DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250205

·综　　述·

胃癌关键环境驱动因素与综合防治策略研究进展

张明月，吴川清*

（华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科，湖北 武汉 430022）

【摘要】胃癌是目前全球重大公共卫生问题之一，2022年全球新发病例约96.9万例，中国占37%。其发病具有显著地域差异，与环境因素密切相关。外部环境暴露包括不良饮食习惯、吸烟、工业污染等，通过破坏胃黏膜屏障、诱导炎症及DNA损伤促进癌变；内部环境因素如幽门螺杆菌感染及肠道菌群失调，通过激活致癌信号通路、代谢重编程加剧胃癌进展。本文重点分析并总结了这些关键环境因素如何驱动胃癌的发生发展，为胃癌的预防、早筛和个性化治疗提供理论依据和实践方向。

【关键词】胃癌；环境暴露；环境肿瘤学；肿瘤防治；幽门螺杆菌

中图分类号：R735.2，R730.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096−8965（2025）02−0031−08

Research progress on key environmental drivers and comprehensive prevention and control strategies of gastric cancer

Zhang Mingyue, Wu Chuanqing*

(Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

【**Abstract**】Gastric cancer (GC) remains a major global public health concern, with approximately 969 000 new cases diagnosed worldwide in 2022, of which China accounted for 37%. Its incidence exhibits significant regional disparities and is closely linked to environmental factors. External environmental exposures, including poor dietary habits, smoking, and industrial pollution, contribute to carcinogenesis by disrupting the gastric mucosal barrier, inducing inflammation, and causing DNA damage. Internal environmental factors, such as *Helicobacter pylori* infection and gut microbiota dysbiosis, further exacerbate GC progression by activating oncogenic signaling pathways and reprogramming cellular metabolism. This review systematically analyzes and summarizes how these key environmental factors drive gastric carcinogenesis, providing a theoretical basis and practical direction for its prevention, early screening, and personalized treatment.

【**Keywords**】Gastric cancer; Environmental exposure; Environmental oncology; Cancer prevention and control; *Helicobacter pylori*

收稿日期：2025-04-09；**修回日期**：2025-05-22

基金项目：国家自然科学基金项目（82372927）

通信作者：吴川清（1984-），男，湖北孝感人，主任医师，主要从事消化道肿瘤腹膜转移的相关研究，E-mail：wucq2014@hust.edu.cn

0 引言

胃癌是目前全球范围内最常见的恶性肿瘤之一。根据GLOBOCAN 2022统计数据[1]显示，2022年全球胃癌新发病例约96.9万例，其中亚洲地区病例数占全球总数的75.7%。虽然近年来中国胃癌发病率呈下降趋势，但依旧占全球胃癌总发病数的37%，疾病负担沉重。胃癌的转移途径主要包括淋巴转移、血行转移和腹膜种植转移[2]，其隐匿性和复杂性是导致患者预后不良的重要因素[3]。胃癌是中国癌症死亡原因的第三位。目前，胃癌发生发展的具体分子机制尚未完全阐明，这为疾病的预防与临床治疗带来了巨大挑战。

值得注意的是，胃癌的发病率在地理分布上存在显著差异，中国东北、华北、西北，及东部沿海地区的发病率明显高于其他地区[4]。这种地域性分布特征提示，环境因素可能在胃癌的发生发展中发挥重要作用。环境因素包括生活方式、饮食、吸烟、空气污染等外部暴露，以及体内的代谢、免疫、肠道菌群等内在因素，这些因素通过复杂的相互作用，共同推动肿瘤的发生与发展。研究表明，80%～90%的恶性肿瘤与环境因素密切相关[5]，而遗传因素仅占10%～30%[6]。随着对环境致癌机制认识的不断深入，传统以遗传突变为核心的肿瘤学研究已难以全面解释肿瘤的异质性和复杂性，环境肿瘤学作为一门新兴交叉学科应运而生，通过环境暴露和遗传背景的动态交互作用为肿瘤的精准防控提供了新的理论视角和研究方向。

尽管目前胃癌的治疗方法有所进展，特别是以细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗[7]为代表的综合疗法取得一定效果，靶向药以及各类免疫制剂也在不断突破，虽在一定程度上改善了患者预后，但整体疗效仍不令人满意，生存期短、生活质量差等问题依旧突出[8]。因此，从环境肿瘤学视角出发，深入探讨环境暴露与胃癌之间的联系，揭示其发生发展的分子机制，将有助于推动精准防控策略的建立，对提升胃癌患者的诊断效率、治疗水平及长期预后具有重要的现实意义和理论价值。

1 外部环境暴露

胃癌的发生发展与多种外部环境因素密切相关，中国国家癌症中心与美国、澳大利亚、法国及国际癌症研究机构联合研究报道[9]显示，中国工业化、城市化进程中衍生的饮食结构改变、体力活动减少以及环境污染加剧等生活方式改变加剧了癌症风险，其中不健康饮食、饮酒、吸烟、环境污染等因素与胃癌风险上升存在显著关联。

1.1 不良饮食结构

不良饮食习惯会增加许多癌症发生的风险[10-11]，进一步对860项相关的观察性研究进行系统性评价和荟萃分析发现，特定食物或营养素摄入量与11种原发性恶性肿瘤的发生或死亡风险之间有确切关系[12]，为饮食与癌症风险的关联提供了坚实的证据。经分析，中国由于不良饮食习惯引发的胃癌占据总发病数的59.8%[13-14]。从中国胃癌高发地区的分布看，当地居民普遍习惯于食用盐渍食品，包括腌制肉类和蔬菜、咸鱼和海产品等。

高盐饮食可以显著增加胃癌的发病风险[15]。其机制在于高盐摄入能够破坏胃黏膜屏障，诱发局部慢性炎症与组织损伤，同时增强致癌物如N-甲基-N-硝基-亚硝基胍的渗透与生物利用度[16-17]。黏膜损伤也为幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，*H. pylori*）的定植提供条件，从而增加胃癌发生风险[18-20]。进一步研究发现，长期高盐饮食可以诱导胃上皮细胞的细胞周期紊乱和DNA损伤，促进肠上皮化生和异型增生的发生与发展，在胃癌的多阶段发挥重要作用[21]。腌制食品除高盐外，还含有亚硝酸盐，二者在胃酸环境中通过内源性亚硝化反应形成亚硝胺类致癌物，提高胃癌的发生率[22-23]。多项系统综述和荟萃分析均指出，高盐和中等盐摄入量都会增加胃癌的风险[24-27]。值得注意的是，许多西方国家的研究成果显示食用咸鱼与胃癌风险增加显著相关[28]，但一项涵盖17项亚洲地区研究的综合分析却未发现咸鱼摄入量与胃癌发病率存在显著关联性[29]。这一结果提示，饮食致癌效应存在明显的地域性和种族特异性，需要更多分区域、分人种的队列研究。

除高盐饮食外，其他与饮食相关的潜在胃癌高危因素也逐渐明确。例如，每日饮酒超过5杯可显著增加胃癌风险[30]；每日脂肪摄入量超过20 g[31]，特别是高饱和脂肪酸饮食，可诱导系统性氧化应激，并引发全身炎症反应[32]；总胆固醇与低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白下降，也与促炎因子的释放和胃癌风险上升密切相关[33]；红肉及加工肉类由于高硝酸盐含量也会增加胃癌风险[34-35]；高热量饮食所致的超重与肥胖通过增加胰岛素抵抗、慢性低

度炎症与脂肪细胞因子分泌失衡等机制，显著提高胃癌的发生风险，并且这种关联强度也随身体质量指数的增加而增强[36-37]。有多项研究发现了某些膳食因子可以预防胃癌的风险，包括足量的新鲜蔬菜和水果[38-40]、地中海饮食[41]、乳制品[42]，以及维生素A、C、E[43]。此外，规律的体育活动亦可通过改善代谢状态、抑制炎症及调节激素水平，有效降低胃癌的发生风险[44]。

1.2 吸烟

吸烟被公认为全球最主要的可预防的致癌因素之一[45]，与多种恶性肿瘤的发生密切相关。吸烟与胃癌之间的关联已经被多项研究证实[46-48]，尤其是在胃体部位更为明显[49]。随着研究的深入，吸烟不仅被确认为胃癌发生的独立危险因素[50]，更成为胃癌一级预防中的重点干预目标。烟草燃烧释放出的亚硝胺、多环芳烃等高致癌性化合物，可通过胃黏膜直接吸收，诱导黏膜上皮细胞的DNA损伤、基因突变与染色体不稳定性[51]。同时，吸烟会促进胃酸分泌、诱发黏膜下血管收缩、痉挛，破坏胃黏膜屏障功能，从而增加外源性致癌物质对胃组织的侵袭能力[52]。此外，吸烟被证实可增加*H. pylori*的定植率和毒力表达，进而加剧胃黏膜的慢性炎症反应[53]。上述多途径通过协同作用共同推动着胃癌的发生发展。

一项涵盖超过60万参与者的回顾性研究[50]显示，当前吸烟者罹患胃癌的相对风险为1.5～2.0，重度吸烟者（每日吸烟超过20支）风险更高，呈现明显的剂量–反应关系。此外，吸烟持续时间越长、戒烟时间越短，胃癌风险越高，而戒烟10年以上的人群其风险可逐渐接近从未吸烟者[54]。另一项纳入300余万参与者的前瞻性队列研究[48]表明，与从不吸烟者相比，当前吸烟者的胃癌风险显著增加，男性中这一关联更为显著，提示控制吸烟行为对降低胃癌整体负担具有重要意义。

1.3 工业污染相关环境暴露

近年来随着工业化进程的不断推进，工业排放导致的环境化学暴露和大气污染逐渐成为胃癌等实体瘤研究中的重要关注方向。空气中的可吸入颗粒物（Particulate Matter 2.5，$PM_{2.5}$）与二氧化氮、二氧化硫和臭氧等有害气体协同作用，被认为是导致多系统疾病的主要环境危险因素[55-56]。尤其在混合来自工业排放的多环芳烃、重金属、有机碳等毒性成分后，可能在胃癌的发生发展中发挥重要作用[57]。此外，木材加工、煤矿开采、橡胶制造、皮革染料，以及电镀等行业[58]常排放多种潜在致癌化合物，如苯类、甲醛、六价铬、砷和镉等，进入空气、水源或土壤，对周围人群造成长期暴露。一般环境水平下，上述污染物的暴露剂量通常低于致病阈值，其致癌效应多在职业暴露情境中表现显著，成为特定工种人群胃癌发生的重要风险因素。这些工业污染物可经呼吸道、消化道和皮肤等途径进入体内，部分可蓄积于胃肠黏膜或进入全身循环，介导氧化应激反应、DNA损伤修复障碍及表观遗传学重编程，从而驱动肿瘤的发生与演变。此外，污染暴露还可能通过扰乱胃肠道菌群稳态、激活黏膜免疫反应，进一步恶化与胃癌相关的慢性促炎环境[59]。

尽管大型流行病学研究[60]未发现$PM_{2.5}$单独暴露与胃癌发病率之间的显著关联，但越来越多的证据表明，$PM_{2.5}$与二氧化氮、二氧化硫等其他空气污染物的协同暴露与胃癌的发生率和死亡率呈正相关关系，且具有时间依赖性[61-62]。多项针对职业人群的研究发现，长期暴露于铬、镉、石棉、苯等化学物质的工人，胃癌发病风险显著高于普通人群[63-64]。工业污染及其造成的空气污染，正逐渐成为胃癌研究中不可忽视的重要环境危险因素。未来有必要开展机制清晰、设计严谨的大样本多中心研究，以明确其具体致癌路径，并为公共健康干预提供循证依据。

2 内部环境暴露

2.1 *H. pylori*感染

除饮食、吸烟与环境污染等外部暴露外，机体内部环境同样在胃癌的发生发展中扮演重要角色。*H. pylori*感染与肠道菌群失调可通过多种机制影响胃黏膜稳态，成为不可忽视的致癌因素。据统计，全球约有50%的人口感染*H. pylori*[65]，其中绝大多数感染者并未发展为胃癌。然而，*H. pylori*感染者发生胃癌的风险是未感染者的3～6倍，且长期的慢性胃炎和萎缩性胃炎等*H. pylori*相关疾病是胃癌发生的潜在基础[66]。

*H. pylori*通过释放多种毒性因子，尤其是细胞毒素相关基因A（Cytotoxin-associated gene A，CagA）和空泡细胞毒素（Vacuolating cytotoxin A，VacA）[67]，诱导胃癌的发生。CagA蛋白通过*H. pylori*的Ⅳ型分泌系统进入胃上皮细胞后，诱导

一系列细胞反应。包括通过磷酸化依赖性或非磷酸化依赖性途径激活多条致癌信号通路，如MAPK、NF-κB、PI3K-Akt等，破坏细胞极性，从而促进胃上皮细胞的增殖、迁移并增加基因组不稳定性[68]。此外，CagA还通过激活IL-8等促炎细胞因子的分泌，加剧局部免疫反应，导致胃黏膜损伤[67,69]。VacA则通过调节线粒体外膜通透性，影响细胞凋亡途径，并通过活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）的产生和丝氨酸/苏氨酸激酶的激活促进自噬和CagA降解[70-71]。不过，长期暴露于VacA反而会抑制自噬作用，促进肿瘤细胞存活和ROS的积累，从而加剧局部炎症和癌变[72]。在慢性胃炎发生发展过程中，巨噬细胞、中性粒细胞及骨髓干细胞的浸润，能够促进ROS和活性氮的产生，进一步加剧炎症并诱导细胞癌变[73]。慢性炎症的累积还可改变表观遗传学，如DNA甲基化模式和组蛋白修饰异常；诱导胃酸失衡，导致胃黏膜萎缩和肠化生，进一步促进癌变[74]。总的来说，*H. pylori*通过多条途径破坏胃上皮细胞的正常功能，促进胃癌的发生和发展。

2.2 消化道菌群失调

消化道菌群对维持宿主健康起着至关重要的作用。越来越多的研究发现，消化道菌群的失调与多种胃肠道疾病，包括胃癌的发生密切相关。除*H. pylori*外，其他消化道微生物群的改变也被认为是胃癌的重要风险因素。胃癌患者的消化道菌群在种类和丰度上存在显著差异，这些微生物群的变化可能通过多种机制促进胃癌的发生和发展。

咽峡炎链球菌（*Streptococcus anginosus*）表面蛋白直接与胃上皮细胞受体膜联蛋白A2相互作用，激活致癌的MAPK信号通路[75]。梭杆菌（*Fusobacterium*）通过其特征毒力因子梭杆菌黏附素A与胃上皮细胞E–钙黏蛋白结合，增加内皮细胞通透性，促进自身的定植、增殖和免疫逃逸[76]，同时激活Wnt/β-catenin信号通路，促进肿瘤增殖[77]。胃部微生物群还通过诱导炎症反应、改变表观遗传学参与胃癌的发生。例如，产脂多糖的细菌可激活IL-6/JAK1/STAT3信号级联，促使次级胆汁酸产生，从而刺激胃上皮细胞生长[78]。此外，微生物还可以通过代谢产物参与胃癌发生发展，如参与亚硝酸盐和亚硝酸盐代谢的微生物[79]。乳酸杆菌（*Lactobacillus*）可能通过产生乳酸促进胃癌发展[80]，乳酸为肿瘤细胞提供能量，增加活性氧的生成，并促进肿瘤血管生成[81]。消化道菌群失调与胃癌的关系依然是一个复杂且多层次的问题，现有的研究还远未揭示其全部机制。

3 环境因素驱动的胃癌防治策略

胃癌的发生发展是内外环境因素动态互作的结果，其防治需从“暴露源控制—宿主微环境调控—临床精准干预”三个层面切入。从生物转化角度出发，理解内外环境因素对胃癌的驱动机制，对于提出有效的防治策略具有重要意义。

3.1 环境暴露的源头防控与营养干预

针对胃癌的环境暴露风险，当前研究主张从源头防控与营养干预两方面协同推进。一方面，膳食结构的调整有助于减少亚硝胺等致癌物的摄入与内源性合成，如低盐饮食联合维生素C、E补充可抑制胃内亚硝胺形成[43]，富含膳食纤维的食物通过吸附重金属、调节菌群代谢产生丁酸盐抑制肿瘤上皮间充质转化进程[39,41]。另一方面，环境污染治理同样关键。在胃癌高发地区部署空气质量监测系统并结合可穿戴设备实现个体防护，有助于降低空气污染相关风险；姜黄素干预研究亦证实其可抑制$PM_{2.5}$诱导的NF-κB/IL-6通路，从而减少相关炎症与转移[82]。此外，针对高危职业人群应开展定期胃镜筛查，实现早诊早治。通过多维防控措施，可在源头阻断环境致癌因子作用链条，降低胃癌发生率。

3.2 靶向环境与肿瘤互作的精准治疗

近年来，靶向环境暴露与肿瘤微环境互作的精准治疗策略逐渐成为胃癌防控研究的热点。以*H. pylori*为靶点的个体化根除方案，结合益生菌补充，有助于修复胃黏膜屏障、重建菌群稳态[66,83]。肠道微生态干预亦展现潜力，如粪菌移植可提升产丁酸菌水平，抑制促炎因子表达，干预腹膜转移相关通路[84]。在代谢调控方面，二甲双胍通过抑制乳酸脱氢酶活性逆转Warburg效应，改善肿瘤代谢状态[85]。通过利用程序死亡受体1抑制剂与Wnt通路阻断剂的协同作用，调节免疫抑制微环境，提高抗转移效能[86]，此类新型的免疫治疗方式也在尝试中。此外，腹腔热灌注治疗联合免疫治疗可通过清除腹腔炎症因子（如IL-6）增强局部免疫应答[87]。多靶点协同干预环境与肿瘤互作机制，正为胃癌精准防治提供新的路径。

3.3 宏观调控与临床精准治疗的协同路径

近年来，宏观调控与临床精准治疗在胃癌防控

中的结合逐渐显现出重要价值。通过多组学技术整合内外暴露因素并结合人工智能预测模型，可能实现精准识别胃癌高危人群。利用动态监测技术，如可穿戴设备，有助于实时跟踪生活方式指标，联动胃癌风险预警系统。环境肿瘤的队列研究和筛查也受到重视。中国医学科学院研究表明，根除*H. pylori*与内镜筛查结合的策略能够显著降低胃癌预防的成本，目标性筛查较常规筛查减少44%~49%的成本[88]。此外，国家的政策支持与研究平台不断推动癌症防治体系的完善，目标到2030年实现癌症防控能力的显著提升，进一步优化诊疗质量和筛查机制[89]。这些举措共同推动了宏观调控与临床精准治疗的协同发展。

4 未来方向与挑战

随着对环境因素与胃癌发生机制研究的深入，未来的防治策略将更加注重从环境暴露、代谢重编程以及微生态干预等多个角度综合治理。尽管已有显著进展，当前仍面临一些挑战，亟待解决。首先，环境因素与胃癌发生之间的因果关系尚未完全明确。尽管有研究揭示了饮食习惯、环境污染及微生物失调等对胃癌的潜在影响，但不同个体间的反应差异以及环境暴露的时空变化，使得这一机制的研究复杂化。尤其是空气污染中的有害物质如何通过改变胃肠道微环境和代谢途径促进癌症发展，仍需更多的临床和实验数据验证。其次，胃癌的早期诊断和个体化防治仍然是一个难点。虽然已有多种新型筛查技术和干预策略相继提出，但如何根据不同个体的遗传背景和环境暴露情况制定个性化的治疗方案，仍需要更为精确的生物标志物和更先进的技术支持。此外，针对环境因素引起的代谢途径改变，开发新的药物和干预措施也是未来研究的一个重要方向。环境暴露通过改变某些关键酶的活性，推动致癌代谢产物的积累，阻断这些路径成为防治胃癌的新策略。探索代谢途径中的关键环节，将可能为胃癌的早期预警和精准治疗提供新的靶点。

总之，未来的胃癌防治需要多学科的深度融合，包括环境科学、分子生物学及精准医学等领域的协同合作，推动从环境到分子层面的全方位研究和干预。

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]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] YANG X J, LI Y, AL-SHAMMAA HASSAN A H, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: Results of 21 cases[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(2): 345-351.

[3] TIWARI A, SWAMYNATHAN S, JHANJI V, et al. KLF4 coordinates corneal epithelial apical-basal polarity and plane of cell division and is downregulated in ocular surface squamous neoplasia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(5): 15.

[4] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.

[5] 姜允申. 人类面临肿瘤疾病重大威胁应加强肿瘤毒理学研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29(10): 725.

[6] MUCCI L A, HJELMBORG J B, HARRIS J R, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries[J]. JAMA, 2016, 315(1): 68-76.

[7] 吴川清, 李源, 王点石, 等. 腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移的安全性及有效性单中心临床研究[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(5): 424-428.

[8] LI Z, WANG J, WANG Z, et al. Towards an optimal model for gastric cancer peritoneal metastasis: Current challenges and future directions[J]. EBioMedicine, 2023, 92: 104601.

[9] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.

[10] World Cancer Research Fund. Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective[EB/OL]. [2025-01-20]. https: //www. wcrf. org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018. pdf.

[11] FAN Y, HU C, XIE X, et al. Effects of diets on risks of cancer and the mediating role of metabolites[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5903.

[12] PAPADIMITRIOU N, MARKOZANNES G, KANELLOPOULOU A, et al. An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4579.

[13] WU Y, LI Y, GIOVANNUCCI E. Potential impact of time trend of lifestyle risk factors on burden of major gastrointestinal cancers in China[J]. Gastroenterology, 2021, 161(6): 1830-1841.

[14] LI Y, WANG D D, LEY S H, et al. Time trends of dietary

and lifestyle factors and their potential impact on diabetes burden in China[J]. Diabetes Care, 2017, 40(12): 1685-1694.

[15] ACUNA N, PARK S Y, LE MARCHAND L, et al. Diet quality and risk of gastric adenocarcinoma: The multiethnic cohort[J]. Am J Clin Nutr, 2023, 117(1): 46-54.

[16] KATO S, TSUKAMOTO T, MIZOSHITA T, et al. High salt diets dose-dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells[J]. Int J Cancer, 2006, 119(7): 1558-1566.

[17] GANAPATHY E, PERAMAIYAN R, RAJASEKARAN D, et al. Modulatory effect of naringenin on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine- and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in male wistar rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(10): 1190-1196.

[18] FOX J G, DANGLER C A, TAYLOR N S, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice[J]. Cancer Res, 1999, 59(19): 4823-4828.

[19] GADDY J A, RADIN J N, LOH J T, et al. High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis[J]. Infect Immun, 2013, 81(6): 2258-2267.

[20] TOYODA T, TSUKAMOTO T, YAMAMOTO M, et al. Gene expression analysis of a *Helicobacter pylori*-infected and high-salt diet-treated mouse gastric tumor model: Identification of CD177 as a novel prognostic factor in patients with gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 122.

[21] SHIN J Y, KIM J, CHOI K S, et al. Relationship between salt preference and gastric cancer screening: An analysis of a nationwide survey in Korea[J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(3): 1037-1044.

[22] EUSEBIL H, TELESE A, MARASCO G, et al. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(9): 1495-1502.

[23] World Cancer Research Fund. Continuous update project expert report diet, nutrition, physical activity and stomach cancer[EB/OL]. (2022-04-14)[2025-01-20]. https: //www.wcrf. org/dietandcancer/stomach-cancer/.

[24] DIAS-NETO M, PINTALHAO M, FERREIRA M, et al. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Cancer, 2010, 62(2): 133-147.

[25] D'ELIA L, ROSSI G, IPPOLITO R, et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies[J]. Clin Nutr, 2012, 31(4): 489-498.

[26] LARSSON S C, ORSINI N, WOLK A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(15): 1078-1087.

[27] GE S, FENG X, SHEN L, et al. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: A systematic review of observational studies[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012: 808120.

[28] BOURAS E, TSILIDIS K K, TRIGGI M, et al. Diet and risk of gastric cancer: An umbrella review[J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1764.

[29] WU B, YANG D, YANG S, et al. Dietary salt intake and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Nutr, 2021, 8: 801228.

[30] LASZKOWSKA M, RODRIGUEZ S, KIM J, et al. Heavy alcohol use is associated with gastric cancer: Analysis of the national health and nutrition examination survey from 1999 to 2010[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 1083-1086.

[31] HAN J, JIANG Y, LIU X, et al. Dietary fat intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138580.

[32] ZHANG D, DAI C, ZHOU L, et al. Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(11): 10772-10794.

[33] HADDY N, SASS C, DROESCH S, et al. IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: The STANISLAS cohort[J]. Atherosclerosis, 2003, 170(2): 277-283.

[34] BULLER I D, PATEL D M, WEYER P J, et al. Ingestion of nitrate and nitrite and risk of stomach and other digestive system cancers in the Iowa women's health study [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(13): 6822.

[35] SONG P, LU M, YIN Q, et al. Red meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(6): 979-992.

[36] SANTOS H O, HOWELL S, EARNEST C P, et al. Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile: A structured literature review[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2019, 62(5): 436-443.

[37] YANG P, ZHOU Y, CHEN B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(16): 2867-2873.

[38] TSUGANE S, SASAZUKI S. Diet and the risk of gastric cancer: Review of epidemiological evidence[J]. Gastric Cancer, 2007, 10(2): 75-83.

[39] BAE J M, LEE E J, GUYATT G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: A quantitative systematic review[J]. Gastric Cancer, 2008, 11(2): 127.

[40] WU Q J, YANG Y, WANG J, et al. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies[J]. Cancer Sci, 2013, 104(8): 1067-1073.

[41] SCHWINGSHACKL L, SCHWEDHELM C, GALBETE C, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients, 2017, 9(10): 1063.

[42] GUO Y, SHAN Z, REN H, et al. Dairy consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(4): 555-568.

[43] KONG P, CAI Q, GENG Q, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: Meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e116060.

[44] CHEN Y, YU C, LI Y. Physical activity and risks of esophageal and gastric cancers: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88082.

[45] SHIN V Y, CHO C H. Nicotine and gastric cancer[J]. Alcohol, 2005, 35(3): 259-264.

[46] BONEQUI P, MENESES-GONZÁLEZ F, CORREA P, et al. Risk factors for gastric cancer in Latin America: A meta-analysis[J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(2): 217-231.

[47] TONG G X, LIANG H, CHAI J, et al. Association of risk of gastric cancer and consumption of tobacco, alcohol and tea in the Chinese population[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(20): 8765-8774.

[48] LI W Y, HAN Y, XU H M, et al. Smoking status and subsequent gastric cancer risk in men compared with women: A meta-analysis of prospective observational studies[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 377.

[49] GRANDO S A. Connections of nicotine to cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(6): 419-429.

[50] ROTA M, POSSENTI I, VALSASSINA V, et al. Dose-response association between cigarette smoking and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis [J]. Gastric Cancer, 2024, 27(2): 197-209.

[51] CUI J, GUO X M, BAO H L, et al. Relationship between N-nitrosodimethylamine and risk of digestive tract cancers: A meta analysis based on cohort studies[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2016, 37(5): 725-729.

[52] HATTA W, KOIKE T, ASANO N, et al. The impact of tobacco smoking and alcohol consumption on the development of gastric cancers[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (14): 7854.

[53] MONNO R, DE LAURENTIIS V, TREROTOLI P, et al. *Helicobacter pylori* infection: Association with dietary habits and socioeconomic conditions[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(5): 603-607.

[54] PRAUD D, ROTA M, PELUCCHI C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project[J]. Eur J Cancer Prev, 2018, 27(2): 124-133.

[55] YANG L, ZHANG Y, QI W, et al. Adverse effects of $PM_{2.5}$ on cardiovascular diseases[J]. Rev Environ Health, 2021, 37(1): 71-80.

[56] ZARĘBA Ł, PISZCZATOWSKA K, DŻAMAN K, et al. The relationship between fine particle matter (PM2.5) exposure and upper respiratory tract diseases[J]. J Pers Med, 2024, 14(1): 98.

[57] FANG F, RITZ B, RAO J, et al. Association between ambient exposure to PM2.5 and upper aerodigestive tract cancer in Los Angeles[J]. Int J Cancer, 2023, 152(6): 1123-1132.

[58] EKSTRÖM A M, ERIKSSON M, HANSSON L E, et al. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study[J]. Cancer Res, 1999, 59(23): 5932-5937.

[59] XUE Y, WANG L, ZHANG Y, et al. Air pollution: A culprit of lung cancer[J]. J Hazard Mater, 2022, 434: 128937.

[60] WEINMAYR G, CHEN J, JAENSCH A, et al. Long-term exposure to several constituents and sources of PM2.5 is associated with incidence of upper aerodigestive tract cancers but not gastric cancer: Results from the large pooled European cohort of the ELAPSE project[J]. Sci Total Environ, 2024, 912: 168789.

[61] ETHAN C J, MOKOENA K K, YU Y, et al. Association between $PM_{2.5}$ and mortality of stomach and colorectal cancer in Xi'an: A time-series study[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2020, 27(18): 22353-22363.

[62] NAGEL G, CHEN J, JAENSCH A, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of gastric and the upper aerodigestive tract cancers in a pooled European cohort: The ELAPSE project[J]. Int J Cancer, 2024, 154 (3): 456-467.

[63] SHAH S C, BOFFETTA P, JOHNSON K C, et al. Occupational exposures and odds of gastric cancer: A StoP project consortium pooled analysis[J]. Int J Epidemiol, 2020, 49(2): 422-434.

[64] COCCO P, PALLI D, BUIATTI E, et al. Occupational exposures as risk factors for gastric cancer in Italy[J]. Cancer Causes Control, 1994, 5(3): 241-248.

[65] CHEUNG T K, WONG B C, LAM S K. Gastro-oesophageal reflux disease in Asia: Birth of a 'new'

disease?[J]. Drugs, 2008, 68(4): 399-406.

[66] VAN AMSTERDAM K, VAN VLIET A H, KUSTERS J G, et al. Of microbe and man: Determinants of *Helicobacter pylori*-related diseases[J]. FEMS Microbiol Rev, 2006, 30 (1): 131-156.

[67] SOOND S M, ZAMYATNIN A A Jr. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: A lysosomal protease perspective[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(2): 306-324.

[68] TAKAHASHI-KANEMITSU A, KNIGHT C T, HATAKEYAMA M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(1): 50-63.

[69] CHEN H Y, HU Y, LU N H, et al. Caudal type homeoboxes as a driving force in *Helicobacter pylori* infection-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1-12.

[70] 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.

[71] 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.

[72] LUO J, BAI L, TAO J, et al. Autophagy induced by *H. pylori* VacA regulated the survival mechanism of the SGC7901 human gastric cancer cell line[J]. Genes Genomics, 2021, 43(10): 1223-1230.

[73] 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.

[74] LAMB A, CHEN L F. Role of the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in the development of gastric cancer[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(3): 491-497.

[75] FU K, CHEUNG A H K, WONG C C, et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice[J]. Cell, 2024, 187(4): 882-896.

[76] STASIEWICZ M, KARPINSKI T M. The oral microbiota and its role in carcinogenesis[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 633-642.

[77] HATTA M N A, MOHAMAD HANIF E A, CHIN S F, et al. Pathogens and carcinogenesis: A review[J]. Biology (Basel), 2021, 10(6): 533.

[78] WANG S, KUANG J, ZHANG H, et al. Bile acid-microbiome interaction promotes gastric carcinogenesis [J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(16): e2200263.

[79] MAJEWSKI M, MERTOWSKA P, MERTOWSKI S, et al. Microbiota and the immune system-actors in the gastric cancer story[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(15): 3832.

[80] PEREIRA-MARQUES J, FERREIRA R M, MACHADO J C, et al. The influence of the gastric microbiota in gastric cancer development[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2021, 50-51: 101734.

[81] BRENNAN C A, GARRETT W S. Fusobacterium nucleatum-symbiont, opportunist and oncobacterium[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 156-166.

[82] YANG S, HUANG X L, CHEN J, et al. Curcumin protects BEAS 2B cells from $PM_{2.5}$ induced oxidative stress and inflammation by activating NRF2/antioxidant response element pathways[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(4): 45.

[83] RAHIMI M, NABAVIZADEH F, ASHABI G, et al. Probiotic lactobacillus rhamnosus supplementation improved capecitabine protective effect against gastric cancer growth in male BALB/c mice[J]. Nutr Cancer, 2021, 73 (10): 2089-2099.

[84] BRUSNIC O, ONISOR D, BOICEAN A, et al. Fecal microbiota transplantation: Insights into colon carcinogenesis and immune regulation[J]. J Clin Med, 2024, 13(21): 6578.

[85] JIA Y, MA Z, LIU X, et al. Metformin prevents DMH-induced colorectal cancer in diabetic rats by reversing the warburg effect[J]. Cancer Med, 2015, 4(11): 1730-1741.

[86] DEAZEVEDO R, STEINER M, TURNER B X, et al. Type I MET inhibitors cooperate with PD-1 blockade to promote rejection of hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(10): e009690.

[87] HU X, KANG X, ZHAO F, et al. Heterogeneous cellular responses to hyperthermia support combined intraperitoneal hyperthermic immunotherapy for ovarian cancer mouse models[J]. Sci Transl Med, 2025, 17(789): eadp2124.

[88] WANG Z, HAN W, XUE F, et al. Nationwide gastric cancer prevention in China, 2021-2035: A decision analysis on effect, affordability and cost-effectiveness optimisation [J]. Gut, 2022, 71(12): 2391-2400.

[89] The Central People's Government of the People's Republic of China. "Healthy China 2030" planning outline[EB/OL]. (2016-10-25) [2025-02-27]. http://www. gov. cn / zhengce / 2016-10/25/content_5124174.htm.