·综述·

胃内菌群在胃癌的诊断与治疗中的应用进展

孙雷[1] 郑相云[2] 秦国宁[3] 朱延袁[1] 孔令琪[3] 张焕虎[2]
[1]滨州医学院第二临床医学院，烟台 264003；[2]山东大学附属威海市立医院胃肠外科，威海 264200；[3]潍坊医学院临床学院，潍坊 261053
通信作者：张焕虎，Email：whslyyzxy@163.com

【摘要】 胃癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一，幽门螺杆菌及EB病毒感染、吸烟、高盐饮食等已被证实为诱发胃癌的高危因素。目前，多项研究表明，可利用胃内菌群结构差异来区分胃黏膜病变的不同阶段，进而预测胃癌的发生和发展。因此有学者提出，可根据胃内菌群的结构的差异，作为胃癌诊断的新的生物学标志物。胃内菌群在胃癌的治疗中也同样表现出潜能，应用非幽门螺杆菌的菌群调节免疫细胞，可增加肿瘤细胞对化疗的敏感性，改善免疫检查点抑制剂的疗效，极大可能延长患者的生存期。本文综述了胃内菌群在胃癌的诊断与治疗方面的应用进展，旨在为今后该领域的研究提供参考和依据。

【关键词】 胃肿瘤； 胃内菌群； 生物学标志物； 化学治疗； 免疫治疗

Advances in the application of intragastric flora in the diagnosis and treatment of gastric cancer

Sun Lei[1], Zheng Xiangyun[2], Qin Guoning[3], Zhu Yanmao[1], Kong Lingqi[3], Zhang Huanhu[2]
[1]The Second Clinical College of Binzhou Medical College, Yantai 264003, China; [2]Department of Gastrointestinal Surgery, Weihai Municipal Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Weihai 264200, China; [3]Clinical College of Weifang Medical College,Weifang 261053, China
Corresponding author: Zhang Huanhu, Email: whslyyzxy@163.com

【**Abstract**】 Gastric cancer is one of the major causes of cancer-related deaths worldwide, and infection with Helicobacter pylori and EBV, smoking and a salt-heavy diet have been shown to be risk factors for the development of gastric cancer. Currently, numerous research has demonstrated that differences in the structure of the gastric flora can be exploited to distinguish the different stages of gastric mucosal lesions and to predict the progression of gastric cancer. Therefore, a new biomarker is presented for the diagnosis of gastric cancer based on the structural differences of the gastric flora. Gastric flora has also potential in the treatment of gastric cancer. The application of non-H. pylori flora to modulate immune cells may increase the sensitivity of tumour cells for chemotherapy, improve the efficacy of immune checkpoint inhibitors and significantly prolong the survival of patients. This review of advances in the application of gastric flora in the diagnosis and treatment of gastric cancer is aimed at providing a reference and basis for future research in this field.

【**Key words**】 Stomach neoplasms; Gastric flora; Biological markers; Chemotherapy; Immunotherapy

胃癌是消化道恶性肿瘤中最常见的一种。根据2020年的全球数据显示，胃癌新增病例数超过100万，死亡人数近77万[1]。胃癌的发病率在西方欧洲国家相对较低，超过60%的新发病例发生在东亚地区[2]。根据最新的世界卫生组织全球癌症数据统计，中国2020年的胃癌新发病例数为47.9万，死亡病例数为37.4万，分别占全球胃癌发病和

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20231229-00233
收稿日期 2023-12-29 **本文编辑** 卜建红
引用本文：孙雷, 郑相云, 秦国宁, 等. 胃内菌群在胃癌的诊断与治疗中的应用进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 756-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231229-00233.

死亡的 44.0% 和 48.6%[1]。事实已证实，幽门螺杆菌和 Epstein Barr（EB）病毒感染、吸烟以及高盐饮食是诱发胃癌的高危因素[3]。由于胃癌在早期阶段缺乏特异性临床表现，因此在中国，大多数患者就诊时多被诊断为晚期胃癌，导致病死率上升和 5 年生存率下降[4]。目前尽管已有各种筛查手段和诊断工具旨在提高胃癌的早期诊断率，但这些手段和工具通常具有侵入性并且经济负担较高。因此，迫切需要利用非侵入性的生物标志物来提高胃癌的早期诊断率。

胃内因高氯酸的恶劣条件，早期被认为是绝对无菌环境，然而，幽门螺杆菌的发现打破了这一观念[5]。尽管有约 10% 的幽门螺杆菌感染与消化性溃疡有关，但只有约 1%~3% 的感染会发展为胃癌，另外约 0.1% 的感染会发展为黏膜相关淋巴组织（mucosa-associated lymphoid tissue，MALT）淋巴瘤[6]。随着 *16S rRNA* 基因测序、新一代测序技术和宏基因组学技术的进步，研究人员能够探索胃内菌群的组成结构和功能活动。有研究表明，幽门螺杆菌感染与癌前病变以及胃癌的发生和发展密切相关，但它并不是唯一与胃癌演变和进展有关的致病菌[7]。胃内菌群与胃癌之间的关系已成为近年来的热点研究，并引起了广泛关注。多项研究表明，可以利用胃内菌群的结构差异来区分胃黏膜病变的不同阶段[8-9]。一些研究者已提出，根据胃内菌群结构的差异作为胃癌检测的新生物学标志物，可以调节免疫细胞以增加胃癌对化疗的敏感性，从而提高早期检出率并延长患者的生存期[10]。本文旨在综述胃内菌群在胃癌的诊断和治疗方面的应用进展，以期为相关领域的研究者提供参考。

一、胃内菌群结构

1. 健康个体胃内菌群：2021 年 Wen 等[11]报道发现了幽门螺杆菌以外的胃微生物群。一项大型观察性研究发现，在健康个体的胃黏膜菌群中，5 个主要细菌门类占主导地位，包括放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门和变形菌门；该研究还表明，这 5 个细菌门类的相对丰度与幽门螺杆菌存在负相关关系[12]。近期一项系统综述亚组分析中报道，普雷沃菌属、链球菌、巨球形菌属、嗜碳胞菌属、颤杆菌克属和丙酸菌属是健康胃黏膜中最常见的细菌属类[13]。目前，宏基因组测序和单细胞微生物分辨率测序已被用于探索胃内微生态结构组成。尽管相关研究还不多，但这些技术的应用表明，未来有望通过进一步的研究来深入了解胃内菌群的多样性和功能。

2. 胃癌个体胃内菌群：对癌前阶段不同病变与胃癌的胃内菌群进行比较分析发现，胃癌的菌群特征与其他癌前病变阶段（如萎缩性胃炎和肠化生）存在显著差异[14]。研究还发现，胃癌患者的胃黏膜在不同的胃生态位（胃窦和胃体）仍然以放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门和变形菌门为主，只是在相对丰度方面略有差异，其中变形菌门为优势菌门[15-16]。在菌属分类水平同类研究中存在细微差异，Wu 等[17]在研究中发现，胃癌患者胃黏膜与浅表型胃炎胃黏膜菌群结构比较时，菌群多样性显著降低，6 类细菌菌属特异性富集，同时 18 类菌属衰竭。另有学者研究发现，克罗彭菌属、慢芽孢杆菌属、海洋芽孢杆菌属、双歧杆菌属以及化脓性链球菌和唾液乳杆菌属在胃癌中显著富集[18]。近期的一项研究发现，13 个细菌菌属在胃癌胃黏膜中富集，其中包括奈瑟球菌属、韦荣球菌属、梭杆菌属和乳杆菌属[19]。在观察性研究中，对胃癌及癌前病变不同阶段的胃液进行观察发现，随着病变的进展，菌群多样性逐渐降低[20]。但一项来自新加坡的研究结果显示，早期胃癌胃黏膜中的菌群结构多样性与浅表型胃炎及肠化生相比，并无明显差别[21]。在其他学者的多项研究中发现，胃癌中存在富集趋势的菌属与口腔微生物具有同源性[14,22]。胃癌患者胃内菌群结构的变化特征见表 1[16-18,20-21]。

以上研究显示，目前尚未明确胃内菌群的多样性与健康胃黏膜演进到胃癌的进展过程是否相关。尽管同类研究

表 1　胃癌患者胃内菌群研究汇总[16-18,20-21]

作者	年份	样本量	样本类型	菌群结构变化特征
Chen 等[16]	2019	胃癌配对癌旁正常组织各 62 例	黏膜	通过 Chao 1 和 ACE 指数估计，癌症样品具有显著增加的群落丰富度，通过 Shannon α 指数和 PD 全树估计，其菌群的多样性也显著增加，49 个分类群被确定为差异丰富，其中 33 种在癌症组中富集。
Wu 等[17]	2021	浅表型胃炎 32 例，胃癌 18 例	黏膜	胃癌患者与浅表型胃炎患者组织比较表现出 ACE、Chao 1、观察到的 OTU 和 Shannon α 多样性指数的降低，6 类细菌菌属在胃癌组织中特异性富集，而 18 个菌属耗尽。胃癌组织与配对癌旁正常组织对比，未发现显著 α 指数差异。
Zhang 等[18]	2021	浅表型胃炎 17 例、萎缩性胃炎 10 例、胃上皮内瘤变 5 例、胃癌 15 例	黏膜	胃中前 5 门分别为厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、梭菌门和放线菌门，从浅表型胃炎到胃癌，所有菌门均无持续增加或减少的变化趋势。从浅表型胃炎组到胃癌组持续增加的 4 个属是史雷克菌属、硒单胞菌、贝氏菌和嗜氧化碳细胞属。胃癌组中存在富集杆菌、慢杆菌、海洋杆菌、双歧杆菌属以及化脓性链球菌和唾液乳杆菌属。
Png 等[21]	2022	浅表型胃炎 17 例、肠化生 22 例、早期胃癌 4 例	黏膜	基于 Chao 1、ACE、Shannon、Simpson 多样性指数等多种多样性指数的 α 多样性测度在物种丰富度上早期胃癌与其他组别并没有表现出显著差异。来自变形菌属的 OTU 的丰度在早期胃癌中增加，代表叶杆菌科和肠杆菌属的 OTU 也均有增加。
Peng[20]	2023	健康 22 例、癌前病变 22 例、胃癌 16 例	胃液	在健康、癌前病变和胃癌组中，α 多样性指数丰富度、Gini-Simpson 和 Shannon Wiener 随着疾病进展而逐渐降低，丰富度组之间存在显著差异。随着胃病进程的加剧，3 组之中，变形菌门和螺旋体门显示出胃液微生物组的显著下调，而厚壁菌门显示出明显上调。基于 LEfSe、DESeq2 和 Metastats 分析方法联合测定的生物标志物中乳杆菌属在胃癌组中具有显著更高的丰度。

大多确立了相似的纳入与排除标准以及测序方法和多样性数据分析方法，但由于测序平台差异和各研究中采集的胃癌标本病理分期不同等多种因素的影响，尚未就胃癌个体的胃内菌群菌属构成达成一致意见，仍需进一步研究阐明。

二、胃内菌群在胃癌发生发展中的作用

胃癌的发生是逐渐演变的复杂过程，由萎缩性胃炎进展为肠化生，最终到胃癌。EB病毒感染、吸烟、高盐饮食以及幽门螺杆菌已经被证实是胃癌发生的高危因素。EB病毒作为一种致瘤性g型病毒，已在胃癌患者中检测到。研究结果表明，EB病毒可以同时感染B细胞和上皮细胞，从而导致胃癌的发生[23]。EB病毒感染可能通过上调细胞因子如TNF-α、TNF-β和G-CSF来引起EB病毒阳性B细胞的潜伏转化引起的炎性改变[24]。此外，EB病毒感染还能够通过调节胃癌肿瘤免疫浸润中不同细胞类型的比例来改变胃癌的免疫浸润，包括增加$CD8^+$ T细胞、调节性T细胞（T regulator cell，Treg）和巨噬细胞M1的比例，降低B细胞记忆、巨噬细胞M0和树突状细胞的比例[25]。吸烟会产生化学物质，引起肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）免疫细胞的变化，导致增加炎性介质的产生，例如IL-6、IL-8、IFN-γ和TGF-β。此外，它还能通过上调COX-2和激活下游的C-MYC/鸟氨酸脱羧酶来促进胃癌细胞的增殖，并引发炎性反应[26]。这种持续的炎性反应可能会对细胞和组织造成损伤，最终导致肿瘤形成。已有研究表明，高盐饮食可以增加幽门螺杆菌感染、损伤胃黏膜、导致高胃泌素血症和细胞增殖，进而促进胃癌的发生[27]。这些变化有助于形成促进胃癌发展的肿瘤微环境。然而，目前对于如EB病毒、吸烟和高盐饮食等高危因素，如何通过改变肿瘤微环境影响胃内菌群的相关研究甚少，还需要进一步研究加以阐明。

幽门螺杆菌已被世界卫生组织列为Ⅰ类致癌物，其感染致使胃黏膜炎性病变，介导癌变级联进程的初始阶段，在胃癌发展的后期，幽门螺杆菌丰度极低或消失[28]。幽门螺杆菌在胃黏膜内定植，为其他致病细菌的定植提供合适生态位，导致原有菌群结构紊乱。目前的研究表明，胃癌的发生发展很大程度上与胃内的其他菌群的失调具有关联性[29]。

1. 幽门螺杆菌在胃癌发生发展中的作用：幽门螺杆菌在定植期间可以抑制吞噬细胞的活性和T细胞的功能，同时催化尿素的形成，作为保证其在胃的恶劣低pH条件下生存的一种方式。幽门螺杆菌的毒素因子对宿主的上皮细胞具有明显的破坏性，并有助于幽门螺杆菌感染的致癌作用[30]。

在多种毒力因子中，以CagA和VacA发挥主要作用。CagA主要通过磷酸化依赖性与非磷酸化依赖性两种途径刺激IL-8的产生并扰乱细胞信号通路[10]。在磷酸化依赖性途径中，CagA经由SRC家族激酶和C-ABL激酶进行酪氨酸磷酸化，酪氨酸磷酸化的CagA获得与SHP2结合的能力，从而激发原致癌磷酸酶的活性，增强RAS-ERK信号，在非磷酸化依赖性途径中，CagA通过CM基序与丝氨酸/苏氨酸激酶PAR1B（又称MARK2）以酪氨酸磷酸化独立的方式进行极性调节，破坏细胞之间的骨架连接，造成胃上皮细胞的连接和极性缺陷，导致细胞形态学的改变，同时利用CM基序与C-MET受体相互作用，激活PI3K-AKT通路，继而诱导正常细胞持续增殖，逃避生长抑制因子的侵袭，抵抗细胞死亡及基因的不稳定性[31-32]。CagA与VacA促癌机制见图1[33-35]。

幽门螺杆菌感染还可与肿瘤微环境协同作用引起DNA损伤、多基因异常表达和信号通路激活，它还调节宿主免疫系统，增强肿瘤细胞的增殖和转移，促进上皮-间充质转化，抑制凋亡，并为肿瘤生长提供能量支持[33]。中性粒细胞碱性磷酸酶（neutrophil alkaline phosphatase，NAP）是导致幽门螺杆菌感染引发炎性改变的主要因素，该蛋白可以激活中

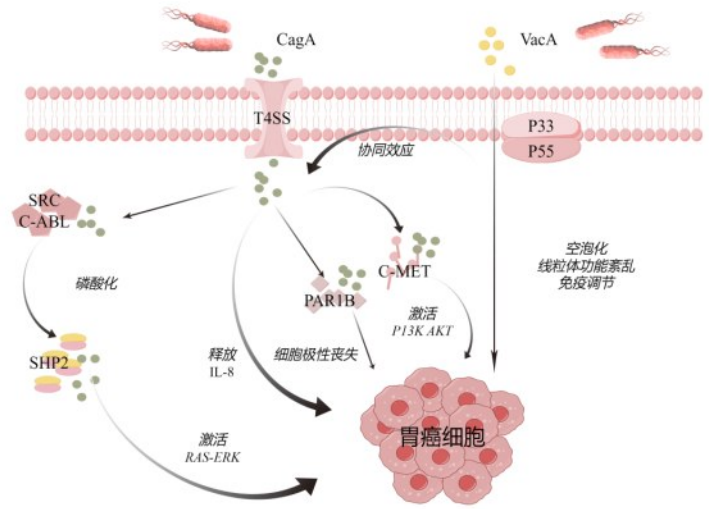

图1 CagA与VacA促癌机制（孙雷基于文献[33-35]绘制） CagA通过Ⅳ型分泌系统转入胞质中，而后以磷酸化与非磷酸化两种途径作用于宿主上皮细胞，使上皮细胞极性消失，激活RAS-ERK、PI3K-AKT信号通路。VacA可导致细胞空泡化、线粒体功能紊乱、免疫失调，并协同CagA毒性作用

性粒细胞产生活性氧(ROS),以及促进中性粒细胞黏附胃上皮细胞。NAP还可以激活单核细胞和肥大细胞,导致多种促炎性趋化因子如IL-8、IL-6、TNF-a、MIP-1a、MIP-1b和β-氨基己糖苷酶的释放[34]。这些因子的释放会对胃黏膜造成损伤,加速慢性胃炎的发展进程。此外,NAP能够分离游离铁,并结合DNA,从而保护幽门螺杆菌DNA免受氧化损伤,促进幽门螺杆菌的定植[35]。幽门螺杆菌在胃癌发生和发展中的致病机制已得到深入研究,可介导多种信号通路,然而其致病机制较为复杂,尚未完全阐明。

2.非幽门螺杆菌群的促癌机制:越来越多的研究发现,胃癌患者与健康个体的胃微生物群之间存在显著差异。从胃炎到癌前病变再到胃癌的过程中,菌群的分布逐渐发生改变。胃癌患者的细菌负荷明显升高,表明胃内细菌过度生长可能是胃癌的标志。除了丰富度外,胃癌患者的胃微生物菌群的多样性也呈增加趋势[23]。

肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展和转移中起着关键作用。已有研究表明,胃内和胃周微生物群构成了肿瘤微环境的重要组成部分[36]。胃微生物群在胃癌发展过程中可能产生致癌的亚硝基化合物。此外,异常微生物群产物的毒性代谢产物和炎性病变可以直接损伤宿主细胞或干扰宿主参与细胞转换和存活的信号通路,从而增加胃恶性转化的风险[37]。Pereira-Marques等[14]研究发现,乳酸杆菌在胃癌微生物群落中富集,在INS-GAS转基因小鼠模型中,人工定植(鼠乳杆菌ASF361、梭杆菌属ASF356和拟杆菌属ASF519)后可促进小鼠胃上皮内瘤变的产生,揭露出乳酸杆菌在癌症发生中的潜在影响。乳酸可作为肿瘤细胞的能量来源,促进其生长。据报道,乳酸菌产生的乳酸有助于促进肿瘤细胞的增殖[35]。此外,乳酸菌能将硝酸盐还原为亚硝酸盐,产生大量的N-亚硝基化合物。这些化合物会促使上皮细胞突变、血管生成和原癌基因表达,从而导致胃癌的发生。乳酸菌作为活性氧诱导剂,释放活性氧会导致DNA损伤。另外,乳酸菌还能将成纤维细胞转化为多能性细胞[38]。近年来,梭杆菌被认为是导致胃癌的重要原因。梭杆菌在胃癌组织中比正常组织丰富,而且与弥散型胃癌患者的预后差和总生存期短有关[39]。梭杆菌通过特征毒力因子FadA与胃上皮细胞E-cadherin结合,增加内皮细胞通透性,促进自身定植、增殖和免疫逃逸[40]。此外,它还能激活Wnt/β-catenin信号通路,从而促进肿瘤细胞增殖[41]。当黏膜上皮受到侵袭时,白念珠菌引起细胞凋亡和坏死,从而破坏上皮的免疫屏障并导致上皮结构改变[42]。白念珠菌定植于黏膜上皮时,会增加炎性因子前列腺素E2(PGE2)的表达,从而引起慢性炎性改变。非幽门螺杆菌群对胃癌的促癌机制见图2。

对正常胃黏膜、肿瘤周围与肿瘤微生物群进行差异化菌群功能性分析的研究发现,核苷酸、氨基酸和无机离子的转运和代谢过程在肿瘤微生物群中有显著的富集现象[43]。目前对于非幽门螺杆菌在胃癌中的作用机制的研究有限,仍需要进一步深入研究并探讨其具体促癌机制。

三、胃内菌群在胃癌诊断及预后中的应用前景

早期胃癌无特异性表现,往往通过筛查发现。内镜检查目前是胃癌诊断的金标准,需在麻醉状态下进行且为侵入性检查,其敏感性低,可能发生创伤和并发症,如气胸或癌细胞增殖和移植,因此不适合于筛查和早期诊断[44]。目前胃癌诊断常用的生物标志物与消化系统及其他部位肿瘤相同,如癌胚抗原(CEA),糖类抗原19-9(CA 19-9)、甲胎蛋白(AFP)和糖类抗原125(CA-125)等,上述生物标志物也可用于胃癌诊断,但在早期胃癌中相对较少被发现[45]。血清胃蛋白酶原与幽门螺杆菌IgG抗体联合已被评估为东亚人群的非侵入性筛查工具,受人群基线特征与质子泵抑制剂使用的影响,使其缺乏特异性[46]。目前,新的生物标志物包

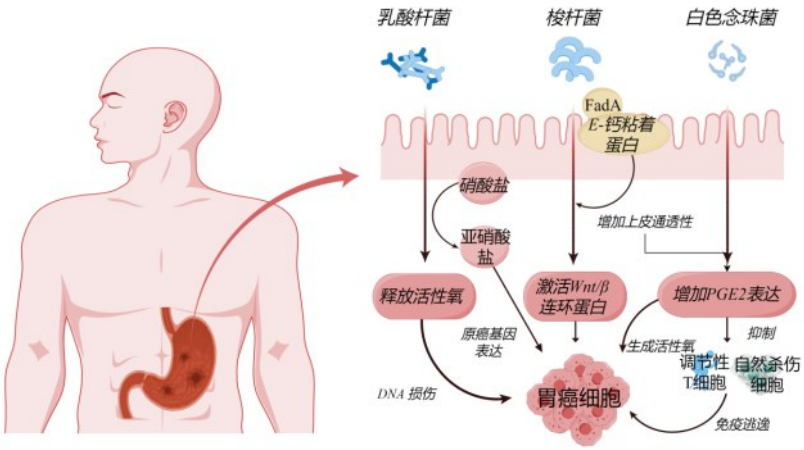

图2　非幽门螺杆菌群对胃癌的促癌机制(孙雷基于文献[38,40-42]绘制)　乳酸杆菌将硝酸盐还原成亚硝酸盐,促使原癌基因表达,同时产生ROS导致DNA损伤。梭杆菌毒力因子FadA与胃上皮细胞E-cadherin结合,增加上皮通透性,激活Wnt/β信号通路。白念珠菌通过提高PGE2的表达引起炎性反应,PGE2抑制自然杀伤细胞的活性和功能,阻碍细胞毒性T细胞的激活,抑制调节性T细胞的活性,从而抑制肿瘤免疫反应。PGE2还可通过产生反应氧化物、激活致癌转录因子和促进血管生成来促进肿瘤发生

括循环肿瘤DNA（circulating tumour DNA，ctDNA）、循环肿瘤细胞、外泌体以及肿瘤相关的血小板（tumor-educated platelet，TEP）将改变现有诊断模式、监测疾病和识别复发性疾病，其中循环肿瘤DNA表现出最有希望的前景。然而，受限于目前的基因组，循环肿瘤DNA早期胃癌患者的检出率同样较低[47]。

通过对胃癌中菌群组成特征的研究，筛选出可能参与胃癌发生的候选细菌，为细菌标志物诊断胃癌奠定了基础[48]。使用6种机器学习算法构建逻辑回归模型、随机森林模型、神经网络模型、支持向量机模型、梯度提升树模型和CatBoost模型，基于随机森林算法筛选出的特征菌为链球菌、乳杆菌和苍白杆菌等，受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积（area under curve，AUC）为1.000，其余5种模型AUC均<1，由此可见，随机森林模型是预测胃癌的最佳模型[49]。构建胃癌与浅表型胃炎之间的随机森林模型，交叉验证选择了7个胃黏膜菌属和13个胃液菌属作为最佳标记集，上述标记物性能的AUC分别达到0.94和0.83，独立队列中验证模型的分类能力，这些标记物的AUC分别为0.84和0.89，证实基于胃微生物组的分类器能够准确地区分浅表型胃炎与胃癌[19]。通过4个显著菌属（芽孢杆菌属、二氧化碳嗜纤维菌属、螺旋杆菌属和普雷沃菌属）结合年龄与性别构建ROC，AUC达0.927，将胃黏膜异型性增生和胃癌与其他对照组（浅表型胃炎和肠化生）区分开，表明一组与胃黏膜病变相关的细菌菌属可能有助于评估胃微生物生态失调，并显示出对病变进展的潜在预测价值[50]。一项近期的荟萃分析，基于8种生物标志物建立逻辑回归模型，评估模型的性能进行ROC，得到训练集的AUC为0.910 9和0.853 3的测试集，除3种菌属（荣球菌属、草螺菌属和希瓦菌属）之外，其余5种菌属生物标志物在胃癌和浅表型胃炎之间的相对丰度显著改变，该项研究进一步研究了萎缩性胃炎与浅表型胃炎、肠化生与浅表型胃炎、肠化生与萎缩性胃炎以及肠化生与胃癌的细菌属和诊断生物标志物的差异，均表现出可靠的AUC[51]。具有不同丰度的胃内菌属已被评估为萎缩性胃炎、肠化生以及胃癌的潜在诊断生物标志物。目前，尽管已有多项研究在血浆中鉴定出与肠道菌群相关的循环细菌DNA（circulating bacterial DNA，cbDNA），但循环细菌DNA的来源、途径以及与疾病的关联尚未完全阐明[52]。与胃内菌群相关研究甚少，仍需进一步探讨阐述。

胃内细菌生物标志物除可能用于胃癌的诊断外，还具有作为预后标志物的潜能[48]。不同预后的胃癌患者表现出不同的胃内菌群结构。在一项胃癌预后与黏膜菌群群落的研究结果表明，肿瘤组织中具核梭杆菌属和普雷沃菌的丰度与胃癌患者的总体生存率较差相关，表明肿瘤预后与细菌组成之间具有相关性[53]。Yang等[54]在预后良好患者的肿瘤周围微环境中发现螺杆菌属显著增加，而盐单胞菌属和希瓦菌属相对于预后不良患者的瘤周微环境中显著减少，构建ROC分析肿瘤周围微生环境中上述3种菌属的AUC分别为0.684、0.718和0.691。胃癌患者胃内菌群结构差异具有预测预后的潜力，针对与预后较差相关菌属治疗，可能可以延长患者的生存期。

四、胃内菌群对胃癌治疗现状的影响

目前，胃癌的主要治疗手段包括手术、化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等，但是患者长期生存率仍较差。胃内菌群在胃癌治疗中的辅助作用以及改善治疗效果等表现在诸多研究中愈发凸显，有望延长胃癌患者的生存期。早在1867年，就有人提出了细菌在癌症治疗中的作用，并首次报道了感染化脓性链球菌可缓解患者的肿瘤进展[5]。后续的研究也已表明，菌群多样性可以改善肿瘤的治疗效果[55]。

1. 胃内菌群可减轻胃癌术后并发症的严重程度：胃切除术后和消化道重建导致氧气利用率、消化液pH、食物通过时间、肠蠕动和激素活性的变化，从而影响菌群结构，已有多项研究证实，胃癌手术后患者胃内菌群组成结构发生改变[56-57]。通过分析胃切除术后患者的粪便微生物组指出全胃切除术的患者，尤其是接受Roux-en-Y吻合术的患者，与对照组相比，患有Ⅱ型糖尿病和代谢综合征的可能性低[10]。Zheng等[58]通过临床与动物模型验证，利用益生菌复合物可减轻胃切除术后患者的炎性反应，提高患者的免疫功能，促进患者的术后恢复。近期的临床试验证据支持应用丁酸梭菌可减轻胃切除术后早期炎性反应，增强机体免疫能力，恢复肠道菌群生态平衡，增加肠道中短链脂肪酸，减轻术后并发症的严重程度[59]。

2. 胃内菌群可改善胃癌患者的化疗疗效：许多药物经由肠道细菌代谢，导致药物代谢的个体间存在差异，因此，对多种疾病的药物疗效和不良反应产生巨大影响[36]。目前，用于胃癌的化疗药物包括氟尿嘧啶、吉西他滨、卡培他滨、奥沙利铂和伊立替康。氟尿嘧啶和吉西他滨的抗癌活性破坏癌细胞中DNA合成、导致DNA损伤和最终诱导细胞凋亡。具核梭杆菌在其自噬中激活癌细胞，阻止肿瘤细胞凋亡，并增加阻碍细胞凋亡的蛋白质BIRC3的载量[10]。奥沙利铂是一种铂类衍生物，其通过形成DNA加合物发挥作用，损伤DNA并导致细胞凋亡。正常的菌群结构可以诱导髓样细胞释放活性氧增强药物的疗效，从而增强炎性细胞因子释放和肿瘤消退[60]。伊立替康（CPT-11）是活性形式SN-38的前体，抑制DNA复制过程中的拓扑异构酶-I，其不良反应包括严重腹泻、白细胞减少和黏膜炎性改变，已有研究证实，使用益生菌可避免黏膜炎性改变的发生，改善氧化应激和凋亡级联诱导[61]。

在动物实验中，动物双歧杆菌亚种SF增强了伊立替康的抗肿瘤活性，并防止结局中肠道损伤的发生，表明乳酸双歧杆菌作为一种营养干预措施，在抗癌作用中发挥了新的作用[62]。一项随机对照试验研究的结果显示，服用益生菌和ω-3脂肪酸有助于提高患者化疗后的生活质量并降低腹泻、恶心和呕吐等不良反应的发生[63]。目前，细菌种类或细菌功能对治疗反应的影响表明，通过选择性消除对治疗反应产生负面影响的致病菌，保留对宿主和药物反应产生有

益影响的共生菌，抗生素可以被重新利用并作为癌症治疗的辅助药物[64]。目前，大部分研究都集中在肠道菌群与化疗药物之间的关系，对胃内菌群的研究甚少。然而，乳酸杆菌在胃内菌群中也存在。基于这一事实，我们可以推测，具有改善化疗药物疗效的肠道微生物可能与胃内菌群具有相似的作用机制，但具体机制尚不明确。上述研究的发现，突显了微生物菌群在调节化疗疗效和缓解不良反应方面的潜力，有望改善胃癌的治疗效果，但仍需进一步研究加以证实，以期延长胃癌患者的生存期。

3. 胃内菌群可调节免疫治疗的疗效：在人体中，有两种类型的适应性免疫反应，由 B 细胞抗体介导的体液免疫和由 T 细胞介导的细胞免疫，其中包括 CD8（TC）和 CD4（Th）细胞。免疫系统可以不断监测和清除癌前细胞，以防止进展为恶性肿瘤。为了逃避免疫监视，肿瘤细胞释放负性调节免疫反应的蛋白质（如 CTLA-4、PD-1 及其配体 PD L1），因此，使用抗体直接阻断负性免疫调节物已被证实是增强癌症免疫的重要策略[37]。免疫疗法是通过诱导、增强或抑制免疫反应来治疗疾病，免疫检查点阻断现在被确定为对化疗难治性癌症（经过二线化疗后进展的癌症）的治疗方法[47]。目前，3 种主要类型的检查点抑制剂免疫疗法药物，即 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 抑制剂，已被开发并证明是多种恶性肿瘤类型的有效治疗药物，其中抗 PD-L1 抑制剂已被批准用于 PD-L1 表达阳性的晚期胃癌患者[65]。菌群可以调节局部和全身免疫，也可能影响免疫疗法的疗效，多项研究已表明，菌群结构的异常会诱导免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）的耐药性[60]。在小鼠实验中，利用患有黑色素瘤中对免疫治疗有反应患者的粪便菌群重建无菌带瘤小鼠，增强了 T 细胞反应，提高了 PD-1 抑制剂的疗效，改善了肿瘤控制[66]。在动物和患者中进行的研究结果表明，CTLA-4 阻断的疗效取决于对多形拟杆菌或脆弱拟杆菌特异性的 T 细胞反应[67]。CTLA-4 抑制剂对抗生素治疗后或无菌小鼠的肿瘤无明显作用，但用脆弱拟杆菌进行免疫接种、用脆弱拟杆菌多糖进行免疫接种或移植特定的脆弱拟杆菌细胞，可能会弥补这种缺陷[68]。菌群增强免疫治疗的有效性已在上述研究中得到证实。虽然与胃内菌群相关的机制研究较少，但是与增强免疫疗效有关的肠道菌群研究，为胃癌患者新的治疗方案带来了可能，以期能改善其生存预后。

结语　越来越多的证据表明，胃内微生物组与胃癌的发生和发展密切相关。虽然大量研究已经探讨了幽门螺杆菌在胃癌发生发展中的作用，但对胃内其他非幽门螺杆菌菌群的研究有限，只有少数学者研究了这些菌群的潜在致癌作用。目前，已有多项研究证实，胃内菌群作为诊断生物标志物具有可靠性，并为后续研究奠定了基础。在胃癌的手术、化疗和免疫治疗中，应用有益菌的辅助治疗，已显示出减轻术后并发症和提高疗效的作用。微生物组可通过多种信号通路参与免疫调节，提高肿瘤免疫治疗和化疗药物的疗效。在未来的研究中，可进一步探讨研发基于生物信息学、大数据和人工智能的工具，以实现对胃癌的精准治疗。即使在没有治愈癌症方法的情况下，利用微生物可能实现长期疾病控制，从而延长胃癌患者的生存期和提高生活质量。此外，仍需进一步研究以阐明胃内非幽门螺杆菌菌群的详细致癌机制，从而为胃癌的诊断、治疗及预后提供更多选择。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Sekiguchi M, Oda I, Matsuda T, et al. Epidemiological trends and future perspectives of gastric cancer in eastern asia[J]. Digestion, 2022, 103(1): 22-28. DOI: 10.1159/000518483.

[3] Wang FH, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1):10. DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9.

[4] Kashyap S, Pal S, Chandan G, et al. Understanding the cross-talk between human microbiota and gastrointestinal cancer for developing potential diagnostic and prognostic biomarkers[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 643-651. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.04.020.

[5] Yang J, Zhou X, Liu X, et al. Role of the gastric microbiome in gastric cancer: from carcinogenesis to treatment[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 641322. DOI: 10.3389/fmicb.2021. 641322.

[6] Liu D, Chen S, Gou Y, et al. Gastrointestinal microbiota changes in patients with gastric precancerous lesions[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 749207. DOI: 10.3389/fcimb. 2021.749207.

[7] Dai D, Yang Y, Yu J, et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2021,12(12):1104. DOI: 10.1038/s41419-021-04396-y.

[8] Zhang Y, Niu Q, Fan W, et al. Oral microbiota and gastrointestinal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 4721-4728. DOI: 10.2147/OTT.S194153.

[9] Shao D, Vogtmann E, Liu A, et al. Microbial characterization of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-risk region of China [J]. Cancer, 2019, 125(22): 3993-4002. DOI: 10.1002/cncr.32403.

[10] Pappas-Gogos G, Tepelenis K, Fousekis F, et al. The implication of gastric microbiome in the treatment of gastric cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(8). DOI: 10.3390/cancers14082039.

[11] Wen J, Lau HC, Peppelenbosch M, et al. Gastric microbiota beyond H. pylori: an emerging critical character in gastric carcinogenesis[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1680. DOI: 10.3390/biomedicines 9111680.

[12] Gunathilake M, Lee J, Choi IJ, et al. Association between bacteria other than Helicobacter pylori and the risk of gastric cancer[J]. Helicobacter, 2021, 26(5): e12836. DOI:

10.1111/hel.12836.

[13] Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(6):582-602. DOI: 10.1111/apt.15650.

[14] Pereira-Marques J, Ferreira RM, Machado JC, et al. The influence of the gastric microbiota in gastric cancer development[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2021, 50-51. DOI: 10.1016/j. bpg.2021.101734.

[15] Deng Y, Ding X, Song Q, et al. Alterations in mucosa-associated microbiota in the stomach of patients with gastric cancer[J]. Cell Oncol (Dordr), 2021, 44(3): 701-714. DOI: 10.1007/s13402-021-00596-y.

[16] Chen XH, Wang A, Chu AN, et al. Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared with non-cancer tissues[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1261. DOI: 10.3389/fmicb. 2019. 01261.

[17] Wu ZF, Zou K, Wu GN, et al. A comparison of tumor-associated and non-tumor-associated gastric microbiota in gastric cancer patients[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(5):1673-1682. DOI: 10.1007/s10620-020-06415-y.

[18] Zhang X, Li C, Cao W, et al. Alterations of gastric microbiota in gastric cancer and precancerous stages[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 559148. DOI: 10. 3389/fcimb. 2021.559148.

[19] He C, Peng C, Shu X, et al. Convergent dysbiosis of gastric mucosa and fluid microbiome during stomach carcinogenesis[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(5): 837-849. DOI: 10.1007/s10120- 022-01302-z.

[20] Peng X, Yao S, Huang J, et al. Alterations in bacterial community dynamics from noncancerous to Gastric cancer[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1138928. DOI: 10. 3389/fmicb.2023.1138928.

[21] Png CW, Lee W, Chua SJ, et al. Mucosal microbiome associates with progression to gastric cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(1):48-58. DOI: 10.7150/thno.65302.

[22] Park CH, Lee JG, Lee AR, et al. Network construction of gastric microbiome and organization of microbial modules associated with gastric carcinogenesis[J]. Sci Rep, 2019,9(1):12444. DOI: 10.1038/s41598-019-48925-4.

[23] Shin WS, Xie F, Chen B, et al. Exploring the microbiome in gastric cancer: assessing potential implications and contextualizing microorganisms beyond *H*. *pylori* and Epstein-Barr virus[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(20): 4993. DOI: 10.3390/cancers15204993.

[24] Rousseau BA, Bhaduri-McIntosh S. Inflammation and Epstein-Barr virus at the crossroads of multiple sclerosis and Post-Acute Sequelae of COVID-19 infection[J]. Viruses, 2023,15(4): 949. DOI: 10.3390/v15040949.

[25] Zhou H, Jing S, Liu Y, et al. Identifying the key genes of Epstein-Barr virus-regulated tumour immune microenvironment of gastric carcinomas[J]. Cell Prolif, 2023, 56(3): e13373.DOI : 10.1111/cpr.13373.

[26] Liu Y, Lu L, Yang H, et al. Dysregulation of immunity by cigarette smoking promotes inflammation and cancer: a review[J]. Environ Pollut, 2023, 339: 122730. DOI: 10. 1016/j. envpol.2023.122730.

[27] Li X, Alu A, Wei Y, et al. The modulatory effect of high salt on immune cells and related diseases[J]. Cell Prolif, 2022, 55(9): e13250.DOI: 10.1111/cpr.13250.

[28] Stewart OA, Wu F, Chen Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer[J]. Gut Microbes, 2020, 11(5): 1220-1230. DOI: 10.1080/19490976.2020.1762520.

[29] Kwon SK, Park JC, Kim KH, et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice[J]. Gut, 2022, 71(7):1266-1276. DOI: 10.1136/gutjnl- 2021-324489.

[30] Soond SM, Zamyatnin AA. Helicobacter pylori and gastric cancer: a lysosomal protease perspective[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(2):306-324. DOI: 10.1007/s10120-021-01272-8.

[31] Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. Helicobacter pylori-induced DNA double-stranded break in the development of gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2022, 113(6):1909-1918. DOI: 10.1111/cas. 15357.

[32] Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(1):50-63. DOI: 10.1038/s41423-019-0339-5.

[33] Zhu L, Huang Y, Li H, et al. Helicobacter pylori promotes gastric cancer progression through the tumor microenvironment[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2022, 106(12):4375-4385. DOI: 10.1007/s00253-022-12011-z.

[34] Baj J, Forma A, Sitarz M, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment[J]. Cells, 2020, 10(1):27. DOI: 10.3390/cells 10010027.

[35] Wang Y, Han W, Wang N, et al. The role of microbiota in the development and treatment of gastric cancer[J]. Front Oncol, 2023, 13:1224669. DOI: 10.3389/fonc.2023. 1224669.

[36] Smet A, Kupcinskas J, Link A, et al. The role of microbiota in gastrointestinal cancer and cancer treatment: chance or curse[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(3): 857-874.

[37] Li Y, Huang X, Tong D, et al. Relationships among microbiota, gastric cancer, and immunotherapy[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 987763. DOI : 10.3389/fmicb. 2022. 987763.

[38] Li ZP, Liu JX, Lu LL, et al. Overgrowth of lactobacillus in gastric cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021,13(9): 1099-1108. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i9.1099.

[39] Nie S, Wang A, Yuan Y. Comparison of clinicopathological parameters, prognosis, micro-ecological environment and metabolic function of gastric cancer with or without fusobacterium sp. Infection[J]. J Cancer, 2021, 12(4): 1023-1032. DOI: 10.7150/jca.50918.

[40] Stasiewicz M, Karpiński TM. The oral microbiota and its role in carcinogenesis[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 633-642. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.11.002.

[41] Hatta M, Mohamad Hanif EA, Chin SF, et al. Pathogens and carcinogenesis: a review[J]. Biology (Basel), 2021, 10(6): 533. DOI: 10.3390/biology10060533.

[42] Yu D, Liu Z. The research progress in the interaction between candida albicans and cancers[J]. Front Microbiol. 2022. 13: 988734. DOI: 10.3389/fmicb.2022.988734.

[43] Liu X, Shao L, Liu X, et al. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer[J]. EBioMedicine, 2019,40:336-348. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.034.

[44] Han XL, Yi CL, Ma JD, et al. Clinical value of pepsinogen in

the screening, prevention, and diagnosis of gastric cancer [J]. Lab Med, 2022, 53(1): 71-77. DOI: 10.1093/labmed/lmab035.

[45] de Mello RA, Amaral GA, Neves NM, et al. Current and potential biomarkers in gastric cancer: a critical review of the literature[J]. Future Oncol, 2021, 17(25): 3383-3396. DOI:10.2217/fon- 2021- 0084.

[46] Huang RJ, Hwang JH. Improving the early diagnosis of gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2021, 31(3):503-517. DOI: 10.1016/j.giec.2021.03.005.

[47] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251):635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

[48] Liao O, Ye G, Du Q, et al. Gastric microbiota in gastric cancer and precancerous stages: mechanisms of carcinogenesis and clinical value[J]. Helicobacter, 2023: e12964. DOI: 10.1111/hel.12964.

[49] Wei Q, Zhang Q, Wu Y, et al. Analysis of bacterial diversity and community structure in gastric juice of patients with advanced gastric cancer[J]. Discov Oncol, 2023, 14(1): 7. DOI: 10.1007/s12672-023- 00612-7.

[50] Kadeerhan G, Gerhard M, Gao JJ, et al. Microbiota alteration at different stages in gastric lesion progression: a population-based study in Linqu, China[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(2):561-575.

[51] Liu C, Ng SK, Ding Y, et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. Oncogene, 2022, 41(28):3599-3610. DOI: 10.1038/s41388-022-02377-9.

[52] Glyn T, Purcell R. Circulating Bacterial DNA: a new paradigm for cancer diagnostics[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 831096. DOI: 10.3389/fmed. 2022. 831096.

[53] Lehr K, Nikitina D, Vilchez-Vargas R, et al. Microbial composition of tumorous and adjacent gastric tissue is associated with prognosis of gastric cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):4640. DOI: 10.1038/s41598-023-31740-3.

[54] Yang J, Xu J, Ling Z, et al. Prognostic effects of the gastric mucosal microbiota in gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2023, 114(3):1075-1085. DOI: 10.1111/cas.15661.

[55] Rodriguez RM, Menor M, Hernandez BY, et al. Bacterial diversity correlates with overall survival in cancers of the head and neck, liver, and stomach[J]. Molecules, 2021, 26(18). DOI: 10.3390/molecules26185659.

[56] Imai Y, Lee SW, Sakaguchi S, et al. Comparison of the gastric microbiome in Billroth I and Roux-en-Y reconstructions after distal gastrectomy[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10594. DOI: 10.1038/s41598-022-14886-4.

[57] Erawijantari PP, Mizutani S, Shiroma H, et al. Influence of gastrectomy for gastric cancer treatment on faecal microbiome and metabolome profiles[J]. Gut, 2020, 69(8): 1404-1415. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319188.

[58] Zheng C, Chen T, Lu J, et al. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy[J]. Food Funct, 2021, 12(14):6294-6308. DOI: 10.1039/d1fo01375k.

[59] Cao W, Zheng C, Xu X, et al. Clostridium butyricum potentially improves inflammation and immunity through alteration of the microbiota and metabolism of gastric cancer patients after gastrectomy[J]. Front Immunol, 2022, 13:1076245. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1076245.

[60] Garajová I, Balsano R, Wang H, et al. The role of the microbiome in drug resistance in gastrointestinal cancers [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(2): 165-176. DOI: 10.1080/14737140.2021. 1844007.

[61] Mahdy MS, Azmy AF, Dishisha T, et al. Irinotecan-gut microbiota interactions and the capability of probiotics to mitigate Irinotecan-associated toxicity[J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1):53. DOI: 10.1186/s12866-023-02791-3.

[62] Ren Z, Chen S, Lv H, et al. Effect of Bifidobacterium animalis subsp. lactis SF on enhancing the tumor suppression of irinotecan by regulating the intestinal flora [J]. Pharmacol Res, 2022, 184: 106406. DOI: 10.1016/j. phrs.2022.106406.

[63] Tourelle KM, Boutin S, Weigand MA, et al. The association of gut microbiota and complications in gastrointestinal-cancer therapies[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1305. DOI: 10.3390/biomedicines 9101305.

[64] Chrysostomou D, Roberts LA, Marchesi JR, et al. Gut microbiota modulation of efficacy and toxicity of cancer chemotherapy and immunotherapy[J]. Gastroenterology, 2023, 164(2): 198-213. DOI: 10.1053/j. gastro. 2022. 10.018.

[65] Zhang X, Pan Z. Influence of microbiota on immunity and immunotherapy for gastric and esophageal cancers[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2020, 8(3): 206-214. DOI: 10. 1093/gastro/goaa 014.

[66] Xu X, Ying J. Gut microbiota and immunotherapy[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 945887. DOI: 10.3389/fmicb. 2022. 945887.

[67] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084. DOI: 10.1126/science.aad1329.

[68] Seeneevassen L, Bessède E, Mégraud F, et al. Gastric cancer: advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3418. DOI: 10.3390/ijms22073418.