

# 基于“以枢调枢”与 ICC 线粒体自噬相关性探讨 芪石升降归元饮治疗 GERD 的理论基础<sup>\*</sup>

罗贞艺<sup>1</sup>, 张羽<sup>1</sup>, 蒙华莹<sup>1</sup>, 张云燕<sup>2</sup>, 黎丽群<sup>2</sup>, 刘礼剑<sup>2</sup>,  
谭金晶<sup>2\*\*</sup>, 谢胜<sup>2\*\*</sup>

(1. 广西中医药大学研究生院 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院 南宁 530023)

**摘要:** 脏腑经络枢机失衡所致的消化道动力障碍与胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)发病相关,脾胃为气机之枢纽,可以运化水谷精微转化为能量,而任督统诸身之阴阳,构成人体最大的脏腑经络交感循环系统,故任督二气之交感平衡是脾胃枢机条衡的原动力;Cajal 间质细胞(Interstitial cells of Cajal, ICC)是消化道动力之枢纽,可以通过线粒体自噬途径维持线粒体能量代谢功能,改善消化道动力。故本文以脏腑经络枢机之枢转驱动 ICC 线粒体能量平衡的“以枢调枢”理论为切入点,探讨了 GERD“任督二脉枢机失衡-脾胃运化功能失调”以及“ICC 线粒体自噬障碍-ICC 起搏与传导功能失常-消化道动力障碍”的分子生物学理论基础,并阐释基于“以枢调枢”创立的中药复方芪石升降归元饮治疗 GERD 的可行性,有助于实现“以枢调枢”理论的微观化、具体化及实现中医药理论的现代化,并为 GERD 的诊疗提供理论依据。

**关键词:** 胃食管反流病 以枢调枢 ICC 线粒体自噬 芪石升降归元饮

doi: 10.11842/wst.20220615007 中图分类号: R285 文献标识码: A

胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃、十二指肠内容物反流进入食管,进而引起的以烧心、反酸等临床症状为主的疾病<sup>[1]</sup>。研究表明,GERD 全球发病率约为 13%-20%,且呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。目前认为,GERD 发病机制可能与上消化道动力障碍相关<sup>[3]</sup>,Cajal 间质细胞(Interstitial cells of Cajal, ICC)作为调节胃电节律及平滑肌舒缩功能的起搏细胞,是消化道动力的“功能之枢”<sup>[4]</sup>,当机体内外界应激刺激 ICC 时,ICC 会启动线粒体自噬途径来维持自身稳态及细胞内外环境的平衡,以满足机体能量供应及维持 ICC 的正常起搏功能<sup>[5]</sup>。中医学认为,脾胃枢机失

衡与 GERD 发病密切相关,“中焦斡旋,一气周流”是脾胃得以运化水谷精微以转化为能量维持机体正常生命活动的基础,而任督统诸身之阴阳,以构成人体最大的阴阳交感循环系统,故任督二气之交感平衡是脾胃发挥“功能之枢”的原动力<sup>[6]</sup>,由此可见,脾胃之运化功能与线粒体的生物氧化产能过程、脾胃枢机之调衡与 ICC 正常发挥起搏功能之间具有密切关联,故笔者通过探讨“以枢调枢”理论——以任督枢机调节脾胃枢机、以 ICC 细胞枢机调节消化道动力枢机。同时以脾胃之运化功能与线粒体能量代谢功能类比,中西医融通溯析 GERD 病机,并阐释基于“以枢调枢”创立的

收稿日期:2022-06-15

修回日期:2023-05-02

\* 国家自然科学基金委员会地区基金项目(82260900):基于 miR-130a-3p 靶向 AMPK 介导 ICC 线粒体自噬及焦亡探讨背俞指针疗法干预 GERD 大鼠的效应机制研究,负责人:谢胜;国家自然科学基金委员会青年基金项目(82004299):基于 miR-203a-3p 调控靶基因 ATG14 介导 ICC 自噬探讨芪石升降归元饮对胃食管反流病的作用机制,负责人:谭金晶;广西教育厅研究生教育创新计划项目(YCBZ2022127):基于 AMPK/ULK1 通路介导 ICC 线粒体功能障碍及线粒体自噬探讨背俞指针疗法治疗 GERD 的机制研究,负责人:罗贞艺。

\*\* 通讯作者:谢胜,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:脾胃相关疾病中医防治的研究;谭金晶,副主任医师,主要研究方向:脾胃相关疾病中医防治的研究。

芪石升降归元饮治疗 GERD 的生物学基础,为 GERD 及其他因动力之枢失衡引起的消化道动力障碍性疾病的诊疗提供理论依据。

## 1 消化道动力起搏器——ICC 细胞功能之“枢”失和是 GERD 潜在发病机制

ICC 是分布在消化道神经末梢与平滑肌之间的一种特殊细胞,其在消化道中主要发挥着产生胃肠道慢波,控制胃肠道平滑肌的收缩和蠕动、介导电活动的传播、参与胃肠道神经递质的信号转导及调节神经递质等作用。ICC 分别与肠神经细胞和消化道平滑肌细胞连接形成“肠神经系统-ICC-平滑肌细胞网络”(Enteric nervous system-ICC-smooth muscle cells, ENS-ICC-SMC),组成消化道动力的基本单位,为消化道动力之枢<sup>[7]</sup>。脾胃居中焦,是气机升降出入之枢纽,《四圣心源》有云“脾为己土,以太阴而主升;胃为戊土,以阳明而主降。升降之权,则在阴阳之交,是谓中气”。一方面脾胃为诸脏腑经络枢机之中轴,以升清降浊之运化运转,枢转全身气机交感周流以互汇互用,谓之“中焦斡旋,一气周流、土枢四象”也,故脾胃枢机调衡,脾胃得以运化枢转,是消化道动力正常的基础。另一方面《素问·六微旨大论》云“出入废,则神机化灭;升降息,则气立孤危”,诸脏腑经络枢机条和,又是脾胃枢机运转的内在动力,故心、肾、肝、肺等脏腑枢机不利,则气不能归于权衡,脾胃气机失调,则发为 GERD。研究发现肠易激综合征<sup>[8]</sup>、功能性消化不良<sup>[9]</sup>、胃轻瘫<sup>[10]</sup>、贲门失弛缓症<sup>[11]</sup>等消化道动力障碍性疾病均与 ENS-ICC-SMC 网络密切相关,对起搏器 ICC 细胞功能之枢的调节可以作为治疗消化道动力障碍性疾病的关键靶点。研究证实 GERD 食管及胃起搏区 ICC 与食管-胃肠道平滑肌舒缩功能之间具有动力学相关性,GERD 中 ICC 数量减少、结构破坏、活性降低<sup>[12]</sup>,GERD 患者食管下括约肌静息压和残余压均降低,食管蠕动功能减弱<sup>[13]</sup>,故“脾胃枢机失和-ICC 功能缺陷”是 GERD 可能的发病机制之一。

## 2 ICC 线粒体自噬稳态之“枢”失和是引发 GERD 消化道动力之“枢”失和的关键环节

线粒体是细胞内重要的能量代谢细胞器,可以通过线粒体基质中的三羧酸循环氧化脂肪酸、葡萄糖和氨基酸代谢物,最终产生三磷酸腺苷(Adenosini

triphosphas, ATP),为细胞提供能量,是机体生命活动的动力之枢<sup>[14]</sup>。脾胃为后天之本,主运化水谷精微以化生精气血津液,通过肺朝百脉输布全身,充养脏腑经络四肢百骸,脾胃化生之水谷精微物质是生命活动的能量来源。《素问·经脉别论篇》谓之“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺”,《素问·调经论篇》云“肺朝百脉,输精于皮毛,毛脉合精,行气于府……留于四肢,气归于权衡”。是以脾胃之运化功能首先基于消化饮食水谷,将其转化为脂肪酸、葡萄糖和氨基酸等产物,随后通过线粒体氧化代谢功能产生能量,供机体使用,或是合成糖原、蛋白质和脂肪等基本物质,并调控这些物质在机体内的相互转化过程,从而维持物质和能量代谢平衡。因此,脾胃之运化功能与线粒体的生物氧化产能过程存在异曲同工之处<sup>[15-16]</sup>。

线粒体作为高度可塑和动态的多功能细胞器,在病理背景下,当发生功能障碍时,会引起活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的过度产生,诱导氧化应激,导致糖原、蛋白质和脂肪等大分子损伤、能量供应不足、信号转导功能异常,从而影响细胞能量代谢等多种生物学过程<sup>[17]</sup>。线粒体自噬是减轻线粒体应激的一个关键途径,通过特定的隔离和吞噬选择性地消除受损或功能障碍的线粒体,最后被溶酶体降解,进而维持细胞正常功能<sup>[18]</sup>。此外,线粒体还可以通过高度动态性的融合和裂变过程重塑线粒体网络来适应各种应激并分配预定用于线粒体自噬的功能失调的线粒体<sup>[19]</sup>。ICC 内富含大量线粒体,是起搏器系统重要组成部分,为调节 ICC 膜电位提供能量<sup>[20]</sup>。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)是细胞内重要的能量感受器,与线粒体自噬密切相关,研究发现,在 GERD 食管 ICC 中,AMPK 表达量显著降低,表明 ICC 线粒体自噬障碍可能是 GERD 重要发病因素<sup>[21]</sup>。一项基于胃肠动力障碍模型大鼠的研究报道了食道下段、胃运动起搏区、小肠、结肠组织的 ICC 均呈现出线粒体变性、胞浆溶解等细胞损伤改变,进而表现为胃内残留率和小肠推进率增加<sup>[22]</sup>。谢胜等<sup>[23]</sup>观察到 GERD 大鼠食管 ICC 线粒体肿胀、空泡化、髓鞘样改变甚至溶解、嵴减少、分裂增多,可见少量自噬小体。由此,推测 ICC 线粒体自噬障碍可能是 ICC 细胞结构、功能之枢失和,消化道动力紊乱,进而诱发 GERD 的关键环节(图 1)。

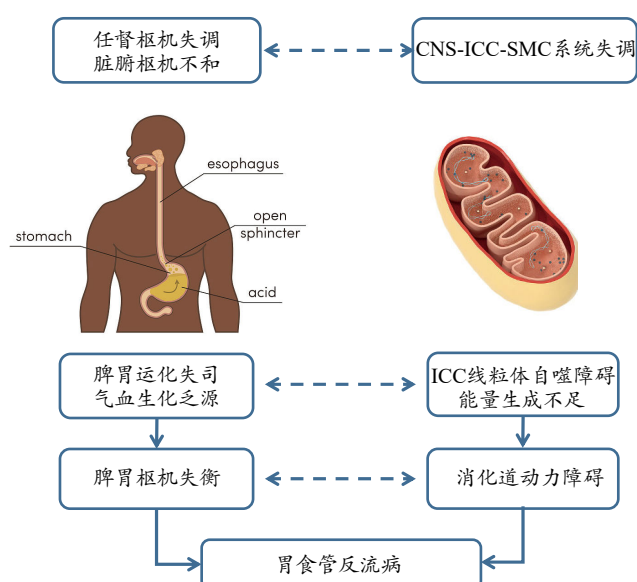


图1 脾胃与ICC线粒体相关性示意图

### 3 基于“以枢调枢”理论对胃食管反流病中医病机的认识

谢胜教授基于多年的临床实践及充实的科研基础提出了对GERD中西医病理机制的认识<sup>[24]</sup>,认为“枢机失和”是GERD的病机本质:任督二脉枢机失调→经络脏腑枢机失衡→食管组织、细胞、细胞器之位置之枢、结构之枢、功能之枢失和→GERD。任督枢机为诸脏腑经络枢机出入之统领,升降之通道。若任脉失养则诸经络脏腑失于阴血之濡养而不通不运,进而阻碍三焦水道及气机上下;若督脉失养其所摄一身之阳气外泄而命火不足,以致风寒湿热外邪先侵诸阳经而后犯于内,或脏腑失于督脉之气的温煦和调控而功能失常,使诸经气不利、诸枢机不畅而为病。督脉为阳脉之海,统督一身之阳;任脉为阴脉之海,统领一身之阴;任脉与督脉共同构成阴阳循环交感体系,为人体之乾坤。任督经脉相通,经气汇合流通畅利,对于五脏六腑、十二经脉气机升降出入都有着重要的影响。故任降督升,任督二脉的经气运行调和、升降有常、环周有序,则心肾、肺肾、肝肺等枢机调和,是脾胃枢机运转之内在动力。反之,任督二脉经气升降交会失衡,则肺肾、心肾、肝肺枢机失和,致脾胃经气运行失常,导致中枢神经系统-ICC-平滑肌(Central nervous system-ICC-smooth muscle cell, CNS-ICC-SMC)动力之枢失调,引发消化道动力之枢障碍,最终导致GERD的发生<sup>[25]</sup>。

#### 3.1 任督枢机对心肾枢机的影响

《素问·骨空论》云:“督脉者,起于少腹……至少阴……入循脊络肾……上贯心……”,督脉循连于心、肾之经络,更是根于肾脏而贯通心脏,其中督脉所传达于诸脏腑的阳气来源于肾中之元气,而肾之元气根于肾行于任督,肾之元气是通过任督的循行来传导的。心中之阳气便是督脉将真阳运行向上,通过命门而达于心,随后督脉于唇口交接任脉;而任脉所调控之阴气亦来自肾中元气,任脉起于腹通过胞中关元所得之真阴上入缺盆后入心,其所以心中阴气之源也,任脉循于唇齿后在唇口与督脉相连接,后下络于腹,使肾中元气出入而达于诸枢机。肾中元气通过任督枢机的循行达于心后,心得肾元充养则心阴心阳相互协调,心气心血充足,血液才可正常的在体内循行输布,从而濡养诸脏腑经络枢机后兼济于肾,而养肾中之元气。同时心神对脏腑枢机的调控亦是需求任督枢机的运转而达到,若任督枢机出现经气不运,督脉无以升其清阳反降之,任脉无以降其浊阴反升之,则肾中之元气、心脉之气血无法通过任督枢机的运转而输布濡养周身,心无所养而神无所居,最终致心肾枢机失调。心中离火随任脉下降,随后交接督脉运于肾中以温坎水,肾中坎水随督脉上升,而后交接任脉入心中济离火,使心肾既济、阴阳相融,如《医学心悟》言:“火降则水不寒,水升则火不上热”。任督枢机不运,则心肾不交,水火不济,肾无心火之温煦则水寒,心无肾水之凉润则火炽。

#### 3.2 任督枢机对肺肾枢机的影响

《灵枢·营气》云:“气从太阴出……循脊入骶,是督脉也……入缺盆,下注肺中,复出太阴。”肾之元气需通过督脉循行方可注入于肺中,使肺得到滋养,得以行主治节之功用,而肺宣降之用随任脉宣通三焦后达于肾中充养肾气,使肾得以纳气藏精,故任督枢机的运转使肺之主气和肾之纳气功能互汇互用,故诸枢机气机可随肺肾枢机顺降以升。肺在上焦为水之上源主行水,肾在下焦为水之下源乃主水之脏,肺气行水之功依赖督脉之气激发和任脉之通道,肾气蒸腾和升降水液也需督脉之气的调控和任脉的传达,使肺阴充盛而下输于肾,使肾阴充足,而肾阴充盛又可上滋于肺,二者相生互用。肺肾枢机之间的交汇亦依赖于任督枢机的运转,任脉燮理三焦之功与督脉桥梁之用正常运用,肺肾枢机随任督枢机运行才可互汇相生,

若任督枢机运转不利,则肺肾枢机失于相汇互滋,行水主水之功失常以致水湿不运,主气主治节主纳藏等功能失于运转,以致诸脏腑枢机之气机无法顺降纳藏和运行,从而出现整体枢机的逆乱。

### 3.3 任督枢机对肝肺枢机的影响

《灵枢·营气》云:“合足厥阴,上行至肝,从肝上注肺,上循喉咙……其支别者……循脊入骶,是督脉也。”督脉从肝经之别络而出,肝阴即赖于督脉所运肾元之滋养,随后肝气左升入于肺中,助肺气充盛入任脉,再借其升发之力协肺气宣发而从右下肃降。肺气随任脉降于肝中,其肃降之力助肝气之疏泄,以使升降协调,对全身的气机调畅起着重要的作用。同时肺辅心行血,肝藏血功能,皆需任督枢机之助力,肝之藏血得任脉统领一身阴津精血之助而能使诸脏腑经络运行之血归藏肝内,使肝体得养,又可以防肝气疏泄升发太过;肺气宣降随任督枢机上下出入的运动而达于周身又可防止宣降的太过或不及,故任督枢机的交会可使肝肺枢机的整体功能和左升右降的功能运行有序,若任督枢机不运,则肝肺气机无法随任督枢机流转而左升右降,其整体的气血的运行和归藏也会失常,最后致使整体气机错逆。

### 3.4 任督枢机对脾胃枢机的影响

《素问·痿论》:“阳明者,五脏六腑之海,主润宗筋……冲脉者……与阳明合于宗筋……而络于督脉。”胃经与冲脉相合系络于督脉,而冲脉与任督皆起于胞中,冲任督同源而出,是以任督二脉与胃经相连。同时脾胃二经亦相互连通,是如《灵枢·经别》云“足阳明之正……散之脾”,“足太阴之正……合于阳明”。任督二脉通过胃经与脾经相连,督脉将肾元运于胃中,助胃腐熟水谷,胃经再将肾元运于脾经,使脾得以运化水谷精微;同时脾统血之功用需通过任脉主持诸阴津精血的功能来实现,脾气之升清功用需督脉之气的升助和肾中元气的填充,而胃气之通降赖于任阴在胃,使胃润而降。脾与胃同居中焦,脾为太阴之气主升,胃为阳明之气主降,脾胃是气机升降之枢机,但是脾胃升降之动力和道路,在于任督枢机。脾胃为枢机之中轴,需要任督枢机周流运转全身之功能才有纳运相得,升降相因之用。若任督枢机异常,则脾胃无以运化饮食化生水谷精微以养整体脏腑枢机,水湿痰饮也无法运化而内阻通道,以致诸枢机脏腑失养气机内阻,脏腑经络枢机失和。

## 4 基于“以枢调枢”理论的芪石升降归元饮防治GERD理论探析

谢胜教授提出GERD的治疗当“以枢调枢”,即通过调理任督二脉枢机→调衡经络脏腑枢机→调和食管组织、细胞、细胞器的位置、结构、功能之枢机→燮理中焦,引火归元,使气归于权衡,从而有效治疗GERD。由此,谢胜教授创立了芪石升降归元饮,由张锡纯《医学衷中参西录》中升陷汤和陈士铎《辨证录》中引火汤加调理脾胃枢机之药物组成。临床上运用芪石升降归元饮治疗GERD总有效率达93.3%,患者反酸、烧心等临床症状得到明显缓解,证实了芪石升降归元饮的有效性,且治疗后GERD患者经红外热像图经络检测显示任督经脉恢复连续性,提示芪石升降归元饮对任督二脉经气具有调节作用<sup>[26]</sup>。芪石升降归元饮中升陷汤是张锡纯基于东垣补中益气法所创,由黄芪、柴胡、升麻、桔梗、知母五味药组成,具有补大气升下陷之功效。以黄芪补气升气,则气陷得升;柴胡、升麻引清气上行;煅赭石、赤石脂降肺逆之气;桔梗为舟楫之剂,引诸药上行,复肺之宣降;芪石升降归元饮中引火汤由熟地、巴戟天、茯苓、麦冬、五味子组成,从“阴火”立论,具有滋阴补肾,引火下行之功效。熟地黄滋肾充任,麦冬润肺填任,巴戟天温督而不燥,五味子纳肾气以降肺气。再补元气、降阴火的基础上,运用调理脾胃枢机之药物,以山药、党参健中焦脾胃之气,以复脾胃之升降;鸡内金、生麦芽以消食导滞,复脾胃之健运功能;知母凉润,以制补气药温燥之性;茯苓能输转肺脾之气机,又有通利三焦之效;砂仁同茯苓共同作用于三焦,以畅达全身气机。全方充任督而运其经气,填补肾中阴阳,调心肾、肺肾、肝肺之枢机,权衡中焦,以降上部浮游之火,从而调衡脾胃枢机,调控脾胃细胞稳态之“枢”,达到治疗GERD的目的。

### 4.1 补元气,调衡任督-脏腑经络枢机

喻嘉言《医门法律》言“五脏六腑,大经小络,昼夜循环不息,必赖胸中大气,斡旋其间”,所以大气为诸气之纲领也。张氏认为胸中大气可行气机、畅血脉、养元气,周身之机能无不赖于此气,正如《医学衷中参西录》云:“是大气者,原以元气为根本,以水谷之气为养料,以胸中之地为宅窟者也。”大气的来源是由脾胃所运化的水谷精微化生而成,而诸枢机又以元气为本,赖于元气之充养<sup>[27]</sup>。任督枢机为人体之乾坤,任督枢机若失于元气之充养则经气交会失衡,心肾枢机无

元气相滋而失感,肺肾枢机无元气填润而失汇,肝肺枢机无元气相荣而失互,脾胃枢机失其余枢机之运转,又反致水谷之气无以生成元气充养各枢机,以此循环往复。现代医学研究表明,当机体大气虚陷时,即机体营养缺乏、能量供给不足的情况下,此时细胞将通过线粒体自噬对错误折叠的蛋白及受损线粒体进行“自我消化”,以此作为代偿,满足自身能量供应,促使阴阳自和<sup>[28]</sup>。此外,大气下陷可致胸中之肺气虚陷,肺气虚则天一生水不足,天一生水赖乎肺灌溉之功,灌溉之物源自脾胃之运化与肾之摄纳。肾失摄纳,肾水亏于下,而心火炎于上,水火无以相济;脾胃运化失司,则诸脏腑枢机不利。故大气之虚陷,涉及五脏气机之失衡。有学者基于“气分阴阳”理论从现代医学细胞自噬的角度对气机理论进行了深入探析,发现自噬的激活或抑制与气机的升降出入具有高度的统一性<sup>[29]</sup>,因此,基于对自噬水平的调控可能是“以枢调枢”的生物学基础。人体五脏气机不利,脾胃升降枢机失衡,易引起ICC与平滑肌细胞之间,神经与平滑肌之间一系列的慢波电位产生及传导、神经兴奋传递、神经反射与平滑肌收缩节律性调控失常,进而引起胃肠道平滑肌舒缩功能下降,造成消化道动力障碍。Li等<sup>[30]</sup>的研究发现功能性消化不良大鼠存在线粒体动力蛋白相关蛋白1介导的ICC线粒体损伤及自噬,通过柴胡疏肝散调理气机调节ICC线粒体自噬可以改善消化道动力障碍。陈峭等<sup>[31]</sup>基于“以枢调枢”背俞指针疗法干预的胃肠动力障碍模型大鼠中,发现ICC超微结构及胃内残留率、小肠推进比等皆显著改善。采用“以枢调枢”背俞指针疗法干预GERD大鼠亦可观察到任督二脉皮温升高,胃主频率及主导功率增强、胃电活动的紊乱系数减少<sup>[32]</sup>,进一步证实了“以枢调枢”法与GERD消化道动力之枢失和的相关性。是以任督-脏腑枢机条达,人体气机之枢纽——脾胃枢机亦相应恢复正常,脾胃枢机调和则ICC通过线粒体自噬修复ICC超微结构,以致ICC细胞结构、功能之“枢机”恢复正常,胃肠动力之枢得以恢复,谓之“以枢调枢”。

#### 4.2 降阴火,权衡中焦枢机

《证治准绳》云:“脾胃气衰,元气不足,而心火独盛,心火者,阴火也,起于下焦,其系系于心,心不主令,相火代之……火与元气不两立,一胜则一负,脾胃气虚,则下流于肝肾,阴火得以乘其土位。”故脾胃中枢升举无力清阳下陷浊阴上逆,元气无宗气生养无气

血依附,而元气无根无养致使诸气机虚极而不运转,致阴火上乘土位损害元气的同时牵至肝肺气机不利,勾动肝胆相火灼其肺娇之脏以使肃降疏泄异常,又损害心肾之精气同心火亢盛灼伤肺肾阴气,阴火随任督气机循经而上。人体坎水在下而离火居上,因坎水寓真阳,真阳发动,坎水上升,离火得济则心火下交于肾水,皆赖于中央脾土的枢转水火气血才得以升降。今脾胃亏虚气机升降出入失常,斯少阴肾火下无可藏之地,直奔而攀炎与上,以致龙火上越。盖“龙雷之火原属虚火,得水则燔,得日则散,是即假热之火,补阳即消矣”,故阴火不安于本位,燔灼炎上,则见GERD咽痛、烧心诸症。有研究将中医藏象理论和现代细胞生物学研究相结合,认为“脾胃亏虚,元气不足,阴火上乘”在细胞水平将导致线粒体结构和功能异常,线粒体质子漏和氧化磷酸化解偶联机制的增加,氧化应激活跃,使机体能量代谢所需ATP生成不足,机体产生的能量以热量形式散失,基础代谢和产热增加。而细胞在氧化应激及自身能量供给不足的条件下,会通过线粒体自噬来补充能量供细胞的正常生命活动需要<sup>[33-34]</sup>。在一项对脾气虚大鼠胃黏膜细胞的研究中,刘璐菘等<sup>[35]</sup>发现脾气虚会通过影响线粒体自噬水平而引起胃黏膜细胞线粒体结构和功能受损,说明了脾胃亏虚,生化之源不足与线粒体自噬的相关性。有研究从中医“阴阳”及“气”的角度对细胞自噬进行了探讨,揭示了阴阳亏虚,元气不足与自噬水平不足密切相关,论述了细胞自噬的自我保护过程与对机体的损害过程之间的动态平衡是阴阳平衡观的生物学基础,而气的升降出入、人体诸脏腑经络枢机运转的微观病理生理过程即是细胞自噬,说明了人体诸枢机失衡与细胞自噬的相关性<sup>[36]</sup>。另有学者从中医“阴火”理论与“自噬-免疫炎症体系”角度论述了自噬过程中气血精微会被大量消耗,谓之“精气夺则虚”,故阴阳无以造化生息,致使炎症损伤-阴火妄动<sup>[37]</sup>。课题组实验研究发现,GERD大鼠食管ICC细胞存在线粒体损伤及自噬、凋亡现象,且食管粘膜炎症浸润明显<sup>[38]</sup>。GERD线粒体损伤及自噬对ICC细胞器及蛋白等进行自我吞噬及消化,致使线粒体无以造化生息,阴火燔灼妄动,由此可见GERD中ICC线粒体自噬与食管粘膜炎症反应和中医“阴火”存在一定的交叉。故芪石升降归元饮在调补诸枢机阴阳亏虚、恢复气机枢转功能的基础上,用引火汤以大补肾水滋阴,后入补火之味引阳,以

引火归元之法治治疗 GERD。临床研究发现引火汤可以通过“引火归元”之功用,改善慢性应激诱导的一系列阴火上乘之症,引火汤之君药熟地与黄芪配伍可以通过降低线粒体通透转换孔通透性,修复线粒体能量生成与氧化代谢功能,使阴阳相得<sup>[39-40]</sup>。阴阳相得,统御归位,其气乃行,则阴火自散。

## 5 小结

目前,ICC在消化道动力障碍性疾病中的作用已受到越来越广泛的关注,但 ICC 线粒体自噬在 GERD 中的相关病理机制研究尚欠缺。ICC 通过线粒体自噬

保证细胞所需能量供应等以维持 ICC 起搏功能与中医基于“以枢调枢”调衡任督枢机及诸脏腑经络枢机,进而使脾胃得以运化水谷精微为机体提供能量存在共性,可为认识“以枢调枢”理念提供新思路。因此,基于“消化道动力之枢——ICC 线粒体自噬”以调节“气机之枢——任督-脾胃”,从理论上溯析其防治 GERD 的可能的效应机制,可以使“枢机”在微观和宏观上达到“升降出入之调衡”。综上所述,将“ICC 线粒体自噬”与“以枢调枢”理论结合进行阐释,以期从生物学基础层面为临床治疗 GERD 提供理论依据,并有助于实现“以枢调枢”理论的微观化、具体化及实现中医药理论的现代化。

## 参考文献

- Fass R. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*, 2022, 387(13): 1207-1216.
- Mehta R S, Staller K, Chan A T. Review of gastroesophageal reflux disease. *JAMA*, 2021, 325(14):1472.
- Mittal R, Vaezi M F. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*, 2020, 383(20):1961-1972.
- Foong D, Zhou J, Zarrouk A, et al. Understanding the biology of human interstitial cells of Cajal in gastrointestinal motility. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4540.
- Huang Z P, Qiu H, Wang K, et al. Changes in esophagus interstitial cells of Cajal in response to acute stress. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57(4):392-400.
- 谢胜, 李建锋, 刘园园, 等. 基于“以枢调枢”探讨五行藏象疗法在胃食管反流病中的应用. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12):2826-2828.
- Friedmacher F, Rolle U. Interstitial cells of Cajal: Clinical relevance in pediatric gastrointestinal motility disorders. *Pediatr Surg Int*, 2023, 39(1): 188.
- 陈碧玮, 陈少宗, 方剑乔, 等. 针灸治疗肠易激综合征的神经生物学机制研究进展及问题. *针刺研究*, 2021, 46(10):885-892.
- Joung J Y, Choi S H, Son C G. Interstitial cells of Cajal: Potential targets for functional dyspepsia treatment using medicinal natural products. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:1-9.
- Egboh S M C, Abere S. Gastroparesis: A multidisciplinary approach to management. *Cureus*, 2022, 14(1):e21295.
- Zhao W, Zhang L Y, Wang B M. [The role and mechanism of interstitial cells of Cajal in the pathogenesis of achalasia]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2021, 60(11):1010-1012.
- 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. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1501-1504.
- 谢胜, 侯秋科, 韦金秀, 等. 背俞指针疗法对胃食管反流病患者任督二脉穴位皮温与食管下括约肌压力的影响及其相关性探讨. *中华中医药学刊*, 2014, 32(11):2575-2577.
- Chan D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:235-259.
- 高若原, 高靖然, 赵浩宇, 等. 基于“线粒体动力学”探讨中药补气机制. *中国中药杂志*, 2023, 48(13):3684-3692.
- 高晓宇, 张哲, 王洋, 等. 现代复杂适应系统思想在脾藏象理论中的应用. *中医杂志*, 2020, 61(19):1702-1706.
- Yapa N M B, Lisnyak V, Reljic B, et al. Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Lett*, 2021, 595(8):1184-1204.
- Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J*, 2021, 40(3):e104705.
- Killackey S A, Philpott D J, Girardin S E. Mitophagy pathways in health and disease. *J Cell Biol*, 2020, 219(11):e202004029.
- Zhang X, Zheng F J, Zhang Z. Therapeutic effect of *Cistanche deserticola* on defecation in senile constipation rat model through stem cell factor/C-kit signaling pathway. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32): 5392-5403.
- 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. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2):4-8.
- 陈峭, 谢胜, 周晓玲, 等. “以俞调枢”法对胃肠动力障碍模型大鼠消化道内 Cajal 间质细胞超微结构表达的影响. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12):2959-2962.
- 谢胜, 李建锋, 刘园园, 等. 背俞指针疗法对 GERD 模型大鼠 ICC 超微结构影响的理论探讨. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(5): 659-661.
- 刘园园, 谢胜. 基于调和营卫再论“以俞调枢”. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1):66-68.
- 戴文杰, 刘园园, 李建锋, 等. 基于六经开阖枢“以枢调枢”论治胃

- 食管反流病理论探讨. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(9):8-11.
- 26 李娟. 芪石升降归元丸治疗中虚气逆型胃食管反流病的临床疗效观察. 南宁: 广西中医药大学硕士学位论文, 2019.
  - 27 范天田, 马凤岐, 许琳, 等. 基于“质态再平衡”的陈永灿运用升降汤临证经验. 中华中医药杂志, 2021, 36(11):6518-6521.
  - 28 胡渊龙, 成晓萌, 邱占军, 等. 基于免疫代谢的脓毒症免疫抑制中“大气下陷-线粒体功能障碍”理论内涵的探讨. 时珍国医国药, 2021, 32(5):1194-1196.
  - 29 常兴, 姚舜宇, 郭艳琼, 等. 基于“气分阴阳”理论探析人体之气与细胞自噬的联系性. 辽宁中医杂志, 2020, 47(12):74-77.
  - 30 Li L, Jia Q L, Wang X X, *et al.* Chaihu Shugan San promotes gastric motility in rats with functional dyspepsia by regulating Drp-1-mediated ICC mitophagy. *Pharm Biol*, 2023, 61(1):249-258.
  - 31 陈峭, 谢胜, 周晓玲, 等. “以俞调枢”法对胃肠动力障碍大鼠胃肠动力学及其任督二脉穴位皮温的影响. 辽宁中医杂志, 2018, 45(12):2655-2658.
  - 32 谢胜, 梁梦月, 刘园园, 等. 背俞指针疗法对胃食管反流大鼠任督二脉穴位皮温的影响. 中华中医药学刊, 2018, 36(11):2567-2571.
  - 33 王培屹, 李菁, 李跃军. “以脾为本, 五脏相关”的李东垣“阴火理论”. 辽宁中医杂志, 2021, 48(4):74-77.
  - 34 王新东, 祁晓霞. 从阴火认识血管稳态失衡综合征炎症机制的中医内涵. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2):156-158.
  - 35 刘璐松, 刘文俊, 许欣竹, 等. 脾气虚大鼠胃黏膜细胞线粒体自噬相关蛋白表达的研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(9):3089-3093.
  - 36 黄丽琼, 黄贵华, 纪云西, 等. 细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6):1147-1149.
  - 37 黄琦, 万强, 刘言薇, 等. 基于“阴火”理论试析动脉粥样硬化炎症机制的中医内涵. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(8):2942-2947.
  - 38 罗贞艺, 谭金晶, 黎丽群, 等. 背俞指针疗法对胃食管反流病大鼠 Beclin-1/Bcl-2 介导 ICC 自噬-凋亡的影响. 时珍国医国药, 2022, 33(9):2274-2277.
  - 39 徐红丹, 邱琦, 杜艳秋, 等. E2/ER $\beta$  信号通路介导引火汤改善慢性应激诱导的双侧卵巢摘除小鼠抑郁样行为. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21):10-18.
  - 40 欧莉, 左杨洁, 陈佳利, 等. 熟地配伍黄芪对去卵巢大鼠骨组织及骨骼肌氧化应激状态的影响. 现代中医药, 2018, 38(3):90-92.

## Exploring the Theoretical Basis of Qi-Shi-Sheng-Jiang-Gui-Yuan Decoction in Treating GERD Based on the Correlation Between "Regulating Pivot with Pivot" and ICC Mitophagy

Luo Zhenyi<sup>1</sup>, Zhang Yu<sup>1</sup>, Meng Huaying<sup>1</sup>, Zhang Yunyan<sup>2</sup>, Li Liquan<sup>2</sup>, Liu Lijian<sup>2</sup>, Tan Jinjing<sup>2</sup>, Xie Sheng<sup>2</sup>  
(1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

**Abstract:** The Gastroesophageal reflux disease (GERD) is related to the dynamic disorder of the digestive tract caused by the imbalance of the viscera and meridians. The spleen and stomach are the hub of the qi machinery, transforming the essence of water and valley into energy and regulating the Yin and Yang of all bodies. The sympathetic balance between Ren-Du and Qi is the motivity of the spleen and stomach. Interstitial cells of Cajal (ICC) are the hub of digestive motility, which can maintain mitochondrial energy metabolism through mitochondrial autophagy and improve the digestive motility. Therefore, in this paper, the molecular biological basis of GERD was discussed based on the "regulating pivot with pivot" theory that the pivots of viscera and meridians drive ICC mitochondrial energy balance. It also explains the feasibility of Qi-Shi-Sheng-Jiang-Gui-Yuan Decoction in treating GERD based on "regulating pivot with pivot", which is helpful to realize the microscopization and concretization of "regulating pivot with pivot" theory and realize the modernization of TCM theory.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux disease, Regulating pivot with pivot, Interstitial cells of Cajal, Mitophagy, Qi-shi-sheng-jiang-gui-yuan decoction

(责任编辑: 李青)