

中药干预进展期胃癌的研究现状

吴 淇¹, 赵博南¹, 季灵萍¹, 房己任¹, 刘沈林¹, 戴玲颖², 邹 玺^{1*}

(1. 南京中医药大学附属医院肿瘤内科, 南京 210029; 2. 启东市人民医院胃肠外科, 江苏 南通 226200)

摘要: 进展期胃癌 (AGC) 患者初诊时多已处于局部晚期或伴远处转移阶段, 复发转移、继发耐药以及系统治疗相关毒副反应仍是限制疗效和改善预后的主要问题。AGC 的发生发展涉及肿瘤增殖失控与凋亡逃逸、上皮-间质转化 (EMT) 介导的侵袭转移、获得性耐药、代谢重编程以及免疫抑制性肿瘤微环境等相互关联的过程。现有基础研究显示, 中药单体可通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (JAK/STAT) 等信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、抑制 EMT、提高耐药细胞对化疗的敏感性并调节代谢重编程。中药复方则主要依据中医病机与辨证治法进行组方, 多与化疗等标准治疗联合应用, 并可通过调控免疫检查点、免疫抑制细胞及 EMT 相关网络改善治疗耐受性、生活质量和侵袭转移相关表型。本文围绕 AGC 进展的关键现代机制, 综述中药单体及复方的相关研究进展, 以期后续机制研究和临床应用提供参考。

关键词: 进展期胃癌; 中药单体; 中药复方

中图分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2026)08-1001-08

Research progress on traditional Chinese medicine intervention in advanced gastric cancer

WU Qi¹, ZHAO Bonan¹, JI Lingping¹, FANG Jiren¹, LIU Shenlin¹, DAI Lingying², ZOU Xi^{1*}

(1. Department of Medical Oncology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Qidong People's Hospital, Nantong 226200, China)

Abstract: Patients with advanced gastric cancer (AGC) are frequently diagnosed at locally advanced stage or with distant metastases. Recurrence and metastasis, acquired drug resistance, and systemic treatment-related toxicities remain major challenges limiting efficacy and prognosis improvement. The development and progression of AGC involve interconnected processes, including uncontrolled tumor proliferation and evasion of apoptosis, epithelial-mesenchymal transition (EMT) - mediated invasion and metastasis, acquired drug resistance, metabolic reprogramming, and an immunosuppressive tumor microenvironment. Current basic research indicates that single-component Chinese herbs can regulate signaling pathways such as phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), thereby inhibiting tumor cell proliferation, inducing apoptosis, suppressing EMT, enhancing chemosensitivity in drug-resistant cells, and modulating metabolic reprogramming. Chinese medicine compound prescriptions are primarily prescribed according to TCM pathogenesis and treatment based on syndrome differentiation. They are commonly combined with standard therapies such as chemotherapy and can improve treatment tolerance, quality of life, and phenotypes related to invasion and metastasis by regulating immune checkpoints, immunosuppressive cells, and EMT-related networks. Focusing on the key

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973782); 江苏省卫生健康委 2022 年度医学科研立项项目 (ZD2022070); 2024 年度南通市市级科技计划指导性项目 (MSZ2024102)

作者简介: 吴 淇 (2000—), 女, 硕士研究生, 主要从事中医药防治肿瘤研究

***通信作者:** 邹 玺, 女, 教授, 博士研究生导师, 电子邮箱-zxvery@126.com

modern mechanisms of AGC progression, this article reviews the research advances in Chinese medicine monomers and compound prescriptions, aiming to provide references for subsequent mechanistic studies and clinical applications.

Keywords: advanced gastric cancer; traditional Chinese medicine monomers; traditional Chinese medicine compound prescriptions

胃癌早期临床症状往往不典型,临床确诊时相当一部分患者已处于进展期,这是导致胃癌相关死亡负担长期较高的主要原因之一^[1]。尽管现代医学已形成以手术、放疗、化疗及靶向、免疫治疗为核心的综合治疗体系,且近年在程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂联合化疗的长期随访中观察到持续生存获益,但对进展期患者而言,整体疗效与预后仍存在明显局限,且疗效获益与程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)等生物标志物分层密切相关^[2]。复发转移仍是进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)治疗失败的关键因素之一。既往研究提示II、III期胃癌术后患者约有60%在2~3年内出现复发转移,AGC患者5年生存率仅约30%~40%^[3]。此外,长期系统治疗过程中获得性耐药(尤其多药耐药)会削弱化疗与后续治疗的持续获益,是影响生存期的关键问题之一^[4]。

对多数AGC患者而言,以化疗为基础,联合放疗、靶向或免疫治疗的系统治疗是主要策略,但毒副反应常成为限制因素^[5]。化疗过程中常见不良反应包括胃肠道不适、造血功能受损及周围神经系统损伤等,显著影响依从性与生活质量^[6]。以常用药物为例,奥沙利铂与氟尿嘧啶类方案可引起胃肠道反应、白细胞减少及周围神经损害,严重时需降低剂量或中断治疗^[7-8]。

因此,寻找更安全、可长期应用的综合干预策略尤为重要。近年来,免疫检查点抑制剂联合化疗以及靶向新靶点等策略不断扩展AGC的治疗选择;而中医药因其多靶点、多通路特点,与化疗、放疗、靶向及免疫治疗联合应用的报道逐渐增多,尤其在减轻治疗相关不良反应、改善症状与生活质量方面具有临床应用基础^[9-10]。本文旨在整合及梳理中药干预AGC的研究现状,分别归纳中药单体在抑制肿瘤进展、抑制侵袭转移、逆转耐药及调控代谢重编程等方面的机制证据,以及基于“健脾益气、扶正培

本、活血化瘀、解毒散结”中医治则的中药复方在联合标准治疗、增效减毒、改善治疗耐受性、调控免疫微环境和抑制转移等方面的研究进展,并讨论现有不足与未来研究方向,以期为中西医结合治疗策略优化及后续高质量临床研究提供参考。

1 进展期胃癌进展的关键现代机制

1.1 肿瘤增殖失控与凋亡逃逸

AGC持续生长首先依赖促增殖信号持续活化和细胞死亡程序受抑。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、Janus 激酶2/信号转导与转录激活因子3(Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)等通路可促进细胞周期推进、蛋白合成和抗凋亡分子表达,使胃癌细胞获得持续增殖优势^[11];线粒体凋亡信号受抑及肿瘤抑制通路失活则有利于异常细胞存活^[12]。单细胞研究进一步显示,转移性胃癌中存在不同恶性细胞谱系和转录状态,部分高增殖或癌干样亚群可在治疗压力下被选择并持续扩增,成为残存病灶、复发及后续耐药的重要细胞基础^[13-14]。因此,抑制增殖信号并恢复凋亡程序是阻断AGC持续进展的基础环节。

1.2 EMT介导的侵袭转移与复发

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)使胃癌细胞降低上皮黏附特征,并获得迁移、侵袭、干性及治疗耐受等表型,是连接局部进展、远处播散和复发的重要过程^[15]。治疗后残存肿瘤细胞、肿瘤内异质性与微环境选择压力可共同促进具有EMT或混合表型的亚克隆扩增^[13]。在播散过程中,失巢凋亡抵抗使脱离原发灶的细胞能够在循环中存活。丝氨酸蛋白酶抑制剂E1(serpin family E member 1, SERPINE1)相关研究表明,失巢凋亡抵抗可与EMT、细胞外基质重塑及免疫抑制性微环境协同,促进胃癌远处转移^[16]。此外,肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞及细胞外基质通过细胞通讯、血管生成和基质重构形成转移支持性生态位,增加残存细胞再激活和转移定植

的可能性^[14]。

1.3 获得性耐药与代谢重编程

AGC获得性耐药由多种机制共同驱动,包括药物外排增强、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤修复加强、凋亡阈值升高、旁路信号激活、表型可塑性及癌干样细胞富集等^[17-18]。铁死亡防御是其中的重要环节:信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)持续活化可维持溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)等抗氧化体系,降低脂质过氧化并削弱化疗诱导的细胞死亡;抑制该轴可恢复胃癌细胞对治疗的敏感性^[19]。在抗血管生成药物耐药模型中,烷基甘油酮磷酸合酶(alkylglycerone phosphate synthase, AGPS)下调可减少多不饱和醚磷脂底物,使胃癌细胞逃避阿帕替尼诱导的铁死亡^[20]。与此同时,PI3K/Akt、缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)及c-Myc等通路驱动有氧糖酵解,通过提供能量和生物合成底物、维持氧化还原稳态并促进乳酸积累,提高肿瘤细胞在缺氧和药物压力下的存活能力^[21-23]。因此,细胞死亡逃逸与代谢重编程相互耦联,共同促进耐药。

1.4 免疫逃逸与免疫抑制性肿瘤微环境

免疫逃逸既可由肿瘤细胞自身改变引起,也受到肿瘤微环境中免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、细胞外基质及可溶性因子的持续塑造^[24-25]。肿瘤细胞可通过上调PD-L1、削弱抗原呈递和释放免疫抑制因子,使分化簇8阳性T细胞(cluster of differentiation 8-positive T cells, CD8⁺ T cells)及自然杀伤细胞(natural killer cells, NK cells)功能受限^[26];调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)和M2型肿瘤相关巨噬细胞富集,则进一步形成免疫抑制性细胞网络^[25]。研究显示,胃癌细胞分泌的legumain可促进巨噬细胞向M2型极化,从而降低抗PD-1治疗反应^[27];主要易化因子超家族结构域蛋白2A(major facilitator superfamily domain-containing protein 2A, MFSD2A)上调可减少转化生长因子 β_1 (transforming growth factor-beta 1, TGF- β_1)释放、增强CD8⁺ T细胞活化并缓解耗竭,提高胃癌对PD-1阻断的敏感性^[28]。此外,糖酵解增

强造成的葡萄糖竞争、乳酸积累和酸化环境可抑制效应T细胞,并增强免疫抑制细胞功能,使代谢重编程与免疫逃逸进一步耦联^[29]。

上述机制并非彼此孤立,增殖失控和凋亡逃逸促进肿瘤持续生长,EMT和失巢凋亡抵抗推动播散,铁死亡防御与代谢重编程帮助残存克隆在治疗压力下存活,免疫抑制性微环境则为其持续扩增和再定植提供条件^[12]。

2 中药干预进展期胃癌的研究现状

2.1 中药单体的干预机制研究

基于上述AGC进展机制,中药单体研究主要围绕增殖失控与凋亡逃逸、EMT介导的侵袭转移、获得性耐药及代谢重编程等关键环节展开。现有研究显示,中药单体可通过调控PI3K/Akt、JAK/STAT3等相关通路,抑制肿瘤增殖、诱导细胞凋亡、抑制EMT、提高耐药细胞对化疗的敏感性并限制糖酵解,为其干预AGC提供实验依据。

2.1.1 抑制肿瘤增殖与诱导凋亡 增殖信号持续活化与凋亡逃逸是AGC肿瘤负荷增加和残存克隆形成的基础^[30],因此同时抑制促增殖通路并恢复细胞死亡程序是单体研究的重要方向。Xu等^[31]研究发现,小檗碱(Berberine)可通过调控JAK2/STAT3下调白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)抑制胃癌发展。体外实验显示其可抑制胃癌细胞增殖、迁移与侵袭并诱导凋亡及G0/G1阻滞,体内实验亦可抑制肿瘤生长,提示其可能通过炎症、增殖和侵袭等环节发挥作用。Song等^[32]发现,汉黄芩素(Wogonin)可抑制胃癌细胞增殖并诱导凋亡,同时降低侵袭迁移能力,其机制可能与JAK/STAT3通路抑制相关。在线粒体凋亡路径上,Sun等^[33]在人胃癌HGC-27细胞中观察到冬凌草甲素(Oridonin)可诱导凋亡,并伴随凋亡蛋白酶激活因子1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)、细胞色素c和caspase-3等关键分子改变,为中药单体调控线粒体凋亡提供了证据。

2.1.2 抑制侵袭转移与EMT EMT可增强胃癌细胞迁移、侵袭、干性和失巢凋亡抵抗,是形成转移灶和治疗后复发的重要机制,因此抑制EMT及相关血管生成、免疫检查点信号是单体研究的重点^[34]。Liu等^[35]报道黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)可通过上调微小RNA-195-5p(microRNA-195-5p, miR-195-5p)抑制胃癌EMT与血管生成,并提示其作用与miR-195-5p调控PD-L1相关。Kou等^[36]提出薯蓣

皂苷 (Dioscin) 可通过上调连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 并抑制血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) /PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 通路, 从而抑制胃癌 EMT, 提示其可能通过血管生成和存活信号影响侵袭转移。Dou 等^[37]研究发现淫羊藿次苷 II (Icariside II) 对胃癌细胞具有抑制增殖、促进凋亡的作用并抑制异种移植瘤生长, 其作用与 Wnt/ β -catenin 信号改变有关, 为该通路参与肿瘤进展与侵袭提供了新的证据。总体而言, 单体抗转移研究正从 EMT 标志物变化扩展到免疫检查点、血管生成和 EMT 共同参与的调控网络。

2.1.3 逆转耐药与化疗增敏 耐药, 尤其对含铂与氟嘧啶方案的获得性耐药是影响 AGC 长期获益的重要因素^[38]。铁死亡防御可降低脂质过氧化并帮助耐药细胞存活, 因此诱导铁死亡已成为化疗增敏的重要方向。Shao 等^[39]研究发现黄芩苷 (baicalin) 可通过多通路激活铁死亡, 抑制奥沙利铂耐药胃癌 HGC27/L 细胞活性并增强其对奥沙利铂的敏感性, 明确提出其为激活肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, p53) 介导铁死亡相关的增敏证据。Guan 等^[40]提出丹参酮 IIA (tanshinone IIA) 可通过 p53 上调介导 SLC7A11 下调, 从而诱导铁死亡并抑制胃癌细胞增殖; 在 BGC-823 异种移植模型中观察到脂质过氧化与铁死亡增强, 铁死亡抑制剂可削弱其体内抗肿瘤效应, 构建了从体外到体内较完整的因果证据链。该研究中还显示, GPX4、铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 及 SLC7A11 等铁死亡相关抗氧化系统与肿瘤生长、转移及治疗抵抗密切相关, 为中药单体增敏化疗及潜在协同免疫治疗提供了更广阔的机制背景^[19,41]。此外, Zhou 等^[42]研究指出异葫芦素 B (isocucurbitacin B) 可靶向 STAT3 并下调 STAT3/SLC7A11/GPX4 轴诱导铁死亡, 提示 STAT3 可能是炎症、免疫和耐药交叉调控中的重要节点。

2.1.4 调控代谢重编程 代谢重编程, 尤其是氧糖酵解增强, 不仅为肿瘤提供能量与合成底物, 也可导致乳酸堆积与微环境酸化, 进而促进免疫抑制、侵袭转移与耐药形成。围绕糖酵解、乳酸生成和免疫抑制开展的单体研究体现了抑制肿瘤生长与侵袭, 以通过降低乳酸与酸化程度间接改善免疫效应并提

高药物敏感性的治疗策略。在甘草来源成分中, Wu 等^[43]的研究指出甘草查尔酮 A (Licochalcone A, LicA) 可下调胃癌细胞己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 表达, 显著抑制葡萄糖消耗与乳酸产生, 从而抑制增殖与克隆形成。该研究从机制上提示其与 Akt 信号调控 HK2 表达相关, 构建了 PI3K/Akt、HK2 与糖酵解表型之间的证据关联。Zhao 等^[44]报道蒲公英甾醇 (Taraxasterol, TAX) 可通过抑制甘油-3-磷酸脱氢酶 2 (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2, GPD2) 介导的糖酵解抑制胃癌进展, 并促进凋亡, 提出 GPD2 可能为潜在代谢靶点。

2.2 中药复方

与中药单体相比, 中药复方及中成药是目前中医临床干预 AGC 更常采用的形式。复方基于君臣佐使配伍规律, 多与替吉奥联合奥沙利铂 (S-1 plus oxaliplatin, SOX)、亚叶酸钙联合氟尿嘧啶和奥沙利铂 (folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin, FOLFOX) 等化疗方案联合应用。中医学根据胃脘疼痛、噎膈、反胃、积聚及癥瘕等临床表现认识胃癌, 进展期常呈本虚标实、虚实夹杂, 表现为正气亏虚与痰、瘀、毒互结并存, 并可出现流注转移^[6,45-46]。其中, 正虚和脾胃受损为健脾益气、扶正培本提供组方依据; 气滞血瘀、痰毒互结及流注转移则对应活血化瘀、解毒散结等治法^[47]。

2.2.1 健脾益气类复方 AGC 病久及手术、化疗反复耗伤脾胃, 患者常见纳少、乏力、消瘦、便溏、气短等脾气亏虚表现; 脾失健运又易致痰湿内生、气血生化乏源, 进一步影响治疗耐受和康复^[48]。因此, 复方多以健脾益气为基础, 在扶正改善宿主状态的同时配合理气化湿、解毒散结, 以防补而碍胃或补而留邪^[49]。

已有研究显示, 健脾益气类方药可通过 PI3K/Akt、HIF-1 α 、c-Myc 及非编码 RNA 等轴线影响糖酵解酶表达和乳酸生成, 提示其可能在改善宿主营养与能量代谢状态的同时, 直接限制肿瘤细胞的代谢适应^[10,47,50]。肿瘤微环境由肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、细胞外基质及可溶性因子共同构成; 现有健脾益气复方研究主要集中于其中的免疫和炎症组分。Xu 等^[51]报道加味补中益气汤 (modified Bu-zhong-yi-qi decoction, mBYD) 可与 5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 5-FU) 协同抑制胃癌进展, 并通过 PD-1/PD-L1 依赖的 T 细胞免疫反应发挥

作用;在胃癌异种移植模型中, mBYD 提高 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值, 降低 PD-1 表达的 CD8⁺ T 细胞比例及 Tregs 比例, 同时通过 PI3K/AKT 通路抑制肿瘤细胞 PD-L1 表达, 从而增强抗肿瘤免疫效应。mBYD 由黄芪、党参、白术益气健脾, 当归养血和营, 炙甘草补中调和, 升麻、柴胡升举清阳, 陈皮理气醒脾, 三棱、莪术破血行气、消积散结, 体现补中寓消、扶正祛瘀的特点。此外, Yuan 等^[52]在 AGC 患者中开展非随机对照研究, 观察到扶正清毒解毒方 (FZQDD) 联合 SOX 可改善癌相关症状与生活质量, 并提示其可能通过抑制 IL-6、TGF- β 等炎症因子分泌、抑制 MDSCs 趋化募集以及下调 PI3K/Akt 通路而产生抗肿瘤效应。FZQDD 以黄芪益气扶正, 白术、茯苓、山药、薏苡仁健脾渗湿, 青羊参、陈皮、半夏、紫苏梗、藿香理气化湿、和胃止呕, 菝葜、石见穿、白英、白花蛇舌草、龙葵等清热解毒、散结消癥, 形成益气健脾、化湿和胃与清毒散结并用的配伍特点, 兼顾化疗后正虚脾弱与痰湿毒结^[52]。

2.2.2 活血化瘀与解毒散结类复方

随病程迁延, 气虚推动无力、气滞血行不畅, 可使瘀血、痰浊与癌毒互结, 表现为胃脘刺痛拒按、固定肿块、舌质暗或有瘀斑, 并可随络脉流注形成转移。因此, 治疗在扶正基础上强调活血化瘀、解毒散结, 使瘀去络通、毒解结消; 但进展期正气已虚, 破血攻积之品需与益气养血药配伍, 以避免攻伐太过^[53-54]。

侵袭转移是 AGC 治疗失败的重要原因, 复方干预在抑制 EMT、降低迁移侵袭和减少转移定植方面已有较明确的机制证据。吴存恩等^[55]表明, miR-27a-3p 在胃癌组织中上调且 IV 期高于 I-III 期, 过表达 miR-27a-3p 可增强胃癌细胞侵袭迁移, 沉默则降低侵袭性; 益气化瘀解毒方经 miR-27a-3p/RCBTB1/ β -catenin 轴可抑制 EMT 抗转移。益气化瘀解毒方以生黄芪、党参、炒白术益气健脾; 当归、白芍养血和营; 陈皮理气和中; 三棱、莪术破血行气、消积散结; 石见穿、白花蛇舌草清热解毒。全方以益气为本、化瘀解毒为标, 体现扶正祛邪、攻补兼施, 主要针对术后或化疗后气虚、瘀毒残留及复发转移风险。卢娟娟等^[56]以人胃癌 MKN45、MGC803 细胞为模型, 探讨胃肠安通过 CMTM6/PD-L1 轴抑制胃癌侵袭转移的作用机制。胃肠安以太子参、炒白术、茯苓、白扁豆健脾益气、渗湿和中; 半夏、陈皮、青皮、绿萼梅理气化痰、和胃降逆; 红藤、菝葜、

藤梨根、野葡萄藤清热解毒、活血散结; 生牡蛎、夏枯草、天龙软坚消癥。全方补中有消、消中寓补, 兼顾脾虚、痰湿、气滞与瘀毒, 适合虚实夹杂、痰瘀毒结的状态^[56]。现代研究显示, 益气化瘀解毒方可通过 miR-27a-3p/RCBTB1/ β -catenin 轴抑制 EMT 和肝转移, 胃肠安可通过下调 CMTM6/PD-L1 轴抑制侵袭迁移, 提示两方均可从化瘀解毒、消癥散结等环节抑制胃癌进展。

3 小结与展望

AGC 进展由增殖失控与凋亡逃逸、EMT 介导的侵袭转移、获得性耐药、代谢重编程和免疫抑制性微环境等多环节共同驱动。本文通过总结中药针对进展期胃癌在抑制增殖、诱导凋亡、抑制 EMT、诱导铁死亡及限制糖酵解等方向的中药单体研究及中药复方基于中医治则与标准治疗联合应用, 并通过调节免疫检查点、免疫抑制细胞和侵袭转移相关网络改善治疗耐受性, 探讨了其现代机制及临床应用现状。但该领域研究仍存在明显不足。现阶段的基础研究虽已涉及 PI3K/Akt、JAK/STAT3、HIF-1 α 、miRNA、PD-1/PD-L1、EMT、铁死亡及糖酵解等多条通路, 但部分研究仍停留于现象描述, 关键成分、关键靶点与关键表型之间的因果关系尚未完全厘清^[47]。同时, 复方研究还面临物质基础复杂、作用环节较多、机制线索分散等问题。其次, 临床研究总体证据质量仍有待提高^[57]。现有不少研究存在样本量偏小、随机化及盲法设计不足、结局指标不统一等问题, 且多以客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、Karnofsky 功能状态评分 (Karnofsky performance status, KPS)、不良反应发生率等短期结局为主^[58]。较缺乏直接以总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为主要终点, 并充分结合分子分型、免疫治疗背景及中医证候分层的高质量前瞻性研究^[59]。此外, 中药单体及复方与化疗、靶向及免疫治疗联用时的药代动力学相互作用、安全性边界、适宜剂量范围及优势获益人群尚未完全明确, 这在一定程度上限制了研究成果向精准化、规范化临床应用转化^[9,52]。

未来研究仍需关注以下方面: 可加强中医证候分型与现代生物标志物的结合, 探索证候特征、分子分型和临床结局之间的对应关系; 需进一步明确中药单体及复方作用于肿瘤细胞、免疫细胞和肿瘤

微环境的关键环节, 筛选主要活性成分和核心靶点; 含铂耐药、转移高危、免疫治疗获益不足和治疗相关毒副反应等实际问题仍需开展设计更规范、随访更充分的随机对照试验和真实世界研究, 并尽量统一疗效评价标准; 中医药在化疗增敏、免疫协同、代谢调控和转移防治中的优势还需进一步明确, 使其从经验性辅助治疗逐步走向循证化、精准化应用。随着机制研究和临床证据的不断积累, 中医药在AGC综合治疗中的定位有望进一步清晰。

参考文献:

- [1] YANG W J, ZHAO H P, YU Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2023, 29(16): 2452-2468.
- [2] JANJIGIAN YELENA Y, AJANI JAFFER A, MARKUS M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-Up of the phase III checkmate 649 trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(17):2012-2020.
- [3] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(3):145-149.
- [4] SMYTH ELIZABETH C, MAGNUS N, GRABSCH HEIKE I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [5] LORDICK F, CARNEIRO F, CASCINU S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33(10):1005-1020.
- [6] 王翔, 刘萌萌, 郑风雨, 等. 中医药抑制胃癌复发转移的研究进展[J/OL]. *时珍国医国药*, 1-8[2026-03-31]. <https://link.cnki.net/urlid/42.1436.R.20260127.1630.009>.
- [7] 杨琼, 刘万宝, 白娟, 等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗老年晚期胃癌患者的临床疗效及不良反应[J]. *癌症进展*, 2023, 21(19):2121-2123, 2143.
- [8] 康鹤耀, 董敬远, 陈小华. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗老年晚期胃癌患者的临床疗效[J]. *癌症进展*, 2024, 22(14): 1597-1600.
- [9] BU Z J, WAN S R, PETER S, et al. Effectiveness and safety of Chinese herbal injections combined with SOX chemotherapy regimens for advanced gastric cancer: a Bayesian Network Meta-Analysis[J]. *Journal of Cancer*, 2024, 15(4): 889-907.
- [10] 高坤, 曹洋, 宁子昕, 等. 中医药调节胃癌葡萄糖代谢重编程的研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(1): 168-174.
- [11] MATSUOKA T, YASHIRO M. The role of PI3K/Akt/mTOR signaling in gastric carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3):1441-1463.
- [12] DOUGLAS H, ROBERT W. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [13] WANG R, DANG M, HARADA K, et al. Single-cell dissection of intratumoral heterogeneity and lineage diversity in metastatic gastric adenocarcinoma[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(1):141-151.
- [14] LI Y M, HU X D, LIN R C, et al. Single-cell landscape reveals active cell subtypes and their interaction in the tumor microenvironment of gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(8):3818-3833.
- [15] ZHAO P, WANG C X, FANG E H, et al. Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(18):5403-5410.
- [16] WANG B F, GU B H, GAO L, et al. SERPINE1 facilitates metastasis in gastric cancer through anoikis resistance and tumor microenvironment remodeling[J]. *Small*, 2025, 21(19):e2500136.
- [17] WANG R, ZHANG A S, DU J H, et al. Cancer-associated fibroblast-targeted nanomedicine in solid tumor therapy: From mechanisms of therapeutic resistance to precision stromal modulation[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2026, 21:603425.
- [18] CALABRESE C, NOTARANGELO T. Ferroptosis as a therapeutic vulnerability to overcome chemoresistance in gastric cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2026, 19(6):949.
- [19] OUYANG S M, LI H X, LOU L L, et al. Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer[J]. *Redox Biology*, 2022, 52:102317.
- [20] WANG M H, AN Q Y, LI Z W, et al. The alkylglycerone phosphate synthase sustains the resistance of gastric cancer cells to ferroptosis induced by Apatinib[J]. *Gastric Cancer*, 2025, 28(4):579-597.
- [21] MARILYN M, NGUYEN NHI T, BHUTIA YANGZOM D, et al. Metabolic signature of warburg effect in cancer: An effective and obligatory interplay between nutrient transporters and catabolic/anabolic pathways to promote tumor growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(3):504.
- [22] ZHAO Q, YU H, SHI M Q, et al. Tumor microenvironment characteristics of lipid metabolism reprogramming related to ferroptosis and EndMT influencing prognosis in gastric cancer[J]. *International Immunopharmacology*,

- 2024,137:112433.
- [23] ZHAO L, LIU Y Y, ZHANG S M, et al. Impacts and mechanisms of metabolic reprogramming of tumor micro-environment for immunotherapy in gastric cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(4):378.
- [24] CHU H W, LIU X, ZHUANG X M, et al. Exosomal circFXR1 drives immune evasion and tumor progression through dual regulation of PD-L1 and mTOR signaling in gastric cancer[J]. *Cancer Letters*, 2026, 655:218625.
- [25] WANG C, FAN X, SUN X M, et al. Tumor associated macrophages in gastric cancer dual roles in immune evasion and clinical implications for targeted therapy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16:1706744.
- [26] JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2021, 21(5):298-312.
- [27] PEI X, ZHANG S L, QIU B Q, et al. Cancer cell secreted legumain promotes gastric cancer resistance to anti-PD-1 immunotherapy by enhancing macrophage M2 polarization[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7):951.
- [28] ZHANG B, WANG C M, WU H X, et al. MFSD2A potentiates gastric cancer response to anti-PD-1 immunotherapy by reprogramming the tumor microenvironment to activate T cell response[J]. *Cancer Communications*, 2023, 43(10):1097-1116.
- [29] XU L, LIU J, AN Y Q, et al. Glycolysis-related genes predict prognosis and indicate immune microenvironment features in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):979.
- [30] XU Z Y, TANG J N, XIE H X, et al. 5-Fluorouracil chemotherapy of gastric cancer generates residual cells with properties of cancer stem cells[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2015, 11(3):284-294.
- [31] XU M M, REN L, FAN J H, et al. Berberine inhibits gastric cancer development and progression by regulating the JAK2/STAT3 pathway and downregulating IL-6[J]. *Life Sciences*, 2022, 290:120266.
- [32] SONG Y, ZHAO H, YU R Z, et al. Wogonin suppresses proliferation, invasion and migration in gastric cancer cells via targeting the JAK-STAT3 pathway [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1):30803.
- [33] SUN K W, MA Y Y, GUAN Y P, et al. Oridonin induces apoptosis in gastric cancer through Apaf-1, cytochrome c and caspase-3 signaling pathway[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(48):7166-7174.
- [34] D'AMORE T, BRAVOCO D, DI PAOLA G, et al. Anoikis resistance in gastric cancer: a comprehensive review[J]. *Cell Death & Disease*, 2025, 16(1):528.
- [35] LIU W, CHEN H, WANG D S. Protective role of astragaloside IV in gastric cancer through regulation of microRNA-195-5p-mediated PD-L1 [J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2021, 43(4):443-451.
- [36] KOU Y U, ZHUR T, GU F, et al. Dioscin suppresses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by upregulating Cx43 to inhibit the VEGFA/PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Phytomedicine*, 2026, 150:157646.
- [37] DOU R R, ZHU X W, LIU X Y, et al. Icariside II inhibits gastric cancer progression by suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Cytotechnology*, 2025, 77(3):106.
- [38] NISHIKAWA K, YAMADA Y, ISHIDO K, et al. Impact of progression type on overall survival in patients with advanced gastric cancer based on randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(4):640-645.
- [39] SHAO L H, ZHU L, SU R, et al. Baicalin enhances the chemotherapy sensitivity of oxaliplatin-resistant gastric cancer cells by activating p53-mediated ferroptosis[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1):10745.
- [40] GUAN Z H, CHEN J, LI X L, et al. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation [J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(8):BSR20201807.
- [41] LIU Y X, JIA L Z, YANG L, et al. Research progress on ferroptosis in drug resistance and therapy of gastric cancer [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2025, 152(1):1.
- [42] ZHOU J B, ZHANG H, PAN W W, et al. Isocucurbitacin B targets STAT3 to induce ferroptosis and promote anti-PD1 immunotherapy responses in breast cancer[J]. *International Journal of Surgery*, 2026(online ahead of print).
- [43] WU J, ZHANG X X, WANG Y H, et al. Licochalcone A suppresses hexokinase 2-mediated tumor glycolysis in gastric cancer via downregulation of the Akt signaling pathway[J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(3):1181-1190.
- [44] ZHAO Y, ZHANG L, GUO M, et al. Taraxasterol suppresses cell proliferation and boosts cell apoptosis via inhibiting GPD2-mediated glycolysis in gastric cancer[J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(6):815-825.
- [45] 朱超林, 薛维伟, 潘宇, 等. 胃癌中医病名定义规范化研究探讨[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6):1489-1490.
- [46] 匡子禹, 王佳曦, 曹璐畅, 等. 基于“传舍”理论与“阳虚毒结”探讨胃癌术后复发转移的防治思路[J]. *中医杂志*, 2023, 64(22):2300-2304.
- [47] LIU Y Y, YU X F, SHEN H Z, et al. Mechanisms of tradi-

- tional Chinese medicine in the treatment and prevention of gastric cancer[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156003.
- [48] 金鹏. 2024版CACA胃癌整合诊治指南(精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(13): 650-657.
- [49] 王子昊, 吴勉华. 吴勉华教授辨治胃癌经验采撷[J]. *广西中医药*, 2021, 44(1): 36-38.
- [50] WANG Q S, XUE F Q, ASSARAF UYEHUDA G, et al. Harnessing natural products to surmount drug resistance in gastric cancer: Mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2025, 21(10): 4604-4628.
- [51] XU R H, WU J, ZHANG X X, et al. Modified Bu-zhong-yi-qi decoction synergies with 5 fluorouracile to inhibits gastric cancer progress via PD-1/PD- L1-dependent T cell immunization [J]. *Pharmacological Research*, 2020, 152: 104623.
- [52] YUAN C J, WU S, WU Y, et al. Effects of traditional Chinese medicine "Fuzheng Qingdu Decoction" on autonomic function and cancer-related symptoms in patients with advanced gastric cancer undergoing chemotherapy: A controlled trial [J]. *Integrative Cancer Therapies*, 2024, 23: 15347354241229414.
- [53] 毛启远, 王学谦, 张英, 等. 基于“固本清源”的“五治”理念治疗胃癌经验[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(4): 1808-1811.
- [54] 姜翠红, 刘睿, 王佳, 等. 益气活血法联合化疗治疗中晚期胃癌随机对照试验的Meta分析[J]. *世界中医药*, 2021, 16(8): 1250-1257.
- [55] 吴存恩, 壮雨雯, 周锦勇, 等. miR-27a-3p/RCBTB1/β-catenin轴与胃癌临床特征的关联性及益气化瘀解毒方抑制上皮间质转化的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 819-825.
- [56] 卢娟娟, 李洪霖, 李佳. 胃肠安抑制胃癌侵袭转移的机制研究[J]. *世界中医药*, 2025, 20(1): 61-69.
- [57] DAI Z L, TAN C F, WANG J, et al. Traditional Chinese medicine for gastric cancer: An evidence mapping[J]. *Phytotherapy Research*, 2024, 38(6): 2707-2723.
- [58] YAN Y, WANG H P, XU B W, et al. Chinese herbal medicine combined with oxaliplatin-based chemotherapy for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of contributions of specific medicinal materials to tumor response[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 977708.
- [59] CHENG C W, WU Y X, SHANG H C, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: Recommendations, explanation, and elaboration (traditional Chinese version) [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 167(2): W7-W20.