中国科学: 生命科学
SCIENTIA SINICA Vitae
lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS
评 述
第二十八届中国科协年会学术论文　肿瘤免疫机制与生物药治疗专题

# PD-L1/TGFβ双抗治疗胃癌的成功与问题

张一繁†, 薛冉†, 沈琳*

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 消化肿瘤内科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142
† 同等贡献
* 联系人, E-mail: shenlin@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2026-05-05; 接受日期: 2026-06-05; 网络版发表日期: 2026-06-18

**摘要**　胃癌在中国的疾病负担居恶性肿瘤前列. 免疫检查点抑制剂的引入虽改变晚期胃癌的治疗格局, 但单一阻断程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)通路的治疗策略仍存在疗效局限及耐药难题, 临床需求尚未得到充分满足. 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)通路在肿瘤免疫微环境中发挥关键免疫调控功能, 可与PD-1/PD-L1通路协同介导肿瘤免疫逃逸, 为双靶点联合干预提供理论基础. SHR-1701(瑞拉芙普α注射液)作为全球首款获批上市的抗PD-L1/TGF-βRⅡ双功能融合蛋白, 通过同步阻断PD-L1与TGF-β双重信号通路, 其Ⅲ期临床研究结果显示较单纯化疗具有显著生存获益优势, 且在合并肝转移、腹膜转移及弥漫型组织学类型等高危亚组中表现更为突出. 本文系统梳理PD-L1/TGFβ双靶点治疗策略用于晚期胃癌的理论依据、临床证据、现存挑战及未来发展方向, 以期为临床诊疗实践及后续相关研究提供参考.

**关键词**　胃癌, PD-L1, TGF-β, 双功能融合蛋白, SHR-1701, 免疫治疗, 免疫微环境

胃癌是全球范围内威胁人类健康的重要恶性肿瘤. GLOBOCAN 2022最新数据估计, 2022年全球新发胃癌约96.8万例, 因胃癌死亡的病例约66万例, 无论发病率还是死亡率, 胃癌均排在第五位[1]. 胃癌的地理分布呈现显著的区域差异, 东亚地区尤其是中国、日本和韩国的发病率明显高于欧美国家. 中国是胃癌高发国家, 承担着全球最为沉重的胃癌疾病负担. 2022年, 胃癌新发病例约35.87万例, 死亡病例约26.04万例, 死亡人数位居我国恶性肿瘤的第三位[2]. 中国胃癌患者具有以下特征: 早期诊断率偏低, 约70%的患者在确诊时已处于疾病中晚期[3], 丧失根治性手术的时机; Lauren分型中弥漫型胃癌比例较高, 该亚型对传统治疗的响应率低、预后差; 肿瘤异质性强, 分子分型复杂, 对精准治疗策略的制定构成挑战[4]. 这些特征决定我国胃癌患者的整体生存预后较差. 因此, 探索更有效的治疗策略具有重要的临床价值和社会意义.

## 1　晚期胃癌治疗的困境

长期以来, 氟尿嘧啶联合铂类一直是晚期胃癌的一线标准方案. 然而, 单纯化疗疗效已达到平台期, 晚期胃癌一线治疗的中位总生存期(median overall survival, mOS)停滞在10~12个月左右, 难以进一步突破[5].

**引用格式:** 张一繁, 薛冉, 沈琳. PD-L1/TGFβ双抗治疗胃癌的成功与问题. 中国科学: 生命科学
Zhang Y F, Xue R, Shen L. Achievements and challenges of PD-L1/TGF-β bispecific antibody therapy in gastric cancer (in Chinese). Sci Sin Vitae, doi: 10.1360/SSV-2026-0113

© 2026《中国科学》杂志社

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

化疗的毒副反应，如骨髓抑制、消化道反应和神经毒性等严重影响患者的生活质量. 此外，高危亚组的胃癌患者预后尤为不良. 伴有肝转移的胃癌患者接受传统化疗的mOS通常仅为9~10个月，三年生存率不足20%[6]. 腹膜转移是胃癌最常见的转移模式之一，其免疫微环境呈现高度免疫抑制特征，mOS常不足9个月[7]. Lauren弥漫型患者同样对传统化疗和免疫单药的响应率偏低，这与其特殊的分子病理特征密切相关[8]. 上述高危人群对传统化疗的响应率低、耐药快，构成临床治疗的重大挑战.

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的出现为晚期胃癌治疗带来新的希望. CheckMate-649, ORIENT-16, KEYNOTE-859等里程碑式研究的成功, 确立化疗联合免疫治疗在HER2阴性晚期胃癌一线治疗中的标准地位[9~11]. 然而, 单一程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)阻断策略仍存在明显局限性: 部分患者, 尤其是PD-L1低表达者、免疫“冷”肿瘤、高纤维化间质型患者，对ICIs响应不佳或产生原发性/获得性耐药[12]. 因此，探索能够克服免疫治疗耐药、改善高危人群预后的新型治疗策略，成为当前胃癌领域的研究热点.

## 2 胃癌免疫治疗的进阶: 从单靶点到双重阻断

### 2.1 PD-1/PD-L1单抗时代的成就与瓶颈

PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂联合化疗已成为人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性晚期胃癌一线治疗的标准方案. CheckMate-649研究是首个证实免疫联合化疗能为晚期胃癌患者带来显著生存获益的Ⅲ期临床研究，纳武利尤单抗联合化疗组在PD-L1联合阳性评分(combined positive score, CPS)≥5人群中的mOS达到14.4个月, 较单纯化疗组(11.1个月)显著延长，死亡风险降低29% (HR=0.71, 95% CI: 0.59~0.86)[9]. 该研究的中国亚组五年随访数据显示，24%患者实现5年以上的长期生存，开创晚期胃癌治疗的新纪元[13]. ORIENT-16研究是首个在中国患者中开展的胃癌一线免疫联合化疗治疗Ⅲ期研究，证实信迪利单抗联合化疗的疗效和安全性. 全人群mOS为15.2 *vs.* 12.3个月(HR=0.76, 95% CI: 0.63~0.92), PD-L1 CPS≥5亚组mOS为18.4 *vs.* 12.9个月(HR=0.66, 95% CI: 0.50~0.86)[11]. KEYNOTE-859研究进一步证实帕博利珠单抗联合化疗的生存获益，全人群mOS为12.9 *vs.* 11.5个月(HR=0.78, 95% CI: 0.70~0.87)[10]. GEMSTONE-303研究则是首个证实抗PD-L1抗体联合化疗在晚期胃癌一线治疗中具有显著生存获益的Ⅲ期临床研究. 该研究评估舒格利单抗联合CAPOX方案一线治疗PD-L1 CPS≥5的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者的疗效. 研究纳入479例患者, 结果显示，舒格利单抗联合化疗组的mOS为15.6个月(95% CI: 13.3~17.8)，对照组为12.6个月(95% CI: 10.6~14.1), HR=0.75(95% CI: 0.61~0.92, $P$=0.006); 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为7.6和6.1个月(HR=0.66, 95% CI: 0.54~0.81, $P$<0.001)[14]. 上述研究的成功确立PD-1/PD-L1单抗联合化疗在晚期胃癌一线治疗中的地位. 然而，PD-1/PD-L1抑制剂单靶点策略的疗效存在局限性. (ⅰ) 对于PD-L1低表达(CPS<5)人群的获益有限，客观缓解率(objective response rate, ORR)较低. 多项大型Ⅲ期研究的亚组分析均提示，一线免疫联合化疗在PD-L1 CPS<1人群中未能带来显著的OS改善. (ⅱ) 胃癌患者肿瘤免疫微环境异质性显著. 根据T细胞浸润模式和空间分布特征，癌症的免疫微环境可分为“免疫炎症型”、“免疫排斥型”和“免疫荒漠型”三种表型[15]. 其中, “免疫炎症型”肿瘤通常富含$CD8^+$ T细胞浸润、干扰素-γ通路处于活跃状态，是ICIs的优势人群；而“免疫排斥型”中T细胞被滞留在肿瘤基质周围、难以进入实质, “免疫荒漠型”则几乎无免疫细胞可见, 两者均对ICIs应答有限. (ⅲ) 胃癌免疫治疗耐药机制复杂多样. 原发性耐药主要由肿瘤内在信号通路异常和免疫抑制性微环境共同驱动. 其中, 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)不仅促进调节性T细胞和髓源性抑制细胞的募集与扩增，抑制效应T细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞功能, 还可诱导肿瘤相关成纤维细胞分泌细胞外基质，形成物理屏障阻碍T细胞浸润[16,17]. 获得性耐药则涉及β2微球蛋白突变导致的抗原呈递缺陷、JAK1/2失活引起的IFN-γ信号通路障碍, 以及LAG-3, TIM-3, TIGIT等替代性免疫检查点的代偿性上调. 深入理解这些耐药机制，对于开发新型联合治疗策略和逆转胃癌免疫治疗耐药至关重要.



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

### 2.2 肿瘤微环境中的“共犯”: TGF-β通路

TGF-β是一类多功能细胞因子, 在正常组织稳态和肿瘤进展中均发挥重要作用. 人类基因组编码三种TGF-β亚型(TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3), 其中TGF-β1在免疫细胞中表达最为丰富, 是肿瘤微环境中的主要亚型[18]. TGF-β在肿瘤发生发展过程中呈现“双刃剑”效应: 在正常组织和早期肿瘤中, TGF-β主要发挥抑癌作用, 包括诱导细胞周期阻滞和凋亡; 而在晚期肿瘤中, TGF-β信号通路发生“表型转换”, 主要表现为促进肿瘤进展、血管生成、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和免疫抑制[19].

TGF-β介导免疫排斥的分子机制涉及多个层面. 在基质层面, TGF-β激活肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs), 驱动Ⅰ型胶原、纤连蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组分沉积, 逐步在肿瘤周围形成一道致密的“纤维围墙”, 物理性阻止$CD8^+$效应T细胞浸润至肿瘤核心区域, 构建起“免疫防护罩”[20,21]. Sahai等人[22]的经典研究表明, TGF-β激活的CAFs是驱动免疫排斥的关键细胞群体, 其分泌的基质成分与$CD8^+$ T细胞浸润呈负相关. 另外, TGF-β可以直接作用于$CD8^+$ T细胞, 抑制其活化、增殖和细胞毒性功能, 并下调穿孔素、颗粒酶B、IFN-γ等效应分子表达[23]. TGF-β亦能通过SMAD依赖性和非依赖性途径抑制T细胞的增殖和效应功能, 诱导PD-1表达[24]. 此外, TGF-β可促进调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的分化和功能, 增强免疫抑制微环境[25].

Lauren弥漫型胃癌通常伴有TGF-β通路高度激活、EMT表型、高基质成分和低T细胞浸润等特征[26,27]. 研究证据表明, 弥漫型胃癌的纤维化间质与TGF-β信号通路活化密切相关, 进而导致患者的不良预后[28]. 因此, 针对TGF-β通路的干预策略在Lauren弥漫型胃癌中可能具有特殊的治疗价值. 根据TCGA分子分型, 基因组稳定型(genomically stable, GS)胃癌与Lauren弥漫型高度重叠, 约73%的弥漫型病例归属GS亚型, 其典型特征为CDH1突变、RHOA突变或CLDN18-ARHGAP融合, 伴有显著的EMT特征和TGF-β通路富集[4]. 染色体不稳定型(chromosomal instability, CIN)胃癌虽以肠型为主且多伴有TP53突变和受体酪氨酸激酶扩增, 但部分CIN亚型肿瘤亦存在TGF-β配体的高表达及基质重塑, 可能对TGF-β靶点治疗产生应答. 相比之下, MSI型胃癌因高突变负荷和活跃的免疫浸润对ICIs应答率较高, TGF-β介导的基质屏障并非其主要逃逸机制; EBV阳性型以PD-L1/PD-L2扩增和丰富的免疫浸润为特征, 从TGF-β阻断中获得额外获益的空间可能有限.

### 2.3 PD-L1/TGF-β双靶点策略的理论基础

TGF-β与PD-1/PD-L1通路之间存在复杂的交互作用, 两者协同介导肿瘤免疫逃逸. TGF-β可上调肿瘤细胞和免疫细胞表面的PD-L1表达, 而PD-1/PD-L1通路的激活又可增强TGF-β信号的免疫抑制效应[29]. 双重阻断TGF-β与PD-1/PD-L1通路有望解除PD-1/PD-L1介导的T细胞功能抑制, 逆转TGF-β介导的免疫排斥和基质屏障, 促进T细胞向肿瘤中心浸润, 诱发强效的抗肿瘤免疫反应, 将“免疫荒漠型/排斥型”肿瘤转化为“免疫炎症型”表型[30,31]. 基于上述机制, PD-L1/TGF-β双功能融合蛋白的设计理念是: 通过抗PD-L1组分将TGF-β“陷阱”靶向递送至肿瘤微环境, 同时阻断PD-L1介导的T细胞抑制信号和TGF-β介导的多重免疫抑制效应[31]. 此类双功能分子可逆转TGF-β诱导的上皮-间质转化、增强NK细胞和T细胞的杀伤活性、降低Treg细胞的抑制功能, 并在多种动物模型中显示抗肿瘤活性.

### 2.4 PD-L1/TGF-β双功能融合蛋白的开发历程

在PD-L1/TGF-β药物的开发进程中, Bintrafusp alfa(M7824)是该领域最早进入临床的双功能融合蛋白, 由抗PD-L1的IgG1抗体avelumab与TGF-βRⅡ胞外域融合而成. 在亚洲胃癌患者的Ⅰ期扩展队列($n$=31)中, Bintrafusp alfa的ORR为16%, 疾病控制率为26%[32]. 但该药物在随后的随机对照研究中接连受挫——非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)一线Ⅲ期INTR@PID Lung 037研究因未能胜过帕博利珠单抗而提前终止[33]; 其在胆道癌的Ⅱ期随机研究中同样未展现出优于标准化疗的生存获益. 上述失利可能与生物标志物富集不足、对照组门槛过高及瘤种间PD-L1/TGF-β信号异质性等因素相关.

SHR-1701的分子设计在继承双功能融合蛋白基本构架的同时, 将PD-L1的IgG4单克隆抗体与TGF-βRⅡ胞外域经柔性肽段连接[34]. 前者结合肿瘤细胞及免疫细胞表面的PD-L1以解除T细胞抑制, 后者充当“诱饵受体”进而捕获微环境中游离的TGF-β1/β2/β3.



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

抗PD-L1臂介导的肿瘤归巢效应使TGF-βRⅡ trap优先在肿瘤组织内富集, 可显著降低小分子TGF-βRⅠ激酶抑制剂全身阻断已知的心脏瓣膜病变等剂量限制性毒性[35,36]. 与“PD-L1单抗+TGF-β通路抑制剂”的简单药物联合相比, 两个功能模块共定位于同一分子, 在T细胞-肿瘤细胞免疫突触局部实现“顺式作用”, 机制上较两药独立分布的简单联合更高效[37]; 肿瘤微环境靶向性方面, 通过抗PD-L1抗体介导的肿瘤归巢效应, 将TGF-β捕获功能富集至肿瘤微环境, 有望降低系统性TGF-β抑制相关的毒性风险[30]. RELIGHT研究在设计上亦汲取同类药物的经验教训, 以安慰剂联合化疗为对照, 纳入了涵盖不同PD-L1表达水平的广泛人群, 并以OS为主要终点, 最终在全人群及多个预设亚组中均取得阳性结果.

除SHR-1701与Bintrafusp alfa外, 同一靶点组合的后续分子研究也在持续推进. PM8001(抗PD-L1单域抗体/TGF-βRⅡ融合蛋白)的Ⅰ/Ⅱa期研究在108例晚期实体瘤患者中报告ORR为10.4%, 且部分缓解见于既往PD-1抑制剂经治患者[38]; Y101D作为PD-L1/TGF-β双特异性抗体(而非融合蛋白), Ⅰ期研究单药ORR仅2.1%, 进一步提示联合治疗作为此类分子主要开发路径的必要性[39]. 此外, 相关靶点组合的探索也在拓宽: TQB2868和JS201均采用PD-1/TGF-βRⅡ设计, 前者已在一线胰腺癌患者中进入Ⅱ期研究[40]; AK130则将TGF-β与抗TIGIT抗体偶联, 是目前唯一进入注册性研究的TIGIT/TGF-β双功能融合蛋白. 不同分子在抗体亚类、靶点选择和分子构型上的分化, 为将来根据瘤种微环境特征进行个体化选药提供更多可能.

## 3 突破困局: SHR-1701在胃癌治疗中的临床实证

### 3.1 Ⅰ期研究奠定基础

SHR-1701的Ⅰ期临床研究(NCT03710265)采用剂量递增、剂量扩展和临床扩展的三阶段设计, 评估该药物在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性和初步疗效[34]. 研究共纳入171例患者, 最大耐受剂量未达到, 30 mg/kg每3周给药被确定为Ⅱ期推荐剂量. 该研究发现SHR-1701在胃癌患者亚组中展现出最为优越的疗效. 在胃癌扩展队列($n$=35)中, ORR达到20.0%(95% CI: 8.4~36.9), 12个月总生存率为54.5%(95% CI: 29.5~73.9). 安全性分析显示, ≥3级治疗相关不良事件发生率为22%, 主要包括γ-谷氨酰转移酶升高(4%)、天冬氨酸氨基转移酶升高(3%)、贫血(3%)、低钠血症(3%)和皮疹(2%). 生物标志物分析提示, PD-L1 CPS≥1或pSMAD2组织化学评分≥235的患者具有更高的ORR, 为后续研究的人群选择及研究设计奠定基础.

### 3.2 Ⅲ期RELIGHT研究的设计与主要结果

RELIGHT研究(SHR-1701-Ⅲ-307研究, NCT04950322)是一项双盲、随机对照的多中心Ⅲ期临床研究, 旨在评估SHR-1701联合CAPOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)一线治疗HER2阴性局部晚期不可切除或转移性胃/胃食管结合部腺癌的疗效和安全性. 研究采用1:1随机分组, 实验组接受SHR-1701(30 mg/kg, 每3周1次, 至多2年)联合CAPOX方案(每3周1次)化疗(最多6周期), 对照组接受安慰剂联合CAPOX方案治疗. 主要研究终点为总生存期(overall survival, OS), 次要终点包括PFS、ORR、缓解持续时间(duration of response, DoR)和健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)等. 研究按PD-L1 CPS(<5 *vs.* ≥5)、ECOG评分(0 *vs.* 1)和地区进行分层随机.

2024年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会上公布了RELIGHT研究的主要疗效结果[41]. 在意向性治疗(intention-to-treat, ITT)人群($n$=731)中, SHR-1701联合化疗组($n$=365)的mOS为15.8个月(95% CI: 14.0~16.9), 对照组($n$=366)为11.2个月(95% CI: 9.4~12.1), HR=0.66(95% CI: 0.53~0.81, 单侧$P$<0.0001), 死亡风险降低34%. 在PD-L1 CPS≥5亚组($n$=494)中, 治疗组mOS为16.8个月(95% CI: 14.7-NR), 对照组为10.4个月(95% CI: 9.0~12.1), HR=0.53(95% CI: 0.40~0.68, 单侧$P$<0.0001), 死亡风险降低47%. PFS同样显示出一致的获益趋势. ITT人群中, 治疗组中位PFS为7.0个月(95% CI: 6.6~8.3), 对照组为5.5个月(95% CI: 5.1~5.6), HR=0.57(95% CI: 0.48~0.69). PD-L1 CPS≥5亚组中, 治疗组中位PFS为7.6个月, 对照组为5.5个月, HR=0.52(95% CI: 0.42~0.66).

### 3.3 PD-L1 CPS≥1亚组的进一步分析

2025年ESMO Asia大会进一步披露PD-L1 CPS≥1亚组的详细分析数据[42]. 在该亚组中, SHR-1701联合



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

化疗的mOS高达16.7个月，较对照组安慰剂联合化疗提升6.4个月，死亡风险降低43%(HR=0.57，95% CI: 0.45~0.71). 这一结果在中位OS的绝对值和提升幅度上均实现双重突破. 值得注意的是，ITT人群(包括CPS<1患者)也显示出OS获益(HR=0.66)，提示双靶点策略可能部分克服PD-L1低表达导致的免疫治疗耐药，拓宽获益人群范围.

### 3.4 高危亚组的生存获益分析

2025年ESMO免疫肿瘤学大会上报告RELIGHT研究中高危亚组的预设分析[43]. 研究将肝转移、腹膜转移和Lauren弥漫型定义为高危特征，具有≥1项高危特征的患者占ITT人群的75.4%($n$=551). 在三个高危亚组中，SHR-1701联合化疗均较安慰剂联合化疗显示出一致且显著的生存获益：肝转移亚组($n$=351)mOS由10.3个月延长至16.8个月(HR=0.46，95% CI: 0.34~0.63)，死亡风险下降54%；腹膜转移亚组($n$=247) mOS由8.4个月延长至12.6个月(HR=0.68，95% CI: 0.49~0.95)；Lauren弥漫型亚组($n$=80)mOS由9.5个月延长至16.4个月(HR=0.50, 95% CI: 0.26~0.95). 从机制层面分析，上述高危亚组的共同特征在于TGF-β通路的高度活化和免疫排斥型微环境的形成，表现为$CD8^+$ T细胞被阻滞于肿瘤基质边缘而非浸润至肿瘤核心，CAFs激活、ECM沉积和TGF-β信号通路活化程度高[15,20~22]. 其中肝转移灶微环境中肝星状细胞可被TGF-β激活，进而转化为肌纤维母细胞样表型并分泌大量细胞外基质，构建促转移和免疫排斥的微环境. 腹膜转移灶则富含间皮细胞来源的CAFs，TGF-β驱动的基质纤维化形成致密的物理屏障. 由此可见，驱动上述患者获益的核心因素可能并非其临床分类标签，而是其共有的TGF-β通路活化与基质纤维化状态.

### 3.5 缓解深度与生活质量

RELIGHT研究的次要终点数据同样支持SHR-1701的临床价值. 在ORR方面，SHR-1701联合化疗组显示出更高的客观缓解率，且缓解持续时间更长. 更高的ORR和更长的DoR提示SHR-1701可诱导更深度和持久的肿瘤缓解，这对于改善患者的长期预后具有重要意义. HRQoL分析数据表明，SHR-1701在延长生存的同时，不损害甚至改善患者的生活质量，体现了“生存获益与生活质量并重”的临床价值. 这一发现具有重要的临床实践意义，表明双靶点治疗策略能够在延长生存的同时维持患者的功能状态和生活品质.

### 3.6 安全性特征与不良事件谱分析

RELIGHT研究显示，SHR-1701联合化疗组与对照组的总体治疗相关不良事件(treatment-related adverse events，TRAEs)发生率相似(97.8% *vs.* 98.4%)，≥3级TRAEs为62.6% *vs.* 59.0%. 严重不良事件(serious adverse events, SAEs)发生率为34.9% *vs.* 24.0%[41]. 其中，血液学毒性方面的数据尤为值得关注. 2025年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)胃肠道肿瘤研讨会报告的安全性分析显示，SHR-1701组≥3级血液学毒性(血小板减少、中性粒细胞减少、白细胞减少)的发生率低于对照组，SHR-1701组任何级别血小板计数减少、中性粒细胞计数减少和白细胞计数减少的发生率分别降低了8.7%，10.1%和11.2%，≥3级血液学毒性发生率分别降低了9.1%，4.3%和4.7%，提示SHR-1701可能具有骨髓保护作用[44]. 既往研究表明，TGF-β在骨髓造血调控中发挥重要作用，TGF-β阻断可能通过减轻骨髓抑制、促进造血干细胞恢复等机制发挥骨髓保护效应[45]. 目前临床数据提示SHR-1701联合化疗的安全性可控，未发现新的或不可预期的安全性信号. 长期安全性以及特殊人群(老年人、肝肾功能不全患者)的安全性数据仍有待在后续研究和真实世界应用中持续积累和补充.

## 4 挑战与问题: 生物标志物探索与未解决的科学问题

### 4.1 PD-L1 CPS作为生物标志物的有效性与局限性

PD-L1表达是目前指南推荐的胃癌免疫治疗疗效预测标志物，但其应用仍存在争议和局限. 从RELIGHT研究数据来看，CPS≥5人群获益最为显著(OS HR=0.53)，CPS≥1人群同样显示生存获益(HR=0.57)，而ITT人群(包括CPS<1)也显示OS获益(HR=0.66)，这提示双靶点策略可能部分克服PD-L1低表达导致的免疫治疗耐药. 然而，PD-L1作为单一生物标志物存在以下局限性: (ⅰ) PD-L1表达存在时空表达异质性，单次活检样本可能无法全面反映肿瘤的整体免疫状态; (ⅱ) PD-L1 CPS的最佳临界值(cut-off)尚未形成共识，现有临床研究中采用的阈值存在差异(如CPS≥1，5，



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

10), 这种异质性增加跨研究结果比较的复杂性, 并对临床实践中的患者分层策略提出挑战. (ⅲ) PD-L1表达状态与免疫治疗疗效之间并非严格的线性对应关系: 部分PD-L1低表达或阴性(CPS<1)患者仍可从免疫检查点抑制剂治疗中获益, 而相当比例的PD-L1高表达患者则表现为原发性耐药, 表明PD-L1 CPS作为单一生物标志物的预测效能存在固有局限性, 其敏感性和特异性均有待优化[46,47].

### 4.2 TGF-β相关生物标志物的潜在价值

鉴于TGF-β在肿瘤免疫微环境中的多重作用, 探索TGF-β相关生物标志物对于提高PD-L1/TGF-β双靶点治疗的患者选择精准性具有重要的医学意义. 肿瘤组织中TGF-β1/TGF-β2的表达水平可通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)方法进行定量评估. TGF-β1高表达不仅与肿瘤的侵袭性生物学行为相关, 还伴随PD-L1表达的协同上调, 这一共表达模式提示其可能富集对双靶点治疗敏感的患者群体[48]. 相比之下, 磷酸化SMAD2/3(pSMAD2/3)作为TGF-β信号下游的直接读出指标, 更能反映通路的"功能性活化", 因而在预测价值上更具理论吸引力. pSMAD2/3的检测同样基于针对磷酸化位点的特异性抗体对FFPE切片进行IHC染色, 所需设备与常规病理平台一致, 临床可及性较好; 遗憾的是, 磷酸化抗原对组织固定时限敏感、不同抗体批次间存在差异、判读阈值也尚未达成共识, 标准化程度尚待提升. 来自临床的证据初步支持pSMAD2/3的预测价值: 一项针对胃肠道肿瘤的荟萃分析显示pSMAD2缺失与全因死亡风险增加显著相关[49], SHR-1701 Ⅰ期研究的探索性分析亦观察到pSMAD2组织化学评分≥235的患者ORR更高[34], 这一发现仍需在更大样本量的前瞻性研究中进行验证.

液体活检因其无创性和可重复性, 已成为肿瘤生物标志物研究的重要方向. de Miguel-Perez等人[50]在非小细胞肺癌患者中的研究发现, 基线时细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)中TGF-β高表达与ICI治疗无应答、更短的无进展生存期和总生存期显著相关, 其预测效能优于循环游离TGF-β水平及组织PD-L1表达. 动态监测循环TGF-β水平可能成为早期疗效评估的无创手段, 但其检测方法的标准化、最佳检测时间及临界值确定仍需进一步研究.

此外, 肿瘤相关成纤维细胞通过分泌TGF-β、重塑细胞外基质及形成物理屏障等机制, 在介导免疫治疗耐药中发挥关键作用. Obradovic等人[51]在头颈部鳞状细胞癌新辅助免疫治疗研究中, 通过单细胞RNA测序鉴定出功能异质性CAF亚群, 发现特定CAF亚型(HNCAF-0/3)可通过细胞间直接接触刺激组织驻留记忆T细胞和细胞毒性T细胞、降低TGF-β介导的$CD8^+$ T细胞耗竭, 进而预测免疫治疗应答, 而HNCAF-1亚型则与免疫抑制相关. 在胃癌领域, 一项研究构建了基于CAF相关基因(*FRZB*, *SPARC*, *FKBP10*)的免疫治疗无应答预测模型, 其中高风险组表现出更显著的肿瘤免疫排斥特征及更差的免疫治疗应答[52]. 这些数据将CAF生物学与免疫治疗结局直接联系起来, 为筛选TGF-β阻断的潜在获益人群提供思路. 然而, 从研究工具转化为临床可用的伴随诊断, CAF标志物仍面临检测层级的鸿沟. 形态学层面的指标(通过α-SMA免疫组化、Masson三色或天狼星红染色评估CAF密度与胶原沉积)可在多数三级医院病理科常规开展, 但这些方法只能反映CAF的"量", 难以区分功能上截然不同的促免疫与抑免疫亚群. 真正具有预测价值的CAF亚型识别目前仍依赖单细胞测序或多重免疫荧光等高通量技术, 成本与流程都远超常规病理工作流, 临床推广尚不现实. 未来将单细胞测序识别出的亚型特征蛋白翻译为3~5个标志物组合的多重免疫组化标记物组合可能是一个潜在的可及方式.

### 4.3 未解决的科学问题

尽管SHR-1701联合化疗在胃癌一线治疗中展现出积极信号, 但围绕这一新策略仍有若干关键科学问题悬而未决. 首先, 原发性及继发性耐药的克服策略是关键问题. RELIGHT研究中, 即使在PD-L1高表达(CPS≥5)人群中, 仍有相当比例患者对SHR-1701双靶点治疗表现为原发性无应答, 其耐药机制可能涉及肿瘤内在因素与宿主因素的复杂交互. 既往分子机制研究表明, WNT/β-catenin通路的异常激活可导致肿瘤微环境中T细胞排斥, PTEN功能缺失引起的PI3K-AKT通路过度活化与PD-L1表达上调及免疫逃逸相关[53]. 抗原呈递机制缺陷(如主要组织相容性复合体Ⅰ类分子下调、β2微球蛋白突变)及IFN-γ信号通路关键组分(JAK1/2)的失活突变均构成原发性耐药的重要分子基础[54]. 获得性耐药是双靶点治疗面临的另一重大挑战, 可能涉及多重机制的动态演进: T细胞耗竭加深(表现



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

为PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT等多重抑制性受体共表达)[55]; 免疫抑制性代谢通路的激活与上调(如吲哚胺2,3-双加氧酶介导的色氨酸代谢重编程)[56]; 以及肿瘤微环境中免疫抑制性细胞群(Tregs、髓源性抑制细胞、M2型巨噬细胞)的富集[54]. 针对SHR-1701, 获得性耐药是否涉及TGF-β通路的代偿性激活、TGF-β trap的结合位点饱和或肿瘤基质重塑等特殊机制, 目前尚无系统性研究. 深入理解双靶点治疗特异性的获得性耐药机制有助于识别预测耐药的生物标志物并开发相应的克服策略.

其次, 双靶点治疗的最佳疗程尚未形成共识. 现有研究设计允许SHR-1701治疗持续至疾病进展或最长2年, 但固定疗程停药后的疗效持久性及最佳维持策略均缺乏循证依据. 治疗持续时间的优化需权衡疗效持久性、累积毒性(尤其是TGF-β阻断相关的潜在风险)及药物经济学等多重因素. 最佳治疗持续时间目前尚无定论.

最后, SHR-1701一线治疗胃癌进展后的最佳后续治疗选择缺乏高级别循证依据. Li等人[57]在晚期胃癌中的回顾性研究显示, 一线ICI联合化疗进展后, 免疫再挑战组较单纯化疗组展现出更高的ORR(30.6% *vs.* 6.0%)及更长的中位OS(12.4 *vs.* 5.33个月), 且PD-L1 CPS≥1患者获益更为显著. 然而, 上述证据主要来源于PD-1/PD-L1单抗治疗后的再挑战, 对于PD-L1/TGF-β双靶点治疗失败后的患者, 是否可进行免疫再挑战、最佳后续药物组合(如换用其他ICI、联合抗血管生成药物或嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗)及再挑战时机等问题, 均有待前瞻性研究回答.

### 4.4 与其他一线免疫治疗方案的比较

RELIGHT研究采用安慰剂联合化疗作为对照组, 而非当前标准的PD-1单抗联合化疗方案. 这一设计虽然符合该研究启动时的临床背景, 但也使得SHR-1701与PD-1单抗的“头对头”比较缺乏直接证据. 从交叉研究比较来看, SHR-1701联合化疗在PD-L1 CPS≥1人群中的mOS(16.7个月)和HR(0.57)似乎优于帕博利珠单抗(KEYNOTE-859, mOS 13.0个月)、纳武利尤单抗(CheckMate-649, mOS 14.4个月)等PD-1单抗联合化疗方案. 然而, 跨研究比较存在患者基线特征、地区分布、化疗方案等多方面差异, 解读需谨慎. COMPASSION-15研究是另一项值得关注的研究, 该研究评估了PD-1/CTLA-4双特异性抗体卡度尼利单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌的疗效, 在PD-L1低表达人群中同样显示出独特优势[58]. 这提示, 针对不同免疫抑制机制的联合阻断策略可能各有优势人群, 未来可能需要根据肿瘤微环境特征进行个体化的治疗选择.

## 5 未来展望: 联合治疗的探索方向

SHR-1701在胃癌一线治疗中的积极结果为PD-L1/TGF-β双靶点策略的进一步优化奠定基础. 基于现有机制研究和临床证据, 多个联合治疗方向值得深入探索. 在抗血管生成联合方面, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与TGF-β信号通路在塑造免疫抑制性肿瘤微环境中存在协同作用, 抗血管生成治疗可促进肿瘤血管正常化并增强T细胞浸润[59]. SHR-1701联合多靶点酪氨酸激酶抑制剂Famitinib在胆道癌和胰腺癌中已显示的初步疗效信号[60], 该策略在胃癌中可能同样具有探索价值. 在新型靶向药物联合方面, CLDN18.2作为胃癌新兴治疗靶点, 佐妥昔单抗联合化疗已在Ⅲ期研究中证实可改善CLDN18.2阳性患者的生存[61], 而TGF-β在肿瘤基质重塑和免疫排斥中的核心作用理论上可与CLDN18.2靶向治疗形成机制互补, 二者联合的安全性和有效性仍待临床验证. 在克服免疫耐药方面, 鉴于LAG-3, TIM-3, TIGIT等替代性免疫检查点在获得性耐药中的代偿性上调[56,62], PD-L1/TGF-β双靶点药物与新一代检查点抑制剂的联合有望突破部分耐药瓶颈, 但叠加毒性风险需审慎评估. 此外, SHR-1701在食管鳞癌新辅助放化疗联合方案中显示出较高的R0切除率[63], 其在胃癌围手术期治疗的临床研究(NCT05149807)正在进行中, 相关结果值得期待. 上述联合策略目前均处于理论推测或早期探索阶段, 其临床可行性与获益-风险比仍有待设计严谨的前瞻性研究加以验证.

## 6 总结

胃癌是全球范围内发病率与死亡率均居前列的恶性肿瘤, 而中国所承担的疾病负担更为突出. 尽管PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂联合化疗已成为HER2阴性晚期胃癌的一线标准治疗, 但单一免疫检查点阻



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

断策略在PD-L1低表达人群、免疫排斥型肿瘤及高危亚组患者中的疗效仍存在明显局限. TGF-β通路作为肿瘤免疫微环境中的关键免疫抑制因子, 通过激活肿瘤相关成纤维细胞、促进基质纤维化、抑制效应T细胞功能等多重机制, 与PD-1/PD-L1通路协同介导免疫逃逸, 构成免疫治疗耐药的重要分子基础.

PD-L1/TGF-βR Ⅱ双功能融合蛋白通过同时阻断PD-L1介导的T细胞抑制信号和TGF-β介导的免疫排斥效应, 在Ⅲ期RELIGHT研究中展现出显著的生存获益. 该研究在全人群中实现生存获益, 尤其在肝转移、腹膜转移和弥漫型组织学等传统治疗获益有限的高危亚组中表现突出, 为这些胃癌难治性患者群体提供新的治疗选择. 此外, SHR-1701联合化疗的安全性总体可控, 且可能通过TGF-β阻断发挥骨髓保护作用, 降低化疗相关血液学毒性. 值得强调的是, RELIGHT研究入组患者以中国人群为主, 其结果对于我国胃癌诊疗实践具有直接的指导价值. 鉴于中国胃癌患者中晚期比例高、弥漫型占比高、肝转移及腹膜转移常见等特点, SHR-1701联合化疗在上述高危亚组中展现的优势尤为契合我国临床需求. 随着SHR-1701在我国获批上市, 其在真实世界中的疗效与安全性数据将进一步丰富临床证据, 为我国胃癌患者提供新的治疗选择.

然而, 双靶点治疗策略仍面临诸多挑战. 在生物标志物领域, PD-L1 CPS作为单一预测指标存在时空异质性和预测效能局限, TGF-β相关标志物(如pSMAD2、循环TGF-β、CAF特征)的临床价值有待前瞻性研究验证. 在耐药机制方面, 针对双靶点治疗特异性的耐药机制尚缺乏系统研究. 此外, 最佳治疗持续时间、一线进展后的序贯治疗策略以及与其他免疫治疗方案的优势人群比较等问题均有待进一步探索.

展望未来, PD-L1/TGF-β双靶点策略与抗血管生成药物、新型靶向治疗、新一代免疫检查点抑制剂的联合, 以及向围手术期治疗的前移, 均为值得探索的方向. 通过整合多维度生物标志物实现精准患者分层, 深入阐明耐药机制并开发相应克服策略, 将是推动双靶点免疫治疗向精准化、个体化方向发展的关键.

## 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. CA Cancer J Clin, 2024, 74: 229–263

2 Zheng R S, Chen R, Han B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 (in Chinese). Chin J Oncol, 2024, 46: 221–231 [郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志, 2024, 46: 221–231]

3 Xie X, Su J, Wang W, et al. Trends in stomach cancer burden in China: a joinpoint and APC analysis based on GBD 2021. J Gastro Hepatol, 2025, 40: 1500–1514

4 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature, 2014, 513: 202–209

5 Van Cutsem E, Moiseyenko V M, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. J Clin Oncol, 2006, 24: 4991–4997

6 Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. Gastric Cancer, 2014, 17: 206–212

7 Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. Ann Gastroent Surg, 2018, 2: 116–123

8 Chen Y C, Fang W L, Wang R F, et al. Clinicopathological variation of lauren classification in gastric cancer. Pathol Oncol Res, 2016, 22: 197–202

9 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. Lancet, 2021, 398: 27–40

10 Rha S Y, Oh D Y, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2023, 24: 1181–1195

11 Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer. JAMA, 2023, 330: 2064

12 Sundar R, Huang K K, Kumar V, et al. Epigenetic promoter alterations in GI tumour immune-editing and resistance to immune checkpoint inhibition. Gut, 2022, 71: 1277–1288




https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

13 Shen L, Bai Y, Lin X, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) *vs.* chemo in patients (pts) with advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up of Chinese pts from CheckMate 649. J Clin Oncol, 2025, 43: 392
14 Zhang X, Wang J, Wang G, et al. First-line sugemalimab plus chemotherapy for advanced gastric cancer. JAMA, 2025, 333: 1305
15 Chen D S, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature, 2017, 541: 321–330
16 Baxter M A, Middleton F, Cagney H P, et al. Resistance to immune checkpoint inhibitors in advanced gastro-oesophageal cancers. Br J Cancer, 2021, 125: 1068–1079
17 Luo D, Zhou J, Ruan S, et al. Overcoming immunotherapy resistance in gastric cancer: insights into mechanisms and emerging strategies. Cell Death Dis, 2025, 16: 75
18 Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor-β signaling in immunity and cancer. Immunity, 2019, 50: 924–940
19 Derynck R, Turley S J, Akhurst R J. TGFβ biology in cancer progression and immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18: 9–34
20 Tauriello D V F, Palomo-Ponce S, Stork D, et al. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. Nature, 2018, 554: 538–543
21 Mariathasan S, Turley S J, Nickles D, et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature, 2018, 554: 544–548
22 Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. Nat Rev Cancer, 2020, 20: 174–186
23 Thomas D A, Massagué J. TGF-β directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. Cancer Cell, 2005, 8: 369–380
24 Park B V, Freeman Z T, Ghasemzadeh A, et al. TGFβ1-mediated SMAD3 enhances PD-1 expression on antigen-specific T cells in cancer. Cancer Discov, 2016, 6: 1366–1381
25 Chen W J, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral $CD4^{+}CD25^{-}$ naive T cells to $CD4^{+}CD25^{+}$ regulatory T cells by TGF-β induction of transcription factor *Foxp3*. J Exp Med, 2003, 198: 1875–1886
26 Monster J L, Kemp L J S, Gloerich M, et al. Diffuse gastric cancer: emerging mechanisms of tumor initiation and progression. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2022, 1877: 188719
27 Sohn B H, Hwang J E, Jang H J, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. Clin Cancer Res, 2017, 23: 4441–4449
28 Yashiro M, Hirakawa K. Cancer-stromal interactions in scirrhous gastric carcinoma. Cancer Microenviron, 2010, 3: 127–135
29 Ghahremanifard P, Chanda A, Bonni S, et al. TGF-β mediated immune evasion in cancer—spotlight on cancer-associated fibroblasts. Cancers, 2020, 12: 3650
30 Ravi R, Noonan K A, Pham V, et al. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGFβ enhance the efficacy of cancer immunotherapy. Nat Commun, 2018, 9: 741
31 Lind H, Gameiro S R, Jochems C, et al. Dual targeting of TGF-β and PD-L1 via a bifunctional anti-PD-L1/TGF-βRII agent: status of preclinical and clinical advances. J Immunother Cancer, 2020, 8: e000433
32 Kang Y K, Bang Y J, Kondo S, et al. Safety and tolerability of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGFβ and PD-L1, in Asian patients with pretreated recurrent or refractory gastric cancer. Clin Cancer Res, 2020, 26: 3202–3210
33 Cho B C, Lee J S, Wu Y L, et al. Bintrafusp alfa versus pembrolizumab in patients with treatment-naive, programmed death-ligand 1-high advanced NSCLC: a randomized, open-label, phase 3 trial. J Thoracic Oncol, 2023, 18: 1731–1742
34 Liu D, Zhou J, Wang Y, et al. Bifunctional anti-PD-L1/TGF-βRII agent SHR-1701 in advanced solid tumors: a dose-escalation, dose-expansion, and clinical-expansion phase 1 trial. BMC Med, 2022, 20: 408
35 Lahn M, Herbertz S, Sawyer J S, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4479–4499
36 Anderton M J, Mellor H R, Bell A, et al. Induction of heart valve lesions by small-molecule ALK5 inhibitors. Toxicol Pathol, 2011, 39: 916–924
37 Lan Y, Zhang D, Xu C, et al. Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF-β. Sci Transl Med, 2018, 10: eaan5488
38 Yoo C, Oh D Y, Choi H J, et al. Phase I study of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in patients with



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

pretreated biliary tract cancer. J Immunother Cancer, 2020, 8: e000564
39 Sun H, Chen G, Xue J, et al. Phase I study of Y101D, a bispecific antibody targeting PD-L1 and TGF-β in patients with advanced solid tumors. Oncologist, 2026, 31: oyag133
40 Shi S, Yu X, Chen X, et al. TQB2868 combined with anlotinib and nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic cancer: a prospective, multicenter, single-arm, phase 2 study. J Clin Oncol, 2025, 43: 4159
41 Peng Z, Wang J, Zhang Y, et al. LBA60 Phase III study of SHR-1701 versus placebo in combination with chemo as first-line (1L) therapy for HER2-negative gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (G/GEJA). Ann Oncol, 2024, 35: S1250
42 Peng Z, Wang J, Zhang Y, et al. 298P SHR-1701 plus CAPOX in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma and PD-L1 combined positive score ⩾1: a post-hoc analysis of a phase III study. Ann Oncol, 2025, 36: S1874
43 Peng Z, Wang J, Zhang Y. SHR-1701 plus CAPOX for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with high-risk features: results from a phase III study. Ann Oncol, 2025, 36(suppl)
44 Peng Z, Wang J, Zhang Y, et al. Effect of SHR-1701 on chemotherapy (chemo)-induced myelosuppression: data from a phase 3 study in HER2-negative gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (G/GEJA). J Clin Oncol, 2025, 43: 335
45 Blank U, Karlsson S. TGF-β signaling in the control of hematopoietic stem cells. Blood, 2015, 125: 3542–3550
46 Davis A A, Patel V G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer, 2019, 7: 278
47 Sun F, Gao X, Wang W, et al. Predictive biomarkers in the era of immunotherapy for gastric cancer: current achievements and future perspectives. Front Immunol, 2025, 16: 1599908
48 Nakazono C, Okada S, Tando S, et al. Transforming growth factor-β1 as a biomarker of malignant behavior and PD-L1 expression in thymic epithelial tumors. Cancer Sci, 2026, 117: 181–192
49 Girolami I, Veronese N, Smith L, et al. The activation status of the TGF-β transducer Smad2 is associated with a reduced survival in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci, 2019, 20: 3831
50 de Miguel-Perez D, Russo A, Gunasekaran M, et al. Baseline extracellular vesicle TGF-β is a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors and survival in non-small cell lung cancer. Cancer, 2023, 129: 521–530
51 Obradovic A, Graves D, Korrer M, et al. Immunostimulatory cancer-associated fibroblast subpopulations can predict immunotherapy response in head and neck cancer. Clin Cancer Res, 2022, 28: 2094–2109
52 Peng Q, Zhang P, Liu G, et al. Integrated single-cell and bulk RNA sequencing analyses identify an immunotherapy nonresponse-related fibroblast signature in gastric cancer. Anti Cancer Drugs, 2024, 35: 952–968
53 Jiang W, Guan B, Sun H, et al. WNT11 Promotes immune evasion and resistance to anti-PD-1 therapy in liver metastasis. Nat Commun, 2025, 16: 1429
54 Zhang Z, Wu C, Hu X, et al. Mechanisms and therapeutic strategies for immunotherapy resistance in gastric cancer. Cancer Cell Int, 2026, 26: 51
55 Luo H, Wu J, Yan Y, et al. Mechanisms and therapeutic strategies to reveal and overcome T-cell dysfunction in gastric cancer: translation from basic research to clinical application. Front Immunol, 2025, 16: 1681539
56 Wang X, He J, Ding G, et al. Overcoming resistance to PD-1 and CTLA-4 blockade mechanisms and therapeutic strategies. Front Immunol, 2025, 16: 1688699
57 Li F, Gong W, Yang M, et al. Efficacy and safety of immunotherapy rechallenge in second-line treatment after failure of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in advanced gastric cancer: a retrospective study. Front Immunol, 2025, 16: 1697712
58 Shen L, Zhang Y, Li Z, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial. Nat Med, 2025, 31: 1163–1170
59 Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15: 325–340
60 Yi L, Pan H, Ning Z, et al. Clinical and biomarker analyses of SHR-1701 combined with famitinib in patients with previously treated advanced biliary tract cancer or pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase II trial. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9: 347
61 Shitara K, Lordick F, Bang Y J, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet, 2023, 401: 1655–1668



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113

62 Hill C N, Maita G, Cabrolier C, et al. Galectin-9 and Tim-3 in gastric cancer: a checkpoint axis driving T cell exhaustion and Treg-mediated immunosuppression independently of anti-PD-1 blockade. Front Immunol, 2025, 16: 1600792

63 Liu C, Huang W, Fu C, et al. Neoadjuvant SHR-1701 (a bifunctional anti-PD-L1/TGF-βRII agent) combined with chemoradiotherapy for resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a phase II trial. J Clin Oncol, 2025, 43: 410

# Achievements and challenges of PD-L1/TGF-β bispecific antibody therapy in gastric cancer

ZHANG YiFan†, XUE Ran† & SHEN Lin*

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

† *Contributed equally to this work*

* *Corresponding author, E-mail: shenlin@bjmu.edu.cn*

Gastric cancer is one of the most prevalent malignancies worldwide, with China bearing a disproportionately heavy disease burden. Although immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 axis combined with chemotherapy have improved the prognosis of advanced gastric cancer in recent years, single-pathway blockade still faces limitations, including modest efficacy in PD-L1-low and immune-excluded tumors and the emergence of resistance. The transforming growth factor-β (TGF-β) pathway plays a pivotal immunoregulatory role in the tumor microenvironment and cooperates with PD-1/PD-L1 signaling to mediate immune escape, providing a rationale for dual-target intervention. SHR-1701 (retlirafusp alfa), the world′s first approved anti-PD-L1/TGF-βRII bifunctional fusion protein, simultaneously blocks PD-L1 and traps TGF-β within the tumor microenvironment. In the phase III RELIGHT trial, SHR-1701 plus chemotherapy demonstrated a significant survival benefit over chemotherapy alone, with particularly pronounced improvement in high-risk subgroups such as patients with liver metastases, peritoneal metastases, and Lauren diffuse-type histology. This review systematically discusses the rationale, clinical evidence, current challenges, and future directions of the PD-L1/TGF-β dual-target strategy in advanced gastric cancer, with the aim of informing clinical practice and future research.

**gastric cancer, PD-L1, TGF-β, bifunctional fusion protein, SHR-1701, immunotherapy, tumor immune microenvironment**

**doi:** 10.1360/SSV-2026-0113



https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2026-0113