

肥大细胞膜蛋白在胃癌发生发展中的作用及其病理学意义

农祖霖^{1,2,3}, 蒋 旗⁴, 黄圆叶^{1,2}, 詹雨平^{1,2}, 何欣欣^{1,2}, 胡 渝^{1,2}, 苏群英^{1,2}

¹右江民族医学院附属医院临床病理诊断与研究中心, 广西 百色

²广西肝胆疾病分子病理学重点实验室, 广西 百色

³右江民族医学院临床医学院, 广西 百色

⁴右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色

收稿日期: 2026年8月15日; 录用日期: 2026年9月8日; 发布日期: 2026年9月15日

摘 要

肥大细胞(mast cell, MC)是胃黏膜固有免疫与组织稳态的重要效应细胞, 在胃癌(gastric cancer, GC)微环境中呈现高度可塑性: 既可通过释放蛋白酶、血管生成因子与脂质介质促进肿瘤生长、血管/淋巴管生成及转移, 也可在特定条件下参与抗肿瘤免疫。近年来, 围绕“肥大细胞表达的膜蛋白”展开的研究提示: MC并非单纯的旁观者, 其在GC中可通过一系列膜受体/共刺激或免疫检查点分子实现募集-激活-免疫调控-组织重塑的级联放大, 从而影响肿瘤进展与治疗反应。其中, c-KIT (CD117)/SCF轴决定MC生存与功能状态; CXCR4介导其向肿瘤组织定向迁移; PD-L1、PD-1等免疫检查点分子使MC获得免疫抑制表型并削弱T细胞效应; IL-33受体ST2 (IL1RL1)驱动MC与巨噬细胞、Treg等的互作并促进肿瘤发展; FcεRI与MRGPRX2等激活受体为MC去颗粒与介质释放提供触发机制; Siglec-8等抑制性受体则为“功能刹车”与治疗干预提供新靶点。本文聚焦GC背景下MC膜蛋白的表达谱、机制证据、病理检测要点及转化治疗策略, 旨在为肿瘤免疫微环境分层评估与新型联合治疗提供病理学视角。GC中“肿瘤内肥大细胞经CXCL12-CXCR4募集并在TNF-α驱动下上调PD-L1抑制T细胞”及“IL-33/ST2介导肥大细胞激活促进肿瘤进展”等关键通路, 为该领域奠定了机制框。

关键词

胃癌, 肥大细胞, 膜蛋白, c-KIT, CXCR4, PD-L1, ST2, 肿瘤微环境

The Role of Mast Cell Membrane Proteins in the Occurrence and Development of Gastric Cancer and Their Pathological Significance

Zulin Nong^{1,2,3}, Qi Jiang⁴, Yuanye Huang^{1,2}, Yuping Zhan^{1,2}, Xinxin He^{1,2}, Yu Hu^{1,2}, Qunying Su^{1,2}

文章引用: 农祖霖, 蒋旗, 黄圆叶, 詹雨平, 何欣欣, 胡渝, 苏群英. 肥大细胞膜蛋白在胃癌发生发展中的作用及其病理学意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1597-1604. DOI: 10.12677/acm.2026.1693200

¹Clinical Pathological Diagnosis and Research Center, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Guangxi Key Laboratory of Molecular Pathology of Hepatobiliary Diseases, Baise Guangxi

³School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

⁴Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: August 15, 2026; accepted: September 8, 2026; published: September 15, 2026

Abstract

Mast cells (MCs) are key innate immune and tissue-homeostatic effector cells in the gastric mucosa. In gastric cancer (GC), MCs exhibit pronounced plasticity and can promote tumor growth, angiogenesis/lymphangiogenesis, invasion and immune evasion through the release of proteases, cytokines and lipid mediators, while context-dependent anti-tumor functions have also been reported. Emerging evidence highlights that MC membrane proteins orchestrate a recruitment-activation-immune modulation-tissue remodeling cascade in the GC tumor microenvironment (TME). The c-KIT/SCF axis governs MC survival and functional programs; CXCR4 directs MC chemotaxis toward tumors; immune checkpoint molecules such as PD-L1/PD-1 endow MCs with immunosuppressive phenotypes; ST2 (IL1RL1), the receptor for IL-33, promotes MC activation and cross-talk with macrophages and regulatory T cells; FcεRI and MRGPRX2 provide major activation routes for degranulation; inhibitory receptors such as Siglec-8 may serve as potential therapeutic brakes. This review summarizes GC-focused advances in MC membrane proteins, discusses pathological assessment and translational opportunities, and proposes future directions for TME stratification and combinatorial therapies. Mechanistically, tumor-recruited MCs via the CXCL12-CXCR4 axis upregulate PD-L1 under TNF-α signaling to suppress T cells, and IL-33/ST2-driven MC activation promotes GC progression.

Keywords

Gastric Cancer, Mast Cell, Membrane Proteins, c-KIT, CXCR4, PD-L1, ST2, Tumor Microenvironment

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

胃癌仍是全球高发恶性肿瘤之一，其生物学行为与治疗反应在很大程度上受肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)调控。TME 由肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、神经及细胞外基质等组成，形成动态互作网络。综述性研究表明，TME 不仅驱动肿瘤生长，也塑造免疫逃逸与治疗耐受[1]。从临床实践来看，胃癌相关急症中，如晚期胃癌并发急腹症、上消化道大出血、肿瘤穿孔等病情的评估与诊疗决策，亦与 TME 的病理特征存在潜在关联，相关病理指标可为急诊临床快速判断病情提供参考。肥大细胞长期被视为过敏与寄生虫感染相关细胞，但在消化道肿瘤中，尤其在胃癌组织及其邻近间质中，MC 浸润常见并与血管生成、免疫抑制、转移相关、而这些病理特征也间接影响着胃癌相关急症的发生风险与预后转归。更重要的是，MC 的“功能开关”多由膜蛋白介导：一方面，趋化受体与生长因子受体决

定其进入肿瘤与存活；另一方面，激活/抑制受体与免疫检查点分子决定其在肿瘤内呈现促肿瘤或抗肿瘤表型。因此，从“膜蛋白-信号通路-病理表型-临床转化”的链条梳理 MC 在胃癌中的作用，具有明确的病理学与治疗学价值。

2. 胃癌微环境中的肥大细胞：分布特征与研究范式

胃癌组织中 MC 多位于肿瘤间质、肿瘤浸润前沿、血管/淋巴管周围及纤维化区域，部分可见紧邻肿瘤腺体结构。既往研究提示 MC 密度与微血管密度(microvascular density, MVD)呈正相关[2]-[4]，支持其在肿瘤血管生成中的作用；并且 MC 相关蛋白酶(如胰蛋白酶样蛋白酶 tryptase、糜蛋白酶样蛋白酶 chymase)亚型差异可能对应不同生物学效应[5]。而随着单细胞转录组与空间组学发展，胃癌 TME 中免疫细胞谱系与功能状态得以高分辨率刻画，为 MC 亚群与受体表达谱分析提供基础资源。大规模单细胞图谱研究显示胃癌 TME 存在多种免疫与间质细胞状态，为解析 MC 与成纤维细胞/内皮细胞/髓系细胞互作提供线索[6]。在机制层面，胃癌中“CXCL12-CXCR4 募集 MC→TNF- α 诱导 MC 上调 PD-L1→抑制 T 细胞”的研究，标志着 MC 膜蛋白从“标记物”走向“因果靶点”[7][8]。

3. 胃癌相关肥大细胞关键膜蛋白及研究进展

c-KIT 是 MC 最经典的膜受体之一，也是病理实践中识别 MC 的常用标志。SCF/KITLG 由成纤维细胞、内皮细胞及部分肿瘤细胞产生，可维持 MC 生存、成熟与介质释放能力。临床队列研究中，c-KIT 相关 MC 数量与胃癌血管生成指标呈相关，提示该轴不仅是“存在性标记”，也是促血管生成的功能入口[9]。在转化层面，c-KIT 抑制剂在其他 c-KIT 依赖性疾病中已有应用经验，提示其在“高 MC 浸润/高血管生成表型”胃癌亚群中的潜在价值，但需警惕：c-KIT 抑制可能同时影响间质细胞与免疫生态，且胃癌中 MC 作用具有双向性，需分层设计临床研究。

CXCR4 是多种免疫细胞的关键趋化受体。胃癌机制研究显示，肿瘤来源 CXCL12 可通过 CXCL12-CXCR4 轴募集 MC 进入 TME，是“MC 浸润升高”的上游原因之一[7]。该发现的重要意义在于：MC 并非随机浸润，而是被 TME 主动招募；CXCR4 因此成为“阻断 MC 进入肿瘤”以及“重塑免疫抑制链条”的候选靶点。值得注意的是，CXCR4 也广泛参与肿瘤细胞迁移与耐药，相关抑制策略在实体瘤领域持续探索，胃癌中如何在“阻断肿瘤细胞迁移”与“调节免疫细胞归巢”之间取得平衡，是未来研究重点之一。

肿瘤募集的 MC 在 TNF- α 等信号驱动下上调 PD-L1，经 PD-1/PD-L1 通路抑制 T 细胞效应，从而促进肿瘤进展[10]。该研究同时提示 MC 浸润与临床分期/预后相关，并将 MC 纳入免疫抑制网络的“主动节点”[7]。此外，跨肿瘤单细胞与功能研究提示 MC 亦可表达 PD-1 (PDCD1)，其生物学意义可能与 MC 活化阈值、过敏样反应及免疫治疗相关毒性有关，为理解免疫检查点抑制剂(ICI)疗效与不良反应提供新视角[11]。病理学上，除评估肿瘤细胞与巨噬细胞 PD-L1 外，是否应在特定研究/临床试验中同步评估“PD-L1 阳性 MC 比例与空间分布”，值得进一步验证。

IL-33 为典型“警报素”(alarmin)，可由上皮损伤释放，结合 MC 表面受体 ST2 后强烈激活 MC 并促进其与髓系细胞互作。动物模型与机制研究显示，IL-33 介导的 MC 活化可通过动员巨噬细胞等途径促进胃肿瘤生长，是胃癌中 MC 促肿瘤作用的重要上游通路[12]。在人群与胃黏膜炎症背景下，幽门螺杆菌(*H. pylori*)相关研究提示：感染可诱导 IL-33，并调控 MC 反应，促进炎症进展与细菌生存，为“感染-炎症-肿瘤”序列中 MC 参与提供机制链接[13]。值得强调的是，IL-33/ST2 轴在肿瘤中具有情境依赖性，既可促肿瘤也可能在特定免疫背景下增强抗肿瘤反应，因此转化治疗需要明确患者分型与生物标志物。在胃癌中，肿瘤浸润 MC 可通过 IL-33 与 IL-2 轴促进 ICOS⁺ 调节性 T 细胞(Treg)扩增/活化，从而促进肿

瘤进展。该工作进一步把 MC 从“抑制效应 T 细胞”扩展到“塑造 Treg 生态位”的关键细胞[14]。该轴的提出对病理分层具有启示：若在同一病例中观察到“MC 高浸润 +FOXP3/ICOS Treg 富集 +PD-L1 阳性间质细胞”，提示免疫抑制微环境可能更为稳固，或对单药 ICI 反应有限，更需要联合阻断策略[15] [16]。

FcεRI 是 MC 经典高亲和力 IgE 受体，在过敏反应中关键；在肿瘤环境中，局部 IgE、抗原复合物以及旁分泌介质可能通过 FcεRI 降低 MC 活化阈值并促进介质释放。尽管胃癌直接证据相对有限，但 FcεRI 作为“MC 激活入口”的存在，提示可通过评估局部 IgE 免疫环境、或在研究中结合 FcεRI 相关信号探讨 MC 活化状态[17]。

MRGPRX2 是近年备受关注的 MC 表面 GPCR，可介导多种非 IgE 依赖的激活与去颗粒反应，相关抑制剂与拮抗策略正在快速发展，为“控制 MC 去颗粒 - 减少促肿瘤介质释放/纤维化”提供新工具[18]。在胃癌转移(尤其腹膜转移)相关纤维化背景下，“抑制 MC 去颗粒”被提出为潜在策略之一，与 MC 介导的纤维化机制研究形成呼应[19]。

Siglec 家族被视为新型免疫检查点，Siglec-8 在 MC 上具有抑制活化、减少介质释放的作用，并可与 FcεRI 信号产生交互抑制效应[17] [20]。虽然 Siglec-8 在胃癌中的直接临床证据尚不充分，但其“选择性抑制 MC 功能而非简单清除 MC”的特点，为降低副作用、实现微环境精细调控提供潜在路径，值得在胃癌 TME 分层与联合治疗研究中纳入评估[21]。

胃癌微环境中肥大细胞的募集、活化、免疫抑制是多通路联动的闭环网络，并非独立起效。CXCL12-CXCR4 与 SCF-c-KIT 构成上游正反馈，共同驱动肥大细胞向肿瘤浸润定植；IL-33/ST2 通路与 TNF-α/NF-κB/PD-L1 通路相互放大，协同搭建双重免疫抑制微环境；FcεRI、MRGPRX2 承接上游信号释放促纤维化、促血管生成介质；Siglec-8 作为全局抑制受体，反向拮抗前述全部促瘤通路，形成制衡关系。各关键膜蛋白的受体属性、功能及转化价值归纳如表 1。不同通路层层串联、正负反馈交织，共同决定肥大细胞促瘤或抑瘤的表型，单一靶点干预易因通路代偿产生局限，也是当前靶向转化存在矛盾的核心原因。基于现有研究，大多数仅单独罗列各类膜蛋白通路，但胃癌微环境中肥大细胞的募集、活化、免疫抑制是多通路联动的闭环网络，并非独立起效。

Table 1. Summary of core information on key membrane proteins of gastric cancer-associated mast cells
表 1. 胃癌相关肥大细胞关键膜蛋白核心信息汇总

膜蛋白	受体类型	配体/激活信号	胃癌中核心功能	病理检测要点	转化治疗意义
c-KIT (CD117)	受体酪氨酸激酶	SCF (KITLG)	维持 MC 生存成熟；促血管生成	CD117 为 MC 识别标志，联合 tryptase 计数	c-KIT 抑制剂用于高 MC/高血管生成亚群
CXCR4	趋化因子受体(GPCR)	CXCL12 (肿瘤来源)	介导 MC 向肿瘤定向募集迁移	mIHC/mIF 评估 CXCR4 表达与空间分布	CXCR4 拮抗剂从源头减少 MC 浸润
PD-L1 (CD274)	免疫检查点配体 (B7 家族)	PD-1; TNF-α/NF-κB 上调	抑制 T 细胞效应；MC 构成“隐匿 PD-L1 库”	检测 PD-L1 ⁺ MC 比例/密度，联合 CD8/Treg 分析	ICI 疗效预测指标，指导联合治疗
PD-1 (PDCD1)	免疫检查点受体 (CD28 家族)	PD-L1/PD-L2	调节 MC 活化阈值；与免疫治疗毒性相关	mIF 检测 MC 上 PD-1 表达	解释 ICI 疗效与不良反应，与耐药相关

续表

ST2 (IL1RL1)	IL-1 受体 家族	IL-33(警报素)	激活 MC，动员巨噬 细胞，促进 ICOS ⁺ Treg 扩增	评估 ST2 表达强 度，联合 Treg/ PD-L1 分层	ST2/IL-33 阻断， 联合抗血管/ ICI 治疗
FcεRI	高亲和力 IgE 受体	IgE-抗原复合物	MC 经典激活入口， 介导致敏与去颗粒	结合局部 IgE 免疫 环境评估	MC 活化状态评估 与干预靶点
MRGPR X2	Mas 相关 GPCR	非 IgE 依赖配 体(神经肽等)	非 IgE 依赖去颗粒； 促进腹膜转移纤维化	腹膜转移灶评估 MC 去颗粒与纤维 化程度	MRGPRX2 抑制剂 /MC 稳定剂， 抗纤维化
Siglec-8	唾液酸结合 Ig 样凝集素 (抑制性)	唾液酸化聚 糖；与 FcεRI 交互抑制	抑制 MC 活化， 作为“功能刹车”	胃癌直接证据不 足，TME 分层研究 中纳入	选择性抑制 MC 功能，精细调控微 环境

4. 膜蛋白驱动的关键生物学过程：从机制到病理表型

CXCL12-CXCR4 轴的提出，使“MC 浸润增多”具备可解释的上游机制：TME 主动招募 MC 进入肿瘤间质，并在后续信号(如 TNF-α、IL-33)作用下完成表型重编程[7]。病理上可表现为：肿瘤间质及浸润前沿 MC 密度升高，常伴随 CAF 活化与血管丰富区域。肿瘤相关 MC 在 TNF-α 信号驱动下可上调 PD-L1，并对 T 细胞产生抑制作用，促进胃癌进展[7]。病理意义在于：PD-L1 并非仅由肿瘤细胞或巨噬细胞表达，部分病例中间质 MC 可能构成“隐匿的 PD-L1 库”。在临床试验或科研队列中，建议将“PD-L1+MC 比例/密度”作为探索性指标，与 CD8 浸润、Treg 比例及疗效联合分析[22]。

胃幽门螺旋杆菌(*H. pylori*)感染可诱导 IL-33 并调控 MC 反应，提示在胃黏膜损伤 - 慢性炎症阶段，MC 膜受体 ST2 即可被持续刺激；进入肿瘤阶段后，IL-33/ST2 介导的 MC 活化又可进一步促进肿瘤生长与髓系细胞募集[13] [23] [24]。这一连续谱为病理学解释提供框架：在部分病例中，癌旁慢性炎症区 MC 活化与肿瘤区 MC 免疫抑制/促血管生成表型可能相互衔接，提示“炎症史”与“微环境状态”应纳入综合评估[25]-[27]。

多项胃癌组织学研究显示 MC (tryptase 阳性)密度与 MVD 相关[28] [29]，且 c-KIT 阳性细胞与血管生成指标存在联系[30]，支持 MC-内皮互作在胃癌新生血管形成中的作用[3] [28]。此外，胃癌队列研究提示肿瘤组织 MC 密度、tryptase 相关指标与临床病理参数(如淋巴结转移等)可能相关，为 MC 介导的侵袭转移提供间接证据[31] [32]。

胃癌腹膜播散常伴显著纤维化与间质屏障。研究显示 MC 可作为 IL-17A 重要来源并促进纤维化过程，提出抑制 MC 去颗粒可能成为控制纤维化的策略之一[19]，在病理上，此类病例常表现为腹膜/网膜转移灶明显间质增生、胶原沉积与免疫细胞分布稀疏，对药物递送与免疫治疗渗透均不利，提示“针对 MC-纤维化轴”的联合治疗值得探索[33]。

5. 病理检测与评价要点

MC 识别：使用 tryptase (TPSAB1/TPSB2)与/或 c-KIT (CD117)；必要时加用 chymase (CMA1)辅助亚型分析。膜蛋白评估：结合多重免疫组化/多重免疫荧光(mIHC/mIF)或空间转录组，评估 MC 上 PD-L1、ST2、CXCR4 等表达及空间邻近关系。空间分区：至少区分肿瘤中心、浸润前沿与癌旁黏膜/间质，并记录血管周围富集现象。

可采用热点法(hot spot)计数 MC 密度(cells/mm² 或每高倍视野), 并在同一区域同步测量 MVD (CD31/CD34)或淋巴管密度(D2-40)以开展相关性分析。关于“MC 密度与血管生成”关联的研究在胃癌中已有队列支持, 可作为研究设计参考[34]。若用于临床研究报告, 建议增加: MC 密度分层、PD-L1+MC 比例、ST2 表达强度分布, 以及与 Treg/CD8 的空间关系指标。

6. 转化治疗策略: 从“清除”到“重编程”的思路

若胃癌中 MC 浸润主要依赖 CXCL12-CXCR4 趋化, 理论上可通过 CXCR4 拮抗策略减少 MC 进入肿瘤, 从源头削弱“TNF- α -PD-L1 免疫抑制链”[7]。但 CXCR4 也参与多细胞归巢, 需以生物标志物(CXCL12 高表达、MC 高浸润)筛选人群, 并监测免疫细胞谱整体变化[11]。IL-33/ST2 介导的 MC 活化在胃癌模型与机制研究中被证明具有促肿瘤作用, 并与髓系细胞动员相关[35] [36]。临床上可考虑: ST2/IL-33 阻断与抗血管生成、抗 PD-1/PD-L1、或抗纤维化策略联用, 以改善免疫细胞浸润与药物递送。MRGPRX2 抑制剂与 MC 稳定剂为降低去颗粒与介质释放提供工具; 在腹膜播散伴纤维化的胃癌亚群中, 结合“MC-IL-17A-纤维化”证据, 可能更具理论优势[19] [10] [37] [38]。胃癌中 PD-L1+MC 介导免疫抑制的机制证据提示: ICI 疗效评估时不应仅关注肿瘤细胞 PD-L1, 也应探索间质细胞(包括 MC)PD-L1 贡献[7]。未来可在前瞻性队列中验证: PD-L1+MC 密度/空间分布是否预测 ICI 获益或耐药, 并据此构建联合治疗策略。

7. 现存研究分歧

目前领域内大量结论难以统一, 主要因素在于研究模型与观察维度过于单一。首先, 肥大细胞兼具促瘤、抑瘤双重活性, 现有研究仅简单统计肥大细胞总密度, 未区分细胞空间分布、膜蛋白表达亚型及胃癌肠型/弥漫型、Hp 感染等背景, 使得同一受体(c-KIT、ST2)出现截然相反的预后关联。其次, 靶向干预存在天然利弊冲突: CXCR4、ST2 抑制剂可削弱肿瘤相关肥大细胞浸润, 但也会损伤 CD8⁺T、树突状细胞的趋化归巢, 难以平衡抗肿瘤免疫的整体收益。此外, IL-33/ST2 通路效应存在明显时间依赖性, 短期刺激可诱导抗肿瘤免疫, 长期持续刺激则推动免疫抑制, 现有研究缺少统一的分层实验标准, 难以形成可重复的共识结论。

8. 小结与展望

胃癌中肥大细胞由“炎症效应细胞”升级为 TME 的关键调控节点, 其膜蛋白网络决定了 MC 的募集、存活、激活与免疫调控功能[39] [40]。当前证据最为扎实的通路包括: CXCL12-CXCR4 募集轴与 TNF- α 诱导 PD-L1 免疫抑制轴、以及 IL-33/ST2 驱动的促肿瘤炎症-髓系动员轴; 同时, 去颗粒受体(Fc ϵ RI、MRGPRX2)与抑制性受体(Siglec-8)为“控制介质释放/功能刹车”提供可药物化方向[41]。展望未来, 建议从三方面推进: ① 以单细胞与空间多组学解析胃癌 MC 亚群与膜蛋白共表达模块; ② 建立可复用的临床病理评分体系(MC 密度、PD-L1+MC 比例、ST2/CXCR4 表达与空间邻近指标); ③ 在明确分层人群中开展联合干预研究, 实现从“经验性抗炎/抗过敏”到“基于机制的微环境重编程”转化[41]。

基金项目

1) 百色市科学研究与技术开发计划(20222012); 2) 2025 年广西学位与研究生教改课题(IGY2025336)。

参考文献

- [1] Oya, Y., Hayakawa, Y. and Koike, K. (2020) Tumor Microenvironment in Gastric Cancers. *Cancer Science*, **111**, 2696-2707. <https://doi.org/10.1111/cas.14521>
- [2] Zhu, Y., Lu, Y., Zhu, Y., Ren, X., Deng, Q., Yang, M., *et al.* (2024) ST2L Promotes VEGFA-Mediated Angiogenesis in Gastric Cancer by Activating TRAF6/PI3K/Akt/NF- κ B Pathway via IL-33. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 26393.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76763-6>
- [3] Albini, A., Bruno, A., Noonan, D.M. and Mortara, L. (2018) Contribution to Tumor Angiogenesis from Innate Immune Cells within the Tumor Microenvironment: Implications for Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article ID: 527. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00527>
 - [4] Ribatti, D., Guidolin, D., Marzullo, A., Nico, B., Annese, T., Benagiano, V., *et al.* (2010) Mast Cells and Angiogenesis in Gastric Carcinoma. *International Journal of Experimental Pathology*, **91**, 350-356. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2010.00714.x>
 - [5] Kumar, V., Ramnarayanan, K., Sundar, R., Padmanabhan, N., Srivastava, S., Koiwa, M., *et al.* (2022) Single-Cell Atlas of Lineage States, Tumor Microenvironment, and Subtype-Specific Expression Programs in Gastric Cancer. *Cancer Discovery*, **12**, 670-691. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-0683>
 - [6] Kang, B., Camps, J., Fan, B., Jiang, H., Ibrahim, M.M., Hu, X., *et al.* (2022) Parallel Single-Cell and Bulk Transcriptome Analyses Reveal Key Features of the Gastric Tumor Microenvironment. *Genome Biology*, **23**, Article No. 265. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02828-2>
 - [7] 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 No. 54. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0530-3>
 - [8] Ammendola, M., Currò, G., Laface, C., Zuccalà, V., Memeo, R., Luposella, F., *et al.* (2021) Mast Cells Positive for C-Kit Receptor and Tryptase Correlate with Angiogenesis in Cancerous and Adjacent Normal Pancreatic Tissue. *Cells*, **10**, Article 444. <https://doi.org/10.3390/cells10020444>
 - [9] Li, J., Peng, G., Zhu, K., Jie, X., Xu, Y., Rao, X., *et al.* (2023) PD-1⁺ Mast Cell Enhanced by PD-1 Blocking Therapy Associated with Resistance to Immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **72**, 633-645. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03282-6>
 - [10] Hsieh, H. and Tsai, M. (2019) Tumor Progression-Dependent Angiogenesis in Gastric Cancer and Its Potential Application. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **11**, 686-704. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i9.686>
 - [11] Eissmann, M.F., Dijkstra, C., Jarnicki, A., Phesse, T., Brunnberg, J., Poh, A.R., *et al.* (2019) IL-33-Mediated Mast Cell Activation Promotes Gastric Cancer through Macrophage Mobilization. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2735. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10676-1>
 - [12] Lv, Y., Teng, Y., Mao, F., Peng, L., Zhang, J., Cheng, P., *et al.* (2018) Helicobacter Pylori-Induced IL-33 Modulates Mast Cell Responses, Benefits Bacterial Growth, and Contributes to Gastritis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 457. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0493-1>
 - [13] Lv, Y., Tian, W., Teng, Y., Wang, P., Zhao, Y., Li, Z., *et al.* (2024) Tumor-Infiltrating Mast Cells Stimulate ICOS⁺ Regulatory T Cells through an IL-33 and IL-2 Axis to Promote Gastric Cancer Progression. *Journal of Advanced Research*, **57**, 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.04.013>
 - [14] Yeoh, W.J., Vu, V.P. and Krebs, P. (2022) IL-33 Biology in Cancer: An Update and Future Perspectives. *Cytokine*, **157**, Article 155961. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155961>
 - [15] Pisani, L.F., Teani, I., Vecchi, M. and Pastorelli, L. (2023) Interleukin-33: Friend or Foe in Gastrointestinal Tract Cancers? *Cells*, **12**, Article 1481. <https://doi.org/10.3390/cells12111481>
 - [16] Korver, W., Wong, A., Gebremeskel, S., Negri, G.L., Schanin, J., Chang, K., *et al.* (2022) The Inhibitory Receptor Siglec-8 Interacts with Fc ϵ RI and Globally Inhibits Intracellular Signaling in Primary Mast Cells Upon Activation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 833728. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.833728>
 - [17] Castells, M., Madden, M. and Oskeritzian, C.A. (2024) Mast Cells and Mas-Related G Protein-Coupled Receptor X2: Itching for Novel Pathophysiological Insights to Clinical Relevance. *Current Allergy and Asthma Reports*, **25**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01183-5>
 - [18] Gunjigake, K., Kinoshita, J., Yamaguchi, T., Saito, H., Fujimori, D., Horiike, T., *et al.* (2021) Interleukin-17a Derived from Mast Cells Contributes to Fibrosis in Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination. *Gastric Cancer*, **24**, 31-44. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01092-2>
 - [19] Stanczak, M.A. and Läubli, H. (2023) Siglec Receptors as New Immune Checkpoints in Cancer. *Molecular Aspects of Medicine*, **90**, Article 101112. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101112>
 - [20] O'Sullivan, J.A., Youngblood, B.A., Schleimer, R.P. and Bochner, B.S. (2023) Siglecs as Potential Targets of Therapy in Human Mast Cell- and/or Eosinophil-Associated Diseases. *Seminars in Immunology*, **69**, Article 101799. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101799>
 - [21] Zhang, Y., Yang, Y., Chen, Y., Lin, W., Chen, X., Liu, J., *et al.* (2022) PD-L1: Biological Mechanism, Function, and Immunotherapy in Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1060497. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1060497>
 - [22] Wilson, K.T. and Crabtree, J.E. (2007) Immunology of Helicobacter Pylori: Insights into the Failure of the Immune

- Response and Perspectives on Vaccine Studies. *Gastroenterology*, **133**, 288-308. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.008>
- [23] He, Z., Zhou, Y., Liu, J., Li, N. and Fan, H. (2025) The Intersection of *Helicobacter Pylori* and Gastric Cancer: Signaling Pathways and Molecular Mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1601501. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1601501>
- [24] Hofman, V., Lassalle, S., Selva, E., Kalem, K., Steff, A., Hébuterne, X., *et al.* (2007) Involvement of Mast Cells in Gastritis Caused by *Helicobacter Pylori*: A Potential Role in Epithelial Cell Apoptosis. *Journal of Clinical Pathology*, **60**, 600-607. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.040741>
- [25] Kazakos, E.I., Petinaki, E., Liatsos, C., Papanikolaou, I.S., Anastasiadou, K. and Kountouras, J. (2025) The Potential Role of *Helicobacter Pylori*-Related Mast Cell Activation in the Progression from Gastroesophageal Reflux to Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Microorganisms*, **13**, Article 1883. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13081883>
- [26] Kim, I. and Blanke, S.R. (2012) Remodeling the Host Environment: Modulation of the Gastric Epithelium by the *Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin (VacA). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **2**, Article ID: 37. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00037>
- [27] Sammarco, G., Varricchi, G., Ferraro, V., Ammendola, M., De Fazio, M., Altomare, D.F., *et al.* (2019) Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2106. <https://doi.org/10.3390/ijms20092106>
- [28] Ammendola, M., Sacco, R., Zuccalà, V., Luposella, M., Patruno, R., Gadaleta, P., *et al.* (2016) Mast Cells Density Positive to Tryptase Correlate with Microvascular Density in Both Primary Gastric Cancer Tissue and Loco-Regional Lymph Node Metastases from Patients That Have Undergone Radical Surgery. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1905. <https://doi.org/10.3390/ijms17111905>
- [29] Ammendola, M., Gadaleta, C.D., Frampton, A.E., Piardi, T., Memeo, R., Zuccalà, V., *et al.* (2017) The Density of Mast Cells C-Kit⁺ and Tryptase⁺ Correlates with Each Other and with Angiogenesis in Pancreatic Cancer Patients. *Oncotarget*, **8**, 70463-70471. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19716>
- [30] Ammendola, M., Sacco, R., Vescio, G., Zuccalà, V., Luposella, M., Patruno, R., *et al.* (2017) Tryptase Mast Cell Density, Protease-Activated Receptor-2 Microvascular Density, and Classical Microvascular Density Evaluation in Gastric Cancer Patients Undergoing Surgery: Possible Translational Relevance. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **10**, 353-360. <https://doi.org/10.1177/1756283x16673981>
- [31] Nam, E.S., Kim, D.H., Jang, G.T., Park, H.R., Kim, J.R. and Shin, H.S. (2002) Correlation of Mast Cell Densities, Angiogenesis and Vascular Endothelial Growth Factor in Proper Muscle Gastric Carcinomas. *Cancer Research and Treatment*, **34**, 41-45. <https://doi.org/10.4143/crt.2002.34.1.41>
- [32] Ogasawara, H. and Noguchi, M. (2021) Therapeutic Potential of MRGPRX2 Inhibitors on Mast Cells. *Cells*, **10**, Article 2906. <https://doi.org/10.3390/cells10112906>
- [33] Sammarco, G., Gadaleta, C.D., Zuccalà, V., Albayrak, E., Patruno, R., Milella, P., *et al.* (2018) Tumor-Associated Macrophages and Mast Cells Positive to Tryptase Are Correlated with Angiogenesis in Surgically-Treated Gastric Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1176. <https://doi.org/10.3390/ijms19041176>
- [34] Shi, Y., Riese, D.J. and Shen, J. (2020) The Role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis in Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 574667. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.574667>
- [35] Chatterjee, A., Azevedo-Martins, J.M. and Stachler, M.D. (2023) Interleukin-33 as a Potential Therapeutic Target in Gastric Cancer Patients: Current Insights. *OncoTargets and Therapy*, **16**, 675-687. <https://doi.org/10.2147/ott.s389120>
- [36] Leporini, C., Ammendola, M., Marech, I., *et al.* (2015) Targeting Mast Cells in Gastric Cancer with Special Reference to Bone Metastases. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10493-10501. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10493>
- [37] Lim, S.Y.T., Huo, J., Laszlo, G.S., Cole, F.M., Kehret, A.R., Li, J., *et al.* (2024) Optimizing Siglec-8-Directed Immunotherapy for Eosinophilic and Mast Cell Disorders. *Cancers*, **16**, Article 3476. <https://doi.org/10.3390/cancers16203476>
- [38] Shu, F., Yu, J., Liu, Y., Wang, F., Gou, G., Wen, M., *et al.* (2025) Mast Cells: Key Players in Digestive System Tumors and Their Interactions with Immune Cells. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02258-y>
- [39] Lichterman, J.N. and Reddy, S.M. (2021) Mast Cells: A New Frontier for Cancer Immunotherapy. *Cells*, **10**, Article 1270. <https://doi.org/10.3390/cells10061270>
- [40] Burz, C., Pop, V., Silaghi, C., Lupan, I. and Samasca, G. (2024) Prognosis and Treatment of Gastric Cancer: A 2024 Update. *Cancers*, **16**, Article 1708. <https://doi.org/10.3390/cancers16091708>
- [41] Burz, C., Pop, V., Silaghi, C., Lupan, I. and Samasca, G. (2024) *Helicobacter Pylori* Infection in Patients with Gastric Cancer: A 2024 Update. *Cancers*, **16**, Article 1958. <https://doi.org/10.3390/cancers16111958>