

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.22.014

# 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

黄雨晴<sup>1</sup>, 周易<sup>1</sup>, 黄鹤<sup>1,2</sup>✉, 叶松<sup>1,2</sup>

1. 湖北中医药大学, 湖北省武汉市洪山区黄家湖西路 16 号, 430065; 2. 湖北省中医院

**[摘要]** **目的** 探讨清郁和降汤治疗反流性食管炎(RE)的可能作用机制。**方法** 60只雄性SD大鼠中随机选择10只为假手术组,另外50只采用“前胃结扎+外置幽门部分结扎术”建立反流性食管炎模型。将造模成功的40只大鼠随机分成模型组、清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组和中西药联用组,每组10只。造模后假手术组及模型组分别予蒸馏水1 ml/100 g灌胃,清郁和降汤组予浓度为1.58 g/ml的清郁和降汤灌胃,雷贝拉唑+莫沙比利组予浓度为0.21 mg/ml的雷贝拉唑钠肠溶胶囊溶液和浓度为0.16 mg/ml的枸橼酸莫沙比利分散片溶液灌胃,中西药联用组予清郁和降汤、雷贝拉唑钠肠溶胶囊、枸橼酸莫沙比利分散片灌胃,剂量同上。各组灌胃量均为1 ml/100 g,持续14天。观察大鼠食管组织的病理学改变;检测大鼠血清中及食管组织中脂多糖(LPS)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)含量;检测食管组织中Toll样受体4(TLR4)、核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) p65、封闭蛋白1(Cldn1)、封闭蛋白4(Cldn4) mRNA及蛋白表达水平。**结果** 与假手术组比较,模型组大鼠食管黏膜损伤严重,肉眼观察可见充血、糜烂或溃疡,镜下可见食管鳞状上皮增厚并伴有基底细胞增生,黏膜固有层乳头延伸,大量炎性细胞浸润;与模型组比较,各给药组食管黏膜损伤明显减轻。与假手术组比较,模型组大鼠血清及食管组织LPS、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8表达升高( $P<0.01$ ),食管组织TLR4、NF- $\kappa$ B p65 mRNA和蛋白表达升高,Cldn1、Cldn4 mRNA和蛋白表达降低( $P<0.01$ );与模型组比较,各给药组大鼠血清及食管组织LPS、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8表达降低( $P<0.01$ ),食管组织TLR4、NF- $\kappa$ B p65 mRNA及蛋白表达降低,Cldn1、Cldn4 mRNA及蛋白表达升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。与中西药联用组比较,清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组大鼠血清及食管组织LPS、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8表达明显升高,TLR4、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达明显升高,Cldn1、Cldn4 mRNA及蛋白表达明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与雷贝拉唑+莫沙比利组比较,清郁和降汤组大鼠血清LPS表达明显降低,食管组织IL-8表达及TLR4蛋白表达明显升高,Cldn4蛋白表达明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。**结论** 清郁和降汤能够减轻RE大鼠食管黏膜损伤,与雷贝拉唑+莫沙比利联用具有协同作用,其机制可能与抑制食管组织LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B通路,减轻食管炎症,增强食管上皮屏障功能有关。

**[关键词]** 反流性食管炎;清郁和降汤;LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路;食管黏膜屏障;炎症因子

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是胃食管反流病的重要类型之一,是消化系统常见疾病,其发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。现代医学认为,RE的发病机制主要与胃食管交界处功能和结构障碍、食管廓清功能障碍、食管黏膜屏障功能受损及食管高敏感等有关<sup>[2]</sup>。目前质子泵抑制剂是治疗首选药物,可有效缓解症状、促进食管黏膜愈合,但长期

使用可出现营养缺乏、胃肠炎风险增加、骨质疏松和骨折、缺血性心脏病、慢性肾损伤等各种副作用,还存在复发率高和药物依赖性问题<sup>[3]</sup>。中医药治疗RE可显著改善症状、降低复发率,且不良反应少<sup>[4]</sup>。清郁和降汤是我们在长期临床实践中总结出的治疗GERD的经验方,能有效改善患者临床症状及焦虑状态、降低复发率<sup>[5]</sup>。研究显示,食管菌群的变化与RE密切相关,革兰阴性菌的富集在

✉ 通讯作者:18971475458@189.cn

RE 中起重要作用<sup>[6]</sup>。脂多糖 (LPS) 是革兰阴性菌外膜的主要结构, 也是 Toll 样受体 4 (TLR4) 的主要配体之一, TLR4 可识别 LPS 并启动活化信号, 激活核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 途径, 诱导炎症因子过度表达, 引起强烈的炎症反应<sup>[7]</sup>; 还能介导食管上皮细胞间的紧密连接蛋白表达和分布失调, 使食管黏膜的屏障功能遭到破坏, 进一步导致食管黏膜的损伤<sup>[8]</sup>。本实验通过建立 RE 大鼠模型, 观察清郁和降汤对 RE 大鼠食管组织 LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 通路表达及食管黏膜屏障的影响, 探讨清郁和降汤治疗 RE 的可能机制。本实验经湖北中医药大学实验动物中心伦理委员会批准 (伦理编号: HUCMS2021 03004)。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只, 体质量 (180±20)g, 由湖北省实验动物研究中心提供, 生产许可证号: SCXK (鄂) 2020-0018。于湖北中医药大学实验动物中心 SPF 级实验室饲养, 温度 (22±3) °C, 湿度 (50±5) %, 自由进食饮水, 适应性喂养 1 周后开始实验。

### 1.2 药物

清郁和降汤组成: 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, 以上中药饮片由湖北天济药业有限公司生产, 经湖北省中医院药剂科煎煮、浓缩、消毒, 制备成含生药量 2 g/ml 的溶液, 4 °C 储存备用。雷贝拉唑钠肠溶胶囊 (珠海润都制药股份有限公司, 20 mg/粒, 批号: H20110076), 枸橼酸莫沙比利分散片 (成都康弘药业集团股份有限公司, 5 mg/片, 批号: H20031110), 给药前用蒸馏水配成含雷贝拉唑钠肠溶胶囊 0.21 mg/ml 和枸橼酸莫沙比利分散片 0.16 mg/ml 的混悬液, 4 °C 储存备用。

### 1.3 试剂

白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6 (IL-6) ELISA 试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 货号分别为 E-EL-R0012c、E-EL-R0015c); 白细胞介素 8 (IL-8) ELISA 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司, 货号 MM-0175R2); 大鼠 LPS ELISA 试剂盒 (CUSABIO 公司, 货号 CSB-E14247r); HE 染液、Servicebio®RT First Strand cDNA Synthesis 试剂

盒、2×Universal Blue SYBR Green qPCR Master Mix (Servicebio 公司, 货号分别为 G1003、G3330、G3326); Trizol (Aidlab 公司, 货号 252250AX); RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (Beyotime 公司, 货号分别为 S1873、P0010); 兔多抗 GAPDH (杭州贤至生物有限公司, 货号 AB-P-R001); 兔多抗 TLR4 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司, 货号 19811-1-AP); 兔多抗封闭蛋白 1 (Cldn1) 抗体 (北京博奥森生物技术有限公司, 货号 bs-1428R); 兔单抗 NF- $\kappa$ B p65 抗体、兔多抗封闭蛋白 4 (Cldn4) 抗体 (Abcam 公司, 货号分别为 ab-32536、ab15104); 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记羊抗兔二抗 (武汉博士德生物工程有限公司, 货号 BA1054); 水合氯醛 (国药集团, 批号为 10009218)。

### 1.4 仪器

RM2016 病理切片机 (上海徕卡仪器有限公司); Eclipse E100 正置光学显微镜、DS-U3 成像系统 (日本尼康公司); CR21G II 高速冷冻离心机 (日本 HITACHI 公司); ABI 5700 荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); FlexStation 3 多功能酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司); DYCZ-24DN 垂直电泳槽、DYCZ-40 电转仪 (北京六一仪器厂); TS-1 水平摇床 (江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司); LP115 pH 计 (德国 Metter-Toledo GmbH 公司); CPA 电子天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 模型制备

60 只 SD 大鼠采用随机数字表法选取 10 只为假手术组, 其余 50 只大鼠为造模组。造模组大鼠采用“前胃结扎+外置幽门部分结扎术”建立 RE 模型, 该方法是在前胃结扎+幽门半结扎术<sup>[9]</sup>及部分贲门肌切开+外置幽门部分结扎术<sup>[10]</sup>基础上加以改良。具体操作步骤: 大鼠术前 24 h 禁食不禁水, 用 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g) 腹腔注射进行麻醉。沿腹中线剖腹进入腹腔, 充分游离食管及胃组织, 将前胃排空, 以 2-0 线结扎前胃。后行幽门部分结扎: 将直径 0.38 cm 的玻璃棒纵行放置于幽门处外侧与幽门一起结扎, 注意避开血管, 将玻璃棒抽出后关腹。假手术组大鼠麻醉后打开腹腔, 将胃提出腹腔暴露 10 min, 然后关闭腹腔。术后 2 周采用随机数字表法选取 2 只大鼠进行模型评价, 采用 RE 病理分级<sup>[11]</sup>, 有轻度及以上级别的病理改变出

现即视为造模成功<sup>[12-13]</sup>。造模过程中死亡 8 只大鼠, 死亡原因可能与幽门梗阻、肠梗阻、腹腔感染和窒息等有关; 最终造模组剩余大鼠 40 只, 假手术组大鼠无死亡。

## 2.2 分组及给药

将造模成功的 40 只大鼠按随机数字表法分为模型组、清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组 and 中西药联用组, 每组 10 只。于造模结束后第二天开始, 根据人与动物间按表面积折算法计算<sup>[14]</sup>, 清郁和降汤组予以浓度为 1.58 g/ml 的清郁和降汤灌胃, 雷贝拉唑+莫沙比利组予以浓度为 0.21 mg/ml 的雷贝拉唑和浓度为 0.16 mg/ml 的莫沙比利混悬液灌胃, 中西药联用组予以清郁和降汤及雷贝拉唑+莫沙比利组混悬液灌胃, 灌胃量同清郁和降汤组和雷贝拉唑+莫沙比利组。假手术组及模型组予蒸馏水灌胃。以上灌胃剂量均为 1 ml/100 g 大鼠, 每日 1 次, 连续灌胃 14 天。

## 2.3 取材

各组大鼠最后一次灌胃结束后, 禁食不禁水 24 h, 予 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g) 腹腔注射麻醉, 将大鼠仰卧固定, 用心脏采血法采集大鼠血液 5 ml, 室温静置 2 h, 4℃、3000 r/min 离心 15 min (离心半径 4 cm), 取上清液, 置于 EP 管中, -20℃ 冻存待检测。然后常规开腹, 自胃食管交界上 0.5 cm 处向咽喉部截取 1.5~2.0 cm 食管组织, 先纵向剖开食管, 肉眼观察食管黏膜表现, 然后将标本分为 3 部分, 1 份置于 4% 多聚甲醛中保存, 另外 2 份 -80℃ 冻存待检测。

## 2.4 观察指标及方法

2.4.1 食管黏膜肉眼表现及病理学 先肉眼观察食管黏膜, 然后将置于 4% 多聚甲醛中保存的食管组织常规石蜡包埋, 制备病理切片, HE 染色后, 在光学显微镜下观察大鼠食管黏膜病理形态, 并根据《反流性食管炎诊断及治疗指南 (2003 年)》<sup>[11]</sup> 进行食管黏膜的病理分级。

2.4.2 ELISA 法检测血清及食管组织中 LPS、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 含量 食管组织及血清按照 ELISA 试剂盒使用说明进行操作。用预冷的 PBS 冲洗食管组织, 称重后将组织剪碎, 与对应体积的 PBS (1 g 组织样品对应 9 ml PBS) 加入组织研磨器中, 充分冰浴研磨。最后将匀浆液 4℃、3000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 取上清检测。

2.4.3 qRT-PCR 法检测食管组织中 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 mRNA 表达 各组采用随机数

字表法选取 8 只大鼠食管组织, Trizol 法提取总 RNA, 用第一链 cDNA 合成试剂盒将提取的总 RNA 反转成 cDNA, 反应条件为 42℃ 30 min, 85℃ 5 s。将制备好的 cDNA 进行 PCR 扩增, PCR 扩增的条件为 95℃ 预变性 30 s, 1 个循环; 95℃ 变性 15 s, 60℃ 退火 30 s, 40 个循环。采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 方法计算大鼠食管黏膜 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 mRNA 相对表达水平。引物序列为: TLR4 上游 CCAGGTGTGAAATTGAGACAATTG, 下游 AAGCTGTCCAATATGGAAACCC, 片段长度 191 bp; NF- $\kappa$ B p65 上游 CAGATACCACTAAGACGCACCC, 下游 CTCCAGGTCTCGCTTCTTACACA, 片段长度 227 bp; Cldn1 上游 CTTGCGACTCCTTGCTGAATCTGA, 下游 AGCAGCCCAGCCAGTAAAGA, 片段长度 316 bp; Cldn4 上游 GCCAGATGCAGTGAAGATGT, 下游 CAGGACACAGGCACCATAATCA, 片段长度 235 bp; GAPDH 上游 CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG, 下游 GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT, 片段长度 138 bp。引物由武汉赛维尔生物科技有限公司合成。

2.4.4 Western blot 法检测食管组织中 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 蛋白表达 各组采用随机数字表法选取 8 只大鼠食管组织, 加入 RIPA 裂解液, 组织匀浆, 在 4℃ 下 12 000 r/min 离心 5 min (离心半径 10 cm), 取上清, 提取总蛋白; BCA 法测蛋白质浓度; 电泳, 转膜; 用含 5% 脱脂奶粉的 TBST (封闭液) 浸泡 PVDF 膜, 室温摇床封闭 2 h, 加一抗 (NF- $\kappa$ B 1:3000, TLR4 1:500, Cldn1 1:1000, Cldn4 1:1000), 4℃ 孵育过夜; 加二抗 (1:10 000), 室温摇床孵育 2 h。显影液显影、定影液定影, 用 Image-pro plus 6.0 软件分析胶片灰度值, 以 GAPDH 作为内参, 计算相对含量。

## 2.5 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。数据均符合正态分布, 以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 采用单因素方差分析, 组间两两比较, 方差齐采用 LSD 法, 方差不齐采用进行 Tamhane's T2 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组大鼠食管黏膜肉眼观察及病理学结果

大体标本观察: 假手术组大鼠食管黏膜光滑, 肉眼未见病理改变。模型组大鼠食管黏膜可见点片状充血、糜烂, 严重者可见溃疡, 少数有增生白斑。清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组大鼠食

管黏膜较为光滑，部分黏膜粗糙，散在充血点，多数可见水肿，未见糜烂、溃疡；中西药联用组大鼠食管黏膜光滑完整，少数可见充血水肿，未见糜烂、溃疡。

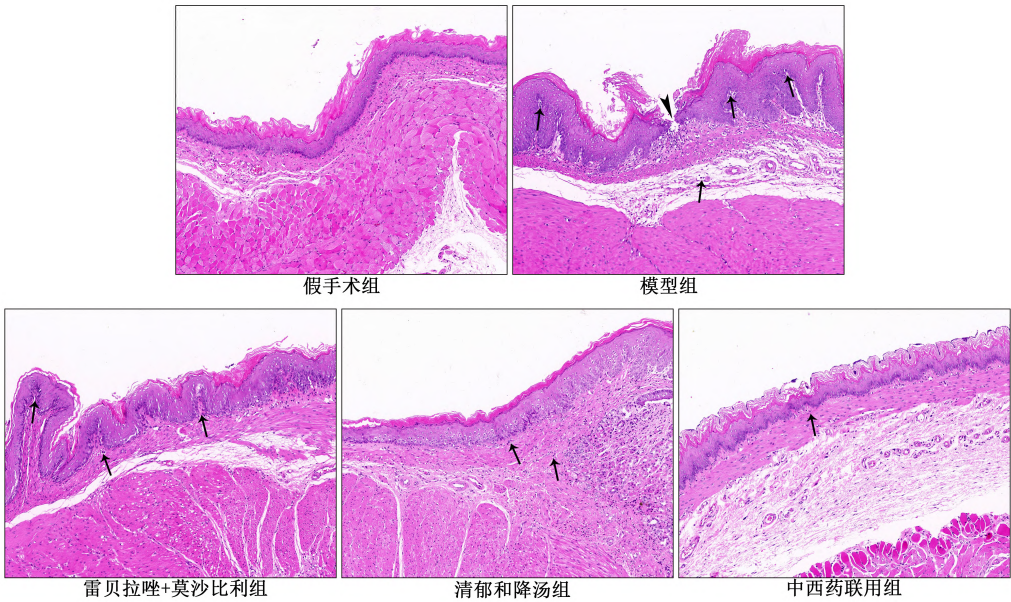
病理学表现（见图 1）：假手术组大鼠食管各组织层无明显炎症反应，偶见上皮细胞层内少量炎性细胞。模型组大鼠可见食管鳞状上皮增厚并伴有基底细胞增生，黏膜固有层乳头延伸，大量炎性细胞浸润，严重者可见黏膜糜烂或溃疡。清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组大鼠食管黏膜鳞状上皮增生较少，黏膜固有层乳头较模型组缩短，小于上皮厚度的 2/3，可见少量慢性炎性细胞浸润，细胞间隙增宽，未见糜烂或溃疡。中西药联用组食管黏膜未见明显鳞状上皮及基底细胞增生，少数标本上皮细胞层内可见少量炎性细胞，未见糜烂和溃疡。

3.2 各组大鼠血清 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 含量比较
 表 1 示，与假手术组比较，模型组大鼠血清

LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 表达明显升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，各给药组大鼠血清 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 表达明显降低 ( $P<0.01$ )；与中西药联用组比较，清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组大鼠血清 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 表达明显升高 ( $P<0.01$ )；与雷贝拉唑+莫沙比利组比较，清郁和降汤组大鼠血清 LPS 表达明显降低 ( $P<0.05$ )，IL-1β、IL-6、IL-8 表达无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

3.3 各组大鼠食管组织中 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 含量比较

表 2 示，与假手术组比较，模型组大鼠食管组织 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 表达明显升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，各给药组大鼠食管组织 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 表达明显降低 ( $P<0.01$ )；与中西药联用组比较，清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组大鼠食管组织 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 表达明显升高 ( $P<0.01$ )；与雷贝拉唑+莫沙比利组比较，清



注：箭头所指为炎性细胞或黏膜固有层乳头延伸，模型组中间一处短箭头所指为黏膜糜烂缺损。

图 1 各组大鼠食管组织病理学形态（HE 染色，×100）

表 1 各组大鼠血清 LPS、IL-1β、IL-6、IL-8 含量比较 (pg/ml,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 鼠数 | LPS                              | IL-6                        | IL-1β                        | IL-8                          |
|------------|----|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 假手术组       | 10 | 655.39±62.60                     | 15.94±1.81                  | 71.62±5.95                   | 154.86±13.54                  |
| 模型组        | 10 | 1394.60±148.16 <sup>a)</sup>     | 34.09±3.52 <sup>a)</sup>    | 143.01±11.56 <sup>a)</sup>   | 305.72±28.93 <sup>a)</sup>    |
| 雷贝拉唑+莫沙比利组 | 10 | 1054.70±104.60 <sup>b) c)</sup>  | 28.85±2.87 <sup>b) c)</sup> | 100.10±8.87 <sup>b) c)</sup> | 222.79±20.98 <sup>b) c)</sup> |
| 清郁和降汤组     | 10 | 937.79±94.61 <sup>b) c) d)</sup> | 28.48±2.61 <sup>b) c)</sup> | 93.83±8.54 <sup>b) c)</sup>  | 227.70±23.06 <sup>b) c)</sup> |
| 中西药联用组     | 10 | 772.31±85.46 <sup>b)</sup>       | 21.36±2.85 <sup>b)</sup>    | 82.14±6.98 <sup>b)</sup>     | 174.94±16.87 <sup>b)</sup>    |

注：LPS，脂多糖；IL-1β，白细胞介素 1β；IL-6，白细胞介素 6；IL-8，白细胞介素 8。

a) 与假手术组比较， $P<0.01$ ；b) 与模型组比较， $P<0.01$ ；c) 与中西药联用组比较， $P<0.01$ ；d) 与雷贝拉唑+莫沙比利组比较， $P<0.05$ 。

表 2 各组大鼠食管组织中 LPS、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 含量比较(pg/g,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 鼠数 | LPS                                   | IL-6                                | IL-1 $\beta$                          | IL-8                                     |
|------------|----|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| 假手术组       | 10 | 5289.02 $\pm$ 762.93                  | 134.44 $\pm$ 15.74                  | 529.77 $\pm$ 52.92                    | 1205.84 $\pm$ 94.36                      |
| 模型组        | 10 | 12097.14 $\pm$ 1076.36 <sup>a)</sup>  | 422.07 $\pm$ 38.49 <sup>a)</sup>    | 1464.64 $\pm$ 130.87 <sup>a)</sup>    | 2957.68 $\pm$ 219.14 <sup>a)</sup>       |
| 雷贝拉唑+莫沙比利组 | 10 | 9256.59 $\pm$ 948.02 <sup>b) c)</sup> | 238.36 $\pm$ 30.96 <sup>b) c)</sup> | 1085.98 $\pm$ 109.10 <sup>b) c)</sup> | 1932.47 $\pm$ 208.49 <sup>b) c)</sup>    |
| 清郁和降汤组     | 10 | 8825.33 $\pm$ 730.08 <sup>b) c)</sup> | 240.18 $\pm$ 31.39 <sup>b) c)</sup> | 1157.51 $\pm$ 94.39 <sup>b) c)</sup>  | 2197.02 $\pm$ 188.45 <sup>b) c) d)</sup> |
| 中西药联用组     | 10 | 6174.53 $\pm$ 620.96 <sup>b)</sup>    | 144.87 $\pm$ 14.25 <sup>b)</sup>    | 627.38 $\pm$ 67.81 <sup>b)</sup>      | 1574.49 $\pm$ 83.40 <sup>b)</sup>        |

注: LPS, 脂多糖; IL-1 $\beta$ , 白细胞介素 1 $\beta$ ; IL-6, 白细胞介素 6; IL-8, 白细胞介素 8。a) 与假手术组比较,  $P<0.01$ ; b) 与模型组比较,  $P<0.01$ ; c) 与中西药联用组比较,  $P<0.01$ ; d) 与雷贝拉唑+莫沙比利组比较,  $P<0.05$ 。

郁和降汤组大鼠食管组织 IL-8 表达明显升高 ( $P<0.05$ ), LPS、IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3.4 各组大鼠食管组织 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 mRNA 表达比较

表 3 示, 与假手术组比较, 模型组大鼠食管组织 TLR4、NF- $\kappa$ B p65 mRNA 表达明显升高, Cldn1、Cldn4 mRNA 表达明显降低 ( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 各给药组 TLR4、NF- $\kappa$ B p65 mRNA 表达明显降低, Cldn1、Cldn4 mRNA 表达明显升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 与中西药联用组比较, 清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组 TLR4、NF- $\kappa$ B p65 mRNA 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), Cldn1、Cldn4 mRNA 表达明显降低 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 与雷贝拉唑+莫沙比利组比较, 清郁和降汤组 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 mRNA 表达差异

无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3.5 各组大鼠食管组织 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 蛋白表达比较

表 4、图 2 示, 与假手术组比较, 模型组 TLR4、NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达显著升高, Cldn1、Cldn4 蛋白的表达显著降低 ( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 各给药组 TLR4、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达明显降低, Cldn1、Cldn4 蛋白表达明显升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 与中西药联用组比较, 清郁和降汤组、雷贝拉唑+莫沙比利组 TLR4、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达明显升高, Cldn1、Cldn4 蛋白表达明显降低 ( $P<0.01$ ); 与雷贝拉唑+莫沙比利组比较, 清郁和降汤组 TLR4 蛋白表达明显升高, Cldn4 蛋白表达明显降低 ( $P<0.01$ ), NF- $\kappa$ B p65、Cldn1 蛋白表达差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

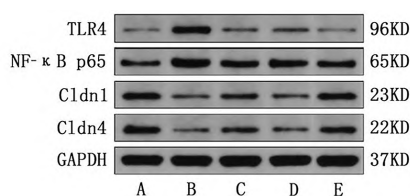
表 3 各组大鼠食管组织 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 mRNA 表达比较(2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 鼠数 | TLR4                            | NF- $\kappa$ B p65              | Cldn1                              | Cldn4                              |
|------------|----|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 假手术组       | 8  | 0.48 $\pm$ 0.28                 | 0.84 $\pm$ 0.64                 | 163.20 $\pm$ 38.03                 | 348.12 $\pm$ 135.29                |
| 模型组        | 8  | 65.65 $\pm$ 37.21 <sup>a)</sup> | 57.84 $\pm$ 39.71 <sup>a)</sup> | 1.96 $\pm$ 1.05 <sup>a)</sup>      | 0.91 $\pm$ 0.33 <sup>a)</sup>      |
| 雷贝拉唑+莫沙比利组 | 8  | 29.84 $\pm$ 12.89 <sup>b)</sup> | 23.54 $\pm$ 17.36 <sup>b)</sup> | 62.20 $\pm$ 32.75 <sup>b) d)</sup> | 82.30 $\pm$ 24.34 <sup>c) e)</sup> |
| 清郁和降汤组     | 8  | 29.11 $\pm$ 14.49 <sup>b)</sup> | 21.31 $\pm$ 18.66 <sup>b)</sup> | 49.66 $\pm$ 34.67 <sup>b) e)</sup> | 70.40 $\pm$ 24.96 <sup>c) e)</sup> |
| 中西药联用组     | 8  | 11.66 $\pm$ 9.64 <sup>b)</sup>  | 9.68 $\pm$ 7.09 <sup>b)</sup>   | 100.97 $\pm$ 20.48 <sup>b)</sup>   | 265.26 $\pm$ 51.20 <sup>b)</sup>   |

注: TLR4, Toll 样受体 4; NF- $\kappa$ B p65, 核转录因子  $\kappa$ B p65; Cldn1, 封闭蛋白 1; Cldn4, 封闭蛋白 4。a) 与假手术组比较,  $P<0.01$ ; b) 与模型组比较,  $P<0.01$ ; c) 与模型组比较,  $P<0.05$ ; d) 与中西药联用组比较,  $P<0.05$ ; e) 与中西药联用组比较,  $P<0.01$ 。表 4 各组大鼠食管组织 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、Cldn1、Cldn4 蛋白表达比较(/GAPDH,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 鼠数 | TLR4                                | NF- $\kappa$ B p65               | Cldn1                            | Cldn4                               |
|------------|----|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 假手术组       | 8  | 0.09 $\pm$ 0.01                     | 0.43 $\pm$ 0.04                  | 0.67 $\pm$ 0.08                  | 0.71 $\pm$ 0.09                     |
| 模型组        | 8  | 0.61 $\pm$ 0.07 <sup>a)</sup>       | 0.79 $\pm$ 0.09 <sup>a)</sup>    | 0.25 $\pm$ 0.03 <sup>a)</sup>    | 0.14 $\pm$ 0.02 <sup>a)</sup>       |
| 雷贝拉唑+莫沙比利组 | 8  | 0.21 $\pm$ 0.03 <sup>b) d)</sup>    | 0.68 $\pm$ 0.07 <sup>b) d)</sup> | 0.40 $\pm$ 0.04 <sup>b) d)</sup> | 0.45 $\pm$ 0.05 <sup>b) d)</sup>    |
| 清郁和降汤组     | 8  | 0.26 $\pm$ 0.03 <sup>b) d) e)</sup> | 0.71 $\pm$ 0.08 <sup>c) d)</sup> | 0.35 $\pm$ 0.05 <sup>b) d)</sup> | 0.27 $\pm$ 0.04 <sup>b) d) e)</sup> |
| 中西药联用组     | 8  | 0.13 $\pm$ 0.02 <sup>b)</sup>       | 0.55 $\pm$ 0.04 <sup>b)</sup>    | 0.53 $\pm$ 0.06 <sup>b)</sup>    | 0.56 $\pm$ 0.06 <sup>b)</sup>       |

注: TLR4, Toll 样受体 4; NF- $\kappa$ B p65, 核转录因子  $\kappa$ B p65; Cldn1, 封闭蛋白 1; Cldn4, 封闭蛋白 4。a) 与假手术组比较,  $P<0.01$ ; b) 与模型组比较,  $P<0.01$ ; c) 与模型组比较,  $P<0.05$ ; d) 与中西药联用组比较,  $P<0.01$ ; e) 与雷贝拉唑+莫沙比利组比较,  $P<0.01$ 。



注：TLR4，Toll样受体4；NF-κB p65，核转录因子κB p65；Cldn1，封闭蛋白1；Cldn4，封闭蛋白4。A，假手术组；B，模型组；C，雷贝拉唑+莫沙比利组；D，清郁和降汤组；E，中西药联用组。

图2 各组大鼠食管组织TLR4、NF-κB p65、Cldn1、Cldn4 蛋白表达电泳图

#### 4 讨论

RE归属于中医学“吐酸”“嘈杂”“暖气”“噎膈”“食管瘕”等范畴。病位在食管、胃，与肝、脾等脏腑密切相关。胃主受纳腐熟水谷，以降为和；肝主疏泄，具有疏通、畅达全身气机的作用。若因情志不遂，导致肝郁气滞，疏泄失职，横逆犯胃，胃失和降，胃气上逆，则发为本病，正如《临证备要·吞酸》曰：“胃中泛酸，嘈杂有烧灼感，多因于肝气犯胃”。现代社会生活节奏快，精神压力大，RE在临床中以肝胃郁热证最为多见，常以“疏肝清热、和胃降逆”为治疗大法。清郁和降汤是由柴胡疏肝散、左金丸及金铃子散加减而来，方中柴胡疏肝解郁，鼓舞脾胃清阳上行，为君药；枳壳、厚朴、莱菔子行气宽中，与柴胡相配，一升一降，加强气机调理，黄连、吴茱萸辛开苦降、寒温并用，使肝火得清、胃气得降，郁金助柴胡条达肝气解郁，以上共为臣药；陈皮、砂仁和胃健运中州，佛手、香橡皮疏肝理气调中，川楝子、延胡索相配使肝火得泻、气行血畅，白芍柔肝止痛，赤芍清肝泻火，海螵蛸制酸降逆，以上共为佐药；诸药合用，共奏疏肝清热、和胃降逆之功，使肝气得疏、肝火得清、胃气得降，中焦气机升降恢复平衡。

人体与微生物共同组成一个有机整体，相互依存、相互影响，微生态的改变与疾病的发生密切相关<sup>[15]</sup>。多项研究指出，食管具有多样化的常驻菌群，与正常食管比较，RE食管中的微生物群发生了改变，主要表现为革兰阳性菌数量的减少和革兰阴性菌数量的增加<sup>[16-18]</sup>。LPS是革兰阴性菌外膜的主要结构，RE食管中革兰阴性菌数量增加，LPS的含量也随之增加。在本研究中，模型组大鼠血清及食管组织LPS含量较假手术组明显增高，各给药组均可下调大鼠血清及食管组织LPS的表达，其中清郁和降汤组对于血清LPS的下调作用优于雷贝拉

唑+莫沙比利组，而中西药联用组对血清及食管组织LPS的下调作用均优于清郁和降汤组和雷贝拉唑+莫沙比利组，这表明清郁和降汤和雷贝拉唑+莫沙比利联用可能对食管菌群均有一定调节作用，中西药联用具有协同作用。

食管黏膜屏障功能障碍是RE发病的重要原因<sup>[19]</sup>。传统观点认为，反流物直接破坏食管黏膜上皮屏障，促使H<sup>+</sup>进入细胞内，最终导致黏膜损伤以及炎症反应<sup>[20]</sup>。但Souza等<sup>[21]</sup>研究发现，在RE模型大鼠中，食管黏膜炎症的出现显著早于黏膜损伤，表明炎症是导致食管黏膜屏障功能损伤的重要因素之一。LPS作为TLR4的主要配体之一，与TLR4结合后可引起核因子κB抑制蛋白α(IκBα)降解，IκBα蛋白通过一个特征性锚定蛋白与NF-κB二聚体结合掩盖NF-κB核定位信号，IκBα降解后与NF-κB解离，激活NF-κB信号通路，诱导炎症因子的表达，介导炎症反应<sup>[22]</sup>，而炎症因子的上调又通过直接或间接作用进一步激活NF-κB通路<sup>[8]</sup>。有研究指出，在反流性食管炎、Barrett食管至食管腺癌的发展过程中存在一个逐步增加的NF-κB活化通路，其中IL-1β、IL-6、IL-8和TNF-α的分泌也随之增加<sup>[7]</sup>。在本研究中，与假手术组比较，模型组大鼠TLR4、NF-κB p65在食管组织中表达增高，炎症因子IL-1β、IL-6、IL-8在血清及食管组织中表达也增高，表明RE食管中存在炎症因子的活化聚集。与模型组比较，各给药组TLR4、NF-κB p65及炎症因子IL-1β、IL-6、IL-8的表达明显下调，其中雷贝拉唑+莫沙比利组对食管组织TLR4和IL-8的下调作用优于清郁和降汤组，而中西药联用组对食管组织TLR4、NF-κB p65及血清和食管组织IL-1β、IL-6、IL-8的下调作用均优于清郁和降汤组和雷贝拉唑+莫沙比利组，表明清郁和降汤和雷贝拉唑+莫沙比利联用能够通过抑制食管组织TLR4/NF-κB通路的活化减轻食管黏膜的炎症反应，清郁和降汤与西药联用可增强抗炎作用。

食管黏膜上皮防御屏障由多层鳞状上皮细胞膜及细胞间的紧密连接(TJ)蛋白组成，可防止H<sup>+</sup>进入细胞内，缓冲或清除进入细胞内的H<sup>+</sup>，食管黏膜上皮屏障功能损伤与TJ复合物的解离或缺失有关<sup>[23-24]</sup>。NF-κB及其下游通路蛋白对TJ蛋白具有调控作用，TJ蛋白的缺失与NF-κB介导的慢性炎症相关<sup>[25]</sup>。炎症因子可介导TJ蛋白的表达失调和分布异常，从而导致食管黏膜屏障功能的损伤<sup>[26-27]</sup>。封闭蛋白(claudin)是食管上皮TJ的重

要功能蛋白,可直接作用于参与TJ的膜相关蛋白的鸟苷酸激酶同工酶及胞质紧密黏连蛋白等结构来维持TJ特有的栅栏以及屏障功能,对维持上皮细胞屏障及紧密连接的完整性有重要作用<sup>[28-29]</sup>。封闭蛋白的表达异常可直接影响到整个紧密连接蛋白系统的结构和功能<sup>[30]</sup>。在本研究中,与假手术组比较,模型组大鼠食管Cldn1、Cldn4表达明显下调,食管组织肉眼及病理学表现可见明显损伤;与模型组比较,各给药组食管Cldn1、Cldn4的表达均显著上调,其中雷贝拉唑+莫沙必利组对食管Cldn4的上调作用优于清郁和降汤组,中西药联用组对食管Cldn1、Cldn4的上调作用均优于清郁和降汤组和雷贝拉唑+莫沙必利组;与模型组比较,各给药组食管黏膜损伤也明显减轻。表明清郁和降汤和雷贝拉唑+莫沙比利联用可增强食管黏膜屏障功能,抵抗反流物的侵袭,促进食管黏膜损伤修复,并且两组药物联用具有协同作用。

综上所述,清郁和降汤可有效减轻RE大鼠的食管黏膜炎症反应,加强食管上皮的细胞间紧密连接,增强食管黏膜防御能力,促进食管黏膜损伤的修复,与西药联用可增强疗效,其作用机制可能与抑制食管组织LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的活化有关,但清郁和降汤对食管菌群的具体调节作用,以及食管菌群的改变与LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B通路之间的关系还有待进一步研究。本研究的不足在于动物模型没有与中医证型相结合,清郁和降汤的剂量设置及作用时间较为单一,下一步研究中将予以优化改进。

## 参考文献

- [1]RICHTER JE, RUBENSTEIN JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 267-276.
- [2]中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(10): 649-663.
- [3]SANDHU DS, FASS R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Gut Liver*, 2018, 12(1): 7-16.
- [4]陈静, 曹正民, 徐蕾, 等. 中医药治疗反流性食管炎作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7): 177-181.
- [5]罗樱. 清郁和降汤联合奥美拉唑治疗肝胃郁热型非糜烂性反流病的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [6]李培彩, 唐艳萍. 胃食管反流病与消化道微生态关系的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2020, 40(3): 153-156.
- [7]张园, 彭伯坚, 骆凤娇. 菌群变化及脂多糖对胃食管反流病和 Barrett 食管的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(11): 1773-1775.
- [8]房渝, 黄春, 温剑虎, 等. NF- $\kappa$ B 信号通路的激活在胃食管反流破坏食管黏膜上皮屏障功能机制中的作用[J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(9): 1119-1125.
- [9]MASUDA T, YANO F, OMURA N, et al. Effect of low-dose aspirin on chronic acid reflux esophagitis in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(1): 72-80.
- [10]段冰霞, 陈宏慈, 徐安, 等. 食管宁复方中药汤剂对反流性食管炎的治疗效果: 大鼠模型研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(8): 615-620.
- [11]陆星华, 张泰昌. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2004, 21(4): 4-5.
- [12]樊帅珂, 方晓艳, 朱正望, 等. 基于中西医临床病症特点的反流性食管炎动物模型分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(9): 1395-1398.
- [13]刘琰, 唐艳萍, 刘磊, 等. 活血通降方对反流性食管炎模型大鼠食管动力、血清炎症因子及食管下括约肌 SCF/c-kit 信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(03): 269-275.
- [14]王鑫国. 中药药理学实验教程[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 8.
- [15]DESHPANDE NP, RIORDAN SM, CASTAÑO-RODRÍGUEZ N, et al. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 227.
- [16]BLACKETT KL, SIDDHI SS, CLEARY S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(11): 1084-1092.
- [17]CORNING B, COPLAND AP, FRYE JW. The esophageal microbiome in health and disease [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(8): 39.
- [18]LV J, GUO L, LIU JJ, et al. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(18): 2149-2161.
- [19]BLEVINS CH, IYER PG, VELA MF, et al. The esophageal epithelial barrier in health and disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(5): 608-617.
- [20]ORLANDO RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 584-588.
- [21]SOUZA RF, HUO X, MITTAL V, et al. Gastroesopha-

- geal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1776-1784.
- [22] YU HX, WANG XL, ZHANG LN, et al. Involvement of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in the repair of esophageal mucosa injury in rats with gastroesophageal reflux disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(4): 1645-1657.
- [23] YIN XL, ZHONG L, LIN CY, et al. Tojapride reverses esophageal epithelial inflammatory responses on reflux esophagitis model rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(8): 604-612.
- [24] MELONI M, BURATTI P, CARRIERO F, et al. In vitro modelling of barrier impairment associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2021, 14: 361-373. doi: 10.2147/CEG.S325346.
- [25] 谢璟仪. 基于 Nrf2 介导 NF- $\kappa$ B 通路探讨健脾清化颗粒调控食管黏膜炎症性损伤机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [26] AL-SADI R, YE D, SAID HM, et al. IL-1 $\beta$ -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by MEKK-1 activation of canonical NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(5): 2310-2322.
- [27] SUZUKI T, YOSHINAGA N, TANABE S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(36): 31263-31271.
- [28] VAN ITALLIE CM, ANDERSON JM. Claudins and epithelial paracellular transport [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 403-429. doi: 10.1146/annurev.physiol.68.040104.131404.
- [29] WILL C, FROMM M, MULLER D. Claudin tight junction proteins: novel aspects in paracellular transport [J]. *Perit Dial Int*, 2008, 28(6): 577-584.
- [30] LIU F, KOVAL M, RANGANATHAN S, et al. Systems proteomics view of the endogenous human claudin protein family [J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(2): 339-359.

## Effect of *Qingyu Hejiang Decoction* (清郁和降汤) on LPS/TLR4/NF $\kappa$ B Pathway and Esophageal Mucosal Barrier in Reflux Esophagitis Model Rats

HUANG Yuqing<sup>1</sup>, ZHOU Yi<sup>1</sup>, HUANG He<sup>1,2</sup>, YE Song<sup>1,2</sup>

1. Hubei University of Chinese medicine, Wuhan, 430065; 2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine

**ABSTRACT Objective** To explore the potential mechanism of *Qingyu Hejiang Decoction* (清郁和降汤, QHD) in the treatment of reflux esophagitis (RE). **Methods** Ten out of 60 male SD rats were randomly selected as sham operation group, and the other 50 rats were treated with anterior gastric ligation and external pyloric partial ligation to establish the RE model. Forty successful models were randomly divided into model group, QHD group, rabeprazole + mosapride group and integrated traditional Chinese and western medicine group (integrated group), with 10 rats in each group. After modeling, the rats in the sham operation group and the model group were perfused with 1 ml/100 g of distilled water, while those in the QHD group were given 1.58 g/ml of QHD, and those in the rabeprazole + mosapride group were treated with 0.21 mg/ml of rabeprazole sodium enteric-coated capsule plus 0.16 mg/L of mosapride citrate dispersible tablet; rats in the integrated medicine group were treated with QHD, rabeprazole, and mosapride, in the same administration way as mentioned above. All the interventions were given at the dose of 1 ml/100 g by gavage, for 14 days. The pathological changes of rat esophagus were observed, and the contents of lipopolysaccharide (LPS), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in serum and esophageal tissue were detected. The mRNA levels and protein expressions of Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear transcription factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) p65, occludin 1 (Cldn1) and occludin 4 (Cldn4) in esophageal tissue were detected. **Results** compared to those in the sham operation group, the esophageal mucosa of the model group was seriously injured, and hyperemia, erosion or ulcer could be seen with naked eyes, as well as thickening of esophageal squamous epithelium, proliferation of basal cells, extension of lamina propria papilla and infiltration of a large number of inflammatory cells seen under microscope. Compared to that in the model group, esophageal mucosal injury in other three intervention groups was significantly alleviated. Compared to those in the sham operation group, the expression of LPS, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 in serum and esophageal tissue significantly increased in the model group ( $P < 0.01$ ), while the mRNA and protein expressions of TLR4 and NF- $\kappa$ B p65 increased, and the expressions of Cldn1, Cldn4 significantly

decreased in the esophageal tissue ( $P < 0.01$ ). Compared to those in the model group, the expressions of LPS, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 in serum and esophageal tissue in other three intervention groups significantly decreased ( $P < 0.01$ ), and the mRNA and protein expressions of TLR4 and NF- $\kappa$ B p65 in esophageal tissue also significantly decreased, but the expressions of Cldn1 and Cldn4 significantly increased ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). Compared to those in the integrated medicine group, the expressions of LPS, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 in serum and esophagus tissue in the QHD group and the rabeprazole + mosapride group significantly increased, as well as the protein expression of TLR4 and NF- $\kappa$ B p65, while mRNA and protein expression of Cldn1 and Cldn4 significantly decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The expression of LPS in serum significantly decreased in the QHD group compared to the rabeprazole + mosapride group, while the expression of IL-8 and TLR4 protein in esophageal tissue significantly increased, and the expression of Cldn4 protein was significantly reduced ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** QHD can alleviate the injury of esophageal mucosa in RE rats, and has a synergistic effect when used together with rabeprazole + mosapride. The underlying mechanism may be related to the inhibition of LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B pathway, reduction of esophageal inflammation and enhancement of esophageal epithelial barrier function.

**Keywords** reflux esophagitis; Qingyu Hejiang Decoction (清郁和降汤); LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway; esophageal mucosal barrier; inflammatory factor

(收稿日期: 2022-03-01; 修回日期: 2022-06-30)

[编辑: 王利芬]

## 珍贵文献 临床科研必备《中医杂志》光盘合订本

广告

《中医杂志》光盘检索系统收录了 1951—2013 年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951—1986 年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632 联系人: 杨秋雷(请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951—1986 年光盘合订本每套(4 张光盘) 480 元

1987—1994 年光盘合订本每套(1 张光盘) 260 元

1995—2004 年光盘合订本每套(1 张光盘) 280 元

2005—2013 年光盘合订本每套(1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

科技精品光盘全文检索管理系统 3.5—《中医杂志》(1987—1994)

工系统工具 B检索结果 S检索设置 D桌面设置 H帮助

