·论　　著·

手术联合饮食干预诱导新型反流性食管炎小鼠模型

马启明[1]，高嘉敏[2]，肖子添[1]，袁骁祺[1]，王玥蘅[2]，田丽芳[1]，汪楚卓[3]，向鹏程[1]，赵修浩[1]，韩俊毅[1]

1. 同济大学附属东方医院胃肠外科北院，上海 200120；2. 同济大学医学院，上海 200092；3. 湖北医药学院，湖北 十堰 442000

［摘要］ **目的**　通过幽门半结扎＋前胃部分结扎术，结合术后饮食干预来开发一种改进的小鼠胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease，GERD）模型。**方法**　48只C57BL/6J小鼠随机均分为4组：假手术2周组、造模2周组、假手术7周组与造模7周组。造模组小鼠接受前胃部分结扎术＋幽门半结扎术，术后予以高脂饲料及营养果冻喂养；假手术组仅行开关腹，术后予以常规饮食。术后记录小鼠体重变化与存活率，并于造模后2周与7周采集食管组织，通过苏木精-伊红染色法（HE染色）进行病理学观察以鉴定胃食管反流，并分析造模成功率。采用逆转录实时荧光定量PCR与酶联免疫吸附试验分析炎症特征。使用GraphPad Prism软件进行统计分析。**结果**　造模2周、7周组造模成功率分别为83.3%和66.7%（$P<0.05$）。与假手术组相比，造模2周后C57BL/6J小鼠食管壁增粗，HE染色可见基底细胞增生和炎症细胞浸润；逆转录实时荧光定量PCR与酶联免疫吸附试验结果显示造模后M1型巨噬细胞相关因子和标志物白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1、CD80、CD86等表达显著增加（$P<0.05$），而M2型巨噬细胞相关炎症因子和标志物白细胞介素-10、CD163、CD206表达显著降低（$P<0.05$）。**结论**　相比于传统模型，该方法的造模成功率更高而小鼠存活率相仿，且拥有与人胃酸反流引起的GERD相似的病理特征和M1型巨噬细胞浸润为主的炎症特征，将是GERD的分子病理生理和临床药物开发研究的理想模型。

［关键词］ 胃食管反流病；反流性食管炎；小鼠模型；动物模型

［中图分类号］R656.6　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.06.004

A novel mouse model of reflux esophagitis induced by combined surgical and dietary interventions

Ma Qiming[1], *Gao Jiamin*[2], *Xiao Zitian*[1], *Yuan Xiaoqi*[1], *Wang Yueheng*[2], *Tian Lifang*[1], *Wang Chuzhuo*[3], *Xiang Pengcheng*[1], *Zhao Xiuhao*[1], *Han Junyi*[1]

1. *Department of Gastrointestinal Surgery, North Branch, The East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai* 200120, *China*; 2. *School of Medicine, Tongji University, Shanghai* 200092, *China*; 3. *Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan* 442000, *China*

Corresponding author: Han Junyi, Email: doctortonyhjy@tongji.edu.cn

［**Abstract**］ **Objective**　To establish an improved mouse model of gastroesophageal reflux disease (GERD) by combining partial pyloric and forestomach ligation with postoperative dietary intervention. **Methods**　A total of 48 C57BL/6J mice were randomly assigned to four groups: 2-week sham, 2-week model, 7-week sham, and 7-week model. Model groups underwent partial ligation at the pylorus (pyloric semi-ligation) and forestomach, followed by a high-fat diet and postoperative nutritional gel.

基金项目：国家自然科学基金（8216110877）；上海市浦东新区卫生系统特色专病建设资助（PWZzb2022-06）；上海市浦东新区卫生健康委员会领先人才培养计划资助（PWR12024-05）

作者简介：马启明，硕士研究生在读，主要从事胃食管反流、外周免疫、肿瘤微环境等相关研究，Email：1011733426@qq.com

通信作者：韩俊毅，Email：doctortonyhjy@tongji.edu.cn

Sham groups received laparotomy only and standard chow. Body weight and survival were monitored. At 2 and 7 weeks, esophagi were harvested for hematoxylin - eosin (HE) histology to assess reflux esophagitis, and model induction success was calculated. Inflammatory profiles were evaluated by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analyses were performed in GraphPad Prism. **Results** Successful model induction rates were 83.3% at 2 weeks and 66.7% at 7 weeks ($P<0.05$). Compared with shams, model mice exhibited esophageal wall thickening, basal cell hyperplasia, and inflammatory cell infiltration on HE staining. qRT-PCR and ELISA demonstrated significantly increased expression of M1 macrophage - associated mediators and markers (*e. g.*, interleukin-6], monocyte chemoattractant protein 1, cluster of differentiation 80 [CD80], CD86) and decreased expression of M2-associated mediators and markers (*e. g.*, interleukin-10, CD163, CD206) in model mice (all $P<0.05$). **Conclusion** This combined surgical-dietary approach induces robust reflux esophagitis while maintaining acceptable survival. The model recapitulates key pathological features of human acid-reflux-related GERD, including M1-predominant inflammation, and provides a practical platform for mechanistic studies and preclinical therapeutic evaluation.

[**Key words**] Gastroesophageal reflux disease; Reflux esophagitis; Mouse model; Animal model

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种由反流物逆流进入食管引起的上消化道疾病,近年来患病率持续上升,对全球医疗保健事业构成重大挑战[1]。尽管有研究发现GERD可能与炎症反应相关[2],但目前发病机制尚不明确,治疗选择也十分有限[3]。当前临床治疗以质子泵抑制剂为主流方案,但仅能使部分病人获益[4];而外科胃底折叠术虽能有效控制反流,却面临手术创伤大、术后吞咽困难等并发症风险[5]。这种治疗困境凸显了研发新型疗法的紧迫性,而建立可靠的动物模型将成为突破现有治疗瓶颈的关键研究工具。尽管已经报道了大鼠[6-8]、小鼠[9]、狗[10]和狒狒[11]等诸多的GERD、巴雷特食管和食管腺癌动物模型,但考虑到成本和反流效果,目前GERD相关模型仍以大鼠为主[12]。然而小鼠在基因组学、分子机制以及相应的研究试剂和药物分子上都与人类有着很多共同点,且成本低廉、基因组学数据完善,仍是最具潜力的GERD模型。

目前小鼠常见的GERD模型大体上可以分为手术和非手术模型(包括基因改造、胃酸灌注、饮食控制等)。考虑到实用性和临床模拟性,手术诱导的反流可能是最佳方法[13]。但是既往的手术模型如食管分离和食管空肠吻合(侧侧)[14]、食管胃空肠吻合术(侧侧)[9]等不仅操作难度高,且反流率仅为40%～52%,同时面临小鼠术后早期死亡问题,难以广泛应用。对此,我们参考了Omura等[6]提出的大鼠部分幽门结扎+前胃结扎术,改良并结合饮食干预成功诱导了小鼠GERD模型。新模型不仅更易操作,成功率更高,而且表现出与人GERD活检标本类似的病理改变和炎症反应,是进一步研究GERD的发病机制和药物筛选的可靠模型。

材料与方法

一、材料

(一)实验动物

使用8～10周龄、体重(20.0±3.0)g的雌/雄性C57BL/6J小鼠,均购自同济大学实验动物中心。动物饲养在标准条件[温度:(20±2)℃,湿度:(50±5)%,12 h光照-黑暗循环,自由获取食物和水]的Plexiglas实验箱(25 cm×25 cm×15 cm)中。本实验涉及动物操作程序获得同济大学附属东方医院医学伦理委员会批准(审批号:2022研预审第〔254〕号)。

(二)主要试剂与仪器

总RNA提取剂、第一链cDNA合成试剂盒、2×RT-qPCR预混液购自中国武汉ELK Biotechnology公司(货号分别为EP013、EQ003、EQ001);PBS溶液、BCA蛋白浓度测定试剂盒购自中国武汉阿斯本生物技术有限公司(货号分别为AS1044、AS1086);鼠CD163酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自中国武汉华美生物工程有限公司(货号:CSB-EL004882MO);鼠单核细胞趋化蛋白-1 ELISA试剂盒购自中国上海安迪生物科技公司(货号:MJE00B);鼠CD86 ELISA试剂盒、鼠CD206 ELISA试剂盒购自英国abbexa公司(货号分别为abx585784、abx154405);鼠CD80 ELISA试剂盒、鼠白细胞介素-10(IL-10) ELISA试剂盒、鼠IL-6 ELISA试剂盒购自中国武汉云克隆科技股份有限公司(货号分别为SEB386Mu、SEA056Mu、SEA079Mu);PCR仪(Life technologies, StepOne™

Real-Time PCR），酶标仪（Molecular，Cmax plus）。

二、造模方法

48 只 C57BL/6J 小鼠随机区组法分为 4 组（每组 12 只）：假手术 2 周组、假手术 7 周组、造模 2 周组、造模 7 周组。造模组依据以下手术联合术后饮食干预建立 GERD 模型；假手术组仅做开关腹，且术后予以正常饮食。

（一）手术造模具体步骤

小鼠术前 24 h 常规禁食不禁水；采用腹腔注射 80 mg/kg 氯胺酮和甲苯噻嗪 12 mg/kg 麻醉；脱毛膏除去手术区域毛发；眼用润滑眼膏预防干燥；加温垫防止小鼠术中失温；聚维酮碘消毒皮肤。操作步如下（图 1）：a. 从剑突指向肛门方向，上部正中切约 2 cm 的切口，沿中线打开腹膜，暴露腹腔脏器；b. 暴露小鼠胃体、十二指肠、前胃、食管，游离网膜，注意尽量避开血管；c. 4-0 丝线小圆针紧贴肠壁穿过系膜绕幽门一周后备用；d. 寻找前胃与胃体结合部，靠近前胃大弯侧穿刺，导丝引导下留置软管，软管外直径为 2.0 mm，幽门部使用 4-0 丝线打结固定；e. 撤去留置软管，前胃穿刺口 4-0 丝线“8”字缝合；f. 2-0 丝线结扎前胃 1/2，避免损伤胃食管结合部；g. 生理盐水冲洗腹腔，清除血液和胃内容物，丝线缝合腹部切口。

（二）造模组术后饮食

术后 0～4 d，糊状高脂饮食＋添加微量元素的糖盐水喂养；术后 5～14 d，糊状高脂饮食＋小鼠专用营养果冻隔天＋添加微量元素的糖盐水喂养；术后第 15 天开始，普通饮食＋小鼠专用营养果冻隔天＋添加微量元素的糖盐水喂养。

三、组织采集及处理

术前 1 d 及术后每日早 9：00 观察小鼠，称重并去除死亡小鼠，解剖分析小鼠死因。术后 2 周及术后 7 周采用 CO_2 窒息法处死相应组小鼠并收集食管。小鼠处死后操作：远端配重 0.2 g 小砝码，自胃食管结合部起取食管 13.00 mm，对半环周切开，一半沿中线纵切后固定在 10% 福尔马林液中 24 h 并包埋于石蜡，将包埋的组织块切成 4 μm 切片备后续实验；另一半标本环切后于 －80 ℃冰箱中保存。

四、建模成功标准

由胃肠道病理学家对石蜡标本进行镜下评估，满足以下任意一项标准即可判定 GERD 建模成

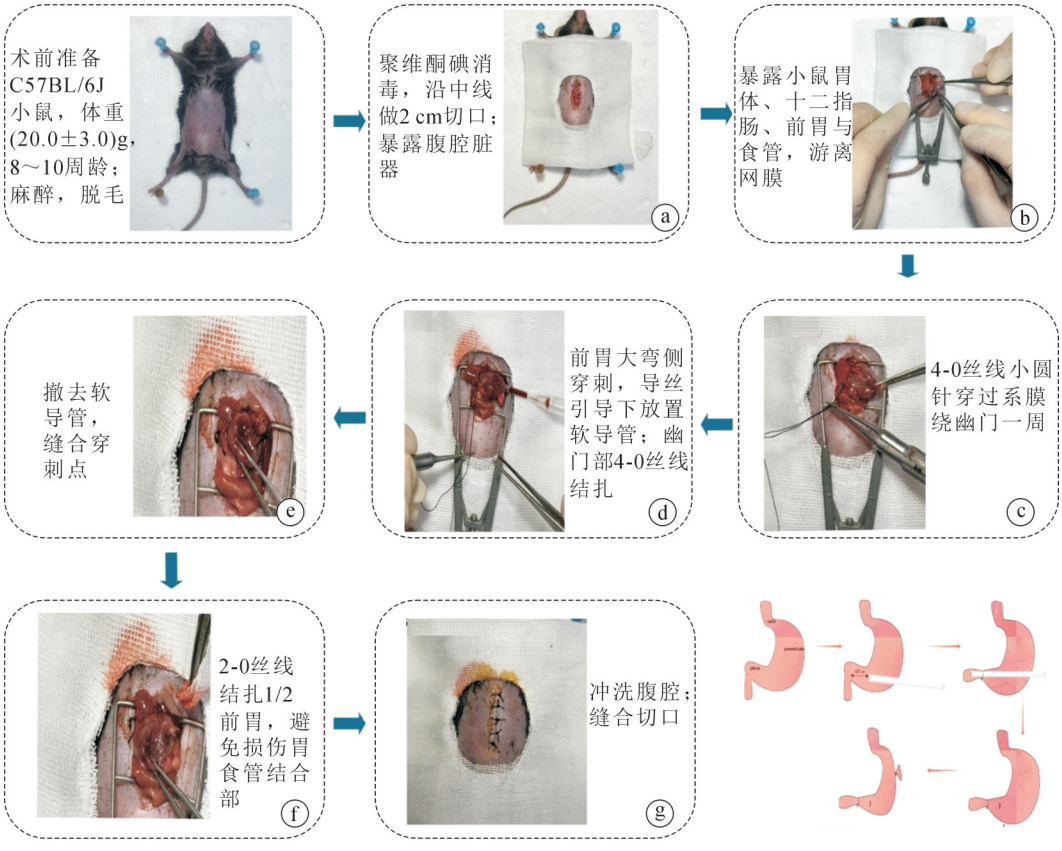


图 1　胃食管反流病小鼠造模步骤手术示意图

功：(1)上皮层基底细胞增生超过3层；(2)固有层乳头延长超过上皮层厚度2/3；(3)黏膜炎性细胞浸润。反流评分标规则如下：同一高倍视野下，上述诊断标准满足任意1条为1分，评分总和计为该切片反流评分。

五、观察指标

组织学形态观察：将取出的标本置于10%福尔马林液中24 h并包埋在石蜡中。将包埋的组织块切成4 μm切片。采用苏木精-伊红染色法(HE染色)，显微镜下观察组织形态学改变及炎症细胞浸润情况。采用免疫组织化学染色检测造模后不同时间段小鼠食管CD86与CD206表达情况。

逆转录实时荧光定量PCR(RT-qPCR)与ELISA：环周小鼠食管组织取1/2量经酶消化，提取RNA并逆转录后，采用Life technologies公司的StepOne™ Real-Time PCR仪完成qPCR，每个样品均作3个复孔，使用EnTurbo™ SYBR Green PCR SuperMix试剂盒进行(ELK Biotechnology，EQ001)；剩余环周小鼠食管组织取材后，快速冻于液氮或-80 ℃保存，按照ELISA试剂盒说明书操作。

六、统计学方法

统计学处理采用GraphPad Prism10.0软件，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，满足正态分布与方差齐性检验数据采用单因素方差分析和t检验，不满足正态分布与方差齐性检验数据采用多个独立样本非参数秩和检验；计数资料采用“例(%)”表示，比较采用χ^2检验，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　果

一、建模结果

造模2周组和造模7周组小鼠存活率分别为83.3%(10/12)和75.0%(9/12)；GERD发生率分别为100%(10/10)和88.9%(8/9)。根据建模成功标准进行评定，造模成功率=GERD发生数/12×100%。造模2周组和造模7周组造模成功率分别为83.3%(10/12)和66.7%(8/12)。与已有模型对比[9,15-16]，本研究造模成功率更高而存活率相仿。

造模2周组术后第3天和第9天各出现1只小鼠死亡；造模7周组术后第1周死亡2只，第2周死亡1只。小鼠的生存分析显示，造模后小鼠死亡存在明显的高风险期，主要集中在术后第1周(图2A)。分析死因发现，80%(4/5)的小鼠死于术后早期营养不良。事实上，造模后小鼠体重也呈现出明显的时间变化规律，造模后前4 d体重快速下降，而后逐渐上升，提示早期营养干预的重要性(图2B)。

小鼠食管大体标本还显示，与假手术2周组相比，造模2周组小鼠食管局部增粗，而造模7周组则与假手术7周组相似(图2C)，提示GERD形成早期可能存在炎性水肿。此外，造模2周组和造模7周组的小鼠反流评分均显著高于同期假手术组($P<0.05$)(图2D)，这与文献报道中人的GERD病理结果一致[2,17]。

二、HE染色结果

与假手术2周组相比，造模2周组小鼠食管的病理特征包括：基底层明显增厚(10/10)、黏膜下层以中性粒细胞和巨噬细胞为主的炎症细胞浸润(3/10)。造模7周组的小鼠食管则主要表现为基底细胞增厚。见图3。

三、GERD小鼠炎症特征

进一步研究了造模14 d后GERD食管组织的细胞和分子特征。免疫组织化学结果显示(图4A)，造模后小鼠食管存在明显的巨噬细胞浸润，且以CD86为特征的M1型巨噬细胞表达略高于以CD206为特征的M2型巨噬细胞。此外，造模后1～10 d小鼠食管巨噬细胞浸润逐渐增强，此后逐渐缓解(图4B)，提示巨噬细胞主要参与GERD早期发病。进一步的RT-qPCR和ELISA结果也显示造模后浸润的巨噬细胞高表达CD80和CD86，IL-6和单核细胞趋化因子-1等促炎因子，而清道夫受体(CD163、CD206)和IL-10等抑炎因子表达降低(图4C、4D)，这与免疫组化结果一致。说明在GERD发生时，可能存在巨噬细胞表型的转变。

这些结果都说明我们的模型可以很好地模拟了人GERD的发生发展，且相比于文献报道的手术方式，该GERD模型表现出更长的生存期和更高的反流率。

讨　论

目前关于小鼠反流模型相关研究很少，多数人使用食管胃空肠吻合术或胃切除术＋食管空肠吻合术构建[9,15-16]，不仅操作复杂，且面临着严重的术后早期死亡问题，造模成功率仅为40%～52%。本模型通过限制胃内容物的流动来增加胃内的压力，促使内容物反流，不仅更符合人类GERD的病理生理过程，且操作简单、成本低廉。本研究中造模2周和造模7周的造模成功率分别达83.3%和66.7%，均显著高于已有文献报道的GERD模型；同时，凭借幽门限制可调节的优势，可以产生不同反流程度

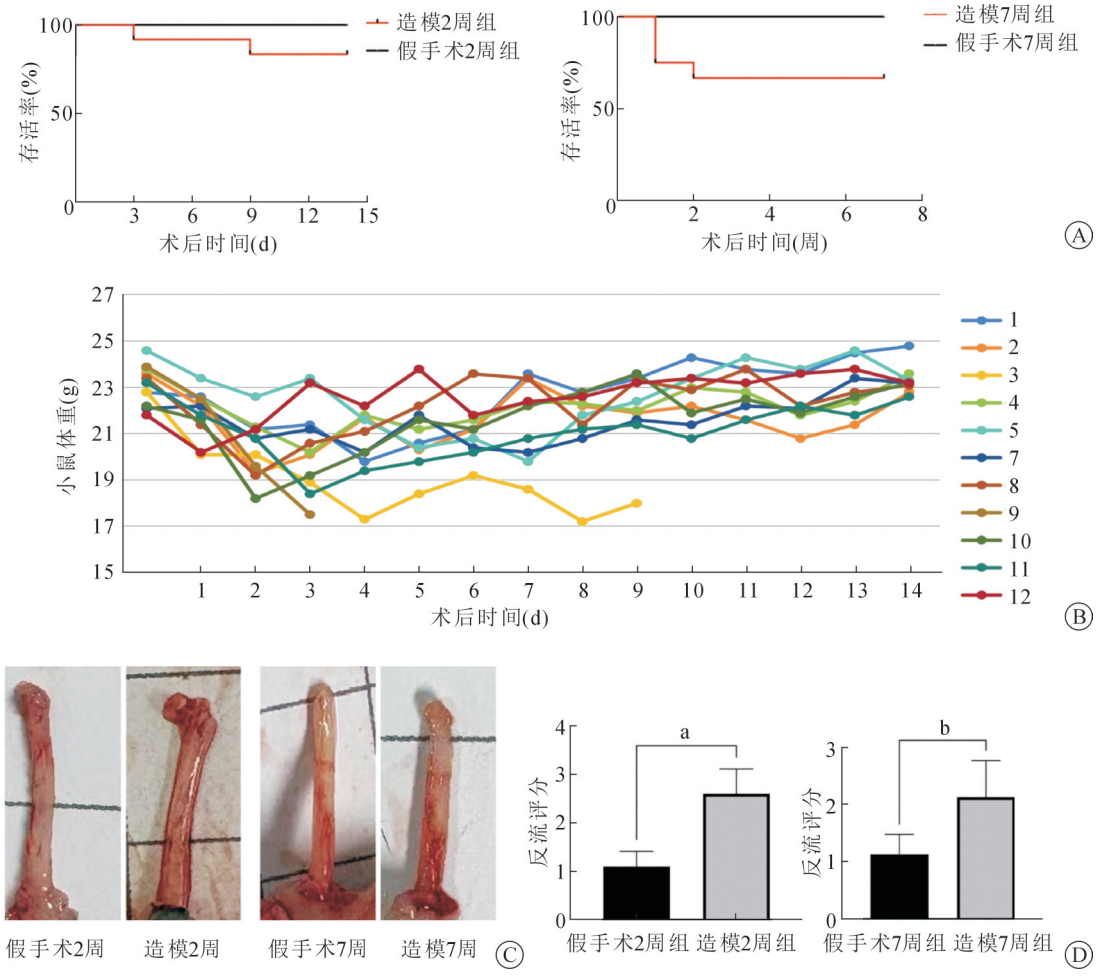


图2　小鼠胃食管反流病建模结果　A. 造模2周和7周组小鼠生存曲线；B. 造模2周组小鼠体重变化；C. 食管大体标本展示；D. 小鼠食管反流评分（$^{a}P<0.000\ 1$，$^{b}P<0.01$）

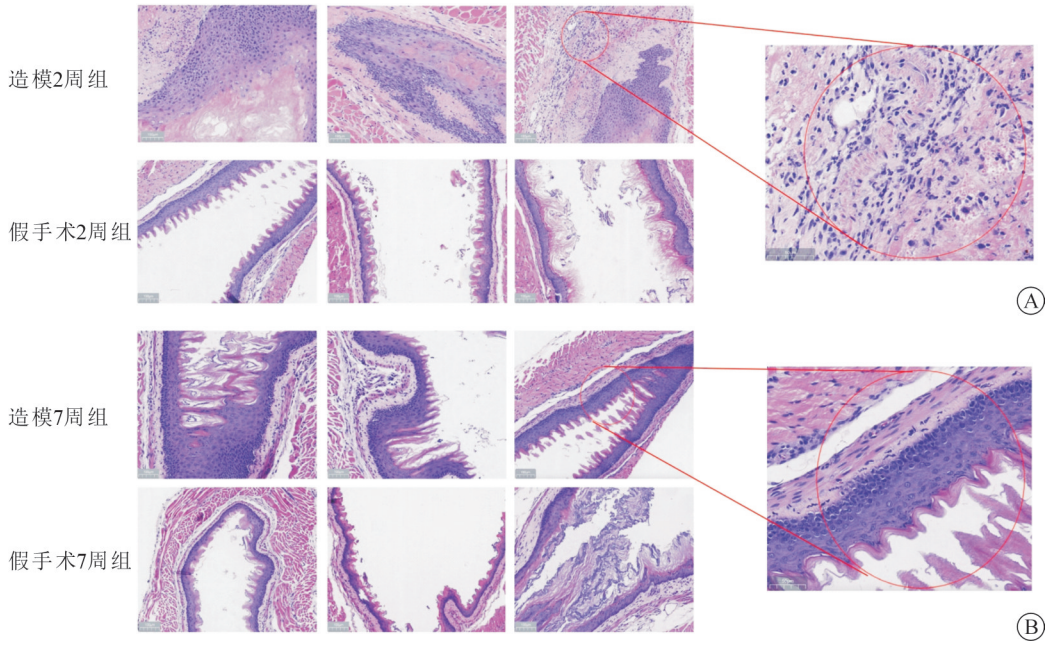


图3　小鼠食管苏木精-伊红染色结果（以上每张切片取自不同小鼠）　A. 造模2周组与假手术2周组小鼠HE染色代表切片；B. 造模7周组及假手术7周组小鼠HE染色代表切片

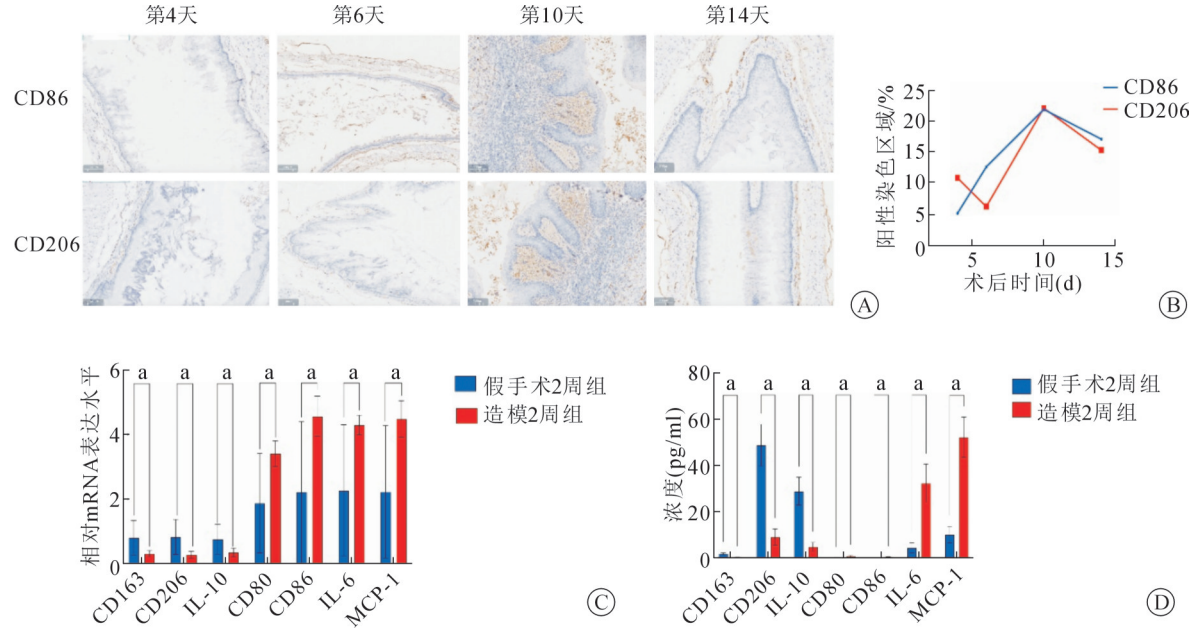


图4　造模14 d后小鼠食管炎症浸润　A：造模后第4天、第6天、第10天、第14天小鼠食管组织免疫组化结果；B. 免疫组化定量分析；C. 组织逆转录实时荧光定量PCR（$^{a}P<0.05$），以甘油醛-3-磷酸脱氢酶作为内参；D. 酶联免疫吸附试验（$^{a}P<0.05$）

的GERD模型，拥有进一步开发的前景。

事实上，以往GERD模型小鼠早期死亡的原因主要有两点：一是手术创伤大，而小鼠手术耐受力差；二是“改道”手术带来的术后营养不良。这两点在以往的手术模型中几乎难以避免，而本模型通过提出新的术式，从一开始就规避了这两点。此外，本模型首次将小鼠术后饮食视为影响造模效果（包括反流率及存活率）的独立因素，不仅利用饮食干预进一步提高了造模小鼠的存活率，且通过高脂和胶状饮食提高了GERD的发生率。虽然造模成功率显著高于以往文献报道的小鼠GERD模型，但通过数据分析我们发现，本模型影响造模成功率的主要原因仍是造模后小鼠的早期死亡，其死因分别为营养不良（4/5）和静脉回流受阻（1/5），后者可以通过轻柔及仔细的手术操作避免，而前者则需要更精细的饮食管理。事实上，尽管Omura等[6]的研究已经表明慢性高脂肪饮食可通过脂质组重塑诱导小鼠反流性食管炎及巴雷特食管的发生。不过，该类研究相对较少，且考虑到动物饮食的多样性，探究不同饮食搭配对GERD的影响仍是今后研究的重要课题。

巨噬细胞是先天免疫细胞的关键组成部分，本研究发现造模后小鼠食管组织中会出现巨噬细胞浸润，且以M1型巨噬细胞为主。这提示巨噬细胞可能对食管组织发育、稳态和GERD的发生起重要作用。事实上，最近的研究已经证实而M1型巨噬细胞可能通过一氧化氮、诱导型一氧化氮合酶、环氧化酶-2和肿瘤坏死因子-α等炎症因子的产生促进胃酸诱导的食管组织损伤，抑制M1型巨噬细胞则可以缓解反流性食管炎[18]；考虑到其具有显著的可塑性[19]，我们推测在GERD发生发展过程中巨噬细胞表型可能存在动态转变，但是具体的动态变化及分子机制需进一步通过单细胞核糖核酸测序及单细胞空间转录组学分析明确。

尽管本模型可以很好地反映胃蛋白酶和胃内容物引起的酸性反流，且可以表现出与人食管类似的炎症反应，但因术式的限制无法模拟胆汁、十二指肠液、小肠液等引起的碱性反流。此外，尽管小鼠拥有类似于人类的复层鳞状上皮，但不存在黏膜下层[20]，且本身并无自发反流，这些组织结构的不同可能导致其与人类GERD模拟度的差异。

总之，我们的GERD模型首次将部分幽门结扎＋部分前胃结扎术应用到C57BL/6J小鼠，并结合饮食诱导，创造了一种新的操作简单、存活率高、反流效果稳定的小鼠GERD模型，加之C57BL/6J小鼠有完整的基因组数据，将为GERD发病机制的深入研究和临床药物的筛选提供帮助。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Bai ZH, Wang H, Shen C, et al. The global, regional, and national patterns of change in the burden of nonmalignant upper gastrointestinal diseases from 1990 to 2019 and the forecast for the next decade[J]. Int J Surg, 2025, 111(1): 80-92. DOI: 10.

1097/js9. 0000000000001902.

[2] Huo XF, Agoston AT, Dunbar KB, et al. Hypoxia-inducible factor-2α plays a role in mediating oesophagitis in GORD[J]. Gut, 2017, 66(9): 1542-1554. DOI: 10. 1136/gutjnl-2016-312595.

[3] Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid[J]. Ann N Y Acad Sci, 2021, 1486(1): 3-14. DOI: 10. 1111/nyas. 14501.

[4] Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease[J]. Gastroenterology, 2018, 154(2): 267-276. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2017. 07. 045.

[5] Rosen H, Sebesta C, Sebesta MC, et al. Therapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD)-is there something between PPI and fundoplication? an overview[J]. J Clin Med, 2025, 14(2): 362. DOI: 10. 3390/jcm14020362.

[6] Omura N, Kashiwagi H, Chen G, et al. Establishment of surgically induced chronic acid reflux esophagitis in rats[J]. Scand J Gastroenterol, 1999, 34(10): 948-953. DOI: 10. 1080/003655299750025020.

[7] Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, et al. Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 1993, 55(6): 1386-1392; discussion1392-3. DOI: 10. 1016/0003-4975(93)91077-z.

[8] Yano F, Stadlhuber RJ, Tsuboi K, et al. American and Japanese rats of the same species: are they same?[J]. J Surg Res, 2009, 154(1): 56-59. DOI: 10. 1016/j. jss. 2008. 05. 004.

[9] Terabe F, Aikou S, Aida J, et al. Columnar metaplasia in three types of surgical mouse models of esophageal reflux[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 4(1): 115-123. DOI: 10. 1016/j. jcmgh. 2017. 03. 009.

[10] Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog[J]. Surgery, 1970, 68(1): 209-216.

[11] Rubio CA, Owston M, Orrego A, et al. Mucous gland metaplasia in the esophagus and gastric mucosa in baboons[J]. Anticancer Res, 2011, 31(6): 2187-2190.

[12] Kapoor H, Lohani KR, Lee TH, et al. Animal models of barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma-past, present, and future[J]. Clin Transl Sci, 2015, 8(6): 841-847. DOI: 10. 1111/cts. 12304.

[13] Chen JC, Hou N, Zhang C, et al. Smooth muscle hgs deficiency leads to impaired esophageal motility[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(7): 794-802. DOI: 10. 7150/ijbs. 12248.

[14] Pham TH, Genta RM, Spechler SJ, et al. Development and characterization of a surgical mouse model of reflux esophagitis and Barrett's esophagus[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(2): 234-240; discussion240-1. DOI: 10. 1007/s11605-013-2386-z.

[15] Xu XJ, LoCicero J, Macri E, et al. Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma in a mouse surgical model[J]. J Surg Res, 2000, 88(2): 120-124. DOI: 10. 1006/jsre. 1999. 5774.

[16] Hao J, Liu B, Yang CS, et al. Gastroesophageal reflux leads to esophageal cancer in a surgical model with mice[J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9: 59. DOI: 10. 1186/1471-230X-9-59.

[17] Clayton S, Cauble E, Kumar A, et al. Plasma levels of TNF-α, IL-6, IFN-γ, IL-12, IL-17, IL-22, and IL-23 in achalasia, eosinophilic esophagitis (EoE), and gastroesophageal reflux disease (GERD)[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 28. DOI: 10. 1186/s12876-019-0937-9.

[18] Nan L, Hwa N, Yong P, et al. Ameliorative effects of Magnolia sieboldii buds hexane extract on experimental reflux esophagitis[J]. Phytother Res, 2020, 34(9): 2385-2396. DOI: 10. 1002/ptr. 6689.

[19] Cui HL, Wang M, Jiao ST, et al. Macrophages in chronic infections: regulation and remodeling[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1594988. DOI: 10. 3389/fimmu. 2025. 1594988.

[20] He JX, Fang Y, Chen XX. Surgical models of gastroesophageal reflux with mice[J]. J Vis Exp, 2015(102): 53012. DOI: 10. 3791/53012.

（收稿日期：2025-08-26）