DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260206

具核梭菌与鲍曼不动杆菌在胃癌中的协同致癌效应

李娜，刘鹏辉，郭继武，毛杰*

［兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030］

【摘要】近年来，研究表明具核梭菌和鲍曼不动杆菌可能在胃癌的发生和进展中发挥着重要的协同致癌作用。具核梭菌通过脂多糖及代谢产物激活促炎信号通路，引发慢性炎症反应，促进癌细胞的增殖及免疫逃逸。鲍曼不动杆菌通过生物膜形成、慢性炎症反应、免疫逃逸以及多重耐药性等机制加剧胃部微生态失衡，进一步促进胃癌的进展。本文系统探讨了这两种细菌在胃癌中的协同致癌机制，分析了它们如何通过微生态失衡、免疫逃逸和肿瘤微环境的重塑等途径影响胃癌的发生和进展，并提出它们作为胃癌潜在生物标志物和靶向治疗的新方向。未来的研究应聚焦于具核梭菌和鲍曼不动杆菌的协同致癌机制及其在个体化治疗中的应用，探索二者在胃癌的早期诊断和预后评估中的实际价值。

【关键词】具核梭菌；鲍曼不动杆菌；胃癌；致癌机制；协同作用

中图分类号：R735.2 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2026）02-0043-06

Synergistic carcinogenic effects of *Fusobacterium nucleatum* and *Acinetobacter baumannii* in gastric cancer

Li Na, Liu Penghui, Guo Jiwu, Mao Jie*

(The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【**Abstract**】 In recent years, studies have shown that *Fusobacterium nucleatum* and *Acinetobacter baumannii* might play a significant synergistic carcinogenic role in the occurrence and progression of gastric cancer. *Fusobacterium nucleatum* activates pro-inflammatory signaling pathways through lipopolysaccharides and metabolites, triggering chronic inflammation, promoting cancer cell proliferation, and facilitating immune evasion. *Acinetobacter baumannii* exacerbates the imbalance of the gastric microbiome through mechanisms such as biofilm formation, chronic inflammatory responses, immune evasion, and multidrug resistance, further promoting the progression of gastric cancer. This article systematically explores the synergistic carcinogenic mechanisms of these two bacteria in gastric cancer, and analyzes how they influence the occurrence and progression of gastric cancer through pathways such as microbial dysbiosis, immune evasion, and remodeling of the tumor microenvironment. It also proposes their potential as biomarkers and novel targets for targeted therapy in gastric cancer. Future research should focus on the synergistic carcinogenic mechanisms of *Fusobacterium nucleatum* and *Acinetobacter baumannii* and their application in personalized therapy, exploring their practical value in the early diagnosis and prognosis evaluation of gastric cancer.

【**Keywords**】*Fusobacterium nucleatum*; *Acinetobacter baumannii*; Gastric cancer; Carcinogenic mechanisms; Synergistic effects

收稿日期：2025-10-08；**修回日期**：2026-03-19

基金项目：兰州市科技计划项目（2023-2-6）；兰州大学“萃英科技创新”计划项目（CY2023-BJ-06）

通信作者：毛 杰（1977-），男，甘肃天水人，教授，主任医师，硕士研究生导师，主要从事胃癌发病的分子机制研究，E-mail：maojie2004003@sina.com

0 引言

胃癌是全球发病率和致死率均较高的消化道恶性肿瘤之一，其发生和进展受到遗传、环境及感染等多种因素的影响。近年来，随着微生物组学的迅速发展，肠道微生物与胃癌之间的关系逐渐得到深入揭示[1]。研究发现，具核梭菌（*Fusobacterium nucleatum*）在胃癌和结直肠癌等多种消化道肿瘤中的丰度显著增高[2]。具核梭菌通过其表面的脂多糖和代谢产物激活宿主的促炎信号通路，诱导慢性炎症反应，促进癌细胞的增殖及免疫逃逸，进而加速胃癌的发生与进展[3-4]。

鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*）是医院环境中常见的革兰氏阴性耐药菌。研究提示鲍曼不动杆菌通过生物膜形成、慢性炎症反应以及免疫逃逸等机制影响胃癌的发生和进展[5]。鲍曼不动杆菌的多重耐药性则使其在胃部微环境中的定植更加持久，从而促进慢性炎症反应并削弱宿主免疫监视功能，为胃癌的进展提供有利条件[5-6]。

现有研究提示，具核梭菌和鲍曼不动杆菌可能通过微生态失衡、促炎作用、免疫逃逸以及肿瘤微环境重塑等途径，在胃癌发生与进展中呈现潜在协同促进的趋势[4-5]。然而，关于二者在同一胃癌患者样本中的协同作用，直接证据仍有限。一方面，尚缺乏在同一队列中对二者开展并行检测与空间共定位的研究；另一方面，现有结果多来自体外实验、动物模型，或基于结直肠癌等非胃癌领域的外推证据。此外，不同研究在样本基质（如胃黏膜、胃液、粪便等）及检测方法（如16S测序、宏基因组学等）方面的显著差异，也为机制归因和结果解释带来了不确定性。基于此，本文以胃癌为中心，系统梳理了二者在关键通路中的潜在协同效应，在整合现有证据的基础上，尝试从微生态诊断标志物开发、潜在干预靶点筛选等层面，提出若干可供验证的假设与研究路径，期望为胃癌的早期诊断、预后评估以及个体化治疗提供参考。

1 具核梭菌的致癌机制

具核梭菌是一种革兰氏阴性厌氧菌，广泛存在于人体口腔和肠道中。研究提示其与胃癌、结直肠癌等多种消化道肿瘤密切相关，能够通过炎症反应、免疫逃逸、表观遗传调控及肿瘤微环境改变等途径，促进胃癌的发生与进展[7]。

在炎症层面，体外与动物模型显示，具核梭菌表面的脂多糖可与宿主Toll样受体4（Toll-Like Receptor 4，TLR4）结合，激活核因子-κB（Nuclear Factor-κB，NF-κB）与丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase，MAPK）通路，诱导白细胞介素1β（Interleukin-1β，IL-1β）、IL-6、肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）等促炎因子释放，从而增强细胞增殖、抑制凋亡并提高基因突变和癌变的风险[8-9]。临床观察显示具核梭菌感染患者的炎症标志物总体水平较高，提示其促炎作用的相关性[10]。

在免疫层面，细胞与动物研究表明，具核梭菌可通过分泌外膜蛋白与代谢产物来削弱T细胞与自然杀伤细胞的功能，从而削弱免疫系统对癌细胞的识别和清除能力[11-12]。具核梭菌还能诱导肿瘤相关巨噬细胞向M2表型极化，增加IL-10与转化生长因子β分泌，整体降低抗肿瘤免疫效应，帮助癌细胞逃避免疫监视[13]。少量组织学或人群资料呈现相应趋势，但总体仍需更高质量的人体证据予以验证。

在代谢与表观遗传层面，模型研究观察到其产生的丙酸、丁酸等短链脂肪酸可抑制T细胞活化并激活PI3K/Akt等信号通路，促进癌细胞的增殖和免疫逃逸，并且与不良预后相关[14]。具核梭菌的脂多糖和代谢产物可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶等机制改变宿主基因表达谱，促使肿瘤增殖相关基因上调、抑癌基因表达下调[14-15]。此外，体外试验提示具核梭菌还能直接作用于肿瘤细胞，通过激活β-连环蛋白相关信号，诱发E-钙黏蛋白失调与上皮–间质转化，提升细胞的迁移与侵袭能力[16]。

多项观察性研究报告了具核梭菌在胃癌患者中的丰度显著升高，且在东亚高发地区检出率更高，其高丰度与总体生存不良相关，提示其不仅可能参与肿瘤发生，还可能与复发及远处转移相关[17]。因此，具核梭菌有望作为监测胃癌发生的潜在生物标志物，其作用机制值得进一步研究。

2 鲍曼不动杆菌的致癌机制

鲍曼不动杆菌是一种广泛存在于医院环境中的革兰氏阴性菌，因其多重耐药性而备受关注。研究提示该菌可能通过生物膜形成、慢性炎症维持、免疫逃逸以及耐药相关的微生态重塑等机制参与胃癌过程[4]。相关机制证据以体外与动物模型为主，临床层面的证据多为观察性关联。

细胞与动物研究显示鲍曼不动杆菌具备强大的生物膜形成能力，生物膜的存在降低了吞噬细胞的识别和清除效率，使其能在宿主体内持久定植，免受抗生素和宿主免疫细胞的攻击。这种持久定植还

可以维持低度的慢性炎症并削弱免疫监视，为肿瘤细胞生长提供有利微环境，临床观察亦与持续感染和较难清除的结局相一致[18]。

在炎症方面，体外与动物模型报道，鲍曼不动杆菌表面的脂多糖可经TLR4通路激活下游NF-κB/MAPK炎症网络并促进IL-1β、IL-6、TNF-α等因子释放，刺激胃黏膜反复损伤和修复，增加基因不稳定性[19-20]。同时，模型研究提示其可通过组蛋白乙酰化、DNA甲基化等表观遗传修饰调控宿主基因表达，形成促炎与促肿瘤的表达谱[21]。此外，该菌还能够诱导活性氧生成，导致DNA损伤并破坏修复机制，从而促进关键基因突变并推动肿瘤进展[22]。这些链条在患者组织中的直接因果证据仍有限，尚需更高质量的人体研究加以验证。

在免疫层面，生物膜与外膜蛋白可降低免疫清除效率，外膜囊泡在体外研究中被证实可诱导宿主细胞凋亡、抑制效应T细胞功能并增强调节性T细胞活性，从而抑制宿主抗肿瘤免疫反应，实现免疫逃逸[18,23]。相关人体资料目前主要是趋势性或相关性观察，缺乏统一的因果证据框架。

鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类和氟喹诺酮类等多种抗生素具有高度耐药性，相关感染在临床上常难以控制[24]。长期使用抗生素会造成胃肠道微生态失衡，为致病菌定植提供有利条件，进而加重胃黏膜损伤并促进癌变，但该关联易受用药指征与共同暴露等混杂因素影响，因果性尚待前瞻性设计检验。部分临床研究在幽门螺杆菌相关背景下观察到该菌丰度升高且常具多重耐药性，提示其在胃癌发生与进展中的潜在作用[9]。

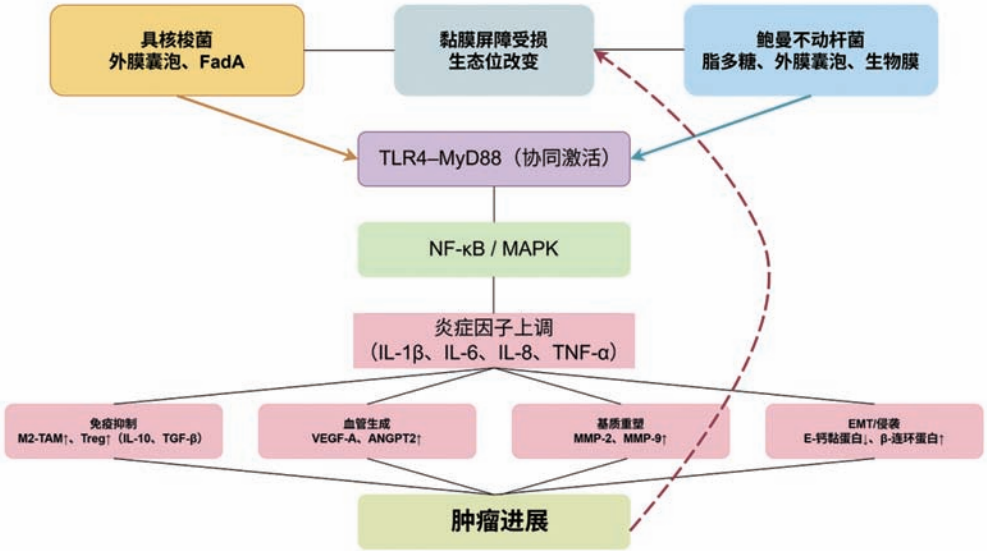
总体来看，鲍曼不动杆菌在定植巩固、炎症维持与免疫逃逸方面的特征，与具核梭菌在相同环节的作用具有耦合潜力。二者可能在“定植—炎症—免疫—微环境”序列中相互强化，协同促进肿瘤的发生。

3 具核梭菌和鲍曼不动杆菌在胃癌中的潜在协同作用

具核梭菌与鲍曼不动杆菌在胃癌中的作用并非彼此独立、简单相加，而是在若干共用环节上相互促进并产生放大效应（见图1）。这一本质特征主要由体外与动物模型支持，临床层面多为相关性观察。

首先，在定植与生态位互补方面，具核梭菌产生的短链脂肪酸及相关代谢物可改变局部微生态与黏膜屏障，从而为致病菌群的持续定植创造条件；鲍曼不动杆菌的生物膜结构则提供物理与化学屏障，降低清除效率，使两菌更易在胃部长期共存，进一步加剧微生态失衡与慢性炎症[25]。这一阶段的“定植—稳态破坏”变化与临床观察总体相符，为后续炎症与免疫重塑奠定了背景。

其次，在炎症信号的协同放大方面，两菌的脂多糖与外膜囊泡可并行激活宿主的TLR相关通路，级联增强NF-κB/MAPK等促炎轴的活性，促使IL-1β、TNF-α等促炎因子持续释放[26-27]。在慢性炎症的



两菌通过外膜组分与生物膜介导的信号汇聚至TLR4–MyD88，协同激活NF-κB/MAPK，促使IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α持续上调；继而沿免疫抑制、血管生成、基质重塑、EMT与侵袭四条通路推动肿瘤进展。由此造成的微环境改变反向加固黏膜屏障受损与生物膜稳固，形成正反馈，促进再定植与再侵袭。

图1 胃癌中具核梭菌与鲍曼不动杆菌的潜在协同通路示意图

Figure 1 Schematic diagram of putative synergistic pathways of *Fusobacterium nucleatum* and *Acinetobacter baumannii* in gastric cancer

驱动下肿瘤细胞不断增殖，基因突变不断积累，进一步推动了胃癌的侵袭和转移。

免疫逃逸的耦合效应进一步巩固了这种促肿瘤生态。具核梭菌能够诱导肿瘤相关巨噬细胞向M2表型极化并上调IL-10、转化生长因子β等免疫抑制因子[11]；鲍曼不动杆菌则依托生物膜与外膜囊泡抑制效应性T细胞反应并增强调节性T细胞活性。两者在时间与空间上叠加后，免疫清除门槛被系统性提高，宿主对早期癌变细胞的识别与清除能力显著下降[28]。上述结论在体外和动物模型中证据更为一致，临床数据多为趋势性关联，需要前瞻性验证。

最后，在肿瘤微环境的结构与功能重塑层面，具核梭菌和鲍曼不动杆菌共同促进血管生成与基质降解相关因子的表达，一方面为肿瘤生长提供物质与通路支持，另一方面强化癌细胞的迁移与浸润能力。肿瘤微环境改变又反过来维持慢性炎症与免疫抑制状态，形成“定植增强—炎症放大—免疫逃逸—微环境重塑—再定植/再侵袭”的正反馈环路，呈现出协同促进而非简单叠加的总体效应[29-30]。

综上，具核梭菌和鲍曼不动杆菌在定植稳态、炎症放大、免疫抑制与微环境重塑四个关键环节上形成串联—并联的交互网络。具核梭菌以代谢与免疫极化为主导，鲍曼不动杆菌以生物膜与耐受性为支点，二者共同提升促肿瘤信号的阈值与持续性。两菌相互协作，构成了胃癌中“潜在协同致癌”的核心特征，为后续类器官/共培养、动物模型以及人群研究提供了方向。

4 临床应用与未来研究方向

具核梭菌与鲍曼不动杆菌在胃癌中的协同作用，为早期筛查、风险分层与治疗干预提供了新的切入点。但当前证据仍以体外与动物研究以及观察性人群资料为主，临床应用要真正落地，需打通“可检测—可分层—可干预—可获益”的完整链条。

4.1 生物标志物的开发

目前已可利用PCR、免疫检测以及质谱分析等技术对细菌进行精准量化，通过高通量测序、代谢组学和分子诊断技术系统筛选细菌的特定分子特征，开发具有高灵敏度的分子探针或抗体，用于胃癌的早期筛查和动态监测。通过qPCR/数字PCR对具核梭菌与鲍曼不动杆菌进行绝对定量，能够在胃黏膜、胃液、唾液与粪便等多基质中验证稳定性与阈值设定[31]。此外，细菌标志物在癌症不同阶段的表达水平变化也能为胃癌的进展监测和预后评估提供重要信息，结合宏基因组学与代谢组学，有望形成同时涵盖细菌丰度（如FadA、脂多糖/外膜囊泡特征）与宿主炎症因子谱的复合指标，用于早筛与动态监测[32]。临床实践中，通过非侵入性筛查技术检测样本中具核梭菌和鲍曼不动杆菌的丰度，可以为胃癌的早期诊断、低风险人群筛查及治疗效果评估提供高效便捷的检测方法[33]。因此，具核梭菌和鲍曼不动杆菌可以作为潜在的生物标志物，为胃癌的早期诊断和治疗提供新的途径。未来研究需在多中心人群中完成外部验证与方法学质控，明确检测阈值与临床决策界点。

4.2 靶向微生物的精准治疗

具核梭菌与鲍曼不动杆菌在胃癌中的协同效应提示，通过降低致病菌负荷、削弱定植与生物膜、并重塑局部微生态，可能为围手术期与系统治疗提供新的干预窗口。临床可行性的关键在于以下三点：（1）靶向性足够在不显著扰动共生群落的前提下降低两菌活性；（2）递药能够达到胃部和肿瘤微环境的有效浓度；（3）干预后能在短期内观察到可量化的生物学终点（如具核梭菌/鲍曼不动杆菌丰度、脂多糖/外膜囊泡指征与IL-6、TNF-α因子下降等），为远期临床结局提供依据。

4.2.1 抗菌治疗

对于具核梭菌，现有证据支持在严格人群分层基础上采用相对窄谱、针对性更强的方案，以减少对共生菌的“误伤”。临床上可考虑以特异性抗菌药物或抗菌肽为主、短程给药以降低负荷，减少其在胃部及肿瘤微环境中的定植，并缓解由此触发的炎症与免疫抑制通路[34]。而针对多重耐药表型突出的鲍曼不动杆菌，治疗策略更侧重联合，在必要时选用碳青霉烯类、氨基糖苷类或多黏菌素类抗生素，并叠加生物膜破坏剂（如DNA酶、聚乙烯醇等），以提升对生物膜包裹菌群的杀灭效率，降低持久定植造成的炎症反应[6]。为兼顾疗效与微生态安全，应该优先采用局部或定点递药，如纳米抗菌载体、pH/酶触发的胃定位释药系统等，将有效成分更集中地递送至胃黏膜与肿瘤区域，从而增强暴露、减少系统毒性与微生态干扰[35]。临床应用中，应同步监测细菌负荷、脂多糖/外膜囊泡指征及炎症因子谱的变化，确认治疗效应，并对耐药选择进行连续评估。

4.2.2 益生菌干预

益生菌与后生元通过竞争性排斥、酸化与代谢调控可以减少致病菌的黏附与定植，从而改善胃部微生态平衡。与单纯抗菌不同，益生菌的目标在于重建稳态而非完全清除。在短程降低负荷之后，适度引入具有“抑菌与免疫调节双重属性”的制剂，

有望降低再次定植与炎症反跳风险[36]。随着合成生物学的发展，工程化“智能”益生菌有望实现对具核梭菌/鲍曼不动杆菌定植位点与信号通路的精准干预。转化研究中应特别注意宿主的免疫状态与安全性，对免疫功能低下的人群需更审慎的入组标准与监测方案。

4.2.3 基因编辑与抗菌肽

面向更高特异度的抑菌手段，CRISPR-Cas技术为靶向关键毒力因子或耐药因子提供了工具，可通过噬菌体/类噬菌体载体或纳米递送途径定向切割相关基因，从源头上削弱黏附、侵袭与免疫逃逸能力。与此同时，抗菌肽凭借快速的膜破坏与免疫调节效应，可在生物膜环境下与传统抗生素形成互补[37-38]。这一路线的核心在于特异性与递送，需要在动物模型中先行验证编辑效率、脱靶风险与微生态影响，再推进小规模探索，同时结合低剂量抗菌肽或短程抗生素，在保证安全的前提下提高总体杀伤强度。临床实践中需要同时关注细菌学终点（丰度/活性下降）与宿主终点（炎症与免疫微环境改善），避免仅凭体外敏感性外推临床获益。

4.3 免疫微环境的调控

具核梭菌和鲍曼不动杆菌通过诱导慢性炎症和促进免疫逃逸显著影响胃癌的免疫微环境，为抗菌与免疫治疗联合提供了生物学依据。免疫检查点抑制剂联合抗菌治疗/生物膜干预能够缓解细菌诱导的慢性炎症并增强抗肿瘤免疫反应，从而改善肿瘤治疗效果[39]。同时，针对外膜囊泡与脂多糖等关键组分的免疫调控药物，能够抑制IL-6、TNF-α等促炎因子的过度释放，调节肿瘤微环境的免疫平衡并抑制肿瘤的增殖与侵袭[40-41]。未来的研究应进一步探讨微生物调节与免疫治疗之间的相互作用并优化联合治疗方案，在围手术期或新辅助治疗期间基线测定两菌的负荷与免疫表型，短程微生态干预后评估免疫浸润、细胞因子谱与病理缓解情况，并指导后续临床中的有效应用。

4.4 肿瘤微环境重塑的干预策略

具核梭菌与鲍曼不动杆菌可通过上调血管生成因子与基质重塑相关分子，推动胃癌微环境朝着低灌注、低氧与高硬度的方向演变，从而不利于药物递达与免疫细胞浸润。基于此，抗血管生成联合微生态降负荷/生物膜抑制的策略，较单一用药更具生物学合理性。前者通过血管“正常化”改善灌注与间质压力，后者则减少致病菌持续触发的炎症与促血管生成信号，两者协同有望降低新生血管形成并提升化疗与免疫治疗的效能[42]。

在基质方面，过度的胶原沉积与基质金属蛋白酶介导的基质降解/重建会增强肿瘤细胞迁移通路并促成远处转移。选择性基质金属蛋白酶抑制剂或其它基质重塑调控药物，与降负荷抗菌和抗血管生成联用，可能在降低间质硬度、改善药物扩散以及抑制浸润转移方面获得叠加效应[43]。未来研究应聚焦分子亚型与人群分层、局部或靶向递药以减少全身暴露，并以功能性影像（如动态对比增强磁共振成像）与数字病理定量纤维化指标联合评估疗效。整体而言，围绕“微生态降负荷—血管正常化—基质软化”的联动干预，有望在不增加毒性的前提下，系统性改善肿瘤微环境并转化为可观的临床获益。

4.5 前瞻性研究和个体化治疗

具核梭菌与鲍曼不动杆菌在不同患者以及不同分子亚型中的表达水平和作用强度存在差异[44]，未来应构建整合模型，将两菌丰度/菌株特征与PD-L1、MSI/HER2、分期以及影像病理特征联合，形成可执行的风险分层与治疗决策，同时采用传统结局（无病生存期/总生存期）与决策曲线分析等方法，量化分层策略对临床获益的净提升，并通过多中心前瞻性研究与真实世界数据加以验证，明确两种细菌在不同胃癌亚型中的作用并探讨如何进行个体化治疗。整合基因组学、微生物组学以及免疫学研究成果，结合益生菌干预、免疫调控和抗菌治疗，为胃癌的早期诊断、个体化治疗和预后评估提供更多选择[45]。

总体而言，未来研究的关键挑战在于：（1）抗生素、质子泵抑制剂与幽门螺杆菌共感染等强混杂因素对因果推断的干扰，需要前瞻性记录与多变量/倾向评分等方法学控制；（2）不同取样基质与部位导致的空间与时间异质性，需要标准化操作程序与空间分辨技术加以解决；（3）干预研究需在有效性、耐药压力与微生态稳态之间取得平衡，并完善生物安全与伦理监管。若能在标准化检测—人群分层—干预联合—前瞻验证的路径上逐步推进，具核梭菌与鲍曼不动杆菌相关的微生态标志物与干预策略有望真正纳入胃癌的精准防治体系。

5 总结与展望

具核梭菌和鲍曼不动杆菌通过诱导慢性炎症、促进免疫逃逸、引发微生态失衡以及重塑肿瘤微环境等多种机制共同加速胃癌的发生和进展，二者发挥着重要的协同致癌作用。具核梭菌和鲍曼不动杆的高丰度与胃癌的侵袭性、复发率以及患者的预后密切相关，这两种细菌有望作为潜在的生物标志物用于胃癌的早期诊断以及预后评估，并为个体化治

疗提供新的靶点。未来的研究应聚焦于揭示具核梭菌和鲍曼不动杆菌在胃癌微环境中的具体作用机制，探索它们作为精准治疗靶点的应用潜力。通过检测这两种细菌的丰度，为胃癌早期筛查和治疗反应监测提供参考，从而为胃癌患者制定更加个性化的治疗方案，提升患者的治疗效果和生存质量。

参考文献

[1] BESSÈDE E, MÉGRAUD F. Microbiota and gastric cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 11-17.

[2] PETKEVICIUS V, LEHR K, KUPCINSKAS J, et al. *Fusobacterium nucleatum*: Unraveling its potential role in gastric carcinogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(35): 3972-3984.

[3] 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.

[4] ȘURLIN P, NICOLAE F M, ȘURLIN V M, et al. Could periodontal disease through periopathogen *Fusobacterium nucleatum* be an aggravating factor for gastric cancer?[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3885.

[5] WHITEWAY C, BREINE A, PHILIPPE C, et al. *Acinetobacter baumannii*[J]. Trends Microbiol, 2022, 30(2): 199-200.

[6] 李招吟倩, 谢静玲, 杨葵, 等. 鲍曼不动杆菌感染及治疗的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(8): 766-771.

[7] WANG N, FANG J Y. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer[J]. Trends Microbiol, 2023, 31(2): 159-172.

[8] GALASSO L, TERMITE F, MIGNINI I, et al. Unraveling the role of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: Molecular mechanisms and pathogenic insights[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(3): 368.

[9] ENGEVIK M A, DANHOF H A, RUAN W, et al. *Fusobacterium nucleatum* secretes outer membrane vesicles and promotes intestinal inflammation[J]. mBio, 2021, 12(2): e02706-20.

[10] ALON-MAIMON T, MANDELBOIM O, BACHRACH G. Fusobacterium nucleatum and cancer[J]. Periodontol, 2022, 89(1): 166-180.

[11] HU L, LIU Y, KONG X, et al. *Fusobacterium nucleatum* facilitates M2 macrophage polarization and colorectal carcinoma progression by activating TLR4/NF-κB/S100A9 cascade[J]. Front Immunol, 2021, 12: 658681.

[12] MCILVANNA E, LINDEN G J, CRAIG S G, et al. *Fusobacterium nucleatum* and oral cancer: A critical review[J]. BMC Cancer, 2021, 2(1): 1212.

[13] CHEN T, LI Q, WU J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes M2 polarization of macrophages in the microenvironment of colorectal tumours via a TLR4-dependent mechanism[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(10): 1635-1646.

[14] WU Q L, FANG X T, WAN X X, et al. *Fusobacterium nucleatum*-induced imbalance in microbiome-derived butyric acid levels promotes the occurrence and development of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30 (14): 2018-2037.

[15] QU R, ZHANG Y, MA Y, et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(23): e2205563.

[16] LI Z, LIU Y, HUANG X, et al. Nucleatum enhances oral squamous cell carcinoma proliferation via E-cadherin/β -Catenin pathway[J]. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 518.

[17] YE C, LIU X, LIU Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* in tumors: From tumorigenesis to tumor metastasis and tumor resistance[J]. Cancer Biol Ther, 2024, 25(1): 2306676.

[18] GEDEFIE A, DEMSIS W, ASHAGRIE M, et al. *Acinetobacter baumannii* biofilm formation and its role in disease pathogenesis: A review[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 3711-3719.

[19] 陈肖, 王立坤, 刘卫东, 等. 鲍曼不动杆菌的致病因子和耐药机制[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(2): 162-165.

[20] MORRIS F C, DEXTER C, KOSTOULIAS X, et al. The mechanisms of disease caused by *Acinetobacter baumannii* [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1601.

[21] VESEL N, ISELI C, GUEX N, et al. DNA modifications impact natural transformation of *Acinetobacter baumannii* [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(11): 5661-5677.

[22] TIKU V, KOFOED E M, YAN D, et al. Outer membrane vesicles containing OmpA induce mitochondrial fragmentation to promote pathogenesis of *Acinetobacter baumannii* [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 618.

[23] WENG Z, YANG N, SHI S, et al. Outer membrane vesicles from *Acinetobacter baumannii*: Biogenesis, functions, and vaccine application[J]. Vaccines (Basel), 2023, 12(1): 49.

[24] RAMIREZ M S, BONOMO R A, TOLMASKY M E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace[J]. Biomolecules, 2020, 10 (5): 720.

[25] MIAO Y, TANG H, ZHAI Q, et al. Gut microbiota dysbiosis in the development and progression of gastric cancer[J]. J Oncol, 2022, 2022: 9971619.

[26] MOHR A E, CRAWFORD M, JASBI P, et al. Lipopolysaccharide and the gut microbiota: Considering structural variation[J]. FEBS Lett, 2022, 596(7): 849-875.

[27] CHEN S, LEI Q, ZOU X, et al. The role and mechanisms of gram-negative bacterial outer membrane vesicles in inflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1157813.

（下转第85页）

[11] DUNHAM-SNARY K J, WU D, SYKES E A, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine[J]. Chest, 2017, 151(1): 181-192.
[12] CHEN T, NI M, WANG H, et al. The Reparative Effect of FOXM1 in Pulmonary Disease[J]. Lung, 2024, 203(1): 1.
[13] 王静涵, 杨立新. 叉头框蛋白A基因在进化、发育和疾病中的功能[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, 52(4): 869-881.
[14] 余海, 东亮颖, 单骄宇. Foxp3的功能调控及其相关信号传导通路的研究进展[J]. 重庆医学, 2024, 53(S2): 132-134.
[15] LI B, TENG C, YU H, et al. Alleviating experimental pulmonary hypertension via co-delivering FoxO1 stimulus and apoptosis activator to hyperproliferating pulmonary arteries [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(6): 2369-2382.
[16] BOURGEOIS A, LAMBERT C, HABBOUT K, et al. FOXM1 promotes pulmonary artery smooth muscle cell expansion in pulmonary arterial hypertension[J]. J Mol Med, 2018, 96(2): 223-235.
[17] RICCIOTTI E, HAINES P G, CHAI W, et al. Prostanoids in cardiac and vascular remodeling[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(3): 558-583.
[18] DURMUS S, ATAHAN E, AVCI KILICKIRAN B, et al. Significance of cyclooxgenase-2 gene polymorphism and related miRNAs in pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Biochem, 2022, 107: 33-39.
[19] FREDENBURGH L E, LIANG O D, MACIAS A A, et al. Absence of cyclooxygenase-2 exacerbates hypoxia-induced pulmonary hypertension and enhances contractility of vascular smooth muscle cells[J]. Circulation, 2008, 117(16): 2114-2122.
[20] YANG X, SHEARES K K, DAVIE N, et al. Hypoxic induction of COX-2 regulates proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27(6): 688-696.

（上接第48页）

[28] SHADAN A, PATHAK A, MA Y, et al. Deciphering the virulence factors, regulation, and immune response to *Acinetobacter baumannii* infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1053968.
[29] CHEN F, GUO S, LI Y, et al. *Fusobacterium nucleatum*-driven CX3CR1^{+} PD-L1^{+} phagocytes route to tumor tissues and reshape tumor microenvironment[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2442037.
[30] YASUDA T, WANG Y A. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: Implications for therapy development[J]. Trends Cancer, 2024, 10(7): 627-642.
[31] HOU W, ZHAO Y, ZHU H. Predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer: Current status and emerging prospects[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15321.
[32] ENGSTRAND L, GRAHAM D Y. Microbiome and gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(3): 865-873.
[33] ZHENG D, LIWINSKI T, ELINAV E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease[J]. Cell Res, 2020, 30(6): 492-506.
[34] DOUGHERTY M W, JOBIN C. Intestinal bacteria and colorectal cancer: Etiology and treatment[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2185028.
[35] WANG G, HUANG Y, ZHOU L, et al. Immunotherapy and targeted therapy as first-line treatment for advanced gastric cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 198: 104197.
[36] 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.
[37] ALMEIDA R S, WISNIESKI F, TAKAO REAL KARIA B, et al. CRISPR/Cas9 genome-editing technology and potential clinical application in gastric cancer[J]. Genes (Basel), 2022, 13(11): 2029.
[38] LIU Q, WANG L, HE D, et al. Application value of antimicrobial peptides in gastrointestinal tumors[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16718.
[39] ZHOU C B, ZHOU Y L, FANG J Y. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy[J]. Trends Cancer, 2021, 7(7): 647-660.
[40] 罗晓霞, 覃思华, 王晖迪, 等. 细菌外囊泡在疾病发生发展中的作用机制及应用前景[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(5): 915-924.
[41] HUANG W, MENG L, CHEN Y, et al. Bacterial outer membrane vesicles as potential biological nanomaterials for antibacterial therapy[J]. Acta Biomater, 2022, 140: 102-115.
[42] LI N, YU Y, CHEN Q, et al. A gene delivery system with autophagy blockade for enhanced anti-angiogenic therapy against *Fusobacterium nucleatum*-associated colorectal cancer[J]. Acta Biomater, 2024, 183: 278-291.
[43] MONDAL S, ADHIKARI N, BANERJEE S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview[J]. Eur J Med Chem, 2020, 194: 112260.
[44] GETHINGS-BEHNCKE C, COLEMAN H G, JORDAO H W T, et al. *Fusobacterium nucleatum* in the colorectum and its association with cancer risk and survival: A systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol, 2020, 29 (3): 539-548.
[45] GUAN W L, HE Y, XU R H. Gastric cancer treatment: Recent progress and future perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 57.