

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-04-031

· 综述 ·  
· REVIEW ·

## 胃内微生物群与胃癌相关性的研究进展<sup>①</sup>

何润信<sup>②</sup>, 桂 静, 张 震<sup>③</sup>

(桂林医学院广西高校医药生物技术与转化医学重点实验室, 广西 桂林 541199)

**摘要** 幽门螺杆菌感染是罹患胃癌的最危险因素。随着分子和测序技术的发展,除幽门螺杆菌之外,越来越多的胃内微生物群被鉴别出来,为揭示从健康胃黏膜到胃癌病变过程中胃内微生物种群的变化奠定了基础。随着研究的深入,与胃黏膜健康的个体相比,特定寄生在胃内的微生物群与胃癌的发生显著相关也被揭示出来。此外,来自一些微生物的蛋白和培养基提取物还表现出对肿瘤的抑制效应,在胃癌治疗过程中也发挥了一定的作用。本文对胃内微生物群与胃癌之间的关系进行综述,为胃癌的治疗提供新的思路。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 胃内微生物群; 胃癌; 特定微生物

中图分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)04-0159-07

## Research progress on the relationship between gastric microbiota and gastric cancer<sup>①</sup>

HE Runxin<sup>②</sup>, GUI Jing, ZHANG Zhen<sup>③</sup>

(Key Laboratory of Medical Biotechnology and Translational Medicine of  
Guangxi Higher Education, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Helicobacter pylori infection is the most risk factor for gastric cancer. With the development of molecular and sequencing technology, more intragastric microbiota were identified besides helicobacter pylori, which lays a foundation for revealing the changes of intragastric microbiota in the process from healthy gastric mucosa to gastric cancer lesions. With the deepening of research, compared with the individuals having healthy gastric mucosa, the significant correlation between the specific parasitic microbiota in the stomach and the occurrence of gastric cancer was also revealed. In addition, the protein and culture medium extracts from some microorganisms also shows an inhibitory effect on tumor and also

① 基金项目: 国家级大学生创新创业项目(202110601034, 202210601047)。

② 第一作者简介: 何润信, 本科生在读, 研究方向为生物技术。

③ 通信作者: 张震, E-mail: zhenzhang@glmc.edu.cn。

plays a certain role in the treatment of gastric cancer. This article reviews the relationship between intragastric microbiota and gastric cancer in order to provide reference for others.

**Keywords:** helicobacter pylori; intragastric microbiota; gastric cancer; specific microorganisms

胃癌是全球第五大常见癌症,2018年有近100万例被确诊<sup>[1]</sup>。幽门螺杆菌感染被认为是导致胃癌发生的最危险因素,全球有超过50%的人感染幽门螺杆菌,几乎所有的胃癌病例都与幽门螺杆菌存在关联<sup>[2]</sup>。大多数的胃癌病例属于非贲门型,是从萎缩性胃炎(atrophic gastritis, AG)到胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM),最终发展成为胃癌(gastric cancer, GC)。幽门螺杆菌在这一连串反应中起着重要的作用<sup>[3]</sup>,其感染后会使得胃黏膜产生炎症进而破坏胃的盐酸分泌腺体,导致萎缩性胃炎<sup>[4]</sup>,但好在只有大约1%~3%的感染者最终会发展成为胃癌<sup>[5]</sup>。胃癌的其他危险因素还包括年龄、遗传、环境因素、吸烟和高盐饮食<sup>[6]</sup>。目前,肠道微生物群和口腔微生物群已被证实与胃癌相关<sup>[7]</sup>,但胃内微生物群和胃癌之间的关系至今尚未完全阐明。传统观点认为与萎缩性胃炎相关的大部分微生物在严酷的酸性条件下是难以生存的,加之由于技术的限制,胃内的共生微生物也很难在体外培养,因此认为能够在胃中存活的微生物数量是非常有限的<sup>[8]</sup>。随着聚合酶链式反应技术(polymerase chain reaction, PCR)和宏基因组学的发展,现在发现胃内包含了一个庞大的微生物群<sup>[9]</sup>。本文围绕胃癌的发展和微生物群的多样性、特定微生物在胃癌发展中的潜在作用和胃癌的微生物治疗三个方面进行综述。

## 1 胃癌的发展和微生物群的多样性

随着检测新技术的出现,越来越多的胃内微生物群被发现,这为研究从健康胃黏膜到胃癌病变这一过程中微生物群的组成变化提供了可能。2006年, Bik等<sup>[10]</sup>通过胃黏膜活检鉴别了23名成年人胃中的微生物群,通过PCR扩增发现了128种细菌系

统型,其中以变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和梭菌门为主。在该项研究鉴定的128个细菌系统型中,有64个不能通过传统方式在体外培养。尽管存在样本量小和缺乏性别多样性的局限性(23名受试者中有22名为男性),但这是最早强调胃内具有丰富微生物群的研究之一。这项研究还发现一些常规方法诊断为幽门螺杆菌阴性的患者,胃活检中却发现了幽门螺杆菌,提示胃癌患者中幽门螺杆菌的存在实际上可能会被常规的诊断方法漏检。

多项研究比较了正常胃黏膜、萎缩性胃炎、胃黏膜肠上皮化生和胃癌等几个阶段的微生物群多样性的差异<sup>[11-21]</sup>。Dicksved等<sup>[11]</sup>未发现胃癌患者和对照组之间的细菌多样性指标存在显著差异。Wang等<sup>[12]</sup>在一项315例患者(其中慢性胃炎212例,胃癌103例)的研究中,通过比较Chao1丰富度估计量和Shannon多样性指数发现,在胃癌和慢性胃炎患者之间没有统计学差异,但通过检测每微克DNA 16S rRNA基因的拷贝数发现与慢性胃炎患者相比,胃癌患者的细菌负荷增加。随后多项研究发现,正常胃黏膜、萎缩性胃炎、胃黏膜肠上皮化生和胃癌等几个阶段的微生物群多样性存在显著差异。Aviles-jimenez等<sup>[13]</sup>采集了5例浅表性胃炎患者,5例IM患者和5例GC患者的组织样本,检测在这一过程中的微生物群变化。结果表明,随着患者从浅表性胃炎发展为IM和GC的过程中,细菌多样性水平呈下降趋势。在更大规模的中国患者中(21例浅表性胃炎患者,23例AG患者,17例IM患者,20例GC患者)也得出了相似的结论,与浅表性胃炎患者相比,IM患者和GC患者的微生物丰富度显著降低<sup>[14]</sup>。一项对81名葡萄牙患者的研究也发现,胃癌患者的微生物多样性明显低于慢性胃炎患者<sup>[15]</sup>。然而,也有研究表明,胃癌与微生物群的多样性和丰富度的增加有关。一项对31例韩国慢性胃炎患者、IM患

者或胃癌患者的微生物群的研究发现,胃癌组胃癌微生物群的均匀性和多样性均大于慢性胃炎组和 IM 组<sup>[16]</sup>。Liu 等<sup>[20]</sup>在 276 例胃癌患者的正常组织、癌旁和肿瘤组织中发现,与正常胃组织相比,癌旁和肿瘤的微生物多样性和丰富度降低。Kadeerhan

等<sup>[21]</sup>在四年的时间内对来自中国山东省的 158 个个体进行了胃内微生物种群的监测,发现幽门螺杆菌(*Helicobacter*)、杆菌属(*Bacillus*)、二氧化碳噬纤维菌(*Capnocytophaga*)和普氏菌(*Prevotella*)这几个种群与胃黏膜恶变显著相关,见表 1。

表 1 一些胃内微生物群与胃癌相关的研究举例

样本量	样本来源	测序方法	研究方法	主要研究结果
10 例胃癌,5 例消化不良	瑞典	16S rRNA 基因测序	胃癌患者与对照组的微生物组成比较	胃癌患者的微生物组成与对照组相比无统计学差异 <sup>[11]</sup> 胃癌患者的乳酸菌、志贺氏菌属、硝化螺旋菌、伯克霍尔德氏菌种群数量更多,但微生物种类上与慢性胃炎患者相比无统计学差异 <sup>[12]</sup>
103 例胃癌,212 例慢性胃炎	中国(山东)	16S rRNA 焦磷酸测序	胃黏膜微生物群的多样性、组成和构成	胃癌患者乳杆菌和毛螺菌科种群数量比胃炎患者丰度更高 <sup>[13]</sup>
5 例胃癌,5 例 IM,非萎缩性胃炎 5 例	墨西哥	G3 芯片,16S rRNA 芯片	胃微生物群多样性,组间类群丰度	与 AG 和浅表性胃炎相比,胃癌和 IM 患者的细菌多样性和丰度更高,特别是口腔消化链球菌,微小微单胞菌和咽峡炎链球菌等口腔微生物 <sup>[14]</sup>
20 例胃癌,17 例 IM,23 例 AG,21 例浅表性胃炎	中国(陕西)	通过 Mothur 平台 16S rRNA 测序	微生物的多样性和丰度	胃癌患者中发现有大量的幽门螺杆菌,还有硝酸盐还原酶和亚硝酸盐还原酶功能的细菌 <sup>[15]</sup>
胃癌 54 例,慢性胃炎 81 例	葡萄牙	通过 ION PGM 平台进行的 16S rRNA 测序	胃微生物群的多样性	GC 组与 IM 组和胃炎组相比具有更丰富的微生物组成,链球菌、乳杆菌、韦荣氏球菌属和普氏菌种群较多 <sup>[16]</sup>
11 例 GC,10 例 IM,10 例慢性胃炎	韩国	16S rRNA 高通量测序	胃微生物群的多样性	胃癌患者微生物丰富度和系统发育多样性更强,含有更多的乳球菌属、乳杆菌、韦荣氏球菌属和梭杆菌 <sup>[17]</sup>
胃癌 12 例,功能性消化不良 20 例	新加坡和马来西亚	IlluminaMiseq 16S rRNA 测序	胃微生物群丰富度和系统发育多样性	在胃癌患者中发现有奈瑟菌属、拟普雷沃菌、聚集杆菌属、牙髓卟啉单胞菌、炎性链球菌种群 <sup>[18]</sup>
6 例 GC,慢性胃炎 5 例	中国(北京)	鸟枪法宏基因组测序(样本为胃洗液)	胃微生物群丰富度和相对细菌丰度	在幽门螺杆菌阴性的慢性胃炎患者体内发现有蓝细菌 <sup>[19]</sup>
55 例 GC,19 例 IM,62 例慢性胃炎	韩国	IlluminaMiseq 16S rRNA 测序	相对细菌丰度	在胃肿瘤微环境中,幽门螺杆菌、普氏菌和均匀拟杆菌显著降低,产黑素普雷沃菌、脉管链球菌和疮疱丙酸杆菌增加 <sup>[20]</sup>
276 例胃癌的正常组织、癌旁和肿瘤组织	中国(浙江)	IlluminaMiseq 16S rRNA 测序	比较不同阶段微生物多样性、组成和共生关系	幽门螺杆菌、杆菌属、二氧化碳噬纤维菌和普氏菌这几个种群与胃黏膜恶变显著相关,特别是从肠化生到胃癌的转变过程中 <sup>[21]</sup>
正常/浅表性胃炎 35 例,慢性萎缩性胃炎 52 例,67 例 IM,异常增生 2 例,胃癌 2 例	中国(山东)	IMNGS 平台 16S rRNA 测序	2012—2016 年胃微生物群的变化	

多项研究在 AG、IM 和 GC 患者的胃组织中均未分离到幽门螺杆菌(即使血清学检查呈阳性),这表明胃癌发展到后期时,幽门螺杆菌感染活性消失<sup>[22]</sup>。在病变过程中幽门螺杆菌的丢失和胃酸分泌的损害可能促进其他细菌在胃中的定植。分析原因是幽门螺杆菌感染导致萎缩性胃炎,胃中 pH 水平高于正常值,从而使新的微生物在胃中定植,增加了微生物群的多样性。同时,与幽门螺杆菌感染相关的炎症也有可能产生了不适合大多数微生物的胃环境,使得更少的微生物定植,导致不同胃癌晚期患者的胃内微生物多样性表现出异质性。此外,上述研究中样本均采集自同一种族(瑞典、中国、墨西哥、葡萄牙等),各民族饮食习惯各异,目前尚不清楚种族因素如何影响胃癌发展过程中微生物群的变化。

## 2 特定微生物在胃癌发展中的潜在作用

虽然微生物群多样性变化与胃癌之间的关系尚未完全阐释清楚,但有研究证实了一些特定微生物与胃癌之间存在明显关联。2008 年,Leec 等<sup>[23]</sup>对感染和未感染幽门螺杆菌的胰岛素-胃泌素转基因(Insulin-Gastrin, INS-GAS)小鼠进行三种抗生素(甲硝唑、奥美拉唑、克拉霉素)联合治疗,发现清除幽门螺杆菌可以改善小鼠胃发育不良的严重程度,而之前未感染幽门螺杆菌的小鼠发展为萎缩性肠胃炎的概率也大大降低,首次在转基因小鼠中发现了特定微生物与胃癌之间的关联性。

除幽门螺杆菌之外,乳酸菌在胃癌患者中的存在比例高于对照组<sup>[13,16-17]</sup>。Castaño-rodriguez 等<sup>[17]</sup>发现胃癌患者与功能性消化不良患者相比,乳酸菌和乳球菌属的相对丰度水平均较高。虽然该研究中没有证实其有因果作用,但研究人员推测乳球菌和乳酸菌都是可以产生乳酸的微生物,考虑到乳酸可

以作为肿瘤生长和血管生成的能源,理论上加速了肿瘤的进展<sup>[24]</sup>。Aviles-jimenez 等<sup>[13]</sup>的研究还发现胃癌患者中毛螺菌科(Lachnospiraceae)家族比对照组显著增加。毛螺菌科是一类在炎症调节中发挥作用的微生物。除了毛螺菌科和乳酸菌的比例增加外,Wang 等<sup>[12]</sup>报道了硝化螺旋菌门几乎存在于所有胃癌患者中,仅在慢性胃炎患者中未检测到。众所周知,硝酸盐的摄入是胃癌发展的一个重要危险因素,硝化螺旋菌会增加具有致癌作用亚硝基化合物的产生<sup>[25]</sup>。在口腔中常见的几种细菌属:梭杆菌、弧菌杆菌、钩端杆菌、嗜血杆菌和弯曲杆菌在胃癌患者中的相对丰度也较高<sup>[17]</sup>。梭杆菌是一种促炎的口腔细菌属,在过去因在结肠癌和乳腺癌的发展中发挥潜在作用而受到关注。牛链球菌是一种已知与结直肠癌相关的细菌,在胃癌患者中也发现了一定比例的增加,但这一发现尚未在其他研究中得到证实。

此外,痤疮丙酸杆菌,一种皮肤菌群,也被证明在胃肿瘤组织中过量存在,推测其产生短链脂肪酸可能导致淋巴细胞性胃炎<sup>[21]</sup>。Hu 等<sup>[18]</sup>发现与浅表性胃炎患者相比,胃癌患者的矢野鞘氨醇菌丰度降低,该种菌能够降解芳香烃,而芳香烃是一组具有潜在致癌作用的分子。这项研究首次提出了矢野鞘氨醇菌与胃癌呈负相关的观点。多项研究还证实了与慢性浅表性胃炎患者相比,IM 患者的红螺菌科、幽门螺杆菌 IV 型分泌系统蛋白丰度也显著增加<sup>[26]</sup>。由此可以看出幽门螺杆菌在起初的浅表性胃炎中占主要地位,在萎缩性胃炎和胃黏膜肠上皮化生过程中,幽门螺杆菌的相对丰度随着其他微生物群的引入而开始降低。在胃癌中幽门螺杆菌急剧减少,包括口腔微生物群、肠道微生物群和乳酸菌在内的其他微生物的数量显著增加。幽门螺杆菌在胃癌发生过程中的变化如图 1 所示。

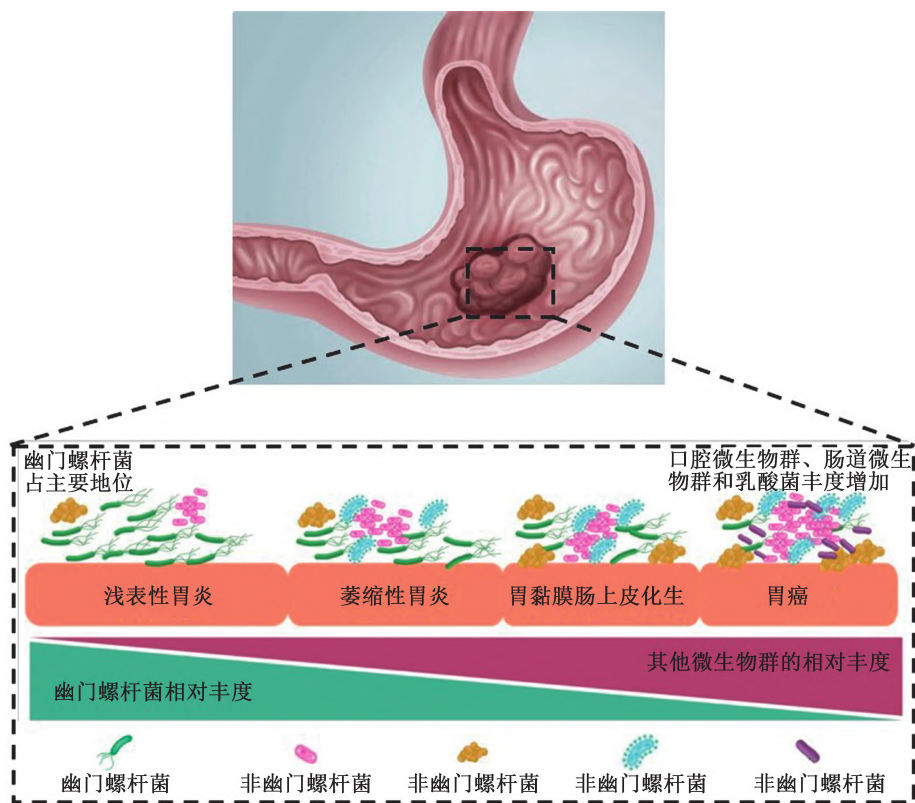


图1 幽门螺杆菌在胃癌发生过程中的变化

### 3 胃癌的微生物治疗

胃癌常规的治疗方法包括手术治疗、化疗和放射治疗,三者效果都不甚理想,患者五年生存率约为20%,即使多种治疗方法联合使用,患者五年生存率也仅能提高至30%左右,急需新的治疗策略。微生物传统上被认为是诱发癌症产生的生物因素之一,但现有证据表明其也具有抗癌特性。微生物的肿瘤抑制作用最早发现于化脓性链球菌,它感染肿瘤患者后,患者症状有所缓解。研究表明,微生物主要是通过定植肿瘤组织、释放代谢物质、抑制肿瘤新陈代谢和增殖所需的营养素、作为抗癌药物输送的载体、形成生物膜和增强宿主免疫力六个方面发挥抗癌作用<sup>[27]</sup>。Maix等<sup>[28]</sup>发现,源自幽门螺杆菌核糖体蛋白L1氮末端的幽门螺杆菌核糖体蛋白(HPRP)-A1及其对映体HPRP-A2显示出强烈的抗菌和抗癌活性。HPRP-A1可破坏肿瘤细胞膜,因此可用于靶向递送抗癌药物。KLA肽是一种通过破坏线粒体膜从而诱导细胞凋亡的抗癌蛋白,但膜渗透率降低。HPRP-A1有助于KLA肽进入癌细胞,促进肿瘤细胞死亡。HPRP-A2则通过增加活性氧诱导胃癌细胞

凋亡,激活caspase-3、caspase-8和caspase-9,降低线粒体膜电位,并使胃癌细胞停滞在G<sub>1</sub>期。除HPRP-A1和HPRP-A2外,海洋细菌地衣芽孢杆菌中的一种糖脂已被证明对胃癌细胞具有细胞活性毒性。从青铜小单孢菌培养基中分离出来的脂肽化合物FW523-3也发现能够抑制包括胃癌细胞在内的多种癌细胞的增殖<sup>[29]</sup>。

鉴于幽门螺杆菌是胃癌发生的最危险因素,清除幽门螺杆菌感染也是降低胃癌风险的有效策略。长期使用抗生素治疗幽门螺杆菌感染会改变胃微生物组群的组成,同时还提升了幽门螺杆菌对抗生素耐药性。研究发现一些益生菌可改善抗生素引起的不良反应,提高幽门螺杆菌的清除率,并减少肠道微生物组成的波动<sup>[30]</sup>。乳酸杆菌是研究最为广泛的益生菌之一,广泛用于食品生产和临床实践,用于平衡人体胃肠道的微生态。乳酸杆菌通过减少幽门螺杆菌产生细菌素或有机酸黏附于上皮细胞和抑制黏膜炎症来减轻幽门螺杆菌感染引发的炎症反应。嗜酸乳杆菌和保加利亚乳杆菌也可降低幽门螺杆菌对胃黏膜细胞的黏附作用。保加利亚乳杆菌通过调节

TLR4/I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 途径抑制黏膜细胞产生 IL-8,从而减少了幽门螺杆菌的附着<sup>[31]</sup>。实践证明补充乳酸杆菌可有效清除慢性胃炎患者体内的幽门螺杆菌,含有乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌混合物对消除幽门螺杆菌也有帮助作用,且副作用发生率低。婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪便肠球菌和蜡样芽孢杆菌联合使用还可增强胃切除术患者免疫力和减轻炎症的发生<sup>[32]</sup>。

#### 4 结语

随着对微生物组成研究的深入,人们已经逐渐了解微生物种群在传染病、各种类型的癌症、呼吸系统疾病、代谢性疾病和自身免疫性疾病发生发展过程中的作用。检测新技术的出现打破了由于胃的特殊酸性环境和以往体外培养技术的局限,使得胃内微生物群的研究成为新近的一个热点。关于胃微生物群的研究大多发现胃微生物群的丰度在从正常、健康的胃黏膜向胃癌的进展过程中发生了改变。这些研究在分析微生物物种多样性的方法(通常是 Chao1 丰富度估计量或 Shannon 的多样性指数)一般是相同的,但测序平台却不尽相同。目前尚不清楚测序平台是否会影响基因组构建从而影响微生物种群鉴定和物种多样性的结果。除此之外,对于胃内微生物群发展变化的研究还有一个挑战在于胃癌的持续发展往往需要几十年的时间,同时约 1%~3% 感染了幽门螺杆菌的人会发展为胃癌,在整个过程中跟踪同一个个体是非常有难度的。治疗方法、饮食差异、生活方式和健康状况也对这一进程中微生物群的改变也会产生潜在影响,后续通过记录这些信息进行分类研究可以减小这些因素的干扰。随着研究的深入,未来通过监测胃内微生物群的某些变化有望成为胃癌进展的重要诊断指标<sup>[33]</sup>。

#### 参考文献:

[1] RAWLA P, BARSOUK A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention[J]. Prz Gastroenterol, 2019,14(1):26-38.  
[2] SUNG C E, LIN F G, HUANG R Y, et al. Periodontitis, Helicobacter pylori infection, and gastrointestinal tract cancer

er mortality[J]. J Clin Periodontol, 2022,49(3):210-220.  
[3] MORGANA D, SEELY K D, HAGENSTEIN L D, et al. Bacterial involvement in progression and metastasis of adenocarcinoma of the Stomach[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19):4886.  
[4] STEWART O A, WU F, CHEN Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer[J]. Gut Microbes, 2020,11(5):1220-1230.  
[5] KOGA Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases[J]. World J Gastroenterol, 2022,28(47):6702-6715.  
[6] THRIFT A P, WENKER T N, EL-SERAG H B. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023,20(5):338-349.  
[7] YANG Y H, LONG J R, WANG C, et al. Prospective study of oral microbiome and gastric cancer risk among Asian, African American and European American populations[J]. Int J Cancer, 2022,150(6):916-927.  
[8] SHEH A, FOX J G. The role of the gastrointestinal microbiome in Helicobacter pylori pathogenesis[J]. Gut Microbes, 2013,4(6):505-531.  
[9] QIN J J, LI R Q, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010,464(7285):59-65.  
[10] BIK E M, ECKBURG P B, GILLS R, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006,103(3):732-737.  
[11] DICKSVED J, LINDBERG M, ROSENQUIST M, et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls[J]. J Med Microbiol, 2009,58(Pt 4):509-516.  
[12] WANG L L, ZHOU J H, XIN Y N, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016,28(3):261-266.  
[13] AVILES-JIMENEZ F, VAZQUEZ-JIMENEZ F, MEDRANO-GUZMAN R, et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer[J]. Sci Rep, 2014,4:4202.  
[14] COKER O O, DAI Z W, NIE Y Z, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. Gut, 2018, 67(6):1024-1032.

- [15] FERREIRAR M, 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.
- [16] EUN C S, KIM B K, HAN D S, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods[J]. Helicobacter, 2014, 19(6):407-416.
- [17] CASTAÑO-RODRÍGUEZ N, GOH K L, FOCK K M, et al. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):15957.
- [18] HU Y L, 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.
- [19] PARK H, LEE A R, LEE Y R, et al. Evaluation of gastric microbiome and metagenomic function in patients with intestinal metaplasia using 16S rRNA gene sequencing[J]. Helicobacter, 2019, 24(1):e12547.
- [20] LIU X S, 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]. EBio-Medicine, 2019, 40:336-348.
- [21] KADEERHAN G, GERHARD M, GAO J J, 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.
- [22] SKREBINSKA S, MEGRAUD F, DAUGULE I, et al. Who could be blamed in the case of discrepant histology and serology results for *Helicobacter pylori* detection? [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(1):133.
- [23] LEE C W, RICKMAN B, ROGERS A B, et al. Helicobacter pylori eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice[J]. Cancer Res, 2008, 68(9):3540-3548.
- [24] SONVEAUX P, COPETTI T, DE SAEDELEER C J, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33418.
- [25] BESSÈDE E, MEGRAUD F. Microbiota and gastric cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3):11-17.
- [26] COVER T L, LACY D B, OHI M D. The *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system[J]. Trends Microbiol, 2020, 28(8):682-695.
- [27] SAWAN T S S, PATIL S M, GUPTA V, et al. Microbes as medicines: harnessing the power of bacteria in advancing cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20):7575.
- [28] MAI X T, HUANG J F, TAN J J, et al. Effects and mechanisms of the secondary structure on the antimicrobial activity and specificity of antimicrobial peptides[J]. J Pept Sci, 2015, 21(7):561-568.
- [29] XIE J J, ZHOU F, LI E M, et al. FW523-3, a novel lipopeptide compound, induces apoptosis in cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2011, 4(4):759-763.
- [30] OH B, KIM B S, KIM J W, et al. The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial[J]. Helicobacter, 2016, 21(3):165-174.
- [31] SONG H Y, ZHOU L, LIU D Y, et al. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3):1551-1562.
- [32] ZHENG C H, CHEN T T, WANG Y Q, 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.
- [33] PARK J Y, SEO H, KANG C S, et al. Dysbiotic change in gastric microbiome and its functional implication in gastric carcinogenesis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):4285.

[收稿日期:2023-02-13]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:覃涛]