



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.005

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.005>

· 综述与讲座 ·

# 非幽门螺杆菌病原体的感染与胃癌发生的关系及作用

宁静 丁士刚

**[摘要]** 胃癌是一类严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤,且在亚洲地区的发病率、病死率均较高。胃癌的病因众多,异质性高,在与胃癌发生发展密切相关的致病因素中,感染性因素具有不可忽视的重要作用。近年越来越多的研究表明,非幽门螺杆菌(Hp)病原体通过微生物群失衡及特异性宿主互作机制,在胃癌发生中扮演着新兴关键角色。胃内细菌菌群多样性的显著改变、真菌群及病毒的异常富集共同构成致癌微环境,针对其检测、筛查及防治也对降低胃癌发病率及提高治疗应答率具有重要意义。因此,本文将系统综述目前研究较为清晰的非 Hp 病原体,包括细菌、真菌及病毒感染与胃癌发生发展的关系及作用,明确胃微生物群在胃黏膜疾病发生发展中的重要性,同时强调其在胃癌的预防、筛查及治疗等方面的潜在重要临床意义。

**[关键词]** 胃癌; 微生物群; 非幽门螺杆菌病原体**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A

胃癌是全球性的重大公共卫生问题,目前仍是癌症相关死亡的第三大病因<sup>[1]</sup>。胃黏膜疾病的致病因素众多,尽管已确定了几个与胃癌发生相关的明确危险因素,如幽门螺杆菌(Hp)感染、年龄和饮酒,但胃癌的病因学在很大程度上异质性较大<sup>[2]</sup>。Hp 是 WHO 认定的 I 类致癌物,其感染是胃癌的主要危险因素,一直以来受到广泛关注。随着 Hp 根除工作的广泛开展,Hp 的全球流行率已降至 40%,Hp 感染相关胃癌有望得到有效控制<sup>[3]</sup>。流行病学数据显示,只有约 3% 的 Hp 感染者会发展为胃癌,超过 35% 的胃癌发生与 Hp 感染无关<sup>[4-5]</sup>。因此,关注 Hp 阴性患者胃癌发生发展的病因及其机制意义重大,已成为亟待解决的重要科学问题。

近年来,胃内微生态失衡与胃癌发生发展的关联已成为国际研究热点,随着微生物组学技术的突破,对胃肠道微生物群的研究揭示了人体消化道中复杂的微生物群组成,越来越多的研究对 Hp 以外的胃内微生态展开了研究,揭示了其隐秘但至关重要的角色<sup>[6]</sup>。

基于此,本文将综述非 Hp 病原体,包括细菌、真菌及病毒感染与胃癌发生发展的关系及作用,明确胃

微生物群在胃黏膜疾病发生发展中的重要性,同时强调其在胃癌的预防、筛查及治疗等方面的潜在重要临床意义。

## 一、细菌类病原体

随着 PCR 技术和宏基因组学的发展,胃内微生物群与胃癌之间的关系越来越受到关注。相关研究结果表明,口腔、胃黏膜、胃液和肠道微生物群与胃癌的发生关系密切;在胃癌发生过程中,胃内菌群多样性显著降低,细菌菌群的组成发生了较大改变,如乳杆菌属(*Lactobacillus*)、链球菌属(*Streptococcus*)及拟杆菌属(*Bacteroides*)等丰度显著升高,表明这些差异菌群可能在胃癌的发生发展过程中起到了独特的致病作用<sup>[6-9]</sup>。

### 1. *Streptococcus*

链球菌是在口腔和胃肠道中常见的细菌。既往多项高通量测序研究一致报道,在胃癌前病变或肿瘤组织中存在链球菌显著富集的现象,进一步分析具体菌种,最终聚焦于咽峡炎链球菌(*S. anginosus*),提示其可能作为胃癌早期筛查的潜在标志物<sup>[7,10-13]</sup>。

2024 年香港中文大学的于君教授团队进一步探索了 *S. anginosus* 的潜在致病机制,发现其可能独立于 Hp 并定植于胃黏膜表面,产生促炎细胞因子,包括趋化因子配体(CCL)20 和 CCL8,以诱导胃部急性炎症;此外,*S. anginosus* 表面的蛋白 TMPC 介导其附着和定植于胃组织,可与胃上皮细胞上的膜联蛋白 A2 受体

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270592)

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院消化科 幽门螺杆菌感染及上胃肠道疾病防治研究北京市重点实验室(BZ0371)

通讯作者:丁士刚,E-mail:dingshigang222@163.com

(ANXA2) 相互作用, 激活致癌的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路, 进一步诱导 c-Jun N 端激酶的磷酸化, 通过胃上皮细胞 TMPC-ANXA2-MAPK-c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 轴直接相互作用促进胃癌的发生<sup>[14]</sup>。值得注意的是, 与 Hp 不同, *S. anginosus* 始终参与胃癌发生的不同阶段, 从胃黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生级联, 最终发展为恶性肿瘤。

## 2. 梭杆菌属 (*Fusobacterium*)

除 *Streptococcus* 外, 梭杆菌是口腔中常见的另一种微生物成分。既往文献研究结果显示, 无论是否感染 Hp, *Fusobacterium* 富集均与胃癌的发生密切相关<sup>[15]</sup>。多项研究已证实胃癌患者的胃内梭杆菌水平显著增加, 且梭杆菌主要富集在胃窦部胃癌中, 其水平在胃癌组织中也高于匹配的癌旁组织<sup>[7, 16]</sup>。在菌种水平上, 犬梭杆菌 (*F. canifelinum*) 和具核梭杆菌 (*F. nucleatum*) 在胃癌患者中水平较高。

机制上, Meng 等<sup>[17]</sup>证明了 *F. nucleatum* 的重要黏附素 (Fad) A 可使 *F. nucleatum* 在酸性环境下存活, 保证了其胃内的定植。此外, *F. nucleatum* 已被证明可通过上调感染细胞外泌体中的同源盒结构基因 (HOXA) 远端转录本反义 RNA (HOTTIP) 水平, 诱导的微小 RNA (miRNA, miR)-885-3p/Eph 受体 B2 (EphB2)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路促进肿瘤的生长、侵袭及转移<sup>[18]</sup>。*F. nucleatum* 还可激活核因子 (NF)- $\kappa$ B 这一促炎通路进而促进胃癌细胞系的增殖及肿瘤生长<sup>[19]</sup>。

## 3. 其他细菌

除上述在胃癌致病机制中研究较为深入的两种细菌外, 越来越多的细菌致胃癌致病机制被探索。痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*) 是另一种在胃癌患者组织中富集的细菌, 在 Hp 阴性胃癌中丰度显著增加, 其可通过 Toll 样受体 (TLR) 4/PI3K/Akt 通路触发巨噬细胞的抗炎 M2 极化, 进而促进胃癌细胞的生长<sup>[20]</sup>。此外, 中间普雷沃氏菌 (*Prevotella intermedia*, *P. intermedia*) 在胃癌患者组织中丰度显著升高, 与不良预后相关, 且这种细菌可能通过上调围脂滴蛋白 3 (PLIN3) 促进肿瘤的增殖、侵袭、迁移等<sup>[21]</sup>。另一种产黑色素普雷沃氏菌 (*P. melaninogenica*) 则可通过激活 IL-6/JAK 激酶 (JAK) 1/信号传导与转录激活蛋白 3 (STAT3) 通路促进局部炎症及胃上皮细胞的增殖<sup>[22]</sup>。在接受 Hp 根除治疗后, 奈瑟氏菌属 (*Neisseria*) 显著富集, 并与胃癌的发生密切相关。进一步的机制研究显示, 奈瑟氏菌属中的黄杆菌 (*N. subflava*) 可通过激活 TLR4/I $\kappa$ B 激酶 (IKK)/NF- $\kappa$ B 通路诱导胃上皮细胞产生促炎反应, 进而促进胃黏膜疾病进展<sup>[23]</sup>。尽管当前

研究高度关注胃癌中的微生物变化和功能, 但其如何影响胃癌发生的过程仍不明确, 需进一步的实验探索和验证。

## 二、真菌类病原体

近年来, 越来越多的研究关注到真菌生物群在疾病发展中的作用, 而目前对胃内真菌感染致癌研究较少。2021 年 Zhong 等<sup>[24]</sup>利用 45 对配对手术活检样本, 通过高通量扩增子测序技术检测癌组织与癌旁组织的真菌组成, 结果显示与癌旁对照组样本相比, 胃癌组织样本中念珠菌属 (*Candida*) 和交链孢霉属 (*Alternaria*) 显著增加, 而其他属如萨氏酵母属 [*Saitozyma*, 曾称隐球菌属 (*Cryptococcus*)] 和嗜热真菌属 (*Thermomyces*) 在癌组织中则相对较少, 进一步统计分析结果表明, 白色念珠菌 (*Candida albicans*) 的增加可能与胃癌的风险相关。在随后的两年中, 部分研究进一步明确了白色念珠菌在消化道肿瘤中的重要作用及潜在致病机制, 提出其可能通过促进炎症或与其他胃内菌群协同作用促进疾病的进展<sup>[25-26]</sup>。然而, 真菌菌群的改变与胃癌发生发展的因果关系尚不明确。是否存在特定真菌可直接导致胃癌的发生? 其在胃癌发生发展过程中的潜在致病机制又是什么? 这些关键的科学问题仍有待全面探索。

## 三、病毒类病原体

### 1. EB 病毒 (EBV)

EBV 是一种双链 DNA 疱疹病毒, 潜伏感染全球约 95% 人口。目前 EBV 被认为是导致胃癌的最主要病毒类病原体, 其通过糖蛋白 gp350/220 与补体受体类型 2 (CD21) 受体结合靶向 B 淋巴细胞潜伏性感染, 进一步通过细胞间接触介导上皮细胞 EBV 感染<sup>[27]</sup>。EBV 通过多种分子通路导致胃癌发生, 约 10% 的胃癌患者为 EBV 阳性, 其具体机制包括: (1) EBV 表达潜伏膜蛋白 (LMP)-1 和 LMP-2A, 通过正反馈激活 NF- $\kappa$ B 通路维持病毒感染潜伏和细胞增殖; LMP2A 激活 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 3 $\beta$ , 导致全基因组甲基化增加, 从而促进胃癌的发生; (2) EBV 可能通过磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$  (*PIK3CA*) 突变促进胃癌 DNA 高甲基化, 进而导致细胞增殖; (3) EBV 诱导其他肿瘤生长相关通路激活, 包括 Janus 激酶 (JAK) 2 和胰岛素样生长因子 (IGF) 2 信号通路; (4) EBV 编码的 miRNA 簇, 包括 miR-BART-1 和 miR-BART-2, 高表达并促进感染细胞的存活和免疫逃逸; (5) 在肿瘤免疫微环境 (TIME) 中, EBV 感染的 B 细胞会向上皮非 EBV 感染细胞传递携带 miR-BART-15 的外泌体, 以抑制炎

症小体核酸结合寡聚化结构域、富含亮氨酸重复蛋白 3 (NLRP3) 的激活,从而减轻炎症抗病毒反应。此外,EBV 通过过表达共抑制因子吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1)、程序性死亡配体 1 (PD-L1) 和 PD-L2 来逃避免疫识别<sup>[28]</sup>。

### 2. 其他病毒

2025 年, Xiang 等<sup>[29]</sup> 通过新的算法从胃癌 RNA-Seq 数据集中提取了病毒数据,揭示了病毒丰度与胃癌临床发生率之间的关系,绘制了新的胃癌病毒图谱。他们发现,除 EBV 外, DNA 病毒人 β5 型巨细胞病毒 (HCMV) 和 RNA 病毒[人内源性逆转录病毒 (HERV) 及急性转化逆转录病毒] 被鉴定为胃癌特征性病毒,在胃癌中具有更高的阳性率和丰度。其中, HERV-K 可整合于宿主的多条染色体中,可能具有更强的致病性;其在胃癌诊断中也具有很高的平均重要性评分,且在弥漫性胃癌中评分更高。

## 四、小结与展望

胃癌作为一类发病率高、异质性强的恶性肿瘤,包含 Hp 在内的胃内微生物群在肿瘤发生发展过程中的重要作用越来越受到关注。新型检测技术的突破为胃癌微生物群的研究提供了关键工具。目前,除 Hp 外,细菌中的 *S. anginosus*、*F. nucleatum*、病毒中的 EBV 及真菌中的 *C. albicans* 是近年来研究较为深入的参与胃癌致病的感染性病原体,提示在胃癌发生发展过程中不同感染性因素各自或协同均起到了至关重要的作用。见图 1。然而对胃组织中低生物量微生物的研究仍具有局限性,开发可识别低丰度微生物类群的策略

至关重要,尤其对于古菌、病毒和真菌,其在胃癌发生中尚未得到充分研究,未来仍需更多探索产生更可靠的结果。

使用微生物作为胃癌生物标志物的诊断和预后模型已得到初步开发,分子分型技术的进步为识别病原体特异性生物标志物提供了可能。同时,在靶向治疗及预防领域,越来越多的证据表明胃微生物群与癌症治疗存在关联。特定菌株(如乳酸杆菌及布拉迪氏酵母)的临床提示益生菌制剂可能重塑胃微环境;基于噬菌体疗法对 *Fusobacterium* 的精准清除及氟康唑在 *Candida* 相关模型中的疗效为多病原体协同干预奠定了基础<sup>[30-32]</sup>。疫苗研发方面,EBV gp350/220 多肽疫苗和 *Fusobacterium* 成纤维细胞活化蛋白(FAP)2 表位预测研究标志着针对致癌微生物的主动免疫策略取得重要进展<sup>[33-34]</sup>。但目前,针对益生菌补充剂对胃癌治疗效果的验证尝试仍显不足。此外,胃微生物如何影响化疗、放疗和免疫治疗的机制至今仍充满谜团。随着技术的进步和人工智能的发展,个性化微生物干预有望成为胃癌精准防治的重要维度,但在临床中仍需充分考虑菌群-宿主-环境的复杂相互作用。

目前对胃微生物群的认识已经取得了重大进展,包括其在胃癌发生中的作用及其在胃癌诊断和治疗中的临床意义。然而,仍有许多谜团尚未解开:迄今为止,大多数关于胃微生物群的研究主要集中在观察性而非机制性研究,其致病机制仍需进一步的实验探索;微生物群与胃癌的因果关系验证需依赖类器官共培养等新型模型;地域/人群异质性导致菌群差异较大,研究结果的普适性受限;Hp 与其他菌群间的相互作用及

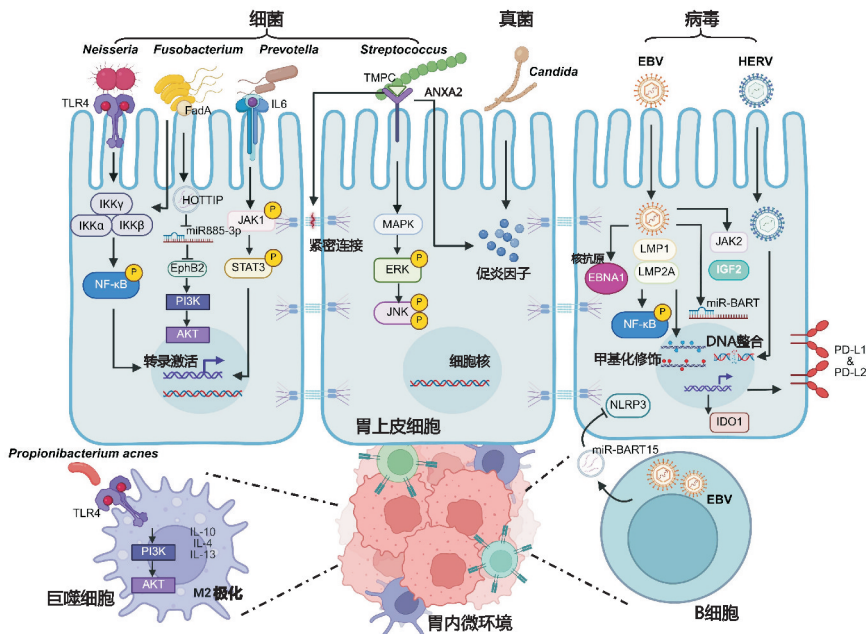


图 1 胃癌发生过程中非 Hp 病原体的参与及其致病机制(使用 Biorender 绘制)

影响及其协同致病机制仍需进一步探索;针对非 Hp 微生物群与致癌诊断、预后及治疗相关性的研究仍需进一步深入。这些问题仍需未来深入研究突破,进一步揭示胃微生物群的重要作用,深入挖掘其致病机制、研发精准靶向药物、探索早期诊断及预防措施,对未来感染胃黏膜相关疾病的预防及治疗至关重要。

### 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251):635-648.
- [3] Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(6):553-564.
- [4] Kumar S, Metz DC, 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. e7.
- [5] Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2016, 4(9):e609-e616.
- [6] Zeng R, Gou H, Lau HCH, et al. Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications[J]. Gut, 2024, 73(12):2062-2073.
- [7] Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. Gut, 2018, 67(6):1024-1032.
- [8] Shin WS, Xie F, Chen B, et al. Exploring the Microbiome in Gastric Cancer: Assessing Potential Implications and Contextualizing Microorganisms beyond H. pylori and Epstein-Barr Virus[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(20):4993.
- [9] Abate M, Vos E, Gonen M, et al. A Novel Microbiome Signature in Gastric Cancer: A Two Independent Cohort Retrospective Analysis[J]. Ann Surg, 2022, 276(4):605-615.
- [10] Zhou CB, Pan SY, 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. e18.
- [11] Abate M, Vos E, Gonen M, et al. A Novel Microbiome Signature in Gastric Cancer: A Two Independent Cohort Retrospective Analysis[J]. Ann Surg, 2022, 276(4):605-615.
- [12] Dai D, Yang Y, Yu J, et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12):1104.
- [13] Li Y, Hu Y, Zhan X, et al. Meta-analysis reveals Helicobacter pylori mutual exclusivity and reproducible gastric microbiome alterations during gastric carcinoma progression[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1):2197835.
- [14] Fu K, Cheung AHK, Wong CC, et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice[J]. Cell, 2024, 187(23):6783.
- [15] Gantuya B, El Serag HB, 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.
- [16] Yang Y, Dai D, Jin W, et al. Microbiota and metabolites alterations in proximal and distal gastric cancer patients[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):439.
- [17] Meng Q, Gao Q, Mehrazarin S, et al. Fusobacterium nucleatum secretes amyloid-like FadA to enhance pathogenicity[J]. EMBO Rep, 2021, 22(7):e52891.
- [18] 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.
- [19] Hara Y, Baba Y, Oda E, et al. Presence of Fusobacterium nucleatum in relation to patient survival and an acidic environment in oesophagogastric junction and gastric cancers[J]. Br J Cancer, 2024, 131(5):797-807.
- [20] Li Q, Wu W, Gong D, et al. Correction to: Propionibacterium acnes overabundance in gastric cancer promote M2 polarization of macrophages via a TLR4/PI3K/Akt signaling[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(6):1139-1141.
- [21] 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.
- [22] Wang S, Kuang J, Zhang H, et al. Bile Acid-Microbiome Interaction Promotes Gastric Carcinogenesis[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(16):e2200263.
- [23] Niikura R, Hayakawa Y, Nagata N, et al. Non-Helicobacter pylori Gastric Microbiome Modulates Prooncogenic Responses and Is Associated With Gastric Cancer Risk[J]. Gastro Hep Adv, 2023, 2(5):684-700.
- [24] Zhong M, Xiong Y, Zhao J, et al. Candida albicans disorder is associated with gastric carcinogenesis[J]. Theranostics, 2021, 11(10):4945-4956.
- [25] Talapko J, Meštrović T, Dmitrović B, et al. A Putative Role of Candida albicans in Promoting Cancer Development: A Current State of Evidence and Proposed Mechanisms[J]. Microorganisms, 2023, 11(6):1476.
- [26] Dohlman AB, Klug J, Mesko M, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors[J]. Cell, 2022, 185(20):3807-3822. e12.
- [27] Chen J, Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus[J]. FEMS Microbiol Rev, 2019, 43(6):674-683.
- [28] Arré V, De Luca R, Mrmić S, et al. Gastrointestinal inflammation and cancer: viral and bacterial interplay[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1):2519703.
- [29] Xiang D, Li S, Zuo J, et al. Deciphering the viral landscape in gastric cancer: comprehensive characterization and identification of the gastric cancer virome[J]. mBio, 2025, 16(8):e0055125.
- [30] Duan X, Chen P, Xu X, et al. Role of Gastric Microorganisms Other than Helicobacter pylori in the Development and Treatment of Gastric Diseases[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:6263423.
- [31] Lam HYP, Lai MJ, Wang PC, et al. A Novel Bacteriophage with the Potential to Inhibit Fusobacterium nucleatum-Induced Proliferation of Colorectal Cancer Cells[J]. Antibiotics (Basel), 2025, 14(1):45.
- [32] Kiani A, Nami Y, Barghi A, et al. Synergistic antimicrobial and probiotic activity of lactic acid bacteria isolated from Tarkhineh against Candida albicans[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):20651.
- [33] Jean-Pierre V, Lupo J, Buisson M, et al. Main Targets of Interest for the Development of a Prophylactic or Therapeutic Epstein-Barr Virus Vaccine[J]. Front Microbiol, 2021, 12:701611.
- [34] Xu HW, Li P, Zhu SL. Immune responses of multi-epitope recombinant vaccine candidate strains against Fusobacterium nucleatum in mice[J]. Microb Pathog, 2025, 207:107824.

(收稿日期:2025-09-10)

(本文编辑:余晓曼)