

# 口腔菌群与胃癌相关性的研究进展

张聚<sup>1,2</sup>, 董强<sup>1</sup>, 时永全<sup>1</sup>

Research Progress on Association Between Oral Bacteria and Gastric Cancer

ZHANG Ju<sup>1,2</sup>, DONG Qiang<sup>1</sup>, SHI Yongquan<sup>1</sup>

1. State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers and National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of Gastroenterology, Pingdingshan Medical District, 989 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Pingdingshan 467099, China

Corresponding Author: SHI Yongquan, E-mail: shiyquan@fmmu.edu.cn

**Abstract:** Gastric cancer is one of the major types of cancer threatening human health worldwide. Its pathogenesis has not been fully elucidated, and patients are often diagnosed at an advanced stage. The oral cavity is the second largest microbial pool after the intestine in the human body, and thus the relationship between oral bacteria and human health is attracting increasing interest. Oral bacteria are closely related to gastric cancer and potentially serve as noninvasive diagnostic screening biomarkers for the disease. Imbalance in and displacement of these bacteria can promote the occurrence and development of gastric cancer. Hence, this article reviews the association between oral bacteria and gastric cancer, aiming to provide a basis for further elucidating the pathogenesis of gastric cancer and screening it early through noninvasive methods and serve as a reference for subsequent related research.

**Key words:** Gastric cancer; Oral bacterium; Diagnosis; Biomarker

**Funding:** Key R&D Plan of Shaanxi Province (No. 2023-ZDLSF-35)

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**摘要:** 胃癌是世界范围内严重威胁人类健康的一种癌症, 其发生机制尚未完全明确, 且大部分患者确诊时已是晚期。口腔是人体内仅次于肠道的第二大微生物库, 口腔菌群与人体健康之间的联系也越来越受关注。近年来的一些研究发现口腔菌群与胃癌发生密切相关, 口腔菌群特征具有作为胃癌无创诊断筛查生物标志物的潜质, 而且口腔菌群失调、移位会促进胃癌的发生发展。本文对口腔菌群与胃癌的相关性进行综述, 旨在为进一步阐明胃癌的发生发展机制、实现胃癌的早期无创筛查提供依据, 并为后续开展相关研究提供参考。

**关键词:** 胃癌; 口腔菌群; 诊断; 生物标志物

**中图分类号:** R735.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

胃癌作为一种高发癌症严重威胁着人类健康。最新统计数据显示, 2020年胃癌的全球发病率排名第五、死亡率排名第四, 当年新增病例超过108万例, 估计死亡76.9万例, 其中将近一半发

生在中国<sup>[1-2]</sup>。大部分胃癌患者直到晚期才会出现明显的临床症状, 所以早期诊断和早期治疗是胃癌防治的重点。上消化道内镜检查因具有侵入性而无法普及, 目前需要更简便易行的胃癌无创筛查方法。随着人们对口腔菌群认识的深入, 其与胃癌的密切相关性为实现胃癌的早筛早诊提供了新的思路和方法。口腔采样具有无创、便捷、安全等特点, 因此阐明胃癌患者的口腔菌群特征及其在胃癌诊断中的价值, 具有积极的临床意义。

## 1 口腔菌群的一般特征

人类口腔微生物组非常复杂, 且以细菌为主, 其丰富度和多样性仅次于肠道<sup>[3]</sup>。更新于2023年3月18日的扩展人类口腔微生物组数据库

收稿日期: 2023-08-08; 修回日期: 2023-11-24

基金项目: 陕西省重点研发计划(2023-ZDLSF-35)

作者单位: 1. 710032 西安, 第四军医大学, 西京消化病医院, 国家消化系统疾病临床医学研究中心和消化系统肿瘤整合防治全国重点实验室; 2. 467099 平顶山, 解放军联勤保障部队第九八九医院平顶山医疗区消化内科

通信作者: 时永全(1973-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事胃癌前病变与胃癌早诊早治研究, E-mail: shiyquan@fmmu.edu.cn, ORCID: 0000-0001-9515-7577

作者简介: 张聚(1990-), 男, 硕士在读, 主治医师, 主要从事胃癌前病变与胃癌早诊早治研究, ORCID: 0009-0000-3118-1121

(eHOMD)显示,口腔细菌多达774种,其中58%是有效命名的,16%未命名但已培养,26%是仅已知但未被培养的。口腔细菌主要在牙齿的硬表面和口腔的黏膜表面定植,这些附着于口腔内表面的细菌还会不断脱落到唾液中<sup>[4]</sup>。由于不同口腔栖息地的生态异质性,牙齿、牙龈、舌背、舌下、软腭、硬腭、唾液、颊黏膜等部位的菌落结构也各不相同,它们共同构成了口腔菌群<sup>[5-6]</sup>。

越来越多的研究表明口腔细菌包括核心菌群和可变菌群<sup>[7-10]</sup>。核心菌群在绝大部分个体中都是常见的,且保持了相当的数量,可能与口腔健康和基本功能有关<sup>[8]</sup>。可变菌群则因人而异,主要取决于种族遗传、地理环境、生活方式以及生理差异等因素<sup>[10]</sup>。有趣的是,随着时间的推移,可变菌群的特征性会在个体中持续存在,即使在1年后也可以通过其独特的“微生物指纹”来识别一个人<sup>[9]</sup>。

正常情况下口腔菌群相互作用并维持着一种动态平衡,有助于人体抵抗外界不良刺激的入侵,从而促进人体健康。由于每天都有大量的口腔细菌及其代谢产物被吞咽入消化道,或通过血液等途径与其他远隔脏器联通,所以口腔菌群失衡不仅会引起龋齿、牙周炎、口腔鳞状细胞癌等口腔疾患,也与糖尿病、冠心病、肝硬化、食管癌、胃癌、胰腺癌、炎症性肠病、阿尔兹海默症、类风湿关节炎等其他系统疾病密切相关<sup>[11]</sup>。

## 2 胃癌患者口腔菌群的特征性改变

表1中,我们详细总结了近年来胃癌患者口腔菌群特征相关研究的特点和结果。相对于口腔的其他部位,舌苔和唾液样本比较受研究者的青睐。无论是舌苔菌群还是唾液菌群,和对照组相比胃癌患者都发生了显著改变。Huang等<sup>[18]</sup>对99例胃癌、93例萎缩性胃炎和101例非萎缩性胃炎患者的唾液样本进行分析发现,胃癌患者唾液中链球菌属、未分类的链球菌属、双歧杆菌属含量明显增加,而梭杆菌属、嗜血杆菌属、奈瑟菌属等9个细菌属则相对减少。有5项研究分别基于各自表征的胃癌患者及对照组的口腔细菌特征建立了胃癌诊断/排除模型<sup>[13-15,17-18]</sup>。在内部验证的过程中这些模型表现出了很好的诊断效能,然而遗憾的是研究者们都没有进行外部验证。Chen等<sup>[19]</sup>运用数字液滴PCR技术分别对胃癌、萎缩性胃炎、非萎缩性胃炎以及胃息肉患者唾液中具核梭杆菌的丰度进行了定量分析,结果提示胃癌患者唾液中具核梭杆菌的含量显著增加,并且ROC曲线分析

表明唾液具核梭杆菌可以较好地诊断胃癌,其敏感性为73.33%、特异性为82.14%、曲线下面积为0.813,显著优于CEA、CA19-9、CA72-4等传统血清标志物。总之,这些研究表明胃癌患者口腔菌群发生了显著改变,而且口腔菌群具有作为胃癌无创筛查诊断标志物的潜力。

然而这些研究结果之间却存在着很大的差异甚至有相悖之处。比如Hu<sup>[12]</sup>、Wu<sup>[13]</sup>、Xu<sup>[14]</sup>等的研究均表明胃癌患者舌苔菌群的 $\alpha$ 多样性降低,而另一项更大样本量的研究则提示胃癌患者的舌苔菌群更为丰富<sup>[15]</sup>。Sun等<sup>[17]</sup>分析了唾液与牙菌斑混合样本的菌群多样性,发现胃癌患者口腔菌群更为复杂,而Huang等<sup>[18]</sup>的研究则表明胃癌患者唾液菌群 $\alpha$ 多样性显著降低。与对照组相比胃癌患者舌苔中放线菌门是富集或者减少,也有两项研究得出了不同的结论<sup>[12,14]</sup>。如前所述口腔菌群本身可受多种因素的影响,另外采样方法、样本储存、核酸提取、16s rRNA基因靶区扩增、平台测序等过程的不一致都可能上述差异的存在。此外,目前关于胃癌患者口腔菌群特征的分析主要是在门和属这个两层级,这与16S rRNA基因测序技术的分辨率有关<sup>[20]</sup>。更精确的口腔细菌鉴定分级和独立的队列验证是未来探索胃癌患者口腔菌群特征以及利用口腔菌群进行胃癌筛查相关研究的重点和突破。

## 3 口腔菌群促进胃癌的发生发展

### 3.1 口腔菌群失调是胃癌的危险因素

Salazar等的研究表明口腔健康状况不佳与胃癌前病变正相关<sup>[21]</sup>,随后该团队又进一步证明了牙周病原体定植增加和口腔细菌多样性降低是胃癌前病变的重要危险因素<sup>[22]</sup>。一项在瑞典人群中开展的前瞻性队列研究发现牙齿缺失、义齿相关损害等口腔健康不良表现与胃癌风险增加有关,并且这种风险在年龄较小的人群中最高,并随着年龄的增长而降低<sup>[23]</sup>。而口腔健康状况不良通常是口腔菌群失调的重要临床表现。

最近报道的一项大规模的前瞻性研究中<sup>[24]</sup>,研究者预先采集三个不同种族受试者的口腔样本,然后进行了长达10年左右的随访观察,最后将随访人群中的发生胃癌者与非胃癌者进行匹配,并应用宏基因组测序技术对其前期口腔微生物的一般特征和代谢功能进行分析比较,以调查口腔微生物组与胃癌风险之间的关系。该研究表明口腔微生物群的 $\alpha$ 多样性增加与胃癌风险降低有关,这在亚洲人群中尤为显著。研究者又进一步

表1 胃癌患者口腔菌群相关研究的特点与结果

Table 1 Characteristics and results of studies on oral bacteria in patients with gastric cancer

Author, Year	Partici-pants	Sample size	Microbial analysis techniques	Samp-ling type	Relatively enriched bacteria in gastric cancer patients	Relatively reduced bacteria in gastric cancer patients	Alpha diver-sity	Diagnostic model for gastric cancer			
								Content	AUC	Sensi-tivity	Speci-ficity
Hu, 2015 <sup>[12]</sup>	GC/ HC	34/17	16s rRNA (V2-V4)	Tongue coating	Actinobacteria	Proteobacteria, Fusobacterium, Neisseria, Haemophilus, Porphyromonas	↓	/	/	/	/
Wu, 2018 <sup>[13]</sup>	GC/ HC	57/80	16s rRNA (V4)	Tongue coating	Firmicutes, Streptococcus, Abiotrophia	Bacteroidetes, Porphyromonas, Prevotella, Prevotella 7, and Neisseria	↓	An exclusion diagnosis model mainly based on Prevotella and Prevotella 7	0.76	71.30%	70.30%
Xu, 2020 <sup>[14]</sup>	GC/ HC	181/ 112	16s rRNA (V3-V4)	Tongue coating	Firmicutes, Lactococcus, Megamonas, Granulicatella, Geobacillus, Pseudomonas, Lactobacillus, Carnobacterium, Bacteroides, Faecalibacterium, Escherichia-Shigella, Lachnoclostridium, Leuconostoc	Bacteroidetes, Neisseria, Rothia	↓	A predictive model containing six bacterial genera	0.85	/	/
Yuan, 2023 <sup>[15]</sup>	GC/ AG/ HC	328/ 149/ 155	16s rRNA	Tongue coating	/	/	↑	TME (genera) TME (species)	0.94 0.95	/	/
Yang, 2017 <sup>[16]</sup>	GC/ HC	17/32	Microbial identification Chip	Saliva	/	26 types of bacteria (including Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Firmicutes, Fusobacteria)	/	/	/	/	/
Sun, 2018 <sup>[17]</sup>	GC/ HC	37/13	16s rRNA (V4)	Saliva, plaque	Veillonella, Prevotella, Aggregatibacter, and Megasphaera	Leptotrichia, Rothia, Capnocytophaga, Campylobacter, Tannerella, and Granulicatella	↑	A scoring system containing 11 bacterial genera	/	97.30%	92.30%
Huang, 2021 <sup>[18]</sup>	GC/ AG/ SG	99/ 93/ 101	16s rRNA (V3-V4)	Saliva	Streptococcus, Bifidobacterium, unclassified Streptococcus	Bulleidia, Fusobacterium, Haemophilus, Lachnoanaerobaculum, Neisseria, Parvimonas, Peptostreptococcus, Porphyromonas, and Prevotella	↓	A random forest model based on the salivary microbiota at the genus level	0.91	/	/

Notes: GC: gastric cancer; AG: atrophic gastritis; SG: superficial gastritis; HC: healthy control; TME: tongue microbiome evaluation; /: no available.

揭示了与胃癌风险增加相关的五个口腔细菌分类群，包括变形杆菌门下的β杆菌纲、奈瑟菌目、奈瑟菌科和黏膜奈瑟菌以及拟杆菌门中的胸膜炎普氏菌。此外，微生物三羧酸循环Ⅱ和Ⅶ途径丰度的增加以及四个己糖醇代谢相关微生物基因家族和代谢途径丰度的降低与胃癌风险的增加相关。

### 3.2 胃癌组织中口腔来源细菌的含量显著升高

幽门螺杆菌是主要在人的胃内定植，是胃癌

的Ⅰ类致癌因子。它的致病机制得到了充分的研究和肯定<sup>[25]</sup>。随着分子生物学技术的发展，研究者发现人类胃中有大量幽门螺杆菌以外其他细菌的存在，而且这些定植在胃内的细菌对胃癌发生发展也起到了重要的作用<sup>[26]</sup>。很多研究证实这些与胃癌密切相关的胃菌群大部分是口腔来源的。

Sung等<sup>[27]</sup>的研究表明根除幽门螺杆菌以后，胃黏膜内独特的口腔细菌集群与萎缩、肠化的出

现和持续存在有关,具体包括消化链球菌属、链球菌属、微单胞菌属、普雷沃菌属、罗氏菌属和颗粒链菌属。Coker等<sup>[28]</sup>揭示了口腔菌群在胃癌组织中的显著富集及其在胃癌微生物网络里的中心作用。Hu等<sup>[29]</sup>的研究也表明胃癌组织中最具代表性的菌群与通常在口腔中定植的共生菌或机会性病原体相对应,包括奈瑟菌属、拟普雷沃氏菌属和聚集杆菌属等。最近的一项研究对9个人类胃微生物群公共数据集进行了荟萃分析,以表征与胃癌组织学阶段相关的胃微生物组的一致变化<sup>[30]</sup>。为了研究口腔微生物在胃癌中的作用,作者根据人类口腔微生物组数据库(HOMD)对所有胃样本的序列进行分析,结果表明80%已经明确的胃癌组织富集细菌是潜在的口腔微生物。与胃炎和肠化生相比,口腔源性微生物更倾向于在胃癌组织中富集。为了去除幽门螺杆菌优势造成的模糊效应,作者又从分析中删除了幽门螺杆菌序列,发现与所有癌前阶段相比胃癌组织中口腔细菌的多样性、相对丰度和比例更高。这充分说明了口腔菌群可以移位进入胃内定植并影响胃癌的发生发展。

### 3.3 口腔细菌促进胃癌发生发展的潜在机制

口腔菌群的失调、移位是其引起胃癌的首要条件。然而,异位到胃内的口腔源性细菌是如何促进胃癌发生发展的,又有哪些口腔细菌特异性地导致胃癌,人们对此仍缺乏了解。Sun等讨论总结了口腔微生物诱发人体癌变的潜在机制,具体包括过度炎性反应、宿主免疫抑制、促进恶性转化、抗凋亡活性和致癌物质的分泌等途径<sup>[31]</sup>。在大量口腔潜在致病菌群中具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌被证实是可以明确致癌的。尤其是具核梭杆菌可以通过多种机制参与口腔癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌、胃癌等多种癌症的发生发展<sup>[31-32]</sup>。

Zhou等揭示了具核梭杆菌诱导的中性粒细胞转录失调在胃癌发生中的生物学机制<sup>[33]</sup>。其研究表明具核梭杆菌诱导的中性粒细胞转录激活可能通过JB1、EHD1、IER2、CANX和PH4B等基因参与胃癌的发生,可能的关键功能机制包括膜结合细胞器和细胞内运输的功能障碍以及转录因子(ER71和Sp1)、miRNAs(miR580和miR155)的调节。Liu等证明了定植在胃癌组织中的具核梭杆菌与患者内脏静脉血栓形成、血小板-淋巴细胞比率(PLR)升高和淋巴细胞绝对计数降低显著相关,并用多变量Cox模型证实了具核梭杆菌的定植是影响胃癌预后的独立危险因素<sup>[34]</sup>。Chen等在体外用具核梭杆菌感染胃癌细胞系(AGS和MKN-28c),

随后进行的Transwell侵袭实验和细胞划痕实验都证实了具核梭杆菌与胃癌细胞侵袭和迁移相关<sup>[19]</sup>。Western blot分析显示具核梭杆菌感染降低了上皮标志物(如E-cadherin)的表达,而间充质表型相关分子(如N-cadherin、vimentin和snail)的表达则相应增加。这进一步表明具核梭杆菌可能是通过加速上皮-间充质转化过程来促进胃癌转移的。

## 4 小结

在我国,上消化道肿瘤尤其是胃癌的早期诊断和治疗仍面临着巨大的压力和挑战。随着高清放大内镜及染色技术的发展,上消化道内镜检查及内镜下治疗成为了实现胃癌早诊早治的有效手段。但是由于内镜检查具有侵入性,而且经济成本高、技术难度大,短时期内还不能广泛普及和接受。研究胃癌患者口腔菌群特征,并将其作为生物标志物开发出无创、易行且廉价的胃癌检测方法,从而筛查出胃癌患者或高危人群进行针对性的内镜检查是极具发展前景的,因为这将大幅提高胃癌的早期检出率。此外,进一步筛选出参与胃癌发生发展的特异性口腔细菌并阐明其致癌机制,或许未来能像根除幽门螺杆菌一样去除胃癌发生发展的其他重要危险因素并在胃癌的药物治疗上有新的突破。

当前胃癌与口腔菌群关系的研究主要聚焦在二者的相关性上,且多为小样本量的观察性研究,其样本采集、菌群分析等过程也存在着明显的差异。未来的研究应该充分考虑口腔菌群的潜在影响因素并使用统一的标准流程和更高分辨率的微生物基因测序分析技术,以减少不同研究之间的异质性,实现对胃癌相关的口腔细菌进行“种”层级的精确鉴定。未来仍需多中心、大样本量的前瞻性研究深入探索胃癌与口腔菌群因果关系,进一步阐明胃癌的发生发展机制,从口腔菌群着手为胃癌的预防、诊断、治疗、预后评估等提供新的依据。

### 利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

### 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] 闫超, 陕飞, 李子禹. 2020年全球胃癌负担分析: 聚焦中国流行现状[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(3): 161-170. [Yan C, Shan F, Li ZY. Analysis of Global Burden of Gastric Cancer in 2020: Focusing

- on the Statistics in China[J]. *Zhongguo Zhong Liu*, 2023, 32(3): 161-170.]
- [3] Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals[J]. *J Oral Maxillofacial Pathol*, 2019, 23(1): 122-128.
- [4] He J, Li Y, Cao Y, *et al.* The oral microbiome diversity and its relation to human diseases[J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2015, 60(1): 69-80.
- [5] Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, *et al.* Defining the normal bacterial flora of the oral cavity[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(11): 5721-5732.
- [6] Dewhirst FE, Chen T, Izard J, *et al.* The human oral microbiome[J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(19): 5002-5017.
- [7] Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM, *et al.* Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities[J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9: 259.
- [8] Liu S, Wang Y, Zhao L, *et al.* Microbiome succession with increasing age in three oral sites[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 7874-7907.
- [9] Hall MW, Singh N, Ng KF, *et al.* Inter-personal diversity and temporal dynamics of dental, tongue, and salivary microbiota in the healthy oral cavity[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2017, 3: 2.
- [10] Verma D, Garg PK, Dube AK. Insights into the human oral microbiome[J]. *Arch Microbiol*, 2018, 200(4): 525-540.
- [11] Gao L, Xu T, Huang G, *et al.* Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 488-500.
- [12] Hu J, Han S, Chen Y, *et al.* Variations of Tongue Coating Microbiota in Patients with Gastric Cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2015: 173729.
- [13] Wu J, Xu S, Xiang C, *et al.* Tongue coating microbiota community and risk effect on gastric cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(21): 4039-4048.
- [14] Xu S, Xiang C, Wu J, *et al.* Tongue coating bacteria as a potential stable biomarker for gastric cancer independent of lifestyle[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(9): 2964-2980.
- [15] Yuan L, Yang L, Zhang S, *et al.* Development of a tongue image-based machine learning tool for the diagnosis of gastric cancer: a prospective multicentre clinical cohort study[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 57: 101834.
- [16] 杨俊杰, 张敬美, 陈斌, 等. 口腔菌群结构动态变化与胃癌发生发展相关性分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12(7): 631-634. [Yang JJ, Zhang JM, Chen B, *et al.* Analysis of the oral microbiota and its potential association with gastric cancer[J]. *Zhongguo Bing Yuan Sheng Wu Xue Za Zhi*, 2017, 12(7): 631-634.]
- [17] Sun JH, Li XL, Yin J, *et al.* A screening method for gastric cancer by oral microbiome detection[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2217-2224.
- [18] Huang K, Gao X, Wu L, *et al.* Salivary microbiota for gastric cancer prediction: an exploratory study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 640309.
- [19] Chen WD, Zhang X, Zhang MJ, *et al.* Salivary *Fusobacterium nucleatum* serves as a potential diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4120-4132.
- [20] Johnson JS, Spakowicz DJ, Hong BY, *et al.* Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5029.
- [21] Salazar CR, Francois F, Li Y, *et al.* Association between oral health and gastric precancerous lesions[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(2): 399-403.
- [22] Sun J, Zhou M, Salazar CR, *et al.* Chronic Periodontal Disease, Periodontal Pathogen Colonization, and an Increased Risk of Precancerous Gastric Lesions[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(11): 1124-1134.
- [23] Ndegwa N, Ploner A, Liu Z, *et al.* Association between poor oral health and gastric cancer: A prospective cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(9): 2281-2288.
- [24] Yang YH, Long JR, Wang C, *et al.* Prospective study of oral microbiome and gastric cancer risk among Asian, African American and European American populations[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(6): 916-927.
- [25] Mégraud F, Bessède E, Varon C. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(11): 984-990.
- [26] Wen J, Lau HCH, Peppelenbosch M, *et al.* Gastric Microbiota beyond *H. pylori*: An Emerging Critical Character in Gastric Carcinogenesis[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(11): 1680.
- [27] Sung JY, Coker OO, Chu E, *et al.* Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1572-1580.
- [28] Coker OO, Dai Z, Nie Y, *et al.* Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. *Gut*, 2018, 67(6): 1024-1032.
- [29] Hu YL, Pang W, Huang Y, *et al.* The Gastric Microbiome Is Perturbed in Advanced Gastric Adenocarcinoma Identified Through Shotgun Metagenomics[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 433.
- [30] 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.
- [31] Sun J, Tang Q, Yu S, *et al.* Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(17): 6306-6321.
- [32] Stasiewicz M, Karpiński TM. The oral microbiota and its role in carcinogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 633-642.
- [33] Zhou T, Meng X, Wang D, *et al.* Neutrophil Transcriptional Deregulation by the Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum* in Gastric Cancer: A Bioinformatic Study[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 9584507.
- [34] Liu C, Yang Z, Tang X, *et al.* Colonization of *Fusobacterium nucleatum* is an independent predictor of poor prognosis in gastric cancer patients with venous thromboembolism: a retrospective cohort study[J]. *Thromb J*, 2023, 21(1): 2.

[编辑: 黄园玲; 校对: 刘红武]

作者贡献:

张聚: 文献检索、文章构思及撰写

董强: 文献检索、文章撰写

时永全: 文章修改及审校