DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250207

胃癌相关微生物组学及关键微生物作用机制研究进展

姜晓文[1]，张婧莹[2]，周彤[2]，李文庆[1]，潘凯枫[1]，张阳[2]*

（1.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所流行病学研究室，消化系肿瘤整合防治全国重点实验室，北京 100142；
2.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所流行病学研究室，恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京 100142）

【摘要】胃癌是全球重要的健康威胁之一，造成了繁重的疾病负担。胃癌的发病机制复杂，可能受多种环境、遗传和微生物等因素的综合影响。快速发展的微生物组学检测技术提示，包括重要的致癌因子幽门螺杆菌（*H.pylori*）在内的胃黏膜菌群，可能在胃癌发生发展过程中相互影响、共同发挥重要作用。本文综述了近年来胃癌相关微生物组学的研究进展，系统梳理、归纳了胃内菌群在胃癌发生、演进及预后中的关键作用。在此基础上，针对筛选发现的胃癌相关重要微生物，进一步总结了其在胃癌发生发展过程中可能参与的重要作用机制研究结果，旨在为未来微生物相关胃癌病因学的探索和早诊、预防策略研究方面提供科学依据。

【关键词】胃癌；胃内菌群；作用机制

中图分类号：R735.2　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2025）02-0048-11

Research progress on gastric cancer-associated microbiome and important microbial mechanisms

Jiang Xiaowen[1], Zhang Jingying[2], Zhou Tong[2], Li Wenqing[1], Pan Kaifeng[1], Zhang Yang[2]*

(1. State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Department of Cancer Epidemiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China;
2. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research(Ministry of Education/Beijing), Department of Cancer Epidemiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

【Abstract】Gastric cancer (GC) remains one of the major threats to global health, imposing a substantial disease burden. Its pathogenesis is complex and likely influenced by the interplay of multiple environmental, genetic and microbial factors. Advances in rapidly evolving microbiome detection technologies suggest that the gastric mucosal microbiota including *Helicobacter pylori*, a key carcinogenic factor, may interact and play synergistic roles in gastric cancer initiation and progression. This review summarizes recent advances in GC-

收稿日期：2025-04-08；**修回日期：**2025-04-25

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82172555）；北京市自然科学基金面上项目（7242023）；国家重点研发计划项目（2022YFC3600805）；北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助项目（ZLRK202325）；北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助项目（DFL20241102）

通信作者：张　阳（1976-），女，北京人，副教授，主要从事肿瘤流行病学方面的研究，E-mail：yzhang76@sina.com

associated microbiome research, systematically organizing and analyzing the pivotal roles of gastric microbiota in cancer tumorigenesis, progression and prognosis. Furthermore, it examines the potential mechanisms by which the key gastric microbes may contribute to carcinogenesis, providing a scientific foundation for future etiological investigations and early diagnosis and prevention targeting microbiome-related GC.

【**Keywords**】Gastric cancer; Gastric microbiota; Functional Mechanism

0 前言

胃癌在全球恶性肿瘤发病谱及死因谱均位列第五[1]，造成严重的疾病负担。肠型胃癌的发生发展是多因素参与的多阶段过程，从正常胃黏膜依次经历浅表性胃炎（Superficial Gastritis，SG），慢性萎缩性胃炎（Chronic Atrophic Gastritis，CAG），肠上皮化生（Intestinal Metaplasia，IM），异型增生（Dysplasia，DYS），最终发展为胃癌[2]。幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，*H. pylori*）是胃癌发生的一类致癌因子[3]，其感染率在全球范围高达50%，仅有不足3%的感染者最终进展为胃癌[4]，提示其他影响因素可能共同参与调控胃癌发生过程。微生物与宿主间的稳态，对宿主的健康状况至关重要。而微生物群落稳态失衡，可能引起包括胃癌在内的多种疾病发生，特定微生物在癌前病变到胃恶性肿瘤的致癌过程中可能发挥关键作用[5-6]。

在*H. pylori*被发现之前，人们普遍认为强酸性的胃内环境使胃黏膜长期处于无菌状态。但快速发展的现代分子生物学技术，特别是聚合酶链式反应（Polymerase Chain Reaction，PCR）、高通量测序技术以及宏基因组学检测方法等，在胃内陆续发现了由*H. pylori*等多种细菌构成的复杂微生物群落，如乳杆菌属（*Lactobacillus*）、韦荣氏球菌属（*Veillonella*）、梭状芽孢杆菌属（*Clostridium*）等[7]。胃癌及多阶段癌前疾病研究发现，*H. pylori*感染胃黏膜后主要在疾病发生、发展的早期阶段发挥驱动作用，显著改变胃内环境，可能通过影响其他微生物，进一步促进癌前疾病向胃癌的发展演变[8-10]。

胃癌相关胃内微生物组学研究可全面筛选关键微生物，为胃癌的生物致病机制探索提供科学线索。在此基础上，针对筛选发现的胃癌相关关键微生物开展机制研究，则可进一步为阐明胃癌病因和早期诊断及预防策略研究提供重要依据。

1 胃癌相关胃内微生物组学研究

近年开展的多项胃内微生物组学研究发现，强酸性的胃内环境导致微生物载量明显低于肠道和口腔，但胃黏膜和胃液中仍有数百种细菌能够被稳定检测，且微生物群落具有明显的多样性和复杂性[11-12]。目前在胃黏膜中已发现了800多种不同水平的细菌，如门水平的变形菌门（Proteobacteria）、弯曲杆菌门（Campylobacterota）、厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidota）、放线菌门（Actinobacteria）和梭杆菌门（Fusobacteria）等[13-16]。胃液的微生物多样性通常显著高于黏膜定植的微生物，以厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门等为主[17-18]。在健康状态下，胃内菌群和宿主之间存在一种稳定的平衡状态，常在微生物群中可形成生物屏障，通过竞争生态位阻止外来病原体定植。当正常稳态因各种致病因素的干扰被打破，就可能促进炎症反应、腺体损伤、甚至胃癌发生等病理性过程[19]。

微生物组学研究通常采用Alpha多样性指数来表征微生物群落的丰富度和均匀度，采用Beta多样性（为矩阵数据形式，可比较不同群落中各物种的数量和分布差异）来描述菌群结构。多项研究发现胃癌组织菌群丰富度比癌旁或SG、IM组织显著增加[15,20-23]。但也有研究发现，胃癌组织的菌群多样性比癌旁、健康对照或SG病变明显降低[14,24-27]。不同研究结果的差异可能与*H. pylori*感染状态、种族、饮食习惯和地理分布等因素对胃内菌群的综合影响有关。此外，多数研究结果均提示，胃癌组织的菌群结构与癌旁或其他阶段胃黏膜病变相比，均具有显著差异[14,21-22]。

*H. pylori*是感染阳性病例胃内菌群的主要优势菌，对诱导菌群结构紊乱及促进胃黏膜病变发展可能发挥关键性作用。已有大量研究证实，*H. pylori*感染是胃癌及癌前病变发生的重要危险因素。近年来的多项胃内菌群研究表明，*H. pylori*丰度随胃黏膜病变程度加重（如SG、CAG、IM）逐渐升高，而在进展至胃癌后明显下降，其他细菌成为优势菌，如链球菌属（*Streptococcus*）、普雷沃氏菌属（*Prevotella*）等[14-15,24,28-29]。*H. pylori*丰度在不同胃黏膜病变及胃癌中的阶段性变化，提示其可能与胃内其他微生物发生复杂的相互作用，共同调控胃癌

的发生发展。例如，*H. pylori*在感染的早期阶段可能抑制其他微生物的生长，促进炎症反应、腺体萎缩，改变胃内环境，导致正常菌群结构改变，促进不同阶段癌前疾病的发生。随着病变的进展，胃内环境（pH值等）逐渐不适合*H. pylori*的生长，其他致病性微生物的丰度相应上升，可能进一步推动胃癌的发生发展。*H. pylori*阴性胃癌的微生物组学研究提示，乳酪杆菌属（*Lacticaseibacillus*）等异常微生物的显著富集，也可能不依赖*H. pylori*促进胃癌的发生[30]。因此，全面深入探讨驱动胃癌发生的微生物作用机制，对胃癌病因学及防控策略研究至关重要。

目前胃癌相关微生物组学研究多数基于医院来源病例，通过比较配对胃癌和癌旁组织，或比较胃癌和对照病例（正常对照或癌前疾病某阶段），筛选微生物差异，样本量较少。综合现有研究结果发现，与正常、癌旁或其他胃黏膜病变（SG、CAG、IM）相比，胃癌病例的肿瘤组织或胃液样本中，存在大量异常富集微生物，如属水平的链球菌属、孪生球菌属（*Gemella*）、乳杆菌属、普雷沃氏菌属、消化链球菌属（*Peptostreptococcus*）、梭杆菌属（*Fusobacterium*）、微单胞菌属（*Parvimonas*）等[14-15,20,31-32]。此外，也有一些微生物在胃癌组织中显著降低，如螺杆菌属（*Helicobacter*）、假单胞菌属（*Pseudomonas*）、金氏杆菌属（*Kingella*）、嗜血杆菌属（*Haemophilus*）和弯曲杆菌属（*Campylobacter*）等[30,33]。不同研究也发现不一致的结果，例如，韦荣氏球菌属和奈瑟菌属（*Neisseria*）是否在胃癌组织中富集，尚有待于更大样本量的研究证实[14,18,32]。由于胃内细菌载量整体较低，多数胃内微生物组学研究主要基于*16S rRNA*基因扩增子测序技术，能够注释出的菌种数量较少。目前发现在胃癌组织中显著富集的菌种主要包括咽峡炎链球菌（*Streptococcus anginosus*）、微小微单胞菌（*Parvimonas micra*）、星座链球菌（*Streptococcus constellatus*）、具核梭杆菌（*Fusobacterium nucleatum*）、产黑素普雷沃菌（*Prevotella melaninogenica*）、痤疮丙酸杆菌（*Propionibacterium acnes*）、小韦荣球菌（*Veillonella parvula*）、口腔链球菌（*Streptococcus oralis*）和中间普氏菌（*Prevotella intermedia*）等[15,34-37]。在胃癌组织中显著降低的菌种主要包括乳酸乳球菌（*Lactococcus lactis*）、短乳杆菌（*Lactobacillus brevis*）等[15,20]。仅有极少数研究采用了宏基因组测序技术对胃内菌群进行了检测，其中一项中国研究比较了5例SG和6例胃癌病例的胃冲洗样本，发现奈瑟菌属、凝集杆菌属（*Aggregatibacter*）和口腔链球菌在胃癌病例中显著升高，而能够降解致癌化合物的矢野鞘氨醇菌（*Sphingobium yanoikuyae*）在胃癌病例中显著降低[26]。

上述病例对照或横断面研究均提示，胃内微生物紊乱可能与胃癌密切相关，但要证明微生物改变与胃癌发生之间的时序和因果关系，仍需要开展前瞻性验证。一项新加坡的小样本量前瞻性研究[38]发现，在随访过程中进展为异型增生或早期胃癌的病例中，弧菌属（*Vibrio*）等微生物的丰度在基线样本中就已经显著升高，可能是胃癌发生的危险因素。另外，前瞻性随访研究还提示，异常微生物改变可能与胃癌患者的预后和转归密切相关，具有潜在的临床预测价值。一项胃腺癌预后研究发现[39]，奈瑟菌属、普雷沃氏菌属和韦荣氏球菌属等是肠型胃癌和混合型胃癌相关的关键微生物，可能通过促进黏蛋白13过表达，调控多条肿瘤相关细胞信号传导通路[40]，并与较低的生存率密切相关。另外两项分别在立陶宛和中国人群中开展的随访研究发现，梭杆菌属、普雷沃氏菌属、小韦荣球菌和口腔链球菌等可能与胃癌患者的总生存期显著相关[36-37]。

胃内微生物改变可能通过调节代谢、免疫、神经内分泌等机制参与胃癌的发生发展。既往的微生物组学研究经常利用菌群测序数据，基于功能注释数据库，开展微生物群落潜在相关代谢通路的预测分析。胃癌相关异常微生物改变，常常富集并显著上调多种功能通路，包括能量代谢、氨基酸代谢、碳水化合物代谢、嘌呤代谢、核苷酸转运和代谢、酮体合成和降解、肽聚糖生物合成、次级胆汁酸合成、膜转运、细胞运动、遗传信息处理、细菌离子通道等[14,25,29,34,41-42]。此外，胃癌相关微生物还可能显著上调亚硝化功能通路，与硝酸还原酶和亚硝酸还原酶功能增强密切相关，通过促进硝酸盐还原为亚硝酸盐，推动胃癌的发生发展[14,20,31]。基于宏基因组测序的研究进一步发现，与SG病变相比，胃癌相关微生物对氨基酸和脂质代谢功能调控具有显著差异，主要表现为脂多糖和L-精氨酸生物合成途径的上调，以及短链脂肪酸发酵和支链氨基酸代谢相关途径的下调[26]。

2 胃癌相关关键微生物的机制研究

2.1 *H. pylori*

*H. pylori*在胃癌的发生过程中可能作为重要的

驱动因子，引起急性和慢性炎症，长期、持续性诱导免疫浸润，改变宿主的固有免疫和适应性免疫反应，构建免疫抑制性微环境[43]。在这一慢性过程中，*H. pylori*可表达多种毒力因子，例如VacA、CagA、HtrA和免疫刺激膜蛋白Hp0305等，促进胃癌的发生。其中，CagA蛋白可通过扰乱细胞信号通路诱导上皮细胞发生病理性改变[44]。VacA可通过介导细胞空泡化、调控自噬–炎症–凋亡网络等多重机制，协助*H. pylori*实现免疫逃逸和耐药，维持持续性感染状态[45]。HtrA能促进*H. pylori*在胃黏膜的定植和黏附，与*H. pylori*的致病性密切相关[46-47]。Hp0305具有显著的免疫刺激特性，能够增强*H. pylori*与宿主胃上皮细胞间的相互作用[48]。*H. pylori*感染对宿主上皮细胞恶性转化的影响可能通过多种复杂调控机制，例如诱导异常甲基化和组蛋白修饰[49-50]、促进氧化应激、菌群紊乱等[51]。*H. pylori*感染可通过表观遗传调控机制（如TRPM3启动子甲基化）抑制microRNA-204表达，激活NF-κB，促进胃癌发生发展[52-53]。此外，*H. pylori*感染还能够上调ASCL1和AQP5，激活Wnt/β-catenin通路，诱导胃炎发生[54]，并进一步上调*TRPC6*、*Nanog*和*Oct4*等基因，促进上皮间质转化，推进胃癌的侵袭和迁移[55-58]。在*H. pylori*的驱动作用基础上，其他胃内关键微生物可能共同参与、影响消化、代谢、内分泌和免疫等多种复杂的致癌过程，激活上皮细胞信号传导通路，调节肿瘤微环境，对胃黏膜病变进展或胃癌的侵袭和转移发挥协同作用。既往研究发现，*H. pylori*根除治疗后，罗尔斯通氏菌（*Ralstonia*）和咽峡炎链球菌等可能继续诱导胃黏膜组织的慢性炎症[59]。研究发现与胃癌密切相关的梭杆菌属和咽峡炎链球菌等关键微生物，在胃黏膜病变组织中可能被*H. pylori*显著抑制，但在胃癌组织中这种抑制作用被明显减弱[60]，提示*H. pylori*可能与其他关键微生物相互影响，共同参与胃癌的发生发展。图1总结了*H. pylori*与关键微生物共同影响胃癌发生的主要机制。

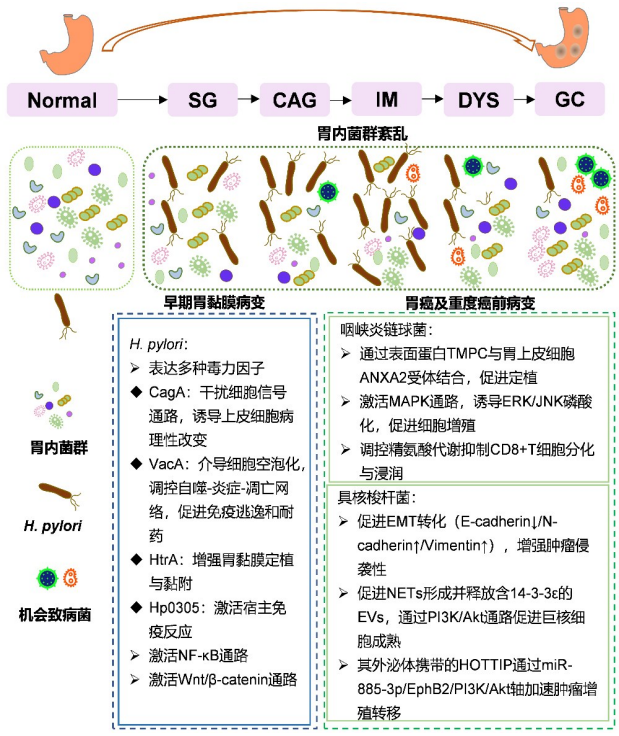


图1　*H. pylori*与关键微生物共同影响胃癌发生的主要机制

Figure 1　Main mechanisms by which *H. pylori* and key microbiota jointly influence gastric carcinogenesis

2.2　咽峡炎链球菌

前期多项基于人群的观察性研究均发现，咽峡炎链球菌在胃癌组织中显著富集，并在胃癌患者的粪便样本中明显增加，可能是重要的关键致病菌，参与胃癌的发生[15,34-35]。香港中文大学于君教授团队[61]针对咽峡炎链球菌的致病机制，在小鼠模型中开展了系统性功能分析，发现咽峡炎链球菌能通过其表面蛋白TMPC与胃黏膜上皮细胞的膜联蛋白A2受体结合，促进细菌定植。在此基础上，咽峡炎链球菌的定植可进一步激活MAPK信号通路，促进细胞外信号调节激酶和c-Jun氨基末端激酶磷酸化，增强细胞增殖活性。此外，该团队还观察到咽峡炎链球菌感染无菌小鼠，能够显著增加胃黏膜CCL20和CCL8等促炎细胞因子水平，并引起急性胃炎、萎缩、化生、异型增生等一系列病变[61]。近期的一项胃癌预后研究发现，咽峡炎链球菌可能抑制$CD8^+$ T细胞的分化和浸润，通过调控精氨酸代谢途径，参与肿瘤免疫微环境的重塑，加速肿瘤细胞的增殖和转移，并与胃癌患者较差的临床预后密切相关[62]。上述研究提示咽峡炎链球菌有可能成为除*H. pylori*以外的另一重要生物性胃癌危险因素，并为胃癌的防控提供潜在的生物标志物及干预靶点。但目前仍需要更大样本、多中心人群队列及功能机制研究，进一步完善病因学验证。

2.3　具核梭杆菌

胃内微生物群落中，梭杆菌门是主要的菌门之一，其中具核梭杆菌是近年来报道较多的胃肠道疾病相关革兰阴性厌氧细菌。具核梭杆菌不仅与结直肠癌进展和预后密切相关[63]，而且多项亚洲人群观察性研究发现，胃癌病例的肿瘤组织或唾液样本中具核梭杆菌丰度显著高于癌旁组织或轻度病变病例，并且与肿瘤突变负荷升高、及肿瘤淋巴结转移和预后等密切相关[64-67]。此外，欧洲人群研究也证

实，胃癌组织中具核梭杆菌丰度升高时，患者的生存率显著降低[36,68]。

关于具核梭杆菌在胃癌发生发展过程中的可能作用机制，已有多项研究开展了体内、体外功能学实验，发现其可能通过促进肿瘤细胞免疫逃逸和侵袭转移等途径影响患者预后[69-71]。例如，Transwell和细胞划痕等实验提示，具核梭杆菌感染可能通过降低细胞E-钙黏蛋白（E-cadherin）表达，增加神经钙黏蛋白（N-cadherin）和波形蛋白（Vimentin）表达，调节上皮细胞间连接，最终促进上皮间质恶性转化，并影响肿瘤细胞的侵袭和转移[66]。此外，具核梭杆菌还可以促进胃癌组织中性粒细胞胞外诱捕网形成，增加释放含有14-3-3ε蛋白（与细胞凋亡、应激反应和细胞周期相关）结构域的细胞外囊泡，通过向造血干细胞递送14-3-3ε蛋白，激活PI3K/Akt（磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B）信号通路，促进巨核细胞成熟[69]。小鼠模型实验进一步证实，具核梭杆菌感染可诱导胃癌细胞增加外泌体分泌，并通过外泌体携带的lncRNA HOTTIP，作用于miR-885-3p/EphB2/PI3K/Akt轴，从而增强胃癌细胞的增殖、侵袭和转移能力[70]。具核梭杆菌促进肿瘤细胞分泌的细胞外囊泡还可能增强对奥沙利铂等抗肿瘤药物的耐药性，进一步影响胃癌患者的预后[71]。上述具核梭杆菌促进胃癌细胞增殖、侵袭、转移能力，影响预后的生物学作用提示，其可能作为潜在的微生物标志物及干预靶点，为胃癌的精准治疗和预后监测提供了重要研究方向。

2.4 其他细菌

除了上述两个重要的与胃癌相关关键微生物，还有多项研究陆续发现了其他特定微生物可能直接或间接参与、影响胃癌及胃黏膜病变的发生发展，将为未来的微生物相关致癌机制研究提供重要线索。例如普雷沃氏菌属中的产黑素普雷沃菌在小鼠模型中，能通过激活信号转导及转录激活因子3（Signal Transducer and Activator of Transcription 3，STAT3）促进胃黏膜炎症反应发生[72]。同样属于普雷沃氏菌属的中间普氏菌在胃癌组织中显著富集，并可能通过增强Perilipin 3蛋白的表达，促进胃癌的恶性转化，与肿瘤低分化、神经周围浸润以及较差的预后生存密切相关[73]。痤疮丙酸杆菌可能通过TLR4/PI3K/Akt信号通路，诱导正常巨噬细胞向抗炎M2型巨噬细胞转化，促进胃癌细胞的生长和增殖[74]。此外，一些微生物可能通过与*H. pylori*协同作用，参与疾病的发生。例如放线菌属（*Actinomyces*）和罗斯氏菌属（*Rothia*）在与*H. pylori*共培养的条件下，可增强细胞毒性作用及诱导中性粒细胞活化能力。同时，放线菌属可与*H. pylori*共同激活MAPK信号通路，调控细胞周期[75]。

除了致病性微生物，研究发现某些细菌可能作为益生菌抑制胃癌的发生，或与较好的预后相关。例如，在小鼠模型实验中，热灭活的双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）可能通过Akt-p53途径诱导胃癌细胞凋亡[76]。丁酸梭菌（*Clostridium butyricum*）能够减少白细胞总数和中性粒细胞比例，升高免疫球蛋白、淋巴细胞、白蛋白以及总蛋白水平，增加机体免疫力。同时，细菌产生的丁酸盐可能降低肿瘤相关巨噬细胞中免疫抑制性的PD-L1和IL-10水平，抑制肿瘤细胞生长[77-78]。小鼠胃癌模型实验发现，饲喂缓症链球菌（*Streptococcus mitis*）能够抑制M2巨噬细胞极化和浸润，改善肿瘤微环境，显著降低胃癌组织增殖细胞核抗原和增殖指数标志物（Ki-67）表达水平，通过抑制肿瘤细胞增殖活性延长小鼠生存期，具有较好的肿瘤抑制作用[79]。

上述关键微生物研究提示，包括*H. pylori*在内的多种重要微生物对胃癌的发生发展可能发挥非常复杂的调控作用，并为未来的预防、早诊、精准化治疗及预后监测等研究提供线索和方向。胃癌相关关键微生物标志物的开发，以及口腔、粪便等非侵入性微生物标志物检测技术的发展，将能够辅助高风险人群分层筛查和早期诊断，并利用疗效和预后相关靶向微生物指导精准治疗策略。为实现上述目标，胃癌相关微生物研究还需要更多大样本、多中心、前瞻队列验证，以及综合考虑微生物—宿主、微生物—微生物间复杂相互作用的功能机制探索。

3 小结与展望

快速发展的胃癌相关微生物组学研究提示，包括*H. pylori*在内的复杂微生物群落可能相互影响、共同参与胃癌发生的多阶段过程，并对综合治疗效果及预后发挥重要作用。表1系统总结了近年来开展的多项聚焦于胃癌发生多阶段过程中胃内菌群改变的代表性微生物组学研究。多组学整合分析及关键微生物的筛选和机制验证发现，微生物相关的致癌机制可能涉及表观遗传调控、代谢、免疫等多种复杂途径，仍有待于进一步的深入探索。目前现有的胃癌相关微生物研究多数为基于医院来源的病例对照研究，且样本量较少，容易受到菌群个体差异等混杂因素的影响。因此，未来需要开展更多具有代表性、依托社区人群、能够更加全面覆盖胃癌自然演变全阶段的前瞻性队列研究，并利用多时点随

表1 胃癌相关胃内微生物组学研究概览

Table 1 Summary of gastric microbiome studies in gastric cancer

发表年份	研究国家	研究设计及样本量	样本类型	检测方法	主要结果	参考文献
2014	墨西哥	NAG组，*n*=5；IM组，*n*=5；GC组，*n*=5	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	菌群多样性从NAG到IM再到GC，呈逐渐降低趋势，在NAG和GC之间观察到显著的菌群差异，研究共筛选出238个差异性OTUs。	[27]
2014	韩国	GC组，*n*=11；IM组，*n*=10；CG组，*n*=10	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	CG组与IM组相比，GC组的Shannon指数显著上升，且GC组与CG组胃内菌群结构有显著差异。从纲水平看，变形菌纲（Epsilonproteobacteria）在GC组胃内菌群中丰度最高，相比CG组，GC组的芽孢杆菌纲（Bacilli）相对丰度显著升高。GC组螺杆菌科（Helicobacteraceae）相对丰度显著低于CG组和IM组，而链球菌科（Streptococcaceae）丰度显著增加。	[21]
2018	中国	发现队列：SG组，*n*=21；AG组，*n*=23；IM组，*n*=17；GC组，*n*=20。验证队列：SG组，*n*=56；AG组，*n*=51；GC组，*n*=19	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	在IM组和GC组中观察到胃内菌群紊乱。与SG组相比，GC组中21个OTUs显著富集，10个OTUs显著减少。GC组中显著富集的咽峡炎链球菌、微小微单胞菌等口腔来源的细菌在微生物相互作用网络中处于中心地位，且对GC和SG具有良好的判别能力，AUC为0.82；在外部验证人群中，AUC为0.81。GC中，微生物预测的核苷酸代谢、碳水化合物消化和吸收、嘌呤代谢、RNA聚合酶、肽聚糖生物合成、糖异生以及细菌离子通道等通路富集。	[34]
2018	葡萄牙	发现队列：GC组，*n*=54；CG组，*n*=81。葡萄牙验证队列：CG组，*n*=15；GC组，*n*=23	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	与CG组相比，GC组的Alpha多样性显著降低；GC组的菌群结构与CG组显著不同。GC组中，放线菌门和厚壁菌门的丰度显著升高，拟杆菌门和梭杆菌门显著降低。GC组中，螺杆菌属丰度显著降低；共筛选出链球菌属、奈瑟菌属、乳杆菌属等10个GC和CG的差异性菌属。GC组的MDI显著高于CG组，MDI用来区分GC和CG，AUC为0.91，在葡萄牙验证队列中，AUC为0.89。与CG组相比，GC组胃内菌群的亚硝化细菌增多，菌群的硝酸还原酶和亚硝酸还原酶功能显著增强。	[14]
2018	中国	SG组，*n*=5；GC组，*n*=6	胃冲洗样本	宏基因组测序	GC组中，属水平的奈瑟菌属和凝集杆菌属以及种水平的口腔链球菌显著升高；矢野鞘氨醇菌是能够降解致癌化合物的细菌，在GC中显著降低。在功能上，与LPS和L-精氨酸生物合成相关的途径在GC中显著上调，而与SCFA发酵和支链氨基酸代谢相关的途径在SG中显著上调。	[26]
2019	中国	自身对照的GC组织和相邻非癌组织（*n*=62）	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	与非癌组织相比，癌组织中菌群多样性增加。癌组织中显著富集的细菌类群主要为口腔来源的细菌，包括消化链球菌属、链球菌属和梭杆菌属。而产乳酸细菌：如乳酸乳球菌和短乳杆菌，在邻近的非癌组织中丰度更高。癌组织中，微生物预测的嘌呤代谢、碳水化合物代谢和亚硝化功能通路显著上调。	[20]
2019	中国	自身对照的GC组织、癌旁组织和正常组织（*n*=276）	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	相较于癌旁和正常组织，链球菌属、月形单胞菌属、梭杆菌属、丙酸杆菌属、产黑素普雷沃菌、咽峡炎链球菌、痤疮丙酸杆菌等在癌组织中显著富集，粪便普雷沃菌和单形拟杆菌在癌组织中显著减少。	[15]

续表

发表年份	研究国家	研究设计及样本量	样本类型	检测方法	主要结果	参考文献
2020	中国	CG组，*n*=17；IM组，*n*=13；GC组，*n*=30	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	与其他病变组相比，GC组中，Alpha多样性指数（Chao1指数）显著升高，IM组与CG组的菌群多样性无显著差异。GC组的菌群结构与CG和IM组相比均有显著差异。	[22]
2020	蒙古	GC组，*n*=48；正常胃黏膜，*n*=20；胃炎，*n*=20；AG组，*n*=40；IM组，*n*=40	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	正常胃黏膜中Alpha多样性最高，而胃炎组和AG组的菌群多样性最低。乳杆菌属和肠球菌属是GC的优势菌属。肉食杆菌属（*Carnobacterium*）、谷氨酸杆菌属（*Glutamicibacter*）、类谷氨酸杆菌属（*Paeniglutamicibacter*）、梭杆菌属和微单胞菌属都与GC显著相关。厚壁菌门在胃炎组和AG组中显著减少，而在IM和GC组中显著增加。与非癌组相比，GC组的糖酵解和糖异生通路显著上调，GC组的nfrA（硝酸还原酶细胞色素c-552）显著高于非癌组。	[31]
2020	韩国	GC组，*n*=268；对照组，*n*=288	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	芽孢杆菌纲在GC组中富集，而放线菌门在对照组中富集；次级胆汁酸合成和安沙霉素途径的生物合成通路分别在GC和对照组中显著上调。	[42]
2021	中国	正常/SG组，*n*=35；CAG组，*n*=52；IM组，*n*=67；DYS/GC组，*n*=25	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	菌群Richness和Shannon指数在CAG组和IM组中相比正常/SG组显著降低，但在DYS/GC组中显著高于IM组。CAG、IM和DYS/GC组与正常/SG组相比，菌群结构均具有显著差异，IM组与DYS/GC组间菌群结构也有显著差异。	[23]
2021	中国	LGIN组，*n*=12；EGC组，*n*=15；CG组，*n*=21；FGPs组，*n*=15	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	EGC和LGIN的菌群结构与CG或FGPs相比，有显著差异，LGIN中的菌群的功能类似于EGC。与非肿瘤组织（CG和FGPs）相比，副球菌属（*Paracoccus*）、布劳氏菌属（*Blautia*）、巴氏杆菌属（*Barnesiella*）、乳杆菌属、陶厄氏菌属（*Thauera*）和柯林氏菌属（*Collinsella*）等菌属在LGIN和EGC中显著富集。而假单胞菌属和金氏杆菌属在肿瘤组织中显著降低。	[33]
2021	中国	SG组，*n*=17；AG组，*n*=10；DYS组，*n*=5；GC组，*n*=15	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	相比SG，GC丰度显著增加的4个物种，均属于口腔菌群，包括史雷克氏菌属、月形单胞菌属、伯杰氏菌属和二氧化碳嗜纤维菌（*Capnocytophaga*）。此外，GC组中显著富集的口腔来源细菌，还包括微单胞菌属、艾肯氏菌属（*Eikenella*）；富集的环境细菌包括慢生芽孢杆菌属（*Lentibacillus*）和海洋芽孢杆菌属（*Oceanobacillus*）。DYS组的胃内菌群以肠道共生菌富集为特征，包括罗姆布茨菌（*Romboutsia*）、普雷沃氏菌科-Ga6A1（Prevotellaceae-Ga6A1-group）。	[80]
2022	中国	发现集：GC组，*n*=25；癌旁组织，*n*=25。训练集（粪便/组织）：CG组，*n*=216；EGC组，*n*=51；AGC组，*n*=243	胃黏膜组织+粪便	*16S rRNA*基因扩增子测序+qPCR	咽峡炎链球菌和星座链球菌在EGC和AGC中显著富集；粪便咽峡炎链球菌和星座链球菌是GC早期预警的无创、准确、敏感的微生物标志物。	[35]

续表

发表年份	研究国家	研究设计及样本量	样本类型	检测方法	主要结果	参考文献
2022	新加坡	前瞻性研究（*n*=39），终点：DYS/EGC，*n*=13；非DYS/EGC，*n*=26	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	DYS/EGC组中变形菌门富集，拟杆菌门减少；*H. pylori*也在DYS/EGC组中显著富集。同时，基线的弧菌属、丛毛单胞菌科、帕鲁丁杆菌、农杆菌属等6个不同分类水平的微生物对于胃黏膜病变进展为DYS/EG的预测效能AUC为0.82。	[38]
2022	韩国	全部受试者均为*H. pylori*阴性。对照组（SG/IM），*n*=92；GC，*n*=45	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序+RT-PCR	与对照组相比，GC组的菌群多样性降低，菌群结构具有显著差异。与对照组相比，GC组的乳酪杆菌属显著富集，而嗜血杆菌属和弯曲杆菌属则减少。	[30]
2022	中国	SG组，*n*=61；IM组，*n*=55；GC组，*n*=64	胃黏膜组织+胃液	*16S rRNA*基因扩增子测序	胃黏膜组织中的菌群结构与胃液不同，菌群多样性更低。在胃黏膜组织和胃液中鉴定出基于微生物标志物的模型，包括在GC中显著富集的乳杆菌属、韦荣氏球菌属、孪生球菌属等，上述微生物具有良好的鉴别GC的性能。胃黏膜组织和胃液之间菌群组成差异从SG到GC显著减少。	[18]
2023	比利时+立陶宛	自身对照的GC组织和癌旁组织（*n*=108）	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序+RT-PCR	奈瑟菌属、普雷沃氏菌属和韦荣氏球菌属等口腔来源微生物在肠型胃癌和混合型胃癌中的微生物网络中处于中心地位，并且与MUC13过表达相关。在肠型和混合黏蛋白表型胃癌中观察到密集的微生物网络。胃黏膜组织中，口腔或肠道微生物的富集与黏蛋白表型相关。胃腺癌中MUC13表达水平升高与预后生存率低相关。	[39]
2023	立陶宛	自身对照的GC组织和癌旁组织（*n*=64）	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	具核梭杆菌在胃癌患者中显著富集，具核梭杆菌和普雷沃氏菌属之间存在强烈的相互作用。梭杆菌属和普雷沃氏菌属与胃癌患者较差的总生存期相关。	[36]
2024	中国	自身对照的GC组织和相邻非癌组织（*n*=223）	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序（三代测序）	口腔相关微生物，包括小韦荣球菌、口腔链球菌和中间普雷沃氏菌在癌组织中显著富集，并且相较于胃的其他部位，在胃的上1/3部位更为富集。*H. pylori*则在胃的下1/3部位更富集。小韦荣球菌和口腔链球菌与患者的总生存期相关。	[37]
2024	意大利	健康对照，*n*=11；AG组，*n*=27；DYS/GC组，*n*=14	胃黏膜组织	*16S rRNA*基因扩增子测序	DYS/GC患者的胃窦中芽孢杆菌属显著富集，而根瘤菌目（Rhizobiales）、威克斯氏菌科（Weeksellaceae）和韦荣氏球菌属的丰度显著降低。上述物种丰度用于计算胃内菌群紊乱指数以预测进展为DYS/GC的风险，特异度为88.9%。	[32]

NAG：非萎缩性胃炎（Non-Atrophic Gastritis）；IM：肠上皮化生（Intestinal Metaplasia）；GC：胃癌（Gastric Cancer）；OTUs：操作分类单元（Operational Taxonomic Units）；CG：慢性胃炎（Chronic Atrophic Gastritis）；SG：浅表性胃炎（Superficial Gastritis）；AG：萎缩性胃炎（Atrophic Gastritis）；AUC：曲线下面积（Area Under the Curve）；MDI：菌群紊乱指数（Microbial Dysbiosis Index）；LPS：脂多糖（Lipopolysaccharide）；SCFA：短链脂肪酸（Short-Chain Fatty Acids）；CAG：慢性萎缩性胃炎（Chronic Atrophic Gastritis）；DYS：异型增生（Dysplasia）；LGIN：低级别上皮内瘤变（Low-Grade Intraepithelial Neoplasia）；EGC：早期胃癌（Early Gastric Cancer）；FGPs：胃底腺息肉（Fundic Gland Polyps）；AGC：晚期胃癌（Advanced Gastric Cancer）；qPCR：实时荧光定量PCR（Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction）；RT-PCR：反转录PCR（Reverse Transcription-PCR）；MUC13：黏蛋白13（Mucin13）

访动态观察胃内关键微生物的时间变化趋势及其与病变转归的关系。此外，综合考虑不同关键微生物间相互作用关系，以及微生物与宿主间相互作用关系的复杂机制探索，也是未来胃癌的微生物致癌研究发展的重要方向之一。

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] CORREA P, HAENSZEL W, CUELLO C, et al. A model for gastric cancer epidemiology[J]. Lancet, 1975, 2(7924): 58-60.

[3] WARREN J R, MARSHALL B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis[J]. Lancet, 1983, 1(8336): 1273-1275.

[4] KUMAR S, METZ D C, ELLENBERG S, et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: A large cohort study[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 527-536. e527.

[5] GALEANO NIÑO J L, WU H, LACOURSE K D, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer[J]. Nature, 2022, 611 (7937): 810-817.

[6] ZENG R, GOU H, LAU H C H, et al. Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications[J]. Gut, 2024, 73(12): 2062-2073.

[7] ZILBERSTEIN B, QUINTANILHA A G, SANTOS M A, et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers[J]. Clinics(Sao Paulo), 2007, 62(1): 47-54.

[8] SCHULZ C, SCHÜTTE K, KOCH N, et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection[J]. Gut, 2018, 67 (2): 216-225.

[9] ANSARI S, YAMAOKA Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory[J]. *Helicobacter*, 2017, 22 (4): e12386.

[10] STEWART O A, WU F, CHEN Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer[J]. Gut Microbes, 2020, 11 (5): 1220-1230.

[11] ANDERSSON A F, LINDBERG M, JAKOBSSON H, et al. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing[J]. PLoS One, 2008, 3(7): e2836.

[12] LI X X, WONG G L, TO K F, et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use[J]. PLoS One, 2009, 4(11): e7985.

[13] BIK E M, ECKBURG P B, GILL S 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.

[14] FERREIRA R 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.

[15] 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.

[16] OREN A, GARRITY G M. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2021, 71(10): e005056.

[17] SUN Q H, ZHANG J, SHI Y Y, et al. Microbiome changes in the gastric mucosa and gastric juice in different histological stages of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancers[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(3): 365-380.

[18] 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.

[19] VASAPOLLI R, SCHÜTTE K, SCHULZ C, et al. Analysis of transcriptionally active bacteria throughout the gastro-intestinal tract of healthy individuals[J]. Gastroenterology, 2019, 157(4): 1081-1092.e1083.

[20] CHEN X H, WANG A, CHU A N, et al. Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared with non-cancer tissues[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1261.

[21] 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.

[22] DANG Y N, DONG Y, MU Y Z, et al. Identification of gastric microbiota biomarker for gastric cancer[J]. Chin Med J(Engl), 2020, 133(22): 2765-2767.

[23] 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.

[24] WANG Z, GAO X, ZENG R, et al. Changes of the gastric mucosal microbiome associated with histological stages of gastric carcinogenesis[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 997.

[25] SHI L, FAN Q, ZHOU B, et al. The composition and functional profile of the microbial communities in human gastric cancer tissues and adjacent normal tissues[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2022, 54(1): 47-54.

[26] 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.

[27] 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.

[28] 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.

[29] YU G, TORRES J, HU N, et al. Molecular characterization of the human stomach microbiota in gastric cancer

patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 302.

[30] KIM H N, KIM M J, JACOBS J P, et al. Altered gastric microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer [J]. Nutrients, 2022, 14(23): 4981.

[31] GANTUYA B, EL SERAG H B, MATSUMOTO T, et al. Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(8): 770-780.

[32] ZARAMELLA A, ARCIDIACONO D, DUCI M, et al. Predictive value of a gastric microbiota dysbiosis test for stratifying cancer risk in atrophic gastritis patients[J]. Nutrients, 2024, 17(1): 142.

[33] LI F, ZHU H, TAO K, et al. Mucosal microbial microenvironment in early gastric neoplasia and non-neoplastic gastric disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(11): 3092-3101.

[34] COKER O O, DAI Z, NIE Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. Gut, 2018, 67(6): 1024-1032.

[35] ZHOU C B, PAN S Y, JIN P, et al. Fecal signatures of streptococcus anginosus and streptococcus constellatus for noninvasive screening and early warning of gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2022, 162(7): 1933-1947.e1918.

[36] 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.

[37] LEI L, ZHAO L Y, CHENG R, et al. Distinct oral-associated gastric microbiota and *Helicobacter pylori* communities for spatial microbial heterogeneity in gastric cancer[J]. mSystems, 2024, 9(7): e0008924.

[38] PNG C W, LEE W J J, CHUA S J, et al. Mucosal microbiome associates with progression to gastric cancer [J]. Theranostics, 2022, 12(1): 48-58.

[39] OOSTERLINCK B, CEULEERS H, ARRAS W, et al. Mucin-microbiome signatures shape the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 86.

[40] MAHER D M, GUPTA B K, NAGATA S, et al. Mucin 13: Structure, function, and potential roles in cancer pathogenesis[J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(5): 531-537.

[41] WU Z F, ZOU K, WU G N, 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.

[42] GUNATHILAKE M, LEE J, CHOI I J, et al. Alterations in gastric microbial communities are associated with risk of gastric cancer in a Korean population: A case-control study[J]. Cancers(Basel), 2020, 12(9): 2619.

[43] YANG H, HU B. Immunological perspective: *Helicobacter pylori* infection and gastritis[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 2944156.

[44] AMIEVA M R, VOGELMANN R, COVACCI A, et al. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA[J]. Science, 2003, 300(5624): 1430-1434.

[45] DJEKIC A, MÜLLER A. The immunomodulator VacA promotes immune tolerance and persistent *Helicobacter pylori* infection through its activities on T-cells and antigen-presenting cells[J]. Toxins(Basel), 2016, 8(6): 187.

[46] ZHANG Z, HUANG Q, TAO X, et al. The unique trimeric assembly of the virulence factor HtrA from *Helicobacter pylori* occurs via N-terminal domain swapping [J]. J Biol Chem, 2019, 294(20): 7990-8000.

[47] CUI L, SHI X, LI H, et al. Crystal structures and solution conformations of HtrA from *Helicobacter pylori* reveal pH-dependent oligomeric conversion and conformational rearrangements[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 243: 125274.

[48] VARGA M G, WOOD C R, BUTT J, et al. Immunostimulatory membrane proteins potentiate H. pylori-induced carcinogenesis by enabling CagA translocation[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-13.

[49] WANG F, MENG W, WANG B, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345(2): 196-202.

[50] YOUSEFI B, MOHAMMADLOU M, ABDOLLAHI M, et al. Epigenetic changes in gastric cancer induction by *Helicobacter pylori*[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21770-21784.

[51] HAN L, SHU X, WANG J. *Helicobacter pylori*-mediated oxidative stress and gastric diseases: A review[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 811258.

[52] CHEN P, GUO H, WU X, et al. Epigenetic silencing of microRNA-204 by *Helicobacter pylori* augments the NF-κB signaling pathway in gastric cancer development and progression[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(4): 430-441.

[53] SOUTTO M, BHAT N, KHALAFI S, et al. NF-kB-dependent activation of STAT3 by *H.pylori* is suppressed by TFF1[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 444.

[54] ZUO W, YANG H, LI N, et al. *Helicobacter pylori* infection activates Wnt/β-catenin pathway to promote the occurrence of gastritis by upregulating ASCL1 and AQP5 [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 257.

[55] SONG Y, LIU G, LIU S, et al. *Helicobacter pylori* upregulates TRPC6 via Wnt/β-catenin signaling to promote gastric cancer migration and invasion[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12 5269-5279.

[56] YONG X, TANG B, XIAO Y F, et al. *Helicobacter pylori* upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/β-catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 374(2): 292-303.

[57] GUO K, DUAN J, LU J, et al. Tumor necrosis factor-α-inducing protein of *Helicobacter pylori* promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem-like cells properties via activation of Wnt/β-catenin signaling pathway in gastric cancer cells[J]. Pathog Dis, 2022, 80 (1): ftac025.

[58] MENG L, SHI H, WANG Z, et al. The Gamma-glutamyltransferase gene of *Helicobacter pylori* can promote gastric carcinogenesis by activating Wnt signal pathway through up-regulating TET1[J]. Life Sci, 2021, 267: 118921.

[59] SUNG J J Y, COKER O O, CHU E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication[J]. Gut, 2020, 69(9): 1572-1580.

[60] JIANG X W, ZHANG L, LIU Z C, et al. Integrative metabolomics and microbiomics analysis reveals distinctive microbiota-metabolites interactions in gastric carcinogenesis [J]. Int J Cancer, 2025, 156(12): 2389-2400.

[61] 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. e817.

[62] YUAN L, PAN L, WANG Y, et al. Characterization of the landscape of the intratumoral microbiota reveals that Streptococcus anginosus increases the risk of gastric cancer initiation and progression[J]. Cell Discov, 2024, 10 (1): 117.

[63] WANG X, FANG Y, LIANG W, et al. Fusobacterium nucleatum facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(10): 1729-1746. e1728.

[64] HSIEH Y Y, TUNG S Y, PAN H Y, et al. Fusobacterium nucleatum colonization is associated with decreased survival of *Helicobacter pylori*-positive gastric cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(42): 7311-7323.

[65] HSIEH Y Y, KUO W L, HSU W T, et al. Fusobacterium nucleatum-induced tumor mutation burden predicts poor survival of gastric cancer patients[J]. Cancers(Basel), 2022, 15(1): 269.

[66] CHEN W D, ZHANG X, ZHANG M J, et al. Salivary Fusobacterium nucleatum serves as a potential diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(30): 4120-4132.

[67] HSIEH Y Y, TUNG S Y, PAN H Y, et al. Increased abundance of Clostridium and Fusobacterium in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan, China [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 158.

[68] BOEHM E T, THON C, KUPCINSKAS J, et al. Fusobacterium nucleatum is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16240.

[69] LIU C, ZHANG H, LI T, et al. Fusobacterium nucleatum promotes megakaryocyte maturation in patients with gastric cancer via inducing the production of extracellular vesicles containing 14-3-3ε[J]. Infect Immun, 2023, 91 (8): e0010223.

[70] XIN Y, LI X, ZHANG M, et al. Fusobacterium nucleatum-induced exosomal HOTTIP promotes gastric cancer progression through the microRNA-885-3p / EphB2 axis[J]. Cancer Sci, 2023, 114(6): 2360-2374.

[71] MENG X, MA G, ZHANG X, et al. Extracellular vesicles from Fusobacterium nucleatum: Roles in the malignant phenotypes of gastric cancer[J]. Cell Cycle, 2024, 23(3): 294-307.

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

[73] LIANG W, ZHOU Z, GAO Q, et al. Tumor-derived Prevotella intermedia aggravates gastric cancer by enhancing Perilipin 3 expression[J]. Cancer Sci, 2024, 115(4): 1141-1153.

[74] LI Q, WU W, GONG D, et al. Propionibacterium acnes overabundance in gastric cancer promote M2 polarization of macrophages via a TLR4 / PI3K / Akt signaling[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(6): 1242-1253.

[75] OJIMA H, KURAOKA S, OKANOUE S, et al. Effects of *Helicobacter pylori* and Nitrate-reducing bacteria coculture on cells[J]. Microorganisms, 2022, 10(12): 2495.

[76] KIM S, LEE H H, CHOI W, et al. Anti-tumor effect of heat - killed Bifidobacterium bifidum on human gastric cancer through Akt-p53-dependent mitochondrial apoptosis in xenograft models[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9788.

[77] 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.

[78] LEE S Y, JHUN J, WOO J S, et al. Gut microbiome-derived butyrate inhibits the immunosuppressive factors PD-L1 and IL-10 in tumor-associated macrophages in gastric cancer[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2300846.

[79] YANG P, LIANG G, NI Y, et al. Investigating the role of intratumoral Streptococcus mitis in gastric cancer progression: Insights into tumor microenvironment[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 126.

[80] 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.