

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.023

综述

胃癌细胞与肿瘤微环境信号交互机制研究进展

刘亚琴, 邓柯综述 刘琦, 彭湃澜审校

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(82060541); 贵州省科技厅支撑项目(黔科合支撑[2021]一般089)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(刘亚琴、邓柯); 贵州医科大学附属医院消化内科(刘琦、彭湃澜)

通信作者: 彭湃澜, E-mail: pengpailan@163.com



【摘要】 胃癌是常见的上消化道恶性肿瘤之一, 由于早期阶段缺乏明显特异性症状, 患者在初诊时大多已进展至局部晚期或全身转移, 错过了最佳治疗时机。肿瘤不仅是一种不受控制的细胞增殖疾病, 也是微环境失调导致的疾病, 一系列研究揭示了肿瘤微环境对肿瘤的发生、发展和转移具有重要影响。文章对近年来胃癌细胞与肿瘤微环境信号交互机制的研究进展进行综述。

【关键词】 胃癌; 肿瘤微环境; 信号交互; 免疫调节**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A**Research progress in the signal interaction mechanism between gastric cancer cells and the tumor microenvironment**

Liu Yaqin*, Deng Ke, Liu Qi, Peng Pailan. *College of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550004, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China(82060541); Guizhou Provincial Department of Science and Technology Supported Project(Guizhou Science and Technology Planning[2021] General 089)

Corresponding author: Peng Pailan, E-mail: pengpailan@163.com

【Abstract】 Gastric cancer, as one of the common upper gastrointestinal malignancies, often misses the optimal treatment window as patients tend to progress to advanced local stages or systemic metastasis at the time of initial diagnosis due to a lack of specific symptoms in the early stage. During the occurrence and development of gastric cancer, the tumor acts not only as an uncontrollable cell proliferation disease but also as a disorder resulting from a disturbed microenvironment. A series of studies have revealed that the tumor microenvironment plays a significant role in the initiation, progression, and metastasis of the tumor. This article provides a review of the recent research advancements in the interaction mechanisms between gastric cancer cells and the tumor microenvironment signaling.

【Key words】 Gastric cancer; Tumor microenvironment; Signal interaction mechanism; Immune regulation

胃癌(gastric cancer, GC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 严重危害人类的生命健康^[1]。尽管在过去几年中, GC 的诊断和治疗取得了明显的进展, 但 GC 患者的病死率仍然很高, 根据国际癌症研究署发布的 GLOBOCAN 2020 癌症死亡率, 其排名全球第四^[2]。大多数 GC 死亡原因不是原发肿瘤, 而是肿瘤转移, GC 的发生和发展是一个复杂的多步骤过程, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)作为肿瘤生长和转移的关键因素, 与 GC 细胞之间存在复杂的信号交互机制, TME 在 GC 的发展中起着至关重要的作用。TME 包括周围的细胞、细胞外基质、血管和免疫细胞等, 它们通过多种信号通路与 GC 细胞相互作用, 影响 GC 的生物学行为^[3-5]。因此, 深入了解 GC 细胞与 TME 的信号交互机制具有重要意义。本研究旨在综述其最新研究进展, 更好地揭示 GC 细胞与 TME 之间的复杂关系, 为开发更有效的治疗策略和药物提供新的靶点和方向。

1 肿瘤微环境概述

TME 是指肿瘤细胞生长和增殖的局部环境, 与癌症的发生发展密切相关, 包括内皮细胞、免疫细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、成纤维细胞(CAFs)、淋巴细胞、骨髓来源的炎性细胞和信号分子等^[6]。不同的细胞和分子在肿瘤发生发展中作用各异, 内皮细胞主要为肿瘤的发展提供营养, 通过响应如 VEGF 等血管生成因子, 促进新血管形成, 为肿瘤提供氧气和营养, 在胃癌的血管生成中起到关键作用^[7]; 免疫细胞主要参与各种免疫反应, 包括 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和巨噬细胞等, 它们在胃癌的抗肿瘤免疫反应中发挥作用, 但肿瘤细胞能够通过多种机制逃避免疫监视, 肿瘤细胞可能通过表达 PD-L1 等分子, 抑制免疫细胞的活性, 从而逃避免疫监视^[8]。其中, 巨噬细胞协助肿瘤细胞逃避免疫监视, 从而促进肿瘤细胞进入循环系统发生全身转移^[9]; CAFs 诱导 TME 内缺氧, 导致 ECM 硬化与退化, 进而影响肿瘤细胞增殖、迁移和侵

袭以及血管生成^[10]。胃癌的 TME 是一个高度复杂和动态的生态系统,它通过免疫抑制、代谢重编程、ECM 重构及免疫逃避等多种机制影响肿瘤的发展。了解和靶向 TME 中的关键成分,如肿瘤细胞、免疫细胞、ECM 等,可能为胃癌的治疗提供新的策略。TME 通过影响细胞内遗传物质和表观遗传变化促进癌症的发生发展,其在 GC 诊断及治疗领域的关注度越来越高^[11]。因此,探究 TME 与 GC 信号交互之间的机制对于改善癌症患者的预后具有重大意义。

2 胃癌细胞与免疫细胞的相互作用

2.1 Tregs 对胃癌细胞的免疫抑制作用 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)是 T 淋巴细胞的一个亚群,根据其发育起源和生物学特征的差异,Tregs 可被划分为 2 种类型:天然调节性 T 细胞(nTregs)和诱导调节 T 细胞(iTregs)^[12]。nTregs 起源于胸腺,通过核因子 κ B(NF- κ B)等转录因子发挥介导免疫耐受的功能,而 iTregs 在外周环境中发育,并受到 TME 中抑制性细胞因子 IL-2 和 TGF- β 的刺激,进而有助于 GC 细胞逃避免疫监视^[13]。Tregs 在 GC 的发展中起着关键作用,可作为 GC 患者的预后生物标志物,并对 GC 细胞具有免疫抑制作用。Tregs 在调节 TME 中的免疫细胞活性起着关键作用,可以抑制细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞的活性,减弱它们对 GC 细胞的攻击,降低免疫应答,使肿瘤细胞逃避免疫系统的监视和清除,改变肿瘤局部的免疫微环境,营造有利于肿瘤生长和转移的环境^[14]。Vaddepally 等^[15]发现帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等通过靶向 T 细胞上的 PD-1 受体来抑制 PD-1,激活免疫系统,增强肿瘤识别和攻击能力,在 GC 患者中表现出临床可用性,表明通过靶向 Tregs 相关的免疫检查点,可恢复免疫细胞的功能,进一步对 GC 细胞具有免疫抑制作用。

2.2 巨噬细胞的极化状态对肿瘤生长的影响 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是主要的 TME 免疫细胞,参与免疫调节、血管生成、细胞外基质重塑等过程,在 GC 进展中起关键作用^[16]。根据受到细胞因子或炎性因子刺激的不同,TAMs 会展现出不同的表型和功能特征,即具有抗肿瘤效应的经典活化型巨噬细胞(M1 型)、促肿瘤效应的替代活化型巨噬细胞(M2 型),在大多数恶性肿瘤中,TAMs 更倾向于发挥 M2 型类似的功能,仅少数倾向 M1 型^[17]。M2 型 TAMs 主要由白介素-4(IL-4)、IL-13、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和转化生长因子 β (TGF- β)等细胞因子诱导极化,通过复杂的自分泌或旁分泌促进肿瘤进展,相关研究发现,极化的 M2 巨噬细胞通过分泌 TGF- β_1 、JUN/CAP2 正反馈环路以持续激活 CAP2 表达,CAP2 是介导 GC 细胞与 TAMs 之间相互作用的关键分子^[18]。CLEC4E 的表达与 GC 中多种免疫细胞浸润呈显著正相关,尤其是巨噬细胞的浸润水平,可通过改变免疫浸润来影响 GC 预后^[19]。有报道称,成纤维细胞生长因子 2(FGF2)可促进巨噬细胞极化为 M2/TAM 表型,Qin 等^[20]发现丝氨酸蛋白酶 PRSS23 通过正向调节 FGF2 分泌来增强 TAM 浸润从而促进 GC 进展。此外,另一项研究确定了 IGFBP7 通过增强 FGF2 分泌和激活 FGF2/FGFR1/PI3K/Akt 信号传导在调节 TAMs 浸润

中的新作用^[21]。这些研究表明,TAMs 靶向策略可能有效预防和治疗 GC 患者。

3 胃癌细胞与细胞外基质的信号交互

3.1 细胞外基质成分对胃癌细胞迁移和侵袭的影响 ECM 主要由细胞分泌的蛋白质和多糖组成,它在细胞与细胞之间、细胞与环境之间起着重要的连接作用,对细胞的生长、分化、迁移、凋亡等生物学过程具有重要影响^[22]。ECM 作为 TME 主要组成部分,它的失衡是癌症中一个重要的特征^[23]。胶原蛋白是 ECM 中含量最多的蛋白质,构成细胞外基质的骨架,与肿瘤的生长、转移及维持肿瘤微环境有关,在 GC 中,胶原蛋白的降解和重组可能促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[24]。ECM 成分和结构的改变可以显著影响免疫细胞的浸润和功能,从而影响肿瘤的免疫逃逸。在胶原纤维生成过程中,TAMs 展现出显著的功能适应性,它们通常与 CAFs 相互作用,通过沉积、交联和排列原纤维胶原来熟练地参与细胞外基质的形成,这种相互作用不仅涉及免疫反应,而且积极地塑造了肿瘤的结构,对 GC 的发展和进展具有重要影响^[3]。CAFs 是 TME 的主要成分,它们可以分泌多种细胞外基质成分,如胶原蛋白、纤连蛋白等,这些分泌物会改变细胞外基质的组成和结构,在癌症中发挥着突出且多样化的肿瘤支持作用^[25]。细胞外基质的组成和结构改变与胃癌细胞的生物学行为密切相关,了解细胞外基质成分对胃癌细胞迁移和侵袭的影响过程有助于开发针对 ECM 改变的胃癌治疗策略。

3.2 细胞外基质与胃癌细胞信号交互的关键分子和通路

TME 中的 ECM 不仅为细胞提供机械支持,确保其结构完整性,而且还充当生长因子、细胞因子和其他信号分子的储存库。参与 ECM 和 GC 细胞之间信号交互的关键分子包括整合素家族、生长因子、基质金属蛋白酶等。此外,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT 通路以及 Wnt 信号通路在 ECM 与 GC 细胞的信号交互中也发挥着重要作用。这些分子和通路共同调节 ECM 的合成和降解,进而影响癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。整合素由 α 和 β 2 个亚基组成,它们参与 ECM 的黏附,从而影响肿瘤的迁移、侵袭和增殖等行为^[26]。整合素 α 5 与 β 1 亚基结合形成的 α 5 β 1 整合素在多种肿瘤侵袭和转移中扮演关键角色。研究表明^[27],通过单克隆抗体或敲除整合素 α 5,可抑制弥漫型 GC 细胞与 CAFs 的体外相互作用及小鼠腹膜播散,且与患者生存期相关,意味着整合素 α 5 可作为预后标志物,有助于评估疾病进展和治疗反应。Lee 等^[28]强调了小管间质性肾炎抗原样 1 与整合素 β 1 的相互作用可加速弥漫型胃癌进展。生长因子如 EGF、TGF- β 调控 GC 细胞的生长、分化和迁移,在肿瘤进程中发挥核心作用。表皮生长因子受体(EGFR)促进 GC 的增殖发展,其过表达与 GC 的不良预后有关,是 GC 治疗的重要靶点^[29];以及 VEGF 可介导肿瘤血管生成,促进肿瘤的发生发展^[30]。Zhang 等^[31]证实了 CD47 在胃癌组织中的高表达,观察到抗 CD47 免疫疗法可维持肿瘤血管生成系统,胃癌中 VEGF 和 CD47 的表达呈正相关,通过使用双特异性融合蛋白 SIRP α -VEGFR1 同时靶向 CD47 和 VEGF 或结合 2 种单靶点药物,可以有效抑制肿瘤生长,预防术

后癌症复发,并显著延长患者生存期。TGF- β 可促进 EMT 过程,并赋予肿瘤细胞干细胞特性,增加治疗耐药性。Jang 等^[32]发现通过抑制 TGF- β 信号转导,可以逆转 GC 细胞系和小鼠异种移植模型中的间充质/干细胞样行为,并提高其对治疗的敏感性,表明它是 GC 治疗的潜在靶点,有望为开发新策略克服难治性 GC 提供思路。在癌症进程中,基质金属蛋白酶(MMPs)被发现参与 ECM 的降解,这些酶能够破坏 ECM 的结构,可以使 GC 细胞更容易突破基底膜,侵入周围组织,进而发生转移^[33]。ECM 的异常表达和降解会影响 GC 的发生和结局。在 3D 基质培养物和动物模型研究中^[34],发现 FBN1 的 K672 位点琥珀酰化修饰通过阻碍与 MMP2 结合来增强 FBN1 稳定性,进而减少其降解,导致在肿瘤组织中积累,累积的 FBN1 通过影响 ECM 结构和功能促进肿瘤侵袭和转移,与 GC 不良预后紧密相关。因此,开发针对 FBN1 琥珀酰化位点的单克隆抗体可能成为治疗 GC 的有效策略,通过干预 FBN1 的琥珀酰化修饰来抑制肿瘤进展。鉴于 TME 的复杂性,单一靶点的治疗效果可能有限,因此,未来的研究方向将聚焦于联合疗法或针对多个分子途径和信号通路的综合策略。

4 代谢重编程

4.1 TME 下胃癌细胞代谢重编程 GC 的持续恶化与癌细胞能量代谢方式的转变密切相关,GC 细胞可能通过调控 TME 中的葡萄糖、氨基酸和脂质等多种代谢途径的失衡,并通过激活特定的信号通路、关键蛋白和基因来促进癌细胞的增殖、侵袭和转移^[35]。在 GC 中,葡萄糖代谢提供能量并作为宏量营养素生物合成所需的代谢中间体,脂质代谢有助于维持细胞稳态,而氨基酸代谢则参与调控细胞信号转导。这种代谢重编程不仅影响癌细胞自身的能量需求和生物合成,而且通过改变 TME 的免疫细胞功能和免疫分子活性,进一步促进肿瘤的免疫逃逸和进展。

4.2 葡萄糖代谢 GC 发生和发展中,葡萄糖代谢主要与糖酵解和乳酸代谢密切相关。肿瘤细胞通过代谢重编程适应 TME 变化,以满足生长和增殖的能量需求,倾向于通过糖酵解途径产生三磷酸腺苷(ATP),即“Warburg 效应”^[4]。糖酵解的改变在 TME 中导致 GC 细胞和免疫细胞的营养和能量失衡,使肿瘤细胞得以经历免疫逃逸等过程,因此,糖酵解在 TME 中的作用不容小觑。葡萄糖转运蛋白 3(GLUT3)为葡萄糖摄取到细胞质中的关键因子,可激活 STAT3 通路并上调糖酵解相关基因如 SLC2A1、LDHA、HK2 和 PKM2 的表达,从而减少了肿瘤杀伤、降低了肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和 CD8⁺ T 细胞的活性,导致肿瘤免疫抑制和 GC 细胞增殖^[36]。靶向糖酵解和 GLUT1 可以促进 CD8⁺ T 细胞向效应细胞的分化与激活,GLUT1 的失活可能引发细胞代谢的重编程,导致氧化磷酸化(OXPHOS)增加和活性氧(ROS)过量产生,最终可能通过 TNF- α 介导的途径引发细胞死亡,与胃癌发生发展有关^[37]。肿瘤细胞相关经典信号通路 PI3K/Akt/mTOR 是引起 Warburg 效应关键通路^[38]。近期学者提出^[39],阻断免疫检查点可抑制肿瘤细胞糖酵解,从而加强免疫细胞的免疫效应。因此,通过联合靶向肿瘤细胞异常糖酵解阻断能量供给和免疫检查点解除免疫抑制是实现 GC 治疗有效

性的重点。乳酸代谢途径中,乳酸(LA)主要通过以下 2 种机制促进 GC 的发生和发展:其一,高浓度 LA 抑制 TME 中免疫细胞的抗肿瘤作用,促进 GC 细胞的免疫逃逸^[40]。肿瘤浸润 Treg 细胞通过在 Foxp3 存在下增加脂肪酸氧化(FAO)水平来抑制糖酵解并启动 OXPHOS 代谢重编程,从而诱导对 TME 的低血糖和高 LA 特性的耐受性,有助于 GC 的免疫抑制^[13]。其二,LA 稳定缺氧 TME 中的缺氧诱导因子-1(HIF-1),促进 TAMs 向 M2 样极化,参与胃癌的进展^[41]。GC 细胞通过 MCT1 在 TME 中吸收 LA,依赖 LDHB 诱导 HIF-1 α 积累,进而激活 PKA/CREB 通路诱导 TAMs 向 M2 样极化,并激活 VEGF/VEGFR2 通路或直接刺激内皮细胞,促进肿瘤血管生成,加速 GC 细胞生长^[42]。研究表明^[43],靶向 MCT1 和 MCT4 可增强免疫检查点抑制剂(ICB)治疗,MCT 和 ICB 联合使用可提高 TME 的 pH 值并增加免疫细胞浸润,从而增强肿瘤治疗的疗效。因此,TME 中的 LA 浓度很可能是肿瘤耐药性的关键因素,深入探究 LA 如何影响免疫细胞对于优化免疫治疗至关重要。综上所述,高度糖酵解的 GC 细胞通过 LA 积累和缺氧环境降低免疫细胞的活性和数量,从而助力 GC 逃避免疫监视,并增强其药物耐受性。

4.3 脂质代谢 脂质在生物膜合成、细胞生长、增殖和迁移等过程中扮演着关键角色。在 GC 中,代谢重编程导致的脂质代谢异常会破坏细胞稳态并调节免疫细胞功能,主要涉及脂肪酸(FA)转运异常和胆固醇代谢失调,这些异常与胃癌的恶性进展密切相关^[44]。目前,GC 的 FA 代谢酶包括脂肪酸转位酶 CD36 和肉碱棕榈酰转移酶(CPT1A),它们通过重新连接 FA 代谢来调节 GC 的 TME^[45]。过表达的 CD36 通过与载脂蛋白 C-II(APOC2)合作诱导 EMT,激活 PI3K-AKT-mTOR 轴促进 GC 细胞对 FA 的摄取,最终导致 GC 细胞的免疫逃逸和腹膜转移^[5]。在 GC 胆固醇代谢中,TME 中的免疫细胞可受到影响,HMGCR 过表达于 TILs 导致 CD8⁺ T 细胞胆固醇积聚,激活 ER-XBP1 并产生 TGF- β 、VEGF 和 Kyn,诱导 PD-1 等免疫检查点高表达,耗竭 CD8⁺ T 细胞,促进 GC 免疫逃逸^[46]。因此,靶向胆固醇代谢可影响细胞免疫功能,利用药物靶向治疗缓解 GC 的免疫抑制,可能成为 GC 治疗的新兴策略。

4.4 氨基酸代谢 氨基酸是蛋白质生物合成的关键,是生物体的必需营养素。研究发现谷氨酰胺(Gln)、色氨酸(Trp)、精氨酸(Arg)及其衍生物在 GC 中高表达,GC 细胞对多种氨基酸的代谢进行重新编程以支持其自身恶性行为的发展,Gln 是众多代谢途径的枢纽,通过调节细胞免疫反应为 GC 的恶性发展奠定基础,Trp 诱导多种细胞因子和通路介导的 GC 免疫抑制,Arg 代谢物可干扰 TME 中免疫细胞的状态^[34]。不同氨基酸通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控胃癌发生发展,Gln 代谢通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路参与调节胃癌细胞增殖、生长、侵袭和转移,这表明 Gln 调控该通路对抑制胃癌的发生具有良好作用^[47]。Arg 能通过参与调控 mTOR 信号通路影响 GC 发生发展的过程。靶向氨基酸代谢途径及相关信号通路可能是未来 GC 的替代免疫疗法。

5 信号通路调控

肿瘤微环境中的免疫细胞、ECM 及代谢产物之间相互作用

可以影响信号通路的活性,进一步影响 GC 的增殖、存活和侵袭等行为。TME 相关信号通路如 PI3K/Akt/mTOR、MAPK/ERK、Wnt/ β -catenin 等与 GC 的发生、发展密切相关。具体来说,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 GC 细胞中被广泛激活,与 GC 细胞凋亡、自噬和存活有关,促进了肿瘤细胞的增殖、生存和侵袭能力^[5]。TAMs 与 GC 细胞之间的相互作用通过 CXCL5/PI3K/AKT/mTOR 通路促进 GC 的化疗耐药性,因此,靶向 TAMs 并阻断 TAMs 和 GC 细胞之间的细胞间串扰可能是 GC 患者的前瞻性治疗策略^[16]。APOC2 是脂蛋白脂肪酶三酰甘油代谢的关键激活剂,参与 TME 的脂质代谢,APOC2 通过 CD36 介导的 PI3K/Akt/mTOR 信号激活促进 GC 细胞侵袭、迁移和增殖,APOC2 与 CD36 合作,诱导 EMT 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路促进 GC 进展,APOC2-CD36 轴可能是治疗侵袭性 GC 的潜在靶点^[5]。MAPK/ERK 信号通路则参与调节细胞增殖和血管生成,对肿瘤生长和转移至关重要^[48]。Lian 等^[49]报道,IL-8 通过 ROS/NF- κ B 和 ROS/MAPK 轴(ERK1/2,p38)/AP-1 轴分泌可刺激 GC 肿瘤微环境中的内皮细胞增殖和血管生成。PI3K/Akt/mTOR 和 MAPK/ERK 2 条信号通路对 GC 细胞功能相互作用调控癌症的发生发展^[50],抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性会导致 MAPK/ERK 信号通路的代偿激活,反之亦然。Wnt/ β -catenin 与胃癌干细胞的自我更新和分化能力相关,可能影响肿瘤的复发和耐药性^[51]。以及其他通路,如 HIF-1 α 信号通路在低氧条件下激活,促进肿瘤的血管生成和代谢适应^[52]。PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 免疫检查点信号通路均在肿瘤免疫逃逸中起关键作用^[15],是当前肿瘤免疫治疗的重要靶点。了解信号通路在胃癌中的作用对于开发新的治疗策略至关重要,包括靶向治疗、免疫治疗以及两者的联合应用。通过干预这些信号通路,可以改变肿瘤微环境,抑制肿瘤生长,提高治疗效果。

6 总结及展望

上述最新研究成果为全面理解胃癌细胞与肿瘤微环境的相互作用提供了新的视角,并为胃癌的诊断和治疗提供了潜在的靶点和策略。由于胃癌细胞与 TME 之间交互机制非常复杂,涉及多种细胞类型、代谢重编程、信号通路,包括细胞与细胞、细胞与基质、细胞与分子等多层次的交互,PI3K/Akt/mTOR、Wnt/ β -catenin、MAPK/ERK 等多种信号通路参与其中,它们之间的相互关系和调控机制复杂,全面理解和解析这些相互作用极为重要。胃癌患者之间存在很大的异质性,不同患者的肿瘤微环境可能存在差异,且 TME 具有复杂性,单一靶点的治疗效果可能有限,因此,联合疗法或针对多个分子途径和信号通路的策略可能是未来探索的方向。未来的研究需要深入探索胃癌细胞与肿瘤微环境的相互作用具体机制,以及如何通过干预这些相互作用来开发新的治疗策略,精准靶向肿瘤细胞,最终改善胃癌患者的预后。

参考文献

[1] Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: Recent progress and future perspectives [J]. *Journal of Hematology Oncology*, 2023, 16(1):57. DOI:10.1186/s13045-023-01451-3.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 can-

ers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.

[3] Du W, Xia X, Hu F, et al. Extracellular matrix remodeling in the tumor immunity [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14:1340634. DOI:10.3389/fimmu.2023.1340634.

[4] Zheng S, Li H, Li Y, et al. The emerging role of glycolysis and immune evasion in gastric cancer [J]. *Cancer Cell International*, 2023, 23(1):317. DOI:10.1186/s12935-023-03169-1.

[5] Wang C, Yang Z, Xu E, et al. Apolipoprotein C-II induces EMT to promote gastric cancer peritoneal metastasis via PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2021, 11(8):e522. DOI:10.1002/ctm2.522.

[6] De Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403. DOI:10.1016/j.ccell.2023.02.016.

[7] 刘一凡, 林佳静, 林源, 等. VEGF/VEGFR2 促进人胃癌组织微血管生成的研究 [J]. *宁夏医学杂志*, 2023, 45(12):1068-1070, 1185. DOI:10.13621/j.1001-5949.2023.12.1068.

[8] Jiang T, Xia Y, Li Y, et al. TRIM29 promotes antitumor immunity through enhancing IGF2BP1 ubiquitination and subsequent PD-L1 downregulation in gastric cancer [J]. *Cancer Letters*, 2023, 581:216510. DOI:10.1016/j.canlet.2023.216510.

[9] Jiang Q, Xiao D, Wang A, et al. CLEC4E upregulation in gastric cancer: A potential therapeutic target correlating with tumor-associated macrophages [J]. *Heliyon*, 2024, 10(5):e27172. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e27172.

[10] Zhang H, Yue X, Chen Z, et al. Define cancer-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment: New opportunities in cancer immunotherapy and advances in clinical trials [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):159. DOI:10.1186/s12943-023-01860-5.

[11] 高田宇, 樊勇, 高远飞, 等. 肿瘤微环境对胃癌化疗耐药的影响 [J]. *生命的化学*, 2023, 43(10):1591-1598. DOI:10.13488/j.smhx.20230250.

[12] Kumar V, Ramnarayanan K, Sundar R, et al. Single-cell atlas of lineage states, tumor microenvironment and subtype-specific expression programs in gastric cancer [J]. *Cancer discovery*, 2021, 12(3):670-691. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0683.

[13] Wang B, Zhang Z, Liu W, et al. Targeting regulatory T cells in gastric cancer: Pathogenesis, immunotherapy, and prognosis [J]. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2022, 158:114180. DOI:10.1016/j.biopha.2022.114180.

[14] Negura I, Pavel-Tanasa M, Danciu M. Regulatory T cells in gastric cancer: Key controllers from pathogenesis to therapy [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2023, 120:102629. DOI:10.1016/j.ctrv.2023.102629.

[15] Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-Approved Immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence [J]. *Cancers*, 2020, 12(3):738. DOI:10.3390/cancers12030738.

[16] Su P, Jiang L, Zhang Y, et al. Crosstalk between tumor-associated macrophages and tumor cells promotes chemoresistance via CXCL5/PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer [J]. *Cancer Cell Inter-*

- national, 2022, 22 (1) : 290. DOI: 10. 1186/s12935-022-02717-5.
- [17] Xiong X, Xie X, Wang Z, et al. Tumor-associated macrophages in lymphoma; From mechanisms to therapy [J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 112: 109235. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2022. 109235.
- [18] Zhang G, Gao Z, Guo X, et al. CAP2 promotes gastric cancer metastasis by mediating the interaction between tumor cells and tumor-associated macrophages [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133 (21) : e166224. DOI: 10. 1172/JCI166224.
- [19] Jiang Q, Xiao D, Wang A, et al. CLEC4E upregulation in gastric cancer; A potential therapeutic target correlating with tumor-associated macrophages [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (5) : e27172. DOI: 10. 1016/j. heliyon. 2024. e27172.
- [20] Qin S, Wang Z, Huang C, et al. Serine protease PRSS23 drives gastric cancer by enhancing tumor associated macrophage infiltration via FGF2 [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 955841. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 955841.
- [21] Li D, Xia L, Huang P, et al. Cancer-associated fibroblast-secreted IGFBP7 promotes gastric cancer by enhancing tumor associated macrophage infiltration via FGF2/FGFR1/PI3K/AKT axis [J]. *Cell Death Discovery*, 2023, 9 (1) : 17. DOI: 10. 1038/s41420-023-01336-x.
- [22] Deng Z, Guo T, Bi J, et al. Transcriptome profiling of patient-derived tumor xenografts suggests novel extracellular matrix-related signatures for gastric cancer prognosis prediction [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21 (1) : 638. DOI: 10. 1186/s12967-023-04473-0.
- [23] Huang J, Zhang L, Wan D, et al. Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6 (1) : 153. DOI: 10. 1038/s41392-021-00544-0.
- [24] 仇建玲, 吴胜文, 俞进友, 等. 胶原蛋白 V 型 2 链对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及肿瘤生长的调控作用 [J]. *安徽医药*, 2024, 28 (2) : 280-285, 429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2024. 02. 015.
- [25] Huang Y, Xu X, Lu Y, et al. The phase separation of extracellular matrix protein matrilin-3 from cancer-associated fibroblasts contributes to gastric cancer invasion [J]. *FASEB J*, 2024, 38 (2) : e23406. DOI: 10. 1096/fj. 202301524R.
- [26] Liu F, Wu Q, Dong Z, et al. Integrins in cancer; Emerging mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Pharmacology Therapeutics*, 2023, 247: 108458. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2023. 108458.
- [27] Miyamoto S, Nagano Y, Miyazaki M, et al. Integrin $\alpha 5$ mediates cancer cell-fibroblast adhesion and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 335-345. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2021. 11. 008.
- [28] Lee D, Ham IH, Oh HJ, et al. Tubulointerstitial nephritis antigen-like 1 from cancer-associated fibroblasts contribute to the progression of diffuse-type gastric cancers through the interaction with integrin $\beta 1$ [J]. *J Transl Med*, 2024, 22 (1) : 154. DOI: 10. 1186/s12967-024-04963-9.
- [29] Ma H, Wu J, Zhou M, et al. Inhibition of glutamine uptake improves the efficacy of cetuximab on gastric cancer [J]. *Integrative Cancer Therapies*, 2021, 20: 15347354211045349. DOI: 10. 1177/15347354211045349.
- [30] Abouelnazar FA, Zhang X, Zhang J, et al. SALL4 promotes angiogenesis in gastric cancer by regulating VEGF expression and targeting SALL4/VEGF pathway inhibits cancer progression [J]. *Cancer Cell International*, 2023, 23 (1) : 149. DOI: 10. 1186/s12935-023-02985-9.
- [31] Zhang K, Xu Y, Chang X, et al. Co-targeting CD47 and VEGF elicited potent anti-tumor effects in gastric cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73 (4) : 75. DOI: 10. 1007/s00262-024-03667-9.
- [32] Jang E, Shin MK, Kim H, et al. Clinical molecular subtyping reveals intrinsic mesenchymal reprogramming in gastric cancer cells [J]. *Experimental Molecular Medicine*, 2023, 55 (5) : 974-986. DOI: 10. 1038/s12276-023-00989-z.
- [33] Yuan C, Yuan J, Xiao H, et al. Genomic analysis of matrix metalloproteinases affecting the prognosis and immunogenic profile of gastric cancer [J]. *Frontiers in Genetics*, 2023, 14: 1128088. DOI: 10. 3389/fgene. 2023. 1128088.
- [34] Wang X, Shi X, Lu H, et al. Succinylation inhibits the enzymatic hydrolysis of the extracellular matrix protein fibrillin 1 and promotes gastric cancer progression [J]. *Advanced Science*, 2022, 9 (27) : e2200546. DOI: 10. 1002/advs. 202200546.
- [35] Shang Z, Ma Z, Wu E, et al. Effect of metabolic reprogramming on the immune microenvironment in gastric cancer [J]. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2024, 170: 116030. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2023. 116030.
- [36] Min KW, Kim DH, Son BK, et al. High SLC2A1 expression associated with suppressing CD8 T cells and B cells promoted cancer survival in gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (3) : e0245075. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0245075.
- [37] Wu L, Jin Y, Zhao X, et al. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- α [J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35 (9) : 1580-1596. e9. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2023. 07. 001.
- [38] Wang YY, Zhou YQ, Xie JX, et al. MAOA suppresses the growth of gastric cancer by interacting with NDRG1 and regulating the Warburg effect through the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Cellular Oncology (Dordrecht)*, 2023, 46 (5) : 1429-1444. DOI: 10. 1007/s13402-023-00821-w.
- [39] Zappasodi R, Serganova I, Cohen IJ, et al. CTLA-4 blockade drives loss of Treg stability in glycolysis-low tumours [J]. *Nature*, 2021, 591 (7851) : 652-658. DOI: 10. 1038/s41586-021-03326-4.
- [40] Yang H, Zou X, Yang S, et al. Identification of lactylation related model to predict prognostic, tumor infiltrating immunocytes and response of immunotherapy in gastric cancer [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1149989. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1149989.
- [41] Li M, Li G, Yang X, et al. HIF in gastric cancer; Regulation and therapeutic target [J]. *Molecules*, 2022, 27 (15) : 4893. DOI: 10. 3390/molecules27154893.
- [42] Bai R, Li Y, Jian L, et al. The hypoxia-driven crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages; Mechanisms and clinical treatment strategies [J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21 (1) : 177. DOI: 10. 1186/s12943-022-01645-2.

- [21] 康冬梅,高勇,马继芳,等. 特发性肺间质纤维化并发肺气肿的风险模型构建与评价[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(12):1236-1241. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.003.
- [22] Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 797292. DOI:10.3389/fphar.2021.797292.
- [23] Ma H, Wu X, Li Y, et al. Research progress in the molecular mechanisms, therapeutic targets, and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 963054. DOI: 10.3389/fphar.2022.963054.
- [24] 胡晓玲,陈斯宁,陆珏. 中医药靶向 TGF- β 1/Smads 信号通路防治特发性肺纤维化研究进展 [J]. *山西中医*, 2023, 39(2): 65-67. DOI:10.20002/j.issn.1000-7156.2023.02.026.
- [25] 李智慧,余学庆,杨曙光,等. 中药有效成分治疗特发性肺纤维化的机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 181-192. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.20230605.
- [26] Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *Annual Review of Medicine*, 1995, 46: 455-466. DOI: 10.1146/annurev.med.46.1.455.
- [27] Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling [J]. *Cardiovascular Research*, 2007, 74(2): 184-195. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.002.
- [28] Liu Y, Su YY, Yang Q, et al. Stem cells in the treatment of renal fibrosis: A review of preclinical and clinical studies of renal fibrosis pathogenesis [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021, 12(1): 333. DOI:10.1186/s13287-021-02391-w.
- [29] LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(8): 1047-1053. DOI:10.1038/nm.3218.
- [30] Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies [J]. *Kidney International*, 2002, 62(1): 137-146. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00430.x.
- [31] Li Q, Ming Y, Jia H, et al. Picoic acid suppresses TGF- β 1-induced renal fibrosis and proliferation via the PDGF-C, Smad3 and MAPK pathways [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(4): 289. DOI:10.3892/etm.2021.9720.

(收稿日期:2023-12-20)

(上接 1015 页)

- [43] Babl N, Decking SM, Voll F, et al. MCT4 blockade increases the efficacy of immune checkpoint blockade [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2023, 11(10): e007349. DOI: 10.1136/jitc-2023-007349.
- [44] Cui MY, Yi X, Zhu DX, et al. The role of lipid metabolism in gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 916661. DOI: 10.1136/jitc-2023-007349.
- [45] Aoki T, Kinoshita J, Munesue S, et al. Hypoxia-induced CD36 expression in gastric cancer cells promotes peritoneal metastasis via fatty acid uptake [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2022, 30(5): 3125-3136. DOI:10.1245/s10434-022-12465-5.
- [46] Zhang M, Wei T, Zhang X, et al. Targeting lipid metabolism reprogramming of immunocytes in response to the tumor microenvironment stressor: A potential approach for tumor therapy [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 937406. DOI:10.3389/fimmu.2022.937406.
- [47] 易曼婷,李东芳. 氨基酸代谢调控胃癌 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2024, 37(2): 188-191, 196. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2024.02.005.
- [48] Ren X, Feng C, Wang Y, et al. SLC39A10 promotes malignant phenotypes of gastric cancer cells by activating the CK2-mediated MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways [J]. *Experimental Molecular Medicine*, 2023, 55(8): 1757-1769. DOI: 10.1038/s12276-023-01062-5.
- [49] Lian S, Li S, Zhu J, et al. Nicotine stimulates IL-8 expression via ROS/NF- κ B and ROS/MAPK/AP-1 axis in human gastric cancer cells [J]. *Toxicology*, 2022, 466: 153062. DOI: 10.1016/j.tox.2021.153062.
- [50] Morgos DT, Stefani C, Miricescu D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in gastric cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(3): 1848. DOI:10.3390/ijms25031848.
- [51] Liao W, Wen Y, Wang J, et al. Gallic acid alleviates gastric precancerous lesions through inhibition of epithelial mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 302: 115885. DOI:10.1016/j.jep.2022.115885.
- [52] Li J, Xia Y, Sun B, et al. Neutrophil extracellular traps induced by the hypoxic microenvironment in gastric cancer augment tumour growth [J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 86. DOI:10.1186/s12964-023-01112-5.

(收稿日期:2024-04-12)