的特点,为中医治疗FD提供科学依据。

1 FD相关通路概述

1.1 SCF/c-Kit 信号通路概述

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)遍布整个人类消化道,包括食管、胃、小肠和大肠以及肛门内括约肌区域,嵌入在肠神经系统和平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的节段之间。但是ICC作为胃肠道肌层的次要组成部分,仅存在约5%的细胞,同时表现出不同的形态特征和组织分布^[3]。ICC在胃肠道收缩以及各种动力障碍相关的病因和发病机制的研究中占有中心地位。其功能包括:①为起搏器细胞,产生称为慢波的肠道自发电节律;②ICC通过缝隙连接与SMC形成低电阻连接,慢波去极化传导到肌肉细胞中,从而引起平滑肌的收缩运动;③介导神经递质的产生和调节^[4]。有研究表明FD伴有ICC数量的减少或缺失、分布异常、网络结构破坏。

酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinase, c-Kit)是原癌基因产物,是胃肠道ICC的特异性受体,又称干细胞因子受体,与其天然配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)特异性结合,每个SCF能与2个c-Kit单体结合,几乎没有替代受体,形成c-Kit同源二聚体,启动SCF/c-Kit信号通路。该通路已被证明在调节ICC的增殖、分化功能中起关键作用。SCF/c-Kit信号通路的异常可以触发调节胃肠道ICC增殖、分化和发育的基因的特异性表达,导致异常的慢波节律,从而降低平滑肌运动并减慢胃肠道的动态,从而诱发FD。目前对SCF/c-Kit信号通路的研究集中在ICC,但是ICC并不是该通路的唯一靶点,还有肥大细胞(mast cell, MC)、神经细胞(neural cell, NC)等,可以通过调节MC来降低内脏敏感性。此外,考虑到SCF/c-Kit信号通路介导的对参与感测神

经递质水平的受体系统磷酸化状态的影响,可以解释患者焦虑抑郁的不良情绪与躯体刺激状态之间的关系。

1.2 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号通路概述

5-HT既是胃肠道中重要的信号分子,也是一种神经递质。人体内大约95%的5-HT来自胃肠道,主要有2个来源:①其中90%储存在肠黏膜基底部的肠嗜铬细胞(chroffin cell, EC)中,肠嗜铬细胞是5-HT产生的最重要来源;②肠道神经元(约占神经元的1%)也合成了相对微量的5-HT^[5]。色氨酸是5-HT生物合成的前体,合成取决于来自饮食的氨基酸L-色氨酸向5-羟色氨酸(5-HTP)的初始转化,而后通过L-氨基酸脱羧酶将5-HTP转化为5-HT。限速酶色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)介导5-HTP,是触发5-HT合成的关键酶,有限速酶色氨酸羟化酶1(TPH1)和限速酶色氨酸羟化酶2(TPH2)2种亚型^[6]。EC细胞从L-色氨酸合成5-HT是TPH1介导的,TPH1存在于EC和肥大细胞中并负责大多数外周5-HT的产生;而神经元5-HT的合成是由TPH2介导的,由大脑中的5-HT能神经元表达,TPH2则存在于肠神经元中和大脑中。

EC能够感知肠腔中的信号,并且起到机械和化学传感器的作用,通过从其基底外侧表面释放5-HT对腔内刺激作出反应,激活位于固有层的内在和外传入神经纤维上的多种5-HT受体(5-HT receptor, 5-HTR)家族介导许多胃肠道功能,包括蠕动、分泌、血管舒张和内脏疼痛的感知。肠道中多种类型的5-HTR对平滑肌细胞具有不同的功能,5-HTR主要有7种,每种又根据其位置和靶细胞类型发挥兴奋性和/或抑制性影响,分不同亚型,其中5-HT3和5-HT4受体亚型在肠道中得到了最广泛的研究^[7]。

在正常情况下,5-HT在发挥生理作用后通过肠黏膜上皮细胞膜上的5-HT转运体(serotonin reuptake transporter, SERT)再摄取至细胞内灭活,或者进入血流,在血流中被运输到血小板中,在血小板中储存以备将来使用。SERT存在于中枢神经系统和消化道中,在肠道的神经元和肠上皮细胞中高度表达,SERT基因启动子区存在多态性位点,形成L/L、L/S、S/S 3种等位基因类型。SERT可以通过快速摄取5-HT介导5-HT的作用,是介导5-HT生物活性的最重要的转运蛋白,在内脏超敏反应的产生中起重要作用。

5-HT是正常控制肠运动和内脏感觉的关键信号分子,5-HT的合成、释放、与受体结合及重摄取等的过程构成5-HT信号系统,而5-HT信号系统的异常中的病理生理学变化会导致运动障碍和内脏超敏反应,故该信号通路的异常与功能性胃肠病密切相关。

1.3 CRF 信号通路概述

肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)是从哺乳动物中CRF相关肽家族中分离出的第1个肽,除CRF外,CRF信号系统还包括3种CRF相关肽,即尿皮质素1(urocortin 1, Ucn1)、尿皮质素2(Ucn2)、尿皮质素3

(Ucn3) 以及 2 种 G 蛋白偶联受体 (GPCR), 包括 CRF 受体 1 型 (CRF-R1) 和 CRF 受体 2 型 (CRF-R2), CRF 通过激活分布在整个外周和大脑的 CRF-R1 和 CRF-R2 来介导生理应激反应^[8]。在大脑中, CRF 由下丘脑室旁核 (PVN) 合成并储存在下丘脑的正中隆起区域, 在外周, CRF 在肠道的各个区域表达。CRF 主要负责通过激活下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴来调节和/或启动应激反应。功能性胃肠疾病的罗马 IV 标准提出, FD 的本质是肠-脑相互作用的紊乱, 而 CRF 在中枢神经系统和胃肠道中广泛表达, 是脑-肠轴响应压力的关键调节因子。通过脑-肠轴急、慢性应激的影响可以通过交感神经、迷走神经等支配介导迅速施加到肠道功能上, 应激是与许多胃肠道疾病的发作、加重和再激活相关的主要因素之一, 大脑和外周过度活跃的 CRF 信号传导与 FD 的临床相关性越来越受到关注。

CRF 受体的激活与应激相关的胃和结肠运动功能改变有着密切联系, 主要表现为中枢或外周 CRF 抑制胃排空并刺激结肠运输。一些动物实验进行 CRF 配体的静脉注射或腹腔注射给药模仿类似于应激引起的变化, 重现了与肠道运动功能的压力相关的改变, 而其拮抗剂减轻了应激诱导的胃肠道功能改变。急性束缚应激 (ARS) 通过交感神经通路和中枢 CRF2 受体抑制胃运动。在慢性束缚致抑郁模型 (CRS) 大鼠模型中, 当大鼠接受不同类型的应激源多日时, 也观察到胃排空延迟和胃收缩减弱, PVN 中 CRF mRNA 表达增加。这表明外周和中枢 CRF 信号通路共存, 并且它们可能在与压力相关的肠道功能改变中起关键作用^[9]。

CRF 信号通路会影响肠道黏膜微炎症及屏障功能。有研究表明与健康受试者相比, FD 患者胃中的 MC 数量更多, 局部免疫细胞浸润形式的微炎症, 特别是嗜酸性粒细胞 (EOS) 和 MC, 是 FD 发病机制的特征^[10]。MC 分布在黏膜中, 它们在从先天免疫到适应性免疫的过渡中起着重要作用, 活化的肥大细胞释放各种炎症介质, MC 是导致十二指肠微炎症的关键因素之一。CRF 与其受体 (主要是 CRF-R1) 的结合导致 MC 脱颗粒, 进一步影响上皮屏障完整性, CRF 还诱导肠道 NF- κ B 的表达, 从而加重肠道炎症, 导致细胞因子释放, 改变了几种紧密连接蛋白的表达, 包括 claudin-2、ZO-1、claudin-1 和 occludin, 损害屏障功能并增加肠道通透性。此外, 细胞因子可以导致小胶质细胞过度激活, 增加大脑中的氧化应激, 并降低重要大脑区域的神经可塑性, 这些变化可能激活 HPA 轴, 导致低度胃肠黏膜炎症, 增加胃肠道敏感性, 并加重胃肠道症状。

CRF 信号通路在应激引起的内脏高敏感中发挥重要作用。下丘脑可感知应激因素释放 CRF, CRF 促进垂体释放促肾上腺皮质激素 (ACTH), 然后 ACTH 促进肾上腺分泌皮质酮进入血液, 皮质酮的增加是 HPA 轴活化的重要标志, 其血清浓度与抑郁、焦虑或其他问题密切相关^[11]。动物模型中 CRF 和 HPA 轴系统的应激介导刺激或相互作用与内脏超敏

反应有关, 这是 FD 发病机制的一个关键特征, 与健康受试者相比, FD 患者对应激的反应性更强, 表现为 HPA 轴反应失调。在外周, CRF-R1 诱发内脏疼痛高敏感, 使用 CRF 或 CRF-R1 激动剂可诱导小鼠的内脏超敏反应, 同时慢性心理应激诱导的大鼠内脏痛觉高敏感, 其结肠中 CRF-R1 基因表达上调, 但不影响 CRF-R2, 而外周 CRF-R2 抑制内脏痛觉过敏。在中枢, 仍指出脑 CRF-R1 激活诱导内脏超敏反应, 但关于 CRF-R2 激活对内脏疼痛的影响, 仍然知之甚少。

CRF 信号通路对 FD 心理合并症的发病机制具有重要意义。很大比例患者伴有焦虑抑郁症状是 FD 的一个突出特征, 心理异常通常与其发病机制有关, 故将压力和抑郁与胃肠道感觉和运动功能改变联系起来。LIU L 等^[12]使用 0.1% 碘乙酰胺 (IA) 刺激幼鼠的方法, 导致成年慢性胃超敏反应和运动功能障碍, 制作了 FD 动物模型, 并进行研究发现, 新生儿期短暂的胃刺激可诱导抑郁和焦虑样行为的长期增加, 下丘脑中 CRF 的表达增加, 以及 HPA 轴对压力的敏感性增加, 抑郁样行为可能由 CRF-R1 受体介导。综上, CRF-R1 被认为引起焦虑, 而拮抗或敲除 CRF-R1 可以减少类似焦虑的行为, 这些发现对 FD 患者心理合并症的发病机制具有重要意义。

1.4 AMPK 信号通路概述

自噬是由溶酶体介导的程序性细胞降解途径, 其在维持细胞稳态、清除细胞内有毒物质和平衡代谢能量方面起着重要作用。慢波通过去极化诱导激活电压依赖性 Ca^{2+} 通道传播, 促进 Ca^{2+} 进入 ICC 并诱导 Ca^{2+} 释放, 细胞膜 Ca^{2+} /钙调蛋白 (CaM) 依赖性蛋白激酶 2 (CaMK II) -AMPK 途径在细胞膜 Ca^{2+} 水平增加后诱导自噬, 自噬超负荷导致 ICC 的破坏并导致胃肠动力障碍^[13]。此外, 在 FD 大鼠模型中发现, 腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK)/结节性硬化蛋白复合体 2 (TSC2) 信号通路失活, 大鼠胃组织中的胃促生长素 (ghrelin) 水平降低, 雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂能通过激活自噬促进电针对 FD 大鼠治疗的积极作用。因此, 可以认为自噬在 FD 中起着重要作用。

1.4.1 AMPK/mTOR 信号通路 ghrelin 是一种由 28 个氨基酸组成的脑肠肽, 是目前唯一确定的能够诱发饥饿感的胃激素, 并通过涉及中枢神经系统的机制启动食物摄入, 腹腔注射 ghrelin 能加速大鼠胃排空效应。而 mTOR 可能在促进 ghrelin 分泌的过程中发挥作用, mTOR 抑制剂进一步增加了电针处理的 FD 大鼠的肠道推进和胃排空速率, 而 mTOR 激动剂则相反。综上, ghrelin 与 ICC 及 AMPK/mTOR 信号通路之间具有重要联系, ghrelin 促 FD 胃肠动力的作用可能与 AMPK/mTOR 信号通路介导 ICC 自噬调节有关。

1.4.2 AMPK/ULK1 信号通路 AMPK 是调节细胞能量和代谢稳态的重要途径, mTOR 是诱导过程中关键的分子, 它在自噬的发生和发展中很重要。mTOR 是 AMPK 重要的下游信号分子, 在自噬调控中起负调节作用, AMPK/mTOR 信

号通路共同构成了细胞中合成代谢和分解代谢过程的切换。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(ULK)是自噬信号通路唯一一个具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的核心蛋白,目前发现AMPK和mTOR这2个激酶可催化ULK1的磷酸化,这在自噬中起着十分重要的作用。

1.5 NF- κ B 信号通路概述

核转录因子- κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)是一种重要的参与炎症介导的核转录因子,NF- κ B家族有5个成员,包括NF- κ B1(p50)、NF- κ B2(p52)、RelA(p65)、RelB和c-Rel,通常所说的NF- κ B蛋白,是指p65/p50亚单位形成的二聚体。在稳态环境中,p65和p50被抑制性蛋白(inhibitor kappaB, I κ B)隔离在细胞质中,激活经典NF- κ B的关键步骤是IKK(I κ B激酶)复合物磷酸化、泛素化I κ B蛋白,之后NF- κ B二聚体得到释放,NF- κ B易位到细胞核并激活靶基因。而激活后,NF- κ B诱导免疫系统中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL- β 等炎症因子的产生,导致炎症反应,另一方面,这些炎症因子激活NF- κ B信号通路,长期以来,NF- κ B被认为是一个典型的促炎症信号通路,是炎症、应激反应、细胞增殖和凋亡的核心因素。

1.5.1 TLR4/NF- κ B p65 信号通路 NF- κ B是炎症启动的关键转录因子,Toll样受体(TLRs)是机体参与先天免疫的一类重要蛋白,故对FD具有重要作用。降低大鼠Toll样受体4(TLR4)、核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)、NF- κ B p-p65蛋白表达及TLR4、NF- κ B p65基因转录,阻止NF- κ B p65向细胞核移位,从而抑制TLR4/NF- κ B p65信号通路,可以减少下游炎症因子IL-6、TNF- α 表达,改善十二指肠黏膜屏障损伤。

1.5.2 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路 p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族的重要组成部分,激活后转移至细胞核,p38 MAPK/NF- κ B是经典炎症反应相关途径。可以通过抑制p38 MAPK/NF- κ B信号通路,进而降低IL-2、TNF- α 等血清炎症因子的含量,改善FD相关症状。

1.5.3 TLR9/NF- κ B/iNOS 信号通路 Toll样受体9(TLR9)可通过中间信号分子,激活NF- κ B,而作为NF- κ B重要的下游信号分子,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)参与多种炎症反应,故可以通过抑制TLR9/NF- κ B/iNOS炎症通路,进而降低相关炎症因子表达。

1.6 TRPV1 信号通路概述

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)蛋白家族是主要位于细胞膜上的一类由诸多成员组成的非选择性阳离子通道大家族,对Ca²⁺和Na⁺等离子具有高度通透性,瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)是TRP中的一个亚型。内脏传入对有害刺激的反应取决于包括TRP通道在内的感觉转换器分子的表达和活动决定的,故TRPV1也被称为躯体和内脏疼痛中伤害性信号的传感器。TRPV1被激活后,细胞内Ca²⁺浓度

上升,神经末梢产生去极化动作电位,将感受到的刺激转换为化学信号,对人体多个系统的功能产生影响,刺激机体进行关键生理活动,例如促进神经末梢释放神经肽类和兴奋性氨基酸,当背根神经节中TRPV1被激活后将促进P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等痛觉相关物质释放,从而使大脑皮层形成痛觉。史孝敏等^[14]通过对30例FD患者研究发现,FD患者TRPV1-CGRP在食管下段、胃窦部、十二指肠球部黏膜的表达较正常人显著增加,可能与内脏高敏感有关。汪辉玉^[15]亦通过研究发现,FD患者胃窦黏膜TRPV1的表达较正常人显著增加,且TRPV1与CGRP的表达在统计学上呈正相关。

MC的活化是指从成熟MC的储存中释放颗粒,从而触发相邻细胞或组织的生物效应,这个过程称为MC的脱颗粒,之后MC脱颗粒释放的类胰蛋白酶和胰蛋白酶可以特异性剪切脊髓传入神经元蛋白酶激活受体2(PAR2),PAR2的激活致敏伤害性神经元上的TRPV1,致敏受体反作用于伤害性神经元,可引起感觉神经末梢肽类物质的释放,形成肥大细胞-PAR2-TRPV1信号通路。

1.7 RhoA/ROCK2/MYPT1 信号通路

RAS同源基因家族成员A(RhoA)属于小G蛋白超家族的亚家族成员,Rho激酶(Rho-kinase, ROCK)是目前研究最清楚的RhoA下游效应分子,ROCK分为ROCK1和ROCK2,是丝氨酸/苏氨酸激酶家族的成员,RhoA/ROCK对胃平滑肌收缩发挥重要作用。ROCK活化后将肌球蛋白轻链磷酸酶靶向亚基1(MYPT1)在Thr696位点处进行磷酸化修饰,进而修饰成p-MYPT1,最后通过抑制肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)的活性使平滑肌的收缩能力增强,因此p-MYPT1的表达水平常被认为是反映ROCK活性的重要标志。现将上述FD信号通路的作用路径汇总,见图1。

2 中医药治疗研究

2.1 药物治疗研究

中医药物疗法目前相关研究主要集中在动物实验,所用观察靶点方法主要包括ELISA、RT-PCR、Western blot(WB)、透射电子显微镜等;大鼠胃敏感性使用电子恒压器检测,胃平滑肌肌条收缩实验检测平滑肌收缩频率。其中抑郁样行为的行为测试包括蔗糖偏好测试、强迫游泳实验(FST)系统;焦虑样行为的行为测试包括高架十字迷宫(EPM)、旷场实验(OFT)、明暗箱实验(LDB)。干预措施分为药物手段(中药复方、中成药等)及非药物手段(电针、艾灸等),其中中药复方包括如香砂六君子汤、柴胡疏肝散等广泛使用并被专业指南推荐的经方,还有现代医家们通过继承名老中医学术思想和临床经验,不断总结其辨证论治的规律和用药经验,最终形成的自拟方。现将中医药物疗法治疗FD信号通路的作用路径及各靶点变化趋势汇总,见表1。

2.2 非药物治疗研究

针刺可以根据经络与脏腑在生理病理上相互联系,相互

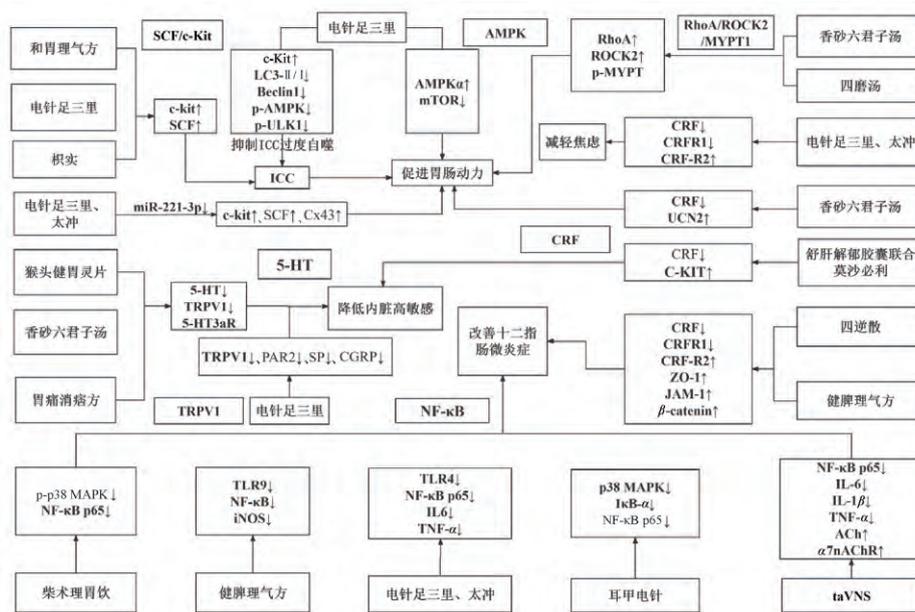


图 1 功能性消化不良信号通路作用路径

Fig.1 Action patterns of functional dyspepsia-related signaling pathways

表 1 中医学药物疗法对功能性消化不良相关通路的调控作用

Table 1 Regulatory effect of traditional Chinese medicine therapy on functional dyspepsia-related pathways

中医干预措施	调控通路	作用靶点	作用	参考文献
和胃理气方(柴胡、枳实、陈皮、厚朴、木香、党参、白豆蔻、甘草)	SCF/c-Kit 信号通路 ↑	c-Kit、SCF mRNA 及蛋白 ↑	胃肠动力 ↑、抑郁状态 ↓	[16]
枳实	SCF/c-Kit 信号通路 ↑	c-Kit、SCF mRNA 及蛋白 ↑, ICC ↑	胃肠动力 ↑	[17]
胃痛消痞方(党参、白芍、柴胡、白术、延胡索、砂仁、炒麦芽、枳实、焦山楂、炙甘草、鸡内金)	5-HT 信号通路 ↑	5-HT 蛋白 ↑、5-HT3aR mRNA ↑	胃肠动力 ↑	[18]
猴头健胃灵片(猴头菌丝体、海螵蛸、醋延胡索、酒白芍、醋香附、甘草)	5-HT 信号通路 ↓	5-HT ↓	胃敏感性 ↓	[19]
香砂六君子汤(党参、麸炒白术、茯苓、炙甘草、砂仁、木香、陈皮、法半夏)	5-HT 信号通路 ↓	TRPV1、5-HT ↓	胃敏感性 ↓	[20]
舒肝解郁胶囊(贯叶金丝桃、刺五加)联合莫沙必利	CRF 信号通路 ↓	CRF 蛋白 ↓	胃敏感性 ↓	[21]
香砂六君子汤(半夏、陈皮、木香、砂仁、党参、白术、茯苓、甘草)	CRF 信号通路 ↓	CRF 蛋白及 mRNA ↓、UCN2 蛋白及 mRNA ↑	胃肠动力 ↑	[22]
健脾理气方(党参、炒白术、茯苓、炙甘草、木香、砂仁、厚朴、延胡索、法半夏)	CRF 信号通路 ↓	CRF、CRF-R1 ↓	十二指肠微炎症 ↓	[23]
四逆散(甘草、柴胡、枳实、芍药)	CRF 信号通路 ↓	CRF ↓、CRF-R1 ↓、CRF-R2 ↑、MC ↓、ZO-1 ↑、JAM-1 ↑、β-catenin ↑、E-cadherin ↓	十二指肠微炎症 ↓	[24]
柴术理胃饮(柴胡、白术、党参、枳实、白芍、陈皮、姜半夏、丹参、砂仁、炙甘草)	p38 MAPK/NF-κB 信号通路	p-p38 MAPK、NF-κB p65 蛋白及 mRNA ↓	胃肠动力 ↑	[25]
健脾理气方(党参、炒白术、茯苓、炙甘草、木香、砂仁、厚朴、延胡索、法半夏)	TLR9/NF-κB/iNOS 信号通路 ↓	TLR9 ↓、NF-κB ↓、iNOS ↓	十二指肠微炎症 ↓	[26]
四磨汤(木香、枳壳、乌药、槟榔)	RhoA/ROCK 信号通路 ↑	RhoA 及 ROCK 蛋白及 mRNA ↑	胃肠动力 ↑	[27]
香砂六君子汤(半夏、陈皮、木香、砂仁、党参、白术、茯苓、甘草)	RhoA/ROCK2/MYPT1 信号通路 ↑	RhoA ↑、ROCK2 ↑、p-MYPT1 ↑、ChAT ↑、VIP ↑	胃肠动力 ↑	[28]

注: ↑.上调; ↓.下调。

影响的机制,对人体进行作用,最后达到祛邪扶正、调和阴阳、疏通经络的作用。针刺主要通过调节脑肠轴紊乱、调节胃肠动力、调节内脏高敏感性、调节肠道菌群等来治疗FD。

对FD相关通路的调控作用的研究则主要集中在电针足三里、太冲等穴。现将中医非药物治疗法治疗FD信号通路的作用路径及各靶点变化趋势汇总,见表2。

表2 中医非药物治疗法对功能性消化不良相关通路的调控作用

Table 2 Regulatory effect of traditional Chinese medicine non-pharmacological therapy on functional dyspepsia-related pathways

中医干预措施	调控通路	作用靶点	作用	参考文献
电针(足三里)	SCF/c-Kit 信号通路 ↑	c-Kit、SCF mRNA 及蛋白 ↑, ICC ↑	胃肠动力 ↑	[29]
电针(足三里、太冲)	SCF/c-Kit 信号通路 ↑	CX43、SCF、c-Kit mRNA 及蛋白 ↑ 及 miR-221-3p mRNA ↓, ICC ↑	胃肠动力 ↑	[30]
电针(足三里、太冲)	CRF 信号通路 ↓	CRF、CRF-R1 蛋白 ↓, CRF-R2 蛋白 ↑	焦虑状态 ↓	[31]
电针(足三里)	AMPK/mTOR 信号通路 ↑	AMPK α mRNA 及蛋白 ↑, mTOR mRNA 及蛋白 ↓	胃肠动力 ↑	[32]
电针(足三里)	AMPK/ULK1 信号通路 ↓	c-Kit ↑, LC3-II/I ↓, Beclin 1 ↓, p-AMPK ↓, p-ULK1 ↓	胃肠动力 ↑	[33]
经皮耳穴迷走神经刺激(耳穴“胃”及“心”)	NF- κ B 信号通路 ↓	NF- κ B p65 ↓, IL-6 ↓, IL-1 β ↓, TNF- α ↓, ACh ↑, α 7nAChR ↑	胃敏感性 ↓、胃肠动力 ↑	[34]
电针(足三里、太冲)	TLR4/NF- κ B p65 信号通路 ↓	TLR4 ↓, NF- κ B p65 ↓, IL6 ↓, TNF- α ↓	十二指肠微炎症 ↓	[35]
耳甲电针(耳甲腔内富含迷走神经传入纤维为刺激点)	p38 MAPK/NF- κ B 信号通路 ↓	p38 MAPK ↓, I κ B- α ↓, NF- κ B p65 ↓, IL-2 ↓, TNF- α ↓	十二指肠微炎症 ↓	[36]
电针(足三里)	MC/PAR2/TRPV1 信号通路 ↓	TRPV1 ↓, PAR2 ↓, SP ↓, CGRP ↓	胃敏感性 ↓	[37]

3 总结与展望

综上所述,FD是由多种原因共同引起的消化系统疾病,其发生发展过程中有多种信号通路参与,中医药手段主要包括中药复方、针刺等通过SCF/c-Kit信号通路、5-HT信号通路、CRF信号通路、AMPK信号通路、TRPV1通路、NF- κ B通路、RhoA/ROCK2/MYPT1信号通路发挥作用治疗FD,体现了中医药治疗FD多层次、多途径、多靶向治疗的优势。且本文发现香砂六君子汤可通过5-HT信号通路、CRF信号通路降低胃敏感性进而改善FD,健脾理气方也可同时影响CRF信号通路及TLR9/NF- κ B/iNOS信号通路起到不同作用干预FD,电针足三里更是可能影响多条信号通路从而发挥不同效果。证明即使同一组方也可能影响不止一条通路,不能确定是某条通路单独发挥作用。此外,通路信号间不是孤立存在的,往往存在共同效应分子,同时各信号通路之间也可能有网络联系,但目前本文所列研究都仅都关注某条特定信号通路开展,没有实现多条信号通路串联。这就启示在今后的研究过程中应对多条信号通路的共同效应分子设计不同干预药物方案进行实验对比,阐明药物与信号因子之间的具体机制。同时还要重点研究多条信号通路串联的现象,进行深层次的探索,为后续中医药治疗FD机制研究和新药研发提供新思路。

当下中医药治疗FD相关通路研究还存在一些不足:

①目前的研究仍以基础研究为主,需要高质量的临床试验来深化研究成果;②部分研究往往过于片面,过多集中在中药复方对某条信号通路的影响,未能体现单味中药或中药复

方配伍特色发挥的作用;③部分研究作用靶点仅以经典靶点蛋白作支撑,无法整体判断相关通路在全过程中的参与程度;④研究过程中依据不同证型对动物进行造模时,其造模效果还未有明确的判定标准,需要进一步完善。

[参考文献]

- [1] 范明明,常雨,张良霜,等.基于脑-肠-菌轴探讨FD相关研究进展[J].医学研究杂志,2022,51(6):1.
- [2] 张声生,赵鲁卿.功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(6):2595.
- [3] 陶永彪,汪龙德,牛媛媛,等.中医疗法靶向干预SCF/c-Kit信号通路改善功能性消化不良机制研究进展[J].中国中医药信息杂志,2023,doi:10.19879/j.cnki.1005-5304.202209235.
- [4] 刘琰,唐艳萍.Cajal间质细胞在消化道动力障碍性疾病中的研究进展[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(8):60.
- [5] 苏海霞,付兆媛,高永泽,等.5-羟色胺与腹泻型肠易激综合征相关性及其中医药调控研究进展[J].中国全科医学,2023,26(21):2678.
- [6] 刘启鸿,胡剑云,王宁馨,等.5-羟色胺信号系统的研究概况[J].医学综述,2021,27(11):2099.
- [7] 古巧燕,张军.5-羟色胺与功能性消化不良相关性研究进展[J].西部医学,2015,27(1):155.
- [8] HAGIWARA S I, KAUSHAL E, PARUTHIYIL S, et al. Gastric corticotropin-releasing factor influences mast cell infiltration in a rat model of functional dyspepsia[J]. PLoS ONE, 2018, 13(9): e203704.
- [9] HUSSAIN Z, KIM H W, HUH C W, et al. The effect of

- peripheral CRF peptide and water avoidance stress on colonic and gastric transit in guinea pigs [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(4): 872.
- [10] YAMG Y, YU H, BABYGIRIJA R, et al. Electro-acupuncture attenuates chronic stress responses via up-regulated central NPY and GABA (A) receptors in rats [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 629003.
- [11] SCHREIBER A L, GILPIN N W. Corticotropin-releasing factor (CRF) neurocircuitry and neuropharmacology in alcohol drinking [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2018, 248: 435.
- [12] LIU L, LI Q, SAPOLSKY R, et al. Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression- and anxiety-like behavior as adults [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(5): e19498.
- [13] 毛兰芳, 汪龙德, 杜晓娟, 等. 基于 ICC 自噬探讨疏肝健脾法调节功能性消化不良胃肠动力障碍的研究思路 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(12): 1916.
- [14] 史孝敏, 彭燕. 辣椒素受体 1 在功能性消化不良上消化道中的表达及其意义 [J]. *胃肠病学*, 2016, 21(7): 414.
- [15] 汪辉玉. 辣椒素受体 (TRPV1) 在功能性消化不良患者胃粘膜的表达研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [16] 姜巍, 周剑杰, 程寒, 等. 基于干细胞因子 (SCF) /c-Kit 信号通路探讨和胃理气方治疗功能性消化不良胃肠运动功能障碍的作用机制 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(4): 766.
- [17] 邓静, 凌江红, 上官鑫超, 等. 枳实对功能性消化不良大鼠胃 Cajal 间质细胞及其 SCF/c-Kit 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2304.
- [18] 范梦男, 张博, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠 5-HT 及其受体表达影响的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11): 229.
- [19] 赵鲁卿, 张声生, 宋瑾, 等. 猴头健胃灵片对功能性消化不良大鼠胃敏感性 & 5-HT 分泌的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(5): 309.
- [20] 赵静怡, 赵鲁卿, 朱春洋, 等. 香砂六君子汤对功能性消化不良模型大鼠胃敏感性 & 十二指肠五羟色胺、TRPV1 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(7): 613.
- [21] 包瑞玲, 刘文滨, 丁瑞峰, 等. 舒肝解郁胶囊联合莫沙必利对功能性消化不良大鼠胃黏膜 CRF、c-Kit 表达的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(2): 506.
- [22] 李娟娟, 王凤云, 吕林, 等. 香砂六君子汤对功能性消化不良脾虚证大鼠胃动力及 CRF、UCN2 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(3): 1.
- [23] 朱春洋, 赵鲁卿, 李玉欣, 等. 健脾理气方对功能性消化不良大鼠促肾上腺皮质激素释放因子相关通路的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(1): 96.
- [24] ZHU C, ZHAO L, ZHAO J, et al. Sini san ameliorates duodenal mucosal barrier injury and low-grade inflammation via the CRF pathway in a rat model of functional dyspepsia [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 53.
- [25] 范明明, 韩海瑞, 林伟, 等. 柴术理胃饮对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠 p38MAPK、NF- κ B 表达的影响 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(12): 1631.
- [26] 常雄飞, 赵鲁卿, 贾梦迪, 等. 健脾理气方对功能性消化不良模型大鼠十二指肠 TLR9/NF- κ B/iNOS 通路的影响 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(7): 606.
- [27] 邱娟娟, 李玉春, 邱阳, 等. 四磨汤与功能性消化不良模型大鼠胃 RhoA 及 ROCK 的关系研究 [J]. *吉林中医药*, 2022, 42(1): 58.
- [28] 刘梦雅, 成映霞, 白敏, 等. 香砂六君子汤调控 RhoA/ROCK2/MYPT1 信号通路改善功能性消化不良大鼠胃动力的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(4): 1.
- [29] 王计雨, 康朝霞, 韩永丽, 等. 电针足三里调控 SCF/c-Kit 信号通路对功能性消化不良大鼠胃窦组织肌内 Cajal 间质细胞的作用 [J]. *湖北中医杂志*, 2019, 41(4): 3.
- [30] 周丽. miR-221-3p 介导电针治疗功能性消化不良大鼠的机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [31] 金恒, 凌家艳, 徐派的. 电针干预对功能性消化不良大鼠下丘脑 CRF 及其受体的影响 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(3): 399.
- [32] 唐雷, 徐派的, 张红星, 等. 电针对功能性消化不良大鼠胃窦 AMPK α 及 mTOR 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(2): 196.
- [33] 潘小丽, 周丽, 王丹, 等. 电针“足三里”对功能性消化不良大鼠胃排空及自噬信号通路的影响 [J]. *针刺研究*, 2019, 44(7): 486.
- [34] 韩娟, 魏玮, 王宏才, 等. 经皮耳穴迷走神经刺激治疗功能性消化不良的机制研究 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(6): 517.
- [35] 王丹, 张红星, 荣培晶, 等. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠十二指肠 TLR4、NF- κ B p65 的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(9): 1337.
- [36] 吴冬. 基于 p38MAPK/NF- κ B 信号通路探讨耳甲电针治疗功能性消化不良的效应与机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [37] 董佳梓, 荣培晶, 马铁明, 等. 电针“足三里”对功能性消化不良内脏高敏感大鼠肥大细胞/瞬时受体电位香草酸亚型 1 通路的影响 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(7): 592.

[责任编辑 丁广治]