© 2026 国际老年医学杂志编辑部 © 2026 Editorial Office of *International Journal of Geriatrics*

基于网络药理学和分子对接探究柴胡-黄芩药对治疗老年胃食管反流病的作用机制*

王小兵[1] 陈熠灼[1] 王 婧[1] 胡素芹[2] 胡 洋[1] 罗 磊[2] 李明彦[2] 张勤生[2]**

[1]河南中医药大学第二临床医学院，河南 郑州 450053；[2]河南省中医院，河南 郑州 450002

[摘 要] **目的** 结合网络药理学分析与分子对接模拟技术，解析柴胡-黄芩药对干预老年胃食管反流病（GERD）的作用机制。**方法** 通过 TCMSP 数据平台检索柴胡、黄芩的有效成分及作用靶点，借助 GeneCards、OMIM 数据库收集 GERD 相关靶点，制作韦恩图取交集，并利用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“中药-成分-靶点”网络图；借助 STRING 数据库建立共同靶点的蛋白互作（PPI）网络；基于 DAVID 数据库联合微生信平台，完成共同靶点的基因本体（GO）功能注释与京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集研究；使用 AutoDockTools 分子模拟软件将关键活性化合物与核心作用靶点进行对接验证。**结果** 得到柴胡-黄芩治疗老年 GERD 的潜在靶点 111 个。预测槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、β-谷甾醇、黄芩素等为柴胡-黄芩治疗老年 GERD 的关键活性成分，丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、白细胞介素-1β 等为治疗核心靶点。KEGG 结果显示，柴胡-黄芩治疗老年 GERD 的作用途径包括化学致癌-活性氧信号途径、PI3K-Akt 信号途径、MAPK 信号途径、IL-17 信号途径等。分子对接展示，柴胡-黄芩关键成分与核心靶点间展现出显著的配体-受体结合效能及构象稳定性。**结论** 柴胡-黄芩药对通过影响细胞表达、炎症反应、氧化应激等过程从多靶点、多通路起到治疗老年 GERD 的作用，为临床治疗中应用柴胡-黄芩疏肝清热法治疗老年 GERD 提供参考依据。

[关键词] 柴胡-黄芩药对；老年胃食管反流病；网络药理学；分子对接；作用机制

doi：10.3969/j.issn.1674-7593.2026.06.006

Exploring the mechanism of action of the Bupleurum-Scutellaria herb pair in treating gastroesophageal reflux disease based on network pharmacology and molecular docking

Wang Xiaobing[1], Chen Yizhuo[1], Wang Jing[1], Hu Suqin[2], Hu Yang[1], Luo Lei[2], Li Mingyan[2], Zhang Qinsheng[2]**

[1]The Second Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China;

[2]Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

**Corresponding author: Zhang Qinsheng, email: zhangQS0725@163.com

[**Abstract**] **Objective** To explore the mechanism of the Bupleurum-Scutellaria herb pair in treating gastroesophageal reflux disease (GERD) in the elderly by comprehensively applying network pharmacology methods and molecular docking techniques. **Methods** The effective components and target information of Bupleurum -Scutellaria were retrieved through the TCMSP data platform, collected relevant targets of GERD in the elderly using Gene Cards and OMIM databases, created a Venn diagram to obtain the common targets, and the “TCM-component-target” network diagram was constructed using Cytoscape 3.10.1 software; the STRING database were used to construct a protein-protein interaction (PPI) network of common targets. Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using the DAVID database and the Bioinformatics platform. AutoDockTools molecular simulation software were used to perform docking validation of key active compounds with core target sites. **Results** 111 intersection targets between Bupleurum-Scutellaria and GERD in the elderly were obtained. It is predicted that quercetin, kaempferol, wogonin, β-sitosterol, baicalein, etc. were the key active ingredients in the treatment of GERD in the elderly with Bupleurum and Scutellaria, and that serine/threonine protein kinase, tumor necrosis factor, interleukin-6, interleukin-1β, etc. were the core targets for treatment. KEGG results showed that the pathways of action of Bupleurum-Scutellaria in the treatment of GERD in the elderly included chemical carcinogenesis-reactive oxygen species signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, and IL-17 signaling pathway. Molecular docking studies showed that the key components of Bupleurum-Scutellaria

收稿日期：2025-09-03 修回日期：2025-12-30 录用日期：2025-12-31

*国家自然科学基金资助项目（82305074）；国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目（CXZH202304）；河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药学科领军人才项目（豫卫中医函［2021］08 号）

**通信作者：张勤生，电子邮箱 zhangQS0725@163.com

exhibited significant ligand-receptor binding efficiency and conformational stability with core targets. **Conclusion** The drug pair of Bupleurum-Scutellaria plays a role in the treatment of GERD in the elderly from multi-targets and multi-pathways by affecting cell expression, inflammatory response, oxidative stress and other processes, which provides a reference basis for the application of Bupleurum-Scutellaria liver-sparing and heat-cleansing method for the treatment of GERD in the elderly in clinical therapy.

[**Key words**] Bupleurum-Scutellaria herb pair; Gastroesophageal reflux disease in the elderly; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

胃食管反流病（Gastroesophageal reflux disease，GERD）是老年人中常见的一种慢性消化系统疾病，以反复发作为特征[1]。随着全球人口老龄化加剧，老年 GERD 的发病率正在逐年攀升，并与年龄增长成正比，严重影响老年人生活质量[2]。老年人食管下括约肌松弛、消化功能减退等生理改变，更易导致反流发生[3]。

GERD 中医名为“吐酸”“食管痹”，《丹溪心法》中提到：“吞酸者，湿热郁积于肝而出，伏于肺胃之间”，其病机在于肝胃郁热，胃气上逆，治疗以疏肝郁、清胃热为主[4]。柴胡-黄芩作为临床中疏肝清热法的代表配伍，也是临床上治疗 GERD 常用且有效的组合[5]。柴胡以其辛散苦降、微寒清透之性，主归肝胆二经，是条达肝气、疏解郁滞之要药；黄芩性味苦寒，长于清热泻火解毒，柴芩相合，肝胃相得，郁热自清。本研究结合网络药理学分析与分子对接模拟技术，筛选出柴胡-黄芩治疗老年 GERD 的关键成分、核心作用靶点及信号通路，为后续进行柴胡-黄芩治疗老年 GERD 的相关研究提供理论基础，也为临床上应用疏肝清热法治疗老年 GERD 提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 柴胡-黄芩活性成分及靶点收集

利用中药系统药理学数据库（TCMSP，https：//tcmspw. com/tcmsp. php），以口服生物利用度（Oral bioavailability，OB）≥ 30%、类药性（Drug-likeness，DL）≥0. 18 为标准挖掘柴胡、黄芩的有效成分[6-7]。重复值仅保留 1 个，并搜集对应的靶点数据。利用 UniProt 数据库（https：//www. uniprot. org/）导入所搜集的药物靶点蛋白质名称，限定转换物种为人类，将其转换为基因名称，实现药物活性成分靶点名称标准化，从而得到柴胡-黄芩的活性成分及靶点。

1.2 GERD 相关疾病靶点的收集

以 Gastroesophageal reflux disease 为关键词，分别在 OMIM 数据库（https：//www. omim. org/）、Gene Cards 数据库（https：//www. genecards. org）检索 GERD 靶点。将两个数据库所得靶点数据进行整合去重，并利用 Uniprot 数据库标准化处理后得到 GERD 相关靶点。

1.3 柴胡-黄芩治疗 GERD 的潜在靶点

将药物靶点数据与疾病靶点数据共同导入微生信平台（http：//sangerbox. com/home. html）绘制韦恩图取交集，得到柴胡-黄芩与 GERD 的共同靶点，即柴胡-黄芩治疗 GERD 的潜在作用靶点。

1.4 构建“中药-成分-靶点”关联网络

将柴胡-黄芩的有效活性成分与共同靶点信息导入 Cytoscape 3. 10. 1 软件中进行可视化处理，构建“中药-成分-靶点”复方网络。图中圆形代表中药材，六边形代表有效成分，菱形代表作用靶点。为便于绘图，所有有效成分均按顺序依次命名。使用软件网络分析功能对结果进行拓扑学分析，量化节点的连接度与拓扑核心性，节点的连接度值越大，则图块越大，颜色越深，代表该成分或靶点可能在治疗中发挥重要作用。

1.5 构建具有共同靶点的 PPI 网络

将柴胡-黄芩与 GERD 的共同靶点导入 STRING 数据库（https：//string-db. org），以 Medium Confidence（中等置信度）≥0. 4 为条件筛选出游离节点并删除，导出蛋白互作（Protein-protein interaction，PPI）网络的 TSV 文件。将该 TSV 文件导入 Cytoscape 3. 10. 1 软件中，可视化处理后得到 PPI 网络图。利用软件中的 Network Analyzer 功能计算节点间的连接度，与其他靶点间的连接度越高则节点越大、颜色越深，代表其作用关系越强。

1.6 富集分析

将柴胡-黄芩与 GERD 共同靶点导入 DAVID 数据库（http：//david. ncifcrf. gov/sum -mary. jsp）中，进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能及京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析。按照富集分析结果，根据差异基因所富集在某一生物学通路中的基因数量，即 Count 值筛选出显著性较高的基因功能和通路，并利用微生信平台（http：//sangerbox. com/home. html）绘制气泡图实现结构可视化。

1.7 分子对接方法

选取核心靶点作为受体，关键活性成分作为配体。通过 TCMSP（https：//tcmspw. com/tcmsp. php）数据库、PubChem 数据库（https：//pubchem. ncbi. nlm. nih. gov）下载中药小分子的 2D 结构式，并用 OpenBabel 软件转换为 pdb 格式。利用蛋白质数据银行数据库（PDB，https：//www. rcsb. org）下载靶蛋白的最高分辨率结构 pdb 格式，通过 PyMOL 软件处理蛋白质结构中的配体成分。将中药小分子和靶蛋白的 pdb 文件导入 AutoDockTools 软件中，分别对受体和配体进行预处理，完成分子对接并计算对接分数，最后通过 PyMOL 软件将对接结果可视化。有研究表明，分子对接分数越小代表分子间相互作用越强[8]。

2 结果

2.1 柴胡-黄芩有效成分筛选

经筛选得到柴胡活性成分 17 个，黄芩活性成分 36 个，剔除重复项，标准化处理后，共得到柴胡-黄芩有效活性成分 44 个，对应 221 个潜在靶点。44 个有效成分信息见表 1。

表 1 柴胡-黄芩有效活性成分

Tab. 1 Effective active ingredients of Bupleurum -Scutellaria

序号	分子代码	编号	化合物	OB(%)	DL
1	MOL001645	CH1	乙酸亚油醇酯(linoleyl acetate)	42.10	0.20
2	MOL002776	CH2	黄芩苷(baicalin)	40.12	0.75
3	MOL004598	CH3	3,5,6,7-四甲氧基-2-(3,4,5 三甲氧基苯基)色酮[3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5trimethoxyphenyl) chromone]	31.97	0.59
4	MOL004609	CH4	茵陈黄酮(areapillin)	48.96	0.41
5	MOL013187	CH5	荜澄茄苦素(cubebin)	57.13	0.64
6	MOL004624	CH6	长管贝壳杉素(longikaurin A)	47.72	0.53
7	MOL004653	CH7	白花前胡丁[(+)-anomalin]	46.06	0.66
8	MOL004718	CH8	α-菠菜甾醇(α-spinasterol)	42.98	0.76
9	MOL000490	CH9	矮牵牛配基(petunidin)	30.05	0.31
10	MOL000354	CH10	异鼠李素(isorhamnetin)	49.60	0.31
11	MOL000098	CH11	槲皮素(quercetin)	46.43	0.28
12	MOL000422	CH12	山柰酚(kaempferol)	41.88	0.24
13	MOL001689	HQ1	金合欢素(acacetin)	34.97	0.24
14	MOL000173	HQ2	汉黄芩素(wogonin)	30.68	0.23
15	MOL000228	HQ3	山姜素[(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one]	55.23	0.20
16	MOL002714	HQ4	黄芩素(baicalein)	33.52	0.21
17	MOL002909	HQ5	5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄(5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone)	33.82	0.45
18	MOL002910	HQ6	红花素(carthamidin)	41.15	0.24
19	MOL002913	HQ7	二氢黄芩苷_qt(dihydrobaicalin_qt)	40.04	0.21
20	MOL002914	HQ8	圣草酚(黄烷酮)[eriodyctiol(flavanone)]	41.35	0.24
21	MOL002915	HQ9	丹参素(salvigenin)	49.07	0.33
22	MOL002917	HQ10	5,2′,6′-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮(5,2′,6′-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone)	45.05	0.33
23	MOL002925	HQ11	5,7,2′,6′-四羟黄酮(5,7,2′,6′-tetrahydroxyflavone)	37.01	0.24
24	MOL002927	HQ12	头骨黄酮Ⅱ(skullcapflavone Ⅱ)	69.51	0.44
25	MOL002928	HQ13	千层纸素(oroxylin a)	41.37	0.23
26	MOL002932	HQ14	潘尼柯林(panicolin)	76.26	0.29
27	MOL002933	HQ15	5,7,4′-三羟基-8-甲氧基黄酮(5,7,4′-trihydroxy-8-methoxyflavone)	36.56	0.27
28	MOL002934	HQ16	黄芩新素(neobaicalein)	104.30	0.44
29	MOL002937	HQ17	二氢木蝴蝶素(dihydrooroxylin)	66.06	0.23
30	MOL000358	HQ18	β-谷甾醇(β-sitosterol)	36.91	0.75
31	MOL000359	HQ19	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75
32	MOL000525	HQ20	去甲汉黄芩素(norwogonin)	39.40	0.21
33	MOL000552	HQ21	5,2′-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮(5,2′-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone)	31.71	0.35

续表 1

序号	分子代码	编号	化合物	OB(%)	DL
34	MOL000073	HQ22	表儿茶素(ent-epicatechin)	48.96	0.24
35	MOL001458	HQ23	黄连碱(coptisine)	30.67	0.86
36	MOL001490	HQ24	双[(2*S*)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯 bis[(2*S*)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	43.59	0.35
37	MOL002879	HQ25	迪奥普(diop)	43.59	0.39
38	MOL002897	HQ26	表小檗碱(epiberberine)	43.09	0.78
39	MOL008206	HQ27	莫洛索黄酮(moslosooflavone)	44.09	0.25
40	MOL010415	HQ28	11,13-二十碳二烯酸甲酯(11,13-eicosadienoic acid,methyl ester)	39.28	0.23
41	MOL012245	HQ29	5,7,4′-三羟基-6-甲氧基黄烷酮(5,7,4′-trihydroxy-6-methoxyflavanone)	36.63	0.27
42	MOL012246	HQ30	5,7,4′-三羟基-8-甲氧基黄烷酮(5,7,4′-trihydroxy-8-methoxyflavanone)	74.24	0.26
43	MOL012266	HQ31	黄芩黄酮(rivularin)	37.94	0.37
44	MOL000449	A	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76

注：A 为柴胡和黄芩的共有成分。

2.2　GERD 相关靶点及药物-疾病共同靶点的获取

经搜集得到 GERD 相关靶点 1 904 个，利用微生信平台将柴胡-黄芩作用靶点与 GERD 相关靶点进行交集分析，得到潜在治疗靶点 111 个，韦恩图见图 1。

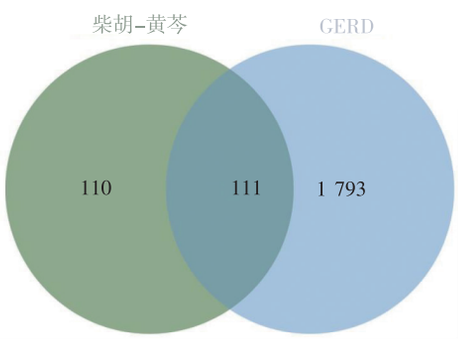


图 1　柴胡-黄芩与 GERD 相关靶点韦恩图

Fig. 1　Venn diagram of Bupleurum -Scutellaria and GERD related targets

2.3　“中药-成分-靶点”网络图

将柴胡-黄芩 44 个有效成分及 111 个交集靶点信息导入 Cytoscape 3.10.1 软件中进行可视化分析，得到连接线 444 条，结果见图 2。选取节点连接度值前 5 的有效成分作为柴胡-黄芩治疗 GERD 的关键活性成分，即槲皮素（CH11）、山柰酚（CH12）、汉黄芩素（HQ2）、β-谷甾醇（HQ18）、黄芩素（HQ4），其度值分别为 143、60、45、37、36。

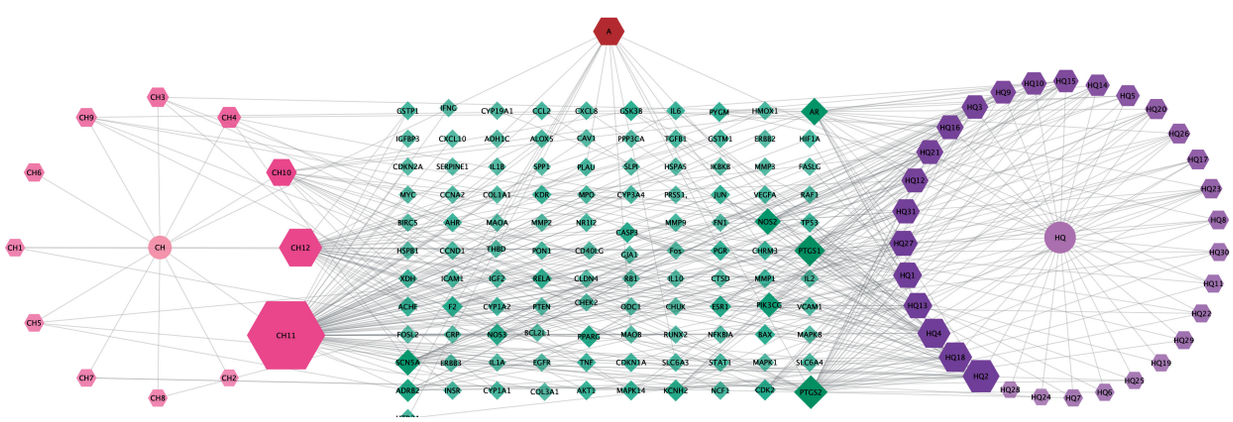


图 2　“中药-成分-靶点”网络图

Fig. 2　“Traditional Chinese Medicine-Components-Targets” network diagram

2.4　PPI 网络构建与分析

将 111 个交集靶点导入到 STRING 数据库，筛除 1 个游离靶点后，得到 110 个交集靶点的 PPI 网络图，见图 3。根据计算的连接度，选取度值前 5 位的靶点作为柴胡-黄芩治疗 GERD 的核心靶点，其拓扑学性质见表 2。

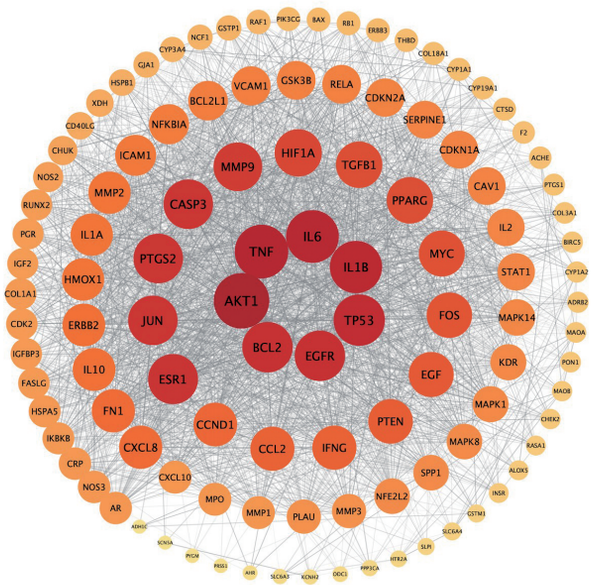


图 3　110 个交集靶点 PPI 网络图

Fig. 3　PPI network diagram of 110 intersecting targets

表 2　核心靶点的网络拓扑学性质

Tab. 2　Network topology properties of core targets

序号	靶点	名称	度值
1	AKT1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1）	96
2	TNF	肿瘤坏死因子（Tumor necrosis factor）	92
3	IL-6	白细胞介素-6（Interleukin-6）	90
4	IL-1B	白介素-1β（Interleukin-1β）	89
5	TP53	肿瘤蛋白 53（Tumor protein 53）	87

2.5　GO 功能和 KEGG 通路富集分析

富集到 GO 功能相关条目 870 条，其中生物过程（Biological process，BP）占 674 条，主要涉及 RNA 聚合酶Ⅱ对转录的正向调控、基因表达的正向调控、DNA 模板转录的正向调控、凋亡过程的负调控、细胞群体增殖的正向调控等过程；细胞组分（Cellular component，CC）有 65 条，主要与细胞核、细胞质、质膜、细胞外空间等有关；分子功能（Molecular function，MF）有 131 条，主要涉及蛋白质结合、酶结合、蛋白质同源二聚活性及 ATP 结合等功能。根据基因富集 count 值各筛选出 BP、CC、MF 前 10 个条目绘图，见图 4。KEGG 通路富集分析结果共得到 167 条相关经典信号通路，根据 count 值列举前 20 条，见图 5。结果显示：与柴胡-黄芩治疗 GERD 相关的通路主要涉及癌症的发病途径、脂质与动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号途径、MAPK 信号途径、化学致癌活性氧（Reactive oxygen species，ROS）信号途径、IL-17 信号途径等。

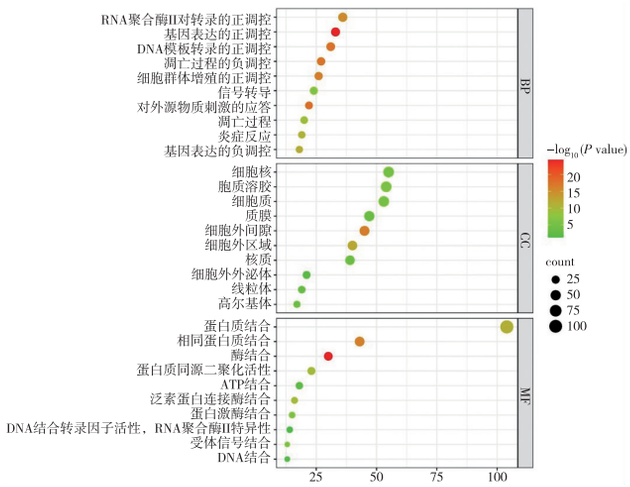


图 4　GO 富集分析

Fig. 4　GO enrichment analysis

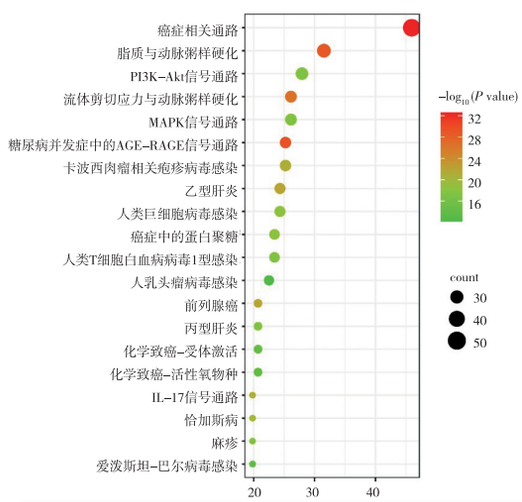


图 5　KEGG 富集分析

Fig. 5　KEGG enrichment analysis

2.6　分子对接结果

将关键成分化合物槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、β-谷甾醇、黄芩素分别与核心靶点 AKT1、TNF、IL-6、IL-1β、TP53 进行分子对接验证，结果见表 3。选择对接分数较小的结合进行可视化分析，对接结合模拟见图 6。分子对接可视化结果显示，柴胡-黄芩活性成分与核心靶点蛋白活性位点处的某些氨基酸残基通过氢键相互作用。其中，槲皮素与 TNF 的 GLU116、CYS101、ARG103 残基共形成 5 个氢键；汉黄芩素与 TNF 的 GLU116、CYS101 残基共形成 3 个氢键；黄芩素与 TNF 的 ALA134、SER133、GLN47、ASP45 等 5 个残基共形成 6 个氢键；山柰酚与 TNF 的 GLU116、PRO100、SER99 残基共形成 6 个氢键。并且，可视化结果中化合物与核心靶点形成的氢键长度均在 1.9～3.3，说明氨基酸与化合物形成的氢键距离较近，结合较为紧密。

表 3 分子对接分数（kcal/mol）

Tab. 3 Molecular docking scores（kcal/mol）

编号	化合物	AKT1(1UNQ)	TNF(1A8M)	IL6(1ALU)	IL1B(1L2H)	TP53(3D06)
CH11	槲皮素	-6.4	-8.7	-6.8	-7.5	-7.7
CH12	山柰酚	-6.0	-8.6	-6.7	-7.3	-7.4
HQ2	汉黄芩素	-6.2	-7.9	-6.3	-7.2	-7.3
HQ18	β-谷甾醇	-6.5	-7.3	-6.5	-7.3	-7.5
HQ4	黄芩素	-6.8	-7.7	-7.0	-7.4	-7.4

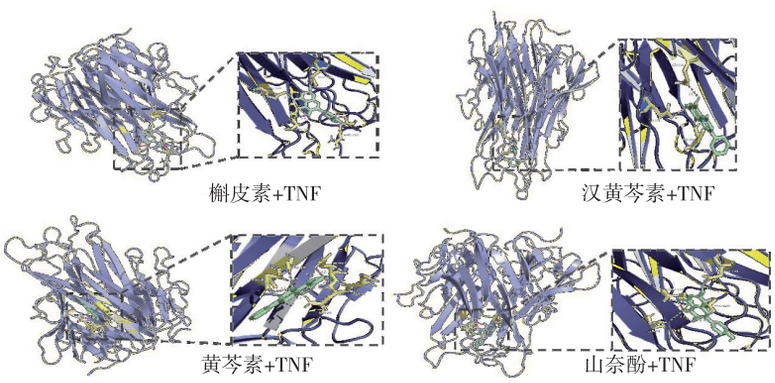


图 6 分子对接可视化结果

Fig. 6 Visualization results of molecular docking

以上结果表明关键成分与核心靶点间均有良好的结合能力，尤其是与 TNF 靶点间的相互作用较为显著，提示 TNF 可能为柴胡-黄芩治疗 GERD 的重要作用点。

3 讨论

中医认为老年 GERD 病位在食管和胃，与肝有着密切关系[9]。《血证论·脏腑病机论》中提到："木之性主于疏泄，食气入胃，全赖肝木以疏泄之，而水谷乃化"。若肝失疏泄，肝郁日久化热，横逆犯胃，胃无以受纳与腐熟食物，久滞成酸则发为 GERD[10]。柴胡-黄芩药对长于疏达肝胃郁热，临床常用于治疗老年 GERD。现代药理学研究证实，柴胡具有减少胃酸分泌，改善食管炎性损伤的作用[11]；黄芩能够抗氧化，保护组织黏膜[12]；两者皆能够改善 GERD 症状。

本研究分析了槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、β-谷甾醇、黄芩素为柴胡-黄芩作用于 GERD 的关键活性成分。其中槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素均属天然黄酮醇类化合物。研究显示黄酮类化合物可通过调控 NF-κB 信号通路抑制巨噬细胞所产生的炎症反应，具有良好的抗炎作用[13]。张娟等[14]发现槲皮素能够降低反流性食管炎大鼠食管组织中 IL-6、TNF-α 表达量，减轻食管炎症，促进黏膜修复发挥治疗 GERD 的作用。此外，黄酮类化合物还能够提高胃壁黏液水平，降低组胺、H^+和脂质过氧化酶的含量，具有抑制胃酸分泌，保护胃黏膜，抗氧化的药理作用[15]。β-谷甾醇是细胞膜的重要组成成分，不仅能维持细胞膜功能，还具有抗炎、清除氧自由基的作用，能够很好预防 GERD 的发生[16]。

本研究结果显示，柴胡-黄芩作用于细胞核、细胞质、质膜等结构，以 AKT1、TNF、IL-6、IL-1β、TP53 为核心靶点，通过 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、ROS、IL-17 信号通路等途径，对 GERD 的细胞表达、炎症反应、氧化应激等过程具有广泛调节作用。AKT1 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种，是 PI3K-Akt 信号通路中的关键基因。GERD 发生时 PI3K-Akt 信号通路被过度激活，AKT1 通过影响紧密连接蛋白 claudin 和 occludin 的表达及分布，破坏食管上皮细胞间的紧密连接，减弱食管黏膜屏障功能[17]；PI3K-Akt 还可进一步激活下游 NF-κB 信号通路，AKT1 通过磷酸化并抑制 NF-κB 的抑制蛋白 IκB，启动炎性因子转录，促进 TNF-α、IL-1β 等炎介质产生，加重食管黏膜炎症反应[18]；此外，PI3K-Akt 通路激活，细胞周期蛋白表达增加，同时激活抗凋亡蛋白，导致细胞增殖与凋亡失衡[17]。有研究证实降低 p-PI3K、p-Akt 的蛋白表达水平，抑制 PI3K-Akt 信号通路，可有效治疗 GERD[19-20]。

TNF、IL-6、IL-1β 是重要的炎性因子，其在 GERD 患者食管黏膜中表达水平明显升高，可浸润食管上皮造成黏膜炎症损伤[21]。TNF 在病理状态下能够通过激活 ROS 和线粒体等途径刺激细胞坏死性凋亡。反流发生时，食管黏膜受反流液刺激会发生氧化应激，产生大量的 ROS，过剩的 ROS

会攻击食管上皮细胞中的脂质、蛋白质和 DNA，同时激活 MAPK 信号通路和 NF-κB 信号通路[22-23]。MAPK 级联反应中的细胞外信号调节激酶（ERK）和 p38 激酶可激活诱导基质金属蛋白酶破坏食管病理组织，c-Jun N 端激酶（JNK）激活能引起食管黏膜形成溃疡[24-25]。ERK 和 p38 可促进食管黏膜细胞上皮-间质转化，使 GERD 进展为巴雷特食管[26]。此外，MAPK 通路激活后可通过活化 NF-κB，引起细胞结构和功能的损伤并引发炎症反应，引发 GERD[27]。IL-6 能够促进 ROS 产生，间接诱导 IL-1β 分泌，不仅加重食管炎症，还影响食管收缩功能，使食管酸反流清除作用减低[28]。有研究显示，降低 TNF、IL-6 等炎性因子水平，能够有效改善 GERD 患者症状[29]。IL-17 信号通路也能够促使食管上皮细胞释放炎性因子，放大 GERD 食管炎症反应，降低食管黏膜组织中 IL-17 的表达，能够减轻食管炎症，缓解 GERD 症状[30]。TP53 参与 DNA 损伤修复，诱导细胞周期停滞，维持食管上皮细胞稳态[31]。TP53 基因表达异常，食管修复作用减弱，组织癌变风险增加[32]。

综上所述，本研究联合网络药理学分析与分子对接模拟技术，初步揭示了柴胡-黄芩药对通过多成分、多靶点、多通路治疗老年 GERD 的分子机制，其中食管炎症反应与黏膜损伤在研究结果及讨论中广泛涉及，或为柴胡-黄芩治疗老年 GERD 的主要作用点。然而，本研究存在不足，柴胡皂苷与黄芩苷等成分作为柴胡、黄芩药效评价与发挥治疗作用的主要有效成分，筛选时未被纳入到网络药理学分析中，致分析结果不全面，这与 TCMSP 数据库筛选标准（OB ≥ 30% 及 DL ≥ 0.18）有关。因此在后续实验验证中，可依据本研究结果，针对性地纳入柴胡皂苷、黄芩苷等进一步分析明确柴胡-黄芩治疗老年 GERD 的具体作用机制。

参考文献

[1] Jung H K, Tae C H, Song K H, et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(4): 453-481.

[2] Eusebi L H, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis[J]. Gut, 2018, 67(3): 430-440.

[3] 胡洋，胡素芹，罗磊，等. 老年肝胃郁热型反流性食管炎中医药治疗的研究进展[J]. 中国老年学杂志，2025，45(1)：238-241.
Hu Y, Hu S Q, Luo L, et al. Research progress on traditional Chinese medicine treatment of reflux esophagitis of liver and stomach stagnation heat type in the elderly [J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(1): 238-241.

[4] 毛一清，赵迎盼，胡蓝烁，等.《胃食管反流病中医诊疗专家共识(2023)》解读[J]. 中国中西医结合消化杂志，2024，32(9)：764-770.
Mao Y Q, Zhao Y P, Hu L S, et al. Interpretation of the expert consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (2023)[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(9): 764-770.

[5] 李洁莲，刘婉敏，董明国，等. 现代中医文献中中药治疗岭南地区胃食管反流病用药规律的数据挖掘[J]. 广州中医药大学学报，2023，40(10)：2666-2671.
Li J L, Liu W M, Dong M G, et al. Data mining of medication rules of Chinese medicine for gastroesophageal reflux disease in Lingnan area recorded in modern Chinese medical literature [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2023, 40(10): 2666-2671.

[6] 任海伟，彭丹妮，魏浛夷，等. 基于网络药理学和分子对接分析柴胡抗氧化应激作用机制[J]. 食品研究与开发，2025，46(8)：80-89.
Ren H W, Peng D N, Wei H Y, et al. Network pharmacology and molecular docking reveal anti-oxidative stress mechanism of bupleuri radix[J]. Food Res Dev, 2025, 46(8): 80-89.

[7] Liu Y, Yang X, Gan J, et al. CB-Dock2: improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W159-W164.

[8] Sun Z, Wang Y, Pang X, et al. Mechanisms of polydatin against spinal cord ischemia-reperfusion injury based on network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation[J]. Bioorg Chem, 2023, 140: 106840.

[9] 中华中医药学会脾胃病分会. 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.
Chinese Association of Chinese Medicine Spleen-Stomach Disease Branch. Expert consensus on the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease with Traditional Chinese Medicine (2023) [J]. J Tradit chin Med, 2023, 64(18): 1935-1944.

[10] 李金儒，龙丹，朱莹. 从“土得木而达”辨治胃食管反流病[J]. 南京中医药大学学报，2024，40(2)：88-92.
Li J R, Long D, Zhu Y. Exploration on differentiation and treatment of gastroesophageal reflux disease under the theory of earth being dredged by wood[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(2): 88-92.

[11] 许雨晴，赵唯含. 柴胡类方治疗胃食管反流病研究进展[J]. 西部中医药，2024，37(12)：102-104.
Xu Y Q, Zhao W H. Research progress in Chaihu prescriptions in the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. West J Tradit Chin Med, 2024, 37(12): 102-104.

[12] 阮清锋，章丹，王富乾，等. 黄芩临床应用、化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 时珍国医国药，2025，36(8)：1534-1541.
Ruan Q F, Zhang D, Wang F Q, et al. Predictive analysis on clinical applications, chemical constituents, phar-

macological effects, and quality markers of Scutellariae Radix[J]. J Li Shizhen Tradit Chin Med, 2025, 36(8): 1534-1541.

[13] 李慧. 基于 NF-κB 信号通路调控的黄酮类化合物抗炎活性及抗炎/抗氧化联运机制[D]. 武汉：华中农业大学, 2019.
Li H. Anti-inflammation and anti-inflammatory/antioxidant linkage mechanismof flavonoids based on NF-κB signaling pathway[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2019.

[14] 张娟，张明，何静波. 槲皮素对反流性食管炎大鼠炎症因子调控作用研究[J]. 包头医学院学报, 2025, 41(3): 54-58.
Zhang J, Zhang M, He J B. Study on the regulatory effect of quercetin on inflammatory factors in rats with reflux esophagitis[J]. J Baotou Med Coll, 2025, 41(3): 54-58.

[15] 秦华珍，戴庆玲，陈俊其，等. 黄酮类成分抗胃溃疡的药效及作用机制研究进展[J]. 湖北农业科学, 2022, 61(11): 145-148, 157.
Qin H Z, Dai Q L, Chen J Q, et al. Research progress on the efficacy and mechanism of flavonoids on gastric ulcer[J]. Hubei Agric Sci, 2022, 61(11): 145-148, 157.

[16] 张文文，向施，陈慧，等. β-谷甾醇对肿瘤的防治作用及其机制研究进展[J]. 医药导报, 2024, 43(5): 757-761.
Zhang W W, Xiang S, Chen H, et al. Research progress on the protective effects and mechanism of β-sitosterol in the prevention and treatment of cancer[J]. Her Med, 2024, 43(5): 757-761.

[17] Revathidevi S, Munirajan A K. Akt in cancer: mediator and more[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 80-91.

[18] Zhang Q, Wen F, Sun F, et al. Efficacy and mechanism of quercetin in the treatment of experimental colitis using network pharmacology analysis [J]. Molecules, 2022, 28(1): 36615338.

[19] Si X, Lin W, Chen Z, et al. Atractylenolide Ⅲ ameliorated reflux esophagitis *via* PI3K/AKT/NF-κB/iNOS pathway in rats[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21224.

[20] 张锋利，唐凤英，沈舒文，等. 桔梗枳壳汤加味对反流性食管炎模型大鼠 PI3K/Akt 信号通路及胃肠动力的影响[J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 36-41.
Zhang F L, Tang F Y, Shen S W, et al. Effect of modified Jiegeng Zhike decoction on PI3K/Akt signal pathway and gastrointestinal motility in rats with reflux esophagitis[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2020, 26(10): 36-41.

[21] 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, 21(1): 201.

[22] Peng D, Lu H, Zhu S, et al. NRF2 antioxidant response protects against acidic bile salts-induced oxidative stress and DNA damage in esophageal cells[J]. Cancer Lett, 2019, 458: 46-55.

[23] Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease[J]. Cytokine, 2018, 101: 26-32.

[24] Braicu C, Buse M, Busuioc C, et al. A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer[J]. Cancers, 2019, 11(10): 1618.

[25] Shin M R, An H J, Seo B I, et al. Anti-apoptotic effect of banhasasim-Tang on chronic acid reflux esophagitis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(25): 4644-4653.

[26] Chwiesko A, Baniukiewicz A, Semeniuk J, et al. Activity of mitogen-activated protein kinases in the esophageal epithelium of patients with Barrett's esophagus: MAPK activity in Barrett's esophagus[J]. Dis Esophagus, 2015, 28(6): 585-592.

[27] 张岱泽，王坤宁，彭程，等. 基于调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路治疗胃食管反流病作用机制的中西医研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(6): 929-932.
Zhang D Z, Wang K N, Peng C, et al. Research progress of Chinese and western medicine on the mechanism of treating gastroesophageal reflux disease based on regulating p38 mitogen-activated protein kinase signal pathway[J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2024, 30(6): 929-932.

[28] Rieder F, Biancani P, Harnett K, et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298(5): G571-G581.

[29] 陈昶洲，李莉，张雯，等. 马齿苋多糖对反流性食管炎大鼠的作用及相关机制实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(6): 651-654.
Chen C Z, Li L, Zhang W, et al. Experimental study on the effect of purslane polysaccharide on reflux esophagitis in rats and its related mechanism[J]. Shaanxi Med J, 2023, 52(6): 651-654.

[30] 徐中，赵健雄，王学习，等. 疏肝和胃降逆汤对反流性食管炎大鼠食管组织 IL-23/IL-17 轴的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3200-3202.
Xu Z, Zhao J X, Wang X X, et al. Effect of Shugan hewei jiangni decoction on IL-23/IL-17 axis of esophageal tissue in rats with reflux esophagitis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2010, 21(12): 3200-3202.

[31] 吴小芳，尹方，吴英芬，等. 幽门螺杆菌感染胃癌发生风险与 TP53 基因多态性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1301-1304.
Wu X F, Yin F, Wu Y F, et al. Risk of gastric cancer in patients with Helicobacter py lori infection and TP53 gene polymorphism[J]. Chin J Nosocomiology, 2021, 31(9): 1301-1304.

[32] Stoehr R, Weisser R, Wendler O, et al. P53 codon 72 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the penis: a Caucasian case-control study[J]. J Cancer, 2018, 9(22): 4234-4241.