

脑胶质瘤相关的细胞离子通道改变

曹航,王非一凡,张越琦,李学军*

中南大学湘雅医院神经外科,湖南长沙 410078

[摘要] 脑胶质瘤发病过程中及正常星形胶质细胞生理状态下涉及多种细胞离子通道改变,且不同病理类型、病理级别、预后情况等的胶质瘤具有明显差异的离子通道改变特征。此类改变涉及星形细胞维持细胞周及细胞内环境稳态、胶质细胞瘤恶性增殖、转移、侵袭等多个环节。既往研究提示上述发生改变的细胞离子通道可作为胶质瘤化疗增敏、预防转移等治疗目标的分子靶点,显示了离子通道作为基础研究切入点、分子靶向药物靶点、临床分子标记的可观潜力。

[关键词] 胶质瘤;离子通道

[中图分类号] R739.41

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)01-0002-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180101

Glioma-associated cell ion channel alternations

Cao Hang, Wang Feiyifan, Zhang Yueqi, Li Xuejun*

Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China

[Abstract] The pathogenesis process of glioma and normal astrocytes involved in a variety of cell ion channel alternations, different pathological types and levels, prognosis of gliomas have significant differences in ion channel alternations. Such alternations involve astrocytes to maintain their own cell cycle and intracellular environmental homeostasis, glioma malignant proliferation, metastasis, invasion, and etc. Previous studies have suggested that the above-mentioned cell ion channels can be used as a molecular target for the treatment of glioma chemotherapy, prevention of metastasis and other therapeutic usage that play an important role. The ion channel has a promising potential for the underlying point of study, molecular targeting of drug targets, and clinical molecular markers.

[Key words] glioma; ion channel

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(01):0002-0006, 83]

恶性胶质瘤(malignant glioma, MG)是最为常见的恶性中枢系统肿瘤之一。目前认为MG的可能起源细胞为星形胶质细胞(astrocyte, AS)、神经干细胞(neural stem cell, NSC)及少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)^[1]。MG预后极差,即使采用扩大手术切除+序贯放化疗疗法,其中位生存期仍仅14~16个月^[2]。基于上述情况,胶质瘤致病机制研究、新型靶向药物开发、化疗增敏方法探索是提高胶质瘤治疗效果的重要切入点。近年来,肿瘤离子通道研究揭示瞬时受体电位离子通道蛋白(transient receptor potential ion channel protein,

TRPs)家族离子通道、部分钾离子通道、氯离子通道在胶质瘤中具有特异性表达,可作为药物靶点,多种离子通道可组成特征集预测胶质瘤预后,展示了离子通道相关研究的可观前景。本文就胶质瘤及AS相关离子通道研究进展进行综述。

1 脑胶质瘤相关离子通道概述

1.1 正常星形胶质细胞上的离子通道

AS是正常脑组织中分布最广泛的细胞类型之一。星形胶质细胞瘤也是最常见的脑胶质瘤类型。生理状态下,AS与神经元细胞具有密切的联系,可调控神经元稳态、信号转导等各种功能,同时AS间也具有大量的缝隙连接,形成类似合胞体样的结构使大量AS同步发挥神经递质浓度调节、神经营

[基金项目] 国家自然科学基金(81472594, 81770781)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lxjneuro@csu.edu.cn

养作用。而上述功能的正常运行均有赖于离子通道介导的AS细胞内稳态维持及胞外神经递质摄取及处理^[3]。

1.2 与维持AS静息电位相关的离子通道

正常AS的静息电位维持主要依赖于其质膜上表达的内向整流钾离子通道(inwardly rectifying potassium channels, Kir),表现极化电位^[4]。同时,作为AS的重要生理功能之一,大量AS也通过该通道缓冲细胞外环境中钾离子浓度^[5];当因脑损伤等原因神经组织或正常突触附近细胞外间隙中出现大量K⁺时,由大量AS构成的功能合胞体可介由Kir4.1将原位的K⁺大量弥散至周围AS中,随后转移到血管周的AS,并最终转移至血管内,从而避免细胞外渗透压剧变及由钾离子积聚而引起的广泛除极^[6]。因此,Kir4.1对正常脑组织功能的维持起到重要作用^[7],Kir4.1表达降低或分布异常与癫痫^[8]、亨廷顿舞蹈病^[9]及多发性硬化^[10]致病过程具有高度关联。

1.3 与维持AS体积相关的离子通道

生理情况下,AS可在神经突触受刺激时发生肿胀,这一现象最早由Lipton等^[11]于1973年发现。随后,Dietzel等^[12]精确描述了猫脑组织中细胞外间隙(extracellular space, ECS)在经受电刺激时体积可缩小约30%,同时ECS中K⁺也会发生变化。由于上述过程迅速、不依赖于特殊结构支持(即毗邻血管、脑室组织)、非病理性,相关学者迅速建立了AS细胞在执行K⁺缓冲时同时转移大量ECS液体进入细胞内的假说,并在随后验证。同时,将本身具有或借助水通道蛋白-4(AQP-4)可介导水转移的Na-K-Cl共转运体1(Na-K-Cl cotransporter, NKCC1)和Kir4.1假

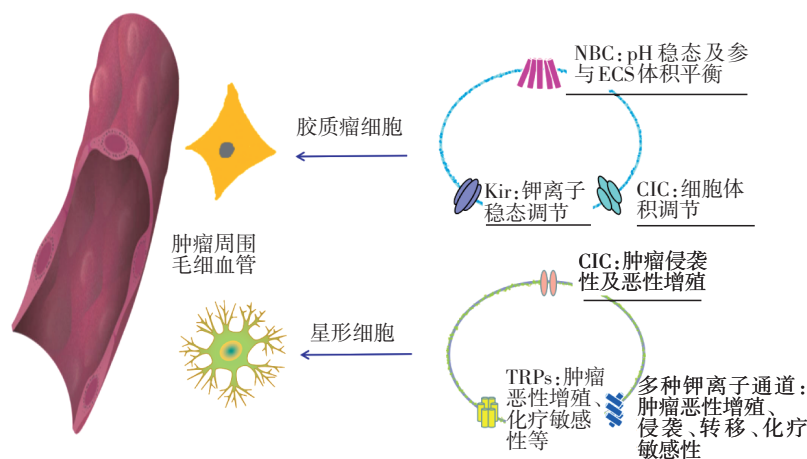
设为这一过程中的主导离子通道进行研究。然而敲除上述通道的动物同样存在AS肿胀与ECS缩小,提示上述离子通道可能并不是介导该过程的因素。随后,Larsen等^[13]观察到电刺激导致AS肿胀、ECS缩小、K⁺浓度变化过程中也存在ECS中pH的剧烈变化。并发现拮抗两种不依赖K⁺浓度变化的离子通道Na⁺/HCO₃⁻共转运体1(Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter 1, NBCe1)及单羧酸转运蛋白(monocarboxylate cotransporters, MCT)均可导致ECS缩小幅度减少,提示AS细胞的正常体积受多种离子通道共同调节。此外,研究提示氯离子通道-2和AQP亦参与正常AS的体积调节。

2 脑胶质瘤相关的离子通道改变

既往研究发现,脑胶质瘤细胞及胶质瘤干细胞具有较正常细胞明显不同的离子通道表达特征。离子通道表达特征也可以反映肿瘤恶性程度及患者预后。同时,TRP、氯离子通道、钾离子通道等在脑胶质瘤致病过程中具有促进肿瘤恶性增殖、转移、化疗耐药等多种作用(图1)。以下仅就上述离子通道进行介绍。

2.1 TRP家族

TRP是一种位于细胞膜、细胞器膜上的离子通道家族。可在多个神经系统解剖位置中发现,如三叉神经等,具有一定的亲神经性^[14]。目前研究发现其主要有7个亚家族,包括TRPC(canonical)、TRPV(vanilloid)、TRPM(melastatin)、TRPN(*Drosophila* NOMPC)、TRPA(ankyrin)、TRPML(mucolipin)和TRPP(polycystin)。不同亚家族离子通道蛋白的主



NBC: Na⁺/HCO₃⁻共转运体; Kir: 内向整流钾离子通道; CIC: 电压门控的氯离子通道; TRPs: 瞬时受体电位离子通道蛋白。

图1 胶质瘤细胞与星形细胞涉及的主要离子通道

Figure 1 Major ion channel alterations involved in glioma cells and astrocytes

要区别在于响应的刺激或物质不同。其中以热刺激、痛觉刺激及机械刺激最为普遍。生理情况下, TRPs的主要功能包括感受刺激、调节神经发育等。病理情况下, TRPs已被发现在胶质瘤、前列腺癌、皮肤癌、肝癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中具有异常表达^[15-19]。在胶质瘤中, TRPs的作用较为复杂:一方面, TRPs部分成员本身参与胶质瘤致病过程。如TRPV2在高级别胶质瘤中表达显著减少, 并与胶质瘤耐药过程相关^[20]。TRPC亚家族成员在体内可促进胶质瘤细胞增殖。抑制TRPC6功能可缩小小鼠胶质瘤模型肿瘤体积并延长中位生存时间^[21]。另一方面, TRPs亦具有作为胶质瘤疗法载体或靶点的可观潜力。既往报道已证实可通过对前列腺癌中高度表达的TRPM8高亲和力激动剂进行靶向放射治疗^[22]。激动TRPV2可实现胶质瘤对烷化剂的化疗增敏作用。

2.2 电压门控的氯离子通道

电压门控的氯离子通道(voltage-gated chloride channel, ClC)家族是一类介导细胞氯离子跨膜转运的蛋白质^[23]。主要成员包括分布于质膜的ClC-1、ClC-2、ClC-Ka、ClC-Kb及分布于胞内的ClC-3、ClC-4、ClC-5、ClC-6、ClC-7。正常脑组织仅在质膜上表达ClC-2, 而多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)细胞则可表达ClC-2、ClC-3及ClC-5。ClC在GBM细胞中的主要作用为通过调控氯离子跨膜转运, 调节细胞体积, 最终参与肿瘤细胞转移及侵袭^[24]。既往报道如使用氯毒素(chlorotoxin)、四乙铵化氯(tetraethylammonium chloride)、他莫昔芬(tamoxifen)等物质抑制ClC, 则肿瘤细胞转移及侵袭亦被抑制。此外, GBM细胞上过量表达的ClC还可导致细胞去极化, 从而通过细胞周期检查点^[25]。一些协同转运蛋白如NKCC1、K⁺/Cl⁻共转运体3(KCC3)也在胶质瘤致病机制中发挥作用^[26]: Algharabil等^[27]报道使用布美他尼(bumetanide)抑制NKCC1可加速替莫唑胺(TMZ)导致的GBM细胞凋亡, 其可能机制为抑制肿瘤细胞体积调节、打破细胞离子/水稳态。Gagnon等^[28]使用siRNA敲除KCC3, 肿瘤细胞移行性出现下降, 提示其在GBM细胞体积、移行性控制中的作用。

2.3 钾离子通道

胶质瘤细胞中可发现多种钾离子通道表达或分布异常, 并通过调节肿瘤细胞抗原性、细胞体积、膜电位等方式继而参与胶质瘤细胞致病过程。其中, 过表达的胶质瘤大电导钾通道(gBK)^[29]及EAG1

(voltage-gated ether a' go-go 1)^[30]钾离子通道已被证实可促进胶质瘤增殖及侵袭性, 但gBK在胶质瘤致病过程中的地位较为特殊。过表达的gBK一方面可以通过使胶质瘤细胞内环境紊乱从而发生细胞肿胀, 向肿瘤细胞微环境中增加释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)促进肿瘤侵袭。另一方面, 肿瘤细胞微环境中存在gBK特异性的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL), 过表达的gBK反而容易成为该类细胞靶标遭受机体免疫攻击。在化疗过程中, TMZ可以通过提高肿瘤细胞gBK表达, 增强CTL介导的细胞毒效应。此外, 胶质瘤细胞上Kir表达较正常AS明显下调, 对K⁺转运能力下降, 因此其静息电位展现为-40 mV的相对去极化电位, 使肿瘤细胞增殖的电化学驱动力增加。

3 胶质瘤血行转移与离子通道

恶性胶质瘤是一种具有高度侵袭性的脑肿瘤, 既往研究提示其侵袭性与肿瘤血管新生、血脑屏障渗漏等过程高度关联。生理情况下, 覆盖脑内绝大部分血管的AS可通过Ca²⁺瞬变及分泌血管活性物质调控其周围的血管张力, 称为神经血管偶联(neurovascular coupling, NVC)^[31-32]。但在胶质瘤侵袭、替代局部AS的情况, NVC行使的正常血管张力调节功能将不复存在。取而代之的, Watkins等^[33]发现胶质瘤细胞可通过Ca²⁺激活的K⁺通道开放调节肿瘤周围血管, 最终促进其血行转移, 这一过程可能涉及的离子通道包括大电导钙离子激活钾离子通道(BK)、内向整流钾离子通道(IK)。

4 脑胶质瘤的整体细胞离子通道特征

由于既往报道提示多种离子通道均与脑胶质瘤具有一定关系, 因此为全面评估不同亚型脑胶质瘤的细胞离子通道特征, 需要纳入多种离子通道表达水平, 计算风险评分(risk score)进行评估, 即利用单因素Cox回归系数($\beta_{\text{gene } n}$)为基因表达水平($\text{expr}_{\text{gene } n}$)加权: Risk score = $\text{expr}_{\text{gene } 1} \times \beta_{\text{gene } 1} + \text{expr}_{\text{gene } 2} \times \beta_{\text{gene } 2} + \dots + \text{expr}_{\text{gene } n} \times \beta_{\text{gene } n}$ 。

其中, Wang等^[34]通过CGGA、TCGA、Rembrandt数据库数据比对不同病理分级(II vs. III, III vs. IV)间胶质瘤基因组表达情况, 筛选KCNN4、KCNB1、KCNJ10 3种钾离子通道编码基因作为风险评分目标基因构建胶质瘤离子通道特征集。而Lu等^[35]采用CGGA数据库及比对分组, 但其采用不同风险评分算法, 最终构建以47种离子通道(ion channel 47,

IC47)相关基因为目标基因的胶质瘤离子通道特征集。上述研究者以中位风险评分作为决断点,对CGGA、TCGA、Rembrandt数据库病例进行危险度分组,结果提示不同亚型脑胶质瘤具有明显差异的离子通道表达特征。

4.1 高危型离子通道表达具有IDH1突变、TCGA四分型偏好性

上述研究提示,不论是基于KCNN4、KCNB1、KCNJ10的风险评分还是基于IC47的风险评分分组,高危型离子通道表达均具有野生型IDH1、TCGA间质型偏好性。但该特征目前仍未得到良好解释。

4.2 具有高危型离子通道表达特征的胶质瘤患者总生存率(OS)显著降低

通过对CGGA胶质瘤病例分析,具有3种钾离子通道或IC47高危型患者的OS分布和低危型患者均具有统计学差异。其中IC47高危型是CGGA胶质瘤病例OS的独立预测因子。

4.3 高危型离子通道表达相关基因功能注释情况

既往研究已报道肿瘤离子通道基因与细胞凋亡、增殖及细胞移行功能相关。上述3种钾离子通道及IC47离子通道集相关基因经过靶基因功能显著性分析(gene oncology analysis, GO analysis)、KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)分析及基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)进行功能注释,提示其主要与细胞凋亡、细胞增殖、免疫响应、血管形成、细胞移行高度关联。提示调节细胞周期及细胞移行是胶质瘤相关离子通道的重要功能。

5 脑胶质瘤干细胞的整体细胞离子通道特征

相较脑胶质瘤细胞离子特征研究,针对脑胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)的整体细胞离子通道特征研究较少。但基于GSCs在胶质瘤致病过程中的中心地位,特别是其在胶质瘤化疗耐药、复发等过程中起到显著作用,这一领域的研究价值已日益凸显。Pollak等^[36]通过分析20例人GSCs标本及3例人神经干细胞(neural stem cells, NSCs)、2例正常人类星形细胞(normal human astrocyte, NHA)RNA转录组数据,选择差异表达分析中前25位的细胞离子通道基因作为富集于胶质瘤干细胞的离子通道基因集(GSC-enriched ion channel gene set, IGCs)。通过既往文献比对筛选胶质瘤特异的离子通道,该作者最终报道SCN8A、KCNB1、GRIA3是与GSCs功能密切相关的3种特异性离子通道。值得

注意的是,该研究考虑到离子通道靶向治疗的实际需要,将NHA、NSCs中IGCs相对高表达的离子通道去除,体现了最终上述3种离子通道的高特异性治疗意义。

6 细胞离子通道作为靶点的脑胶质瘤治疗策略

6.1 利多卡因通过抑制TRPM7通道抑制胶质瘤细胞增殖

瞬时受体电位m7(transient receptor potential melastatin 7, TRPM7)通道是一种TRP家族离子通道,调节细胞内外Ca²⁺及Mg²⁺离子平衡。TRP家族离子通道在机体内广泛分布,功能上作为环境感应器帮助细胞对周围刺激做出反应:细胞外pH、ROS、细胞因子、氧分压、温度、渗透压等多种刺激均可导致相应的TRP家族离子通道成员发生变化。由于TRP家族离子通道具备Ca²⁺离子跨膜运输调节能力,而Ca²⁺是肿瘤侵袭、转移等过程中依赖的重要离子:肿瘤细胞周期正常进行,有赖于胞内基础Ca²⁺浓度及关键节点Ca²⁺瞬变。而Ca²⁺也直接参与细胞变形、运动等机械活动。现已发现,TRPM7通道与乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌的增殖、迁移、侵袭过程高度相关,并与预后相关。对于脑胶质瘤,Leng等^[37]报道了利多卡因通过抑制TRPM7通道抑制大鼠C6胶质瘤细胞及A172人类胶质母细胞瘤细胞株增殖。1及3 mmol/L利多卡因可分别抑制约20%和50%的TRPM7通道电流,乳酸脱氢酶检测提示3 mmol/L利多卡因可有效抑制上述细胞增殖。

6.2 激活TRPV2离子通道增加TMZ化疗敏感性

瞬时受体电位V2(transient receptor potential vanilloid type 2, TRPV2)通道属于TRP家族离子通道,可调节Ca²⁺跨膜转运。既往研究提示,TRPV2表达减少或表达缺失与GBM进展及化疗耐药有关。Nabissi等^[20]使用TRPV2激动剂大麻二醇(cannabidiol, CBD)增加TRPV2通道表达,可观察到胶质瘤细胞株U87MG、MZO经TMZ、BCNU、DOXO处理后存活率较未添加CBD明显下降。同时,这种增效作用可在钙离子络合剂EGTA或敲除TRPV2后消失。提示TRPV2可介导依赖钙离子内流的化疗增敏过程。尽管NHA亦表达TRPV2,并调控神经功能。但上述CBD化疗增敏过程并不影响NHA存活率,提示其具有临床运用前景。

7 小结

目前针对胶质瘤细胞离子通道的研究已较为

充分,但仍存在一些局限:①胶质瘤涉及的离子通道改变涉及范围较广,占主导地位的Kir、CIC、TRP家族离子通道具有大量成员。但截至目前,未发现具有突破性意义的胶质瘤关键离子通道。因此拮抗单一离子通道功能的靶向药物的临床价值可能相对有限。②相关实验大多采用大鼠或小鼠进行实验,对应离子通道在人体内对肿瘤相应的离子通道拮抗剂、激动剂的反应尚不明确。③目前报道的胶质瘤相关离子通道,大多数亦在正常AS及其他神经组织细胞上表达并具有一定生理功能。相应药物的开发仍需要验证这些细胞是否会受到靶向离子通道功能改变的影响。④多数离子通道研究通过生物信息学等手段考察离子通道表达水平及其下游调控功能以反映其与疾病关系。然而尽管GSEA已被证实可在胶质瘤相关基因功能注释领域大量筛选给定通路可能涉及的其他细胞通路^[38],在缺乏膜片钳等技术对功能直接评估的情况下,离子通道本身功能是否相应发生变化或是否存在剂量-效应关系,仍需要继续研究。整体来说,离子通道作为胶质瘤相关研究的切入点,具有成为胶质瘤新型药物靶点、临床标记物的潜在价值。

[参考文献]

- [1] Zong H, Parada LF, Baker SJ. Cell of origin for malignant gliomas and its implication in therapeutic development [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7 (5) : a020610
- [2] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5):459-466
- [3] Bordey A, Sontheimer H. Ion channel expression by astrocytes *in situ*: comparison of different CNS regions [J]. *Glia*, 2000, 30(1):27-38
- [4] Olsen ML, Khakh BS, Skatchkov SN, et al. New insights on astrocyte ion channels: critical for homeostasis and neuron-glia signaling [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (41) : 13827-13835
- [5] Khakh BS, Sofroniew MV. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):942-952
- [6] Hertz L, Song D, Xu J, et al. Role of the astrocytic Na(+), K(+)-ATPase in K(+) homeostasis in brain: K(+) uptake, signaling pathways and substrate utilization [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12):2505-2516
- [7] Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain [J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(10):523-530
- [8] Harada Y, Nagao Y, Shimizu S, et al. Expressional analysis of inwardly rectifying Kir4.1 channels in Noda epileptic rat (NER) [J]. *Brain Res*, 2013, 1517:141-149
- [9] Tong X, Ao Y, Faas GC, et al. Astrocyte Kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in Huntington's disease model mice [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17 (5):694-703
- [10] Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2):115-123
- [11] Lipton P. Effects of membrane depolarization on light scattering by cerebral cortical slices [J]. *J Physiol*, 1973, 231 (2):365-383
- [12] Dietzel I, Heinemann U, Hofmeier G, et al. Transient changes in the size of the extracellular space in the sensorimotor cortex of cats in relation to stimulus-induced changes in potassium concentration [J]. *Exp Brain Res*, 1980, 40(4):432-439
- [13] Larsen BR, Macaulay N. Activity-dependent astrocyte swelling is mediated by pH-regulating mechanisms [J]. *Glia*, 2017, 65(10):1668-1681
- [14] Santoni G, Farfariello V. TRP channels and cancer: new targets for diagnosis and chemotherapy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2011, 11(1):54-67
- [15] Liu G, Akasaki Y, Khong HT, et al. Cytotoxic T cell targeting of TRP-2 sensitizes human malignant glioma to chemotherapy [J]. *Oncogene*, 2005, 24(33):5226-5234
- [16] Tsavaler L, Shapero MH, Morkowski S, et al. Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(9):3760-3769
- [17] Bode AM, Cho YY, Zheng D, et al. Transient receptor potential type vanilloid 1 suppresses skin carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3):905-913
- [18] El Boustany C, Bidaux G, Enfissi A, et al. Capacitative calcium entry and transient receptor potential canonical 6 expression control human hepatoma cell proliferation [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6):2068-2077
- [19] Guilbert A, Gautier M, Dhennin-Duthille I, et al. Evidence that TRPM7 is required for breast cancer cell proliferation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(3):C493-C502
- [20] Nabissi M, Morelli MB, Santoni M, et al. Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents [J]. *Carcinoma*

(下转第83页)

- MRI for diagnosis at an early stage based on MR sialography grading in comparison with healthy volunteers [J]. *Rofo*, 2009, 181(3):242-248
- [11] Patel RR, Carlos RC, Midia M, et al. Apparent diffusion coefficient mapping of the normal parotid gland and parotid involvement in patients with systemic connective tissue disorders[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(1):16-20
- [12] 陈志晔,李金锋,马林. 干燥综合征患者腮腺扩散加权成像研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2013, 21(3): 181-183 [收稿日期] 2016-12-24
-
- (上接第6页)
- genesis, 2013, 34(1):48-57
- [21] Chigurupati S, Venkataraman R, Barrera D, et al. Receptor channel TRPC6 is a key mediator of Notch-driven glioblastoma growth and invasiveness[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1):418-427
- [22] Sherkheli MA, Vogt-Eisele AK, Bura D, et al. Characterization of selective TRPM8 ligands and their structure activity response (S.A.R) relationship [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2010, 13(2):242-253
- [23] Olsen ML, Schade S, Lyons SA, et al. Expression of voltage-gated chloride channels in human glioma cells [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(13):5572-5582
- [24] Soroceanu L, Manning TJ, Sontheimer H. Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁻ and K⁺ ion channel blockers [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(14): 5942-5954
- [25] Lui VC, Lung SS, Pu JK, et al. Invasion of human glioma cells is regulated by multiple chloride channels including ClC-3[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(11):4515-4524
- [26] Su J, Xu Y, Zhou L, et al. Suppression of chloride channel 3 expression facilitates sensitivity of human glioma U251 cells to cisplatin through concomitant inhibition of Akt and autophagy[J]. *Anat Rec*, 2013, 296(4):595-603
- [27] Algharabil J, Kintner DB, Wang Q, et al. Inhibition of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter isoform 1 accelerates temozolomide-mediated apoptosis in glioblastoma cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(1):33-48
- [28] Gagnon KB. High-grade glioma motility reduced by genetic knockdown of KCC3 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2):466-476
- [29] Hoa NT, Ge L, Martini F, et al. Temozolomide induces the expression of the glioma big potassium (gBK) ion channel, while inhibiting fascin-1 expression: possible targets for glioma therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(10):1155-1167
- [30] Patt S, Preussat K, Beetz C, et al. Expression of ether α go-go potassium channels in human gliomas [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 368(3):249-253
- [31] Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow [J]. *Nature*, 2010, 468(7321):232-243
- [32] Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions [J]. *Nature*, 2004, 431(7005):195-199
- [33] Watkins S, Robel S, Kimbrough IF, et al. Disruption of astrocyte-vascular coupling and the blood-brain barrier by invading glioma cells [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4196
- [34] Wang HY, Li JY, Liu X, et al. A three ion channel genes-based signature predicts prognosis of primary glioblastoma patients and reveals a chemotherapy sensitive subtype [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):74895-74903
- [35] Lu FF, Wang HY, He XZ, et al. Prognostic value of ion channel genes in Chinese patients with gliomas based on mRNA expression profiling [J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(2):397-405
- [36] Pollak J, Rai KG, Funk CC, et al. Ion channel expression patterns in glioblastoma stem cells with functional and therapeutic implications for malignancy [J]. *PloS One*, 2017, 12(3):e0172884
- [37] Leng T, Lin S, Xiong Z, et al. Lidocaine suppresses glioma cell proliferation by inhibiting TRPM7 channels [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2017, 9(2):8-15
- [38] Wanggou S, Feng C, Xie Y, et al. Sample level enrichment analysis of KEGG pathways identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma [J]. *J Cancer*, 2016, 7(12): 1701-1710 [收稿日期] 2017-10-20