

胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展

李康, 聂玉强

背景资料

胃癌仍然是全球癌症死亡第二大原因, 此前幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染一直被认为是其发生的重要因素, 而近来随着人类微生物组计划的进行, 胃肠道微生态失调与胃部恶性肿瘤关系正在逐渐引起研究者的关注。

李康, 聂玉强, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化科 广东省广州市 510180

李康, 西藏自治区人民医院消化内科 西藏自治区拉萨市 850000

李康, 副主任医师, 医学博士, 主要从事高原胃肠疾病的临床诊治及基础研究。

基金项目: 国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2013BAI05B04; 广东省自然科学基金资助项目, No. 2014A030313679.

作者贡献分布: 李康查阅文献并写作; 聂玉强教授指导校对。

通讯作者: 聂玉强, 教授, 510180, 广东省广州市盘福路1号, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化科。
nieyq@medmail.com.cn
电话: 020-81045106

收稿日期: 2016-03-14
修回日期: 2016-04-06
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer

Kang Li, Yu-Qiang Nie

Kang Li, Yu-Qiang Nie, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Kang Li, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Supported by: the National "Twelfth Five-Year" Plan for Science & Technology Support of China, No. 2013BAI05B04; the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313679.

Correspondence to: Yu-Qiang Nie, Professor, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital of Guangzhou Medical University, 1 Panfu Road, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. nieyq@medmail.com.cn

Received: 2016-03-14
Revised: 2016-04-06
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

The human body and microorganisms present in the body form a symbiotic system as the relationship between eukaryotes and prokaryotes. Therefore, it is not enough to study human diseases only in terms of human body. Recent studies have pointed out that microorganisms are involved in the occurrence of a large number of malignant tumors. According to a conservative estimate, at least 15% of cancer cases are associated with infectious agents. Gastric cancer is the second major cause of global cancer deaths. For a long period of time, researchers believe that *Helicobacter pylori* associated with chronic gastritis is the strongest risk factor for the occurrence of gastric cancer. However, with the progress of molecular biology research, it has been found that there is a close interaction between the large microbial flora and *Helicobacter pylori* in the gastrointestinal tract. The changes of microbial community composition have important effects on the formation, development and intervention of gastric cancer. This article will review the occurrence and development of gastrointestinal microorganism and gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

Key Words: Gastrointestinal micro-ecology; Microbial dysbiosis; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*

Li K, Nie YQ. Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2324-2330 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2324.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2324>

摘要

人体与依附其存在的微生物组成了类似真核生物与原核生物相互作用的共生系统, 因此研究人类的疾病仅着眼于人体自身角度是不够的. 近年来研究发现, 微生物参与了大量恶性肿瘤的发生, 据保守估计, 至少15%的癌症病例与传染性病原体有关. 胃癌是全球癌症死亡的第二大原因, 很长时期内研究者主要认为与慢性胃炎发生相关的幽门螺杆菌是引起胃癌发生的最强风险因素. 但是, 随着分子生物学研究的进展, 人们逐渐发现胃肠道中庞大的微生物菌群与幽门螺杆菌之间同样存在密切的相互作用, 其群落组成变化对胃癌的形成、发展及干预同样具有重要的影响. 本文将就胃肠道微生物与胃部肿瘤的发生发展关系进行综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃微生态; 微生态失调; 胃癌; 幽门螺杆菌

核心提示: 人体存在数量庞大的微生物菌群, 微生态失调与炎症反应及肿瘤的发生密切相关, 之前的研究热点主要集中于单一菌群如幽门螺杆菌与胃癌的关系, 近来, 部分学者注意到胃肠道菌群在消化系统肿瘤产生的影响作用.

李康, 聂玉强. 胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2324-2330 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2324.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2324>

0 引言

人体依赖于与之共生的微生物进行营养摄取、免疫调节以及新陈代谢以维持健康. 近年来, 大量研究结果表明共生细菌通过营养、免疫反应以及调节代谢等方式发挥作用, 保护宿主健康^[1,2]. 然而机体与共生菌群相互依赖的平衡被打破, 则表现为微生态失调. 已有研究^[3-9]证

明微生态失调将导致人体结肠、胃、食道、胰腺、咽喉、乳腺以及胆囊等部位的肿瘤发生, 并与宿主的炎症反应密切相关. 在健康个体中, 胃肠道微生物可以作为共生体发挥保护作用, 阻止病原体入侵并预防肿瘤发生^[10]. 作为一种常见的恶性肿瘤, 尽管近年来胃癌的发病率和死亡率有所下降, 但他仍然是全球癌症死亡的第二大原因, 约占新诊断病例的10%^[11,12]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的重要因素, 并且由于在发展中国家 *H. pylori* 的存在更为广泛, 使得胃癌的发病率有所增加^[13]. 特定病原菌与癌症的关系现已经成为广泛研究的课题, 一直以来大多数研究集中在病原菌(*H. pylori*)在胃癌发生发展中的作用, 而胃肠道微生态与胃癌的相互关系关注较少. 本文将就胃肠道微生态失调与胃癌的发生发展关系作一综述.

1 微生态平衡与失调

1.1 微生态平衡的重要意义 人体消化道内约定植有100万亿个微生物, 这个数字是人体内细胞数的10倍, 主要分布在皮肤、口腔、消化道、呼吸道以及泌尿生殖道, 通常对人体是有益且必需的, 称为正常微生物群^[14]. 在长期的自然演化过程中, 正常微生物菌群之间, 菌群与宿主之间, 菌群、宿主与环境之间始终存在一种动态平衡, 相互依存也相互制约. 当微生态体系处于平衡状态时, 正常菌群可以通过空间和营养争夺、刺激宿主免疫应答等抵抗外籍菌群的入侵, 同时参与物质代谢并发挥抗肿瘤作用. Heiman等^[15]指出保持个体健康需要多样性的肠道微生物群落, 而饮食多样性的降低将改变人类肠道菌群的丰富度, 进而引起多种常见疾病. 最近, 研究者通过对狩猎采集者、传统农业生产者以及西方工业化社会中人群肠道的微生物组成测序分析, 发现传统细菌种群丰度在这三种人群中逐渐减少, 提示饮食结构的衍化可能是人类肠道菌群进化的重要驱动力, 也是西方人代谢紊乱相关疾病产生的原因^[16]. 随着人类微生物组计划(Human Microbiome Project)的进行, 人们认识到了在胃肠道的每一个部位都存在着独特的微生物群落, 有必要对这些微生态系统进行深入调查以确定其对健康和疾病的影响^[17].

1.2 微生态失调的定义及分类 健康的人体中,

■ 研究前沿

随着基因组学以及生物信息学分析的广泛应用, 利用分子生物学相关技术对胃肠道微生物组成进行分析及操作将是胃部疾病以及恶性肿瘤的治疗和预防研究令人兴奋的新领域.

■ 相关报道

人们对胃肠道微生物的研究, 从最初与消化健康、肥胖之间的关联, 正在逐渐延伸到免疫系统以及癌症, McKenney等在*Cell*杂志撰文指出, 抵抗病原体在肠道中的侵占是人体胃肠道微生物的重要功能之一, 因此重建微生物群将是一种胃肠道疾病治疗很有前途的方法。

微生物菌群作为一个共生体, 可以阻止病原体入侵和防止肿瘤的发生, 而当这种共生的微妙平衡被中断, 表现为微生态失调则将导致机体的疾病过程, 其中也包括癌症^[10,18]。微生态失调是正常微生物菌群之间, 微生物与宿主之间的平衡被破坏, 由生理性组合变为病理性组合的状态。一般区分为菌群失调, 定位转移以及宿主转换^[4,19]。

1.3 引起微生态失调的可能因素 引起微生态失调的原因主要有以下几个方面: (1) 抗生素治疗过程中对致病菌抑制的同时也影响了正常菌群的存活^[20]; (2) 宿主的不同生理状态引起的菌群防御屏障被破坏, 可能引起正常菌群比例失调、转移至其他非正常部位等^[21,22]; (3) 胃肠道动力的异常可能导致菌群失调的形成^[23]; (4) 饮食结构单一或无纤维食物可能影响菌群的生态平衡, 导致菌群发生变化^[24]; (5) 胃肠道免疫屏障受损可能引起需氧菌及厌氧菌大量繁殖, 破坏菌群平衡^[25]。

2 微生态失调对胃部肿瘤的影响

*H. pylori*的发现推翻了对胃的认知, 他并非一个无菌器官。而现在, 经过鉴定我们已经知道人类的胃部存在着上百种细菌组成的微生物群落, 多属于厚壁菌门(包括乳酸杆菌、链球菌、梭状芽孢杆菌、韦荣菌属)、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门(如双歧杆菌)、梭杆菌等, 发挥维持胃稳态的作用^[26,27]。最常见的菌群包括链球菌, 乳酸杆菌, 类杆菌, 大肠杆菌, 金黄色葡萄球菌以及其他生存于此的细菌, 可能通过制造活性氧或者调节炎症反应等影响*H. pylori*相关的胃部疾病。

2.1 胃肠道菌群在胃部疾病组织、胃癌组织及正常组织中的区别 *H. pylori*是一种革兰氏阴性菌病原体, 与胃炎、胃酸过少、十二指肠溃疡、胃癌相关。尽管*H. pylori*全球感染率在下降, 但仍感染着世界50%的人口。在正常的酸性胃组织中的微生物菌群, 一般以少量非*H. pylori*为主, 多为韦荣氏球菌属, 乳杆菌属和梭菌属^[28]。与消化不良患者胃内菌群比较, 胃癌患者胃内细菌数量有所增加, *H. pylori*数量相对减少, 优势菌群主要包括链球菌、乳酸菌、韦荣球菌等, 这可能与胃酸减少、pH升高, 产生有利于细菌生长的微环境有关, 进而破坏胃内微环境平衡, 并产生过量代谢产物损伤胃部黏膜以及

诱发癌变^[29]。

2.2 *H. pylori*对胃癌的可能影响 在自发性胃癌INS-GAS小鼠模型中, *H. pylori*感染加速了胃上皮内癌变的发展, 而对小鼠感染早期进行抗生素处理根除*H. pylori*能够显著抑制肿瘤的进展^[30]。研究发现在*H. pylori*黏膜相关感染者中出现了黏膜相关淋巴组织感染向胃淋巴瘤的进展, 而当*H. pylori*被根除后, 患者的胃部肿瘤以及促肿瘤增殖淋巴组织逐渐消失, 这成为*H. pylori*对胃癌转化的关键证据^[31]。目前研究结果表明, *H. pylori*的两个毒力因子VacA及CagA, 具有一定的致癌潜能。VacA在所有*H. pylori*菌株中都存在, 他们存在一定的DNA序列变异, 导致细胞毒性以及引起疾病的严重程度存在差异^[32]。Cag致病基因岛作为一组基因簇, 并不在所有*H. pylori*菌株中表达, Cag致病岛基因编码的蛋白能够形成IV型细菌分泌系统(type IV secretion system, T4SS)作为进入宿主细胞的细菌成分, 而CagA是其中一种主要组成成分, 进入胃上皮细胞后能够被磷酸化, 并引起细胞形态畸变^[33]。对小鼠进行过表达CagA操作能够导致其胃黏膜上皮细胞增殖及癌化, 因此, 将CagA定义为细菌癌蛋白^[34]。当幽门螺旋杆菌持续感染胃黏膜引发炎症级联反应, 疾病进展为萎缩性胃炎, 进一步降低胃酸分泌能力, 并增加患胃癌的几率^[13]。

2.3 *H. pylori*与其他菌群在胃癌进展中的作用关系 胃腺癌是*H. pylori*引起的胃萎缩、组织化生、癌变的最终阶段, 黏膜萎缩似乎是胃癌发生的重要环节, 虽然目前针对*H. pylori*感染的治疗方案某些时候能够限制癌症的发展, 但是仍有很多病变频繁进展为癌症^[1]。与严重萎缩性胃炎类似, 在胃癌发展过程中, 胃环境的pH上升, 引起细菌数量的增加, 双歧杆菌和乳酸杆菌、韦荣氏球菌和链球菌显著增加^[35]。那么, 胃肠道微生物群与*H. pylori*存在怎样的相互作用, 或者说, 胃肠道微生物群是否促进了*H. pylori*的恶性作用以及*H. pylori*是否通过影响微生物菌群发挥致癌作用, 值得讨论^[36]。最近大量的动物实验结果显示长期的*H. pylori*感染将破坏胃肠道菌群, 与未感染组比较, *H. pylori*阴性小鼠体内双歧杆菌、球形梭菌、柔嫩梭菌大量减少, 而阿托波氏菌群相对增加, 提示在*H. pylori*长期感染下, 胃内原生菌群可能受到干扰, 并应激产生变化以抑制*H. pylori*^[37]。

Lertpiriyapong等^[38]对无菌的INS-GAS小鼠移植梭状芽胞杆菌、乳酸菌以及拟杆菌三种菌群, 与对照组小鼠比较, 被移植相关菌群的小鼠表现明显的胃部病理变化, 如胃部炎症、上皮增生以及发育不良等, 而且, 感染7 mo后, 其中43%的小鼠发展为胃部肿瘤。关于微生物群落对胃癌的影响研究仍需要借助测序技术以及生物信息学系统分析胃组织内的菌群组成进行深入分析。

3 微生态调节在胃癌治疗方面的作用

3.1 微生态制剂 近年来针对*H. pylori*感染多采用标准三联以及其他抗生素, 这也导致*H. pylori*耐药性增加, 而微生态制剂能够抑制*H. pylori*与黏膜上皮细胞之间的吸附作用, 抑制炎症反应, 起到很好的辅助治疗效果^[39]。微生态制剂主要包括益生菌、益生元及合生元。益生菌主要包括乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、酵母菌、地衣芽孢杆菌等; 益生元是指促进体内益生菌生长的不被人体消化的食物成分; 合生元是两者混合的成分^[40-43]。其中在成人及儿童中, 对乳杆菌的研究较为广泛。

3.2 益生菌预防胃黏膜癌变 体外实验验证了三种乳杆菌(罗伊氏乳杆菌、约氏乳杆菌及鼠乳杆菌)组合能够抑制*H. pylori*生长, 表明一些肠道微生物能够有助于预防*H. pylori*感染^[44]。目前, 临床上已使用益生菌预防及治疗肠易激综合征、炎症性肠病、细菌或病毒性腹泻以及结肠肿瘤等胃肠疾病, 但关于益生菌对于胃部肿瘤的治疗研究的报道较为少见^[4,5]。研究认为益生菌对胃黏膜癌变的影响可能与以下机制相关: 保护胃黏膜并稳定胃肠道的屏障功能, 两种益生菌混合物处理能够上调表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等细胞因子水平加速胃溃疡愈合^[6]; 与病原菌竞争生存环境, 如乳酸杆菌能够抑制*H. pylori*生长以及感染胃上皮细胞^[7]; 代谢降解潜在的致癌物质, 体外实验验证乳酸菌能够代谢或吸附芳香胺等物质^[8]; 抗炎反应, 乳酸菌通过抑制Smads家族蛋白7/核因子-κB(SMAD family member 7/nuclear factor κB, smad7/NF-κB)信号途径减轻了*H. pylori*引起的胃部炎症反应^[44]; 能够合成抗肿瘤或抗诱变化合物, 双歧杆菌能够生成针对*H. pylori*的抗菌肽, 发挥生物学抑制作用^[37]; 影响胃黏膜细胞增殖以及多胺代谢, 丙酸杆菌

发酵的牛奶能够诱导胃癌细胞系HGT-1的细胞凋亡^[4]。

3.3 其他生物学手段 通过mRNA及miRNA表达谱对*H. pylori*阳性及阴性的原发性胃弥漫大B细胞淋巴瘤(primary gastric diffuse large B-cell lymphomas, PG-DLBCL)分析发现, 在*H. pylori*阳性的PG-DLBCL中, 转录因子E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box-binding protein 1, ZEB1)的表达受到miR-200的抑制, 而ZEB1能够抑制B细胞生发中心主要转录因子BCL的表达, 这提示我们通过分子生物学手段抑制*H. pylori*阳性的弥漫性大B细胞淋巴瘤中miR-200的表达, 能够解除对ZEB1的表达抑制, 进而降低BCL水平并抑制*H. pylori*阳性的PG-DLBCL的扩散^[45]。另外, 基于基因水平操作进行某些特定酶的表达或敲除的转基因微生物结合饮食干预, 能够帮助机体产生更高水平的抑癌物质, 或者降低促肿瘤物质或细菌的水平^[46]。Whary等^[47]首次报道了对INS-GAS小鼠进行蠕虫共感染能够抑制*H. pylori*引起的胃萎缩等胃癌前病变, 并阻止*H. pylori*引起的胃部菌群的变化, 虽然内在机制并不明确, 但该结果提示了一种抑制慢性胃炎进展为胃癌的潜在策略。

4 结论

微生物与癌症的发生及进展过程的关系不应再简单视为病原体-疾病的关系。证据表明, 胃肠道菌群能够通过促进细胞凋亡、抑制细胞增殖以及炎症发生等方面发挥促进健康、预防疾病等作用^[48,49]。而机体产生炎症反应则可能破坏平衡, 难以抵抗病原微生物入侵。当病原微生物在胃肠道发生定植, 则将进一步产生炎症以及毒性蛋白或致癌代谢产物。因此, 胃肠道微生态失调可能导致病原微生物的入侵而增加胃癌发生的可能。重建胃肠微生态菌群, 维持胃肠的微生态平衡状态有助于维持人体健康^[50]。深入研究胃肠微生态平衡与失调状态的具体差异及关系, 将有助于开发利用胃肠微生态相关资源维护健康的手段。比如, 通过对胃肠道微生物组成的详细分析可能对一些具有特异性微生物模式的肿瘤预后及鉴定提供一定指示作用^[51]。这其中, 研究者可能需要对相关因素及影响进行深入调查, 如针对某些特定微生物在前瞻性实验中进行改变或消除, 进而对癌症的发生及进展影响进行评估, 分

■ 创新盘点

针对*H. pylori*的治疗多采用抗生素干预, 容易导致病原菌耐药性增加, 本文从恢复微生态平衡角度, 探讨抑制炎症反应及肿瘤恶性转化的可能机制。

■应用要点

对胃肠道微生态系统的深入了解,有助于在胃癌等消化系统肿瘤的诊断及干预治疗等方面拓展新的视野。

析其对胃癌进展的影响作用及潜在价值。另外,对于微生物群落的操作具有广阔的治疗前景,比如利用微生物工程表达特定的基因或产生特定的代谢物并传递到特定的生态位可能治疗或预防胃部相关疾病进展为肿瘤;也可以基于患者的胃肠道菌群组成确定某些药物、剂量或方案,或根据微生物的变化监测评估治疗反应。总之,胃肠微生态研究是一个令人兴奋且大有可为的胃恶性肿瘤预防与治疗的新领域。

5 参考文献

- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- Thomas LV, Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br J Nutr* 2012; 107 Suppl 1: S1-13 [PMID: 22260731 DOI: 10.1017/S0007114511006970]
- Jobin C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota. *Cancer Discov* 2013; 3: 384-387 [PMID: 23580283 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0042]
- Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 149-173 [PMID: 22224779 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001]
- Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
- Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, Chia D, Elashoff D, Akin D, Paster BJ, Joshupura K, Wong DT. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61: 582-588 [PMID: 21994333 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300784]
- Gong HL, Shi Y, Zhou L, Wu CP, Cao PY, Tao L, Xu C, Hou DS, Wang YZ. The Composition of Microbiome in Larynx and the Throat Biodiversity between Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Patients and Control Population. *PLoS One* 2013; 8: e66476 [PMID: 23824228 DOI: 10.1371/journal.pone.0066476]
- Sharma V, Chauhan VS, Nath G, Kumar A, Shukla VK. Role of bile bacteria in gallbladder carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1622-1625 [PMID: 18019679]
- Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One* 2014; 9: e83744 [PMID: 24421902 DOI: 10.1371/journal.pone.0083744]
- Yang Y, Wang X, Huycke T, Moore DR, Lightfoot SA, Huycke MM. Colon Macrophages Polarized by Commensal Bacteria Cause Colitis and Cancer through the Bystander Effect. *Transl Oncol* 2013; 6: 596-606 [PMID: 24151540]
- Bornschein J, Rokkas T, Selgrad M, Malfertheiner P. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 45-52 [PMID: 21896085 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00880.x]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Sheh A, Fox JG. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes* 2013; 4: 505-531 [PMID: 23962822 DOI: 10.4161/gmic.26205]
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-133 [PMID: 334036 DOI: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543]
- Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Molecular Metabolism* 2016; 5: 317-320 [DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005]
- Gomez A, Petrzalkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, Modry D, Todd A, Jost Robinson CA, Remis MJ, Torralba MG, Morton E, Umaña JD, Carbonero F, Gaskins HR, Nelson KE, Wilson BA, Stumpf RM, White BA, Leigh SR, Blekhan R. Gut Microbiome of Coexisting BaAka Pygmies and Bantu Reflects Gradients of Traditional Subsistence Patterns. *Cell Rep* 2016; 14: 2142-2153 [PMID: 26923597 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.013]
- Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-818 [PMID: 17943117 DOI: 10.1038/nature06245]
- Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 800-812 [PMID: 24132111 DOI: 10.1038/nrc3610]
- Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Curr Oncol Rep* 2014; 16: 406 [PMID: 25123079 DOI: 10.1007/s11912-014-0406-0]
- Aguilera M, Cerdà-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes* 2015; 6: 10-23 [PMID: 25531553 DOI: 10.4161/19490976.2014.990790]
- Sánchez-Cuén JA, Cabrales AB, Magaña GB, Garay FJ. [*Helicobacter pylori* infection and its association with alcohol consumption: a case-control study]. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 144-150 [PMID: 23932770 DOI: 10.1016/j.rgm.2013.06.003]
- Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Peiró G, Zapater P, Gutiérrez A, Pérez-Mateo M, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota dysbiosis is associated with inflammation and bacterial translocation in mice

- with CCL4-induced fibrosis. *PLoS One* 2011; 6: e23037 [PMID: 21829583 DOI: 10.1371/journal.pone.0023037]
- 23 Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, Cabré E, Santos J, Luque T, Ausina V, Gassull MA. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858-863 [PMID: 10733540 DOI: 10.1053/he.2000.5746]
 - 24 Lane JA, Mehra RK, Carrington SD, Hickey RM. The food glycome: a source of protection against pathogen colonization in the gastrointestinal tract. *Int J Food Microbiol* 2010; 142: 1-13 [PMID: 20580113 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.05.027]
 - 25 Zeitouni NE, Chotikatum S, von Köckritz-Blickwede M, Naim HY. The impact of hypoxia on intestinal epithelial cell functions: consequences for invasion by bacterial pathogens. *Mol Cell Pediatr* 2016; 3: 14 [PMID: 27002817 DOI: 10.1186/s40348-016-0041-y]
 - 26 Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, Perez-Perez G, Blaser MJ, Relman DA. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 732-737 [PMID: 16407106 DOI: 10.1073/pnas.0506655103]
 - 27 Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008; 3: e2836 [PMID: 18665274 DOI: 10.1371/journal.pone.0002836]
 - 28 Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, Pajecski D, Moura EG, Alves PR, Maluf Filho F, de Souza JA, Gama-Rodrigues J. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 47-54 [PMID: 17334549]
 - 29 Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009; 58: 509-516 [PMID: 19273648 DOI: 10.1099/jmm.0.007302-0]
 - 30 Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Helicobacter pylori eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2008; 68: 3540-3548 [PMID: 18441088 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6786]
 - 31 Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of Helicobacter pylori-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1047-1062 [PMID: 21919927 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04839.x]
 - 32 Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926-936 [PMID: 17854597 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.056]
 - 33 Murata-Kamiya N. Pathophysiological functions of the CagA oncoprotein during infection by Helicobacter pylori. *Microbes Infect* 2011; 13: 799-807 [PMID: 21477660 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.03.011]
 - 34 Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, Higashi H, Musashi M, Iwabuchi K, Suzuki M, Yamada G, Azuma T, Hatakeyama M. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 1003-1008 [PMID: 18192401 DOI: 10.1073/pnas.0711183105]
 - 35 Engstrand L, Lindberg M. Helicobacter pylori and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 39-45 [PMID: 23768551 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.016]
 - 36 Wang ZK, Yang YS. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1541-1550 [PMID: 23539678 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1541]
 - 37 Osaki T, Matsuki T, Asahara T, Zaman C, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Woo TD, Nomoto K, Kamiya S. Comparative analysis of gastric bacterial microbiota in Mongolian gerbils after long-term infection with Helicobacter pylori. *Microb Pathog* 2012; 53: 12-18 [PMID: 22783557]
 - 38 Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, Lofgren JL, Gamazon ER, Feng Y, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the Helicobacter pylori INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014; 63: 54-63 [PMID: 23812323 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305178]
 - 39 Patel A, Shah N, Prajapati JB. Clinical application of probiotics in the treatment of Helicobacter pylori infection—a brief review. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47: 429-437 [PMID: 23757373 DOI: 10.1016/j.jmii.2013.03.010]
 - 40 Ljungh A, Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 73-89 [PMID: 16875422]
 - 41 Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrügger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; (239): 15-23 [PMID: 14743878]
 - 42 Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136: 2015-2031 [PMID: 19462507]
 - 43 Andrews JM, Tan M. Probiotics in luminal gastroenterology: the current state of play. *Intern Med J* 2012; 42: 1287-1291 [PMID: 23252997 DOI: 10.1111/imj.12015]
 - 44 Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S. Analysis of the microbial ecology between Helicobacter pylori and the gastric microbiota of Mongolian gerbils. *J Med Microbiol* 2014; 63: 129-137 [PMID: 24164959 DOI: 10.1099/jmm.0.061135-0]
 - 45 Huang WT, Kuo SH, Cheng AL, Lin CW. Inhibition of ZEB1 by miR-200 characterizes

■名词解释

人类微生物组计划：人类微生物组计划是人类基因组计划的延伸，他研究的重点是通过基因组学的方法研究人体内或体表的微生物菌群结构变化与人体健康的关系。

同行评价

本文比较深入的综述了胃微生态失调的产生原因及对胃部肿瘤的影响, 展望了对微生态平衡的调节开展肿瘤治疗的前景, 脉络清晰, 跟踪研究热点, 为胃癌的诊断及治疗研究提供新的思路。

- Helicobacter pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphoma with a less aggressive behavior. *Mod Pathol* 2014; 27: 1116-1125 [PMID: 24390222 DOI: 10.1038/modpathol.2013.229]
- 46 Khazaie K, Zadeh M, Khan MW, Bere P, Gounari F, Dennis K, Blatner NR, Owen JL, Klaenhammer TR, Mohamadzadeh M. Abating colon cancer polyposis by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 10462-10467 [PMID: 22689992 DOI: 10.1073/pnas.1207230109]
- 47 Whary MT, Muthupalani S, Ge Z, Feng Y, Lofgren J, Shi HN, Taylor NS, Correa P, Versalovic J, Wang TC, Fox JG. Helminth co-infection in *Helicobacter pylori* infected INS-GAS mice attenuates gastric premalignant lesions of epithelial dysplasia and glandular atrophy and preserves colonization resistance of the stomach to lower bowel microbiota. *Microbes Infect* 2014; 16: 345-355 [PMID: 24513446 DOI: 10.1016/j.micinf.2014.01.005]
- 48 Megna BW, Carney PR, Kennedy GD. Intestinal inflammation and the diet: Is food friend or foe? *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 115-123 [PMID: 26981185 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.115]
- 49 Haag LM, Siegmund B. Intestinal microbiota and the innate immune system - A crosstalk in crohn's disease pathogenesis. *Front Immunol* 2015; 6: 489 [PMID: 26441993 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00489]
- 50 McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: The gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell* 2015; 163: 1326-1332 [PMID: 26638069 DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032]
- 51 Nosho K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Igarashi H, Maruyama R, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 557-566 [PMID: 26811607 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.557]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

