

胃癌前病变炎一癌转化中炎症微环境及脾胃湿热证相关机制研究进展

潘河霖¹, 杨小军², 陈万群², 黄学宽^{1▲}

(1 重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016; 2 重庆市中医院脾胃病科, 重庆 400021)

摘要: 胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC) 是胃癌防治的重要窗口, 其进展涉及慢性炎症、胃微生态失衡、代谢重编程及表观遗传异常。脾胃湿热证在 PLGC 及相关癌前状态中占有一定比例, 并与幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染、胃黏膜炎症及糜烂等表现相关。现有研究提示, 该证候与促炎状态、微生态和代谢异常可能相关, 但缺乏证候特异性生物标志物证据。本文从胃微生态、炎症免疫、代谢重编程和表观遗传调控等方面综述相关研究, 并分析证据局限, 为证候客观化及清热化湿干预研究提供参考。

关键词: 胃癌前病变; 脾胃湿热证; 炎一癌转化; 炎症微环境; 胃癌

中图分类号: R735.2 文献标识码: A

胃癌 (gastric cancer, GC) 是全球常见恶性肿瘤之一^[1, 2], 其发生通常经历慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌等连续阶段^[3]。胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC) 处于这一演变链条的关键阶段, 是胃癌早期防治的重要窗口。阐明其炎一癌转化机制, 有助于识别病变进展的关键环节, 并为风险分层和早期干预提供依据。

中医学将 PLGC 归属于“胃脘痛”“痞满”“嘈杂”等范畴, 病机涉及脾胃运化失司、湿热内蕴、气机阻滞及瘀毒渐生^[4, 5]。临床调查显示, 脾胃湿热证在 PLGC 及相关癌前状态中占有一定比例, 并与幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染、胃黏膜炎症活动及糜烂等表现相关^[6-10]。由于不同研究的病理分层和辨证标准不一, 其证型构成仍存在差异。

PLGC 炎一癌转化涉及胃微生态失衡、炎症免疫异常、代谢重编程及基因与表观遗传调控改变^[11-13]。脾胃湿热证以湿浊内蕴、热邪郁滞和脾胃运化失常为主要病机, 临床可见胃脘痞满、灼热不适、口苦口黏及苔黄腻等表现。本文不将该证候等同于某一分子机制, 而是在现有临床和基础研究基础上, 梳理其与上述生物学改变的可能关联及证据边界。

1 脾胃湿热证与胃癌前病变的临床关联

PLGC 患者的证型构成受研究对象、病理阶段及辨证标准影响。欧阳劲光等^[14]分析 51 例早期胃癌及胃癌前病变患者, 其中脾胃湿热证 10 例, 占 19.61%。王阳等^[15]纳入 480 例胃黏膜低级别或不确定性异型增生患者, 共记录单一及复合证候 706 次, 脾胃湿热证出现 80 次, 占 11.33%; 在 276 例单一证候患者中占 9.78%。上述数据表明, 脾胃湿热证并非唯一优势证型, 但在不同研究人群中均有一定分布。

证型还可能与胃镜和病理表现相关。张瑞芬等^[16]分析 271 例慢性萎缩性胃炎及癌前病变患者, 其中 139 例为癌前病变; 脾胃湿热型在总体证型中位列第三, 且胃黏膜糜烂相对多见。证素研究提示, 湿、热、瘀等因素可见于不同病理阶段, 其组合可能随病变程度变化^[8, 9]。此

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81904175) **通信作者:** 黄学宽, 电子信箱: xkhuang2002@126.com

外，脾胃湿热证患者 Hp 感染率或感染程度相对较高，并可伴炎性细胞浸润、黏膜活动性改变、白细胞介素-1 β （interleukin-1 β ，IL-1 β ）表达升高及局部菌群异常^[7, 17-20]。这些结果为证候与胃黏膜炎症微环境之间的联系提供了初步依据。

目前证据主要来自单中心横断面调查或回顾性研究，且部分研究混合纳入慢性萎缩性胃炎、胃癌前状态、PLGC 及早期胃癌患者。不同研究的证候诊断、Hp 检测及病理评价方法亦不完全一致。现有资料可支持脾胃湿热证与 Hp 感染、炎症活动、糜烂及微生态异常存在相关性，但尚不能证明其具有 PLGC 特异性标志物，也不能确定其与病变进展之间的因果关系。此外，证候与病理阶段之间可能存在动态转换。湿、热、瘀等证素可随病程组合变化，单次辨证难以反映长期演变。后续研究宜在同一患者中重复采集证候、胃镜、病理及组学资料，分析证候转化与炎症活动、肠化生范围和异型增生程度的同步变化，以提高证候分层对病程判断的解释力。

2 脾胃湿热证与 PLGC 炎—癌转化相关的现代生物学机制

现有研究提示，PLGC 炎—癌转化涉及胃微生态、炎症免疫、代谢及表观遗传等多环节^[11-13]。这些环节之间可能相互影响，但其发生顺序和因果关系尚未完全明确。直接针对 PLGC 脾胃湿热证开展的微生物组、代谢组、转录组及表观遗传研究仍较少，以下内容仅用于梳理可能关联，并非已证实的连续机制链条。

2.1 胃微生态失衡与持续抗原刺激

Hp 感染是 PLGC 的重要危险因素，但不能完全解释病变进展。部分感染者并未发生胃癌，部分患者根除 Hp 后萎缩或肠上皮化生仍可持续，提示胃内微生态整体失衡亦可能参与癌前演变^[21-24]。正常胃微生态有助于维持黏膜屏障、局部免疫和代谢稳态；当菌群多样性下降、条件致病菌增多或菌群功能发生改变时，可持续刺激黏膜免疫反应，促进炎性因子释放、上皮屏障损伤和异常修复。动物实验进一步显示，胃癌或癌前病变来源的胃微生物群可加重胃黏膜炎症和病理改变^[25]。2025 年针对 Hp 阴性胃癌前病变患者的研究发现，慢性胃炎、肠上皮化生与异型增生阶段的胃黏膜菌群结构存在差异^[24]，提示除 Hp 外，非 Hp 菌群也可能参与病变演进。但该研究未进行中医证候分层，其结果只能作为 PLGC 微生态变化的直接证据，不能据此认定脾胃湿热证具有特异性菌群特征。

Hp 相关胃病证型研究发现，脾胃湿热证可表现为菌群多样性下降、乳酸杆菌等有益菌减少、部分条件致病菌增加，并伴炎症水平升高^[20, 26]。菌群紊乱可通过 Toll 样受体（Toll-like receptors, TLRs）、核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）等通路持续激活炎症反应，也可借助菌群代谢产物影响脂质代谢、能量代谢和氧化应激^[27-30]。上述变化与“湿热内蕴、久蕴不清”的病机具有一定相似性，但现有研究多基于 Hp 相关胃病或胃癌人群，且菌群检测方法和样本类型不一，尚不足以证明微生态异常是 PLGC 脾胃湿热证的独立或特异性机制。

2.2 炎症免疫失衡

慢性炎症是 PLGC 进展的重要基础。Hp 感染和微生态失衡可持续激活胃黏膜上皮细胞及固有免疫细胞，促进炎性细胞浸润、黏膜损伤和异常修复^[27]。白细胞介素-1 β （interleukin-1 β ，IL-1 β ）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等促炎因子升高后，可进一步激活 NF- κ B 和信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription

3, STAT3)。NF- κ B 促进炎症介质持续表达，STAT3 与细胞增殖、抗凋亡和免疫调节有关，二者持续活化可形成炎症正反馈，并使黏膜损伤与异常修复长期并存^[27]。

长期炎症还可伴调节性 T 细胞（regulatory T cells, Treg）、髓系来源抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSC）增加及巨噬细胞极化改变，形成促炎与免疫抑制并存的微环境，并削弱对异常上皮细胞的免疫监视^[11, 27]。脾胃湿热证与 Hp 感染、IL-1 β 升高及黏膜炎症活动已有一定临床证据^[31]，可为“湿热内蕴、久热不清”与持续炎症之间的联系提供解释。然而，目前针对该证候的研究多集中于少数炎症因子，Treg、MDSC 及巨噬细胞表型是否具有证候特异性，仍缺乏多指标和多中心验证。在病证结合研究中，还应区分炎症程度与证候属性。若仅比较单个细胞因子，难以判断指标升高是由病变阶段、Hp 状态还是脾胃湿热证本身所致。后续研究应设置病理程度和 Hp 状态匹配的非湿热证对照，并结合组织免疫定位与外周血检测，以提高证候关联判断的可靠性。

2.3 代谢重编程

代谢重编程并非仅发生于肿瘤形成后，在胃黏膜萎缩和肠化生阶段即可出现。2025 年代谢组学研究显示，不同胃癌前阶段具有差异性代谢谱，涉及甘油磷脂、有机酸等多类代谢物^[32]。Hp 感染、微生态紊乱和炎症因子还可通过 IL-1 β 、IL-6、NF- κ B 及 STAT3 等信号影响葡萄糖、脂质和氨基酸利用，使上皮细胞和免疫细胞处于较高代谢负荷。炎症与代谢之间的相互作用既可为异常细胞增殖提供物质基础，也可进一步加重局部炎症和黏膜损伤^[27, 32, 33]。值得注意的是，2025 年组织代谢组学研究为 PLGC 不同病理阶段的代谢差异提供了直接证据^[32]，但研究未按中医证候分组。因此，其筛选出的差异代谢物可用于解释癌前病变的代谢变化，尚不能作为脾胃湿热证的特异性标志物。

慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证患者可见甘油磷脂代谢、脂肪酸氧化和能量代谢通路改变^[34, 35]；胃复春动物实验亦显示菌群结构与甘油磷脂、花生四烯酸代谢可同步变化^[36]。脂质代谢异常可影响细胞膜结构和炎症信号传导，活性氧（reactive oxygen species, ROS）积聚则可能促进脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）损伤和基因不稳定性，并影响免疫细胞极化和效应功能^[12, 33, 37]。这些结果可从代谢负荷和稳态失衡角度解释脾胃湿热证的部分生物学特征，但现有研究多集中于慢性胃炎、外周血代谢物或动物模型，样本量和分析平台差异较大。PLGC 脾胃湿热证是否存在稳定、可重复的组织或血液代谢标志物仍需验证。

2.4 基因表达与表观遗传重塑

慢性炎症和代谢压力可影响胃黏膜上皮基因表达。NF- κ B、STAT3 持续激活不仅促进促炎因子表达，还可调控细胞周期、凋亡、增殖及分化相关基因，使异常增殖和抗凋亡倾向增强^[27]。胃癌前阶段还可出现细胞可塑性增强、分化程序改变和转录调控异常，提示分子变化可早于或伴随组织病理演变发生^[12]。

表观遗传异常是连接慢性炎症与癌前转化的重要环节。炎症和氧化应激可改变 DNA 甲基化，导致部分抑癌基因沉默或炎症相关基因持续表达，从而破坏胃黏膜稳态。微小核糖核酸（microRNA, miRNA）和长链非编码核糖核酸（long non-coding RNA, lncRNA）亦可通过调控炎症、细胞增殖、凋亡及代谢相关基因参与 PLGC 演变^[12, 37, 38]。与短暂炎症反应相比，表观遗传改变具有相对稳定性，可能使异常细胞状态持续存在，并增加病变进展的生物学基础。

现有研究显示，脾胃湿热证患者可见炎症相关基因、黏膜屏障相关基因及非编码 RNA 表达异常^[19, 38, 39]。这提示该证候可能与特定分子调控状态相关，但相关证据主要来自慢性胃炎或跨疾病比较，研究对象、样本类型及检测平台差异明显，尚不能证明其为 PLGC 脾胃湿热证的特异性改变。未来仍需在统一证候分层和病理评价基础上，开展胃黏膜转录组、表观基因组及非编码 RNA 联合研究，并验证候选标志物的稳定性。同时，可通过纵向随访观察候选分子随证候转化和病理进展的变化，避免将横断面差异误判为稳定的证候标志物。

3 小结与展望

PLGC 炎—癌转化涉及胃微生态失衡、炎症免疫激活、代谢重编程及表观遗传改变。胃微生态异常可提供持续抗原刺激，炎症信号促进黏膜损伤与异常修复，代谢改变影响细胞增殖、免疫效应和氧化应激，表观遗传异常则可能使上述细胞状态相对稳定。各环节并非彼此孤立，而可能通过炎症介质和代谢产物相互影响，但其时序和因果关系尚未明确。

脾胃湿热证在 PLGC 相关研究中反复出现，并与 Hp 感染、胃黏膜炎症、糜烂及部分微生态和代谢异常相关。中医“湿热内蕴、久热不清”的病机可为持续炎症和黏膜微环境失衡提供一种证候层面的认识。然而，现有研究多为横断面、回顾性或基于慢性胃炎人群的间接推断，且缺乏统一的证候标准和多组学重复验证。本文所述四个层面仅为可能关联框架，并非已证实的证候特异性机制链条。

今后应统一证候诊断、Hp 检测和病理分层标准，开展多中心、大样本前瞻性研究，并联合胃黏膜病理、微生态组、代谢组、转录组及表观遗传指标，验证脾胃湿热证是否具有稳定的标志物组合。在干预研究中，还应明确清热化湿法的适宜人群、病理终点和随访周期，比较证候改善与病理、微生态及代谢指标变化之间的关系，以提高病证结合研究的可重复性和临床解释力。未来还需关注同一患者证候、病理和组学指标的动态变化，以区分疾病阶段效应与证候效应。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] Tong QY, Pang MJ, Hu XH, et al. Gastric intestinal metaplasia: progress and remaining challenges[J]. *J Gastroenterol*, 2024, 59(4): 285-301.
- [4] 张晓丽, 李媛, 姜希娟, 等. 慢性萎缩性胃炎“炎-癌”转化机制及中医药的治疗潜力[J]. *生命的化学*, 2026, 46(1): 56-68.
- [5] 张心放, 郭文昭, 于晨阳, 等. 慢性萎缩性胃炎“炎-癌”转化机制及中医药治疗研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 295-304.
- [6] 林翔英, 林翠丽, 田琳, 等. 脾胃湿热与胃癌前病变炎-癌转化机制的关系简析[J]. *中医杂志*, 2021, 62(17): 1473-1477.
- [7] Zhang Y, Chen X, Gong L, et al. Associations of interleukin-1beta with H. pylori-induced gastric atrophy and syndrome of dampness-heat in the spleen and stomach in subjects with H. pylori-related gastric diseases[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6409485.

- [8] 黄远程, 潘静琳, 黄超原, 等. 慢性萎缩性胃炎癌前病变证型、证素演变规律文献研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(20): 1778-1783.
- [9] 程若东, 崔一鸣, 陈璐, 等. 基于 Logistic 回归模型的慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3623-3626.
- [10] 廖云辉, 黄健, 孙月明, 等. 胃癌前病变脾胃湿热证的证治研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(23): 182-185.
- [11] Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(7): 451-467.
- [12] Goldenring JR, Mills JC. Cellular plasticity, reprogramming, and regeneration: metaplasia in the stomach and beyond[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(2): 415-430.
- [13] Crowe SE. Helicobacter pylori infection[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1158-1165.
- [14] 欧阳劲光, 查安生. 51 例早期胃癌及癌前病变患者中医证型特点及内镜黏膜下剥离术的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(2): 100-105.
- [15] 王阳, 王萍, 李中玉, 等. 480 例胃黏膜异型增生患者的中医证候分布规律及其与病理改变的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(5): 333-339.
- [16] 张瑞芬, 贾婷婷, 张海荣, 等. 慢性萎缩性胃炎及癌前病变中医证型分布与胃镜下表现和病理改变的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(1): 42-48,55.
- [17] 杜杰. 幽门螺杆菌感染与脾胃湿热证的相关性分析[J]. 系统医学, 2019, 4(7): 129-131.
- [18] 杨闪闪, 王灼慧, 张学智, 等. 幽门螺杆菌感染与脾胃湿热证的相关性探讨[J]. 北京中医药, 2018, 37(10): 938-941.
- [19] Hu L, Li HY, Chen WQ, et al. Ultrastructure characteristics of different Chinese medicine syndromes of Helicobacter pylori-correlated gastric diseases[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(12): 917-921.
- [20] 廖桂彬, 唐舒婷, 廖晓意, 等. Hp 相关性胃病脾胃湿热证、脾气虚证的胃黏膜菌群特征及炎症水平分析[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(7): 576-583,650.
- [21] Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(1): 28-37.
- [22] Huang H, Zhong W, Wang X, et al. The role of gastric microecological dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1218395.
- [23] Liu Z, Zhang D, Chen S. Unveiling the gastric microbiota: implications for gastric carcinogenesis, immune responses, and clinical prospects[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 118.
- [24] Kim HN, Kim MJ, Jacobs JP, et al. Gastric microbiota associated with gastric precancerous lesions in Helicobacter pylori-negative patients[J]. *Microorganisms*, 2025, 13(1): 81.
- [25] Kwon SK, Park JC, Kim KH, et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice[J]. *Gut*, 2022, 71(7): 1266-1276.
- [26] 程明, 胡玲, 劳绍贤. 幽门螺杆菌和乳酸杆菌菌群失调与慢性胃病脾胃湿热证发病的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1273-1275.
- [27] Zhang S, Shen Y, Liu H, et al. Inflammatory microenvironment in gastric premalignant lesions: implication and application[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1297101.
- [28] Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. *Gut*, 2018, 67(6): 1024-1032.
- [29] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. *Gut*, 2018, 67(2): 226-236.
- [30] Kazmierczak-Siedlecka K, Daca A, Roviello G, et al. Interdisciplinary insights into the link between gut microbiome and gastric carcinogenesis: what is currently known?[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1): 1-10.
- [31] Chen WQ, Hu L, Li HY, et al. Interleukin-12 and interferon- γ acting on damp-heat of spleen-stomach syndrome triggered by Helicobacter pylori[J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(6): 827-834.
- [32] Zhang X, Lin Z, Xu B, et al. Unveiling gastric precancerous stages: metabolomic insights for early detection and intervention[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 318.
- [33] Shang Z, Ma Z, Wu E, et al. Effect of metabolic reprogramming on the immune microenvironment in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116030.
- [34] 王亮, 曹云, 李中峰, 等. 慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证和脾胃虚寒证患者的血浆代谢组学特征[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 131-136.
- [35] 徐晓惠, 孙易娜, 杨琼, 等. 基于代谢组学技术的慢性胃炎脾胃湿热证病机转化规律研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2607-2615.

- [36] Xie W, Wang N, Wang M, et al. Gut microbiome modulation by Weifuchun Capsules alleviates chronic atrophic gastritis: a combined microbiota and metabolomics approach[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1634410.
- [37] Guo T, Zhao S, Zhu W, et al. Research progress on the biological basis of traditional Chinese medicine syndromes of gastrointestinal cancers[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e20653.
- [38] Li B, Su Y, Xiang N, et al. Comparative serum microRNA array analysis of the spleen-stomach dampness-heat syndrome in different diseases: chronic hepatitis B and chronic gastritis[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, 304(11): 2620-2631.
- [39] Mei WX, Lao SX, Yu N, et al. Relationship between gene expressions of aquaporin 3 and 4 and various degrees of spleen-stomach dampness-heat syndrome in chronic superficial gastritis[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2010, 8(2): 111-115.