·综述·

胃微生物菌群与胃癌发生发展的相关性及其作用机制研究进展

范晓彬[1] 吕英淑[1] 张瑞娟[1] 李文星[2] 连彦军[1]

【摘要】胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一，其发病机制复杂，涉及遗传、环境和饮食等多种因素。近年来，胃微生物菌群与胃癌的相关性逐渐成为研究热点，越来越多的研究表明，胃微生物菌群在胃癌的发生、发展中起着重要作用。本综述系统阐述胃微生物菌群的组成、变化与胃癌发生发展的关系，包括幽门螺杆菌、非幽门螺杆菌细菌、真菌和病毒等微生物感染与胃癌的关联，以及微生物菌群失调对胃癌发生、发展的影响及其作用机制。同时，也对现有研究的局限性和未来研究方向进行探讨，为胃癌的预防和治疗提供新的思路和策略。

【关键词】胃癌；胃微生物群；菌群失调

Research progress on the correlation and mechanism of gastric microbiota and occurrence and development of gastric cancer

Fan Xiaobin[1], Lyu Yingshu[1], Zhang Ruijuan[1], Li Wenxing[2], Lian Yanjun[1]. [1]Department of Gastrointestinal Surgery, Xingtai Central Hospital, Xingtai 054000, China; [2]Department of Gastrointestinal Surgery, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Lian Yanjun, Email: lianalian@163.com

【**Abstract**】Gastric cancer is one of the most common malignant tumors worldwide, and its pathogenesis is complex, including genetic, environmental and dietary factors. In recent years, the relationship between gastric microbiota and gastric cancer has gradually become a hot research topic. More and more studies have shown that gastric microbiota plays an important role in the occurrence and development of gastric cancer. This review systematically expounds the relationship between the composition and changes of gastric microbiota and the occurrence and development of gastric cancer, including the association between microbial infections such as *Helicobacter pylori*, non-*Helicobacter pylori* bacteria, *fungi* and viruses and gastric cancer, as well as the influence and mechanism of microbial imbalance on gastric cancer. At the same time, the limitations of existing research and future research directions are also discussed, which provides new ideas and strategies for the prevention and treatment strategies of gastric cancer.

【**Key words**】Gastric cancer; Gastric microbiota; Dysregulation of microbiota

胃癌是全球范围内严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一，其发病率和病死率居高不下。全球癌症统计数据显示，2020年胃癌新发病例约108.9万例，死亡病例约76.9万例。在我国，胃癌也是发病率较高的恶性肿瘤之一，每年新发病例约占全球的40%[1]。胃癌的发生是一个多步骤、多因素的复杂过程，涉及遗传、环境、饮食以及幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*）感染等多种因素。

细胞信号通路异常在胃癌的发生、发展中也起着重要作用。有研究表明，Wnt、蛋白激酶B（serine/threonine kinase，Akt）和Notch等信号通路的异常激活可导致胃黏膜上皮细胞增生和变异，最终导致胃癌[2]。此外，信号通路间的相互作用也可能影响胃癌的发生和发展；如半胱氨酸蛋白酶抑制剂1（cystatin 1，CST1）基因可与Wnt、AKT等信号通路相互作用，促进胃癌细胞的增殖和存活，同时抑制胃癌细胞的凋亡[3]。

近年来，随着分子生物学技术的发展和对微生物群落与人类健康关系认知的不断深入，胃微生物菌群在胃癌发生中的作用逐渐受到关注。胃微生物菌群是胃内微生物的集合，包括细菌、真菌和病毒等，其与胃黏膜上皮细胞相互作用，共同维持胃内微生物环境的稳定。当胃微生物菌群的组成和功能发生改变时，则可导致胃黏膜炎症、损伤和癌变[4]。因此，深入研究胃微生物菌群与胃癌的关系，对于揭示胃癌的发病机制、早期诊断和治疗具有重要

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.05.002

基金项目：邢台市重点研发计划项目（No. 2023ZC072）

作者单位：054000 邢台市，邢台市中心医院胃肠外科[1]；030001 太原市，山西医科大学第二医院胃肠外科[2]

通信作者：连彦军，Email：lianalian@163.com

意义。

一、胃黏膜菌群和胃癌发生的动态变化关系

胃微生物菌群是胃内微生物的重要组成部分，其与胃黏膜上皮细胞相互作用，参与胃内环境的稳定和消化功能。近年来研究表明[5]，胃微生物菌群的组成和功能在胃癌发生过程中发生了显著变化，这些变化与胃癌的发生和发展密切相关。

（一）健康个体胃黏膜菌群特征

1. 胃微生物菌群组成：健康个体胃微生物菌群主要由细菌组成，包括厚壁菌门（*Firmicutes*）、拟杆菌门（*Bacteroidetes*）、变形菌门（*Proteobacteria*）、放线菌门（*Actinobacteria*）和梭杆菌门（*Fusobacteria*）等5个门细菌。其中，厚壁菌门和拟杆菌门是胃微生物菌群的主要组成部分，占总菌群的80%以上。在属水平上，链球菌属（*Streptococcus*）、韦荣球菌属（*Veillonella*）、奈瑟菌属（*Neisseria*）、嗜血杆菌属（*Haemophilus*）和普雷沃菌属（*Prevotella*）等为胃微生物菌群的主要成员[5]。

2. 胃微生物菌群分布：胃微生物菌群在胃内的分布具有一定规律性，不同部位的菌群组成和丰度存在差异。一般来说，胃窦部的菌群多样性高于胃体部和胃底部[6]。这可能与胃窦部胃酸分泌较少，胃黏膜上皮细胞更新较快等因素有关。

3. 胃微生物菌群功能：包括消化、代谢和免疫调节功能等[7]，一些细菌可以产生短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs），如丙酸杆菌属、乳酸杆菌属（*Lactobacillus*）和双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）等，这些SCFAs可为胃黏膜上皮细胞提供能量，同时也具有抗炎与调节免疫等作用[8]。

（二）胃癌发生过程中胃微生物菌群的变化

1. 菌群多样性的变化：研究表明，胃癌患者胃微生物菌群多样性明显低于健康个体。这可能是由于胃癌发生过程中胃内环境改变，如胃酸分泌减少和胃黏膜屏障受损等，导致一些细菌无法在胃内生存，从而引起菌群多样性降低[9]。

2. 有益菌群减少：在胃癌发生过程中，一些有益菌群的数量明显减少，如双歧杆菌属和乳酸菌属等。这些有益菌群可以产生乳酸和短链脂肪酸等物质，具有调节胃内pH值，抑制有害菌生长和增强免疫功能等作用[10]。

3. 有害菌群增加：与健康个体相比，胃癌患者胃微生物菌群中一些有害菌群数量明显增加，如链球菌属、韦荣球菌属和梭杆菌属等。这些有害菌群可以产生毒素和酶等物质，对胃黏膜上皮细胞造成损伤；一些有害菌群可以产生毒素，如链球菌产生的溶血素和过氧化氢等，这些毒素可以对胃黏膜上皮细胞造成损伤，促进胃癌发生。研究表明，胃癌患者胃微生物菌群中毒素产生明显增加，可能与胃癌的发生和发展密切相关[8]。

4. SCFAs产生的变化：SCFAs是胃微生物菌群代谢的重要产物，其在维持胃内环境稳定和促进消化功能等方面起着重要作用。既往研究表明，胃癌患者胃微生物菌群中SCFAs产生明显减少，这可能与胃癌发生过程中胃黏膜上皮细胞的损伤和代谢功能的改变有关[6]。

二、胃内微生态与胃癌发生研究进展

胃内微生物菌群是一个复杂而又相互关联的生态系统，其涵盖了胃内微生物群落与其生存环境间的密切互动，包括微生物群落的组成、结构、功能以及微生物与宿主间的复杂相互作用等多个重要方面。近年来，随着科学技术的飞速发展和研究手段的不断创新[11]，越来越多有力研究证据表明[12]，胃内微生态在胃癌的发生、发展过程中扮演着至关重要的角色。主要包括以下几个方面：

（一）幽门螺杆菌感染

1. 幽门螺杆菌感染为胃癌发生的关键危险因素之一，其在全球范围内的感染情况令人瞩目。据既往研究报道[13]，全球约50%人口感染幽门螺杆菌，这一数据充分表明该细菌的广泛传播性。而胃癌的发生与幽门螺杆菌感染率间存在显著相关性，这一发现为深入研究胃癌的发病机制提供了重要线索。既往研究表明[13]，幽门螺杆菌感染率较高的地区，胃癌发病率也相对较高。幽门螺杆菌感染已成为胃癌预防和早期诊断的重要关注点。既往研究表明，幽门螺杆菌感染可导致胃黏膜炎症和损伤，进而引起胃黏膜上皮细胞的增生和变异，最终导致胃癌[14]。

2. 幽门螺杆菌致病机制：（1）毒力因子：幽门螺杆菌可产生多种毒力因子，如细胞毒素相关基因A（cytotoxin-associated gene A，CagA）、空泡毒素A（vacuolating cytotoxin A，VacA）和磷脂酶A（phospholipase A，PLA）等，这些因子在胃黏膜上皮细胞的损伤和死亡过程中起着关键作用，进而引发胃黏膜的炎症和损伤，为胃癌埋下了隐患[15]。其中，CagA是一种重要的毒力因子，CagA蛋白通过Ⅳ型分泌系统进入宿主细胞，在细胞内通过激活细胞外信号调节激酶（extracellular signal regulated kinase，ERK）等信号通路干扰多条信号转导，导致宿主细胞发生恶性转化，从而促进胃癌的发生。VacA是幽门螺杆菌产生的另一种主要毒力因子，VacA蛋白可以通过上皮细胞空泡样变性损伤胃黏膜细胞，也可以调节细胞因子反应，诱导机体产生肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-12和IL-8等引起肥大细胞脱颗粒。VacA还能通过与宿主细胞上的特定受体相互作用，引发线粒体损伤、T淋巴细胞抑制和抗原呈递干扰等。VacA可抑制胃黏膜上皮细胞的自噬，从而引起后续炎症、氧化应激和细胞凋亡等病理反应，这与胃癌前病变及进展密切相关。此外，幽门螺杆菌还能产生PLA，能破坏细胞膜完

整性，导致细胞膜降解和细胞内容物释放，从而对胃黏膜上皮细胞造成直接损伤。同时，PLA产物还能诱导炎症反应，促进炎症介质释放，加剧胃黏膜的炎症损伤。

（2）炎症反应：幽门螺杆菌感染会引发强烈的胃黏膜炎症反应，这是其致病的重要机制之一。在感染过程中，幽门螺杆菌能够刺激免疫系统释放多种炎症介质，这些炎症介质能够迅速扩散到胃黏膜组织中，激活免疫细胞和炎症细胞，引发一系列炎症反应。而炎症反应的持续存在则导致胃黏膜组织的损伤和修复过程失衡，进一步加重胃黏膜的炎症和损伤程度。长期炎症刺激还会导致胃黏膜上皮细胞的遗传物质发生损伤，增加基因突变风险，为胃癌的发生提供分子基础[16]。

（3）免疫反应：幽门螺杆菌感染可引起宿主免疫反应，激活T淋巴细胞和B淋巴细胞等免疫细胞，产生特异性抗体和细胞因子，这些免疫反应有助于宿主清除幽门螺杆菌感染。然而，过度的免疫反应也可能对胃黏膜上皮细胞造成损伤。一些细胞因子如TNF-α等可能会导致胃黏膜上皮细胞的凋亡和坏死，促进胃癌的发生。此外，幽门螺杆菌还可能通过调节宿主的免疫反应，逃避免疫系统的攻击，从而在胃内长期定植，增加胃癌发生风险[17]。

（4）基因变异：幽门螺杆菌感染可导致胃黏膜上皮细胞的基因变异，如基因突变和甲基化等，这些基因变异可影响胃黏膜上皮细胞的生长和分化，促进胃癌发生[18]。

（二）非幽门螺杆菌细菌

1. 菌群组成：除幽门螺杆菌外，胃内还存在着多种非幽门螺杆菌细菌，如乳杆菌属、链球菌属、拟杆菌属、梭杆菌属、普雷沃菌属和芽孢杆菌属（*Bacillus*）等。这些细菌在胃内的分布和数量存在一定差异，与胃癌的发生风险存在一定相关性[19]。

2. 致病机制：（1）代谢产物：非幽门螺杆菌细菌可产生多种代谢产物，如SCFAs、乳酸、乙醇和硫化氢等，这些代谢产物可影响胃内环境的酸碱度、氧化还原电位和营养物质的代谢，进而影响胃黏膜上皮细胞的生长和分化，促进胃癌的发生[20]。

（2）生物膜形成：一些非幽门螺杆菌细菌可在胃黏膜上皮细胞表面形成生物膜，这些生物膜可保护细菌免受宿主免疫细胞的攻击，同时也可促进细菌的定植和繁殖，胃癌的发生风险增加[21]。

（3）与幽门螺杆菌的相互作用：非幽门螺杆菌细菌与幽门螺杆菌间可能存在相互作用，如竞争营养物质、产生抗菌药物和调节免疫反应等，这些相互作用可能会影响幽门螺杆菌感染和致病过程，进而影响胃癌的发生风险[22]。

（三）真菌

1. 菌群组成：胃内真菌主要包括念珠菌属（*Candida*）、曲霉属（*Aspergillus*）、毛霉属（*Mucor*）、根霉属（*Rhizopus*）和青霉属（*Penicillium*）等。这些真菌在胃内的分布和数量存在一定差异，与胃癌发生风险存在一定相关性[23]。

2. 致病机制：（1）炎症反应：真菌可引起胃黏膜炎症反应，释放多种炎症介质，如IL-1β、IL-6和TNF-α等，这些炎症介质可进一步加重胃黏膜炎症和损伤，促进胃癌的发生[24]。

（2）免疫反应：真菌可引起宿主的免疫反应，激活T淋巴细胞和B淋巴细胞等免疫细胞，产生特异性抗体和细胞因子，这些免疫反应可帮助宿主清除真菌感染，但同时也可能导致胃黏膜上皮细胞的损伤和变异，促进胃癌发生[25]。

（3）生物活性物质：真菌可产生多种生物活性物质，如真菌毒素、多糖和酶等，这些生物活性物质可影响胃黏膜上皮细胞的生长和分化，促进胃癌发生[26]。

（四）病毒

1. 病毒组成：胃内病毒主要包括人类疱疹病毒4型（Epstein-Barr virus，EBV）、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）、人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）和腺病毒（adenovirus，ADV）等。这些病毒在胃内的分布和数量存在一定差异，与胃癌发生风险可能存在一定相关性[27]。

2. 致病机制：（1）直接感染：病毒可直接感染胃黏膜上皮细胞，导致细胞损伤和死亡，进而引起胃黏膜炎症和损伤[28]。

（2）免疫反应：病毒感染可引起宿主免疫反应，激活T淋巴细胞和B淋巴细胞等免疫细胞，产生特异性抗体和细胞因子，这些免疫反应可帮助宿主清除病毒感染，但同时也可能导致胃黏膜上皮细胞的损伤和变异，促进胃癌发生[29]。

（3）基因表达：病毒可通过感染宿主细胞，改变宿主细胞的基因表达，进而影响胃黏膜上皮细胞的生长和分化，促进胃癌发生[30]。

（4）协同作用：病毒与其他微生物间可能存在着协同作用，如幽门螺杆菌和EBV联合感染可增加胃癌的发生风险[31]。

三、胃癌和微生物菌群失调研究进展

微生物菌群失调是指胃内微生物群落的组成和功能发生改变，导致菌群平衡被打破，进而影响胃内环境稳定和宿主健康的一种病理状态。近年来，研究表明微生物菌群失调与胃癌的发生、发展密切相关，主要包括以下几个方面：

（一）菌群失调的诊断

1. 微生物菌群组成分析：通过高通量测序技术对胃

黏膜组织或胃液中的微生物群落进行分析，可以了解菌群的组成和结构，发现与胃癌发生相关的微生物群落特征。胃癌患者胃黏膜菌群中乳杆菌属和链球菌属等细菌的数量明显增加，而双歧杆菌属和拟杆菌属等有益细菌数量则减少[32]。

2. 代谢产物分析：通过对胃内代谢产物的分析，可以了解菌群代谢功能，发现与胃癌发生相关的代谢产物特征。胃癌患者胃内硝酸盐和亚硝酸盐含量明显升高，而SCFAs含量则减少[33]。

3. 功能基因分析：通过对胃黏膜组织或胃液中的微生物功能基因进行分析，可以了解菌群的功能活性，发现与胃癌发生相关的功能基因特征。胃癌患者胃黏膜菌群中一些与炎症反应和免疫调节相关的基因表达明显增加，而一些与消化和代谢相关的基因表达则减少[34]。在胃癌患者的胃微生物菌群中，基因表达谱发生了显著变化，这些变化与炎症反应、免疫调节以及消化和代谢功能密切相关。既往研究发现[34]，与炎症反应和免疫调节相关的基因在胃癌患者的胃黏膜菌群中表达显著增加。例如，某些菌群成员可能通过激活宿主的免疫反应，促使炎症相关基因表达上调。像螺旋菌科在胃炎阶段与FAM3D基因的表达高度相关，而FAM3D基因此前已被认为与胃肠道炎症有关[34]。同时，与消化和代谢相关的基因表达则呈现下降趋势。如在胃癌患者的胃黏膜菌群中，与脂肪消化和吸收以及代谢途径相关的基因表达减少[33]。这可能意味着胃黏膜的正常生理功能受到干扰，影响了营养物质的消化和代谢过程，进一步对胃黏膜的健康产生不利影响。此外，某些与胃酸分泌相关的基因表达也可能受到影响[20]，进而改变胃内酸碱平衡和微生物环境，为胃癌的发生创造条件。

（二）菌群失调的危险因素

1. 环境因素：（1）饮食因素：饮食是影响胃微生物菌群组成和功能的重要因素之一，高盐、高脂和低纤维的饮食可以破坏胃内微生物群落的平衡，增加胃癌的发生风险。长期摄入高盐食物可导致胃内微生物群落中一些有益细菌的数量减少，而一些有害细菌数量增加[35]。

（2）药物因素：一些药物可以影响胃微生物菌群的组成和功能，如抗菌药物、质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPI）等。抗菌药物的使用可以导致胃内微生物群落的多样性降低，有益细菌数量减少，耐药细菌数量增加[36]。

（3）其他因素：环境污染、吸烟和饮酒等，也可能影响胃微生物菌群的组成和功能，增加胃癌发生风险[37]。

2. 宿主因素：（1）遗传因素：遗传因素可以影响宿主对微生物菌群的易感性和耐受性，一些遗传变异可能增加胃癌发生风险。一些基因多态性与胃微生物菌群的组成和功能有关，这些基因突变可能影响宿主对微生物菌群的免疫反应和代谢功能[38]。

（2）免疫因素：免疫因素可以影响宿主对微生物菌群的免疫反应，免疫功能缺陷或免疫调节异常可能增加胃癌的发生风险。一些免疫细胞功能异常或免疫分子表达改变可能影响宿主对微生物菌群的清除和控制，从而增加胃癌的发生风险[39]。

（3）年龄因素：随着年龄增长，胃微生物菌群的多样性和稳定性逐渐降低，导致胃癌发生风险增加。老年人胃内微生物群落的组成和功能发生了明显改变，有益细菌数量减少，有害细菌数量增加[40]。

3. 微生物因素：（1）微生物感染：微生物感染是导致胃微生物菌群失调的重要原因之一，一些细菌、真菌和病毒感染可以破坏胃内微生物群落平衡，增加胃癌发生风险。幽门螺杆菌感染是胃癌发生的重要危险因素之一，其可以导致胃黏膜炎症和损伤，进而引起胃微生物菌群失调[41]。

（2）微生物代谢产物：微生物代谢产物可以影响胃内环境的酸碱度、氧化还原电位和营养物质的代谢，进而影响胃微生物菌群的组成和功能，增加胃癌发生风险。细菌产生的毒素和酶等代谢产物可以对胃黏膜上皮细胞造成损伤，促进胃癌发生[42]。

四、菌群失调对胃癌发生的影响

1. 促进胃癌细胞增殖：微生物菌群失调可以产生多种生物活性物质，如细菌毒素、真菌多糖和病毒蛋白等，这些生物活性物质可以直接作用于胃癌细胞，促进胃癌细胞的增殖和分化。细菌产生的脂多糖可以通过激活核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路，促进胃癌细胞的增殖和存活[43]。

2. 抑制胃癌细胞凋亡：微生物菌群失调可通过多种途径抑制胃癌细胞的凋亡，促进胃癌的发生。细菌产生的过氧化氢可通过抑制胃癌细胞中的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（Caspase-3）和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9（Caspase-9）等凋亡相关蛋白的表达，抑制胃癌细胞的凋亡[44]。

3. 促进胃癌细胞转移：微生物菌群失调可以通过多种途径促进胃癌细胞的转移，增加胃癌的恶性程度[45]。细菌产生的蛋白酶和黏附因子等可降解胃黏膜基底膜和细胞外基质，促进胃癌细胞的浸润和转移[46]。

4. 抑制宿主免疫反应：微生物菌群失调可以通过多种途径抑制宿主的免疫反应，促进胃癌的发生。细菌可以产生免疫抑制因子，如IL-10和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等，抑制宿主的免疫细胞的活性，降低宿主的免疫功能[47]。

五、总结与展望

（一）研究现状总结

1. 胃微生物菌群的组成和功能：胃微生物菌群主要由

细菌、真菌和病毒等组成，其在胃内分布和数量存在着一定的差异，具有消化、代谢和免疫调节等多种功能。

2. 胃微生物菌群与胃癌的关系：胃微生物菌群与胃癌的发生、发展密切相关，幽门螺杆菌感染是胃癌发生的重要危险因素之一，非幽门螺杆菌细菌、真菌和病毒等也参与胃癌的发生和发展[48]。

3. 微生物菌群失调的诊断和治疗：微生物菌群失调是胃癌发生的重要原因之一，通过微生物群落组成分析、代谢产物分析和功能基因分析等方法，可以诊断微生物菌群失调。治疗微生物菌群失调可以采用饮食调整、药物治疗和微生物治疗等方法，如补充益生菌、使用抗菌药物和进行粪便微生物移植等[49]。

（二）未来研究方向

1. 微生物菌群与胃癌发生机制的研究：目前，对于胃微生物菌群与胃癌发生机制的研究还不够深入，需进一步探讨微生物菌群对胃黏膜上皮细胞的作用机制，以及微生物菌群与宿主基因、环境因素间的相互作用[50]。

2. 微生物菌群诊断和治疗胃癌的应用研究：微生物菌群诊断和治疗胃癌是未来的研究方向之一，需要进一步开发微生物诊断标志物和治疗方法，提高胃癌的诊断和疗效[51]。

3. 微生物菌群与胃癌预防和预后的研究：微生物菌群与胃癌的预防和预后也密切相关，需要进一步研究微生物菌群对胃癌发生的预防作用以及微生物菌群对胃癌患者预后的影响[52]。

综上，胃癌是一种严重危害人类健康的恶性肿瘤，其发病机制复杂，涉及遗传、环境和饮食等多种因素。胃微生物菌群在胃癌的发生、发展中起着重要作用，通过影响胃内环境稳定、宿主免疫反应和微生物代谢产物等方面，促进胃癌的发生和发展。因此，深入研究胃微生物菌群与胃癌的关系，对于揭示胃癌的发病机制、早期诊断和治疗具有重要意义。

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.

[2] Li Y, Jin Y, Zhang J, et al. Regulation of the AKT signaling pathway in gastric cancer: Implications for diagnosis and treatment[J]. Oncol Lett,2017,14(4):3631-3637.

[3] Zhang L, Wang DM, Zhang LQ, et al. CST1 promoted gastric cancer development by activating the AKT pathway[J]. Clinics,2025,80: 100561.

[4] Monstein HJ, Tiveljung A, Kraft CH, et al. Profiling of bacterial flora in gastric biopsies from patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis and histologically normal control individuals by temperature gradient gel electrophoresis and 16S rDNA sequence analysis[J]. J Med Microbiol,2000,49(9):817-822.

[5] Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota:Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases?[J]. United European Gastroenterol J,2015,3(4):255-260.

[6] Hu YL, Pang W, Huang Y, et al. The gastric microbiome is perturbed in advanced gastric adenocarcinoma identified through shotgun metagenomics[J]. Front Cell Infect Microbiol,2018,8:433.

[7] Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, et al. Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2019,1872(2):188309.

[8] San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: Lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect[J]. Carcinogenesis,2017,38(2):119-133.

[9] Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. Gut,2018,67(6):1024-1032.

[10] Zhong M, Xiong Y, Zhao J, et al. *Candida albicans* disorder is associated with gastric carcinogenesis[J]. Theranostics,2021,11(10): 4945-4956.

[11] 崔玉峰, 林毅军, 王志民. 幽门螺杆菌分子检测技术研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(5):257-262.

[12] Thrastardottir TO, Copeland VJ, Constantinou C. The association between the gut microbiome, nutritional habits, antibiotics, and gastric cancer: A scoping review[J]. Curr Nutr Rep,2022,11(1):19-38.

[13] Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2016,27(Suppl 5):v38-v49.

[14] Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, et al. Risk for gastric cancer in people with CagA-positive or CagA-negative *Helicobacter pylori* infection[J]. Gut,1997,40(3):297-301.

[15] Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity[J]. Int J Mol Sci,2020,21(19):7430.

[16] Brandt S, Kwok T, Hartig R, et al. NF-κB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2005,102(26):9300-9305.

[17] Holokai L, Chakrabarti J, Broda T, et al. Increased programmed death-ligand 1 is an early epithelial cell response to *Helicobacter pylori* Infection[J]. PLoS Pathog,2019,15(7):e1007468.

[18] 李梦声, 韩中博. 胃癌的高危可控因素--幽门螺杆菌感染[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2023,17(3):145-150.

[19] Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR, et al. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis[J]. Infect Immun,2012, 80(1):150-158.

[20] Faubert B, Li KY, Cai L, et al. Lactate metabolism in human lung tumors[J]. Cell,2017,171(2):358-371.

[21] Lohse MB, Gulati M, Johnson AD, et al. Development and regulation of single-and multi-species *Candida albicans* biofilms[J]. Nat Rev Microbiol,2018,16(1):19-31

[22] Nasr R, Shamseddine A, Mukherji D, et al. The crosstalk between microbiome and immune response in gastric cancer[J]. Int J Mol Sci,2020,21(18):6586.

[23] Dohlman AB, Klug J, Mesko M, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors[J]. Cell,2022,185(20):3807-3822.

[24] Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, et al. *Candida albicans* and cancer: can this yeast induce cancer development or

progression?[J]. Crit Rev Microbiol,2016,42(3):181-193.
[25] Gong YB, Zheng JL, Jin B, et al. Particular *Candida albicans* strains in the digestive tract of dyspeptic patients, identified by multilocus sequence typing[J]. PLoS One,2012,7(7):e35311.
[26] Yu D, Liu Z. The research progress in the interaction between *Candida albicans* and cancers[J]. Front Microbiol,2022,13:988734.
[27] Kim H, Choi H, Lee SK. Epstein-Barr virus miR-BART20-5p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting BAD[J]. Cancer Lett,2015,356(2):733-742.
[28] Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma[J]. Viruses,2012,4(12):3420-3439.
[29] Derosa L, Routy B, Fidelle M, et al. Gut bacteria composition drives primary resistance to cancer immunotherapy in renal cell carcinoma patients[J]. Eur Urol,2020,78(2):195-206.
[30] Jin J, Hu C, Wang P, et al. Latent infection of human cytomegalovirus is associated with the development of gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2014,8(2):898-904.
[31] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature,2014, 513(7517):202-209.
[32] Fu K, Cheung AHK, Wong CC, et al. *Streptococcus anginosus* promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice[J]. Cell,2024,187(4):882-896. e17.
[33] Wang L, Xin Y, Zhou J, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2016, 28(3):261-266.
[34] 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.
[35] 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(35):5144-5156.
[36] Olekhnovich EI, Manolov AI, Samoilov AE, et al. Shifts in the human gut microbiotastructure caused by quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. Front Microbiol,2019,10:1902.
[37] Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention[J]. Nat Rev Clin Oncol,2023,20(5):338-349.
[38] Zhao Y, Deng X, Song Q, et al. Genetic polymorphisms in *Helicobacter pylori*-related genes and gastric cancer risk: A Meta-analysis[J]. Cancer Lett,2013,337(2):160-166.
[39] Liu X, Choi MG, Kim K, et al. High PD-L1 expression in gastric cancer (GC) patients and correlation with molecular features[J]. Pathol Res Pract,2020,216(12):152881.
[40] Picca A, Ponziani FR, Calvani R, et al. Gut microbial, inflammatory and metabolic signatures in older people with physical frailty and sarcopenia: results from the BIOSPHERE study[J]. Nutrients,2019, 12:65.
[41] Oster P, Vaillant L, Riva E, et al. Helicobacter pylori infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies[J]. Gut,2022,71(3):457-466.
[42] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. Science, 2013,341(6145):569-573.
[43] Chen W, Liu F, Ling Z, et al. *Helicobacter pylori*-induced inflammation and gastric cancer: The role of Toll-like receptor 4[J]. Mol Cancer,2014,13:137.
[44] Liu Y, Chen X, Wu Z, et al. Helicobacter pylori promotes invasion and metastasis of gastric cancer by enhancing heparanase expression[J]. World J Gastroenterol,2018,24(18):4565.
[45] Delgado S, Leite AMO, Ruas-Madiedo P, et al. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus spp.* strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis[J]. Front Microbiol,2015,5:766.
[46] Chen Y, Chen B,Yang T, et al. Human fused NKG2D-IL-15 protein controls xenografted human gastric cancer through the recruitment and activation of NK cells[J]. Cell,2017,171(2):304-317. e15.
[47] 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.
[48] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. Gut,2018,67(2):226-236.
[49] Peng Z, Cheng S, Kou Y, et al. The gut microbiome is associated with clinical response to Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer[J]. Cancer Immunol Res,2020,8(10):1251-1261.
[50] Wang L, Xin Y, Zhou J, et al. Gastric mucosa-associated microbial signatures of early gastric cancer[J]. Front Microbiol,2020,11:1548.
[51] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science,2018,359(6371):91-97.
[52] Zheng C, Chen T, Wang Y, et al. A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer[J]. J Cancer,2019, 10(3):568-576.

（收稿日期：2025-03-20）
（本文编辑：孙荣华）

范晓彬，吕英淑，张瑞娟，等 . 胃微生物菌群与胃癌发生发展的相关性及其作用机制研究进展 [J/OL]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版),2025,19(5):265-270.