

钠氢交换蛋白1在肿瘤侵袭转移中的作用

孙伟, 杨薛康, 王德盛

孙伟, 杨薛康, 王德盛, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科 陕西省西安市 710032
国家自然科学基金资助项目, No. 30872480
陕西省科技研究发展计划基金资助项目, No. 2008K09-05
西京医院学科助推计划基金资助项目, No. XJZT07M013
作者贡献分布: 本文由王德盛立题; 综述由孙伟与杨薛康完成; 王德盛审校。
通讯作者: 王德盛, 副教授, 副主任医师, 710032, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科。
wangds@fmmu.edu.cn
电话: 029-84775259 传真: 029-84775255
收稿日期: 2010-08-30 修回日期: 2010-10-14
接受日期: 2010-10-18 在线出版日期: 2010-11-18

Role of Na⁺/H⁺ exchanger 1 in tumor invasion and metastasis

Wei Sun, Xue-Kang Yang, De-Sheng Wang

Wei Sun, Xue-Kang Yang, De-Sheng Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30872480; the Natural Science Foundation of Shaanxi Province, No. 2008K09-05; and the Science Promotion Program of Xijing Hospital, No. XJZT07M013

Correspondence to: Associate Professor De-Sheng Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. wangds@fmmu.edu.cn

Received: 2010-08-30 Revised: 2010-10-14

Accepted: 2010-10-18 Published online: 2010-11-18

Abstract

Mammalian Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE1) is a membrane protein that regulates intracellular pH homeostasis by extruding one intracellular proton in exchange for one extracellular sodium. It has been demonstrated that NHE1 expression and activity are increased in tumor cells and contribute to the acidification of extracellular microenvironment. NHE1 and extracellular microenvironment play an important role in tumor invasion. In addition, NHE1 activation is involved in the formation of pseudopodia and invadopodia in tumor cells and therefore increases tumor invasion. Therefore, NHE1 may be a potential target for tumor therapy.

Key Words: Na⁺/H⁺ exchanger 1; Tumor; pH

Sun W, Yang XK, Wang DS. Role of Na⁺/H⁺ exchanger 1

in tumor invasion and metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(32): 3443-3447

摘要

钠氢交换蛋白1(Na⁺/H⁺ exchanger 1, NHE1)是存在于细胞膜表面的离子转运蛋白, 他负责将细胞内H⁺与胞外Na⁺按照1:1的比例进行交换来调控细胞内pH的动态平衡. 在肿瘤细胞中, NHE1表达增加及活性增强, 形成肿瘤细胞胞内碱性、胞外酸性的特殊微环境. NHE1和酸性的细胞外微环境在肿瘤细胞的侵袭过程中起着重要作用. NHE1还调节细胞伪足和侵袭性伪足(invadopodia)的形成, 增强细胞的侵袭能力, 两者共同促进肿瘤细胞的侵袭转移, 因此对NHE1的深入研究有可能找到肿瘤治疗的新靶点.

关键词: 钠氢交换蛋白1; 肿瘤; pH值

孙伟, 杨薛康, 王德盛. 钠氢交换蛋白1在肿瘤侵袭转移中的作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(32): 3443-3447

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3443.asp>

0 引言

研究发现, 实体肿瘤细胞有碱性的细胞内pH值, 大多为7.12-7.65(正常为6.99-7.20)和酸性的细胞外pH值, 多为6.2-6.9(正常为7.3-7.4)^[1]. 肿瘤细胞内的pH值明显高于组织间液, 这种细胞外的酸性微环境能够明显增强肿瘤细胞的浸润转移能力, 而钠氢交换蛋白1(Na⁺/H⁺ exchanger 1, NHE1)在形成与维持这种酸性微环境过程中起着重要的作用. 此外, NHE1还可影响细胞的形态和功能, 对细胞骨架的重塑及调节伪足和侵袭性伪足(invadopodia)的形成起作用, 进而促进肿瘤细胞的侵袭及转移. 本文就NHE1与肿瘤细胞侵袭转移的关系予以综述.

1 NHE家族成员及NHE1的化学结构与功能

迄今为止, 人们已知NHE基因家族中有10个亚型^[2,3], 所有亚型均具有相似的拓扑结构, 共同构成膜交换蛋白的一个基因家族, 各亚型之间

■背景资料

侵袭和转移是肿瘤的恶性表型, 是肿瘤发展的重要环节, 其影响因素很多, 但具体机制尚不明确. 近年来研究表明, 钠氢交换蛋白1在多种肿瘤细胞中的表达增加, 与肿瘤的侵袭转移密切相关. 钠氢交换蛋白1广泛存在于细胞膜表面. 可通过排出细胞内H⁺, 形成细胞外酸性微环境. 通过与肌动蛋白结合蛋白(ERM)的联系, 参与细胞形态的维持及侵袭结构的形成.

■同行评议者

陈钟, 主任医师, 南通大学附属医院普外科

■相关报道

Busco等在乳腺癌细胞中发现, 定位于侵袭性伪足的NHE1可在其周围形成酸性微环境, 利于细胞外基质降解, 进而促进肿瘤侵袭, 为证明NHE1在肿瘤侵袭中的作用提供了结构基础。

有25%-70%的氨基酸是一致的。NHE1-NHE5主要定位于细胞膜表面, NHE1广泛表达在各种组织细胞膜, NHE2和NHE3主要定位于肾脏和小肠, 与水钠吸收有关, NHE4主要在胃上皮细胞表达, 但也存在于小肠、肾脏^[4]。NHE5表达在脑组织细胞, 在神经组织功能的维持作用中发挥重要作用^[5]。NHE6-NHE9主要表达于细胞膜内, NHE6在心脏、大脑和骨骼肌高表达, 定位于早期循环小泡的膜表面, 与物质回收有关^[6]。NHE7主要定位于高尔基体的反面区, 间接负责 Na^+ 和 K^+ 在与 H^+ 交换后的内流^[7]。NHE8定位于高尔基体的中部和反面区域, 主要在骨骼肌和肾脏高表达^[8]。NHE9定位于晚期回收小泡^[9]。最近发现的NHE10则在破骨细胞中高表达^[3]。

NHE1亚型是NHE家族中最具特征性结构。NHE1基因是一种管家基因, 定位在染色体的1p35-36, cDNA全长约为5 kb, 开放阅读框长2 445 bp。NHE1蛋白定位在质膜上, 主要存在于人类, 其分子结构中有2个功能区域, 即疏水的N端和亲水的C端。疏水的N端功能域是NHE1介导一个 Na^+ 向细胞内和一个 H^+ 向细胞外进行交换的充分必要条件, C端功能域位于胞质内, 决定NHE1进行 Na^+/H^+ 交换的pH调定点, 从而决定胞内pH水平^[2]。另外, 因NHE1的结构有其特殊性, 可以作为锚定肌动蛋白的肌丝来控制表皮细胞骨架的完整性, 参与非肌性细胞的黏附、细胞形态的维持、伪足的形成以及细胞的运动能力^[10]。

2 NHE1与肿瘤细胞侵袭微环境

研究表明, 许多实体肿瘤的增长与其血管的生长并不平行, 导致一些缺氧区域的出现, 糖酵解加强, ATP的分解增加, 肿瘤细胞产生大量的乳酸盐及 H^+ , 以往人们一直认为肿瘤细胞内pH比正常细胞更偏酸性。但用磁共振波谱等技术证明肿瘤细胞内pH为中性或偏碱性。NHE1被认为是引起细胞微环境酸化主要机制之一。NHE1通过泵出肿瘤细胞因高代谢产生的 H^+ , 维持肿瘤细胞内的pH值, 形成外酸内碱的局部微环境, 对肿瘤的侵袭和转移起到重要的作用^[11]。NHE1在多种肿瘤细胞中都有过高表达, 且低血清^[12]和酸性细胞外环境^[13]均可引起NHE1活化, 促进 Na^+ 向细胞内和 H^+ 向细胞外交换, 进而引起细胞内碱化和细胞外酸化。NHE1的活化是由于其胞内C端离子结合位点对底物的亲和力增加, 使pH调定点高于静息细胞内pH值(intracellular pH, pHi), 因此, NHE1始终处于活化状态而造成细胞外微

环境酸化^[14]。升高的pHi可促进糖酵解, 产生的 H^+ 又通过NHE1排出细胞, 进一步加重了细胞外微环境的酸化。此外, 对乳腺癌细胞的研究发现, 间质中的透明质酸与其受体CD44相互作用可激活NHE1, 造成细胞外环境的酸化^[15]。

最近研究表明, 细胞膜表面还存在pH nanoenvironment, 并且细胞前端nanoenvironment pH比细胞尾部低, 其形成和NHE1有关, 并对调节整合素介导的细胞-基质黏附和细胞迁移起重要作用^[16]。在重症联合免疫缺陷的小鼠中, 稳定表达抗转移基因Nm23的人乳腺癌细胞比对照组细胞具有高细胞外pH(extracellular pH, pHe), 低pHi和低转移能力, 证明紊乱的pH动力学在肿瘤转移中的作用^[17]。而一项关于人黑色素瘤细胞的研究发现在NHE1缺陷或被抑制的情况下改变pHe, 细胞的转移和形态不变, 说明细胞对pHe改变的应变能力依赖于NHE1的存在^[18]。

NHE1还和多种蛋白酶的分泌相关。在前列腺癌细胞中, 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)与其受体酪氨酸激酶受体结合后通过一系列相互作用, 导致组织蛋白酶B的分泌增多和肿瘤侵袭增强, 而5-(N-乙基-N-异丙基)阿米洛利[5-(N-ethyl-N-isopropyl)amiloride](EIPA, NHE1抑制剂)处理细胞后可减少组织蛋白酶B的分泌^[19]。由此可见NHE1及其介导的低pHe可以刺激组织蛋白酶B的释放。而Steffan等^[20]在前列腺癌的研究中发现NHE1在酸性pHe诱导的溶酶体向细胞外围转运和胞吐过程中起着重要作用。推测NHE1促进蛋白酶的分泌可能是通过增加细胞溶酶体的容量和刺激溶酶体向细胞膜移动完成的。Bourguignon等^[15]研究发现在乳腺癌细胞透明质酸(hyaluronan, HA)与CD44结合后, 可激活NHE1的活性, 引起肿瘤细胞外基质酸化, 进而引起透明质酸酶-2和组织蛋白酶B的活化, 增加了乳腺癌细胞的侵袭性, 也证明了NHE1在肿瘤侵袭转移中的作用。基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)在降解细胞外基质和肿瘤细胞侵袭转移中起着至关重要的作用。在对小鼠肺成纤维细胞的研究中发现, EIPA可抑制去氧肾上腺素(phenylephrine, PE)诱导的MMP-9活性及细胞侵袭性的增加, 并在非小细胞肺癌中发现相似的结果^[21]。而在转染离子转运缺陷的NHE1的肿瘤细胞中发现, MMP-9的活性及编码MMP-9的基因表达均降低^[22]。

腾小春等^[23]采用免疫组织化学的方法探讨了NHE1在胃癌及胃癌前病变中的表达, 结果显

示NHE1蛋白在胃癌的表达显著高于正常胃黏膜和胃癌前病变,可能与胃癌的发生、生长、转移有着密切的关系.通过NHE1反义基因转染SGC-7901胃癌细胞,可使NHE1基因表达下调,导致细胞内酸化,抑制细胞侵袭,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,并部分逆转肿瘤细胞的恶性表型^[24].我们的研究发现,在肝癌组织中NHE1在mRNA和蛋白水平均表达增加,NHE1表达增加和静脉侵袭,肿瘤的等级相关^[25].用NHE1抑制剂EIPA处理HepG2细胞,肿瘤细胞的侵袭和转移受到抑制,并且发现EIPA可下调MMP2、MMP-9和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的合成^[26].

肿瘤细胞的侵袭转移需要降解细胞外基质屏障,而由NHE1形成的细胞外酸性环境可激活肿瘤细胞分泌的酸性蛋白酶,加速对细胞外基质的降解过程.这些蛋白酶不仅可以分解蛋白质,而且可以降解糖胺聚糖.在这一过程中,MMP起着重要作用.尽管低pHe不是MMP发挥活性的最佳环境^[27],但基质金属蛋白酶原的活化需要其他蛋白酶的水解作用,而这些蛋白酶在酸性条件下可发挥最佳活性^[28].因此肿瘤细胞外微环境的酸化为蛋白酶水解作用提供了最佳环境,而且这种蛋白水解作用使基质金属蛋白酶原转变为MMP,利于降解细胞外基质.进而利于肿瘤的转移.提高pHe、应用多种蛋白酶抑制剂、NHE1抑制剂^[15]或抑制NHE1基因表达^[29],均可降低肿瘤细胞的侵袭能力.由此可见,NHE1及其介导的细胞外酸性微环境在肿瘤侵袭转移中有重要作用.

3 NHE1与肿瘤细胞侵袭结构

Denker等^[10]发现NHE1可以作为锚定肌动蛋白的肌丝来控制表皮细胞骨架的完整性.这种作用是通过NHE1与肌动蛋白结合蛋白(ezrin, radixin and moesin, ERM)之间发生结构联系而完成的.参与非肌性细胞的黏附、细胞形态的维持以及细胞的运动能力.在成纤维细胞中表达突变的NHE1,不影响离子交换,但可以阻断NHE1与ERM的结合,实验发现这种突变会降低细胞黏附力,影响细胞形状的调节.肿瘤细胞侵袭能力的强弱部分取决于其侵袭结构的形成能力,即形成细胞前端伪足和侵袭性伪足的能力.

3.1 细胞前端伪足 在正常哺乳动物细胞,NHE1定位于极性细胞的前端,对伪足形成和细胞趋化有重要作用^[30].许多侵袭性肿瘤细胞有长的

前端伪足^[31],这种伪足和肿瘤细胞的侵袭性密切相关.而这种细胞极性的建立以及细胞的定向移动都需要细胞骨架的重建、NHE1的活化以及NHE1在伪足顶端的再分布^[32,33].应用NHE1抑制剂可以阻断这种侵袭结构的形成以及减弱细胞的侵袭能力^[15].此外,肿瘤细胞在低pHe环境中可观察到溶酶体主要定位于伪足及其顶端,这表明伪足形成、NHE1的活化和蛋白酶分泌之间有紧密的相互依赖关系,并和肿瘤的侵袭相关^[34].Stock等^[35]应用人类黑色素瘤研究表明,黏着斑处由NHE1排出质子可稳定胞膜 $\alpha 2 \beta 1$ 整合素受体和细胞外基质的连接.当局部pHe适合质膜蛋白和细胞外基质成分之间的结合时,细胞和基质保持连接,形成长的伪足.由此可见,NHE1在侵袭性细胞骨架整合及细胞极性的维持中的有重要作用.

3.2 侵袭性伪足 侵袭性伪足是小的、富含 $\beta 1$ 整合素和蛋白酶的肌动蛋白结构,经常出现在伪足的顶端,伸入细胞外基质,在肿瘤细胞侵袭过程中他发挥着传递细胞外基质信号和介导细胞外基质降解的作用^[36].侵袭性伪足形成过程中蛋白质的相互作用和蛋白酶的分泌已经开始明确.但是,侵袭性伪足分泌的蛋白酶是如何被激活的还不清楚.肿瘤微环境的酸化是已知的激活这些蛋白酶的一个重要因素.通过比较肿瘤细胞的侵袭过程和破骨细胞伪足小体造成的骨降解过程,可以帮助理解侵袭性伪足的作用^[36].破骨细胞含有高度有序富含肌动蛋白的胞膜突起,介导与骨的黏附作用,由此建立一个密闭的环境,在这个密闭的环境里,胞膜突起分泌的蛋白酶可达到非常高的浓度.由NHE1和V-ATPases调节形成的骨-伪足小体间室酸化微环境是骨消化和吸收的主要因素^[37].同样,在侵袭性伪足由NHE1等排出的 H^+ 可能介导蛋白酶的活化和局部细胞外基质的降解,导致侵袭性肿瘤细胞前端定向移动通过被降解的组织^[38].研究表明,在乳腺癌细胞透明质酸和CD44结合后激活NHE1,引起细胞外酸化,进而促进肿瘤细胞的侵袭能力^[15].此外,另有报道,在侵袭性乳腺癌细胞中CD44和MMP-9共定位于侵袭性伪足,这也间接证明了NHE1在肿瘤侵袭转移中的作用^[39].

另外,NHE1还和其他分子相互作用,促进肿瘤细胞侵袭转移.RhoA是小分子G蛋白Rho家族的一员,在多种肿瘤中表达增加,并和肿瘤的侵袭、转移有关.Tominaga等^[40]在CCL39细胞中

■创新盘点

NHE1参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移等多个过程,本文从侵袭微环境和侵袭结构两方面对NHE1在肿瘤侵袭转移中的作用进行了详细阐述.

■应用要点

由于NHE1介导形成的侵袭微环境和侵袭结构参与肿瘤的侵袭转移,故可通过抑制NHE1消除肿瘤细胞内外异常的pH梯度,或者抑制伪足和侵袭性伪足形成的中间环节,进而达到抑制肿瘤侵袭转移的目的。

的研究发现,NHE1可以作为RhoA的下游分子调节细胞骨架,进而调节细胞黏附和伸展。Paradiso等^[4]在MDA-MB-435的研究中发现,血清剥夺可以通过NHE1和RhoA交互作用,诱导NHE1依赖的细胞形态学和骨架改变,导致肿瘤细胞趋化和侵袭。而RhoA的抑制可以抑制NHE1活性,并且抑制血清剥夺诱导的细胞骨架改变,提示RhoA可能通过对NHE1的调节,引起细胞骨架改变,从而影响肿瘤细胞侵袭。

肿瘤细胞侵入正常组织通过4步实现,第一,肿瘤细胞和基底膜或细胞外基质间失去黏附作用;第二,肿瘤细胞排出的酸降解局部组织;第三,酸依赖性蛋白酶的分泌和激活;第四,肿瘤细胞运动能力增强侵入周围组织。NHE1在形成肿瘤细胞酸性微环境和介导蛋白酶的分泌过程中发挥着重要作用,而酸性微环境利于肿瘤分泌的蛋白酶分解细胞外基质,降低细胞外基质的结构和密度,同时通过NHE1的激活、再分布及和其他分子的相互作用,调节肿瘤细胞形成的细胞伪足和侵袭性伪足,增强细胞运动能力,并浸润周围间质。由NHE1介导形成的侵袭微环境和侵袭结构并不是孤立存在的,两者是相互影响,共同促进肿瘤的侵袭转移。

4 结论

侵袭和转移是肿瘤的恶性表型,而NHE1在肿瘤转移中有着重要的作用,目前许多研究针对NHE1及其在肿瘤转移中作用,以期找到治疗肿瘤的靶点。治疗研究主要集中在两方面:一是消除肿瘤细胞内外异常的pH梯度或抑制NHE1等其他方法阻断形成这一梯度的中间环节;二是在NHE1调节细胞骨架及介导调节伪足和侵袭性伪足形成机制中寻找突破。由于NHE1在所有真核细胞均有表达,药物的特异性问题还有待解决,而且NHE1在肿瘤转移中的机制还没有完全明确,有待更深入的研究。

5 参考文献

- Gillies RJ, Raghunand N, Karczmar GS, Bhujwala ZM. MRI of the tumor microenvironment. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 430-450
- Slepkov ER, Rainey JK, Sykes BD, Fliegel L. Structural and functional analysis of the Na⁺/H⁺ exchanger. *Biochem J* 2007; 401: 623-633
- Lee SH, Kim T, Park ES, Yang S, Jeong D, Choi Y, Rho J. NHE10, an osteoclast-specific member of the Na⁺/H⁺ exchanger family, regulates osteoclast differentiation and survival [corrected] *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 320-326
- Malo ME, Fliegel L. Physiological role and regula-

tion of the Na⁺/H⁺ exchanger. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 1081-1095

- Baird NR, Orlowski J, Szabó EZ, Zaun HC, Schultheis PJ, Menon AG, Shull GE. Molecular cloning, genomic organization, and functional expression of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 5 (NHE5) from human brain. *J Biol Chem* 1999; 274: 4377-4382
- Brett CL, Wei Y, Donowitz M, Rao R. Human Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger isoform 6 is found in recycling endosomes of cells, not in mitochondria. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C1031-C1041
- Numata M, Orlowski J. Molecular cloning and characterization of a novel (Na⁺,K⁺)/H⁺ exchanger localized to the trans-Golgi network. *J Biol Chem* 2001; 276: 17387-17394
- Goyal S, Vanden Heuvel G, Aronson PS. Renal expression of novel Na⁺/H⁺ exchanger isoform NHE8. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F467-F473
- Nakamura N, Tanaka S, Teko Y, Mitsui K, Kanazawa H. Four Na⁺/H⁺ exchanger isoforms are distributed to Golgi and post-Golgi compartments and are involved in organelle pH regulation. *J Biol Chem* 2005; 280: 1561-1572
- Denker SP, Huang DC, Orlowski J, Furthmayr H, Barber DL. Direct binding of the Na⁺-H exchanger NHE1 to ERM proteins regulates the cortical cytoskeleton and cell shape independently of H⁽⁺⁾ translocation. *Mol Cell* 2000; 6: 1425-1436
- Slepkov E, Fliegel L. Structure and function of the NHE1 isoform of the Na⁺/H⁺ exchanger. *Biochem Cell Biol* 2002; 80: 499-508
- Reshkin SJ, Bellizzi A, Albarani V, Guerra L, Tommasino M, Paradiso A, Casavola V. Phosphoinositide 3-kinase is involved in the tumor-specific activation of human breast cancer cell Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchange, motility, and invasion induced by serum deprivation. *J Biol Chem* 2000; 275: 5361-5369
- Glunde K, Düsselmann H, Juretschke HP, Leibfritz D. Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchange subtype 1 inhibition during extracellular acidification and hypoxia in glioma cells. *J Neurochem* 2002; 80: 36-44
- Reshkin SJ, Bellizzi A, Caldeira S, Albarani V, Malanchi I, Poignee M, Alunni-Fabbroni M, Casavola V, Tommasino M. Na⁺/H⁺ exchanger-dependent intracellular alkalization is an early event in malignant transformation and plays an essential role in the development of subsequent transformation-associated phenotypes. *FASEB J* 2000; 14: 2185-2197
- Bourguignon LY, Singleton PA, Diedrich F, Stern R, Gilad E. CD44 interaction with Na⁺-H⁺ exchanger (NHE1) creates acidic microenvironments leading to hyaluronidase-2 and cathepsin B activation and breast tumor cell invasion. *J Biol Chem* 2004; 279: 26991-27007
- Stock C, Mueller M, Kraehling H, Mally S, Noël J, Eder C, Schwab A. pH nanoenvironment at the surface of single melanoma cells. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 679-686
- Bhujwala ZM, Aboagye EO, Gillies RJ, Chacko VP, Mendola CE, Backer JM. Nm23-transfected MDA-MB-435 human breast carcinoma cells form tumors with altered phospholipid metabolism and pH: a ³¹P nuclear magnetic resonance study in vivo and in vitro. *Magn Reson Med* 1999; 41: 897-903
- Stüwe L, Müller M, Fabian A, Waning J, Mally S, Noël J, Schwab A, Stock C. pH dependence of melanoma cell migration: protons extruded by NHE1

- dominate protons of the bulk solution. *J Physiol* 2007; 585: 351-360
- 19 Steffan JJ, Williams BC, Welbourne T, Cardelli JA. HGF-induced invasion by prostate tumor cells requires anterograde lysosome trafficking and activity of Na⁺-H⁺ exchangers. *J Cell Sci* 2010; 123: 1151-1159
 - 20 Steffan JJ, Snider JL, Skalli O, Welbourne T, Cardelli JA. Na⁺/H⁺ exchangers and RhoA regulate acidic extracellular pH-induced lysosome trafficking in prostate cancer cells. *Traffic* 2009; 10: 737-753
 - 21 Taves J, Rastedt D, Canine J, Mork D, Wallert MA, Provost JJ. Sodium hydrogen exchanger and phospholipase D are required for alpha1-adrenergic receptor stimulation of metalloproteinase-9 and cellular invasion in CCL39 fibroblasts. *Arch Biochem Biophys* 2008; 477: 60-66
 - 22 Putney LK, Barber DL. Expression profile of genes regulated by activity of the Na-H exchanger NHE1. *BMC Genomics* 2004; 5: 46
 - 23 滕小春, 刘海峰, 刘永生, 段丽, 王国安, 何俊堂. NHE1蛋白在胃癌和胃癌前病变中的表达及临床意义. 第三军医大学学报 2004; 26: 402-404
 - 24 Liu HF, Teng XC, Zheng JC, Chen G, Wang XW. Effect of NHE1 antisense gene transfection on the biological behavior of SGC-7901 human gastric carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2162-2167
 - 25 Yang X, Wang D, Dong W, Song Z, Dou K. Over-expression of Na⁺/H⁺ exchanger 1 and its clinicopathologic significance in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2009 Oct 30. [Epub ahead of print]
 - 26 Yang X, Wang D, Dong W, Song Z, Dou K. Inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger 1 by 5-(N-ethyl-N-isopropyl) amiloride reduces hypoxia-induced hepatocellular carcinoma invasion and motility. *Cancer Lett* 2010; 295: 198-204
 - 27 Björklund M, Koivunen E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1755: 37-69
 - 28 Koblinski JE, Ahram M, Sloane BF. Unraveling the role of proteases in cancer. *Clin Chim Acta* 2000; 291: 113-135
 - 29 Yang X, Wang D, Dong W, Song Z, Dou K. Suppression of Na⁺/H⁺ exchanger 1 by RNA interference or amiloride inhibits human hepatoma cell line SMMC-7721 cell invasion. *Med Oncol* 2010 Feb 12. [Epub ahead of print]
 - 30 Denker SP, Barber DL. Cell migration requires both ion translocation and cytoskeletal anchoring by the Na-H exchanger NHE1. *J Cell Biol* 2002; 159: 1087-1096
 - 31 Sahai E, Marshall CJ. Differing modes of tumour cell invasion have distinct requirements for Rho/ROCK signalling and extracellular proteolysis. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 711-719
 - 32 Jia Z, Barbier L, Stuart H, Amraei M, Pelech S, Dennis JW, Metalnikov P, O'Donnell P, Nabi IR. Tumor cell pseudopodial protrusions. Localized signaling domains coordinating cytoskeleton remodeling, cell adhesion, glycolysis, RNA translocation, and protein translation. *J Biol Chem* 2005; 280: 30564-30573
 - 33 Stock C, Schwab A. Protons make tumor cells move like clockwork. *Pflugers Arch* 2009; 458: 981-992
 - 34 Cardone RA, Casavola V, Reshkin SJ. The role of disturbed pH dynamics and the Na⁺/H⁺ exchanger in metastasis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 786-795
 - 35 Stock C, Gassner B, Hauck CR, Arnold H, Mally S, Eble JA, Dieterich P, Schwab A. Migration of human melanoma cells depends on extracellular pH and Na⁺/H⁺ exchange. *J Physiol* 2005; 567: 225-238
 - 36 Buccione R, Orth JD, McNiven MA. Foot and mouth: podosomes, invadopodia and circular dorsal ruffles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 647-657
 - 37 Kajiya H, Okamoto F, Fukushima H, Okabe K. Calcitonin inhibits proton extrusion in resorbing rat osteoclasts via protein kinase A. *Pflugers Arch* 2003; 445: 651-658
 - 38 Busco G, Cardone RA, Greco MR, Bellizzi A, Colella M, Antelmi E, Mancini MT, Dell'Aquila ME, Casavola V, Paradiso A, Reshkin SJ. NHE1 promotes invadopodial ECM proteolysis through acidification of the peri-invadopodial space. *FASEB J* 2010; 24: 3903-3915
 - 39 Bourguignon LY, Gunja-Smith Z, Iida N, Zhu HB, Young LJ, Muller WJ, Cardiff RD. CD44v(3,8-10) is involved in cytoskeleton-mediated tumor cell migration and matrix metalloproteinase (MMP-9) association in metastatic breast cancer cells. *J Cell Physiol* 1998; 176: 206-215
 - 40 Tominaga T, Barber DL. Na-H exchange acts downstream of RhoA to regulate integrin-induced cell adhesion and spreading. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 2287-2303
 - 41 Paradiso A, Cardone RA, Bellizzi A, Bagorda A, Guerra L, Tommasino M, Casavola V, Reshkin SJ. The Na⁺-H⁺ exchanger-1 induces cytoskeletal changes involving reciprocal RhoA and Rac1 signaling, resulting in motility and invasion in MDA-MB-435 cells. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R616-R628

■同行评价

本文综述全面, 为肿瘤侵袭转移的研究奠定基础。

编辑 李薇 电编 何基才