

· 综 述 ·

上消化道菌群与非糜烂性反流病的机制关联和临床启示*

刘小亚[#] 车 慧[✉]

中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所(100091)

摘要 非糜烂性反流病(NERD)是胃食管反流病(GERD)的常见亚型,其临床表现以反复烧心、反酸为特征,但内镜检查缺乏明显食管黏膜损伤。NERD的发病机制复杂且具有异质性,传统的胃酸反流学说难以全面解释其症状的发生和病程的持续性。近年来,随着高通量测序技术和微生物组学的发展,越来越多的研究发现上消化道菌群可能在NERD的发生和进展中发挥重要作用。本文在系统梳理NERD的临床特征和主要发病机制的基础上,重点阐述上消化道菌群与NERD之间的潜在关联,并进一步探讨基于菌群调控的干预策略和未来研究方向。深入理解上消化道微生态与NERD之间的相互作用,有望为该病的预防、诊断和个体化治疗提供新的思路和研究方向。

关键词 非糜烂性反流病; 上消化道菌群; 微生物组学; 发病机制; 个体化治疗

Mechanistic Association and Clinical Implications of Upper Gastrointestinal Microbiota in Non-erosive Reflux Disease LIU Xiaoya, CHE Hui. Institute of Spleen and Stomach Diseases, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

Correspondence to: CHE Hui, Email: chehui85@163.com

Abstract Non-erosive reflux disease (NERD) is a common subtype of gastroesophageal reflux disease (GERD), which is clinically characterized by recurrent heartburn and acid regurgitation without obvious esophageal mucosal lesions under endoscopy. The pathogenesis of NERD is complex and heterogeneous, and the traditional theory of gastric acid reflux cannot fully explain the onset of symptoms and persistent disease course. With the advances in high-throughput sequencing technology and microbiomics in recent years, accumulating studies have demonstrated that upper gastrointestinal microbiota may play a vital role in the occurrence and progression of NERD. Based on a systematic review of the clinical features and major pathogenesis of NERD, this article focused on elaborating the potential association between upper gastrointestinal microbiota and NERD, and microbiota-based intervention strategies and future research directions were further discussed. An in-depth understanding of the interaction between upper gastrointestinal microecology and NERD was expected to provide novel insights and research directions for the prevention, diagnosis and individualized treatment of this disease.

Key words Non-Erosive Reflux Disease; Upper Gastrointestinal Microbiota; Microbiomics; Pathogenesis; Individualized Treatment

非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)是一种以反复发作的胃食管反流症状为特征的疾病,患者通常表现为烧心、反酸、胸骨后疼痛、嗝气、咽喉异物感等症状,但内镜检查未发现明显食管黏膜损伤^[1-2]。NERD的发病机制复杂,除胃酸分泌和食管运动异常外,还涉及食管感觉过敏、黏膜屏障功能减弱、低度炎症等多重因素^[3-6]。近年来,越来越多的研究证据提示,上消化道微生物群在NERD中可能发挥关键作用。高通量16S rRNA测序和宏基因组学研究结果显示,NERD患者的食管和胃部菌群在多样性、丰度、功能方面

均与健康人群存在显著差异^[7-8],这些变化可能通过影响局部pH值、破坏黏膜屏障完整性或调控免疫和神经信号通路来促进症状的发生和持续^[9]。本文就上消化道菌群与NERD之间的潜在关联作一系统综述,并结合因果推断证据和特定菌属功能分析,为深入理解NERD的发病机制、探索新型干预策略提供参考。

一、NERD的诊断概述和临床特征

1. NERD在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)谱系中的定位和诊断标准:根据蒙特利尔共识,GERD指胃内容物反流入食管并引起相关症状或并发症的一类疾病^[10]。根据内镜下表现和病理学特点,GERD可分为NERD、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)3种类型,三者的主要区别在于内镜下是否存在可见的黏膜病变及其相应的病理学改变。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.09.005

*基金项目:国家自然科学基金(82205104);中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项(ZZ16-YQ-002)

[#]Email: 15839327826@163.com

[✉]本文通信作者, Email: chehui85@163.com

NERD内镜下通常未见食管黏膜损伤,而RE/BE可见糜烂、溃疡、充血、条索或柱状上皮化生等损害^[11]。NERD约占所有GERD患者的50%~70%,为最常见的亚型^[12]。其诊断通常依赖于以下方面^[13-15]:①症状学评估工具,如反流性疾病问卷(reflux disease questionnaire, RDQ)^[16]或胃食管反流病健康相关生活质量量表(gastroesophageal reflux disease health-related quality of life, GERD-HRQL)^[17];②内镜检查排除糜烂性食管炎和其他食管器质性病变;③24 h食管pH监测或多通道阻抗-pH联合监测,以记录反流事件。对于症状非典型或检查结果不明确者,也可通过质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)试验辅助诊断^[18]。

2. NERD的临床症状和疾病负担:NERD的典型症状包括胸骨后烧灼感和反酸,常在餐后或夜间加重,部分患者还会出现胸痛、嗝气、慢性咳嗽、咽喉异物感或声音嘶哑等非典型表现^[19]。尽管内镜下未见明显黏膜损伤,NERD对患者生活质量的负面影响不亚于糜烂性反流病^[20]。有研究指出,NERD患者常伴睡眠障碍、工作效率下降、焦虑抑郁等心理问题,健康相关生活质量评分显著低于一般人群^[21]。流行病学资料表明,女性NERD患病率明显高于男性,且更易出现情绪困扰和焦虑、抑郁倾向,症状敏感性增强^[22]。研究认为,这种性别差异可能与雌激素影响食管感觉阈值、胃动力和自主神经反应有关^[23]。此外,心理应激和情绪障碍被证实可通过调节下食管括约肌功能、改变胃肠运动节律和增强内脏敏感性,加重反流症状并降低治疗应答率^[24-25]。因此,NERD虽无器质性损伤,但其高患病率和复杂的生理-心理交互作用对社会经济和公共健康的影响不容忽视^[26]。

二、NERD的病理生理基础和机制演变

1. 胃酸反流与食管黏膜防御失衡:胃酸反流是GERD的核心致病因素,但NERD的异常酸暴露程度通常较轻或呈间歇性,提示其发病机制更为复杂^[27]。Kataria等^[28]发现部分NERD患者存在下食管括约肌压力降低或食管清除功能减弱,少量反流物即可诱发症状。内镜下黏膜“正常”并不代表功能完整,NERD患者食管黏膜屏障通透性增加、紧密连接蛋白(如claudin-1、occludin)表达下降,易使胃酸、胆汁盐等刺激物渗透至上皮下神经末梢,从而引起疼痛或灼热感等不适^[29]。同时,NERD患者对酸刺激或机械刺激的食管黏膜感觉阈值下降,即食管感觉高敏感,被认为是症状发生的关键因素^[30]。因此,目前对NERD的解释更强调“反流暴露-黏膜屏障-感觉放大的交互作用”,而非传统的“胃酸过多即致损伤”的单因子模型。

2. 黏膜免疫和低度炎症反应:虽然NERD患者缺乏明显糜烂损伤,但食管黏膜层面常存在低度炎症反应。NERD患者食管上皮内嗜酸性粒细胞、肥大细胞和CD3⁺T细胞数量较健康者显著升高。这些免疫细胞释放的细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α]可加剧食管黏膜炎症反应,损伤食管上皮屏障功能^[31]。同时,有研究指出,食管黏膜的慢性低度炎症还可通

过神经-免疫交互途径引起神经中枢感受器敏化,降低疼痛阈值^[32]。值得注意的是,部分NERD患者存在全身性轻度炎症状态[如血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)轻度升高],提示免疫激活可能超出局部黏膜层面^[33]。近年有研究进一步证实,黏膜免疫反应与上消化道菌群状态密切相关。若菌群失衡导致脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等促炎产物增多,通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)等通路促进局部炎症,破坏黏膜屏障并激活感觉神经末梢^[34-35],从而诱发或加重食管高敏感状态,导致患者对反流刺激的感知阈值降低、症状强度增加,最终使烧心、胸痛等表现更为频繁和严重。这提示菌群-免疫-神经轴可能在NERD症状发生和维持过程中发挥重要的协同调节作用,为后续从微生态视角理解其病理生理机制提供了理论依据^[31]。

三、上消化道菌群与NERD的关联性研究

1. 菌群失调与NERD症状相关性:上消化道虽为低生物量的微生态位,但定植菌群在维持黏膜稳态和宿主生理中发挥多重功能。基于16S rRNA测序的研究^[8,36]显示,NERD患者食管和胃窦菌群多样性与健康对照存在显著差异,常表现为乳杆菌属(*Lactobacillus*)、链球菌属(*Streptococcus*)相对丰度升高,而部分革兰阴性菌如变形菌门(*Proteobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)丰度下降。需指出的是, α -多样性在不同研究中的结论并不完全一致,可能与采样方式、样本部位、PPI使用、测序靶区、生物信息学分析流程等技术差异有关^[37-38]。在此基础上,近年研究逐步揭示了上消化道菌群失衡与NERD症状表型之间存在稳定关联。Wang等^[39]通过临床队列和样本分析发现,食管或胃黏膜中链球菌和韦荣球菌异常富集,与烧心、反酸等典型症状的发生频率和主观严重程度之间存在相关性。除典型反流症状外,Valles-Colomer等^[40]的研究观察到菌群异常的个体常伴随较差的健康相关生活质量,但该现象目前仅能反映相关性,尚不足以支持明确的因果推断。基于现有证据,有学者提出以下数种可能的机制来解释这一关联:一是菌群失调引发的局部低度炎症可能通过神经-免疫相互作用影响中枢情绪调节网络,增加焦虑、抑郁等心理共病风险,进而降低生活质量评分^[21,40];二是部分菌群代谢产物(如色氨酸)异常蓄积,作用于迷走神经,干扰自主神经功能,加重睡眠障碍等问题,进一步恶化患者的主观健康感受^[41]。综合现有观察性研究结果,提示上消化道菌群稳态失衡不仅加重NERD症状,还可能通过生物-心理-社会路径影响患者的症状和心理负担^[42]。

需强调的是,现有关于上消化道菌群变化与NERD相关机制的推断多基于横断面观察和功能推测,其因果时序关系仍有待进一步明确。现有证据表明,食管菌群结构异常既可能在症状出现前增加疾病易感性,使后续发生反流相关症状的风险增加^[8],也可能继发于胃酸反流、胆汁暴露和局部pH值改变导致的食管微环境重塑^[36]。基于当前研究水平,更为合理的认识是,上消化道菌群异常并非单纯病因或结果,而可能在NERD发生、发展过程中与反流微环境相互作用,形

成动态反馈调节网络,这一双向调节模型为后续通过纵向队列研究、多组学整合和干预性研究进一步厘清其因果地位提供了重要研究方向。

2. 菌群代谢产物和炎症通路在 NERD 发病中的作用: 除群落组成结构改变外,上消化道菌群代谢产物及其介导的炎症和神经调控通路被认为在 NERD 症状形成过程中发挥重要的机制作用。部分代谢产物如乳酸、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、生物胺等可调节胃泌素水平、改变胃酸 pH 值,间接影响反流风险与黏膜防御平衡^[43]。在部分 NERD 患者中,乳杆菌和链球菌相对丰度升高可能导致局部乳酸积聚,降低黏膜微环境 pH 值。酸性微环境变化可能通过降低紧密连接蛋白 claudin-1 的转录,削弱黏膜屏障完整性,使酸或胆汁盐更易接触下层感觉神经末梢,诱发烧心或灼热感^[29,44]。链球菌相对富集可能通过其产生的溶血素等毒性相关代谢产物,诱导食管上皮细胞的炎症应激反应,并激活上皮内核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,促进 IL-6、IL-8 等炎症因子的表达释放,从而维持或放大大局局部低度炎症状态,增加黏膜对反流刺激的敏感性^[45];而普雷沃菌属、奈瑟菌属等革兰阴性菌增多,其细胞壁外膜成分 LPS 可通过激活 TLR2/4 信号通路诱导局部炎症反应,增强感觉神经末梢活化^[34-35],进一步放大炎症反应并降低食管感觉阈值。除炎症途径外,菌群代谢产物亦可直接或间接作用于神经调控通路。SCFAs(如乙酸、丙酸、丁酸)可通过激活 G 蛋白偶联受体,或调节瞬时受体电位通道、酸敏感离子通道等信号通路,影响肠-食管神经系统功能,增强感觉神经末梢的兴奋性,放大反流刺激引发的症状感知^[46]。部分研究还指出,挥发性有机酸和胺类代谢物可直接刺激迷走神经或局部化学感受器,增强食管对酸和机械刺激的敏感性^[47]。上消化道菌群代谢产物作用并非沿单一线性通路发生,而是共同构成“菌群-黏膜屏障-免疫-神经”多层次相互作用网络,在不同个体和疾病阶段呈现出动态调节特征,参与 NERD 症状的形成和维持。但现有证据多来自小样本临床研究和动物或体外实验,未来需结合局部代谢组学(食管/胃液/活检组织)与宏基因组、宿主转录组等多组学分析,以进一步明确菌群代谢产物在 NERD 发病途径中的确切作用及其潜在干预价值。

四、上消化道菌群研究的临床转化和未来展望

1. 微生物干预的可能路径: 随着对上消化道菌群在 NERD 发病机制中作用的深入研究,基于微生物的干预策略正逐渐成为 NERD 的潜在治疗方向。已有临床和动物研究表明,特定益生菌株(如乳杆菌)可在一定程度上改善胃肠道菌群失衡,增强黏膜屏障功能,并通过抑制促炎因子表达从而缓解反流症状^[48]。合生元(益生菌+益生元)可同时促进有益菌定植和代谢活性,在改善菌群稳态方面更具应用前景^[49]。除补充菌群外,饮食和生活方式干预也是影响上消化道微生态的重要手段。高纤维、富含多酚的饮食有助于促进厚壁菌门等有益菌生长,维持生态多样性^[11];而高脂、高糖饮食则与菌群失衡和炎症反应增强密切相关。有研究提出,通

过个体化营养干预调节菌群,可能成为 NERD 管理的重要补充措施^[50]。此外,新兴干预策略如粪菌移植、新一代益生菌和靶向微生物代谢通路的药物正处于探索阶段。尽管在 NERD 中尚无大规模临床应用,但相关基础研究已证实其在重建菌群结构、修复黏膜屏障、抑制低度炎症反应等方面具有潜在价值^[51]。

2. 个体化治疗策略的探索: NERD 患者的异质性显著,不同个体在酸暴露程度、食管敏感性、菌群状态和炎症水平方面存在明显差异,这也是其疗效不一的重要原因。近年来,随着多组学和精准医疗的发展,个体化治疗逐渐成为 NERD 管理的新方向。在肠易激综合征中,不同菌群生态亚型与疾病严重程度、炎症水平和代谢特征相关,并可预测益生菌治疗反应。基于此,有理由推测,在 NERD 中也存在相似的微生态亚型。这些潜在的亚型不仅可能与症状严重程度相关,还可能预测患者对 PPI 或益生菌的治疗应答,从而指导临床制定差异化方案。其次,多组学驱动的精准干预策略正在探索中。通过联合宏基因组、代谢组、转录组等数据,研究者能够描绘出患者的“微生态-代谢-症状”网络图谱,从而识别可靶向的代谢通路或分子信号,为未来定制化益生菌、营养干预和小分子药物靶向治疗的研究奠定基础^[52]。同时,人工智能与临床大数据分析整合为个体化治疗提供了新的技术支撑。机器学习模型可整合症状学、内镜结果、菌群和代谢特征,预测患者治疗反应或复发风险,帮助临床实现精准分层管理^[53]。基于微生态特征的个体化干预有望提高 NERD 的疗效,并减少不必要的药物使用,但目前多停留在探索阶段,亟需大规模前瞻性临床试验予以验证。

五、未来研究方向和临床应用

NERD 是一种高发且复杂的疾病,其病理生理过程尚未完全阐明。近年研究证实,上消化道菌群在维持食管黏膜稳态、调控胃酸分泌和介导局部免疫中发挥重要作用,菌群失调可能通过破坏黏膜屏障、激活炎症反应和增强感觉神经敏感性参与 NERD 的发生、发展。然而,目前关于菌群改变的因果关系、关键致病菌群及其代谢通路仍缺乏确凿证据,未来研究应聚焦于机制验证和临床转化两个层面。一方面,需进一步开展大样本、多中心、纵向随访和多组学整合研究,明确 NERD 患者的菌群特征及其动态变化,探讨特定菌群或代谢产物在疾病进展和治疗应答中的作用;另一方面,应探索基于微生物组的个体化干预策略,包括精准益生菌、营养调控、靶向微生态的药物治理等,以期改善治疗反应、降低复发风险,并最终提高患者的长期生活质量。

参考文献

- [1] 李修业, 方向明. 胃食管反流病影响因素及相关机制研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2025, 34 (3): 420-423.
- [2] SARACCO M, SAVARINO V, BODINI G, et al.

- Gastroesophageal reflux disease: key messages for clinicians[J]. *Minerva Gastroenterol (Torino)*, 2021, 67 (4): 390-403.
- [3] ZHANG M, HOU Z K, HUANG Z B, et al. Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: a systematic review[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 305-323.
- [4] 陈旻湖, 李延青, 肖英莲, 等. 中国胃食管反流病诊疗规范[J]. *胃肠病学*, 2023, 28 (10): 597-607.
- [5] 陈玲红, 吴雅璠, 曾清芳. 胃食管反流病的食管动力异常机制及治疗进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26 (6): 789-792.
- [6] WANG G, ZHU C, YIN J. Etiology and treatment options for refractory gastroesophageal reflux disease: a scope review[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2025, 80: 100763.
- [7] DI PILATO V, FRESCHI G, RINGRESSI M N, et al. The esophageal microbiota in health and disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1381 (1): 21-33.
- [8] YANG F, XIE X H, LI X, et al. Analysis of psychological and gut microbiome characteristics in patients with non-erosive reflux disease[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 12: 741049.
- [9] 冯才举, 汤世琳, 徐志洪, 等. 非糜烂性胃食管反流病与消化道菌群相关性研究进展[J]. *华西医学*, 2023, 38 (10): 1595-1600.
- [10] VAKIL N, VAN ZANTEN S V, KAHRILAS P, et al; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (8): 1900-1920.
- [11] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胃食管反流病中西医结合诊疗专家共识(2025年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2025, 33 (3): 217-229.
- [12] SAVARINO V, MARABOTTO E, ZENTILIN P, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13 (4): 437-449.
- [13] 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40 (10): 649-663.
- [14] 张北华, 周秉舵, 唐旭东. 胃食管反流病中医诊疗专家共识(2023)[J]. *中医杂志*, 2023, 64 (18): 1935-1944.
- [15] 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.
- [16] 刘凡, 李双翼, 郭洁, 等. 中药复方治疗非糜烂性胃食管反流病的随机对照试验系统评价与Meta分析[J]. *世界中医药*, 2022, 17 (15): 2127-2134.
- [17] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流病学会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识2022(一)[J]. *中华胃食管反流病电子杂志*, 2022, 9 (2): 51-86.
- [18] GHONEIM S, WANG J, EL HAGE CHEHADE N, et al. Diagnostic accuracy of the proton pump inhibitor test in gastroesophageal reflux disease and noncardiac chest pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57 (4): 380-388.
- [19] KATZKA D A, KAHRILAS P J. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3786.
- [20] ZHANG X S, ZHANG S Y, CHEN H Q, et al. Hewei Jiangni recipe improved the quality of life in patients with cold-heat mixed nonerosive reflux disease: a randomized, double-blinded study[J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 45 (5): 1106-1118.
- [21] 马巾茹, 柴红, 宫璇, 等. 胃食管反流病患者合并焦虑、抑郁状态的研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51 (5): 533-537.
- [22] KIM Y S, KIM N, KIM G H. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22 (4): 575-588.
- [23] KANG A, KHOKALE R, AWOLUMATE O J, et al. Is estrogen a curse or a blessing in disguise? Role of estrogen in gastroesophageal reflux disease[J]. *Cureus*, 2020, 12 (10): e11180.
- [24] BAI P, BANO S, KUMAR S, et al. Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression[J]. *Cureus*, 2021, 13 (5): e15289.
- [25] ZAMANI M, ALIZADEH-TABARI S, CHAN W W, et al. Association between anxiety/depression and gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118 (12): 2133-2143.
- [26] MARET - OUDA J, MARKAR S R, LAGERGREN J. Review of gastroesophageal reflux disease-reply[J]. *JAMA*, 2021, 325 (14): 1472-1473.
- [27] GARDNER J D. The relationship between esophageal acidity and symptom frequency in symptomatic nonerosive gastroesophageal reflux disease[J]. *Physiol Rep*, 2022, 10 (16): e15442.
- [28] KATARIA J, RIVERA D, GRIN A, et al. The role of histology in the diagnosis of non-erosive reflux disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2023, 35 (12): e14631.
- [29] LONG J D, ORLANDO R C. Nonerosive reflux disease: a pathophysiologic perspective[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10 (3): 200-207.
- [30] CHENG Y, ZHANG X S, LI J X, et al. Hewei Jiangni granule alleviates visceral hypersensitivity of non-erosive reflux disease stromal interaction molecule 1/transient

- receptor potential vanilloid subfamily member 1 pathway[J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 45 (1): 1-12.
- [31] ZHENG J, TAO L. Multidimensional mechanisms and therapies underlying gastroesophageal reflux disease: focus on immunity, signaling pathways, and the microbiota - gut - brain axis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1629944.
- [32] 王小兵, 胡素芹, 罗磊, 等. 中医药调控瞬时感受器电位香草酸受体 1 通路治疗胃食管反流病研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2026, 33 (3): 161-165.
- [33] ALTOMARE A, GUARINO M P, COCCA S, et al. Gastroesophageal reflux disease: update on inflammation and symptom perception[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (39): 6523-6528.
- [34] CHEN Q, LIANG Z, YUE Q, et al. A neuropeptide Y/F-like polypeptide derived from the transcriptome of *Turbinaria peltata* suppresses LPS - induced astrocytic inflammation[J]. *J Nat Prod*, 2022, 85 (6): 1569-1580.
- [35] CHEN S, JIANG D, ZHUANG Q, et al. Esophageal microbial dysbiosis impairs mucosal barrier integrity via Toll-like receptor 2 pathway in patients with gastroesophageal reflux symptoms[J]. *J Transl Med*, 2024, 22 (1): 1145.
- [36] ZHOU J, SHRESTHA P, QIU Z, et al. Distinct microbiota dysbiosis in patients with non-erosive reflux disease and esophageal adenocarcinoma[J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (7): 2162.
- [37] PARK C H, SEO S I, KIM J S, et al. Treatment of non-erosive reflux disease and dynamics of the esophageal microbiome: a prospective multicenter study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 15154.
- [38] NIAN K, ZHANG D. The regulatory effect of proton pump inhibitors combined with triple therapy on gut microbiota, visceral hypersensitivity and gastrointestinal hormone secretion disorders in elderly patients with non erosive gastroesophageal reflux disease[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2025, 38 (6): 2250-2263.
- [39] WANG K, WANG S, CHEN Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and risk of gastroesophageal reflux disease: a genetic correlation and bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1327503.
- [40] VALLES-COLOMER M, FALONY G, DARZI Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4 (4): 623-632.
- [41] CHEN X C, LIU T S, DAI J, et al. Interplay between gut microbiota and insomnia: latest research advances based on the gut-brain axis[J]. *Sleep Sci Prac*, 2026, 10 (22).
- [42] GUAN Y, CHENG H, ZHANG N, et al. The role of the esophageal and intestinal microbiome in gastroesophageal reflux disease: past, present, and future[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1558414.
- [43] HAYS K E, PFAFFINGER J M, RYZNAR R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1): 2393270.
- [44] DELGADO-DIAZ D J, JESAVELUK B, HAYWARD J A, et al. Lactic acid from vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression[J]. *Microbiome*, 2022, 10 (1): 141.
- [45] PARK C H, LEE S K. Exploring esophageal microbiomes in esophageal diseases: a systematic review[J]. *J Neuro-gastroenterol Motil*, 2020, 26 (2): 171-179.
- [46] MUKHOPADHYA I, LOUIS P. Gut microbiota - derived short-chain fatty acids and their role in human health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2025, 23 (10): 635-651.
- [47] LIN T, MAO H, HUANG S, et al. Association between aromatic amines and serum neurofilament light chain as a biomarker of neural damage: a cross-sectional study from NHANES[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1344087.
- [48] CHENG J, OUWEHAND A C. Gastroesophageal reflux disease and probiotics: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (1): 132.
- [49] WEH K M, HOWARD C L, ZHANG Y, et al. Prebiotic proanthocyanidins inhibit bile reflux-induced esophageal adenocarcinoma through reshaping the gut microbiome and esophageal metabolome[J]. *JCI Insight*, 2024, 9 (6): e168112.
- [50] CULP E J, NELSON N T, VERDEGAAL A A, et al. Microbial transformation of dietary xenobiotics shapes gut microbiome composition[J]. *Cell*, 2024, 187 (22): 6327-6345. e20.
- [51] ZHENG Y M, CHEN X Y, CAI J Y, et al. Washed microbiota transplantation reduces proton pump inhibitor dependency in nonerosive reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (6): 513-522.
- [52] WEI X, WANG G, WEI Y, et al. Composition and diversity of gut microbiota in non-erosive reflux disease[J]. *Front Microbiol*, 2026, 17: 1795756.
- [53] LIU S W, LI P, LI X Q, et al. Recent advances in machine learning for precision diagnosis and treatment of esophageal disorders[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31 (23): 105076.

(2025-08-06 收稿; 2025-09-20 修回)

(本文编辑: 袁春英)