

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 13. 021

外周免疫细胞与阿尔茨海默病相关性的研究进展*

郭天轶¹, 马自蓉^{2△}, 曹 雪³, 马自强⁴ 综述, 李庆蓉⁵ 审校

1. 昆明医科大学第二临床医学院, 云南昆明 650500; 2. 昆明医科大学附属精神卫生中心/云南省精神病医院医学检验科, 云南昆明 650224; 3. 昆明医科大学实验动物学部, 云南昆明 650500; 4. 云南省第一人民医院护理部, 云南昆明 650032; 5. 昆明医科大学生命科学与检验医学学院, 云南昆明 650500

摘 要:阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能障碍为特征的神经退行性疾病,其核心病理特征除Aβ沉积和Tau蛋白过度磷酸化外,持续性神经炎症已成为第三大核心病理特征。该文从神经免疫互作的角度出发,重点综述了近年来外周固有免疫细胞(中性粒细胞、单核细胞、自然杀伤细胞)和适应性免疫细胞(T淋巴细胞各亚群)通过血脑屏障浸润中枢神经系统,参与AD神经炎症调控的研究进展。该文系统梳理了不同免疫细胞亚群在AD病程中的动态变化、功能状态及其在疾病不同阶段可能存在的保护性或致病性双重作用,总结了当前靶向这些外周免疫细胞的治疗策略。综合分析表明,外周免疫细胞在AD的发生和发展中扮演着复杂且动态的角色,其功能失衡是驱动AD神经炎症的重要因素。但目前研究仍存在诸多挑战,免疫细胞亚群的功能异质性和阶段特异性尚未被完全解析,缺乏能将基础研究转化为临床应用的安全、精准调控手段,针对外周免疫的干预措施对整体免疫系统的长期影响尚不明确。未来研究应聚焦于利用多组学技术解析AD进程中免疫细胞亚群的表型转变和功能演变,开发精准免疫调节策略,探索靶向特定免疫细胞亚群或关键信号通路的药物及细胞疗法,结合外周血生物标志物、神经影像学检查及认知功能评估,实现AD的早期诊断和个性化免疫治疗。

关键词:阿尔茨海默病; 外周免疫细胞; 免疫浸润; 神经炎症

中图法分类号:R749. 1;R446. 11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)13-1850-09

Advances in the relationship between peripheral immune cells and Alzheimer's disease*

Guo Tianyi¹, Ma Zirong^{2△}, Cao Xue³, Ma Ziqiang⁴, Li Qingrong⁵

1. The Second Clinical Medical College of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Medical Laboratory, Mental Health Center Affiliated to Kunming Medical University/Yunnan Psychiatric Hospital, Kunming, Yunnan 650224, China; 3. Department of Laboratory Animal Science, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China; 4. Department of Nursing, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China; 5. College of Life Science and Laboratory Medicine, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is A neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment. In addition to Aβ deposition and Tau hyperphosphorylation, persistent neuroinflammation has become the third core pathological feature. From the perspective of neuroimmune interaction, this review focuses on the recent research progress of peripheral innate immune cells (neutrophils, monocytes, natural killer cells) and adaptive immune cells (T lymphocyte subsets) infiltrating the central nervous system through the blood-brain barrier and participating in the regulation of neuroinflammation in AD. This article systematically reviews the dynamic changes and functional status of different immune cell subsets in the course of AD, as well as their possible dual roles of protective or pathogenic at different stages of the disease, and summarizes the current therapeutic strategies targeting these peripheral immune cells. Comprehensive analysis shows that peripheral immune cells play a complex and dynamic role in the occurrence and development of AD, and their

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82501446)。

△ 通信作者, E-mail: mazirongmed@163. com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50. 1167. R. 20260618. 1116. 002\(2026-06-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50. 1167. R. 20260618. 1116. 002(2026-06-18))

引用格式: 郭天轶, 马自蓉, 曹雪, 等. 外周免疫细胞与阿尔茨海默病相关性的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(13): 1850-1857.

dysfunction is an important factor driving neuroinflammation in AD. However, there are still many challenges in current research. The functional heterogeneity and stage specificity of immune cell subsets have not been fully resolved, there is a lack of safe and precise regulation methods that can translate basic research into clinical application, and the long-term effects of interventions targeting peripheral immunity on the overall immune system are still unclear. Future research should focus on using multi-omics technology to analyze the phenotypic transformation and functional evolution of immune cell subsets in the process of AD, develop precision immune regulation strategies, and explore drugs and cell therapies targeting specific immune cell subsets or key signaling pathways. Combined with peripheral blood biomarkers, neuroimaging examination and cognitive function assessment, early diagnosis and personalized immunotherapy of AD can be achieved.

Key words: Alzheimer's disease; peripheral immune cells; immune infiltration; neuroinflammation

阿尔茨海默病(AD)是一种缓慢进展的不可逆神经退行性疾病,威胁全球健康,预计至 2050 年,全球痴呆症患者将增加至 1.315 亿^[1],持续性神经炎症被认为是 AD 的第三大核心病理特征,并且是连接外周免疫系统与中枢神经系统(CNS)病理改变的关键桥梁^[2-3]。有研究显示,外周免疫在 AD 发病机制中起关键作用,血脑屏障(BBB)完整性被破坏是影响 AD 进展的关键因素,其功能受损会促进外周免疫细胞向 CNS 浸润,外周免疫细胞释放的炎症介质又会进一步增加 BBB 的通透性,加剧神经元变性及 A β 、Tau 沉积,进一步引发炎症反应,形成恶性正、反馈循环^[4]。另有研究也观察到 AD 患者大脑中外周免疫细胞浸润,在神经退行性病变中,通常位于外周淋巴器官的 B 淋巴细胞响应趋化因子及其他刺激穿过 BBB 进入 CNS,浸润后的 B 淋巴细胞分化为浆细胞,产生针对神经细胞表面抗原的特异性抗体,T 淋巴细胞通过分泌多种细胞因子调节免疫反应,并协助 B 淋巴细胞产生抗体,这些抗体通过激活补体系统等机制而引发后续神经免疫损伤^[5-7]。因此,深入理解外周免疫细胞如何通过受损的 BBB 进入 CNS 并参与神经炎症调控,对于揭示 AD 的发病机制和开发新型治疗策略至关重要。本文将对不同类型的外周免疫细胞在 AD 神经炎症中的调节作用进行综述,并探讨其作为治疗靶点的潜力。

1 外周免疫细胞是 AD 神经炎症的重要驱动因素

先前有研究认为大脑炎症反应仅限于 CNS,不受外周免疫事件的影响^[6-7]。然而,越来越多的研究表明,AD 是一种全身性疾病,中性粒细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞等外周固有免疫细胞,以及 T、B 淋巴细胞等外周适应性免疫细胞,深度参与了 AD 的发病机制^[8-9],这些外周免疫细胞通过受损的 BBB 或脑膜淋巴管进入 CNS,与驻留的小胶质细胞发生复杂的双向通讯,共同塑造了 AD 脑内的神经炎症环境^[10]。更为重要的是,外周免疫细胞的作用是高度动态的,在疾病早期,它们的招募可能有助于 A β 清除和免疫调节,随着疾病的进展,其功能将发生转变,通过分泌大量促炎性细胞因子、破坏 BBB 完整性等方式,加剧

神经炎症和神经元损伤^[11]。因此,理解外周免疫细胞在 AD 中的功能转变和阶段特异性作用,是破解其复杂机制的关键。

2 外周固有免疫细胞在 AD 中的动态作用

2.1 中性粒细胞在 AD 中的动态作用 中性粒细胞通常被认为是先天免疫标志物,在 AD 患者和动物模型中均表现出异常活化状态。AD 患者脑组织转录分析表明,涉及中性粒细胞的促炎途径普遍增加,表现出活性、黏附和细胞表面相互作用增加^[12-13],中性粒细胞不仅大量积聚在 A β 斑块附近和 BBB 破坏部位,还通过释放活性氧(ROS)、中性粒细胞外陷阱(NETs)和白细胞介素(IL)-17 等炎症介质,直接驱动氧化应激和神经炎症^[14-15]。在 5 $\times$ FAD 和 3 $\times$ Tg-AD 小鼠模型中,中性粒细胞通过整合素浸润脑实质,促进 A β 病理并黏附于毛细血管,引起微循环紊乱,减少脑血流量^[16-17]。A β 42 肽诱导整合素淋巴细胞功能相关抗原 1(LFA-1)的高亲和力构象,可促进中性粒细胞快速黏附于整合素配体,从而加剧 AD 的病理和认知功能下降,而早期短暂的中性粒细胞耗竭或使用 LFA-1 抑制剂可缓解小鼠 AD 样神经病理,产生持续的认知功能改善,表明中性粒细胞介导的血管功能障碍和炎症损伤在 AD 早期即可发生,并成为推动疾病进展的关键环节。此外,A β 还可通过激活 mtDNA-STING-NLRP3/IL-1 β 轴诱导受损神经元启动脑中性粒细胞浸润,导致神经元和认知功能障碍^[16,18]。因此,中性粒细胞不仅是 AD 神经炎症的效应细胞,而且还是连接血管病理与神经退行性变的重要节点,靶向中性粒细胞的迁移(如 LFA-1 抑制剂)或效应功能(如肽基精氨酸脱氨酶抑制剂抑制 NETs 形成)是极具前景的治疗方向^[19]。

2.2 单核细胞在 AD 中的动态作用 另一种先天免疫细胞群由单核细胞组成,AD 发展进程中外周单核细胞的亚群分布呈动态变化,随着 A β 负荷增加,经典单核细胞(CD14⁺⁺CD16⁻)比例逐渐下降,中间单核细胞(CD14⁺⁺CD16⁺)和非经典单核细胞(CD14⁺CD16⁺⁺)比例上升。疾病早期,单核细胞中部分促炎相关基因的表达可能受到抑制,随着病程进展至轻度

认知功能障碍(MCI)及 AD 阶段,其整体表型逐渐转向促炎状态^[20]。促炎表型的激活进一步诱导 IL-1 等炎性细胞因子表达增加^[21],不仅加剧外周组织炎症反应,其所释放的循环促炎性细胞因子更被认为是触发 CNS 炎症的关键因素,从而参与并推动 AD 的神经病理进程。趋化因子 C-C 趋化因子配体 2(CCL2)可激活单核细胞并将其募集到炎症部位,通过与其主要受体 C-C 趋化因子受体 2(CCR2)结合,促进中性粒细胞和巨噬细胞通过 BBB 迁移到 CNS,破坏大脑周细胞的结构和功能并加剧神经炎症^[22-23]。尽管单核细胞具有清除 A β 的潜力,但 AD 患者的单核细胞吞噬功能存在明显缺陷^[24],表现为对 A β 的摄取能力下降,这与溶酶体酶活性降低、miRNA-128 表达增加^[25]及 CD33 和 TREM2 等风险基因的表达异常^[26]均有关。提示 AD 中的单核细胞功能失衡,虽然其招募增加有助于 A β 清除和免疫调节,但 AD 源性单核细胞的吞噬功能受到抑制,清除循环中 A β 的效率降低,这种无效招募可能是导致 A β 沉积和神经炎症持续存在的重要原因,未来的研究需明确不同单核细胞亚群在 AD 中的具体起源及对 CNS 的直接和间接影响。

2.3 NK 细胞在 AD 中的动态作用 NK 细胞是一类特殊的先天性免疫淋巴细胞,在 AD 中的作用复杂且存在争议,目前对 AD 病理中 NK 细胞特征的研究结果存在矛盾。Qi 等^[27]研究报道,AD 患者 NK 细胞数量和细胞毒性活性均降低,并发现与认知评分呈负相关的 CX3CR1+TBX21+ NK 细胞亚群扩增。相反, Solerte 等^[28]研究显示,与年龄匹配的对照组比较,AD 患者来源的 NK 细胞具有更强的细胞毒性活性和更高的肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 产生能力,同样与较差的认知结果相关。Yang 等^[29]研究报道,与健康对照组比较,AD 患者 NK 细胞转录组显示出异常高水平的神经炎症相关基因表达和细胞因子分泌。在动物模型中,活化的 NK 细胞可通过增强小胶质细胞功能来清除 A β 斑块^[30]。但也有研究显示,3 $\times$ Tg-AD 小鼠模型中 NK 细胞的耗竭具有神经保护作用,包括减轻神经炎症和改善认知功能^[31]。这种矛盾可能源于 NK 细胞的高度异质性和功能的可塑性,作者认为,NK 细胞在 AD 中的最终效应取决于其表面活化性与抑制性受体信号的整合结果,以及其所处的疾病阶段和微环境,NK 细胞可能通过分泌 IFN- γ 等细胞因子将小胶质细胞极化为促炎状态,也可能直接发挥细胞毒性作用。因此,未来研究需结合单细胞转录组学与精细的免疫表型进行分析,以阐明不同 NK 细胞亚群在 AD 各阶段的具体功能,才能为靶向 NK 细胞的治疗策略提供精准依据。

3 外周适应性免疫细胞在 AD 中的功能转变

T 淋巴细胞是适应性免疫系统的关键部分,外周 T 细胞通过增强趋化因子受体(CCR2、CCR5、CXCR2)

表达促进 T 细胞向脑实质浸润,导致 T 细胞活化、抗原呈递功能障碍及免疫细胞清除 A β 能力下降^[32]。T 细胞通过 T 细胞受体(TCR)特异性识别抗原,并在不同微环境信号指导下分化为功能不同的亚群,这些 T 细胞亚群在 AD 的发病进展中发挥着截然不同甚至相互拮抗的作用,共同决定了神经炎症的走向。

3.1 促炎性 CD4⁺ T 细胞(Th1 和 Th17)加剧 AD 的病理 在 AD 患者和动物模型中,普遍观察到促炎性 Th1 和 Th17 细胞的比例和功能上调^[33]。Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 激活小胶质细胞,适度激活有助于 A β 清除,但过度激活时,过量的 IFN- γ 和 TNF- α 反而会诱导 A β 积累并损害突触可塑性。同样,Th17 细胞及其效应因子 IL-17 在 AD 中的致病作用已被广泛证实,Th17 细胞表现出强大的脑浸润并产生多种细胞因子(IL-17、IL-22、IFN- γ),这些细胞因子会引发以小胶质细胞过度激活和募集其他免疫细胞为特征的神经炎症反应,IL-17 还可通过 Fas/Fas 配体(FasL)途径直接诱导神经元损伤,并促进其他免疫细胞募集^[34],加剧神经炎症。在 APP/PS1 转基因小鼠中,经特异性 TCR 识别 A β 的 A β 特异性 Th1、Th17 细胞过继转移,可加速小鼠记忆功能损伤,并升高外周血促炎因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-17)水平^[35]。在 AD 患者中已发现认知功能障碍的进展与 Th17 细胞和 JNK 通路相关磷酸酶(JKAP)有关,JKAP 在调节炎症和免疫反应中发挥关键作用,JKAP 和 Th17 细胞在 AD 中失调且相互关联^[36],调节 CD4⁺ T 细胞分化的 JKAP 在 AD 中减少,Th17 细胞群体增多,形成促炎环境,加剧突触功能障碍和 Tau 蛋白过度磷酸化,而抑制 Th17 的关键转录因子可逆转这些效应^[37]。此外,有临床研究也发现,AD 患者外周血中 Th17 细胞比例与总 Tau、pTau 蛋白水平均呈正相关,与脑脊液 A β 42/A β 40 比率均呈负相关^[38],进一步支持了其在 Tau 蛋白病理和 A β 代谢中的负面作用。

因此,Th1 和 Th17 细胞的过度活化是驱动 AD 神经炎症从有益清除转向有害攻击的关键力量,JKAP 的减少可能部分解释了 AD 中 Th17 细胞的扩增,提示恢复 Th1/Th17 与调节性 T 细胞之间的平衡是干预 AD 的重要靶点。

3.2 抗炎性 CD4⁺ T 细胞[Th2 和调节性 T 淋巴细胞(Tregs)]发挥神经保护作用 与 Th1/Th17 相反,Th2 细胞和 Tregs 在 AD 中主要发挥神经保护作用。在 APP/PS1 小鼠中,给予纯化的 Th2 细胞可降低血浆中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4 和 A β 水平,同时改善认知功能并减少斑块相关小胶质细胞和血管淀粉样变性^[39]。A β 刺激的 Th2 细胞抑制 Th1 和 Th17 细胞中 IL-1 β 和 IL-6 的生成,并在 Th1 细胞诱导的小胶质细胞上降低 CD86 和 CD40 表达,并减弱后续促炎反应^[40],提示 A β 特异性 Th1 和 Th17 细胞在促进胶

质细胞的炎症激活中发挥作用,这一过程部分受 Th2 细胞影响。目前,针对 AD 的疫苗正处于持续研发阶段,实验结果显示,理想的 AD 疫苗应当能够特异性激活针对 A β 蛋白的 Th2 型免疫应答,同时抑制由 A β 蛋白诱导的 Th1 和 Th17 型免疫反应,从而有效控制并预防神经炎症及神经变性发生^[41]。

Tregs 在 AD 中的作用更为复杂且具有时间依赖性,有研究支持 Tregs 在 AD 中的保护作用,通过抑制过度免疫反应、维持免疫稳态来延缓病理进展^[42-43]。Park 等^[44]研究显示,A β 特异性 Treg 的过继转移可明显减少 5xFAD 小鼠海马中的 A β 和 p-Tau 蛋白沉积,并抑制小胶质细胞介导的神经炎症,减轻小鼠 AD 的病理,然而,其功能可能具有阶段特异性。在疾病早期,Tregs 可将小胶质细胞和星形胶质细胞极化为神经保护状态,增强小胶质细胞和巨噬细胞吞噬 A β 沉积物活性;而在 AD 晚期,则主要抑制 Th1 和 Th17 细胞诱导的神经变性^[45]。Tregs 的数量和功能在 AD 患者中通常是降低的,为促炎性 T 细胞的扩增创造了条件,基于此,通过低剂量 IL-2 给药来扩增 Tregs 成为 AD 治疗的热点,并在临床试验中显示出初步疗效,能够恢复 Treg/Th17 平衡,减轻神经炎症^[46]。因此,增强 Tregs 的免疫调节功能而非简单清除免疫细胞,代表的是一种更精细、更符合生理的 AD 治疗策略。

3.3 CD8⁺ T 细胞:从致病到保护的多面性 CD8⁺ T 细胞作为适应性免疫的效应细胞,在 AD 患者脑内同样被发现存在大量浸润,但其作用机制和功能尚存争议。早期研究主要聚焦于其细胞毒性作用,认为活化的 CD8⁺ T 细胞可通过 FasL、LFA-1 及细胞与 CD40 接触诱导神经元死亡^[47]。然而,近年的研究揭示了 CD8⁺ T 细胞在 AD 病理中更为复杂的、阶段特异性的功能。在 5 $\times$ FAD 小鼠的研究中得出了相互矛盾的结果,Su 等^[48]研究发现,CD8⁺ T 细胞耗竭会加重淀粉样蛋白的病理;Wang 等^[49]则观察到 CD8⁺ T 细胞通过靶向疾病相关小胶质细胞加速小鼠 AD 样病理;Chen 等^[50]报道 CD8⁺ T 细胞参与 Tau 的病理,可能通过对 Tau 衍生抗原的反应驱动神经退行性变;Ohyagi 等^[51]的研究为理解这种矛盾提供了新视角,在疾病早期,克隆性扩增的 CD8⁺ T 细胞通过 CCL5-CCR5 轴抑制小胶质细胞向具有 A β 清除功能的疾病相关小胶质细胞表型转化,阻碍 A β 清除。疾病晚期,清除 T 细胞反而会加剧 AD 的病理,提示 CD8⁺ T 细胞在疾病后期可能转变为具有免疫调节或保护性功能的细胞状态。

更深入的机制研究表明,特定的 CD8⁺ T 细胞亚群可能通过非经典途径驱动神经毒性。Terrabuio 等^[47]报道了 AD 患者及 3 $\times$ Tg-AD 小鼠脑内 CD8⁺ T 细胞亚群的异常调节,活化的 CD103⁻CD8⁺ T 细胞大

量积累并通过 LFA-1 整合素迁移至脑内,产生大量颗粒酶 K(GrK)。GrK 通过激活神经元上的蛋白酶激活受体-1(PAR-1)诱导神经元功能障碍和 Tau 蛋白过度磷酸化,而 PAR-1 在 AD 患者脑内表达明显增加,这一发现揭示了免疫系统与神经系统之间由 GrK-PAR-1 信号介导的全新致病通路。在包括免疫衰老、癌症和自身免疫疾病等多种病理中,也报道了更高数量的 GrK⁺CD8⁺ T 细胞^[52-53],提示 AD 的发病机制可能与其他炎症性疾病共享共同的免疫机制,识别出可被靶向预防免疫介导神经毒性炎症的关键分子可能是未来研究的方向。CD8⁺ T 细胞在 AD 中的作用并非单一的细胞毒性,未来研究的重点应在于区分保护性和致病性脑 CD8⁺ T 细胞亚群,并探索靶向 GrK-PAR-1 等关键分子的治疗潜力。外周免疫细胞参与 AD 神经炎症的相关机制见图 1。外周免疫细胞浸润脑实质,异常积聚和过量释放炎症介质破坏 CNS 免疫稳态。小胶质细胞从稳态向反应状态转变,加剧神经炎症反应并加速神经退行性变,最终导致神经元结构与功能双重退化。

4 基于外周免疫调节的 AD 治疗策略

鉴于外周免疫细胞在 AD 发病中的核心作用,靶向这些细胞的免疫调节疗法已成为研究的热点,展现出巨大的潜力,见表 1。

细胞疗法方面,Tregs 输注已被证明能减缓 AD 小鼠记忆力减退,提高 Tregs 水平可以减轻神经炎症及 AD 病理,通过调节小胶质细胞、星形胶质细胞和细胞因子活性,可减少 A β 沉积和 Tau 病变^[54];使用 NK1.1 抗原的单克隆抗体耗竭 NK 细胞能实现减轻炎症与促进神经发生的双重获益^[55];新兴的 CAR-M 疗法通过改造巨噬细胞使其表达嵌合抗原受体,增强了其对 A β 的靶向性清除能力^[56];在 APP/PS1 小鼠模型中已取得令人鼓舞的结果^[57]。此外,CD4⁺ T 细胞来源的双阴性 T 细胞也因其强大的免疫调节特性,在 5 $\times$ FAD 小鼠中展现出改善认知功能、减少 A β 和 Tau 病理的潜力^[58]。

药物干预方面,利用低剂量 IL-2 扩增 Tregs 是目前进展最快的策略之一,相关疗法已进入 AD 治疗的 2 期临床试验^[46];每 4 周一次 IL-2 给药还可抑制血浆炎症介质(包括 CCL2、CCL11、IL-15),同时提高抗炎性细胞因子(IL-4)的血浆水平^[59-60],增强 Tregs 活性已被证明是 AD 有效且安全的治疗方法。中和关键促炎性细胞因子或其受体,如抗 IL-17 抗体、抗 IFN- γ 抗体,在动物模型中已被证明有效^[61-62]。此外,阻断免疫细胞向脑内迁移也是重要的研究方向,如使用 LFA-1 抑制剂阻止中性粒细胞浸润,或使用 CXCR3 趋化因子受体 3 中和抗体减少 CD8⁺ T 细胞的脑内积聚,甚至传统 AD 治疗药物美金刚也被发现可通过抑制 Kv1.3 通道来调节 T 细胞功能^[63]。

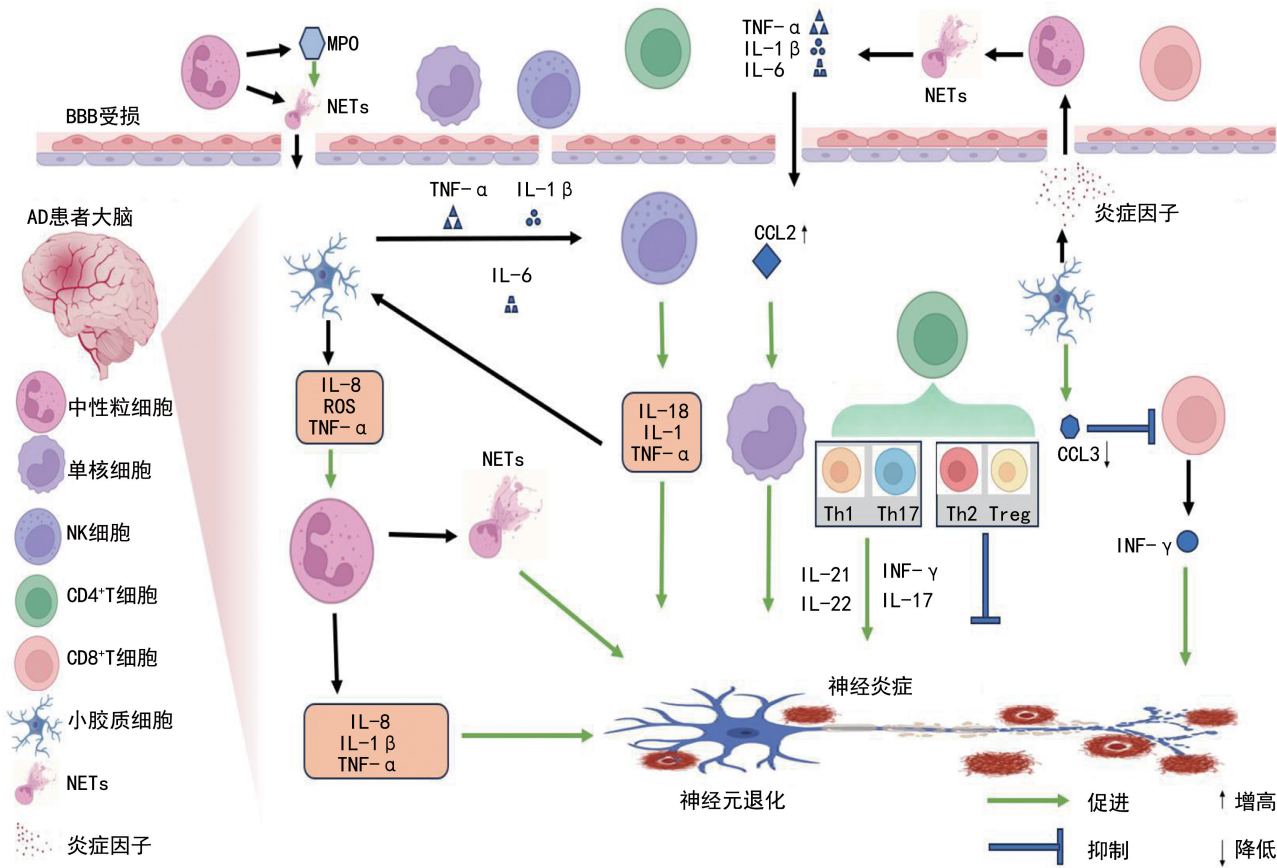


图 1 外周免疫细胞参与 AD 神经炎症的相关机制

表 1 外周免疫细胞在 AD 免疫炎症反应中的作用及治疗应用

免疫细胞	作用机制	AD 相关免疫特征变化	临床表现	治疗机制及方法
中性粒细胞	中性粒细胞外渗并聚集于 Aβ 沉积区域, 释放 NETs 和 IL-17, 加剧 AD 神经炎症 ^[19]	早期: 吞噬细胞 Aβ 清除; 晚期: NETs、ROS/髓过氧化物酶介导的神经毒性	MCI 和 AD 患者中性粒细胞计数明显升高	通过耗竭中性粒细胞或阻断 LFA-1 受体抑制中性粒细胞迁移, 减轻 AD 神经病理改变, 改善已出现认知功能障碍的小鼠记忆能力 ^[16]
单核细胞	Aβ 对小胶质细胞可激活上调 CCR2 趋化因子表达, 促进单核细胞招募、淀粉样蛋白清除; 线粒体转运蛋白(TSPO)依赖迁移 ^[11]	早期: Aβ 吞噬作用; 晚期: 促炎性细胞因子(IL-1β、TNF-α)极化	AD 进程中外周单核细胞的亚群分布呈动态变化, 经典单核细胞比例逐渐下降, 中间和非经典单核细胞数量随 Aβ 负荷积累而上升 ^[20]	CCR2 拮抗剂、TSPO 调节剂 ^[64] 以恢复免疫稳态
NK 细胞	不同 NK 细胞亚群呈现差异化的趋化因子受体, 表达模式功能复杂, NK 细胞耗竭提供神经保护; 增强则减轻 Aβ 沉积并提升认知表现	早期: 病毒监测; 晚期: NK 细胞来源的 IFN-γ 可将小胶质细胞极化至促炎状态, 导致海马神经发生受抑, 进而引发认知缺陷	虽然已在 AD 动物模型中证实 NK 细胞的存在, 但在人类疾病中的参与仍需进一步验证	临床研究探讨了自身 NK 细胞疗法(SNK01)在 AD 患者中的治疗潜力, 初步结果显示, SNK01 治疗可能降低大脑 Aβ 和 Tau 蛋白水平, 同时缓解神经炎症 ^[65] ; IFN-γ 中和疗法
Th1 细胞	激活小胶质细胞促进 Aβ 清除, 过度激活则加剧 Aβ 积累和神经炎症, 导致认知功能障碍	Th1 细胞促进巨噬细胞吞噬作用, 增强 NK 细胞毒性, 并抑制 Th2 细胞分化, 与 Th1 细胞相关的分泌因子包括 IFN-γ、IL-2 和 TNF-α	与正常对照组比较, AD 患者 Th1 细胞水平升高, 与认知功能下降程度呈正相关	对 APP/PS1 小鼠注射抗 IFN-γ 抗体可逆转 Th1 细胞对小胶质细胞活化和 Aβ 沉积的影响 ^[62]

续表 1 外周免疫细胞在 AD 免疫炎症反应中的作用及治疗应用

免疫细胞	作用机制	AD 相关免疫特征变化	临床表现	治疗机制及方法
Th17	AD 中浸润脑实质的 Th17 细胞通过释放促炎性细胞因子和通过 Fas/FasL 凋亡途径与神经元的直接相互作用,促进神经炎症和神经退行性变 ^[66]	Th17 细胞及 Th17 细胞衍生的促炎性细胞因子 (IL-17、TNF-α、IL-2) 水平升高	与正常对照组比较,AD 患者 Th17 细胞水平升高 ^[67]	使用抗 IL-17 抗体治疗并中和细胞因子 IL-17 可增强认知功能并减少 Aβ 诱导的神经炎症 ^[63]
Th2	调节免疫反应,减少炎症,促进小胶质细胞失活,减轻 Aβ 负荷和神经炎症	Th2 细胞分泌 IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等细胞因子对 CNS 具有保护作用	AD 患者外周血 Th2 细胞水平明显降低,通过削弱其免疫调节功能可加剧神经炎症,AD 患者 Th1/Th2 比值明显高于正常对照组	在 APP/PS1 小鼠中,给予纯化的 Th2 细胞可降低血浆中 IFN-γ、TNF-α、IL-2 和 Aβ 水平,同时改善认知功能并减少斑块相关小胶质细胞和血管淀粉样变性 ^[39]
Tregs	在 AD 早期诱导小胶质细胞和星形胶质细胞吞噬 Aβ 沉积,AD 晚期抑制 Th1 和 Th17 细胞诱导的神经退行性变 ^[45]	通过分泌抗炎因子 (IL-10、TGF-β) 调节免疫反应	AD 患者外周血中 Tregs 细胞水平明显降低,免疫抑制功能减弱,促进 AD 神经炎症	体外扩增 Tregs 治疗可明显降低 5×FAD 大脑中 Aβ 负荷及反应性胶质细胞数量 ^[68] ,增强免疫调节功能,抑制神经炎症,缓解 AD 病理
CD8 ⁺ T 细胞	大脑中的 CD8 ⁺ T 细胞可能通过调节突触可塑性直接导致神经元功能障碍	浸润的 CD8 ⁺ T 细胞分泌穿孔素、颗粒酶等细胞毒性因子,进一步增强小胶质细胞激活,增加促炎性细胞因子 (IFN-γ、IL-1β、TNF-α) 释放 ^[39]	CD8 ⁺ T 细胞浸润在 AD 患者皮层中被观察到,CD45RA ⁺ (TEMRA) 细胞数量增加,CD8 ⁺ TEMRA 细胞与认知功能呈负相关 ^[40]	抗 CXCR3 中和抗体阻断 CX-CL10-CXCR3 相互作用,明显减少因浸润 CD8 ⁺ T 细胞而导致的 AD 病理加重 ^[69]

5 小结与展望

5.1 研究现状及进展 外周免疫细胞绝非 AD 病理的被动旁观者,而是通过免疫浸润深度参与神经炎症调控的关键驱动因素。本文系统阐述了中性粒细胞、单核细胞、NK 细胞及 T 细胞各亚群在 AD 中的动态作用和复杂机制,揭示了一个核心观点,外周免疫细胞在 AD 的发生和进展中具有动态作用,脑实质免疫细胞浸润存在双向作用,既可介导一定程度的神经免疫保护,也能驱动神经退行性病变、促进 AD 的病理进展。这种免疫动态失衡是驱动 AD 神经炎症和神经退行性变的原因之一。

5.2 目前存在的问题和挑战 尽管该领域研究取得了明显进展,但目前仍面临诸多挑战。一是细胞功能异质性与阶段特异性的解析不足,现有研究多将某一类细胞视为均质群体,而忽视了其在疾病不同阶段、不同脑区的功能转变和亚群多样性,导致研究结果相互矛盾,难以精准靶向;二是精准调控手段的缺乏,如何在不损害机体整体免疫防御功能的前提下,特异性增强保护性免疫(如 Tregs)或抑制致病性免疫(如 Th17、特定 CD8⁺T 细胞),是目前转化研究面临的最大瓶颈;三是临床转化证据的局限,多数治疗策略仍停留在动物模型阶段,其在复杂人体内的安全性、有效性及长期影响尚不明确,缺乏能够有效监测免疫干预效果的生物标志物。

5.3 展望 (1)未来应广泛应用单细胞多组学、空间转录组学等前沿技术,系统描绘 AD 不同病程及脑区

中外周免疫细胞与中枢驻留细胞的互作网络,追踪关键亚群的起源、分化轨迹及功能演变,旨在精准识别致病性与保护性免疫亚群,为实现靶向干预奠定基础。(2)开发新型精准免疫调节策略,基于免疫失衡机制的深入理解,推动治疗策略从粗放的免疫抑制转向精细化的免疫重塑。例如,重点研发靶向特定 T 细胞亚群转录因子的小分子药物或设计能诱导抗原特异性 Tregs 的纳米疫苗,以及基于嵌合抗原受体技术的调节性细胞疗法,同时,探索促 Aβ 清除药物与神经免疫调节剂的协同应用。(3)建立多维度评估体系,推动个性化治疗,包括开发能够反映特定免疫细胞功能状态的外周血生物标志物,并结合高分辨率神经影像学检查和敏感认知量表,对患者进行分层,最终实现 AD 的早期诊断和个性化免疫治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 郭天轶、马自蓉:文章构思与设计、论文撰写;马自强:文献查阅、资料汇总整理;曹雪、李庆蓉:文章质量控制及审核。

参考文献

[1] Scheltens P,De Strooper B,Kivipelto M,et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet,2021,397(10284):1577-1590.
[2] Bayraktaroglu I,Orti-Casañ N, Van Dam D,et al. Systemic inflammation as a central player in the initiation and development of Alzheimer's disease[J]. Immun Ageing, 2025,22(1):33.

- [3] Kinney J W, Bemiller S M, Murtishaw A S, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement* (N Y), 2018, 4: 575-590.
- [4] Hou J H, Jiang D M, Chu M, et al. Blood-brain barrier biomarkers modulate the associations of peripheral immunity with Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2025, 15(1): 138.
- [5] Liu H, Chen Y, Zhang J, et al. Adaptive immunity in the neuroinflammation of Alzheimer's disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(17): 2116-2129.
- [6] Ransohoff R M, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(9): 623-635.
- [7] Carson M J, Doose J M, Melchior B, et al. CNS immune privilege: hiding in plain sight[J]. *Immunol Rev*, 2006, 213: 48-65.
- [8] Berriat F, Lobsiger C S, Boillée S. The contribution of the peripheral immune system to neurodegeneration[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(6): 942-954.
- [9] Bettcher B M, Tansey M G, Dorothée G, et al. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease—a research prospectus[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(11): 689-701.
- [10] Li K, Chen R, Wang R, et al. Neuroinflammation in neurodegenerative diseases: focusing on the mediation of T lymphocytes[J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(5): 1864-1889.
- [11] Cao Y, Tang K, Ma P, et al. The role of peripheral innate immune cells in Alzheimer's disease progression[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1616939.
- [12] Zhong H, Zhou X, Uhm H, et al. Using blood transcriptome analysis for Alzheimer's disease diagnosis and patient stratification[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(4): 2469-2484.
- [13] Song L, Yang Y T, Guo Q, et al. Cellular transcriptional alterations of peripheral blood in Alzheimer's disease[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 266.
- [14] Smyth L C D, Murray H C, Hill M, et al. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 38.
- [15] Aprile D, De Marchi F, Menegon F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the Alzheimer's disease continuum[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 5157.
- [16] Cruz Hernández J C, Bracko O, Kersbergen C J, et al. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 413-420.
- [17] Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 880-886.
- [18] Xia X, He X, Zhao T, et al. Inhibiting mtDNA-STING-NLRP3/IL-1 β axis-mediated neutrophil infiltration protects neurons in Alzheimer's disease[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(1): e13529.
- [19] Li S H, Huang Q H, Yang Q Q, et al. The shared mechanism of barrier dysfunction in ulcerative colitis and Alzheimer's disease: DDIT4/IL1 β neutrophil extracellular traps drive macrophages-mediated phagocytosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 149: 114188.
- [20] 于佳欣, 林森, 张文轩, 等. 阿尔茨海默病相关免疫炎症反应的研究进展[J]. *生命科学*, 2024, 36(4): 467-476.
- [21] Zhang L, Hofer T P, Zawada A M, et al. Epigenetics in non-classical monocytes support their pro-inflammatory gene expression[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151958.
- [22] Bahaabadi Z J, Javid-Naderi M J, Kesharwani P, et al. A review on biosensors for quantification of MCP-1 as a potential biomarker in diseases[J]. *Immunology*, 2025, 175(4): 419-433.
- [23] Yuan H, Lu B, Sun D, et al. CCL2 inhibitor bindarit improve postoperative cognitive function by attenuating pericyte loss-related blood-brain barrier disruption and neuroinflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2025, 2025: 7248780.
- [24] Michaud J P, Bellavance M A, Préfontaine P, et al. Real-time in vivo imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(3): 646-653.
- [25] Tiribuzi R, Crispoltoni L, Porcellati S, et al. miR128 up-regulation correlates with impaired amyloid β (1-42) degradation in monocytes from patients with sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(2): 345-356.
- [26] Weiner H L. Immune mechanisms and shared immune targets in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21(2): 67-85.
- [27] Qi C, Liu F, Zhang W, et al. Alzheimer's disease alters the transcriptomic profile of natural killer cells at single-cell resolution[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1004885.
- [28] Solerte S B, Cravello L, Ferrari E, et al. Overproduction of IFN-gamma and TNF-alpha from natural killer (NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917: 331-340.
- [29] Yang H, You X, Yue C, et al. Uncovering the cytophenotypic and transcriptomic features of natural killer cells derived from peripheral blood of patients with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2025, 108(4): 1847-1861.
- [30] Hwang D W, Sohn D H, Ki Y W, et al. Natural killer cells improve cognitive function and support to induce amyloid beta clearance by functional recovery of impaired microglia in natural killer cell-treated Alzheimer's diseases mouse model[J]. *Alzheimer's Dementia*, 2022, 18: e061720.
- [31] Zhang Y, Fung I T H, Sankar P, et al. Depletion of NK

cells improves cognitive function in the Alzheimer disease mouse model[J]. *J Immunol*, 2020, 205(2):502-510.

[32] Asamu M O, Oladipo O O, Abayomi O A, et al. Alzheimer's disease; the role of T lymphocytes in neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Brain Res*, 2023, 1821: 148589.

[33] Zhang Y, Niu C. Relation of CDC42, Th1, Th2, and Th17 cells with cognitive function decline in Alzheimer's disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(9):1428-1436.

[34] Brigas H C, Ribeiro M, Coelho J E, et al. IL-17 triggers the onset of cognitive and synaptic deficits in early stages of Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(9):109574.

[35] Machhi J, Yeapuri P, Lu Y, et al. CD4⁺ effector T cells accelerate Alzheimer's disease in mice[J]. *J. Neuroinflamm*, 2021, 18(1):272.

[36] Zeng J, Liu J, Qu Q, et al. JKAP, Th1 cells, and Th17 cells are dysregulated and inter-correlated, among them JKAP and Th17 cells relate to cognitive impairment progression in Alzheimer's disease patients[J]. *Ir J Med Sci*, 2022, 191(4):1855-1861.

[37] Xu L I, Zhou H, Wan H. The critical role of Th17 cells and IL-17A in autoimmune and inflammation-associated neurological diseases: mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1656422.

[38] Oberstein T J, Taha L, Spitzer P, et al. Imbalance of circulating T(h) 17 and regulatory T cells in Alzheimer's disease; a case control study[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1213.

[39] Zhang S, Gao Y, Zhao Y, et al. Peripheral and central neuroimmune mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Mol Neurodegener*, 2025, 20(1):22.

[40] Li C, Zhao Q, Feng L, et al. Emerging roles of adaptive immune response in Alzheimer's disease[J]. *Aging Dis*, 2024, 16(4):2315-2342.

[41] Tripathi S, Sharma Y, Kumar D. The Importance of vaccines in preventing impending Alzheimer's epidemic[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2025, 20(4):309-331.

[42] Yang H, Yang H, Xie Z, et al. Systemic transplantation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells-educated T regulatory cells improved the impaired cognition in AβPPswe/PS1dE9 transgenic mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e69129.

[43] Dansokho C, Ait Ahmed D, Aid S, et al. Regulatory T cells delay disease progression in Alzheimer-like pathology[J]. *Brain*, 2016, 139(4):1237-1251.

[44] Park S Y, Yang J, Yang H, et al. Therapeutic effects of Aβ-specific regulatory T cells in Alzheimer's disease; a study in 5xFAD mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2):783.

[45] Abbott V, Housden B E, Houldsworth A. Could immunotherapy and regulatory T cells be used therapeutically to slow the progression of Alzheimer's disease? [J]. *Brain Commun*, 2025, 7(2):fcaf092.

[46] Cummings J, Zhou Y, Lee G, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline; 2024[J]. *Alzheimers Dement* (N Y), 2024, 10(2):e12465.

[47] Terrabuio E, Pietronigro E C, Bani A, et al. CD103-CD8⁺ T cells promote neurotoxic inflammation in Alzheimer's disease via granzyme K-PAR-1 signaling[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):8372.

[48] Su W, Saravia J, Risch I, et al. CXCR6 orchestrates brain CD8⁺ T cell residency and limits mouse Alzheimer's disease pathology[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(10):1735-1747.

[49] Wang X, Campbell B, Bodogai M, et al. CD8⁺ T cells exacerbate AD-like symptoms in mouse model of amyloidosis[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 122:444-455.

[50] Chen X, Firulyova M, Manis M, et al. Microglia-mediated T cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy[J]. *Nature*, 2023, 615(7953):668-677.

[51] Ohyagi M, Ito M, Iizuka-Koga M, et al. Stage-specific roles of clonally expanded CD8⁺ T cells in regulating amyloid pathology in Alzheimer's disease models[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):9458.

[52] Xu T, Zhu H X, You X, et al. Single-cell profiling reveals pathogenic role and differentiation trajectory of granzyme K⁺ CD8⁺ T cells in primary Sjögren's syndrome[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(8):e167490.

[53] Jonsson A H, Zhang F, Dunlap G, et al. Granzyme K⁺ CD8 T cells form a core population in inflamed human tissue[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(649):eabo0686.

[54] 陈雅婷, 陈清诚, 胡利, 等. 外周免疫细胞在阿尔茨海默病中的作用及机制研究进展: 聚焦肠道菌群[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(10):1338-1346.

[55] Jin W N, Shi K, He W, et al. Neuroblast senescence in the aged brain augments natural killer cell cytotoxicity leading to impaired neurogenesis and cognition[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(1):61-73.

[56] Kushwaha N, Panjwani D, Patel S, et al. Emerging advances in nano-biomaterial assisted amyloid beta chimeric antigen receptor macrophages (CAR-M) therapy; reducing plaque burden in Alzheimer's disease[J]. *J Drug Target*, 2025, 33(2):185-205.

[57] Kim A B, Xiao Q, Yan P, et al. Chimeric antigen receptor macrophages target and resorb amyloid plaques[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(6):e175015.

[58] Xie Y, Liu J, Hou Z, et al. CD4-derived double-negative T cells ameliorate Alzheimer's disease-like phenotypes in the 5×FAD mouse model[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(1):e70187.

[59] Zuo Z, Xiao Z, Zhang L, et al. Engineered peripheral CD4 T cells delivery across the BBB promote intracerebral Treg conversion unleashes microglial phagocytotic activity for Alzheimer's disease treatment[J]. *Biomaterials*, 2026, 325:123574.

[60] Faridar A, Gamez N, Li D, et al. Low-dose interleukin-2 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease; a randomized clinical trial[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2025, 17(1):146.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.13.022

胃癌免疫检查点抑制剂疗效相关标志物的研究进展^{*}

丁海晶¹, 李时超²综述, 卢媛媛^{2△}审校

1. 西安医学院研究生院, 陕西西安 710021; 2. 第四军医大学/西京消化病医院/国家消化系统疾病临床医学研究中心和消化系肿瘤整合防治全国重点实验室, 陕西西安 710032

摘 要:胃癌是全球高负担恶性肿瘤, 晚期预后差。近年来, 以程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂的应用虽然极大地改变了晚期胃癌患者的预后, 但疗效仍存在明显的个体差异。该文系统综述了胃癌免疫检查点抑制剂疗效相关标志物的研究进展, 着重概述了程序性死亡配体-1 表达、微卫星高度不稳定性/错配修复缺陷、肿瘤突变负荷和爱泼斯坦-巴尔病毒等经典标志物的预测价值与局限性。继而述评了蛋白补丁同源物 1 等特定基因突变、肿瘤微环境、外周血标志物(如中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值)、肠道微生物组等新型标志物的机制与预测潜力。目前, 各类标志物普遍面临检测标准化不足、预测效能不稳定等挑战。未来研究应着力推进检测标准化、构建多组学整合预测模型, 并通过前瞻性临床试验, 加速新型标志物的验证与转化, 最终实现胃癌免疫治疗的精准化。

关键词:胃癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡受体-1 抑制剂; 生物标志物; 免疫治疗

中图分类号:R735.2;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)13-1858-09

Research progress on biomarkers related to the efficacy of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer^{*}

Ding Haijing¹, Li Shichao², Lu Yuanyuan^{2△}

1. Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 2. the Fourth Military Medical University/Xijing Hospital of Digestive Diseases/National Clinical Research Center for Digestive Diseases and State Key Laboratory of Integrated Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancers, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Gastric cancer is a malignant tumor with high burden worldwide and poor prognosis in advanced stage. In recent years, the application of immune checkpoint inhibitors, represented by programmed death-1 (PD-1) inhibitors, has greatly changed the prognosis of patients with advanced gastric cancer, but there are obvious individual differences in efficacy. This article systematically reviews the research progress of biomarkers related to the efficacy of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer, focusing on the predictive value and limitations of classical markers such as programmed death ligand-1 expression, microsatellite instability/mismatch repair deficiency, tumor mutation burden and Epstein-Barr virus. We then review the mechanism and predictive potential of specific gene mutations such as protein patch homolog 1, tumor microenvironment, peripheral blood markers (such as neutrophil count to lymphocyte count ratio), and new markers such as gut microbiome. At present, various biomarkers generally face the challenges of insufficient detection standardization and unstable prediction efficiency. Future research should focus on promoting the standardization of detection, constructing multi-omics integrated prediction models, and accelerating the validation and transformation of novel biomarkers through prospective clinical trials, ultimately realizing the precision of gastric cancer immunotherapy.

Key words: gastric cancer; immune checkpoint inhibitors; programmed death-1 inhibitors; biomarker; immunotherapy

根据 2022 年全球癌症数据统计, 全球胃癌新发病例数及死亡人数均居第 5 位^[1]。2022 年我国胃癌新发病例为 35.8 万例, 死亡病例为 26.0 万例^[2]。由于早期症状的隐匿性, 大多数胃癌患者在确诊时已为

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82425046, 82273142, 82573226, 82421002); 国家科技重大专项(2023ZD0501506)。

[△] 通信作者, E-mail: luyuandreamer@aliyun.com。

引用格式: 丁海晶, 李时超, 卢媛媛. 胃癌免疫检查点抑制剂疗效相关标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(13): 1858-1866.