

离子通道在肝细胞癌发生发展中的作用

刘雪梅, 虞必光

刘雪梅, 虞必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化
疾病研究所 贵州省遵义市 563003

虞必光, 主任医师, 教授, 主要从事离子通道在胃肠道肿瘤中作
用的研究.

作者贡献分布: 刘雪梅论文写作; 虞必光修改审阅.

通讯作者: 虞必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州
省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省
消化疾病研究所. tuobiguang@aliyun.com

电话: 0852-8609205

收稿日期: 2013-06-23 修回日期: 2013-07-17

接受日期: 2013-09-09 在线出版日期: 2013-10-18

Role of ion channels in the development and progression of hepatocellular carcinoma

Xue-Mei Liu, Bi-Guang Tuo

Xue-Mei Liu, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterol-
ogy, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Diges-
tive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003,
Guizhou Province, China

Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Phys-
ician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital
of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of
Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Gui-
zhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com

Received: 2013-06-23 Revised: 2013-07-17

Accepted: 2013-09-09 Published online: 2013-10-18

Abstract

Ion channels are pore-forming membrane proteins which play regulatory roles in a variety of biological processes. Their abnormality in expression or activity has a close relationship with the proliferation and apoptosis of cancer cells. This article will describe the role of four ion channels in the development and progression of hepatocellular carcinoma. Our review suggests that ion channels might be a new therapeutic target for hepatocellular carcinoma.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Ion channels; Hepatocellular carcinoma; Development; Progression

Liu XM, Tuo BG. Role of ion channels in the development and progression of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(29): 3041-3046 URL:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3041.asp> DOI:

<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3041>

摘要

离子通道是一类微孔细胞膜蛋白质, 是维持机体生命活动的重要组分. 其本身表达和活性的异常改变与肿瘤细胞的增殖和凋亡密切相关. 本文系统阐述4种离子通道与肝细胞癌的关系及其在发生发展中的作用, 提示离子通道有可能成为肝细胞癌的新的药物治疗靶点.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 离子通道; 肝细胞癌; 发生; 发展

核心提示: 本文系统阐述4种离子通道分别通过改变细胞膜电位、参与细胞周期、改变胞内Ca²⁺浓度、胞质pH值和细胞体积等途径来影响肝癌细胞的增殖和凋亡, 揭示不同离子通道与肝细胞癌的关系及其在发生发展中的作用, 对于更加全面地阐明肝细胞癌的发病机制及提供新的药物治疗靶点, 具有十分重要的临床价值和科学意义.

刘雪梅, 虞必光. 离子通道在肝细胞癌发生发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21(29): 3041-3046 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3041.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3041>

0 引言

细胞离子通道的结构和功能正常是维持生命过程的基础, 对于保持正常的新陈代谢和生理功能起着十分重要的作用. 近年来, 不断有文献报道了离子通道功能异常与癌症发生的关系, 特别是在肝细胞癌的研究中发现, 离子通道通过改变细胞膜电位、参与细胞周期、改变胞内Ca²⁺浓度、胞质pH值和细胞体积等途径来影响肿瘤细胞增殖和凋亡. 本文就离子通道在肝细胞癌发生发展中的研究进展做一介绍.

1 离子通道

离子通道是细胞膜上一类贯穿细胞膜的亲水性

■背景资料

细胞离子通道结构和功能的正常是维持生命活动的基础, 其表达和功能的异常与肿瘤的发生发展密切相关. 其中离子通道与肝细胞癌的关系逐步成为研究热点, 在此基础上, 我们系统介绍4种离子通道在肝细胞癌发生发展中的作用.

■同行评议者

禄韶英, 博士, 副教授, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

■ 研发前沿

本文主要概述了当前通过应用细胞分子生物学等技术方法系统探寻离子通道参与及调节肝细胞癌发生机制的研究,阐明肝细胞癌发生发展的分子生物学机制及作为靶点治疗的方向。

蛋白质微孔道。离子通道对离子的透过有较高的选择性,通常以通透性最高的离子命名,如氢离子通道、钾离子通道、钙离子通道和氯离子通道等。这些离子通道几乎分布于机体每一个细胞膜上,是维持机体生命活动的重要组份,其生物学功能主要表现在以下几个方面:(1)维持细胞内外pH值相对恒定;(2)决定细胞兴奋性、不应性和传导性。在神经、肌肉等兴奋性细胞, Na^+ 和 Ca^{2+} 通道主要调控去极化, K^+ 通道主要调控复极化和维持静息电位;(3)调节血管平滑肌舒缩活动;(4)参与突触传递;(5)维持细胞正常体积;(6)调节细胞内cAMP、cGMP、 Ca^{2+} 等第二信使浓度,从而触发肌肉收缩、腺体分泌、蛋白激酶激活和基因表达调节等一系列生理效应。离子通道结构和功能正常是细胞进行生命活动的基础,其特定位点突变将导致其激活、失活功能的异常,引起细胞功能紊乱,形成各种疾病^[1]。近年来,离子通道与肿瘤的关系逐渐引起人们关注,不断有研究发现,在肿瘤发生发展过程中,离子通道表达和活性发生改变对于肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭和转移等有着十分重要的影响^[2-8]。深入了解离子通道在肿瘤发生发展中的作用,不仅有利于更加全面地阐明肿瘤发病机制,也将可能为肿瘤预防和治疗提供新靶标和新的生物学干预手段。其中,原发性肝细胞癌是消化系常见的恶性肿瘤之一,且世界各地的发病率有上升趋势,但其病因和发病机制尚未完全肯定,且抗癌药物治疗效果不佳。目前,国内外不断有文献分别报道了以下4种离子通道在肝细胞癌中扮演的不同角色和作用。据此,系统深入的认识离子通道在肝细胞癌发生发展中的作用有着十分重要的科学和临床意义。

2 氢离子相关通道

众所周知,保持细胞内的pH值相对恒定对于稳定细胞的功能来说是至关重要的,因为大多数细胞都有一个狭窄的pH值最适范围^[9]。正常情况下,保持偏碱性的细胞内环境有利于细胞生长,而偏酸性的细胞外环境有利于细胞侵袭。肿瘤细胞具有高糖酵解活性同时产生大量酸性代谢产物^[10],因此,通常生长于低氧微环境,且细胞外pH值低于其周围的正常细胞pH值^[11-13]。细胞外pH值偏酸和低氧微环境是不允许正常细胞生长且伴随着细胞凋亡^[14,15]。为了最大程度的减少这种由于细胞内pH值下降且伴随长期大量酸性物质堆积的潜在危险性,肿瘤细胞就必须启动

质子转运机制,通过上调通道蛋白泵出细胞内 H^+ 来保持细胞内外pH值相对稳定^[16],使其细胞内环境偏碱,而细胞外环境偏酸,才有利于其生长和侵袭,这种上调质子转运通道的能力对于肿瘤细胞存活是必不可少的。研究表明在肿瘤细胞有4种主要的细胞pH调节机制:(1)钠氢交换体;(2)碳酸氢盐转运剂;(3)质子-乳酸根共输体;(4)质子泵。而氢离子相关通道如:钠氢交换体(sodium hydrogen exchanger, NHE)和质子泵(H^+ - K^+ ATPase, V-ATPase)被认为是在肿瘤细胞中重要的pH调节机制。在肿瘤细胞的生长^[17]、分化^[18]、细胞运动性^[14]、转移^[19]以及对肿瘤药物的耐药性^[20,21]上起着重要的作用。此外,国外有文献报道质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)与抗癌药物联合用药,能显著降低肿瘤细胞对抗癌药物的耐药性^[22]。囊泡内氢离子三磷酸腺苷酶亚型c(V-ATPase c)的mRNA和蛋白质表达在原发性肝癌细胞中明显上调增加,促进了肝癌细胞的生长^[23]。在动物实验方面,在成功建立裸鼠-人肝癌皮下-肝内原位移植模型后,应用PPI和V-ATPase c特异性抑制剂(bafilomycin A1)能导致活体肿瘤细胞坏死^[16,23]。这表明氢离子相关通道抑制剂能够有效地抑制肝癌肿瘤细胞生长,有可能作为有选择能力的抗癌药物。同时,运用RNA干扰技术,特异性的沉默掉V-ATPase c能够有效地抑制原位肝癌移植模型肿瘤的生长和转移^[24]。而对于钠氢交换体亚型1(sodium hydrogen exchanger-1, NHE1)而言,其是钠氢交换体家族中表达最广泛的一员,主要催化胞内氢离子与胞外钠离子的交换,因此对于调节细胞内pH值起着非常重要的作用,同时在酸化肿瘤微环境的过程中起着显著性的作用。在原发性肝癌的研究中,NHE1被发现在肝癌细胞中高表达^[25],并参与了肿瘤转移,通过RNA干扰技术及其抑制剂阿米洛利对NHE1的作用能够明显抑制人肝癌细胞系SMMC-7721的细胞侵袭^[26]。这都表明氢离子通道中V-ATPase c和NHE1^[27]可能成为新的肝癌药物治疗靶点。

3 钙离子通道

钙离子做为第二信使,参与许多信号转导通路,在细胞周期进程,细胞凋亡,分化和增殖中发挥重大的作用^[28],胞内 Ca^{2+} 释放和胞外 Ca^{2+} 入胞是细胞周期和细胞增殖最基本信号转导途径。近年来,不断有文献报道了钙离子在肿瘤细胞中发挥的作用。其中发现了在不同种的肝癌细胞

系中均有T-型钙离子通道(T-type Ca^{2+} channel)的异常高表达, 封闭了有功能的T型钙离子通道能够显著的降低肝癌细胞株SNU449的增殖, 提示了T型钙离子通道参与调节了肝癌细胞的增殖^[29]. 另外, 我们知道细胞内钙离子浓度是由钙离子通道、钙泵和钙离子交换器调节和控制. 其中钠钙交换器是一种离子转运蛋白, 介导细胞内外钠离子和钙离子的交换, 我们的前期研究显示其可以通过控制细胞内钙离子浓度能够调控肝癌细胞的增殖. 同时已有文献报道钠钙交换器的抑制剂能够阻止氧化引起的细胞内钙的增加和引起肝癌细胞株HePG2的凋亡^[30], 这就提示了钠钙交换器调节和控制细胞内钙离子浓度, 并参与了对肝癌细胞增殖的调控. 故钙离子相关通道在肝细胞癌的研究中扮演着十分重要的角色, 有可能成为新的治疗目标.

4 钾离子通道

钾离子(K^+)通道是膜蛋白的一种, 广泛存在于细胞之中. 具有多种功能: 诸如参与神经递质的分泌、心率的调节、平滑肌的收缩等的调控. K^+ 通道亚型众多, 作用机制复杂, 具有重要的病理、生理和药理学意义. 1984年DeCoursey等^[31]在《Nature》上首先报道了钾离子通道在淋巴细胞增殖和分化中的作用, 随后在乳腺癌^[32]、黑色素瘤^[33]、前列腺癌^[34]等肿瘤细胞中也发现钾离子通道高表达, 阻断钾离子通道表达或阻滞钾离子通道均可使细胞增殖减慢^[35], 钾离子通道与肿瘤细胞增殖的关系就成为了肿瘤基础研究的新热点. 1996年Wonderlin等^[36]阐述了钾离子通道与肿瘤细胞增殖的关系: 激活的钾离子通道对于肿瘤细胞进入 G_1 期是必不可少的, 被阻断钾离子通道的肿瘤细胞将停滞在 G_0 - G_1 期. 因为, 钾离子通道的增加和开放, 可使细胞处于超极化状态, 能导致非电压敏感性钙释放激活的钙通道开放, 使钙离子进入细胞内, 有利于钙离子相关的细胞信号转导, 从而引起肿瘤细胞的增殖加快. 如果通过钾离子通道阻断剂抑制该过程, 就能抑制肿瘤细胞的增殖. 这表明, 钾离子通道在肿瘤细胞中通过调节细胞膜电位, 影响细胞周期, 从而引起肿瘤细胞的增殖、凋亡与分化. 故在钾离子通道阻断剂应用于肿瘤的治疗中发现, 4-氨基吡啶(人工合成的钾离子通道阻断剂), 能诱导HepG2人肝癌细胞凋亡, 能剂量依赖性地减少HepG2细胞的生长, 并证实了在HepG2细胞中, 4-氨基吡啶诱导的凋亡是由于

钙离子内流引起的, 而且在诱导肝细胞凋亡的机制中有钾离子通道的参与^[37]. 目前发现与肿瘤相关的钾离子通道有: 钙激活型、电压依赖型、内向整流型、ATP型、膨胀激活型钾离子通道等^[38]. 在肝细胞癌的研究中, 发现了中电导钙激活钾通道1(intermediate conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel-1, IKCa1)在人肝癌组织中过量表达, 运用其特异性阻断剂TRAM-34能够有效抑制人肝癌细胞株HePG2的增殖^[39]. 并有文献报道TRAM-34能够抑制肝癌细胞增殖不是通过细胞凋亡途径而是雌激素受体(estrogen receptor, ESR)mRNA的下调表达和核内转录因子(NF-KappaB)的活化减少引起的^[40], 故TRAM-34或许是一个新的肝癌治疗的药物. 另外, ATP型钾离子通道亚型1(Na^+/K^+ -ATPase-1)近年来被发现是一个新的抗癌靶点, 他在恶性肿瘤细胞的离子转运、新陈代谢、迁移和信号传导方面起着关键性作用^[41]. 在肝细胞癌中研究中就发现了其表达明显高于正常肝脏组织, 靶向性沉默掉 Na^+/K^+ -ATPase引起了肝癌细胞系HepG2细胞的凋亡和细胞周期停滞^[41], 这对肝细胞癌的治疗又提供了一个新的药物治疗点. 在肿瘤细胞的细胞内、外环境研究中发现, 为了使肿瘤细胞的高代谢顺利进行, 细胞需要自身调节胞内pH值, 形成偏碱的胞质环境, 这个过程通过离子通道完成: 胞内酸性代谢产物增多首先激活 Na^+/H^+ 交换体, 泵出胞内多余的 H^+ , Na^+ 同时入胞, 过量的 Na^+ 激活了 Na^+/K^+ ATP酶, 从而泵出多余的 Na^+ , K^+ 同时入胞, 这样胞内过量的 K^+ 又激活了钾离子通道, 促使 K^+ 外流. Pappas等^[42]发现钾离子通道阻滞剂可以导致细胞内酸化, 抑制细胞增殖, 从而证实了这个“级联过程”. 而在肝细胞癌的研究中, 有文献报道了电压门控型钾通道(voltage-gate K^+ channel)在肝癌细胞系H35的增殖和转移中起到了关键性的作用, 运用不同钾离子阻断剂均可抑制H35细胞的浸润和增殖, 这有可能是抑制了钾离子通道的同时减少了钙离子内流从而影响了电压门控型钾通道在肿瘤的细胞黏附和增殖中的作用, 整个机制可能是钙依赖性的^[43].

5 氯离子通道

1990年Jentsch等^[44]克隆了氯离子通道家族的第一个成员, 对氯离子通道的研究开始快速发展, 目前发现氯离子通道开放可调节膜静息电位稳定和电兴奋性、胞内ATP水解、容积调节、电

■ 相关报道

通过囊泡内氢离子三磷酸腺苷酶亚型c(V-ATPase c)在肝细胞癌中的表达和功能的研究, 揭示了氢离子相关通道调节肝癌细胞内pH值的重要作用, 并为肝癌微酸环境治疗提供了靶向性, 对完善肝癌发病机制及药物治疗的研究有着十分重要的导向作用.

■创新盘点

本文以探寻肝细胞癌发生发展的机制为基础,系统概括了4种离子通道在肝细胞癌发生发展中扮演的不同角色和调节作用,揭示离子通道可作为靶点治疗的可行性。

介质转运、保持细胞内pH稳定^[45]。同时对细胞免疫应答、细胞增殖分化和转移、细胞凋亡等也具调节作用。在氯离子通道与肝癌的关系研究中发现:细胞内氯离子通道亚型1(chloride intracellular channel-1, CLIC1)广泛表达在众多人体组织中,并涉及调节细胞周期、增殖和分化。他在人肝细胞癌中异常高表达,并与肿瘤的大小、远处转移、病理分期、低生存率密切相关^[46],特别是在肝癌的淋巴转移过程中扮演了十分重要的角色^[47],这提示CLIC1在肝癌的诊断中可能是一个有价值的预后指标。钙激活性氯离子通道(calcium-regulated chloride conductances, CaCCs)的特点是细胞内钙离子增加激活的氯离子通道广泛存在于各种细胞中,在环孢菌素A(cyclosporine A, CsA)用于肝细胞癌治疗的机制研究中发现,应用环孢菌素A可以引起的肝癌细胞系HePG2的凋亡,这有可能是由钙激活性氯离子通道所介导的,同时根据实验数据显示提出了一个新的观点即:钙激活性氯离子通道所调节的肿瘤细胞凋亡与细胞内钙信号紊乱相关^[48]。我们知道,在肝细胞上,氯离子通道参与了细胞容量调节和胞内细胞器酸化。其中氯离子通道CIC-3(volume-activated chloride channel-3)表达广泛,虽然在功能、定位和特性还有某些程度上的争议,但在人肝癌细胞系Huh-7的研究中发现,CIC-3作为细胞内氯离子通道,大量定位在囊泡膜上与囊泡内氢离子三磷酸腺苷酶(V-ATPase)共同完成氢离子和氯离子的流出,从而完成细胞器的酸化^[49],这对肝癌细胞的生存是至关重要的。而在他莫西芬(Tamoxifen)用于治疗肝癌机制的研究过程中发现^[50],在雌激素受体不依赖型的高转移肝癌细胞株MHCC97H中,他莫西芬通过调节容量激活性氯电流和细胞容积抑制了肿瘤细胞迁移。而CIC-3的特异性敲除也阻止了MHCC97H细胞的迁移,降低了容量激活性氯电流和细胞容积。因此,抑制氯离子通道或许是他莫西芬抗癌抑制转移的一个重要机制,同时也为肝癌的药物治疗提供另一个新的理论观点。

6 结论

就目前的研究进展而言,离子通道与肝细胞癌的关系可以简单概括为:不同的离子通道分别对膜电位、细胞周期、胞内钙离子浓度、胞质pH值及细胞体积等进行调节,从而影响肝癌细胞的增殖、凋亡和分化。同时,离子通道与肝癌细胞的转移、侵袭、肿瘤血管的形成也有一定

的关系。从上述的研究中,我们可以不断探寻离子通道在调节肝癌细胞生长发育中的作用、机制以及为治疗提供新的靶点,具有十分重要的科学意义和临床意义。

7 参考文献

- 1 Dworakowska B, Dołowy K. Ion channels-related diseases. *Acta Biochim Pol* 2000; 47: 685-703 [PMID: 11310970]
- 2 Le Guennec JY, Ouadid-Ahidouch H, Soriani O, Besson P, Ahidouch A, Vandier C. Voltage-gated ion channels, new targets in anti-cancer research. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2007; 2: 189-202 [PMID: 18221062 DOI: 10.2174/157489207782497244]
- 3 Fiske JL, Fomin VP, Brown ML, Duncan RL, Sikes RA. Voltage-sensitive ion channels and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 493-500 [PMID: 17111226 DOI: 10.1007/s10555-006-9017-z]
- 4 Roger S, Potier M, Vandier C, Besson P, Le Guennec JY. Voltage-gated sodium channels: new targets in cancer therapy? *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3681-3695 [PMID: 17073667 DOI: 10.2174/138161206778522047]
- 5 Pardo LA, Stühmer W. Eag1: an emerging oncological target. *Cancer Res* 2008; 68: 1611-1613 [PMID: 18339837 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5710]
- 6 Pardo LA, Contreras-Jurado C, Zientkowska M, Alves F, Stühmer W. Role of voltage-gated potassium channels in cancer. *J Membr Biol* 2005; 205: 115-124 [PMID: 16362499 DOI: 10.1007/s00232-005-0776-1]
- 7 Kunzelmann K. Ion channels and cancer. *J Membr Biol* 2005; 205: 159-173 [PMID: 16362504 DOI: 10.1007/s00232-005-0781-4]
- 8 Bödding M. TRP proteins and cancer. *Cell Signal* 2007; 19: 617-624 [PMID: 17029734 DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.08.012]
- 9 Putnam RW. Intracellular pH regulation. In: *Cell Physiology Sourcebook: A Molecular Approach*. 3rd ed. Sperelakis N, editor. San Diego, CA: Academic, 2001: 357-376 [DOI: 10.1016/B978-012656976-6/50114-1]
- 10 Racker E. Bioenergetics and the problem of tumor growth. *Am Sci* 1972; 60: 56-63 [PMID: 4332766]
- 11 Gillies RJ, Liu Z, Bhujwalla Z. 31P-MRS measurements of extracellular pH of tumors using 3-aminopropylphosphonate. *Am J Physiol* 1994; 267: C195-C203 [PMID: 8048479]
- 12 Griffiths JR. Are cancer cells acidic? *Br J Cancer* 1991; 64: 425-427 [PMID: 1911181 DOI: 10.1038/bjc.1991.326]
- 13 Raghunand N, Martínez-Zaguián R, Wright SH, Gillies RJ. pH and drug resistance. II. Turnover of acidic vesicles and resistance to weakly basic chemotherapeutic drugs. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1047-1058 [PMID: 10796075 DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00021-0]
- 14 Gottlieb RA, Giesing HA, Zhu JY, Engler RL, Babior BM. Cell acidification in apoptosis: granulocyte colony-stimulating factor delays programmed cell death in neutrophils by up-regulating the vacuolar H(+)-ATPase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 5965-5968 [PMID: 7541139 DOI: 10.1073/pnas.92.13.5965]

- 15 Gillies RJ, Martinez-Zaguilan R. Regulation of intracellular pH in BALB/c 3T3 cells. Bicarbonate raises pH via $\text{NaHCO}_3/\text{HCl}$ exchange and attenuates the activation of Na^+/H^+ exchange by serum. *J Biol Chem* 1991; 266: 1551-1556 [PMID: 1846359]
- 16 Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1702-1713 [PMID: 15547183 DOI: 10.1093/jnci/djh305]
- 17 Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, Jain RK. Interstitial pH and pO_2 gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nat Med* 1997; 3: 177-182 [PMID: 9018236 DOI: 10.1038/nm0297-177]
- 18 Martínez-Zaguilán R, Martínez GM, Gomez A, Hendrix MJ, Gillies RJ. Distinct regulation of pHin and $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ in human melanoma cells with different metastatic potential. *J Cell Physiol* 1998; 176: 196-205 [PMID: 9618159 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199807)176:1<196::AID-JCP21>3.0.CO;2-4]
- 19 Schlappack OK, Zimmermann A, Hill RP. Glucose starvation and acidosis: effect on experimental metastatic potential, DNA content and MTX resistance of murine tumour cells. *Br J Cancer* 1991; 64: 663-670 [PMID: 1911214 DOI: 10.1038/bjc.1991.378]
- 20 Martínez-Zaguilán R, Raghunand N, Lynch RM, Bellamy W, Martinez GM, Rojas B, Smith D, Dalton WS, Gillies RJ. pH and drug resistance. I. Functional expression of plasmalemmal V-type H^+ -ATPase in drug-resistant human breast carcinoma cell lines. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1037-1046 [PMID: 10796074 DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00022-2]
- 21 Thiebaut F, Currier SJ, Whitaker J, Haugland RP, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Activity of the multidrug transporter results in alkalinization of the cytosol: measurement of cytosolic pH by microinjection of a pH-sensitive dye. *J Histochem Cytochem* 1990; 38: 685-690 [PMID: 1692055 DOI: 10.1177/38.5.1692055]
- 22 Yeo M, Kim DK, Park HJ, Cho SW, Cheong JY, Lee KJ. Retraction: Blockage of intracellular proton extrusion with proton pump inhibitor induces apoptosis in gastric cancer. *Cancer Sci* 2008; 99: 185 [PMID: 17956591]
- 23 Xu J, Xie R, Liu X, Wen G, Jin H, Yu Z, Jiang Y, Zhao Z, Yang Y, Ji B, Dong H, Tuo B. Expression and functional role of vacuolar H^+ -ATPase in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2012; 33: 2432-2440 [PMID: 22962303 DOI: 10.1093/carcin/bgs277]
- 24 Lu X, Qin W, Li J, Tan N, Pan D, Zhang H, Xie L, Yao G, Shu H, Yao M, Wan D, Gu J, Yang S. The growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma xenografts are inhibited by small interfering RNA targeting to the subunit ATP6L of proton pump. *Cancer Res* 2005; 65: 6843-6849 [PMID: 16061667 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3822]
- 25 Morgenlander JC, Goldstein LB. Recurrent transient ischemic attacks and stroke in association with an internal carotid artery web. *Stroke* 1991; 22: 94-98 [PMID: 1987677 DOI: 10.1007/s12032-009-9343-4]
- 26 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* 2011; 28: 385-390 [PMID: 20151228 DOI: 10.1007/s12032-010-9447-x]
- 27 Yang X, Wang D, Dong W, Song Z, Dou K. Expression and modulation of Na^+/H^+ exchanger 1 gene in hepatocellular carcinoma: A potential therapeutic target. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 364-370 [PMID: 21261728 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06382.x]
- 28 Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 11-21 [PMID: 11413485 DOI: 10.1038/35036035]
- 29 Li Y, Liu S, Lu F, Zhang T, Chen H, Wu S, Zhuang H. A role of functional T-type Ca^{2+} channel in hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Oncol Rep* 2009; 22: 1229-1235 [PMID: 19787244]
- 30 Kim JA, Kang YS, Lee SH, Lee YS. Inhibitors of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger prevent oxidant-induced intracellular Ca^{2+} increase and apoptosis in a human hepatoma cell line. *Free Radic Res* 2000; 33: 267-277 [PMID: 10993480 DOI: 10.1080/1071576000301431]
- 31 DeCoursey TE, Chandy KG, Gupta S, Cahalan MD. Voltage-gated K^+ channels in human T lymphocytes: a role in mitogenesis? *Nature* 1984; 307: 465-468 [PMID: 6320007 DOI: 10.1038/307465a0]
- 32 Ouadid-Ahidouch H, Ahidouch A. K^+ channel expression in human breast cancer cells: involvement in cell cycle regulation and carcinogenesis. *J Membr Biol* 2008; 221: 1-6 [PMID: 18060344 DOI: 10.1007/s00232-007-9080-6]
- 33 Nilius B, Wohlrab W. Potassium channels and regulation of proliferation of human melanoma cells. *J Physiol* 1992; 445: 537-548 [PMID: 1323670]
- 34 Parihar AS, Coghlan MJ, Gopalakrishnan M, Shieh CC. Effects of intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel modulators on human prostate cancer cell proliferation. *Eur J Pharmacol* 2003; 471: 157-164 [PMID: 12826234 DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01825-9]
- 35 Pardo LA. Voltage-gated potassium channels in cell proliferation. *Physiology (Bethesda)* 2004; 19: 285-292 [PMID: 15381757 DOI: 10.1152/physiol.00011.2004]
- 36 Wonderlin WF, Strobl JS. Potassium channels, proliferation and G1 progression. *J Membr Biol* 1996; 154: 91-107 [PMID: 8929284 DOI: 10.1007/s002329900135]
- 37 Kim JA, Kang YS, Jung MW, Kang GH, Lee SH, Lee YS. Ca^{2+} influx mediates apoptosis induced by 4-aminopyridine, a K^+ channel blocker, in HepG2 human hepatoblastoma cells. *Pharmacology* 2000; 60: 74-81 [PMID: 10657756]
- 38 Wang Z. Role of K^+ channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. *Pflugers Arch* 2004; 448: 274-286 [DOI: 10.1007/s00424-004-1258-5]
- 39 Yang XW, Liu JW, Zhang RC, Yin Q, Shen WZ, Yi JL. Inhibitory effects of blockage of intermediate conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels on proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 86-89 [PMID: 23392713 DOI: 10.1007/s11596-013-1076-0]
- 40 Freise C, Ruehl M, Seehofer D, Hoyer J, Somasundaram R. The inhibitor of Ca^{2+} -dependent K^+ channels TRAM-34 blocks growth of hepatocellular carcinoma cells via downregulation of estrogen receptor alpha mRNA and nuclear factor-kappaB.

■应用要点

通过对肝细胞癌的细胞分子机制的研究,揭示了离子通道与肝细胞癌发生发展的密切关联,为肝细胞癌的临床药物治疗提供靶点,有着十分重要的科学意义和临床意义。

■同行评价

本文具有一定指导意义。

- Invest New Drugs* 2013; 31: 452-457 [PMID: 23054207 DOI: 10.1007/s10637-012-9879-6]
- 41 Xu ZW, Wang FM, Gao MJ, Chen XY, Hu WL, Xu RC. Targeting the Na(+)/K(+)-ATPase alpha1 subunit of hepatoma HepG2 cell line to induce apoptosis and cell cycle arresting. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 743-751 [PMID: 20460749]
- 42 Pappas CA, Ullrich N, Sontheimer H. Reduction of glial proliferation by K⁺ channel blockers is mediated by changes in pH_i. *Neuroreport* 1994; 6: 193-196 [PMID: 7703413]
- 43 Zhou Q, Kwan HY, Chan HC, Jiang JL, Tam SC, Yao X. Blockage of voltage-gated K⁺ channels inhibits adhesion and proliferation of hepatocarcinoma cells. *Int J Mol Med* 2003; 11: 261-266 [PMID: 12525889]
- 44 Jentsch TJ, Friedrich T, Schriever A, Yamada H. The CLC chloride channel family. *Pflugers Arch* 1999; 437: 783-795 [PMID: 10370055]
- 45 Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* 2002; 82: 503-568 [PMID: 11917096]
- 46 Zhang S, Wang XM, Yin ZY, Zhao WX, Zhou JY, Zhao BX, Liu PG. Chloride intracellular channel 1 is overexpression in hepatic tumor and correlates with a poor prognosis. *APMIS* 2013 Apr 18. [Epub ahead of print] [PMID: 23593969 DOI: 10.1111/apm.12093]
- 47 Li RK, Zhang J, Zhang YH, Li ML, Wang M, Tang JW. Chloride intracellular channel 1 is an important factor in the lymphatic metastasis of hepatocarcinoma. *Biomed Pharmacother* 2012; 66: 167-172 [PMID: 22440897 DOI: 10.1016/j.biopha.2011.10.002]
- 48 Kim JA, Kang YS, Lee YS. Role of Ca²⁺-activated Cl⁻ channels in the mechanism of apoptosis induced by cyclosporin A in a human hepatoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 291-297 [PMID: 12951048]
- 49 Li X, Wang T, Zhao Z, Weinman SA. The ClC-3 chloride channel promotes acidification of lysosomes in CHO-K1 and Huh-7 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C1483-C1491 [PMID: 11997263]
- 50 Mao J, Yuan J, Wang L, Zhang H, Jin X, Zhu J, Li H, Xu B, Chen L. Tamoxifen inhibits migration of estrogen receptor-negative hepatocellular carcinoma cells by blocking the swelling-activated chloride current. *J Cell Physiol* 2013; 228: 991-1001 [PMID: 23042559 DOI: 10.1002/jcp.24245]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

