

从临床数据整合视角解析胃癌的发病机制与异质性

黄亚芳^{1,2}, 杨思邈^{1,2}, 丁霞³, 褚福浩⁴, 陈润花²

¹北京中医药大学, 北京 100029; ²北京中医药大学东方医院消化科, 北京 100078; ³北京中医药大学中医学院, 北京 100029; ⁴北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘要:本研究基于临床数据整合视角,系统梳理了近年来基于多组学技术与临床数据整合的胃癌研究进展。针对胃癌发病率高、死亡率高及异质性显著的特点,通过整合基因组、转录组、蛋白质组等多组学信息与临床资料,系统解析了胃癌的分子分型体系及其驱动基因,并深入探讨了肿瘤微环境中癌细胞与基质细胞等的作用机制。在此基础上,进一步归纳了不同亚型胃癌的临床与分子关联规律,构建了临床数据、多组学网络与肿瘤微环境相结合的全景研究框架,实现从癌前病变到肿瘤进展的全程机制关联。该框架为胃癌的早期预防、筛查及精准诊疗提供了系统的理论支持与转化路径,有助于推动胃癌诊疗向精准化方向发展。

关键词:胃癌;异质性;基因组技术;蛋白质组;转录组

Insights into the occurrence and heterogeneity of gastric cancer from the perspective of clinical data integration

HUANG Yafang^{1,2}, YANG Simiao^{1,2}, DING Xia³, CHU Fuhao⁴, CHEN Runhua²

¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; ³School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ⁴School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: From the perspective of clinical data integration, the authors systematically review recent advances in gastric cancer researches that integrate multi-omics technologies with clinical data. Gastric cancer is characterized by high incidence, high mortality, and significant heterogeneity, and this review analyzes the molecular classification system of gastric cancer and its driver genes by integrating multi-omics information-including genomics, transcriptomics, and proteomics-with clinical data, and further explores the mechanisms of interaction between cancer cells and stromal cells in the tumor microenvironment. On this basis, this review summarizes the clinical and molecular correlation patterns of different gastric cancer subtypes and constructs a comprehensive research framework that integrates clinical data, multi-omics networks, and the tumor microenvironment, thereby linking the mechanisms that drive the entire course of cancer progression from precancerous lesions to tumor advancement. This framework provides systematic theoretical support and a translational pathway for early prevention, screening, and precision diagnosis and treatment of gastric cancer, and contributes to the advancement of precision medicine in gastric cancer management.

Keywords: gastric cancer; heterogeneity; genomic technology; proteome; transcriptome

GLOBOCAN 2020 数据库(<https://gco.iarc.fr/>)估算,2020年全球185个国家新增胃癌确诊病例1 089 103例,其发病率在全球所有癌症类型中位居第5^[1]。胃癌发病率在全球范围内存在差异,其中亚洲是胃癌高发地区^[2]。多种因素共同导致胃癌高发,包括幽门螺杆菌(*HP*)感染、生活方式因素(如饮酒、吸烟)及遗传因素等^[3,4]。临床上根据胃癌患者的临床分期和组织病理学特征对其进行分层。1965年Lauren提出的组织病理学分类是过去应用最广泛的分类方法,该分类将胃癌分

为“肠型”和“弥漫型”两种亚型。肠型胃癌主要与*HP*感染引发的肠化生相关,而弥漫型胃癌通常由低分化肿瘤细胞构成。然而,组织病理学分类目前尚未常规用于指导胃癌患者的治疗与管理。2014年《癌症基因组图谱》将胃癌分为4种亚型,即基因组稳定型(GS)、染色体不稳定型(CIN)、EB病毒(EBV)阳性型和微卫星不稳定型(MSI),且每种亚型均富集潜在治疗靶点。亚洲癌症研究组根据基因表达谱和突变特征,将胃癌分为MSI型、MSS/TP53+型、MSS/TP53-型和MSS/EMT型^[5]。尽管这些分类方法能为临床治疗提供一定指导,但也存在局限性,其中包括准确性较低^[6,7]。

为实现胃癌多组学数据的高效整合与深度挖掘,当前已形成系统化的技术路线。以中国胃癌基因组图谱等大型队列为代表的研究,通常采用多组学因子分析(如MOFA+)等无监督贝叶斯模型,同步整合基因组(体细胞突变、拷贝数变异)、转录组(TPM标准化表达值)、蛋白质组(反向蛋白阵列信号)及数字病理图像(全切片

收稿日期:2025-12-03

基金项目:2025年国家“四大慢病重大专项”(2025ZD0545100, 2025ZD0545102);北京中医药大学揭榜挂帅项目基金(2023-JYB-JBQN-015);中央高水平中医医院临床科研业务费资助(2025XZYJ12)

作者简介:黄亚芳,在读博士研究生,E-mail: wind_1016@qq.com

通信作者:陈润花,博士,副主任医师,E-mail: excellencerh@126.com

图像形态特征)等异构数据源,从中提取共享潜因子与组学特异性特征,系统揭示分子机制与临床表型的内在关联。尤为重要的是,为保障多中心、跨平台数据的可比性,中国胃癌基因组图谱与亚洲癌症研究组等联盟均建立了严格的标准化流程,包括统一参考基因组、采用ComBat等算法校正批次效应、对病理图像进行色彩归一化与定量特征提取等,从而有效控制技术变异,确保整合分析的可靠性与可重复性。越来越多的研究团队对胃癌患者的多维度临床信息(包括电子病历中的治疗及随访信息、组织病理学特征、影像学表现)、多组学数据(基因组、转录组、蛋白质组、表观组等)与肿瘤微环境

特征进行系统性关联分析,实现从“机制发现”到“临床应用”的转化,例如齐鲁医院基于免疫基因组学分析建立了三种新免疫特征的亚型,其对胃癌管理尤其是在免疫治疗方面具有潜在的治疗和预后意义^[8];以及有团队联合多组学与TCGA-STAD队列数据解析了HER2信号相关的代谢异质性,其新型整合多组学策略有助于开发更个性化的胃癌治疗方法^[9]。基于此,本研究以临床数据整合为核心创新视角,旨在突破胃癌异质性单维度研究的局限。同时尝试构建了胃癌发生发展的全景研究框架,对癌前病变到肿瘤进展的全程机制进行阐释。(图1)。

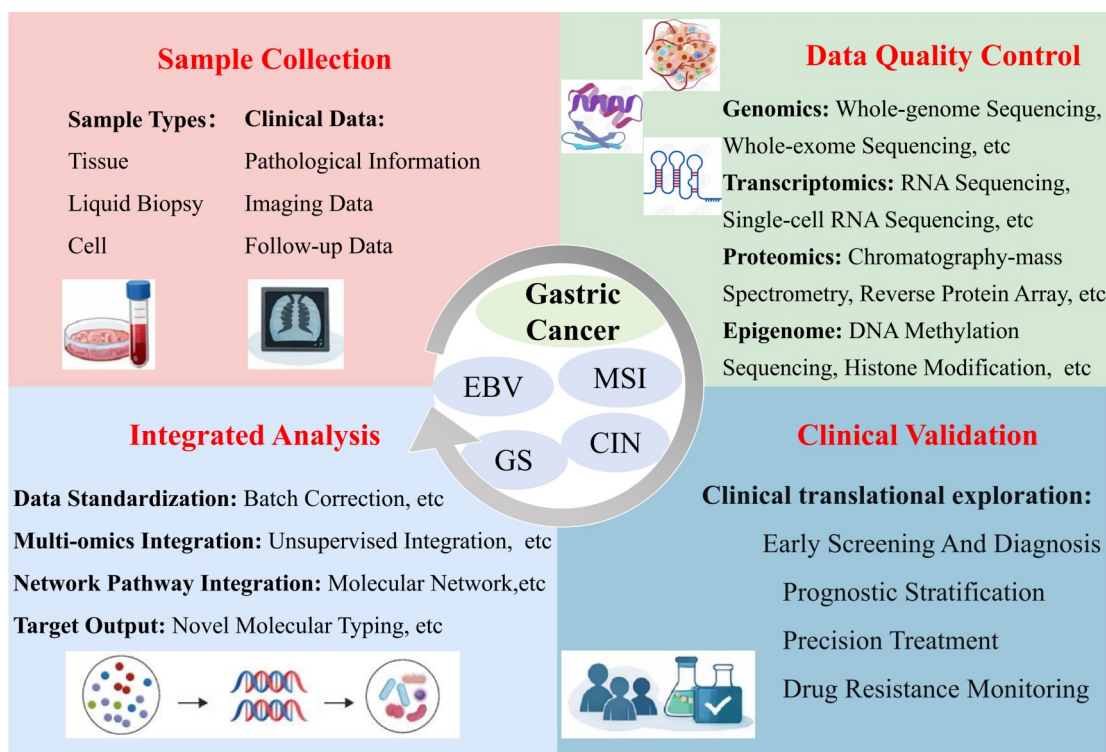


图1 多组学数据整合流程图

Fig.1 Multi-omics data integration flowchart. EBV: Epstein-Barr virus-positive; MSI: Microsatellite instability; GS: Genomically stable; CIN: Chromosomal instability.

1 癌前病变与异质性

肠型胃癌的发展具有典型特征,遵循“慢性非萎缩性胃炎→萎缩性胃炎→肠化生→异型增生→胃癌”的病理进程^[11]。肠化生被视为癌前病变,通常提示胃癌发生风险升高^[10]。这是因为从组织学角度而言,胃腺癌起源于异常上皮组织,例如胃黏膜上皮的肠化生。近年来,基于中国高发区人群的大规模前瞻性队列研究为癌前病变的动态演进提供了关键临床证据。例如,山东临朐胃癌高发区开展的长期随访队列显示,患有慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生和低级别上皮内瘤变的受试者发展为胃癌的风险显著增加。对于患有低级别上皮内瘤变的

受试者,发展为高级别上皮内瘤变的概率为22.96%,发展为浸润性胃癌的概率为14.64%^[12]。且联合检测甲基化标志物(如SEPT9、RNF180)可显著提升对高级别异型增生或早期胃癌的识别能力^[13]。*HP*的毒力因子与宿主遗传易感性之间的交互作用在癌前病变进程中扮演关键角色。携带细胞毒素相关基因A和空泡毒素基因A s1/m1型毒力株的*HP*感染可显著增强IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等促炎因子的释放。因此宿主的细胞因子反应取决于宿主对不同*HP*菌株的特异性免疫反应^[14]。既往研究已观察到明确证据,*HP*感染、胃炎等慢性炎症刺激可激活NF- κ B转录因子(肿瘤进展的关键介质),并诱

导氧化应激水平升高。白细胞和巨噬细胞产生的活性氧与亚硝胺会损伤正常增殖细胞,而在此过程中产生的趋化因子和细胞因子不仅能介导炎症细胞与免疫细胞迁移,还会促进细胞癌变^[3, 15]。

此外,临床数据对于癌前病变的基因变异也进行了系列研究。TCGA研究数据中对295例原发性胃腺癌进行了分子水平分析,并提出胃癌可分为4种亚型:EBV阳性型肿瘤存在PIK3CA反复突变、显著DNA甲基化,以及JAK2、PD-L1和PD-L2扩增;MSI型肿瘤中,靶向致癌信号蛋白的基因突变更为常见;GS型肿瘤中,弥漫型组织学突变较为普遍,且存在RHOA突变及RHO家族GTP酶激活蛋白融合现象; CIN型肿瘤的最终特征为显著异倍体和局部酪氨酸激酶扩增^[16]。TCGA对进展期胃癌的分子分型研究,为从癌前病变阶段开展风险分层与干预提供了重要依据。若能早期识别癌前病变中已显现的分子特征倾向,便可预测其未来可能进展为何种胃癌亚型,并实施针对性干预。

胃癌具有显著的肿瘤异质性,即同一肿瘤内部或不同病灶之间,在基因、蛋白和功能上存在多样性与差异。胃癌的高度异质性,特别是肿瘤内异质性和空间异质性,是导致当前精准治疗策略面临应答率有限、继发性耐药及预后预测不准的核心挑战。深入解析这种异质性并将其与临床决策动态关联,是实现胃癌真正个体化诊疗的关键。关键生物标志物的空间异质性直接影响靶向与免疫治疗疗效,例如,HER2在约13~27%的胃癌中呈现瘤内表达异质性,通过HER2-Akt通路抑制干扰素基因刺激因子表达并削弱CD8⁺ T细胞浸润,揭示了联合抗HER2与免疫治疗的新策略^[17]。PD-L1表达(CPS评分)是预测胃癌免疫治疗疗效的关键且独立的生物标志物。CPS≥5的患者不仅客观缓解率最高,其预后显著优于低表达者,且该指标较EBV、MSI等高炎症病因更具预测价值^[18]。Claudin18.2作为新兴靶点,共表达研究揭示其阳性率可达48%,且与印戒细胞特征相关。其纳入使可干预患者比例提升至92%,并在三阴性亚型中保持>50%阳性率,显著拓展了治疗获益人群^[19]。因此,全面评估肿瘤的分子与细胞异质性已成为预测患者预后和制定个体化治疗策略的核心依据。

2 驱动因素与驱动基因

胃癌的发生发展受到多种驱动因素和基因的影响,不同类型的胃癌的驱动基因存在一定差异,主要包括弥漫型胃癌的CDH1、RHOA等,EBV阳性型胃癌的ARID1A、PIK3CA等,MSI型胃癌的PIK3CA、KRAS等,以及肠型胃癌的TP53和WNT通路相关基因等。

对弥漫型胃癌的全基因组测序结果显示,最常见的驱动因素是CDH1基因的频繁突变^[20]。CDH1作为抑

癌基因,编码介导钙依赖性细胞黏附的跨膜糖蛋白E-CDH1^[21]。其失活会导致胃肠上皮分化中心的基因表达异常,其中分化相关基因编码的细胞角蛋白7被认为是CDH1相关癌症早期侵袭的生物标志物之一^[22]。RHOA是弥漫型胃癌的另一重要驱动基因,属于Rho家族,主要调控肌动蛋白细胞骨架。在胃癌中,RHOA的突变热点位于Tyr42、Arg5和Gly17残基。RHOA突变会影响胃癌中受干扰最显著的通路,即黏附连接通路和局灶黏附通路^[23]。弥漫型胃癌中CLDN18-ARHGAP融合基因富集,且该融合现象与RHOA突变型胃癌无重叠,提示二者在致癌过程中可能发挥相似作用^[23]。

对于EBV阳性型胃癌,ARID1A是主要驱动基因^[23]。ARID1A作为抑癌基因,可通过调控细胞周期调控因子CCNE1和E2F1的表达,促进胃癌细胞增殖。ARID1A的失活突变通常分布于整个编码区,例如截短突变、读码框插入或缺失突变等^[21]。与EBV阴性型肿瘤相比,AKT2、CCNA1、MAP3K4和TGF-Br1基因的突变与EBV阳性型肿瘤显著相关^[24]。有研究报道,根据KRAS/PIK3CA/PTEN的突变特征,PIK3CA基因突变在MSI型胃癌(40%)和EBV相关型胃癌(60%以上)中较为常见,KRAS基因突变在MSI型胃癌中占比20%~30%,而PTEN基因突变主要见于MSI型胃癌(13%~30%)^[16]。少数MSS型胃癌患者存在SMAD4基因突变,而MSI型癌症中,单核苷酸重复序列突变会影响TGFR2和ACVR2A;此外,SMAD4的种系突变是幼年性息肉综合征的病因,该综合征患者胃内会出现增生性息肉,且有进展为癌症的倾向,这一现象进一步证实了SMAD4在抑制胃上皮细胞生长中的重要作用^[23, 25]。

在肠型胃癌(尤其是CIN型)中,TP53是最常见的突变驱动基因,突变率达50%。TP53作为抑癌基因,可编码转录因子以调控细胞生长停滞;该基因突变会使细胞丧失DNA损伤检测能力,进而影响细胞生长。除DNA损伤外,TP53还作为稳态调控因子,能够感知氧化应激、蛋白毒性应激、代谢失衡及肿瘤微环境变化,这些因素均会对胃癌发展产生影响^[26]。在肠型胃癌中还发现了WNT信号通路基因(如APC、 β -连环蛋白)的突变,其中CTNNB1基因可编码 β -连环蛋白^[27]。WNT通路受APC基因负调控,而胞质蛋白 β -连环蛋白是该调控过程的关键开关^[28]。

3 基因组

近年来,基因组分析在胃癌诊断和治疗中的重要性已得到各研究机构的广泛认可^[29]。不同类型的胃癌基因组学显示出多样性特征。

EBV阳性型胃癌表现出最显著的DNA高甲基化特征,同时具有基因组稳定性,常伴随CDKN2A基因沉

默、PIK3CA及BCOR、ARID1A基因突变、JAK2及PD-L1/2过表达,且无TP53基因突变,还存在18号染色体短臂(18p)缺失和9号染色体短臂(9p)扩增。这与CIN型和MSI型肿瘤中常见的TP53高突变特征形成鲜明对比^[16,23]。胃癌患者可能表现出CpG岛甲基化表型(CIMP)。一项纳入201项研究的系统综述结果显示,CIMP状态与胃癌发展相关^[30]。EBV DNA阳性的人类恶性肿瘤表现出最显著的DNA高甲基化,常伴随CDKN2A沉默、PIK3CA突变、PD-L1/2过表达,且无TP53突变。

全基因组测序与组织形态分析结果显示GS型胃癌以弥漫型组织学特征及CDH1、RHOA基因为主要特征,表现为弥漫型胃癌富集且基因组稳定^[29]。近期一项研究将弥漫型胃癌进一步分为两个亚组:一组具有肾小管细胞形态,另一组为“基因静默型”弥漫细胞。无论是否存在TPT二核苷酸突变,这两个亚组均表现出低频遗传改变和低克隆性^[31]。部分研究发现,12号染色体长臂和13号染色体长臂的拷贝数增加与弥漫型胃癌相关^[32]。CLDN18-ARHGAP融合基因的功能意义也得到弥漫型胃癌及其特异性的支持^[33]。与EBV亚型和MSI亚型不同,弥漫型胃癌存在CpG岛高甲基化趋势,GS型肿瘤常出现CDH1/RHOA突变或CLDN18-ARHGAP融合^[30]。

根据TCGA项目数据,CIN型胃癌约占所有胃癌患者的50%。该亚型胃癌患者在组织学上多归类为肠型,具有以下分子特征:TP53突变(71%)、CDH1突变(37%)、全基因组低甲基化、显著异倍体,以及作为临床靶点的受体酪氨酸激酶局部扩增^[23]。通过全基因组测序与基因分析,发现其基因组特征为细胞周期调控基因和转录因子(如MYC、GATA4、GATA6)扩增;同时,在含FHIT、WWOX、STK3、CDH1、CTNNA1、PARD3和RB1基因的基因组区域观察到染色体缺失。抑癌基因(如APC、TP53、NME1)的基因组缺失是CIN型的另一标志^[29]。另一项基因组缺失图谱研究指出,具有染色体不稳定性的肠型胃癌在染色体区域存在广泛异常,如1Q、5P、7Q、8Q、13号及20号染色体频繁扩增,而1P、3P、4Q、5Q、9P、17P、18Q、19P、21号及22号染色体频繁缺失^[29]。此外,胃癌基因组分析显示SHFM1、MCM7和COL1A2等基因频繁扩增^[31]。同时CIN型肿瘤常伴随TP53突变和受体酪氨酸激酶基因组扩增^[32]。DNA甲基化改变还会影响胃癌进展和治疗反应,例如甲基化相关基因PLA2G2A(一种分泌型磷脂酶)的沉默可能在驱动胃癌侵袭中发挥作用;SULF2和BMP4的甲基化状态与化疗疗效相关^[33]。

越来越多的研究认识到基因和染色质重塑在肿瘤发展中的重要性,其改变可影响转录调控因子与DNA的结合能力,进而调控基因表达^[34]。ARID1A是胃癌中

高频突变的染色质重塑基因,通过影响ATP依赖的核小体重塑过程调控其他基因转录。目前普遍认为,ARID1A是抑癌基因,可抑制CCNE1、E2F1等基因的表达^[21]。进一步而言,染色质重塑的精细调控离不开对组蛋白修饰状态的解读。组蛋白甲基化主要发生在赖氨酸和精氨酸残基上,可形成组蛋白读取的结合位点。组蛋白赖氨酸和精氨酸特异性甲基化与其他类型的组蛋白翻译后修饰协同作用,共同调控染色质结构和基因表达。组蛋白修饰在基因表达调控中至关重要,特定修饰与基因激活或抑制相关:例如,组蛋白H3赖氨酸6(H3K6)、H3K36和H3K79修饰与基因激活相关,而H3K9、H3K27和H4K20修饰与基因抑制相关。

4 转录组

基因芯片技术与RNA测序技术正在广泛应用于胃癌的转录研究。通过这些技术鉴定出的基因表达模式,可用于优化胃癌的诊断、预后评估,以及识别胃癌的不同亚群和肿瘤状态。

转录因子通过调控特定基因网络的表达,在胃癌的侵袭转化与组织分化等过程中发挥核心作用。对浅表浸润与深度浸润胃癌组织样本的单细胞测序结果显示,弥漫型胃癌从浅表浸润向深度浸润转化的过程,与炎症内皮细胞和成纤维细胞中上调的CCL2转录本富集相关。CCL2的表达呈轴向线性变化,提示存在免疫抑制状态,这可能增强弥漫型胃癌肿瘤组织深部细胞的侵袭能力^[35]。部分研究通过分析基因表达谱发现,化生过程中常见的转录改变包括CDX1和CDX2的诱导表达,同时还会上调肠分化基因(如Villin1、LI-CDH1和TFF3)的表达,而这些基因的表达均由同源盒转录因子CDX2的过表达所诱导^[36]。此外,肠化生中央凹陷细胞中胞质maspin表达缺失,且maspin表达缺失会增加远处转移风险^[8,10]。

环状RNA(circRNA)在胃癌发生发展中扮演重要角色,主要通过与关键信号通路相互作用发挥功能。促癌性circRNA主要通过激活致癌信号或抑制抑癌通路驱动肿瘤进展。基于胃癌组织与癌旁组织的转录组测序及功能实验表明,CircHIPK3、CircOSBPL10、CircSMAD4、CircSMAD7和CircFGD4可影响WNT/ β -连环蛋白通路的活性,从而促进胃癌发展;另一类circRNA作为miRNA分子海绵,通过调控靶基因表达影响肿瘤进程。例如,通过逆转录聚合酶链反应、蛋白质印迹和免疫组化证明CircERBB2通过miR-503/CACUL1和miR-637/MMP-19轴发挥致癌作用^[37];通过starBase v2.0和荧光素酶实验共同证明CircFOXO3通过隔离miR-143-3p调控USP44的表达,从而促进肿瘤生长^[38]。与之相对,抑癌性circRNA则通过抑制关键

通路或调控表观遗传状态发挥肿瘤抑制作用。CircDIDO1在胃癌中表达下调,其低表达与肿瘤体积增大、远处转移及不良预后相关^[39]。此结论源于对癌症组织样本的转录组测序及实时荧光定量PCR验证,进一步的机制研究表明,其编码的蛋白质,可直接与聚(ADP-核糖)聚合酶1结合并抑制其活性。CircFGD4是胃癌中下调的环状RNA,通过circRNA高通量测序筛选及qRT-PCR验证发现,它可作为miR-532-3p的海绵分子,解除其对APC的抑制作用,进而导致 β -连环蛋白信号通路失活并调控EMT过程^[40]。

微小核糖核酸(miRNAs)通过调控关键靶基因的表达,在胃癌的发生、进展与预后预测中也发挥重要作用。研究发现,miRNAs可编码小型非编码RNA分子,其最主要的功能是调控靶信使RNA的翻译过程^[23]。具体而言,在与胃癌相关的miRNAs中,miR-100、miR-125b和miR-199a被证实可预测不良预后,而miR-194与良好预后相关,后者主要通过靶向CCND1并诱导细胞周期停滞,从而抑制胃癌细胞生长^[41]。此外miR-433和miR-214等基因可影响胃癌侵袭并促进淋巴结转移,进而影响胃癌分期^[42]。

值得注意的是,miRNAs的调控作用贯穿胃癌发展的多个阶段。在癌前病变阶段,胃炎和肠化生作为肠型胃癌的前驱病变,其转化过程伴随着特定细胞表型与分子标志物的演变。例如,在化生过程中,腺黏液细胞倾向于获得肠样干细胞表型;OR51E1被视为特异性内分泌标志物,在早期胃癌发生中发挥作用^[32,43];HES6可作为杯前细胞簇标志物,有助于早期识别化生病变^[32]。随着病变进展至胃癌,不同类型胃癌的恶性生物学行为受到特定miRNAs对核心信号通路的差异调控。在肠型胃癌中,胃癌细胞产生的炎症信号在招募炎症细胞和调控胃癌转移中起关键作用,而miRNA-146a是这些炎症信号的关键调控因子,同时也是NF- κ B活性调控的核心组分^[44]。对于弥漫型胃癌,其组织学低分化特征可归因于miR-200c下调——ZEB1上调导致miR-200c表达降低,进而引起E-CADHERIN下调,最终导致细胞形态改变^[45]。

综上,miRNAs构成了一个复杂的调控网络,其中内源miR-25是肠型和弥漫型胃癌复杂致癌通路中的关键分子开关^[35]。致癌性miRNAs包括miR-21、miR-106a等,而抑癌性miRNAs包括miR-101、miR-181等。

5 蛋白质组

蛋白质组学研究发现,多种功能特异的蛋白质分子在胃癌的增殖调控、侵袭转移及耐药性形成等关键恶性生物学行为中发挥核心作用,并展现出作为临床诊断、预后评估及治疗干预靶点的巨大潜力。

在胃癌及其癌前病变中,与细胞增殖调控相关的蛋

白质表达呈现动态变化。一项回顾性病例对照设计通过免疫组化方法检测140例不同胃黏膜病变患者的组织切片,发现Survivin是调控细胞增殖与凋亡的关键蛋白,其表达水平随病变恶性程度升高而持续增加,可作为胃癌早期筛查、风险分层及预后评估的潜在生物标志物,尤其适用于高危人群的监测^[46]。另一项研究采用蛋白质组、磷酸化蛋白质组和转录因子活性谱等策略,对196例中国弥漫型胃癌与肠型胃癌患者的肿瘤组织样本进行了系统性分析,揭示了ARID1A突变与两种类型胃癌之间的预后效应相反,其影响通过相应蛋白质组的差异表达实现。进而基于细胞周期、细胞外基质组织和免疫反应相关蛋白表达的独特模式,确定了三种亚型,为胃癌的分子分型、预后评估及治疗策略制定提供了系统依据^[47]。

在肿瘤侵袭与转移方面,蛋白质组的变化同样显著。有研究利用蛋白质组结合转录组数据证明ITGB1表达降低抑制了细胞的增殖和运动能力,对胃癌中的肿瘤代谢和细胞死亡有重要意义^[48]。外泌体蛋白质组研究结果表明,外泌体递送的三重基序蛋白3可抑制胃癌在体内外的生长和转移,这与胃癌组织中3重基序蛋白3mRNA和蛋白表达降低的结果一致,对外泌体的研究可能为胃癌的早期诊断和新型治疗方法的发现带来突破^[49]。

特定蛋白质在介导胃癌耐药性方面扮演关键角色。对携带不同负载物的癌症相关成纤维细胞(CAFs)来源细胞外囊泡进行蛋白质组深入分析发现,膜联蛋白A6通过激活 β 1整合素-黏着斑激酶-Yes相关蛋白通路,在细胞外基质中构建网络并促进胃癌细胞耐药性方面发挥关键作用^[50]。此外,有研究通过从蛋白质组学研究中收集了超过6800种在胃癌中差异表达的蛋白质,可用于进一步测试其临床效用的稳健组织、血清和尿液诊断和预后蛋白质生物标志物组合^[51]。另有部分研究者从癌症干细胞视角分析组学数据,发现视网膜母细胞瘤结合蛋白6有望成为胃癌的生物标志物和治疗靶点^[52]。

6 肿瘤微环境

胃癌肿瘤组织不仅由癌细胞构成,还包含基质细胞、免疫细胞和血管等多种细胞类型^[53]。有团队进行了多区域采样、并行单细胞多组学测序和人类胃癌的整合分析,解析了人胃癌的肿瘤内异质性和分化状态的分子特征^[54]。在与胃癌相关的CAFs研究中,单细胞测序技术已识别出6种亚型:炎症性CAFs、周细胞、基质性CAFs、抗原呈递型CAFs、平滑肌细胞和增殖性CAFs。这些亚型在肿瘤进展和免疫反应中发挥着不同的作用。其中,抗原呈递型CAFs在空间上与癌细胞紧密相邻,并通过特定的配体-受体对影响患者的预后^[55]。有团队通过空间转录组学证明抗原呈递型CAF促进T细胞激活

增强其细胞毒性和增殖能力,从而加强T细胞介导的抗肿瘤免疫,强调抗原呈递型CAF作为预测全癌症免疫治疗反应的潜在生物标志物^[56]。一项针对CAF表观遗传调控的研究,发现甲基转移酶样3下调通过增加IL-18分泌,激活NF- κ B通路并上调肿瘤PD-L1,从而抑制CD8⁺T细胞功能,最终驱动了肿瘤的免疫抑制和潜在的免疫治疗耐药^[57]。研究表明,未发生MET扩增的胃癌可诱导CAF中肝细胞生长因子上调,该过程在肿瘤微环境中对癌细胞和CAF的恶性表型均有调控作用^[48, 58]。肿瘤上皮细胞在肿瘤内和肿瘤间均表现出显著异质性,而CAF主要表现为肿瘤内异质性。目前已鉴定出四种不同的CAF亚群,这些亚群既具有与癌旁黏膜中驻留成纤维细胞相似的特性,又表现出增强的癌前活性。其中,炎症型CAF通过分泌IL-6和CXCL12等炎症因子与免疫细胞相互作用,而细胞外基质型CAF则通过periodin与M2型巨噬细胞相互作用^[59]。

免疫微环境的重塑是胃癌进展的关键特征。一项基于单细胞RNA测序与空间转录组学的联合研究,对肿瘤微环境中参与免疫抑制的细胞亚群进行分析,识别出CD8⁺耗竭性T细胞亚群和TNFRSF12A+CAF两个免疫抑制关键亚群。证实了二者在肿瘤组织中的共定位和功能协同,为破解免疫抑制微环境提供了细胞层面靶点^[60]。单细胞测序显示,在胃癌进展过程中,上皮细胞的比例逐渐下降,而T/NK细胞、B细胞、浆细胞和髓系细胞等免疫细胞的比例增加^[61]。G2型肿瘤亚区域表现出免疫抑制表型,其特征为T细胞比例降低、免疫检查点分子和抑制性趋化因子的表达升高,且与免疫检查点阻断疗法耐药相关^[62]。叶酸受体2阳性巨噬细胞与CD8⁺T细胞之间相互作用的揭示以及坏死性凋亡机制的阐明,进一步加深了对胃癌免疫微环境动态变化及肿瘤进展调控机制的理解^[63]。有研究说明早期胃癌与胃癌癌前病变最显著的差异体现在免疫微环境:与癌前病变相比,早期胃癌中免疫细胞(尤其是淋巴细胞和巨噬细胞)的浸润显著增加;浆细胞比例升高是弥漫型胃癌的一个新特征。胃癌中调节性T细胞富集,且免疫抑制基因表达上调,这提示胃癌微环境具有更强的免疫抑制特性^[64, 65]。其他研究还指出,胃癌细胞能够分泌血管内皮生长因子、CXC趋化因子配体1和血管生成素2等促血管生成分子,从而刺激血管生成^[52, 65]。此外,HP阳性样本具有更丰富的细胞间通讯,肿瘤相关巨噬细胞等髓系细胞亚群的异质性及其与其他细胞的相互作用参与了免疫抑制微环境的形成^[66]。HP慢性感染可引发慢性炎症,导致胃上皮黏膜损伤并招募BMDCs。BMDCs被招募后会与胃上皮细胞融合,导致干细胞数量减少且上皮组织增殖。慢性炎症环境可导致EMT改变、组织再生异常,以及胃上皮干细胞和BMDCs的分化异常。

然而,肿瘤微环境如何影响胃干细胞功能仍是尚未解决的问题^[7]。

张泽民团队描绘了肿瘤微环境中T细胞异质性和动态变化的泛癌图谱^[67],并通过单细胞RNA测序揭示了81种明确的肿瘤微环境细胞类型,发现活化的成纤维细胞和内皮细胞在肿瘤中最为显著地富集。细胞间网络重建和独立队列的生存分析表明,这些细胞类型连同免疫抑制性髓系细胞亚群和调节性T细胞一起,在建立与预后恶化及抗PD1治疗无反应相关的免疫抑制性微环境中发挥着重要作用^[68]。并通过免疫组化法发现FAP+CAF可能通过IL-31/STAT6信号通路促进初始CD4⁺T细胞的Th2极化,从而降低胃癌对anti-PD-1治疗的敏感性,靶向这一通路可能为改善免疫治疗结果提供潜在策略^[69]。

7 结论

本综述主要探讨了胃癌组织学相关研究结果,并重点阐述了目前已发现的相关临床研究证据。胃癌的癌变过程始于起源细胞引发的癌前病变,以及已发现的驱动因素和驱动基因突变。其演化过程可能通过级联反应逐步发展,也可能跨阶段快速进展为胃癌。体细胞突变可导致转录改变,这使得肿瘤能够被分为不同亚型,且原发肿瘤与转移肿瘤的亚型特征存在差异。其中,肿瘤微环境的特征正受到越来越多的关注。具体而言,外部影响因素包括幽门螺杆菌感染、促肿瘤与抗肿瘤相关免疫信号通路,以及肿瘤微环境中的代谢免疫环境改变。这些科研成果对胃癌临床患者的治疗与管理起到了积极的推动作用。

尽管取得了一定进展,当前胃癌研究仍面临关键方法学局限性:其一,各类组学数据异质性显著,不同研究采用的检测平台、测序深度、数据分析流程存在差异,导致基因组、转录组等多组学数据难以直接整合比对,影响分子特征的一致性验证;其二,样本量差异与代表性不足,部分亚型相关研究样本量较小,可能放大偶然突变的影响,降低驱动基因与通路筛选的可靠性;多数研究聚集于特定地区,缺乏种族多样性及纵向随访样本;其三,技术方法存在固有局限,单细胞测序存在通量低、成本高的问题,且候选靶点(如环状RNA)的功能验证多依赖细胞系与动物模型,临床转化价值尚需大样本临床数据支撑。

为推动胃癌诊疗进展,未来研究应聚焦于多组学数据整合标准化建设,统一检测流程与数据分析标准,实现多维度数据深度融合;同时结合人工智能技术整合临床病理、影像及多组学信息,构建胃癌分子分型与个体化药物疗效预测模型,实现精准亚型筛查与个性化治疗方案匹配;开展多中心前瞻性队列研究,纳入不同种族、

不同病变阶段的样本,系统验证生物标志物在早期筛查、疗效评估、预后分层中的临床价值,以实现胃癌研究从分子机制解析向精准诊疗的跨越,最终提高胃癌临床诊疗效率,降低胃癌的发病率和死亡率。

8 挑战与展望

尽管胃癌多组学研究取得了显著进展,但其临床转化仍面临系统性挑战。在中国,多组学数据共享的主要壁垒包括跨机构伦理审批标准不一、数据脱敏与安全计算规范缺乏,以及医院信息系统在数据格式与接口上的巨大差异,导致多模态数据难以互通融合。在临床部署层面,关键在于如何将复杂的整合模型嵌入现有工作流程。理想路径是通过标准化接口与医院信息系统对接,使模型能在病理医生诊断时,实时整合病理图像与分子数据,提供结构化的靶向药物推荐并附上证据等级。然而,这要求模型兼具高推理速度、结果可解释性,并能与诊断流程无缝融合。未来,需通过构建国家级数据平台、统一技术标准与开展前瞻性临床验证,共同推动胃癌精准诊疗的落地。

Declaration of interests: The authors declare no competing interests.

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CAA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-63.
- [2] López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 181: 103841.
- [3] Hirata Y, Noorani A, Song SM, et al. Early stage gastric adenocarcinoma: clinical and molecular landscapes[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(7): 453-69.
- [4] Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: pathogenetic mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2895.
- [5] Golej P, Heidari MM, Motevalli H, et al. Targeting the HGF/MET axis in cancer: therapeutic promise for natural compounds[J]. Eur J Med Chem, 2025, 298: 118027.
- [6] Su MC, Nethi SK, Dhanyamraju PK, et al. Nanomedicine strategies for targeting tumor stroma[J]. Cancers, 2023, 15(16): 4145.
- [7] Liu M, Liu Q, Zou Q, et al. The composition and roles of gastric stem cells in epithelial homeostasis, regeneration, and tumorigenesis[J]. Cell Oncol, 2023, 46(4): 867-83.
- [8] Li S, Gao J, Xu Q, et al. A signature-based classification of gastric cancer that stratifies tumor immunity and predicts responses to PD-1 inhibitors[J]. Front Immunol, 2021, 12: 693314.
- [9] Yuan QH, Deng DW, Pan C, et al. Integration of transcriptomics, proteomics, and metabolomics data to reveal HER2-associated metabolic heterogeneity in gastric cancer with response to immunotherapy and neoadjuvant chemotherapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 951137.
- [10] Zeng YJ, Jin RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 566-82.
- [11] Norwood DA, Montalvan-Sanchez E, Dominguez RL, et al. Gastric cancer: emerging trends in prevention, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2022, 51(3): 501-18.
- [12] Wu XZ, Liu ZC, Qin XX, et al. The risk of incident gastric cancer for populations with different precancerous gastric lesions: a prospective follow-up study[J]. Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi, 2022, 43(12): 1972-8.
- [13] Nie YZ, Gao XC, Cai XQ, et al. Combining methylated SEPTIN9 and RNF180 plasma markers for diagnosis and early detection of gastric cancer[J]. Cancer Commun, 2023, 43(11): 1275-9.
- [14] Caliskan R, Sayi Yazgan A, Tokman HB, et al. The cytokine response in THP-1 (monocyte) and HL-60 (neutrophil-differentiated) cells infected with different genotypes of *Helicobacter pylori* strains[J]. Turk J Gastroenterol, 2015, 26(4): 297-303.
- [15] Khazaaleh S, Alomari M, Rashid MU, et al. Gastric intestinal Metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting[J]. Cleve Clin J Med, 2024, 91(1): 33-9.
- [16] Ma YB, Jiang ZC, Pan LB, et al. Current development of molecular classifications of gastric cancer based on omics (Review) [J]. Int J Oncol, 2024, 65(3). DOI:10.3892/ijo.2024.5677.
- [17] Nakajima S, Fukai S, Kaneta A, et al. Regulation of the tumor microenvironment through HER2 signaling-insights from gastric cancer cases with heterogeneous HER2 overexpression[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2024, 51(9): 903-5.
- [18] Shin M, Ahn S, Jung J, et al. Impact of programmed death-ligand 1 (PD-L1) positivity on clinical and molecular features of patients with metastatic gastric cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(18): 18633-42.
- [19] Liu BL, Cleary JM, Shi J, et al. Claudin 18.2 and other therapeutic biomarkers in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas[J]. Am J Surg Pathol, 2025, 49(12): 1233-44.
- [20] Decourtaye-Espiard L, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2023, 164(5): 719-35.
- [21] Lu S, Duan RF, Cong L, et al. The effects of ARID1A mutation in gastric cancer and its significance for treatment[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 296.
- [22] Dixon K, Brew T, Farnell D, et al. Modelling hereditary diffuse gastric cancer initiation using transgenic mouse-derived gastric organoids and single-cell sequencing[J]. J Pathol, 2021, 254(3): 254-64.
- [23] Benton D, Chernoff J. RHOA drivers take alternate routes in gastric cancer[J]. Sci Signal, 2023, 16(816): eadk9171.
- [24] 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.
- [25] Singh AD, Gupta A, Mehta N, et al. Occurrence of gastric cancer in patients with juvenile polyposis syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2023, 97(3): 407-14.e1.
- [26] Wang HL, Guo M, Wei HD, et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 92.

- [27] Shi DK, Yang ZH, Cai YN, et al. Research advances in the molecular classification of gastric cancer[J]. *Cell Oncol*, 2024, 47(5): 1523-36.
- [28] Duan YT, Xu YH, Dou Y, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: mechanisms and new perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 10.
- [29] Yeoh KG, Tan P. Mapping the genomic *Diaspora* of gastric cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 71-84.
- [30] Wen JR, Deng SX, Bi YH, et al. Association between multiple gene promoter hypermethylation and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(1): 40-5.
- [31] Shi Q, Xu GX, Jiang YL, et al. Phospholipase PLCE1 promotes transcription and phosphorylation of MCM7 to drive tumor progression in esophageal cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(4): 560-76.
- [32] Zhang P, Yang MR, Zhang YD, et al. Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and early gastric cancer[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(6): 1934-47.e5.
- [33] Hatori S, Sakamaki K, Yokohori T, et al. Clinical significance of PLA2G2A expression in gastric cancer patients who receive gastrectomy and adjuvant S-1[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3583-8.
- [34] Chen Y, Bai BJ, Ying KK, et al. Anti-PD-1 combined with targeted therapy: Theory and practice in gastric and colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188775.
- [35] Jeong HY, Ham IH, Lee SH, et al. Spatially distinct reprogramming of the tumor microenvironment based on tumor invasion in diffuse-type gastric cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6529-42.
- [36] Zheng SW, Wang YY, Ni CX, et al. *Helicobacter pylori* SlyD stabilizes TPT1 via hnRNPK and enhances OCT1-mediated CDX2 transcriptional activation to drive gastric intestinal *Metaplasia*[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 71.
- [37] Ma Q, Yang FF, Xiao B, et al. Emerging roles of circular RNAs in tumorigenesis, progression, and treatment of gastric cancer[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 207.
- [38] Yang ML, Zheng EK, Ni JJ, et al. Circular RNA circFOXO3 facilitate non-small cell lung cancer progression through upregulating HMGB3 via sponging miR-545-3p/miR-506-3p[J]. *Tissue Cell*, 2022, 75: 101702.
- [39] Ghafouri-Fard S, Honarmand Tamizkar K, Jamali E, et al. Contribution of circRNAs in gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 227: 153640.
- [40] Almalki WH, Almujri SS. The dual roles of circRNAs in Wnt/ β -Catenin signaling and cancer progression[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 255: 155132.
- [41] Wang JJ, Zhang MX, Hu XH, et al. miRNA-194 predicts favorable prognosis in gastric cancer and inhibits gastric cancer cell growth by targeting CCND1 [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(7): 1814-26.
- [42] Dos Santos EC, Rohan P, Binato R, et al. Integrated network analysis of microRNAs, mRNAs, and proteins reveals the regulatory interaction between hsa-mir-200b and CFL2 associated with advanced stage and poor prognosis in patients with intestinal gastric cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(22): 5374.
- [43] Xie ZL, Li JC, Huang P, et al. Applications and achievements of single-cell sequencing in gastrointestinal cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 905571.
- [44] Gilyazova I, Asadullina D, Kagirowa E, et al. MiRNA-146a-a key player in immunity and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12767.
- [45] Lu JQ, Li D, Jiang HL, et al. The aryl sulfonamide indisulam inhibits gastric cancer cell migration by promoting the ubiquitination and degradation of the transcription factor ZEB1 [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(4): 103025.
- [46] Mahmoudzadeh-Sagheb A, Panahi M, Jami S, et al. Survivin as a potential biomarker for early diagnosis of the progression of precancerous lesions to gastric cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2024, 39(1): 52-8.
- [47] Shi WH, Wang YS, Xu C, et al. Multilevel proteomic analyses reveal molecular diversity between diffuse-type and intestinal-type gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 835.
- [48] Zhu XY, Chen H, Li H, et al. ITGB1-mediated molecular landscape and cuproptosis phenotype induced the worse prognosis in diffuse gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1115510.
- [49] Zheng Z, Zhai YH, Yan XS, et al. Functions and clinical applications of exosomes in gastric cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(5): 2330-45.
- [50] Tanaka M. Crosstalk of tumor stromal cells orchestrates invasion and spreading of gastric cancer[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(4): 219-33.
- [51] Ramesh P, Nisar M, Neha, et al. Delineating protein biomarkers for gastric cancers: a catalogue of mass spectrometry-based markers and assessment of their suitability for targeted proteomics applications [J]. *J Proteomics*, 2024, 306: 105262.
- [52] Soleimani A, Dadjoo P, Avan A, et al. Emerging roles of CD133 in the treatment of gastric cancer, a novel stem cell biomarker and beyond [J]. *Life Sci*, 2022, 293: 120050.
- [53] Koelsch N, Manjili MH. From reductionistic approach to systems immunology approach for the understanding of tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12086.
- [54] Bian SH, Wang YC, Zhou Y, et al. Integrative single-cell multiomics analyses dissect molecular signatures of intratumoral heterogeneities and differentiation states of human gastric cancer[J]. *Natl Sci Rev*, 2023, 10(6): nwad094.
- [55] Zhang XJ, 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]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 344.
- [56] Song JQ, Wei RY, Liu CC, et al. Antigen-presenting cancer associated fibroblasts enhance antitumor immunity and predict immunotherapy response[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2175.
- [57] Xu L, Li K, Li J, et al. IL-18 serves as a main effector of CAF-derived METTL3 against immunosuppression of NSCLC via driving NF- κ B pathway[J]. *Epigenetics*, 2023, 18(1): 2265625.
- [58] Choi KM, Kim B, Lee SM, et al. Characterization of gastric cancer-stimulated signaling pathways and function of CTGF in cancer-associated fibroblasts[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 8.
- [59] Li XC, Sun Z, Peng GX, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 620-38.
- [60] Wang QY, Chen J, Wang YH, et al. The profiles of

- immunosuppressive microenvironment in the Lauren intestinal-type gastric adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(3): 82.
- [61] Zhou L, Yang M, Deng C, et al. Single-cell sequencing reveals the role of IL-33 (+) endothelial subsets in promoting early gastric cancer progression[J]. *Imeta*, 2025, 4(4): e70050.
- [62] Ma HR, Srivastava S, Ho SWT, et al. Spatially resolved tumor ecosystems and cell states in gastric adenocarcinoma progression and evolution[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(4): 767-92.
- [63] He YX, Wang JY, Deng ZL, et al. FOLR2(+) macrophage depletion from intestinal *Metaplasia* to early gastric cancer: single-cell sequencing insight into gastric cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 326.
- [64] Ji CG, Cai HM, Jin XX, et al. Identification of immune infiltrating cell-related biomarkers in early gastric cancer progression[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23: 15330338241262724.
- [65] Wang JY, Zhang H, Li JT, et al. Exosome-derived proteins in gastric cancer progression, drug resistance, and immune response[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 157.
- [66] Li NS, Chen SH, Xu XB, et al. Single-cell transcriptomic profiling uncovers cellular complexity and microenvironment in gastric tumorigenesis associated with *Helicobacter pylori*[J]. *J Adv Res*, 2025, 74: 471-91.
- [67] Zheng LT, Qin SS, Si W, et al. Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells[J]. *Science*, 2021, 374(6574): abe6474.
- [68] Kang BX, Camps J, Fan B, et al. Parallel single-cell and bulk transcriptome analyses reveal key features of the gastric tumor microenvironment[J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1): 265.
- [69] Wu J, Zhang PF, Zeng Y, et al. Effects of FAP(+) cancer-associated fibroblasts on anti-PD-1 immunotherapy and CD4⁺ T cell polarization in gastric cancer[J]. *Cancer Drug Resist*, 2025, 8: 38.
- (编辑:吴锦雅)