

DOI:10.13350/j.cjpb.250307

• 论著 •

口腔菌群与胃癌患者肿瘤微环境的关联分析*

孙起¹, 王桂芝², 仲立新^{1**}

(1. 南阳市第一人民医院肿瘤内科, 河南南阳 473000; 2. 河南省省立医院肿瘤内科)

【摘要】 目的 本研究旨在通过 16S rRNA 测序技术, 系统分析胃癌患者与慢性胃炎患者的胃部和口腔微生物群落, 探讨微生物群落在胃癌肿瘤微环境中的潜在作用, 并揭示口腔和胃部微生物群落之间的关联机制。方法 本研究纳入 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在本院肿瘤内科确诊为胃癌和慢性胃炎的患者各 30 例。采集患者的口腔拭子和胃部样本, 使用 16S rRNA 基因测序技术分析微生物群落结构。通过 PICRUSt 工具预测微生物群落功能, 并使用 KEGG 数据库进行注释。采用 α 多样性和 β 多样性分析评估微生物群落的多样性, 使用 LEfSe 筛选差异菌群, 并通过 Spearman 相关分析评估口腔与胃部差异微生物之间的相关性。结果 胃癌组患者的口腔和胃部样本在 α 多样性 (Chao1 指数和 Shannon 指数) 和 β 多样性上均显著低于慢性胃炎组 ($P < 0.001$)。LEfSe 分析显示, 胃癌组口腔样本中 *Actinobacteria* (18.45% \pm 2.30% vs 25.67% \pm 3.12%, $P < 0.001$) 和 *Firmicutes* (9.87% \pm 1.45% vs 14.32% \pm 2.10%, $P < 0.001$) 丰度显著降低, 而 *Bacteroidetes* 丰度显著增加 (12.32% \pm 1.98% vs 8.45% \pm 1.65%, $P < 0.001$)。胃癌组胃部样本中, *Helicobacter* (45.32% \pm 4.87% vs 30.12% \pm 3.45%, $P < 0.001$)、*Proteobacteria* (22.45% \pm 3.12% vs 15.67% \pm 2.98%, $P < 0.001$) 和 *Pseudomonadales* (12.32% \pm 2.10% vs 7.54% \pm 1.87%, $P < 0.001$) 丰度显著增加。功能预测分析结果显示, 胃癌组在能量代谢、脂代谢和维生素代谢等通路的基因丰度显著高于慢性胃炎组 ($P < 0.001$)。相关性分析表明, 口腔中的 *Actinobacteria* 与胃部的 *Helicobacter* 呈负相关 ($r = -0.452$, $P < 0.001$), 而与 *Proteobacteria* 呈正相关 ($r = 0.378$, $P = 0.002$)。结论 本研究揭示了胃癌组和慢性胃炎组患者在口腔和胃部微生物群落多样性、差异菌群及其功能预测方面的显著差异, 并初步探讨了口腔微生物与胃部微生物之间的潜在关联。这些发现为理解胃癌的发病机制及其与口腔微生物群落的关系提供了新的视角, 并为未来利用微生物群落进行胃癌早期诊断和精准治疗提供了理论依据。

【关键词】 胃癌; 口腔微生物群落; 16S rRNA 测序; 生物多样性; 功能预测分析

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)03-0305-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Mar.; 20(03):305-310.]

Analysis of the association between oral flora and tumour microenvironment in gastric cancer patients

SUN Qi¹, WANG Guizhi², ZHONG Lixin¹ (1. Oncology Department of Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Oncology Department of Henan Provincial Hospital) **

【Abstract】 **Objective** To systematically analyze the gastric and oral microbial communities of gastric cancer patients and chronic gastritis patients through 16S rRNA sequencing technology, explore the potential role of microbial communities in the gastric cancer tumor microenvironment, and reveal the oral and gastric microbial communities, the correlation mechanism between them. **Methods** This study included 30 patients each diagnosed with gastric cancer and chronic gastritis in the Department of Medical Oncology of our hospital from January 2021 to December 2023. Oral swabs and stomach samples were collected from patients, and the microbial community structure was analyzed using 16S rRNA gene sequencing technology. Microbial community functions were predicted by the PICRUSt tool and annotated using the KEGG database. Alpha diversity and beta diversity analysis were used to evaluate the diversity of microbial communities, LEfSe was used to screen differential bacterial flora, and Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between differential microorganisms in the oral cavity and stomach. **Results** The α diversity (Chao1 index and Shannon index) and β diversity of oral and gastric samples from patients in the gastric cancer group were significantly lower than those in the chronic gastritis group ($P < 0.001$). LEfSe analysis showed that the abundance of *Actinobacteria* (18.45% \pm 2.30% vs 25.67% \pm 3.12%, $P < 0.001$) and *Firmicutes* (9.87% \pm 1.45% vs 14.32% \pm 2.10%, $P < 0.001$) in the oral samples of the gastric cancer group was significant decreased, while the abundance of *Bacteroidetes* increased significantly (12.32% \pm 1.98% vs 8.45% \pm 1.65%, $P < 0.001$). In the gastric samples of the gastric cancer group,

* **【基金项目】** 2019 年河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (No. LHGJ20190844)。

** **【通信作者】** 仲立新, E-mail: hx6936906@163.com

【作者简介】 孙起 (1979-), 女, 河南南阳人, 本科, 主管护师, 主要从事肿瘤科相关工作。E-mail: yyhxwh369258@163.com

Helicobacter ($45.32\% \pm 4.87\%$ vs $30.12\% \pm 3.45\%$, $P < 0.001$), *Proteobacteria* ($22.45\% \pm 3.12\%$ vs $15.67\% \pm 2.98\%$, $P < 0.001$) and *Pseudomonadales* ($12.32\% \pm 2.10\%$ vs $7.54\% \pm 1.87\%$, $P < 0.001$) abundance increased significantly. Functional prediction analysis results showed that the gene abundance in energy metabolism, lipid metabolism, vitamin metabolism and other pathways in the gastric cancer group was significantly higher than that in the chronic gastritis group ($P < 0.001$). Correlation analysis showed that Actinobacteria in the oral cavity was negatively correlated with *Helicobacter* in the stomach ($r = -0.452$, $P < 0.001$), and positively correlated with *Proteobacteria* ($r = 0.378$, $P = 0.002$). **Conclusion** This study revealed significant differences in the diversity of oral and gastric microbial communities, differential flora, and functional prediction between patients with gastric cancer and chronic gastritis, and preliminarily explored the potential association between oral microorganisms and gastric microorganisms. These findings provide a new perspective for understanding the pathogenesis of gastric cancer and its relationship with the oral microbial community, and provide a theoretical basis for the future use of microbial communities for early diagnosis and precise treatment of gastric cancer.

【Keywords】 gastric cancer; oral microbiome; 16S rRNA sequencing; microbial diversity; functional prediction analysis

近年来,随着微生物组学技术的快速发展,研究人员对人体微生物群落与癌症之间的关系有了更深入的理解。微生物群落在癌症的发生、发展以及治疗反应中的潜在作用正在引起广泛关注。胃癌作为全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均居高不下^[1-3]。尽管幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染被认为是胃癌的主要致病因素之一^[4-6],然而,胃部的微生物群落远不止幽门螺杆菌一种,其他微生物的作用也逐渐受到重视^[7-9]。口腔作为消化道的起始部位,其微生物群落的变化可能对胃部健康产生重要影响。已有研究表明,口腔菌群失调与多种系统性疾病相关,例如慢性肾病^[10-11]、糖尿病^[12]以及结直肠癌^[13]等。目前,口腔和胃部微生物群之间的相互作用机制尚不完全清楚,但其潜在的关联性能够提供新的研究视角和治疗策略。胃癌的肿瘤微环境是一个复杂的生态系统,包含了癌细胞、免疫细胞、基质细胞及其分泌的多种因子,以及微生物群落。微生物群落在肿瘤微环境中的作用可能通过多种途径影响癌症的发生和进展,包括炎症反应^[14]、免疫调节^[15]和代谢通路^[16]等。因此,系统地研究胃癌患者的胃部和口腔微生物群落,探讨其在肿瘤微环境中的角色,有助于揭示胃癌的发病机制,并为临床诊断和治疗提供新思路。

本研究旨在通过16S rRNA测序技术,系统分析胃癌患者与慢性胃炎患者的胃部和口腔微生物群落,探讨微生物群落在胃癌肿瘤微环境中的潜在作用。通过多样性分析、差异菌群筛选和功能预测分析,比较2组人群的微生物群落特征,并进行关联分析,以揭示口腔和胃部微生物群落之间的潜在关联机制。本研究不仅有助于理解胃癌的微生物生态学基础,还将为探索微生物群落作为胃癌早期诊断和精准治疗的潜在靶点提供理论依据。通过揭示口腔菌群与胃癌患者肿瘤微环境的关联,本研究期望能够为临床实践提供新的参考和指导。

对象和方法

1 研究对象

本研究为前瞻性观察研究,于2021年1月至2023年12月在本院肿瘤内科纳入确诊为胃癌和慢性胃炎的患者。研究对象包括2组,每组30人:胃癌组和慢性胃炎组。胃癌组纳入标准包括:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经病理学确诊为胃癌;(3)未接受任何抗癌治疗(如手术、放疗、化疗或免疫治疗);(4)无其他严重系统性疾病或感染;(5)能够理解研究目的并自愿签署知情同意书。排除标准包括:(1)过去3个月内使用过抗生素、益生菌或其他可能影响微生物群落的药物;(2)合并严重的肝功能不全(Child-Pugh C级)、肾功能不全($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)或其他可能显著影响生存期的恶性肿瘤等疾病;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)存在严重的精神疾病或认知障碍,无法配合研究的患者。慢性胃炎组纳入标准包括:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经胃镜检查 and 病理学确诊为慢性胃炎,无癌变病;(3)无其他胃肠道病变,无胃癌无其他恶性肿瘤病史;(4)无其他严重系统性疾病或感染;(5)近三个月无抗生素或益生菌使用;(6)能够理解研究目的并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)任何癌前病变或胃癌迹象;(2)其他胃肠疾病,如溃疡性结肠炎、克罗恩病等会影响菌群的疾病;(3)患有严重口腔疾病者;(4)过去三个月使用抗生素或免疫抑制剂的个体。

所有患者在入组后接受基线信息采集,包括年龄、性别、病史等临床资料。每位患者均签署知情同意书,研究方案获得南阳市第一人民医院伦理委员会的批准(批号【2020】2020-xxgnR036)。研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》的伦理指导原则。

2 样本收集

本研究采集了2组患者的口腔拭子样本和胃部样本进行分析。口腔拭子样本采集使用无菌棉签在口腔

内侧壁和舌背部位轻轻擦拭取样,采集时间为上午,且在采集前至少2h内禁止饮食、饮水或刷牙。胃癌组患者的胃部肿瘤组织样本在手术时采集。慢性胃炎组患者的样本则通过胃镜检查采集胃体和胃窦部位的黏膜组织。2组患者的口腔和胃部样本采集完成后均被迅速冷冻保存于-80℃环境中待检。

3 DNA提取与测序

采用DNA提取试剂盒(Qiagen DNeasy Blood & Tissue Kit)提取2组患者的口腔拭子样本和胃部样本DNA。提取后的DNA样本使用NanoDrop分光光度计和琼脂糖凝胶电泳进行浓度和纯度检测,保存于-20℃条件下直至16S rRNA测序。选择微生物16S rRNA基因的V3-V4高变区进行PCR扩增,所用引物为通用引物341F和805R。PCR扩增产物通过琼脂糖凝胶电泳检测,确认目标片段的存在和纯度后,使用QIAquick PCR Purification Kit进行纯化。纯化后的PCR产物经定量后,构建测序文库,并在Illumina MiSeq平台上进行高通量测序。使用PICRUSt(Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States)工具预测微生物群落的功能,通过KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)数据库进行注释,分析胃癌组和慢性胃炎组微生物群落功能的差异。

4 统计学分析

统计分析使用R语言(版本4.3.0)软件进行。采用独立样本 t 检验或卡方(χ^2)检验比较2组间统计学差异。采用 α 多样性分析评估样本内微生物群落的丰富度和多样性。 β 多样性分析采用主坐标分析(PCoA)和非度量多维尺度分析(NMDS)以评估不同样本间微生物群落结构的差异。使用PERMANOVA检验组间差异的显著性。结合微生物的标准化相对丰度数据和非参数检验,采用线性判别分析效应量(LEfSe)筛选胃癌组和慢性胃炎组之间在口腔和胃部样本中的差异菌群,识别组间显著差异的物种。采用Spearman相关分析,评估2组间的口腔差异微生物与胃部差异微生物之间的相关性。数据采用均值±标准差(Mean±SD)进行表述,所有统计检验均为双侧检验,统计显著性水平设定为 $P<0.05$ 。

结 果

1 一般资料

2组患者的临床和人口统计学特征见表1。统计分析显示,2组患者在年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史和幽门螺杆菌感染状态上均无显著差异($P>0.05$),2组的特征数据具有可比性。

表1 患者临床特征和人口统计学资料比较结果
Table 1 Comparison of clinical characteristics and demographic data of patients

特征	胃癌组 (n=30)	慢性胃炎组 (n=30)	t 值/ χ^2 值	P
年龄(岁)	62.15±8.86	59.26±8.72	-1.272	0.209
性别(男/女)	18/12	17/13	0.075	0.784
体重指数(BMI, kg/m ²)	23.66±3.41	23.92±3.52	0.280	0.780
吸烟史(是/否)	15/15	13/17	0.331	0.871
饮酒史(是/否)	12/18	14/16	1.128	0.288
<i>H. pylori</i> 感染(是/否)	21/9	11/19	0.079	0.778

2 微生物群落多样性分析

2.1 α 多样性分析 基于Chao1指数和Shannon指数的 α 多样性分析评估了胃癌组和慢性胃炎组患者口腔和胃部样本微生物群落的丰富度和多样性。统计分析显示(表2),胃癌组口腔拭子样本的Chao1指数(123.74±15.93 vs 141.95±16.72, $t=4.319$, $P<0.001$)和Shannon指数(2.96±0.45 vs 3.41±0.38, $t=4.083$, $P<0.001$)均显著低于慢性胃炎组。同样地,胃癌组胃部组织样本的微生物 α 多样性亦显著低于慢性胃炎组(Chao1: 95.47±12.02 vs 111.60±15.27, $t=4.547$, $P<0.001$; Shannon: 2.36±0.41 vs 2.79±0.40, $t=4.065$, $P<0.001$)。

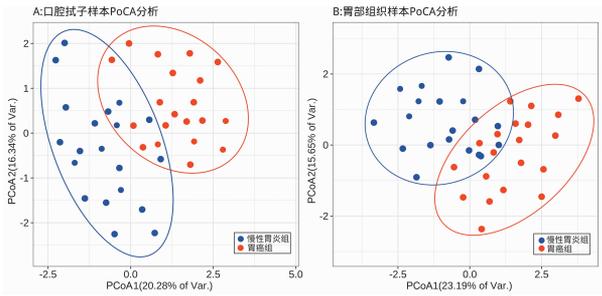
2.2 β 多样性分析 采用主坐标分析(PCoA)和非度量多维尺度分析(NMDS)评估2组患者不同样本类型的 β 多样性,统计结果显示胃癌组和慢性胃炎组在口腔拭子(PERMANOVA: $F=85.709$, $P=0.013$)和胃部组织样本(PERMANOVA: $F=92.372$, $P=0.004$)的微生物群落结构上均存在显著差异。PCoA的散点图展示了2组患者不同样本分别第1和第2主成分维度的分布情况,显示出明显的聚类分布,表明两组间微生物群落结构的显著差异(图1)。

表2 口腔拭子和胃部组织样本微生物群落的 α 多样性比较结果
Table 2 Comparison of α diversity of microbial communities in oral swabs and gastric tissue samples

组间比较	口腔拭子样本 (n=30)	胃部组织样本 (n=30)
Chao1指数	胃癌组	123.74±15.93
	慢性胃炎组	141.95±16.72
	t 值	4.319
	P 值	6.24×10^{-5}
Shannon指数	胃癌组	2.96±0.45
	慢性胃炎组	3.41±0.38
	t 值	4.083
	P 值	1.42×10^{-4}

2.3 差异微生物群落分析 通过16S rRNA测序数据的分析,本研究采用LEfSe分析识别胃癌组和慢性胃炎组在口腔微生物群落中的差异菌群。胃癌组和慢性胃炎组患者Top10丰度占比的门水平(Phylum)口腔微生物群落分别为 *Proteobacteria*, *Fusobacteria*,

Chloroflexi, *Saccharibacteria*, *Cyanobacteria*, *Spirochaetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* 和 *Firmicutes*, 其中 *Actinobacteria* ($18.45\% \pm 2.30\%$ vs $25.67\% \pm 3.12\%$), *Firmicutes* (9.87 ± 1.45 vs 14.32 ± 2.10) 和 *Proteobacteria* ($7.54\% \pm 1.23\%$ vs $10.76\% \pm 1.87\%$) 菌种的丰度在胃癌组患者中显著降低 ($P < 0.001$), 而 *Bacteroidetes* 的丰度 ($12.32\% \pm 1.98\%$ vs $8.45\% \pm 1.65\%$, $P < 0.001$) 在胃癌组中显著增加 (表 3)。



A 口腔拭子样本主坐标分析比较 B 胃部组织样本主坐标分析比较

图 1 胃癌组和慢性胃炎组样本微生物群落的 β 多样性比较

A Comparison of principal coordinate analysis of oral swab samples B Comparison of principal coordinate analysis of gastric tissue samples

Fig. 1 Comparison of β diversity of microbial communities in gastric cancer and chronic gastritis control groups

表 3 不同样本中显著丰度 (%) 差异的门水平 (Phylum) 微生物群落
Table 3 Phylum-level microbial communities with significant abundance (%) differences in different samples

样本类型	微生物类型	胃癌组 (n=30)	慢性胃炎组 (n=30)	LDA 值	t 值	P 值
口腔拭子样本	<i>Actinobacteria</i>	18.45 ± 2.30	25.67 ± 3.12	4.325	4.534	2.89×10^{-4}
	<i>Bacteroidetes</i>	12.32 ± 1.98	8.45 ± 1.65	3.987	5.562	6.46×10^{-4}
	<i>Firmicutes</i>	9.87 ± 1.45	14.32 ± 2.10	4.112	4.231	8.09×10^{-4}
	<i>Proteobacteria</i>	7.54 ± 1.23	10.76 ± 1.87	3.876	6.732	7.73×10^{-4}
胃部组织样本	<i>Helicobacter</i>	45.32 ± 4.87	30.12 ± 3.45	4.785	5.405	6.31×10^{-4}
	<i>Proteobacteria</i>	22.45 ± 3.12	15.67 ± 2.98	5.410	5.393	4.28×10^{-4}
	<i>Pseudomonadales</i>	12.32 ± 2.10	7.54 ± 1.87	4.948	7.966	3.47×10^{-4}
	<i>Lactobacillales</i>	6.78 ± 1.45	4.45 ± 1.23	4.522	4.326	1.56×10^{-4}

在胃部组织样本的微生物组中, 门水平 (Phylum) Top10 优势菌中分别为 *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Euryarchaeota*, *Spirochaetes*, *Verrucomicrobia*, *Acidobacteria* 和 *Chloroflexi*。其中, *Helicobacter* ($45.32\% \pm 4.87\%$ vs $30.12\% \pm 3.45\%$), *Proteobacteria* ($22.45\% \pm 3.12\%$ vs $15.67\% \pm 2.98\%$), *Pseudomonadales* ($12.32\% \pm 2.10\%$ vs $7.54\% \pm 1.87\%$) 和 *Lactobacillales* ($6.78\% \pm 1.45\%$ vs $4.45\% \pm 1.23\%$) 的相对丰度在胃癌组均显著增加 (表 3)。

2.4 功能预测分析 使用 PICRUS2 软件对本研究

16S rRNA 基因序列数据进行了分析, 通过预测每个样本的功能基因丰度, 将基因的丰度映射至 KEGG 通路。结果显示, 胃癌组和慢性胃炎组在多种功能通路上的预测值存在显著差异。对于口腔微生物群落, 胃癌组富集在能量代谢通路、脂代谢通路和维生素辅酶代谢通路的功能基因丰度均显著高于慢性胃炎组 ($P < 0.001$, 表 4), 而富集在氨基酸代谢通路和碳水化合物代谢通路的功能基因丰度则显著降低 ($P < 0.001$, 表 4)。对于胃部组织样本, 胃癌组富集在胆汁酸代谢通路、氮代谢通路、多糖生物合成、细胞壁生物合成和次级代谢产物生物合成的功能基因丰度均显著高于慢性炎症组 ($P < 0.001$, 表 4)。

表 4 微生物群落功能预测不同样本中差异富集的 KEGG 代谢通路
Table 4 KEGG metabolic pathways differentially enriched in different samples predicted by microbial community

样本类型	KEGG 通路	胃癌组 (%)	慢性胃炎组 (%)	LDA 值	P 值
口腔拭子	Carbohydrate Metabolism	23.45 ± 2.87	28.67 ± 3.12	4.123	4.52×10^{-4}
	Amino Acid Metabolism	18.32 ± 2.54	22.45 ± 2.98	3.987	5.37×10^{-4}
	Energy Metabolism	15.67 ± 2.10	12.32 ± 2.45	3.754	3.79×10^{-4}
	Lipid Metabolism	10.45 ± 1.78	8.67 ± 1.54	3.432	4.87×10^{-4}
胃部组织	Vitamin and Coenzyme Metabolism	7.89 ± 1.45	5.67 ± 1.23	3.567	3.88×10^{-4}
	Bile Acid Metabolism	35.32 ± 3.45	25.67 ± 3.12	5.123	5.19×10^{-4}
	Nitrogen Metabolism	20.45 ± 2.87	15.32 ± 2.45	4.567	3.79×10^{-4}
	Polysaccharide Biosynthesis	18.67 ± 2.10	12.45 ± 1.98	4.234	5.26×10^{-4}
	Cell Wall Biosynthesis	12.32 ± 1.78	8.67 ± 1.54	3.876	3.63×10^{-4}
	Secondary Metabolite Biosynthesis	8.45 ± 1.45	5.67 ± 1.23	3.754	3.19×10^{-4}

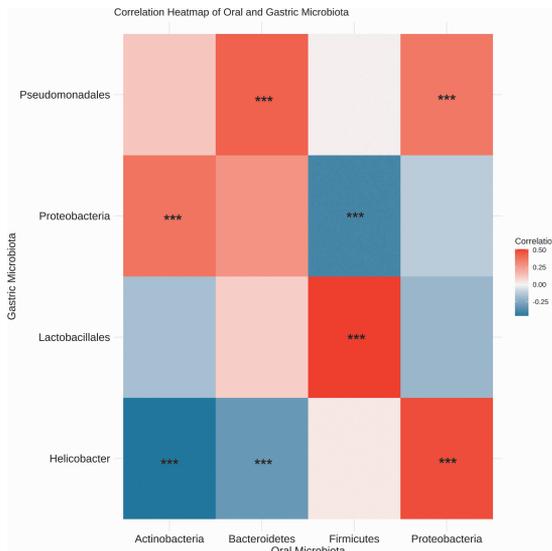
2.5 口腔与胃部差异微生物相关性分析 本研究对 2 组患者的口腔与胃部门水平 (Phylum) 差异微生物 (表 3) 进行了 Spearman 相关分析。如表 5 所示, 口腔微生物中的 *Actinobacteria* ($r = -0.452$) 和 *Bacteroidetes* ($r = -0.315$) 与胃部微生物 *Helicobacter* 存在显著负相关 ($P < 0.05$), 口腔微生物中的 *Firmicutes* 与胃部微生物 *Helicobacter* 存在显著负相关 ($r = -0.389$, $P < 0.05$)。此外, 口腔微生物中的 *Actinobacteria* ($r = 0.378$)、*Bacteroidetes* ($r = 0.432$)、*Firmicutes* ($r = 0.512$) 和 *Proteobacteria* ($r = 0.478$) 分别与胃部微生物 *Proteobacteria*、*Pseudomonadales*、*Lactobacillales*、和 *Helicobacter* 显著正相关 ($P < 0.05$)。同时, 本研究分别通过热图 (图 2) 和网络图 (图 3) 对口腔微生物与胃部微生物之间的相关性进行展示。

讨论

本研究通过对胃癌组和慢性胃炎组患者的口腔和胃部微生物群落进行系统分析, 研究结果显示, 胃癌组患者的口腔和胃部样本在 α 多样性和 β 多样性上均显著低于慢性胃炎组, 提示胃癌的发生可能伴随着微生

表 5 口腔与胃部差异微生物 Spearman 相关性分析结果
Table 5 Spearman correlation analysis results of differential microorganisms between oral and gastric microbiota

口腔微生物门 (Phylum)	胃部微生物门 (Phylum)	相关系数 (r)	P 值
<i>Actinobacteria</i>	<i>Helicobacter</i>	-0.452	<0.001
<i>Actinobacteria</i>	<i>Proteobacteria</i>	0.378	0.002
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Helicobacter</i>	-0.315	0.007
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Pseudomonadales</i>	0.432	<0.001
<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillales</i>	0.512	<0.001
<i>Firmicutes</i>	<i>Proteobacteria</i>	-0.389	0.001
<i>Proteobacteria</i>	<i>Helicobacter</i>	0.478	<0.001
<i>Proteobacteria</i>	<i>Pseudomonadales</i>	0.365	0.003



x 轴表示口腔微生物群, y 轴表示胃部微生物群。从蓝色到红色的颜色渐变表示相关性的强度和方向, 蓝色表示负相关, 红色表示正相关。

图 2 口腔与胃部差异微生物 Spearman 相关性热图

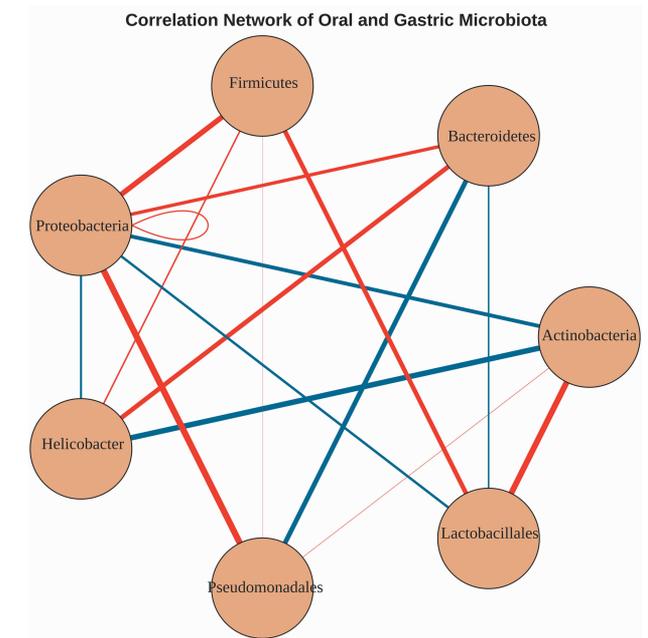
The x-axis represents the oral microbiota and the y-axis represents the gastric microbiota. The color gradient from blue to red indicates the strength and direction of the correlation, with blue indicating a negative correlation and red indicating a positive correlation.

Fig. 2 Spearman correlation between oral and gastric microorganisms

物群落多样性的下降, 特别是一些关键菌群的减少。已有研究表明, 微生物群落的低多样性与多种疾病(如炎症性肠病^[17]、结直肠癌^[18]等)密切相关。因此, 微生物多样性的下降可能是胃癌发病过程中的一个重要特征。

通过 LEfSe 分析, 本研究发现胃癌组和慢性胃炎组在口腔和胃部样本中均存在显著的差异菌群。在口腔样本中, *Actinobacteria* 和 *Firmicutes* 的丰度在胃癌组中显著降低, 而 *Bacteroidetes* 的丰度显著增加。胃部样本中, *Helicobacter*、*Proteobacteria* 和 *Pseudomonadales* 在胃癌组中的丰度显著增加。这些差异菌群可能在胃癌的发生和发展中发挥重要作用。特别是幽门螺杆菌已被广泛认为是胃癌的主要致病因素之一^[4], 而其他微生物如 *Proteobacteria*^[19] 和

Pseudomonadales^[20] 的作用也被报道可能参与胃癌的发病过程。



节点代表不同的微生物种类, 节点之间的边表示 Spearman 相关性, 红色边表示正相关, 蓝色边表示负相关。边的宽度表示相关系数。网络布局使用 Fruchterman-Reingold 算法来最佳地定位节点。

图 3 口腔与胃部差异微生物 Spearman 相关性网络图

The nodes represent different microbial species, and the edges between the nodes represent the Spearman correlation, with red edges indicating positive correlation and blue edges indicating negative correlation. The width of the edge represents the correlation coefficient. The network layout uses the Fruchterman-Reingold algorithm to optimally position the nodes.

Fig. 3 Spearman correlation network diagram of differential microorganisms between the oral cavity and the stomach

功能预测分析结果显示, 胃癌组和慢性胃炎组在多种代谢通路上的基因丰度存在显著差异。胃癌组口腔样本中能量代谢、脂代谢和维生素代谢通路的基因丰度显著高于慢性胃炎组, 而氨基酸代谢和碳水化合物代谢通路的基因丰度则显著降低。胃部样本中, 胃癌组在胆汁酸代谢、氮代谢、多糖生物合成、细胞壁生物合成和次级代谢产物生物合成通路的基因丰度显著高于慢性胃炎组。既往研究也有相关报道表明代谢通路可能通过影响肿瘤微环境的代谢状态, 进而促进胃癌的发生和发展^[21]。本研究的相关性分析结果显示, 部分口腔微生物与胃部微生物之间存在显著的相关性。例如, 口腔中的 *Actinobacteria* 与胃部的 *Helicobacter* 呈负相关, 而与 *Proteobacteria* 呈正相关。这些发现表明口腔微生物可能通过某种机制影响胃部微生物群落, 进而影响胃癌的发生和发展。口腔和胃部微生物群落之间的相互作用机制尚不完全清楚, 但可能涉及免疫调节、炎症反应和代谢通路等多个方面^[22-23]。

尽管本研究系统地分析了胃癌组和慢性胃炎组患

者的口腔和胃部微生物群落,但仍存在一些局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对较小,可能影响结果的普遍性。其次,微生物群落的功能预测主要基于16S rRNA测序数据,缺乏宏基因组测序数据的验证。未来的研究应扩大样本量,并结合宏基因组测序和代谢组学分析,以进一步验证和扩展本研究的发现。本研究揭示了胃癌组和慢性胃炎组患者在口腔和胃部微生物群落多样性、差异菌群及其功能预测方面的显著差异,并初步探讨了口腔微生物与胃部微生物之间的潜在关联。这些发现为理解胃癌的发病机制及其与口腔微生物群落的关系提供了新的视角,并为未来利用微生物群落进行胃癌早期诊断和精准治疗提供了理论依据。

【参考文献】

- [1] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2):167-192.
- [2] Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1):57.
- [3] Lopez MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 181:103841.
- [4] 黄婷婷, 陈定宇, 桂书琴, 等. 幽门螺杆菌感染对胃上皮细胞铁死亡相关脂代谢蛋白表达及脂质过氧化水平的影响 [J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(11):1277-1282.
- [5] Soond SM, Zamyatnin AA, Jr. Helicobacter pylori and gastric cancer: a lysosomal protease perspective [J]. Gastric Cancer, 2022, 25(2):306-324.
- [6] Usui Y, Taniyama Y, Endo M, et al. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer [J]. N Engl J Med, 2023, 388(13):1181-1190.
- [7] Wang M, Yang G, Tian Y, et al. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy [J]. Front Immunol, 2023, 14:1183331.
- [8] 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.
- [9] Kwon SK, Park JC, Kim KH, et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice [J]. Gut, 2022, 71(7):1266-1276.
- [10] 郭如雪. IgA 肾病患者口腔微生物组菌群结构分析及与 IgA 肾病发病的关系研究 [D]. 河南: 郑州大学, 2021.
- [11] Group E-KC. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12(1):51-60.
- [12] Hatipoglu O, Onsuren AS, Hatipoglu FP, et al. Caries-related salivary parameters and oral microbial flora in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2022, 38(5):e3527.
- [13] 安婷, 王左敏. 菌群失调在牙周炎促进结肠癌发生发展中的作用 [J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57(5):523-528.
- [14] Lam KC, Araya RE, Huang A, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment [J]. Cell, 2021, 184(21):5338-5356, e5321.
- [15] Hezaveh K, Shinde RS, Klotgen A, et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity [J]. Immunity, 2022, 55(2):324-340, e328.
- [16] Colbert LE, El Alam MB, Wang R, et al. Tumor-resident Lactobacillus iners confer chemoradiation resistance through lactate-induced metabolic rewiring [J]. Cancer Cell, 2023, 41(11):1945-1962, e1911.
- [17] Zhao X, Jiang L, Fang X, et al. Host-microbiota interaction-mediated resistance to inflammatory bowel disease in pigs [J]. Microbiome, 2022, 10(1):115.
- [18] Kim J, Lee HK. Potential Role of the Gut Microbiome In Colorectal Cancer Progression [J]. Front Immunol, 2022, 12:807648.
- [19] 岳凯乐. 微生物组与宿主 DNA 甲基化双向中介作用影响胃癌发展及预后的研究 [D]. 山东: 山东大学, 2023.
- [20] Deng Y, Ding X, Song Q, et al. Alterations in mucosa-associated microbiota in the stomach of patients with gastric cancer [J]. Cell Oncol (Dordr), 2021, 44(3):701-714.
- [21] Li Y, Hu X, Lin R, et al. Single-cell landscape reveals active cell subtypes and their interaction in the tumor microenvironment of gastric cancer [J]. Theranostics, 2022, 12(8):3818-3833.
- [22] He S, Sun Y, Sun W, et al. Oral microbiota disorder in GC patients revealed by 2b-RAD-M [J]. J Transl Med, 2023, 21(1):831.
- [23] Shu J, Yu H, Ren X, et al. Role of salivary glycoproteins for oral microbiota associated with gastric cancer [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 209(Pt A):1368-1378.

【收稿日期】 2024-11-05 【修回日期】 2025-02-01