

·论著·

咽峡炎链球菌在幽门螺杆菌感染人群中的丰度探究

张雅暄 周澄蓓 谢元鸿 孙甜甜 房静远

上海交通大学医学院附属仁济医院消化科 上海市消化疾病研究所, 上海 200001

通信作者: 房静远, Email: jingyuanfang@sjtu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染对胃黏膜和粪便中咽峡炎链球菌相对丰度的影响,并分析胃黏膜与粪便中咽峡炎链球菌丰度的相关性。方法 纳入2023年7月至2025年1月于上海交通大学医学院附属仁济医院就诊的190例HP阳性患者(HPP组)和180例HP阴性患者(CON组)。收集受试者的胃黏膜活检组织与粪便标本,采用qPCR技术检测其中咽峡炎链球菌的相对丰度。比较两组间胃黏膜与粪便中咽峡炎链球菌丰度的差异;进一步根据胃镜病理结果(浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生)进行亚组分析,比较不同病理类型间及相同病理类型下两组咽峡炎链球菌丰度;最后对配对样本进行线性回归分析,探讨胃黏膜与粪便中咽峡炎链球菌丰度的关联性。结果 HPP组胃黏膜活检组织中咽峡炎链球菌的相对丰度显著低于CON组[-11.29(-12.56, -10.17)比-8.74(-10.00, -7.69), $U=3\ 024$, $P<0.001$],粪便中咽峡炎链球菌的相对丰度在两组间差异无统计学意义[-14.98(-16.45, -13.80)比-14.43(-16.23, -12.95), $U=5\ 423$, $P=0.225$]。在不同胃黏膜病理类型下,HPP组与CON组组内胃黏膜中的咽峡炎链球菌丰度差异均无统计学意义($P>0.05$);在相同病理类型下,HPP组胃黏膜中的咽峡炎链球菌丰度均显著低于CON组[浅表性胃炎:-11.39(-12.62, -10.52)比-8.78(-10.02, -7.77), $U=739$, $P<0.001$;萎缩性胃炎:-11.19(-12.70, -9.72)比-8.78(-9.50, -8.13), $U=263$, $P<0.001$;肠上皮化生:-10.96(-11.55, -10.25)比-8.23(-10.20, -7.09), $U=111$, $P<0.001$]。对粪便标本的分析表明,在HPP组或CON组内,不同病理类型间的咽峡炎链球菌丰度差异无统计学意义($P>0.05$);在相同病理类型下,HPP组与CON组的咽峡炎链球菌丰度无显著差异($P>0.05$)。线性回归分析显示,在HPP组($r^2=0.139$, $P=0.017$)和CON组($r^2=0.211$, $P<0.001$)中,胃黏膜与粪便中的咽峡炎链球菌丰度均存在线性关系。结论 HP感染对胃黏膜中的咽峡炎链球菌相对丰度有抑制,而粪便中咽峡炎链球菌的丰度未受到明显干扰,病理进展本身对咽峡炎链球菌丰度的影响有限。咽峡炎链球菌在配对的胃黏膜组织和粪便中的丰度变化具有一定的线性关系,粪便当中的咽峡炎链球菌丰度可以在一定程度上反映胃内咽峡炎链球菌的丰度。

【关键词】 幽门螺杆菌; 咽峡炎链球菌; 微生物丰度; qPCR检测

基金项目:国家重点研发计划(2020YFA0509200);国家自然科学基金(82530086, 82330086, 82203224, 82570645);上海交通大学“2030”计划(WH510272101);上海市“晨光计划”(22CGA17);上海市卫生健康委员会“医苑新星”青年医学人才培养计划(2023-62);上海市“启明星”项目(24QA2705000)

The abundance of *Streptococcus anginosus* in individuals infected with *Helicobacter pylori*

Zhang Yaxuan, Zhou Chengbei, Xie Yuanhong, Sun Tiantian, Fang Jingyuan

Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200001, China

Corresponding author: Fang Jingyuan, Email: jingyuanfang@sjtu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250424-00098

收稿日期 2025-04-24 本文编辑 许文立

引用本文:张雅暄,周澄蓓,谢元鸿,等.咽峡炎链球菌在幽门螺杆菌感染人群中的丰度探究[J].中华消化内镜杂志, XXXX, XX(XX): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250424-00098.



【Abstract】 Objective To investigate the effect of *Helicobacter pylori* (*HP*) infection on the relative abundance of *Streptococcus anginosus* (*Sa*) in gastric mucosa and feces, and to analyze their correlation. **Methods** A total of 190 *HP*-positive patients (HPP group) and 180 *HP*-negative patients (CON group) who visited the Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were enrolled. Gastric mucosal biopsy tissues and fecal specimens were collected from subjects, and qPCR was used to detect the relative abundance of *Sa*. The differences in *Sa* abundance between the two groups in gastric mucosa and feces were compared. Further analyses were performed according to endoscopic pathological findings (superficial gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia) to compare *Sa* abundance between different pathological types and between the two groups under the same pathological type. Finally, linear regression analysis was performed on paired samples to explore the association between *Sa* abundance in gastric mucosa and feces. **Results** The relative abundance of *Sa* in gastric mucosal biopsy tissues of the HPP group was significantly lower than that of the CON group [-11.29 (-12.56, -10.17) VS -8.74 (-10.00, -7.69), $U=3\ 024$, $P<0.001$], while the relative abundance of *Sa* in feces showed no significant difference between the two groups [-14.98 (-16.45, -13.80) VS -14.43 (-16.23, -12.95), $U=5\ 423$, $P=0.225$]. Among different gastric mucosal pathological types, there was no significant difference in *Sa* abundance within the HPP group or within the CON group ($P>0.05$). However, under the same pathological type, the abundance of *Sa* in the gastric mucosa of the HPP group was significantly lower than that of the CON group [superficial gastritis: -11.39 (-12.62, -10.52) VS -8.78 (-10.02, -7.77), $U=739$, $P<0.001$; atrophic gastritis: -11.19 (-12.70, -9.72) VS -8.78 (-9.50, -8.13), $U=263$, $P<0.001$; intestinal metaplasia: -10.96 (-11.55, -10.25) VS -8.23 (-10.20, -7.09), $U=111$, $P<0.001$]. Analysis of fecal specimens showed no significant difference in *Sa* abundance within different pathological types in either the HPP group or the CON group ($P>0.05$). Furthermore, no significant difference was found between the HPP and CON groups under the same pathological type ($P>0.05$). Linear regression analysis showed a linear relationship between *Sa* abundance in gastric mucosa and feces in both the HPP group ($r^2=0.139$, $P=0.017$) and the CON group ($r^2=0.211$, $P<0.001$). **Conclusion** *HP* infection has an inhibitory effect on the relative abundance of *Sa* in gastric mucosa, while the abundance of *Sa* in feces is not significantly affected. The impact of pathological progression itself on *Sa* abundance is limited. There is a certain linear relationship between the abundance changes of *Sa* in paired gastric mucosal tissue and feces, and the abundance of *Sa* in feces can to some extent reflect the abundance of *Sa* in the stomach.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; *Streptococcus anginosus*; Microbial abundance; Polymerase chain reaction

Fund program: National Key Research and Development Program (2020YFA0509200); National Natural Science Foundation of China (82530086, 82330086, 82203224, 82570645); Shanghai Jiao Tong University 2030 Initiative (WH510272101); Chenguang Program of Shanghai Education Development Foundation and Shanghai Municipal Education Commission (22CGA17); Shanghai Youth Medical Talents-Specialist Program (2023-62); Shanghai Rising-Star Program (24QA2705000)

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *HP*)感染是胃癌发生的重要环境因素,通过Correa级联驱动胃黏膜癌变的机制已被广泛证实^[1-2]。大量研究表明,*HP*感染不仅影响胃黏膜的病理状态,还可能改变胃肠道微生物生态,造成菌群失调^[3-4]。根除*HP*治疗虽能降低胃癌风险,但仅能解释部分胃癌病例的分子机制,对于占比10%~20%的*HP*阴性胃癌仍缺乏合理解释^[5]。此外,研究表明根除*HP*治疗会影响胃内及肠道微生物组成,可能引起菌群短期紊乱与长期重塑^[6-7]。

近年来,微生物组研究提示,胃内菌群失调可能独立或协同*HP*参与癌变过程。其中,链球菌属的咽峡炎链球菌的异常富集尤为引人关注。研究表明,咽峡炎链球菌在胃癌组织中的丰度显著高于癌旁组织,且与胃癌的进展和预后密切相关^[8]。咽

峡炎链球菌可能通过多种机制促进胃癌的发生发展,包括直接的细胞毒性作用、诱导慢性炎症以及破坏胃黏膜屏障功能等^[9-10]。这些研究虽然探讨了咽峡炎链球菌在胃癌中的潜在作用,然而,*HP*感染会对其丰度产生何种具体影响,两种菌之间存在怎样的交互关系,目前尚不清楚。

本研究旨在探讨*HP*感染对胃黏膜和粪便中咽峡炎链球菌丰度的影响,为理解*HP*与咽峡炎链球菌在胃癌发生中的相互作用提供新的见解。

对象与方法

一、研究对象

本研究纳入2023年7月至2025年1月于上海交通大学医学院附属仁济医院东院区消化内科普

通门诊就诊的患者及内镜中心行内镜检查并完成经胃镜下快速尿素酶试验的患者。

排除标准:(1)年龄<18岁;(2)半年内胃镜检查见溃疡、息肉、肿瘤、严重糜烂、中重度胆汁反流或明显的异常发现;(3)在招募前3个月内出现严重全身感染、鼻咽或口腔炎症(如牙周炎、牙龈炎或扁桃体炎)、呼吸道感染、软组织或皮肤感染、脓肿或心内膜炎等;(4)1个月内曾有抗生素、铋剂、某些有抗菌作用的中药、质子泵抑制剂、H₂受体阻滞剂、非甾体类抗生素、糖皮质激素等用药史;(5)1年内有超过2个月及以上的时间使用过质子泵抑制剂或H₂受体阻滞剂;(6)此前有过HP根除史;(7)严重便秘、腹泻或排便习惯在3个月内有所改变,有癌症、器官移植、寄生虫感染或其他严重消化系统疾病(如炎症性肠病或肝硬化)个人史;(8)有胃切除术、结肠切除术或其他胃肠道手术史;(9)未能控制症状的内分泌或代谢疾病史(高血压、糖尿病、高血脂等应受到规范药物治疗,且病情得到控制);(10)3个月内保持素食或饮食习惯发生重大变化;(11)拒绝参与本研究,或虽同意参与但未能提供满足质量要求的标本(注:本研究允许患者单独提供胃黏膜或粪便标本,故各组最终纳入分析的标本数量不同)。

本研究依据《赫尔辛基宣言》所制定的指导方针有序推进、规范开展,研究方案经医院伦理委员会批准通过(伦理编号:LY2024-334-b),且已取得全部受试者的知情同意。

二、研究设计

1. 标本采集与检测:要求所有患者提供满足一定质量标准的粪便标本,对于完善胃镜检查的患者,收集其胃黏膜活检标本。根据HP感染情况分为HP阳性组(HPP组)和HP阴性对照组(CON组),采用qPCR检测其中咽峡炎链球菌的相对丰度。

2. 组间比较:比较HPP组与CON组在胃黏膜和粪便中咽峡炎链球菌相对丰度的总体差异。

3. 病理亚组分析:根据胃镜病理诊断结果,将所有胃黏膜标本进一步划分为浅表性胃炎、萎缩性胃炎和肠上皮化生。首先,在各组(HPP组和CON组)内部比较不同病理类型间的咽峡炎链球菌丰度是否存在差异;其次,在相同的病理类型下,比较HPP组与CON组之间的咽峡炎链球菌丰度差异。

4. 相关性分析:针对同时提供胃黏膜和粪便标

本的配对样本,采用线性回归分析,探讨胃黏膜与粪便中咽峡炎链球菌丰度之间的关联性。

三、研究方法及诊断标准

1. 胃镜黏膜标本采集及快速尿素酶试验:由经验丰富的内镜医师通过活检钳取胃窦距幽门2~3 cm处的大弯侧和小弯侧黏膜各取1块用于活检,另取胃窦1块置于试剂盒中进行凝胶法快速尿素酶试验,根据显色情况判读结果。另于胃窦距幽门2~3 cm处的大弯侧和小弯侧黏膜处分别再各取1块黏膜置于无菌的1.5 mL离心管中,取得标本后立即冻存于-80 °C冰箱。检查结束后在报告中详细描述镜下所见并给出诊断,活检标本统一送至上海市消化疾病研究所病理室进一步完善病理学检查。

2. ¹³C呼气试验:患者需禁食禁水至少8 h,在平静呼吸状态下将气体吹入集气袋,嘱一口气徐徐吹入,持续6 s以上。使用温冷饮用水送服尿素¹³C胶囊(深圳市中核海得威生物科技有限公司),服药后30 min内避免进行剧烈运动、进食、饮水和抽烟等,30 min时将气体吹入另一个气袋直至充满。将这两个装满气体的气袋连接到光谱检测仪上进行检测。若代谢值与基线值的比值(DOB值)>4.0,则判定为HP阳性;反之,则为阴性。

3. 粪便标本采集:拟于内镜中心完善检查的患者,要求患者采集在行肠道准备前或在完成内镜检查后14 d时的粪便标本;门诊就诊的患者,要求留取开始服用药物治疗前的粪便标本。嘱患者使用研究者提供的无菌粪便标本盒收集至少5 g的非水样的粪便标本,于阴凉处避光储存,并于24 h内送至指定的标本收集箱内,研究者于36小时之内及时回收,并冻存于-80 °C冰箱内,避免反复冻融。

4. 标本DNA提取及qPCR反应:使用血液/细胞/组织基因组DNA提取试剂盒(离心柱型)(天根生化科技有限公司)提取胃黏膜组织标本的DNA。使用QIAamp® PowerFecal® ProDNA Kit (50)(Qiagen,德国)提取粪便标本的DNA。利用16S rRNA及咽峡炎链球菌特异性引物以检测样本中细菌丰度:Sa上游引物5'-CAAGTAGGACGCACAGTTTA-3';下游引物5'-CAAGCATCTAACATGTGTTAC-3'。16S rRNA上游引物5'-GGTGAATACGTTCCCGG-3',下游引物5'-TACGGCTACCTTGTACGACTT-3'。反应在10 μL的体系中进行,其中包含TB Green Premix Ex Taq™ II (TaKara,日本)、40 ng 粪便

DNA 或 160 ng 组织 DNA 以及相应引物。反应体系置于 96 孔光学 PCR 板中, 并使用 StepOnePlus (ABI, 美国) 进行 DNA 的检测和扩增。PCR 反应条件设置为: 95 °C 变性 30 s, 95 °C 退火 5 s, 60 °C 延伸 30 s, 共 40 个循环。每个 DNA 样品设置 3 个复孔, 取 3 个循环阈值 (Ct) 的平均值。对于同一 DNA 样品, 如果 3 个 Ct 值之间的差值大于 1 (最大 Ct 值 - 最小 Ct 值), 或者 Ct 值显示未确定, 则该样品会被排除。采用相对定量方法分析咽峡炎链球菌的丰度: 首先计算 ΔCt 值 ($\Delta Ct =$ 内参 16S rRNA 的 Ct 值 - 咽峡炎链球菌的 Ct 值), 继而通过 $2^{-\Delta Ct}$ 表示其相对丰度。为便于统计分析, 将所有相对丰度值进行以 2 为底的对数转换, 最终结果以 $-\Delta Ct$ 表示。 $-\Delta Ct$ 值越大, 代表目标菌的相对丰度越高, 文中所有比较均基于此转换后的实际数值进行。

四、统计学方法

统计分析均使用 IBM SPSS Statistics 26, 图表均使用 GraphPad Prism 9 软件 (版本 v9.5.0) 制作。本研究计数资料通过卡方检验分析; Shapiro-Wilk 检验评估连续性变量的正态性, 正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 或 \bar{x} 描述, 非正态分布数据采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述, 组间差异比较分别采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验 (2 组)、one-way ANOVA 或 Kruskal-Wallis 检验 (3 组), 多重比较使用 Bonferroni 校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

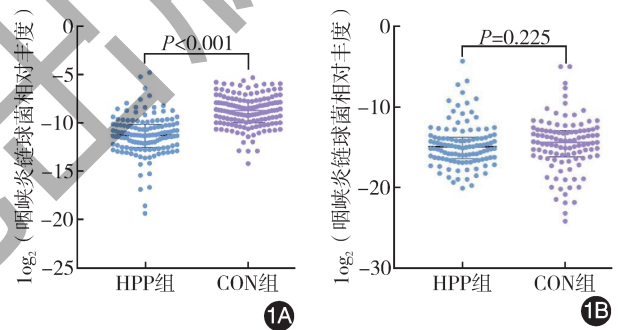
一、研究对象基本信息

本研究共纳入 HP 阳性患者 190 例 (HPP 组), 阴性患者 180 例 (CON 组), HPP 组中, 胃黏膜活检标本共有 146 例, 粪便标本有 112 例, 其中 68 例胃黏膜标本与粪便标本配对。 CON 组中, 胃黏膜活检标本 143 例, 粪便标本 108 例, 配对标本 71 例。提供胃黏膜标本的 HPP 组受试者男性 66 例、女性 80 例, 年龄 (45.67 ± 22.43) 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) $(22.43 \pm 2.79) \text{ kg/m}^2$; 提供胃黏膜标本的 CON 组受试者男性 67 例、女性 76 例, 年龄 (43.55 ± 13.50) 岁, BMI $(22.27 \pm 2.81) \text{ kg/m}^2$ 。提供粪便标本的 HPP 组受试者男性 45 例、女性 67 例, 年龄 (44.84 ± 14.34) 岁, BMI $(22.63 \pm 2.53) \text{ kg/m}^2$; 提供粪便标本的 CON 组受试者男性 45 例、女性 63 例, 年龄

(45.00 ± 13.70) 岁, BMI $(22.26 \pm 2.78) \text{ kg/m}^2$ 。组间比较显示, 无论是提供胃黏膜标本还是粪便标本的患者, HPP 组与 CON 组在性别分布 (提供胃黏膜标本者: $\chi^2 = 0.13, P = 0.714$; 提供粪便标本者: $\chi^2 = 0.10, P = 0.757$)、年龄 (提供胃黏膜标本者: $t = -1.02, P = 0.308$; 提供粪便标本者: $t = -0.09, P = 0.928$) 及 BMI (提供胃黏膜标本者: $t = -0.49, P = 0.622$; 提供粪便标本者: $t = 1.22, P = 0.225$) 上的差异均无统计学意义。

二、 HP 感染状态与胃黏膜及粪便中咽峡炎链球菌

HPP 组胃黏膜活检组织中咽峡炎链球菌的相对丰度显著低于 CON 组 $[-11.29 (-12.56, -10.17)$ 比 $-8.74 (-10.00, -7.69), U = 3\ 024, P < 0.001]$ 。在粪便中, 咽峡炎链球菌的相对丰度在 HPP 组与 CON 组差异无统计学意义 $[-14.98 (-16.45, -13.80)$ 比 $-14.43 (-16.23, -12.95), U = 5\ 423, P = 0.225]$ (图 1)。



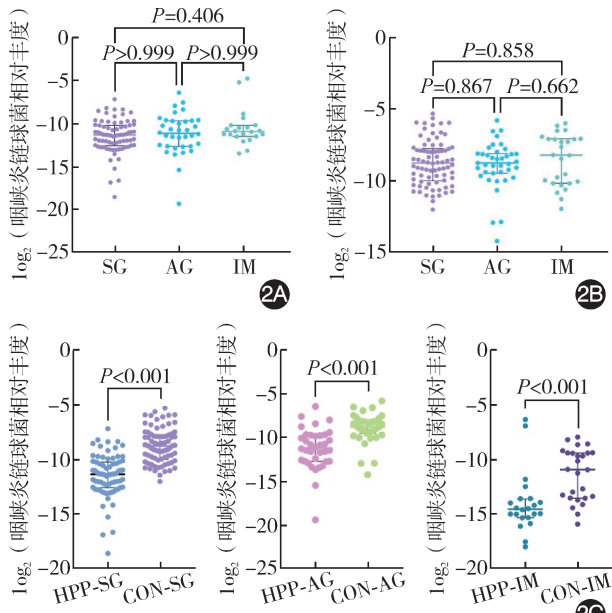
注: HPP 组指 HP 阳性患者, CON 组指 HP 阴性患者

图 1 HPP 组与 CON 组胃黏膜与粪便标本中咽峡炎链球菌相对丰度对比 1A: HPP 组和 CON 组胃黏膜中咽峡炎链球菌的相对丰度对比; 1B: HPP 组和 CON 组粪便中咽峡炎链球菌的相对丰度对比

三、病理类型与胃黏膜中咽峡炎链球菌的相对丰度

根据胃镜病理结果, 将两组胃黏膜组织标本进一步分为浅表性胃炎、萎缩性胃炎和肠上皮化生。

在 HPP 组患者的胃黏膜活检标本中, 三种病理类型中的咽峡炎链球菌丰度差异均无统计学意义 [浅表性胃炎比萎缩性胃炎比肠上皮化生: $-11.39 (-12.62, -10.52)$ 比 $-11.19 (-12.70, -9.72)$ 比 $-10.96 (-11.55, -10.25), H = 2.36, P > 0.05$]; 在 CON 组中差异也未见统计学意义 [浅表性胃炎比萎缩性胃炎比肠上皮化生: $-8.78 (-10.02, -7.77)$ 比 $-8.78 (-9.50, -8.13)$ 比 $-8.23 (-10.20, -7.09), H = 0.19, P > 0.05$] (图 2A、2B)。



注:SG 指浅表性胃炎;AG 指萎缩性胃炎;IM 指肠上皮化生;HPP-SG 指 HPP 组的浅表性胃炎亚组;HPP-AG 指 HPP 组的萎缩性胃炎亚组;HPP-IM 指 HPP 组的肠上皮化生亚组;CON-SG 指 CON 组的浅表性胃炎亚组;CON-AG 指 CON 组的萎缩性胃炎亚组;CON-IM 指 CON 组的肠上皮化生亚组

图 2 胃黏膜中咽峡炎链球菌相对与病理类型的关系 2A:HPP 组内不同病理类型下胃黏膜中咽峡炎链球菌丰度对比;2B:CON 组内不同病理类型下胃黏膜中咽峡炎链球菌丰度对比;2C:相同病理类型下 HPP 组及 CON 组胃黏膜中咽峡炎链球菌丰度对比

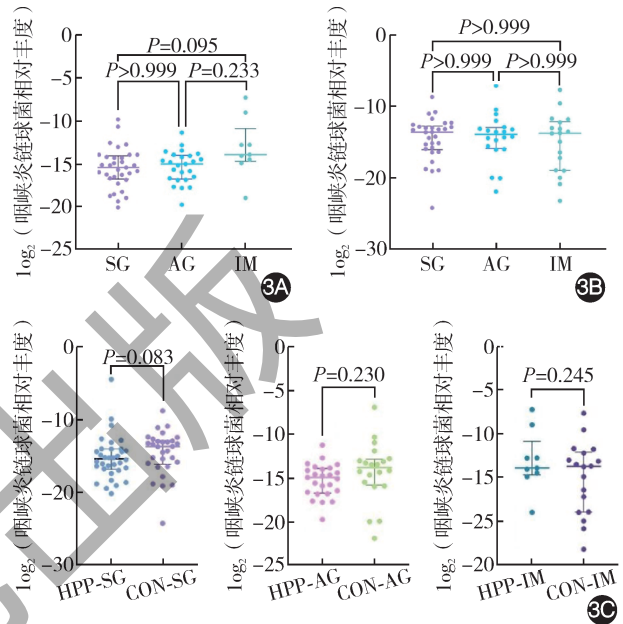
在相同病理类型下,HPP 组的菌群丰度显著低于 CON 组。在浅表性胃炎下,CON 组的丰度显著高于 HPP 组 $[-8.78(-10.02, -7.77)$ 比 $-11.39(-12.62, -10.52)$, $U=739, P<0.001$];在萎缩性胃炎下,CON 组的丰度也显著更高 $[-8.78(-9.50, -8.13)$ 比 $-11.19(-12.70, -9.72)$, $U=263, P<0.001$];在肠上皮化生下,同样观察到 CON 组丰度显著高于 HPP 组 $[-8.23(-10.20, -7.09)$ 比 $-10.96(-11.55, -10.25)$, $U=111, P<0.001$](图 2C)。

四、病理类型与粪便中咽峡炎链球菌的相对丰度

在纳入本研究的样本中,HPP 组共有 68 例患者的粪便标本同时具备胃镜病理报告,其中浅表性胃炎 34 例,萎缩性胃炎 25 例,肠上皮化生 9 例。CON 组有 71 例患者的粪便标本拥有匹配的胃镜病理结果,其中浅表性胃炎 31 例,萎缩性胃炎组 22 例,肠上皮化生 18 例,据此对粪便中的咽峡炎链球菌与病理类型的关系进行分析。

在 HPP 组粪便中,各个病理类型中的咽峡炎链球菌丰度差异无统计学意义($P>0.05$)[浅表性胃炎

比萎缩性胃炎比肠上皮化生: $-15.44(-16.80, -14.07)$ 比 $-15.03(-16.80, -14.01)$ 比 $-13.93(-14.71, -10.85)$, $H=5.75, P>0.05$];在 CON 组粪便中,各个病理类型中的咽峡炎链球菌丰度差异无统计学意义[浅表性胃炎比萎缩性胃炎比肠上皮化生: $-13.61(-16.05, -12.77)$ 比 $-13.90(-15.89, -12.95)$ 比 $-13.75(-18.97, -12.11)$, $H=0.19, P>0.05$](图 3A、3B)。



注:SG 指浅表性胃炎;AG 指萎缩性胃炎;IM 指肠上皮化生;HPP-SG 指 HPP 组的浅表性胃炎亚组;HPP-AG 指 HPP 组的萎缩性胃炎亚组;HPP-IM 指 HPP 组的肠上皮化生亚组;CON-SG 指 CON 组的浅表性胃炎亚组;CON-AG 指 CON 组的萎缩性胃炎亚组;CON-IM 指 CON 组的肠上皮化生亚组

图 3 粪便中咽峡炎链球菌相对与病理类型的关系 3A:HPP 组内不同病理类型下粪便中咽峡炎链球菌丰度对比;3B:CON 组内不同病理类型下粪便中咽峡炎链球菌丰度对比;3C:相同病理类型组内 HPP 组及 CON 组粪便中咽峡炎链球菌丰度对比

在相同病理类型下,比较 HPP 组与 CON 组粪便中的咽峡炎链球菌丰度,在浅表性胃炎中,HPP 组的丰度与 CON 组差异无统计学意义 $[-15.44(-16.80, -14.07)$ 比 $-13.61(-16.05, -12.77)$, $U=381, P=0.083$];在萎缩性胃炎中,两组差异无统计学意义 $(-15.36$ 比 $-14.38, t=1.22, P=0.230)$;在肠上皮化生中,两组差异无统计学意义 $(-13.14$ 比 $-15.05, t=1.19, P=0.245)$ (图 3C)。

五、咽峡炎链球菌丰度在配对胃黏膜与粪便之间是否存在定量关系

对有配对组织和粪便标本的 68 例 HPP 组和 71 例 CON 组使用线性回归分析。结果显示,在

HPP 组和 CON 组中咽峡炎链球菌的丰度在配对胃黏膜与粪便之间均存在线性关系 (HPP 组 : $y=0.204x-8.071, r^2=0.139, P=0.002$; CON 组 : $y=0.880x-7.467, r^2=0.211, P<0.001$) (图 4)。

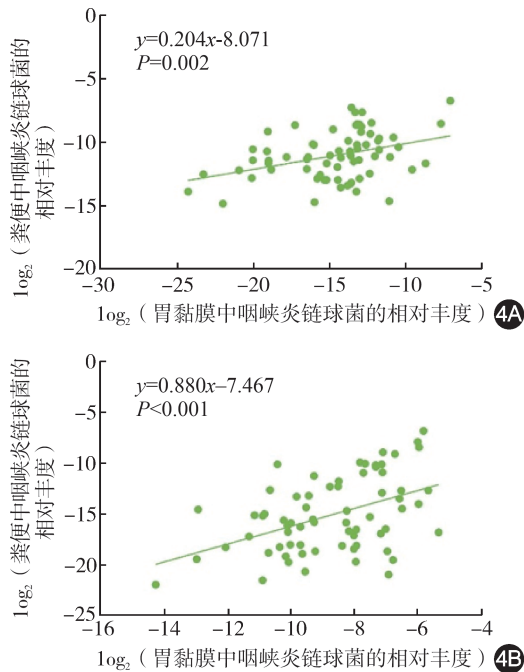


图 4 胃黏膜和粪便中咽峡炎链球菌相对丰度的线性回归分析 4A:HPP 组胃黏膜中和粪便中咽峡炎链球菌相对丰度的线性回归分析;4B:CON 组胃黏膜中和粪便中咽峡炎链球菌相对丰度的线性回归分析

讨 论

自 1982 年被首次分离鉴定以来,HP 作为胃内优势菌群,与胃恶性肿瘤及各类胃部疾患关联性的研究持续深入并得到广泛证实^[11-13]。然而,现有证据表明,感染 HP 后仅有少部分人群会发展为胃癌^[14]。小鼠模型中也证实,与只有 HP 感染而无其他菌群的小鼠相比,同时存在复杂胃内菌群的小鼠更易发生胃癌^[15]。这提醒研究者们关注非 Hp 菌群在胃癌发生发展中的重要性。

咽峡炎链球菌是一种来自厚壁菌门链球菌属咽峡炎链球菌群的革兰氏阳性兼性厌氧菌,在传统的认知中,通常被认为是一种分布于口腔、上呼吸道和胃肠道的机会致病菌。多项多中心研究证实了咽峡炎链球菌与胃癌的关联,并逐渐引起研究者的兴趣:2019 年一项对 704 份胃组织样本的大规模分析显示肿瘤微环境中咽峡炎链球菌等菌种显著增多,而 HP 等菌种相对减少^[16];2022 年一项多中心观察性研究结果显示,在胃癌患者的胃黏膜和

粪便中,咽峡炎链球菌及星座链球菌 (*Streptococcus constellatus*) 富集,且与肿瘤浸润深度有关,在早期胃癌和进展期胃癌患者中均表现出较高的诊断敏感性^[8]。最新的基础研究利用小鼠模型进一步揭示了咽峡炎链球菌致胃癌的机制,咽峡炎链球菌可以定植于小鼠胃部诱导急性胃炎,并自发地引起进行性慢性胃炎、壁细胞萎缩、黏液性化生和不典型增生。

目前国内外关于 HP 感染人群中咽峡炎链球菌的相关研究尚属空白,且基于粪便样本探究胃部菌群与胃部疾病关联性的文献报道较为匮乏。本研究首次通过 qPCR 的方法定量分析 HP 感染者组织和粪便样本中咽峡炎链球菌的相对丰度,同时探讨其在胃部不同病理状态下的丰度变化规律,为未来深化咽峡炎链球菌在胃癌发生发展中的具体作用抛砖引玉。初步探明了胃黏膜与粪便中的咽峡炎链球菌的线性关系,验证了通过粪便咽峡炎链球菌丰度反映胃内情况的可行性。

本研究采用前瞻性队列设计,纳入 HP 感染患者与未感染对照组,探讨 HP 感染对胃黏膜及粪便当中的咽峡炎链球菌相对丰度的影响,并分析其与不同胃黏膜病理类型之间的关系。

我们发现在胃黏膜中咽峡炎链球菌的丰度在 HP 感染后下降。这可能表明 HP 感染对咽峡炎链球菌在胃黏膜中的生长或定植产生了抑制作用。这一结果得到了既往研究中 16S rRNA 测序的支持,即 HP 感染会造成胃内菌群紊乱,导致细菌多样性降低,其中厚壁菌门以及拟杆菌门的比值降低,而变形菌门的比值升高^[4]。在前人的基础上,本研究进一步揭示了这种抑制作用在胃黏膜与粪便中的空间异质性,即 HP 感染仅显著影响胃黏膜中咽峡炎链球菌的丰度,而粪便中咽峡炎链球菌的丰度并未受到明显干扰,这提示 HP 的此种抑制作用可能局限于胃内微环境。此前的研究证实,胃癌患者组织及粪便中咽峡炎链球菌较慢性胃炎人员明显富集,检测其丰度变化对于胃癌的早期筛查更加准确且灵敏,但未深入讨论 HP 感染是否会影响检测结果^[8],本研究的结果提示粪便中咽峡炎链球菌的丰度受 HP 感染的影响较小,进一步支持了检测咽峡炎链球菌在粪便中的丰度以预警胃癌发生的方法具有良好的稳定性。

在不同的胃黏膜病理类型之间,胃黏膜及粪便中的咽峡炎链球菌丰度均无显著差异,这表明病理进展本身对咽峡炎链球菌丰度的影响有限。此外,

在每种病理类型分组下 CON 组胃黏膜的咽峡炎链球菌丰度均显著高于 HPP 组,而在粪便中没有相似结果,进一步强调了 HP 感染对咽峡炎链球菌生长或定植的抑制作用具有空间异质性。

咽峡炎链球菌在配对的胃黏膜组织和粪便中的丰度变化具有一定的线性关系,这表示粪便当中的咽峡炎链球菌丰度可以在一定程度上反映胃内咽峡炎链球菌的丰度。咽峡炎链球菌是一种正在进入研究者视野的新兴促胃癌菌,是否存在与 HP 类似的临床价值已经且理应成为当前的研究热点。相对于通过胃镜获取胃黏膜标本,通过粪便检测咽峡炎链球菌相对丰度具有无创、快捷、性价比高等优势^[8],值得进一步应用实践。

本研究不可避免地存在一些局限性。作为单中心、观察性队列研究,我们的受试者来源比较单一,可能存在地域偏倚(如饮食习惯、菌株差异等),限制结果的普遍性。受门诊患者依从性以及随访时间跨度的影响,本研究的标本收集进展缓慢,可能影响结果的稳定性。后续需要进一步扩大样本量,纳入分中心以期得到更可靠的结论。需要指出的是,机制的研究将是未来的一大研究方向。除收集更多的临床标本应用多组学技术分析两菌在胃癌发生发展中的分子机制之外,还可以通过建立 HP 感染和咽峡炎链球菌感染的动物模型,观察两种细菌在动物体内的相互作用和对胃黏膜的影响。同时,结合胃内及粪便内的高风险 cut-off 值以明确哪类人群需要像根除 HP 一样根除咽峡炎链球菌也会是一个有价值的方向,探索新的治疗策略来联合根除咽峡炎链球菌和 HP,应能优化胃癌的防治效果。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张雅喧:标本收集、实施研究、撰写论文;周澄蓓:指导研究、论文修改;谢元鸿、孙甜甜:标本采集;房静远:指导研究、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(1):7-14. DOI: 10.1053/gast.2000.8550.
- [2] Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:5. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00005.
- [3] Thorell K, Bengtsson-Palme J, Liu OH, et al. In vivo analysis

- of the viable microbiota and helicobacter pylori transcriptome in gastric infection and early stages of carcinogenesis[J]. *Infect Immun*, 2017, 85(10): e00031-00017. DOI: 10.1128/IAI.00031-17.
- [4] Zhao Y, Gao X, Guo J, et al. Helicobacter pylori infection alters gastric and tongue coating microbial communities[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(2):e12567. DOI: 10.1111/hel.12567.
- [5] Ford AC, Yuan Y, Park JY, et al. Eradication therapy to prevent gastric cancer in helicobacterpylori-positive individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. *Gastroenterology*, 2025, 169(2): 261-276. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.12.033.
- [6] Gotoda T, Takano C, Kusano C, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after Helicobacter pylori eradication therapy in teenagers[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(6): e12541. DOI: 10.1111/hel.12541.
- [7] Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(10):1109-1120. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30272-5.
- [8] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.02.015.
- [9] Senthil Kumar S, Gunda V, Reinartz DM, et al. Oral streptococci S. anginosus and S. mitis induce distinct morphological, inflammatory, and metabolic signatures in macrophages[J]. *Infect Immun*, 2024, 92(3): e0053623. DOI: 10.1128/iai.00536-23.
- [10] Fu K, Cheung A, Wong CC, et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice[J]. *Cell*, 2024, 187(4): 882-896. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2024.01.004.
- [11] Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis[J]. *Lancet*, 1983, 1(8336): 1273-1275.
- [12] Santacroce L, Topi S, Bottalico L, et al. Current Knowledge about Gastric Microbiota with Special Emphasis on Helicobacter pylori-Related Gastric Conditions[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(5): 4991-5009. DOI: 10.3390/cimb46050299.
- [13] Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, et al. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13842-13862. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13842.
- [14] Hooi J, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- [15] Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in Helicobacter pylori-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1):210-220. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.048.
- [16] Liu X, Shao L, Liu X, et al. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 336-348. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.034.