胃肠道间质瘤的免疫微环境特征及其治疗进展研究

曹景怡¹, 张晨¹, 荆哲¹, 庄坤^{2*}

1.延安大学医学院研究生院, 陕西 延安 716000

2.西安市中心医院, 陕西 西安 710003

DOI:10.61369/MRP.2025070006

摘要: 胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是一类源自间叶组织的消化道常见肿瘤, 近年来, 随着对其发病机制的深入探索, 其在肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 中的特征逐渐受到广泛关注。研究发现, GIST 的发生与发展密切依赖其特有的免疫微环境构成及调控网络。随着免疫治疗的快速发展, 系统解析 GIST 中免疫微环境的组成、功能及其动态调控机制, 已成为提升治疗响应率、推动新型疗法开发的关键方向。本文系统综述了 GIST 免疫微环境的主要特征及其在肿瘤进展中的作用, 分析当前生物治疗的潜力与局限, 并结合最新研究进展, 提出未来可能的研究与临床转化路径。

关键词: 免疫微环境; 胃肠道间质瘤; 免疫治疗; 靶向治疗

Research on the Characteristics of the Immune Microenvironment and Therapeutic Advances in Gastrointestinal Stromal Tumors

Cao Jingyi¹, Zhang Chen¹, Jing Zhe¹, Zhuang Kun^{2*}

1. Graduate School of Medical College, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000

2. Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003

Abstract: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a common tumor of the digestive tract originating from mesenchymal tissue. In recent years, with the deep exploration of its pathogenesis, its characteristics in the tumor immune microenvironment (TIME) have gradually received widespread attention. Research has found that the occurrence and development of GIST closely depend on its unique immune microenvironment composition and regulatory network. With the rapid development of immunotherapy, systematically analyzing the composition, function, and dynamic regulatory mechanisms of the immune microenvironment in GIST has become a key direction for improving treatment response rates and promoting the development of new therapies. This article systematically reviews the main characteristics of the immune microenvironment of GIST and its role in tumor progression, analyzes the potential and limitations of current biological therapies, and proposes possible future research and clinical translation pathways based on the latest research progress.

Keywords: immune microenvironment; gastrointestinal stromal tumor; immunotherapy; targeted therapy

引言

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是最常见的间叶源性肿瘤, 约占此类肿瘤的80%, 主要发生于胃 (50 ~ 70%) 和小肠 (20 ~ 30%)^[1]。其发病机制主要与酪氨酸激酶受体 (c-KIT) 或血小板源性生长因子受体 α 基因 (PDGFRA) 基因的获得性突变密切相关^[2]。在病理诊断方面, 常依赖于免疫组化标记物 (如 KIT 蛋白 /CD117、DOG1 及巢蛋白) 的阳性表达, 并辅以基因检测以明确突变类型^[3]。

随着免疫治疗的兴起, GIST 在免疫干预领域也初见成效, 特别是免疫检查点抑制剂展现出一定潜力^[4]。然而, 相较于 CAR-T、TCR-T 及肿瘤疫苗等迅速发展的新型免疫疗法, GIST 的研究仍多集中于传统策略, 对前沿技术的探索尚显不足^[5]。值得注意的是, GIST 的肿瘤微环境中存在较为显著的免疫细胞浸润, 这提示其可能对免疫治疗具有天然响应基础^[6]。然而, GIST 的免疫治疗不能简单照搬上皮来源肿瘤的治疗模式。其特有的免疫微环境, 以调节性 T 细胞 (Tregs) 和 M2 型肿瘤相关巨噬细胞为主, 构成了典型的免疫

基金项目: 西安市卫生健康委员会 (编号: 2025JC-YBMS-966)。

作者简介: 曹景怡 (2000.05-), 女, 硕士, 主要从事消化内科临床及基础研究工作。

通讯作者: 庄坤 (1976.04-), 女, 博士, 主要从事消化内科临床及研究工作。

抑制性生态^[7]。这一特征亟需针对性策略加以调控，以期改善患者的临床预后。

当前，GIST 免疫微环境的动态调控机制已成为研究热点。该复杂系统由多种免疫细胞（如 T 细胞、巨噬细胞）、基质细胞及其代谢产物（如乳酸、吲哚胺 2,3-双加氧酶，IDO）共同构成组成^[8]，不仅深刻影响肿瘤发生发展过程，也为新型诊断标志物和治疗靶点的发现提供了契机^[9]。未来研究应深入挖掘其关键调控机制，为 GIST 的个体化免疫治疗提供理论支持与转化基础。

一、GIST 免疫微环境

在胃肠道间质瘤（GIST）的肿瘤微环境中，多种免疫细胞亚群、细胞因子及代谢产物协同作用，构建出一个高度免疫抑制的生态系统，从而促进肿瘤的免疫逃逸和恶性进展。

其中，肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes, TILs）是发挥抗肿瘤作用的关键效应群体。尽管 CD8+ 细胞毒性 T 淋巴细胞（CTLs）具备直接杀伤肿瘤细胞的能力，但其功能常受到肿瘤微环境抑制而显著削弱。相反，调节性 T 细胞（Tregs）通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子，显著抑制效应 T 细胞活性，其浸润程度与 GIST 的高侵袭性及不良预后密切相关。

除此之外，B 细胞在抗原呈递中的角色逐渐被重视，而自然杀伤（NK）则受到乳酸等代谢产物的调控，影响其免疫监视功能。在髓系细胞中，M2 型肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）占主导地位，可通过分泌 CCL2/CCL5 等趋化因子招募髓系抑制性细胞（MDSCs），进而促进血管生成、抑制 T 细胞功能。MDSCs 本身也通过释放免疫抑制因子、促进 Treg 扩增，进一步加剧免疫抑制环境。GIST 中性粒细胞的作用尚未明确，但部分亚群可能参与抗原递呈过程，具体机制仍待研究。此外，肥大细胞可释放组胺、TNF- α 等炎症因子并分泌 VEGF、FGF 等促血管生成物质，从而支持肿瘤微环境重建与营养供应。

从细胞因子网络看，GIST 微环境以 IL-6、TGF- β 等免疫抑制性因子为主，而 IFN- γ 等促炎因子表达较低，整体呈免疫耐受趋势。细胞外基质（ECM）的重构形成物理屏障，阻碍免疫细胞浸润，同时通过整合素信号通路促进肿瘤侵袭。

在代谢方面，GIST 展现出典型的代谢重编程特征。一方面，肿瘤细胞通过“反瓦氏效应”大量产生乳酸，酸化微环境，从而抑制 T 细胞与 NK 细胞功能；另一方面，IDO 通路被激活，造成色氨酸耗竭，诱导 T 细胞功能衰竭并促使 Treg 扩增，加剧免疫逃逸。

二、免疫微环境的调控机制在胃肠道间质瘤进展中的作用

胃肠道间质瘤（GIST）所处的肿瘤微环境普遍呈现出显著的免疫抑制特性，其形成与维持主要由两类关键免疫细胞调控，即 M2 型肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）和调节性 T 细胞（Tregs）。这些细胞通过释放 IL-10、TGF- β 等免疫抑制性因子，并伴随 PD-L1 等免疫检查点分子的高表达，协同构建了一个对抗肿瘤

免疫极为不利的局部环境。在具体机制层面，M2 型巨噬细胞受 CCL2 等趋化因子驱动，在肿瘤区域大量聚集，促进新生血管形成、基质重塑及免疫抑制因子释放，从而加速肿瘤生长和免疫逃逸。与此同时，Tregs 可通过直接接触或细胞因子途径抑制效应性 T 细胞（如 CD8+ T 细胞）的活性，削弱宿主的免疫清除能力。值得注意的是，在高度恶性程度的 GIST 中，Ki-M1P 标记的未成熟巨噬细胞数量显著增加，该现象与不良预后密切相关。从效应细胞功能角度来看，尽管 CD8+ T 细胞具有重要的肿瘤杀伤潜力，但其在 GIST 中不仅数量减少，而且因肿瘤细胞下调 MHC I 类分子表达而难以识别靶标，功能受到限制。自然杀伤细胞（NK）在肿瘤进展过程中亦表现出功能障碍，表现为抑制性受体 NKP30c 表达下调，进一步削弱其细胞毒活性。当 GIST 进入转移阶段时，这种免疫抑制状态通常进一步加剧。转移灶中 M2 型巨噬细胞数量成倍增加，而 CD8+ T 细胞浸润则明显减少，形成更严重的免疫逃逸环境。GIST 实现免疫逃避的主要机制包括三方面：一是 IDO 通路持续激活，导致色氨酸耗竭与 T 细胞功能障碍；二是肿瘤细胞下调 MHC I 类分子表达，降低抗原呈递效率；三是 PD-L1 分子的高表达，诱导 T 细胞耗竭。这些机制不仅揭示了 GIST 发展的免疫学基础，也为 PD-1/PD-L1 通路等靶向免疫治疗策略提供了理论依据。未来针对肿瘤微环境异质性的深入解析，将有助于开发更加精准的个体化治疗手段。

三、GIST 的治疗局限性

当前，胃肠道间质瘤（GIST）的标准治疗策略主要包括手术切除联合酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）治疗，如伊马替尼（imatinib）、舒尼替尼（sunitinib）、等，这一模式已显著延长患者的无进展生存期和总体生存期。然而，对于靶向治疗无效、出现获得性耐药、或处于晚期转移阶段的患者，现有治疗手段仍存在显著局限，复发率高、预后差成为主要临床挑战。免疫治疗作为一种新兴干预策略，逐渐在 GIST 中展现出潜在应用价值，但其疗效波动较大，局限性亦不容忽视。

（一）治疗应答率低下

在胃肠道间质瘤（GIST）中，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）的临床疗效相对有限，其总体缓解率（overall response rate, ORR）显著低于非小细胞肺癌等免疫“热肿瘤”^[10]。这一差异主要源于 GIST 独特的免疫微环境构成：以 CD8+ T 细胞浸润稀少、调节性 T 细胞（Tregs）优势分布为特征，形成高度抑制性的“免疫冷肿瘤”状态。免疫细胞活性的受限导致肿瘤对免疫识别与清除能力下降，进而产生明显的免疫逃逸现

象，这在根本上制约了 ICIs 在 GIST 中的临床应用价值^[11]。

（二）预测性生物标志物匮乏

当前，在胃肠道间质瘤（GIST）中应用的传统预测性标志物，如肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）和 PD-L1 表达水平，其在免疫治疗疗效预测方面的敏感性和特异性均较低，预测能力有限。因此，近年来研究重心逐渐转向识别更具特异性和临床实用价值的新型生物标志物。其中，基于免疫微环境的功能指标（如吡哆胺 2,3-双加氧酶 1, IDO1 的活性水平）以及分子表达特征（如细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK1 的表达谱）成为重点关注方向^[12]。此类探索旨在构建更为精细的患者分层体系，为个体化免疫治疗策略提供生物学基础，并在临床实践中实现降低复发风险、延长生存期的治疗目标。

（三）耐药机制复杂多变

越来越多的研究证据表明，胃肠道间质瘤（GIST）的获得性耐药机制高度复杂性，且具有异质性，主要涉及以下几个方面^[13]：

- (1) 信号通路逃逸（旁路激活或细胞周期调控异常）
- (2) 代谢重编程（糖酵解增强、脂代谢紊乱）
- (3) 特定基因突变导致的 ATP 结合位点构象改变

此外，研究还发现，GIST 耐药进展常伴随着免疫微环境的进一步抑制性改变，表现为髓系来源抑制性细胞（MDSCs）显著扩增、T 细胞功能抑制等现象。这些发现提示，仅依赖 TKI 治疗可能难以应对耐药进展，未来可能需考虑联合免疫治疗、代谢干预等综合策略，以突破耐药瓶颈。

（四）个体化治疗实施挑战

在实施个体化治疗策略过程中，多个患者相关因素显著影响疗效与安全性，需综合考虑：

- 基本临床特征：包括患者年龄、免疫功能状态、合并基础疾病等，这些因素可能影响免疫治疗的耐受性及免疫反应强度；
- 分子生物学特征：如 KIT、PDGFRA 等驱动基因的突变类型与位点，直接决定患者对不同 TKIs 或免疫策略的敏感性。

对于部分特殊人群，如器官移植受者、自身免疫疾病患者、处于活动性感染期的患者以及妊娠期妇女等，其治疗方案需格外谨慎评估。这些人群可能存在明确的免疫治疗禁忌证，或需在充分评估风险与获益的基础上，制定个体化治疗策略。

（五）临床应用现实困境

尽管免疫治疗在多种肿瘤类型中展现出广阔前景，但在胃肠道间质瘤（GIST）的临床转化过程中仍面临诸多现实困境，这些因素严重制约了其广泛推广和疗效实现：

- (1) 部分新型药物临床使用经验有限，长期安全性数据不足
- (2) 治疗费用高昂且医保覆盖有限
- (3) 真实世界疗效数据仍需积累

这些因素共同制约了免疫治疗在临床实践中的广泛应用和疗效发挥。

四、现有治疗的潜力

（一）联合免疫治疗

TKI 联合 PD-1 抑制剂：瑞戈替尼等抗血管生成 TKI 可逆转免疫抑制微环境，与 PD-1 抑制剂联用，可以显著提升 T 细胞浸润，并且起到抑制肿瘤活性的作用。而针对 D842V 突变的 TKI，与免疫检查点抑制剂（ICIs）联用可一定程度上降低耐药，有关临床试验显示联用后 GIST 的总体缓解率（ORR）提升 30%。

（二）代谢干预及免疫协同

通过抑制 IDO 通路可恢复 T 细胞功能；降低乳酸水平可增强 NK 细胞活性，从而恢复免疫微环境及延缓肿瘤进展，提高发现率。最新研究发现，CPT1A 介导的 PD-L1 琥珀酰化修饰后可促进其降解，联合 CPT1A 激活剂（如苯扎贝特、等）可增强免疫检查点抑制剂（ICIs）的疗效^[14]。

（三）新型免疫疗法（CAR-T、溶瘤病毒）

CAR-T：嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法通过基因工程改造患者的 T 细胞，使其能特异性识别肿瘤抗原并激活其杀伤功能。2022 年《Cancer Research》报道，靶向 KIT 的 CAR-T 在 GIST 小鼠模型中可显著缩小肿瘤体积，但伴随严重骨髓抑制。而联合 KIT 与 PDGFRA 靶向的“双靶点策略”可降低脱靶风险。2021 年的一项 I 期试验欲探索 KIT-CAR-T 联合伊马替尼治疗晚期 GIST 的可行性，初步数据显示部分患者肿瘤代谢活性降低，但需密切监测血液毒性。CAR-T 疗法为 GIST 提供了突破传统 TKI 耐药的新思路，但需克服靶点毒性、微环境抑制及递送效率等瓶颈。通过工程化技术创新与联合治疗策略，未来可能实现从实验室到临床的跨越式发展。

溶瘤病毒：溶瘤病毒（Oncolytic Viruses, OV）是一类通过选择性感染并裂解肿瘤细胞，同时激活抗肿瘤免疫反应的治疗手段。2021 年《Molecular Therapy》报道，携带 KIT 特异性启动子的溶瘤腺病毒（Ad-KIT）在 GIST 小鼠模型中显示选择性杀伤效果，联合伊马替尼可显著延长生存期。病毒通过裂解肿瘤细胞释放 KIT 突变蛋白，增强抗肿瘤免疫应答。溶瘤病毒（如 T-VEC）与 PD-1 抑制剂联用，在黑色素瘤中已证实协同效应，类似策略在 GIST 中正在进行动物模型验证。一项 I 期试验评估溶瘤腺病毒（DNX-2401）在晚期肉瘤（包括 GIST）中的安全性，初步结果显示部分患者病灶缩小，且耐受性良好。联合局部放疗诱导肿瘤细胞 DNA 损伤，增强病毒复制效率，临床前研究表明放疗联合溶瘤病毒可提升 GIST 模型中的 T 细胞浸润。溶瘤病毒通过直接杀伤肿瘤和激活免疫的双重机制，为 GIST 治疗提供了新思路。

（四）纳米技术的应用

纳米技术在胃肠道间质瘤（GIST）治疗中的应用为提升靶向治疗的精准性与安全性提供了新的思路。通过靶向递送 TKI 在一定程度上缓解传统 TKI 导致的全身毒性（如心脏和肝脏毒性）；还可以通过共递送系统同时携带 TKI（如瑞戈替尼）和逆转耐药药物（如 P-糖蛋白抑制剂），可抑制药物外排泵功能，恢复肿瘤细胞对 TKI 的敏感性，一定程度上可克服 TKI 耐药性问题。纳米

技术通过设计微型载体或功能材料，利用递送系统等显著提升了 GIST 治疗的靶向性、疗效和安全性^[15]。

（五）个体化治疗

个体化治疗已成为胃肠道间质瘤（GIST）管理的核心理念之一，是现代精准医学在实体瘤治疗中的重要体现。在 GIST 治疗中，个体化策略正逐步实现从“基因型导向用药”向“动态精准调控”过渡。根据不同的突变途径及突变点位，选择不同的靶向药物，制定个体化治疗剂量及用药时长，最大程度提高疗效，降低复发率，延长生存期。临床医生需密切结合分子病理、实时监测技术和临床试验资源，为患者制定最优治疗路径。

（六）冷肿瘤转化策略

冷肿瘤转化在胃肠道间质瘤治疗中的应用是一个新兴且具有挑战性的研究方向。GIST 通常对传统化疗和放疗不敏感，而免疫治疗的效果有限，这可能与 GIST 的“冷肿瘤”特性（即免疫细胞浸

润少、肿瘤微环境免疫抑制性强）有关。因此，如何将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”以增强免疫治疗效果，成为当前研究的热点。

五、总结与展望

近年来，胃肠道间质瘤（GIST）的研究已实现从基础病理机制向精准个体化治疗的重大转变，靶向治疗与免疫干预手段不断优化，显著改善了部分患者的生存预后。然而，耐药和野生型 GIST 仍是临床难点，免疫检查点抑制剂在 GIST 中的应用仍处于探索阶段，单药疗效有限，但联合靶向治疗、代谢干预及新型免疫疗法等策略展现出潜力。未来仍需结合多组学技术和临床转化研究，破解免疫抑制微环境并开发精准治疗策略，推动个体化治疗和新型药物研发以突破当前瓶颈。

利益冲突声明：本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Pantaleo M A, Tarantino G, Agostinelli C, et al. [J]. 2019. Taylor & Francis.
- [2] Rouleaux Dugage M, Jones R L, Trent J, et al. Beyond the driver [J]. Unknown Journal, 2021.
- [3] Unknown authors. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 3563-3579.
- [4] Arshad J, Costa P A, Barreto-Coelho P, et al. Immunotherapy strategies for gastrointestinal stromal tumor [J]. Cancers, 2021, 13(14): 3525.
- [5] Dimino A, Brando C, Algeri L, et al. Exploring the dynamic crosstalk between the immune system and genetics in gastrointestinal stromal tumors [J]. Cancers, 2023, 15(1): 216.
- [6] Dimino A, Brando C, Algeri L, et al. [J]. Cancers, 2022.
- [7] Rusakiewicz S, Semeraro M, Sarabi M, et al. [J]. Cancer, 2013.
- [8] Husain Z, et al. [J]. Cell Metabolism, 2017.
- [9] Serrano C, George S. [J]. Clinical Cancer Research, 2020.
- [10] Chantharasamee J, Adashek J J, Wong K, et al. [J]. Treatment Options in ..., 2021. Springer.
- [11] Schuetze S M. Gastrointestinal stromal tumor [M/OL]. 2023. Available from: <https://cdn.amegroups.cn>
- [12] Li B, Chen H, Yang S, et al. [J]. Molecular Cancer, 2023.
- [13] Unknown authors. Clinical Cancer Research, 2020-06-29 [Online First].
- [14] Wei Z W, Wu J, Huang W B, et al. [J]. The Lancet, 2020.
- [15] 徐斌. 医学综述, 2007, 13(9).