DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.027

启膈散治疗食管癌的作用机制和临床研究进展

管佳宁[1,2,3],李若菡[1],程亚楠[1,2,3],肖小乔[1,2,3],史参参[1,2,3],李晨[1,2,3],吴耀松[1,2,3],陈玉龙[1,2,3]
(1.河南中医药大学,河南 郑州 450046;2.河南省中医方证信号传导重点实验室,河南 郑州 450046;
3.河南省中医方证信号传导国际联合重点实验室,河南 郑州 450046)

摘要:食管癌是以食管黏膜上皮异型增生为病理表现的恶性肿瘤,发病率高且预后差,有效防治食管癌是医学领域亟待解决的重要问题。启膈散出自《医学心悟》一书,为"通噎膈的开关之剂",临床广泛应用于食管癌各阶段的治疗中。藉此,以"启膈散、启膈方、行气化痰法、食管癌、食道癌、网络药理学"为检索词,共检索出2002—2023年文献142篇,有效文献136篇,从病因病机、方药内涵释义、临床应用、基础研究证据方面进行系统性的分析,深入探讨启膈散治疗食管癌的研究现状及可行性,为启膈散在治疗食管癌中的应用提供理论及证据支持。

关键词:食管癌;启膈散;行气化痰;癌前病变;综述
中图分类号:R273.351 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0128-05

Mechanism and Clinical Research Progress of Qige Powder(启膈散) in Treatment of Esophageal Cancer

JIAN Jianing[1,2,3],LI Ruohan[1],CHENG Yanan[1,2,3],XIAO Xiaoqiao[1,2,3],SHI Cancan[1,2,3],
LI Chen[1,2,3],WU Yaosong[1,2,3],CHEN Yulong[1,2,3]
(1. Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Henan Provincial Key Laboratory of TCM Prescription and Syndrome Signal Transduction,Zhengzhou 450046,Henan,China;
3. Henan International Joint Key Laboratory of TCM Prescription and Syndrome Signal Transduction,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:Esophageal cancer is a malignant tumor characterized by esophageal mucosal epithelial dysplasia with high incidence and poor prognosis. Effective prevention and treatment of esophageal cancer is an important problem to be solved urgently in medical field. Qige Powder(启膈散),which comes from *Yixue Xinwu*,is a "switch agent to relieve choking diaphragm",and is widely used in the treatment of esophageal cancer in various stages. Based on this,a total of 142 literatures from 2002 to 2023 were retrieved,136 of which were valid,using "Qige Powder,Qige Formula,promoting Qi and eliminating phlegm,esophageal cancer and network pharmacology" as the search terms. The systematic analysis was conducted from the aspects of etiology,pathogenesis,prescription connotation,clinical application and basic research evidence to deeply discuss the research status and feasibility of Qige Powder in the treatment of esophageal cancer,providing theoretical and evidence support for the application of Qige Powder in the treatment of esophageal cancer.

Keywords:esophageal cancer;Qige Powder(启膈散);promoting Qi and eliminating phlegm;precancerous lesions;review

食管癌是起源于食管上皮的恶性肿瘤,病变过程表现为由癌前病变逐步成癌的阶梯式进展,病理分型主要分为鳞癌和腺癌两类[1]。目前,我国食管癌发病主要以食管鳞癌为主,发病率是世界平均水平的10倍,5年生存率低于30%,河南林州、河北磁县等地均为食管癌集中高发地区[2-3]。西医多以手术、放疗、化疗、免疫疗法等方法进行综合治疗,然而手术创伤和放化疗引起的不良反应及并发症、化疗药物的不良反应等问题亟需解决。而中医学可在缓解食管癌患者术后不良反应、增效减毒、增强免疫等方面发挥自身特色与优势。

食管癌属中医学"噎膈"范畴,以气郁痰阻为主要病机,而行气化痰法代表方剂启膈散可行气化痰、润燥解郁,在食管癌不同阶段参与临床治疗疗效确切,且有大量基础研究证实其具体的信号通路及效应机制,故通过多数据库检索启膈散、食管癌研究的相关文献,从病因病机、方药内涵释义、基础研究、临床应用方面深入探讨启膈散治疗食管癌的研究现状,为食管癌的中医药治疗提供理论及证据支持。

1 食管癌病因病机剖析

食管癌中医病名为"噎膈",《内经》时期尚无噎膈之名,在书中描述病变部位:"三阳结谓之膈""膈塞闭绝,上下不通,则暴忧之病也",同时对食管癌的症状进行了描述:"饮食不下膈噎不通,食则吐""膈中,食饮入而还出,后沃沫"[4]。直至清代,《医学心悟》[5]首次对噎膈病进行了定义:"噎膈,燥症也,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074313);河南省省级科技研发计划联合基金项目(22301420084);河南省中医学"双一流"创建科学研究专项研究生创新能力培养项目(HSRP-DFCTCM-2023-8-04);河南中医药大学研究生科研创新类重点项目(2023KYCX009)
作者简介:营佳宁(1996-),女,河南许昌人,博士在读,研究方向:中医病因病机及中医方证信号传导。
通讯作者:陈玉龙(1972-),男,河南平舆人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医病因病机及中医方证信号传导。E-mail:cyl72621@163.com。

宜润……凡噎膈不出胃脘干槁四字”。《临证指南医案·噎膈反胃》[6]也记载道:“气滞痰聚日拥,清阳莫展,脘管窄隘,不能食物,噎膈渐至”。可见气郁痰阻是食管癌的主要病机。饮食不节、七情内伤、年老久病等病因致体内气机逆乱,食管通降失司,痰气相互搏结,气行郁结化火,日夜煎熬耗损津液,痰凝阻滞,结热耗阴,气滞痰浊久滞成瘀,于食管结聚形成肿块,管腔狭窄导致出现吞咽困难、疼痛等症状,气滞、痰凝、瘀阻、热灼均助长了肿瘤巢囊的形成,痰气交阻证即是食管癌中医证型分布中最为常见的证型[7]。

2 启膈散方药内涵释义

气郁痰阻,当行气化痰。通过对近10年治疗食管癌的用药规律归纳分析发现,理气药、化痰药的用药频次均位居前五[8],可见行气化痰法是治疗食管癌的关键治法,代表方剂启膈散首载于《医学心悟·卷三·噎膈》,被称为“通噎膈的开关之剂”[5],由沙参、丹参、茯苓、川贝母、郁金、砂仁壳、荷叶蒂、杵头糠组成。方中沙参甘凉柔润,能养胃阴促生津液;郁金乃血中气药,可行气解郁化瘀;茯苓、砂仁健脾行气;丹参活血祛瘀;川贝润肺化痰、泄热散结;荷叶、杵头糠助醒脾开胃。诸药合用可濡养干槁之胃脘,调畅气机,使胃脘干槁、阴枯阳结之象得以缓解。而现代研究表明,通过对临床食管癌治疗所用的方剂进行聚类分析发现,启膈散在食管癌的临床治疗中应用最为广泛,频率位居第二[7]。

3 启膈散治疗食管癌的基础研究

3.1 体内外作用机制研究

3.1.1 *抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡* 食管癌细胞无限分化克隆增殖、促进肿瘤的生长,并可通过维持增殖信号传导、抵抗细胞死亡等多种途径实现自身的复制永生。目前相关研究已证实,启膈散可通过干预STAT3、Caspase家族、磷脂酶C-γ1(PLC-γ1)、PI3K/AKT等介导的信号转导参与调控食管癌细胞的增殖与凋亡。①STAT3:启膈散能下调STAT3蛋白表达水平和磷酸化,抑制食管癌细胞的增殖,促进细胞凋亡[9-10],并抑制食管癌裸鼠移植瘤的生长与肿瘤组织微血管的形成[11]。②Caspase家族:这一家族是细胞凋亡的中枢效应器,可经死亡受体途径诱导肿瘤细胞凋亡。研究证实启膈散可激活Caspase-3促进食管癌细胞的凋亡,而这一过程不依赖FADD死亡受体介导凋亡信号传递[12]。③PLC-γ1:是细胞内效应分子,其过表达和激活均可促进肿瘤的生长、侵袭和转移,实验证实启膈散及其拆分均能通过抑制PLC-γ1介导的信号转导抑制食管癌细胞的增殖和食管癌移植瘤裸鼠瘤体的增长[13-16]。④miR-133a:在食管鳞癌中低表达,影响患者预后。启膈散同转染miR-133a模拟物联合用药可协同增效,竞争性抑制食管癌细胞EC9706的细胞活性,诱导细胞凋亡[17]。⑤PI3K/AKT:PI3K/AKT作为miR-133a下游的信号通路在食管癌中高表达,影响食管癌进展及预后。研究发现,启膈散可抑制miR-133a/PI3K/AKT/mTOR信号通路,降低食管癌细胞EC9706 AKT、mTOR蛋白表达水平,并上调miR-133a和IGF-1R mRNA的表达水平,进而抑制食管癌细胞的增殖与侵袭迁移[18-19]。司富春[16]研究亦证实启膈散可抑制PI3K/AKT-1介导的信号通路转导以抑制食管癌细胞生长。

3.1.2 *抑制上皮-间质转化,阻滞侵袭迁移* 肿瘤进展过程中上皮样细胞转化为间质样细胞的过程即为肿瘤细胞的上皮-间质转化(EMT),这一过程可促进食管癌细胞的侵袭转移,并与肿瘤细胞的化疗耐药性密切相关[20-21]。研究发现,启膈散干预后食管癌细胞上皮细胞黏附分子E钙黏蛋白(E-cadherin)蛋白表达水平上升,而非上皮细胞黏附分子(N-cadherin)、细胞骨架组分Ⅲ型中间丝Vimentin和锌指转录因子Snail蛋白表达水平均下降[22],这可能与调控Gas6/Axl轴抑制Gas6/Axl复合物的形成有关[23-24]。且细胞间隙连接蛋白Cx32、Cx26和Cx43的表达水平上调,肿瘤细胞间同质黏附力增强[25-27],抑制了食管癌细胞EMT进程和侵袭迁移。朱芮[28]、尚艺婉等[29]的研究证实启膈散乙酸乙酯提取物抑制食管癌细胞EMT进程与TGF-β1/Smad途径密切相关。石冬璇[30]在对食管癌EMT进程的研究发现,加味启膈散干预后食管癌细胞趋于转化为上皮细胞的形态。而薛建雄[31]构建了裸鼠食管癌肺转移模型和小鼠原位癌模型,通过体内实验证实加味启膈散能通过增强细胞连接的稳定性和EMT进程,进而抑制食管癌肿瘤的生长和肺转移。

3.1.3 *抑制细胞骨架重排* 细胞骨架由微丝(肌动蛋白丝)、微管和中间纤维共同构成,与细胞的内吞、分裂及细胞极性、黏附和迁移密切相关,细胞微丝骨架的重构使肿瘤细胞更易发生迁移、侵袭和转移,促肿瘤进展[32]。史会娟等[26,33]筛选TE1、Eca109、TE13 3种食管癌细胞进行了启膈散对食管癌细胞微丝骨架影响的研究,结果表明启膈散干预后食管癌细胞形态更加规则,微丝排列规律,且同向性增强,细胞微丝骨架重排被抑制,食管癌细胞与基质的黏附力及其迁移能力明显降低。此外,启膈散可通过Gax6/Axl轴抑制Gax6/Axl复合物的形成,降低下游PI3K、AKT、NF-κB、基质金属蛋白酶MMP2和MMP9的表达,使食管癌细胞TE-1、Eca109的迁移受到抑制[24]。

3.1.4 *抑制血管生成* 肿瘤的新生血管和血管内皮细胞分泌的蛋白酶均为肿瘤发生转移创造条件,而在食管癌疾病进展过程中,肿瘤的微血管密度(MVD)值与肿瘤发生侵袭和转移呈正相关[34]。崔珊珊等[35]对食管癌细胞进行启膈散药物干预后制备食管癌细胞条件培养基,观察细胞药物上清对内皮细胞的血管生成、增殖迁移的作用,结果发现启膈散干预可明显降低VEGF和IL-6表达水平,抑制内皮细胞的小管生成,并阻滞其侵袭迁移。启膈散及其拆方可不同程度地抑制细胞代谢,通过下调食管癌组织中的EGFR、血小板衍生生长因子受体(PDGFRβ)、VEGF及PLC-γ1蛋白表达水平,抑制肿瘤微血管的形成[36-38]。

3.1.5 *调控免疫应答,改善免疫微环境* 肿瘤细胞通过免疫抑制、免疫逃逸等途径实现无限增殖,导致机体肿瘤免疫微环境紊乱,加速肿瘤进展。体外研究发现,启膈散可改善食管癌肿瘤微环境,通过下调STAT3信号传导促进树突状细胞(DCs)细胞的分化成熟和抗原呈递,增加机体对肿瘤的主动免疫[39]。多项体内实验研究亦证实了启膈散对食管癌小鼠免疫功能的调节。才晓茹等[40]通过构建荷瘤小鼠模型进行体内实验,证实启膈散可保护或激发荷瘤小鼠的自身免疫系统发挥抗肿瘤作用,延长荷瘤小鼠的生存期。董志斌[41]、吕翠田等[42]证实启膈散干预后食管癌小鼠食管组织的病理损害减轻,$CD4^+/CD8^+$比例升高,食管癌小鼠体液免疫和细胞免疫功能障碍得到纠正,免疫失衡和免疫抑制状态得到改善。李际君等[43]证实启膈散提取物可促进食管癌小鼠脾淋巴细胞增殖,巨噬细胞的吞噬功能和NK细胞的杀伤活性增强,增强免疫系统功能以发挥抗肿瘤作用。

3.1.6 *协同增效,逆转细胞耐药* 化疗耐药是食管癌治疗的

一大障碍，miR－21 在食管癌患者肿瘤组织中高表达，下调 miR－21 表达水平可增强化疗敏感性并降低化疗耐药性[44－45]。而启膈散与顺铂联合用药能抑制 miR－21 表达水平，上调下游靶基因 PDCD4 与 PTEN 的表达水平，增加对顺铂的敏感性，逆转食管癌细胞耐药性，食管癌细胞 G1 期明显减少，凋亡率明显升高[46－50]。王静等[51]的实验证明启膈散与顺铂联合干预可使食管癌细胞 LncRNA MEG3 及 PTEN 表达上升，进而抑制食管癌细胞增殖并增强细胞对顺铂的敏感性。此外，在细胞共培养条件下，启膈散与顺铂协同增效减毒的作用也得到了证实。王朋辉等[52－53]、李亚萍[54]分别将成纤维细胞 HEF、人脐静脉内皮细胞（HUVEC）与食管癌细胞 EC9706 共培养，发现启膈散与顺铂联合用药时，食管癌细胞 G0/G1 期的比例降低，S 期细胞的比例增加，这可能与抑制 miR－21 并靶向调节下游 PDCD4、PTEN 及 Fas 蛋白表达水平有关。

3.1.7 *抑制癌前病变* 巴雷特食管异型增生和食管鳞状上皮细胞异型增生被定义为食管癌前病变，尽早筛查、早诊早治是降低食管癌发病率的重要措施[55]。胡蓆宝等[56]构建了巴雷特食管大鼠模型，将启膈散进行加味及拆方，分列为全方组、行气活血组和理气化痰组对模型大鼠进行治疗，结果表明加味启膈散全方可降低模型大鼠体内的 PCNA、Ki－67 蛋白表达水平，抑制肿瘤细胞的增殖活性，延缓肿瘤恶性倾向。胡艳华[57]通过给小鼠饮用 4NQO 水 14 周构建食管癌癌前病变小鼠模型，予启膈化裁方进行干预，证实启膈化裁方可抑制食管癌前病变分化相关基因 NDRG1 及原癌基因 c－myc 的表达，延缓小鼠癌前病变发展进程，发挥防治作用。

启膈散治疗食管癌体内外作用机制详见表 1。

表 1 启膈散治疗食管癌体内外机制研究

药物作用	作用机制
抑制细胞增殖，诱导细胞凋亡	STAT3[9－11]，Caspase－3[12]，PLC－γ1[13－16]，miR－133a[17]，PI3K/AKT[16,18－19]
抑制上皮－间质转化，阻滞侵袭迁移	EMT 相关蛋白[22,30－31]，Gas6/Axl[23－24]，Cx32、Cx26 和 Cx43[25－27]，TGF－β1/Smad[28－29]
抑制细胞骨架重排	抑制细胞微丝骨架重排[25,33]，Gax6/Axl[24]
抑制血管生成	VEGF、IL－6[35]，EGFR、PDGFRβ、VEGF、PLC－γ1[36－38]
调控免疫应答，改善免疫微环境	STAT3[39]，增强小鼠免疫功能[40－43]
协同增效，逆转细胞耐药	miR－21[46－50,53－54]，LncRNA MEG3[51]
抑制癌前病变	PCNA、Ki－67[56]，NDRG1、c－myc[57]

3.2 *网络药理学研究*

网络药理学通过对药物进行多成分、多靶点、多途径的网络作用关系分析，可获取相关数据库中药物的有效活性成分，并对疾病的相关靶标及作用机制进行预测。刘子提等[58]通过构建“成分－靶标－通路”网络关系图进行了启膈散治疗食管癌的网络药理学分析，结果提示，槲皮素、β－谷甾醇、木犀草素、丹参酮ⅡA、柚皮素等可能是启膈散中治疗食管癌的主要活性成分，这些药物活性成分可能通过干预核心靶标 AKT1、TP53、IL－6、CASP3、VEGFA 及 Jak－STAT、PI3K－AKT、MAPK、NF－κB、p53 等信号通路抑制食管癌进展。网络药理学所预测的药物活性成分、靶点及信号通路已有相关的现代药理学及基础实验研究证实：槲皮素可降低食管癌细胞 VEGF－A、MMP9 和 MMP2 蛋白表达水平，抑制食管癌细胞的血管生成和增殖侵袭，并诱导细胞凋亡[59－60]，并可通过干预 PI3K/AKT 通路改善 4NQO 诱导的食管癌小鼠免疫失衡状态，提高食管癌小鼠生存率[61]；β－谷甾醇与根据数据库构建的食管癌预后风险模型所筛选出的 5 个核心基因 CTSL、LAPTM4B、MYO10、NCF2 和 PDLIM2，具有较强的结合亲和力[62]；木犀草素与低剂量紫杉醇联合用药可协同调节食管癌细胞的增殖、迁移、上皮－间质转化和凋亡[63]；丹参酮ⅡA 可经抑制 STAT3 诱导食管癌细胞 G2 期阻滞[64]，并通过下调 PI3K/AKT/mTOR 抑制食管癌细胞增殖并促进其凋亡与自噬，进而增强食管癌细胞放疗的敏感性[65]。可见启膈散单药成分也具有抗食管癌作用，可通过不同的信号通路多途径抑制食管癌进展。见表 2。

表 2 启膈散主要药物活性成分干预食管癌的相关研究

活性成分	相关研究
槲皮素	降低 VEGF－A、MMP9、MMP2 表达[59－60]、调控 PI3K/AKT 信号通路[61]
β－谷甾醇	CTSL、LAPTM4B、MYO10、NCF2 和 PDLIM2[62]
木犀草素	与紫杉醇联用抑制细胞增殖、迁移、EMT，促进细胞凋亡[63]
丹参酮ⅡA	抑制 STAT3 阻滞细胞周期[64]、下调 PI3K/AKT/mTOR[65]

4 启膈散的临床应用研究

目前，手术、放化疗及支架置入、免疫疗法是治疗食管癌的主要方式，大量临床研究也表明启膈散的应用在抑制癌前病变、减轻术后并发症，联合化疗减毒增效、提高患者生活质量、延长生存期等方面发挥着重要作用。

4.1 *抑制癌前病变*

食管癌前病变巴雷特食管（BE）是食管的复层鳞状上皮被化生的柱状上皮所替代的一种病理改变，对伴有异型增生的 BE，西医早诊早治与中医既病防变的思路不谋而合。祁友松等[66]认为本病证属痰湿阻胃者，治当化痰和胃降逆，选启膈散合苓桂术甘汤进行治疗。王国斌应用启膈散合虎七散治疗食管癌痰气瘀阻患者，以开郁化痰、祛瘀散结、润燥降逆，治疗效果显著[67]。陈小弟[68]将门诊收治的 60 例 BE 确诊患者随机分为治疗组和对照组，应用四逆散与启膈散配伍化裁而成的自拟四逆启膈散治疗进行临床研究发现，经治疗后患者食管黏膜炎症病变明显改善，治疗有效率为 93.5%，疾病复发率为 9%，而对照组治疗有效率为 75.9%，而疾病复发率则高达 79%。

4.2 *联合化疗减毒增效*

放化疗是治疗食管癌的主要措施，但易诱发不良反应及并发症，且化疗药物产生的不良反应问题仍难以解决，患者预后较差。何肖榕[69]将 76 例食管癌患者分为试验组和对照组两组，试验组进行启膈散联合化疗治疗，对照组仅进行化疗治疗，结果表明试验组治疗有效率（86.84%）高于对照组（63.16%），且试验组白细胞减少、贫血、肝肾功能异常、恶心呕吐等化疗不良反应的发生率明显低于对照组。魏世民[70]的临床研究证实启膈散联合化疗治疗后，患者血清癌胚抗原（CEA）、鳞状细胞癌相关抗原（SCC）水平明显下降，吞咽梗塞、疼痛、呕吐反酸、纳差等临床症状明显改善，化疗不良反应发生情况明显减轻。

4.3 *减轻术后并发症，改善生活质量*

目前，支架置入术广泛应用于食管癌患者的姑息治疗中，可帮助患者重建食管通道，改善患者的营养状态。然而食管支架置入术后多存在胸骨疼痛和异物感、反流性食管炎、支架移位、再狭窄等并发症，启膈散可有效缓解吞咽困难和梗阻症状，降低反流性食管炎和再狭窄的发生率，提高患者的生活质

量[71-72]。黄玉坤[73]的研究纳入了 104 例行食管癌根治术的患者,证实加味启膈散治疗后患者生活质量评分中躯体功能、物质生活、心理功能、情感智能均有提高,身体机能状况得到改善。张玉双等[74]的研究纳入了 332 例行食管鳞状细胞癌根治术的患者,其中 128 例接受了口服启膈散汤剂治疗,结果显示与对照组相比,加味启膈散治疗后提高了患者的总体健康水平,食管癌的复发转移率降低,患者的无病生存期(DFS)延长。在食管癌晚期阶段,患者吞咽困难情况加重,甚至不能进食,马翻过等[75]应用启膈散加减方对患者进行治疗后,患者食管、咽部堵塞感明显减轻,恶心呕吐症状明显好转,并可食少量半流质饮食,生活质量水平明显提高。

5 小结

目前,肿瘤的治疗理念已由“无瘤生存”逐步转变为“带瘤生存”,恶性肿瘤成为一种可控、可治的慢性病,“带瘤生存”这一思想已成为中西医治疗肿瘤的共识性理念。在患者“带瘤生存”的状态下,中医学可发挥自身特色优势对食管癌患者进行个体化治疗,从而实现改善临床症状、提高生活质量、延长生存期的目标。

通过以上分析研究发现,启膈散抑制食管癌癌前病变、联合化疗减毒增效、减轻胃肠道不良反应,改善患者生活质量疗效确切。这些研究不仅为启膈散治疗食管癌的研究提供了关键信号通路和靶点,也为其临床应用提供了证据支持。但仍存在一些问题:中药复方成分较多,具有多靶点、多通路的广谱抗癌机制,但现有的相关基础研究中对启膈散药物作用机制及其活性成分的药理研究相对单一,后续应进行深层次的分子机制研究;临床研究中样本量小,未开展随机、双盲的临床试验,且联合用药逆转耐药的作用机制尚不明确,后续应开展多中心、大样本量的 RCT 研究以提供高级别循证医学证据的支持,为启膈散的应用推广提供参考依据。

参考文献

[1] 温越,丁士刚. 食管癌前病变及黏膜内癌的射频消融治疗研究进展[J]. 中国微创外科杂志,2022,22(6):491-494.
[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[3] 李贺. 食管癌筛查低级别上皮内瘤变及非异型增生的内镜监测管理策略研究[D]. 北京: 北京协和医学院,2023.
[4] 阮元. 黄帝内经[M]. 北京:中华书局,1980:652,667.
[5] 程国彭. 医学心悟[M]. 北京: 中国中医药出版社,2019: 124.
[6] 叶天士. 叶天士医学全书[M]. 黄英志,主编. 北京:中国中医药出版社,2018:253.
[7] 司富春,刘紫阳. 食管癌中医证型和用药规律分析[J]. 中医学报,2012,27(6): 655-657.
[8] 东红阳,彭孟凡,安一珂,等. 基于数据挖掘的近十年中医治疗食管癌用药宏观规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(20): 160-168.
[9] 王慧慧. 基于 STAT3 信号研究健脾和胃法对人食管癌 EC-9706 细胞生存的影响[D]. 郑州: 河南中医学院,2015.
[10] 尹素改,王慧慧,陈玉龙,等. 启膈散乙酸乙酯部位抑制食管癌 Eca109 细胞 STAT3 信号通路诱导细胞凋亡的研究[J]. 广州中医药大学学报,2015,32(5): 857-860.
[11] 吴耀松,高小玲,金华彬,等. 启膈散通过 STAT3 信号通路抑制 EC-9706 细胞移植瘤的生长[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(3): 634-637,675.
[12] 吕翠田,司富春,陈玉龙. 启膈散、沙参麦冬汤和通幽汤对人食管癌 EC9706 细胞 Caspase-3 介导的细胞凋亡信号转导的影响[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(7):1455-1458.
[13] 司富春. 启膈散及其拆方抑制原代培养食管癌细胞 PLC-γ1 介导的信号转导的作用[J]. 国际中医中药杂志,2007(1):3-10.
[14] 贾永森,王媛媛,司富春. 噎膈证方对人表皮生长因子刺激的食管癌 EC9706 细胞生长信号转导的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3):100-103,108.
[15] 司富春. 启膈散及其拆方抑制人食管癌细胞裸鼠移植瘤作用的机理研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(6): 451-453.
[16] 司富春. 启膈散、沙参麦冬汤、通幽汤和补气运脾汤对 hEGF 刺激的人食管癌 EC9706 细胞生长信号转导的调节[J]. 世界华人消化杂志,2010(28):2956-2965.
[17] 李墨颜,王蕊,李丹丹,等. 转染 miR-133a 过表达对人食管癌 EC9706 细胞生长的影响及启膈散干预作用[J]. 时珍国医国药,2022,33(4):837-841.
[18] 高小玲,刘陆,李墨颜,等. 启膈散对人食管癌 EC9706 细胞增殖、凋亡及 miR-133a/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(22):1-6.
[19] 李墨颜. 启膈散通过 miR-133a 调控食管癌 EC9706 细胞 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响食管癌细胞生长的机制研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2022.
[20] LI J, DAI C, SHEN L. Ursolic acid inhibits epithelial-mesenchymal transition through the Axl/NF-κB pathway in gastric cancer cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2474805.
[21] SONG K, MA C, GU B, et al. Molecular mechanism underlying epithelial-mesenchymal transformation and cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Thorac Cancer, 2023, 14(31): 3069-3079.
[22] 张春燕,王秀敏. 启膈散对食管鳞状细胞癌上皮-间质转化的影响[J]. 实验与检验医学,2021,39(5):1106-1109.
[23] KONG L, LU X, CHEN X, et al. Qigesan inhibits esophageal cancer cell invasion and migration by inhibiting Gas6/Axl-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(10): 9714-9725.
[24] KONG L, WU Z, ZHAO Y, et al. Qigesan reduces the motility of esophageal cancer cells *via* inhibiting Gas6/Axl and NF-κB expression[J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20190850.
[25] 史会娟,高静,石冬璇,等. 启膈散对食管癌细胞间同质黏附力的影响[J]. 中国全科医学,2016,19(27): 3317-3321.
[26] 史会娟. 启膈散对食管癌细胞间隙连接及细胞迁移影响的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学,2016.
[27] SHI H J, SHI D X, WU Y S, et al. Qigesan inhibits migration and invasion of esophageal cancer cells *via* inducing connexin expression and enhancing gap junction function[J]. Cancer Lett, 2016, 380(1): 184-190.
[28] 朱芮. 基于 TGF-β1/Smad 通路的启膈散抑制食管癌 TE-1 细胞迁移与侵袭机制[D]. 郑州:河南中医药大学,2019.
[29] 尚艺婉,朱芮,武颖烁,等. 启膈散乙酸乙酯部位提取物通过抑制 TGF-β_1 信号通路干预食管癌细胞的迁移和侵袭[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(7): 66-75.
[30] 石冬璇. 加味启膈散对食管癌细胞 TE1 上皮间质化的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学,2017.
[31] 薛健雄. 加味启膈散抑制食管癌转移的动物实验研究[D]. 石

家庄：河北医科大学，2018.
[32] NGUYEN L T S，JACOB M A C，PARAJÓN E，et al. Cancer as a biophysical disease：targeting the mechanical - adaptability program[J]. Biophys J，2022，121(19)：3573 - 3585.
[33] 史会娟，石冬璇，李晶. 启膈散对食管癌细胞微丝骨架重排的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(10)：1237 - 1241.
[34] 周凌，吴耀松，尹素改，等. 启膈散对食管癌 Eca - 9706 细胞株诱导血管生成的影响[J]. 中药材，2015，38(1)：123 - 126.
[35] 崔姗姗，尹素改，吴耀松，等. 食管癌 EC9706 细胞启膈散与六君子汤条件培养基对脐静脉内皮细胞的影响[J]. 中华中医药杂志，2016，31(4)：1230 - 1233.
[36] 司富春. 启膈散及其拆方对人食管癌 Eca109 细胞裸鼠移植瘤血管生成的抑制作用[J]. 世界华人消化杂志，2008，16(28)：3139 - 3145.
[37] 司富春. 启膈散及其拆方抑制原代培养食管癌细胞 PDGFR - PLC - γ1 酪氨酸的磷酸化[J]. 世界华人消化杂志，2007，15(26)：2821 - 2824.
[38] 司富春，陈玉龙. 启膈散及其拆方对食管癌细胞 Eca109 PLC - γ1 介导的细胞信号转导的影响[J]. 世界华人消化杂志，2007，15(24)：2583 - 2588.
[39] 吴耀松，任闪闪，陈玉龙，等. 启膈散对食管癌 EC9706 细胞株抑制树突状细胞成熟的影响[J]. 时珍国医国药，2017，28(4)：769 - 772.
[40] 才晓茹，李际君，王庆凯，等. 启膈散对荷瘤鼠的肿瘤及其免疫调节作用[J]. 河北中医，2009，31(9)：1379 - 1380.
[41] 董志斌. 比较观察六君子汤和启膈散对 4NQO 诱导 C57BL/6 小鼠食管癌动物模型生存质量及免疫调节的影响[D]. 郑州：河南中医学院，2015.
[42] 吕翠田，董志斌，陈玉龙. 启膈散对食管癌小鼠生存质量及免疫调节的影响[J]. 时珍国医国药，2016，27(8)：1806 - 1809.
[43] 李际君，李永生，毛晓红，等. 启膈散提取物抗肿瘤活性的体内初步实验研究[J]. 陕西中医，2013，34(7)：926 - 928.
[44] HAN Z，PAN L，LU B，et al. microRNA - 21 as a potential biomarker for detecting esophageal carcinoma in Asian populations：a meta - analysis[J]. PeerJ，2022，10：e14048.
[45] AKHTARKHAVARI T，BAHRAMI A R，MATIN M M. Downregulation of miR - 21 as a promising strategy to overcome drug resistance in cancer[J]. Eur J Pharmacol，2022，932：175233.
[46] 郭彬. 启膈散增加食管癌 EC9706 细胞对顺铂敏感性机制研究[D]. 郑州：河南中医药大学，2016.
[47] 赵雪艳. 基于 miR - 21 介导的启膈散增强低氧下食管癌 EC9706 细胞顺铂敏感性机制[D]. 郑州：河南中医药大学，2016.
[48] 杨联河，赵雪艳，郭彬，等. 低氧条件下启膈散与顺铂抑制食管癌细胞 EC9706 增殖的协同效应[J]. 时珍国医国药，2016，27(9)：2098 - 2101.
[49] 杨联河，赵雪艳，郭彬，等. 启膈散与顺铂对食管癌细胞 EC9706 低氧下生长抑制及其 miR - 21，PDCD4 和 PTEN 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2016，22(15)：134 - 138.
[50] 吴耀松，杨联河，郭彬，等. 启膈散协同顺铂抑制食管癌 EC9706 细胞生长与 miR - 21 的关系[J]. 中华中医药学刊，2017，35(12)：3098 - 3101.
[51] 王静，王美乐，尹素改，等. 启膈散增加食管癌对顺铂的敏感性与 LncRNA MEG3 的关系研究[J]. 中医学报，2023，38(9)：1966 - 1974.
[52] 王朋辉，吴耀松，尚艺婉，等. 启膈散联合顺铂对与成纤维细胞共培养的食管癌 EC9706 细胞生长的影响[J]. 中医肿瘤学杂志，2020，2(3)：36 - 42.
[53] 王朋辉. 成纤维细胞与食管癌 EC9706 细胞共培养条件下行气化痰法对顺铂敏感性的影响[D]. 郑州：河南中医药大学，2019.
[54] 李亚萍. 启膈散影响 HUVEC 共培养条件下 EC9706 顺铂敏感性机制[D]. 郑州：河南中医药大学，2018.
[55] 赫捷，陈万青，李兆申，等. 中国食管癌筛查与早诊早治指南[J]. 中国肿瘤，2022，31(6)：401 - 436.
[56] 胡蒂宝，田晶晶，梁若冰，等. 加味启膈散抑制细胞增殖治疗 Barrett 食管作用机制研究[J]. 中国中西医结合外科杂志，2020，26(3)：416 - 422.
[57] 胡艳华. 启膈化裁方调控食管癌前病变小鼠分化相关基因 NDRG1 表达的实验研究[D]. 石家庄：河北医科大学，2017.
[58] 刘子提，司富春，张漂，等. 基于网络药理学探讨启膈散治疗食管癌的作用机制[J]. 中药药理与临床，2019，35(6)：20 - 27.
[59] 廖应英. 槲皮素对人食管癌 Eca109 细胞增殖与凋亡的影响及其机制探讨[D]. 武汉：湖北中医药大学，2016.
[60] LIU Y，LI C L，XU Q Q，et al. Quercetin inhibits invasion and angiogenesis of esophageal cancer cells[J]. Pathol Res Pract，2021，222：153455.
[61] 郭政，唐艳萍，李明莉，等. 槲皮素改善 4 - 硝基喹啉 - 1 - 氧化物诱导小鼠食管癌作用机制研究[J]. 现代中药研究与实践，2023，37(4)：24 - 29.
[62] ZHANG Z，SHANG B，MAO X，et al. Prognostic risk models using epithelial cells identify β - sitosterol as a potential therapeutic target against esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Gen Med，2024，17：1193 - 1211.
[63] QIN T，ZHAO J，LIU X，et al. Luteolin combined with low - dose paclitaxel synergistically inhibits epithelial - mesenchymal transition and induces cell apoptosis on esophageal carcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. Phytother Res，2021，35(11)：6228 - 6240.
[64] 陈星，周哲旭，尚艺婉，等. 丹参酮ⅡA 抑制 STAT3 通路调节食管癌 EC109 细胞的周期与凋亡[J]. 中医学报，2023，38(11)：2414 - 2424.
[65] 张倩，刘艳娇，贾晓龙，等. 丹参酮Ⅱ_A 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对食管癌细胞放疗敏感性的影响[J]. 现代药物与临床，2023，38(11)：2645 - 2654.
[66] 祁友松，邢燕玲. 试探 Barrett 食管的中医病机及辨证施治[J]. 中医临床研究，2014，6(23)：32 - 33.
[67] 路伟伟. 王国斌教授辨治 Barrett 食管经验[J]. 中医研究，2019，32(5)：44 - 46.
[68] 陈小弟. 自拟四逆启膈散加减治疗巴瑞特食管 31 例[J]. 浙江中医杂志，2017，52(3)：183.
[69] 何肖榕. 启膈散联合化疗治疗食管癌的有效性研究[J]. 实用中西医结合临床，2021，21(22)：41 - 42，88.
[70] 魏世民. 启膈散联合 TP 化疗方案治疗食管鳞癌临床观察[J]. 光明中医，2019，34(18)：2751 - 2754.
[71] 覃晓雾. 启膈散联合食管支架置入术治疗晚期食管癌并食管狭窄的临床研究[D]. 南宁：广西中医药大学，2018.
[72] 许亚培，杨倩，李博林，等. 杨倩运用启膈散治疗食管癌支架置入术后并发症经验[J]. 湖南中医杂志，2020，36(10)：13 - 14.
[73] 黄玉坤. 食管癌根治术后加味启膈散的实施效果及对生存质量的影响[J]. 中国中医药现代远程教育，2022，20(10)：87 - 89.
[74] 张玉双，高静，史会娟，等. 加味启膈散对食管癌根治术后患者复发转移及生存质量的影响[J]. 中国全科医学，2018，21(10)：1239 - 1243.
[75] 马翻过，方文岩. 启膈散加减治疗晚期食管癌吞咽困难一例[J]. 中国疗养医学，2019，28(10)：1117 - 1118.