

• 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.

中晚期,失去了手术治疗的机会^[3]。尽管目前胃癌以手术治疗为主,结合放疗、化疗、靶向治疗等方式的综合治疗模式取得了长足的进步,但是目前我国胃癌 5 年生存率也仅有 35.1%,其疗效还需进一步提高^[4]。在此背景下,以程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现,标志着肿瘤免疫治疗取得了重大进展,目前已进入晚期胃癌的一线标准治疗^[5]。在 PD-1/PD-L1 抑制剂中,PD-1 抑制剂在胃癌的临床应用中最广泛,这类药物通过解除 T 细胞免疫抑制,在多项胃癌关键Ⅲ期临床试验中展现出生存获益^[6-9]。然而,并不是所有胃癌患者都能从免疫治疗中获益。鉴于 ICIs 疗效存在个体差异,生物标志物的筛选成为精准治疗的关键。本文旨在简要概述胃癌 ICIs 的相关临床研究,综述胃癌 ICIs 疗效相关生物标志物的研究进展。经典生物标志物,如 PD-L1 表达、微卫星高度不稳定性(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)、肿瘤突变负荷(TMB)、爱泼斯坦-巴尔(EB)病毒等;新型预测生物标志物,如补丁 1 基因(PTCH1)等特定基因突变、肿瘤微环境(TME)、外周血标志物[如中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)]、肠道微生物等。这些新型标志物不仅有望突破现有预测瓶颈,而且还可能为理解免疫耐药机制、开发联合治疗策略提供新视角。

1 经典生物标志物

1.1 PD-L1 表达 PD-1 是一种免疫检查点蛋白和抑制性 T 细胞受体,表达于 T 细胞、B 细胞、单核细胞等免疫细胞表面。PD-L1 是一种在肿瘤细胞和肿瘤相关抗原呈递细胞上表达的关键配体蛋白。PD-L1 与 PD-1 的结合可抑制下游信号传导,最终导致 T 细胞耗竭和凋亡,使肿瘤细胞逃避免疫监视。靶向 PD-1 或 PD-L1 的 ICIs 可以中断这种相互作用,激活 T 细胞抗肿瘤免疫^[10]。目前,美国食品药品监督管理局已经授权了 22C3、28-8、SP142 和 SP263 这 4 种用于免疫组织化学法检测 PD-L1 表达的单克隆抗体。临床实践中,PD-L1 表达主要通过联合阳性评分(CPS)和肿瘤比例评分来评估^[11]。

KEYNOTE-062 研究是第 1 个将 ICIs(帕博利珠单抗)作为单药或联合化疗一线治疗晚期人表皮生长因子受体 2 阴性胃/胃食管结合部腺癌的随机Ⅲ期临床试验^[6]。在后续更新的结果中显示帕博利珠单抗单药一线治疗在 PD-L1 CPS≥10 分患者中展现出卓越的生存优势,中位总生存期(mOS,17.4 个月 vs. 10.8 个月;*HR*=0.62),从而界定了单药免疫治疗的优势人群^[7]。而 CheckMate-649 研究显示,化疗中加入纳武利尤单抗改善了 PD-L1 CPS≥5 分患者的 mOS(14.4 个月 vs. 11.1 个月;*HR*=0.71)和中位无进展生存期(mPFS,7.7 个月 vs. 6.1 个月;*HR*=0.68)^[8]。ATTRACTION-04 研究显示,无论 PD-L1 表达如何,联合化疗改善了 mPFS(10.5 个月

vs. 8.3 个月;*HR*=0.68),但没有改善 mOS(2 组的 mOS 均>17 个月)^[9]。我国自主研发的 PD-1/细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)双特异性抗体卡度尼利单抗在晚期胃癌一线治疗中取得了突破性进展。Ⅲ期临床研究(COMPASSION-15)结果显示,卡度尼利单抗联合化疗对比单独化疗在全人群中的 mOS 为 14.1 个月 vs. 11.1 个月;*HR*=0.66,PD-L1 CPS≥5 分妇女人群的 mOS 为 15.3 个月 vs. 10.9 个月;*HR*=0.58。在 PD-L1 CPS<5 分的人群中,mOS 为 13.7 个月 vs. 11.4 个月;*HR*=0.75。这不仅为全人群胃癌患者提供了新的治疗选择,更突破了传统 PD-1 抑制剂在 PD-L1 低表达人群中疗效受限的瓶颈^[12]。

然而,不同 PD-L1 检测试剂盒结果差异较大,影响临床判读稳定性^[13]。其次,PD-L1 表达存在深刻的空间异质性,其生物学本质已被逐步揭示:(1)PD-L1 转录受肿瘤内异质性的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等致癌信号及干扰素(IFN)-γ 炎症微环境驱动;(2)PD-L1 蛋白稳定性受泛素化(如 E3 连接酶)寡糖基转移酶催化亚基介导的糖基化等转录后机制的动态平衡控制;(3)PD-L1 在膜、胞浆、细胞核及外泌体间动态循环,例如亨廷顿相互作用蛋白 1 相关蛋白介导内吞,转运蛋白颗粒复合物亚基 4 介导循环转运,这种动态定位构成了其空间异质性,进而导致其功能从免疫抑制到核内促增殖的多样性,最终致使单次活检评估失准^[14]。总之,尽管 PD-L1 CPS 对免疫疗法疗效的预测作用已在多项临床试验中得到证实,但仍需要确定 PD-L1 CPS 的最佳截断值,并为 CPS 低的患者开发进一步分类。

PD-L1 CPS 是当前预测胃癌 PD-1 抑制剂疗效最广泛的生物标志物,并且在多项关键临床试验中证实了它的预测价值,尤其是在特定阈值(如 CPS≥10 分或≥5 分)的人群中。然而,CPS 预测能力受限于检测抗体、平台及方法的标准化难题,肿瘤内部的空间异质性及蛋白表达的动态调控。因此,探寻更优的最佳截断值及推进检测的标准化是未来研究的方向。

1.2 MSI-H/dMMR 微卫星不稳定性(MSI)作为胃癌的 4 种分子亚型中的一种,受到了明显关注^[15]。微卫星也称为短串联重复序列,通常是由 1~6 个碱基对组成的核苷酸重复序列。DNA 错配修复系统可以促进 DNA 复制期间这些区域错误的修复,其主要的蛋白质组成有 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2^[16]。通过免疫组织化学法检测若发现上述任一蛋白表达缺失,则可判定为 dMMR,这一状态通常表现为 MSI-H。相反,若 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 这 4 种蛋白均表达,则判定为错配修复功能完整(pMMR),其基因表型绝大多数表现为微卫星低度不稳定性或微卫星稳定(MSS)^[17]。一系列关键临床研究确立了 ICIs 在 MSI-H 胃癌治疗中的核心地位。KEY-

NOTE-158 研究的长期随访数据进一步稳固了帕博利珠单抗在 MSI-H/dMMR 泛癌(包括胃癌)中的地位。尽管最终分析的全人群客观缓解率(ORR)为 30.8%,其中胃癌亚组为 31.0%,但其疗效持久性显著,其中位缓解持续时间(mDOR)为未达到(NR),优于全人群的 47.5 个月,提示胃癌患者可能从中长期获益^[18-19]。在后续治疗中,KEYNOTE-059 研究显示,帕博利珠单抗单药治疗的 mOS 为 NR,即>50% 的患者在数据收集截止时仍存活,ORR 为 57.1%^[20]。二线治疗的 KEYNOTE-061 研究显示,帕博利珠单抗治疗与化疗比较,其 mOS 为(NR vs. 8.1 个月),ORR 为(46.7% vs. 16.7%),其 24 个月总生存(OS)率更是高达 59.0%^[21]。KEYNOTE-062 研究证实,一线使用帕博利珠单抗(单药或联合化疗)其 mOS 均为 NR,明显优于单独化疗组的 8.5 个月,其 ORR 分别为 57.1%、64.7%、36.8%,且联合化疗组完全缓解率高达 35.3%^[22]。此外,NO LIMIT 研究探索了纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗的双免疫方案,其 ORR 为 62.1%、mPFS 为 13.8 个月,为一线治疗提供了重要新选择。

对于 MSI-H 晚期胃癌患者,ICIs(包括 PD-1 抑制剂单药、联合化疗及双免疫联合)全线治疗均能带来明显且持久的生存获益。然而,尽管疗效显著,但 MSI-H 在胃癌人群中的发病率却不高。日本的一项研究调查分析发现,在未接受化疗的转移性或复发性 MSI-H 胃癌患者中的患病率仅为 5.6%^[23],这极大地限制了 MSI-H/dMMR 作为免疫治疗生物标志物的临床应用。

总之,基于 MSI-H 胃癌患者的高免疫原性,使它成为 MSI-H 肿瘤免疫治疗的强大生物标志物,然而,由于其阳性率低,存在人群局限性。因此,为 MSS 胃癌患者这一主流群体寻找获益的生物标志物,已成为该领域的重要研究方向。

1.3 TMB TMB 是指肿瘤基因组中每百万碱基中发生突变的总数,用于衡量肿瘤细胞基因组中基因突变的数量。TMB 的检测基于高通量测序技术,目前主要的检测方法有全外显子组测序(WES)和更适用于临床实践的大 Panel 靶向测序。

TMB 作为预测 ICIs 疗效的生物标志物,已在黑色素瘤^[24]和非小细胞肺癌(NSCLC)^[25]患者中展现出良好的预测价值。一项 Ib/II 期的临床研究探索了 TMB 在晚期胃癌患者中的预测价值。有研究评估了 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗单药或联合 XELOX 治疗的安全性和有效性,在单药治疗组中,与 TMB-L 组比较,TMB-H(>12 mut/Mb)组显示出更优的 ORR(33.3% vs. 7.1%)和 OS(14.6 个月 vs. 4.0 个月)^[26]。将 TMB-H 或 PD-L1 阳性患者联合分析发现,其 ORR(33.3% vs. 3.0%)、无进展生存期(PFS, 2.7 个月 vs. 1.9 个月)和 OS(12.1 个月 vs. 4 个月)

均明显优于双阴性患者,表明联合使用这 2 项标志物可能有助于筛选更广泛的获益人群^[26]。一项探索性分析评价了 KEYNOTE-062 研究中 TMB 状态与一线帕博利珠单抗单药或联合化疗与单独化疗结局之间的相关性,发现 TMB-H(≥ 10 mut/Mb)胃癌患者对帕博利珠单抗单药治疗的 ORR 明显高于非 TMB-H 胃癌患者(55.6% vs. 6.7%)^[27]。

然而一项纳入 16 种癌症类型共 1 678 例接受 ICIs 治疗的 MSS 实体瘤患者的回顾性队列研究发现,TMB-H(≥ 10 mut/Mb)胃癌患者的免疫治疗应答率为 20.0%(5/25),低于 TMB-L 胃癌患者的 31.0%(13/42),但二者无明显差异,提示 TMB-H 在胃癌患者中的预测价值可能有限^[28]。这些不一致的研究表明,TMB 可能不是胃癌免疫治疗疗效的可靠独立生物标志物,还需要进一步进行 III 期临床试验进行验证。TMB 在胃癌中的预测效能有限,主要源于其突变的“质量”而非单纯“数量”的问题,具体体现在 2 个层面。首先,在克隆结构层面,胃癌普遍存在较高的瘤内异质性,这意味着其高 TMB 可能更多是由免疫系统难以有效清除的“亚克隆突变”所贡献,其能驱动强劲、持久免疫应答的“克隆性新抗原”比例相对不足^[29];其次,在突变根源层面,不同癌种的突变过程决定了新抗原的免疫原性。相对于由烟草、紫外线等环境因素诱导产生大量强免疫原性新抗原的癌种,胃癌中占主导的突变特征所产生的新抗原,其被 T 细胞识别的能力(即“质量”)可能天生处于劣势^[30]。

总体而言,TMB 在胃癌免疫治疗中的预测价值存在局限性,其检测方法和最佳截断值不统一也阻碍了它的临床转化。TMB-H 患者的比例有限,这进一步表明使用 TMB 来选择受益于免疫治疗的人群是有限的。

1.4 EB 病毒 EB 病毒是一种人类疱疹病毒,与多种恶性肿瘤的发生和发展均密切相关,如 B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、鼻咽癌和胃癌等^[31]。目前,EB 病毒编码小 RNA 原位杂交被广泛认为是组织学检测的“金标准”,然而,随着分子诊断技术的发展,二代测序技术已展现出成为替代方案的潜力。一项纳入 95 例接受 ICIs 治疗的晚期/转移性胃癌患者的研究中,在 pMMR 患者中,EB 病毒阳性患者占 33.3%(22/66),其 PFS 更长(8.5 个月 vs. 2.0 个月)、OS 亦显示出临床获益(NR vs. 5.0 个月),表明 EB 病毒阳性胃癌可能对 ICIs 治疗具有较高的灵敏度^[32]。一项前瞻性 II 期临床试验纳入了 61 例转移性胃癌患者接受 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗治疗,其中 EB 病毒阳性($n=6$)患者均达到部分缓解,mDOR 为 8.5 个月,其 ORR 为 100.0%^[33],这一明显的临床结局表明,EB 病毒可能是与 MSI-H 并列的、有效的预测性生物标志物之一。一项前沿的单细胞测序研究系统揭示了 EB 病毒阳性胃癌免疫治疗反应的深层机制^[34],该研究证实

EB 病毒阳性胃癌具有独特的“免疫炎症型”微环境,其特征是广泛的 T 细胞和 B 细胞浸润,而 EB 病毒阴性胃癌则呈现为以髓系细胞为主的“冷肿瘤”状态。有研究进一步在 EB 病毒阳性胃癌中鉴定出一个 EB 病毒抗原特异性的前体耗竭 CD8⁺ T 细胞亚群:干扰素刺激基因 15(ISG15)⁺ CD8⁺ T 细胞,其表现出干细胞性质:包括较强的增殖能力和分化为耗竭型 T 细胞的潜能,基线浸润水平可独立预测免疫治疗的良好响应^[34],该研究进一步阐明了疗效异质性的机制:在治疗有效的患者中,ISG15⁺ CD8⁺ T 细胞能够通过克隆复苏,分化为具有强大肿瘤杀伤功能的效应性 CXCL 趋化因子配体 13⁺ CD8⁺ T 细胞^[34];而在治疗无效的患者中,肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞则高表达抑制性检查点淋巴细胞活化基因(LAG)-3 并进入终末耗竭状态,这一发现不仅从细胞动力学层面解释了 EB 病毒阳性胃癌的免疫治疗优势,而且还为克服耐药指明了新方向,即靶向 LAG-3 可能是增强 EB 病毒阳性胃癌免疫治疗疗效的潜在策略。然而,有几项研究发现,应用 PD-1 抑制剂的 EB 病毒阳性晚期胃癌患者并未显示出高应答率^[35-37]。

EB 病毒相关胃癌因其独特的分子特征而被认为是免疫治疗的潜在优势人群,然而,其预测效能在不同研究间存在不一致,且其阳性率低、检测方法尚未标准化,有待前瞻性临床试验进一步验证其临床指导价值。

2 新型预测生物标志物

2.1 分子或细胞水平标志物

2.1.1 线粒体相关基因风险模型评分 近年来有研究发现,线粒体功能障碍与肿瘤免疫微环境重塑密切相关。Chang 等^[38]基于肿瘤组织标本的基因组学数据显示,通过多组学分析构建了基于 4 个线粒体相关基因(NADPH 氧化酶 4、FK506 结合蛋白 10、乙醛脱氢酶 3A2、单胺氧化酶 A)的风险模型,该模型能够有效预测胃腺癌患者的预后和免疫治疗反应。有研究根据中位风险评分将患者分为高风险组和低风险组,其中 K-M 曲线分析结果显示高风险组患者的 OS 更差($P=0.0009$),该研究还进一步揭示了风险评分与免疫微环境状态之间的联系,高风险组患者表现出明显的免疫抑制特征,如 Tregs 和 M0 型巨噬细胞浸润增加、CD8⁺ T 细胞减少及基质活化,而低风险患者则呈现免疫活化状态^[38]。同时该研究还发现,PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 的表达在高风险组中明显下调,同时发现风险评分与肿瘤免疫功能障碍和排斥(TIDE)评分均呈正相关,即低风险组患者对免疫治疗的反应更好,高风险组的应答率(32.28%)明显低于低风险组(66.67%),同时在验证队列中获得了与 TIDE 评分一致的预测结果^[38],表明该风险评分本身也可能成为一个预测胃腺癌患者能否从免疫治疗中获益的生物标志物,该风险评分与 MSS 状态或高 TMB 联合应

用时,能精准筛选免疫治疗的优势人群^[38]。

2.1.2 PTCH1 基因突变 近年来有研究发现,抑癌基因的突变状态可能与 ICI 的疗效密切相关。一项多中心队列研究揭示了 PTCH1 基因突变在胃癌 ICI 治疗中的预测价值^[39]。PTCH1 是 Hedgehog 信号通路的关键负调控因子,其失活突变可导致通路异常激活,不仅参与肿瘤的发生和发展,而且新证据表明其还能调节 TME,影响抗肿瘤免疫应答。在预测队列中,约 9.3%(22/236)的患者出现了 PTCH1 基因突变,与 PTCH1 野生型(PTCH1-WT)患者比较,PTCH1 突变型(PTCH1-MUT)患者接受 ICI 治疗后的 mOS(34 个月 *vs.* 13 个月)明显延长,且 TMB 更高^[39]。随后,在验证队列中发现,PTCH1-MUT 患者与 PTCH1-WT 患者比较,mOS(NR *vs.* 9.83 个月)、mPFS(NR *vs.* 2.13 个月)展现出明显的临床优势^[39]。有研究发现,MSI-H 或 TMB 可与 PTCH1 基因突变相结合,更有利于筛选能够从 ICI 中获益的胃癌患者,大多数免疫相关基因(包括 T 细胞受体和 T 效应细胞及 IFN- γ 信号通路)也在 PTCH1-MUT 组中的表达明显增高(74.4%,29/39)^[39],TCH1-MUT 与更高的 TMB 和肿瘤新抗原负荷相关,这可能是激发抗肿瘤免疫反应的基础。

此外,其他分子改变也被视为潜在的生物标志物,如 AT 富交互结构域 1A(ARID1A)的表达缺失^[40]及 PIK3 催化亚基(PIK3CA)体细胞突变^[41]。有研究显示,ARID1A 蛋白表达缺失与 MSI-H、PD-L1 阳性等免疫治疗敏感特征相关^[40-41];而 PIK3CA 突变在老年或 TP53 突变患者中,与更高的 TMB 和更好的免疫治疗生存趋势相关。此外,一项对胃食管癌Ⅲ期随机临床试验的探索性生物标志物分析结果显示,Kirsten 大鼠内瘤病毒基因同源物(KRAS)突变或扩增患者(13%)接受纳武利尤单抗联合化疗治疗时,mOS 明显优于单纯化疗组(15.3 个月 *vs.* 8.8 个月; $HR=0.53$),而 KRAS 野生型患者 HR 为 0.88,提示 KRAS 突变可能是免疫联合化疗疗效的预测标志物^[42]。

2.1.3 TME 评分 TME 包含各种免疫细胞、基质细胞和细胞外成分,影响着肿瘤的发生和发展^[43]。TME 评分是一个新兴的、基于 TME 整体评估的综合评分系统,该评分系统通过分析 44 个核心基因(包含免疫激活和基质抑制特征)的表达谱进行主成分分析,计算代表免疫激活与免疫排斥/基质活化特征的主成分得分之差,从而得到一个综合量化肿瘤免疫微环境状态的指标,该指标在预测晚期胃癌 ICI 疗效方面展现出卓越的潜力。在前瞻性Ⅱ期临床研究(NCT02589496)中,TME 评分预测帕博利珠单抗反应的受试者工作特征曲线下面积(AUC)达 0.891,明显优于 PD-L1、MSI-H 状态等传统标志物,其优势在于整合了 TME 的复杂性:高 TME 评分反应免疫激

活(如 CD8⁺ T 细胞浸润增加、抗原呈递增强)与良好反应相关;低 TME 评分则提示免疫抑制或排斥(如基质活化)^[43]。重要的是,TME 评分能有效识别 EB 病毒阳性但 TMB 较低的患者,这类患者同样可能从 ICIs 中获益但易被 TMB 遗漏。多中心验证进一步证实其可靠性(AUC=0.877),并在预测 ICIs 单药及联合化疗/抗血管治疗的疗效中均表现优异^[44]。TME 评分作为一个开源工具,为超越单一生物标志物、基于 TME 整体状态进行患者分层和疗效预测提供了强有力的新策略。

2.1.4 抗原提呈癌症相关成纤维细胞(apCAFs)

癌相关成纤维细胞(CAF)是 TME 中最丰富的细胞,与肿瘤生长、侵袭和耐药均紧密相关,也在肿瘤免疫逃逸和抗肿瘤应答中起关键作用^[45-47]。

Song 等^[48]基于单细胞 RNA 测序数据,在胃癌肿瘤组织中鉴定出 8 个 CAF 亚群,簇 5 亚群高表达与主要组织相容性复合体 II 类分子相关基因,以及在抗原加工和呈递途径中的强活性,被注释为 apCAFs。有研究团队先后通过单细胞测序、多重免疫荧光染色、流式细胞术验证了胃癌患者的 TME 中存在 apCAFs^[48]。功能上 apCAFs 明显增强 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的活化、增殖及细胞毒性功能,其次是空间上富集在三级淋巴结构(TLS)周围,且高 apCAFs 组患者肿瘤组织内聚集有更多的 TLS。在发现队列使用 PD-1 抑制剂治疗的转移性胃癌患者中,apCAFs 特征在具有高免疫特征的患者中明显上调,apCAFs 特征高表达的患者显示出明显增加的免疫应答率,并且应答者中的 apCAFs 特征明显高于非应答者(AUC=0.730)^[48]。在验证队列接受新辅助 PD-1 抑制剂化疗的胃癌患者中观察到应答者在治疗前肿瘤中具有更高丰度的 apCAFs,这一预测价值在三阴性乳腺癌、黑色素瘤和 NSCLC 免疫治疗队列中,基线 apCAFs 特征高表达的患者同样表现出更好的治疗反应率和生存获益^[48]。这揭示了 apCAFs 的浸润水平与免疫治疗响应呈明显正相关,使 apCAFs 正成为一个极具潜力的预测性生物标志物,有助于指导免疫治疗的应用。apCAFs 的发现不仅证实了这类抗原呈递型癌相关成纤维细胞能够激活抗肿瘤免疫应答,而且还深化了对 CAFs 功能异质性及其免疫调节作用的认识。

本小节探讨的多种分子或细胞水平标志物,从肿瘤代谢、基因组、TME 及特定基质细胞等不同层面,深入揭示了影响免疫应答的内在机制,弥补了经典生物标志物的不足,展现出巨大的预测潜力,但仍需要在前瞻性临床研究中进一步验证。

2.2 外周血标志物

2.2.1 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)

一项对接受抗 PD-1 抑制剂(纳武利尤单抗)治疗的 IV 期黑色素瘤患者的回顾性研究分析发现,治疗前

NLR 是预测免疫治疗疗效预后的可靠标志物^[49]。基于涵盖多种实体瘤(包括胃癌)的荟萃分析结果表明,治疗前高 NLR 被证实是胃癌 ICIs 疗效的负向预测指标($HR=2.16$),这在胃癌患者中的进一步研究提供了较为可靠的理论依据^[50]。Gou 等^[51]进行的一项回顾性研究证实了 NLR 在预测转移性胃癌患者接受 PD-1 抑制剂治疗的 OS、PFS、抗肿瘤应答率方面的价值,该研究纳入了 137 例接受 PD-1 抑制剂治疗的患者,结果显示,低 NLR 组($NLR<3.23$)的患者 PFS、OS 均明显高于高 NLR 组($NLR\geq 3.23$),PFS(7.9 个月 *vs.* 3.9 个月)、OS(13.5 个月 *vs.* 6.3 个月)^[51],多因素分析进一步证实 NLR 是 PFS 和 OS 的独立预测因子($P<0.001$)。

2.2.2 血小板计数/淋巴细胞计数比值(PLR)

PLR 的预后价值在接受传统治疗的广义胃癌人群中已得到充分证实。Zhang 等^[52]开展的大规模 Meta 分析明确指出,治疗前 PLR 升高与患者较差的 OS($HR=1.37$)和无病生存期(DFS, $HR=1.52$)均明显相关,且与更具侵袭性的临床病理特征(如淋巴结转移、TNM 分期)也有关。此后,研究转向 ICIs 这一新兴免疫疗法。Gou 等^[53]开展的一项回顾性研究在接受 ICIs 治疗的转移性胃癌患者中证实,PLR ≥ 139.41 是 OS(13.46 个月 *vs.* 10.71 个月)和 PFS(7.93 个月 *vs.* 4.75 个月)缩短的独立危险因素,这一发现在 Hou 等^[54]最新的 Meta 分析中也得到了进一步证实,该研究针对 ICIs 治疗的胃癌患者,发现高 PLR 与更差的 OS($HR=1.67$)和 PFS($HR=1.51$)均相关,与 ORR 和疾病控制率的关联不明显。

2.2.3 营养风险指数(NRI) 癌症患者的营养状态也与免疫治疗疗效相关。Xu 等^[55]开展的一项回顾性研究探究了 NRI 对接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的胃癌患者的预测价值。NRI 的计算公式为: $NRI=1.519\times\text{血清清蛋白(g/L)}+41.7\times(\text{当前体质量/理想体质量})$ 。有研究发现,低 NRI 组患者的 mPFS(11.77 个月 *vs.* 32.50 个月)和 OS(18.57 个月 *vs.* NR)均明显缩短。经多变量分析进一步证实 NRI 是 OS 的独立预测因素。

外周血系统性炎症标志物(NLR、PLR、NRI)均基于常规静脉血标本检测,因其易于获取、成本低廉、检测快速而具有较高的临床实用性和推广应用价值,在预测胃癌免疫治疗疗效方面展现出重要潜力。NLR、PLR、NRI 反映了机体系统性的炎症和营养状态,而此状态与免疫治疗的应答密切相关。尽管现有证据多源于回顾性研究,但它们为临床医生提供了一种便捷、经济且便于常规应用的决策参考工具。

2.3 其他新型生物标志物

2.3.1 肠道微生物 近年来,肠道微生物作为影响肿瘤免疫治疗的生物标志物受到了广泛关注^[56-58]。一项针对晚期胃或胃食管结合部腺癌患者的前瞻性

临床研究发现,乳酸杆菌高丰度患者对胃癌免疫治疗应答更好、PFS 更长,在验证队列中也得到了证实^[59]。在黑色素瘤^[60]与 NSCLC^[61]的研究中,有研究者同样观察到应答患者肠道内的乳酸杆菌丰度更为丰富,表明肠道菌群特征可预测免疫治疗疗效。除乳酸杆菌外,一项针对 MSI-H/dMMR 胃肠道癌患者的研究,通过多组学分析鉴定出特定的微生物(如卟啉单胞菌科)和代谢物(如精氨酸)特征,与原发性耐药高度相关,并构建了预测模型,在独立队列中展现出良好的预测效能(AUC=0.79),再次证实了肠道微生物作为预测性生物标志物的潜力^[62]。进一步通过粪菌移植或施用特定菌株(如穆氏人肠微菌, YB328)及益生菌制剂(如 GEN-001)来重塑肠道微生态^[63-65],在早期临床研究中显示出改善免疫治疗应答、克服耐药的潜力,进一步增强了抗肿瘤疗效。这些进展标志着肠道微生物组正从基础研究走向临床转化,未来有望通过检测和调控患者菌群,实现胃癌免疫治疗的精准化。

2.3.2 胃癌 Lauren 分型中的肠型 Wang 等^[66]通过一项前瞻性单臂 II 期临床试验研究了局部晚期胃癌患者 Lauren 分型与新辅助免疫化疗(NAIC)疗效之间的关系。有研究共纳入 37 例患者,根据 Lauren 分型有弥漫型胃癌 16 例(43.24%),肠型胃癌 14 例(37.84%),混合型 7 例(18.92%)^[67],结果显示,病理完全缓解率和主要病理缓解率(MPR)分别为 30%和 43%,且治疗安全性良好。进一步分析发现,肠型患者与 NAIC 的疗效明显相关。在达到 MPR 的患者中,肠型胃癌患者的比例明显高于非 MPR 组(50% vs. 28%),此外,肠型患者的 MPR 率为 57.1%,而弥漫型仅为 18.8%。随后也在外部队列研究中得到了验证,肠型患者在免疫化疗应答者中比例更高(56.6% vs. 32.3%),且其应答率明显优于弥漫型(51.8% vs. 34.3%)。后续研究机制表明,肠型胃癌中 DNA 损伤修复活跃的肿瘤细胞比例更高,同时 TME 中 CLEC9A⁺树突状细胞明显富集^[67]。研究者们进一步利用机器学习算法构建了“肠型特征模型”,该模型在训练队列和外部验证队列中均表现出优异的预测性能(AUC 分别为 0.898、0.745),优于 Lauren 分型、PD-L1 表达等传统指标^[67]。

肠道微生物和 Lauren 分型中的肠型等新兴领域,为胃癌免疫治疗的生物标志物研究开辟了新视角,它们不仅具有预测价值,而且还可作为可干预靶点(如调节菌群)或整合进预测模型(如肠型特征)的潜力,有望在未来用于指导胃癌患者的个体化免疫治疗。

3 结论与展望

3.1 总结 本文系统综述了胃癌 ICI 疗效相关生物标志物的研究进展,详细梳理了 PD-L1 表达、MSI-H/dMMR、EB 病毒及 TMB 等经典生物标志物在临床应用中的预测价值与局限性,同时述评了包括特定基因

突变、TME 评分、外周血相关标志物及肠道微生物在内的多种新型生物标志物的最新进展及潜在价值。总体而言,该领域的研究呈现出从单一标志物向多维度、整合性预测模型发展的趋势,旨在更精准地识别免疫治疗的获益人群。

3.2 现阶段主要面临的问题、挑战与困难 (1)标志物自身局限与检测标准化困境:PD-L1 表达受到检测抗体、检测平台、判读标准及肿瘤时空异质性的影响,导致结果稳定性不足;MSI/dMMR 与 EB 病毒虽预测效能良好,但在胃癌患者中的阳性率低,获益人群有限;TMB 检测则面临 WES 成本高、检测时间长、检测标本要求度高、大 Panel 基因覆盖不统一等技术瓶颈,其预测价值亦受瘤内异质性及新抗原质量等因素制约。(2)最佳截断值划分与疗效关系不明确:对于 PD-L1 CPS、TMB 等连续变量,其最佳截断值的界定仍是当前临床实践中的难点。例如,有证据表明,PD-1 抑制剂在 PD-L1 CPS<1 分的胃癌患者中获益有限,且可能增加免疫相关不良事件发生风险;TMB 的最佳截断值界定及在胃癌中的独立预测价值也尚存在争议。(3)新型标志物验证不足:多数新型标志物(如特定基因突变、外周血相关标志物、肠道微生物等)尚处于研究探索阶段,其临床应用价值仍需大规模、前瞻性临床试验加以验证。

3.3 未来发展趋势与展望 (1)多组学标志物联合应用:单一生物标志物(如 PD-L1 表达、MSI-H/dMMR、TMB 等)的预测准确性有限,未来应将多组学整合分析,结合基因组、转录组、蛋白组和免疫组学数据,构建更精准的预测模型,以便更全面地评估患者的免疫治疗响应潜力。(2)检测标准化与流程规范化:推动生物标志物检测流程的标准化和规范化,统一检测方法、平台、判读标准和最佳截断值,确保不同医疗机构间结果的可比性,提高检测的可靠性和一致性。(3)新型标志物的探索与验证:需加强对新型标志物的大样本、多中心的临床验证,并积极探索其与传统标志物的联合应用策略,以加速其临床转化,最终实现精准免疫治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 丁海晶:确立综述框架,文献检索、筛选、归纳和总结,论文撰写、修改;李时超:初稿修改、语言润色,对综述的逻辑结构与学术观点提出关键修改意见;卢媛媛:指导确立综述主题与范围,把控综述的学术方向与深度,稿件最终审阅及定稿。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin. 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况

- 分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46 (3): 221-231.
- [3] Zeng H M, Ran X H, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e877-e887.
- [4] Yan X X, Lei L, Li H, et al. Stomach cancer burden in China: epidemiology and prevention[J]. *Chin J Cancer Res*, 2023, 35(2): 81-91.
- [5] 金鹏.《中国肿瘤临床》文章推荐: 2024 版 CACA 胃癌整合诊治指南(精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(18): 942.
- [6] Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y J, et al. 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[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.
- [7] Wainberg Z A, Shitara K, Van C E, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (Suppl 4): 243.
- [8] Janjigian Y Y, Ajani J A, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III checkmate 649 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17): 2012-2020.
- [9] Kang Y K, Chen L T, Ryu M H, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 234-247.
- [10] Gou Q, Dong C, Xu H H, et al. PD-L1 degradation pathway and immunotherapy for cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 955.
- [11] Angerilli V, Fassan M, Parente P L, et al. A practical approach for PD-L1 evaluation in gastroesophageal cancer[J]. *Pathologica*, 2023, 115(2): 57-70.
- [12] Shen L, Zhang Y Q, Li Z Y, et al. Author correction: first-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1368.
- [13] Yeong J, Lum H Y J, Teo C B, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(4): 741-750.
- [14] Wang Y, Zhou Y, Yang L, et al. Challenges coexist with opportunities: spatial heterogeneity expression of PD-L1 in cancer therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(1): e2303175.
- [15] Bass A J, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209.
- [16] Baretti M, Le D T. DNA mismatch repair in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189: 45-62.
- [17] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M J L, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (8): 1232-1243.
- [18] Maio M, Ascierto P A, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 929-938.
- [19] Marabelle A, Le D T, Ascierto P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10.
- [20] Fuchs C S, Doi T, Jang R W, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013.
- [21] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 123-133.
- [22] Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y J, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the phase III KEYNOTE-062 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 18): 4007.
- [23] Komori A, Hironaka S, Kadowaki S, et al. Prevalence and clinicopathological features of microsatellite instability-high metastatic or recurrent gastric and esophagogastric junction cancer: WJOG13320GPS [J]. *Gastric Cancer*, 2025, 28(2): 301-308.
- [24] Eroglu Z, Zaretsky J M, Hu L S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas[J]. *Nature*, 2018, 553(7688): 347-350.
- [25] Hellmann M D, Callahan M K, Awad M M, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 853-861.
- [26] Wang F, Wei X L, Wang F H, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1479-1486.
- [27] Lee K W, Van C E, Bang Y J, et al. Association of tumor

mutational burden with efficacy of pembrolizumab ± chemotherapy as first-line therapy for gastric cancer in the phase III KEYNOTE-062 study[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16):3489-3498.

[28] Valero C, Lee M, Hoen D, et al. Response rates to anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite-stable solid tumors with 10 or more mutations per megabase[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(5):739-743.

[29] McGranahan N, Furness A J S, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. Science, 2016, 351(6280):1463-1469.

[30] Alexandrov L B, Kim J, Haradhvala N J, et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer[J]. Nature, 2020, 578(7793):94-101.

[31] Estaji F, Zibae S, Torabi M, et al. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma pathogenesis with emphasis on underlying epigenetic mechanisms[J]. Discov Oncol, 2024, 15(1):719.

[32] Bai Y, Xie T, Wang Z, et al. Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3):e004080.

[33] Kim S T, Cristescu R, Bass A J, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(9):1449-1458.

[34] Qiu M Z, Wang C Y, Wu Z Y, et al. Dynamic single-cell mapping unveils Epstein-Barr virus-imprinted T-cell exhaustion and on-treatment response[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):370.

[35] Mishima S R, Kawazoe A, Nakamura Y, et al. Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):24.

[36] Sun Y T, Guan W L, Zhao Q, et al. PD-1 antibody camrelizumab for epstein-barr virus-positive metastatic gastric cancer: a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(10):5006-5015.

[37] Xie T, Liu Y Q, Zhang Z N, et al. Positive status of Epstein-Barr virus as a biomarker for gastric cancer immunotherapy: a prospective observational study[J]. J Immunother, 2020, 43(4):139-144.

[38] Chang J J, Wu H, Wu J, et al. Constructing a novel mitochondrial-related gene signature for evaluating the tumor immune microenvironment and predicting survival in stomach adenocarcinoma[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):191.

[39] Deng S Y, Gu H R, Chen Z Y, et al. PTCH1 mutation as a potential predictive biomarker for immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancer[J]. Carcinogenesis, 2024, 45(5):351-357.

[40] Wang X, Che K Y, Shi T, et al. Loss of ARID1A expression is associated with systemic inflammation markers and has important prognostic significance in gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(7):1583-1595.

[41] Yao J, You Q, Zhang X, et al. PIK3CA somatic mutations as potential biomarker for immunotherapy in elder or TP53 mutated gastric cancer patients[J]. Clin Genet, 2023, 103(2):200-208.

[42] Shitara K, Janjigian Y Y, Ajani J, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastroesophageal cancer: exploratory biomarker analyses of a randomized phase 3 trial[J]. Nat Med, 2025, 31(5):1519-1530.

[43] Zeng D Q, Li M Y, Zhou R, et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(5):737-750.

[44] Zeng D Q, Wu J N, Luo H Y, et al. Tumor microenvironment evaluation promotes precise checkpoint immunotherapy of advanced gastric cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(8):e002467.

[45] Rimal R, Desai P, Daware R, et al. Cancer-associated fibroblasts: origin, function, imaging, and therapeutic targeting[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 189:114504.

[46] Pinchuk I V, Saada J I, Beswick E J, et al. PD-1 ligand expression by human colonic myofibroblasts/fibroblasts regulates CD4⁺ T-cell activity[J]. Gastroenterology, 2008, 135(4):1228-1237.

[47] Özdemir B C, Pentcheva-Hoang T, Carstens J L, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival[J]. Cancer Cell, 2014, 25(6):719-734.

[48] Song J Q, Wei R Y, Liu C C, et al. Antigen-presenting cancer associated fibroblasts enhance antitumor immunity and predict immunotherapy response[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):2175.

[49] Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1):74.

[50] Jiang T, Qiao M, Zhao C, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a Meta-analysis[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(5):713-727.

[51] Gou M, Qu T, Wang Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts PD-1 inhibitor survival in patients with metastatic gastric cancer[J]. J Immunol Res, 2021, 2021:2549295.

[52] Zhang X, Zhao W, Yu Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: an updated Meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1):191.

[53] Gou M M, Zhang Y. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a prognosticating indicator for gastric cancer

- patients receiving immunotherapy[J]. *Horm Cancer*, 2022, 13 (1):118.
- [54] Hou S, Song D, Zang Y, et al. Prognostic relevance of platelet lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1367990.
- [55] Xu Y, Zhang L, Huang Q, et al. Nutritional risk index (NRI) predicts the clinical outcomes of patients with gastric cancer who received immune checkpoint inhibitors (PD-1/PD-L1)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(1): e40898.
- [56] Kang X, Lau H C H, Yu J. Modulating gut microbiome in cancer immunotherapy: harnessing microbes to enhance treatment efficacy[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(4):101478.
- [57] Xie M X, Li X, Lau H C H, et al. The gut microbiota in cancer immunity and immunotherapy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(9):1012-1031.
- [58] Roy R, Singh S K. The microbiome modulates the immune system to influence cancer therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(4):779.
- [59] Han Z, Cheng S, Dai D, et al. The gut microbiome affects response of treatments in HER2-negative advanced gastric cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(7):e1312.
- [60] Matson V, Fessler J, Bao R Y, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359 (6371): 104-108.
- [61] Katayama Y, Yamada T, Shimamoto T, et al. The role of the gut microbiome on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Japanese responder patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6):847-853.
- [62] Cheng S Y, Han Z H, Dai D, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in patients with microsatellite-instability-high gastrointestinal cancer resistant to immunotherapy[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(1):101355.
- [63] Kim Y, Kim G, Kim S, et al. Fecal microbiota transplantation improves anti-PD-1 inhibitor efficacy in unresectable or metastatic solid cancers refractory to anti-PD-1 inhibitor[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(8):1380-1393.
- [64] Lin N Y T, Fukuoka S, Koyama S, et al. Microbiota-driven antitumour immunity mediated by dendritic cell migration[J]. *Nature*, 2025, 644(8078):1058-1068.
- [65] Lee J, Jung M, Lee K W, et al. Phase II study of GEN-001 in combination with avelumab in patients with PD-L1-positive locally advanced, or metastatic gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction cancer (GEJC) who have progressed after second-line (2L) and beyond (GEN001-201 study) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 3):368.
- [66] Wang L, Sun M, Li J, et al. Intestinal subtype as a biomarker of response to neoadjuvant immunotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: insights from a prospective phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31 (1):74-86.
- [67] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64:31-49.

(收稿日期:2025-11-25 修回日期:2026-02-20)
(编辑:周晓凤 熊欣然)

(上接第 1857 页)

- [61] Browne T C, Mcquillan K, Mcmanus R M, et al. IFN- γ Production by amyloid β -specific Th1 cells promotes microglial activation and increases plaque burden in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Immunol*, 2013, 190 (5): 2241-2251.
- [62] Zheng M Y, Luo L Z. The role of IL-17A in mediating inflammatory responses and progression of neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6):2505.
- [63] Lowinus T, Bose T, Busse S, et al. Immunomodulation by memantine in therapy of Alzheimer's disease is mediated through inhibition of Kv1.3 channels and T cell responsiveness[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33):53797-53807.
- [64] Conti E, Grana D, Angiulli F, et al. TSPO modulates oligomeric amyloid- β -induced monocyte chemotaxis: relevance for neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 95(2):549-559.
- [65] Biotech N. Safety of SNK01 in subjects with Alzheimer's disease (ASK-AD) (ASK-AD) [EB/OL]. (2024-03-01) [2025-11-28]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04678453>.
- [66] Zhang J, Ke K F, Liu Z, et al. Th17 cell-mediated neuroinflammation is involved in neurodegeneration of $\alpha\beta 1$ -42-induced Alzheimer's disease model rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e75786.
- [67] Saresella M, Calabrese E, Marventano I, et al. Increased activity of Th-17 and Th-9 lymphocytes and a skewing of the post-thymic differentiation pathway are seen in Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25 (3):539-547.
- [68] Faridar A, Vasquez M, Thome A D, et al. Ex vivo expanded human regulatory T cells modify neuroinflammation in a preclinical model of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1):144.
- [69] Jorfi M, Park J, Hall C K, et al. Infiltrating CD8⁺ T cells exacerbate Alzheimer's disease pathology in a 3D human neuroimmune axis model[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(9):1489-1504.

(收稿日期:2025-12-05 修回日期:2026-03-18)
(编辑:周晓凤 熊欣然)