

胃癌肿瘤微环境中免疫细胞浸润与治疗抵抗

黄玉甜¹ 沈存芳^{2*}

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要: 胃癌 (Gastric cancer, GC) 是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一, 其治疗抵抗和复发是临床面临的主要挑战。近年来, 肿瘤微环境 (tumor microenvironment TME) 在胃癌发生、发展和治疗抵抗中的作用备受关注。肿瘤微环境由多种细胞成分及非细胞成分构成一个复杂的动态生态系统。在胃癌中, 免疫细胞浸润在抗肿瘤免疫和免疫逃逸中扮演着双重角色, 促进免疫逃逸和治疗抵抗。针对肿瘤微环境正在临床试验中展现出潜在的应用前景。重点探讨免疫细胞浸润与治疗抵抗的机制, 有助于发掘靶向肿瘤微环境的治疗策略及其临床转化潜力。

关键词: 胃癌; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 治疗抵抗

引言

胃癌 (GC) 是全球范围内发病率最高的恶性肿瘤之一, 同时也是癌症相关死亡率的重要病因。尽管全球发病率呈下降趋势, 但中国的发病率仍然相对较高。尽管最近辅助治疗和手术已被证实胃癌方面取得了很大进展, 但由于肿瘤复发率和远端转移率很高, 晚期胃癌患者的预后仍然不令人满意^[1]。最近, 免疫治疗, 特别是针对PD1/PD-L1的ICIs, 已经成为一种有前景的方法, 为改善患者预后提供了新的希望。ICIs通过阻断免疫细胞上的PD1和肿瘤细胞上的PD-L1之间的相互作用, 从而减轻免疫系统的抑制, 使其能够产生有效的抗肿瘤反应。在GC中, PD1/PD-L1抑制剂已显示出临床疗效, 特别是对具有特定分子亚型的患者^[2]。然而, 免疫疗法的益处并不是普遍的。由于先天免疫系统和适应性免疫系统的免疫细胞是肿瘤微环境的一部分, 免疫系统反应可以潜在地消除癌细胞或改变其特征和功能。但为了逃避免疫监视, 癌细胞已经发展出各种策略, 包括抗原提呈细胞的弱点, 负调控途径的过度表达, 以及肿瘤微环境中免疫抑制细胞的化学吸引^[3]。这限制了免疫细胞发挥功能的能力, 抑制了免疫系统对抗癌症的能力。因此, 了解胃癌免疫治疗耐药的机制对于改善治疗效果至关重要。在肿瘤微环境周围有各种驻留细胞, 其广泛参与不同类型的肿瘤发生和发展^[4]。因此, 加强对TME的认识, 探究免疫细胞浸润与治疗抵抗的生物机制, 有利于提高胃癌治疗的临床疗效。在这篇综述中, 我们阐述了胃癌的免疫微环境, 通过剖析胃癌的治疗时TME中的免

疫细胞浸润的特征, 揭示治疗抵抗的分子机制, 为精准医疗提供新的思路。

一、胃癌肿瘤微环境的组成与特征

GC的肿瘤免疫微环境^[5]是一个由细胞、信号分子和细胞外基质成分组成的复杂动态网络。肿瘤微环境包括细胞和非细胞成分, 如CD8⁺T、CD4⁺T、Tregs、B细胞等适应性免疫细胞, 巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞、树突状细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、髓系来源骨髓抑制细胞 (MDSC)、血小板等髓系免疫细胞, NK、iNKT、 $\gamma\delta$ T、先天淋巴样细胞 (ILCs) 等先天免疫和适应性免疫交界免疫细胞, 成纤维细胞 (CAF)、脂肪细胞、细胞外基质 (ECM)、神经元和神经纤维等肿瘤间质细胞和基质成分, 血管内皮细胞 (ECs)、淋巴管内皮细胞 (LECs)、壁细胞等血管细胞, 大部分免疫细胞具有抗肿瘤和促肿瘤的双重作用。如细胞毒性T细胞和NK细胞有助于抗肿瘤免疫, 但肿瘤微环境内的免疫抑制成分可以促进免疫逃避和对包括免疫治疗在内的治疗的抵抗。

细胞毒性T细胞是抗肿瘤免疫反应的关键效应器, 能直接靶向并杀死癌细胞。然而, 在GC肿瘤微环境中, 它们的活性经常被免疫抑制因子抑制, 导致有效性降低并导致免疫逃避。研究已经确定了GC中两种不同的免疫检查点表达模式 (ICEP1和ICEP2)。ICEP1包括CD8⁺T细胞共表达PD1、CTLA-4、TIGIT、LAG-3或CD38, 而ICEP2包括CD8⁺T细胞单独表达NKG2A或与其他检查点共表达NKG2A。ICEP2亚群与GC抗PD1治疗的耐药相

关,可能通过CXCL16-CXCR6信号通路介导LGMN+巨噬细胞的募集^[6]。此外,另一项研究发现,在免疫检查点阻断(ICB)治疗后,瘤内CD4/CD8⁺T细胞中的热休克基因表达显著上调,特别是在无反应性肿瘤中。这表明以热休克基因表达为特征的应激反应T细胞可能与免疫治疗耐药性有关^[7]。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是一种浸润在肿瘤细胞周围的巨噬细胞,是TME中最丰富的先天免疫效应细胞之一,在肿瘤的免疫微环境中起着关键作用。主要分为经典活化巨噬细胞(M1型)和交替活化巨噬细胞(M2型)两类,M1型TAM主要发挥抗肿瘤作用,M2型TAM通过分泌白细胞介素-10(IL-10)和转化生长因子- β (TGF- β)等免疫抑制性细胞因子和促进肿瘤血管生成来支持肿瘤生长^[8]。癌症进展过程中也伴随有CAF组成和功能改变以及ECM重塑。CAFs是某些肿瘤微环境中的重要组成部分,其异常活化、表型多样性及功能异质性在癌症发生过程中发挥关键作用。CAFs能够响应肿瘤微环境(TME)中的动态变化信号,表现出显著的可塑性。近期研究表明,CAFs由多种亚型组成,这些亚型在肿瘤进展过程中发生动态变化,并在空间层面受到精细调控^[9]。例如,在胰腺癌中,存在三种不同的CAF亚型:肌成纤维细胞(myCAFs)、炎性CAFs(iCAFs)以及抗原呈递CAFs(apCAFs),其具有独特的功能特性及转录组可塑性^[10]。在TME中,CAFs被多种机制激活,包括暴露于炎症介质、ECM硬度和组成的变化以及代谢物的改变,关键的可溶性激活剂包括TGF β 、IL-1、IL-6和TNF α 。CAFs主要负责TME内ECM的沉积和重塑,CAFs在TME中同样发挥着多效性和功能相反的功能,在不同的TMEs中存在功能相反的CAF亚群。CAFs可以通过几种机制帮助肿瘤逃避免疫控制,如CAFs与T细胞功能障碍和排斥有关。CAF通过分泌IL-6、IL-1 β 、VEGF、CSF-1、CCL2等促进Treg的富集和免疫抑制。CAFs还直接影响癌细胞,在人类乳腺和肺部肿瘤样本中,CD10⁺、GPR77⁺、CAF亚群通过IL-6和IL-8的分泌为癌症干细胞提供了生存生态位,从而促进了肿瘤的形成和化疗耐药^[11]。胃癌免疫治疗耐药是多种因素导致的复杂过程。肿瘤微环境通过免疫抑制细胞和信号通路的相互作用削弱抗肿瘤免疫应答。GC的分子分类揭示了不同亚型之间免疫治疗反应的差异,独特的免疫逃避机制进一步推动了耐药性的发展。

二、肿瘤微环境的动态变化

肿瘤微环境的复杂还体现在细胞之间的相互作用、

病人本身状态、癌症类型以及肿瘤细胞内在固有特征等内容。癌症起始阶段,恶性细胞生长开始失控,被天然免疫和适应性免疫系统识别到,各种B、T细胞、髓系免疫细胞开始富集在肿瘤细胞部位,随着癌症进展,T细胞出现功能耗竭状态,Treg等免疫抑制细胞被招募到肿瘤部位,另外癌细胞通过重塑脉管系统和细胞外基质(ECM)来协调肿瘤支持环境,新血管形成,肿瘤不断扩大,开始侵袭周围正常组织,脱离上皮细胞粘附,发生上皮间质转化(EMT),穿越内皮层,内渗入血管和淋巴管,沿着血管腔面迁移。通过旁分泌等机制提前在远端形成转移前生态位,为癌细胞转移打下环境基础^[12]。进入循环系统的肿瘤细胞大部分被杀死,小部分被中性粒细胞和血小板保护的CTC,进一步外渗到继发器官,如骨、肝脏、肺和大脑。最终播散性肿瘤细胞DTC经历肿瘤休眠和生长的复杂相互作用后在继发部位定植,实现癌症转移^[10]。随着肿瘤的生长,TME发生显著变化。细胞毒性CD8⁺T细胞和NK细胞的数量逐渐减少,功能失调的CD8⁺T细胞、免疫抑制性CD4⁺、FOXP3⁺、Tregs和调节性B细胞显著增加,此外,CD4⁺T细胞倾向于向促炎性Th2表型分化,而树突状细胞(DCs)则表现出成熟障碍和功能缺陷,这些细胞通过调整自身表型以适应局部炎症信号。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和肿瘤相关中性粒细胞(TANs)通常是不同TME中最丰富的髓系细胞群体,具有高度的多样性和可塑性,其丰度与患者不良预后显著相关。单细胞RNA测序(scRNA-seq)分析显示,在单个肿瘤中存在多个巨噬细胞和中性粒细胞亚群,揭示TAM同时共同表达典型的M1和M2标记基因,TAM在GC中经常表现出免疫抑制的M2表型^[13]。它们促进肿瘤生长和免疫逃避,有助于免疫治疗的抵抗。另外,组织驻留巨噬细胞与由募集的单核细胞分化而来的巨噬细胞在功能上存在显著差异。驱动这些细胞动员和活化的关键肿瘤源性介质包括巨噬细胞相关的CSF-1、CCL2、VEGFA、TNF- α 以及信号素3A,以及中性粒细胞相关的G-CSF、GM-CSF、IL-6、CXCL1、CXCL2、IL-1 β 和IL-8。这些介质在肿瘤微环境中的存在通常与患者预后较差及治疗反应不佳密切相关。^[14]值得注意的是,不同的机制可能共存于同一肿瘤中,可能局限于肿瘤内的特定空间区域,或者可能随着癌症的进展而顺序激活。

研究发现,GC细胞分泌一种半胱氨酸酶,LGMN(legumain),LGMN与巨噬细胞上的整合素 α v β 3结合,激活PI3K/AKT/mTORC2信号通路,驱动巨噬细胞从M1

向M2表型极化,从而促进免疫逃避和抗pd1治疗的抵抗。阻断LGMN或整合素 $\alpha v \beta 3$ 可显著抑制这一过程^[15]。此外,高水平的siglece-10+ tam促进CD8⁺ T细胞衰竭,促进免疫逃避和化疗耐药性。阻断siglece-10可重新激活抗肿瘤免疫,并与抗pd1治疗联合显示协同效应。MDSCs抑制T细胞活性并产生免疫抑制环境,导致GC对免疫治疗产生耐药性^[16]。研究表明,在GC肿瘤微环境中,浸润性单核细胞MDSCs(浸润性单核细胞MDSCs)高度表达免疫抑制基因,并在GC组织中显著富集,IER3+M-MDSCs与免疫抑制和治疗耐药性密切相关^[17]。早期胃癌中,免疫细胞浸润较为丰富,抗肿瘤免疫反应较强。然而,随着肿瘤进展,免疫抑制细胞逐渐增多,免疫细胞浸润减少,形成免疫抑制微环境。这种动态变化促进了肿瘤的进展和治疗抵抗。

三、针对潜在的治疗耐药途径克服免疫治疗耐药的策略

(一) 基于分子分类的胃癌免疫治疗耐药机制及亚型对治疗反应的影响

近年来,GC的分子分类为免疫治疗耐药机制提供了有价值的见解,有助于识别对ICIs有不同反应的不同肿瘤亚型。这些分类基于遗传、表观遗传和免疫谱,提供了对肿瘤异质性及其在免疫逃避中的作用的更精确的理解。不同的分子亚型对免疫治疗表现出不同程度的敏感性^[18]。如根据免疫细胞浸润的特征及其功能状态,可将其分为炎症型、免疫排斥型和免疫荒漠型三种亚型。炎症亚型的特点是T细胞和NK细胞浸润水平高,干扰素信号活跃,PD-L1频繁过表达,这通常使其对ICIs敏感^[19]。免疫排斥型可能是由于CAFs和细胞外基质施加的屏障,它们被限制在肿瘤周围,导致对ICIs的抵抗。免疫沙漠亚型表现出最小的免疫细胞浸润,通常与低肿瘤免疫原性和免疫逃避机制相关,是对ICIs耐药的典型特征。这些亚型也显著影响胃癌对免疫治疗的反应。故根据免疫类型对胃癌患者进行分类,有助于预测预后和治疗反应。

(二) 联合治疗与新型免疫疗法在克服胃癌免疫治疗耐药性中的应用与前景

目前ICIs已显示出显著的治疗潜力,但由于肿瘤-免疫相互作用的复杂性和肿瘤微环境内存在免疫抑制机制,许多患者的反应有限或短暂。为了应对这些挑战,已经探索了将ICIs与其他治疗方式(如化疗、靶向治疗、放疗或其他免疫调节剂)相结合的联合方法。这些组合旨在增强抗肿瘤免疫,克服内在和获得性耐药,最终改

善临床结果。通过同时靶向多种途径,联合治疗有可能将免疫“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤,从而增加对免疫治疗的持续反应的可能性^[20]。化疗已被证明具有免疫调节作用,通过促进免疫原性细胞死亡和增加肿瘤抗原的释放来增强肿瘤的免疫原性。研究表明,将PD1/PD-L1抑制剂与氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康等化疗药物联合使用,可通过上调MHC-I表达和减少肿瘤相关的免疫抑制细胞(如MDSCs和Tregs)来提高免疫识别^[21]。此外,双ICI治疗是另一种很有前景的联合治疗方法。研究表明,在耐药肿瘤中,可以观察到JAK-STAT通路的异常激活,并伴有巨噬细胞、中性粒细胞和treg的浸润。引入JAK抑制剂已被证明可以恢复CD8⁺T细胞功能,重塑免疫抑制的肿瘤微环境,进一步提高双ICI治疗的疗效^[22]。近年来,一些在抗肿瘤免疫反应的调节和个性化治疗方面前沿策略迅速发展。细胞疗法,如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法,已经在血液恶性肿瘤中取得了显著的成功,现在正在扩展到实体肿瘤。对于GC,靶向CLDN18.2和MET等特异性抗原的CAR-T细胞正在开发和测试中。此外,新的免疫效应细胞疗法,如CAR-NK细胞疗法,已经证明了良好的安全性和临床前疗效。在GC的肿瘤微环境中,CAR-NK细胞增强免疫细胞浸润和抗肿瘤活性,与CAR-T细胞相比,CAR-NK细胞更具有毒性较低和不需要匹配的供体来源等优点^[23]。

四、总结与展望

胃癌TME的研究已取得显著进展,揭示了免疫细胞浸润与治疗抵抗的复杂关系。然而,目前的研究在如何精准调控TME、如何克服治疗抵抗等方面仍面临诸多挑战。未来的研究应优先发现新的耐药机制和生物标志物。例如,除了PD-L1外,其他免疫逃避途径,如肿瘤新抗原负担、代谢途径异常和肠道微生物组影响,都应该成为研究的重点。整合多组学数据,包括基因组学、转录组学、代谢组学和单细胞测序技术,可以帮助识别与免疫治疗敏感性和耐药性相关的其他关键分子。通过靶向TME的关键成分,有望开发出更有效的治疗策略,改善胃癌患者的预后。未来,随着新型治疗策略的不断涌现,TME有望成为胃癌治疗的核心靶点。此外,基于TME的联合治疗策略将在未来的临床实践中发挥重要作用。

参考文献

[1] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic

Characteristics and Treatment Strategies [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(11).

[2]Dingtian L, Jing Z, Shuiliang R, et al. Overcoming immunotherapy resistance in gastric cancer: insights into mechanisms and emerging strategies [J]. 2025, 16(1).

[3]Ricci J-E. Tumor-induced metabolic immunosuppression: Mechanisms and therapeutic targets [J]. Cell Reports, 2025, 44(1): 115206.

[4]Wang Q, Shao X, Zhang Y, et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy [J]. Cancer medicine, 2023, 12(10): 11149-65.

[5]Zeng D, Li M, Zhou R, et al. Tumor Microenvironment Characterization in Gastric Cancer Identifies Prognostic and Immunotherapeutically Relevant Gene Signatures [J]. Cancer immunology research, 2019, 7(5): 737-50.

[6]Guanjun L, Xiaohan L, Chunhui G, et al. Mutual exclusivity and co-occurrence patterns of immune checkpoints indicate NKG2A relates to anti-PD-1 resistance in gastric cancer [J]. 2024, 22(1).

[7]Liu Y, Altreuter J, Bodapati S, et al. Predicting patient outcomes after treatment with immune checkpoint blockade: A review of biomarkers derived from diverse data modalities [J]. Cell genomics, 2024, 4(1): 100444.

[8]Li J, Sun J, Zeng Z, et al. Tumour-associated macrophages in gastric cancer: From function and mechanism to application [J]. Clinical and translational medicine, 2023, 13(8): e1386.

[9]Forsthuber A, Aschenbrenner B, Korosec A, et al. Cancer-associated fibroblast subtypes modulate the tumor-immune microenvironment and are associated with skin cancer malignancy [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 9678.

[10]Geng X, Chen H, Zhao L, et al. Cancer-Associated Fibroblast (CAF) Heterogeneity and Targeting Therapy of CAFs in Pancreatic Cancer [J]. Frontiers in cell and developmental biology, 2021, 9: 655152.

[11]Sun H, Wang X, Wang X, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in tumorigenesis of gastric cancer [J]. Cell death & disease, 2022, 13(10): 874.

[12]Wang Y, Li J, Nakahata S, et al. Complex Role of Regulatory T Cells (Tregs) in the Tumor Microenvironment:

Their Molecular Mechanisms and Bidirectional Effects on Cancer Progression [J]. International journal of molecular sciences, 2024, 25(13).

[13]Yang Q, Guo N, Zhou Y, et al. The role of tumor-associated macrophages (TAMs) in tumor progression and relevant advance in targeted therapy [J]. Acta pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(11): 2156-70.

[14]Liston A, Aloulou M. A fresh look at a neglected regulatory lineage: CD8⁺Foxp3⁺ Regulatory T cells [J]. Immunology Letters, 2022, 247: 22-6.

[15]康瑾, 薛凯凯, 范雅荣, et al. Legumain在肿瘤微环境中的作用 [J]. 2022, 44 (9) : 1830-7.

[16]Giles J R, Globig A-M, Kaeck S M, et al. CD8⁺ T cells in the cancer-immunity cycle [J]. Immunity, 2023, 56(10): 2231-53.

[17]Tsutsumi C, Ohuchida K, Katayama N, et al. Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells contribute to the development of an immunosuppressive tumor microenvironment in gastric cancer [J]. 2024, 27(2): 248-62.

[18]Luo D, Zhou J, Ruan S, et al. Overcoming immunotherapy resistance in gastric cancer: insights into mechanisms and emerging strategies [J]. Cell death & disease, 2025, 16(1): 75.

[19]Luo D, Zhou J, Ruan S, et al. Overcoming immunotherapy resistance in gastric cancer: insights into mechanisms and emerging strategies [J]. 2025, 16(1): 75.

[20]Gerard C L, Delyon J, Wicky A, et al. Turning tumors from cold to inflamed to improve immunotherapy response [J]. Cancer Treatment Reviews, 2021, 101: 102227.

[21]Yi M, Zheng X, Niu M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions [J]. Molecular cancer, 2022, 21(1): 28.

[22]Gravina A, Pellegrino R, Esposito A, et al. The JAK-STAT Pathway as a Therapeutic Strategy in Cancer Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: A Narrative Review [J]. 2024, 16(3).

[23]Yu T, Jiao J, Wu M J F I I. CAR-T cells in the treatment of multiple myeloma: an encouraging cell therapy [J]. 2025, 16: 1499590.