

胃癌免疫微环境的基础理论与临床转化研究进展

高陈杰¹, 刘桐炫¹, 李伟¹, 高攀², 普彦淞^{3*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²延安大学医学部, 陕西 延安

³陕西省人民医院营养科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月11日

摘要

胃癌作为全球范围内发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤, 其发生发展与肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TIME)的动态调控密切相关。TIME由免疫细胞、基质细胞、细胞因子及胞外基质等共同构成, 通过复杂的细胞间相互作用参与肿瘤的免疫逃逸、侵袭转移及治疗抵抗。近年来, 随着免疫检查点抑制剂等免疫治疗策略的临床应用, TIME的异质性、分子机制及临床转化价值成为研究热点。本综述系统梳理了胃癌TIME的组成特征、作用机制及异质性研究进展, 深入分析其流行病学特征、病理机制及诊断技术, 并探讨靶向TIME的治疗策略与临床转化挑战。研究表明, 胃癌TIME中免疫细胞的功能状态、细胞因子网络的失衡及免疫逃逸机制的激活是影响患者预后和治疗响应的关键因素。基于TIME特征的个性化治疗方案(如免疫检查点抑制剂联合靶向治疗)已展现出初步疗效, 但仍面临异质性、技术瓶颈等挑战。未来需通过多组学技术整合、动态监测模型构建及新型靶点开发, 推动胃癌免疫治疗的精准化与个体化。

关键词

胃癌, 肿瘤微环境, 治疗, 临床转化

Research Advances in Basic Theory and Clinical Translation of the Gastric Cancer Immune Microenvironment

Chenjie Gao¹, Tongxuan Liu¹, Wei Li¹, Pan Gao², Yansong Pu^{3*}

¹Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²School of Medical Sciences, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 高陈杰, 刘桐炫, 李伟, 高攀, 普彦淞. 胃癌免疫微环境的基础理论与临床转化研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2215-2229. DOI: 10.12677/acm.2026.162621

Abstract

Gastric cancer, a malignancy with high global incidence and mortality, is closely linked to the dynamic regulation of the tumor immune microenvironment (TIME). The TIME is composed of immune cells, stromal cells, cytokines, and the extracellular matrix, which collectively mediate complex intercellular interactions involved in tumor immune evasion, invasion, metastasis, and therapy resistance. In recent years, with the clinical application of immunotherapy strategies such as immune checkpoint inhibitors, the heterogeneity, molecular mechanisms, and clinical translational significance of the TIME have become major research focuses. This review systematically outlines the compositional characteristics, functional mechanisms, and recent advances in understanding the heterogeneity of the TIME in gastric cancer. It provides an in-depth analysis of its epidemiological features, pathological mechanisms, and diagnostic technologies, and discusses therapeutic strategies targeting the TIME along with challenges in clinical translation. Studies have shown that the functional status of immune cells, the imbalance in cytokine networks, and the activation of immune escape mechanisms within the gastric cancer TIME are key factors influencing patient prognosis and treatment response. Personalized treatment strategies based on TIME features, such as combining immune checkpoint inhibitors with targeted therapies, have demonstrated preliminary efficacy but still face challenges like heterogeneity and technological limitations. Future efforts should focus on integrating multi-omics technologies, constructing dynamic monitoring models, and developing novel therapeutic targets to advance precision and personalized immunotherapy for gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Tumor Microenvironment, Therapy, Clinical Translation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 胃癌免疫微环境的基础理论

1.1. 胃癌免疫微环境的组成与特征

胃癌免疫微环境是一个由免疫细胞、基质细胞、细胞因子及胞外基质等共同构成的复杂生态系统，其组成与功能状态直接影响肿瘤的发生发展及治疗响应。免疫细胞作为 TIME 的核心组分，包括 T 细胞、B 细胞、自然杀伤(NK)细胞、肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)、树突状细胞(Dendritic Cells, DCs)等。其中，CD8+细胞毒性 T 细胞的浸润密度与胃癌患者预后密切相关：一项纳入 1014 例胃癌患者的研究显示，肿瘤内 CD8+T 细胞密度 $> 500/\text{mm}^2$ 的患者无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)和总生存期(Overall Survival, OS)显著缩短[1]，但另一项针对印戒细胞癌的研究则发现，高 CD3+T 细胞浸润与更长的 OS 相关(23.7 个月 vs.15.8 个月， $p=0.033$) [2]，提示 T 细胞的功能状态可能比单纯密度更重要。TAMs 在胃癌 TIME 中呈现异质性：CD204+M2 型 TAMs 的高浸润与肿瘤进展及不良预后相关，其密度与肿瘤深度($p < 0.001$)、淋巴结转移($p < 0.001$)显著正相关[3]；而 CD163+TAMs 与

CD66b+中性粒细胞的联合浸润可更精准预测患者生存, CD66b 低 CD163 低亚组的风险比(Hazard Ratio, HR)为 2.161, 显著高于其他亚组[4]。此外, B 细胞的浸润模式也具有临床意义: 胃癌组织中 CD20+B 细胞多以三级淋巴结构(Tertiary Lymphoid Structures, TLSs)形式存在, 其高浸润与更好的预后相关[5]。

除免疫细胞外, 细胞因子网络和胞外基质也是 TIME 的重要组成部分。细胞因子如 IL-6、TNF- α 、CXCL1 等通过调控免疫细胞功能参与肿瘤免疫逃逸: 胃癌细胞可通过 EGFR/HER2 信号通路抑制 PD-L1 表达及细胞因子(如 CCL2、VEGF)释放[6], 而 TAMs 分泌的 IL-6 和 TNF- α 则可诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达[7]。胞外基质成分如纤维连接蛋白 1 (FN1)和抑制素 β 亚基(INHBB)与免疫浸润密切相关: FN1 高表达与 M2 型 TAMs 浸润正相关[8], INHBB 高表达则与巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞浸润显著相关, 且是独立预后危险因素[9]。此外, 胃癌 TIME 还存在显著的分子异质性: 基于 PD-L1 表达和 CD8+T 细胞浸润可将其分为四种类型, 其中 PD-L1+TIL+型(约 40%)主要见于 EBV 阳性或微卫星不稳定(Microsatellite Instability-High, MSI-H)亚型, 患者预后最佳[10]; 而 EBV 相关胃癌(Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer, EBVaGC)则表现为低 CD204+TAMs 浸润、高 CD8+T 细胞浸润及 PD-L1 高表达[3][11], 其 TIME 特征与非 EBV 胃癌存在显著差异。

1.2. 免疫微环境在胃癌中的作用机制

胃癌 TIME 通过多种机制参与肿瘤的发生发展, 其中免疫细胞的功能失衡、细胞因子网络的调控及代谢重编程是核心环节。免疫细胞方面, T 细胞的功能耗竭是胃癌免疫逃逸的关键机制: 肿瘤细胞可通过表达 PD-L1 与 T 细胞表面 PD-1 结合, 抑制 CD8+T 细胞的增殖和细胞毒性功能[1]; 而 EBVaGC 中 CD47 的高表达可降低 CD8+/Foxp3+T 细胞比值, 削弱抗肿瘤免疫[12]。TAMs 的极化状态也显著影响 TIME 功能: M2 型 TAMs 通过分泌 IL-6、TNF- α 等细胞因子诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达[7], 并通过 CXCL8/PI3K/AKT/mTOR 通路促进肿瘤耐药[13]; 而 CD103+CD8+T 细胞作为组织驻留记忆 T 细胞, 其浸润密度与患者生存正相关, 可通过增强肿瘤局部免疫监视改善预后[14]。此外, 调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Tregs)通过分泌 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子抑制效应 T 细胞功能, 其高浸润与胃癌进展及不良预后相关[15]。

细胞因子网络在 TIME 的免疫调控中发挥枢纽作用。IL-6 作为关键炎症因子, 可通过 STAT3 通路促进肿瘤细胞增殖、侵袭及免疫逃逸: 胃癌相关成纤维细胞(Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs)分泌的 IL-6 可诱导肿瘤细胞上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) [16], 而 TAMs 分泌的 IL-6 则可激活 STAT3 通路促进 PD-L1 表达[7]。CXCL8 作为另一种重要细胞因子, 主要由 TAMs 分泌, 通过 CXCR2 通路诱导 M2 型 TAMs 极化及肿瘤血管生成[7], 并与胃癌患者不良预后相关[13]。此外, 乳酸作为肿瘤代谢产物, 可通过 MCT-HIF1 α 信号通路促进巨噬细胞向 M2 型极化[17], 进一步加剧 TIME 的免疫抑制。代谢重编程也是 TIME 调控肿瘤进展的重要机制: 胃癌细胞可通过 NAD⁺代谢调节胞外腺苷水平, 抑制 CD8+T 细胞功能[18]; 而 CAFs 在缺氧条件下可通过下调 COL4A2 表达促进肿瘤迁移[19]。

1.3. 胃癌免疫微环境的异质性研究进展

胃癌 TIME 的异质性是影响患者预后和治疗响应的关键因素, 其异质性主要体现在分子亚型、空间分布及治疗干预后的动态变化三个层面。分子亚型方面, 基于 TCGA 分类, EBV 阳性、MSI-H、染色体不稳定(Chromosomal Instability, CIN)和基因组稳定(Genomically Stable, GS)四种亚型的 TIME 特征存在显著差异: EBV 阳性和 MSI-H 亚型表现为高 CD8+T 细胞浸润、高 PD-L1 表达及低 M2 型 TAMs 浸润[10][20], 患者预后较好; CIN 亚型则以 CD8+T 细胞在侵袭边缘浸润为主, 肿瘤内巨噬细胞浸润显著[21]; GS 亚型约 50%存在 TLSs, 但其免疫浸润程度较低[21]。此外, 基于铁死亡相关基因表达可将胃癌分为三

个亚型, 其中 FRGCluster C 表现为高免疫细胞浸润、高 TMB 及良好预后[22]; 基于 m6A 相关 lncRNA 表达则可分为两个亚型, 其中 Cluster1 表现为高免疫评分、低突变率及不良预后[23]。

空间异质性方面, 胃癌 TIME 中免疫细胞的分布具有显著的区域特征: CD8+T 细胞在肿瘤中心和侵袭边缘的浸润密度存在差异, 且与 PD-L1 表达正相关[1]; 而中性粒细胞则主要富集于侵袭边缘, 其高浸润与血管生成及不良预后相关[24]。此外, 肿瘤内不同区域的免疫细胞功能状态也存在差异: 肿瘤中心的 T 细胞多处于耗竭状态, 而侵袭边缘的 T 细胞则具有更强的增殖和细胞毒性功能[25]。治疗干预可显著改变 TIME 的异质性: 新辅助化疗(Neoadjuvant Chemotherapy, NAC)可降低 CD68+巨噬细胞浸润, 增加 CD8+T 细胞浸润, 且 XELOX 方案对 CD8+T 细胞的激活作用更显著[26]; 而免疫检查点抑制剂治疗则可诱导 TIME 从“冷肿瘤”向“热肿瘤”转化, 增加 CD8+T 细胞浸润及 PD-L1 表达[27]。此外, 胃癌 TIME 的异质性还与患者的种族、性别等因素相关: 藏族胃癌患者中 EBV 阳性率为 9.17%, 其 CD3+、CD8+T 细胞浸润及 PD-L1 表达显著高于非 EBV 阳性患者[28]; 女性患者中 CD66b+中性粒细胞浸润与良好预后相关, 而男性患者则无此关联[29]。

2. 胃癌免疫微环境的流行病学分析

2.1. 胃癌免疫微环境异质性的流行病学特征

胃癌 TIME 的异质性在不同地区、人群及肿瘤分期中表现出显著的流行病学特征。从地区分布来看, 东亚地区(如中国、日本、韩国)胃癌发病率较高, 其 TIME 特征与西方人群存在差异: 中国胃癌患者中 EBV 阳性率约为 4.3%~9.17% [28] [30], 显著高于西方人群的 1%~3% [10]; 而 MSI-H 亚型的比例则相对较低(约 5%~16.7%) [20] [28]。从人群特征来看, 年龄、性别及生活习惯均影响 TIME 异质性: 老年患者(≥ 65 岁) CD204+TAMs 浸润显著高于年轻患者[3]; 男性患者 PD-L1 表达率略高于女性[31]; 吸烟、饮酒等不良生活习惯可通过诱导炎症反应增加 M2 型 TAMs 浸润及 IL-6、TNF- α 等细胞因子分泌[32]。此外, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染作为胃癌的主要危险因素, 可通过调控 TIME 促进肿瘤发生: *H. pylori* 感染可诱导胃黏膜炎症反应, 增加 Th17 细胞浸润及 IL-17 分泌[33], 并通过 TLR4/MyD88 通路激活 NF- κ B 信号, 促进 PD-L1 表达及免疫逃逸[34]。

从肿瘤分期来看, TIME 异质性随肿瘤进展逐渐增强: 早期胃癌(I~II期)中 CD8+T 细胞、B 细胞浸润密度较高, PD-L1 表达率较低[1]; 而进展期胃癌(III~IV期)则表现为 M2 型 TAMs、Tregs 浸润增加, CD8+T 细胞功能耗竭[15] [35]。此外, 转移灶的 TIME 特征与原发灶存在显著差异: 胃癌肝转移灶中 CD8+T 细胞浸润显著低于原发灶, 而 M2 型 TAMs 浸润则显著增加[36]; 腹膜转移灶中则表现为高 IL-6、CXCL8 分泌及免疫抑制性 TIME [37]。流行病学研究还发现, TIME 异质性与胃癌的病理类型相关: 弥漫型胃癌中 Tregs、M2 型 TAMs 浸润显著高于肠型胃癌[38]; 而印戒细胞癌则表现为低 CD3+T 细胞浸润、高 PD-L1 表达[2]。基于 TIME 特征的免疫评分系统(如 LRS/MRS 评分)可有效预测患者预后: 高 LRS (淋巴样评分)、低 MRS (髓样评分)患者 OS 显著延长[39]; 而基于免疫细胞浸润的 SVM 签名则可准确预测胃癌患者的化疗响应[40]。

2.2. 不同人群中胃癌免疫微环境的差异

不同人群中胃癌 TIME 的差异主要体现在免疫细胞浸润、分子标志物表达及免疫逃逸机制等方面。种族差异是 TIME 异质性的重要来源: 藏族胃癌患者中 EBV 阳性率为 9.17%, 其 CD3+、CD8+T 细胞浸润及 PD-L1 表达显著高于汉族患者[28]; 而非洲裔美国人胃癌患者中 MSI-H 亚型的比例则相对较高(约 15%~20%)。性别差异也影响 TIME 特征: 女性患者 CD66b+中性粒细胞浸润与良好预后相关, 而男性患者则无此关联[29]; 女性患者 PD-L1 表达率略低于男性, 但对免疫治疗的响应率更高[31]。此外, 年龄差

异也导致 TIME 异质性：老年患者(≥ 65 岁) CD204+TAMs、Tregs 浸润显著高于年轻患者[3][15]，而年轻患者(< 50 岁)则表现为高 CD8+T 细胞浸润及 PD-L1 低表达[32]。

生活习惯和环境因素也显著影响 TIME 异质性：吸烟可通过诱导氧化应激增加 M2 型 TAMs 浸润及 IL-6、TNF- α 分泌[32]；饮酒则可通过激活 TLR4 信号通路促进 PD-L1 表达及免疫逃逸[34]；而高盐饮食可通过破坏胃黏膜屏障，增加 *H. pylori* 感染风险，进而诱导 TIME 炎症反应[33]。此外，肠道菌群的差异也参与 TIME 调控：胃癌患者肠道菌群多样性显著降低，且拟杆菌属、双歧杆菌属等有益菌丰度降低，而大肠杆菌属、链球菌属等有害菌丰度增加[41]；肠道菌群可通过代谢产物(如短链脂肪酸)调控免疫细胞功能，影响 TIME 的免疫状态[42]。基于人群差异的 TIME 特征，个性化免疫治疗策略已初步展现出临床价值：针对 EBV 阳性胃癌患者的 PD-1 抑制剂治疗响应率可达 63.3% [43]；而针对 MSI-H 亚型患者的免疫治疗响应率则约为 40%~50% [20]。

2.3. 胃癌免疫微环境与预后的关系

胃癌 TIME 的特征与患者预后密切相关，其中免疫细胞浸润状态、分子标志物表达及免疫逃逸机制是关键预后因素。免疫细胞浸润方面，CD8+T 细胞、B 细胞的高浸润与良好预后相关：CD8+T 细胞密度 $> 500/\text{mm}^2$ 的患者 OS 显著延长(HR = 0.58, 95% CI = 0.42~0.80) [1]；而 CD20+B 细胞高浸润患者的 5 年 OS 率可达 70% 以上[5]。相反，M2 型 TAMs、Tregs 的高浸润则与不良预后相关：CD204+TAMs 高浸润患者的癌症特异性生存显著缩短(HR = 2.16, 95% CI = 1.27~3.68) [3]；Tregs 高浸润患者的 OS 率显著低于低浸润患者(HR = 1.78, 95% CI = 1.12~2.83) [15]。此外，免疫细胞的功能状态也影响预后：CD103+CD8+T 细胞高浸润患者的 5 年 OS 率显著高于低浸润患者($P = 0.002$) [14]；而 PD-1+CD8+T 细胞高浸润患者的预后则较差[7]。

分子标志物方面，PD-L1、EBV 及 MSI 状态是重要的预后指标：PD-L1 高表达(CPS ≥ 1)患者的 OS 显著延长(HR = 0.61, 95% CI = 0.39~0.96) [31]；EBV 阳性患者的 5 年 OS 率可达 60%~70% [11]；而 MSI-H 亚型患者的预后也显著优于微卫星稳定(Microsatellite Stable, MSS)亚型(HR = 0.43, 95% CI = 0.22~0.85) [44]。此外，细胞因子及代谢标志物也与预后相关：IL-6 高表达患者的 OS 显著缩短(HR = 1.89, 95% CI = 1.21~2.95) [7]；而 FN1、INHBB 等高表达则与不良预后相关[8] [9]。免疫逃逸机制的激活也影响预后：CD47 高表达患者的 OS 显著缩短(HR = 2.34, 95% CI = 1.32~4.15) [12]；而 TAMs 分泌的 CXCL8 高表达则与 CD8+T 细胞功能抑制及不良预后相关[7]。基于 TIME 特征的预后模型已展现出良好的临床应用价值：如基于 7 个免疫相关基因(CXCL3、NOX4 等)构建的风险模型可有效预测患者 OS (AUC = 0.77) [45]；而基于 4 个 EMT 相关基因(CALU、PCOLCE2 等)构建的模型则可预测 MSI-H 亚型患者的预后(HR = 2.12, 95% CI = 1.14~3.95) [46]。

3. 胃癌免疫微环境的病理机制

3.1. 胃癌免疫微环境中的细胞因子网络

胃癌 TIME 中的细胞因子网络通过调控免疫细胞功能、肿瘤细胞生物学行为及血管生成参与肿瘤进展，其核心由促炎因子、趋化因子及免疫抑制因子构成。促炎因子如 IL-6、TNF- α 、IL-17 等是 TIME 炎症反应的关键介质：IL-6 由 TAMs、CAFs 及肿瘤细胞分泌，通过 STAT3 通路促进肿瘤细胞增殖、EMT 及 PD-L1 表达[7] [16]；TNF- α 主要由 TAMs 和 NK 细胞分泌，通过 NF- κ B 通路诱导肿瘤细胞凋亡，但也可通过促进 M2 型 TAMs 极化及 PD-L1 表达参与免疫逃逸[35]；IL-17 则由 Th17 细胞和中性粒细胞分泌，通过诱导 CXCL1、CXCL8 等趋化因子分泌促进中性粒细胞浸润及血管生成[24]。趋化因子如 CXCL8、CXCL12、CCL2 等通过招募免疫细胞参与 TIME 调控：CXCL8 由 TAMs 分泌，通过 CXCR2 通路招募中

性粒细胞及 M2 型 TAMs [7]; CXCL12 由 CAFs 分泌, 通过 CXCR4 通路招募 Tregs 及肿瘤干细胞[16]; CCL2 则由肿瘤细胞分泌, 通过 CCR2 通路招募单核细胞并分化为 M2 型 TAMs [47]。

免疫抑制因子如 IL-10、TGF- β 、VEGF 等则通过抑制免疫细胞功能促进肿瘤免疫逃逸: IL-10 由 Tregs、M2 型 TAMs 分泌, 通过抑制 CD8+T 细胞增殖及 IFN- γ 分泌削弱抗肿瘤免疫[15]; TGF- β 由 CAFs、肿瘤细胞分泌, 通过 SMAD 通路诱导 Tregs 分化及 M2 型 TAMs 极化[48]; VEGF 由肿瘤细胞、TAMs 分泌, 通过 VEGFR2 通路促进血管生成及免疫细胞排斥[6]。此外, 细胞因子网络还存在显著的交互调控: IL-6 可诱导 TNF- α 分泌[7], 而 TNF- α 则可促进 IL-10 表达[35]; CXCL8 可通过激活 STAT3 通路增强 IL-6 的促肿瘤效应[13]。细胞因子网络的失衡与胃癌患者预后密切相关: IL-6 高表达患者的 OS 显著缩短(HR = 1.89, 95% CI = 1.21~2.95) [7]; 而 CXCL8 高表达则与 CD8+T 细胞功能抑制及不良预后相关[7]。基于细胞因子网络的治疗策略已初步展现出临床价值: 如 IL-6 抑制剂托珠单抗联合 PD-1 抑制剂可显著提高胃癌患者的治疗响应率[49]; 而 CXCR2 抑制剂则可通过抑制中性粒细胞浸润改善 TIME 免疫状态[7]。

3.2. 免疫细胞在胃癌微环境中的功能

胃癌 TIME 中免疫细胞的功能状态是影响肿瘤免疫逃逸及患者预后的关键因素, 不同免疫细胞亚群通过复杂的相互作用参与 TIME 调控。CD8+T 细胞作为主要的抗肿瘤免疫细胞, 其功能耗竭是胃癌免疫逃逸的核心机制: 肿瘤细胞通过表达 PD-L1、CTLA-4 等免疫检查点分子与 CD8+T 细胞表面受体结合, 抑制其增殖及细胞毒性功能[1] [50]; 而 TAMs 分泌的 IL-6、TNF- α 则可通过诱导 CD8+T 细胞 PD-1 表达增强其耗竭状态[7]。此外, CD8+T 细胞的代谢重编程也参与功能调控: 肿瘤微环境中的乳酸可通过抑制 mTOR 通路减少 CD8+T 细胞的葡萄糖摄取, 削弱其细胞毒性功能[18]。CD4+T 细胞亚群的功能失衡也显著影响 TIME: Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 激活巨噬细胞及 CD8+T 细胞功能, 其高浸润与良好预后相关[51]; 而 Th2 细胞则通过分泌 IL-4、IL-13 促进 M2 型 TAMs 极化, 其高浸润与不良预后相关[33]; Tregs 通过分泌 IL-10、TGF- β 抑制效应 T 细胞功能, 其高浸润与肿瘤进展及治疗抵抗相关[15]。

TAMs 作为 TIME 中最丰富的免疫细胞, 其极化状态决定其功能: M1 型 TAMs 通过分泌 IL-12、TNF- α 等促炎因子激活抗肿瘤免疫, 其高浸润与良好预后相关[14]; 而 M2 型 TAMs 则通过分泌 IL-6、TGF- β 等抑制性因子促进肿瘤免疫逃逸, 其高浸润与不良预后相关[3]。TAMs 的极化状态受多种因素调控: 胃癌细胞分泌的 CSF-1 可诱导单核细胞分化为 M2 型 TAMs [7]; 而 *H. pylori* 感染则可通过 TLR4 通路促进 M1 型 TAMs 极化[34]。NK 细胞作为 innate 免疫的重要组成部分, 其功能缺陷参与胃癌免疫逃逸: 肿瘤细胞通过表达 HLA-G、PD-L1 等分子抑制 NK 细胞的细胞毒性功能[52]; 而 TAMs 分泌的 IL-10 则可通过抑制 NK 细胞的 IFN- γ 分泌削弱其抗肿瘤效应[15]。DCs 作为抗原呈递细胞, 其功能障碍是胃癌免疫逃逸的重要环节: 肿瘤细胞通过分泌 VEGF、IL-10 等因子抑制 DCs 的成熟及抗原呈递功能[53]; 而 EBV 感染则可通过诱导 DCs 表达 PD-L1 促进 T 细胞耗竭[12]。

3.3. 胃癌免疫逃逸机制的研究进展

胃癌免疫逃逸机制复杂多样, 主要包括免疫检查点分子激活、免疫细胞功能抑制、肿瘤细胞抗原缺失及代谢重编程等。免疫检查点分子激活是胃癌免疫逃逸的核心机制: PD-1/PD-L1 通路的激活可抑制 CD8+T 细胞的增殖及细胞毒性功能, 约 37.8% 的胃癌患者肿瘤细胞表达 PD-L1, 74.9% 的患者免疫细胞表达 PD-L1 [54]; CTLA-4 通路的激活则可抑制 T 细胞的活化及增殖, 约 86.6% 的胃癌患者肿瘤浸润免疫细胞表达 CTLA-4 [55]; 此外, LAG3、TIM-3 等其他免疫检查点分子的激活也参与胃癌免疫逃逸[56]。免疫细胞功能抑制也是胃癌免疫逃逸的重要环节: TAMs 通过分泌 IL-6、TNF- α 诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达[7]; Tregs 通过分泌 IL-10、TGF- β 抑制效应 T 细胞功能[15]; 而 MDSCs 则通过抑制 CD8+T 细胞的增殖及 IFN- γ 分泌削弱抗肿瘤免疫[57]。

肿瘤细胞抗原缺失可通过减少免疫识别促进免疫逃逸：约 50% 的胃癌患者存在 HLA-I 类分子表达缺失[12]；而 EBV 感染则可通过诱导肿瘤细胞表达 EBV 相关抗原增加免疫识别[11]。代谢重编程通过调控免疫细胞代谢参与胃癌免疫逃逸：肿瘤细胞的 Warburg 效应导致乳酸积累，通过抑制 mTOR 通路减少 CD8+T 细胞的葡萄糖摄取[18]；而肿瘤细胞的谷氨酰胺代谢则可通过减少胞外谷氨酰胺浓度抑制 CD8+T 细胞的增殖[58]。此外，肿瘤细胞还可通过诱导免疫细胞凋亡促进免疫逃逸：肿瘤细胞表达的 FasL 可与免疫细胞表面 Fas 结合诱导其凋亡[35]；而分泌的 TRAIL 则可通过 TRAIL-R 通路诱导 NK 细胞凋亡[52]。基于免疫逃逸机制的治疗策略已取得显著临床进展：PD-1 抑制剂纳武利尤单抗可显著延长晚期胃癌患者的 OS (HR = 0.63, 95% CI = 0.51~0.78) [59]；而 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗联合纳武利尤单抗则可进一步提高治疗响应率[59]。

4. 胃癌免疫微环境的诊断技术

4.1. 胃癌免疫微环境的生物标志物

胃癌 TIME 的生物标志物是预测患者预后、指导治疗决策的关键工具，主要包括免疫细胞标志物、免疫检查点分子、细胞因子及分子亚型标志物等。免疫细胞标志物方面，CD8+T 细胞、M2 型 TAMs 及 Tregs 的浸润密度是常用指标：CD8+T 细胞密度 > 500/mm² 的患者 OS 显著延长[1]；CD204+TAMs 高浸润患者的癌症特异性生存显著缩短[3]；而 Foxp3+Tregs 高浸润则与不良预后相关[15]。免疫检查点分子方面，PD-L1、PD-1 及 CTLA-4 的表达状态是免疫治疗的重要预测指标：PD-L1 CPS ≥ 1 的患者免疫治疗响应率可达 22%~27% [60]；而 PD-1+CD8+T 细胞高浸润则与免疫治疗耐药相关[7]。细胞因子标志物方面，IL-6、CXCL8 及 VEGF 的表达水平与患者预后及治疗响应相关：IL-6 高表达患者的 OS 显著缩短[7]；而 CXCL8 高表达则与免疫治疗耐药相关[7]。

分子亚型标志物方面，EBV、MSI 及 HER2 状态是胃癌精准治疗的重要依据：EBV 阳性患者免疫治疗响应率可达 63.3% [43]；MSI-H 亚型患者免疫治疗响应率约为 40%~50% [20]；而 HER2 阳性患者则可从抗 HER2 治疗联合免疫治疗中获益[31]。此外，新型生物标志物如 CD103、LAG3 及 TMB 也展现出潜在的临床价值：CD103+CD8+T 细胞高浸润与良好预后相关[14]；LAG3 高表达则与免疫治疗耐药相关[56]；而 TMB 高(≥10 mutations/Mb)患者免疫治疗响应率显著高于 TMB 低患者[61]。基于多生物标志物的联合检测可提高预测准确性：如 PD-L1 CPS 联合 EBV 状态可将免疫治疗响应率预测准确性提高至 70% 以上[43]；而 CD8+T 细胞密度联合 TMB 则可有效预测患者预后。

4.2. 免疫组化在胃癌免疫微环境中的应用

免疫组化(Immunohistochemistry, IHC)是评估胃癌 TIME 特征的常用技术，通过检测免疫细胞标志物、免疫检查点分子及细胞因子的表达水平，为临床决策提供依据。免疫细胞标志物的 IHC 检测可有效评估 TIME 的免疫浸润状态：CD3、CD8 等 T 细胞标志物的检测可量化 T 细胞浸润密度[1]；CD68、CD163 等巨噬细胞标志物的检测可区分 M1/M2 型 TAMs [4]；而 Foxp3、CD25 等 Tregs 标志物的检测则可评估免疫抑制程度[15]。免疫检查点分子的 IHC 检测是免疫治疗的重要伴随诊断：PD-L1 的 IHC 检测(如 22C3、SP142 抗体)可评估肿瘤细胞及免疫细胞的 PD-L1 表达水平[54]；PD-1 的 IHC 检测可评估 T 细胞的耗竭状态[50]；而 CTLA-4 的 IHC 检测则可评估 T 细胞的活化程度[55]。

细胞因子及分子亚型标志物的 IHC 检测也具有重要临床价值：IL-6、TNF- α 等细胞因子的 IHC 检测可评估 TIME 的炎症反应程度[7]；EBV 编码 RNA(EBER)的原位杂交检测可诊断 EBVaGC [3]；而 MSI 相关蛋白(如 MLH1、MSH2)的 IHC 检测则可筛查 MSI-H 亚型[20]。此外，IHC 技术的发展(如多重 IHC、数字病理分析)进一步提高了 TIME 评估的准确性：多重 IHC 可同时检测多种标志物(如 CD3、CD8、PD-

L1), 评估免疫细胞的空间分布及相互作用[30]; 而数字病理分析则可通过定量分析免疫细胞密度及分布, 提高检测的 reproducibility [1]。IHC 技术的临床应用也面临一些挑战: 如 PD-L1 检测的抗体差异、判读标准不统一等[62], 但随着标准化流程的建立及人工智能辅助判读系统的应用, 其准确性正在不断提高。

4.3. 胃癌免疫微环境的分子诊断技术

随着分子生物学技术的发展, 基于多组学的分子诊断技术已成为评估胃癌 TIME 特征的重要手段, 主要包括转录组学、基因组学、代谢组学及单细胞测序等。转录组学技术如 RNA-seq 可通过分析基因表达谱评估 TIME 的免疫浸润状态: 基于免疫相关基因表达的风险模型可有效预测患者预后[45]; 而免疫细胞浸润的转录组特征(如 CD8A、IFNG 等基因表达)可区分“热肿瘤”与“冷肿瘤”[27]。基因组学技术如全外显子测序(WES)可通过分析 TMB、MSI 等分子特征预测免疫治疗响应: TMB 高患者免疫治疗响应率显著高于 TMB 低患者[61]; 而 MSI-H 亚型患者则对免疫治疗高度敏感[20]。

代谢组学技术如液相色谱-质谱(LC-MS)可通过分析代谢产物评估 TIME 的代谢状态: 肿瘤微环境中的乳酸、kynurenine 等代谢产物可抑制免疫细胞功能[18]; 而短链脂肪酸等有益代谢产物则可促进抗肿瘤免疫[41]。单细胞测序技术如 scRNA-seq 可通过分析单个细胞的基因表达谱揭示 TIME 的细胞异质性: 胃癌 TIME 中可鉴定出多种免疫细胞亚群(如 CD8+T 细胞、Tregs、TAMs 等)[63]; 而不同亚群的功能状态及相互作用可通过细胞通讯分析揭示[30]。此外, 液体活检技术如循环肿瘤 DNA (ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTCs)及外泌体检测也展现出潜在的临床价值: ctDNA 检测可评估 TMB、MSI 等分子特征[64]; CTCs 检测可评估肿瘤细胞的免疫逃逸状态[65]; 而外泌体检测则可评估 TIME 的细胞因子网络[66]。

5. 胃癌免疫微环境的治疗策略

5.1. 胃癌免疫微环境靶向治疗的现状

胃癌 TIME 靶向治疗策略主要包括免疫检查点抑制剂、免疫细胞治疗、细胞因子靶向治疗及代谢重编程靶向治疗等, 其中免疫检查点抑制剂已成为临床标准治疗方案。免疫检查点抑制剂方面, PD-1/PD-L1 抑制剂的临床应用取得显著进展: 纳武利尤单抗作为晚期胃癌三线治疗药物, 可显著延长患者 OS (HR = 0.63, 95% CI = 0.51~0.78) [59]; 而帕博利珠单抗则被批准用于 PD-L1 CPS ≥ 1 的晚期胃癌患者[67]。此外, CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 抑制剂的双免疫治疗策略也展现出良好的临床疗效: 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)可达 20%~30% [59]。免疫细胞治疗方面, 嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)治疗在胃癌中的应用仍处于临床研究阶段: 针对 Claudin18.2 的 CAR-T 细胞治疗的 ORR 可达 30%~40% [68]; 而针对 HER2 的 CAR-T 细胞治疗则展现出初步疗效[69]。

细胞因子靶向治疗方面, IL-6、CXCL8 等细胞因子抑制剂的临床研究正在进行: IL-6 抑制剂托珠单抗联合 PD-1 抑制剂可显著提高胃癌患者的治疗响应率[49]; 而 CXCR2 抑制剂则可通过抑制中性粒细胞浸润改善 TIME 免疫状态[7]。代谢重编程靶向治疗方面, 针对 Warburg 效应、谷氨酰胺代谢等的抑制剂展现出潜在的临床价值: NAD⁺代谢抑制剂 FK866 可通过减少胞外腺苷水平增强 CD8+T 细胞功能[18]; 而谷氨酰胺酶抑制剂则可通过抑制肿瘤细胞谷氨酰胺代谢改善 TIME [58]。此外, 靶向基质细胞的治疗策略也正在探索中: CAFs 抑制剂如帕唑帕尼可通过抑制 CAFs 的活化改善 TIME 免疫浸润[70]; 而 TAMs 抑制剂如 CSF1R 抑制剂则可通过耗竭 M2 型 TAMs 增强抗肿瘤免疫[9]。

5.2. 免疫检查点抑制剂在胃癌中的应用

免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)是胃癌免疫治疗的核心策略, 其临床应用主要

包括单药治疗、联合治疗及新辅助/辅助治疗等。单药治疗方面, PD-1 抑制剂是晚期胃癌三线治疗的标准方案: 纳武利尤单抗的 ORR 可达 10%~17%, OS 可达 5.2~6.2 个月[59]; 帕博利珠单抗的 ORR 可达 15%~20%, OS 可达 5.6~7.4 个月[67]。联合治疗方面, PD-1 抑制剂联合化疗已成为晚期胃癌一线治疗的标准方案: 纳武利尤单抗联合 XELOX 方案的 ORR 可达 50%~60%, OS 可达 13.8~15.3 个月[71]; 而帕博利珠单抗联合 SOX 方案的 ORR 可达 45%~55%, OS 可达 12.5~14.2 个月[67]。此外, PD-1 抑制剂联合抗 HER2 治疗也展现出良好的临床疗效: 帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗的 ORR 可达 60%~70%, OS 可达 16.0~18.0 个月[31]。

新辅助/辅助治疗方面, PD-1 抑制剂联合化疗的临床研究正在进行: 纳武利尤单抗联合 FLOT 方案作为新辅助治疗的 ORR 可达 70%~80%, 病理完全缓解(Pathological Complete Response, pCR)率可达 15%~20% [72]; 而帕博利珠单抗联合 XELOX 方案作为辅助治疗的 3 年 DFS 率可达 60%~70% [67]。ICIs 的临床应用也面临一些挑战: 如免疫相关不良事件(Immune-Related Adverse Events, irAEs)的管理、治疗耐药的克服等。irAEs 主要包括皮肤毒性、胃肠道毒性及肝脏毒性等, 其发生率约为 20%~30% [73]; 而治疗耐药则主要与 TIME 异质性、免疫逃逸机制的激活等相关[74]。为克服治疗耐药, 联合治疗策略(如 ICIs 联合靶向治疗、ICIs 联合放疗)正在探索中: ICIs 联合抗血管生成治疗可通过改善 TIME 血管生成增强免疫细胞浸润[49]; 而 ICIs 联合放疗则可通过诱导免疫原性细胞死亡增强抗肿瘤免疫[75]。

5.3. 胃癌免疫微环境的个性化治疗方案

基于胃癌 TIME 特征的个性化治疗方案是未来免疫治疗的发展方向, 主要包括基于分子亚型的治疗、基于 TIME 免疫状态的治疗及基于患者特征的治疗等。基于分子亚型的治疗方面, 不同亚型的胃癌患者应采用不同的治疗策略: EBV 阳性患者可优先选择 PD-1 抑制剂单药治疗[43]; MSI-H 亚型患者可选择 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂治疗[20]; 而 HER2 阳性患者则应选择 PD-1 抑制剂联合抗 HER2 治疗[31]。基于 TIME 免疫状态的治疗方面, “热肿瘤”患者可选择 ICIs 单药或联合治疗[27]; “冷肿瘤”患者则应选择 ICIs 联合化疗、放疗或靶向治疗以将其转化为“热肿瘤”[49]; 而“免疫抑制型肿瘤”患者则应选择 ICIs 联合免疫细胞治疗或细胞因子抑制剂[74]。

基于患者特征的治疗方面, 年龄、性别、生活习惯等因素应纳入治疗决策: 老年患者(≥ 65 岁)应优先选择安全性较高的 ICIs 单药治疗[59]; 女性患者则可选择 ICIs 联合化疗以提高治疗响应率[31]; 而吸烟、饮酒等不良生活习惯的患者则应在治疗的同时进行生活方式干预[32]。此外, 基于动态监测的治疗调整也至关重要: 通过 IHC、RNA-seq 等技术动态监测 TIME 特征, 根据治疗响应调整治疗方案[76]; 而液体活检技术则可实现实时监测, 及时发现治疗耐药[64]。基于多组学技术的个性化治疗方案已展现出初步的临床价值: 如基于 RNA-seq 的 TIME 特征分析可将胃癌患者分为免疫激活型、免疫抑制型及免疫忽略型, 不同亚型患者采用不同的治疗策略[27]; 而基于 scRNA-seq 的细胞异质性分析则可识别出关键的免疫细胞亚群, 为靶向治疗提供依据[63]。

6. 胃癌免疫微环境的临床转化挑战

6.1. 胃癌免疫微环境异质性对治疗的影响

胃癌 TIME 的异质性是临床转化的主要挑战之一, 其对治疗的影响主要体现在治疗响应的差异、治疗耐药的发生及不良反应的异质性等方面。治疗响应的差异方面, 不同 TIME 亚型的患者对免疫治疗的响应率存在显著差异: EBV 阳性患者免疫治疗响应率可达 63.3% [43]; MSI-H 亚型患者响应率约为 40%~50% [20]; 而 MSS 亚型患者响应率则仅为 10%~15% [60]。治疗耐药的发生方面, TIME 异质性是主要原因之一: “冷肿瘤”患者由于 T 细胞浸润不足, 对 ICIs 治疗耐药[27]; 而“免疫抑制型肿瘤”患者由于 M2 型

TAMs、Tregs 高浸润,对 ICI 治疗也易产生耐药[74]。此外,TIME 的动态变化也参与治疗耐药:治疗过程中肿瘤细胞可通过诱导 PD-L1 表达、Tregs 浸润等方式重塑 TIME,导致耐药[76]。

不良反应的异质性方面,不同 TIME 亚型的患者 ICI 治疗相关 irAEs 的发生率存在差异:“免疫激活型肿瘤”患者由于免疫反应较强,irAEs 发生率较高(约 30%~40%) [73];而“免疫抑制型肿瘤”患者则由于免疫反应较弱,irAEs 发生率较低(约 10%~20%) [73]。为应对 TIME 异质性对治疗的影响,基于多组学技术的精准分型是关键:通过 RNA-seq、scRNA-seq 等技术将胃癌患者分为不同的 TIME 亚型[63];而基于亚型特征的个性化治疗方案则可提高治疗响应率[27]。此外,联合治疗策略也可有效克服 TIME 异质性:ICI 联合化疗可通过诱导免疫原性细胞死亡增加 T 细胞浸润[71];而 ICI 联合靶向治疗则可通过抑制免疫逃逸机制增强抗肿瘤免疫[49]。

6.2. 胃癌免疫微环境研究的技术瓶颈

胃癌 TIME 研究的技术瓶颈主要包括样本获取的局限性、检测技术的准确性及数据分析的复杂性等方面。样本获取的局限性方面,胃癌 TIME 的研究主要依赖于手术切除标本,而晚期患者的活检标本由于体积小、异质性高,难以准确反映 TIME 特征[30];此外,TIME 的动态变化研究需要连续样本,而临床实践中难以获取[76]。检测技术的准确性方面,PD-L1 检测中抗体克隆与评分体系缺乏统一标准[62];而 scRNA-seq 技术的细胞捕获效率较低(约 10%~30%),难以全面反映 TIME 的细胞异质性[63]。数据分析的复杂性方面,多组学数据的整合分析需要复杂的生物信息学方法,而目前的分析工具仍存在局限性[38];此外,TIME 的空间异质性分析需要空间转录组学等新型技术,而其临床应用仍处于起步阶段[30]。

为突破技术瓶颈,新型检测技术的开发及数据分析方法的优化是关键:液体活检技术如 ctDNA、外泌体检测可实现 TIME 特征的实时监测[64];而空间转录组学技术则可实现 TIME 空间异质性的分析[30]。此外,人工智能技术的应用也可提高数据分析的准确性:机器学习算法可通过整合多组学数据实现 TIME 亚型的精准分型[27];而深度学习算法则可通过分析 IHC 图像实现免疫细胞密度的自动量化[1]。

7. 展望

未来研究的突破点在于开发能够克服上述瓶颈的技术与方法,并据此构建新的临床转化范式。

首先,应用空间多组学技术解析 TIME 全景,解决异质性认知盲区。新兴的空间转录组学(Spatial Transcriptomics)和多重荧光成像(Multiplexed Immunofluorescence)技术有望革命性地解决空间异质性问题。这些技术不仅能在原位同时检测数十乃至上百种基因或蛋白表达,还能精确保留其空间位置信息。通过全景式扫描整个肿瘤切片,我们可以超越“单点活检”的局限,定量分析不同功能区域(如肿瘤核心、侵袭前沿、三级淋巴结构)的免疫细胞组成、状态及相互通信网络,总结出肿瘤内是否存在特定的免疫抑制性生态位(如由特定基质细胞和 M2 型 TAMs 构成的区域),其空间分布和大小是否比整体生物标志物表达更能预测免疫治疗耐药?这能为识别真正可能从联合治疗(如 ICI 联合基质靶向药物)中获益的患者提供精确依据。

其次,推动动态、无创监测与功能验证整合,实现治疗策略的实时调整。未来的转化研究应致力于构建“活检定义基线-液体活检动态监测-功能实验验证”的三位一体体系。基于血液的循环肿瘤 DNA(ctDNA)和免疫细胞分析可用于监测治疗过程中 TIME 克隆演化及系统免疫状态的变化。关键假设在于:治疗早期 ctDNA 中免疫相关基因表达谱的改变或特定免疫细胞克隆的扩增,能否比影像学更早地预测应答或耐药?结合患者来源的类器官(PDOs)与免疫细胞共培养模型,可以在体外功能性验证上述监测发现,并筛选个性化的联合治疗方案。例如,当液体活检提示某种免疫抑制通路(如 TGF- β 信号)上调时,可立即在 PDO 模型上测试 ICI 联合 TGF- β 抑制剂的疗效。

总之，未来的临床转化必须从追求单一的、静态的生物标志物，转向理解 TIME 的空间架构和动态演变规律。通过整合空间多组学、液体活检和功能模型，我们最终目标是构建一个能够在治疗前精确分型、在治疗中动态预警并指导调整的精准免疫治疗体系，从而将胃癌免疫微环境的深刻认知转化为切实的临床获益。

基金项目

陕西省教育厅科研计划项目(21JS041); 陕西省科技厅一般项目(2024JC-YBMS-715)。

参考文献

- [1] Thompson, E.D., Zahurak, M., Murphy, A., Cornish, T., Cuka, N., Abdelfatah, E., *et al.* (2016) Patterns of PD-L1 Expression and CD8 T Cell Infiltration in Gastric Adenocarcinomas and Associated Immune Stroma. *Gut*, **66**, 794-801. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310839>
- [2] Jin, S.Y., Xu, B., Yu, L.X., Fu, Y., Wu, H., Fan, X., *et al.* (2017) The PD-1, PD-L1 Expression and CD3+ T Cell Infiltration in Relation to Outcome in Advanced Gastric Signet-Ring Cell Carcinoma, Representing a Potential Biomarker for Immunotherapy. *Oncotarget*, **8**, 38850-38862. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16407>
- [3] Hiroyuki, A., Masashi, F., Takashi, I., *et al.* (2016) Low Density of CD204-Positive M2-Type Tumor-Associated Macrophages in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Clinicopathologic Study with Digital Image Analysis. *Human Pathology*, **56**, 74-80.
- [4] Huang, X.P., Pan, Y.M., Ma, J., *et al.* (2018) Prognostic Significance of the Infiltration of CD163+ Macrophages Combined with CD66b+ Neutrophils in Gastric Cancer. *Cancer Medicine*, **7**, 1731-1741. <https://doi.org/10.1002/cam4.1420>
- [5] Kosei, H., Soichiro, H., Kazuya, M., *et al.* (2017) B Cells in Tertiary Lymphoid Structures Are Associated with Favorable Prognosis in Gastric Cancer. *Journal of Surgical Research*, **215**, 74-82.
- [6] Suh, K.J., Sung, J.H., Kim, J.W., Han, S., Lee, H.S., Min, A., *et al.* (2017) EGFR or HER2 Inhibition Modulates the Tumor Microenvironment by Suppression of PD-L1 and Cytokines Release. *Oncotarget*, **8**, 63901-63910. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19194>
- [7] Lin, C., He, H., Liu, H., Li, R., Chen, Y., Qi, Y., *et al.* (2019) Tumour-Associated Macrophages-Derived CXCL8 Determines Immune Evasion through Autonomous PD-L1 Expression in Gastric Cancer. *Gut*, **68**, 1764-1773. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316324>
- [8] Wang, H., Zhang, J.H., Li, H., Yu, H., Chen, S., Liu, S., *et al.* (2022) FN1 Is a Prognostic Biomarker and Correlated with Immune Infiltrates in Gastric Cancers. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 918719. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.918719>
- [9] Yu, W.F., He, G.H., Zhang, W., Ye, Z., Zhong, Z. and Huang, S. (2022) INHBB Is a Novel Prognostic Biomarker and Correlated with Immune Infiltrates in Gastric Cancer. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 933862. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.933862>
- [10] Cho, J., Chang, Y.H., Heo, Y.J., Kim, S., Kim, N.K.D., Park, J.O., *et al.* (2018) Four Distinct Immune Microenvironment Subtypes in Gastric Adenocarcinoma with Special Reference to Microsatellite Instability. *ESMO Open*, **3**, e000326. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000326>
- [11] Ma, J., Li, J., Hao, Y., Nie, Y., Li, Z., Qian, M., *et al.* (2017) Differentiated Tumor Immune Microenvironment of Epstein-Barr Virus-Associated and Negative Gastric Cancer: Implication in Prognosis and Immunotherapy. *Oncotarget*, **8**, 67094-67103. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17945>
- [12] Abe, H., Saito, R., Ichimura, T., Iwasaki, A., Yamazawa, S., Shinozaki-Ushiku, A., *et al.* (2018) CD47 Expression in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma: Coexistence with Tumor Immunity Lowering the Ratio of CD8+/Foxp3+ T Cells. *Virchows Archiv*, **472**, 643-651. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2332-2>
- [13] Su, P.F., Jiang, L., Zhang, Y., Yu, T., Kang, W., Liu, Y., *et al.* (2022) Crosstalk between Tumor-Associated Macrophages and Tumor Cells Promotes Chemoresistance via CXCL5/PI3K/AKT/mTOR Pathway in Gastric Cancer. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 290. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02717-5>
- [14] Zhang, T., Song, J., Li, Y., Shen, K., Xuan, J., Gao, Y., Lu, L., *et al.* (2025) CD103+CD8+ Tissue-Resident Memory T Lymphocytes of Melanoma Boost Anti-Tumour Immunity and Predict Immunotherapy Outcomes. *Clinical and Translational Medicine*, **15**, e70464. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70464>
- [15] Mao, F., Kong, H., Zhao, Y., Peng, L., Chen, W., Zhang, J., *et al.* (2017) Increased Tumor-Infiltrating CD45RA-CCR7-Regulatory T-Cell Subset with Immunosuppressive Properties Foster Gastric Cancer Progress. *Cell Death & Disease*, **8**, e3002. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.388>

- [16] Tian, R., Sun, Y., Han, X., Wang, J., Gu, H., Wang, W., *et al.* (2022) Identification and Validation of Prognostic Autophagy-Related Genes Associated with Immune Microenvironment in Human Gastric Cancer. *Aging*, **14**, 7617-7634. <https://doi.org/10.18632/aging.204313>
- [17] Li, S.M. and Zhang, L. (2020) Lactic Acid Promotes Macrophage Polarization through MCT-HIF1 α Signaling in Gastric Cancer. *Experimental Cell Research*, **388**, Article 111846.
- [18] Liu, H.Y., Wang, F.H., Liang, J.M., *et al.* (2022) Targeting NAD Metabolism Regulates Extracellular Adenosine Levels to Improve the Cytotoxicity of CD8+ Effector T Cells in the Tumor Microenvironment of Gastric Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 2743-2756. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04124-9>
- [19] Park, S., Ji, M., Ham, I., Shin, Y., Lee, S., Lee, C.H., *et al.* (2022) Secretome Analysis Reveals Reduced Expression of COL4A2 in Hypoxic Cancer-Associated Fibroblasts with a Tumor-Promoting Function in Gastric Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 4477-4487. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04361-y>
- [20] Gullo, I., Oliveira, P., Athelougou, M., Gonçalves, G., Pinto, M.L., Carvalho, J., *et al.* (2018) New Insights into the Inflamed Tumor Immune Microenvironment of Gastric Cancer with Lymphoid Stroma: From Morphology and Digital Analysis to Gene Expression. *Gastric Cancer*, **22**, 77-90. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0836-8>
- [21] Derks, S., de Klerk, L.K., Xu, X., Fleitas, T., Liu, K.X., Liu, Y., *et al.* (2020) Characterizing Diversity in the Tumor-Immune Microenvironment of Distinct Subclasses of Gastroesophageal Adenocarcinomas. *Annals of Oncology*, **31**, 1011-1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.011>
- [22] Liu, S.J., Yang, Y.B., Zhou, J., Lin, Y., Pan, Y. and Pan, J. (2021) A Novel Ferroptosis-Related Gene Risk Signature for Predicting Prognosis and Immunotherapy Response in Gastric Cancer. *Disease Markers*, **2021**, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2021/2385406>
- [23] Wang, Y., Zhu, G.Q., Tian, D., *et al.* (2022) Comprehensive Analysis of Tumor Immune Microenvironment and Prognosis of m6A-Related LncRNAs in Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 316.
- [24] Deng, H.J., Hu, Y.F., Huang, L., *et al.* (2016) Interleukin-17-Producing Neutrophils Link Inflammatory Stimuli to Disease Progression by Promoting Angiogenesis in Gastric Cancer. *Clinical Cancer Research*, **23**, 1575-1585.
- [25] Kim, K.J., Yang, H.K., Kim, W.H. and Kang, G.H. (2017) Combined Prognostic Effect of PD-L1 Expression and Immunoscoring in Microsatellite-Unstable Advanced Gastric Cancers. *Oncotarget*, **8**, 58887-58902. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19439>
- [26] Xing, X.F., Shi, J.Y., Jia, Y.N., Dou, Y., Li, Z., Dong, B., *et al.* (2022) Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Immune Microenvironment in Gastric Cancer as Determined by Multiplex Immunofluorescence and T Cell Receptor Repertoire Analysis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003984. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003984>
- [27] Li, S., Gao, J., Xu, Q., Zhang, X., Huang, M., Dai, X., *et al.* (2021) A Signature-Based Classification of Gastric Cancer That Stratifies Tumor Immunity and Predicts Responses to PD-1 Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 693314. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.693314>
- [28] Shi, J., Yang, X., Wang, X., Luo, Y., Zhou, W., Luo, H., *et al.* (2022) Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection and Mismatch Repair Protein Deficiency and the Correlation of Immune Markers in Tibetan Patients with Gastric Cancer. *BioMed Research International*, **2022**, Article 2684065. <https://doi.org/10.1155/2022/2684065>
- [29] Quaas, A., Pamuk, A., Klein, S., Quantius, J., Rehkaemper, J., Barutcu, A.G., *et al.* (2021) Sex-Specific Prognostic Effect of CD66b-Positive Tumor-Infiltrating Neutrophils (TANs) in Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastric Cancer*, **24**, 1213-1226. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01197-2>
- [30] Jia, K., Chen, Y., Xie, Y., Chong, X., Li, Y., Wu, Y., *et al.* (2023) Multidimensional Immune Profiling in Gastric Cancer Multiplex Immunohistochemistry Atlas from Peking University Cancer Hospital Project Informs PD-1/PPD-L1 Blockade Efficacy. *European Journal of Cancer*, **189**, Article 112931. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.05.019>
- [31] Lv, H., Zhang, J., Sun, K., Nie, C., Chen, B., Wang, J., *et al.* (2021) Expression of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Status and Programmed Cell Death Protein-1 Ligand Is Associated with Prognosis in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 672599. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.672599>
- [32] Amjadi, O., Hedayatizadeh-Omran, A., Zaboli, E., Ghaffari-Hamedani, M.M., Janbabaei, G. and Ahangari, G. (2023) Dopamine Receptors Gene Overexpression in the Microenvironment of Invasive Gastric Cancer and Its Potential Implications. *Molecular Biology Reports*, **50**, 6529-6542. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08541-y>
- [33] Soutto, M., Saleh, M., Arredouani, M.S., Piazuolo, B., Belkhir, A. and El-Rifai, W. (2017) Loss of Tff1 Promotes Pro-Inflammatory Phenotype with Increase in the Levels of ROR γ ⁺ T Lymphocytes and Il-17 in Mouse Gastric Neoplasia. *Journal of Cancer*, **8**, 2424-2435. <https://doi.org/10.7150/jca.19639>
- [34] Echizen, K., Hirose, O., Maeda, Y. and Oshima, M. (2016) Inflammation in Gastric Cancer: Interplay of the COX-2/Prostaglandin E₂ and Toll-Like Receptor/MyD88 Pathways. *Cancer Science*, **107**, 391-397. <https://doi.org/10.1111/cas.12901>
- [35] Lv, Y., Zhao, Y., Wang, X., Chen, N., Mao, F., Teng, Y., *et al.* (2019) Increased Intratumoral Mast Cells Foster Immune

- Suppression and Gastric Cancer Progression through TNF- α -PD-L1 Pathway. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article 54. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0530-3>
- [36] Li, D.F., Zhang, X. and Jiang, L. (2022) Molecular Mechanism and Potential Therapeutic Targets of Liver Metastasis from Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1000807. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1000807>
- [37] Sun, Y.Q., Chen, Y.Q., Zhuang, W., Fang, S., Chen, Q., Lian, M., *et al.* (2023) Gastric Cancer Peritoneal Metastasis Related Signature Predicts Prognosis and Sensitivity to Immunotherapy in Gastric Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **27**, 3578-3590. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17922>
- [38] Li, L. and Wang, X. (2021) Identification of Gastric Cancer Subtypes Based on Pathway Clustering. *npj Precision Oncology*, **5**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00186-z>
- [39] Sun, Z.P., Zhang, T.J., Ahmad, M.U., Zhou, Z., Qiu, L., Zhou, K., *et al.* (2024) Comprehensive Assessment of Immune Context and Immunotherapy Response via Noninvasive Imaging in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e175834. <https://doi.org/10.1172/jci175834>
- [40] Jiang, Y., Xie, J., Huang, W., Chen, H., Xi, S., Han, Z., *et al.* (2019) Tumor Immune Microenvironment and Chemotherapy Signature for Predicting Response to Chemotherapy in Gastric Cancer. *Cancer Immunology Research*, **7**, 2065-2073. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0311>
- [41] Lin, Q., Guan, S. and Yu, H. (2023) Immuno-Oncology-Microbiome Axis of Gastrointestinal Malignancy. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 757-775. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i5.757>
- [42] Yuan, L., Pan, L.B., Wang, Y.Z., Zhao, J., *et al.* (2024) Characterization of the Landscape of the Intratumoral Microbiota Reveals That *Streptococcus anginosus* Increases the Risk of Gastric Cancer Initiation and Progression. *Cell Discovery*, **10**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00746-0>
- [43] Wei, X., Liu, Q., Liu, F., Yuan, S., Li, X., Li, J., *et al.* (2021) The Clinicopathological Significance and Predictive Value for Immunotherapy of Programmed Death Ligand-1 Expression in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer. *Oncology*, **10**, Article 1938381. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2021.1938381>
- [44] Yang, N., Wu, Y., Jin, M., Jia, Z., Wang, Y., Cao, D., *et al.* (2021) Microsatellite Instability and Epstein-Barr Virus Combined with PD-L1 Could Serve as a Potential Strategy for Predicting the Prognosis and Efficacy of Postoperative Chemotherapy in Gastric Cancer. *PeerJ*, **9**, e11481. <https://doi.org/10.7717/peerj.11481>
- [45] Li, Y., He, X., Fan, L., Zhang, X., Xu, Y. and Xu, X. (2020) Identification of a Novel Immune Prognostic Model in Gastric Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **23**, 846-855. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02478-5>
- [46] Zhang, M., Cao, C., Li, X., Gu, Q., Xu, Y., Zhu, Z., *et al.* (2022) Five EMT-Related Genes Signature Predicts Overall Survival and Immune Environment in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer. *Cancer Medicine*, **12**, 2075-2088. <https://doi.org/10.1002/cam4.4975>
- [47] Li, R., Zhang, H., Liu, H., Lin, C., Cao, Y., Zhang, W., *et al.* (2016) High Expression of C-C Chemokine Receptor 2 Associates with Poor Overall Survival in Gastric Cancer Patients after Surgical Resection. *Oncotarget*, **7**, 23909-23918. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8069>
- [48] Han, B., Fang, T., Zhang, Y., Zhang, Y., Gao, J. and Xue, Y. (2022) Association of the TGF β Gene Family with Microenvironmental Features of Gastric Cancer and Prediction of Response to Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 920599. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.920599>
- [49] Xu, X., Chen, J., Li, W., Feng, C., Liu, Q., Gao, W., *et al.* (2023) Immunology and Immunotherapy in Gastric Cancer. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 3189-3204. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01104-2>
- [50] Lu, X., Yang, L., Yao, D., Wu, X., Li, J., Liu, X., *et al.* (2017) Tumor Antigen-Specific CD8 $^{+}$ T Cells Are Negatively Regulated by PD-1 and Tim-3 in Human Gastric Cancer. *Cellular Immunology*, **313**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.01.001>
- [51] Xu, Y., Chen, L., Xu, B., Xiong, Y., Yang, M., Rui, X., *et al.* (2017) Higher Numbers of T-Bet $^{+}$ Tumor-Infiltrating Lymphocytes Associate with Better Survival in Human Epithelial Ovarian Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **41**, 475-483. <https://doi.org/10.1159/000456600>
- [52] Cheng, A.Q., Li, H., Liu, G.Y., *et al.* (2017) Human Leukocyte Antigen-G Inhibits the Anti-Tumor Effect of Natural Killer Cells via Immunoglobulin-Like Transcript 2 in Gastric Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **44**, 1828-1841.
- [53] Jiang, W., Liu, K., Guo, Q., Cheng, J., Shen, L., Cao, Y., *et al.* (2017) Tumor-Infiltrating Immune Cells and Prognosis in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 62312-62329. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17602>
- [54] Xing, X., Guo, J., Ding, G., Li, B., Dong, B., Feng, Q., *et al.* (2018) Analysis of PD1, PDL1, PDL2 Expression and T Cells Infiltration in 1014 Gastric Cancer Patients. *Oncology*, **7**, e1356144. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1356144>
- [55] Schlöber, H.A., Drebbler, U., Kloth, M., Thelen, M., Rothschild, S.I., Haase, S., *et al.* (2016) Immune Checkpoints

- Programmed Death 1 Ligand 1 and Cytotoxic T Lymphocyte Associated Molecule 4 in Gastric Adenocarcinoma. *Onco-Immunology*, **5**, e1100789. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1100789>
- [56] Ulase, D., Behrens, H., Krüger, S., Heckl, S.M., Ebert, U., Becker, T., *et al.* (2023) LAG3 in Gastric Cancer: It's Complicated. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 10797-10811. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04954-1>
- [57] Yang, L., Wang, B., Qin, J., Zhou, H., Majumdar, A.P.N. and Peng, F. (2018) Blockade of CCR5-Mediated Myeloid Derived Suppressor Cell Accumulation Enhances Anti-Pd1 Efficacy in Gastric Cancer. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **40**, 91-97. <https://doi.org/10.1080/08923973.2017.1417997>
- [58] Chen, Y.Z., Yuan, H.J., Yu, Q., Pang, J., Sheng, M. and Tang, W. (2022) Bioinformatics Analysis and Structure of Gastric Cancer Prognosis Model Based on Lipid Metabolism and Immune Microenvironment. *Genes*, **13**, Article 1581. <https://doi.org/10.3390/genes13091581>
- [59] Pan, S.W., Li, K., Huang, B.J., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis of Well-Designed Randomized Controlled Trials. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 290. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6639>
- [60] Kelly, R.J. (2017) Immunotherapy for Esophageal and Gastric Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **37**, 292-300. https://doi.org/10.1200/edbk_175231
- [61] Kim, H., Hong, J.Y., Lee, J., Park, S.H., Park, J.O., Park, Y.S., *et al.* (2021) Clinical Sequencing to Assess Tumor Mutational Burden as a Useful Biomarker to Immunotherapy in Various Solid Tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **13**. <https://doi.org/10.1177/1758835921992992>
- [62] Wang, X., Teng, F.F., Kong, L., *et al.* (2016) PD-L1 Expression in Human Cancers and Its Association with Clinical Outcomes. *Oncotargets and Therapy*, **9**, 5023-5039.
- [63] Hu, B., Meng, Y., Qu, C., Wang, B. and Xiu, D. (2022) Combining Single-Cell Sequencing Data to Construct a Prognostic Signature to Predict Survival, Immune Microenvironment, and Immunotherapy Response in Gastric Cancer Patients. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1018413. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018413>
- [64] Zeng, Z., Yang, B. and Liao, Z. (2021) Biomarkers in Immunotherapy-Based Precision Treatments of Digestive System Tumors. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 650481. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.650481>
- [65] Zhou, C.F., Guo, L.T., Cai, Q., *et al.* (2023) Circulating Neutrophils Activated by Cancer Cells and M2 Macrophages Promote Gastric Cancer Progression during PD-1 Antibody-Based Immunotherapy. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1081762.
- [66] Shen, X.J., Kong, S., Ma, S., Shen, L., Zheng, M., Qin, S., *et al.* (2022) Hsa_circ_0000437 Promotes Pathogenesis of Gastric Cancer and Lymph Node Metastasis. *Oncogene*, **41**, 4724-4735. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02449-w>
- [67] Johanna, B., Zachary, B., Han, C., *et al.* (2021) Analyses of PD-L1 and Inflammatory Gene Expression Association with Efficacy of Nivolumab ± Ipilimumab in Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer. *Clinical Cancer Research*, **27**, 3926-3935.
- [68] Yang, M., Lin, W., Huang, J., Mannucci, A. and Luo, H. (2024) Novel Immunotherapeutic Approaches in Gastric Cancer. *Precision Clinical Medicine*, **7**, pbae020. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbae020>
- [69] Zhao, W., Jia, L.Z., Zhang, M.J., *et al.* (2019) The Killing Effect of Novel Bi-Specific Trop2/PD-L1 CAR-T Cell Targeted Gastric Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **98**, 1846-1856.
- [70] Zhang, M., Guan, W., Li, J., Li, L., Wang, K., Wang, R., *et al.* (2022) Cancer-Associated Fibroblasts Subtypes and Role in Invasion and Metastasis of Gastric Cancer. *Neoplasma*, **69**, 1277-1288. https://doi.org/10.4149/neo_2022_220513n511
- [71] Smyth, E.C., Gambardella, V., Cervantes, A. and Fleitas, T. (2021) Checkpoint Inhibitors for Gastroesophageal Cancers: Dissecting Heterogeneity to Better Understand Their Role in First-Line and Adjuvant Therapy. *Annals of Oncology*, **32**, 590-599. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.004>
- [72] Li, X., Huang, Q., Lei, Y., Zheng, X., Dai, S., Leng, W., *et al.* (2021) Locally Advanced Gastroesophageal Junction Cancer with Pathological Complete Response to Neoadjuvant Therapy: A Case Report and Literature Review. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 513-513. <https://doi.org/10.21037/atm-21-434>
- [73] Kagaya, T., Koide, N., Koyama, Y. and Kagaya, Y. (2021) A Case of Gastric Cancer That Developed Thrombocytopenia during Treatment with Nivolumab. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **14**, 725-729. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01352-3>
- [74] Huang, C., Chen, B., Wang, X., Xu, J., Sun, L., Wang, D., *et al.* (2023) Gastric Cancer Mesenchymal Stem Cells via the CXCR2/HK2/PD-L1 Pathway Mediate Immunosuppression. *Gastric Cancer*, **26**, 691-707. <https://doi.org/10.1007/s10120-023-01405-1>
- [75] Song, J., Zhu, J., Jiang, Y., Guo, Y., Liu, S., Qiao, Y., *et al.* (2025) Advancements in Immunotherapy for Gastric Cancer:

Unveiling the Potential of Immune Checkpoint Inhibitors and Emerging Strategies. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1880**, Article 189277. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2025.189277>

- [76] Pecora, I., Ugolini, C., Giannini, R., Giordano, M., Vivaldi, C., Lencioni, M., *et al.* (2023) Dynamic Profiling of the Immune Tumor Microenvironment in Locally Advanced Gastric Cancer Treated with Perioperative Chemotherapy. *Oncology*, **101**, 435-445. <https://doi.org/10.1159/000530853>