

基于SCF/c-kit通路探讨柴桂和胃方治疗功能性消化不良的理论机制

黄 婷, 薛 静, 罗 涛*

三峡大学健康医学院, 湖北 宜昌

收稿日期: 2025年2月23日; 录用日期: 2025年4月1日; 发布日期: 2025年4月17日

摘 要

功能性消化不良(FD)的胃肠动力障碍与Cajal间质细胞(ICC)网络损伤密切相关。文章系统阐述干细胞因子(SCF)/c-kit信号通路在FD发病中的核心作用, 提出柴桂和胃方通过三重机制修复ICC网络: 1) 柴胡皂苷激活c-kit受体促ICC增殖; 2) 桂枝成分抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)改善炎症微环境; 3) 白芍苷调节5-羟色胺(5-HT)信号恢复脑肠轴平衡。基于“肝郁脾虚-ICC功能障碍”病机对应理论, 构建中药复方多靶点修复胃肠起搏网络的新假说, 为中西医结合治疗提供理论依据。

关键词

功能性消化不良, SCF/c-kit信号通路, 柴桂和胃方, Cajal间质细胞, 胃肠动力

Exploring the Theoretical Mechanism of Chai Gui Hewei Decoction for the Treatment of Functional Dyspepsia Based on SCF/c-kit Pathway

Ting Huang, Jing Xue, Tao Luo*

College of Medicine and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Feb. 23rd, 2025; accepted: Apr. 1st, 2025; published: Apr. 17th, 2025

Abstract

Gastrointestinal dyskinesia in functional dyspepsia (FD) is closely related to the damage of Cajal

*通讯作者。

文章引用: 黄婷, 薛静, 罗涛. 基于 SCF/c-kit 通路探讨柴桂和胃方治疗功能性消化不良的理论机制[J]. 中医学, 2025, 14(4): 1429-1434. DOI: 10.12677/tcm.2025.144215

interstitial cell (ICC) network. In this paper, the central role of the stem cell factor (SCF)/c-kit signaling pathway in the pathogenesis of FD was systematically elucidated, and it was proposed that the Chai Gui Hewei Decoction repaired the ICC network through a three-fold mechanism: 1) *Bupleurum saponin* activated the c-kit receptor to promote the proliferation of ICC; 2) *Cinnamomum cassiae* ingredient inhibited the tumor necrosis factor- α (TNF- α) to improve the inflammation micro-environment; 3) *Paeonia lactiflora* glucoside regulates 5-hydroxytryptamine (5-HT) signaling to restore the balance of brain-gut axis. Based on the theory of “liver depression and spleen deficiency-ICC dysfunction”, a new hypothesis of multi-target repair of gastrointestinal pacing network by traditional Chinese herbal medicine compound was constructed, which provides a theoretical basis for the combination of Chinese and Western medicine.

Keywords

Functional Dyspepsia, SCF/c-kit Signaling Pathway, Chai Gui Hewei Decoction, Cajal Mesenchymal Stromal Cell, Gastrointestinal Motility

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

功能性消化不良(Functional Dyspepsia, FD)是消化系统常见疾病,以餐后饱胀、早饱、上腹痛、嗳气及恶心等核心症状为特征,且并无明确的器质性病变。[1] FD 显著降低患者生存质量,然而,其病理机制仍未完全阐明。目前大部分研究[2]大多聚焦于关注胃排空延迟和脑肠轴失调。

近年来研究[3]证实,Cajal 间质细胞(Interstitial Cells of Cajal, ICC)是胃肠动力调控的关键效应细胞,其网络功能障碍与 FD 发病密切相关。SCF/c-kit 信号通路通过介导 ICC 增殖分化,在维持胃肠动力稳态中发挥核心作用[4]。该通路通过配体 SCF 与 ICC 表面 c-kit 受体结合,激活下游信号级联反应,从而调控胃肠道慢波电位的产生与传导。

基于上述机制,中医药在 FD 治疗中展现出独特优势[5]。本研究聚焦于经验方剂柴桂和胃方,该方剂为导师的临床经验用药,前期临床观察取得较好的疗效。本文将系统探讨其通过 SCF/c-kit 信号通路发挥治疗作用的分子机制。该方剂可能通过以下途径改善 FD 症状:① 柴胡皂苷 d 特异性结合 c-kit 受体 Tyr568/570 位点,诱导受体自磷酸化,激活 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 通路[6]。PI3K/AKT 通路抑制 Bax、上调 Bcl-2 促 ICC 存活;MAPK/ERK 通路调控 Cyclin D1 表达,加速 ICC 增殖。② 桂枝成分抑制 TNF- α 改善炎症:桂枝挥发油中桂皮醛抑制 NF- κ B 通路,减少 TNF- α 和 IL-6 转录[7]。FD 模型大鼠胃黏膜 TNF- α 水平降低,SCF 表达恢复。③ 白芍苷调节 5-羟色胺信号恢复脑肠轴:白芍苷激活 5-HT_{3/4} 受体[8],抑制 MAO-A 活性,提高血清 5-HT 水平,改善脑肠轴信号传导[6][9][10]。本文将提出“肝郁脾虚-ICC 功能障碍”病机对应理论,探讨中药复方多靶点修复胃肠动力调控网络的新学说,为中西医结合治疗 FD 提供理论依据。

2. SCF/c-kit 通路调控网络

2.1. ICC 功能与胃肠动力障碍

Cajal 间质细胞(ICC)作为胃肠道的起搏细胞,在胃肠动力调控中扮演着至关重要的角色。ICC 独具起搏功能,能自发产生慢波电位,为胃肠平滑肌的收缩提供节律性驱动力[11]。慢波电位构成胃肠道平滑

肌收缩的基础,其频率与幅度直接决定了胃肠蠕动的速度和强度。ICC 网络的完整性及功能的正常发挥,是确保胃肠平滑肌协调收缩与推进过程的关键所在。

SCF/c-kit 信号通路在调控 ICC 的增殖和分化过程中起着核心作用。SCF 作为 c-kit 受体的特异性配体,通过与 c-kit 受体结合,激活一系列下游信号转导通路,从而调节 ICC 的增殖、分化和功能[12]。当 SCF/c-kit 信号通路发生异常时,ICC 的增殖和分化过程受到干扰,导致 ICC 网络损伤,进而引发胃肠动力障碍。因此,深入研究 SCF/c-kit 信号通路在 ICC 功能调控中的作用机制,对于揭示 FD 的胃肠动力障碍病理机制具有重要意义。

2.2. 炎症因子对通路的双向调节

在功能性消化不良(FD)的发病过程中,炎症因子与氧化应激对 SCF/c-kit 信号通路产生着双向的调节作用。一方面,TNF- α 和 IL-6 作为重要的促炎细胞因子,在 FD 患者的胃黏膜中常常呈现高表达状态[13],它们不仅直接参与炎症反应,通过下调 SCF 的水平,间接影响 Cajal 间质细胞(ICC)的增殖和功能,进一步加剧胃肠动力障碍[14]。

另一方面,氧化应激状态也会损伤 c-kit 受体的活性。在 FD 患者中,由于多种因素的影响,体内氧化应激水平可能升高,导致 c-kit 受体发生氧化损伤,进而影响其与 SCF 的结合能力和信号转导效率。这种氧化应激损伤不仅削弱了 SCF/c-kit 通路的正常功能,还可能引发一系列下游信号通路的异常[15],最终加剧胃肠动力障碍的病理过程。

2.3. 神经内分泌交互作用

在功能性消化不良(FD)的复杂病理生理过程中,神经内分泌交互作用扮演着至关重要的角色。其中,5-HT (5-羟色胺)信号通路与 SCF/c-kit 通路的协同作用尤为显著。5-HT 作为一种重要的神经递质和血管活性物质,广泛分布于胃肠道黏膜中,参与调节胃肠运动、分泌和感觉功能[16]。它通过与特定的受体结合,激活下游信号通路,与 SCF/c-kit 通路共同调控 Cajal 间质细胞(ICC)的功能,从而影响胃肠动力。

此外,迷走神经兴奋也对 ICC 功能产生着重要的调控作用。迷走神经传出纤维广泛分布于胃肠道平滑肌和 ICC 中。当迷走神经兴奋时,可释放乙酰胆碱等神经递质,作用于 ICC 上的相应受体,调节其电生理特性和收缩功能[17]。这种调控作用不仅影响胃肠动力,还可能影响 SCF/c-kit 通路的信号转导,间接参与 FD 的发病和进展,深入研究这些交互作用机制有助于揭示 FD 的发病机理。

3. 柴桂和胃方的中医理论解析

3.1. 组方配伍与 FD 病机对应

功能性消化不良(Functional Dyspepsia, FD)作为消化系统的一种常见功能性障碍,其核心病机多归于中医的“肝郁脾虚”范畴[18]。“肝郁脾虚”导致 ICC 功能障碍的分子机制:① HPA 轴亢进[19]与氧化应激:肝气郁结通过激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,升高血清皮质醇水平,诱导活性氧(ROS)过量产生,导致 c-kit 受体氧化损伤。② 脾虚与能量代谢障碍:脾失健运导致线粒体功能受损,ICC 中 ATP 生成减少,SCF/c-kit 信号转导效率下降[20]。③ 脑肠轴失调:肝郁脾虚状态通过下调 5-HT 信号,抑制迷走神经对 ICC 的调控作用,进一步加剧胃肠动力障碍[21]。

肝司疏泄之职,负责调畅人体气机。若情志不畅,致肝气郁结,进而横逆犯脾胃,从而影响脾的运化功能,导致胃失和降。此一系列病理变化,将会引发餐后饱胀、早饱感及中上腹胀痛等消化不良症状。因此,针对 FD 的治疗,疏肝健脾、和胃止痛成为重要的治则[22]。柴桂和胃方正是基于上述病机认识而精心组方的中药复方,其配伍严格遵循中医辨证论治原则。该方由柴胡、桂枝、白芍、黄芩、党参、炙甘

草、姜半夏、生姜、大枣、浮小麦、浙贝母、海螵蛸共 12 味药物构成,旨在通过多靶点、多途径的协同作用,恢复肝脾的正常生理功能,进而缓解 FD 症状。

在柴桂和胃方的组成中,柴胡[23]为君药,凭借其疏肝解郁、升举阳气的功效,发挥主导作用。桂枝辛温,助柴胡升阳散郁,并温通脾阳,促进脾胃运化,与柴胡协同作用,共为臣药。白芍柔肝止痛,与柴胡相配,一散一收,调和肝脾之气机;黄芩清热燥湿,以防肝郁化热之变。党参、炙甘草、大枣益气健脾,和胃生津,为生化之源提供资助,共佐于方中。姜半夏、生姜降逆温中止呕,浮小麦养心安神,浙贝母化痰散结,海螵蛸制酸止痛,诸药均为使药,旨在引导药物直达病所,发挥最佳治疗效果。

3.2. 君药的现代药理学依据

柴胡核心活性成分柴胡皂苷在调节胃肠动力方面展现出显著作用。研究表明[24],柴胡皂苷能够直接作用于胃肠道平滑肌,促进其收缩与舒张,从而改善胃肠动力障碍。此外柴胡皂苷还具备抗炎作用,抑制炎症反应,减轻胃黏膜损伤,为 FD 的治疗提供了另一途径。这些药理作用与 FD 的发病机制高度契合,体现了柴胡在方剂中的核心地位。

桂枝作为另一君药,其有效成分桂皮醛在促进 Cajal 间质细胞(ICC)增殖和改善微循环方面表现突出,同时改善胃肠道的微循环,增加局部血流量,为胃肠黏膜提供充足的营养和氧气,有助于胃肠功能的恢复。

4. 柴桂和胃方干预理论模型

4.1. 直接调控假说:柴胡皂苷 d 与桂枝挥发油对 SCF/c-kit 信号通路的调控作用

在功能性消化不良(FD)的病理机制研究中,SCF/c-kit 信号通路作为调控 Cajal 间质细胞(ICC)功能的核心受到广泛关注。本文提出一种假说,探讨柴桂和胃方中君药柴胡和桂枝的主要活性成分:柴胡皂苷 d 和桂枝挥发油,如何直接作用于 SCF/c-kit 信号通路,以治疗 FD 的胃肠动力障碍。

柴胡皂苷 d 具有显著生物活性,是柴胡的关键活性成分。现代药理学[25]研究揭示,它能直接激活 c-kit 受体,促进其磷酸化,进而增强 SCF/c-kit 信号通路的传导效率。这一过程促进了 ICC 的增殖与分化,有效增强了胃肠动力,为柴胡在柴桂和胃方中治疗 FD 提供了科学依据。桂枝挥发油[26]作为桂枝的主要活性成分,同样在 SCF/c-kit 信号通路调控中发挥重要作用。综上,柴桂和胃方通过柴胡皂苷 d 和桂枝挥发油的协同作用,调控 SCF/c-kit 信号通路,不仅促进了 ICC 的增殖与分化,增强了胃肠动力,还改善了胃肠道微循环和炎症反应。未来,我们将通过实验验证这一假说,并深入探索其治疗机制,为 FD 的临床治疗提供新思路。

4.2. 间接调控假说:柴桂和胃方通过抗炎与神经调节途径对 SCF/c-kit 信号通路的间接调控作用

在功能性消化不良(FD)治疗的探索中,SCF/c-kit 信号通路作为调控 Cajal 间质细胞(ICC)功能的关键机制,对维持胃肠动力具有至关重要的作用。[27]中药复方柴桂和胃方在 FD 的临床治疗中取得显著疗效。本文试图提出一种间接调控假说,阐述其如何通过抗炎与神经调节两大途径,间接影响 SCF/c-kit 信号通路,从而有效治疗 FD 的胃肠动力障碍。

在抗炎途径方面,其中,TNF- α 作为关键的促炎因子,或通过抑制 SCF 的表达,进而干扰 SCF/c-kit 信号通路的正常传导,炎症因子在 FD 的发病过程起到一定的影响作用。柴桂和胃方中的柴胡、黄芩[28]等中药成分具有显著的抗炎作用,能够抑制 NF- κ B 信号通路的激活,减少 TNF- α 等促炎因子的产生,从而降低其对 SCF/c-kit 通路的抑制作用,恢复 SCF 的正常表达,促进 ICC 的增殖与分化,增强胃肠动力。

在神经调节途径方面, 脑肠轴的平衡对胃肠动力的调控至关重要。柴桂和胃方中的白芍[29]、生姜等中药成分能够调节 5-HT 和胃动素等神经递质和激素的水平, 恢复脑肠轴[30]的平衡, 促进胃肠动力的正常调控。

5. 结语

5.1. 研究展望

中药复方柴桂和胃方在临床治疗功能性消化不良(FD)中展现了显著疗效。未来将着重于解析中药多成分的协同作用机制, 并推动基础研究成果向临床应用转化。该方由多种中药配伍组成, 每种中药又富含多种化学成分, 这些成分在复方中相互协同, 共同发挥治疗作用。然而目前对中药多成分协同机制的认识尚不深入。未来研究将聚焦于阐明柴桂和胃方中各中药成分间的相互作用, 以及它们如何协同调控 SCF/c-kit 信号通路等关键机制, 从而有效治疗 FD。借助高通量筛选、网络药理学分析等现代生物技术, 我们可更深入地揭示中药复方的多成分协同作用机制, 为优化复方组成、提升临床疗效提供科学依据。

5.2. 转化医学方向: 开发 ICC 靶向保护中成药

Cajal 间质细胞(ICC)作为胃肠道的起搏细胞, 对胃肠动力调控至关重要。FD 患者中, ICC 数量和功能常出现异常, 引发胃肠动力障碍[31]。因此, 研发针对 ICC 的靶向保护药物显得尤为重要。鉴于柴桂和胃方在 FD 治疗中的显著疗效及其对 SCF/c-kit 信号通路的调控作用, 未来研究可深入探索该方中的有效成分, 开发靶向保护 ICC 的中成药。这类药物不仅能直接保护 ICC 免受损害, 还能通过调控 SCF/c-kit 信号通路等机制, 促进 ICC 增殖与分化, 恢复胃肠动力, 为 FD 患者提供更有效的治疗方案。同时, 这也将为中药现代化转化应用开辟新路径, 提升中医药在国际上的认可度和接受度。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 2022 中国功能性消化不良诊治专家共识[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(7): 433-446.
- [2] 任春艳, 陈月, 时召平, 等. 舒胃方调控 SCF/c-Kit 通路对功能性消化不良大鼠胃排空功能及 Cajal 间质细胞的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(4): 321-327.
- [3] 田姣, 王宝西, 江逊. 胃肠道 Cajal 间质细胞与干细胞因子/c-kit 信号系统的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(4): 385-388.
- [4] Bashamboo, A., Taylor, A.H., Samuel, K., Panthier, J., Whetton, A.D. and Forrester, L.M. (2006) The Survival of Differentiating Embryonic Stem Cells Is Dependent on the SCF-KIT Pathway. *Journal of Cell Science*, **119**, 3039-3046. <https://doi.org/10.1242/jcs.03038>
- [5] 陶永彪, 汪龙德, 牛媛媛, 等. 中医疗法靶向干预 SCF/c-kit 信号通路治疗功能性消化不良机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 191-196.
- [6] 司玉芳, 刘品, 王平, 等. 基于网络药理学探讨柴胡皂苷 a 的抗抑郁作用机制[J]. 现代药物与临床, 2025, 40(2): 269-276.
- [7] 彭代平, 汤小虎, 颜永明, 等. 不同桂枝配伍对 CIA 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 98-100.
- [8] 何敏. 逍遥散拆方药队的抗抑郁作用及其 5-HT/BDNF 机制实验研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [9] 吴仙丹, 张近波, 张小乐, 等. 活化蛋白 C 通过 NF- κ B 抑制 TNF- α 介导的炎症反应[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(7): 528-530.
- [10] 杨清瑞, 胡泽玉, 雷玉玉, 等. 基于 5-羟色胺信号通路探讨中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24): 250-259.
- [11] 张万宗. 基于 ICC 细胞数目和结构观察芪黄煎剂对大鼠胃切除术后胃肠动力恢复的影响及其机制[D]: [硕士学位论文]

- 位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [12] 王荷颖, 谢玉春, 王素英, 等. 柴胡疏肝散加减对胆囊胆固醇结石肝郁气滞证小鼠 SCF/C-kit 信号通路的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2025: 1-9.
- [13] 陈立梅, 顾婷婷, 黄绪尧, 等. 香砂六君子汤合小柴胡汤加减对急性胃炎患者炎症因子和胃肠激素水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025: 1-10.
- [14] 郑文, 杜旭辉, 曹兰秀. 经典名方小柴胡汤研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 168-173.
- [15] 杨雅琴, 卢素宏, 潘华山, 等. 足三里-中脘合募配穴针刺对运动应激性胃溃疡大鼠胃黏膜功能、氧化应激及炎症反应的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(9): 2401-2409.
- [16] 王琳. 基于 5-HT 信号通路探讨夏连通痞方干预 FD 的“脑肠”效应机制[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [17] 梅懋华, 陈奇, 段瑞冬, 等. 迷走神经兴奋和胃肠激素对胃液、胰液、胆汁分泌调节的相互关系[J]. 大连医学院学报, 1991(2): 51-55.
- [18] 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): 2595-2598.
- [19] 周魁明, 王凌燕, 肖靛宜, 等. 隔药饼灸对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠血清 CRH、ACTH、CORT 及胃排空率的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 3039-3042.
- [20] 卫裕晨, 王一茗, 张泰, 等. 基于脾-线粒体相关性探讨 ICC 功能障碍[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(3): 646-651.
- [21] 范明明, 常雨, 张良霜, 等. 柴术理胃饮对功能性消化不良大鼠脑-肠轴功能及胃肠动力的影响[J]. 河北中医, 2024, 46(8): 1305-1310.
- [22] 王文好. 基于肝脾相关理论探讨功能性消化不良的中医治疗思路[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(4): 24-27.
- [23] 蓝绍航, 罗俊, 李娜娜, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究柴胡桂枝汤治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国医药导报, 2021, 18(31): 22-27+198.
- [24] 王君, 薛哲, 刘玥芸, 等. 柴胡皂苷 a 对肝郁脾虚型抑郁症大鼠海马 Notch 信号通路的神经保护作用研究[J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(6): 13-17+28.
- [25] 吴启洋, 刘纪明, 谢华, 等. 柴胡皂苷 a 药理作用及其作用机制的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(11): 1143-1150.
- [26] 徐锋, 王德健, 王凤, 等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4653-4657.
- [27] Lucas, W., Ram, D., Vasile, D., et al. (2021) United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) Consensus on Functional Dyspepsia. *United European Gastroenterology Journal*, 9, 307-331.
- [28] 武雪美, 甄会贤, 安莉君, 等. 基于网络药理学探讨柴胡-黄芩“异病同治”功能性消化不良和抑郁症的作用机制[J]. 海峡药学, 2024, 36(9): 3-10.
- [29] 姚庄娴, 袁智宇, 郭明真, 等. 白芍及其药对药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(5): 109-112.
- [30] 韩娟, 荣培晶, 王宏才, 等. 基于脑肠互动学说探析针刺治疗功能性消化不良[J]. 中医杂志, 2021, 62(10): 845-849.
- [31] Iino, S., Horiguchi, K. and Horiguchi, S. (2020) c-Kit-Stem Cell Factor Signal-Independent Development of Interstitial Cells of Cajal in Murine Small Intestine. *Cell and Tissue Research*, 379, 121-129.
<https://doi.org/10.1007/s00441-019-03120-9>