

## · 实验室介绍 ·



高翔宇, 研究员、博士生导师。北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心、消化系肿瘤整合防治全国重点实验室PI, 同时依托消化系肿瘤整合防治全国重点实验室、北京大学临床医学高等研究院、癌症整合组学前沿科学中心开展研究工作。获北京大学、Cardiff University双博士学位(MD、PhD)。主要研究方向为胃癌围术期综合治疗及免疫微环境的时空演进机制及重塑规律。

## 从时空多组学视角解析胃癌围术期免疫微环境重塑 ——引领个体化治疗

彭诗璇 贾方洲 高翔宇\*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 胃肠肿瘤中心, 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室, 北京 100142)

**摘要** 胃癌的高度异质性使得传统TNM分期在预测围术期免疫应答方面面临巨大挑战。该文旨在从时空多组学视角, 深度解析胃癌微环境的动态重塑机制及其对个体化治疗的引领作用。该综述指出, AI驱动的数字病理与表观转录调控共同揭示了空间维度的免疫逃逸特征与细胞命运决策; 围术期化疗联合免疫治疗通过重塑肿瘤微环境, 实现了肿瘤从“冷”向“热”的表型转换。此外, 该文讨论了缺氧诱导的外泌体通信与铜代谢特征在介导跨尺度细胞交互中的核心角色, 以及预测了模型在量化评估治疗响应中的价值。通过整合多模态血清学动态监测、改良淋巴结分期系统及分子影像导航等前沿技术, 该综述强调了构建全周期、多维度监控体系的必要性, 为推动胃癌诊疗从经验性干预向精准个体化范式演进提供了系统性的理论支撑。

**关键词** 胃癌; 时空多组学; 免疫微环境

### Spatiotemporal Multi-Omics Landscape of Perioperative Immune Microenvironment Remodeling in Gastric Cancer — Leading the Way to Personalized Therapy

收稿日期: 2026-04-30

接受日期: 2026-07-02

国家自然科学基金(批准号: 82272655)、四大慢性病防治国家科技重大专项(批准号: 2025ZD0552019、2025ZD0545201)和北京大学肿瘤医院科学研究基金(批准号: BJCH2025BJ01)资助的课题

\*通信作者。Tel: 010-88196606, E-mail: xiangyugao@hsc.pku.edu.cn

Received: April 30, 2026

Accepted: July 2, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82272655), the Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (Grant No.2025ZD0552019, 2025ZD0545201), and the Science Foundation of Peking University Cancer Hospital (Grant No.BJCH2025BJ01)

\*Corresponding author. Tel: +86-10-88196606, E-mail: xiangyugao@hsc.pku.edu.cn

PENG Shixuan, JIA Fangzhou, GAO Xiangyu\*

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Gastrointestinal Cancer Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

**Abstract** The heterogeneity of GC (gastric cancer) poses a significant challenge to the traditional TNM staging system in predicting perioperative immune responses. This review aims to dissect the mechanisms of dynamic microenvironmental remodeling in GC from a spatiotemporal multi-omics perspective and explore its pivotal role in guiding personalized therapy. This review highlights how AI-driven digital pathology integrated with epitranscriptomic regulation reveals spatial immune escape signatures and cellular fate decisions. Evidence suggests that perioperative chemotherapy combined with immunotherapy facilitates a phenotypic transition from “cold” to “hot” tumors by reprogramming the tumor microenvironment. Furthermore, this review discusses the central roles of hypoxia-induced exosomal communication and cuproptosis-related metabolic profiles in mediating cross-scale cellular crosstalk, alongside the utility of predictive models in quantifying therapeutic efficacy. By integrating frontier technologies—including multimodal longitudinal serological monitoring, refined lymph node staging systems, and molecular imaging guidance—this review emphasizes the necessity of constructing a comprehensive, multi-dimensional monitoring framework. This review provides a systematic theoretical foundation for advancing GC management from empirical intervention toward a precision personalized paradigm.

**Keywords** gastric cancer; spatiotemporal multi-omics; immune microenvironment

## 1 研究背景: 胃癌围术期治疗现状与时空多组学研究范式的兴起

胃癌(gastric cancer, GC)作为一种具有高度异质性的恶性肿瘤, 尽管近年来在手术与综合治疗领域取得了进步, 但其5年生存率仍徘徊在20%左右, 且临床上对进展期患者的预后预测依然面临挑战<sup>[1]</sup>。长期以来, 胃癌的诊疗高度依赖于传统的TNM分期与临床病理指标, 虽然以癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)和亚洲癌症研究小组(Asian Cancer Research Group, ACRG)为代表的分子分型研究为疾病的分子特征刻画提供了重要参照, 但这些静态的分子分层在临床转化中仍表现出显著的局限性, 特别是在预测围术期免疫微环境的动态演变以及免疫治疗响应方面无作用<sup>[2]</sup>。这种局限性促使临床研究视角必须从单纯的分子分型转向对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)空间结构及其动态重塑机制的深度解析<sup>[3-4]</sup>, 探究免疫细胞、基质成分与肿瘤细胞在时空维度的复杂交互, 从而为围术期个体化治疗提供更为精准的理论支撑<sup>[5]</sup>。

人工智能驱动的数字病理技术为弥补传统分期的不足提供了强有力的工具<sup>[6-7]</sup>。通过深度网络(DeepRisk)等先进算法对全切片图像(whole-slide image, WSI)进行多尺度特征提取, 研究者能够构

建出比传统TNM分期更具预后价值的数字病理特征(digital pathology signature, DPS), 其在总生存期(overall survival, OS)评估中的C指数可达0.84<sup>[8]</sup>。更具临床意义的是, AI技术揭示了肿瘤边缘存在的耗竭型免疫细胞集群以及髓系细胞的富集与高风险预后的相关性, 这暗示了空间维度的免疫逃逸特征可能是定性围术期疗效的关键因素。这种从形态学到空间免疫表型的跨越, 不仅提升了预后评估的精度, 也为理解免疫微环境在治疗干预下的重塑过程提供了新的视野。

此外, 肿瘤微环境中的慢性炎症状态及炎症消退障碍是推动肿瘤进展与耐药的另一个核心维度<sup>[9]</sup>。常规的围术期干预, 如化疗或放疗, 往往会诱发大规模的肿瘤细胞死亡, 若炎症消退过程受阻, 这些促炎信号会进一步招募并激活肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs), 使其被“劫持”为支持肿瘤生长和免疫逃逸的表型<sup>[10]</sup>。特异性促炎症消退介质(specialized pro-resolving mediators, SPMs)在这一过程中展现出巨大的治疗潜力, 通过重塑TAMs使其回归抗肿瘤表型, 有望逆转由治疗诱导的炎症加剧所导致的微环境恶化。从分子分型到空间组学, 再到表观遗传调控与炎症消退机制的整合研究, 正共同构建起对胃癌围术期微环境动态重塑的深度认

知。这种多维度的解析不仅解释了现有治疗手段的异质性反应,更为跨越传统分期、实现真正意义上的个体化精准免疫治疗方案设计奠定了必要基础。

## 2 胃癌微环境异质性的多维图谱

从高维单细胞与空间转录组视角,核心缺氧-坏死、前沿癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)与免疫细胞互作、病理亚型固有模板、器官特异性转移生态及三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)/免疫沙漠微观结构,共同决定治疗响应。未来需要建立空间-时间动态监测体系,将结构域特征纳入临床试验分层,以实现真正意义上的精准免疫治疗。

### 2.1 空间异质性

**2.1.1 瘤内异质性** 瘤内异质性的核心在于不同空间区室呈现出截然不同的免疫压力和结构,从而决定免疫细胞能否进入、能否维持效应功能以及能否形成有效的治疗相关免疫重塑<sup>[11]</sup>。研究人员对31例胃癌进行>20万单细胞转录组测序,发现肿瘤核心缺氧相关基因(*HIF1A*、*VEGFA*)水平及坏死评分显著高于侵袭前沿。与之对应,核心区的CD8<sup>+</sup> T细胞密度仅为前沿的0.39倍( $P<0.001$ ),且多为终末耗竭表型。空间转录组进一步证实,前沿高表达FAP<sup>+</sup>INHBA<sup>+</sup>的癌相关成纤维细胞STF3亚群(cancer-associated fibroblast subtype STF3; STF3为原研究的细胞簇编号),其通过PDGFB-PDGFRB轴与肿瘤细胞互作,驱动转移起始。同一队列中,弥漫型GC的前沿区出现独特的KLF2<sup>hi</sup>上皮细胞簇,可分泌CCL2、CXCL12,诱导浆细胞(PL4/PL5亚群)浸润;而肠型GC则以EpiInt1上皮簇为主,伴随M1型巨噬细胞及TLS形成<sup>[12]</sup>。Zhang等<sup>[13]</sup>整合24例GC单细胞及空间数据,进一步将CAF细分为iCAF、mCAF、apCAF等6个亚群,发现弥漫型样本中apCAF(CD74<sup>+</sup>PDGFR $\alpha$ <sup>+</sup>)与恶性上皮细胞空间距离<30  $\mu\text{m}$ ,显著低于肠型( $P=0.007$ ),为分型特异性治疗提供微观坐标。Huang等<sup>[14]</sup>通过56例多重免疫组织化学(multiplex immunohistochemistry, mIHC)指出,弥漫型GC的侵袭前沿以CD68<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> TAM为主,PD-L1水平显著高于肠型( $P<0.001$ ),而肠型则多见CD68<sup>+</sup>IRF8<sup>+</sup> M1-like细胞。

**2.1.2 瘤间异质性** 腹膜转移灶中间皮细胞占比可达总基质的18%~25%,并高表达MSLN、

CA125<sup>[15]</sup>;而肝转移灶则以DES<sup>+</sup>肝星状细胞浸润为主,呈现明显的器官特异性。单细胞研究发现,淋巴结转移中N2型中性粒细胞(CD66b<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>)数目显著增多,且与CD8<sup>+</sup> T细胞呈负相关( $r=-0.42$ ,  $P<0.01$ );腹膜转移则出现CCL2<sup>hi</sup>单核细胞及调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)富集,提示不同远端器官通过招募特定髓系亚群建立免疫豁免<sup>[16]</sup>。Hu等<sup>[17]</sup>单细胞轨迹分析发现,胃癌细胞在淋巴转移过程中遵循分支演化:一支保持原发灶状态(C2/C3簇),另一支获得高拷贝数变异(C10/C11簇)并上调坏死性凋亡(necroptosis)基因*CHMP3*的表达。TCGA外部队列证实,*CHMP3*高表达与更高的N分期( $\text{OR}=1.934$ ,  $P=0.005$ )及总生存缩短( $\text{HR}=1.42$ ,  $P=0.036$ )独立相关。Ma等<sup>[18]</sup>空间转录组显示,腹膜转移灶富含ACKR1<sup>+</sup>VWF<sup>+</sup>内皮细胞(Endo2亚群),该群在bulk RNA-seq中与纤维化评分呈正相关(Spearman  $\rho=0.55$ ,  $P<1\times 10^{-3}$ ),提示“血管-间质-纤维化”三联征是腹膜特异性生态位。

**2.1.3 微观结构域** 利用DSP在10例GC组织中定位到35个TLS,其中成熟二级滤泡(CD20<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>)仅出现在肠型原发灶前沿,且其密度与患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)呈正相关( $\text{HR}=0.48$ , 95% CI 0.26–0.89)。空间距离分析显示,当CD8<sup>+</sup> T细胞与TLS中心<50  $\mu\text{m}$ 时,其Granzyme B表达水平提高2.1倍,提示功能性TLS是“热肿瘤”标志<sup>[12]</sup>。通过mIHC发现,apCAF与PanCK<sup>+</sup>癌细胞间距<20  $\mu\text{m}$ 的区域,CD8<sup>+</sup> T细胞密度下降58%,且伴随胶原包被(COL5A2高表达)<sup>[13]</sup>。CLDN18.2-CAR-T(CT041)利用肠型GC表面抗原富集特征,其客观缓解率(objective response rate, ORR)达57.1%<sup>[19]</sup>。Ma等<sup>[18]</sup>在180例组织芯片中发现,TLS富集区域(lymphoid aggregate ROI)与G1冷肿瘤区域呈空间排斥(Moran's  $I=-0.21$ ,  $P=0.03$ ),但TLS内部CD20<sup>+</sup> B细胞与CD3<sup>+</sup> T细胞比值>1.5时,患者对免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)客观响应率提高3.2倍( $P=0.02$ ),提示TLS可作为空间生物标志物。Hu等<sup>[17]</sup>通过CellChat分析揭示,MDK-NCL信号轴的活化水平在淋巴结转移灶显著升高,导致CD8<sup>+</sup> T细胞功能评分下降40%。空间转录组进一步显示,MDK配体富集于肿瘤巢,而NCL受体集中于相邻间质,形成配体-受体栅栏式结构,物理性阻碍免疫细胞浸润,构成免疫豁免微区。

## 2.2 时间异质性

**2.2.1 疾病演进时序** 胃癌免疫微环境的时间异质性并非线性增强或衰减,而是随着病理连续谱型逐步完成从炎症-修复主导过渡,再到晚期免疫抑制网络相对固化。幽门螺杆菌感染相关的持续免疫浸润可形成慢性胃炎,并可能沿Correa级联推进至肠化生与胃腺癌,为这一时间序列提供了人群与病理学层面的支撑<sup>[20]</sup>。经典的胃癌发生级联提示,癌前阶段长期抗原刺激与黏膜损伤修复并行,为后续的免疫逃逸预埋条件。进入早癌窗口期,免疫系统对异常上皮早期监视与肿瘤细胞适应性逃逸开始呈现免疫编辑的特征。He等<sup>[21]</sup>基于肠化生亚型与早期胃癌的免疫图谱分析,提示从癌前到早癌存在关键免疫生态转换节点;进展至晚期,免疫微环境形成相对固化的免疫抑制网络。在胃癌腹膜转移中,腹腔驻留巨噬细胞可被肿瘤重编程为M2样表型,介导T细胞排斥、Treg募集并促成化疗耐受。与此同时,基质与成纤维细胞亚群也可加固免疫抑制生态位,C3<sup>+</sup>CAF与CD8<sup>+</sup>T细胞功能障碍及治疗耐受相关<sup>[22]</sup>。因此,这一时序不是线性恶化,而是阶段性转变;围术期干预可能进一步改变其走向。有研究表明,胃癌细胞可通过SERPINE1促进外泌体let-7g-5p递送,驱动巨噬细胞向M2极化并促进肿瘤进展<sup>[23]</sup>。

**2.2.2 治疗驱动演变** 围术期治疗为胃癌TME施加持续的外源作用,使其在免疫激活与免疫抑制两种方向之间发生重塑<sup>[24-27]</sup>。一方面可能导致免疫原性细胞死亡,促进肿瘤抗原释放,进而促进树突状细胞成熟与效应T细胞募集<sup>[28]</sup>。另一方面治疗也可能筛选出更具侵袭性、免疫抑制的克隆,并且触发组织修复和纤维化样反应,使得髓系抑制与基质屏障增强,导致进一步冷化<sup>[29]</sup>。在ICI靶向治疗压力下,胃癌可出现获得性耐药,其基础包括肿瘤免疫逃逸与TME免疫抑制<sup>[30-31]</sup>。Wei等<sup>[32]</sup>报道,FAP<sup>+</sup>癌相关成纤维细胞可上调PD-L1并直接抑制T细胞抗肿瘤免疫,从而为“检查点抑制相关的免疫功能受限/耗竭加深”提供基质层面的机制支点。这种抑制性再平衡并非不可塑。Luo等<sup>[33]</sup>的研究显示,VEGFR2抑制剂apatinib能重塑免疫抑制性TME,并与抗PD-1治疗产生协同。然而,即便外在抑制网络被部分松动,肿瘤内在的异质性与选择压力仍可推动耐药演化。在T-DXd治疗相关的探索性分析中,Shitara等<sup>[34]</sup>基于DESTINY-Gastric01的探索性生物标志物分析提示,

HER2相关分子特征存在显著时空异质性,并可能在T-DXd等ADC治疗选择压力下呈动态变化;ctDNA与组织层面的多维证据共同指向获得性耐药并非仅由TME决定,也受到肿瘤细胞内在克隆/靶点状态重塑的驱动。现有研究多为横断面设计,仅在单一或少数时间点(治疗前、术后)进行采样,难以捕捉微环境演进的连续动态。围术期化疗-免疫联合治疗诱导的免疫重塑可能在数小时至数天内发生关键转折,但目前的采样频率远不足以解析窗口。更关键的是,治疗诱导的耐药克隆选择、表观遗传重编程等过程具有随机性和个体差异性,基于群体平均的时序分析可能掩盖关键的个体差异信号。高频、微创的动态监测手段的缺乏,使得我们无法实时追踪微环境状态转换,错失了干预的最佳时机。

## 2.3 细胞与分子组分异质性

胃癌微环境的细胞与分子组异质性并非简单的某类细胞多或少,而是体现在免疫与基质细胞的功能状态谱,组织内的空间结构域、细胞间的互作网络以及缺氧/酸化/营养竞争与力学屏障等环境约束共同塑造的“功能生态位”<sup>[35]</sup>。因此,同一患者不同部位或不同时间点可呈现免疫激活与免疫排斥等截然不同的表型,并直接影响免疫细胞能否维持杀伤功能。从细胞间通信关系看,Sun等<sup>[36]</sup>对10例胃癌患者的肿瘤/旁肿瘤组织及配对外周血进行scRNA-seq并结合TCR/BCR谱系分析,构建了166 533个细胞的图谱,揭示了胃癌TME存在以TAM与LAMP3<sup>+</sup>DC为枢纽、与肿瘤相关基质细胞(tumor-associated stromal cells, TASCs)高度耦合的细胞互作网络。这一结果提示,肿瘤内即便存在免疫浸润,效应反应也未必充分。在空间维度上,免疫抑制往往表现为区域化组织而非均质分布。空间转录组研究进一步揭示,肿瘤基质中的CCL2<sup>+</sup>成纤维细胞可与STAT3激活的巨噬细胞形成免疫抑制性串扰网络,在组织结构上塑造抑制性微区并限制抗肿瘤免疫反应<sup>[37]</sup>。因此,免疫抑制不仅是信号层面的抑制,也常伴随结构层面的隔离,使效应细胞在空间上被边缘化。进一步地,随着肿瘤的进展,细胞外基质发生显著变化,包括胶原沉积、基质交联以及硬度增强,这些变化深刻影响着免疫细胞的浸润能力和药物的有效性。研究表明,ECM的物理特性对免疫微环境的构建具有重要作用,这些特性不仅是免疫细胞浸润的障碍,也成为免疫排斥的“硬约束”。胶原纤维密集有序排列

以及粘连蛋白的异常沉积, 通过这种机械信号改变T细胞的活化和功能, 进而导致免疫治疗的抵抗<sup>[38]</sup>。与此同时, 间质液体压力升高降低灌注效率并阻碍药物在组织内扩散, 纤维化与基质致密化还会通过正反馈进一步激活CAF与肿瘤细胞的侵袭/修复样程序<sup>[39]</sup>。细胞因子/趋化因子谱决定免疫细胞募集结构与定位, 使效应T细胞与抑制性细胞(Treg、髓系抑制细胞)在不同空间域占位; 而缺氧、酸中毒与营养耗竭则通过代谢竞争直接限制T细胞细胞毒程序并促进抑制性髓系表型占优, 形成“代谢型免疫抑制”。

组学数据擅长揭示相关性, 但免疫微环境中细胞互作网络的功能结局仍需要实验验证。目前多数研究依赖配体-受体共定位分析(如CellChat)推断细胞通信, 但缺乏对特定信号轴的功能性阻断或激活实验<sup>[40-41]</sup>。例如, FAP<sup>+</sup> CAF通过PDGFB-PDGFRB轴促进肿瘤进展的机制虽被广泛报道, 但靶向该轴的临床干预(如联合PDGFR抑制剂)在胃癌中的疗效尚未得到前瞻性验证。此外, 动物模型(如PDX、类器官)难以完全复现人类胃癌的免疫-基质互作特征, 导致机制研究向临床转化的外推性存疑<sup>[42-43]</sup>。现有分子分型(TCGA、ACRG)与新型空间免疫表型(如TLS密度、CAF空间分布)尚未实现有效整合。临床医生面临“多维度、多标志物”的决策困境: 当CPS评分、dMMR状态、TLS成熟度、FAscore等指标出现不一致时, 缺乏优先级排序的循证依据。更棘手的是, 肿瘤内异质性意味着不同病灶区域可能呈现截然不同的免疫表型, 单点活检的“抽样偏差”可能

导致治疗决策失误。如何构建整合多维度信息的决策算法, 仍是未解难题。

3 围术期干预下的免疫微环境动态重塑机制

围术期化疗联合PD-1阻断剂显著改善了胃癌的病理学转归, 其核心机制在于通过系统性地重新编排肿瘤微环境, 将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤。这种联合疗法不仅能够显著提高病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率, 且在应答者的残余病灶中促进了免疫细胞浸润, 包括CD8<sup>+</sup> T细胞、B细胞以及CD4<sup>+</sup>记忆激活T细胞的富集<sup>[44]</sup>。更为关键的特征在于巨噬细胞极化的动态转变, 联合治疗通过诱导M1/M2巨噬细胞比例的显著上升, 增强了微环境中的促炎抗肿瘤活性, 这在动物模型中也得到了验证, 表现为肿瘤内TNF-α水平的提升与CD8<sup>+</sup>效应T细胞数量的增加。临床生物标志物的分析进一步证实, CPS评分>1以及dMMR/EBV阳性状态能够显著增强这种免疫重塑效应, 为围术期联合治疗方案的选择提供了精准的指导依据。相比之下, 单纯新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)虽然也能在一定程度上调节免疫微环境, 但其作用路径与强度与联合免疫治疗存在显著差异(表1)。

研究发现, 标准NAC能够显著降低肿瘤基质中FOXP3<sup>+</sup> Treg的比例, 从而消除部分免疫抑制作用, 这一现象在临床应答者中尤为显著<sup>[45]</sup>。此外, 化疗诱导的CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞水平提升往往伴随着T细胞受体(T-cell receptor, TCR)多样性的增加, 特

表1 肿瘤治疗敏感性与耐药性的生物标志物及细胞学特征

| Table 1 Biomarkers and cellular characteristics of tumor treatment sensitivity and resistance |                                                            |                                                 |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 特征维度<br>Feature                                                                               | 围术期化疗+PD-1阻断剂<br>Perioperative chemotherapy+PD-1 blockade  | 单纯新辅助化疗<br>NAC (neoadjuvant chemotherapy) alone | 治疗不应答/耐药<br>Nonresponse/resistance                               |
| Microenvironment phenotype                                                                    | Cold-to-hot tumor transition                               | Partial relief of immunosuppression             | Disrupted balance between immunosuppression and inflammation     |
| Key cellular changes                                                                          | M1 macrophages ↑; CD8 <sup>+</sup> T cells ↑;<br>B cells ↑ | Treg cells ↓; TCR diversity ↑                   | Neutrophils ↓;<br>dendritic cells ↓                              |
| Molecular/signaling changes                                                                   | Increased TNF-α levels                                     | Tumor antigen release                           | Downregulated IL-6/JAK/STAT3 signaling                           |
| Biomarkers/signatures                                                                         | CPS>1; dMMR/EBV positivity                                 | Immune repertoire remodeling                    | MYC amplification (sensitivity); MDM2 amplification (resistance) |

↑: 升高; ↓: 降低。  
↑: increase; ↓: decrease.

别是在接受XELOX方案的患者中。这种免疫库的重组表明,化疗能够通过释放肿瘤抗原和削减抑制性组分,为内源性抗肿瘤免疫的激活创造窗口期,这一结论强调了术后残余肿瘤免疫特征在预测患者长期生存及制定个体化后续治疗方案中的独立价值<sup>[46]</sup>。

然而,免疫微环境的重塑过程并非均一,基因组层面的异质性往往介导了不同的治疗响应特征及耐药机制。多组学整合分析显示,治疗后非应答者的免疫信号与炎症通路呈现系统性下调,且伴随中性粒细胞和树突状细胞比例的显著下降,反映出一种免疫抑制-促炎平衡的破坏<sup>[47]</sup>。除了经典的免疫检查点和基因组变异外,黏附分子信号通路在微环境物理结构与免疫浸润的偶联中也扮演了关键角色。通过构建焦点黏附(focal adhesion, FA)相关预测模型,并计算焦点黏附评分(focal adhesion score, FAScore),研究者能够有效识别免疫抑制型微环境。该模型涵盖了EGFR、MET、MAPK9、PXN和PAK6五个核心基因<sup>[48]</sup>。高FAScore通常对应着浆细胞、B细胞及CD8<sup>+</sup> T细胞浸润情况的减少,提示微环境向促肿瘤表型转变。这种基于焦点黏附通路的评分体系不仅与基因组不稳定性相关,更在多个独立队列中证明了其在预测化疗耐药及预后评估中的潜力,为解析微环境重塑的物理特征与免疫极化之间的复杂关联提供了新视角。这种多维度的免疫重塑模式为后续探讨外泌体介导的胞间通信及代谢重编程奠定了生物学基础。

#### 4 外泌体与代谢特征在时空演进中的角色

胃癌围术期的时空演进不仅是细胞维度的更迭,更是外泌体通信与代谢特征高度耦合的过程。缺氧作为肿瘤微环境(TME)的核心压力源,通过重塑外泌体的生物发生与异质性,构建了肿瘤细胞间的适应性反馈逻辑<sup>[49-50]</sup>。在缺氧诱导下,胃癌细胞分泌的外泌体在粒径与载荷上发生显著改变,这种变异并非随机分布,而是通过特定的分子通路介导肿瘤微环境的恶性转化<sup>[9,49]</sup>。例如,缺氧驱动的外泌体miR-301a-3p能够靶向PHD3并抑制HIF-1 $\alpha$ 的降解,从而在受体细胞中形成促进肿瘤进展的正反馈循环。这种机制揭示了缺氧压力如何通过外泌体这一载体,在时空尺度上维持并放大肿瘤的生存信号<sup>[51]</sup>。

在这种动态网络中,外泌体携带的非编码

RNA(non-coding RNA, ncRNA)充当了精准调控肿瘤、基质与免疫细胞间远端串联的关键“信使”。研究表明,外泌体中的miR-21和lncRNA-GC1等组分通过介导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)与免疫规避,深度参与了胃癌的腹膜转移与化疗耐药过程<sup>[10,52-53]</sup>。外泌体不仅直接作用于肿瘤细胞,还通过诱导巨噬细胞向M2型极化或促使中性粒细胞激活,重塑了围术期的免疫抑制格局<sup>[54-55]</sup>。这种由外泌体介导的多细胞互作,使得TME从早期的局部失稳演变为复杂的全身性免疫逃逸状态。相比于传统的分期指标,外泌体ncRNA(如lncRNA-GC1、miR-106a-5p)在早期筛查与预后评估中展现出更高的灵敏度,为解析围术期微环境的细微波动提供了分子证据。

代谢特征的重塑与外泌体通信同样紧密相连,特别是铜代谢与免疫浸润之间的耦合关系,为理解治疗响应提供了新的视角。放射性同位素追踪技术的突破,为在临床实践中捕捉上述外泌体与代谢特征的实时动态提供了关键支撑<sup>[56-57]</sup>。采用NBS(N-bromosuccinimide)介导的快速标记策略,仅需1 min即可完成对外泌体的标记,这种非侵入性示踪技术能够在体内精确监测细胞外囊泡的药代动力学与肿瘤趋向性<sup>[58]</sup>。通过PET成像实时观察外泌体在不同器官及肿瘤区域的富集情况,研究者能够从时空多组学视角定量分析围术期干预对微环境通信的影响。这种从分子机制到示踪技术的全链条整合,不仅深化了对胃癌微环境重塑的理解,也为构建基于时空演进逻辑的个体化精准评估体系奠定了实验与理论基础。虽然铜代谢、缺氧诱导的外泌体通信等代谢特征被证实与免疫抑制相关,但代谢重编程与免疫功能之间的因果关系仍不清晰。现有研究多聚焦于单一代谢通路,缺乏对代谢网络全局性重塑的系统解析。此外,针对代谢微环境的干预策略(如乳酸脱氢酶抑制剂)在胃癌中的临床探索仍处于早期阶段,其安全性与有效性有待验证。

#### 5 引领个体化治疗:精准评估体系与临床转化前景

胃癌围术期精准诊疗体系的构建,要求临床决策从单一的时间点评估转向多维度、全周期的动态监控。血清学标志物CEA与CA19-9的动态转归在此过程中展现出卓越的临床预测价值,不仅能够反

映新辅助化疗(NAC)后的病理缓解程度,更与患者的总体生存期(OS)密切相关<sup>[59-60]</sup>。研究表明,NAC结束后标志物恢复至规范化水平的患者,其中位生存期显著优于持续升高者,这种动态变化能够有效弥补基线状态评估的不足,成为优化后续治疗方案的关键依据<sup>[59]</sup>。他们通过对标志物水平升高人群进行的RNA测序进一步探究发现,差异表达基因显著富集于Wnt、mTOR与Hippo等信号通路,提示该亚群存在更高的微转移负荷。这种从宏观血清学指标向微观分子特征的映射,为理解肿瘤微环境(TME)的动态重塑提供了窗口,也凸显了传统病理缓解评估[如肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)]在捕捉全身性微转移风险方面的局限性。

在解剖学评估层面,传统的淋巴结分期方式往往忽略了不同转移部位对预后的差异化贡献,限制了风险分层的精度。为了弥补这一缺陷,改良转移淋巴结(modified metastatic lymph node, MMLN)分期系统通过整合胃周转移淋巴结(perigastric metastatic lymph nodes, PMLN)与胃周外转移淋巴结(extra-perigastric metastatic lymph nodes, EMLN)的分布特征,构建了更具预后鉴别力的评估模型<sup>[61]</sup>。该模型的权重系数提示,EMLN对患者生存预后具有更强的负面影响。在高质量D2淋巴结清扫的前提下,MMLN

在多个验证队列中均表现出优于美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期的判别能力与同质性,为围术期个体化诊疗闭环提供了坚实的形态学基础<sup>[61]</sup>。这种基于解剖部位与数量并重的评估思路,与时空组学强调的空间异质性不谋而合,有助于临床医生更准确地识别高复发风险个体。

为了进一步跨越宏观影像、血清学与微观细胞组分之间的尺度鸿沟,UniCell Deconvolve(基于UCD-Base模型)等前沿计算工具的引入至关重要。作为一种深度学习驱动的去卷积分析模型,UniCell能够在无需背景参考数据的情况下,从全转录组数据中精确解析细胞类型组成及其空间背景<sup>[62]</sup>。这种计算能力的提升,使得从宏观临床指标向微观微环境图谱的尺度对齐成为可能,进而揭示肿瘤内炎症-纤维化反应等关键病理特征。针对微小病灶的术中精准识别,CD24靶向的第二近红外窗口(second near-infrared window, NIR-II)荧光成像技术提供了突破性的导航手段。相比于传统的近红外一区成像,NIR-II探针在检测亚毫米级病灶时表现出更高的靶标背景比(target-to-background ratio, TBR),能够敏锐捕捉内镜及肉眼难以识别的微小腺瘤或癌变组织<sup>[63]</sup>(图1)。

这种由动态血清学标志物、精准解剖分期、多组学去卷积计算以及高灵敏度分子影像构成的多模

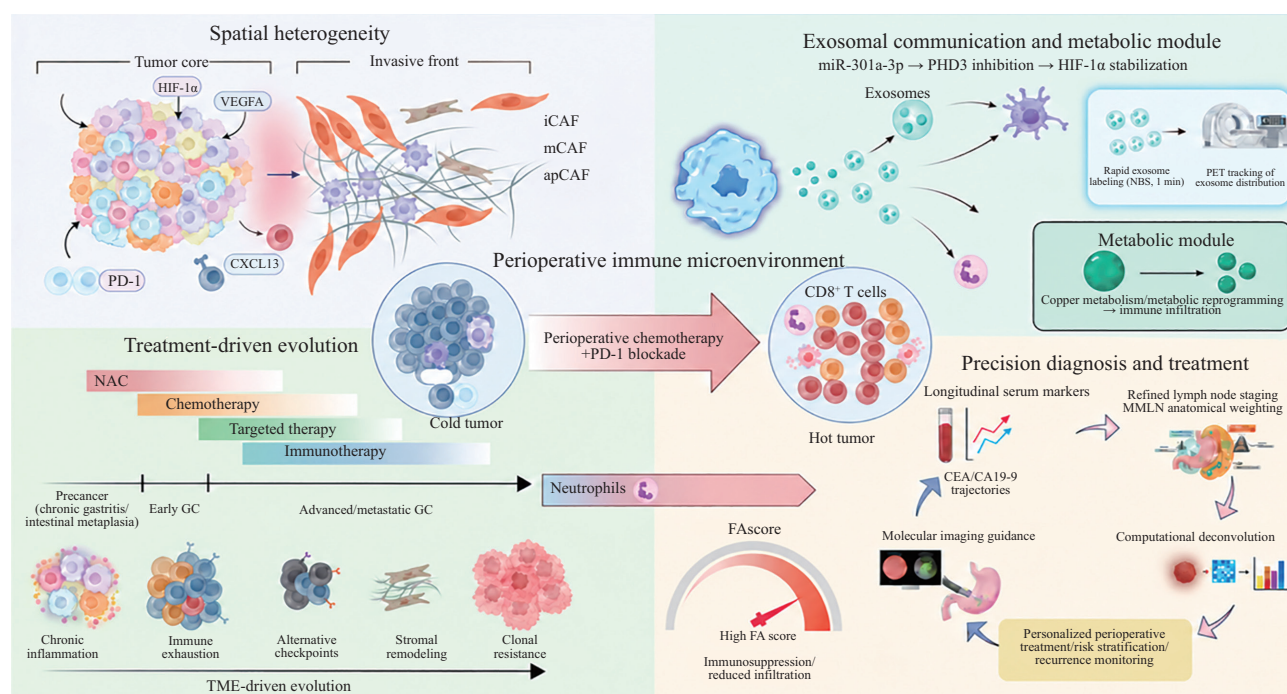


图1 胃癌围术期免疫微环境时空多组学视角与个体化治疗闭环

Fig.1 Spatiotemporal multi-omics perspectives on the perioperative immune microenvironment in gastric cancer and personalized closed-loop treatment

态评估体系,共同驱动了胃癌围术期从经验性治疗向个体化精准干预的范式转变。通过将时空组学的微观发现转化为可操作的临床工具,医疗团队能够在围术期的各个关键节点实现对肿瘤生物学行为的实时感知。尽管目前部分技术仍处于临床转化早期,但其所构建的精准评估框架已初步实现了诊疗闭环,为改善局部晚期胃癌患者的远期预后提供了新的技术路径。

## 6 现有局限与对未来的展望

下一代研究应推动“空间组学+功能成像+液体活检”的深度融合<sup>[64-65]</sup>。开发能够同时捕获转录组、蛋白组与代谢组信息的多组学空间平台(如空间多组学质谱成像),将显著提升对微环境状态的综合刻画能力。更关键的是,构建跨中心的隐私保护型数据库,训练具有泛化能力的AI决策模型。这类模型需要整合病理图像、基因组变异、血清标志物动态与临床特征,输出个体化的治疗响应概率与最优方案推荐,实现从“描述性综述”到“预测性决策”的跨越。例如,基于深度强化学习的自适应治疗算法,可根据患者实时反馈动态调整化疗-免疫联合的剂量与时机<sup>[66]</sup>。

突破组织活检的时空限制,开发基于超高灵敏度液体活检的免疫微环境“数字孪生”技术。通过单分子测序追踪ctDNA的甲基化模式与片段组学特征,间接推断肿瘤整体的免疫编辑状态<sup>[67-68]</sup>;结合外泌体蛋白质组与ncRNA谱的动态变化,构建微环境重塑的“分子时钟”<sup>[69]</sup>。更具前瞻性的方向是,开发可植入式微流控传感器或纳米探针,实现腹腔内免疫因子(如IFN- $\gamma$ 、IL-6、TGF- $\beta$ )的连续原位监测,为围术期治疗提供实时反馈。这种“闭环监控”模式将彻底改变当前“预设方案-被动评估”的粗放式管理。

从描述性图谱向干预性研究转型,需要建立能够精确操控特定细胞亚群或信号通路的工具。结合CRISPR-Cas9基因编辑与类器官-免疫共培养体系,可在患者来源的模型中验证关键细胞互作的功能后果。例如,通过特异性敲除CAF的*INHBA*基因或阻断MDK-NCL信号轴,观察对CD8<sup>+</sup> T细胞浸润及治疗敏感性的影响<sup>[70]</sup>。在空间维度,利用光遗传学或化学遗传学技术,实现对特定微区域细胞活动的远程操控,从而验证空间结构对治疗响应的因果贡献<sup>[71-72]</sup>。这些功能性研究将为联合治疗方案的设计提供明确

的分子靶点。

传统临床试验的固定分组设计难以应对微环境的快速演变。未来需要推广平台试验(platform trial)与“伞式/篮式试验”(umbrella/basket trial)的适应性架构,允许根据实时生物标志物动态调整治疗臂。例如,在围术期免疫治疗试验中,设置基于ctDNA清除率或外泌体免疫评分的中期评估节点,对响应不佳者及时切换至替代方案(如联合CAF靶向药物或代谢调节剂)<sup>[73-74]</sup>。这不仅提高患者个体获益,也能加速有效策略的识别。同时,建立真实世界证据采集体系,利用电子病历与多组学数据的联动,持续优化决策模型。

针对代谢微环境的干预将成为打破免疫抑制的新突破口。未来研究需要绘制胃癌特异性的“代谢-免疫互作图谱”,识别关键的代谢检查点(如CD39-腺苷通路、IDO1-犬尿氨酸通路)<sup>[75-76]</sup>。开发具有肿瘤微环境响应性的纳米递送系统,实现代谢调节剂(如乳酸清除酶、铜螯合剂)与免疫检查点抑制剂的时空协同释放,既增强抗肿瘤免疫,又降低系统毒性。此外,探索饮食干预(如短期禁食<sup>[77]</sup>、生酮饮食<sup>[78]</sup>)对围术期免疫微环境的调节作用,这种非药物策略具有低成本、低风险的独特优势,值得在前瞻性研究中验证。

摒弃简单的二元分类,建立基于多参数积分的免疫微环境连续谱系模型。该模型应整合免疫细胞密度、功能状态、空间分布、代谢特征及基质约束等多维信息,输出个体化的免疫治疗可及性评分。更重要的是,解析驱动表型转换的事件(如特定转录因子的表观遗传激活、关键基因突变),开发针对性的逆转策略。

首先,需要建立国际统一的胃癌空间组学数据标准与质量控制体系,推动多中心前瞻性队列的构建。其次,新型生物标志物(如TLS空间成熟度评分、动态外泌体谱)需要经过严格的临床验证,证明其独立于传统分期的预后价值与指导治疗选择的效用。监管层面,需要与药监机构协作,制定适应性试验设计的审评指南,加速创新疗法的获批。最终,通过医患共同决策(shared decision-making)界面的开发,将复杂的组学信息转化为患者可理解的治疗选择,实现精准医学的人文关怀维度。

胃癌围术期免疫微环境的时空多组学解析,尽管技术整合、动态监测与因果验证等挑战依然存在,

但AI驱动的智能决策、微创实时监测与代谢-免疫联合干预等前沿方向,已勾勒出个体化治疗的清晰图景。未来的核心任务,是将这些分散的技术突破凝聚为连贯的临床解决方案,使每一位胃癌患者都能获得基于其肿瘤独特生物学特征的定制化治疗,真正实现从“经验医学”到“精准医学”的范式革命。

### 参考文献 (References)

- [1] Díaz del Arco C, Fernández Aceñero M J, Ortega Medina L. Molecular classifications in gastric cancer: a call for interdisciplinary collaboration [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(5): 2649.
- [2] Ma Z H, Gao X Y, Shuai Y, et al. The m<sup>6</sup>A epitranscriptome opens a new charter in immune system logic [J]. *Epigenetics*, 2021, 16(8): 819-837.
- [3] Luo Y M, Peng H X, Yao Q, et al. Immunosuppressive immune microenvironment landscapes in VISTA-high gastric cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2026, 134(7): 1066-1079.
- [4] Wang J X, Yang X, Dai X, et al. Tumor immune contexture model predicts prognosis and immunotherapy response in gastric cancer [J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2025, 27(12): e70065.
- [5] Cai X L, Xiao X, Zhang C C, et al. Perioperative immunotherapy in gastric cancer: walking a fine line between hope and caution [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1722749.
- [6] Nguyen M H, Do-Huu H H, Nguyen P T, et al. Translational deep learning models for risk stratification to predict prognosis and immunotherapy response in gastric cancer using digital pathology [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2025, 23(1): 1419.
- [7] Feng B, Shi J F, Huang L B, et al. Robustly federated learning model for identifying high-risk patients with postoperative gastric cancer recurrence [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 742.
- [8] Tian M X, Yao Z, Zhou Y F, et al. DeepRisk network: an AI-based tool for digital pathology signature and treatment responsiveness of gastric cancer using whole-slide images [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2024, 22(1): 182.
- [9] Sulciner M L, Serhan C N, Gilligan M M, et al. Resolvins suppress tumor growth and enhance cancer therapy [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2018, 215(1): 115-140.
- [10] Lavy M, Gauttier V, Poirier N, et al. Specialized pro-resolving mediators mitigate cancer-related inflammation: role of tumor-associated macrophages and therapeutic opportunities [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 702785.
- [11] Pelka K, Hofree M, Chen J H, et al. Spatially organized multicellular immune hubs in human colorectal cancer [J]. *Cell*, 2021, 184(18): 4734-4752.e20.
- [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*, 2022, 12(3): 670-691.
- [13] Zhang X J, Ren B, Liu B, et al. Single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal the heterogeneity and intercellular communication of cancer-associated fibroblasts in gastric cancer [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2025, 23(1): 344.
- [14] Huang Y K, Wang M Y, Sun Y, et al. Macrophage spatial heterogeneity in gastric cancer defined by multiplex immunohistochemistry [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3928.
- [15] Wang B Y, Song B Y, Li Y, et al. Mapping spatial heterogeneity in gastric cancer microenvironment [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 172: 116317.
- [16] Qian Y, Zhai E T, Chen S L, et al. Single-cell RNA-seq dissecting heterogeneity of tumor cells and comprehensive dynamics in tumor microenvironment during lymph nodes metastasis in gastric cancer [J]. *International Journal of Cancer*, 2022, 151(8): 1367-1381.
- [17] Hu Y H, Shen F, Zhang H H, et al. Single-cell and spatial dissection of necroptosis spatiotemporal evolution driving lymph node metastasis in gastric cancer [J]. *Cell Death Discovery*, 2025, 11(1): 535.
- [18] Ma H R, Srivastava S, Ho S W T, et al. Spatially resolved tumor ecosystems and cell states in gastric adenocarcinoma progression and evolution [J]. *Cancer Discovery*, 2025, 15(4): 767-792.
- [19] Qi C S, Gong J F, Li J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results [J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(6): 1189-1198.
- [20] Hu W, Chen Z M, Wang Y, et al. Single-cell RNA sequencing dissects the immunosuppressive signatures in *Helicobacter pylori*-infected human gastric ecosystem [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 3903.
- [21] Groen-van Schooten T S, Franco Fernandez R, van Grieken N C T, et al. Mapping the complexity and diversity of tertiary lymphoid structures in primary and peritoneal metastatic gastric cancer [J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2024, 12(7): e009243.
- [22] Zhao Z X, Xiong S, Gao J P, et al. C3<sup>+</sup> cancer-associated fibroblasts promote tumor growth and therapeutic resistance in gastric cancer via activation of the NF-κB signaling pathway [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2024, 22(1): 1130.
- [23] Ye Z Z, Yi J F, Jiang X Y, et al. Gastric cancer-derived exosomal let-7g-5p mediated by SERPINE1 promotes macrophage M2 polarization and gastric cancer progression [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2025, 44(1): 2.
- [24] Kim R, An M, Lee H, et al. Early tumor-immune microenvironmental remodeling and response to first-line fluoropyrimidine and platinum chemotherapy in advanced gastric cancer [J]. *Cancer Discovery*, 2022, 12(4): 984-1001.
- [25] Wang Y J, Gao P, Hao Z B, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on the tumor immune microenvironment in gastrointestinal tumors [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 1054598.
- [26] Janjigian Y Y, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *The Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40.
- [27] Sang S T, Sun Z P, Zheng W B, et al. TME-guided deep learning predicts chemotherapy and immunotherapy response in gastric cancer with attention-enhanced residual swin transformer [J]. *Cell Reports Medicine*, 2025, 6(8): 102242.
- [28] Moriya T, Kitagawa K, Hayakawa Y, et al. Immunogenic tumor cell death promotes dendritic cell migration and inhibits tumor growth via enhanced T cell immunity [J]. *iScience*, 2021, 24(5): 102424.

- [29] Ma L, Mao J H, Barcellos-Hoff M H. Systemic inflammation in response to radiation drives the genesis of an immunosuppressed tumor microenvironment [J]. *Neoplasia*, 2025, 64: 101164.
- [30] Schoenfeld A J, Hellmann M D. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 443-455.
- [31] Kwon M, An M, Klempner S J, et al. Determinants of response and intrinsic resistance to PD-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer [J]. *Cancer Discovery*, 2021, 11(9): 2168-2185.
- [32] Wei R Y, Song J Q, Liu C C, et al. FAP upregulates PD-L1 expression in cancer-associated fibroblasts to exacerbate T cells dysfunction and suppress anti-tumor immunity [J]. *Cancer Letters*, 2025, 612: 217475.
- [33] Luo Q C, Dong Z N, Xie W, et al. Apatinib remodels the immunosuppressive tumor ecosystem of gastric cancer enhancing anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Cell Reports*, 2023, 42(5): 112437.
- [34] Shitara K, Bang Y J, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced gastric cancer: exploratory biomarker analysis of the randomized, phase 2 DESTINY-Gastric01 trial [J]. *Nature Medicine*, 2024, 30(7): 1933-1942.
- [35] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [36] Sun K Y, Xu R D, Ma F H, et al. scRNA-seq of gastric tumor shows complex intercellular interaction with an alternative T cell exhaustion trajectory [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 4943.
- [37] Lee S H, Lee D, Choi J, et al. Spatial dissection of tumour microenvironments in gastric cancers reveals the immunosuppressive crosstalk between *CCL2*<sup>+</sup> fibroblasts and *STAT3*-activated macrophages [J]. *Gut*, 2025, 74(5): 714-727.
- [38] Xiao Z C, Tan Y T, Cai Y J, et al. Nanodrug removes physical barrier to promote T-cell infiltration for enhanced cancer immunotherapy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2023, 356: 360-372.
- [39] Yuan Z N, Li Y P, Zhang S F, et al. Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments [J]. *Molecular Cancer*, 2023, 22(1): 48.
- [40] Jin S Q, Guerrero-Juarez C F, Zhang L H, et al. Inference and analysis of cell-cell communication using CellChat [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1088.
- [41] Dimitrov D, Türei D, Garrido-Rodriguez M, et al. Comparison of methods and resources for cell-cell communication inference from single-cell RNA-seq data [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3224.
- [42] Liu Y H, Wu W T, Cai C J, et al. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 160.
- [43] Chang C H, Tsai C C, Cheng C F, et al. Tumor organoids: a review of culture methods, applications in cancer research, precision medicine, and drug development [J]. *Tzu Chi Medical Journal*, 2025, 37(4): 360-370.
- [44] Tang X H, Li M Y, Wu X L, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade plus chemotherapy induces a high pathological complete response rate and anti-tumor immune subsets in clinical stage III gastric cancer [J]. *OncoImmunology*, 2022, 11(1): 2135819.
- [45] Li K, Chen F C, Xie H J. Decreased FOXP3<sup>+</sup> and GARP<sup>+</sup> Tregs to neoadjuvant chemotherapy associated with favorable prognosis in advanced gastric cancer [J]. *OncoTargets and Therapy*, 2016, 9: 3525-3533.
- [46] Xing X F, Shi J Y, Jia Y N, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the immune microenvironment in gastric cancer as determined by multiplex immunofluorescence and T cell receptor repertoire analysis [J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2022, 10(3): e003984.
- [47] Li Z Y, Gao X Y, Peng X X, et al. Multi-omics characterization of molecular features of gastric cancer correlated with response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Science Advances*, 2020, 6(9): eaay4211.
- [48] Tang X H, Wu X L, Guo T, et al. Focal adhesion-related signatures predict the treatment efficacy of chemotherapy and prognosis in patients with gastric cancer [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 808817.
- [49] He G P, Peng X Q, Wei S B, et al. Exosomes in the hypoxic TME: from release, uptake and biofunctions to clinical applications [J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 19.
- [50] Xia X, Wang S C, Ni B, et al. Hypoxic gastric cancer-derived exosomes promote progression and metastasis via MiR-301a-3p/PHD3/HIF-1 $\alpha$  positive feedback loop [J]. *Oncogene*, 2020, 39(39): 6231-6244.
- [51] Tang X H, Guo T, Gao X Y, et al. Exosome-derived noncoding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications [J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1): 99.
- [52] Li Q, Li B W, Li Q, et al. Exosomal miR-21-5p derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via mesothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(9): 854.
- [53] Guo X, Lü X H, Ru Y, et al. Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: a multiphase study [J]. *JAMA Surgery*, 2020, 155(7): 572-580.
- [54] Deng C C, Huo M Y, Chu H W, et al. Exosome circATP8A1 induces macrophage M2 polarization by regulating the miR-1-3p/STAT6 axis to promote gastric cancer progression [J]. *Molecular Cancer*, 2024, 23(1): 49.
- [55] Zhang X, Shi H, Yuan X, et al. Tumor-derived exosomes induce N2 polarization of neutrophils to promote gastric cancer cell migration [J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 146.
- [56] Hwang D W, Choi H, Jang S C, et al. Noninvasive imaging of radiolabeled exosome-mimetic nanovesicle using <sup>99m</sup>Tc-HMPAO [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 15636.
- [57] Almeida S, Santos L, Falcão A, et al. *In vivo* tracking of extracellular vesicles by nuclear imaging: advances in radiolabeling strategies [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(24): 9443.
- [58] Guo Q, Zhao C K, Gao X Y, et al. One-minute iodine isotope labeling technology enables noninvasive tracking and quantification of extracellular vesicles in tumor lesions and intact animals [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2023, 20(7): 3672-3682.
- [59] Tang X H, Wu X L, Gan X J, et al. Using normalized carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19 to predict and monitor the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(15): 12192.

- [60] Liu Z N, Wang Y K, Shan F, et al. Combination of tumor markers predicts progression and pathological response in patients with locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy treatment [J]. *BMC Gastroenterology*, 2021, 21(1): 283.
- [61] Li Z Y, Wu X L, Gao X Y, et al. Development and validation of a novel staging system integrating the number and location of lymph nodes for gastric adenocarcinoma [J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 124(5): 942-950.
- [62] Charytonowicz D, Brody R, Sebra R. Interpretable and context-free deconvolution of multi-scale whole transcriptomic data with UniCell deconvolve [J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 1350.
- [63] Guo X Y, Luo S L, Wang X F, et al. CD24-targeted NIR-II fluorescence imaging enables early detection of colorectal neoplasia [J]. *Cancer Research*, 2024, 84(23): 4099-4113.
- [64] Liu Y H, Dai Y B, Wang L H. Spatial omics at the forefront: emerging technologies, analytical innovations, and clinical applications [J]. *Cancer Cell*, 2026, 44(1): 24-49.
- [65] Ma L W, Guo H L, Zhao Y X, et al. Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 336.
- [66] Rahimi F, Samadi M. Delay-aware chemotherapy dosing via on-line critic learning [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 43510.
- [67] Stutheit-Zhao E Y, Sanz-Garcia E, Liu Z H, et al. Early changes in tumor-naïve cell-free methylomes and fragmentomes predict outcomes in pembrolizumab-treated solid tumors [J]. *Cancer Discovery*, 2024, 14(6): 1048-1063.
- [68] Tsui W H A, Jiang P Y, Lo Y M D. Cell-free DNA fragmentomics in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(10): 1792-1814.
- [69] Kumar M A, Baba S K, Sadida H Q, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 27.
- [70] Nair H B, Nair A, Liu Y G, et al. Midkine (MDK) as a central regulator of the tumor microenvironment: from developmental cytokine to therapeutic target [J]. *Cancer Letters*, 2026, 641: 218258.
- [71] Tan P, He L, Han G, et al. Optogenetic immunomodulation: shedding light on antitumor immunity [J]. *Trends in Biotechnology*, 2017, 35(3): 215-226.
- [72] Dou Y L, Chen R, Liu S Y, et al. Optogenetic engineering of STING signaling allows remote immunomodulation to enhance cancer immunotherapy [J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 5461.
- [73] Lu C, Tufail M, Jiang C H, et al. Exosomal biomarkers and immune checkpoint inhibitors: advancements and future prospects [J]. *Cancer Cell International*, 2025, 25(1): 234.
- [74] Valenza C, Saldanha E F, Gong Y, et al. Circulating tumor DNA clearance as a predictive biomarker of pathologic complete response in patients with solid tumors treated with neoadjuvant immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Annals of Oncology*, 2025, 36(7): 726-736.
- [75] Guan Z H, Han L C, Chen B J, et al. Tumor microenvironment in gastric cancer immune tolerance and its therapeutic relevance in immunomodulation (review) [J]. *Oncology Letters*, 2026, 31(3): 108.
- [76] Shi L S, Yang L, Wu Z Y, et al. Adenosine signaling: next checkpoint for gastric cancer immunotherapy? [J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 63: 58-65.
- [77] He Z Y T, Xu H F, Li C C, et al. Intermittent fasting and immunomodulatory effects: a systematic review [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2023, 10: 1048230.
- [78] Duan R P, Wang T F, Li Z H, et al. Ketogenic diet modulates immune cell transcriptional landscape and ameliorates experimental autoimmune uveitis in mice [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 319.