

缺氧诱导因子在胃食管疾病中的作用及中药干预策略

陈佳乐¹, 李彦龙^{2*}, 邓 蓉¹, 张金雪¹, 陈亚龙¹, 李 莹¹, 张早育¹, 苏李宁¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院 脾胃病诊疗中心, 甘肃 兰州 730050

摘 要: 当前胃食管疾病患病率居高不下, 其病理机制复杂且受多因素调控, 其中缺氧微环境发挥着关键作用。缺氧诱导因子(HIF)作为缺氧微环境中的核心调控分子, 可通过自身表达调控及与上下游信号通路分子的协同转导, 从多维度影响胃食管黏膜屏障功能、炎症反应进程、细胞增殖与凋亡平衡、能量代谢重塑及机体免疫应答等关键病理环节, 进而调控胃食管反流病、食管癌、慢性萎缩性胃炎等多种胃食管疾病的发生与进展。中药具有多成分、多靶点协同作用的独特优势, 在靶向调控 HIF 表达的同时, 可同步协同干预其他相关信号分子, 在胃食管疾病治疗中展现出显著潜力。结合近年来最新研究进展, 系统阐述 HIF 在胃食管疾病中的作用机制及中药针对性干预策略, 为该类疾病的临床治疗及研究提供新的思路与方向。

关键词: 缺氧诱导因子; 胃食管疾病; 缺氧微环境; 中药; 食管反流病; 食管癌; 慢性萎缩性胃炎; 黏膜屏障

中图分类号: R285.5; R573; R363.2

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 6376(2026)02 - 0716 - 09

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.030

Role of hypoxia-inducible factor in gastroesophageal diseases and traditional Chinese medicine intervention strategies

CHEN Jiale¹, LI Yanlong², DENG Rong¹, ZHANG Jinxue¹, CHEN Yalong¹, LI Ying¹, ZHANG Zaoyu¹, SU Lining¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gastrointestinal and Spleen-Stomach Disease Diagnosis and Treatment Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: The prevalence of gastroesophageal diseases remains high at present, and their pathological mechanisms are complex and regulated by multiple factors, among which the hypoxic microenvironment plays a key role. Hypoxia-inducible factor (HIF), as a core regulatory molecule in the hypoxic microenvironment, can influence key pathological processes such as the function of the gastroesophageal mucosal barrier, the progression of inflammatory responses, the balance of cell proliferation and apoptosis, the remodeling of energy metabolism, and the immune response of the body from multiple dimensions through its own expression regulation and the coordinated transduction with upstream and downstream signaling pathway molecules, thereby regulating the occurrence and progression of various gastroesophageal diseases such as gastroesophageal reflux disease, esophageal cancer, and chronic atrophic gastritis. Traditional Chinese medicine has the unique advantage of multi-component and multi-target synergistic action. While targeting the regulation of HIF expression, it can simultaneously and coordinately intervene in other related signaling molecules, demonstrating significant potential in the treatment of gastroesophageal diseases. Based on the latest research progress in recent years, this paper systematically expounds the mechanism of HIF in gastroesophageal diseases and the targeted intervention strategies of traditional Chinese medicine, providing new ideas and directions for the clinical treatment and research of such diseases.

Key words: hypoxia-inducible factor; gastroesophageal diseases; hypoxic microenvironment; traditional Chinese medicine; gastroesophageal reflux disease; esophageal cancer; chronic atrophic gastritis; mucosal barrier

收稿日期: 2025-10-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82560887); 甘肃省联合科研基金重大项目(24JRRA897); 甘肃省自然科学基金资助项目(21JR11RA205); 甘肃省联合科研基金一般项目(24JRRA900); 甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWESONPY2024-04); 第二批陇原青年英才项目(2022LQGR03); 兰州市科技计划项目(2022-5-97)

作者简介: 陈佳乐, 硕士研究生, 从事中西医结合消化系统疾病防治研究。E-mail: 1354439818@qq.com

***通信作者:** 李彦龙, 硕士研究生导师, 主任医师, 从事中西医结合消化系统疾病防治研究。E-mail: 308923963@163.com

缺氧诱导因子 (HIF)^[1] 是缺氧环境下机体细胞启动适应性应答的关键转录因子, 由 HIF- α 亚基 (含 HIF-1 α 、HIF-2 α 等亚型) 与 HIF- β 亚基构成。其中, HIF- β 亚基又称芳香烃受体核转运蛋白 (ARNT), 可辅助 HIF- α 亚基形成稳定构象, 进而保障其正常功能的有效发挥^[2]。在缺氧调控通路中, HIF- α 亚基发挥核心作用, 其携带的基本螺旋-环-螺旋结构域 (bHLH)、PAS 结构域 (Per-ARNT-Sim domain) 等功能结构, 是介导蛋白质间相互识别及特异性结合 DNA 的重要分子基础。

常氧状态下, HIF- α 亚基的稳定性受脯氨酰羟化酶 (PHD) 严格调控。PHD 作为依赖铁离子与 α -酮戊二酸的双加氧酶, 可特异性识别 HIF- α 亚基上的特定脯氨酸残基并完成羟化修饰; 经修饰的 HIF- α 亚基会被肿瘤抑制蛋白 (VHL) 识别结合, 最终通过泛素-蛋白酶体系统降解, 进而维持细胞内 HIF- α 的低水平稳态^[3-4]。当机体处于缺氧环境时, PHD 活性被显著抑制, 进而阻断 HIF- α 亚基的羟基化过程。未被降解的 HIF- α 亚基在细胞核内快速蓄积并富集, 与 HIF- β 亚基结合形成具有转录

活性的 HIF 二聚体。该二聚体可特异性结合靶基因启动子区域的缺氧反应元件 (HRE)^[5], 启动靶基因转录程序——通过招募环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CREB) 的结合蛋白 (CBP) /p300 等转录共激活因子, 驱动促红细胞生成素 (EPO)、血管内皮生长因子 (VEGF)、葡萄糖转运蛋白 1 (Glut1) 等缺氧应答基因的表达, 既保障机体缺氧状态下的基础氧供, 又通过刺激血管内皮细胞增殖促进血管生成, 同时加速葡萄糖的摄取与代谢, 维持细胞能量稳态。

综上, HIF 可通过调控细胞代谢、增殖、血管生成及能量稳态等多个生理过程^[6], 在机体氧稳态维持与疾病发生发展中发挥双重调控作用, 尤其在胃食管疾病的病理进程中扮演关键角色。目前该领域研究缺乏对 HIF 在多种胃食管疾病中作用机制的系统性梳理与整合, 且中药针对 HIF 通路的干预机制研究较少。基于此, 本文系统梳理 HIF 在胃食管疾病中的作用及中药干预策略, 为临床诊疗提供新的理论依据与技术视角。

HIF 在胃食管疾病中的作用机制见图 1。

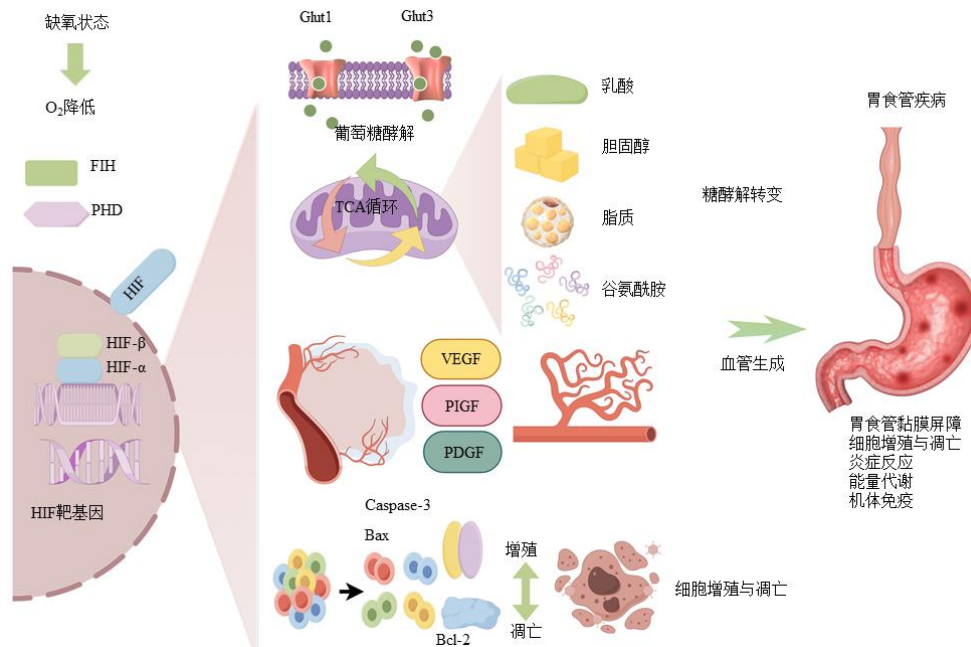


图 1 HIF 在胃食管疾病中的作用机制

Fig. 1 Mechanism of HIF in gastroesophageal diseases

1 HIF 在胃食管疾病中的作用

1.1 胃食管反流病 (GERD)

GERD 是指在多种因素 (其中情绪因素日渐普遍) 作用下, 胃内容物反流至食管, 进而引发一系列症状或并发症的疾病^[7]。据最新数据统计, 该病

在西方国家的患病率接近 20%, 其中 6% 为重症患者; 亚洲国家患病率约为 5%, 严重影响患者生活质量^[8]。明确其复杂多样的发病机制, 对临床预防与治疗具有重要意义。近年来, 关于 HIF 调控 GERD 的研究逐步增多, 作为连接缺氧刺激与组织病理理

答的核心枢纽, HIF 的重要性日益凸显。

GERD 患者最典型的临床症状为反酸、烧心, 胃酸、胆汁盐等反流物持续刺激食管黏膜, 导致血管内皮损伤, 使局部血流量减少, 进而形成缺氧微环境。这一微环境是 HIF 信号激活的关键诱因, 而 HIF 信号的激活也是胃食管疾病核心病理进程的起始环节。在缺氧条件下, PHD 的活性受抑, HIF-1 α 与 HIF-2 α 的羟化修饰过程受阻, 进而避免被泛素-蛋白酶体系统降解, 蛋白稳定性大幅提升; 随后 HIF- α 亚基转位至细胞核, 与 HIF- β 亚基结合形成活性二聚体, 特异性结合靶基因启动子区域的 HRE, 调控下游促炎因子、血管生成因子等靶基因表达, 介导后续炎症反应、黏膜屏障损伤、异常增殖等病理生理反应。

HIF-1 α 在 GERD 病理进程中扮演重要角色, 其信号转导在上皮-间充质重塑中发挥关键作用^[9]。胃内酸性反流物可直接激活 HIF-1 α 信号通路, 导致 VEGF 表达上调, 同时抑制 miR-200a/b 的表达。其中, VEGF 作为 HIF-1 α 的下游信号分子^[10], 是血管生成的核心因子, 生理状态下可促进血管修复, 但异常表达会增加血管通透性^[11]、加重炎症反应, 还可能诱导血管重构; 在反流所致的缺氧环境中, HIF-1 α 信号的异常激活会引发 VEGF 过表达, 这一缺氧感知与信号转导过程, 是后续炎症级联反应、黏膜屏障破坏及异常修复重塑的始动因素, 最终加速 GERD 的发生发展。

miR-200a/b 则通过靶向 E-钙黏蛋白转录抑制因子 (ZEB) 维持上皮细胞表型^[12-13], 不仅可直接抑制 HIF 信号转导, 还能下调 VEGF 表达, 对 HIF-VEGF 通路形成双重调控。因此, miR-200a/b 在直接抑制 HIF 信号的同时, 通过负向调控 VEGF 构建起重要的负反馈通路, 其表达下调会削弱细胞自我保护能力, 进一步推动疾病进展。HIF-2 α 同样参与 GERD 的病理调控, 研究表明^[14], GERD 患者胃食管连接处脂肪组织产生的活性氧 (ROS), 可激活上皮组织中的 HIF-2 α 信号通路, 进而诱导炎症细胞因子分泌, 介导肌动蛋白-肌球蛋白相互作用, 最终导致细胞间隙扩张及食管黏膜屏障功能受损, 且炎症反应程度与黏膜损伤评分呈正相关。

综上所述, HIF 对 GERD 具有双重调控作用, 其核心价值在于介导缺氧微环境下的病理性适应反应: 一方面, HIF-1 α 可结合 VEGF、miR-200a/b 等基因启动子, 调控其转录表达, 促进食管黏膜血

管生成与修复; 另一方面, HIF-2 α 信号通路可加剧食管损伤、削弱黏膜紧密连接功能, 加重反流症状。二者协同作用, 深刻影响疾病的“损伤-修复”平衡。因此, 深入阐明 HIF 各亚型特异性的时空调控机制, 不仅是全面解析 GERD 病理生理过程的关键, 也为未来开发靶向该通路的新型干预策略提供了潜在理论基础与研究方向。

1.2 食管癌 (EC)

EC 是起源于食管内壁细胞的恶性肿瘤^[15]。在我国, 最常见的病理类型为鳞状细胞癌, 其发生多与饮酒、进食过快、过热饮食等因素相关; 数据显示, 在全球 EC 病例中, 我国占比已超 50%^[16]。当前, 越来越多的研究证实, 微生物群 (尤其是食道菌群) 在 EC 的发病机制及进展中发挥关键作用, 其中核心路径之一为菌群通过改变局部微环境间接调控 HIF 的激活与功能, 进而参与 EC 的发生发展^[17-18]。已有研究表明, HIF-1 α 在临床 EC 组织中呈高表达状态, 且其表达水平与肿瘤恶性程度密切相关^[19]。

在食管疾病早期, 菌群代谢失衡可通过双重途径诱导食管黏膜缺氧, 进而激活 HIF 并使其过度表达^[20]: 其一, 菌群代谢紊乱时, 可通过有氧呼吸或发酵大量消耗氧气, 直接导致局部黏膜处于缺氧微环境, 厌氧菌过度增殖便是该机制的典型表现; 其二, 菌群失调引发的炎症刺激可激活巨噬细胞等免疫细胞, 巨噬细胞在发挥杀菌及炎症调控功能时, 会启动“呼吸爆发”过程, 产生大量 ROS^[21], ROS 在破坏病原体 DNA、蛋白质的同时, 会消耗大量氧分子, 进一步加剧缺氧^[22]。此外, 为快速合成肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6 等炎症因子, 巨噬细胞会切换代谢模式为“有氧糖酵解”, 通过产生丙酮酸、乳酸等中间产物支撑炎症因子合成; 该代谢方式虽不直接消耗氧气, 但会抑制线粒体磷酸化过程, 导致局部氧气供需失衡^[23]。

上述“呼吸爆发”及代谢模式转变引发的局部缺氧, 为 HIF 激活提供了必要环境。HIF 激活后, 除增强食管炎症、诱导血管重构外, 还可调控巨噬细胞标志物表达——通过上调 CD86 等 M1 型标志物、抑制 CD206 等 M2 型标志物, 使巨噬细胞维持持续促炎状态, 进而加剧炎症并推动疾病进展。近年研究显示^[24], HIF-2 α 在食管鳞癌中同样高表达, 且与肿瘤分期及不良预后相关; 疾病进展至晚期时, HIF-2 α 的作用更为显著, 其持续激活与肿瘤侵

袭、转移及治疗抵抗密切相关。另有研究证实,在肝巨噬细胞中,HIF-2 α 可通过上调 ANT2 表达、增加线粒体通透性转换,促进线粒体 ROS 生成,同时维持巨噬细胞促炎激活状态^[25],最终形成“菌群失衡-HIF 激活-炎症加剧”的恶性循环通路。

值得注意的是,微生物代谢产物[如短链脂肪酸(SCFA)、内毒素(LPS)等]还可直接调控 HIF 活性,参与 EC 病理过程。SCFA 可提升线粒体氧化磷酸化效率,减少代谢紊乱导致的氧气消耗,通过改善细胞代谢、维持氧稳态,间接抑制 HIF 激活^[26];但菌群失调时,胆汁酸代谢紊乱会削弱 SCFA 对 HIF 的抑制作用,反向加重炎症反应。当革兰阴性菌异常增殖时,LPS 成为调控宿主细胞功能的关键分子,进而与细胞表面 Toll 样受体 4(TLR4)特异性结合,激活 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路、髓样分化因子 88(MyD88)-核因子- κ B(NF- κ B)等下游信号通路。体内实验证实,食管鳞癌组织中 HIF-1 α 、 β -catenin 及 T 细胞因子 4(TCF4)/T 细胞因子 7L2(TCF7L2)的 mRNA 水平显著高于非肿瘤组织,且 HIF 可直接结合 TCF4/TCF7L2 启动子区域,促进致癌因子转录^[27]。此外,LPS 还可通过抑制 PHD 羟化酶(感知氧浓度并修饰 HIF 的关键酶)活性、下调 VHL 蛋白(降解 HIF 的抑癌相关蛋白)功能,减少 HIF 降解,维持缺氧状态下 HIF 的动态平衡,对肿瘤进展至关重要。

综上所述,菌群代谢失调通过诱导缺氧微环境间接激活 HIF,再通过调控巨噬细胞表型发挥促炎作用;同时,菌群代谢产物可通过下游信号通路直接调控 HIF 基因表达,为肿瘤发展提供有利环境。由此可见,在胃食管疾病演进链中,HIF 处于承上启下的核心位置,其活性既受菌群失调所致缺氧微环境的间接驱动,也受菌群代谢产物通过关键信号通路的直接精细调控。两者作用存在差异:前者通过构建缺氧环境直接为 HIF 激活提供基础,后者通过精准调控上游信号通路、促进信号转导,诱导 HIF 转录及功能发挥。基于上述机制差异,未来可针对性制定干预策略:针对间接途径,可通过改善局部微循环、调节菌群结构纠正代谢失衡,缓解组织缺氧;针对直接信号驱动途径,可研发靶向 TLR4、Wnt/ β -catenin 通路或 HIF 本身的小分子抑制剂,精准阻断致癌信号传导,减少对全身正常生理通路的影响,为胃食管疾病的预防与治疗提供新的潜在靶点。

1.3 慢性萎缩性胃炎(CAG)

CAG 主要由幽门螺杆菌(HP)感染诱发,以胃黏膜变薄、固有腺体萎缩及数量减少为核心病理特征,部分病例可伴随肠上皮化生、异型增生,是一种常见的消化系统疾病^[28]。作为“炎-癌转化”进程中的关键前期病变,CAG 是胃癌发生发展的重要病理阶段,因此受到全球医学界的广泛关注。据最新研究统计,CAG 的全球患病率已达 25.4%^[29],年进展率为 2.09 例/1 000 人^[30],给全球医疗卫生体系带来了沉重负担。

近年来,关于 CAG 致病机制的研究日益深入,HIF 的调控作用备受关注。HIF 通过调控下游靶基因的表达,参与细胞存活与凋亡、黏膜修复、炎症反应等多项生理病理过程,进而介导 CAG 的发生与进展。值得注意的是,HIF 家族成员在 CAG 中均呈现双重作用特征,其中 HIF-1 α 的研究较为深入,HIF-2 α 的调控功能也逐渐成为研究热点。

从细胞增殖与凋亡调控来看,CAG 早期 HIF 以适应性保护作用为主,但同时伴随异常增殖的潜在风险。HIF 激活后可上调 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)等抗凋亡基因,以及 VEGF、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)等促增殖基因的表达,同时抑制促凋亡蛋白亚家族由多结构域蛋白(Bax)等凋亡相关基因,从而减少胃黏膜细胞因缺氧或炎症损伤导致的凋亡,促进血管新生与黏膜修复;然而,在长期缺氧环境下,HIF 的持续激活会导致细胞异常增殖和分化紊乱,进而诱发肠上皮化生或异型增生。已有实验^[31]采用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)处理 CAG 细胞,发现促凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)、Bax 表达上调,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调,该过程通过激活环氧合酶-2(COX-2)/HIF-1 α /VEGF 信号通路实现,且实验检测到 HIF-1 α 、COX-2、血管内皮生长因子受体 1(VEGFR1)、血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)的 mRNA 表达水平均显著升高,进一步证实了 HIF-1 α 在该通路中的核心介导作用。

在炎症反应调控方面,HIF 同样表现出抗炎与促炎的双重效应。一方面,HIF 可通过上调抗炎因子、下调促炎因子的表达,减轻胃黏膜炎症损伤。有实验^[32]探讨 HIF-1 α 对 SD 大鼠脓毒症肠黏膜氧化损伤的影响,结果显示 HIF-1 α 表达上调时,血浆炎症介质水平降低,肠黏膜病理损伤得到缓解,提示其在黏膜炎症保护中的作用。另一方面,HIF 调

控的部分靶基因 [如 C-X-C 基序趋化因子配体 12 (CXCL12)] 可招募巨噬细胞聚集, 反而加重局部炎症反应^[33]。这种持续的炎症刺激与 HIF 驱动细胞异常增殖相互叠加, 形成推动 CAG 向胃癌进展的“炎-癌转化”恶性循环。研究指出^[34], 慢性缺氧诱导的 CXCL12 → C-X-C 基序趋化因子受体 4 (CXCR4) 信号途径具有显著的促癌效应, 可诱导肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、髓系来源抑制性细胞 (MDSC) 等在 CXCL12 高表达位点聚集, 既抑制机体对肿瘤细胞的免疫监视与攻击, 又可促进肿瘤血管生成及肿瘤细胞转移, 加速“炎-癌转化”进程。

综上, HIF 对 CAG 的调控效应随疾病病程进展呈现动态变化: 疾病早期以适应性保护作用为主, 通过减少黏膜细胞凋亡、促进黏膜修复及减轻炎症损伤维持胃黏膜稳态; 疾病后期, HIF 的持续激活则转向促病变作用, 诱导细胞异常增殖与分化紊乱, 加速“炎-癌转化”。由此可见, HIF 在 CAG 发展进程中扮演着“保护因子”与“促病变因子”的双重角色。这一特性提示, 未来可基于个体 HIF 活性特征制定分层治疗方案: 早期通过改善胃黏膜血流、缓解炎症及纠正缺氧状态, 避免 HIF 过早异常激活; 后期针对其促病变机制, 通过精准抑制相关信号通路阻断其促癌效应, 为 CAG 的精准治疗提供新的思路与方向。

2 中药干预 HIF 治疗胃食管疾病策略

2.1 中药单体活性成分

柴胡皂苷是柴胡中的三萜皂苷类活性成分, 具有抗炎、免疫调节、保肝等多重药理作用。姜正艳等^[35]研究表明, 柴胡皂苷可通过抑制上游 HIF-1 α 表达, 阻断下游 COX-2 表达及前列腺素 E₂ (PGE₂) 的产生, 进而减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子的生成, 最终有效缓解胃食管炎症反应。

青蒿素是含过氧桥结构的倍半萜内酯化合物, 实验已证实其对多种肿瘤细胞具有显著抑制作用。针对 EC, 研究人员利用 KYSE-150 和 KYSE-170 两种 EC 细胞株, 检测青蒿素处理后 HIF-1 α 蛋白的表达变化, 发现 HIF-1 α 降解速率显著加快; Transwell 实验结果显示, KYSE-150 细胞转移能力下降 80%, KYSE-170 细胞转移能力下降 73%。由于 HIF-1 α 是 EC 细胞糖酵解过程中的关键调控蛋白, 靶向调控 HIF-1 α 以抑制糖酵解可作为 EC 治疗的重要方向, 而分子对接实验进一步证实, 青蒿素可与 HIF-1 α 的 Asp571 (H) 位点发生特异性紧密结合^[36], 为其靶

向作用提供了分子基础。

Guo 等^[37]研究表明, 黄芩素同样可调控 EC 细胞糖酵解相关代谢产物的表达水平。相较于对照组, 黄芩素处理后 EC 细胞中 HIF-1 α 和丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 的转录及蛋白表达水平均显著降低——PKM2 作为催化糖酵解最后一步反应的关键酶, 其表达下调直接影响糖酵解进程。此外, 实验证实黄芩素可呈剂量和时间相关性抑制 KYSE-150 细胞增殖, 其机制可能与靶向调节 HIF-1 α 相关: 通过削弱细胞周期进程及转移过程中的能量供应, 降低 CyclinD1/细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 的表达水平, 进而干扰 EC 细胞周期进展。

β -榄香烯是从中药莪术、姜黄等植物中提取的倍半萜类化合物, 可直接抑制肿瘤细胞增殖、阻断肿瘤血管生成并调控肿瘤微环境。Hong 等^[38]研究发现, 内镜黏膜下剥离术 (ESD) 后, 食管肉芽组织及相应成纤维细胞中 HIF-1 α 、己糖激酶 2 (HK2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-p38 MAPK) 水平显著升高; 其中 HIF-1 α 的异常高表达可激活 HK2 转录, 诱发 ROS 生成, 而 ROS 可直接激活并募集 p38 MAPK 上游激酶, 启动 p38 MAPK 磷酸化, 最终促进成纤维细胞增殖及纤维化进程。经不同浓度 β -榄香烯处理后, 食管成纤维细胞的增殖活性及纤维化相关因子水平均明显降低, 结果证实 β -榄香烯可有效抑制上述病理过程, 在阻止成纤维细胞增殖的同时促进其凋亡, 为预防 ESD 术后食管纤维化提供了新思路。

柴胡皂苷、青蒿素、黄芩素、 β -榄香烯 4 种中药单体在靶向调控 HIF-1 α 干预胃食管疾病中均展现出优异的潜在应用价值, 但其具体作用机制存在显著差异。四者均以 HIF-1 α 为核心调控靶点, 通过降低其表达水平、抑制活性或阻断下游信号传导通路, 干预胃食管疾病病理进程: 柴胡皂苷侧重抑制 HIF-1 α 上游表达, 经 COX-2/PGE₂ 通路减少促炎因子, 改善胃食管炎症; 青蒿素通过结合 HIF-1 α 的 Asp571 位点加速其降解, 抑制 EC 细胞糖酵解及转移; 黄芩素下调 HIF-1 α 及 PKM2 表达, 同时抑制 CyclinD1/CDK4, 从而抑制 EC 细胞增殖; β -榄香烯则通过抑制 HIF-1 α /HK2 轴, 阻断 ROS/p38 MAPK 通路, 抑制术后食管纤维化。基于此, 未来可进一步探索上述单体联合应用的协同作用机制, 通过多靶点、多途径联合干预提升临床治疗效能, 并结合疾病分型与患者个体差异优化干预方案, 为胃食管

疾病的精准治疗提供更全面的实验支撑。

2.2 中药复方

枳术丸由枳实与白术以 1:2 配比组方,是具有健脾益气、消积化滞功效的经典复方。网络药理学研究表明,川陈皮素、木犀草素等为该方的主要活性成分;富集分析结果显示,氧气水平调控、氧化应激等生物学过程均参与枳术丸治疗 GERD 的作用机制。上述活性成分主要通过调控缺氧 HIF、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 等信号通路,进而影响 GERD 的疾病进展。分子对接实验进一步验证,这些核心活性成分可与关键靶点稳定结合,为其药效发挥提供了分子依据^[39]。

血府逐瘀汤是一剂兼具气血同调、升降相因、攻补兼施特点的复方,广泛应用于多系统疾病的防治。陈乐君等^[40]探讨了血府逐瘀汤对 EC 皮下移植瘤的放射增敏作用及机制,结果显示,与对照组相比,血府逐瘀汤干预组移植瘤质量显著降低;免疫组织化学 (IHC) 检测发现,瘤组织中 HIF-1 α 、血管内皮生长因子 A (VEGFA) 的表达水平明显下调。进一步检测 HIF-1 α 上下游调控分子发现,磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (p-mTOR)、HIF-1 α 、VEGFA 的 mRNA 及蛋白表达均显著降低;而在血府逐瘀汤联合放射治疗的方案中,抑瘤率可达 57.37%。上述结果证实,血府逐瘀汤可通过抑制 mTOR/HIF-1 α /VEGFA 信号通路,进而干预 EC 移植瘤的生长进程。

六君子汤的现代临床应用聚焦于“消化功能减退、气虚痰湿内生”类病症,在脾胃病治疗中疗效确切。陈星等^[41]采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 技术,探究了六君子汤醋酸乙酯提取物对食管癌细胞株 TE-1 中 *miR-1*、*HIF-1 α* mRNA 表达的影响。机制研究证实,*miR-1* 可靶向结合 *HIF-1 α* mRNA 的 3'非翻译区 (3'UTR),通过调控 HIF-1 α 的表达水平影响肿瘤细胞的能量代谢过程。实验结果显示,高浓度六君子汤醋酸乙酯提取物可显著促进 *miR-1* 的基因表达,进而抑制 HIF-1 α 的表达;且无论高、低浓度提取物,均能降低 HK2、GLUT1、单羧酸转运蛋白 1 (MCT1) 等能量代谢相关分子的蛋白表达水平,其中高浓度提取物对 PKM2、单羧酸转运蛋白 2 (MCT2)、单羧酸转运蛋白 4 (MCT4) 等蛋白的下调作用更为显著。由此可见,六君子汤醋酸乙酯提取物可通过 *miR-1*/HIF-1 α 信号通路抑制 TE-1 细胞的能量代谢,发挥抗 EC 作用。

健胃消炎颗粒是南京中医药大学附属江阴医院研制的中医院内制剂,临床广泛用于 CAG 的治疗。在 CAG 模型大鼠中连续给药 4 周后发现,模型大鼠胃黏膜层变薄、固有腺体数量减少、腺体萎缩等病理改变得到显著改善;血清学检测结果显示,健胃消炎颗粒干预组大鼠血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、血清胰岛素样生长因子-2 (IGF-2) 水平显著升高,而胃泌素-17 (G17)、IL-6 水平明显降低。结合网络药理学分析及实验验证表明,健胃消炎颗粒主要通过调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路发挥抗 CAG 作用;Western blotting 实验进一步证实,干预组大鼠胃组织中 HIF-1 α 、VEGF 的蛋白表达水平显著降低,提示其可通过抑制血管生成、改善胃黏膜病理状态,进而延缓 CAG 进展^[42]。

左金方由黄连与吴茱萸配伍而成,是治疗肝火犯胃型胃食管疾病的经典方剂。Liu 等^[43]实验研究证实,左金方可有效逆转 CAG 模型大鼠胃黏膜中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8 及转化生长因子 (TGF)- β 1 的异常升高,显著改善胃黏膜病理损伤。qRT-PCR 检测结果显示,左金方干预后,大鼠胃组织中 *HIF-1 α* 、磷酸果糖激酶双功能酶 3 (*PFKFB3*)、乳酸脱氢酶 A (*LDHA*) 及 *GLUT1*、葡萄糖转运蛋白 1 (*GLUT4*)、*HK2*、*PKM2* 的 mRNA 表达水平均显著下调;Western blotting 实验发现,左金方可显著上调 Bax 蛋白表达及 Bax/Bcl-2 比值,促进 Caspase-3 的裂解活化,并下调 Bcl-2 蛋白表达。上述结果表明,左金方通过调控 HIF-1 α 信号通路,影响下游糖酵解相关分子表达及细胞凋亡通路,进而发挥改善 CAG 病理状态的作用。

综上,上述复方均以多成分协同作用模式干预胃食管相关疾病,且均靶向 HIF-1 α 下游信号通路发挥药效,充分体现了中药复方“多成分-多靶点-多通路”的作用特点。值得注意的是,目前部分复方的作用机制研究仍依赖网络药理学预测及生物信息学分析,缺乏临床数据的直接支撑。未来需开展大样本、多中心的临床研究,验证各通路下游效应分子的表达水平是否与数据分析及动物实验结果一致,为中药复方靶向干预 HIF 通路治疗胃食管疾病提供更充分的循证医学证据。中药复方干预 HIF 通路治疗胃食管相关疾病的调控机制详见表 1。

3 结语与展望

越来越多的研究证实,HIF 在胃食管疾病的发生发展中发挥着关键调控作用,可通过影响胃食管

表 1 中药干预 HIF 治疗胃食管疾病的调控机制

Table 1 Regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine intervention in HIF treatment for gastroesophageal diseases

成分/复方	来源/组成	模型	给药剂量	疾病	调控机制
柴胡皂苷 ^[35]	柴胡	SMMC-7721 细胞	2.5、5、10、15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	GERD	抑制上游 HIF-1 α 表达, 阻断下游 COX-2 表达及 PGE ₂ 的产生, 减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子生成
青蒿素 ^[36]	青蒿	KYSE-150/170 细胞	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	EC	直接靶向 HIF-1 α , 促进其降解, HIF-1 α 和 PKM2 的蛋白表达水平显著降低
黄芩素 ^[37]	黄芩	KYSE150 细胞	20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	EC	降低 HIF-1 α 和 PKM2 转录及蛋白表达水平, 削弱细胞周期和转移方面的能量供应
β -榄香烯 ^[38]	莪术、姜黄	食管成纤维细胞	160、320、480、640 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ESD 术后食管纤维化	减少 HIF-1 α 表达, 并损害 HK2 介导的 p38 MAPK 磷酸化
枳术丸 ^[39]	枳实、白术	—	—	GERD	调控 HIF、PI3K-Akt 等信号通路
血府逐瘀汤 ^[40]	桃仁、赤芍、桔梗、川芎	ECA-109 细胞	10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$	EC 皮下移植瘤	降低 mTOR、HIF-1 α 、VEGFA mRNA 及蛋白表达水平
六君子汤 ^[41]	陈皮、半夏、党参、白术	TE-1 细胞	20、40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	EC	降低能量代谢相关分子 HK2、GLUT1、MCT1、PKM2、MCT2、MCT4 蛋白表达, 干预 miR-1/HIF-1 α 信号通路影响肿瘤细胞能量代谢
健胃消炎颗粒 ^[42]	黄芪、白术、白术、白芍	CAG 模型大鼠	2.70 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	CAG	抑制 HIF-1 α -VEGF 信号途径的血管生成, 保护胃黏膜
左金方 ^[43]	黄连、吴茱萸	CAG 模型大鼠	1.20 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	CAG	降低 HIF-1 α 、PFKFB3、LDHA 的 mRNA 表达水平以及 GLUT1、GLUT4、HK2、PKM2 的 mRNA 水平, 上调 Bax、Bax/Bcl-2 值和 Caspase-3 的裂解, 并下调 Bcl-2 的表达

黏膜屏障功能、炎症反应、细胞增殖与凋亡、能量代谢及机体免疫等多个病理环节, 调控 GERD、EC、CAG 等多种疾病的进展。目前, 已有大量研究表明, 柴胡皂苷、青蒿素、黄芩素、 β -榄香烯等中药单体, 以及枳术丸、血府逐瘀汤、六君子汤、健胃消炎颗粒、左金方等中药复方, 均可通过调控 HIF 通路及其上下游信号分子的表达干预疾病进程, 展现出显著应用潜力, 为胃食管疾病的防治提供了兼具有效性与低毒性的潜在策略, 期待未来能开发更多中药用于该领域的诊疗实践。

当前相关研究仍存在诸多亟待深入探索的方向, 具体如下: 第一, 需从时空维度与细胞特异性层面, 系统解析 HIF 的动态调控网络。例如, HIF 在 CAG “炎-癌转化” 过程中呈现早期保护、后期促病变的 “双刃剑” 效应, 但其功能转换的精准调控机制尚不十分明确。未来研究应借助单细胞测序、空间转录组、活细胞成像等前沿技术, 阐明 HIF

在疾病不同阶段、不同细胞亚群 (如上表皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞) 中的特异性表达模式与功能差异, 为实现基于疾病分期的精准干预提供理论支撑; 第二, 基础研究向临床转化的证据链亟待强化。现有结论多基于细胞与动物模型, 而模型的生理微环境与人体存在显著差异。为确证中药通过调控 HIF 通路改善患者临床预后的实际价值, 需推进高质量、大样本量的临床随机对照试验。此类研究应聚焦核心关联, 重点分析中药干预后 HIF 通路关键分子 (如 HIF-1 α 、VEGF) 的表达变化, 与患者临床症状积分、内镜下黏膜愈合率、病理逆转率等硬终点指标的相关性, 并系统评估中西医结合方案的协同增效机制; 第三, 需深入揭示 HIF 与相关信号通路的交叉互作及中药的整体调控机制。目前 HIF 与其他信号通路的交叉调控研究仍较薄弱, 虽已有证据表明其与 PI3K/Akt、MAPK 等通路存在交互作用并影响胃食管疾病进展, 但中药是否通过调

控通路网络而非单一通路发挥作用, 仍有待深入验证。未来可依托基因编辑等技术, 整合多组学数据, 构建“中药活性成分-分子靶点(HIF 通路)-临床病症”的关联网络, 明确中药的整体调控规律。

综上, HIF 是串联胃食管疾病多种病理环节的关键枢纽, 也是中药发挥整体调节作用的核心靶点之一。深化上述方向的研究, 不仅有望推动 HIF 成为胃食管疾病精准诊疗的新型靶标, 更能为中药及中西医结合疗法提供坚实的现代科学依据, 最终为患者提供更丰富、高效的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shi Y, Gilkes D M. HIF-1 and HIF-2 in cancer: Structure, regulation, and therapeutic prospects [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 44.
- [2] Dogra R, Vaishampayan U. Hypoxia inducible factor-2 α (HIF-2 α) pathway inhibitors [J]. *J Kidney Cancer VHL*, 2025, 12(3): 1-15.
- [3] Corner T P, Salah E, Tumber A, et al. Crystallographic and selectivity studies on the approved HIF prolyl hydroxylase inhibitors desidustat and enarodustat [J]. *Chem Med Chem*, 2024, 19(24): e202400504.
- [4] Jucht A E, Scholz C C. PHD1-3 oxygen sensors in vivo—lessons learned from gene deletions [J]. *Pflugers Arch*, 2024, 476(9): 1307-1337.
- [5] Qiao Z Y, Nguyen L C, Yang D B, et al. Direct inhibition of tumor hypoxia response with synthetic transcriptional repressors [J]. *Nat Chem Biol*, 2025, 21(2): 247-255.
- [6] Acuña-Pilarte K, Koh M Y. The HIF axes in cancer: Angiogenesis, metabolism, and immune-modulation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2025, 50(8): 677-694.
- [7] Dunbar K B. Gastroesophageal reflux disease [J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(8): ITC113-ITC128.
- [8] Wu G J, Liu Y Q, Ning D, et al. Unraveling the causality between gastroesophageal reflux disease and increased cancer risk: Evidence from the UK Biobank and GWAS consortia [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 323.
- [9] Zhang Q Y, Dunbar K B, Odze R D, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates reflux-induced epithelial-mesenchymal plasticity in Barrett's oesophagus patients [J]. *Gut*, 2024, 73(8): 1269-1279.
- [10] Ni J R, Zhang Q H, Jiang L T, et al. Catalpol regulates apoptosis and proliferation of endothelial cell via activating HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28327.
- [11] Lorenc P, Sikorska A, Molenda S, et al. Physiological and tumor-associated angiogenesis: Key factors and therapy targeting VEGF/VEGFR pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117585.
- [12] Bahadoran E, Babaei A, Ranji R, et al. The role of miR-429 in cancer: From biogenesis, signaling pathways, interactions with long non-coding RNAs, and function to therapeutic application [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 213: 104795.
- [13] Dey A, MacLean A L. Transition paths across the epithelial-mesenchymal transition landscape are dictated by network logic [J]. *Development*, 2025, 152(11): dev204583.
- [14] Paris S, Zhang X, Davis D, et al. In obesity, esophagogastric junction fat impairs esophageal barrier function and dilates intercellular spaces via hypoxia-inducible factor 2 α [J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(5): 914-930.e19.
- [15] Yang H, Wang F, Hallemeier C L, et al. Oesophageal cancer [J]. *Lancet*, 2024, 404(10466): 1991-2005.
- [16] Jiang W, Zhang B, Xu J Q, et al. Current status and perspectives of esophageal cancer: A comprehensive review [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(3): 281-331.
- [17] Baba Y, Tajima K, Yoshimura K. Intestinal and esophageal microbiota in esophageal cancer development and treatment [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2505118.
- [18] Liu X Y, Li B, Liang L P, et al. From microbes to medicine: Harnessing the power of the microbiome in esophageal cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1450927.
- [19] Ren G D, Wang X W, Yang Z B, et al. TME-responsive nanoplatform for multimodal imaging-guided synergistic precision therapy of esophageal cancer via inhibiting HIF-1 α signal pathway [J]. *J Control Release*, 2024, 376: 518-529.
- [20] Gao L Y, Zhang Y H, Hu Z, et al. Microbiota-derived inosine suppresses systemic autoimmunity via restriction of B cell differentiation and migration [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(20): 2409837.
- [21] Mostafavi Abdolmaleky H, Zhou J R. Gut microbiota dysbiosis, oxidative stress, inflammation, and epigenetic alterations in metabolic diseases [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(8): 985.
- [22] Ravi, Singh J. Redox imbalance and hypoxia-inducible factors: A multifaceted crosstalk [J]. *FEBS J*, 2025, 292(15): 3833-3848.
- [23] Nicolini A, Ferrari P. Involvement of tumor immune microenvironment metabolic reprogramming in colorectal cancer progression, immune escape, and response to immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1353787.
- [24] Ji Z Q, Bao S H, Li L, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α

- promotes EMT in esophageal squamous cell carcinoma through the Notch pathway [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(7): 795-805.
- [25] Jeelani I, Moon J S, da Cunha F F, et al. HIF-2 α drives hepatic Kupffer cell death and proinflammatory recruited macrophage activation in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(764): eadi0284.
- [26] Dowdell A S, Roer R, Bhagavatula G, et al. Regulation of epithelial HIF by probiotic *Escherichia coli* [J]. *bioRxiv*, 2025. doi:10.1101/2025.05.14.654147.
- [27] Tang K, Toyozumi T, Murakami K, et al. HIF-1 α stimulates the progression of oesophageal squamous cell carcinoma by activating the Wnt/ β -catenin signalling pathway [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(3): 474-487.
- [28] Kuang W H, Xu J L, Xu F T, et al. Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: A comprehensive review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1513426.
- [29] Mülder D T, Hahn A I, Huang R J, et al. Prevalence of gastric precursor lesions in countries with differential gastric cancer burden: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(8): 1605-1617.e46.
- [30] Hahn A I, Mülder D T, Huang R J, et al. Global progression rates of precursor lesions for gastric cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23(9): 1514-1524.e13.
- [31] Cheng X, Gu H, Chong Y L, et al. Vitamin C mediates IGFBP7 to alleviate chronic atrophic gastritis via the HIF-1 α /VEGF pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(4): e70392.
- [32] Lei X Z, Teng W B, Fan Y, et al. The protective effects of HIF-1 α activation on sepsis induced intestinal mucosal barrier injury in rats model of sepsis [J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0268445.
- [33] McGettrick A F, O'Neill L A J. The role of HIF in immunity and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 524-536.
- [34] Korbecki J, Kojder K, Kapczuk P, et al. The effect of hypoxia on the expression of CXC chemokines and CXC chemokine receptors-a review of literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 843.
- [35] 姜正艳, 孙志广, 郑亮, 等. 中药调节炎症反应治疗胃食管反流病的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(20): 264-273.
- Jiang Z Y, Sun Z G, Zheng L, et al. Advance in treatment of gastroesophageal reflux disease with traditional Chinese medicine by regulating inflammation [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(20): 264-273.
- [36] Wang M, Chen H, He X, et al. Artemisinin inhibits the development of esophageal cancer by targeting HIF-1 α to reduce glycolysis levels [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(5): 2144-2153.
- [37] Guo D L, Jin J, Liu J H, et al. Baicalein inhibits the progression and promotes radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by targeting HIF-1A [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2423-2436.
- [38] Hong C F, Zhuang H E, Cai B R, et al. β -elemene attenuates fibrosis after esophageal endoscopic submucosal dissection via modulating the HIF-1 α /HK2/p38-MAPK signaling axis [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(7): 3399-3408.
- [39] Huang J K, Wang Y T, Xu P, et al. Molecular mechanism of the effect of Zhizhu Pill on gastroesophageal reflux disease based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2996865.
- [40] 陈乐君, 黄腾, 王逸君, 等. 血府逐瘀汤对裸鼠食管癌移植瘤的放射增敏作用及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9): 23-28.
- Chen L J, Huang T, Wang Y J, et al. Radiosensitization effect and mechanism of Xuefu Zhuyutang on transplanted esophageal carcinoma in nude mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(9): 23-28.
- [41] 陈星, 周哲旭, 尚艺婉, 等. 基于 miR-1/HIF-1 α 轴研究六君子汤乙酸乙酯提取物调控食管癌细胞 TE-1 能量代谢的作用机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(4): 133-139.
- Chen X, Zhou Z X, Shang Y W, et al. Mechanism of ethyl acetate extract of Liujunzi decoction (六君子汤) regulating energy metabolism in esophageal cancer TE-1 cells based on miR-1/HIF-1 α axis [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, 43(4): 133-139.
- [42] Liu J, Li M Y, Chen G B, et al. Jianwei Xiaoyan granule ameliorates chronic atrophic gastritis by regulating HIF-1 α -VEGF pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118591.
- [43] Liu S, Zhang T, Fang L H, et al. Integrative pharmacological analysis of modified Zuojin formula: Inhibiting the HIF-1 α -mediated glycolytic pathway in chronic atrophic gastritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119136.

[责任编辑 孙英杰]