

胃内微生态在胃癌发生过程中作用的研究进展

纪若愚[#], 曹馨元[#], 张亦臻, 王 强, 吴 晰, 杨莹韵^{*}, 杨爱明^{*}

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 消化内科, 北京 100730)

摘要:胃内存在独特的微生态系统,其稳态的破坏与胃癌的发生密切相关。胃癌的发生伴随着胃黏膜菌群失调,表现为菌群多样性下降和菌群构成改变。菌群失调则进一步诱发胃内代谢环境的紊乱,驱动了有助于胃癌发生和发展的肿瘤微环境的形成。探究胃内微生态参与胃癌发生的作用机制有利于为胃癌的诊断和治疗提供新思路。

关键词:胃微生态;胃癌;菌群失调

中图分类号:N19 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2022.12.1960

Research progress on the role of gastric microecology in gastric carcinogenesis

JI Ruo-yu[#], CAO Xin-yuan[#], ZHANG Yi-zhen, WANG Qiang, WU Xi, YANG Ying-yun^{*}, YANG Ai-ming^{*}

(Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Human stomach has a unique microbial ecosystem, and the disruption of its homeostasis is closely associated with the development of gastric cancer (GC). Gastric carcinogenesis is correlated with the dysbiosis of gastric mucosal microbiota, which is characterized by the decrease of biological diversity and alterations of the composition. The microbiota dysbiosis further induces metabolic disorders and triggers the formation of tumor microenvironment in the stomach which contributes to the development and progression of GC. Exploring the role of gastric micro-ecology in gastric carcinogenesis may provide new insights into the diagnosis and treatment for GC.

Key words: gastric microbiota; gastric cancer; microbiota dysbiosis

胃癌(gastric cancer, GC)是中国常见的消化道恶性肿瘤,其发生与发展与多种因素相关。近年来,胃内微生态(gastric microbiology)在胃癌发生过程中的作用受到关注。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是公认的胃癌发生的危险因素,1994年被国际癌症研究中心列为I类致癌物^[1]。然而,*H. pylori*感染的胃炎患者中只有约1%会最终发展为胃癌,并且根除其感染并不能完全阻止胃癌

的发生^[2]。随着测序技术的发展,胃内其他菌群不断被鉴定,并被发现与胃癌发生也存在着紧密的联系^[3]。近年的研究揭示了*H. pylori*主要参与了胃癌发生的早期过程,其定植导致胃内微生态失衡,进一步引发菌群构成的改变,而失调的菌群则主导了胃癌发生的后期过程^[3]。同时,菌群失调诱发了胃内功能基因表达和代谢途径的改变,特定代谢途径的激活则驱动了有助于胃癌发生和发展的肿瘤微环境

收稿日期:2021-07-28 修回日期:2022-01-07

基金项目:北京协和医院青年科研基金(PUMCH201911356)

^{*}通信作者(corresponding author): yangyingyun@pumch.cn; yangam2020@126.com

[#]对本文有相同贡献

的形成^[4-5]。本文主要就胃癌发生过程中胃黏膜菌群多样性、构成及代谢环境的改变进行探讨,以期为进一步研究胃内微生态在胃癌发生中的参与机制提供理论基础。

1 胃黏膜菌群

高通量测序技术的发展弥补了传统培养技术的局限,精确而全面地揭示了胃黏膜独特的菌群构成。因胃内的酸性环境及严苛的抗菌机制,胃黏膜菌群的密度仅为 $10^1 \sim 10^3$ 集落形成单位(colony-forming units, CFU)/mL。正常胃黏膜菌群构成在个体间存在一定的差异。在菌群构成中,相对丰度大于 1% 的优势菌门包括:变形菌门、厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和梭形菌门(表 1)^[6-11]。另外,蓝细菌门在部分研究中也被列为优势菌门^[8-9]。其中,变形菌门和厚壁菌门两者的相对丰度总和达到 70% ~ 90%,在胃黏膜菌群构成中占据主导地位。菌属水平的研究结果则展现出更大的差异,在两个及以上研究中提到的非螺杆菌优势菌属包括:链球菌属、普雷沃菌属、不动杆菌属、嗜血杆菌属、盐单胞菌属、放线菌属、奈瑟菌属、韦荣球菌属和梭杆菌属(表 1)^[6-11]。生理状态下,胃黏膜菌群之间及菌群与胃内微环境之间相互作用,共同维持着胃内微生态的稳态。

2 胃内微生态改变与胃癌发生

在胃癌发生过程中,胃内酸度的降低与免疫反应的参与破坏了胃内微生态平衡,引发菌群失调。而富集的特定菌群则通过改变胃内代谢环境进一步

影响着胃癌的发生和发展。

2.1 菌群 α 多样性的改变

α 多样性(α diversity)是反映微生物群落的丰度和多样性最直观且最常用的指标,可以进一步被操作分类单元(Operational Taxonomic Units, OTUs)、Shannon 指数、Simpson 指数、Chao 1、ACE 和 PD whole tree 等定量参数衡量。菌群 α 多样性的下降对于菌群紊乱具有较高的提示价值。胃黏膜菌群的 α 多样性在浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠化生→上皮内瘤变→胃癌的胃癌发生过程中呈现逐步下降的趋势^[4-5,8]。高级别胃癌组织相比于低级别胃癌组,其菌群 α 多样性则进一步下降^[12]。其原因可能是由于伴随胃癌的发生和发展,高胃酸环境的破坏和胃内代谢的紊乱不再利于原有菌群的定植^[5,13],导致优势菌群的转变和菌群多样性的下降。而有趣的是,有部分基于手术病理样本比较胃癌组织和癌旁组织菌群的研究发现,癌旁组织的菌群 α 多样性甚至低于胃癌组织^[14],其原因尚不明确,或许提示癌变部位在胃内菌群失调的背景下出现了特定菌种的富集。

2.2 菌群构成的改变

胃癌组织和非胃癌组织的菌群构成存在较大的差异。在菌门水平,胃癌和非胃癌组织的菌群都主要由变形菌门构成,其相对丰度超过 70%,其次是厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和梭形菌门^[14-15]。胃癌的发生伴随着变形菌门的减少和厚壁菌门的富集^[4,8]。一项研究将变形菌门进一步划分为螺杆菌属和非螺杆菌属,发现螺杆菌属的相对丰度从浅表

表 1 胃内优势菌门和非螺杆菌菌属

Table 1 Dominant phyla and non-*Helicobacter pylori* genera of the gastric microbiome

菌门	菌属	革兰阳性/阴性
变形菌门(<i>Proteobacteria</i>)	嗜血杆菌属(<i>Haemophilus</i>) ^[7-8,10-11]	阴性
	奈瑟菌属(<i>Neisseria</i>) ^[7,10-11]	阴性
	不动杆菌属(<i>Acinetobacter</i>) ^[8-9]	阴性
	盐单胞菌属(<i>Halomonas</i>) ^[6,8-9]	阴性
厚壁菌门(<i>Firmicutes</i>)	链球菌属(<i>Streptococcus</i>) ^[6-9,11]	阳性
	韦荣球菌属(<i>Veillonella</i>) ^[7,11]	阳性
放线菌门(<i>Actinobacteria</i>)	放线菌属(<i>Actinomyces</i>) ^[7,10]	阴性
拟杆菌门(<i>Bacteroidetes</i>)	普雷沃菌属(<i>Prevotella</i>) ^[6-9,11]	阴性
梭形菌门(<i>Fusobacteria</i>)	梭杆菌属(<i>Fusobacterium</i>) ^[6,10]	阴性

性胃炎组织中的 41.7% 下降到胃癌组织中的 5.9%,而非螺杆菌属的相对丰度则从胃炎组的 27.1%上升到胃癌组的 64.3%,这一变化归因于癌变后的胃黏膜环境不再适宜 *H. pylori* 这一螺杆菌属中的绝对优势菌种的定植^[15]。然而,针对胃癌发生过程中放线菌门、拟杆菌门和梭形菌门相对丰度的变化,各研究结果尚未达成一致^[5-6,14-15]。考虑到这 3 种菌门的相对丰度较小,且各研究样本量有限,对于结果的解读需要慎重,这也提示了进一步研究的方向和价值。

菌属水平的改变更加复杂(表 2),其变化规律可以归纳为以下 3 点:口腔菌群的富集、产亚硝基菌群的富集和产乳酸菌群的富集。多个研究报道了口腔菌群如链球菌属、消化链球菌属和普雷沃菌属等在胃癌组织中的富集^[4-6,8,14],尽管个别研究呈现出相反的结果^[15]。口腔菌群被发现与多种消化道肿瘤如结直肠癌和胰腺癌的发生相关,其相对丰度的增加对这些疾病具有一定的诊断价值^[16-17]。这一点在胃癌中也有相似的临床应用前景,基于 5 种口腔致病菌构建的非侵入性诊断模型被证实可有效鉴

别胃癌和胃炎^[5]。然而口腔菌群参与胃癌发生的具体机制尚不清楚,仍需更多研究进一步明确。N-亚硝基化合物(N-nitroso compounds, NOCs)是潜在的致癌物,也与胃癌发生的风险增高有关^[18]。产亚硝基菌群如韦荣球菌属、梭菌属和流感嗜血杆菌属在胃癌组织中富集^[8,11,15,19],并进一步通过催化含氮化合物的亚硝化增加外源性 NOCs 的合成,参与胃癌的发生。另外,产乳酸菌群如乳杆菌属和链球菌属的相对丰度在胃癌组织中更高^[6,20]。产乳酸菌群的富集增加了胃内微环境中外源性乳酸的合成。随着对 Warburg 效应的深入理解,乳酸被认为不仅是肿瘤细胞无氧糖酵解的产物,更是无氧糖酵解的目的。乳酸在肿瘤微环境中参与了炎症反应、上皮间充质转化、血管新生、转移等一系列肿瘤发生和发展的过程^[21]。

2.3 胃内功能基因表达和代谢环境的改变

随着代谢组学的发展,研究者不再局限于鉴定胃癌发生过程中富集的特定菌株,转而从胃内微生态环境的功能和代谢层面探寻胃癌发生的机制。胃癌组织和非癌组织在核苷酸、氨基酸和无机离子的

表 2 胃癌发生和胃黏膜菌群构成改变

Table 2 Alternations in mucosal microbiota composition during gastric carcinogenesis

菌门	菌属	革兰阳性/阴性	相对丰度变化趋势
变形菌门(<i>Proteobacteria</i>)	螺杆菌属(<i>Helicobacter</i>)	阴性	减少 ^[5-6,14-15]
	盐单胞菌属(<i>Halomonas</i>)	阴性	增加 ^[6,8]
	不动杆菌属(<i>Acinetobacter</i>)	阴性	减少 ^[5,8] / 增加 ^[14]
	奈瑟菌属(<i>Neisseria</i>)	阴性	减少 ^[15] / 增加 ^[4]
	鞘氨醇单胞菌属(<i>Sphingomonas</i>)	阴性	增加 ^[8,14] / 减少 ^[6,11]
	假单胞菌属(<i>Pseudomonas</i>)	阴性	减少 ^[6,8]
	希瓦氏菌属(<i>Shewanlla</i>)	阴性	增加 ^[6,8]
厚壁菌门(<i>Firmicutes</i>)	链球菌属(<i>Streptococcus</i>)	阳性	增加 ^[4-6,8,14] / 减少 ^[15]
	乳杆菌属(<i>Lactobacillus</i>)	阳性	增加 ^[6,15,19]
	乳球菌属(<i>Lactococcus</i>)	阳性	减少 ^[14,19]
	芽孢杆菌属(<i>Bacillus</i>)	阳性	增加 ^[6,14]
	消化链球菌属(<i>Peptostreptococcus</i>)	阳性	增加 ^[5,14]
	月形单胞菌属(<i>Selenomonas</i>)	阴性	增加 ^[6,14]
	梭菌属(<i>Clostridium</i>)	阳性	增加 ^[15,19]
放线菌门(<i>Actinobacteria</i>)	丙酸杆菌属(<i>Propionibacterium</i>)	阳性	增加 ^[6]
拟杆菌门(<i>Bacteroidetes</i>)	普雷沃菌属(<i>Prevotella</i>)	阴性	增加 ^[4,8,14]
梭形菌门(<i>Fusobacteria</i>)	梭杆菌属(<i>Fusobacterium</i>)	阴性	增加 ^[5-6,19]

转运等诸多代谢途径上存在显著差异^[6]。在胃癌组织微环境中,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)合成途径的表达上调,而短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)合成途径的表达下调^[7]。LPS作为Toll样受体的微生物配体,通过诱导肿瘤微环境中的慢性炎症反应促进肿瘤的发生^[4]。SCFAs是胃肠道微生物产生的主要代谢产物,通过维持胃肠道微生态稳态及肠黏膜完整性和屏障功能起到抑癌作用。最新研究还提示,SCFAs合成的增多使得实体肿瘤患者更能够从免疫检查点抑制剂治疗中获益^[22]。因此,胃内微环境中SCFAs合成途径的下调可能与更高的胃癌发生率和不良预后相关。相比于浅表性胃炎组织,嘌呤代谢相关蛋白和肽聚糖在胃癌组织中出现显著富集^[5]。嘌呤是核苷酸的基本成分,其代谢紊乱与细胞异常增殖和肿瘤发生相关^[23]。肽聚糖的富集则增加肠黏膜通透性促发局部炎症反应,从而诱导胃肠道肿瘤的发生^[24]。另外,胃癌组织的亚硝酸盐还原酶功能也显著强于胃炎组^[15],这与前文所述产亚硝基菌群在癌组织中的富集相印证。目前,关注胃内

微生态功能分析的研究数量有限,难以对现有研究结果进行系统性比较和归纳,仍需大量研究进一步验证现有发现。

3 问题与展望

胃内微生态稳态的破坏包括菌群失调和相应的功能基因及代谢环境的改变参与了胃癌的发生。明确胃癌发生过程中胃内菌群的变化规律对于胃癌的诊断和治疗具有一定的临床价值,例如菌群失调指数的建立有助于辅助胃癌的早期诊断^[5,15]。但考虑到现有研究均是病例数有限的回顾性研究,其对于胃癌发生和菌群失调的因果关系的探究存在局限性,因此对研究结果的解读仍需慎重。迄今为止,胃内菌群的复杂性和不可控性在一定程度上制约了基于人群的前瞻性研究的开展。INS-GAS小鼠模型在探究幽门螺杆菌感染参与胃癌发生的机制上做出了重要贡献^[25],借助动物模型进一步探究菌群失调在胃癌发生中的致病机制或许是可行的思路。胃内微生态的深入研究势必为胃癌的发病机制、诊断和治疗提供新的理论依据。

参考文献:

- [1] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, *et al.* Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:4012. doi:10.3390/ijms21114012.
- [2] Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2019,22: 435-445.
- [3] Li J, Perez Perez GI. Is there a role for the non-*Helicobacter pylori* bacteria in the risk of developing gastric cancer? [J].*Int J Mol Sci*, 2018,19: 1-9.
- [4] 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 Mi*, 2018,8: 433. doi:10.3389/fcimb.2018.00433.
- [5] Coker OO, Dai Z, Nie Y, *et al.* Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis [J]. *Gut*, 2018, 67: 1024-1032.
- [6] 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]. *EBio-Medicine*, 2019,40: 336-348.
- [7] Gantuya B, El Serag HB, Matsumoto T, *et al.* Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2020,51: 770-780.
- [8] 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.doi:10.3389/fmicb.2020.00997.
- [9] Ren R, Wang Z, Sun H, *et al.* The gastric mucosal-associated microbiome in patients with gastric polyposis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 13817. doi: 10.1038/s41598-018-31738-2.
- [10] Li TH, Qin Y, Sham PC, *et al.* Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis [J]. *Sci Rep*,

- 2017,7: 44935.doi:10.1038/srep44935.
- [11] Jo HJ, Kim J, Kim N, *et al.* Analysis of gastric micro-biota by pyrosequencing: minor role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis[J]. *Helicobacter*, 2016,21: 364-374.
 - [12] Yu G, Hu N, Wang L, *et al.* Gastric microbiota features associated with cancer risk factors and clinical outcomes: a pilot study in gastric cardia cancer patients from Shanxi, China[J]. *Int J Cancer*, 2017,141: 45-51.
 - [13] Engstrand L, Graham DY. Microbiome and gastric cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2020,65: 865-873.
 - [14] Chen XH, Wang A, Chu AN, *et al.* Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared with non-cancer tissues[J]. *Front Microbiol*, 2019,10: 1261. doi: 10.3389/fmicb.2019.01261.
 - [15] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, *et al.* Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota [J]. *Gut*, 2018, 67: 226-236.
 - [16] Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, *et al.* Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study[J]. *Gut*, 2018,67: 120-127.
 - [17] Flemer B, Warren RD, Barrett MP, *et al.* The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive [J]. *Gut*, 2018,67: 1454-1463.
 - [18] Jakszyn P, Bingham S, Pera G, *et al.* Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study[J]. *Carcinogenesis*, 2006,27: 1497-1501.
 - [19] Hsieh YY, Tung SY, Pan HY, *et al.* Increased abundance of clostridium and fusobacterium in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan [J]. *Sci Rep*, 2018,8: 158.doi:10.1038/s41598-017-18596-0.
 - [20] 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. doi:10.3389/fcimb.2021.559148.
 - [21] Ippolito L, Morandi A, Giannoni E, *et al.* Lactate: a metabolic driver in the tumour landscape[J]. *Trends Biochem Sci*, 2019,44: 153-166.
 - [22] Nomura M, Nagatomo R, Doi K, *et al.* Association of short-chain fatty acids in the gut microbiome with clinical response to treatment with nivolumab or pembrolizumab in patients with solid cancer tumors [J]. *JAMA Network Open*, 2020,3: e202895. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2895.
 - [23] Yin J, Ren W, Huang X, *et al.* Potential mechanisms connecting purine metabolism and cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1697. doi: 10.3389/fimmu.2018.01697.
 - [24] Sheikh A, Taube J, Greathouse KL. Contribution of the microbiota and their secretory products to inflammation and colorectal cancer pathogenesis: the role of toll-like receptors[J]. *Carcinogenesis*, 2021,42:1133-1142.
 - [25] Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, *et al.* Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia[J]. *Gastroenterology*, 2011,140: 210-220.