

基于昼夜节律紊乱介导胃食管Cajal间质细胞自噬 探讨背俞指针疗法治疗胃食管反流病的可行性*

黎丽群¹ 谭金晶¹ 刘园园¹ 刘礼剑¹ 杨成宁¹ 谢胜^{1Δ}

[摘要] 昼夜节律与细胞自噬均为当前的研究热点,在健康与疾病中均发挥着关键作用,但在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)领域的研究甚少。GERD存在食管昼夜节律紊乱及Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal,ICC)自噬,而细胞自噬受食管昼夜节律直接调控。因此推测食管昼夜节律紊乱可导致ICC自噬而引发GERD。基于营卫节律是昼夜节律的基础,营卫节律受任督二脉经气运行节律调节;背俞指针疗法可显著改善GERD大鼠食管病理改变,拮抗食管ICC自噬,改善任督二脉经气交会,是治疗GERD的有效疗法。因此,基于课题组提出的“以俞调枢”“以枢调律”理论,本文探讨背俞指针疗法通过调控食管昼夜节律介导ICC自噬达到治疗GERD之目的可行性,进一步为该疗法治疗GERD等胃肠动力障碍性疾病获效提供理论依据。

[关键词] 背俞指针疗法;Cajal间质细胞;昼夜节律;细胞自噬;胃食管反流病

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.09

[中图分类号] R473.5 **[文献标志码]** A

Investigation on the feasibility of the treatment of gastroesophageal reflux disease by Back-Shu finger acupressure therapy based on the autophagy mediated by the circadian rhythm disorder of esophageal ICC

LI Liqun TAN Jinjing LIU Yuanyuan LIU Lijian YANG Chengning XIE Sheng

(Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, 530023, China)

Corresponding author: XIE Sheng, E-mail: xsh916566@126.com

Abstract Circadian rhythm and autophagy have been the focus of current research, which play a key role in health and disease. However, there is few research in the field of gastroesophageal reflux disease(GERD). GERD has esophageal circadian rhythm disorder, and its pathogenesis is closely related to autophagy of esophageal interstitial cells of Cajal(ICC). Esophageal circadian rhythm directly regulates autophagy. Therefore, it is speculated that esophageal circadian rhythm disorder can lead to ICC autophagy and lead to GERD. Yingwei rhythm is the basis of circadian rhythm, and Yingwei rhythm is regulated by the rhythm of Qi of Ren and Du meridian. Back-Shu finger acupressure therapy can significantly improve the pathological changes of esophagus in GERD rats, antagonize the autophagy of esophageal ICC, and improve the qi intersection between Ren and Du meridian, which is an effective treatment for GERD. Therefore, based on the "Shu adjusted pivot-pivot adjusted pivot-pivot adjusted rhythm" theory, this paper investigates on the feasibility of the treatment of GERD by Back-Shu finger acupressure therapy based on the autophagy mediated by the circadian rhythm disorder of esophageal ICC, providing a theoretical basis for the treatment of gastrointestinal motility disorders such as GERD.

Key words Back-Shu finger acupressure therapy; interstitial cells of Cajal; circadian rhythm; autophagy; gastroesophageal reflux disease

胃食管反流病(gastroesophageal reflux dis-

ease,GERD)是一种消化系统的常见病、多发病,全球患病率约为13.98%,我国总体人群患病率为7.69%,并呈逐年上升趋势^[1-2]。本病分为反流性食管炎(reflux esophagitis,RE)、非糜烂性食管炎和巴雷特食管3种类型,具有高发病率、高复发率、症状难治的特点;西医临床疗效存在瓶颈,长期使用质子泵抑制剂(paper pump inhibitor,PPI)治疗

*基金项目:广西自然科学基金(No:2021GXNSFBA196055);广西科技厅基金资助项目(No:桂科AD19245168);国家自然科学基金资助项目(No:82260900, No:82160877);国家中医药传承创新中心建设项目(No:2023019-05);广西中医药大学校级课题(No:2021QN018, No:2021MS024)

¹广西中医药大学第一附属医院脾胃病科(南宁,530023)

^Δ审校者

通信作者:谢胜, E-mail: xsh916566@126.com

引用本文:黎丽群,谭金晶,刘园园,等.基于昼夜节律紊乱介导胃食管Cajal间质细胞自噬探讨背俞指针疗法治疗胃食管反流病的可行性[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(7):527-531. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.09.

存在一系列不良反应^[3]。约 50% 的患者经 PPI 治疗后仍存在持续反流症状^[4]。长期反复难愈的 GERD 可增加冠心病、食管癌、肺癌等多种疾病的发病风险,降低患者生活质量,加重经济负担^[5-6]。

研究表明,GERD 存在食管昼夜节律紊乱及 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)自噬^[7-9],而细胞自噬受食管昼夜节律直接调控^[10-13]。因此,推测昼夜节律紊乱可导致胃食管 ICC 自噬而引发 GERD。基于营卫节律是昼夜节律的基础^[14],营卫节律受任督二脉经气运行节律调节^[15]。背俞指针疗法可显著改善 RE 大鼠食管病理改变,拮抗食管 ICC 自噬,改善任督二脉经气交会,是治疗 RE 的有效疗法^[16-17],但疗效机制尚未完全阐明。深入洞悉 RE 病机病理本质及背俞指针疗法治疗 RE 的疗效机制,已成为当前改善此困局的关键所在。因此,基于“以俞调枢”,本文进而提出“以枢调律”观点,探讨背俞指针疗法通过调控食管昼夜节律介导其 ICC 自噬达到治疗 RE 之目的可行性,为该疗法在 GERD 等功能性胃肠病中的应用提供理论依据。

1 胃食管 ICC 自噬参与 GERD 的关键病理过程

胃食管 ICC 分布在食管神经末梢与平滑肌之间,以网状结构存在于胃及食管,根据 ICC 不同位置及功能通常分为 ICC-SM、ICC-DMP、ICC-IM、ICC-MY 及 ICC-SS 共 5 种类型。ICC 的主要生理功能为启动有节奏的生物电慢波触发胃食管收缩与蠕动,以维持胃食管正常运动功能,被称为“特殊的起搏器细胞”^[18]。ICC 功能正常对维持胃食管动力至关重要,其功能缺失是导致胃食管动力障碍而引发疾病的重要原因。因此,ICC 已成为 GERD 等消化道动力障碍性疾病的潜在而有价值的治疗靶标^[18]。探明其功能缺陷的根本原因已成为提高 GERD 临床疗效的关键举措。

细胞自噬是指细胞自行降解细胞内组分,包括可溶性蛋白质、聚集蛋白质、细胞器、大分子复合物以及异物的一种自我吞噬过程,包括成核、伸长和成熟,自噬体出现是细胞自噬的基本特征(图 1)^[19-20]。越来越多的研究已证明,多种胃肠道动力障碍性疾病发病与消化道中 ICC 过度自噬密切相关,说明 ICC 过度自噬是胃肠动力障碍性疾病的关键病理机制^[21-22]。研究发现,RE 大鼠胃食管 ICC 超微结构模糊,出现自噬小体,细胞核固缩坏死,线粒体肿胀、空泡化,细胞器数量减少、内质网扩张、细胞质溶解,结果表明 RE 大鼠胃食管 ICC 存在自噬现象^[7,23-24]。由此提示,胃食管 ICC 自噬参与 GERD 的关键病理过程,靶向拮抗胃食管 ICC 自噬是有效防治 GERD 的关键。

2 昼夜节律紊乱与 GERD 发病密切相关

昼夜节律又称生物钟,是指生命活动以 24 h

左右为周期的变动。中枢神经系统及周围组织均存在昼夜节律,前者由视交叉上核神经元控制,后者由细胞的时钟基因控制。哺乳动物的昼夜节律是由连锁的转录-翻译反馈回路组成(图 2)^[25],在主回路中,转录因子时钟基因蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)与芳基羟受体核转位器样蛋白 1(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, BMAL1)诱导其自身的负调控蛋白基因周期生物钟蛋白同源物(period circadian protein homologue, PER)和隐色素(cryptochrome, CRY)基因的转录;通过抑制 CLOCK-BMAL1 的转录活性,PER(PER1、PER2、PER3)和 CRY(CRY1、CRY2)抑制了自身的表达;一旦 PER 和 CRY 水平充分下降, CLOCK-BMAL1 就可以开始一个新的转录周期;CLOCK-BMAL1 还可以诱导核受体 REV-ERB α 和 REV-erb β (REV-ERB α/β)的表达,从而抑制视黄酸相关孤儿受体 α 、 β 和 γ (ROR $\alpha/\beta/\gamma$)介导的 BMAL1 的表达,以及 D-box 结合蛋白(DBP)的表达。

作为当前的研究热点,昼夜节律在健康与疾病中的作用逐渐研究深入。生理上,昼夜节律对维持细胞生长与生存至关重要。研究探明,昼夜节律是参与调节胃肠道运动的重要因子^[26]。昼夜节律紊乱与 GERD、炎症性肠病等多种胃肠道疾病发病风险增加密切相关^[26]。研究发现,RE 大鼠食管中 PER2、PER3、CRY2、BMAL1 及 CLOCK 昼夜节律基因的昼夜变化被破坏^[8],GERD 患者食管组织中昼夜节律时钟基因的表达异常,且基因表达水平与 GERD 的严重程度显著相关^[9]。由此,食管组织时钟基因表达异常,即食管昼夜节律紊乱在 GERD 的发病中起重要作用。

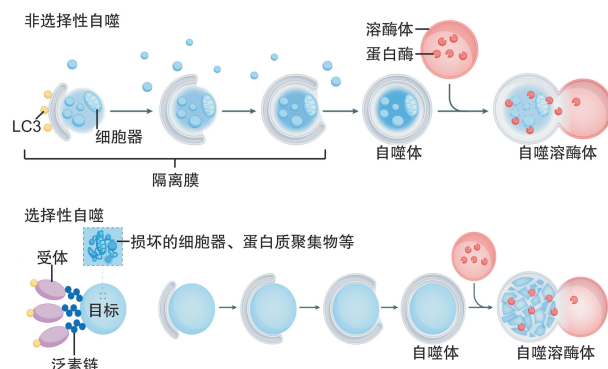


图 1 细胞自噬过程^[20]

3 昼夜节律直接调控细胞自噬

作为当前的研究热点,细胞自噬、昼夜节律表面上看毫无关联,但实际上存在密切联系。研究发现,昼夜节律驱动哺乳动物成纤维细胞自噬水平的细胞自主振荡, CLOCK、PER1、PER2、BMAL1 等

多种时钟基因直接调控细胞自噬水平。时钟基因可激活 ATG14、BNIP3、BECLIN-1 等自噬关键因子的转录,从而介导细胞自噬^[13]。亦有研究表明,自噬关键因子 LC3、Beclin1、Atg9 表达存在昼夜节律变化^[27-29],其原因可能为受时钟基因直接调控所致。研究发现,敲低 BMAL1, mTOR 被激活^[30], BMAL1 失调是 mTOR 激活状态的特征^[31],预示着 BMAL1 将昼夜节律时序与 mTOR 信号通路连接,从而调控细胞自噬。由此,昼夜节律在维持细胞自噬水平中发挥着不可或缺的作用^[10]。如前所述,研究已证实 RE 大鼠胃食管存在 ICC 自噬及昼夜节律紊乱。鉴于昼夜节律在细胞自噬调控中的关键作用,昼夜节律紊乱、胃食管 ICC 自噬、GERD 三者之间可能存在关联:昼夜节律紊乱致胃食管 ICC 自噬增加,从而导致 ICC 起搏功能缺陷,引起胃食管动力障碍而诱发 GERD。

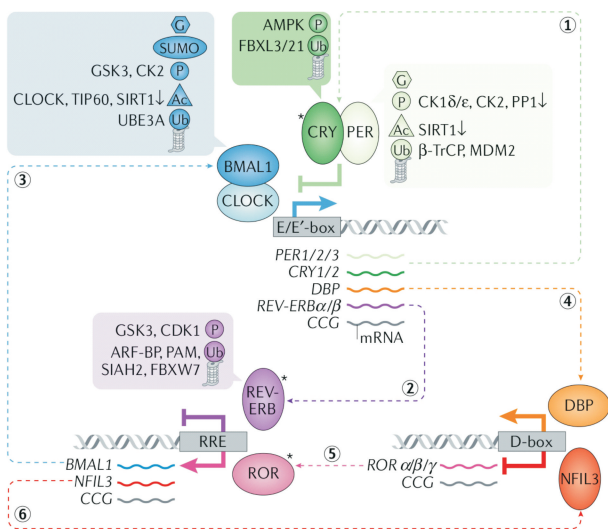


图 2 昼夜节律的分子机制^[25]

4 营卫节律是昼夜节律的基础,营卫节律受任督二脉经气运行节律调节

昼夜节律属于中医时间医学范畴。《黄帝内经》中详细阐述了昼夜节律与营卫节律的关系。如《灵枢·卫气行》云:“故卫气行,一日一夜五十周于身,昼日行于阳二十五周,夜行于阴二十五周,周于五脏”;《灵枢·营卫生会》:“卫气行于阴二十五度,行于阳二十五度,分为昼夜”,说明营卫二气的循行均遵循着一定的昼夜节律。研究表明,卫气白昼循行于手、足三阳经,夜晚则按照肾、心、肺、肝、脾经脉次序往复运行,形成昼行阳经、夜行阴经的昼夜循行节律^[32]。因此,营卫节律是昼夜节律的基础^[14]。

《难经》云:“经脉一日五十周,营气,今日平旦,始于手太阴之寸口,明日平旦,又会手太阴寸口。卫气,今日平旦,始于足太阳之睛明,明日平旦,又

会于睛明,不会于寸口也”。由此可知,营气始终在寸口,卫气则在睛明。《灵枢·经脉》云:“膀胱足太阳之脉,起于目内眦,上额交巅……胃足阳明之脉,起于鼻之交頄中,旁约太阳之脉”,督脉循行过巅,任脉过頄中,说明卫气-膀胱足太阳之脉-任督二脉之间密切关联。奇经八脉具有调节十二经气血,参与调控十二经脉气血的蓄积与渗灌。任督二脉均为奇经八脉,统摄全身的阴经和阳经。任督二脉经气交会正常对维持脏腑、经络的气机升降起关键作用。任脉主升,胃足阳明之脉得任脉的渗灌充盈,助力营气输布;督脉主降,膀胱足太阳之脉得督脉渗灌充盈,助力卫气输布,胃经得任脉充任后可旁约太阳,称为“胃为卫之本”^[15]。由此,营卫二气皆受任督二脉之渗灌充盈以输布,即营卫节律受任督二脉经气运行节律的调节^[15]。故昼夜节律、营卫节律与任督二脉经气运行节律具有不可切分的联系。调衡任督二脉经气交会可调节人体昼夜节律。

5 任督二脉经气交会失衡是 GERD 的病机本质

笔者认为,GERD 病机复杂,症候多样、难治,究其原因,乃因其存在“体质偏颇-气运失和-脏腑·经络·气血枢机失衡”复合病机,给临床治疗带来困难。而 GERD 的经络病机主要为任督二脉经气交会失衡。督脉行于背部,总督阳经,主升;任脉行于腹胸部,统领阴经,主降。由此,任督二脉构成了人体最大的气机升降枢机,此二脉经气交会正常对于脏腑、经络气机升降正常的维持起关键作用。已经证实“任督二脉经气升降交会失衡是脾胃气机升降失衡致病的病机本质”的观点^[33],并证实食管下括约肌压力与任督二脉经气交会相关,任督二脉经气交会有利于改善食管下括约肌压力,GERD 的发病与任督二脉经气交会失衡有关^[16],此病机观点在基础实验中同样得以验证^[34]。因此,调和任督二脉经气交汇失衡,可调节脾胃升降枢机失和,进而调衡五脏枢机,是治疗 GERD 及其合并症的关键。

6 “以俞调枢”之背俞指针疗法

6.1 “以俞调枢”背俞指针疗法的渊源

足太阳膀胱经背俞穴是五脏六腑之气输注于背部之所在。研究表明,督脉与背部两侧的膀胱经构成一个“流域”,关系密切,调节膀胱经气血可调节督脉经气^[35];而督脉的第二分支,从小腹直上贯脐,向上贯心,至咽喉与任脉相会合,故调督脉即可调任脉^[35]。胃肠居于腹侧,为任脉所经过,任降督升,任督脉的气机调和,升降有常,环周有序,是三焦气机协调的基础,也是脾胃等脏腑气机正常运行的内在动力。膀胱经经气可通达阳气,刺激该经相应背俞穴可激发太阳经气,使脾胃之阳气健运。足阳明胃经与督脉之经气交会于水沟、大椎穴,与任脉之经气交会于承浆、上脘、中脘穴,与足太阳膀胱

经之经气交会于睛明穴。膀胱经背俞穴处施以刺激手法,通过皮部-孙络-经脉系统调节膀胱经气,令胃经经气通畅,以使脾升复健,恢复脾胃枢机之升降,即“以俞调枢”^[33]。

“以俞调枢”背俞指针疗法是谢胜教授基于“以俞调枢”治疗观创新的一种特色中医非药物治疗法。该疗法发挥作用的俞穴-经络-脾胃功能调节方式,通过以指代针在背俞穴上施予一定的手法,通过皮部-孙络-经脉系统,调节膀胱经气,达到“穴位-经络-脏腑功能改善”效应,使脾胃枢机达到“气归权衡”生理状态,最终实现治疗 GERD 的目的^[36]。

6.2 “以俞调枢”背俞指针疗法治疗 GERD 前期研究荟萃

临床研究表明,背俞指针疗法可显著改善 GERD 患者任督二脉经气交会,改善食管括约肌压力,增强胃主频率、主导功率,减少胃电的紊乱系数,减少食管酸反流,缓解临床症状,同时可改善患者的焦虑、抑郁、睡眠障碍等合并症,改善生活质量^[16,37-41]。基础实验研究发现:通过构建 RE 大鼠模型,采用背俞指针疗法干预,结果证实该疗法可有效改善 RE 模型大鼠食管黏膜病理改变,增加胃食管 ICC 疏理,修改胃食管 ICC 细胞超微结构损伤,拮抗胃食管 ICC 自噬,并且调控 Beclin-1/Bcl-2 相互作用介导的自噬-凋亡平衡^[23],上调胃运动起搏区平滑肌磷脂酶 C、二酰基甘油、蛋白激酶 C 蛋白^[42]、肌球蛋白轻链激酶、腺苷酸活化蛋白激酶、CaM 及 SCF 的蛋白表达^[7,17,24,43]。同时,通过 RE 大鼠模型实验,采用背俞指针疗法干预,结果发现背俞指针疗法通过改善任督二脉经气交会而对穴位皮温产生双向的调节作用^[34]。这些研究为背俞指针疗法临床用于治疗 GERD 提供了细胞分子学理论支撑。

卫气运行失常,营气亦不能规律循行于十二经脉中,以致脾胃等脏腑枢机失和。督脉和任脉,一阳一阴,两者阴阳相配,调衡任督二脉经气交会以养后天脾胃,可调和营卫,平衡阴阳。“以俞调枢”的本质即在于开太阳、和营卫,解四维与中央之郁,以复督升任降,对营卫失和、节律失和病之防治具有积极意义^[15]。由此,我们推测昼夜节律紊乱诱导胃食管 ICC 自噬,导致胃食管动力障碍,从而引发 GERD;背俞指针疗法可通过“以俞调枢”达到“以俞调律”的作用,即调和任督二脉经气运行,恢复昼夜节律,拮抗胃食管 ICC 自噬,从而恢复胃食管动力而有效治疗 GERD。

7 结束语

GERD 的病理机制目前尚未完全阐明,临床治疗存在瓶颈,如何提高其临床疗效是未来 GERD 研究领域的重大挑战。鉴于深入洞悉 GERD 的发病机制已成为提高其疗效的关键环节,进一步阐明

背俞指针疗法治疗 GERD 的效应机制有助于为其治疗胃肠动力障碍性疾病提高理论依据。本文从昼夜节律及细胞自噬角度切入,基于前期提出的“以俞调枢”理论观点,进而提出“以枢调律”,结合前期研究结果,初步探讨了背俞指针疗法可能通过调控昼夜节律拮抗胃食管 ICC 自噬而治疗 GERD 获效的可行性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周金池,赵曙光,王新,等. 中国部分地区基于社区人群胃食管反流病患病率 Meta 分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(9):1012-1020.
- [2] Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):5814.
- [3] Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations[J]. *Therapie*, 2021, 76(1):13-21.
- [4] Delshad SD, Almario CV, Chey WD, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5):1250-1261. e2.
- [5] Tan JJ, Li LQ, Huang XY, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e038450.
- [6] GBD Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(6):561-581.
- [7] 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 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2):4-8.
- [8] Hashimoto A, Uemura R, Sawada A, et al. Changes in clock genes expression in esophagus in rat reflux esophagitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(8):2132-2139.
- [9] Yang SC, Chen CL, Yi CH, et al. Changes in gene expression patterns of circadian-clock, transient receptor potential vanilloid-1 and nerve growth factor in inflamed human esophagus [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13602.
- [10] Kalfalah F, Janke L, Schiavi A, et al. Crosstalk of clock gene expression and autophagy in aging [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2016, 8(9):1876-1895.
- [11] Tang X, Lin CP, Guo DQ, et al. CLOCK promotes endothelial damage by inducing autophagy through reactive oxygen species [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:9591482.
- [12] Zhang XY, Wang L, Yan WJ, et al. *Period 2*-induced activation of autophagy improves cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Hum Gene Ther*,

- 2020,31(1-2):119-128.
- [13] Wang X, Xu ZJ, Cai Y, et al. Rheostatic balance of circadian rhythm and autophagy in metabolism and disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 616434.
- [14] 刘志臻,陶静,陈立典. 基于营卫理论探讨寤寐昼夜节律与老年人轻度认知功能障碍的关系[J]. *中医杂志*, 2021, 62(5): 394-398.
- [15] 刘园园,谢胜. 基于调和营卫再论“以俞调枢”[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 66-68.
- [16] 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[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(11): 197-200.
- [17] 刘园园,戴文杰,黄晓燕,等. 背俞指针疗法对GERD模型大鼠食管黏膜病理及IP3、CaM表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(12): 3037-3040.
- [18] Foong D, Zhou J, Zarrouk A, et al. Understanding the biology of human interstitial cells of Cajal in gastrointestinal motility[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4540.
- [19] Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215.
- [20] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 167-185.
- [21] Zhang LM, Zeng LJ, Deng J, et al. Investigation of autophagy and differentiation of myenteric interstitial cells of Cajal in the pathogenesis of gastric motility disorders in rats with functional dyspepsia[J]. *Bio-technol Appl Biochem*, 2018, 65(4): 533-539.
- [22] Wang T, Liu KW, Wen LZ, et al. Autophagy and gastrointestinal diseases[M]//*Autophagy: Biology and Diseases*. Singapore: Springer Singapore, 2020: 529-556.
- [23] 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[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(9): 2274-2277.
- [24] 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[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1501-1504.
- [25] Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 67-84.
- [26] Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(5): 411-424.
- [27] 贾微微,宁娜,孙聪,等. 自噬标志物LC3的节律表达破坏参与 β 1-AA诱导的H9c2大鼠心肌细胞死亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1): 10-17.
- [28] Tu HY, Gu YQ, Li X, et al. Expression of autophagy related genes in peripheral blood cells in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 762: 136166.
- [29] Qi XP, Mitter SK, Yan YQ, et al. Diurnal rhythmicity of autophagy is impaired in the diabetic retina[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 905.
- [30] Lipton JO, Boyle LM, Yuan ED, et al. Aberrant proteostasis of BMAL1 underlies circadian abnormalities in a paradigmatic mTOR-opathy[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(4): 868-880.
- [31] Zhang Y, Devocelle A, Souza L, et al. BMAL1 knock-down triggers different colon carcinoma cell fates by altering the delicate equilibrium between AKT/mTOR and P53/P21 pathways[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 8067-8083.
- [32] 李建锋. 基于“以枢调枢/律”探讨充任归元启泰饮治疗难治性胃食管反流病的临床观察[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [33] 谢胜,张越,周晓玲. 以背俞调节脾胃功能的“以俞调枢”理论的提出与构建[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(9): 1876-1877.
- [34] 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[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11): 2567-2571.
- [35] 王燕平,张维波,李宏彦,等. 《黄帝内经》任督二脉循行解析[J]. *中国针灸*, 2021, 41(7): 805-812.
- [36] 张羽,黄美祯,潘春曲,等. 基于“以枢调枢”理论从AMPK/ULK1介导自噬通路探析背俞指针疗法防治胃食管反流病可行性[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(21): 1667-1671.
- [37] 朱初良,谢胜,周晓玲,等. 中药联合背俞指针疗法治疗胃食管反流病伴抑郁患者40例[J]. *湖南中医杂志*, 2013, 29(7): 43-44.
- [38] 谢胜,欧阳波,韦金秀,等. 背俞指针疗法对胃食管反流病患者酸反流与食管下括约肌压力的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(12): 19-21.
- [39] 谢胜,张越,周晓玲,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胃电节律的影响及其相关性探讨[J]. *环球中医药*, 2014, 7(3): 197-200.
- [40] 谢胜,韦金秀,周晓玲,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酸反流的影响及其相关性[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2014, 22(3): 135-138.
- [41] 谢胜,韦金秀,周晓玲,等. 背俞指针疗法对GERD患者任督二脉主要穴位皮温影响的研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(11): 2797-2799.
- [42] 罗贞艺,谭金晶,黎丽群,等. 基于PLC-DAG-PKC信号通路探讨背俞指针疗法对胃食管反流病的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(3): 1039-1047.
- [43] 黄美祯,谭金晶,宋庆增,等. 背俞指针疗法对GERD大鼠胃起搏区MLCK及PMLC20表达水平的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(11): 1769-1773.