

胃癌神经免疫调控上皮间质转化及胃癌转移的研究进展

王健英¹ 丁小云²

(作者单位: 1.宁波大学研究生学院, 浙江省宁波市, 315211

2.宁波大学附属第一医院消化内科, 浙江省宁波市, 315010)

【摘要】: 胃癌转移是导致患者预后不良的关键因素, 其中上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 发挥了核心驱动作用。近年来有研究发现, 神经免疫可通过调控肿瘤微环境而影响 EMT 进程, 进一步影响胃癌转移。本文系统综述了神经免疫构成、EMT 及胃癌转移的基本特征, 重点阐述了神经递质与免疫细胞对 EMT 的调控、EMT 相关转录因子以及神经免疫信号促进胃癌转移的分子机制。在此基础上, 探讨靶向神经免疫-EMT 轴的潜在应用。既往多数机制研究停留于细胞与动物实验层面, 在临床转化方面仍需进一步推进, 同时, 验证趋化因子轴及其下游通路的关键靶点有待深化。本综述旨在用一种新视角来审视胃癌转移的神经免疫机制, 并为未来临床干预策略的研发提供理论依据。

【基金项目】: 浙江省自然科学基金 (LKLY26H030007)

【关键词】: 胃癌、肿瘤微环境、神经免疫调控、上皮间质转化、胃癌转移

【中图分类号】: R735.2

1.引言

胃癌是全球范围内高发病率和高死亡率的消化道恶性肿瘤之一, 2022 年, 中国胃癌发病率位居第五, 死亡率位居第三^[1], 且 5 年存活率较低。胃癌转移是治疗失败的主要原因, 其中涉及肿瘤细胞从原发部位脱落、进入循环系统、躲避免疫系统攻击、在远处器官定植并生长等一系列复杂的过程, 而 EMT 是肿瘤细胞获得侵袭和迁移能力的关键过程, 使其能从原发灶脱离, 播散至远处器官形成转移^[2]。

近年来, 对肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的深入研究揭示: TME 中基质细胞、免疫细胞和血管等成分之间的交互作用在胃癌转移进程中发挥关键作用^[2]。有研究显示, 在胃癌组织中有神经增生和浸润现象, 而切断迷走神经可以显著抑制肿瘤的发生和进展^[3], 这提示神经信号在胃癌发生发展中具有功能性调控的作用。同时, 神经免疫交互的概念开始受到人们的重视: 神经末梢释放的神经递质不仅可以直接作用于肿瘤细胞表面受体, 还可以调节免疫细胞的功能状态, 影响肿瘤免疫逃逸和进展^[4]。

然而, 关于神经系统是如何与免疫微环境相互协作来调控 EMT 及胃癌转移的分子机制有待进一步研究。基于目前的研究现状与缺口, 本综述通过系统总结神经免疫轴与 EMT、胃癌转移之间的关系, 解析胃癌转移的分子机制并探索干预靶点, 为改善胃癌预后提供理论依据。

2.基础概念

2.1 神经免疫构成:

神经免疫主要由神经系统和免疫系统构成, 二者在肿瘤微环境内相互作用。神经系统通过交感、副交感及感觉神经纤维与免疫器官及 TME 形成双向通路。神经末梢释放的神经递质、神经肽等神经源性信号分子可重塑免疫细胞表型, 进而介导肿瘤细胞免疫逃逸, 并促进其进展与转移^[5]。

免疫系统对神经的调控主要有两个方面。一方面, 肿瘤浸润性巨噬细胞和肥大细胞通过分泌神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子等, 促进神经纤维的生长和重塑^[6]; 另一方面, 免疫细胞分泌的促炎细胞因子如白介素-6、肿瘤坏死因子- α 可激活神经系统, 特别是感觉神经元, 进而塑造有利于肿瘤进展的免疫抑制微环境^[4]。

【基金项目】: 浙江省自然科学基金 (LKLY26H030007)

【通讯作者】: 丁小云, 电子信箱: dyyying@126.com

2.2 胃癌 EMT 的特征:

上皮间质转化是胃癌细胞中一种动态的细胞转分化程序，其表型变化通常可通过其特有的 EMT 相关生物标志物的表达变化进行判断，比如上皮标志物如 E-钙黏蛋白的表达下调和间充质标志物如波形蛋白的表达上调^[7]。此外，该转化的发生发展，有赖于转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）和 Wnt（wingless-related integration site, Wnt）等信号通路的激活，这些通路通过上调锌指转录因子（snail family transcriptional repressor, Snail）、碱性螺旋-环-螺旋转录因子（twist transcription factor, Twist）及锌指 E 盒结合同源盒转录因子（zinc finger e-box-binding homeobox, ZEB）等转录因子的表达，共同驱动 EMT 进程，增强肿瘤侵袭和转移的能力，并导致治疗抵抗^[7]。

3.神经免疫调控 EMT 驱动胃癌转移

3.1.神经递质对免疫细胞及 EMT 的调控:

神经递质是神经系统与肿瘤细胞间的关键信使，交感神经、副交感神经和感觉神经分别通过释放不同种类的神经递质直接作用于肿瘤细胞表面受体，激活下游信号通路并诱导 EMT 程序。

肾上腺素能递质是交感神经中调控 EMT 的主要效应分子。去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）通过结合胃癌细胞表面的 β 2-肾上腺素能受体（beta-2 adrenergic receptor, β 2-AR），激活细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）等相关信号通路，上调 Snail 这类 EMT 转录因子的表达，进一步驱动 M2 巨噬细胞浸润^[8]。该机制可在其他肿瘤模型中得到进一步的验证：NE 通过 β 2-AR/核因子 κ B 通路促进肿瘤细胞分泌白介素-6，从而间接诱导巨噬细胞向促肿瘤的 M2 型极化^[9]。

胆碱能神经递质主要为副交感神经末梢释放的乙酰胆碱（acetylcholine, ACh）。ACh 与胃癌细胞表面的毒蕈碱型受体（muscarinic acetylcholine receptor, M3 受体）结合后，可促进淋巴细胞增殖并增强免疫应答，进而通过细胞毒性效应调控其他免疫细胞（如肥大细胞）的活性。同时，ACh 也可激活 α 7 烟碱受体，调控丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路，通过抑制肿瘤坏死因子等促炎细胞因子分泌，并促进抗炎因子白介素-10 的产生，进而驱动免疫抑制环境的形成，从而加快 EMT 并诱导肿瘤细胞迁移^[10]。

神经肽类递质则主要由感觉神经末梢释放，包括降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）和 P 物质（substance p, SP）等，主要起促炎、促伤害作用^[11]。Zhi^[12]等人的研究首次揭示：胃癌细胞通过 NGF 招募 CGRP+痛觉神经元，经 CGRP-RAMP1 轴形成双向神经回路，直接促进肿瘤生长与转移。另外，SP 与肿瘤细胞上的受体神经激肽 1 受体（neurokinin 1 receptor, NK-1R）结合在胃癌中发挥促侵袭作用，塑造免疫抑制微环境^[13]，通过募集髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）到肿瘤部位，而 MDSCs 衍生的白介素-6 进一步刺激神经生长和神经肽释放，形成正反馈循环^[14]。

以上三类感觉神经递质通过使用对应的受体拮抗剂可有效阻断 EMT 相关信号通路，抑制肿瘤细胞进一步迁移与侵袭。

3.2.免疫细胞对神经递质及 EMT 的调控:

肿瘤微环境中免疫细胞在 EMT 调控过程中发挥关键作用。肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）、MDSCs 以及 T 淋巴细胞等免疫成分，通过分泌细胞因子或多种蛋白酶体等途径，构建了一个复杂的免疫-EMT 调控网络^[15]。

TAMs 作为调控 EMT 的关键免疫群体，其来源的组织蛋白酶 L 通过诱导

M2型巨噬细胞极化，促进胃癌腹膜转移^[16]。有研究表明，TAMs通过上调金属蛋白酶，降解周围神经的细胞外基质，加剧神经损伤并促进癌细胞沿受损神经渗透，而其分泌的胶质细胞源性神经营养因子可直接促进神经侵袭^[17]。此外，有学者发现，M2型TAMs通过酪氨酸蛋白激酶2/信号传导与转录激活因子3及转化生长因子- β /骨形态发生蛋白等信号通路促进肿瘤细胞的EMT，与不良预后显著相关^[18]。

MDSCs作为肿瘤微环境中的主要免疫抑制细胞群，其与EMT的关联在胃癌腹膜转移中得到了初步证实^[19]。MDSCs通过 β 2-AR接收去甲肾上腺素信号，激活信号传导及转录激活因子3并发生代谢重编程：线粒体呼吸增强、ATP生成增加和谷氨酰胺代谢活跃，进而增强免疫抑制功能与存活能力。而激活的MDSCs分泌神经营养因子，反向促进神经末梢存活与生长，形成神经免疫的轴性调控^[20]。而在腹腔感染中MDSCs大量积累，这些MDSCs通过程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)轴抑制T细胞功能，为癌细胞的增殖和转移创造有利条件^[21]。

综上，免疫细胞在胃癌微环境中不仅接受神经信号，还通过分泌神经营养因子与EMT驱动因子反向重塑神经末梢活性，构成神经免疫轴性调控回路。已有研究通过单细胞测序构建神经相关风险评分，揭示神经相关基因通过重塑免疫微环境、诱导免疫逃逸进而影响胃癌患者预后^[22]。以上发现总和了神经调控、免疫代谢及EMT之间的关系，为胃癌的联合靶向治疗提供一定的理论依据^[23]。

3.3. EMT转录因子与胃癌转移关系：

在EMT进程中，Snail、ZEB和Twist家族的转录因子扮演着核心的驱动角色^[24]。相关研究显示，在胃癌组织中，Snail高表达与淋巴结转移、脉管侵犯显著相关^[25]；而ZEB1/2表达上调驱动EMT，进而促进弥漫性胃癌的肿瘤浸润和腹膜播散^[26]；此外，Twist1高表达也会促进EMT，赋予肿瘤细胞远端器官定值的能力，进而促进血行转移^[27]。以上可以看出，该三大转录因子家族通过驱动EMT进程，进一步促进胃癌肿瘤转移。

综合多种分析结果显示，相较于单一转录因子单独发挥作用，三种转录因子协同表达可更显著地重构肿瘤微环境，进而介导肿瘤免疫逃逸并加速肿瘤恶性进展^[28]。

3.4. 神经免疫信号协同促进胃癌转移进程：

神经系统与免疫系统之间并非彼此独立，二者通过复杂的神经免疫交互形成双向调控网络，协同参与胃癌转移进程。有研究表明，交感神经末梢释放的NE与肿瘤细胞及免疫细胞表面的 β -AR结合后，激活下游信号通路，进而促进EMT及胃癌转移的进程^[29]。

Qi^[30]等人通过对胃癌患者肿瘤组织的系统分析发现，肿瘤细胞分泌NGF激活神经TrkA受体，诱导交感神经浸润释放NE。交感神经信号激活胃癌细胞上的 β 2-AR，经环磷酸腺苷/蛋白激酶A通路磷酸化转录激活因子3和细胞外信号调节激酶，促进几丁质酶3样蛋白1表达，其与内皮细胞上的多配体蛋白聚糖-1相互作用，诱导M2型巨噬细胞极化，营造免疫抑制微环境。神经与免疫信号协同促进血管生成、机制重塑及免疫逃逸，形成神经-肿瘤-免疫恶性循环，从而进一步加速胃癌的转移。

有研究表明，交感神经信号中，尤其是 β -AR介导的信号，可促进巨噬细胞向M2型极化，促使其分泌精氨酸酶1和白介素-10等免疫抑制因子，并以CCAAT增强子结合蛋白 β 作为核心分子靶点，削弱抗肿瘤免疫，进一步促进胃癌侵袭转移，形成神经免疫协同促转移环路^[31]。

综上所述可以看出，神经信号与免疫信号相互协作相互促进，为肿瘤转移提供有利环境。

4. 神经免疫-EMT轴的潜在应用与临床挑战

基于上述神经免疫信号促进EMT及其在胃癌转移中的作用，通过对其中的

关键节点进行干预，有望为胃癌治疗提供新策略，并筛选可判断胃癌转移风险的生物标志物。

其中，靶向肾上腺素能信号可能具备较为可观的临床应用潜力。有研究表明， β 受体拮抗剂如普萘洛尔通过阻断 β -AR信号，抑制胃癌细胞增殖，诱导G1期细胞周期停滞和细胞凋亡，并抑制癌细胞迁移、侵袭和血管生成^[32]。回顾性临床研究显示，接受新辅助化疗的胃癌患者，尤其在弥漫型胃癌中，使用 β -受体拮抗剂的患者表现出更好的总生存期和无复发生存期^[33]。上述证据均可共同支持普萘洛尔作为靶向肾上腺素能信号、抑制胃癌EMT及转移的潜在候选药物。

从生物标志物层面来看，胃癌组织中交感神经纤维密度的升高和 β 2-AR表达增加等因素均与胃癌远处转移和不良预后相关，因此，这些指标可作为预测转移风险的潜在指标^[34]。通过xCell算法可以评估神经元相关转录富集的程度，揭示神经元在肿瘤微环境中的影响力，可有效识别EMT活化和预测胃癌不良预后^[35]。该方法可为胃癌患者预后风险提供参考依据。

综上所述，神经免疫-EMT轴为胃癌及其转移的干预提供多个靶点。然而，从基础研究向临床应用的转化面临多重挑战，仍需进一步的临床研究进行检验与验证。

5. 结语与展望

结合以上论述内容可以看出，胃癌转移不仅是肿瘤细胞自身演变的结果，更受到肿瘤微环境中神经系统、免疫系统和上皮间质转化三方协同调控。神经系统通过释放相应的神经递质，可重塑肿瘤相关巨噬细胞等免疫细胞的功能表型，进而驱动EMT程序激活，最终促进胃癌侵袭与远处转移。

现有的多数机制研究仍停留在细胞实验层面，在临床转化研究方面较为匮乏，后续需借助人源化免疫重建小鼠或患者来源异种移植等更贴近人体真实状态的模型开展验证，以此明确 β -AR拮抗剂或M3受体抑制剂对胃癌侵袭转移的抑制效应。同时，鉴于神经免疫微环境与胃癌细胞之间的协同关系，单一靶点干预可能难以充分阻断其驱动的EMT及转移进程。因此，有必要系统评估普萘洛尔等药物联合化疗药物或PD-1/PD-L1抑制剂等免疫检查点阻断剂的协同抗转移效应。在临床前验证后，应开展小样本前瞻性试验，评估该方案在胃癌患者中的安全性与有效性，进而推动 β -AR拮抗剂和M3受体抑制剂等老药新用的转化。

在肿瘤组织中神经浸润密度与神经递质水平有望成为胃癌新型预后标志物，前者直观评估肿瘤微环境的神经重塑程度，后者直观的体现神经-肿瘤之间的交互功能状态。二者均参与调控胃癌EMT进程，与肿瘤远处转移和不良预后密切相关。然而上述指标的检测高度依赖肿瘤活检标本，临床中肿瘤活检组织不易获取，且尚缺乏统一的量化标准与检测临界值，制约其临床转化。后续有待开展多中心队列研究，验证上述各项指标的预测效能，通过探索联合检测策略，为胃癌的预后风险分层提供新的参考依据。

参考文献

- [1] B H, R Z, H Z, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] D D, X Y, J X, et al. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal cancer liver metastases and drug resistance[J]. Drug Resist Updat, 2024, 77:101125.
- [3] Cm Z, Y H, Y K, et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(250):250ra115.
- [4] Zhang Y, Chen J, Zhou Y, et al. Neuroimmune axis in gastrointestinal cancers: from mechanisms to therapeutic breakthrough[J]. Cell Rep, 2025, 44(8): 116059.
- [5] Khanmammadova N, Islam S, Sharma P, et al. Neuro-immune interactions and immuno-oncology[J]. Trends Cancer, 2023, 9(8): 636-649.
- [6] Itami T, Kurokawa Y, Hagi T, et al. Sympathetic innervation induced by nerve growth factor promotes malignant transformation in gastric cancer[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 3824.

- [7] Kozak J, Forma A, Czezelewski M, et al. Inhibition or reversal of the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer: pharmacological approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 277.
- [8] Park J H, Park S Y, Jung E J, et al. SMARCD3 Promotes Epithelial–Mesenchymal Transition in Gastric Cancer by Integrating PI3K–AKT and WNT/ β -Catenin Pathways[J]. *Cancers*, 2025, 17(21): 3526.
- [9] Park H J, Lee S C, Park S H. Norepinephrine stimulates M2 macrophage polarization via β 2-adrenergic receptor-mediated IL-6 production in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 741: 151087.
- [10] Zhang C, Guo X, Wang Y, et al. The role of acetylcholine and its receptors in tumor immune regulation: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 231.
- [11] Wang J, Liu X, Gou J, et al. Role of neuropeptides in orofacial pain: a literature review[J]. *J Oral Rehabil*, 2024, 51(5): 898-908.
- [12] Zhi X, Wu F, Qian J, et al. Nociceptive neurons promote gastric tumour progression via a CGRP–RAMP1 axis[J]. *Nature*, 2025, 640(8059): 802-810.
- [13] Restaino A C, Walz A, Vermeer S J, et al. Functional neuronal circuits promote disease progression in cancer[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(19): eade4443.
- [14] Zhang F, Wang X, Shen X, et al. The Neuroimmune Axis in Gastric Cancer: Bridging Neural Regulation, Tumor Microenvironment, and Immunotherapy[J]. *Oncol Res*, 2026, 34(3): 1-10.
- [15] Pang L, Huang Y, Huang-Gao J, et al. Protease regulation of tumor-immune cell symbiosis[J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(6): 560-574.
- [16] Xiao L X, Li X J, Yu H Y, et al. Macrophage-derived cathepsin L promotes epithelial-mesenchymal transition and M2 polarization in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(47): 5032-5054.
- [17] I G, E G. Targeting perineural invasion in pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2024, 16(24):4260.
- [18] Shaopeng Z, Yang Z, Yuan F, et al. Regulation of regulatory T cells and tumor-associated macrophages in gastric cancer tumor microenvironment[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(2): e6959.
- [19] Yamaguchi T, Fushida S, Kinoshita J, et al. Extravasated platelet aggregation contributes to tumor progression via the accumulation of myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1879-1887.
- [20] Daneshmandi S, Choi J E, Yan Q, et al. Myeloid-derived suppressor cell mitochondrial fitness governs chemotherapeutic efficacy in hematologic malignancies[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2803.
- [21] Wang Y, Guo T, Xing X, et al. The accumulation of myeloid-derived suppressor cells participates in abdominal infection-induced tumor progression through the PD - L 1/ PD -1 axis[J]. *Mol Oncol*, 2025, 19(5): 1532-1545.
- [22] L Q, S Y, Z Y, et al. Development and validation of a novel nerve-related prognostic model for gastric cancer based on bulk and single-cell RNA sequencing data[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):1738.
- [23] Lyu Y, Xie F, Chen B, et al. The nerve cells in gastrointestinal cancers: from molecular mechanisms to clinical intervention[J]. *Oncogene*, 2024, 43(2): 77-91.
- [24] Biskupski M, Brachet A, Hunek G, et al. Gastric cancer epithelial-mesenchymal transition-the role of micro-RNA[J]. *Cancers*, 2026, 18(3): 462.
- [25] Yang Y C, Ho K H, Pan K F, et al. ESM1 facilitates the EGFR/HER3-triggered epithelial-to-mesenchymal transition and progression of gastric cancer via modulating interplay between akt and angiopoietin-2 signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(12): 4819-4837.
- [26] Landeros N, Santoro P M, Carrasco-Avino G, et al. Competing endogenous RNA networks in the epithelial to mesenchymal transition in diffuse-type of gastric cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2741.
- [27] Shimizu D, Kanda M, Tanaka H, et al. GPR155 serves as a predictive biomarker for hematogenous metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42089.
- [28] M. Angela Nieto, Huang R Y J, Jackson R A, et al. Emt: 2016[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
- [29] Sattler A, Korzun T, Gupta K, et al. Sympathetic nerve signaling rewires the tumor

- microenvironment: a shift in “microenvironmental-ity”[J].Cancer Metastasis Rev, 2025, 44(1): 25.
- [30] Qi Y H, Yang L Z, Zhou L, et al. Sympathetic nerve infiltration promotes stomach adenocarcinoma progression via norepinephrine/ β 2-adrenoceptor/YKL-40 signaling pathway[J]. Heliyon, 2022, 8(12): e12468.
- [31] Freire B M, de Melo F M, Basso A S. Adrenergic signaling regulation of macrophage function: do we understand it yet?[J]. Immunother Adv, 2022, 2(1): ltac010.
- [32] Koh M, Takahashi T, Kurokawa Y, et al. Propranolol suppresses gastric cancer cell growth by regulating proliferation and apoptosis[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(5): 1037-1049.
- [33] Crnovrsanin N, Zumsande S, Rompen I F, et al. β -blockers influence oncological outcomes in gastric cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy based on the pathological subtype: a retrospective cohort study[J]. Ann Surg Oncol , 2025, 32(7): 5142-5153.
- [34] Petrescu M, Târtea G, Udriștoiu I, et al. Sympathetic nervous influences are negative prognostic factors in stomach cancer[J]. Life, 2024, 14(3): 368.
- [35] Oshi M, Dhir M, Ebos J M L, et al. Neuron-associated transcriptional enrichment is associated with distinct biological states and predicts poor prognosis in gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2026, 33(9): 8149-8150.