

## 电压门控钠离子通道表达对宫颈癌细胞增殖 侵袭转移作用的研究\*

潘惠艳<sup>①</sup> 赵群<sup>②</sup> 詹阳<sup>③</sup> 赵丽红<sup>①</sup> 张卫华<sup>①</sup> 吴玉梅<sup>②</sup>

**摘要 目的:**探讨电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)在宫颈癌细胞中的表达、分布及其对该细胞增殖、侵袭能力的影响。**方法:**用Western blot了解VGSCs在不同宫颈癌细胞株中表达水平,采用免疫荧光检测VGSCs蛋白在细胞中的定位。分别用MTT法和Matrigel法检测VGSCs对宫颈癌细胞的增生和侵袭作用。以半定量RT-PCR和RNAi方法确认宫颈癌细胞中VGSC表达亚型及其功能。**结果:**在检测的4种宫颈癌细胞株中,ME180细胞表达较高水平VGSCs蛋白,其存在于细胞膜和细胞质中。VGSCs抑制剂-河豚毒素(TTX)对ME180细胞增生无影响( $P>0.05$ ),但呈浓度依赖性抑制细胞的Matrigel侵袭( $P<0.05$ )。在ME180细胞中检测到Nav1.2、Nav1.6和Nav1.7三种VGSCs亚型,其中Nav1.6 mRNA占总mRNA的78%,RNAi抑制Nav1.6mRNA表达后可降低细胞侵袭达52%( $P<0.05$ )。**结论:**VGSCs在宫颈癌ME180细胞株高表达,Nav1.6为其主要表达亚型,增加了体外癌细胞的侵袭转移。

**关键词** 宫颈癌 电压门控钠离子通道 侵袭 TTX Nav1.6

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.04.003

### Expression and Distribution of Voltage-gated Sodium Channels in Cervical Cancer Cells and Its Role in Cell Proliferation and Invasion

Huiyan PAN<sup>1</sup>, Qun ZHAO<sup>2</sup>, Yang ZHAN<sup>3</sup>, Lihong ZHAO<sup>1</sup>, Weihua ZHANG<sup>1</sup>, Yumei WU<sup>2</sup>

Correspondence to: Yumei WU, E-mail: wym-530@sohu.com.cn

<sup>1</sup>Department of Central Laboratory, <sup>2</sup>Department of Gynecologic Oncology, <sup>3</sup>Department of Pathology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital of Capital Medical University, Beijing 100026, China

This work was supported by Funds of SRF for ROCS-SEM and the Beijing Natural Science Foundation (No. 7112052)

**Abstract Objective:** The present study investigates the expression and distribution of voltage-gated sodium channels (VGSCs), as well as its effects on the proliferation and invasion of human cervical cancer cells. **Methods:** Western blot analysis and immunofluorescence were used to detect the level and intracellular distribution of the VGSC protein in cervical cancer cell lines, respectively. Methyl thiazolyl tetrazolium assay and Matrigel methods tested the effect of VGSCs on the proliferation and invasion of the cervical cancer ME180 cells, respectively. The expression of the VGSC subtype in ME180 cells was determined using semi-quantitative polymerase chain reaction and ribonucleic acid interference (RNAi). **Results:** Cervical cancer ME180 cells expressed the highest level of VGSC protein in the four cervical cancer cell lines tested. VGSC protein was primarily found in the plasma membrane and cytoplasm of the cells. Tetrodotoxin, an inhibitor of VGSCs, had no effect on the proliferation of the ME180 cells, but decreased Matrigel invasion in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). Three VGSC isoforms (Nav1.2, Nav1.6, and Nav1.7) were identified to be expressed in the ME180 cells, among which Nav1.6 mRNA was at the highest level ( $P < 0.05$ ). RNAi targeting Nav1.6 mRNA decreased the invasion of the cells by 52% ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** VGSC subtype Nav1.6 was found to be expressed predominantly in human cervical cancer ME180 cells. The expression of Nav1.6 in the cells increases the invasion of the cells *in vitro*.

**Keywords** Cervical cancer; Voltage-gated sodium channels; Invasion; Tetrodotoxin; Nav1.6

宫颈癌是女性最常见恶性肿瘤之一,其肿瘤转移是导致临床治疗失败和死亡的主要原因。电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)是表达于神经、肌肉等“可兴奋”细胞的细胞膜

糖蛋白,产生和传播动作电位。VGSCs家族由9个成员组成,分别为Nav1.1~Nav1.9,分布于不同的组织和细胞类型。近年来发现VGSCs也在传统上被认为是“非兴奋”的细胞中表达,如在转移的乳腺癌、卵巢

作者单位:①首都医科大学附属北京妇产医院中心实验室(北京市100026);②妇科科;③病理科

\*本文课题受教育部留学回国人员科研启动基金,北京市自然科学基金(编号:7112052)资助

通信作者:吴玉梅 wym-530@sohu.com.cn

癌和结肠癌等细胞中表达,其促进癌细胞的侵袭转移<sup>[1-3]</sup>。有报道称在宫颈癌原代培养细胞中检测到VGSCs电流<sup>[4]</sup>,但对于VGSC在宫颈癌中的作用及其与癌症转移的关系仍不清楚。

为探讨VGSCs在宫颈癌转移中的作用,本研究检测了VGSCs在宫颈癌不同细胞株中的表达水平,又进一步在VGSC高表达的ME180细胞中,检测了VGSCs与细胞增殖、侵袭的关系及其表达亚型,对探讨VGSCs在宫颈癌细胞中作用及宫颈癌转移的机制具有重要意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人正常宫颈上皮细胞来自宫颈组织的原代培养。宫颈癌Caski、HeLa和SiHa细胞株购自中国科学院基础研究所,宫颈癌ME180细胞株购自上海复祥生物技术公司。兔抗人pan-VGSC多克隆抗体、VGSC抑制剂TTX(Tetrodotoxin)购自Alomone labs公司;MTT购自美国Gibco公司;Trizol、Lipofectamine™2000购自美国Invitrogen公司;RT-PCR试剂盒购自日本Toyobo公司;DispaseII酶、抗 $\beta$ -actin抗体以及FITC标记的Concanavalin A(ConA)购自Sigma公司;Alexa567标记的二抗(羊抗兔)购自Pierce公司;Transwell小室购自美国Coring Costar公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** 人正常宫颈上皮细胞来自临床手术取得的正常宫颈上皮组织,经DispaseII酶消化法行原代上皮细胞的培养,其步骤如下:将组织剪成碎片后加入DispaseII酶(1:5稀释)孵育于37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度的培养箱中10min,再置于37℃水浴摇床摇动1h。取上层液,离心后弃上清,沉淀加入3mL含有10%胎牛血清DMEM培养基混悬,接种于25mL培养瓶中培养4~5d用于实验。人宫颈癌细胞株Caski、HeLa、SiHa和ME180细胞孵育于37℃、5%CO<sub>2</sub>、饱和湿度的培养箱及含有10%胎牛血清的DMEM培养液中,经0.25%胰蛋白酶消化后传代。

**1.2.2 Western blot 检测 VGSCs 蛋白的表达** 采用RIPA强裂解液提取正常宫颈上皮细胞和宫颈癌不同细胞株的总蛋白,每泳道以50 $\mu$ g蛋白质样品进行6% SDS-PAGE。转膜后,用兔抗人pan-VGSC $\alpha$ 多克隆抗体于4℃培育过夜(1:500)。HRP标记的羊抗兔二抗温育,最后经ECL系统曝光显影。通过凝胶分析系统分析蛋白的表达, $\beta$ -actin为内对照。VGSC $\alpha$ 蛋白的相对含量 = VGSC $\alpha$ 蛋白条带吸光度值/ $\beta$ -actin(内对照)条带吸光度值。

**1.2.3 免疫荧光检测 VGSCs 蛋白的定位** 将ME180细胞和对照Caski细胞消化后置于预先铺有盖玻片的

6孔板中,待细胞密度达50%左右时,取出玻片,4%多聚甲醛溶液固定,细胞用FITC标记的ConA孵育。兔抗人pan-VGSC $\alpha$ 多克隆抗体(1:50)于培育过夜,Alexa 567标记羊抗兔IgG室温避光孵育1h,激光共聚焦显微(Leica TCS-NT)镜下观察ConA及VGSC蛋白在细胞中的染色。分别使用Ar(波长为488 nm)和Kr(波长为568 nm)激发FITC和Alexa 567,镜下FITC染色显示为绿光,Alexa 567显示为红光。

**1.2.4 MTT法测定细胞增殖实验** 将对数生长期的ME180等细胞以每孔 $1 \times 10^5$ 个/mL的密度接种于96孔板中,分别加入0.01、0.1、1.0和10  $\mu$ mol/L的TTX培养48 h后,每孔加入MTT 5 mg/mL试剂,37℃继续孵育4 h,加入150  $\mu$ L/孔的DMSO溶液,在Bio-Rad M450酶标仪测定492 nm波长处各孔的吸光度值(OD)。各种细胞增殖率 = (实验组OD值/对照组OD值)  $\times$  100%。

**1.2.5 Matrigel 侵袭实验** 在12孔板Transwell上室加入1 g/L的Matrigel胶50  $\mu$ L,胶凝固后,下室加入含10%胎牛血清的DMEM培养液500  $\mu$ L,上室加入含10%胎牛血清的DMEM培养液200  $\mu$ L及含有 $2 \times 10^5$ 个/孔细胞,置37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度培养箱中培养24 h,取出上室后,下室以95%乙醇固定15 min,HE法染色,计数侵入至下室的细胞。细胞的侵袭指数(invasion index)(%) = (下室细胞数/上室接种细胞数)  $\times$  100%。

**1.2.6 siRNA 转染** VGSC Na1.6亚型基因序列来自GenBank,设计并合成siRNA(序列a:5'-GUCCGAGU-GUCACAAUCCA-3',4 196~4 214 bp)。合成的阴性对照siRNA(NC)序列为5'-GATCCTTCTCCGAAC-GTCTCAC-3',此顺序与人类基因无同源性。在ME180细胞以 $5 \times 10^5$ 个/孔细胞接种于6孔板培养48h后,利用脂质体Lipofectamine™2000将体外合成的siRNA转染细胞。siRNA浓度是2.5  $\mu$ g/孔。取转染后48 h的细胞进行VGSC mRNA和蛋白水平检测,以及细胞Matrigel侵袭实验。每次实验分为4个组:空白对照组(未转染组)、脂质体组(Lipo组)、转染阴性对照组(NC组)和Nav1.6RNAi转染组。

**1.2.7 半定量 RT-PCR 检测 VGSC 亚型表达** 以 $\beta$ -actin为内对照。以Nav1.1~Nav 1.9亚型引物序列参考文献[2]为准,合成有关9对引物。用Trizol提取总RNA为模板,进行半定量RT-PCR反应,反应条件为94℃ 3 min后,94℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 30 s,40个循环。3  $\mu$ L PCR产物在1.5%琼脂糖凝胶中电泳,结果用溴化乙锭染色后扫描分析,以VGSC亚型/ $\beta$ -actin条带的光密度值进行VGSC亚型mRNA表达水平半定量分析。

### 1.3 统计学方法

数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用 *t* 检验和单因素方差分析检验 SPSS 11.5 软件上分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 VGSCs 蛋白在不同宫颈癌细胞株中的表达

Western blot 结果显示, 正常宫颈上皮细胞(细胞经 CK17 角蛋白免疫染色证实为鳞状上皮细胞)仅有微量 VGSC $\alpha$  蛋白表达(图 1)。在宫颈癌细胞株中, Caski 细胞中亦能检测到微量 VGSC $\alpha$  蛋白, 其与正常上皮细胞比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。HeLa 和 SiHa 细胞株表达大量的 VGSC 蛋白, 两者之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但均高于正常宫颈上皮细胞和 Caski 细胞 ( $P < 0.05$ )。ME180 细胞有最大量的 VGSC $\alpha$  蛋白表达, 其高于正常宫颈上皮和其他三种癌细胞 ( $P < 0.05$ )。



图 1 VGSC $\alpha$  蛋白在宫颈上皮细胞和不同宫颈癌细胞株中的表达水平  
Figure 1 Expression level of the VGSC $\alpha$  protein in normal cervical cells and in four cervical cancer cell lines

### 2.2 VGSCs 在 ME180 细胞中的定位

使用免疫荧光标记 VGSC $\alpha$ , 以 ME180 细胞为实验细胞, Caski 细胞为对照细胞, 激光共聚焦显微镜观察结果显示 VGSC $\alpha$  蛋白存在于 ME180 细胞的胞膜上, 细胞质中也有不少着色, 而且在两者的分布均明显高于对照 Caski 细胞(图 2)。

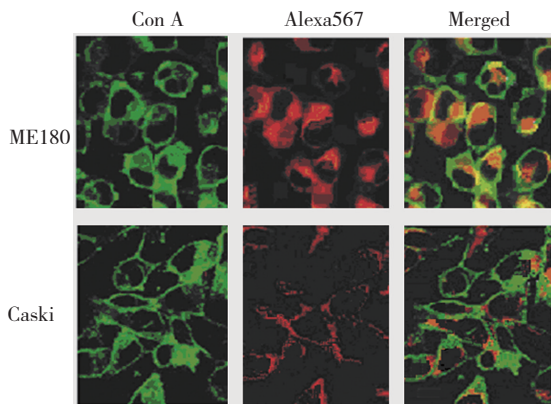


图 2 VGSC $\alpha$  在宫颈癌 ME180 和 Caski 细胞中的分布  
Figure 2 Cellular distribution of VGSC $\alpha$  in cervical cancer cell lines of ME180 and Caski cells (scale bar=10  $\mu$ m). ConA (FITC/green) marked the membrane of cells. Alexa567 (red) marked the VGSC $\alpha$  in the cells. Scale bar is applicable to all panels

### 2.3 VGSCs 对 ME180 细胞增殖无影响

MTT 法检测结果显示, 使用 0.01、0.1、1.0、10  $\mu$ mol/L TTX 孵育细胞 48h 后, 各浓度组吸光度值与对照组无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 提示 VGSCs 活性对 ME180 细胞增殖无明显的作用(表 1)。

表 1 TTX 对 ME180 细胞增殖能力的影响

TTX 浓度 ( $\mu$ /mol.L <sup>-1</sup> )	OD 值	抑制率 (%)	P
对照	0.468 ± 0.025	0	
0.01	0.462 ± 0.065	1.3 ± 1.1	0.665
0.1	0.460 ± 0.031	1.7 ± 1.6	0.563
1.0	0.464 ± 0.019	0.9 ± 1.3	0.678
10	0.463 ± 0.031	1.1 ± 1.8	0.596

### 2.4 VGSCs 促使宫颈癌 ME180 细胞的侵袭

Matrigel 实验结果表明 TTX (tetrodotoxin, TTX) 抑制 ME180 细胞的侵袭呈浓度依赖性(图 3)。0.01  $\mu$ mol/L TTX 组细胞侵袭指数较对照组降低 (19 ± 4)% ( $P < 0.05$ )。0.05  $\mu$ mol/L TTX 时细胞侵袭指数较对照组降低 (33 ± 5)% , 明显强于 0.01  $\mu$ mol/L TTX 的作用 ( $P < 0.05$ )。同样, 0.1  $\mu$ mol/L TTX 时细胞侵袭指数较对照组降低 (55 ± 4)% , 明显强于 0.05  $\mu$ mol/L 的 TTX ( $P < 0.05$ )。1.0 和 10  $\mu$ mol/L TTX 抑制细胞的侵袭分别为 (56 ± 6)% 和 (55 ± 4)% , 与 0.1  $\mu$ mol/L TTX 对细胞的侵袭作用比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。提示当 TTX 浓度增加至 1.0  $\mu$ mol 以上时, 细胞的侵袭无进一步降低, 涉及 ME180 细胞侵袭的 VGSC 亚型可能为 TTX 敏感型 (TTX-S)。

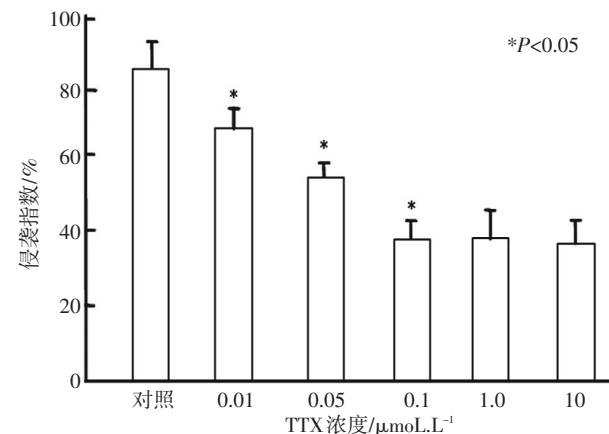


图 3 Matrigel 检测 VGSC 抑制剂 TTX 对 ME180 细胞侵袭作用的抑制  
Figure 3 Effect of TTX on the migration of ME180 cells tested using the Matrigel method

## 2.5 高侵袭ME180细胞中主要的钠离子通道蛋白为Nav1.6亚型

使用RT-PCR方法,在ME180细胞和Caski细胞中检测到Nav1.6、Nav1.7和Nav1.2三种亚型(图4A),总VGSCs mRNA水平在ME180细胞较Caski细胞约高96倍( $P<0.05$ ),其中Nav1.6亚型约占总mRNA的78%(图4B),Nav1.7和Nav1.2在ME180细胞分别占总mRNA的16%和8%。Caski细胞总VGSCs mRNA处于极低水平。

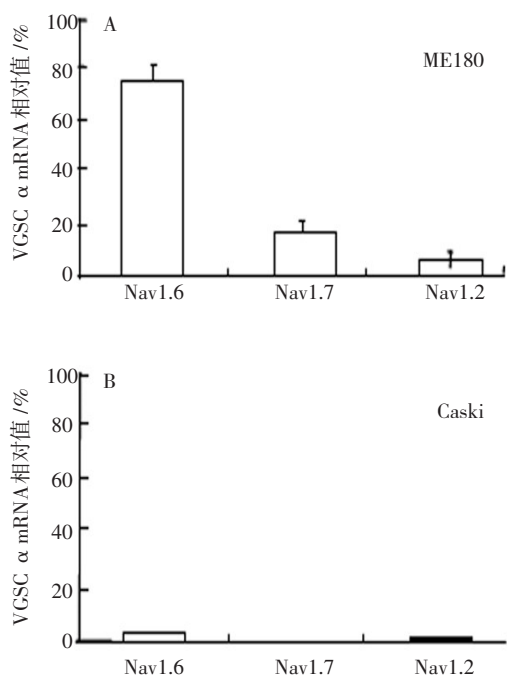


图4 在ME180细胞中表达的VGSC亚型

Figure 4 Expression of the VGSC isoform in cervical cancer ME180 and Caski cells

## 2.6 针对Nav1.6亚型的RNAi抑制了ME180细胞的侵袭

针对Nav1.6亚型的RNAi处理ME180细胞后48h,RT-PCR结果观察到RNAi转染组mRNA水平较未转染组降低59%( $P<0.05$ ),Lipo组和NC组ME180细胞内Nav1.6 mRNA表达水平与未转染组相比无显著性差异( $P>0.05$ )。

Western bolt结果显示, RNAi转染组处理后的ME180细胞,Nav1.6蛋白水平较未转染组下降42%( $P<0.05$ ),Lipo组和NC组ME180细胞内Nav1.6蛋白水平与未转染组相比无显著性差异( $P>0.05$ )。实验结果提示RNAi转染能有效抑制Nav1.6蛋白表达。

Matrigel实验显示, RNAi阻止Nav1.6表达后,细胞的侵袭下降52%,RNAi及TTX(0.1 μmol/L)共同处

理细胞后,细胞的侵袭指数无进一步降低。Lipo组和NC组对ME180细胞的侵袭无影响。

## 3 讨论

VGSCs为多亚基的跨膜糖蛋白,其通常由一个α亚单位和多个β亚单位组成。α亚单位是主要的功能单位,包含了VGSCs功能所需的必要结构。β亚单位是一个辅助分子,对α亚单位具有调节作用。根据对VGSC特异性抑制剂TTX敏感性不同, VGSCs分为TTX-敏感型(TTX-S)和TTX-耐受型(TTX-R)。毫微摩尔浓度的TTX能阻断VGSC功能的被称为TTX-S,而毫微摩尔浓度的TTX不能阻断VGSC功能,需微摩尔浓度的TTX阻断VGSC功能的被称为TTX-R。已确定Nav1.5、Nav1.8、Nav1.9为TTX-R,其他亚型为TTX-S。近来发现VGSCs在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等细胞中表达,其与癌症的侵袭转移密切相关<sup>[1-3]</sup>。

本研究发现,正常宫颈上皮细胞VGSC蛋白表达微弱,这与生理情况下VGSCs表达于神经、肌肉和神经内分泌细胞等可兴奋细胞结果相一致。在宫颈癌不同细胞株中, VGSCs蛋白表达水平有所不同。发现ME180细胞表达高水平VGSC蛋白, Caski细胞的VGSC则明显处于低表达。在VGSC抑制剂TTX存在下,宫颈癌细胞的增殖无变化,说明VGSC蛋白与宫颈癌细胞的增殖无关,但VGSC抑制剂TTX能有效地抑制ME180细胞Magrigel侵袭。有报道称ME180细胞来自转移至大网膜的宫颈癌细胞,其在裸鼠中具有较强的致瘤性<sup>[5]</sup>,而Caski细胞来自局部宫颈癌。本实验结果证实ME180细胞中VGSCs的表达明显高于Caski细胞,表明高转移潜能的癌细胞表达的VGSCs可能涉及细胞侵袭表型的形成。Fraser等<sup>[6]</sup>报道称VGSC电流存在于高转移能力的乳腺癌MDA-MB-231中,而在弱转移能力MCF-7细胞未检测到Na<sup>+</sup>电流, TTX降低MDA-MB-231细胞Transwell实验的迁移能力,而对弱转移能力、低表达VGSC的MCF-7细胞无作用。在人前列腺癌LNCap细胞及其子细胞系C4和C4-2研究中发现,随着转移能力的增加, VGSC蛋白表达升高,而TTX阻滞了高转移C4和C4-2细胞侵袭能力,但对弱转移LNCap细胞无影响<sup>[7]</sup>。这些结果支持目前在宫颈癌细胞中的发现,即VGSCs蛋白表达于高转移潜能的宫颈癌ME180细胞。

在ME180细胞中的定位研究中,证实VGSC存在于胞膜和细胞质中,细胞质的VGSC蛋白可能是新合成的蛋白分子,只有定位于细胞膜上的VGSC才可能具有功能活性。在高转移乳腺癌MDA-MB-231细胞细胞膜和细胞质中均存在VGSC蛋白,细胞膜VGSC表达与细胞侵袭明显相关<sup>[8]</sup>。在大鼠前列腺癌Mat-Lyly细胞,NGF增加细胞的侵袭是通过促使细胞

质 Nav1.7 蛋白运输至细胞膜,而细胞总 Nav1.7 蛋白水平未改变<sup>[9]</sup>。

本研究发现 TTX 抑制 ME180 细胞的侵袭呈浓度依赖,这与在人内皮细胞观察的结果一致<sup>[10]</sup>,而且 TTX 有效浓度在毫微摩尔之间,提示涉及细胞侵袭的 VGSC 亚型属于 TTX-S。而在半定量 PCR 实验观察到 ME180 细胞存在 Nav1.2、Nav1.6 和 Nav1.7 三种亚型,均为 TTX-S,这支持 Matrigel 实验结果,即 TTX-S 的 VGSCs 在 ME180 细胞表达。本研究发现 Nav1.6 是主要表达亚型,约占总 mRNA 的 78%,在 RNAi 阻止 Nav1.6 mRNA 表达后,细胞侵袭能力有明显下降,再加入 TTX 后细胞侵袭无进一步降低,说明 RNAi 完全阻滞 Nav1.6 对细胞的侵袭作用,该结果支持 Nav1.6 亚型在 ME180 细胞中涉及侵袭能力的增强。有报道称在结肠癌 HT29 细胞、SW480 细胞及结肠癌组织中,检测到 Nav1.5 亚型,其与癌细胞侵袭转移明显相关<sup>[3]</sup>。近来在内皮细胞中检测到 Nav1.5 和 Nav1.7 亚型, RNAi 阻止 Nav1.5 mRNA 表达后,细胞增生、血管的形成受到抑制,而 RNAi 阻止 Nav1.7 mRNA 表达,可抑制细胞的趋向运动<sup>[10]</sup>。

VGSCs 促使肿瘤细胞侵袭转移考虑可能机制有两个方面<sup>[11-12]</sup>: 1) VGSCs 表达可引起 Na<sup>+</sup> 流入细胞内,使细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加 (Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交换增多) 及 Na<sup>+</sup> 依赖的酶,例如 PKA 等激活,这些可引起癌细胞运动、分泌增加。2) VGSC $\alpha$  或  $\beta$  亚单位可与细胞膜/或细胞质内蛋白结合。例如 VGSC $\beta$ 1 可与 tenascin-C 相结合,参与同类细胞的黏附,最终影响细胞的转移。

总之,本研究探讨了 VGSC 在宫颈癌细胞中表达、分布及在转移中的作用,这将对 VGSCs 能否作为宫颈癌进展的肿瘤标记物及药物治疗靶点具有重要意义。

#### 参考文献

- 1 潘惠艳,黄秉仁.电压门控钠离子通道与恶性肿瘤的转移[J].生理科学进展,2011,42(3):217-220.
- 2 Patino GA, Isom LL. Electrophysiology and beyond: multiple roles of Na<sup>+</sup> channel  $\beta$  subunit in development and disease[J]. Neurosci Lett, 2010, 486(2):53-59.
- 3 House CD, Vaske CJ, Schwartz AM, et al. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion[J]. Cancer Res, 2010, 70(17):6957-6967.
- 4 Diaz D, Delgadillo DM, Hernández-Gallegos E, et al. Functional expression of voltage-gated sodium channels in primary cultures of human cervical cancer[J]. J Cell Physiol, 2007, 210(2):469-478.
- 5 Fogh J, Fogh JM, Orfeo J. One hundred and twenty-seven cultured human tumor cell line producing tumors in nude mice[J]. J Natl Cancer Inst, 1977, 59(1):221-226.
- 6 Fraser SP, Diss JK, Chioni AM, et al. Voltage-gated sodium chan-

- nel expression and potentiation of human breast cancer metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(15):5381-5389.
- 7 Bennett E, Smith B, Harper J. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels confer invasive properties on human prostate cancer cells[J]. Pflügers Arch, 2004, 447(6):908-914.
- 8 Chioni AM, Shao D, Grose R, et al. Protein kinase A and regulation of neonatal Nav1.5 expression in human breast cancer cells: activity-dependent positive feedback and cellular migration[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(2):346-358.
- 9 Brackenbury WJ, Djamgoz MB. Nerve growth factor enhances voltage-gated sodium channel activity expression in Mat-LyLu rat prostate cancer cell line[J]. J Cell Physiol, 2007, 210(3):602-608.
- 10 Andrikopoulos P, Fraser SP, Patterson L, et al. Angiogenic functions of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels in human endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286(9):16846-16860.
- 11 Onkal R, Djamgoz MB. Molecular pharmacology of voltage-gated sodium expression in metastatic disease: Clinical potential of neonatal Nav1.5 in breast cancer[J]. Euro J Pharm, 2009, 625(1):206-219.
- 12 Roger S, Rollin J, Barascu A, et al. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(4):774-786.

(2011-09-25 收稿)

(2011-10-29 修回)

(杨红欣校对)