

离子通道与肿瘤^{*}

贾勇圣 魏晓莉 赵 杰 郑建全[△]

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要 钾、钙、氯等离子通道在肿瘤细胞中异常表达, 与肿瘤的发生发展密切相关。其可能机制是离子通道通过调节细胞膜电位、细胞周期、细胞体积、胞内钙浓度和胞质 pH值等调控肿瘤细胞增殖与凋亡。本文综述了离子通道与肿瘤关系的研究进展, 随着研究不断深入, 离子通道有可能成为防治肿瘤的新靶标。

关键词 离子通道; 肿瘤; 靶标

中图分类号 R730.231

Ion Channels and Tumor JIA Yong Sheng WEI Xiaoli ZHAO Jie ZHENG Jianquan (Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology Beijing 100850 China)

Abstract This review illuminates the current approaches of ion channels and tumor. Potassium, calcium, chloride channels and others are abnormally expressed in the membrane of tumor cells. They are crucial for tumor development and growth. By the regulation of membrane voltage, cell cycle, cell volume, Ca^{2+} signaling and cytosolic pH, they can adjust the cell proliferation and apoptosis. With further study, ion channels will become a new target for cancer therapy and diagnosis.

Key words ion channels; tumor; therapy target

离子通道 (ion channels) 是细胞膜上一类贯穿细胞膜的亲水性蛋白质微孔道。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) 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; (2) 调节血管平滑肌舒缩活动; (3) 参与突触传递; (4) 维持细胞正常体积; (5) 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, 离子通道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, 如癫痫、心率失常、骨骼肌功能障碍、糖尿病等。

近年来, 人们把研究目光转向非兴奋性组织, 一个奇怪的现象被发现: 离子通道在非兴奋性组织起源的肿瘤高表达, 而在相同起源的正常组织低表达或不表达; 在肿瘤发生发展过程中, 离子通道表达和

活性发生改变, 这种异常表达和活性改变又与肿瘤细胞增殖和凋亡密切相关。离子通道与肿瘤的关系逐渐引起人们关注, 深入了解离子通道在肿瘤形成、发展和转移过程中的作用, 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。以下就这方面研究进展作一介绍。

一、与肿瘤相关的离子通道

(一) 钾离子通道 1984年 DeCoursey等在《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、黑色素瘤、前列腺癌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 (Day等, 1993)。随后 Wonderlin等在 1996年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 G₁ 期是必不可少的, 被阻断钾离子通道的肿瘤细胞将停滞在 G₀ ~ G₁ 期。

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

^{*} 国家自然科学基金资助课题 (30472019 30500620)

[△] 通讯作者

钾离子通道等^[1]。在这众多钾离子通道家族中,其中对 EAG (ether α -g α g α gene)钾离子通道研究比较深入,该通道属于电压依赖性钾离子通道,研究发现:转染了 EAG钾离子通道的哺乳动物细胞系可获得癌细胞特征,即丧失细胞间接触抑制,能够在低浓度血清下生长,更值得关注的是,将这些细胞注射到免疫缺陷小鼠体内可生长出具有侵袭性的肿瘤。综合以上实验结果,Parl等(1999)指出 EAG具有致癌潜能 (oncogenic potential)。在临床实验中该观点也在不断得到验证:用 EAG特异性单克隆抗体检测各种肿瘤,大约有 75%的肿瘤高表达 EAG^[2]。在癌前病变组织中, EAG同样高表达,巴瑞特氏 (Barrett's)食管被认为是食管腺癌的癌前病变,对患有 Barrett's食管的病人进行免疫组化检测发现,大约有 69%的病人人类 EAG相关基因 (HERG)高表达^[3]。这提示 EAG钾离子通道可能成为预测肿瘤发生的诊断标志。

用小鼠 eag同源染色体筛选人类海马 cDNA文库,分离得到了 herg基因。Herg基因 (human ether α -g α g α related gene)属于 eag家族,编码产物是一种电压门控型钾离子通道。该基因定位于人类 7号染色体上 (7p35-36),全长 55 kb 共有 16个外显子。外显子大小从 100 bp(11外显子)到 553 bp(15外显子)不等。Herg编码蛋白有 1159个氨基酸, N末端和 C末端均位于胞膜内。Herg基因编码延迟整流钾离子通道的快速激活成分 I_K的 α 亚单位。该亚单位由六个 α 螺旋的跨膜区 (S1-S6),一个孔区 (位于 S5和 S6之间)以及位于胞内的氨基端和羧基端组成。S1是电压感受区。氨基端由两个区域组成: eag区和近端区。Eag区包括 N端的前 135个氨基酸,它与细菌光感受器中起光合作用的黄蛋白相似,为 PAS (PerArntSim)片段,是氧感受器,细胞缺氧可调控 HERG钾离子通道;近端区定位在 135号氨基酸到 366号氨基酸上,与通道激活相关。羧基末端有一环状核苷酸结合片段。HERG钾离子通道是典型的电压门控性离子通道,由于电压依赖性快速灭活而表现出很强的内向整流活性,它通过控制胞内钾离子浓度而调节细胞膜电位,在神经系统中,其功能与调节冲动频率适应性有关;在心肌细胞中该通道介导的外向钾电流是心肌细胞动作电位 3期快速复极的主要电流。Jiang等(1994)通过候选基因定位法确定了 herg是先天性长 QT综合征 (LQTS)的致病基因之一。

Herg基因除了在人脑、肝脏、脾脏、心肌等组织

中表达外,也在其他各种正常组织表达,但仅发生在胚胎发育早期阶段,随后便被其他内向整流钾离子通道表达所取代。近年来,人们发现在许多肿瘤细胞系中,HERG钾离子通道表达显著上调,例如神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、腺癌、小细胞肺癌、垂体瘤、胰岛 B细胞瘤、单核细胞性白血病、子宫内膜癌等^[4]。在研究中人们发现,特异性阻断 HERG钾离子通道的药物可以抑制表达 herg基因的肿瘤细胞增殖。这一发现提示 herg基因和 HERG蛋白很可能成为抗肿瘤药物研发的新分子靶标。HERG与肿瘤关系的机制是什么呢?一般认为 HERG钾离子通道通过维持细胞膜电位处于去极化状态,使肿瘤细胞容易通过 G_i进入细胞周期增殖。其他的证据还有:(1)癌基因 src(蛋白酪氨酸激酶的持续激活形式)与 HERG钾离子通道活性相关 (Cayabyal等, 2002)。阻断 src会使 HERG电流减弱,激活内源性的 src可使该电流增大,改变通道激活的电压依赖性,减慢失活;(2)在一些原发肿瘤细胞中,存在一种 HERG蛋白 N端缺失变异体 HERG_{1B}在肿瘤细胞中,许多与癌症相关的基因都有变异体出现。人们发现,HERG电流在肿瘤细胞中表现出的快速失活动力学性质可能与 HERG_{1B}的出现有关。HERG_{1B}/HERG₁比例上调可以使处于 S期的细胞膜电位更加去极化,从而使细胞顺利通过 S期,进行分裂增殖。由于 HERG_{1B}是 HERG₁的 N端缺失体,所以它缺乏 PAS区,而 PAS是类似于 HIF-1的氧感受区,可在缺氧条件下上调基因表达活性,利于细胞存活。缺氧是肿瘤发生过程中主要特征之一,肿瘤增殖过程中发生缺氧,这时 PAS区感受到氧浓度下降,调节 HERG_{1B}/HERG₁比例降低,从而改变了 HERG激活曲线,使膜电位超极化,有利于肿瘤细胞耐受缺氧条件^[5];(3)HERG促进肿瘤细胞增殖与肿瘤坏死因子 (TNF- α)有关。HERG与 TNF受体 1 (TNFR1)在膜上共表达可增强细胞核转录因子 NF- κ B的活性。NF- κ B在胞内有许多重要功能,它可以做为载体,完成从胞浆向胞核转运任务,与细胞存活和增殖密切相关。人们在表达 herg基因的肿瘤细胞中发现 TNFR1有过表达现象,NF- κ B的活性明显增高^[6];(4)HERG钾离子通道与整合素受体之间功能性联系被认为可能与肿瘤侵袭有关 (Hofman等, 2001)。随后 Lastra et al等发现 HERG蛋白表达与结肠癌的侵袭和转移有关^[7];(5)在胶质细胞瘤中 HERG可促进血管内皮生长因子 (VEGF)分泌^[8];(6)HERG可影响肿瘤对化疗药

物的敏感性,我国陈淑珍等报道 HERG蛋白表达水平与肿瘤细胞对长春新碱、紫杉醇、羟喜树碱的化疗敏感性呈正相关,与阿霉素呈负相关,HERG通道阻断剂红霉素通过阻断 HERG钾离子通道抑制肿瘤细胞增殖,可提高肿瘤细胞对阿霉素化疗的敏感性^[9]。

有趣的是,在 H_2O_2 诱导的细胞凋亡实验中,稳定转染了 HERG钾离子通道的 HEK293 细胞比未转染的更容易发生凋亡^[10]。目前观点认为:它一方面可以促进细胞增殖,另一方面也可能介导细胞凋亡。这种矛盾的现象曾在 myc癌基因促细胞凋亡的实验中被发现(A skew等, 1991, Evar等, 1992)。

(二)钙离子通道和其他阳离子通道 钙离子通道在细胞周期中发挥着重要作用,参与细胞增殖和凋亡。Wan等(2000)报道在结肠癌细胞中发现电压依赖性 L型钙离子通道高表达。与此相应的是表皮生长因子信号的增强和癌细胞中 Ca^{2+} 浓度增加。T型钙离子通道被证实在癌细胞中是容量型 Ca^{2+} 的通透路径,在人星形细胞瘤、神经母细胞瘤、肾脏肿瘤上高表达,通过 siRNA干扰 T型钙离子通道的 α 亚单位可以抑制肿瘤生长^[11]。钙离子转运蛋白 1(CAT1)参与前列腺癌的进展过程,此通道基因受到雄激素的负性调控。1992年 Hoth和 Penner 记录到与钙库调控性钙离子通道(SOC)功能有关的一种电流——钙释放激活钙电流(Ca^{2+} release activated Ca^{2+} channel I_{RAC}),这种电流对 Ca^{2+} 有高度选择性。后来发现该通道是外钙入胞的重要通路,当胞内钙储存耗尽时,该通道被激活,胞内钙离子浓度得以恢复和维持;胞内 Ca^{2+} 增加时, I_{RAC} 受到抑制,胞内 Ca^{2+} 浓度达到稳定调节,使细胞增殖顺利进行。

关于其他阳离子通道:其中电压依赖性钠离子通道(VGSC)可改变胞内 Ca^{2+} 浓度,改变电压梯度,造成暂时性去极化状态,与肿瘤细胞的恶性度和转移性相关。该通道在神经胶质细胞瘤表达密度比正常的神经胶质细胞大 3~5倍。用钠离子通道阻滞剂河豚毒素可以减弱 T细胞的侵袭力。在大鼠前列腺癌细胞中电压依赖性钠离子通道决定着癌细胞的侵袭性,在体实验也表明该通道可以增加癌细胞转移,人体活组织检查发现,该通道可能作为人前列腺癌诊断的新标志^[12]。另外,人乳腺癌^[13]、子宫颈癌^[14]相继发现了电压依赖性钠离子通道的相同特点。其可能机制是通过改变细胞骨架,调节其他离子通道和基因转录及酶的活性来发挥作用。非

选择性阳离子通道也与细胞增殖和癌的发生有关,如 W issenb ael等报道由阳离子通道形成的暂时受体电位(TRP)与前列腺癌细胞增殖相关^[15]。

(三)氯离子通道 1990年 Jentsch等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、电介质转运、细胞 H^+ 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。

在氯离子通道与肿瘤关系研究中,其中对容量调节性氯离子通道的研究比较深入。容量调节性氯离子通道在多种肿瘤高表达,该通道阻滞剂可抑制肿瘤细胞增殖,其抑制细胞增殖的 IC_{50} 与抑制容量调节性氯离子通道的 IC_{50} 接近。该通道在人鼻咽癌增殖(Chen等, 2002)、小鼠视母细胞瘤转移(O'Reill等, 2002)中发挥重要作用,其参与细胞增殖过程的机制可能与调节容量下降(regulatory volume decrease RVD)有关。该通道还参与细胞分化过程,在胶质瘤细胞、血管平滑肌细胞及子宫颈肿瘤细胞得到证实。在宫颈癌细胞系、宫颈癌组织原代培养细胞、宫颈癌浸润的肿瘤细胞都有该通道的高表达,而在正常子宫颈细胞和人乳头瘤病毒转染的子宫颈细胞,该电流表达不增加。表明容量调节性氯离子通道参与了肿瘤恶变过程(Chou等, 1995, Shen等, 1996)。抑制该通道还可以抑制血管内皮细胞生长(Voets等, 1995, Maerens等, 2001)和血管生成(Manolopoulos等, 2000)。

氯离子通道还与肿瘤的多药耐药性有关。Pgp(P-glycoprotein)由多药耐药基因(MDR)编码,是细胞膜上一种能量依赖性药物排出泵,具有氯离子通道的功能,Pgp一旦与抗肿瘤药物结合,通过 ATP提供能量,利用 ATP羟化外排疏水化合物,将药物从胞内泵出胞外,降低胞内药物浓度,药物的细胞毒作用从而减弱或完全丧失,出现耐药现象。用氯离子通道阻滞剂封闭 Pgp可显著抑制药物外排作用,增加药物在胞内聚集,同时可极大地逆转肿瘤的耐药性,提高对药物敏感性。另外,维拉帕米、奎宁等也具有这种治疗作用^[19]。

其他与肿瘤相关的氯离子通道:在脑神经胶质瘤细胞表达一种独特的氯电流(GCC电流),在正常细胞中低表达或不表达,其表达量与肿瘤恶化程度成正相关。胞内氯离子通道 4(chloride intracellular channel 4, CLIC4)是 P53和肿瘤坏死因子 α (TNF α) 调控的氯离子通道,定位在线粒体和胞浆,是肿瘤治

疗的一个新分子靶标^[17]。钙活化氯离子通道 (CLCA)被证实是一种前凋亡蛋白,在结肠癌组织低表达,在正常结肠组织高表达,该通道可能是一类新的肿瘤抑制因子。

以上是和肿瘤相关的一些离子通道。但是如果把肿瘤的形成发展归因于某一类离子通道将是片面的,肿瘤的形成发展是由多个离子通道协同参与的过程,离子通道之间相互影响并发挥作用。

二、离子通道对肿瘤细胞影响的可能机制

目前,离子通道与肿瘤关系的具体机制仍不清楚,可能的机制是:离子通道通过改变细胞膜电位,参与细胞周期,改变胞内 Ca^{2+} 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。

(一) 细胞膜电位 膜电位与细胞增殖存在密切关系,分化完全的细胞膜电位处于超极化状态,一般不再增殖;而分裂增殖的细胞(如肿瘤细胞)其膜电位异常去极化。细胞进入分裂周期, G_1 期是一道“门槛”,越过这道“门槛”的能力取决于细胞膜电位。一般终末分化细胞在 G_0 期膜电位超极化,细胞处于静息状态;而肿瘤细胞膜电位绝对值平均比正常细胞小,相对去极化,很少进入 G_0 期,而是处于 $G_1 \sim M$ 期。目前认为:HERG钾离子通道使肿瘤细胞膜处于去极化状态,一方面使肿瘤细胞容易通过 G_1 期,另一方面可激活其他电压依赖性离子通道,如电压依赖性钾离子通道短暂激活后使钾离子外流增加,胞膜超极化,形成的胞内负电压吸引钙离子内流,胞内 Ca^{2+} 浓度增加,促进细胞增殖。与此同时为肿瘤细胞在 G_1 期早期经历一个短暂的超极化创造条件,胞膜超极化造成细胞内外电位差,促使 Cl^- 外流, K^+ 、 Cl^- 外流,胞外渗透压升高,胞内水分被吸引外流,细胞体积缩小,使细胞增殖早期形成一个短暂细胞体积收缩期,这一点对细胞增殖具有重要意义。

Wang等(1999)报道膜电位与凋亡的关系:凋亡抑制蛋白 Mcl1 可通过激活钾离子通道使胞膜超极化,发挥抑制凋亡作用。

膜电位与细胞分化也有关,主要调控细胞膜电位的离子通道电流变化反映了细胞分化程度,在心脏,HERG钾离子通道表达快速延迟整流钾电流 I_K ,它经历了一个明显的发育变化过程,在胎儿心脏占主导地位,而在成人阶段变得消散(Wang等,1999),在成人心肌细胞失去分化或变成肿瘤时, I_K 在所有钾离子通道的表达中重获主导地位(Yang等,1997)。HERG电流是神经母细胞瘤细胞膜静息

膜电位的主要调控电流, Arcangeletti等(1998)用维甲酸将该细胞培养 10~20 天后发现,HERG的主控地位被 $IRK1(Kir2.1)$ 所取代,而 $IRK1$ 是正常分化神经元细胞膜静息电位的主控电流。维甲酸是细胞分化诱导剂,该实验中离子通道的变化反应了癌细胞的分化程度,可见在癌细胞“弃恶从善”的过程中,离子通道扮演着重要角色。

离子通道(主要是电压依赖性钾离子通道)可能通过上述机制来调控胞膜电位从而影响细胞增殖、凋亡与分化,它们之间具体协调机制还有待进一步阐明。

(二) 参与细胞周期 细胞周期是一个复杂精细的过程,由周期素(cyclin)、周期素依赖性激酶(CDK)、周期素依赖性激酶抑制剂(CKI)等调控。 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等离子通道周期性表达不是细胞周期表达的“副产品”,而是参与细胞周期调控,并具有一定节律性。例如 EAG/ERG钾离子通道在 M/G_1 期高表达,在 S/G_2 期低表达,并具有细胞周期 Cyclin 酶依赖性。容量调节性氯离子通道阻滞剂使细胞周期停滞在 G_0/G_1 期,鼻咽癌细胞系 CNE-2 Z 细胞表达容量调节性氯离子通道,此通道的表达在 G_1 期较高,在 S 期下调,在 M 期又开始增加,该通道能够调节细胞周期进展(Chen等,2002)。

Piro等(1999)研究发现,在 EAG 上存在细胞周期调节蛋白 epsin 的结合位点,有 MAR MPF(促有丝分裂因子)等周期素依赖性激酶的结合位点。阻断钾电流和胞膜超极化,可导致周期素依赖性激酶抑制剂 P27 和 P21 的积聚(Ghian等,1999)。因此膜电位可能直接调控细胞周期依赖蛋白。

(三) Ca^{2+} Ca^{2+} 作为第二信使,参与许多信号转导通路,在细胞增殖和凋亡中发挥重大作用。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。 Ca^{2+} 入胞的基本实验证明:把人或鼠处于增殖期的成纤维细胞放置于低 Ca^{2+} 介质中,细胞处于 G_1 期而停止分裂(Santella等,1998)。细胞内 Ca^{2+} 浓度增高,促使肌动蛋白细丝(actin filament)解聚,从而解除对 Na^+/H^+ 交换体、 $Na^+-K^+-2Cl^-$ 共转运体的抑制,导致细胞体积增大,促进细胞增殖分裂。钙释放激活钙电流(I_{CRAC})、钙浓度变化、肌动蛋白网络解聚被认为是细胞增殖的首要条件(Ritter等,1997)。

对淋巴细胞研究发现,CD95 受体诱发的细胞凋亡往往伴随 I_{CRAC} 的抑制。而胞内钙活性的持久增高则可激活 caspase 和钙离子敏感 DNases,导致

线粒体破坏, 细胞色素 C 释放, 诱发细胞凋亡。从以上事实可以看出 Ca^{2+} 水平对细胞增殖和凋亡都具有重要意义: 当 Ca^{2+} 低水平时细胞不增殖, 达到一定水平时促进增殖, 超过一定水平后 Ca^{2+} 活性持续增高则促进凋亡。离子通道可能通过影响胞内 Ca^{2+} 浓度变化, 发挥细胞增殖调控作用。

(四) 细胞内 pH 肿瘤细胞生长往往伴随着细胞微环境低氧和低 pH 值。微电极测量证明, 肿瘤细胞外的 pH 值平均为 6.5~6.9, 正常细胞外 pH 值为 7.0~7.5 二者相差 0.5 个 pH 单位 (Vaupel 等, 1989)。

相比胞外酸性环境, 肿瘤细胞内的 pH 值要比正常细胞偏碱, 实验证明碱性环境适合胞内各种与细胞增殖相关的酶类发挥作用。肿瘤细胞比正常细胞代谢旺盛, 大量糖酵解、葡萄糖利用和乳酸生成产生了大量酸性代谢产物, 胞内高酸环境不利于各种酶类发挥作用, 导致 DNA 裂解, 细胞凋亡。所以, 为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 (1994) 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”。

(五) 细胞体积 一般来说细胞增殖时体积增大, 细胞凋亡早期则伴随着体积缩小。细胞体积增大是细胞增殖标志之一, 有丝分裂细胞必须体积加倍才能使分裂后的子代细胞维持正常体积。Dubois 等 (2004) 报道在神经母细胞瘤和神经胶质瘤, 细胞增殖速率和细胞体积变化之间存在精确关系, 在一定的细胞体积窗内 (体积增加范围) 最适宜细胞增殖, 超过这个范围, 细胞增殖速率随之减慢。

细胞在分裂前合成大量生物大分子, 细胞体积的变化可通过影响胞内生物大分子的立体构象、活性和相互作用几率, 从而影响细胞增殖和分裂的信号转导通路 (Elli 等, 2001)。细胞生长 (细胞体积变大) 与增殖 (细胞数目增加) 是由两个独立但相互联系信号通路调控——雷帕霉素 (Rapamycin) 靶向的 TOR 通路和促有丝分裂因子激活的蛋白激酶通路 (MAPK)。在细胞膜水平, 促有丝分裂因子可激活 NHE ($Na^{+}-H^{+}$ 交换体), 伴随激活 $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$ 共转运体, 结果导致细胞体积增大。细胞体

积增大后可促进 Cl^{-} 和 K^{+} 外流, 后者调节细胞体积缩小, 以负反馈抑制细胞体积过度增大。Schliess 等 (1992) 报道细胞体积增大可刺激蛋白激酶 Erk-1 和 Erk-2, 后者参与细胞周期调控。

当细胞外的渗透压改变时, 离子通道通过调节细胞体积以应对内环境改变来适应增殖。氯离子通道在细胞容量调节方面发挥中枢性作用。调节容量下降 (regulatory volume decrease, RVD) 是指细胞外低渗压力使细胞膨胀后, 细胞通过自身调节机制使其容量下降。RVD 过程伴有钾离子通道、容量调节性氯离子通道激活和水、KCl 流出。在鼻咽癌细胞系发现不同的细胞周期时相 RVD 能力不同, 提示 RVD 参与细胞周期。

病理状态下细胞皱缩是凋亡早期的形态变化, 这种凋亡早期的皱缩称为凋亡性容量下降 (apoptotic volume decrease, AVD)。AVD 产生的机制可能与钾离子通道和容量调节性氯离子通道过度激活有关。应用各种容量调节性氯离子通道阻滞剂可以抑制 AVD 的产生, 从而抑制凋亡。另外, 抑制酪氨酸激酶可抑制容量调节性氯电流产生, 抑制酪氨酸激酶的磷酸化则增加该电流; 也有发现细胞外低渗可激活容量调节性氯离子通道, 同时使 Bcl_2 表达增加。

就目前的研究进展而言, 离子通道与肿瘤的关系可以简单概括为: 生长因子 (如 GH, EGF, Insulin, GF1 等) 通过信号转导通路直接或间接作用于离子通道, 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, 从而影响肿瘤细胞的增殖、凋亡和分化。另外发现, 离子通道与肿瘤细胞的转移侵袭^[7, 18]、肿瘤血管的形成^[8]也有一定的关系。

三、离子通道作为治疗肿瘤新靶标的前景及存在的问题

分子肿瘤学的发展使人们认识到癌变的发生是因为调控细胞生长与死亡的分子信号从细胞表面向核内转导过程中某些环节发生病变, 使细胞生长失去正常调控。以这些病变环节为靶点的抗癌药物有望成为高效低毒的新型抗癌药物, 因为从理论上它们可以区分癌细胞和正常细胞, 干扰癌变的根本环节, 起到选择性治疗作用。目前肿瘤治疗的靶标有: 酶、基因、受体等。

离子通道作为细胞膜上的蛋白质, 在癌细胞和正常细胞中差异性表达, 可调控肿瘤增殖和凋亡, 并参与肿瘤恶化与转移, 在体实验发现, 离子通道阻断

剂可抑制肿瘤生长。上述特性使离子通道有望成为肿瘤治疗的靶标。目前作为生化调节剂,红霉素等钾离子通道阻断剂可能用于临床;作为肿瘤化疗药物,离子通道毒素——氯毒素(ch protoxin CTX)有望成为治疗神经胶质瘤的化疗药物。钙离子通道阻断剂在多药耐药性的研究已经得到证实,但是由于剂量和严重的心血管毒性,还没有用于临床,改造后的右旋维拉帕米及去甲维拉帕米有望进入临床。奎宁是非选择性的钾离子通道阻断药,其对钠离子通道也有阻断作用,在体外能够逆转肿瘤细胞的多药耐药性^[19]。

通过离子通道治疗肿瘤还有很长的路要走,需要解决很多问题,如:对离子通道与肿瘤关系的具体机制仍缺乏足够深入的认识;目前关于离子通道在活体水平研究报道相对较少;缺乏低毒高效和高选择性的离子通道阻断剂^[20]等。相信,随着研究的深入,以上问题会逐步得到解决,离子通道将应用于肿瘤的诊断和治疗,成为诊断肿瘤早期发生和恶性转移的标志蛋白;通过控制离子通道来抑制肿瘤的增殖和转移,开发出一批治疗肿瘤的新型药物。

参 考 文 献

- 1 Wang Z. Role of K⁺ channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. *Pflugers Arch* 2004 448: 274 ~ 286
- 2 Stühmer W, Alves F, Hartung F et al. Potassium channels as tumour markers. *FEBS Lett* 2006 580: 2850 ~ 2852
- 3 Lastrañoli E, Taddei A, Messerini L et al. hERG1 channels in human esophageal: evidence for their aberrant expression in the malignant progression of Barrett's esophageal. *J Cell Physiol* 2006 209: 398 ~ 404
- 4 Arcangeli A. Expression and role of hERG channels in cancer cells. *Novartis Found Symp* 2005 266: 225 ~ 232
- 5 Crociani Q, Guasti L, Balzi M et al. Cell cycle-dependent expression of HERG1 and HERG1B isoforms in tumor cells. *J Biol Chem* 2003 278: 2947 ~ 2955
- 6 Wang H, Zhang Y, Cao L et al. HERG K⁺ channel a regulator of tumor cell apoptosis and proliferation. *Cancer Res* 2002 62: 4843 ~ 4848
- 7 Lastrañoli E, Guasti L, Crociani Q et al. Herge gene and HERG1 protein are overexpressed in colorectal cancers and regulate cell invasion of tumor cells. *Cancer Res* 2004 64: 606 ~ 611
- 8 Masi A, Becchetti A, Restano-Cassulini R et al. hERG1 channels are overexpressed in glioblastoma multiforme and modulate VEGF secretion in glioblastoma cell lines. *Br J Cancer* 2005 93: 781 ~ 792
- 9 Chen SZ, Jiang M, Zhen YS. Correlation of HERG K⁺ channel protein expression to chemosensitivity of tumor cells to doxorubicin and its modulation by erythronycin. *Acta Zhenji* 2005 24: 924 ~ 929
- 10 Han H, Wang J, Zhang Y et al. HERG K⁺ Channel Conductance Promotes H₂O₂ induced Apoptosis in HEK293 Cells. *Cellular Physiol Biochem* 2004 14: 121 ~ 134
- 11 Panner A, Wurster RD. T-type calcium channels and tumor proliferation. *Cell Calcium* 2006 40: 253 ~ 259
- 12 Diss K, Stewart D, Pani F et al. A potential novel marker for human prostate cancer: voltage-gated sodium channel expression in vivo. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005 8: 266 ~ 273
- 13 Fraser SP, Diss K, Chioni AM et al. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 2005 11: 5381 ~ 5389
- 14 Díaz D, DeGadillo DM, Hernandez-Gallegos E et al. Functional expression of voltage-gated sodium channels in primary cultures of human cervical cancer. *J Cell Physiol* 2007 210: 469 ~ 478
- 15 Wissenbach U, Nämeyer B, Himmerkus N et al. TRPV6 and prostate cancer: cancer growth beyond the prostate correlates with increased TRPV6 Ca²⁺ channel expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 322: 1359 ~ 1363
- 16 Vaalburg W, Hendrikse NH, Elsinga PH et al. P-glycoprotein activity and biological response. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005 207: 257 ~ 260
- 17 Suh KS, Muth M, Gerdes M et al. CLIC4, an intracellular chloride channel protein, is a novel molecular target for cancer therapy. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005 10: 105 ~ 109
- 18 Schwab A, Nechiporuk-Zboy V, Fabjan A et al. Cells move when ions and water flow. *Pflugers Arch* 2006 453: 421 ~ 432
- 19 陈淑珍, 甄永苏. 离子通道阻断药. 见: 甄永苏. 抗肿瘤药物的研究与开发. 第一版. 北京: 化学工业出版社, 2004 442 ~ 455
- 20 Schonherr R. Clinical relevance of ion channels for diagnosis and therapy of cancer. *J Membr Biol* 2005 205: 175 ~ 184