

胃癌与胃内环境菌群相关性的研究进展

林本珂¹, 徐建国^{2*}, 储怀祝²

¹青海大学研究生学院, 青海 西宁

²青海省人民医院肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月24日

摘要

胃癌是全球范围第五大癌症, 占据癌症致死的第三大原因。尽管在某些地区发病率有所下降, 但它仍然是许多国家最常见的恶性肿瘤之一。随着科技的不断进步, 胃癌的治疗方式也在不断创新。化疗作为胃癌治疗的重要手段之一, 尤其是在晚期胃癌的治疗中发挥了关键作用。然而, 随着化疗的广泛应用, 我们逐渐认识到除了对癌细胞的直接影响之外, 化疗还可能对人体内部的微生态系统产生深远的影响, 尤其是胃内环境中的菌群。胃内菌群作为肠道微生物组的一部分, 一直以来在健康和疾病中都扮演着至关重要的角色。它们参与食物消化、免疫调节以及维持肠道黏膜屏障的稳定性等生理过程。因此, 对胃癌患者的胃内菌群进行深入研究, 不仅有助于更好地理解癌症治疗的整体影响, 也为个体化治疗策略的制定提供了新的视角。本综述将探讨胃癌患者胃内环境中微生物组的动态变化, 以及这些变化可能对患者的治疗反应、免疫系统功能和整体生存状况产生的影响。通过深入剖析这一关键领域, 我们有望为未来的治疗提供更有针对性、个体化的方案, 以提高胃癌患者的生存率和生活质量。

关键词

胃癌, 胃内环境, 胃内微生物群

Research Progress on the Correlation between Gastric Cancer and the Gastric Microbiota Environment

Benke Lin¹, Jianguo Xu^{2*}, Huaizhu Chu²

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncological Surgery, People's Hospital of Qinghai Province, Xining Qinghai

Received: Oct. 23rd, 2023; accepted: Nov. 17th, 2023; published: Nov. 24th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 林本珂, 徐建国, 储怀祝. 胃癌与胃内环境菌群相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18249-18253. DOI: 10.12677/acm.2023.13112560

Abstract

Gastric cancer ranks as the fifth most prevalent cancer globally, constituting the third leading cause of cancer-related mortality. While the incidence has shown a decline in certain regions, it remains one of the most prevalent malignancies in many countries. With continuous technological advancements, innovative approaches to the treatment of gastric cancer have emerged. Chemotherapy, as a pivotal therapeutic modality for gastric cancer, particularly plays a crucial role in the treatment of advanced-stage cases. However, with the widespread application of chemotherapy, we are gradually recognizing that beyond its direct impact on cancer cells, chemotherapy may have profound effects on the internal microbial ecosystem of the human body, especially the microbial communities within the gastric environment. The gastric microbial community, integral to the gastrointestinal microbiota, has long played a pivotal role in both health and disease. These microorganisms participate in physiological processes such as food digestion, immune regulation, and maintenance of the stability of the intestinal mucosal barrier. Therefore, a comprehensive investigation into the gastric microbial community of gastric cancer patients not only contributes to a better understanding of the overall impact of cancer treatment but also provides a novel perspective for the formulation of personalized treatment strategies. This review aims to explore the dynamic changes in the microbial composition within the gastric environment of gastric cancer patients and how these changes may influence the patients' treatment responses, immune system function, and overall survival. By delving into this critical area, we aspire to pave the way for more targeted and personalized therapeutic approaches in the future, thereby enhancing the survival rates and quality of life for gastric cancer patients.

Keywords

Gastric Cancer, Gastric Environment, Gastric Microbiota

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来对胃肠道菌群的关注越来越多,而胃内环境的微生物群落作为肠道生态系统的重要组成部分,具有独特性和复杂性。了解胃内环境菌群的组成和功能对于深入研究胃癌患者在接受化疗后的微生物学变化至关重要。正常情况下,胃微生物(包括病毒和真菌)的共存可能在胃癌的发病机制中起协同或拮抗作用[1]。这些正常的菌群在胃内的功能多方面[2] [3],包括但是不限于:1) 抑制病原微生物的生长,通过竞争资源和产生抗菌物质;2) 参与食物的初步分解,促进营养物质的吸收;3) 维持胃粘膜屏障的完整性,对黏膜进行保护;4) 调节免疫反应,促使机体产生适度的炎症应答。胃内环境的微生物平衡是一个动态平衡过程,受到多种因素的调控[4]。胃酸的分泌、食物摄入、免疫系统等因素都可能对菌群的组成和数量产生影响。正常情况下,这种微生物平衡有助于预防病原微生物的侵袭,维持正常的生理功能。当人体面临外界压力、药物干预或疾病状态时,胃内微生物群落可能发生变化,导致微生态系统的紊乱[5]。这种微生态紊乱可能与胃癌的发病机制相关,因此深入了解正常和异常状态下的胃内微生物组成以及它们的功能,对于揭示胃癌的微生物学基础具有重要意义。因此,对比正常状态和疾病状态下的微生物学差异,我们有望深刻理解化疗如何干预这一微观生态系统,从而为个体化治疗提供理论依据。

2. 胃癌患者的菌群特征

多项研究表明,与健康人相比,胃癌患者的胃内菌群存在着显著的差异。这种差异不仅表现在菌群的组成上,还涉及到菌群的多样性和丰度。部分研究表明[6],胃癌患者的幽门螺杆菌丰度显著降低,而其他几个类群明显更丰富,包括肠道共生菌,如嗜铬杆菌、乳酸杆菌、柠檬酸杆菌、梭状芽胞杆菌和红球菌。同时 Coker [7]等人证实肠化生和胃癌患者存在显著的粘膜微生物失调。因为正常的微生物群落对于维护免疫系统平衡、抑制病原微生物、参与食物代谢等方面都具有关键作用。因此,对这一异常状态的深入研究有助于我们理解菌群变化是疾病的原因还是结果,以及是否存在特定的致病性微生物。微生物组与免疫系统之间的复杂相互作用在胃癌的病理生理过程中发挥着重要作用。微生物可以通过调节免疫系统的活性、影响炎症反应等途径,直接或间接地影响胃癌的发展。免疫细胞的浸润、炎症因子的释放等变化可能与微生物组的改变紧密相连[8]。因此,深入研究胃癌患者中微生物组与免疫系统的相互作用,有助于我们全面了解疾病发展的机制,为设计基于微生物组的治疗和干预手段提供理论依据。在接下来的部分,我们将讨论化疗对这一微生物-免疫系统相互作用的潜在影响,以及这种影响对患者治疗反应的可能影响。

3. 化疗药物对菌群的选择性影响

化疗作为胃癌治疗的主要手段之一,其药物特性和作用机制可能对胃内微生物组产生直接而复杂的影响。理解这些影响对于优化治疗策略、减缓微生物组失衡的发生具有重要意义。化疗药物的使用通常不仅仅对癌细胞产生作用,同时也可能影响到正常组织和微生物组。一些化疗药物具有强烈的选择性,会导致特定细菌的明显减少或增多[9]。这可能是由于药物在胃内的分布、药物代谢过程中产生的代谢产物对微生物的影响等多因素综合作用的结果。

例如:抗癌药物可能引起双歧杆菌和乳酸杆菌水平逐渐升高,大肠埃希菌和肠球菌水平呈进行性下降[10]。同时,一些药物可能对特定细菌产生直接杀伤作用,导致其数量减少。这样的选择性影响可能对胃内生态系统的平衡产生深远的影响。化疗引起的微生物组动态变化可能是一个持续的过程。在接受化疗的患者中,微生物组可能经历从治疗前的基线到治疗中和治疗后的多个时点的显著变化。这种变化可能涉及到特定菌群的临时失衡,也可能导致整体微生物多样性的减少。Gang Zhou 等[11]在研究中表明:胃癌患者胃内环境中双歧杆菌、乳酸杆菌和杆菌或球菌的数量明显减少,而大肠杆菌、葡萄球菌、肠球菌和消化链球菌的数量明显增加。这种变化在接受 FOLFOX 治疗后发生逆转,双歧杆菌和乳酸杆菌的数量显著增加,而大肠杆菌等的数量则明显减少。

4. 胃内菌群与化疗反应的关系

在深入探讨胃癌患者的化疗过程中,胃内微生物群与治疗反应之间的复杂关系显得至关重要。以下详细阐述了胃内微生物如何影响化疗反应的多个层面。胃内微生物与化疗药物代谢之间具有交互作用:

1) 可以影响药物的生物利用度:胃内微生物的存在可能改变胃黏膜的状态,进而影响药物的吸收和生物利用度。这种微生物介导的变化可能对化疗药物的有效性产生直接影响,需要在制定治疗方案时予以考虑[12]。2) 胃内微生物可以通过激活免疫系统,特别是肠黏膜免疫系统,可能影响机体对化疗的免疫反应。其次胃内微生物可以参与炎症反应的调控:胃内微生物的种类和数量可能调节体内的炎症反应水平。适度的炎症反应有助于引导免疫系统攻击癌细胞,但过度的炎症可能导致治疗的不良反应。微生物在这一平衡中扮演着关键的角色[13]。3) 部分微生物具有毒副作用:不同的微生物群可能影响患者对化疗药物的耐受性,调节毒副作用的程度[14]。通过对这些微生物-治疗关系的深入研究,我们有望更全面地了解微生物在化疗中的调节作用,从而为制定个体化的治疗策略提供更为精准的依据。未来的研究将进一步揭示微生物与治疗效果之间的关联,为胃癌患者提供更为有效的治疗手段。

5. 保护和修复胃内菌群的策略

胃癌患者在接受化疗过程中,保护和修复胃内的微生态平衡显得尤为关键。可以选择适当的益生菌:根据患者的具体情况,选择适合的益生菌制剂,如双歧杆菌、乳酸杆菌这些益生菌有助于重建受到化疗影响的微生物群[15]。同时合理使用益生元,包括果寡糖、低聚果糖等。通过合理使用益生元,可提供有益微生物所需的生长环境,促进其繁殖。化疗后可制定包含多种益生元和益生菌的肠道微生态调节剂方案,以达到对整个肠道微生物群的调节效果[16]。同时饮食中应注重高纤维、低糖分的食物,如蔬菜、水果、全谷类等,以提供益生菌所需的适宜环境。

6. 未来研究前景与临床应用展望

未来的研究将深入探索微生物在胃癌治疗中的潜在作用,可以为临床实践提供更为精细的指导。目前研究的前景与可能的临床应用展望:1) 单细胞技术的发展:随着单细胞技术的进步,将能够实现对微生物组高分辨率的单细胞解析,深入挖掘微生物在不同个体中的差异。这将有助于个性化治疗的制定,更准确地了解微生物的多样性和功能[17]。2) 免疫治疗的微生物联合应用:未来的研究将集中于微生物与免疫治疗的协同作用,通过调节微生物群,提高患者对免疫治疗的响应。这为开发个性化的免疫治疗方案创造了新的可能性[18]。3) 基于微生物组的个体化治疗:利用患者微生物组信息,未来将开发个性化的微生物调节剂。这将为每位患者提供独特的微生物介入策略,提高治疗的针对性和效果。4) 微生物与化疗的联合应用:通过深入研究微生物对化疗药物代谢的影响,将实现微生物与化疗的联合应用。这有望调控患者的微生态平衡,提高对化疗的耐受性和疗效。

综上所述,通过对胃癌中胃内菌群的研究可以为我们深入理解胃癌的治疗、预防提供了重要的线索。对深入研究正常胃内菌群、胃癌患者胃内菌群、胃内微生物与免疫、化疗与胃内微生物的影响,有助于拓宽我们对胃癌治疗的认识,并为胃癌患者提供更有效和个体化的治疗选择。

参考文献

- [1] Duan, X., Chen, P., Xu, X., Han, M. and Li, J. (2022) Role of Gastric Microorganisms Other than *Helicobacter pylori* in the Development and Treatment of Gastric Diseases. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 6263423. <https://doi.org/10.1155/2022/6263423>
- [2] Koga, Y. (2022) Microbiota in the Stomach and Application of Probiotics to Gastrointestinal Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 6702-6715. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i47.6702>
- [3] Xing, Y., Gu, X., Ruan, G. and Chen, S. (2022) Probiotics for the Treatment of Gastric Diseases. *Nutrition and Cancer*, **74**, 3051-3057. <https://doi.org/10.1080/01635581.2022.2067335>
- [4] Yang, I., Nell, S. and Suerbaum, S. (2013) Survival in Hostile Territory: The Microbiota of the Stomach. *FEMS Microbiology Reviews*, **37**, 736-761. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12027>
- [5] Bessède, E. and Mégraud, F. (2022) Microbiota and Gastric Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.05.001>
- [6] Langille, M.G., Zaneveld, J., Caporaso, J.G., McDonald, D., Knights, D., Reyes, J.A., Clemente, J.C., Burkepile, D.E., Vega Thurber, R.L., Knight, R., Beiko, R.G. and Huttenhower, C. (2013) Predictive Functional Profiling of Microbial Communities Using 16S rRNA Marker Gene Sequences. *Nature Biotechnology*, **31**, 814-821. <https://doi.org/10.1038/nbt.2676>
- [7] Coker, O.O., Dai, Z., Nie, Y., Zhao, G., Cao, L., Nakatsu, G., Wu, W.K., Wong, S.H., Chen, Z., Sung, J.J.Y. and Yu, J. (2017) Mucosal Microbiomedysbiosis in Gastric Carcinogenesis. *Gut*, **67**, 1024-1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314281>
- [8] Nasr, R., Shamseddine, A., Mukherji, D., Nassar, F. and Temraz, S. (2020) The Crosstalk between Microbiome and Immune Response in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 6586. <https://doi.org/10.3390/ijms21186586>
- [9] Liu, X., Shao, L., Liu, X., Ji, F., Mei, Y., Cheng, Y., Liu, F., Yan, C., Li, L. and Ling, Z. (2019) Alterations of Gastric Mucosal Microbiota across Different Stomach Microhabitats in a Cohort of 276 Patients with Gastric Cancer. *eBioMe-*

- dicine*, **40**, 336-348. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.034>
- [10] Zong, L., Li, H. and Li, S. (2019) Effects of Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Enteral Nutrition on Perioperative Immunity, Inflammation and Intestinal Flora in Gastric Cancer Patients. *Journal of BUON*, **24**, 1113-1119.
- [11] Zhou, G. and Yang, J. (2019) Correlations of Gastrointestinal Hormones with Inflammation and Intestinal Flora in Patients with Gastric Cancer. *Journal of BUON*, **24**, 1595-1600.
- [12] Wang, F., Meng, W., Wang, B. and Qiao, L. (2014) *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Inflammation and Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **345**, 196-202. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.016>
- [13] Fakharian, F., Asgari, B., Nabavi-Rad, A., Sadeghi, A., Soleimani, N., Yadegar, A. and Zali, M.R. (2022) The Interplay between *Helicobacter pylori* and the Gut Microbiota: An Emerging Driver Influencing the Immune System Homeostasis and Gastric Carcinogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 953718. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953718>
- [14] Liu, Y., Baba, Y., Ishimoto, T., Gu, X., Zhang, J., Nomoto, D., Okadome, K., Baba, H. and Qiu, P. (2022) Gut Microbiome in Gastrointestinal Cancer: A Friend or Foe? *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 4101-4117. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69331>
- [15] O'Callaghan, A. and van Sinderen, D. (2016) Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, **7**, 925. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00925>
- [16] Dou, Y., Yu, X., Luo, Y., Chen, B., Ma, D. and Zhu, J. (2022) Effect of Fructooligosaccharides Supplementation on the Gut Microbiota in Human: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **14**, 3298. <https://doi.org/10.3390/nu14163298>
- [17] Wang, Y., Song, W., Yu, S., Liu, Y. and Chen, Y.G. (2022) Intestinal Cellular Heterogeneity and Disease Development Revealed by Single-Cell Technology. *Cell Regeneration*, **11**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13619-022-00127-6>
- [18] Fakharian, F., Asgari, B., Nabavi-Rad, A., Sadeghi, A., Soleimani, N., Yadegar, A. and Zali, M.R. (2022) The Interplay between *Helicobacter pylori* and the Gut Microbiota: An Emerging Driver Influencing the Immune System Homeostasis and Gastric Carcinogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 953718. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953718>