

顾阳,姜正艳,郑亮,等. 胃癌前病变动物模型的选择与应用研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(1): 144-156.
GU Y, JIANG Z Y, ZHENG L, et al. Research progress on animal models of precancerous lesions of gastric cancer [J]. Acta
Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(1): 144-156.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2026.01.014

胃癌前病变动物模型的选择与应用研究进展

顾阳¹, 姜正艳¹, 郑亮¹, 陆贤燕^{2*}

(1. 江苏省第二中医院, 南京 210046;
2. 苏州市吴江区中医医院(苏州市吴江区第二人民医院), 江苏 苏州 215221)

【摘要】 胃癌是全球范围内高发的恶性肿瘤,其发病过程通常经历胃癌前病变阶段,包括慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生和不典型增生等。近年来,小鼠胃癌前病变模型在研究胃癌发生机制、病理特征及药物干预中起到了重要作用。本文系统总结了胃癌前病变动物模型的研究进展,涵盖了自发性模型、化学诱导模型、转基因模型、感染模型、饮食诱导模型、细胞移植模型和辐射诱导模型等多种类型。不同模型通过模拟胃癌前病变的组织学特征(腺体萎缩、肠上皮化生等)和分子生物学特征(NF- κ B、Wnt/ β -catenin 信号通路激活、炎症递质的作用等),为胃癌的发病机制研究提供了多维度实验平台。此外,模型研究揭示了幽门螺杆菌感染、基因突变、化学致癌物等多种致病因素与胃癌前病变的密切关联。然而,现有模型在模拟人类胃癌前病变的复杂性、遗传异质性及肿瘤微环境方面仍存在一定局限性。本文为胃癌前病变模型的选择和应用提供了全面的参考,为胃癌的基础研究和临床转化提供了重要的理论支持。

【关键词】 胃癌前病变;动物模型;幽门螺杆菌感染;化学诱导;转基因小鼠;分子机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 01-0144-13

Research progress on animal models of precancerous lesions of gastric cancer

GU Yang¹, JIANG Zhengyan¹, ZHENG Liang¹, LU Xianyan^{2*}

(1. Jiangsu Second Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210046, China;
2. Suzhou Wujiang District Hospital of Traditional Chinese Medicine (Suzhou Wujiang District Second People's Hospital), Suzhou 215221, China)
Corresponding author: LU Xianyan. E-mail: 624584870@qq.com

【Abstract】 Gastric cancer is a highly prevalent malignant tumor worldwide that typically progresses through a precancerous lesion stage, including chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and dysplasia. Mouse models of gastric precancerous lesions have recently played a significant role in studies examining the mechanisms of gastric carcinogenesis, its pathological features, and drug interventions. This article systematically summarizes the research progress in animal models of gastric precancerous lesions, including spontaneous, chemically induced, transgenic, infection, diet-induced, cell transplantation, and radiation-induced models. By simulating the histological features

【基金项目】 第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教函[2022]76号),江苏省2022年中医药科技发展计划青年人才项目(QN202216)。

Funded by the Seventh Batch of National Academic Experience Inheritance Project for Senior Traditional Chinese Medicine Experts (National Medical Education Letter [2022] No. 76), Jiangsu Province 2022 Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Plan Youth Talent Project (QN202216).

【作者简介】 顾阳,男,硕士,主治医师,研究方向:中医药治疗消化系统疾病。Email:287712162@qq.com

【通信作者】 陆贤燕,女,硕士,副主任中医师,研究方向:中医药治疗消化系统疾病。Email:624584870@qq.com

(e. g. , glandular atrophy, intestinal metaplasia) and molecular biological characteristics (e. g. , activation of nuclear factor- κ B(NF- κ B) and Wnt/ β -catenin signaling pathways, role of inflammatory mediators) of gastric precancerous lesions, these models provide a multidimensional experimental platform for studying the pathogenesis of gastric cancer. Furthermore, model studies have revealed close associations between gastric precancerous lesions and various pathogenic factors, such as *Helicobacter pylori* infection, gene mutations, and chemical carcinogens. Existing models, however, still have certain limitations in terms of replicating the complexity, genetic heterogeneity, and tumor microenvironment of human gastric precancerous lesions. This review provides a comprehensive reference for the selection and application of gastric precancerous lesion models, providing important theoretical support for basic research and clinical translation in gastric cancer.

【Keywords】 precancerous lesions of gastric cancer; animal models; *Helicobacter pylori* infection; chemical induction; transgenic mice; molecular mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胃癌(gastric cancer, GC)是全球范围内最常见且致死率极高的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的统计数据,胃癌位居全球癌症相关死亡的第三位,仅次于肺癌和结直肠癌。全球每年约有 100 万人被诊断为胃癌,死亡人数接近 80 万。尽管胃癌的发病率在一些高收入国家有所下降,但在亚洲、拉丁美洲及东欧地区,胃癌的发生率依然较高,尤其是中国、日本、韩国等国家,胃癌依然是最主要的癌症类型之一^[1]。胃癌的发生往往是一个长期、渐进的过程。其发病机制复杂,涉及多种致癌因素,包括遗传易感性、环境因素、感染因素以及不良的生活习惯等^[2]。环境因素如饮食、吸烟、饮酒等被认为是胃癌的重要危险因素。此外,幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, HP)感染被确立为胃癌的主要致病因素之一,长期的慢性胃炎和胃溃疡病变往往为胃癌的发生提供了良好的微环境^[3]。

胃癌的早期诊断一直是临床医学中的一大挑战,尤其是在胃癌处于前病变阶段时,往往难以通过常规影像学和内镜检查发现。然而,胃癌前病变通常是一个可逆的过程,且在病变的初期阶段,进行有效的干预和治疗可以显著降低胃癌的发生率^[4]。因此,研究胃癌前病变的发生机制、发展过程及其早期诊断方法,成为了胃癌预防和治疗领域的研究热点^[5]。近年来,随着分子生物学技术和动物模型的快速发展,胃癌前病变的研究取得了显著进展。小鼠模型作为胃癌前病变研究的重要工具,能够模拟胃癌发生的过程,提供研究胃癌前病变发生机制、探讨潜在生

物标志物及筛选有效药物的实验平台。小鼠模型为胃癌前病变的分子机制研究提供了重要工具,有助于推动早期筛查和预防策略的临床应用^[6]。

为了深入了解胃癌前病变的发生机制,研究者们已经建立了多种小鼠模型,模拟胃癌前病变的不同阶段。这些动物模型为探讨胃癌前病变的分子机制、评估潜在的干预措施和药物效果提供了宝贵的实验工具^[7]。小鼠模型不仅可以帮助研究胃癌前病变的自然历史和病理特征,还能够测试不同的遗传因素、环境因素及药物对胃癌前病变进展的影响。在胃癌前病变小鼠模型的研究中,化学诱导模型、转基因小鼠模型以及 HP 感染模型是最常用的研究手段。这些模型可以模拟人类胃癌前病变的多个方面,尤其是肠上皮化生、慢性萎缩性胃炎等早期病变的发生和发展,揭示相关的分子通路和基因改变,为胃癌早期预防和治疗提供科学依据^[8]。

1 胃癌前病变小鼠模型的种类

目前,研究胃癌前病变的小鼠模型主要包括自发性小鼠模型、化学诱导小鼠模型、转基因小鼠模型等。不同类型的小鼠模型能够模拟胃癌前病变的不同阶段,并具有各自的优势和局限性^[9]。(见表 1)。

1.1 自发性小鼠模型

自发性小鼠模型是通过自然突变或遗传易感性来建立的模型,具有较好的生物学相关性,更接近人类胃癌的自然进程^[10]。C57BL/6 小鼠品系易患慢性萎缩性胃炎,并且可以自然发生胃

表 1 各类造模方法的建立方法、适用领域、优势及局限性

Table 1 Establishment methods, applicable fields, advantages and limitations of various modeling methods

造模方法 Modeling method	建立方法/诱导机制 Establishment method/ induction mechanism	适用领域 Applicable field	优势 Advantages	局限性 Limitations
化学诱导模型 Chemical induction model	N-甲基-N-硝基脲 N-methyl-N- nitrosourea	胃癌前病变的诱发 机制研究 Mechanism of gastric precancerous lesion induction	操作简便,成本较低,结果 可重复性强 Simple operation, low cost, highly reproducible results	无法完全模拟环境因素对胃癌的 影响,缺乏免疫系统模拟 Cannot fully simulate the effect of environmental factors on gastric cancer, lacks immune system simulation
	二甲基亚硝胺 Dimethyl nitrosamine	胃癌预防与化学致癌 剂筛选 Gastric cancer prevention and chemical carcinogen screening	可在较短时间内诱发 病变,适合早期筛选 Can induce lesions in a short time, suitable for early screening	化学致癌剂可能与人体的暴露 方式不同,致癌途径简单 Chemical carcinogens may differ from human exposure modes, carcinogenesis pathways are simplified
转基因小鼠 模型 Transgenic mouse model	<i>p53</i>	遗传易感性与基因突变对 胃癌的影响 Genetic susceptibility and gene mutations in gastric cancer	能够研究基因突变与癌 变的关系 Can study the relationship between gene mutations and cancer	遗传背景差异大,单一基因突变模 型可能无法覆盖所有病理特征 Genetic background variability, single gene mutation model may not cover all pathological features
	<i>K-ras</i>	胃癌的遗传机制研究 Study of genetic mechanisms in gastric cancer	能够研究特定的基因 突变如何引发胃癌前 病变进程 Can study how specific gene mutations trigger gastric precancerous progression	转基因小鼠的建立过程复杂, 突变基因可能与人类胃癌的突 变谱不一致 Establishment of transgenic mice is complex, mutations may not align with human gastric cancer mutation spectrum
HP 感染模型 HP infection model	通过口服或胃 灌注方式感染 HP Oral or gastric infusion to infect HP	胃癌的微生物因素研究 Microbial factors in gastric cancer research	可以模拟 HP 感染 引发的胃癌前病变,有较 高的临床相关性 Can simulate HP-induced gastric precancerous lesions, with high clinical relevance	小鼠免疫系统与人类不同,免疫应 答及肿瘤微环境无法完全模拟 Mouse immune system differs from humans, immune response and tumor microenvironment cannot be fully simulated
慢性酒精刺 激模型 Chronic alcohol stimulation model	饮用高浓度 酒精溶液 High-concentration alcohol solution ingestion	酒精与胃癌的关联研究 Alcohol and gastric cancer association research	操作简单,酒精浓度和 摄入量易于控制 Simple operation, easy control of alcohol concentration and intake	模拟的病变过程缓慢,且对酒精的 反应可能与人类有所差异 Simulated lesion process is slow, and alcohol response may differ from humans
饮食诱导模型 Diet-induced model	提供高脂肪、 高盐等不健康饮食 Providing unhealthy diets, such as high-fat, high-salt	饮食因素对胃癌前病变的 影响 Impact of dietary factors on gastric precancerous lesions	适应性强,可以模拟不 健康饮食对胃癌前病 变的影响 Highly adaptable, can simulate the effect of unhealthy diet on gastric precancerous lesions	饮食因素对胃癌的影响复杂,病变 进程缓慢,且单一因素较难界定 Effect of dietary factors on gastric cancer is complex, lesion process is slow, and isolating a single factor is difficult
辐射诱导模型 Radiation induced model	使用 X 射线或其他 辐射源照射小鼠 Exposure to X-rays or other radiation sources	辐射对胃癌的影响研究 Impact of radiation on gastric cancer	可以模拟环境污染或辐射 暴露引发的胃癌前病变 Can simulate environmental pollution or radiation exposure-induced gastric precancerous lesions	辐射损伤具有较强的随机性, 且可能导致非特异性突变 Radiation damage is highly random, may lead to non-specific mutations

续表 1

造模方法 Modeling method	建立方法/诱导机制 Establishment method/ induction mechanism	适用领域 Applicable field	优势 Advantages	局限性 Limitations
细胞移植模型 Cell transplantation model	将癌变或胃前病变细胞移植到免疫缺陷小鼠体内 Transplanting cancerous or gastric precancerous cells into immunodeficient mice	肿瘤微环境与癌变进展的研究 Tumor microenvironment and carcinogenesis progression research	可以研究癌细胞与宿主之间的相互作用,模拟肿瘤微环境 Can study the interaction between cancer cells and the host, simulating the tumor microenvironment	免疫缺陷小鼠不能模拟正常免疫反应,限制了该模型的免疫学研究 Immunodeficient mice cannot simulate normal immune responses, limiting immunological research
炎症递质诱导相关模型 Inflammatory mediator induced model	TNF- α 、IL-6、 IL-1 β	炎症微环境通过长期激活信号通路,引发胃黏膜病变 Inflammatory microenvironment-induced gastric mucosal lesions	直接注射炎症递质或病毒转导可在短时间内诱发胃黏膜病变 Inflammatory mediators or viral transduction can induce gastric mucosal lesions in a short time	单一炎症递质的作用可能不能全面反映胃癌前病变的复杂病理机制 Role of single inflammatory mediators may not fully reflect the complex pathological mechanisms of gastric precancerous lesions

癌前病变。通过长期的慢性炎症反应^[11],胃黏膜逐渐发生萎缩,进而发生肠上皮化生和不典型增生,最终可能进展为胃癌^[12-13]。

1.2 化学诱导小鼠模型

1.2.1 N-甲基-N-亚硝基脲 (N-methyl-N-nitrosourea, MNU) 诱导模型

MNU 能够通过诱导 DNA 甲基化和基因突变^[14],导致小鼠胃部发生病变,模拟胃癌前病变的发生过程。MNU 模型广泛用于研究化学诱导胃癌的机制和胃癌前病变的分子标志物^[15-16]。MNU 模型可用于探究化学致癌物引发的基因突变、DNA 损伤及其对胃癌前病变的影响^[17]。

1.2.2 N-亚硝基二甲胺 (N-nitrosodimethylamine, NDMA) 诱导模型

NDMA 模型是一种强致癌物,能够通过胃胃酸反应生成致癌物质,损伤胃黏膜并引发癌前病变。该模型通常用于研究胃癌的化学诱发机制,并有助于筛选胃癌的预防药物^[18]。NDMA 通常通过饮水或灌胃的方式给药。给药剂量和时间长短可以调节胃癌前病变的发生率和病理类型。NDMA 处理的小鼠表现出胃黏膜的慢性炎症、腺体萎缩和肠上皮化生等病理特征,逐渐发展为不典型增生^[19]。

1.3 转基因小鼠模型

转基因小鼠模型是通过基因工程技术对小鼠基因组进行改造,赋予其特定的癌症易感性或模拟特定的分子机制。常见的转基因小鼠模型

主要包括以下两种。

1.3.1 p53 基因敲除小鼠

p53 是一个重要的抑癌基因^[20]。p53 基因敲除小鼠通常通过基因工程技术,在胚胎阶段插入 p53 基因的突变体^[21],从而获得 p53 缺失的模型小鼠。p53 基因敲除小鼠可表现出胃黏膜的慢性炎症、腺体萎缩和肠上皮化生等病理变化,并发展为胃癌前病变^[22]。

1.3.2 K-ras 基因转基因小鼠

K-ras 基因突变是胃癌的常见驱动因素之一, K-ras 基因转基因小鼠能够模拟 K-ras 突变引发的胃癌前病变^[23]。通过基因编辑技术引入 K-ras 基因突变,模拟 K-ras 突变引发的胃癌前病变^[24-25]。K-ras 基因转基因小鼠能够表现出胃黏膜的腺体增生、肠上皮化生等病变,并进一步发展为不典型增生和胃癌前病变^[26-27]。

1.4 感染小鼠模型

HP 感染是胃癌发生的重要致病因素,约有 50% 的全球人口感染 HP。HP 能够通过引发慢性胃炎、胃黏膜损伤和免疫反应促进胃癌前病变的发生^[28-29]。HP 感染小鼠模型通过将 HP 接种到小鼠胃内,诱发小鼠胃黏膜的慢性炎症和免疫反应^[30]。HP 感染小鼠可表现出胃黏膜的慢性炎症、腺体萎缩、肠上皮化生和不典型增生等胃癌前病变的典型特征^[31-32]。

1.5 慢性酒精摄入

慢性酒精刺激构建的胃癌前病变小鼠模型

通过长期给予小鼠高浓度酒精,模拟酒精对胃黏膜的持续性损伤,逐渐诱发胃癌前病变。模型小鼠的病理学特征包括胃黏膜的屏障损伤、炎症细胞浸润、腺体萎缩、肠上皮化生以及不典型增生等^[33]。酒精代谢过程中产生的乙醛可引发氧化应激,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度生成会损伤 DNA,激活 NF- κ B 等促炎信号通路,从而诱导 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的分泌,加剧胃黏膜炎症反应,导致细胞周期紊乱与不典型增生^[34-36]。

1.6 饮食诱导模型

饮食诱导模型是通过调节实验小鼠的饮食结构,模拟人类不健康饮食习惯对胃癌前病变的影响。常用的方法包括长期给予小鼠高盐、高脂肪、低纤维或缺乏微量元素的饮食,单独或联合 HP 感染、化学致癌物等其他致病因素使用^[37]。高盐饮食通过直接损伤胃黏膜上皮细胞,导致黏膜屏障功能减弱,促进炎症因子的释放,加剧胃黏膜的慢性炎症反应,并可能进一步诱发腺体萎缩和肠上皮化生。高脂饮食则可能通过扰乱脂质代谢和引发肥胖相关的低度炎症反应,间接对胃癌前病变产生影响。饮食诱导模型的病理学特征包括胃黏膜上皮增生、腺体紊乱、肠上皮化生和不典型增生,进而还可能发展为早期胃癌^[38-39]。

1.7 辐射诱导模型

辐射诱导模型通过使用 X 射线、 γ 射线照射小鼠,从而诱导胃黏膜的损伤并促进胃癌前病变的发生^[40]。辐射会导致 DNA 直接损伤以及氧化应激反应,产生大量的活性氧和自由基,来破坏胃黏膜细胞的完整性,进一步引发基因突变、染色体畸变以及细胞周期调控异常^[41-42]。这些损伤累积会诱发胃黏膜的慢性炎症、腺体萎缩、肠上皮化生以及不典型增生等病理学特征,最终可能进展为胃癌^[43-44]。

1.8 胃癌细胞移植模型

胃癌细胞移植模型通过将胃癌前病变细胞或胃癌细胞系移植到免疫缺陷小鼠体内,模拟肿瘤微环境及胃癌前病变的发生和发展^[45]。移植细胞可以是人源胃癌细胞系,来源于患者肿瘤组织的原代细胞,或者培养的胃癌干细胞和类器官^[46-47]。皮下移植将细胞悬液注射到小鼠背部

皮下,用于观察肿瘤形成的速度和体积变化。原位移植将细胞直接注射到小鼠胃壁或胃黏膜,模拟胃部肿瘤的自然生长环境^[48]。也可以通过尾静脉将细胞注入小鼠体内,诱发远处器官发生转移性病变^[49]。

1.9 炎症递质诱导相关模型

促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症递质在胃癌前病变和胃癌的发生发展中发挥着重要作用。炎症微环境通过长期激活信号通路,引发胃黏膜的慢性炎症反应、上皮细胞异常增殖和腺体萎缩,进而诱发肠上皮化生和不典型增生^[50]。基于炎症递质的作用机制,构建炎症递质诱导的胃癌前病变模型^[51-52]。

2 根据病理学特征选择合适的胃癌前病变小鼠模型

胃癌的发生通常经历一个长期的前病变过程,包括慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生等阶段。胃癌前病变小鼠模型通过模拟这些病理变化,为研究胃癌发生的机制及早期诊断提供了重要的实验平台。不同的小鼠模型可以在胃癌前病变过程中展现出不同的组织学和分子生物学特征。

2.1 组织学特征选择合适的胃癌前病变小鼠模型

胃癌前病变的组织学特征在不同的小鼠模型中可能存在一定差异,但大多数小鼠模型均能表现出以下几种典型的病理变化:慢性炎症、腺体萎缩、肠上皮化生、非典型增生及胃癌的早期病变^[53]。(见表 2)。

2.1.1 慢性萎缩性胃炎

慢性萎缩性胃炎是胃癌前期的最常见病理变化,主要表现为胃黏膜的长期炎症和萎缩。炎症主要由 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等免疫细胞浸润引起,并导致胃黏膜腺体逐渐萎缩,胃酸分泌功能减弱^[54]。胃黏膜的腺体排列不规则,腺体体积减小,腺管内腔呈现扩张,甚至出现腺体消失。胃壁中可见淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞等的浸润,形成慢性炎症反应。在部分小鼠模型中,慢性萎缩性胃炎还伴有胃黏膜的血管增生,局部组织水肿^[55]。

表 2 不同组织学特征对应可用的造模方法总结

Table 2 Summary of available modeling methods corresponding to different histological features

组织学特征 Histological feature	小鼠模型表现 Mouse model manifestation	临床对应特征 Clinical corresponding feature	说明 Description	可用小鼠模型 Available mouse models
慢性萎缩性胃炎 Chronic atrophic gastritis	胃黏膜腺体萎缩, 炎症细胞浸润 Gastric mucosal gland atrophy, infiltration of inflammatory cells	人类慢性萎缩性胃炎 Human chronic atrophic gastritis	模拟人类胃炎引发的胃癌前病变的初期阶段 Simulates the early stage of gastric precancerous lesions caused by human gastritis	1. HP 感染模型(如 C57BL/6 感染 HP) 2. 化学致癌物模型(MNU、MNNG); 3. 酒精诱导; 4. 高盐饮食叠加化学致癌物模型; 1. HP infection model (e.g., C57BL/6 infected with HP); 2. Chemical carcinogen model (MNU, MNNG); 3. Alcohol-induced model; 4. High-salt diet combined with chemical carcinogen
肠上皮化生 Intestinal metaplasia	胃黏膜上皮被类似肠上皮的细胞替代 Replacement of gastric mucosal epithelium by intestinal-like cells	人类肠上皮化生 Human intestinal metaplasia	与 HP 感染相关, 表现为胃癌前期重要病变 Associated with HP infection, representing an important precancerous lesion	1. HP 感染模型; 2. 高盐饮食叠加化学致癌物模型 1. HP infection model; 2. High-salt diet combined with chemical carcinogen model
不典型增生 Atypical hyperplasia	胃黏膜上皮增生, 细胞形态学改变 Gastric mucosal epithelium hyperplasia, morphological changes	人类不典型增生 Human atypical hyperplasia	是胃癌前病变向癌变进展的关键步骤 A key step in the progression from gastric precancerous lesions to cancer	1. 化学致癌物模型; 2. 基因编辑小鼠模型(如 p53 缺失, <i>Kras</i> 突变) 1. Chemical carcinogen model; 2. Gene-edited mouse models (e.g., p53 knockout, <i>Kras</i> mutation)
胃癌的早期病变 Early gastric cancer lesion	癌变区域局部细胞恶性增生, 结构崩解 Local malignant proliferation of cells in cancerous areas, structural collapse	早期胃癌病变 Early gastric cancer lesions	表示从胃癌前病变向真正的癌症转化 Represents the transformation from gastric precancerous lesions to true cancer	1. 化学致癌物叠加 HP 感染模型; 2. 转基因模型(如 INS-GAS 小鼠, <i>Runx3</i> 缺失小鼠) 1. Chemical carcinogen combined with HP infection model; 2. Transgenic models (e.g., INS-GAS mice, <i>Runx3</i> knockout mice)

2. 1. 2 肠上皮化生

肠上皮化生是胃癌前病变中一个重要的病理变化,指胃黏膜中的正常胃上皮被类似肠道上皮的细胞所替代。肠上皮化生在胃癌前期往往伴随有较长时间的慢性炎症和胃酸过多,可能是胃癌发生的一个重要标志^[56]。胃黏膜上皮细胞变得呈柱状,细胞质内含有黏液。有些模型中,肠化生的区域表现为特殊的 Goblet 细胞、吸收性细胞和杯状细胞的增生。不同小鼠模型中的肠化生程度有所不同,NDMA 或 HP 感染等模型表现为局部或广泛的肠上皮化生,可能最终向不典型增生和癌变发展^[57]。

2. 1. 3 不典型增生

不典型增生是指胃黏膜上皮细胞增生,并且

细胞结构出现异型性。这一病理变化表明细胞已失去正常的形态和功能,是胃癌发生的早期标志之一。胃黏膜上皮细胞表现为明显的形态学改变,比如核的增大、核仁的增多以及染色质的不规则分布。细胞排列不规则,细胞间隙增大,核/质比增加。不典型增生的组织学变化较为显著,通常出现在胃体或胃窦部^[58]。

2. 1. 4 胃癌的早期病变

随着病理过程的进展,部分小鼠模型可能会出现早期的胃癌病变。早期胃癌通常表现为癌前病变区域局部的细胞恶性增生、浸润性生长及结构崩解。胶原纤维、血管增生和组织间质的变化明显^[59]。癌前病变区域的上皮细胞会出现分化不良、局部浸润等病理变化,提示其可能向真

正的癌症转化^[60]。

2.2 根据分子生物学特征选择合适的胃癌前病变小鼠模型

胃癌前病变的小鼠模型不仅在组织学上表

现出明显的变化,分子生物学特征也能揭示其发病机制和进展过程。以下是几种常见的分子标志物和信号通路,它们在胃癌前病变小鼠模型中普遍被研究^[61]。(见表3)。

表3 不同分子标志物/通路对应可用的造模方法总结

Table 3 Summary of available modeling methods for different molecular markers/pathways

分子生物学特征分类 Molecular biological feature classification	分子标志物/信号通路 Molecular biomarkers/signaling pathways	病理表现 Pathological manifestation	适用的小鼠模型 Applicable mouse models
HP 相关分子标志物 HP-associated molecular markers	NF-κB 通路激活、COX-2 和 PGE2 上调、Cdx2 过度表达 NF-κB pathway activation, COX-2 and PGE2 upregulation, Cdx2 overexpression	慢性炎症反应,伴随中性粒细胞和巨噬细胞浸润,胃黏膜肠上皮化生,促炎因子分泌增加 Chronic inflammatory response with neutrophil and macrophage infiltration, gastric mucosal intestinal metaplasia, increased secretion of pro-inflammatory factors	1 HP 感染模型; 2. COX-2 转基因小鼠模型 1. HP infection model; 2. COX-2 transgenic mouse model
化学诱导模型中的分子标志物 Molecular markers in chemical induction models	p53 基因突变、K-ras 基因突变、Wnt/β-catenin 信号通路异常激活 p53 gene mutation, K-ras gene mutation, abnormal activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway	胃腺体增生、不典型增生,胃黏膜上皮细胞极性丧失,β-catenin 核转位,促进异常增殖,DNA 修复功能抑制,细胞癌变风险增加 Gastric gland hyperplasia, atypical hyperplasia, loss of epithelial cell polarity in the gastric mucosa, β-catenin nuclear translocation, promoting abnormal proliferation, inhibition of DNA repair function, increased risk of cellular carcinogenesis	1. MNU 化学诱导模型; 2. p53 缺失小鼠模型; 3. K-ras 突变小鼠模型; 4. Wnt/β-catenin 激活小鼠模型 1. MNU chemical induction model; 2. p53 knockout mouse model; 3. K-ras mutation mouse model; 4. Wnt/β-catenin activation mouse model
干扰素/肿瘤坏死因子信号通路 Interferon/TNF signaling pathway	NF-κB 信号通路激活、JAK/STAT 通路激活、IL-6 上调 NF-κB signaling pathway activation, JAK/STAT pathway activation, IL-6 upregulation	免疫细胞活化和炎症反应加剧,胃黏膜的炎症性损伤和增殖,伴随不典型增生和肿瘤微环境的改变 Activation of immune cells and exacerbated inflammatory response, inflammatory damage and proliferation in gastric mucosa, accompanied by atypical hyperplasia and changes in the tumor microenvironment	1. HP 感染模型; 2. 炎症递质诱导模型 1. HP infection model; 2. Inflammatory mediator-induced model
胃黏膜损伤修复相关基因的变化 Gastric mucosal injury repair-related gene changes	EGFR 过度表达、VEGF 上调 EGFR overexpression, VEGF upregulation	胃黏膜的异常修复和再生,增加胃黏膜细胞增殖和血管生成,长期损伤修复过程中可能伴随不典型增生和癌变的发生 Abnormal gastric mucosal repair and regeneration, increased gastric mucosal cell proliferation and angiogenesis, with potential atypical hyperplasia and carcinogenesis during prolonged repair of injury	1. 胃黏膜损伤修复模型(如用 NaCl 或乙醇处理); 2. 转基因模型(EGFR 或 VEGF 过表达小鼠) 1. Gastric mucosal injury repair model (e. g., treated with NaCl or ethanol); 2. Transgenic model (EGFR or VEGF overexpression mice)

2.2.1 HP 相关分子标志物

HP 感染是胃癌发生的重要危险因素,能够通过慢性炎症引发胃癌前病变。在 HP 感染的小鼠模型中,HP 感染通过激活 NF-κB 通路,促进促炎因子的分泌(从而引发胃黏膜的慢性炎症反应

和肠上皮化生^[62]。COX-2 是与炎症密切相关的酶,PGE2 是其代谢产物,二者在 HP 诱导的胃癌前病变中表现为上调,促进胃黏膜损伤和细胞增生^[63]。Cdx2 是一种关键的肠上皮转录因子,在 HP 感染小鼠模型中,Cdx2 的过度表达与肠上皮

化生的发生密切相关^[64-65]。

2.2.2 化学诱导模型中的分子标志物

p53 是一个抑癌基因,其突变常见于胃癌前病变中。*p53* 基因缺失小鼠模型中,胃黏膜上皮细胞往往表现出不典型增生和肠上皮化生,且相关的 DNA 修复功能受到抑制,促进了癌变的发生。*K-ras* 是一个重要的癌基因,其突变在胃癌的发生中具有重要作用^[66]。*Wnt/β-catenin* 信号通路的异常激活与胃癌前病变的发生密切相关。在化学诱导的胃癌前病变模型中,*β-catenin* 的核转位和 *Wnt* 信号通路的上调可能促进不典型增生的发展^[67]。

2.2.3 干扰素/肿瘤坏死因子信号通路

在多种胃癌前病变模型中,炎症反应起到了重要的作用,尤其是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素(interferon, IFN)通路的激活。*NF-κB* 通路在胃癌前病变中是重要的促炎信号通路之一,能够调节免疫细胞的活性,促进肿瘤微环境的改变,从而加速胃癌的发生^[68]。在 HP 感染引发的胃癌前病变中,*JAK/STAT* 通路被激活,促进炎症因子如 IL-6 的表达,从而推动胃癌前期病变的进展^[69]。

2.2.4 胃黏膜损伤修复相关基因的变化

胃癌前病变小鼠模型中,胃黏膜损伤修复的过程也与癌变的发生密切相关。与修复机制相关的基因如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)常常在胃癌前病变中表现为过度表达,促进了黏膜的修复和再生^[70],但也可能为癌变提供了条件^[71-72]。

3 总结与展望

本综述为选择不同检测指标构建胃癌前病变模型提供了参考。通过这些模型,研究人员可以识别潜在的生物标志物,开发更灵敏的早期诊断方法。化学诱导模型和转基因模型在药物筛选方面具有优势。研究人员可以评估药物对胃癌前病变的干预效果,筛选出具有潜在治疗作用的化合物。随着精准医学的发展,胃癌前病变模型在个性化治疗中的应用前景广阔^[73]。

现有的小鼠模型虽然能在某些方面模拟胃癌前病变的组织学变化,但其病理进程和人类胃

癌前病变的自然历史相比仍有一定差距。许多小鼠模型(化学诱导模型、HP 感染模型等)主要依赖于化学或病原的外部刺激,这些模型往往无法完全复现人类胃癌的复杂多因子和环境因素。尽管这些模型能有效地再现胃癌前期的肠上皮化生、不典型增生等病理特征,但在模拟人类胃癌发生的遗传易感性、内分泌因素、免疫反应等方面,仍显得不足^[74]。人类胃癌的免疫微环境是一个复杂的系统,涉及多种免疫细胞、细胞因子及其相互作用,这些在小鼠模型中往往难以完全复制,导致研究人员在模型研究中对免疫检查点治疗等新兴疗法的评估可能产生偏差^[75-76]。未来的模型构建应该致力于克服这些局限性,打造更加精准和临床相关的胃癌前病变小鼠模型^[77]。随着基因组学和转化医学的进步,研究者可以结合 CRISPR/Cas9 技术和人源化小鼠模型,构建多基因突变、小鼠肠道微生态环境类似人类的模型,这些模型将具有更高的临床相关性^[78-79]。

本综述系统总结了多种胃癌前病变动物模型的构建方法、优缺点及其在胃癌研究中的应用,并提出了未来研究的方向和改进策略。与以往综述不同,本文不仅详细分析了各类模型的组织学和分子生物学特征,还特别强调了模型在早期诊断、药物筛选和个性化治疗中的应用中的现实意义。通过深入探讨现有模型的局限性及其改进方向,本文为胃癌前病变的基础研究和临床转化提供了重要的理论支持和实践指导^[80]。

参 考 文 献(References)

- [1] SUNDAR R, NAKAYAMA I, MARKAR S R, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2025, 405(10494): 2087-2102.
- [2] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, et al. Characteristics of gastric cancer around the world [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 181: 103841.
- [3] SUI S, XU C, KANDA M, et al. Exosomal liquid biopsy for the early detection of gastric cancer: the DESTINEX multicenter study [J]. *JAMA Surg*, 2025, 160(9): 973-982.
- [4] PULIGA E, CORSO S, PIETRANTONIO F, et al. Microsatellite instability in gastric cancer: between lights and shadows [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 95: 102175.
- [5] 张静, 王常松. 人胃癌裸鼠移植模型的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61(19): 115-117, 121.
ZHANG J, WANG C S. Research progress of nude mice transplantation model of human gastric cancer [J]. *Chin*

- Mod Dr, 2023, 61(19): 115-117, 121.
- [6] YASUDA T, WANG Y A. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy development [J]. Trends Cancer, 2024, 10(7): 627-642.
- [7] 张泰, 胡蓝烁, 刘炯, 等. 胃癌前病变动物模型研究现状及其评价 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(5): 412-419.
- ZHANG T, HU L S, LIU J, et al. Summary and evaluation of animal models for precancerous gastric lesions [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(5): 412-419.
- [8] ZHAN T, BETGE J, SCHULTE N, et al. Digestive cancers: mechanisms, therapeutics and management [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10: 24.
- [9] 王颖, 矫健鹏, 徐晶钰, 等. 胃癌前病变证结合动物模型研究进展 [J]. 现代中医药, 2024, 44(1): 1-4.
- WANG Y, JIAO J P, XU J Y, et al. Research progress on animal models combined with disease and syndrome of gastric precancerous lesions [J]. Mod Tradit Chin Med, 2024, 44(1): 1-4.
- [10] 唐旭东, 张泰, 卞立群, 等. 萎缩性胃炎与胃癌前病变诊疗研究的关键问题及其对策 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(5): 317-322.
- TANG X D, ZHANG T, BIAN L Q, et al. Diagnosis and treatment of atrophic gastritis and gastric precancerous lesions: key issues and countermeasures [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2023, 31(5): 317-322.
- [11] 刘宁宁, 周宁, 李琦. 幽门螺杆菌感染诱发 C57BL/6 小鼠胃癌及 COX-2 的作用机制 [A]. 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会传统医学委员会, 世界中医药学会联合会肿瘤专业委员会. 规范治疗与科学评价——第五届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十四届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集 [C]. 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科; 2014.
- LIU N N, ZHOU N, LI Q. The mechanism of *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer and COX-2 in C57BL/6 mice [A]. Oncology Professional Committee of the Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Traditional Medicine Committee of the Chinese Anti Cancer Association, Oncology Professional Committee of the World Federation of Chinese Medicine Societies. Standardized treatment and scientific evaluation-proceedings of the 5th international conference on traditional Chinese medicine and integrated traditional Chinese and western medicine oncology and the 14th national conference on integrated traditional Chinese and western medicine oncology [C]. Department of Oncology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 2014.
- [12] 代行龙. 环状 RNA circFGD4 通过 miR-532-3p/APC/ β -catenin 信号通路调控胃癌增殖、迁移及上皮间质转化的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学; 2020.
- DAI X L. Circular RNA CircFGD4 regulates gastric cancer proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition through miR-532-3p/APC/ β -catenin signaling pathway [D]. Chongqing: Chongqing Medical University; 2020.
- [13] 张能. Krüppel-like factor 4 与 β -catenin 相互作用对胃癌生物学行为影响的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学; 2012.
- ZHANG N. Mechanism of interaction effects between Krüppel-like factor 4 and β -catenin in malignant behaviors of gastric cancer [D]. Chongqing: Chongqing Medical University; 2012.
- [14] 王剑, 王吉耀, 沈锡中, 等. 幽门螺杆菌感染 Balb/c 小鼠模型的建立及对 N-甲基-N-亚硝基脲诱发胃癌的影响 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(3): 146-149.
- WANG J, WANG J Y, SHEN X Z, et al. Establishment of *Helicobacter pylori* infection model and influence of its infection on N-methyl-N-nitrosourea-induced gastric carcinogenesis in Balb/c mice [J]. Chin J Dig, 2005, 25(3): 146-149.
- [15] CHOI B, YU J, HAN T S, et al. Gastric carcinogenesis in the miR-222/221 transgenic mouse model [J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(1): 150-160.
- [16] 简咏梅, 孙永宁. 六味地黄丸对 N-甲基-N-亚硝基脲 (MNU) 诱导 C57BL/KsJ-db/db 小鼠胃癌的保护作用及其机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1136-1139.
- JIAN Y M, SUN Y N. Protective effect and mechanism of Liuwei Dihuang Pill on gastric cancer induced by N-methyl-N-nitrosourea (MNU) in C57BL/KsJ-db/db mice [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(5): 1136-1139.
- [17] YOSHIZAWA N, YAMAGUCHI H, YAMAMOTO M, et al. Gastric carcinogenesis by N-Methyl-N-nitrosourea is enhanced in db/db diabetic mice [J]. Cancer Sci, 2009, 100(7): 1180-1185.
- [18] 蔡一新, 林升清, 李杰. 福建沿海地区鱼露中 N-亚硝基二甲胺的分析 [J]. 卫生研究, 1997, 26(4): 285-286.
- CAI Y X, LIN S Q, LI J. Analysis of N-nitrosodimethylamine in fish sauce in Fujian coastal areas [J]. J Hyg Res, 1997, 26(4): 285-286.
- [19] 叶倩, 汪祺, 林志, 等. N-亚硝基二甲胺和 N-亚硝基二乙胺的小鼠重复给药毒性及遗传毒性研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 57-67.
- YE Q, WANG Q, LIN Z, et al. Toxicity and genotoxicity of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in mice after repeated administration [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(1): 57-67.

- [20] 滕艳, 郭水龙, 叶辉, 等. Akt-p53-miR-236-cyclin D1/cdc25A 调控轴参与 PTEN 基因敲除导致的小鼠胃癌发生 [A]. 细胞-生命的基础-中国细胞生物学学会 2013 年全国学术大会·武汉论文摘要集 [C]. 军事医学科学院生物工程研究所发育和疾病遗传学研究室; 2013.
- TENG Y, GUO S L, YE H, et al. The Akt-p53miR-236-cyclin D1/cdc25A regulatory axis is involved in PTEN gene knockout induced gastric cancer in mice [A]. Cell-foundation of life-Wuhan proceedings of the 2013 national conference of the Chinese society for cell biology [C]. Department of Developmental and Disease Genetics, Institute of Bioengineering, Academy of Military Medical Sciences; 2013.
- [21] 李世东, 曾俞霖, 刘茂芳. 沙参麦冬汤对胃癌小鼠 *K-ras* 基因表达的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 133-135.
- LI S D, ZENG Y L, LIU M F. Effect of Shashen Maidong decoction on *K-ras* gene expression in mice with gastric cancer [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2014, 36(5): 133-135.
- [22] 李照强, 田小豆. *K-ras* 基因突变与胃癌组织病理特征及预后的相关性分析 [J]. 贵州医药, 2024, 48(4): 605-607.
- LI Z Q, TIAN X D. Correlation analysis between *K-ras* gene mutation and histopathological characteristics and prognosis of gastric cancer [J]. Guizhou Med J, 2024, 48(4): 605-607.
- [23] LI N, LIU C F, ZHANG W, et al. A new dawn for targeted cancer therapy: small molecule covalent binding inhibitor targeting *K-ras* (G¹²C) [J]. Curr Med Chem, 2025, 32(4): 647-677.
- [24] SEOK E, SON M, LEE S, et al. The role of gonadotropins and growth factor in regulating ras during maturation in cumulus-oocyte complexes of pigs [J]. Animals, 2025, 15(14): 2100.
- [25] BREMBECK F H, SCHREIBER F S, DERAMAUDT T B, et al. The mutant *K-ras* oncogene causes pancreatic periductal lymphocytic infiltration and gastric mucous neck cell hyperplasia in transgenic mice [J]. Cancer Res, 2003, 63(9): 2005-2009.
- [26] ARIKH N, SHUCK R L, NGUYEN T A, et al. Mouse tissues that undergo neoplastic progression after *K-ras* activation are distinguished by nuclear translocation of phospho-Erk1/2 and robust tumor suppressor responses [J]. Mol Cancer Res, 2012, 10(6): 845-855.
- [27] SONG J J, LEE H, KIM E, et al. Transduction effect of antisense *K-ras* on malignant phenotypes in gastric cancer cells [J]. Cancer Lett, 2000, 157(1): 1-7.
- [28] 李俊怡, 罗柳茹, 张伟健, 等. N-甲基-N-亚硝基脲联合幽门螺杆菌造模致小鼠“炎-癌”转化的研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(5): 401-407.
- LI J Y, LUO L R, ZHANG W J, et al. The study of N-methyl-N-nitrosourea combined with *Helicobacter pylori* infection inducing gastric inflammation-cancer transformation process in mice [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(5): 401-407.
- [29] 唐晓磊, 华影, 李生, 等. 幽门螺杆菌通过诱导上调 B 细胞特异性 Moloney 小鼠白血病病毒整合位点 1 (Bmi-1) 表达促进人胃癌细胞的侵袭 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(6): 532-538.
- TANG X L, HUA Y, LI S, et al. *Helicobacter pylori* promotes gastric cancer metastasis via up-regulating the expression of Bmi-1 [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2023, 39(6): 532-538.
- [30] MATYSIAK-BUDNIK T, MÉGRAUD F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(6): 708-716.
- [31] 黄昌明. 幽门螺杆菌促进胃癌新机制 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(8): 944.
- HUANG C M. New mechanism of *Helicobacter pylori* promoting gastric cancer [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2022, 29(8): 944.
- [32] 马刚, 张汝鹏, 梁寒. 幽门螺杆菌与胃癌相关的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(1): 44-48.
- MA G, ZHANG R P, LIANG H. Research progress of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer [J]. Chin J Clin Oncol, 2023, 50(1): 44-48.
- [33] 程晓龙, 于潇, 武国兵, 等. 饮酒与胃癌关系的研究进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(7): 803-807.
- CHENG X L, YU X, WU G B, et al. Research progress on the relationship between drinking and gastric cancer [J]. Mod Interv Diagn Treat Gastroenterol, 2022, 27(7): 803-807.
- [34] 庞梦瑶, 程艳丽. 基于问卷调查联合新型胃癌筛查评分系统对酒仙桥地区人群慢性萎缩性胃炎及胃癌的比较研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2024, 33(10): 1308-1312.
- PANG M Y, CHENG Y L. A comparative study of chronic atrophic gastritis and gastric cancer in Jiuxianqiao area based on questionnaire survey combined with new gastric cancer screening sco-ring system [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2024, 33(10): 1308-1312.
- [35] 夏璐. 生活方式变迁对中国主要癌症发病的影响研究 [D]. 武汉: 华中科技大学; 2023.
- XIA L. Potential impact of time trend of lifestyles on the incidence of major cancers in China [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology; 2023.
- [36] 程晓龙. 基于武威队列饮酒模式与胃癌及癌前病变的相

- 关性研究 [D]. 兰州: 兰州大学; 2023.
- CHENG X L. A study on the association between drinking patterns and gastric cancer and precancerous lesions in wuwei cohort [D]. Lanzhou: Lanzhou University; 2023.
- [37] 李海军, 车向明, 张正良, 等. 肥胖对小鼠胃癌生长的影响 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(4): 528-532, 564.
- LI H J, CHE X M, ZHANG Z L, et al. Obesity affects the growth of murine gastric cancer in mice [J]. J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci), 2015, 36(4): 528-532, 564.
- [38] 雷霜. 高脂饮食及短链脂肪酸对小鼠胃黏膜的影响研究 [D]. 泸州: 西南医科大学; 2020.
- LEI S. Effects of high-fat diet and short-chain fatty acids on gastric mucosa in mice [D]. Luzhou: Southwest Medical University; 2020.
- [39] 邓蕊. 辣椒素对胃癌转移的作用及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2021.
- DENG R. Exploring the effects and mechanisms of capsaicin on gastric cancer metastasis [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine; 2021.
- [40] 孙志娟, 王继先, 向剑, 等. 我国人群辐射致胃癌危险系数估算研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35(4): 282-286.
- SUN Z J, WANG J X, XIANG J, et al. Estimation of radiogenic cancer risk coefficients of stomach cancer in Chinese population [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2015, 35(4): 282-286.
- [41] 祝金泉, 王崇文, 谢勇, 等. 改良 Steel 法建立人胃癌动物模型 [J]. 实用肿瘤杂志, 1998, 13(5): 291-292.
- ZHU J Q, WANG C W, XIE Y, et al. Establishment of animal model of human gastric cancer by improved Steel method [J]. J Pract Oncol, 1998, 13(5): 291-292.
- [42] BUSUTTIL R A, LIU D S, DI COSTANZO N, et al. An orthotopic mouse model of gastric cancer invasion and metastasis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 825.
- [43] 陆艺, 钱海鑫. 高能 X 线诱导胃癌种植瘤 Fas 表达上调及细胞凋亡的实验研究 [J]. 苏州大学学报(医学版), 2003, 23(5): 518-521.
- LU Y, QIAN H X. Establishment of diffuse type stomach carcinoma orthotopic-implanted model and study on apoptosis induced by X-ray [J]. Suzhou Univ J (Med Sci), 2003, 23(5): 518-521.
- [44] CHEN B, SCURRAH C R, MCKINLEY E T, et al. Differential pre-malignant programs and microenvironment chart distinct paths to malignancy in human colorectal polyps [J]. Cell, 2021, 184(26): 6262-6280.
- [45] 田同德, 岳立云, 田同良, 等. 人胃癌裸鼠原位移植瘤动物模型的活体荧光观察及肿瘤分期研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 763-767.
- TIAN T D, YUE L Y, TIAN T L, et al. Fluorescence observation *in vivo* and tumor staging study of human gastric orthotopic xenograft model in nude mice [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2019, 34(2): 763-767.
- [46] 程蝶, 左彦珍, 鲁艳杰, 等. 改良缝挂法构建小鼠胃原位移植瘤模型及评估 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(12): 1520-1522.
- CHENG D, ZUO Y Z, LU Y J, et al. Establishment and evaluation of mouse gastric orthotopic transplantation tumor model by improved suture hanging method [J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2022, 38(12): 1520-1522.
- [47] SHIBATA W, SUE S, TSUMURA S, et al. Correction to: *Helicobacter*-induced gastric inflammation alters the properties of gastric tissue stem/progenitor cells [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18: 4.
- [48] 郑琳, 代晓阳, 张燕, 等. 新型 AKT 抑制剂 Hu7691 对胃癌细胞的抗肿瘤活性及机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(16): 1921-1927.
- ZHENG L, DAI X Y, ZHANG Y, et al. Anti-cancer efficacy against gastric cancer cells and mechanism study of a novel AKT inhibitor Hu7691 [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(16): 1921-1927.
- [49] 黄义新, 刘炜. 氧化苦参碱联合紫杉醇对人胃癌细胞 HGC-27 和裸鼠移植瘤模型的抑制作用 [J]. 河北医药, 2022, 44(5): 655-658.
- HUANG Y X, LIU W. Inhibitory effect of oxymatrine combined with paclitaxel on human gastric cancer cell HGC-27 and nude mice transplanted tumor model [J]. Hebei Med J, 2022, 44(5): 655-658.
- [50] SYU L J, EL-ZAATARI M, EATON K A, et al. Transgenic expression of interferon- γ in mouse stomach leads to inflammation, metaplasia, and dysplasia [J]. Am J Pathol, 2012, 181(6): 2114-2125.
- [51] OSHIMA H, OSHIMA M, INABA K, et al. Hyperplastic gastric tumors induced by activated macrophages in COX-2/mPGES-1 transgenic mice [J]. EMBO J, 2004, 23(7): 1669-1678.
- [52] NGUYEN T M, KHURANA S S, BELLONE C J, et al. Autoimmune gastritis mediated by CD4⁺ T cells promotes the development of gastric cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(7): 2117-2126.
- [53] 刘胜利. 浅谈不同发病部位胃部肿瘤的组织学特征 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(23): 233-234.
- LIU S L. Histological characteristics of gastric tumors at different sites [J]. Contemp Med Forum, 2015, 13(23): 233-234.
- [54] 李延龙, 李旭初, 马建平. 胃蛋白酶原联合中性粒细胞与淋巴细胞比值对慢性萎缩性胃炎患者并发胃癌的预测价值 [J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(11): 1312-1316.

- LI Y L, LI X C, MA J P. Pepsinogen joint of the ratio of neutrophils and lymphocytes in patients with chronic atrophic gastritis complicated with the predictive value of gastric cancer [J]. Chin J Lab Diagn, 2024, 28(11): 1312-1316.
- [55] 王艳芳, 李明翠. 慢性萎缩性胃炎患者胃癌发生状况及其危险因素 [J]. 中国卫生工程学, 2024, 23(5): 634-635, 639.
- WANG Y F, LI M C. Prevalence and risk factors of gastric cancer in patients with chronic atrophic gastritis [J]. Chin J Public Health Eng, 2024, 23(5): 634-635, 639.
- [56] 孙俊, 薛娟, 计春燕, 等. 慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者胃黏膜组织 MSI-1、FOXA2 表达变化及其临床意义 [J]. 山东医药, 2024, 64(25): 48-51.
- SUN J, XUE J, JI C Y, et al. Expression changes of MSI-1 and FOXA2 in gastric mucosa of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia and its clinical significance [J]. Shandong Med J, 2024, 64(25): 48-51.
- [57] 裴蓓, 张艺, 魏思源, 等. 基于转录组学测序及生物信息学方法鉴定肠上皮化生的潜在致病基因 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(5): 941-949.
- PEI B, ZHANG Y, WEI S Y, et al. Identification of potential pathogenic genes of intestinal Metaplasia based on transcriptomic sequencing and bioinformatics analysis [J]. J South Med Univ, 2024, 44(5): 941-949.
- [58] 杜羽佳, 任娅迪, 庄严, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号通路探讨胃癌前病变的发病机制及胃复春胶囊的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(5): 1236-1246.
- DU Y J, REN Y D, ZHUANG Y, et al. Pathogenesis of precancerous lesions of gastric cancer and treatment mechanism of Weifuchun Capsules via NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. Chin J Chin Mater Med, 2025, 50(5): 1236-1246.
- [59] 孙树申, 宋蕊, 华德芳, 等. 血清 PG I、PG II、PGR 结合 G-17 及 Hp 检测用于早期胃癌和癌前病变的鉴别价值 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4377-4380.
- SUN S S, SONG R, HUA D F, et al. Diagnostic value of serum PG I, PG II, PGR combined with G-17 and Hp in early gastric cancer and precancerous lesions [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(18): 4377-4380.
- [60] 刘佳敏, 何晨晨, 张珊苑, 等. 中西医结合防治胃癌的研究进展 [J]. 福建医科大学学报, 2024, 58(1): 1-7.
- LIU J M, HE C C, ZHANG S Y, et al. Research progress on prevention and treatment of gastric cancer with combination of traditional Chinese and western medicine [J]. J Fujian Med Univ, 2024, 58(1): 1-7.
- [61] 解玉婷, 张丽. 幽门螺杆菌分型及对胃肠道疾病影响的研究进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2025, 30(2): 250-255.
- XIE Y T, ZHANG L. Research progress of *Helicobacter pylori* typing and its influence on gastrointestinal diseases [J]. Mod Dig Interv, 2025, 30(2): 250-255.
- [62] 黄亚芳, 贺舜, 姚玉璞, 等. 慢性萎缩性胃炎到早期胃癌的“炎-癌”中医证候演变特点研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(11): 1001-1005.
- HUANG Y F, HE S, YAO Y P, et al. Study on the evolution of traditional Chinese medicine syndrome of “inflammation-related carcinogenesis”: from chronic atrophic gastritis to early gastric cancer [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(11): 1001-1005.
- [63] 周杰, 杨帆前, 朱玉楷, 等. 幽门螺杆菌根除与中老年人群胃癌发生关联分析 [J]. 公共卫生与预防医学, 2024, 35(6): 101-104.
- ZHOU J, YANG F Q, ZHU Y K, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer in middle-aged and elderly population [J]. J Public Health Prev Med, 2024, 35(6): 101-104.
- [64] 任双双, 尹寿新, 邓玉, 等. Hp 感染胃癌组织 MLK1、EZH2、SOX2、Axin 蛋白表达水平与临床病理学特征的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(22): 3412-3416.
- REN S S, YIN S X, DENG Y, et al. Differences in expressions of MLK1, EZH2, SOX2 and Axin proteins in cancer tissues of gastric cancer patients with Hp infection and association with clinicopathologic features [J]. Chin J Nosocomiology, 2024, 34(22): 3412-3416.
- [65] CORREA P, HOUGHTON J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* [J]. Gastroenterology, 2007, 133(2): 659-672.
- [66] SCHLESINGER Y, YOSEFOV-LEVI O, KOLODKIN-GAL D, et al. Single-cell transcriptomes of pancreatic preinvasive lesions and cancer reveal acinar metaplastic cells' heterogeneity [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4516.
- [67] 林代华, 何宇新, 黄英, 等. 胃癌动物模型实验研究现状与展望 [J]. 四川生理科学杂志, 2001, 23(3): 111.
- LIN D H, HE Y X, HUANG Y, et al. Present situation and prospect of experimental research on animal model of gastric cancer [J]. Sichuan J Physiol Sci, 2001, 23(3): 111.
- [68] 曲晶磊, 唐冰, 刘云鹏, 等. 细胞外蛋白调节酶依赖的 survivin 表达下调在干扰素- α 增强胃癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体敏感性中的作用 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(8): 747-749.
- QU J L, TANG B, LIU Y P, et al. The role of ERK-dependent survivin down-regulation in interferon- α sensitized human gastric cancer cells to TRAIL-induced apoptosis [J]. Shanxi Med J, 2012, 41(8): 747-749.
- [69] 万颖, 罗俊峰, 曾文兴, 等. 白细胞介素-6、白细胞介素-8、 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α 联合检测对腹腔镜下胃癌

- 根治术后并发肺炎的预测价值 [J]. 癌症进展, 2024, 22(4): 392-394.
- WAN Y, LUO J F, ZENG W X, et al. Predictive value of combined detection of interleukin-6, interleukin-8, interferon- γ and tumor necrosis factor- α for pneumonia after laparoscopic radical gastrectomy [J]. *Oncol Prog*, 2024, 22(4): 392-394.
- [70] 谢川. 幽门螺杆菌感染对胃黏膜上皮细胞 DNA 损伤修复机制的影响 [D]. 南昌: 南昌大学; 2016.
- XIE C. The effect of *Helicobacter pylori* infection on the DNA damage repair mechanism of gastric mucosal epithelial cells [D]. Nanchang: Nanchang University; 2016.
- [71] 郭琦琦, 时永全. 解痉多肽表达化生的起源及其与胃黏膜损伤修复和胃癌发生的关系 [J]. 胃肠病学, 2023, 28(12): 751-754.
- GUO Q Q, SHI Y Q. Origin of spasmodic polypeptide expressing metaplasia and its relationship with repair of gastric mucosal injury and gastric cancer [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2023, 28(12): 751-754.
- [72] 陈俊玲. 胃壁细胞 Slc26a9 基因缺失导致胃黏膜损伤的分子机制研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学; 2022.
- CHEN J L. Molecular mechanism of gastric mucosal injury induced by targeted deletion of Slc26a9 gene in parietal cells [D]. Zunyi: Zunyi Medical University; 2022.
- [73] 李思怡, 麦伟栅, 林琨洋, 等. 健脾化痰解毒方调控 AKT/p38 蛋白磷酸化改善胃癌前病变小鼠脾虚证研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(12): 4953-4959.
- LI S Y, MAI W S, LIN K Y, et al. Jianpi Huayu Jiedu recipe regulates AKT/p38 protein phosphorylation to improve spleen deficiency syndrome in mice with gastric precancerous lesions [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, 24(12): 4953-4959.
- [74] BALI P, LOZANO-POPE I, HERNANDEZ J, et al. Protocol to establish an accelerated murine model for *Helicobacter*-induced gastric cancer [J]. *STAR Protoc*, 2024, 5(3): 103302.
- [75] 张丹, 刘伟, 田雯, 等. 健脾化痰解毒方抑制细胞焦亡防治胃癌前病变的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2831-2835.
- ZHANG D, LIU W, TIAN W, et al. Mechanism of Jianpi Huayu Jiedu Formula prohibiting gastric precancerous lesions through inhibiting pyroptosis [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(5): 2831-2835.
- [76] WEI H, LI W, ZENG L, et al. OLFM4 promotes the progression of intestinal metaplasia through activation of the MYH9/GSK3 β / β -catenin pathway [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23: 124.
- [77] GUENTHER A A, AHN S, MIN J, et al. Cortactin facilitates malignant transformation of dysplastic cells in gastric cancer development [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2025, 19(6): 101490.
- [78] HOFT S G, BRENNAN M, CARRERO J A, et al. Unveiling cancer-related metaplastic cells in both *Helicobacter pylori* infection and autoimmune gastritis [J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(1): 53-67.
- [79] YI Z, JIA Q, LIN Y, et al. Mechanism of Elian granules in the treatment of precancerous lesions of gastric cancer in rats through the MAPK signalling pathway based on network pharmacology [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 87-95.
- [80] 刘雨溪, 王璐, 龙凯花, 等. 慢性萎缩性胃炎及癌前病变复合造模法评价 [J]. 山西医科大学学报, 2024, 55(2): 170-174.
- LIU Y X, WANG L, LONG K H, et al. Evaluation of composite modeling method for chronic atrophic gastritis and precancerous lesions of gastric cancer [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2024, 55(2): 170-174.

[收稿日期] 2025-12-15