

DOI: 10.13376/j.cbls/2014154

文章编号: 1004-0374(2014)10-1073-11

离子通道与肿瘤相关性的研究进展

谢 琴^{1,2}, 高召兵^{1*}

(1 中国科学院上海药物研究所受体结构重点实验室, 上海 201203; 2 南昌大学药学院, 南昌 330006)

摘 要: 离子通道是一类对离子具有选择通透性跨膜的生物大分子。一些离子通道在肿瘤细胞中表达异常, 并在细胞癌变、侵袭和转移等方面起着重要作用; 另外, 作用于离子通道的药物被发现可以逆转多药耐药, 因而离子通道可作为潜在的抗肿瘤靶点。就离子通道与肿瘤相关性研究予以综述。

关键词: 离子通道; 肿瘤; 多药耐药性; 药物靶标

中图分类号: Q25; R730.23 **文献标志码:** A

Progress in research on correlation between ion channels and tumors

XIE Qin^{1,2}, GAO Zhao-Bing^{1*}

(1 Key Laboratory of Receptor Structure, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 2 College of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Ion channels are pore-forming transmembrane proteins. The abnormal expression of ion channels has been found in the membrane of some tumor cells. Ion channels play important roles in the proliferation, migration and invasion of the tumor cells. In addition, some drugs targeting ion channels may suppress the multidrug resistance. Thus, ion channels might be used as potential drug targets of tumors. Here, we provide a review on correlation between ion channels and tumors.

Key words: ion channel; tumor; multidrug resistance; drug target

离子通道是一类对离子具有选择通透性的跨膜生物大分子, 调节机体多种生理活动, 如神经肌肉的兴奋、细胞增殖、学习和记忆。离子通道功能紊乱, 离子失衡可诱发多种疾病, 如癫痫、心律失常和糖尿病等。有学者将这些和离子通道功能紊乱相关的疾病称为“通道病”^[1]。离子通道与疾病的关系是生物医学基础研究的热点之一。

肿瘤是严重威胁人类健康和生命的重大疾病, 涉及多种因素、多个步骤的复杂生物学过程。首先是细胞内癌基因、抑癌基因及其他相关调节基因突变, 使细胞基因组失去稳定性, 导致细胞生长失控; 当肿瘤大小超过 1~2 mm 时会出现血管新生, 进一步促进肿瘤生长; 最后, 肿瘤细胞可发生局部组织浸润和远处转移, 并继续生长形成新的同样性质的继发瘤。肿瘤相关基因表达、缺失或(和)突变常常是通过细胞膜信号转导系统和细胞膜离子通道来实现^[2]。细胞膜离子通道在细胞癌变、侵袭和转移

的相关信号转导以及基因表达等方面起着重要作用, 在细胞癌变、侵袭和转移过程中常伴有细胞膜离子通道结构和功能的异常^[3]。因此, 肿瘤也被认为是一种“通道病”。本文就离子通道在肿瘤发生、发展各个阶段及防治中的进展作一综述。

1 离子通道与肿瘤的发生

随着对肿瘤发生的深入研究, 人们逐渐认识到几乎所有癌基因、抑癌基因的功能效应最终都会聚到细胞周期机制。许多癌基因、抑癌基因直接参与

收稿日期: 2014-02-18; 修回日期: 2014-03-04

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2013CB910604); 国家自然科学基金专项(61327014); 国家自然科学基金优秀重点实验室专项(81123004)

*通信作者: E-mail: zbgao@simm.ac.cn; Tel/Fax: 021-20239067

细胞周期调控或者本身就是细胞周期调控机制的主要成分, 它们的突变导致细胞周期的失控, 使细胞获得以增殖过度、凋亡减少为主要形式的失控性生长特征^[4]。多种离子通道通过特定机制参与肿瘤的发生, 影响肿瘤细胞增生和凋亡^[5-7]。钾、氯、钙、钠等离子通道在肿瘤发生中发挥重要作用, 下面分别对其进行简要介绍。

1.1 钾通道

1.1.1 钾通道与肿瘤细胞增生

钾离子通道参与肿瘤细胞增生调节的最有力证据在于不同类型的肿瘤细胞中均发现有钾离子通道的过度表达, 主要为电压门控钾通道、内向整流钾通道、钙激活钾通道及双孔钾通道。

1.1.1.1 电压门控钾通道

电压门控钾通道(Kv)成员众多, 是维持静息膜电位最重要的离子通道, 钾离子外流引起细胞膜电位超极化, 钾离子内流则引起去极化。细胞膜电位与细胞增生的关系非常密切: 不增殖细胞的膜电位一般处于相对超极化, 而增生活跃细胞(如肿瘤细胞)的膜电位则处于相对去极化状态^[8]。

多个电压门控钾通道亚家族在肿瘤细胞中均有表达或过度表达, 如 ERG、Kv2、KCNQ、EAG^[9-10]。2004年, Suzuki 和 Takimoto^[11]发现 Kv2.1-Kv9.3 在不同类型子宫癌细胞中高表达并影响其增生。ERG 亚家族与细胞增生关系密切。在人子宫内膜癌细胞、人急性白血病细胞和肺癌细胞中, ERG1 (HERG1) 基因表达明显上调^[12-14]。HERG 在肿瘤细胞中过度表达机制被认为是原癌基因 *v-src* (蛋白激酶 *src* 的活化形式) 能磷酸化 HERG 并诱导其介导的电流增加, 因此, 推测 HERG 是 *ras-c* 信息通路的重要一环。另有文献报道在一些肿瘤细胞中, HERG 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 受体共同表达在细胞膜上, 并且 HERG 可直接作用于 TNF- α 受体而加强 TNF- α 的作用^[13]。最新研究显示, HERG 可能参与整合素调节, 抑制 HERG 可抑制结肠癌细胞增长, 并能抑制血管生成^[15]。通过阻断 KCNQ 通道可抑制人肺癌细胞 A549 生长并能降低其转移^[16]。EAG1 在脑部与外周组织表达正常, 但在人类一些癌症细胞中表达水平显著增加, 抑制 EAG1 明显减弱细胞的扩增, 过表达 EAG1 增加细胞的扩增^[17], 如在人类结肠癌 T84 细胞中阻断 EAG1 具有抑制 T84 细胞增生的功能^[17-18]。在人类乳腺癌 MCF-7 细胞中也证实 EAG1 活性与表达量都增加且促进细胞增殖, 提示 EAG1 在细胞扩增机制中起重

要的作用^[19]。此外, EAG 另一成员 EAG2 在成神经管细胞瘤中高表达, 并通过调节有丝分裂进而调控肿瘤细胞增生^[20]。电压门控钾通道在多种肿瘤细胞中的异常表达证明其参与肿瘤细胞的增生。

1.1.1.2 内向整流钾通道

内向整流钾通道主要包括 ATP 敏感钾通道 (K_{ATP}) 和 G 蛋白门控通道 (GIRK)。 K_{ATP} 参与肿瘤发生的证据是 K_{ATP} 敏感钾通道的激活或阻断可影响肿瘤细胞的生长, 如在人膀胱肿瘤细胞 HTB-9 应用 K_{ATP} 通道阻断剂格列本脲 (Glibenclamide) 后处于 G_0 期的肿瘤细胞比例明显上升, 同时细胞 DNA 合成明显下降, 说明在阻断 K_{ATP} 的同时也抑制肿瘤细胞生长分裂^[21]。MCF-7 细胞从 G_0/G_1 到 S 期周期转变依赖于 K_{ATP} , 且 K_{ATP} 上调神经肽生长激素抑制素^[22]。但在另一项研究中, K_{ATP} 开放剂色满卡林 (Cromakalim) 也可抑制人神经胶质细胞瘤细胞生长^[23], 这说明 K_{ATP} 的作用可能是多方面的。GIRK 也与肿瘤发生有一定关系。GIRK 在人类乳腺癌与肺癌中高表达并参与肿瘤细胞增生^[24-25]。内向整流钾通道的异常表达, 特别是激活剂或阻断剂影响肿瘤细胞生长表明该类型通道与肿瘤发生的密切关系。

1.1.1.3 钙激活钾通道

钙激活钾通道的开放受胞内外钙离子浓度调节且具有电压敏感性。大电导钙激活钾通道 (BK) 在神经胶质细胞瘤上表达明显增加, 与肿瘤恶性程度正相关^[26]。在星型胶质细胞瘤上应用 BK 阻断剂可抑制其增生^[27]。BK 对胞内钙浓度改变敏感, 它作为胞内多条信息通路的交叉点可能在细胞增生、凋亡和转移中都有一定作用。

1.1.1.4 双孔钾通道

K_{2p} 通道家族成员 TASK-3 在乳腺癌、肺癌与卵巢癌中过度表达, 且细胞过度表达 TASK-3 增加肿瘤发生的概率^[28-29]。另一个 K_{2p} 亚家族成员 TREK-1 在人前列腺癌细胞 (LNCaP) 中高表达, 而在正常前列腺上皮细胞中无表达, TREK-1 抑制剂使 LNCaP 增长速率下降, 这表明 TREK-1 与前列腺肿瘤增生有一定关系^[30]。Park 等^[31]在 2013 年发现一种机械敏感 K_{2p} 通道 TREK-2 在膀胱癌 253J 细胞中表达, 干扰 TREK-2 表达使细胞周期蛋白 P21 与 P53 表达显著升高, 而细胞周期蛋白 D1 与 D3 表达降低, 进而影响细胞增殖。

1.1.2 钾通道阻断剂与肿瘤细胞增生

在肿瘤细胞中, 钾通道阻断剂抑制肿瘤细胞增生, 表明钾通道参与肿瘤的发生。如在前列腺癌细

胞 AT-2 中, 维拉帕米 (Verapamil) 在抑制钾电流的同时也抑制 AT-2 的增殖^[32]; 在人胃癌细胞中, HERG 特异性阻断剂西沙必利 (Cisapride) 可显著抑制胃癌细胞生长^[33]。在不同肿瘤细胞中抑制其增殖的钾通道阻断剂亦有所不同, 表 1 列出了对部分肿瘤细胞株增生有抑制效应的钾通道阻断剂。

1.1.3 钾通道参与调节细胞增生的机制

钾通道参与调节细胞增生的机制目前仍不清楚, 但一般认为可能通过影响细胞周期、细胞膜电位、钙离子信号、细胞体积、细胞内外环境 pH 等来调节细胞增生^[45-46]。(1) 钾通道调节细胞增生是通过调控细胞周期某一位点 (G_1 、 G_1/S 、 G_2/M 等) 而起作用^[47]。钾通道活性在 G_1 期最大, 随后逐渐减小并在 S 期降到最小。在 A549 细胞中发现使用 Kv 阻断剂马格毒素 (Margatoxin) 可阻止细胞扩增, 其机制主要通过调节细胞周期 G_1 期, 增加 P21^{waf1/cip1} 表达并降低细胞周期蛋白激酶 4 与周期蛋白 cyclin D 的表达^[39]。有研究同样证实乳腺癌细胞 MCF-7、人神经胶质瘤细胞 U87 和 U251 以及白血病细胞 HL-60 中, 钾离子通道参与调控细胞周期 G_1 期^[48-50]。Chittajllu 等^[51]在对少突胶质母细胞瘤 OPS 细胞的研究中发现, 一种由 Kv1.3 和 Kv1.5 过度表达引起的外向钾电流可调控细胞周期 G_1/S 期转换, 并在后期前列腺癌细胞研究中得到证实^[52]。另有研究发现在人类结肠癌细胞 LoVo 中阻断钙激活钾离子通道, 可增加 CDC2 蛋白磷酸化水平, 加强细胞的 G_2/M 期阻滞作用^[53]。2014 年, 有学者证实阻断 Kv 和 K_{ATP} 通道显著性地抑制神经胶质瘤 U87-MG 的增生, 推测其主要机理为阻止 U87-MG 细胞周期 G_0/G_1 转换^[54]。(2) 钾离子通道表达增加和开放促使钾离子外流, 细胞处于超极化, 直接影响多种氨基酸转运体的电荷分布, 使进入胞内氨基酸增加, 促进蛋白质合成, 进而引起肿瘤细胞增殖加快。(3) 调节钙离子信号。细胞处于超极化状态使 Ca^{2+} 进入胞内的驱动力增加, 大量 Ca^{2+} 进入细胞内, 胞内 Ca^{2+} 浓度升高有利于 Ca^{2+} 相关信号转导, 进而引起肿瘤细胞增殖加快。(4) 钾通道通过影响细胞体积而调节细胞增生和凋亡。四乙铵 (tetraethylammonium, TEA) 阻断钾外流引起细胞体积增大的同时伴随着增生的减弱, 如细胞体积增大达 25% 时增生则完全停止, 这与钾外流引起细胞体积减小诱发细胞凋亡的研究结果一致^[55]。(5) 调节 pH 值。肿瘤细胞生长往往伴随着细胞微环境低 pH 值, 酸性环境可激活 Na^+/H^+ 与 Na^+-K^+-ATP 酶交换体, 上调钾离子

通道功能, 促使 K^+ 外流。Pappas 等^[56]发现钾离子通道抑制剂可以导致细胞内酸化, 抑制细胞增殖。

1.1.4 钾通道与细胞凋亡

钾通道参与细胞凋亡过程, 一般认为钾离子外流增加使胞内钾离子浓度降低, 触发细胞凋亡^[57]。选择性 K^+ 转运载体缬氨霉素 (Valinomycin) 可在诸如胸腺细胞、淋巴细胞等多种肿瘤细胞中诱导凋亡发生^[58]; 钾通道阻断剂 4-AP 可以抑制白血病细胞凋亡^[59]; 在对神经细胞凋亡研究中还发现, 应用 TEA 阻断一种在神经细胞广泛表达的电压门控钾电流 I_K (外向延迟整流钾电流), 可阻止多种因素诱导的细胞凋亡, 并证明此作用与钠离子内流及钾离子流失致胞内钙水平变化无关^[60]。值得注意的是, 在另一项研究中虽认可钾通道在细胞凋亡中起着重要作用, 但其机制可能与钾通道开放增加或抑制致胞内钙水平的改变有关^[61]。因钾通道种类繁多, 究竟是哪种或哪几种钾通道参与细胞凋亡的调节目前仍不清楚, 但一般认为主要是电压门控钾通道和钙激活钾通道^[62-63]。

1.2 氯离子通道

氯离子通道分类较复杂, 一般认为包括电压门控 (CLC)、肿胀激活 (SACC)、钙依赖 (CLCA) 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 激活氯通道等多种^[64]。增殖细胞功能性氯通道表达增加, 如 1999 年, Soroceanu 等^[65]在人恶性神经胶质细胞瘤细胞中发现一种 CLC (对氯代毒素 Chlorotoxin 敏感) 表达上调, 而在周围正常组织中不表达; Chlorotoxin 阻断此通道可抑制肿瘤细胞对周围组织的侵袭, 说明氯通道在细胞周期中扮演着重要角色。

氯离子通道在细胞凋亡中亦有一定作用。Kim 等^[66]在对环孢霉素 A (CsA) 诱导的人肝肿瘤细胞 (HepG2) 凋亡的研究中发现, CsA 可激活 CLCA 促使氯外流, 而 CLCA 的阻断剂 (NFA、NPPB、DIDS) 可显著抑制 CsA 诱导的凋亡。同样, GABA 诱导的兴奋性细胞凋亡增强也可被氯通道阻断剂抑制; 氯通道阻断剂 NPPB 能增加低渗溶液所致的胰腺癌细胞杀伤能力, 减少凋亡^[67]。氯离子通道参与细胞凋亡机制尚未阐明, 推测与胞内氯离子外流伴随胞内水分的流失引起细胞体积缩小有关^[2]。

1.3 钙离子通道

钙离子通道分类及命名目前尚未统一, 本文涉及的有电压依赖性钙通道 (VOCs)、钙释放激活的钙通道 (CRAC 或 SOC) 等。其中 VOCs 最为重要, 普遍存在于各种组织中, 是钙内流的主要途径, 又

表1 抑制肿瘤细胞增生的钾通道阻断剂

肿瘤细胞	钾通道阻断剂
鼠恶性淋巴细胞	奎宁丁、4-氨基吡啶、四乙铵 ^[34]
小鼠肥大细胞瘤	4-氨基吡啶、四乙铵 ^[35]
视网膜神经胶质细胞瘤	4-氨基吡啶、四乙铵 ^[36]
兔施旺细胞瘤	四乙铵、4-氨基吡啶、奎宁丁 ^[37]
膀胱癌细胞 HTB-9	格列苯脲 ^[21]
肺癌细胞NCI-H82、NCI-H146	维拉帕米 ^[38]
肺癌细胞 A549	马格毒素 ^[39]
肾小管上皮细胞癌 SV40	四乙铵 ^[40]
黑色素瘤细胞	四乙铵、3',5'-环磷酸腺苷 ^[41]
粒细胞性白血病	4-氨基吡啶 ^[42]
人乳腺癌细胞	地喹氯铵、胺碘酮、他莫昔芬 ^[43]
人直肠癌细胞	顺铂 ^[33]
肝癌细胞 H35	格列苯脲、4-氨基吡啶、维拉帕米 ^[44]

分为 L、T、P、Q、R 等亚型。学者探究钙通道表达对肿瘤细胞的影响：如在前列腺癌、胶质细胞瘤、神经细胞瘤、乳腺癌细胞、视网膜细胞瘤等细胞中电压门控 T 型钙通道 ($Ca_v3.2$) 表达增多^[68]；电压门控 L 型钙通道 ($Ca_v1.2$) 在结肠癌上皮细胞上表达比周围正常组织明显增加^[69]；Vanden Abeele 等^[70]报道在人前列腺癌上皮细胞中存在两种不同的 SOC，其一为 SOCcc，可被 IP_3 激活，其二为 SOCCIF，可被 PLA2 激活。

瞬时感受器电位 (transient receptor potential, TRP) 通道超家族包括众多成员，主要介导 Ca^{2+} 、 Na^+ 等阳离子流。TRPV6 (又称 CaT1 和 CaT-L) 主要存在于正常肾上皮细胞和肠细胞等具有分泌功能的细胞，对钙离子有选择通透性，参与钙离子的重吸收，有学者认为其是 CRAC 的一部分^[71]。在上皮起源的肿瘤，如前列腺癌、乳腺癌和卵巢肿瘤细胞上 TRPV6 表达丰富，而正常组织无表达^[72-73]。TRPM7 在乳腺癌表达上调，TRPM8 在乳腺癌、前列腺癌、肺癌和皮肤癌中表达上调，而 TRPC1 在部分前列腺癌，TRPM1 与 TRPM5 在黑色素瘤中表达下调^[74-77]。以上研究说明，TRP 通道可能参与肿瘤形成。

钙离子对细胞增生和凋亡的作用比较复杂，多种因素最终均可通过蛋白激酶 C 进而激活 CRAC，使胞内钙库释放钙离子。钙离子通过 SOCs 进入胞浆被认为是促使结肠癌细胞增生的关键性信号转导机制^[78]。胞内钙离子增加引发的效应目前仍有争议，一般认为钙离子增加可促进 Na^+/H^+ 交换和 $Na^+K^+/2Cl^-$ 交换机制的激活，并且激发细胞增生相关基因表达，促进细胞增生。钙离子对凋亡调节的

作用机制被认为是抑癌基因在细胞凋亡中发挥作用，如钙离子通道阻断剂通过诱导人类抑癌基因 P53 增加结肠癌细胞凋亡^[79]。2013 年，Kondratskyi 等^[80]发现钙离子通过调节自我吞噬过程调节细胞凋亡。胞内钙离子增加或减少均可促进细胞凋亡，胞内钙水平的改变是推进细胞凋亡的关键性因素，因此，钙离子通道在肿瘤发生、发展中的角色值得进一步深入研究。

1.4 钠离子通道

电压门控钠通道 (VGSC) 在某些肿瘤细胞上表达异常，可能调控肿瘤生长^[81]。酸敏感离子通道 (ASICs) 介导钠离子流，其广泛分布于哺乳动物的外周和中枢神经系统 (但胶质细胞除外)，被认为与感觉调制和学习记忆有关。神经胶质细胞瘤是死亡率和发生率较高的一种脑内肿瘤，其病程进展较快。与一般研究结果相反，在胶质细胞瘤中未发现对其他肿瘤细胞增生起作用的 K^+ 、 Cl^- 通道的上调，而在 4 种高分化人胶质细胞瘤细胞 (CH235、CRT、SKMG-1 和 U251-MG) 上发现酸敏感钠通道表达 ($ADCI_{1,2}$)，而在低分化和正常胶质细胞上则无^[82-83]。因此，推测酸敏感钠通道可能与高分化肿瘤细胞的快速生长有关。

1.5 电压门控质子通道 Hv1

肿瘤细胞代谢旺盛，大量糖分解产生许多酸性代谢物。肿瘤低 pH 值微环境对肿瘤细胞的生长、迁移等起着重要作用。Hv1 是离子通道中一个重要成员，参与细胞内 pH 值调节，与肿瘤细胞增生关系密切。Hv1 在结肠癌细胞中高表达，而在正常结肠细胞与增生性息肉中无表达或低表达。Hv1 通道

可通过调节 NADPH 氧化酶来补偿细胞所丢失的质子,而抑制 Hv1 表达可降低细胞增生^[84]。另外, Hv1 参与肿瘤增生在胶质瘤细胞中也得到验证, Hv1 在高转移的胶质细胞瘤细胞 SHG-44 中高表达,抑制其活性可阻止 SHG-44 细胞增生,加速 SHG-44 细胞凋亡并抑制转移^[85]。

1.6 其他可能有关的通道

P2X 通道是被 ATP 激活的阳离子通道(对 Ca^{2+} 和 Na^+ 通透),通道开放可引发诸如细胞增生、凋亡和细胞因子分泌等生理效应。2002 年,Adinolfi 等^[86]在 B 型白血病细胞上发现 P2X7 表达上调。2005 年,Slater 等^[87]发现 5 年内发生癌变的前列腺组织早期便能检测到 P2X1、P2X2 和 P2X7 通道。P2X5 和 P2Y11 参与膀胱癌、前列腺癌细胞凋亡过程^[88-89]。P2X7 增加人神经胶质瘤细胞凋亡^[90],其机制被认为是通过调节表皮生长因子或 mTOR 信号通路调节肿瘤细胞凋亡^[91]。上述研究说明,这些 ATP 激活通道参与肿瘤形成与凋亡,并有可能作为某些肿瘤的早期诊断指标。

2 离子通道与肿瘤转移和新生血管形成

转移是恶性肿瘤重要的生物学特征,恶性程度越高越易转移。在不同恶性程度的同一类肿瘤中,表达的离子通道在类型和数量上可能有区别,说明离子通道与肿瘤细胞侵袭和转移有密切关系。如在对人非小细胞肺癌的研究中发现, GIRK1 与恶性程度相关, GIRK1 高表达的患者淋巴结转移相对于低表达患者显著升高,而存活率比低表达者显著降低^[24],这一结论在乳腺癌中也得到证实^[92]。小电导钙激活钾通道 SK3 在肿瘤转移中扮演重要角色, SK3 在乳腺癌细胞 MDA-MB-435 中高表达,而小分子 RNA 干扰 SK3 阻止 MDA-MB-435 转移,被认为主要与反馈环路调节膜电位和钙电流有关^[93]。SK3 影响细胞转移,主要可能与 SK3 改变细胞容积以及参与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-2, FGF-2)信号通路有关^[94-95]。电压门控钾通道与肿瘤恶性程度和转移也有一定关系。在恶性程度较低的 LNCaP 细胞系中,电压门控钾电流明显较恶性程度高的 PC-3 细胞系大^[96];在肝肿瘤细胞 H35 中, Kv 通道选择性阻断剂 4-AP (5 mmol/L) 可显著抑制 H35 与内皮细胞黏附,而 Iberiotoxin (BK 选择性阻断剂) 和 Glibenclamide (K_{ATP} 选择性阻断剂) 无此作用,说明 Kv 通道在 H35 与内皮细胞的黏附过程中起重要作用,而 BK 和 K_{ATP} 则相对不重

要^[63]。在人类结肠癌细胞中, HERG 通道影响结肠癌细胞侵袭与转移^[97]。

对 VGSC 在前列腺癌细胞表达的研究也得出类似的结果,恶性程度高、侵袭能力强的 C4、C4-2 细胞的 VGSC 表达相对于低侵袭能力的 LNCaP 细胞明显升高,而 tetrodotoxin (TTX) 可抑制前两者的侵袭;而将 $\text{Na}_{\text{v}1.4}$ 表达在上述 3 种细胞上可大幅度提高其侵袭能力,同样, TTX 可阻断这种升高^[98]。值得注意的是, Djamgoz 等^[99]在 2001 年首次发现 VGSC 高表达、恶性程度较高的前列腺癌 MAT-LyLu 细胞具有明显趋电生长特性,而 VGSC 低表达、恶性程度低的 AT-2 细胞则无此特性,并且 MAT-LyLu 细胞趋电生长可被 TTX 抑制,被 VGSC 开放剂 veratridine 加强。因此, VGSC 可能与 MAT-LyLu 细胞趋电生长和恶性程度高有关。Roger 等^[100]于 2004 年在恶性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 上发现一种 VGSC,对钙离子通道抑制剂敏感,而对 TTX 不敏感,并证实其在癌细胞侵袭中起重要作用。以上证明了 VGSC 在肿瘤细胞的侵袭与转移中起重要作用。

氯离子通道在神经胶质瘤中主要通过改变细胞形状与体积发挥作用,而在正常细胞中不表达或低表达。值得注意的是,氯离子通道 CLC-3 结合在神经胶质瘤脂筏结构域,抑制 CLC-3 可减弱细胞转移能力^[101]。在肺内皮细胞上表达的氯通道 CLCA (hCLCA2、mCLCA1、mCLCA5、bCLCA2) 在肿瘤血源性肺转移中起着重要作用,肿瘤细胞表达的整合素 β -4 与 CLCA 特异性结合是肿瘤细胞与血管内皮细胞黏附的关键性因素^[102],说明氯离子通道与癌细胞转移有关,并有可能成为肿瘤治疗的一个新靶标。

Hv1 与肿瘤细胞的侵袭与转移密切相关。在转移能力强的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中, Hv1 的表达相对于低转移能力的 MCF-7 细胞明显升高,抑制 Hv1 表达可显著降低 MDA-MB-231 细胞的转移与入侵,提示 Hv1 可能作为乳腺癌诊断指标或者治疗靶标^[103-104]。

胞内钙库被激活致胞内钙增加可显著增强内皮细胞的通透性,影响细胞间的黏附,并可影响细胞转移。T-型电压门控钙离子通道 $\text{Ca}_\text{v}3$ 通过影响钙信号参与纤维肉瘤 HT1080 细胞的转移与入侵。 $\text{Ca}_\text{v}3$ 抑制剂 Mibefradil 浓度依赖地抑制 HT1080 细胞转移与侵袭,非电压门控钙离子通道抑制剂 Gd^{3+} 与羧胺三唑也发挥同样作用^[105]。另外, TRP 通道

与肿瘤转移的关系也有报道。人类肝胚细胞瘤 HepG2 细胞有两类 TRP 通道表达：热敏感的 TRPV1 和机械刺激敏感的 TRPV4。TRPV1 激动剂辣椒素加速 HepG2 细胞转移，抑制剂辣椒平阻止转移，但 TRPV4 激动剂 4 α -phorbol-12,13-didecanoate 并不增加细胞转移，这表明 HepG2 对 TRPV1 更敏感^[106]。2013 年，Liu 和 Wang^[107] 报道 TRPV2 表达增加促进膀胱癌细胞 5637 转移与入侵，表明 TRPV2 对肿瘤转移也有一定关系。2009 年，Yang 等^[108] 研究报道，STIM1 和 Orai1 (细胞膜蛋白，分别对 SOC 和 CRAC 钙通道活化起关键作用) 控制一些癌症的转移，如乳腺癌、前列腺癌、子宫颈癌。下调 STIM1 和 Orai1 在脑胶质细胞瘤 GBM 中的表达能显著降低 GBM 的转移，主要机制是 STIM1 和 Orai1 编码 SOCE 和 CRAC 控制 GBM 的转移，这为干扰肿瘤转移提供潜在靶点^[109]。钙通道和 TRP 通道对肿瘤细胞转移的调节作用为抑制肿瘤细胞转移提供新的研究方向^[105]。

无论是原发肿瘤还是继发转移瘤，在生长扩散过程中都依赖新生血管生成，整个形成过程是在各种血管生成因子 (VEGF、PDGF、IL-8 等) 和相应抑制因子的共同调控下进行的^[110]。Nilius 等^[111] 研究发现，氯离子通道阻断剂，如 Tamoxifen、Clomiphene、 β -estradiol、NPPB、IAA-94、DIDS、Quinine、Quinidine、Mibefradil 等可抑制新生血管形成，说明氯通道调节肿瘤新生血管的形成，这为开发血管生成新型抑制剂开辟新思路。Fiorio Pla 和 Gkika^[112] 证实，Ca²⁺ 在体内对新生血管的形成具有一定调节作用并在新生血管形成中 CRAC 扮演重要角色，VEGF-2 受体被激活，继而 CRAC 开放引发钙内流，调节血管内皮细胞生长。钾离子通道不仅通过反馈环路调控上皮细胞膜电位与胞内钙离子浓度，而且被肿瘤细胞血管生成因子 VEGF 调控，进而影响新生血管生成^[47]。由上可见，离子通道可通过多种机制参与肿瘤转移和新生血管形成，支持其可能作为抗肿瘤的潜在靶点。

3 离子通道与肿瘤多药耐药性

多药耐药是指恶性肿瘤在对一种抗肿瘤药物产生抗药性的同时对结构和作用机制不同的其他抗肿瘤药物产生交叉耐药性。多药耐药的产生与细胞膜转运 P-蛋白 (P-gp) 和多药耐药相关蛋白 (MRP) 过度表达、PKC 活性增高、凋亡抗性增加等多种因素有关^[113]。其中 P-gp 和 MRP 的作用与离子通道的

关系非常密切，此两种糖蛋白均可将药物自胞内泵至胞外^[114]。

有研究表明 P-gp 具有调节肿胀激活氯离子通道 (SACC) 的功能^[115]。MRP 对 SACC 也具有调节作用，在过度表达 MRP 的大细胞肺癌细胞株 COR-L23/R 细胞中，SACC 活性较敏感亲代株 COR-L23/P 明显增强。Kang 等^[116] 在耐抗肿瘤药物 Carmustine 的肿瘤干细胞 (CSC) 中发现，CLC1 通道抑制剂 DIDS 能显著增加 CSC 凋亡并能有效逆转 CSC 的耐药性。在耐阿霉素的乳腺癌细胞 MCF-7 中，TRPC5 与 P-gp 蛋白过表达，抑制 TRPC5 能降低 P-gp 蛋白表达进而能反转 MCF-7 细胞耐药性，其机制主要通过 TRPC5-NFATc3 (一种转录因子)-P-gp 信号通路调节耐药癌细胞^[117]。

钾离子通道和肿瘤细胞多药耐药关系也非常密切。钾离子通道阻断剂 4-AP、TEA 抑制阿霉素诱导的人胃癌细胞 SGC7901 凋亡并且增加 SGC7901 多药耐药^[118]。增加钾离子外流可促进细胞凋亡，钾通道激活剂可能逆转多药耐药^[113]。2013 年，Bai 等^[119] 研究报道，EAG1 通道调节多药耐药人类胶质细胞瘤细胞生长。另外，在耐药肿瘤细胞中亦发现膜钠离子通道 α 亚单位的表达较敏感株显著增加，但未有证据证明其和多耐药有直接关系。

钙离子通道抑制剂对癌细胞多药耐药有逆转作用，如 Verapamil、Nifedipine、Diltiazem、Bepridil 等^[120-122]，其机制可能通过竞争性抑制 P-gp 外排药物的功能而反转多药耐药，对 P-gp 的合成及活性也有负调节作用^[120]。

4 离子通道作为抗肿瘤药物的新靶点

离子通道作为治疗药物已广泛应用于临床。如前所述，多种离子通道阻断剂可在不同环节影响肿瘤细胞增殖、分化、凋亡和转移等，因此，人们开始考虑应用离子通道阻断剂作为肿瘤治疗药物，并已取得很大进展。

Chlorotoxin 是具有 36 个氨基酸的特异性氯通道阻断剂，研究发现其在体外可显著抑制胶质瘤细胞对周围组织的侵袭，作用机制被认为是抑制一种与容积调节有关的氯离子通道^[101]。进一步研究证实，在体内 Chlorotoxin 纳米粒子能有效靶向胶质细胞瘤，减少肿瘤生长并能降低血液毒性^[123-124]，其机制主要通过抑制氯电流或 (和) 抑制一种膜表面金属合酶 (MMP-2)^[125-126]，这为肿瘤治疗提供前景，并将极大地推动离子通道肿瘤药物的发展。

钙离子通道抑制剂在多种肿瘤细胞上表现出抗肿瘤活性, 并已在临床上作为抗肿瘤化疗的辅助用药, 如 Kondo 等^[127]使用顺铂 (Cisplatin) 联合钙通道拮抗剂 Nifedipine 可显著抑制人胶质细胞瘤生长; McCalmont 等^[128]根据已知 T-型钙通道结构设计并合成多种新 T-型钙通道拮抗剂, 实验证明它们能阻断 T-型钙通道介导的 Ca^{2+} 内流, 并对多种肿瘤细胞 (如 Jurkat、LNCaP 和 MDA-361) 增生有显著抑制作用。值得注意的是, 有学者认为应用钙离子通道抑制剂可增加人肿瘤发生率, 猜测与钙离子通道抑制剂促进细胞增生的作用有关, 但迄今为止未有确凿证据^[129]。使用 Diltiazem 和 Nifedipine 不增加肿瘤发生率, 但在长期使用 Verapamil 的患者中肿瘤发生危险性增高^[130]。

以 VGSC 为靶点治疗前列腺癌取得不小进展。基于苯妥因 (Phenytoin) 结构设计的新 VGSC 阻断剂对钠通道有更好亲和力和更小毒性, 较 Phenytoin 更显著抑制癌细胞生长和转移, 基于此, 人们已开始对这些阻断剂治疗人前列腺癌的可行性进行研究^[131]。

鉴于钾通道在肿瘤细胞中的重要作用, 钾通道作为潜在化疗药物靶点越来越受到重视, 并有学者提出可以采用基因敲除等技术以钾通道基因作为治疗肿瘤的靶点^[132]。HERG 通道表达程度与多种肿瘤细胞对部分化疗药物的敏感性正相关, 并且 Erythromycin (HERG 通道阻断剂) 抑制肿瘤生长程度与 HERG 表达也呈正相关^[133]。2013 年, Leanza 等^[134]研究报道, Kv 通道阻断剂 Clofazimine、Psora-4 和 PAP-1 对抑制慢性淋巴细胞白血病有重要作用。上述研究不仅表明钾通道可以作为肿瘤治疗潜在靶点, 更对肿瘤化疗个性化用药提供有益思路。钾通道是第一个被探明三维结构的离子通道, 随着离子通道结构和功能在分子水平的逐步阐明, 出现合理药物设计, 即基于结构设计, 这使大规模发现新离子通道阻断剂 (开放剂) 成为可能。近年来, 有学者基于钾离子通道结构, 采用计算机虚拟筛选发现新型钾通道抑制剂和激动剂, 其效能远大于传统钾通道调节剂^[135-136]。基于此, 人们有理由相信, 开发以离子通道为靶点的抗肿瘤药物有着广泛前景。

5 结语

综上所述, 离子通道在肿瘤细胞中异常表达, 并通过多种作用机制调节肿瘤发生、恶变及转移等。某些离子通道的开放剂和阻断剂在特定肿瘤中呈现

较好抗肿瘤活性, 为临床应用提供可行性; 对离子通道与多药耐药关系的研究为开发出新型逆转剂奠定基础; 而随着离子通道三维结构的解析, 使基于离子通道的药物设计开发进入一个新阶段, 也将极大地推动以离子通道为靶标的抗肿瘤新药的开发。

[参 考 文 献]

- [1] Bulman DE. Phenotype variation and newcomers in ion channel disorders. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(10): 1679-85
- [2] Pedersen SF, Stock C. Ion channels and transporters in cancer: pathophysiology, regulation, and clinical potential. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1658-61
- [3] Li M, Xiong ZG. Ion channels as targets for cancer therapy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2011, 3(2): 156-66
- [4] Clurman BE, Roberts JM. Cell cycle and cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(20): 1499-501
- [5] Lang F, Shumilina E, Ritter M, et al. Ion channels and cell volume in regulation of cell proliferation and apoptotic cell death. *Contrib Nephrol*, 2006, 152: 142-60
- [6] Lang F, Ritter M, Gamper N, et al. Cell volume in the regulation of cell proliferation and apoptotic cell death. *Cell Physiol Biochem*, 2000, 10(5-6): 417-28
- [7] Lang F, Stourmaras C. Ion channels in cancer: future perspectives and clinical potential. *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci*, 2014, 369(1638): 20130108
- [8] Marino AA, Iliev IG, Schwalke MA, et al. Association between cell membrane potential and breast cancer. *Tumour Biol*, 1994, 15(2): 82-9
- [9] Wang Z. Roles of K^+ channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. *Pflugers Arch*, 2004, 448(3): 274-86
- [10] Comes N, Bielanska J, Vallejo-Gracia A, et al. The voltage-dependent K channels Kv1.3 and Kv1.5 in human cancer. *Front Physiol*, 2013, 4: 283
- [11] Suzuki T, Takimoto K. Selective expression of HERG and Kv2 channels influences proliferation of uterine cancer cells. *Int J Oncol*, 2004, 25(1): 153-9
- [12] Cherubini A, Taddei GL, Crociani O, et al. HERG potassium channels are more frequently expressed in human endometrial cancer as compared to non-cancerous endometrium. *Br J Cancer*, 2000, 83(12): 1722-9
- [13] Wang H, Zhang Y, Cao L, et al. HERG K^+ channel, a regulator of tumor cell apoptosis and proliferation. *Cancer Res*, 2002, 62(17): 4843-8
- [14] Glassmeier G, Hempel K, Wulfsen I, et al. Inhibition of HERG1 K^+ channel protein expression decreases cell proliferation of human small cell lung cancer cells. *Pflugers Arch*, 2012, 463(2): 365-76
- [15] Crociani O, Zanieri F, Pillozzi S, et al. hERG1 channels modulate integrin signaling to trigger angiogenesis and tumor progression in colorectal cancer. *Sci Rep*, 2013, 3: 3308
- [16] Girault A, Prive A, Trinh NT, et al. Identification of KvLQT1 K^+ channels as new regulators of non-small cell lung cancer cell proliferation and migration. *Int J Oncol*,

- 2013, 44(3): 838-48
- [17] Pardo LA, Stuhmer W. Eag1: an emerging oncological target. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 1611-3
- [18] Spitzner M, Ousingsawat J, Scheidt K, et al. Voltage-gated K⁺ channels support proliferation of colonic carcinoma cells. *FASEB J*, 2007, 21(1): 35-44
- [19] Borowiec AS, Hague F, Harir N, et al. IGF-1 activates hEAG K⁺ channels through an Akt-dependent signaling pathway in breast cancer cells: role in cell proliferation. *J Cell Physiol*, 2007, 212(3): 690-701
- [20] Huang X, Dubuc AM, Hashizume R, et al. Voltage-gated potassium channel EAG2 controls mitotic entry and tumor growth in medulloblastoma via regulating cell volume dynamics. *Genes Dev*, 2012, 26(16): 1780-96
- [21] Wondergem R, Cregan M, Strickler L, et al. Membrane potassium channels and human bladder tumor cells: II. Growth properties. *J Membr Biol*, 1998, 161(3): 257-62
- [22] Klimatcheva E, Wonderlin WF. An ATP-sensitive K⁺ current that regulates progression through early G₁ phase of the cell cycle in MCF-7 human breast cancer cells. *J Membr Biol*, 1999, 171(1): 35-46
- [23] Lee YS, Sayeed MM, Wurster RD. *In vitro* antitumor activity of cromakalim in human brain tumor cells. *Pharmacology*, 1994, 49(2): 69-74
- [24] Takanami I, Inoue Y, Gika M. G-protein inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK 1) gene expression correlates with tumor progression in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 2004, 4: 79
- [25] Dhar MS, Plummer HK. Protein expression of G-protein inwardly rectifying potassium channels (GIRK) in breast cancer cells. *BMC Physiol*, 2006, 6: 8
- [26] Xu D, Wang L, Dai W, et al. A requirement for K⁺-channel activity in growth factor-mediated extracellular signal-regulated kinase activation in human myeloblastic leukemia ML-1 cells. *Blood*, 1999, 94(1): 139-45
- [27] Basrai D, Kraft R, Bollensdorff C, et al. BK channel blockers inhibit potassium-induced proliferation of human astrocytoma cells. *Neuroreport*, 2002, 13(4): 403-7
- [28] Mu D, Chen L, Zhang X, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the KCNK9 potassium channel gene. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 297-302
- [29] Innamaa A, Jackson L, Asher V, et al. Expression and prognostic significance of the oncogenic K2P potassium channel KCNK9 (TASK-3) in ovarian carcinoma. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1401-8
- [30] Voloshyna I, Besana A, Castillo M, et al. TREK-1 is a novel molecular target in prostate cancer. *Cancer Res*, 2008, 68(4): 1197-203
- [31] Park KS, Han MH, Jang HK, et al. The TREK2 channel is involved in the proliferation of 253J cell, a human bladder carcinoma cell. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17(6): 511-6
- [32] Fraser SP, Grimes JA, Djamgoz MB. Effects of voltage-gated ion channel modulators on rat prostatic cancer cell proliferation: comparison of strongly and weakly metastatic cell lines. *Prostate*, 2000, 44(1): 61-76
- [33] Shao XD, Wu KC, Hao ZM, et al. The potent inhibitory effects of cisapride, a specific blocker for human ether-a-go-go-related gene (HERG) channel, on gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(3): 295-301
- [34] Wang YF, Jia H, Walker AM, et al. K-current mediation of prolactin-induced proliferation of malignant (Nb2) lymphocytes. *J Cell Physiol*, 1992, 152(1): 185-9
- [35] Liepins A, Youngusband HB. A possible role for K⁺ channels in tumor cell injury. Membrane vesicle shedding and nuclear DNA fragmentation. *Exp Cell Res*, 1987, 169(2): 385-94
- [36] Chao TI, Henke A, Reichelt W, et al. Three distinct types of voltage-dependent K⁺ channels are expressed by Muller (glial) cells of the rabbit retina. *Pflugers Arch*, 1994, 426(1-2): 51-60
- [37] Chiu SY, Wilson GF. The role of potassium channels in Schwann cell proliferation in Wallerian degeneration of explant rabbit sciatic nerves. *J Physiol*, 1989, 408: 199-222
- [38] Pancrazio JJ, Viglione MP, Kleiman RJ, et al. Verapamil-induced blockade of voltage-activated K⁺ current in small-cell lung cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 257(1): 184-91
- [39] Jang SH, Choi SY, Ryu PD, et al. Anti-proliferative effect of Kv1.3 blockers in A549 human lung adenocarcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*, 2011, 651(1-3): 26-32
- [40] Teulon J, Ronco PM, Geniteau-Legendre M, et al. Transformation of renal tubule epithelial cells by simian virus-40 is associated with emergence of Ca²⁺-insensitive K⁺ channels and altered mitogenic sensitivity to K⁺ channel blockers. *J Cell Physiol*, 1992, 151(1): 113-25
- [41] Isoldi MC, Pereira EA, Visconti MA, et al. The role of calcium, calcium-activated K⁺ channels, and tyrosine/kinase in psoralen-evoked responses in human melanoma cells. *Braz J Med Biol Res*, 2004, 37(4): 559-68
- [42] Xu B, Wilson BA, Lu L. Induction of human myeloblastic ML-1 cell G1 arrest by suppression of K⁺ channel activity. *Am J Physiol*, 1996, 271(6 Pt 1): C2037-44
- [43] Abdul M, Santo A, Hoosein N. Activity of potassium channel-blockers in breast cancer. *Anticancer Res*, 2003, 23(4): 3347-51
- [44] Zhou Q, Kwan HY, Chan HC, et al. Blockage of voltage-gated K⁺ channels inhibits adhesion and proliferation of hepatocarcinoma cells. *Int J Mol Med*, 2003, 11(2): 261-6
- [45] Yang M, Brackenbury WJ. Membrane potential and cancer progression. *Front Physiol*, 2013, 4: 185
- [46] Pedersen SF, Hoffmann EK, Novak I. Cell volume regulation in epithelial physiology and cancer. *Front Physiol*, 2013, 4: 233
- [47] Ouadid-Ahidouch H, Ahidouch A. K⁺ channels and cell cycle progression in tumor cells. *Front Physiol*, 2013, 4: 220
- [48] Huang L, Li B, Li W, et al. ATP-sensitive potassium channels control glioma cells proliferation by regulating ERK activity. *Carcinogenesis*, 2009, 30(5): 737-44
- [49] Borowiec AS, Hague F, Gouilleux-Gruart V, et al. Regulation of IGF-1-dependent cyclin D1 and E expression by hEag1

- channels in MCF-7 cells: the critical role of hEag1 channels in G1 phase progression. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(5): 723-30
- [50] Zheng F, Li H, Du W, et al. Role of hERG1 K⁺ channels in leukemia cells as a positive regulator in SDF-1 α -induced proliferation. *Hematology*, 2011, 16(3): 177-84
- [51] Chittajallu R, Chen Y, Wang H, et al. Regulation of Kv1 subunit expression in oligodendrocyte progenitor cells and their role in G₁/S phase progression of the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 2350-5
- [52] Lallet-Daher H, Roudbaraki M, Bavencoffe A, et al. Intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels (IKCa1) regulate human prostate cancer cell proliferation through a close control of calcium entry. *Oncogene*, 2009, 28(15): 1792-806
- [53] Lai W, Chen S, Wu H, et al. PRL-3 promotes the proliferation of LoVo cells via the upregulation of KCNN4 channels. *Oncol Rep*, 2011, 26(4): 909-17
- [54] Ru Q, Tian X, Wu YX, et al. Voltage-gated and ATP-sensitive K⁺ channels are associated with cell proliferation and tumorigenesis of human glioma. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 842-8
- [55] Rouzaire-Dubois B, Dubois JM. K⁺ channel block-induced mammalian neuroblastoma cell swelling: a possible mechanism to influence proliferation. *J Physiol*, 1998, 510 (Pt 1): 93-102
- [56] Pappas CA, Ullrich N, Sontheimer H. Reduction of glial proliferation by K⁺ channel blockers is mediated by changes in pHi. *Neuroreport*, 1994, 6(1): 193-6
- [57] Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer. *Trends Mol Med*, 2010, 16(3): 107-21
- [58] Deckers CL, Lyons AB, Samuel K, et al. Alternative pathways of apoptosis induced by methylprednisolone and valinomycin analyzed by flow cytometry. *Exp Cell Res*, 1993, 208(2): 362-70
- [59] Wang L, Xu D, Dai W, et al. An ultraviolet-activated K⁺ channel mediates apoptosis of myeloblastic leukemia cells. *J Biol Chem*, 1999, 274(6): 3678-85
- [60] Wang X, Xiao AY, Ichinose T, et al. Effects of tetraethylammonium analogs on apoptosis and membrane currents in cultured cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(2): 524-30
- [61] Colom LV, Diaz ME, Beers DR, et al. Role of potassium channels in amyloid-induced cell death. *J Neurochem*, 1998, 70(5): 1925-34
- [62] Krick S, Platoshyn O, Sweeney M, et al. Activation of K⁺ channels induces apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(4): C970-9
- [63] Nadeau H, Mckinney S, Anderson DJ, et al. ROMK1 (Kir1.1) causes apoptosis and chronic silencing of hippocampal neurons. *J Neurophysiol*, 2000, 84(2): 1062-75
- [64] Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, et al. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev*, 2002, 82(2): 503-68
- [65] Soroceanu L, Manning TJ, Sontheimer H. Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁻ and K⁺ ion channel blockers. *J Neurosci*, 1999, 19(14): 5942-54
- [66] 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(2): 291-7
- [67] Nako Y, Shiozaki A, Ichikawa D, et al. Enhancement of the cytotoxic effects of hypotonic solution using a chloride channel blocker in pancreatic cancer cells. *Pancreatology*, 2012, 12(5): 440-8
- [68] Zhang Y, Wang H, Qian Z, et al. Low-voltage-activated T-type Ca channel inhibitors as new tools in the treatment of glioblastoma: the role of endostatin. *Pflugers Arch*, 2014, 466(4): 811-8
- [69] Wang XT, Nagaba Y, Cross HS, et al. The mRNA of L-type calcium channel elevated in colon cancer: protein distribution in normal and cancerous colon. *Am J Pathol*, 2000, 157(5): 1549-62
- [70] Vanden Abeele F, Lemonnier L, Thebault S, et al. Two types of store-operated Ca²⁺ channels with different activation modes and molecular origin in LNCaP human prostate cancer epithelial cells. *J Biol Chem*, 2004, 279(29): 30326-37
- [71] Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 2003, 426(6966): 517-24
- [72] Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(8): 937-46
- [73] Bolanz KA, Hediger MA, Landowski CP. The role of TRPV6 in breast carcinogenesis. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(2): 271-9
- [74] Duncan LM, Deed SJ, Hunter J, et al. Down-regulation of the novel gene melastatin correlates with potential for melanoma metastasis. *Cancer Res*, 1998, 58(7): 1515-20
- [75] Sanchez MG, Sanchez AM, Collado B, et al. Expression of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in LNCaP and PC-3 prostate cancer cells and in human prostate tissue. *Eur J Pharmacol*, 2005, 515(1-3): 20-7
- [76] Bidaux G, Roudbaraki M, Merle C, et al. Evidence for specific TRPM8 expression in human prostate secretory epithelial cells: functional androgen receptor requirement. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(2): 367-82
- [77] Guilbert A, Gautier M, Dhennin-Duthille I, et al. Evidence that TRPM7 is required for breast cancer cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(3): C493-502
- [78] Kazerounian S, Pitari GM, Shah FJ, et al. Proliferative signaling by store-operated calcium channels opposes colon cancer cell cytoxicity induced by bacterial enterotoxins. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3): 1013-22
- [79] Dziegielewska B, Brautigan DL, Larner JM, et al. T-type Ca²⁺ channel inhibition induces p53 dependent cell growth arrest and apoptosis through activation of p38-MAPK in colon cancer cells. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(3): 348-58
- [80] Kondratskyi A, Yassine M, Kondratska K, et al. Calcium-permeable ion channels in control of autophagy and cancer. *Front Physiol*, 2013, 4: 272
- [81] Abdul M, Hoosein N. Voltage-gated sodium ion channels in prostate cancer: expression and activity. *Anticancer*

- Res, 2002, 22(3): 1727-30
- [82] Krishtal O. The ASICs: signaling molecules? Modulators? Trends Neurosci, 2003, 26(9): 477-83
- [83] Berdiev BK, Xia J, Mclean LA, et al. Acid-sensing ion channels in malignant gliomas. J Biol Chem, 2003, 278(17): 15023-34
- [84] Wang Y, Wu X, Li Q, et al. Human voltage-gated proton channel hv1: a new potential biomarker for diagnosis and prognosis of colorectal cancer. PLoS One, 2013, 8(8): e70550
- [85] Wang Y, Zhang S, Li SJ. Zn²⁺ induces apoptosis in human highly metastatic SHG-44 glioma cells, through inhibiting activity of the voltage-gated proton channel Hv1. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438(2): 312-7
- [86] Adinolfi E, Melchiorri L, Falzoni S, et al. P2X7 receptor expression in evolutive and indolent forms of chronic B lymphocytic leukemia. Blood, 2002, 99(2): 706-8
- [87] Slater M, Danieletto S, Barden JA. Expression of the apoptotic calcium channel P2X7 in the glandular epithelium. J Mol Histol, 2005, 36(3): 159-65
- [88] Shabbir M, Ryten M, Thompson C, et al. Purinergic receptor-mediated effects of ATP in high-grade bladder cancer. BJU Int, 2008, 101(1): 106-12
- [89] Shabbir M, Ryten M, Thompson C, et al. Characterization of calcium-independent purinergic receptor-mediated apoptosis in hormone-refractory prostate cancer. BJU Int, 2008, 101(3): 352-9
- [90] Gehring MP, Pereira TC, Zanin RF, et al. P2X7 receptor activation leads to increased cell death in a radiosensitive human glioma cell line. Purinergic Signal, 2012, 8(4): 729-39
- [91] Bian S, Sun X, Bai A, et al. P2X7 integrates PI3K/AKT and AMPK-PRAS40-mTOR signaling pathways to mediate tumor cell death. PLoS One, 2013, 8(4): e60184
- [92] Stringer BK, Cooper AG, Shepard SB. Overexpression of the G-protein inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1) in primary breast carcinomas correlates with axillary lymph node metastasis. Cancer Res, 2001, 61(2): 582-8
- [93] Potier M, Joulin V, Roger S, et al. Identification of SK3 channel as a new mediator of breast cancer cell migration. Mol Cancer Ther, 2006, 5(11): 2946-53
- [94] Schwab A, Wulf A, Schulz C, et al. Subcellular distribution of calcium-sensitive potassium channels (IK1) in migrating cells. J Cell Physiol, 2006, 206(1): 86-94
- [95] Kessler W, Budde T, Gekle M, et al. Activation of cell migration with fibroblast growth factor-2 requires calcium-sensitive potassium channels. Pflugers Arch, 2008, 456(5): 813-23
- [96] Laniado ME, Fraser SP, Djamgoz MB. Voltage-gated K⁺ channel activity in human prostate cancer cell lines of markedly different metastatic potential: distinguishing characteristics of PC-3 and LNCaP cells. Prostate, 2001, 46(4): 262-74
- [97] Lastraioli E, Guasti L, Crociani O, et al. *herg1* gene and HERG1 protein are overexpressed in colorectal cancers and regulate cell invasion of tumor cells. Cancer Res, 2004, 64(2): 606-11
- [98] Bennett ES, Smith BA, Harper JM. Voltage-gated Na⁺ channels confer invasive properties on human prostate cancer cells. Pflugers Arch, 2004, 447(6): 908-14
- [99] Djamgoz MBA, Mycielska M, Madeja Z, et al. Directional movement of rat prostate cancer cells in direct-current electric field: involvement of voltage-gated Na⁺ channel activity. J Cell Sci, 2001, 114(Pt 14): 2697-705
- [100] Roger S, Le Guennec JY, Besson P. Particular sensitivity to calcium channel blockers of the fast inward voltage-dependent sodium current involved in the invasive properties of a metastatic breast cancer cell line. Br J Pharmacol, 2004, 141(4): 610-5
- [101] McFerrin MB, Sontheimer H. A role for ion channels in glioma cell invasion. Neuron Glia Biol, 2006, 2(1): 39-49
- [102] Abdel-Ghany M, Cheng HC, Elble RC, et al. The interacting binding domains of the $\beta(4)$ integrin and calcium-activated chloride channels (CLCAs) in metastasis. J Biol Chem, 2003, 278(49): 49406-16
- [103] Wang Y, Li SJ, Pan J, et al. Specific expression of the human voltage-gated proton channel Hv1 in highly metastatic breast cancer cells, promotes tumor progression and metastasis. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 412(2): 353-9
- [104] Wang Y, Li SJ, Wu X, et al. Clinicopathological and biological significance of human voltage-gated proton channel Hv1 protein overexpression in breast cancer. J Biol Chem, 2012, 287(17): 13877-88
- [105] Huang JB, Kindzelskii AL, Clark AJ, et al. Identification of channels promoting calcium spikes and waves in HT1080 tumor cells: their apparent roles in cell motility and invasion. Cancer Res, 2004, 64(7): 2482-9
- [106] Wanig J, Vriens J, Owsianik G, et al. A novel function of capsaicin-sensitive TRPV1 channels: involvement in cell migration. Cell Calcium, 2007, 42(1): 17-25
- [107] Liu Q, Wang X. Effect of TRPV2 cation channels on the proliferation, migration and invasion of 5637 bladder cancer cells. Exp Ther Med, 2013, 6(5): 1277-82
- [108] Yang S, Zhang JJ, Huang XY. Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. Cancer Cell, 2009, 15(2): 124-34
- [109] Motiani RK, Hyzinski-Garcia MC, Zhang X, et al. STIM1 and Orai1 mediate CRAC channel activity and are essential for human glioblastoma invasion. Pflugers Arch, 2013, 465(9): 1249-60
- [110] Fiorio Pla A, Munaron L. Functional properties of ion channels and transporters in tumour vascularization. Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci, 2014, 369(1638): 20130103
- [111] Nilius B, Eggermont J, Voets T, et al. Properties of volume-regulated anion channels in mammalian cells. Prog Biophys Mol Biol, 1997, 68(1): 69-119
- [112] Fiorio Pla A, Gkika D. Emerging role of TRP channels in cell migration: from tumor vascularization to metastasis. Front Physiol, 2013, 4: 311
- [113] Hoffmann EK, Lambert IH. Ion channels and transporters in the development of drug resistance in cancer cells.

- Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci, 2014, 369(1638): 20130109
- [114] Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem*, 1993, 62: 385-427
- [115] Johnstone RW, Ruefli AA, Tainton KM, et al. A role for P-glycoprotein in regulating cell death. *Leuk Lymphoma*, 2000, 38(1-2): 1-11
- [116] Kang MK, Kang SK. Pharmacologic blockade of chloride channel synergistically enhances apoptosis of chemotherapeutic drug-resistant cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(4): 539-44
- [117] Ma X, Cai Y, He D, et al. Transient receptor potential channel TRPC5 is essential for P-glycoprotein induction in drug-resistant cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(40): 16282-7
- [118] Han Y, Shi Y, Han Z, et al. Detection of potassium currents and regulation of multidrug resistance by potassium channels in human gastric cancer cells. *Cell Biol Int*, 2007, 31(7): 741-7
- [119] Bai Y, Liao H, Liu T, et al. MiR-296-3p regulates cell growth and multi-drug resistance of human glioblastoma by targeting ether-a-go-go (EAG1). *Eur J Cancer*, 2013, 49(3): 710-24
- [120] Chiu LY, Ko JL, Lee YJ, et al. L-type calcium channel blockers reverse docetaxel and vincristine-induced multidrug resistance independent of ABCB1 expression in human lung cancer cell lines. *Toxicol Lett*, 2010, 192(3): 408-18
- [121] Viale M, Cordazzo C, deToTero D, et al. Inhibition of MDR1 activity and induction of apoptosis by analogues of nifedipine and diltiazem: an *in vitro* analysis. *Invest New Drugs*, 2011, 29(1): 98-109
- [122] Linn SC, Giaccone G, Pinedo HM. Complete remission of metastatic colorectal cancer: a pitfall in a multidrug resistance reversal trial. *Lancet*, 1994, 343(8913): 1648-9
- [123] Sun C, Fang C, Stephen Z, et al. Tumor-targeted drug delivery and MRI contrast enhancement by chlorotoxin-conjugated iron oxide nanoparticles. *Nanomedicine: Lond*, 2008, 3(4): 495-505
- [124] Lee MJ, Veisoh O, Bhattarai N, et al. Rapid pharmacokinetic and biodistribution studies using chlorotoxin-conjugated iron oxide nanoparticles: a novel non-radioactive method. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9536
- [125] Deshane J, Garner CC, Sontheimer H. Chlorotoxin inhibits glioma cell invasion via matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem*, 2003, 278(6): 4135-44
- [126] Xiang Y, Liang L, Wang X, et al. Chloride channel-mediated brain glioma targeting of chlorotoxin-modified doxorubicin-loaded liposomes. *J Control Release*, 2011, 152(3): 402-10
- [127] Kondo S, Yin D, Morimura T, et al. Combination therapy with cisplatin and nifedipine inducing apoptosis in multidrug-resistant human glioblastoma cells. *J Neurosurg*, 1995, 82(3): 469-74
- [128] McCalmont WF, Heady TN, Patterson JR, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel T-Type calcium channel antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(14): 3691-5
- [129] Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, et al. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am J Hypertens*, 1996, 9(7): 695-9
- [130] Beiderbeck-Noll AB, Sturkenboom MC, Linden PD, et al. Verapamil is associated with an increased risk of cancer in the elderly: the Rotterdam study. *Eur J Cancer*, 2003, 39(1): 98-105
- [131] Sikes RA, Walls AM, Brennen WN, et al. Therapeutic approaches targeting prostate cancer progression using novel voltage-gated ion channel blockers. *Clin Prostate Cancer*, 2003, 2(3): 181-7
- [132] Stuhmer W, Pardo LA. K⁺ channels as therapeutic targets in oncology. *Future Med Chem*, 2010, 2(5): 745-55
- [133] Chen SZ, Jiang M, Zhen YS. HERG K⁺ channel expression-related chemosensitivity in cancer cells and its modulation by erythromycin. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56(2): 212-20
- [134] Leanza L, Trentin L, Becker KA, et al. Clofazimine, Psora-4 and PAP-1, inhibitors of the potassium channel Kv1.3, as a new and selective therapeutic strategy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2013, 27(8): 1782-5
- [135] Li P, Chen Z, Xu H, et al. The gating charge pathway of an epilepsy-associated potassium channel accommodates chemical ligands. *Cell Res*, 2013, 23(9): 1106-18
- [136] Liu H, Gao ZB, Yao Z, et al. Discovering potassium channel blockers from synthetic compound database by using structure-based virtual screening in conjunction with electrophysiological assay. *J Med Chem*, 2007, 50(1): 83-93