

肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌?

张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 权昕, 殷坤, 李安娜, 张明鑫

张雅楠, 权昕, 殷坤, 李安娜, 西安医学院 陕西省西安市 710000

张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 张明鑫, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

张雅楠, 主要从事肠道菌群与消化道疾病的研究。

基金项目: 陕西省重点研发计划, No. 2022JM-502和2023-YBSF-072; 陕西省自然科学基础研究计划, No. 2022JQ-980; 陕西省卫生健康科研基金, No. 2022E008.

作者贡献分布: 张雅楠、崔曼莉、张灵敏、路宁主要负责文献的收集与初稿的撰写; 张雅楠、权昕、殷坤、李安娜负责文章图表的制作; 张明鑫负责文稿的审核。

通讯作者: 张明鑫, 主任医师, 博士, 710077, 西安市莲湖区丰镐西路48号, 西安医学院第一附属医院消化内科. zmx3115@163.com

收稿日期: 2023-10-07

修回日期: 2023-10-28

接受日期: 2023-11-03

在线出版日期: 2023-11-28

Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2023-10-07

Revised: 2023-10-28

Accepted: 2023-11-03

Published online: 2023-11-28

Abstract

The impact of the gut microbiota on the well-being and pathology of the host has garnered growing interest. In recent times, there has been a surge in understanding the mechanistic connections between the gut microbiota and cancer, particularly in relation to the genesis, progression, and therapeutic approaches for gastric cancer. The dysbiosis of the intestinal microbiome stands as a significant determinant in the etiology of gastric cancer. Currently, a preliminary consensus exists, although the precise mechanism remains incompletely understood. As research progresses, it becomes increasingly evident that intestinal flora significantly contributes to the therapeutic approach for gastric cancer. This paper gives a comprehensive review of the impact of intestinal flora on gastric cancer, examines the role of the intestinal microbiome in the management of gastric cancer, and elucidates the potential of utilizing the intestinal microbiome as an anti-tumor therapy, with an aim to furnish a point of reference and stimulate future research endeavors.

Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach?

Ya-Nan Zhang, Man-Li Cui, Ling-Min Zhang, Ning Lu, Xin Quan, Kun Yin, An-Na Li, Ming-Xin Zhang

Ya-Nan Zhang, Xin Quan, Kun Yin, An-Na Li, Xi'an Medical University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Ya-Nan Zhang, Man-Li Cui, Ling-Min Zhang, Ning Lu, Ming-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Province Key Research and Development Program, No. 2022JM-502 and No. 2023-YBSF-072; Natural Science Basic Research Plan in Shaanxi Province, No. 2022JQ-980; Provincial Health Research Foundation in Shaanxi Province, No. 2022E008.

Corresponding author: Ming-Xin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road,

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Gastric cancer; Chemotherapy; Radiotherapy; Probiotics; Fecal microbiota transplantation

Citation: Zhang YN, Cui ML, Zhang LM, Lu N, Quan X, Yin K, Li AN, Zhang MX. Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach? Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(22): 933-939

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/933.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.933>

摘要

肠道菌群对宿主健康和疾病的影响越来越引起人们的关注。近年来, 肠道菌群与癌症之间的机制联系具有可能相关性, 包括肠道菌群在胃癌发生、发展和治疗中的作用。肠道菌群失调是胃癌的促成因素之一, 目前已有初步共识, 但其确切的作用机制尚不完全清楚。并且随着研究的深入, 肠道菌群在胃癌治疗中也发挥着重要作用。本文综述了肠道菌群对胃癌的影响, 阐述了肠道菌群对胃癌发生发展中的作用, 讨论了肠道菌群在致癌或胃癌治疗中的可能作用, 旨在为今后的进一步研究提供参考和思路。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 胃癌; 放疗; 化疗; 益生菌; 粪便移植

核心提要: 肠道菌群及其衍生物可能通过诱导炎症、氧化应激、遗传毒性、宿主免疫应答紊乱等机制促进肿瘤的发生。此外, 肠道菌群还可能通过益生菌、粪便移植、放化疗和免疫治疗等方法来达到治疗胃癌的作用。

文献来源: 张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 权昕, 殷坤, 李安娜, 张明鑫. 肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌? 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 933–939

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/933.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.933>

0 引言

肠道菌群是一个复杂的、动态的、空间异质性的生态系统^[1]。肠道菌群与宿主共生, 在动态平衡的状态下维持机体正常生理过程^[2]。但当肠道菌群发生紊乱时, 可能会影响肿瘤的发生和发展^[3]。本文综述了肠道菌群与胃癌之间的关系(图1), 一方面, 肠道菌群促进肿瘤的发生, 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)分泌的毒力因子CagA可通过CEACAM和HopQ结合的T4SS注入黏膜细胞, 促进细胞增殖, 提高肿瘤细胞转化率。此外, 从具核梭杆菌中提取的Fap2可通过与Gal-GalNac结合介导肿瘤进展, 而具核梭杆菌的OMVs也可刺激结肠上皮细胞产生TNF并触发白介素-8信号。FadA是具核梭杆菌的另一种致病因子, 可与上皮细胞上的E-钙粘蛋白相互作用, 通过β-连环蛋白信号激活NF-κB通路, 导致肿瘤发生。另一方面, 肠道菌群也可抑制肿瘤的发生, 如细菌代谢产物可增加产生IFN-γ的CD8⁺ T细胞, 增强免疫检查点抑制剂在小鼠模型中的治疗效果。而来自肠道细菌的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)也可刺激杯状细胞形成黏液, 抑制NF-κB通路活化, 促进B细胞分泌sIgA, 从而增强免疫反应能力。此外, 本文探讨了肠道菌群如何影响

放化疗和免疫治疗的疗效, 以及如何通过益生菌、粪便移植等参与胃癌的治疗。希望能为这方面的研究者提供新的参考和思路。

1 肠道菌群与胃癌的概述

1.1 肠道菌群 肠道菌群是一种居住在人类肠道内的微生物群落^[4]。人类肠道菌群的破坏是胃部疾病的诱发因素之一^[5]。大量的临床前研究揭示了肠道菌群在胃癌发生和发展中的作用^[6]。研究表明肠道菌群失调可以产生致癌效应菌, 通过分泌毒素损伤肠道细胞, 诱发胃肠道癌症。相反, 健康的肠道微生物群可以抑制条件致病菌的生长, 形成胃黏膜防御屏障^[7](表1)。因此, 研究不同状态下肠道菌群的组成具有重要意义^[8]。

1.2 胃癌 胃癌是全球范围内导致死亡的主要癌症之一, 是一种常见的恶性肿瘤^[9]。胃癌是由多种因素共同作用的, 其中包括肠道菌群的失调性改变。由于*H. pylori*在胃癌发生中的作用已被广泛研究, 所以本文主要讨论其他菌群失调对胃癌发生的影响^[10]。据了解, 早期胃癌患者的症状不明显, 胃癌定期筛查率低, 所以大多数患者在诊疗时已经处于进展期或晚期。所以肠道菌群与胃癌之间的关系研究是十分必要的。

2 肠道菌群促进胃癌的发展

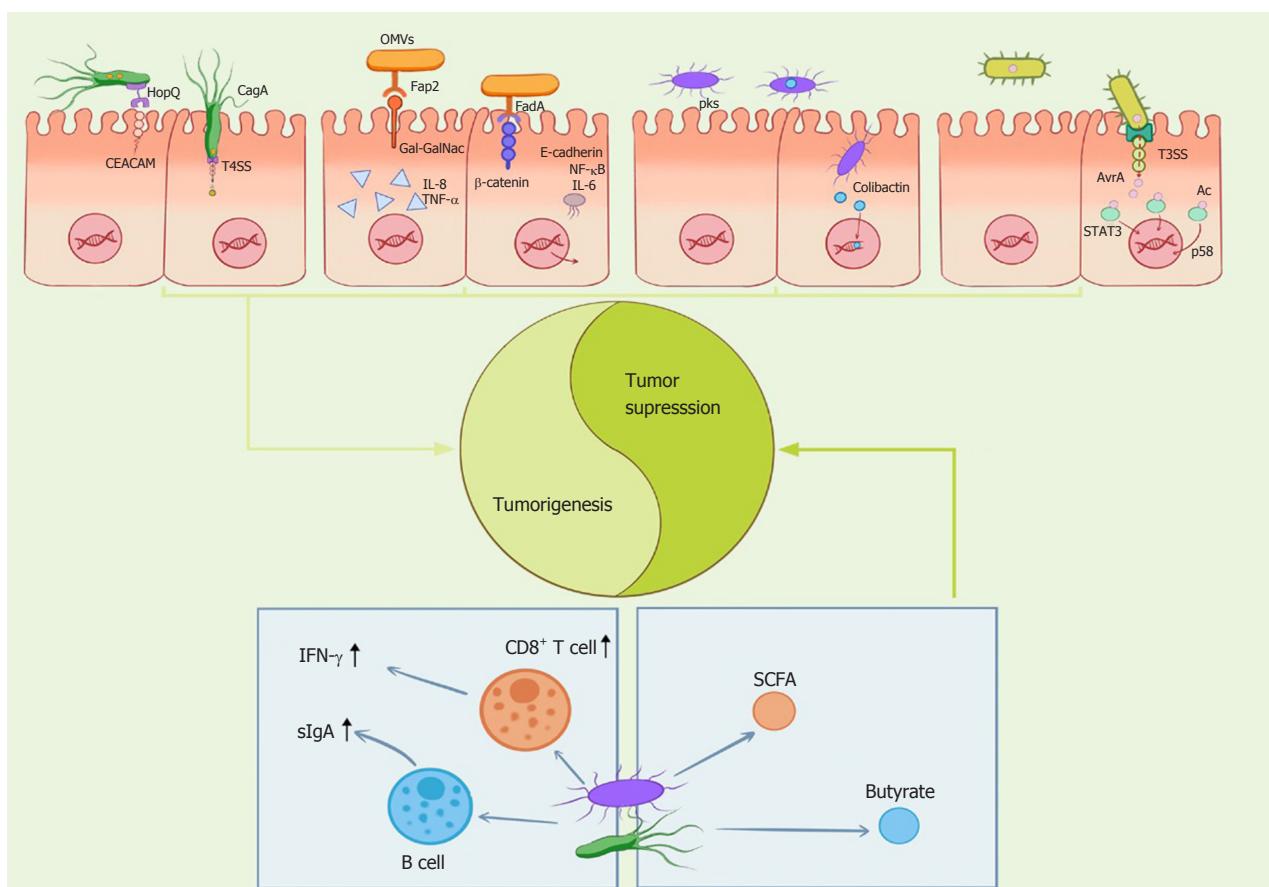
近年来, 随着新一代基因组测序等技术的广泛应用以及肠道菌群的深入研究, 初步证实了人类胃肠道中复杂的微生物在代谢、炎症和癌症进展中的关键作用^[11,12], 其中主要包括肠道菌群, 它可能通过诱导氧化应激、遗传毒性、宿主免疫应答紊乱和慢性炎症等机制促进肿瘤的发生^[8], 还可能通过激活致癌途径、破坏宿主DNA、诱发炎症来加速肿瘤的进展^[13-18]。

2.1 肠道菌群参与胃肠道稳态的调节 肠道菌群在调节胃肠道稳态方面发挥着重要作用^[19]。目前普遍认为, *H. pylori*感染、或长期服用可能影响肠道菌群的药物, 例如抗生素、质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、益生菌等, 均可影响肠道菌群的变化^[20]。而肠道菌群的改变, 又可对其代谢产物、肠黏膜屏障等产生影响, 从而打破胃肠道稳态, 引起胃黏膜由健康到癌症的转变。因此, 研究不同胃黏膜状态下肠道菌群的变化对探究其可能的作用机制及指导未来的治疗具有重要意义。

2.2 肠道菌群及其衍生物促进胃癌 近年来, 随着高通量测序技术以及代谢组学等发展, 肠道菌群及其代谢产物, 如SCFAs、次级胆汁酸、乳酸和色氨酸衍生物, 可能对肿瘤的形成和进展具有广泛的影响^[21-23], 例如, 消化道内的梭状芽孢杆菌可以分解脂肪生成次级胆汁酸而致癌^[20]。肠道菌群及其代谢产物还参与了胃癌的发生。

表 1 不同种类肠道菌群在胃癌中的应用和(或)机制

菌门水平	属水平	应用/机制
<i>Firmicutes</i>	<i>Peptostreptococcus, Dialister, Mogibacterium</i>	可作为胃癌诊断的生物标志物
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Prevotella 7</i>	作为胃癌新的生物标志物和/或预防靶点
<i>Nitrospirae</i>	<i>Nitrospira</i>	增加硝酸还原酶和亚硝酸还原酶的功能, 促进胃的恶性转化
<i>Lactococcus</i>	<i>Veillonella, Fusobacterium</i>	乳酸水平的升高增加了碳水化合物的消化和吸收
<i>Genus Streptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus, Prevotella</i>	能量代谢和含氮化合物浓度增加
<i>Streptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus, Lactobacillus</i>	代谢模式改变, 免疫系统功能紊乱
<i>Lactobacillus</i>	<i>Streptococcus, Acinetobacter</i>	增加的代谢物如氨基酸, 碳水化合物和碳水化合物结合物



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.933 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 肠道菌群调节肿瘤发生和肿瘤抑制的机制. IL-8:白介素-8; SCFA: 短链脂肪酸.

例如, 研究发现半乳糖和氨基酸等代谢产物在胃癌患者中富集^[8]. 胃癌中的乳酸杆菌可以增加外源性乳酸, 诱导活性氧的产生, 为肿瘤细胞提供能量, 并且促进上皮-间质的转化, 从而促进胃癌细胞的生长和转移^[24]. 因此, 研究肠道菌群及其衍生物在促进胃癌机制方面具有重要意义.

2.3 肠道菌群通过介导炎症促进胃癌 肠道菌群可以通过诱导炎症或免疫抑制途径来间接发挥促肿瘤作用^[25], 例如破坏抗炎和促炎信号通路等平衡^[26]. 肠道菌群失调

可导致肠道微生态发生改变, 并且激活胃肠道黏膜中的炎症因子, 例如激活氧化应激、释放一氧化氮、产生和分泌促炎细胞因子和环氧化酶2, 来参与胃癌的进展^[6]. 此外, 特定细菌的富集也可能通过改变代谢模式, 例如增加核苷酸代谢和含氮化合物^[27,28], 来促进胃癌的发生和发展. Kwon等^[29]利用野生型无菌小鼠模型, 发现肠微生物组的移植, 是通过增加F4/80、Ki67和CD44v9/GS II凝集素的表达来诱导胃癌发生. 此外, 胃癌患者粪便脱硫弧菌属可产生H₂S, 有利于促癌炎症因子的释放^[30]. 因

表 2 不同的肠道菌群和放化疗药物之间的促进作用及可能机制

参考文献	研究类型	菌群	相关机制	结论
Li et al ^[37] , 2021	临床研究	乳酸杆菌、巨球型菌属	化疗药物通过作用于致病菌影响胃癌	研究表明, 乳酸杆菌及巨球型菌属与胃癌有关, 菌群水平可提高化疗疗效
Zhang et al ^[38] , 2021	临床研究	脆弱双歧杆菌、大肠杆菌、嗜粘杆菌、嗜血杆菌、雷克菌、普拉氏梭杆菌、梭状杆菌等	丁酸盐可通过阻断核因子κβ信号通路, 诱导T细胞活化来防止癌变, 梭状芽孢杆菌可激活炎症反应中的细胞信号通路等	胃肠道癌症患者的粪便雷克菌丰度改变, 可能是化疗疗效的预测指标
Chen et al ^[39] , 2022	临床研究	拟杆菌, 放线菌, 增效菌, 厚壁菌, 梭杆菌, 变形杆菌, 痰状微生物	未提及	胃癌患者是否发生淋巴结转移和(或)接受化疗, 肠道菌群特征均有显著差异。此外, 肠道菌群与Ki67和HER2指标相关, 可提供肠道菌群作为肿瘤预后标志物的可能性
Yuan et al ^[40] , 2022	临床研究	拟杆菌、普雷沃氏菌	奥沙利铂分布于肠绒毛细胞, 使其发生凋亡, 引起肠道损伤受損的粘膜并引起炎症	奥沙利铂治疗增加了拟杆菌的丰度, 降低了普雷沃氏菌的丰度, 其可能与奥沙利铂诱导的肠道损伤有关

此, 肠道菌群通过介导炎症在促肿瘤方面发挥着重要作用。

3 肠道菌群在胃癌治疗中的作用

前述研究表明^[11-19], 肠道菌群通过不同机制在肿瘤发生和发展中起着重要的作用。并且随着研究的不断深入, 人们发现肠道菌群在胃癌预防和治疗中也具有潜在的临床价值。

3.1 肠道菌群的抗肿瘤作用 目前, 学者们主要通过益生菌、粪便移植、合理应用抗生素等干预, 调节肠道菌群的组成, 从而提高抗肿瘤治疗的疗效^[31]。益生菌作为重要的生物制剂, 在临床治疗中具有抗肿瘤作用, 但其具体机制尚不清楚^[32]。大量研究表明^[33], 包括乳酸菌在内的益生菌不仅可以增强胃肠道健康, 而且可以预防癌症的发生。此外, 益生菌在辅助胃癌的治疗中也发挥着重要作用。在接受胃切除术的胃癌患者中, 益生菌能够明显改善患者的预后, 包括降低术后发生炎症的风险、恢复肠道微生物稳态等^[34]。而接受其他形式抗癌的患者, 应用益生菌可能会减少不良反应的发生^[35]。粪便移植则通过改变受体肠道菌群的组成, 提高肿瘤免疫治疗的疗效, 从而减轻肿瘤治疗的副作用^[36]。例如, 已有研究证实, 接受菌群移植可逆转部分患者对PD-1疗法无响应的情况^[37]。所以, 亟需深入探究肠道菌群如何通过益生菌、粪便移植等干预来发挥抗肿瘤作用。

3.2 肠道菌群提高放疗及化疗疗效 不同肠道菌群与放化疗药物之间的促进作用及可能的机制对癌症患者的影响(表2)。肠道菌群的代谢产物, 例如SCFA、丙酸

盐、犬尿喹啉酸和吲哚-3-甲醛可保护胃癌患者免受放疗的副作用, 从而提高患者的生存率^[41]。用万古霉素处理小鼠肠道中的产SCFA细菌, 可以增强放疗的抗肿瘤疗效^[42]。此外, 放射治疗可引起肠道菌群的数量和丰度发生改变, 通过激活免疫细胞CD8⁺ T细胞, 增强放疗疗效。同时会使小鼠肠道菌群中拟杆菌门丰度增加, 艰难梭菌丰度下降。肠道中的益生菌鼠李糖乳杆菌可将肠干细胞迁移至基底部, 从而保护肠道免受辐射诱导的细胞损伤。

3.3 肠道菌群影响免疫治疗疗效 肠道菌群不仅能够通过免疫机制来预防和抑制癌症^[43], 而且能够影响肿瘤免疫治疗的疗效, 包括免疫检查点抑制剂、过继性细胞治疗等^[44]。免疫治疗在胃癌中的潜在应用引起了广泛关注, 它通过诱导、增强或抑制免疫反应来治疗疾病^[45]。一些研究证实, 肠道菌群及其代谢产物可能通过分泌细胞因子和增强T细胞浸润^[46,47], 对胃癌免疫治疗产生广泛的影响。此外, 研究人员利用粪便样本测序的方法, 区分了对免疫检查点抑制剂有反应者和无反应者的群体, 并阐明了特定的微生物^[48]可能与肿瘤^[49-51]的免疫增强和免疫细胞浸润有关。总之, 肠道菌群及其代谢产物可能影响胃癌的免疫治疗疗效。

4 总结与展望

近年来, 研究表明胃癌在很大程度上归因于肠道菌群的失调或紊乱。肠道菌群不仅可以拮抗体内某些原癌基因的激活, 降解或清除某些致癌因子, 而且还能激发体内的某些抗肿瘤的菌群或因子。本文综述了肠道菌群与胃

癌之间的关系, 阐明了肠道菌群促进癌症发生发展的机制, 讨论了肠道菌群可能通过益生菌、粪便移植、放化疗和免疫治疗等方法治疗胃癌的作用。

肠道菌群对人类疾病和健康的影响受到了广泛的关注, 今后仍有很大的研究潜力。因此, 我们要关注肠道菌群与胃癌之间的相关性, 探究肠道菌群促进胃癌的发病机制以及在胃癌治疗中的作用, 阐明肠道菌群可作为抗肿瘤治疗的策略, 努力探寻新的治疗靶点, 促进肠道菌群在精准医疗中的转化。旨在为今后胃癌的临床治疗奠定理论基础。

5 参考文献

- 1 Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 625913 [PMID: 33816335 DOI: 10.3389/fcimb.2021.625913]
- 2 Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 473-493 [PMID: 30317530 DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4]
- 3 Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230 [PMID: 22972295 DOI: 10.1038/nature11550]
- 4 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- 5 Ianiro G, Molina-Infante J, Gasbarrini A. Gastric Microbiota. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 68-71 [PMID: 26372828 DOI: 10.1111/hel.12260]
- 6 Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, Gu X, Zhang J, Nomoto D, Okadome K, Baba H, Qiu P. Gut microbiome in gastrointestinal cancer: a friend or foe? *Int J Biol Sci* 2022; 18: 4101-4117 [PMID: 35844804 DOI: 10.7150/ijbs.69331]
- 7 Xu B, Wang X, Wang H, Cao L, Ge Y, Yuan B, Gao R, Li J. Efficacy and safety of herbal formulas with the function of gut microbiota regulation for gastric and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 875225 [PMID: 35992176 DOI: 10.3389/fcimb.2022.875225]
- 8 Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol* 2023; 14: 1183331 [PMID: 37457738 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1183331]
- 9 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
- 10 Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Roviello G, Catalano M, Polom K. Interdisciplinary insights into the link between gut microbiome and gastric carcinogenesis-what is currently known? *Gastric Cancer* 2022; 25: 1-10 [PMID: 34741681 DOI: 10.1007/s10120-021-01260-y]
- 11 Knight ZA, Tan K, Birsoy K, Schmidt S, Garrison JL, Wysocki RW, Emiliano A, Ekstrand MI, Friedman JM. Molecular profiling of activated neurons by phosphorylated ribosome capture. *Cell* 2012; 151: 1126-1137 [PMID: 23178128 DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.039]
- 12 Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-336 [PMID: 21677749 DOI: 10.1038/nature10213]
- 13 Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. Fusobacterium nucleatum Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]
- 14 Sayed IM, Sahan AZ, Venkova T, Chakraborty A, Mukhopadhyay D, Bimczok D, Beswick EJ, Reyes VE, Pinchuk I, Sahoo D, Ghosh P, Hazra TK, Das S. Helicobacter pylori infection downregulates the DNA glycosylase NEIL2, resulting in increased genome damage and inflammation in gastric epithelial cells. *J Biol Chem* 2020; 295: 11082-11098 [PMID: 32518160 DOI: 10.1074/jbc.RA119.009981]
- 15 Han T, Jing X, Bao J, Zhao L, Zhang A, Miao R, Guo H, Zhou B, Zhang S, Sun J, Shi J. H. pylori infection alters repair of DNA double-strand breaks via SNHG17. *J Clin Invest* 2020; 130: 3901-3918 [PMID: 32538894 DOI: 10.1172/JCI125581]
- 16 Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 968-976 [PMID: 31171880 DOI: 10.1038/s41591-019-0458-7]
- 17 Elinav E, Garrett WS, Trinchieri G, Wargo J. The cancer microbiome. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 371-376 [PMID: 31186547 DOI: 10.1038/s41568-019-0155-3]
- 18 Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer. *Science* 2019; 364: 1133-1135 [PMID: 31221845 DOI: 10.1126/science.aaw2367]
- 19 Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Dysbiotic infection in the stomach. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11450-11457 [PMID: 26523109 DOI: 10.3748/wig.v21.i40.11450]
- 20 Lu Y, Liu H, Yang K, Mao Y, Meng L, Yang L, Ouyang G, Liu W. A comprehensive update: gastrointestinal microflora, gastric cancer and gastric premalignant condition, and intervention by traditional Chinese medicine. *J Zhejiang Univ Sci B* 2022; 23: 1-18 [PMID: 35029085 DOI: 10.1631/jzus.B2100182]
- 21 O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 691-706 [PMID: 27848961 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.165]
- 22 Jaye K, Li CG, Chang D, Bhuyan DJ. The role of key gut microbial metabolites in the development and treatment of cancer. *Gut Microbes* 2022; 14: 2038865 [PMID: 35220885 DOI: 10.1080/19490976.2022.2038865]
- 23 Hanus M, Parada-Venegas D, Landskron G, Wielandt AM, Hurtado C, Alvarez K, Hermoso MA, López-Köstner F, De la Fuente M. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Front Immunol* 2021; 12: 612826 [PMID: 33841394 DOI: 10.3389/fimmu.2021.612826]
- 24 Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N. Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872: 188309 [PMID: 31394110 DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.07.004]
- 25 Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 527-539 [PMID: 28676707 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72]
- 26 Wilmes P, Martin-Gallausiaux C, Ostaszewski M, Aho VTE, Novikova PV, Laczny CC, Schneider JG. The gut microbiome molecular complex in human health and disease. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1201-1206 [PMID: 36108612 DOI: 10.1016/j.chom.2022.08.016]

- 27 Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-Associated Microbiota in Gastric Cancer Tissues Compared With Non-cancer Tissues. *Front Microbiol* 2019; 10: 1261 [PMID: 31231345 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01261]
- 28 Man SM. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 721-737 [PMID: 30185915 DOI: 10.1038/s41575-018-0054-1]
- 29 Kwon SK, Park JC, Kim KH, Yoon J, Cho Y, Lee B, Lee JJ, Jeong H, Oh Y, Kim SH, Lee SD, Hwang BR, Chung Y, Kim JF, Nam KT, Lee YC. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice. *Gut* 2022; 71: 1266-1276 [PMID: 34389621 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324489]
- 30 Liu S, Dai J, Lan X, Fan B, Dong T, Zhang Y, Han M. Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *Microb Pathog* 2021; 151: 104747 [PMID: 33484807 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104747]
- 31 Deng H, Fan X. [The role of intestinal microbiota in tumor occurrence, development and immunotherapy: a review]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao* 2022; 38: 2105-2119 [PMID: 35786465 DOI: 10.13345/j.cjb.210711]
- 32 Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26: 2503-2509 [PMID: 29704110 DOI: 10.1007/s00520-018-4216-z]
- 33 Ghosh T, Beniwal A, Semwal A, Navani NK. Mechanistic Insights Into Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria Associated With Ethnic Fermented Dairy Products. *Front Microbiol* 2019; 10: 502 [PMID: 30972037 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00502]
- 34 Zheng C, Chen T, Lu J, Wei K, Tian H, Liu W, Xu T, Wang X, Wang S, Yang R, Yang Y, Liu Z, Wei H, Deng X. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Food Funct* 2021; 12: 6294-6308 [PMID: 34052844 DOI: 10.1039/d1fo01375k]
- 35 Juan Z, Chen J, Ding B, Yongping L, Liu K, Wang L, Le Y, Liao Q, Shi J, Huang J, Wu Y, Ma D, Ouyang W, Tong J. Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: a randomised, double-blind, and placebo-controlled trial. *Eur J Cancer* 2022; 161: 10-22 [PMID: 34896904 DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.006]
- 36 Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, Adler K, Dick-Necula D, Raskin S, Bloch N, Rotin D, Anafi L, Avivi C, Melnichenko J, Steinberg-Silman Y, Mamtani R, Harati H, Asher N, Shapira-Frommer R, Brosh-Nissimov T, Eshet Y, Ben-Simon S, Ziv O, Khan MAW, Amit M, Ajami NJ, Barshack I, Schachter J, Wargo JA, Koren O, Markel G, Boursi B. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371: 602-609 [PMID: 33303685 DOI: 10.1126/science.abb5920]
- 37 Li N, Bai C, Zhao L, Sun Z, Ge Y, Li X. The Relationship Between Gut Microbiome Features and Chemotherapy Response in Gastrointestinal Cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 781697 [PMID: 35004303 DOI: 10.3389/froc.2021.781697]
- 38 Zhang Y, Shen J, Shi X, Du Y, Niu Y, Jin G, Wang Z, Lyu J. Gut microbiome analysis as a predictive marker for the gastric cancer patients. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021; 105: 803-814 [PMID: 33404833 DOI: 10.1007/s00253-020-11043-7]
- 39 Chen C, Shen J, Du Y, Shi X, Niu Y, Jin G, Liu Y, Shi Y, Lyu J, Lin L. Characteristics of gut microbiota in patients with gastric cancer by surgery, chemotherapy and lymph node metastasis. *Clin Transl Oncol* 2022; 24: 2181-2190 [PMID: 35794453 DOI: 10.1007/s12094-022-02875-y]
- 40 Yuan W, Xiao X, Yu X, Xie F, Feng P, Malik K, Wu J, Ye Z, Zhang P, Li X. Probiotic Therapy (BIO-THREE) Mitigates Intestinal Microbial Imbalance and Intestinal Damage Caused by Oxaliplatin. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2022; 14: 60-71 [PMID: 33956306 DOI: 10.1007/s12602-021-09795-3]
- 41 Guo H, Chou WC, Lai Y, Liang K, Tam JW, Brickey WJ, Chen L, Montgomery ND, Li X, Bohannon LM, Sung AD, Chao NJ, Peled JU, Gomes ALC, van den Brink MRM, French MJ, Macintyre AN, Sempowski GD, Tan X, Sartor RB, Lu K, Ting JPY. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites. *Science* 2020; 370 [PMID: 33122357 DOI: 10.1126/science.aaay9097]
- 42 Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, Gil-de-Gómez L, Verginadis I, Bittinger K, Pustylnikov S, Pierini S, Perales-Linares R, Blair IA, Mesaros CA, Snyder NW, Bushman F, Koumenis C, Facciabene A. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J Clin Invest* 2020; 130: 466-479 [PMID: 31815742 DOI: 10.1172/JCI124332]
- 43 Yang L, Wang Y, Wang H. Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer. *Oncol Lett* 2019; 18: 5681-5690 [PMID: 31788040 DOI: 10.3892/ol.2019.10935]
- 44 Zhang X, Pan Z. Influence of microbiota on immunity and immunotherapy for gastric and esophageal cancers. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2020; 8: 206-214 [PMID: 32665852 DOI: 10.1093/gastro/goaa014]
- 45 Schupack DA, Mars RAT, Voelker DH, Abeykoon JP, Kashyap PC. The promise of the gut microbiome as part of individualized treatment strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 7-25 [PMID: 34453142 DOI: 10.1038/s41575-021-00499-1]
- 46 Zhao LY, Mei JX, Yu G, Lei L, Zhang WH, Liu K, Chen XL, Kolat D, Yang K, Hu JK. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 201 [PMID: 37179402 DOI: 10.1038/s41392-023-01406-7]
- 47 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
- 48 Sethi V, Vitiello GA, Saxena D, Miller G, Dudeja V. The Role of the Microbiome in Immunologic Development and its Implication For Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Gastroenterology* 2019; 156: 2097-2115.e2 [PMID: 30768986 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.045]
- 49 Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* 2019; 25: 377-388 [PMID: 30842679 DOI: 10.1038/s41591-019-0377-7]
- 50 Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-108 [PMID: 29302014 DOI: 10.1126/science.aao3290]
- 51 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gomin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges

L. Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors.

Science 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注意明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



9 771009 307056

22>