基于“承制自稳”探讨调枢治脘法辨治难治性胃食管反流病及 Glu/GABA 能神经元失衡机制

张楠[1],王宏伟[1],方霜霜[1],韩明[1],郑沁薇[1],徐亭亭[1],朱生樑[1],倪红梅[2],方盛泉[1*]
1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科,上海 200437;2. 上海中医药大学,上海 201203

摘要 “承制自稳”是机体顺应生化和克制并存的运行规律,以及平衡 - 失衡 - 复衡的动态调整过程和维稳机制,可指导扭转亢害、防治疾病。内脏高敏感和精神心理问题在难治性胃食管反流病(rGERD)中发挥着重要作用,并受 Glu/GABA 能神经元失衡的调控。生理情况下,Glu 与 GABA 能神经元相反相成,当二者之间生克制约及调控机制失常时,出现“承制失稳”,导致神经元微环境紊乱并促进内脏高敏感及本病的发生。基于此理论,本文探讨 Glu/GABA 能神经元失衡与 rGERD“枢机不利,气机失调,郁虚犯脘”核心病机的内在联系,提出治疗 rGERD 的本质为协调枢机制衡关系,重在调枢、调气。临证以调枢治脘为治则,调肝胃枢机以降浊逆、调神明枢机以解郁结、益阳滋阴以助通润,使机体回归“承制自稳”状态,以期为 rGERD 临床治疗提供思路。

关键词 承制自稳;调枢治脘;难治性胃食管反流病;Glu/GABA 能神经元失衡;E/I 失衡
中图分类号:R259 **文献标识码**:A **文章编号**:1002 - 2392(2026)10 - 0047 - 07
DOI:10.19664/j.cnki.1002 - 2392.260201

难治性胃食管反流病(refractory Gastroesophageal Reflux Disease,rGERD)是一种以对长期抑酸治疗无反应或效果欠佳为特征的异质性疾病。据统计,已有超过 10 亿人受到 GERD 的困扰[1],而其中难治患者可达 13.2% ~54.1%[2]。研究证实,rGERD 患者更易出现消化道出血、吞咽困难等不良事件[3],生活、睡眠质量和心理健康也因反复发作和频繁就诊而产生负面影响[4]。近四成的 GERD 患者与焦虑、抑郁存在共病并相互影响[5]。最新国际共识指出[6],内脏高敏感是 rGERD 难治和疗效差异化的关键因素,以外周和中枢敏化为特征。谷氨酸(glutamate,Glu)与 γ - 氨基丁酸(γ - Aminobutyric Acid,GABA)分别是神经系统中广泛分布的兴奋性和抑制性神经递质,二者的摄取转运、代谢及相对含量变化,是维持神经兴奋 - 抑制平衡的关键。研究表明,Glu/GABA 能失衡参与精神心理问题和内脏高敏感的形成,与 rGERD 发生及其难治特性密切相关[7-9]。

“亢则害,承乃制”最早记载于《黄帝内经》,指自然现象中五行气运相互资生、克制,若一行亢而过盛,必随起抵御制约之势,以维持万物生发有序、运行不息。“承制自稳”理论寓于人体生理活动和病理状态之中,可指导扭转亢害、防治疾病。本团队认为“承制自稳”理论与 Glu/GABA 能平衡在 rGERD 中的作用机制相通,且与本病“枢机不利,气机失调,郁虚犯脘”的关键病机实质契合,应以调枢治脘为治则。本文对相关理论进行总结和论述,旨在发掘 rGERD 中 Glu/GABA 能失衡机制的中医科学内涵和理论依据,为其中医药治疗提供思路。

1 “承制自稳”内涵辨析

《素问·六微旨大论》载:“亢则害,承乃制。制则生化,外列盛衰;害则败乱,生化大病。”亢害,即亢盛过极而损害;承制,为随之以制约。外生六气,内生五行,事物发展过程中生化、克制并存,机体的平衡 - 失衡 - 复衡的动态调整、维稳机制在时刻运行,应对失衡情况承制有序,可使疾病止于微末之中,五脏相通,移

收稿日期:2025 - 04 - 08 **修回日期**:2025 - 12 - 17
基金项目:国家重点研发计划项目(2024YFC3505303);国家中医药管理局中西医协同旗舰科室建设项目;上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(2025 年 - 2027 年)(1 - 1 - 2);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75 号);上海市中医药三年行动计划重点项目(ZY〔2021 - 2023〕- 0302);上海市级医院消化内科临床能力促进与提升专科联盟资助项目(SHDC22021311);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院转化医学研究基金(2024YJJB14);国家自然基金青年基金项目(82405248)
作者简介:张楠(1997 -),男,博士研究生,研究方向:中西医结合防治脾胃病。
*通信作者:方盛泉(1970 -),男,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:中西医结合防治脾胃病。

皆有次,阴阳匀平。

倘若克贼之邪侵扰,内外失于调和,亢害强盛超出机体维稳、亢有所制的界限,脏腑间承制失常,生理平稳状态打破而转为病理失衡状态。正如《寿世保元》所云“亢之所以为害,责在承之不足而起之也。”亢害的发生并非孤立的,而是相对的,盛衰相互伴随出现,加之五脏六腑生理特性不同,阴阳气血也各有盛衰,亢无所制则致强者愈盛,弱者愈衰。元代王履《医经溯洄集》指出“有制之常,无制之变……亢而无制,则可助以汤液、针石、导引之法。”此时需要外界干预以消除强盛之偏颇,最终引导机体制中有生,回归“承制自稳”的状态。

2 Glu/GABA 能失衡参与 rGERD 的发生

研究发现,rGERD 患者症状严重程度与病理损伤之间存在明显脱节[10],即症状与多数的反流事件并无相关,这表明还存在着其他影响症状发生、感知及抑酸效果的未知因素。研究表明,精神心理过程,而非生理参数,是导致本病难治性症状严重水平的最重要因素,二者在临床上表现出相互渗透性和复杂性[11-12]。以焦虑、抑郁状态为主的精神心理障碍介导本病难治特性的具体机制主要聚焦在内脏高敏感[13-14],表现为外周和中枢神经敏化引起的食道过度警觉和对症状感知异常,涉及神经递质作用失衡、酸敏感通道表达差异、浅表神经特征性定位等过程[15-17]。治疗无效和反复不适在降低患者对药物的依从性的同时,也加重了其精神负担与心理压力,进而产生负性的相互影响和恶性循环。团队前期研究发现[8-9,18-21],GERD 模型大鼠下丘脑 $GABA_A$、$GABA_B$ mRNA 显著降低,扣带回、丘脑背侧、脊髓背角 Glu 受体($NMDAR_{2B}$)蛋白和 mRNA 表达显著升高,此外,外周神经递质 P 物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、神经型一氧化氮合成酶(nNOS)、Fos 原癌基因蛋白(c-Fos 蛋白)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CaMKII)等指标异常表达,提示 Glu/GABA 能神经元失衡,中枢外周神经敏化介导的食管高敏感与 rGERD 的发生发展密切相关。

2.1 神经元兴奋-抑制失衡

兴奋-抑制(Excitation/Inhibition,E/I)平衡是神经系统中巨量而复杂的信号传导有序的关键机制,主要由兴奋性神经元(释放 Glu 为主)、抑制性神经元(释放 GABA 为主)以及突触的数量和强度所构成和影响。Glu 和 GABA 水平、传导功能异常等均可影响突触敏感性并使周围的神经元功能受损。在突触传递过程中,突触前神经元将 Glu 和 GABA 释放到突触间隙,与突触后的相应受体结合,进行信号传递。其中,突触间隙中多余的 Glu 和 GABA 的去除机制是避免有害兴奋、抑制过度激活,从而获得高保真度的快速信号传输的关键。E/I 失衡以及下游信号级联的激活可诱发神经行为异常,如慢性内脏疼痛、重度抑郁症、广泛性焦虑症等[22-24]。因此,及时清除、转运代谢神经元内外异常 Glu 和 GABA,维持神经元 E/I 平衡,是干预神经敏化以及内脏高敏感的前提和基础。

2.2 Glu、GABA 神经传递的稳态调节机制

2.2.1 Glu 的释放、转运及信号转导

Glu 是脊椎动物中枢神经系统中含量最丰富的氨基酸,也是 GABA 和 Gln 合成的关键前体,连接着兴奋-抑制性神经递质稳态和细胞能量代谢调节[25]。在 Glu 能神经元中,Glu 由囊泡释放至突触间隙后,一部分与突触后膜的受体结合发挥兴奋效应,另一部分则受星形胶质细胞的摄取转运。

Glu 受体包括配体门控离子通道(即离子型,iGluRs)和 G 蛋白偶联型(即代谢型,mGluRs)两种类型。iGluRs 主要通过 AMPA 和 NMDA 受体允许钠、钙、氯等离子流动而直接引发快速兴奋性突触后电流[26]。研究表明,$NMDAR_{2B}$在食管高敏感 GERD 大鼠扣带回、丘脑背侧、脊髓背角和食管下段高表达,并介导 PKA/CREB/BDNF 通路参与内脏超敏反应和食管神经性疼痛[8]。mGluRs 根据跨膜传导机制不同分为 3 类亚型 8 种受体,与离子通道单一传导信号不同,mGluRs 通过 G 蛋白启动细胞内第二信使级联反应产生电生理效应,还具有精细调控突触前后活动机制及神经递质的释放的特殊功能[27]。此外,受体的亚细胞定位和分子环境也影响它们参与局部信号转导效应分子的能力。正常情况下,定位于突触后的 I 型 mGluRs 受体首先被激活并介导兴奋信号传递,而 II 型、III 型 mGluRs 主要位于突触前或靠近轴突处,被认为是必须的自身受体,当胞外 Glu 浓度过高,mGluRs 便可作为负反馈元件抑制 Glu 释放,以减少突触传递和避免兴奋毒性[28-29]。mGluRs 不仅对 Glu 释放具有负反馈效应,III 型 mGluRs 还可下调大鼠丘脑底核中 GABA 释放以及调控突触传递活动[30]。

由于神经系统不存在能降解 Glu 和 GABA 的细胞外酶,机体产生一种促进突触间神经递质摄取的高效运输系统,以防突触间两者浓度异常引起神经元 E/I 失衡。星形胶质细胞是摄取突触 Glu 的主要细胞类型,高表达 GLT-1、GLAST 等转运蛋白,同时突触前神经元也存在 5% ~10% 的 GLT-1 表达。研究发现,小鼠中 GLT-1 基因缺失会导致 Glu 在神经元外过度积累,引起神经元功能障碍等脑功能破坏[31],同时存

在线粒体功能和能量代谢紊乱[32-33]。

2.2.2 GABA 的释放、转运及信号转导

GABA 是神经系统最主要的抑制性神经递质，Glu 在谷氨酸脱羧酶（glutamate decarboxylase，GAD）的作用下脱去羧基转变成 GABA，神经冲动发生后 GABA 被释放到突触间隙，通过离子型（$GABA_A$、$GABA_C$）和代谢型（$GABA_B$）两种 GABA 受体与突触后神经元反应，产生抑制神经元兴奋的平衡作用。GABA 在受 mGluRs 调控的同时，也通过突触前抑制以减少 Glu 的释放。研究表明，内源性 GABA 可通过异源突触持续激活突触前 $GABA_B$，从而限制大鼠脊髓明胶质中 Glu 的释放[34]。此外，有研究在酸反流联合轻度应激 GERD 大鼠下丘脑中发现存在异常低水平的 $GABA_A$ 和 $GABA_B$受体，这可能与压力刺激减弱兴奋性传递的抑制作用有关[9]。

GABA 的摄取和转运由神经元和星形胶质细胞共同协作完成。突触前、后以及星形胶质细胞上表达的多种特异性转运蛋白介导了两者的高亲和力转运。与 Glu 不同，GABA 摄取主要集中在突触前神经末梢，以丰富且高亲和力的 GAT－1、GAT－3 为特征。此外，星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞中 GAT－1 也被发现参与突触 GABA 的摄取和清除并发挥贡献[35-36]。研究发现，变异蛋白错误折叠、内质网滞留可引起GAT－1表达水平降低，导致 GABA 摄取障碍，进而促进神经病理表型的发生[37]。

3 “承制自稳”与 rGERD Glu/GABA 能失衡微观机制的联系

取类比象是中医发展历程中研究认识自然界未知事物的重要思维方法，重在勤于观物、善于推类。运用现代科学技术，将微观机制与中医阴阳五行、藏象、证候、治法等建立联系，是阐明中医理论科学内涵的重要思路与方向。在物质基础方面，Glu、GABA 可通过 Glu/GABA－Gln 循环途径相互转化，相生、资长，而在功能属性上，二者却相反相制，又寓有相克、制约之理，这与“亢则害，承乃制，制则生化”所表达的中医内涵不谋而合。Glu/GABA 能失衡包含二者生克制约异常产生的浓度差异，以及相关关键受体、转运蛋白、代谢酶等分子的表达及活性异常，最终引起 rGERD 的微观调控机制出现“承制失稳”。

当突触间隙发生信号刺激的过度积累时，突触前膜 mGluRs、$GABA_B$等特异性受体通过负反馈调节机制限制释放，同时，在星形胶质细胞的高亲和力 GLT－1、GAT－1 等转运蛋白的摄取转运的调控下，减少堆积，以维持突触微环境稳态。此乃机体应对亢太过为害产生的“承制自稳”之生理性调整，使其不偏不倚；而当亢而无可制时，便出现强盛偏颇，病症随之而起，辨治需针对导致 rGERD 失稳的具体环节进行干预调节。

4 “承制自稳”理论指导下调枢治脘法辨治 rGERD

4.1 “承制自稳”理论与 rGERD 病机实质

《素问·六微旨大论》载：“出入废则神机化灭，升降息则气立孤危……是以升降出入，无器不有”。人体一切气血津液及脏腑活动均来自于气机运行，而气机升降出入有序有赖于枢机的开阖与枢转正常。《医原·枢机论》言：“枢者，如门户之枢，乃阴阳开阖之转机”。枢机理论最早起于《素问》中的“三阴三阳开阖枢”学说，其将位于半表半里之少阳定义为枢机。后世逐渐将枢机引申为可引导阴阳、脏腑、气血等事物，沿着特定规律协调运行[38]。

枢机的开阖枢转功能与承制理论具有相似之处，枢机不利必然存在着枢纽两侧的牵制、抗衡之力不足以维持平衡状态的问题[39]。本团队认为，rGERD 的核心病机可概括为“枢机不利，气机失调”，导致郁、虚犯脘。郁、虚是本病难治的基础，并贯穿疾病发展全过程。其中郁的内涵可概括两方面，一为《内经》记载的情志致郁，二为“六郁”理论，朱丹溪认为郁的核心是升降不得，传化失常，结聚而不得发越。郁、虚互为因果、相互作用参与 rGERD 病机。

根据本病涉及多脏腑、久病不愈、虚实并存的特点，可将 rGERD 的病机要点分为肝胃枢机不利、神明枢机不畅引发的郁阻脘管，以及阳虚阴不濡引发的虚滞脘管。治疗予以调枢开郁降脘，此处调枢之法，便是通过协调枢机的制衡关系、恢复气机升降平衡，达到防治 rGERD 的目的。见图 1。

4.2 rGERD 核心病机及辨治要点

4.2.1 肝胃枢机不利，郁阻脘管——调肝胃枢机以降浊逆

《灵枢·经脉》曰：“胃足阳明之脉……循喉咙……下膈，属胃，络脾”，又载：“脾足太阴之脉……入腹属脾络胃，上膈挟咽”，又言：“肝足厥阴之脉……上贯膈，布胁肋，循喉咙之后”，从经脉循行角度，肝、脾、胃之经络均通于食道，与 rGERD 的病理变化密切相关。《临证指南医案·脾胃门》载：“脾胃居中，为升降之枢；肝主升发，肺主肃降，二者为气机升降之翼。”脾、肝宜升，胃、肺宜降。食道为胃系，连于胃，为胃气所主，主通降。肝之疏泄既助脾运以升清阳之气，又助胃纳以降浊阴之气。可见脘管的气机升降不仅受中焦脾土之枢纽主导，亦由肝、肺的调气功能所牵制。

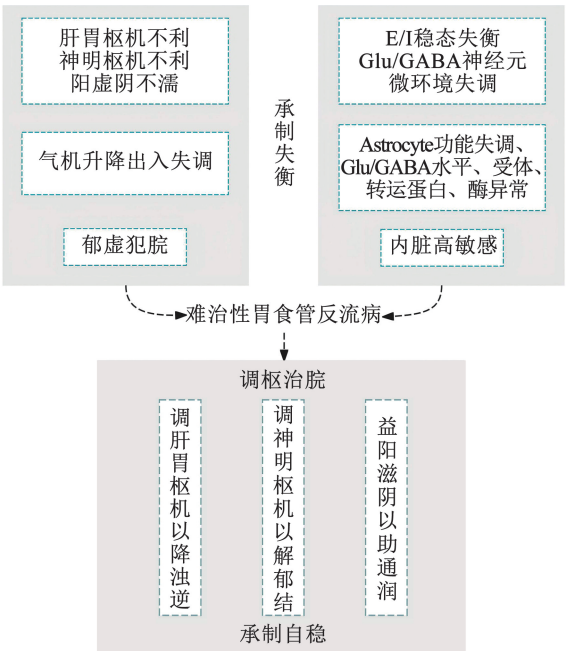


图 1　“承制自稳”理论指导下调枢治脘法辨治 rGERD

木郁之病，伤在脾胃，当肝木疏泄失职，气失条达，胃失和降，导致气机郁阻于脘管。肝亢害太过，肝胃间承制关系失衡、枢机不利以及气郁是先决条件，而“反、逆”是 rGERD 的典型表现和进一步发展，出现反酸、气上冲、泛吐清水、易怒等症。此外，在体质偏颇及饮食失节、情志失调的影响下，疾病传变规律和病理产物也各有差异，由气郁可生热化火、聚湿、生痰（浊）、瘀血、滞食。《临证指南医案 · 噎膈反胃》言：“气滞痰聚日拥，清阳莫展，脘管窄隘”。rGERD 所衍生的病理产物可进一步加重郁滞，甚至导致格拒不下。

从肝论治是治疗消化心身疾病的关键辨治思路[40]。基于上述基本病机，本团队认为 rGERD 治疗应以调肝胃枢机为本，重在顺气开郁、降浊平逆，遣方以临床经验方疏肝和胃方为基础方。该方由柴胡疏肝散、旋覆代赭汤和左金丸化裁总结而来，组成为柴胡 9 g，香附 12 g，枳壳 12 g，旋覆梗 12 g，赭石 15 g，黄连 3 g，吴茱萸 3 g，焦栀子 9 g，煅瓦楞子 30 g，黄精 15 g，浙贝母 9 g，厚朴 12 g，生姜 3 g。方中柴胡疏理滞气，复顽土枢机之通利；香附解气郁；焦栀子泻火郁；黄连、吴茱萸清温开降、调畅中焦枢机；旋覆梗、赭石降胃平逆；枳壳、厚朴消痰下气降浊；煅瓦楞子、浙贝母化痰制酸止痛；黄精性平质润，平补脾阴；生姜护脾胃之气。其中苦辛相配为调肝胃枢机的重要治法，原左金丸中黄连以六倍剂量，本团队认为行汤剂时黄连、吴茱萸宜量小且等量，防苦寒败胃。黄芩苦寒之性稍弱，临证可予 15 g，配合半夏清中上焦湿热偏甚者。若连及胸闷、咽喉不利，可配紫苏叶、紫苏梗辛入气分、下结气、宽胸利咽。此外，调肝之法可据疏肝、柔肝、平肝、泄肝之异分别投以柴胡、白芍、珍珠母、焦栀子等品。若兼有痰浊，可予半夏、枳实、槟榔等。若兼有血瘀，可予牛膝、牡丹皮等。正如《证治汇补》所云“郁病虽多，皆因气不周流，法当顺气为先，开提为次，至于降火、化痰、消积，犹当分多少治之。”

4.2.2　神明枢机不畅，郁病互作——调神明枢机以解郁结

张锡纯提出心脑共主神明理论，认为心、脑为神明之枢，主宰人体意识、思维、情志等精神活动的协调[41]。而神明枢机的运转通利，有赖于中土健运和气机斡旋正常。中焦脏气不足乃 rGERD 的发病之基，脾土运化失司，水谷精气充养乏源，神明失养，情志所伤；水湿不化，郁而生痰，痰气、痰火交阻，闭阻清窍；或肝脾失调，气血紊乱，化浊生瘀，损及心神，发为焦虑、抑郁、失眠等症，此均为因病致郁[42-43]。此与实践观察及循证医学证据中 rGERD 易合并情志失调的临床特点相符。

《内经》中有“思则心有所存，神有所归，正气留而不行，故气结矣”，及“愁忧者，气闭塞而不行”等对情志和气机升降出入之间关系的详细论述。七情变化、五志过极可诱发、加重 rGERD 枢机不畅、气机失调，气不周流则郁滞，气失升降则逆乱，发为胸膺部闷堵、泛酸、烧心等症，此乃因郁致病[44]。

可见，不论是情志忧郁还是气机郁滞，可通过“郁”“病”互作、互为因果来调控 rGERD 的发生发展。治以调神明枢机，疏解郁结。遣方可在疏肝和胃方基础上合用柴胡桂枝汤，加桂枝、白芍、党参、半夏、黄芩、生姜、大枣、甘草，起运转神明枢机，疏肝气，解郁结，调和气血之功[45]。若思虑过度伴心失所养、脑海失充见胸闷痛、不寐等症，可加柏子仁、浮小麦、川芎、首乌藤等；若痰阻清窍见多梦、忧郁可加远志、合欢皮等。正如《素问 · 至真要大论》所言“疏其血气，令其调达，而致和平”。

4.2.3　阳虚阴不濡，虚滞脘管——益阳滋阴以助通润

中焦阳气推动、温煦、气化有常作为功能基础，阴精充足濡润是物质基础，共同维护脘管的通利。rGERD 久病难治，忧思过度，食饮不节，久服损阳劫液之品，导致脾胃阳气不足，阴精亏乏，润燥失衡，虚滞脘管。脾胃阴阳两虚为 rGERD 的重要发病基础，阳虚、阴虚可相互独立出现，影响中焦枢机，同时阳虚也可加重阴虚不濡，最终引起脘管通顺下行失常。

《素问 · 六微旨大论》载：“气有胜复，胜复之作，有德有化，有用有变。”运动是气的根本属性，阳气主

推动、温煦、气化，无处不有，可协调机体阴阳对立状态，是维持脏腑机能和生命活动的原动力。研究认为，气的内涵与线粒体能量代谢干预胃肠动力过程有相似之处[46]。脘管为胃之系，中焦阳气虚损，受纳腐熟之物失于阳气鼓动，升降出入无序，引发食管动力减弱[47]，证见反酸、泛吐清涎、脘痞乏力、手足不温等。此外，形与气以及物质与功能之间的转化源于阳气之气化，阳气气化失常也可致气血津液之间的生化、输布、排泄障碍，最终导致通降失和，脘管郁滞。

阴精有四，包含精、血、津、液，共主脏腑、孔窍、管腔的滋养濡润。《四圣心源》云："胃以阳体而合阴精，阴精则降。"胃中津液充足，方能发挥和降下行之性，胃津耗损则濡润失职，积而化燥生滞，症见口干、饥不欲食、口渴欲饮、脘痞不舒等。《灵枢·本神》言："脾藏营。"脾阴为藏于脾中的营血精微，五脏六腑均不离脾阴的滋养、灌溉[48]。与胃阴虚的物质基础亏虚不同，脾阴虚本质为功能虚损[49]，包括运化、升清、濡养无权的多种功能失调，兼有津血耗损之象，症见手足烦热、口干不欲饮、烦满、不思食等。rGERD 前期多种气郁的病理产物，如肝火、胃热、湿热等耗伤阴液致脾胃阴精不足，则水谷不消，脘管失养，润燥失衡，传导艰涩郁滞。

阳虚阴不濡，虚滞脘管，治宜益阳滋阴，通降润燥。遣方可在疏肝和胃方基础上加减，选用附子、干姜补脾肾阳，当归温阳行血，沉香温中降气，砂仁温胃行气，薤白通阳散结，柴胡升提清阳等；脾阴不足加甘淡之黄精、山药、莲子等；胃阴虚加甘凉濡润之北沙参、麦冬、玉竹等。

5 验案举隅

患者，女，61 岁，2023 年 4 月 10 日初诊。主诉：烧心、胸骨后梗阻感 3 年余。患者近 3 年反复烧心，胸骨后梗阻感，服用抑酸药后效果不佳、症情反复，自觉发病后易情绪紧张、思虑忧郁，伴有胃部怕冷，食谷不馨，口干苦，舌麻，矢气多，大便一日一行，舌淡，苔薄白，脉细。胃镜示反流性食管炎（LA－A）；胆汁反流。西医诊断：反流性食管炎；中医诊断：食管痹，证属肝胃不和。处方：柴胡 9 g，香附 12 g，枳壳 12 g，厚朴 12 g，黄连 3 g，吴茱萸 3 g，焦栀子 9 g，浙贝母 9 g，旋覆梗 12 g，赭石 15 g，煅瓦楞子 30 g，制黄精 15 g，豆蔻 3 g，生姜 3 g。14 剂，水煎服，日 1 剂，早晚分服。4 月 24 日复诊。服药后烧心好转，舌麻缓解，咽部梗阻感，仍有胃怕冷，口干，大便不畅，量少。上方加紫苏叶 12 g，制半夏 12 g，虎杖 15 g，枳实 12 g，当归 9 g，砂仁 3 g，玉竹 9 g。14 剂，日 1 剂，煎服法同上。5 月 8 日三诊。药后诸症减轻，效佳。

按语：本案患者虚实夹杂，寒热错杂。中焦虚弱，肝胃枢机不利，热、痰、气郁阻脘管；扰及心神，神明枢机不畅，郁病互作。临证重在调枢以治脘，治宜调肝胃枢机降浊逆，调神明枢机解郁结。初诊予以基础方疏肝和胃方，加豆蔻宣通上、中二焦气机，开胸顺气。二诊时烧心好转，咽部仍有梗阻感，酌加紫苏叶、制半夏化痰结，利咽喉，降逆气，痰气并治；大便不畅而量少，予虎杖、枳实宽中导滞；考虑仍有胃怕冷，口干，针对 rGERD 阳虚阴不濡之基础，兼施温阳滋阴之法，予当归、砂仁温阳行气，推动脘管蠕动，玉竹滋阴濡润脘管。临证关键在于循气机升降有序、枢机制衡协调之理，回归"承制自稳"状态，复脘管"传化"之功。

6 结语

本文基于承制自稳理论，探讨了 Glu/GABA 能神经元失衡作为食管高敏感的关键病理过程，与本病"枢机不利，气机失调"核心病机存在的内在联系。并提出以调枢治脘为治疗原则，临床辨治重在调枢调气，以协调枢机的制衡关系、维持 E/I 稳态。其具体内涵为调肝胃枢机以降浊逆、调神明枢机以解郁结、益阳滋阴以助通润，为中医药调枢治脘法治疗 rGERD 奠定了理论基础，也为中医理论指导下 rGERD 的微观机制深入探索和诊治思路拓展了新的研究方向。

参考文献：

[1] NIRWAN J S, HASAN S S, BABAR Z U D, 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.

[2] DELSHAD S D, ALMARIO C V, CHEY W D, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor－refractory symptoms[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1250－1261.

[3] HOWDEN C W, MANUEL M, TAYLOR D, et al. Estimate of refractory reflux disease in the United States: economic burden and associated clinical characteristics[J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55(10): 842－850.

[4] WANG H M, HUANG P Y, YANG S C, et al. Correlation between psychosomatic assessment, heart rate variability, and refractory GERD: a prospective study in patients with acid reflux esophagitis[J]. Life (Basel), 2023, 13(9): 1862.

[5] 周金池，窦维佳，魏延，等. 中国胃食管反流病患者焦虑抑郁患病率的 Meta 分析[J]. 中国全科医学，2021，24(5)：608－613.

[6] GYAWALI C P, YADLAPATI R, FASS R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0[J]. Gut, 2024, 73(2): 361－371.

[7] GUADAGNOLI L, YADLAPATI R, TAFT T, et al. Esophageal hypervigilance is prevalent across gastroesophageal reflux disease presentations[J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(8): e14081.

[8] WANG Y, LI G W, ZHU S L, et al. NMDAR2B/PKA/CREB signaling pathway contributes to esophageal neuropathic pain in gastroesophageal

reflux disease[J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(11): 98974.
[9] XU T T, LI L, GENG L, et al. Peripheral and central pathophysiological changes in a new rat model of acid reflux combined with mental stress[J]. Neurogastroenterol Motil, 2022, 34(6): e14360.
[10] CARLSON D A, GYAWALI C P, ROMAN S, et al. Esophageal hypervigilance and visceral anxiety are contributors to symptom severity among patients evaluated with high-resolution esophageal manometry[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(3): 367-375.
[11] HE M J, WANG Q, YAO D, et al. Association between psychosocial disorders and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2022, 28(2): 212-221.
[12] GUADAGNOLI L, GEERAERTS A, GEYSEN H, et al. Psychological processes, not physiological parameters, are most important contributors to symptom severity in patients with refractory heartburn/regurgitation symptoms[J]. Gastroenterology, 2023, 165(4): 848-860.
[13] KESSING B F, BREDENOORD A J, SALEH C M G, et al. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1089-1095. e1.
[14] SHARMA A, VAN O L, PAINE P, et al. Anxiety increases acid-induced esophageal hyperalgesia[J]. Psychosom Med, 2010, 72(8): 802-809.
[15] USTAOGLU A, WOODLAND P. Sensory phenotype of the oesophageal mucosa in gastro-oesophageal reflux disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2502.
[16] GUARINO M P L, CHENG L, MA J, et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(7): 746-751, e219.
[17] USTAOGLU A, SAWADA A, LEE C, et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(5): G804-G815.
[18] 徐亭亭, 朱生樑, 张秀莲, 等. 疏肝和胃方对内脏高敏感大鼠 CaMKⅡ表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11): 74-77.
[19] 曹会杰, 刘春芳, 程艳梅, 等. 疏肝和胃方对胃食管反流大鼠模型背根神经节中 TRPV1 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(4): 623-626.
[20] 张秀莲, 程艳梅, 孙永顺, 等. 疏肝和胃方对非糜烂性胃食管反流病发病中枢机制的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(4): 67-70.
[21] 程艳梅, 张秀莲, 王高峰, 等. 疏肝和胃方对非糜烂性胃食管反流病模型大鼠内脏敏感性外周机制的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2147-2149.
[22] ZHONG H Q, RONG J, YANG Y, et al. Neonatal inflammation via persistent TGF-β1 downregulation decreases $GABA_AR$ expression in basolateral amygdala leading to the imbalance of the local excitation-inhibition circuits and anxiety-like phenotype in adult mice[J]. Neurobiol Dis, 2022, 169: 105745.
[23] LI S H, ABD-ELRAHMAN K S, FERGUSON S S G. Targeting mGluR2/3 for treatment of neurodegenerative and neuropsychiatric diseases[J]. Pharmacol Ther, 2022, 239: 108275.
[24] SEARS S M, HEWETT S J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(9): 1069-1083.
[25] DIENEL G A. Brain glucose metabolism: integration of energetics with function[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 949-1045.
[26] TRAYNELIS S F, WOLLMUTH L P, MCBAIN C J, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function[J]. Pharmacol Rev, 2010, 62(3): 405-496.
[27] NISWENDER C M, CONN P J. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010, 50: 295-322.
[28] LI Q, JIN R R, ZHANG S H, et al. Group Ⅱ metabotropic glutamate receptor agonist promotes retinal ganglion cell survival by reducing neuronal excitotoxicity in a rat chronic ocular hypertension model[J]. Neuropharmacology, 2020, 170: 108016.
[29] BOCCHIO M, LUKACS I P, STACEY R, et al. Group Ⅱ metabotropic glutamate receptors mediate presynaptic inhibition of excitatory transmission in pyramidal neurons of the human cerebral cortex[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 12: 508.
[30] AWAD-GRANKO H, CONN P J. Activation of groups I or Ⅲ metabotropic glutamate receptors inhibits excitatory transmission in the rat subthalamic nucleus[J]. Neuropharmacology, 2001, 41(1): 32-41.
[31] PETR G T, SUN Y, FREDERICK N M, et al. Conditional deletion of the glutamate transporter GLT-1 reveals that astrocytic GLT-1 protects against fatal epilepsy while neuronal GLT-1 contributes significantly to glutamate uptake into synaptosomes[J]. J Neurosci, 2015, 35(13): 5187-5201.
[32] MCNAIR L F, ANDERSEN J V, NISSEN J D, et al. Conditional knockout of GLT-1 in neurons leads to alterations in aspartate homeostasis and synaptic mitochondrial metabolism in striatum and hippocampus[J]. Neurochem Res, 2020, 45(6): 1420-1437.
[33] RIMMELE T S, LI S M, ANDERSEN J V, et al. Neuronal loss of the glutamate transporter GLT-1 promotes excitotoxic injury in the hippocampus[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 788262.
[34] ZHAO M W, SHAO C F, DONG J X, et al. $GABA_B$ receptors constrain glutamate presynaptic release and postsynaptic actions in substantia gelatinosa of rat spinal cord[J]. Brain Struct Funct, 2022, 227(5): 1893-1905.
[35] ANDERSEN J V, SCHOUSBOE A, WELLENDORPH P. Astrocytes regulate inhibitory neurotransmission through GABA uptake, metabolism, and recycling[J]. Essays Biochem, 2023, 67(1): 77-91.
[36] FAVUZZI E, HUANG S H, SALDI G A, et al. GABA-receptive microglia selectively sculpt developing inhibitory circuits[J]. Cell, 2021, 184(15): 4048-4063. e32.
[37] MERMER F, POLIQUIN S, RIGSBY K, et al. Common molecular mechanisms of SLC6A1 variant-mediated neurodevelopmental disorders in astrocytes and neurons[J]. Brain, 2021, 144(8): 2499-2512.
[38] 孙秀娟, 周春祥. "少阳为枢"内涵探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(3): 153-155.
[39] 丁莉, 潘怡宏, 游秋云, 等. "阴阳平衡"理论与现代难治性疾病防

治思路的关系探析[J]. 时珍国医国药,2015,26(1):163 - 165.
[40] 李军祥,陈誩,冯五金,等. 消化心身疾病中西医结合整体诊治专家指导意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(1):9 - 17.
[41] 石文英,章薇,罗容,等. 关于“心主神明”“脑为元神之府”“心脑共主神明”的思考[J]. 世界中医药,2023,18(2):221 - 223,228.
[42] 赵齐辉,刘璐,崔家鹏,等. 从脾论治郁证因机证治源流发展研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2025,27(2):50 - 53.
[43] 余萍,王彤. 基于脾“中央土以灌四傍”理论研究《名医类案》情志致病的治疗规律[J]. 世界中医药,2021,16(16):2450 - 2454.
[44] 徐向青,曲淼. “因郁致病”与“因病致郁”理论溯源及临证思考[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(9):878 - 881.
[45] 周欢,张军平. 从“疏肝气,调营卫”角度探讨柴胡桂枝汤治疗冠心病的用义与内涵[J]. 中华中医药学刊,2017,35(5):1170 - 1173.
[46] 刘雪娇,贾越博,杨珂鸣,等. 基于气学理论与线粒体能量学关系探讨胃肠动力障碍疾病的病理机制[J]. 上海中医药杂志,2024,58(5):14 - 18,32.
[47] 高飞,张杰伟,石慧,等. 食管动力指标联合食管 pH 值检测在胃食管反流病合并抑郁患者病情评估中的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(14):1489 - 1492.
[48] 刘立伟,范逸品,赵水旺. 刘完素“脾阴”学术思想拾遗[J]. 环球中医药,2025,18(5):966 - 970.
[49] 杨九天,刘喜明. 脾阴虚内涵及方证刍议[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(12):1849 - 1850,1874.

Discussion on the Imbalance of Glu/GABAergic Neurons in Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and the Treatment Principle of “Regulating the Pivot and Treating the Epigastric Region” Based on the “Self - stabilization Function of Rehabilitation Mechanism”

ZHANG Nan[1], WANG Hongwei[1], FANG Shuangshaung[1], HAN Ming[1], ZHENG Qinwei[1], XU Tingting[1], ZHU Shengliang[1], NI Hongmei[2], FANG Shengquan[1]

1. *Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 200437, *China*;
2. *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*

Abstract “Self - stabilization Function of Rehabilitation Mechanism” is the body's compliance with the operating law of biochemistry and restraint, as well as the dynamic adjustment process of balance - imbalance - rebalance and stabilizing mechanism, which can guide the reversal of hyperactivity and the prevention of disease. Psychosomatic problems and visceral hypersensitivity play an important role in refractory gastroesophageal reflux disease (rGERD) and are regulated by a key mechanism of Glu/GABAergic neuronal imbalance. Physiologically, Glu and GABAergic neurons are opposite and interact with each other, and when the birth - control and regulatory mechanisms between the two are malfunctioning, “Loss of Self - stabilization Function of Rehabilitation Mechanism” occurs, leading to neuronal micro - environmental disorders and promoting visceral hypersensitivity and the development of the disease. Based on this theory, this paper discusses the intrinsic connection between the imbalance of Glu/GABAergic neurons and the core mechanism of rGERD, which is “disorder of the pivot, dysregulation of qi, and stagnation and deficiency against the gastroesophageal”, and proposes that the essence of treating rGERD is to harmonize the balance relationship of pivot, with emphasis on regulating the pivot and qi. The treatment principle of “regulating the pivot and treating the epigastric region” is to adjust the pivot of the liver and stomach in order to lower the turbidity and rebelliousness, adjust the pivot of mind in order to resolve the depression, and benefit the yang and nourish the yin in order to help the smoothing and moisturizing as the treatment method, so as to make the body return to the state of “Self - stabilization”. We also summarize the relevant studies of TCM intervening in the imbalance of Glu/GABAergic neurons and restoring the E/I balance, which will provide new ideas for the clinical research and mechanism exploration of the combination of TCM and Western medicine in the prevention and treatment of rGERD.

Key words Self - stabilization function of rehabilitation mechanism; Regulating pivot and treating the gastroesophageal; Refractory gastroesophageal reflux disease; Glu/GABAergic Imbalance; E/I imbalance