

# 幽门螺杆菌与H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶在胃癌发病中的研究进展

马秀雯<sup>1</sup>, 王学红<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘要

胃癌是上消化道最常见的恶性肿瘤之一, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是其发病的主要危险因素, 但是, 幽门螺杆菌在胃癌发生过程中的具体机制仍未阐明。H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶在胃粘膜壁细胞保持正常结构、维持正常的胃内酸性环境中起着重要作用, 当H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶表达过低会导致胃酸分泌减少, 使胃粘膜发生萎缩, 最终进展为癌症。幽门螺杆菌感染后可以改变H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的表达, 共同参与胃癌的发生发展。因此, 本文对幽门螺杆菌感染与H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶在胃癌在胃癌发病机制中的作用作一综述。

## 关键词

胃癌, 幽门螺杆菌, H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶

# Research Advances of *Helicobacter pylori* and H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in the Pathogenesis of Gastric Cancer

Xiuwen Ma<sup>1</sup>, Xuehong Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the upper digestive tract, and *Helicobacter pylori* infection is its main risk factor, but the specific mechanism of *H. pylori* in the pathogenesis of gastric cancer has not been clarified. H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase plays an important role in maintaining the normal structure of the gastric mucosal cells and the normal acidic environment in the stomach. When the expression of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase is too low, it will lead to a decrease in gastric acid secretion, resulting in atrophy of the gastric mucosa and eventually progressing to cancer. *H. pylori* infection can change the expression of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, and participate in the occurrence and development of gastric cancer. Therefore, this paper summarizes the role of *H. pylori* infection and H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in the pathogenesis of gastric cancer.

\*通讯作者。

文章引用: 马秀雯, 王学红. 幽门螺杆菌与 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶在胃癌发病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10335-10339. DOI: 10.12677/acm.2023.1361447

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the main risk factor. However, the specific mechanism of *Helicobacter pylori* in the development of gastric cancer remains unclear.  $H^+-K^+-ATPase$  plays an important role in maintaining the normal structure of gastric mucosal parietal cells and maintaining the normal gastric acidic environment. When  $H^+-K^+-ATPase$  expression is too low, the gastric acid secretion will be reduced, and the gastric mucosa will atrophy and eventually progress to cancer. *Helicobacter pylori* infection can change the expression of  $H^+-K^+-ATPase$  and participate in the occurrence and development of gastric cancer. Therefore, this paper reviews the role of *Helicobacter pylori* infection and  $H^+-K^+-ATPase$  in the pathogenesis of gastric cancer.

## Keywords

Gastric Cancer, *Helicobacter pylori*,  $H^+-K^+-ATPase$

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

胃癌是上消化道最常见的恶性肿瘤之一, 国际癌症研究机构发布的 2020 全球癌症统计数据显示, 2020 年我国胃癌新发病例为 478,508 例, 位居肿瘤发病谱第三位, 占全球胃癌发病总数的 43.9% [1]。近年来, 随着我国医疗水平的提升, 对胃癌早期筛查和诊疗水平的不断提高, 我国胃癌的发病率和死亡率呈逐年下降趋势[2] [3]。据统计显示, 如果在病变局限于黏膜层及黏膜下层的早期胃癌进行干预治疗, 患者的 5 年生存率可达到 90%以上, 但实际上, 由于胃癌早期症状隐匿, 且目前缺乏有效的筛查方法, 50% 以上的患者在确诊时已进入疾病进展期[4]。胃癌的发生是多因素多步骤的复杂过程, 是众多危险因素和宿主基因等相互作用的结果, 目前胃癌发病机制中幽门螺杆菌、基因因素、分子免疫学、胃癌干细胞是研究热点[5]。幽门螺杆菌感染是非贲门胃腺癌发生的重要病因[6]。幽门螺杆菌定植于人胃粘膜后影响胃上皮细胞的可塑性和内环境稳定, 促进上皮细胞向肿瘤的发展, 但其具体机制仍不清楚[7]。胃  $H^+-K^+-ATPase$  酶是一种异二聚体, 由  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基组成, 其  $\alpha$  亚基由人类染色体 19q13 上的 ATP4A 基因编码,  $\beta$  亚基由人类染色体 13q34 上的 ATP4B 基因编码, 起稳定  $\alpha$  亚基的作用,  $H^+-K^+-ATPase$  酶  $\beta$  亚基是壁细胞正常功能、发育和膜结构所必需的[8] [9]。研究表明, 幽门螺杆菌感染人体胃黏膜后, 对胃  $H^+-K^+-ATPase$  酶产生显著的抑制作用, 通过多种途径导致胃酸分泌减少。长期的低胃酸分泌状态, 是胃粘膜萎缩和胃癌发生的危险因素。

## 2. 幽门螺杆菌与胃癌

1982 年澳大利亚医生 Marshall 和 Warren 成功地从人体胃黏膜中分离培养出幽门螺杆菌。幽门螺杆菌是定植于人体胃粘膜的微需氧的螺旋形革兰氏阴性细菌, 人是幽门螺杆菌唯一的天然宿主[10] [11]。在全世界范围内幽门螺杆菌感染者达 50%以上, 但通常 80%以上的感染者无自觉症状, 仅 15%~20%的感染者发展为消化性溃疡, 约 1%的感染者发展为胃腺癌。幽门螺杆菌感染的不同结局可能取决于多种因素, 如细菌毒力因子及其亚型、患者的遗传易感性、受体基因多态性、特定的细胞因子反应和环境因素影响等。Lauren 组织学分类系统将胃癌分为两种亚型, 包括肠型和弥漫型, 肠型胃癌通常由幽门螺杆菌感染引起, 伴有慢性胃炎、萎缩和化生变化[12]。目前很多研究结果表明, 幽门螺杆菌感染参与了从正常胃黏膜 - 慢性非萎缩性胃炎 - 慢性萎缩性胃炎 - 肠上皮化生 - 非典型增生 - 早期胃癌病变的整个过程[13]

[14]。研究显示,肠化生是胃恶性肿瘤的独立危险因素,肠化生者发生胃癌的相对风险约为健康人的 10~20 倍[15]。但这是一个漫长的过程,早期根除幽门螺杆菌可能会延缓甚至逆转这个过程。

幽门螺杆菌感染人体胃黏膜后,会导致炎性细胞浸润,炎性细胞浸润会促进细胞炎症反应,释放大 量炎性介质、甲胎蛋白、氧自由基等物质,进而加快细菌增殖。幽门螺杆菌感染后也会引起机体的固有 免疫和免疫性应答,幽门螺杆菌 IV 型分泌系统(type-IV secretion system, T4SS)是突出于细菌表面的针状 结构,它可以刺入宿主细胞,将细胞毒性相关基因 A 蛋白(CagA)、肽聚糖(PG)等代谢产物递送到宿主细 胞内,启动对幽门螺杆菌的免疫应答。但这些应答通常不足以清除细菌感染,幽门螺杆菌可以通过改装 并减弱其病原体广泛共存的相关分子模式的免疫原性,调控固有免疫细胞和 T 细胞的免疫应答来逃避免 疫系统的识别和清除,导致幽门螺杆菌持续感染[16] [17]。因此,幽门螺杆菌感染后会通过多种方式危害 人体的健康,但其严重程度和病理后遗症由细菌毒力因子和宿主遗传因子等多种因素共同决定,可能只 有 2%的患者最终发展为萎缩性胃炎或胃癌[18]。由此说明,胃癌的发生发展是多因素共同参与的复杂过 程。

### 3. $H^+K^+$ -ATP 酶与胃癌

在很多研究中发现, $H^+K^+$ -ATP 酶在胃黏膜中表达下降与表达胃癌关系密切。在一项动物实验中发现, 与对照组相比, $H^+K^+$ -ATP 酶  $\alpha$  亚基缺乏组的小鼠胃黏膜发生明显的萎缩、显著的淋巴细胞浸润和 肠上皮化生[19]。大量研究已经证实,胃黏膜萎缩、化生是胃癌进展的高危因素。研究还发现, $H^+K^+$ -ATP 酶  $\alpha$  亚基表达抑制后,可以激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,该通路的激活与胃癌患者的转移、不良预 后和低生存率显著相关[20]。此外, $H^+K^+$ -ATP 酶  $\beta$  亚基表达降低与胃黏膜病变恶性转化与细胞分化不良 显著相关,并且  $H^+K^+$ -ATP 酶  $\beta$  亚基低表达胃癌患者预后更差[21]。说明  $H^+K^+$ -ATP 酶  $\beta$  亚基作为抑癌 基因在胃癌发生中扮演重要角色。恢复 ATP4B 在胃癌细胞中的表达显著抑制细胞增殖、细胞活力、迁移、 侵袭以及诱导细胞凋亡。抗  $H^+K^+$ -ATP 酶的自身抗体(PCAs)包括抗 ATP4B 抗体和抗 ATP4A 抗体,主要 识别靶点自身抗原  $\alpha$  和  $\beta$  亚单位。研究发现,在慢性萎缩性胃炎患者中,PCAs 的滴度与胃黏膜萎缩和肠 化生成显著正相关[22]。 $H^+K^+$ -ATP 酶 m-RNA 表达的下调始于胃黏膜病变的早期,并且随着胃黏膜病变 的进展, $H^+K^+$ -ATP 酶表达越来越低。以上结果提示  $H^+K^+$ -ATP 酶的表达异常在胃癌的发生发展中具有 重要作用。

### 4. 幽门螺杆菌与 $H^+K^+$ -ATP 酶在胃癌中的交互作用

研究表明,幽门螺杆菌感染人体胃黏膜后,对  $H^+K^+$ -ATP 酶产生显著的抑制作用,通过多种途径导 致胃酸分泌减少,第一,幽门螺杆菌通过下调  $H^+K^+$ -ATP 酶 m-RNA 基因表达导致胃酸分泌减少;第二, 幽门螺杆菌产生的脂肪酸可通过阻断壁细胞  $H^+K^+$ -ATP 酶的活性而抑制胃酸分泌;第三,幽门螺杆菌分 泌的空泡毒素可以破坏胃壁细胞顶端膜中的蛋白,从而干扰肌动蛋白丝在壁细胞顶端微绒毛中的放射状 排列,阻止含有  $H^+K^+$ -ATP 酶的管状囊泡聚集到壁细胞顶膜,从而抑制壁细胞酸分泌[23] [24]。

幽门螺杆菌感染诱导产生的持续性胃黏膜免疫炎症反应可以引起 T 细胞释放大量细胞因子,最终导 致胃黏膜的损伤和生理功能(胃酸分泌)的改变。对人体胃壁细胞的分子生物学研究发现  $H^+K^+$ -ATP 酶 m-RNA 和蛋白表达在老年人中呈增高的趋势。细胞实验发现,幽门螺杆菌感染后对  $H^+K^+$ -ATP 酶的影响可能与幽门螺杆菌毒力因子相关,Cag 致病岛编码的 IV 型分泌系统在幽门螺杆菌抑制  $H^+K^+$ -ATP 酶中 起主导作用[25]。根除幽门螺杆菌后胃壁细胞数量未发生明显改变,而胃酸分泌量恢复正常,提示幽门螺 杆菌根除后解除了对  $H^+K^+$ -ATP 酶的抑制作用,使胃壁细胞恢复了正常的泌酸功能[26]。通过观察幽门 螺杆菌阳性胃炎患者杀菌治疗前、后胃壁细胞形态及  $H^+K^+$ -ATP 酶 m-RNA 基因表达情况的变化,发

现在幽门螺杆菌相关的胃炎患者中, 幽门螺杆菌能通过下调  $H^+K^+$ -ATP 酶 m-RNA 基因表达, 减少  $H^+K^+$ -ATP 酶的合成, 达到减少胃酸分泌的目的[27]。

长期的低胃酸分泌状态, 是胃粘膜萎缩和胃癌发生的危险因素, 可能是由于胃酸水平降低, 对细菌毒素和炎症产物等胃癌诱变剂的清除作用下降, 并且胃内 PH 值升高, 致使酸敏感性细菌过度生长, 使胃内菌群结构发生改变, 导致具有致癌活性的物质产生过多, 以及十二指肠液和胆汁反流增多, 缺失了胃酸的中和作用, 导致胃黏膜发生无菌性炎症, 诱导肠上皮化生, 最终导致肿瘤的发生[25] [28]。

## 5. 小结

幽门螺杆菌是胃癌的主要病因, 其感染人体胃黏膜后, 产生持续的炎症反应导致胃粘膜损伤, 发生萎缩并进展为胃肿瘤, 幽门螺杆菌感染后还可以改变机体的免疫应答模式来避免免疫系统的识别和清除, 导致幽门螺杆菌的持续感染。幽门螺杆菌还可以通过不同的机制影响  $H^+K^+$ -ATP 酶的表达, 而  $H^+K^+$ -ATP 酶缺乏会使胃粘膜发生萎缩、肠化生以及炎性细胞的浸润, 从而增加发生胃癌的风险。

## 基金项目

青海大学附属医院重点学科项目(2019-233; 2019-195), 青海省临床重点专科建设项目。

## 参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 陈心足, 胡建昆, SIGES 研究组. 胃癌防控策略的探索与优化: 流行病学、病原微生物及危险因素[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(1): 86-90.
- [3] 邹艳花, 许可葵, 李灿, 等. 2019 年湖南省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病与死亡及 2015-2019 年变化趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2023: 1-9.
- [4] 张思维, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤分地区发病和死亡估计: 基于人群的肿瘤登记数据分析[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(5): 321-332.
- [5] 张琴, 谭婷婷, 王明婷, 等. 胃癌的病因及治疗研究进展[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(7): 1008-1010.
- [6] 简丹丹, 吴清明, 龙辉. 胃癌可控危险因素 10 年研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(5): 374-378.
- [7] Yao, X. and Smolka, A.J. (2019) Gastric Parietal Cell Physiology and *Helicobacter pylori*-Induced Disease. *Gastroenterology*, **156**, 2158-2173. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.036>
- [8] Dubey, V., Han, M., Kopec, W., et al. (2018)  $K^+$  Binding and Proton Redistribution in the  $E_2P$  State of the  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12732. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30885-w>
- [9] Smolka, A.J., Larsen, K.A., Schweinfest, C.W., et al. (1999)  $H,K$ -ATPase Alpha Subunit C-Terminal Membrane Topology: Epitope Tags in the Insect Cell Expression System. *Biochemical Journal*, **340**, 601-611. <https://doi.org/10.1042/bj3400601>
- [10] Lei, W.Y., Lee, J.Y., Chuang, S.L., et al. (2023) Eradicating *Helicobacter pylori* via  $^{13}C$ -Urea Breath Screening to Prevent Gastric Cancer in Indigenous Communities: A Population-Based Study and Development of a Family Index-Case Method. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-329871>
- [11] Zhang, F., Chen, C., Hu, J., et al. (2019) Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Autophagy in Gastric Cancer. *Oncology Letters*, **18**, 6221-6227. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10976>
- [12] Shimizu, T., Chiba, T. and Marusawa, H. (2017) *Helicobacter pylori*-Mediated Genetic Instability and Gastric Carcinogenesis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **400**, 305-323. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_13)
- [13] He, J., Hu, W., Ouyang, Q., et al. (2022) *Helicobacter pylori* Infection Induces Stem Cell-Like Properties in Correa Cascade of Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **542**, Article ID: 215764. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215764>
- [14] Zheng, S.Y., Zhu, L., Wu, L.Y., et al. (2023) *Helicobacter pylori*-Positive Chronic Atrophic Gastritis and Cellular Senescence. *Helicobacter*, **28**, e12944. <https://doi.org/10.1111/hel.12944>
- [15] Park, Y.H. and Kim, N. (2015) Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of

- Gastric Cancer. *Journal of Cancer Prevention*, **20**, 25-40. <https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.25>
- [16] 张鑫, 刘纯杰. 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(31): 1832-1842.
- [17] Gall, A., Gaudet, R.G., Gray-Owen, S.D., *et al.* (2017) TIFA Signaling in Gastric Epithelial Cells Initiates the Cag Type 4 Secretion System-Dependent Innate Immune Response to *Helicobacter pylori* Infection. *mBio*, **8**, e01168-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01168-17>
- [18] Cho, J.H., Jeon, S.R. and Jin, S.Y. (2020) Clinical Applicability of Gastroscopy with Narrow-Band Imaging for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Gastritis, Precancerous Gastric Lesion, and Neoplasia. *World Journal of Clinical Cases*, **8**, 2902-2916. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i14.2902>
- [19] Liu, W., Yang, L.J., Liu, Y.L., *et al.* (2020) Dynamic Characterization of Intestinal Metaplasia in the Gastric Corpus Mucosa of Atp4a-Deficient Mice. *BioScientific Reports*, **40**, 28. <https://doi.org/10.1042/BSR20181881>
- [20] Tapia, O., Riquelme, I., Leal, P., *et al.* (2014) The PI3K/AKT/mTOR Pathway Is Activated in Gastric Cancer with Potential Prognostic and Predictive Significance. *Virchows Archiv*, **465**, 25-33. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1588-4>
- [21] Pan, Y., Wang, X., He, Y., *et al.* (2021) Tumor Suppressor ATP4B Serve as a Promising Biomarker for Worsening of Gastric Atrophy and Poor Differentiation. *Gastric Cancer*, **24**, 314-326. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01128-7>
- [22] Dong, Z., Zhang, X., Chen, X., *et al.* (2019) Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: An Observational Study. *Clinical Laboratory*, **65**, 2141-2148. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190433>
- [23] Neu, B., Randlkofer, P., Neuhofer, M., *et al.* (2002) *Helicobacter pylori* Induces Apoptosis of Rat Gastric Parietal Cells. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **283**, G309-G318. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00546.2001>
- [24] Beil, W., Birkholz, C., Wagner, S., *et al.* (1994) Interaction of *Helicobacter pylori* and Its Fatty Acids with Parietal Cells and Gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. *Gut*, **35**, 1176-1180. <https://doi.org/10.1136/gut.35.9.1176>
- [25] Correa, P. (1992) Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, **52**, 6735-6740.
- [26] 朱怡臻, 贾西云, 徐倩, 等. E-cadherin、STMN1 和 ATP4B 在胃癌细胞中表达的关系及意义[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(8): 11-16.
- [27] Osawa, H., Kita, H., Ohnishi, H., *et al.* (2006) *Helicobacter pylori* Eradication Induces Marked Increase in H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Adenosine Triphosphatase Expression without Altering Parietal Cell Number in Human Gastric Mucosa. *Gut*, **55**, 152-157. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.066464>
- [28] Hsiung, H.Y., Fann, J.C., Yen, A.M., *et al.* (2016) Stage-Specific Dietary Factors Associated with the Correa Multistep and Multifactorial Process of Human Gastric Carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, **68**, 598-610. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1156712>