

胃癌异质性驱动下的肿瘤免疫微环境重塑： 从分子分型到新兴免疫治疗策略的整合进展

牛雨婷¹, 白敏¹, 任芸娴¹, 马鹏^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月16日

摘要

胃癌作为一种高度异质性的恶性肿瘤, 其发生发展受多因素调控, 且在全球范围内具有显著的流行病学差异。近年来, 随着分子生物学和免疫学研究的深入, 肿瘤免疫微环境(TIME)在胃癌进展、免疫逃逸及治疗响应中的作用日益受到重视。本文系统综述了胃癌的病因学特征与治疗困境, 重点探讨了胃癌在细胞组成、分子转录、空间分布及代谢重编程等多个维度上的异质性, 及其对TIME重塑和免疫治疗响应的影响。进一步, 本文总结了基于免疫特征的胃癌分子分型体系, 阐明了不同免疫亚型在预测治疗疗效和指导个体化策略中的临床价值。同时, 深入分析了TIME介导的免疫耐受与治疗抵抗机制, 并系统梳理了靶向TIME的新兴免疫治疗策略, 包括纳米技术、代谢干预、免疫原性细胞死亡诱导及联合治疗等前沿方向。综上, 本文旨在为胃癌的精准免疫治疗提供理论基础与临床转化思路。

关键词

胃癌, 肿瘤免疫微环境, 异质性, 分子分型, 免疫治疗, 免疫逃逸, 治疗抵抗

Gastric Cancer Heterogeneity-Driven Remodeling of the Tumor Immune Microenvironment: Integrated Advances from Molecular Subtyping to Emerging Immunotherapeutic Strategies

Yuting Niu¹, Min Bai¹, Yunxian Ren¹, Peng Ma^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 牛雨婷, 白敏, 任芸娴, 马鹏. 胃癌异质性驱动下的肿瘤免疫微环境重塑: 从分子分型到新兴免疫治疗策略的整合进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3286-3294. DOI: 10.12677/acm.2026.1641590

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: March 15, 2026; accepted: April 9, 2026; published: April 16, 2026

Abstract

Gastric cancer, as a highly heterogeneous malignant tumor, is regulated by multiple factors and exhibits significant epidemiological differences globally. In recent years, with the advancement of molecular biology and immunology research, the role of the Tumor Immune Microenvironment (TIME) in gastric cancer progression, immune escape, and treatment response has gained increasing attention. This article systematically reviews the etiological characteristics and therapeutic dilemmas of gastric cancer, focusing on its heterogeneity across multiple dimensions, including cellular composition, molecular transcription, spatial distribution, and metabolic reprogramming, as well as its impact on TIME remodeling and immunotherapy response. Furthermore, this review summarizes immune-based molecular classification systems for gastric cancer, elucidating the clinical value of different immune subtypes in predicting treatment efficacy and guiding individualized strategies. Simultaneously, it provides an in-depth analysis of the mechanisms of immune tolerance and therapy resistance mediated by the TIME, and systematically outlines emerging immunotherapeutic strategies targeting the TIME, including nanotechnology, metabolic intervention, induction of immunogenic cell death, and combination therapies. In summary, this article aims to provide a theoretical foundation and clinical translation insights for precision immunotherapy in gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Tumor Immune Microenvironment, Heterogeneity, Molecular Subtyping, Immunotherapy, Immune Escape, Therapy Resistance

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. 引言

胃癌(Gastric Cancer, GC)是全球范围内发病率与死亡率居高不下的恶性肿瘤之一,尤其在东亚、南美及东欧地区呈现高发态势。尽管手术切除与化疗仍是临床治疗的核心手段,但多数患者确诊时已处于中晚期,且由于胃癌的高度异质性,传统治疗策略难以实现精准干预。近年来,随着免疫治疗的兴起,尤其是免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用,部分患者实现了持久获益[1]。然而,临床响应差异显著,提示肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TIME)在调控治疗疗效中发挥关键作用。本文旨在系统综述胃癌异质性和对 TIME 重塑的影响,梳理基于免疫特征的分子分型体系,并探讨靶向 TIME 的新兴治疗策略,以期胃癌的精准免疫治疗提供理论依据和临床转化思路。

2. 胃癌的病因学特征和治疗困境

2.1. 病因学特征

胃癌的发生发展涉及多因素、多步骤的复杂过程。流行病学数据显示,胃癌在全球范围内呈现显著

的地理分布差异, 亚洲、南美洲及东欧地区发病率较高, 且近年来 50 岁以下人群的早发病例呈快速上升趋势[2]。关键风险因素包括幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染、慢性炎症等。研究表明, 炎症诱导的肿瘤发生是胃癌发展的主导机制, 持续的炎症微环境可驱动癌变进程[3]。在分子层面, 活性氧(ROS)稳态失衡被证实对胃癌的起始、进展及恶性转化具有关键作用。此外, 肿瘤微环境中多种细胞成分的异常互作亦参与致癌过程: 幽门螺杆菌可与癌症相关成纤维细胞(CAFs)及胃癌细胞形成促癌网络; 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)与癌细胞间的细胞串扰促进肿瘤进展; 外泌体长链非编码 RNA LINC01480 被证实可促进胃癌发展, 提示其作为潜在致病因子的作用。胃癌还表现出显著的遗传与表型异质性, 不同亚型存在独特的致病通路与分子特征, 缺乏统一共同致癌通路, 进一步增加了病因解析的复杂性[4]。

2.2. 治疗困境

尽管手术切除与化疗仍是胃癌临床治疗的基石, 但其应用面临多重挑战。首先, 早期胃癌常无明显症状, 导致多数患者确诊时已处于中晚期, 显著影响预后[5]。其次, 肿瘤的高度异质性(包括组织学亚型多样、基因突变谱复杂)使传统治疗策略难以实现精准干预。化疗虽广泛应用, 但耐药性产生与严重不良反应严重限制其临床效益[6]。在靶向治疗领域, 因缺乏普适性有效靶点, 疗效提升有限; 免疫治疗虽带来新希望, 但免疫抵抗现象频发、有效生物标志物缺失等问题制约其广泛应用[7]。肿瘤微环境(TME)构成另一重障碍: 其中的三级淋巴结构(TLSs)、肿瘤浸润淋巴细胞、间质比例等虽具预后价值, 但其动态变化与免疫抑制特性削弱治疗响应; CAFs、TAMs 等基质细胞通过细胞间通讯支持肿瘤生长与转移, 成为治疗抵抗的重要根源[8]。此外, 药物递送效率低、复发率高、患者生存率改善不显著等现实问题, 进一步凸显当前治疗体系的局限性。值得注意的是, 美国等地区在胃癌筛查的适用人群、成本效益及推广策略方面仍存在关键知识缺口, 影响早期干预效果[9]。

3. 胃癌的多维异质性特征及其对 TIME 的影响

3.1. 胃癌多维异质性的核心维度

3.1.1. 细胞组成异质性

胃癌 TIME 中免疫与基质细胞呈现高度功能与表型多样性。在免疫细胞谱系分化方面, TIME 包含 T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、B 细胞及中性粒细胞等, 其浸润密度与功能状态显著影响预后[10]。例如, 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)具有可塑性, 可在促炎 M1 型与免疫抑制 M2 型间转换, M2 型 TAMs 通过分泌 IL-10、TGF- β 等因子促进免疫抑制[11]。基质细胞异质性同样显著, 癌症相关成纤维细胞(CAFs)存在功能亚群, 部分亚型通过分泌 CXCL12、IL-6 等因子招募调节性 T 细胞(Tregs)并抑制 CD8⁺ T 细胞活性, 驱动免疫逃逸[12]。此外, 微生物介导的重塑作用不可忽视, 具核梭杆菌(*F. nucleatum*)感染可招募肿瘤相关中性粒细胞(TANs), 通过重塑 TIME 促进肿瘤生长, 该效应在免疫健全小鼠中更为显著[13]。

3.1.2. 分子与转录组异质性

基于转录组数据, 胃癌可划分为 TME-Stromal(基质主导)、TME-Mix(混合型)与 TME-Immune(免疫富集型)三类免疫亚型, 不同亚型对应差异化的免疫细胞浸润模式与临床结局。免疫检查点分子如 PD-L1 的表达受 TIME 中细胞互作调控, 其空间分布与表达水平直接影响免疫检查点抑制剂(ICI)疗效[14]。近年来, 新型生物标志物如凝血因子家族基因、NRGPI 等被证实与 TIME“冷热”状态及预后显著相关, 其中 NRGPI 高表达可识别“冷”TIME 患者(免疫细胞浸润低、预后差), 提示潜在靶向治疗获益人群。

3.1.3. 空间分布异质性

整合单细胞与空间转录组学研究揭示胃癌存在四种特征性空间区域, 其中“淋巴细胞聚集区”富含

活化 T 细胞与 B 细胞，而肿瘤核心区则呈现免疫抑制特征。原发灶与转移灶间的差异尤为突出，空间转录组分析显示转移淋巴结中免疫抑制细胞比例升高，提示微环境动态演化驱动转移进程[15]。细胞互作网络的空间定位分析发现，癌细胞与 CAFs、免疫细胞间存在特异性配体-受体互作(如 SPP1~CD44)，形成促进免疫逃逸的局部信号环路。

3.1.4. 代谢重编程异质性

代谢通路异常深刻调控 TIME 功能。多胺代谢异常可同时影响肿瘤细胞增殖与免疫细胞功能，高多胺代谢活性与 T 细胞耗竭、TIDE 评分升高及免疫治疗抵抗相关[16]。TIME 中乳酸、腺苷等代谢产物的积累可抑制 NK 细胞与 CD8⁺ T 细胞功能，并促进 Tregs 扩增，形成免疫抑制微环境[17]。通过血浆动态代谢物分析联合转录组学，可识别与 ICI 响应相关的代谢特征谱，为个体化治疗提供依据。

3.2. 异质性对 TIME 功能与治疗响应的影响机制

3.2.1. 驱动免疫逃逸的核心路径

T 细胞功能障碍是免疫逃逸的核心机制之一。TIME 中持续抗原刺激导致 CD8⁺ T 细胞高表达 PD-1、TIM-3 等耗竭标志物，丧失杀伤能力；同时调节性 T 细胞(Tregs)浸润增强进一步抑制效应 T 细胞[18]。部分胃癌(如沙漠型)因 β -catenin 信号激活导致 T 细胞浸润缺失，形成高度免疫抑制微环境，对 ICI 原发耐药[19]。细胞互作网络失衡亦起关键作用，单细胞分析显示胃癌中恶性细胞与免疫细胞间的干扰素通路活性沿分化轨迹(如从分化型胃癌 DGC 至神经内分泌癌 NEC)逐渐减弱，伴随免疫逃逸能力增强。

3.2.2. 异质性与治疗抵抗的关联

TIME 异质性是 ICI 疗效差异的关键原因。免疫富集型患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂响应较好，而基质主导型或沙漠型患者响应率显著偏低。联合策略有望突破耐药，例如阿帕替尼联合奥沙利铂可通过重编程沙漠型胃癌的 TIME (如增加 CD8⁺ T 细胞浸润、减少 MDSCs)，显著增强 ICI 疗效，为克服异质性导致的耐药提供新思路。基于 TIME 多维特征(如免疫细胞空间分布、代谢谱、分子亚型)构建的精准分层框架，可有效预测化疗与免疫治疗响应，优化患者分层管理。

4. 基于免疫特征的胃癌分子分型体系

4.1. 传统分子分型体系的局限与免疫视角的补充

目前胃癌主流分子分型包括 TCGA 提出的四型(EBV 阳性、微卫星高度不稳定[MSI-H]、染色体不稳定[CIN]、基因组稳定[GS])及 ACRG 分型。尽管 EBV+ 与 MSI-H 亚型通常伴随较高免疫细胞浸润并从免疫治疗中获益，但 GS 与 CIN 亚型多表现为“免疫惰性”微环境，对单药 ICB 响应率低[20]。此外，多数传统分型依赖复杂基因组学检测，临床可及性受限。研究指出，仅依靠基因组特征无法全面反映 TIME 动态变化，而 TIME 的异质性(如免疫细胞浸润程度、空间分布)直接影响免疫治疗敏感性与耐药机制[21]。

4.2. 基于免疫特征的胃癌分型体系构建

4.2.1. 分型策略与技术路径

研究者通过无监督共识聚类算法，基于肿瘤浸润免疫细胞(如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞)丰度对胃癌患者进行重分类，成功鉴定出四种具有显著差异的免疫亚型[22]。部分研究进一步简化策略，仅依赖两个关键免疫标记物即可实现临床可行的分型；另有工作整合转录组、甲基化、miRNA 等多组学数据，结合优化聚类算法提升分型稳健性。值得注意的是，单细胞 RNA 测序技术的应用揭示了不同分化状态胃癌(如低分化癌、神经内分泌癌)中免疫细胞组成的精细差异，为分型提供细胞层面依据。

4.2.2. 核心免疫亚型特征

T 细胞主导型：富集细胞毒性 T 细胞与记忆 T 细胞，跨 TCGA 多种分子亚型存在，与免疫治疗显著获益强相关。转移性胃癌患者中，预处理肿瘤若属此亚型，接受 ICB 后客观缓解率显著提升[22]。

免疫沙漠型(“冷肿瘤”)：免疫细胞浸润稀少，常伴 β -连环蛋白信号活化或癌相关成纤维细胞(CAFs)介导的免疫排斥。此类患者单用 ICB 疗效有限，但联合抗血管生成药(如阿帕替尼)与化疗可重编程 TIME，增强 ICB 敏感性。

髓系细胞富集型/免疫抑制型：以 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞为主，与免疫耐受及不良预后相关[11]。

其他亚型：部分研究识别出 B 细胞富集或基质激活型亚群，其临床意义仍在探索中。

4.3. 临床转化价值与验证进展

4.3.1. 预测治疗响应

免疫分型体系在多个独立队列中验证其预测价值：T 细胞主导亚型患者对 ICB 响应率显著高于其他亚型；而“冷肿瘤”亚型患者经化疗联合免疫治疗后，部分可转化为“热肿瘤”并获益。此外，分型结果亦可预测辅助化疗(如 5-氟尿嘧啶 + 铂类)疗效，助力围手术期治疗决策。

4.3.2. 指导个体化治疗策略

靶向联合策略：针对免疫沙漠型，靶向 DDR1、 β -连环蛋白通路或 CAFs 可逆转免疫排斥；MSI-H、EBV+、HER2+、PD-L1 高表达等分子亚群可进一步细化免疫治疗方案[20]。

生物标志物开发：基于免疫相关基因构建的预后模型(如 32 基因签名)在内外数据集中均显示良好预测效能，有望转化为临床检测工具。

技术赋能：病理视觉 - 语言模型(如 ConcepPath)整合专家知识，在胃癌免疫敏感亚型识别任务中超越传统方法，提升分型自动化与标准化水平。

5. TIME 介导的免疫耐受与治疗抵抗机制

5.1. TIME 的构成与功能特征

TIME 作为 TME 的核心组成部分，由免疫细胞(如 T 细胞、Tregs、MDSCs、DCs)、基质细胞(如 CAFs)、细胞外基质、细胞因子及代谢产物等共同构成。在肿瘤早期，TME 可能发挥抑癌作用；但随着肿瘤进展，在多种因素作用下诱导免疫耐受，转而支持肿瘤免疫逃逸、血管生成、转移及治疗抵抗[8]。

5.2. TIME 介导免疫耐受的核心机制

TIME 通过多重机制协同作用，建立并维持深度免疫耐受。首先，免疫检查点通路的持续激活是核心机制之一，例如肿瘤细胞通过高表达 PD-L1 与 T 细胞表面 PD-1 结合，直接抑制 T 细胞活化与细胞毒性功能[14]。其次，多种免疫抑制性细胞的募集与功能增强共同塑造了抑制性微环境：Tregs 通过乳酸-GPR81 信号通路被招募，MDSCs 即使在铁死亡联合治疗中仍能介导免疫抑制，而 CAFs 的自噬活动则可重塑 TIME，促进肿瘤进展[12]。

此外，代谢重编程是诱导免疫功能障碍的关键因素。肿瘤糖酵解增强导致的乳酸积累营造酸性微环境，抑制效应免疫细胞并促进 Treg 浸润；氨基酸代谢紊乱则作为信号分子调控免疫细胞功能；氧化应激相关基因(OSAG)的表达模式也与 TIME 特征和治疗耐药密切相关[17]。在分子层面，多种分子桥梁与表观调控机制深度参与免疫耐受的形成。例如，骨桥蛋白(OPN)作为肿瘤细胞与微环境间的“串扰”桥梁，

自噬活动可下调肿瘤细胞 MHC-I 表达以削弱抗原呈递,而泛素特异性蛋白酶(USP)家族成员如 USP15 则通过去泛素化调控自噬及免疫逃逸。最终,这些机制共同导致免疫细胞功能耗竭与衰老微环境的形成,如术后树突状细胞(DC)功能常受抑制,而细胞衰老相关的分泌表型(SASP)招募免疫细胞的效果也常被 TIME 的抑制状态所限制[18]。

5.3. TIME 驱动治疗抵抗的多维路径

TIME 介导的免疫耐受直接导致了对多种治疗方式的抵抗。一方面,它导致免疫检查点抑制剂(ICI)疗效受限。结直肠癌、非小细胞肺癌等肿瘤通过构建强效抑制性 TIME,诱导 T 细胞耗竭,引发 ICI 的原发或获得性抵抗,在肝细胞癌(HCC)中同样观察到此类现象[7]。另一方面,TIME 本身具有高度的微环境异质性与动态适应能力,其在空间与时间维度上的差异导致治疗响应不均,且肿瘤细胞能持续适应免疫压力,演化出多重抵抗机制[21]。此外,复杂的信号通路交叉调控形成抵抗网络,例如 cGAS-STING 通路的激活效果可被 TIME 中其他细胞互作所抵消,这也提示 TIME 的组分,如前列腺癌中的免疫细胞浸润模式,可作为预测疗效的重要生物标志物。

5.4. 胃癌 TIME 免疫逃逸机制的特异性:慢性炎症与解剖背景的塑造作用

尽管 PD-1/PD-L1 通路激活、调节性 T 细胞(Tregs)浸润及 T 细胞耗竭等机制是多种实体瘤共有的免疫逃逸特征,但胃癌的免疫微环境(TIME)在其独特的病理生理背景下展现出显著的特异性。首先,胃癌的发生与发展常伴随长期的幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染驱动的慢性炎症,这种持续的炎性刺激不仅通过活性氧(ROS)失衡诱导癌变,还通过募集髓源性抑制细胞(MDSCs)和诱导 M2 型巨噬细胞极化,预先塑造了一个“炎性免疫抑制”微环境[3]。研究表明,*H. pylori* 可与癌症相关成纤维细胞(CAFs)及胃癌细胞形成促癌网络,进一步强化局部免疫抑制状态[12]。其次,胃壁的组织解剖结构决定了其 TIME 中基质细胞与免疫细胞的互作模式具有空间特异性,例如胃黏膜层的物理屏障功能受损后,微生物群(如具核梭杆菌 *F. nucleatum*)易位可进一步激活局部免疫调节通路,招募肿瘤相关中性粒细胞(TANs)重塑 TIME [13]。此外,胃癌细胞在与炎性基质长期共进化过程中,往往形成更依赖 IL-6/STAT3、NF- κ B 等炎性通路的免疫逃逸策略,这与非炎性驱动的实体瘤存在本质差异。单细胞分析显示,胃癌中恶性细胞与免疫细胞间的干扰素通路活性沿分化轨迹逐渐减弱,伴随免疫逃逸能力增强,提示炎性背景下的免疫编辑过程具有独特性。因此,在解析胃癌免疫逃逸机制时,必须将其置于慢性炎性背景与组织特异性微环境的双重维度中进行考量,方能精准揭示其治疗抵抗的本质。

6. 靶向 TIME 的新兴免疫治疗策略

6.1. TIME 在免疫治疗中的核心地位

TIME 是决定免疫治疗疗效的关键生物学基础。其细胞与非细胞组分(包括免疫细胞亚群、基质细胞、细胞外基质、代谢物及信号分子)共同塑造局部免疫状态,直接影响免疫细胞浸润、活化与功能[8]。临床实践表明,TIME 的免疫表型(如“冷肿瘤”缺乏淋巴细胞浸润)显著影响免疫检查点抑制剂(ICIs)等疗法的响应率。因此,靶向重塑 TIME、逆转免疫抑制状态、促进“冷肿瘤”向“热肿瘤”转化,已成为突破当前免疫治疗瓶颈的核心策略。

6.2. TIME 的免疫抑制特征与治疗挑战

TIME 常呈现高度异质性与免疫抑制特性。在细胞层面,调节性 T 细胞(Tregs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)等抑制性免疫细胞富集,削弱效应 T 细胞功能[18];在分子层面,肿瘤细胞高表达 CD47 等“别

吃我”信号分子介导免疫逃逸,PD-L1等检查点分子持续抑制T细胞活性[14]。此外,微环境异常表现为血管结构紊乱形成免疫排斥屏障,酸性、缺氧及异常代谢(如多胺代谢、铁代谢失衡)进一步抑制免疫细胞功能[16]。肿瘤内微生物群落、细胞衰老模式、组织特异性微环境(如脑转移灶)亦参与调控TIME状态[13]。上述机制共同导致免疫治疗抵抗,亟需开发精准干预策略。

6.3. 靶向 TIME 的新兴治疗策略

6.3.1. 纳米技术驱动的精准确控

纳米载体系统通过多重机制重塑 TIME。作为生物相容性递送平台,可靶向输送免疫激动剂至肿瘤或淋巴器官,激活cGAS-STING通路,诱导肿瘤特异性免疫应答;通过响应 TIME 特异性信号(如酸性、酶活性),实现药物在瘤内可控释放,增强局部免疫反应并降低全身毒性;共递送策略(如MRC纳米颗粒同步装载免疫激动剂RGX-104与光敏剂Ce6)可通过诱导焦亡(pyroptosis)逆转免疫抑制微环境;同时,集成影像功能可实时监测免疫治疗动态效果。

6.3.2. 代谢重编程干预

在多胺代谢调控方面,靶向多胺代谢关键酶可调节免疫细胞表型,抑制免疫逃逸相关通路,增强免疫检查点阻断疗效[16]。在铁代谢与铁死亡领域,调控铁代谢可影响肿瘤相关免疫细胞功能,铁死亡诱导剂能协同增强免疫治疗,为克服 TIME 免疫抑制提供新靶点[17]。

6.3.3. 免疫原性细胞死亡(ICD)与新型细胞死亡方式

特定化疗药物或光动力疗法可诱导 ICD,释放损伤相关分子模式(DAMPs),促进树突状细胞成熟与T细胞浸润,改善 TIME。焦亡(pyroptosis)作为程序性炎性细胞死亡方式,通过激活 Gasdermin 家族蛋白,可显著增强抗肿瘤免疫应答并逆转 TIME 抑制状态。

6.3.4. 联合治疗策略优化

抗体偶联药物(ADC)如RC48-ADC通过激活Hippo通路抑制PD-L1转录,并促进CCL5、CXCL9等趋化因子释放,招募效应T细胞,重编程HER2相关抑制性TIME。光免疫/光热联合疗法可协同激活抗肿瘤免疫、调节免疫抑制细胞-肿瘤细胞互作、增强ICD效应,显著提升免疫细胞浸润与功能。细胞因子与射频技术通过局部递送细胞因子调节不同免疫细胞功能,非侵入性射频辐射(RFR)被证实可改善TIME表型,抑制肿瘤进展。

6.3.5. 个体化与空间维度策略

基于单细胞测序与空间转录组技术,解析 TIME 中免疫细胞浸润模式与空间分布特征,可为预测免疫治疗复发风险、制定个体化方案提供依据。结合肿瘤类型特异性(如结直肠癌、乳腺癌、胶质瘤)的 TIME 特征,可指导精准用药选择[21]。

7. 总结与展望

胃癌的高度异质性决定了其治疗策略必须从“一刀切”模式向精准化、个体化方向发展。当前研究表明,肿瘤免疫微环境(TIME)不仅是胃癌进展和免疫逃逸的核心枢纽,也是决定免疫治疗疗效的关键因素。基于免疫特征的分子分型体系为胃癌患者提供了更精细的预后判断和治疗指导,尤其在高通量测序和单细胞空间转录组技术的推动下,TIME的多维解析已成为可能。

在治疗层面,靶向 TIME 的干预策略正逐步从理论走向临床。纳米递送系统、代谢重编程、免疫原性细胞死亡诱导及抗体偶联药物等新兴手段,展现出重塑免疫微环境、逆转免疫耐受的潜力。然而,如何克服 TIME 的动态适应性与空间异质性,如何在联合治疗中实现协同增效,仍是当前研究的重点与难点。

在宏观展望的基础上,未来胃癌免疫治疗研究亟需聚焦于若干关键科学问题以实现真正突破。其一,如何精准区分并靶向不同功能状态的癌症相关成纤维细胞(CAFs)亚群?现有研究表明,CAF在胃癌中既可发挥促瘤作用,亦可介导免疫排斥,但其亚群的功能异质性尚未被充分解析,缺乏特异性干预靶点。单细胞分析已揭示CAF存在功能亚群,部分亚型通过分泌CXCL12、IL-6等因子招募调节性T细胞(Tregs)并抑制CD8⁺T细胞活性,驱动免疫逃逸。未来需结合单细胞空间组学与功能筛选,绘制CAF的精细图谱,并开发针对特定亚群(如炎性CAF、基质CAF)的干预策略,例如靶向DDR1或 β -连环蛋白通路以逆转免疫排斥。其二,针对幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染背景下的特异性免疫微环境,应开发何种独特的治疗策略?*H. pylori*不仅作为致癌始动因素,更在TIME中留下持久的免疫印记,包括诱导Treg扩增、塑造抑制性髓系细胞谱系[5]。如何在这一背景下打破免疫耐受,可能需要联合抗感染治疗、炎症通路阻断剂及免疫检查点抑制剂的协同干预。例如,阿帕替尼联合化疗已被证实可通过重编程沙漠型胃癌的TIME增强ICI疗效,类似的组合策略在*H. pylori*阳性人群中值得深入探索。唯有直面这些胃癌特有的科学难题,才能推动TIME靶向治疗从“通用策略”走向“背景适配”的精准时代。

参考文献

- [1] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., *et al.* (2021) First-Line Nivolumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Advanced Gastric, Gastro-Oesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma (CheckMate 649): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D. and de Martel, C. (2015) Global Burden of Gastric Cancer Attributable to *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*, **136**, 487-490. <https://doi.org/10.1002/ijc.28999>
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, **513**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- [5] Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N.D. and Kamangar, F. (2014) Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **23**, 700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-1057>
- [6] Wagner, A.D., Syn, N.L., Moehler, M., Grothe, W., Yong, W.P., Tai, B., *et al.* (2017) Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2017**, CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004064.pub4>
- [7] Shitara, K., Van Cutsem, E., Bang, Y., Fuchs, C., Wyrwicz, L., Lee, K., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First-Line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 1571-1580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
- [8] Binnewies, M., Roberts, E.W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D.F., Merad, M., *et al.* (2018) Understanding the Tumor Immune Microenvironment (TIME) for Effective Therapy. *Nature Medicine*, **24**, 541-550. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>
- [9] Hamashima, C. (2014) Current Issues and Future Perspectives of Gastric Cancer Screening. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 13767-13774. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13767>
- [10] Zeng, D., Li, M., Zhou, R., Zhang, J., Sun, H., Shi, M., *et al.* (2019) Tumor Microenvironment Characterization in Gastric Cancer Identifies Prognostic and Immunotherapeutically Relevant Gene Signatures. *Cancer Immunology Research*, **7**, 737-750. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-18-0436>
- [11] Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L. and Allavena, P. (2017) Tumour-Associated Macrophages as Treatment Targets in Oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 399-416. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.217>
- [12] Sahai, E., Astsaturov, I., Cukierman, E., DeNardo, D.G., Egeblad, M., Evans, R.M., *et al.* (2020) A Framework for Advancing Our Understanding of Cancer-Associated Fibroblasts. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 174-186. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>
- [13] Kostic, A.D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J.N., Gallini, C.A., Michaud, M., *et al.* (2013) *Fusobacterium*

- nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host & Microbe*, **14**, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
- [14] Topalian, S.L., Drake, C.G. and Pardoll, D.M. (2015) Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell*, **27**, 450-461. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>
- [15] Sathe, A., Grimes, S.M., Lau, B.T., Chen, J., Suarez, C., Huang, R.J., *et al.* (2020) Single-Cell Genomic Characterization Reveals the Cellular Reprogramming of the Gastric Tumor Microenvironment. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2640-2653. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3231>
- [16] Puleston, D.J., Baixauli, F., Sanin, D.E., *et al.* (2021) Polyamine Metabolism Is a Central Determinant of Helper T Cell Lineage Fidelity. *Cell*, **184**, 4186-4202.e20.
- [17] Leone, R.D. and Powell, J.D. (2020) Metabolism of Immune Cells in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 516-531. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0273-y>
- [18] Wherry, E.J. and Kurachi, M. (2015) Molecular and Cellular Insights into T Cell Exhaustion. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 486-499. <https://doi.org/10.1038/nri3862>
- [19] Luke, J.J., Flaherty, K.T., Ribas, A. and Long, G.V. (2017) Targeted Agents and Immunotherapies: Optimizing Outcomes in Melanoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 463-482. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43>
- [20] Pietrantonio, F., Miceli, R., Raimondi, A., Kim, Y.W., Kang, W.K., Langley, R.E., *et al.* (2019) Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability as a Biomarker in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3392-3400. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01124>
- [21] Hegde, P.S. and Chen, D.S. (2020) Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*, **52**, 17-35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011>
- [22] Thorsson, V., Gibbs, D.L., Brown, S.D., *et al.* (2018) The Immune Landscape of Cancer. *Immunity*, **48**, 812-830.e14.