

# ATP1A1 基因在肿瘤中的功能及治疗应用研究进展

冯晓异<sup>1,2</sup>, 李蓉涛<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>昆明理工大学生命科学与技术学院;<sup>2</sup>云南中医药大学基础医学院,昆明 650500

**摘要:**Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase(NKA)是镶嵌于细胞质膜上具有ATP酶活性的通道蛋白。通常仅有30%的NKA行使离子泵功能,大部分NKA则发挥信号转导的作用。NKA α1亚基(ATP1A1)主要参与Src介导的信号转导,启动激酶级联信号转导,导致下游关键信号通路(PI3K、Ras/Raf/ERK、PLC/PKC)的激活,从而在细胞增殖、分化、凋亡等方面发挥着重要作用。ATP1A1基因在肿瘤细胞中具有表达差异性,在肺癌、肝癌、乳腺癌、胶质瘤等癌细胞中ATP1A1高表达,而在前列腺癌、肾癌、结肠癌等癌细胞中却低表达。其过高或过低表达与肿瘤增殖、病程进展以及患者生存期长短有着紧密联系。目前多种NKA抑制剂已进入抗肿瘤作用的临床研究阶段,本文就ATP1A1基因在不同肿瘤中的表达情况、ATP1A1参与信号转导分子机制及目前以ATP1A1为靶点的治疗应用进行综述,以期后续研究提供参考。

**关键词:**钠钾ATP酶;ATP1A1;肿瘤;差异性表达;药物靶点

中图分类号:Q93

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)12-2148-08

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.12.021

## Research advances on the function of ATP1A1 gene in tumor and its therapeutic application

FENG Xiao-yi<sup>1,2</sup>, LI Rong-tao<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology;

<sup>2</sup>Faculty of Basic Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

**Abstract:**Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase(NKA) is an anion channel protein with ATPase activity embedded in the cytoplasmic membrane. Generally, only 30% of NKAs is engaged in ion pumping, and most of NKAs mainly plays the role of signal transduction. NKA α1 subunit (ATP1A1) is mainly involved in Src-mediated signal transduction, initiating kinase cascade signal transduction, leading to the activation of downstream key signaling pathways (PI3K, Ras/Raf/ERK, PLC/PKC), playing an important role in regulating cell proliferation, differentiation and apoptosis. However, the expression of ATP1A1 gene is differentially in different tumor cells. Usually, over expression of ATP1A1 is found in lung cancer, liver cancer, breast cancer and glioblastoma, but is low in prostate cancer, renal cancer, colon cancer and other cancer cells. Over or low expression of ATP1A1 is closely related to tumor proliferation, disease progression and survival of patients. At present, a variety of NKA inhibitors have entered the clinical research stage of anti-tumor effects. In this paper, we will present an overview of the expression of ATP1A1 gene in different tumor cells, the molecular mechanism of ATP1A1 involved in signal transduction and the current therapeutic target of ATP1A1 in order to provide useful guidance for the follow-up research.

**Key words:**Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase; ATP1A1; tumor; differential expression; drug target

2018年世界卫生组织对肿瘤流行病学调查显示,全球已面临老龄化及恶性肿瘤发病率逐年上升的问题<sup>[1]</sup>,人口老龄化指数越高的国家癌症发病率越高,肺癌依旧是发病率(11.6%)和死亡率

(18.4%)第一的恶性肿瘤。消化系统肿瘤,如结肠癌(9.2%)、胃癌(8.2%)、肝癌(8.2%)等位居全球恶性肿瘤发生率第五位,死因第三位,已成为严重危害人类健康的恶性疾病之一。我国是全球癌症发病率(21%)和死亡率(24%)最高的国家。不同的癌症虽然病因及症状存在差异,但临床和病理组织观察均表现出pH梯度失调、代谢紊乱、肿瘤细胞迅速

收稿日期:2019-12-23 接受日期:2020-08-19

基金项目:国家自然科学基金(81860618,31960092)

\*通信作者 Tel:86-87165920569;E-mail:rongtaolikm@163.com

生长及转移的特征<sup>[2]</sup>。

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase(NKA)是镶嵌在细胞膜磷脂双分子层之间的一种通道蛋白,具有ATPase活性,每消耗一分子ATP可将3个 $\text{Na}^+$ 泵出而泵入2个 $\text{K}^+$ ,以保持细胞高钾状态,维持细胞内外渗透压、膜电位稳态,产生动作电位,促进系统体液平衡<sup>[3-7]</sup>。NKA由4个 $\alpha$ 、3个 $\beta$ 亚单位及 $\gamma$ 亚型组成<sup>[8-10]</sup>, $\alpha$ 亚基有 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 亚型,相对分子量110~130kDa,包括ATP、CTS、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 等配体的结合位点。 $\alpha$ 亚基的N端和C端均位于胞内,通过10个跨膜螺旋区定位于质膜上<sup>[11]</sup>(图1), $\alpha$ 亚基在不同组织中特异性表达,其中 $\alpha 1$ 亚型(ATP1A1)在真核细

胞中广泛表达, $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 亚型主要表达于神经组织、心肌细胞等, $\alpha 4$ 亚型主要在睾丸中表达。 $\alpha 1$ 亚基是一个具有 $\text{Mg}^{2+}$ 、ATP、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 和哇巴因结合位点的催化亚基; $\beta$ 亚基为调节性糖蛋白,在 $\alpha$ 亚基的合成、稳定性和转运中起着重要作用; $\gamma$ 亚基属于相对分子质量为6.5~10 kDa的单次跨膜FXFD蛋白家族,可通过与 $\alpha$ 羧基末端相互作用,调节NKA与底物的亲和力<sup>[12]</sup>。近期研究发现<sup>[13]</sup>,NKA基因的某些突变可能会比离子泵功能失活引起更大的生理扰动,这种生理扰动可能是通过使离子通道泄漏、蛋白质不稳定或错误折叠等方式产生。

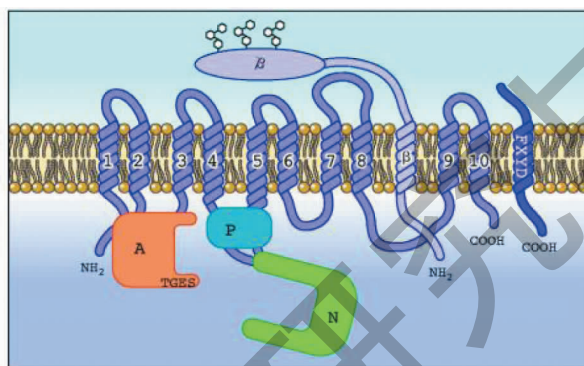


图1  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 结构与 $\alpha$ -亚单位结构示意图

Fig. 1 The general structure of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase and alpha subunits

注: $\alpha$ 亚基上具有用于离子传输的催化域(A、P和N结构域);A:执行结构域;P:磷酸化结构域;N:核酸结合结构域。Note:The  $\alpha$ -subunit carries all the catalytically domains (Domain A, P, and N) for ion transport; A: Actuator domain; P: Phosphorylation domain; N: Nucleotide binding domain.

NKA在主动转运、能量代谢、信号传递等方面都发挥着重要作用<sup>[14-17]</sup>,其中信号转导作用主要归因于 $\alpha$ 亚基<sup>[18]</sup>。在各种肿瘤中ATP1A1的表达具有显著差异性<sup>[5,19,20]</sup>,调节ATP1A1基因的表达对抑制肿瘤进展具有积极的作用。本文就ATP1A1基因在不同肿瘤中的表达情况、参与信号转导机制及目前以ATP1A1为靶点的治疗应用进行综述,以期后续研究提供参考。

### 1 ATP1A1 基因在肿瘤中的表达差异性

缺氧是肿瘤微环境的主要特征之一,NKA活性降低加重肿瘤组织缺氧程度并参与维持癌细胞异常的pH梯度<sup>[21,22]</sup>,缺氧和细胞外酸化又使NKA离子泵活性进一步降低。研究发现,ATP1A1在多种癌细胞中过表达,如乳腺癌<sup>[23]</sup>、肺癌<sup>[24,25]</sup>、肝癌<sup>[26]</sup>、胶质瘤<sup>[27]</sup>等。其中乳腺癌患者ATP1A1过表达与乳腺癌患者生存率低密切相关。相对于ATP1A1过表

达的乳腺癌患者,ATP1A1低表达的乳腺癌患者具有更长的生存期,抑制ATP1A1的表达具有抑制肿瘤生长,延长乳腺癌患者生存期的作用<sup>[23]</sup>。Mijatovic等<sup>[24]</sup>对非小细胞肺癌(NSCLC)的临床样本研究显示,66%的样品中 $\alpha 1$ 亚基过表达, $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚基在正常肺组织和NSCLCs中表达无差异,提示NKA信号转导功能的失调主要因 $\alpha 1$ 亚基的表达改变所导致。沉默或抑制ATP1A1基因的表达可显著抑制癌细胞的增殖和迁移能力。恶性神经胶质瘤是复发率和死亡率最高的中枢神经系统疾病之一,ATP1A1-siRNA的转染实验证实<sup>[28]</sup>,钠泵抑制剂在治疗人脑胶质瘤中具有积极作用,抑制ATP1A1可能是人类神经胶质瘤的潜在治疗方法。

与之相反,在某些肿瘤中ATP1A1基因呈现低表达现象,如结直肠癌<sup>[10,29]</sup>、前列腺癌<sup>[30]</sup>、肾癌<sup>[31]</sup>等。Sakai等<sup>[10]</sup>发现与正常粘膜细胞相比,结直肠

癌患者肿瘤组织中 NKA 活性显著降低,  $\alpha 1$  亚基表达下降,  $\alpha 3$  亚基表达水平升高, 提示 ATP1A1 表达的减少和  $\alpha 3$  亚基的增加可能与结直肠癌的发生和发展有关。这一结论在 de Souza 等<sup>[29]</sup>的研究中也得到证实, 并发现 NKA  $\alpha 1$  和  $\beta 1$  亚基下调和 ERK 1/2 激活是相互关联的, 这种关联引起了直肠癌细胞粘附性的丧失, 而这种细胞粘附性的降低对直肠癌的发展起到关键作用。在前列腺癌的研究中<sup>[30]</sup>发现, 正常前列腺和前列腺增生上皮细胞中  $\alpha 1$  亚型丰富, 但晚期癌细胞中  $\alpha 1$  亚型却明显降低, 说明 ATP1A1 表达的减少可能与前列腺的发展有关。同样, 在肾癌细胞中<sup>[31]</sup> ATP1A1 基因表达高低与肾癌 (RCC) 患者的生存情况也有相关性, ATP1A1 低表达与 RCC 的生存期短相关, 提高 ATP1A1 的表达具有明显延长 RCC 患者生存时间的作用<sup>[32,33]</sup>。

ATP1A1 基因的异常表达广泛存在于各种肿瘤细胞中, 其表达水平的高低与患者生存期长短相关, 而在不同类型的肿瘤中 ATP1A1 基因表达体现出了细胞之间的差异性, 这种表达的差异性与肿瘤类型的关系, 以及其发生机制及意义尚未阐释, 值得进一步深入的研究<sup>[34]</sup>。

## 2 ATP1A1 参与信号转导的分子机制

NKA 是质膜上一种广泛表达的膜蛋白, 但只有约 30% 的质膜 NKA 行使离子泵功能, 大部分 NKA 参与了依赖于酪氨酸激酶 (Src) 的细胞信号转导, 其中  $\alpha$  亚基为主要参与者<sup>[35]</sup>。 $\alpha 1$  亚基第二个胞浆结构域 (CD2) 与 Src 激酶结构域 (SH2) 相结合, 稳定

Src 激酶处于无活性状态,  $\alpha 1$  亚基的任何改变, 都将打破这一稳态, 从而诱发细胞内信号转导, 而其他  $\alpha$  亚基均无此功能<sup>[35-37]</sup>, 因此, NKA 的信号转导功能主要归因于  $\alpha 1$  亚基。

### 2.1 NKA $\alpha 1$ 亚基介导的信号转导

每个正常组织的上皮细胞约表达一百万个  $\alpha 1$  亚基, 数量大概是 Src 的五倍。因此,  $\alpha 1$  亚基至少可以通过两种方式调节细胞活性: 首先, 可以结合并保持 Src 处于非活化状态。当敲除一个拷贝的 ATP1A1 基因会导致  $\alpha 1$  亚基的表达降低 20% ~ 30%, 致使 Src 和 ERK 活性提高至少 1 倍<sup>[38]</sup>; 其次,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-Src 复合物上有强心类固醇激素结合位点, 可调节细胞信号<sup>[39]</sup>。ATP1A1 与 Src 的相互作用存在着争议, 据报道, Src 可以与 NKA 亚基的胞内域结合, 从而调节下游蛋白质和细胞功能<sup>[40]</sup>。相反, 也有报道称 ATP1A1 通过与 Src 结合而抑制 Src 活化<sup>[41]</sup>。

当 ATP1A1 基因减少或类固醇激素与  $\alpha$  亚基结合, 破坏了 Src 稳态, Src 发生 418 位点的自磷酸化而被激活, 激活的 Src 可与表皮生长因子受体 (EGFR) 结合, 启动激酶级联信号转导, 导致磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)、Ras/Raf/ERK、ERK1/2 和 PLC/PKC 的随后激活; 同时可以促使线粒体产生大量的 ROS, 调节胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 激活第二信使<sup>[42]</sup>, 调控细胞的增殖、分化及凋亡<sup>[43]</sup> (图 2)。无论 Src 活性升高还是降低, 与  $\alpha 1$  亚基相互作用的改变, 都会改变 Src 信号传导, 最终影响细胞的增殖和代谢。

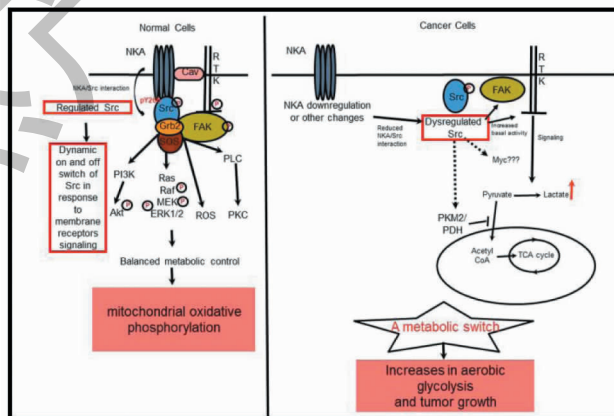


图 2 依赖  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase $\alpha 1$  介导的 Src 激酶信号通路在正常细胞和癌细胞中的调节示意图

Fig. 2 Schematic diagrams of  $\alpha 1$   $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-mediated Src regulation in normal and cancer cells

#### 2.1.1 PI3K 信号通路

PI3K 信号通路通过激活蛋白激酶 B (Akt) 将信

号传递到下游不同的靶点, 包括 mTOR 的激活 (影响 p70 或 4EBP1 的转录), 从而在细胞增殖、存活、

迁移、自噬、血管新生等众多生理过程发挥作用。PI3K/AKT 途径是控制细胞增殖、存活的主要途径之一,也是经典 Ras 通路之一。当 Ras 介导的 AKT 信号转导受到抑制时,PI3K 途径被 ATP1A1 激活,调控细胞增殖和生长,用特定的 Src 抑制剂治疗神经胶质瘤细胞时可显著抑制癌细胞的迁移和增殖<sup>[44]</sup>。研究证实,敲除 ATP1A1 可以降低 Src 激酶 Tyr<sup>416</sup> 的磷酸化,导致 Src 活性受到抑制<sup>[45]</sup>,从而进一步抑制基于 Src 活化的信号转导。ATP1A1 基因过表达的胶质瘤细胞中,敲除 ATP1A1 基因可在不影响 Akt 表达水平的条件下,抑制 Akt 蛋白的磷酸化,负调控 PI3K-Akt-mTOR 通路,从而诱导自噬的发生<sup>[43]</sup>,调节 NKA 在质膜上的密度及分布。

### 2.1.2 MAPK 信号通路

MAPK 超家族包括 3 个亚家族,即 MAPK/JNK、p38MAPK 及 ERK1/2。Snhematorova 等<sup>[46]</sup>对 MAPK 信号通路在巴顿病的分子机制研究中发现,由于 ATP1A1 蛋白质三级结构的错误折叠导致 Src 激酶活性的失调,发生自发性和重复激活,而激活的 EGFR,随后导致 MAPK 的级联。ERK 1/2 活化可增加细胞 cyclinD1 蛋白活性和基因表达,cyclinD1 蛋白是 G1 向 S 期转换的正性调控因子,cyclinD1 的过度表达可导致细胞异常增殖<sup>[47]</sup>,ERK 1/2 的激活可诱导癌细胞的大量增殖。在 ATP1A1 基因低表达的肾癌细胞中,通过转染 ATP1A1 表达质粒,肾癌细胞中磷酸化的 MEK 和 ERK 蛋白在转染细胞中表达量显著降低(约为 50%)。这说明对于低表达 ATP1A1 基因的癌细胞来说,提高 ATP1A1 基因表达或抑制 NKA 离子泵活性均可以起到抑制 Raf/MEK/ERK

活化的作用,从而抑制细胞增殖及分化<sup>[28,30]</sup>。

### 2.1.3 PKC 信号通路

PKC 是肿瘤细胞活化的重要信号分子,参与细胞增殖、分化、凋亡及肿瘤生成等过程<sup>[48]</sup>。为了探讨 PKC 与 NKA 活性的关系,研究者<sup>[49]</sup>采用 PKC 抑制剂处理肾癌细胞(Caco2),发现 PKC 通路被抑制的同时 NKA 活性显著降低。Sottejeau 等<sup>[48]</sup>的研究表明,ATP1A1 亚基参与了 PKC 介导的离子转运调节,PKC 调节 NKA 进出质膜的循环,PKC 的激活可影响网格蛋白所介导的内吞作用,从而影响 NKA 在质膜中的分布,调节 NKA 的活性。研究证实,NKA  $\alpha 1$  亚基 16 位和 23 位丝氨酸的磷酸化是 PKC 活化 NKA 的活化位点,NKA 的活化继而又使 PKC 进一步激活<sup>[50]</sup>。

### 2.2 NKA $\alpha 1$ 介导的细胞内吞

细胞内吞是细胞与外界物质交流至关重要的过程,包括网格蛋白和非网格蛋白介导的内吞作用,涉及到细胞极性、迁移、分裂等<sup>[51]</sup>。EGFR 是位于细胞质膜上的跨膜糖蛋白,属于酪氨酸激酶受体,激活的 Src 与 EGFR 结合,导致 EGFR 的反式激活,诱导网格蛋白介导的细胞内吞。Lingemann 等<sup>[52]</sup>最新研究发现,肺合胞病毒(RSV)感染与 ATP1A1 信号激活密切相关,ATP1A1 的激活导致 EGFR 的反式激活,诱发肌动蛋白重排和质膜皱褶,膜的延伸将 RSV 吞噬到囊泡中,RSV 以包膜的形式进入宿主细胞,其机制不依赖病毒转录和基因组或病毒复制。降低 ATP1A1 基因的表达,抑制 Src-EGFR 信号的激活,可显著降低 RSV 感染效率(图 3)。

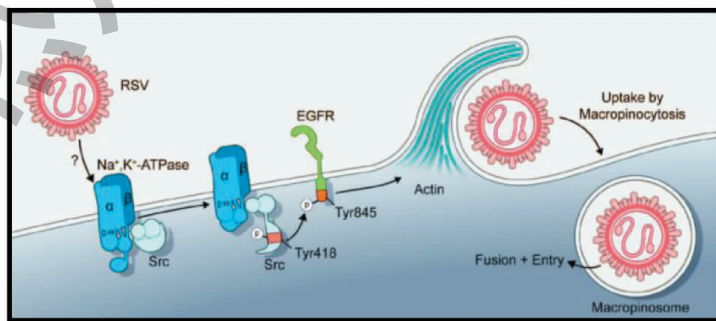


图 3 ATP1A1 依赖性 RSV 进入细胞的模式图

Fig. 3 Proposed model of ATP1A1-dependent macropinocytic entry of RSV

## 3 ATP1A1 基因表达与肿瘤细胞增殖、凋亡的关系

NKA  $\alpha 1$  亚基参与的上述细胞信号转导,涉及到了细胞增殖、分化、迁移、凋亡、肿瘤形成等过

程<sup>[53,54]</sup>。对于 ATP1A1 过表达的肿瘤细胞, $\alpha 1$  亚基在细胞膜上的分布显著提高,ATP1A1 的敲除或沉默可以减少 Src 激酶级联激活,下调 Akt 和 ERK1/2

磷酸化,从而有效抑制细胞的增殖和生长。将人类肝癌细胞的 ATP1A1 基因沉默或抑制的实验结果显示,抑制 cyclin 依赖性激酶 2 (CDK2) 的表达,细胞产生 S 期阻滞,细胞的增殖能力和迁移能力降低,同时细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  和 ROS 的增加,而过度产生的 ROS 导致 DNA 的氧化损伤,从而引发细胞凋亡<sup>[28]</sup>。因此,对 ATP1A1 过表达的肿瘤来说,抑制 ATP1A1 基因的表达,具有延长生存期的作用<sup>[55]</sup>。

对于 ATP1A1 低表达的肿瘤,NKA 离子泵功能降低,导致细胞内  $\text{H}^+$  与细胞外部的  $\text{Na}^+$  跨膜交换减少,胞外 pH 降低,呈现弱酸性。临床研究发现,ATP1A1 阳性的肾癌患者比 ATP1A1 阴性的患者有更长的生存时间。外源 ATP1A1 基因的引入可增加线粒体 ROS 的产生,导致 DNA 损伤,抑制肾癌细胞增殖和细胞迁移,诱导细胞凋亡的发生<sup>[32]</sup>。在前列腺癌中 NKA 下调降低了离子泵的活性,及 Src 相关的信号转导, $\alpha 1$  亚基类似多肽 pNaKtide 的导入,可以降低 Src 激酶活性,从而诱导细胞凋亡,阻止体内癌细胞增殖<sup>[17]</sup>。

可见  $\alpha 1$  亚基在不同肿瘤细胞中的特异性表达与其所行使的功能,存在着复杂的联系,正常细胞和恶性细胞的 NKA 活性不同,可能是由于肿瘤细胞质膜 NKA 的密度改变以及同工酶表达的差异所致。这种转变的分子机制尚不清楚,是一个值得进一步研究的课题。

#### 4 以 ATP1A1 为靶点的药物开发及临床应用

$\alpha 1$  亚基在信号转导和 NKA 活性调节中所表现出来的双重作用,为以 ATP1A1 为靶点的药物研究

与开发提供了依据。脊椎动物体内可产生内源性强心剂类固醇<sup>[18]</sup>,如哇巴因,但在生理条件下含量很低,故其浓度变化不会导致离子浓度的扰动,但可以引发信号级联<sup>[56]</sup>。强心苷类物质<sup>[57]</sup>通过抑制 NKA 的信号转导来发挥作用,如诱发自噬、促进细胞凋亡等方式发挥抗癌作用<sup>[58]</sup>。低浓度的强心苷,包括哇巴因,地高辛和洋地黄毒苷,可以在不影响 NKA 活性的情况下阻断癌细胞的生长,通过体积调节阴离子通道 (volume-regulated anion channel, VRAC) 和 NKA 之间的相互作用介导强心苷诱导的信号传导,刺激活性氧的产生,激活 VRAC,VRAC 电流增强,并伴随着癌细胞增殖的减少<sup>[59]</sup>。Lan 等<sup>[60]</sup>对华蟾素的主要成分蟾毒灵抗胶质母细胞瘤的研究显示,蟾毒灵可诱导胶质母细胞瘤细胞凋亡和氧化应激,并引发 DNA 损伤,通过激活泛素-蛋白酶体信号通路显著抑制胶质母细胞瘤细胞中 ATP1A1 的表达,促进 ATP1A1 蛋白的降解,并显著抑制肿瘤的生长,进一步证实了 ATP1A1 在人胶质瘤抗癌作用中的关键作用,调节的 ATP1A1 和 p53 信号介导的线粒体凋亡途径的疗法可能是人类神经胶质瘤的潜在治疗方法。目前多种 NKA 抑制剂已开展临床研究(表 1),其中地高辛 (digoxin)、安维泽尔 (anvirzel) 和华蟾素等药物的 I 和 II 期临床试验结果显示,单独或与其他抗癌剂的联合使用,NKA 抑制剂均具有良好的安全性,但疗效有限,需要进一步推进随机临床试验以证实强心苷类物质治疗癌症的有效性和安全性。寻找或开发具有 NKA 调节活性的抗癌药物也值得深入研究。

表 1  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 抑制剂抗癌作用的临床研究

Table 1 Clinical study of anti-cancer effect of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase inhibitor

药物名 Drug	肿瘤类型 Cancer	临床研究目的 Purpose	作用机制 Mechanism	状态 Status	临床分期 Phase	临床实验登记编号 ClinicalTrials.gov identifier
地高辛 Digoxin	头颈癌患者	与顺铂联合用药的药效评价	NKA 抑制剂	招募	II	NCT02906800
	前列腺癌	药代动力学研究		招募	I	NCT04094519
	乳腺癌	药效评价		完成	II	NCT01763931
	前列腺癌	药效评价		完成	II	NCT01162135
	乳腺癌	联合 apicitabine 药效评价		终止	II	NCT01887288
	乳腺癌	药代动力学研究		完成	II	NCT00650910
	实体瘤	药效评价		招募	I	NCT03889795
	胰腺癌	联合 FOLFIRINOX 药效评价		不再招募	II	NCT04141995
	实体瘤	药代动力学相互作用研究		招募	I	NCT04322552
安维泽尔 Anvirzel	非小细胞肺癌	药效评价	NKA 抑制剂	撤销	I	NCT01562301

续表 1 (Continued Tab. 1)

药物名 Drug	肿瘤类型 Cancer	临床研究目的 Purpose	作用机制 Mechanism	状态 Status	临床分期 Phase	临床实验登记编号 ClinicalTrials.gov identifier
华蟾素 Huachansu	胰腺癌	药效评价	NKA 抑制剂	完成	II	NCT00837239
	食管鳞状细胞癌	药效评价		招募	II	NCT02647125
	肝癌	药效评价与 NKA 关系研究		招募	II	NCT01715532
	肝细胞癌	与 Icaritin 药效对比		不再招募	III	NCT03236636
紫苏醇 POH	乳腺癌	药效评价	NKA 抑制剂	完成	II	NCT00003219
	前列腺癌	对雄激素激素疗法无反应患者中有效性评价		完成	II	NCT00003238
	胰腺癌	药效评价		完成	II	NCT00003769
	胶质母细胞瘤	剂量评价		招募	I	NCT02704858
ATP1A3 抑制剂 PBI-05204	实体瘤	剂量评价	NKA 抑制剂	完成	I	NCT00554268
	胰腺癌	疗效和安全性评价		不再招募	II	NCT02329717

注:数据来自 <https://clinicaltrials.gov/> (2020/04/20); NKA; Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase.

Note: Data is from <https://clinicaltrials.gov/> (2020/04/20); NKA; Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase.

ATP1A1 基因在不同肿瘤中表达具有显著性差异,作为信号转导的主要参与者,阐释其发生机制及意义对开发具有 NKA 调节功能的抗肿瘤药物具有重要的意义。近些年许多国内外学者通过敲除或沉默 ATP1A1 对其抗癌活性机制进行了大量研究,但其作用机制复杂,涉及到不同肿瘤中 ATP1A1 基因表达的特异性,且目前关于 ATP1A1 在稳定 Src 和激活 Src 方面存在争议。因此,在今后的研究中,需要进一步阐释 ATP1A1 基因表达特异性在肿瘤中的发生机制,构建肿瘤模型以阐释  $\alpha 1$ -Src 相互作用的确切机制和直接证据。

#### 参考文献

- Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- Wang P, et al. Cisplatin induces HepG2 cell cycle arrest through targeting specific long noncoding RNAs and the p53 signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2016, 12: 4605-4612.
- Ostrom RS, et al. Receptor number and caveolar co-localization determine receptor coupling efficiency to adenylyl cyclase [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 42063-42069.
- Conner SD. Regulated portals of entry into the cell [J]. Nature, 2003, 422(6927): 37-44.
- Xie Z. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase-mediated signal transduction: from protein interaction to cellular function [J]. Mol Interv, 2003, 3(3): 157-168.
- Wang HJ, et al. Ouabain assembles signaling cascades through the caveolar Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase [J]. J Biol Chem, 2004, 279: 17250-17259.

- Chen WC, et al. Effects of apigenin on marked enzymes and oxidation-reduction balance in testicular of male rats [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2014, 10: 1580-1584.
- Rajasekaran SA, et al. Na, K-ATPase  $\beta 1$ -subunit increases the translation efficiency of the  $\alpha 1$ -subunit in MSV-MDCK cells [J]. Mol Biol Cell, 2004, 15: 3224-3432.
- Sakai H, et al. Up-regulation of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha 3$ -isoform and down-regulation of the  $\alpha 1$ -isoform in human colorectal cancer [J]. FEBS Lett, 2004, 563(1-3): 151-154.
- Chen JQ, et al. Sodium/potassium ATPase (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase) and ouabain/related cardiac glycosides: a new paradigm for development of anti-breast cancer drugs? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 96(1): 1-15.
- Capendeguy O, et al. The role of the third extracellular loop of the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase alpha subunit in a luminal gating mechanism [J]. J Physiol, 2005, 565(1): 207-218.
- Lingrel JB, et al. Na, K-ATPase and the role of alpha isoforms in behavior [J]. J Bioenerg Biomembr, 2007, 39: 385-389.
- Sweadner KJ, et al. Genotype-structure-phenotype relationships diverge in paralogs ATP1A1, ATP1A2, and ATP1A3. [J]. Neurol Genet, 2019, 5(1): e303.
- Rajasekaran AK. Role of Na-K-ATPase in the assembly of tight junctions [J]. Am J Physiol, 2003, 285(3): F388-F396.
- Contreras RG, et al. Relationship between Na( + ), K( + )-ATPase and cell attachment [J]. J Cell Sci, 1999, 112: 4223-4232.
- Rajasekaran SA, et al. Na, K-ATPase beta subunit is required for epithelial polarization, suppression of invasion, and cell motility [J]. Mol Biol Cell, 2001, 12: 279-295.

- 17 Aizman O, et al. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase as a signal transducer[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2003, 986:489-496.
- 18 Li Z, et al. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase mimetic pNaKtide peptide inhibits the growth of human cancer cell [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286:32394-32403.
- 19 Durlacher CT, et al. Targeting Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-translocating adenosine triphosphatase in cancer treatment[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42:427-443.
- 20 Patel A, et al. Novel roles of Src in cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition, vascular permeability, microinvasion and metastasis[J]. *Life Sci*, 2016, 157:52-61.
- 21 Jiang W, et al. Sodiumorthovanadate overcomes sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity and hypoxia-inducible pathways [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9706.
- 22 Spugnini EP, et al. Proton channels and exchangers in cancer [J]. *Biochim Biophys*, 2015, 1848:2715-2726.
- 23 Kester HA, et al. Novel progesterone target genes identified by an improved differential display technique suggest that progestin-induced growth inhibition of breast cancer cells coincides with enhancement of differentiation[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272:16637-16643.
- 24 Mijatovic T, et al. The alpha1 subunit of the sodium pump could represent a novel target to combat non-small cell lung cancers[J]. *J Pathol*, 2007, 212:170-179.
- 25 Wang Y, et al. Src mediates extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation and autophagic cell death induced by cardiac glycosides in human non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54 (Suppl 1): E26-34.
- 26 Zhuang L, et al. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 1 subunit, a novel therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6:28183-28193.
- 27 Xu ZW, et al. Targeting the Na<sup>(+)</sup>/K<sup>(+)</sup>-ATPase alpha1 subunit of hepatoma HepG2 cell line to induce apoptosis and cell cycle arresting[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33:743-751.
- 28 Lan YL, et al. Marinobufagenin inhibits glioma growth through sodium pump  $\alpha$ 1 subunit and ERK signaling-mediated mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Cancer Med*, 2018, 7:2034-2047.
- 29 de Souza WF, et al. Ouabain-induced alterations of the apical junctional complex involve  $\alpha$ 1 and  $\beta$ 1 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase down-regulation and ERK1/2 activation independent of caveolae in colorectal cancer cells[J]. *J Membr Biol*, 2014, 247(1):23-33.
- 30 Mobasher A, et al. Epithelial Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase expression is down-regulated in canine prostate cancer; a possible consequence of metabolic transformation in the process of prostate malignancy[J]. *Cancer Cell Int*, 2003, 3(1):8.
- 31 Zhang D, et al. Downregulation of ATP1A1 promotes cancer development in renal cell carcinoma [J]. *Clin Proteomics*, 2017, 14:15.
- 32 He Y, et al. Combined assessment of low PGRMC1/positive ATP1A1 levels has enhanced prognostic value for renal cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40:1467-1476.
- 33 Chen B, et al. Novel insights into biomarkers associated with renal cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1):83-90.
- 34 Lan YL, et al. Update on the effects of the sodium pump  $\alpha$ 1 subunit on human glioblastoma: from the laboratory to the clinic[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27:753-763.
- 35 Lan YL, et al. Bufalin inhibits glioblastoma growth by promoting proteasomal degradation of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 1 subunit [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:204-215.
- 36 Liang M, et al. Identification of a pool of non-pumping Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282:10585-10593.
- 37 Donepudi M. c-Src trafficking and co-localization with the EGF receptor promotes EGF ligand-independent EGF receptor activation and signaling [J]. *Cell Signal*, 2008, 20: 1359-1367.
- 38 Biscardi JS, et al. c-Src-mediated phosphorylation of the epidermal growth factor receptor on Tyr845 and Tyr1101 is associated with modulation of receptor function[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274:8335-8343.
- 39 Chen Y, et al. Regulation of intracellular cholesterol distribution by Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:14881-14890.
- 40 Ye Q, et al. Identification of a potential receptor that couples ion transport to protein kinase activity [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286:6225-6232.
- 41 Wu J, et al. Cell signaling associated with Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase: activation of phosphatidylinositol 3-kinase IA/Akt by ouabain is independent of Src [J]. *Biochemistry*, 2013, 52:9059-67.
- 42 Li Z, et al. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-derived peptide Src inhibitor, antagonizes ouabain-activated signal transduction in cultured cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:21066-21076.
- 43 Banerjee M, et al. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Y260 Phosphorylation-mediated Src regulation in control of aerobic glycolysis and tumor growth [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12322.
- 44 Yu Y, et al. ATP1A1 Integrates AKT and ERK signaling via potential interaction with Src to promote growth and survival in glioma stem cells [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:320.
- 45 Tsang JL, et al. Tyrosine phosphorylation of caspase-8 abrogates its apoptotic activity and promotes activation of c-Src [J]. *PLoS One*, 2016, 11:e0153946.

- 46 Shematorova EK, et al. Molecular mechanisms of the juvenile form of Batten disease; important role of MAPK signaling pathways(ERK1/ERK2, JNK and p38) in pathogenesis of the malady[J]. Biol Direct, 2018, 13(1):19.
- 47 Lan YL, et al. Marinobufagenin inhibits glioma growth through sodium pump  $\alpha 1$  subunit and ERK signaling-mediated mitochondrial apoptotic pathway[J]. Cancer Med, 2018, 7:2034-2047.
- 48 Sottejeau Y, et al. Critical role of the isoform-specific region in  $\alpha 1$ -Na, K-ATPase trafficking and protein Kinase C-dependent regulation[J]. Biochemistry, 2010, 49:3602-3610.
- 49 El-Zein O, et al. Leptin inhibits the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase in Caco-2 cells via PKC and p38MAPK[J]. Cell Signal, 2015, 27:416-423.
- 50 Pierre SV, et al. Structure/function analysis of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase central isoform-specific region; involvement in PKC regulation[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 283(5):F1066-1074.
- 51 Lin L. Endocytic recycling pathways and the regulatory mechanisms[J]. Hereditas(遗传), 2019, 41:451-468.
- 52 Lingemann M, et al. The  $\alpha 1$ -subunit of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase(ATP1A1) is required for macropinocytic entry of respiratory syncytial virus(RSV) in human respiratory epithelial cells[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(8):e1007963.
- 53 Babula P, et al. From  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase and cardiac glycosides to cytotoxicity and cancer treatment[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2013, 13:1069-1087.
- 54 Prassas I. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7:926-935.
- 55 Lefranc F, et al. Targeting the  $\alpha 1$  subunit of the sodium pump to combat glioblastoma cells[J]. Neurosurgery, 2008, 62(1):211-221.
- 56 Durlacher CT, et al. Targeting  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -translocating adenosine triphosphatase in cancer treatment[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42:427-443.
- 57 Frankel AE, et al. Digoxin plus trametinib therapy achieves disease control in BRAF wild-type metastatic melanoma patients[J]. Neoplasia, 2017, 19:255-260.
- 58 Zhang Qk, et al. Autophagy of tumor cells induced by cardiac glycosides[J]. Central South Pharm(中南药学), 2018, 16(1):82-86.
- 59 Fujii T, et al. Crosstalk between Na, K-ATPase and a volume-regulated anion channel in membrane microdomains of human cancer cells[J]. BBA-Mol Basis Dis, 2018, 1864:3792-3804.
- 60 Lan YL, et al. The sodium pump  $\alpha 1$  subunit regulates bufalin sensitivity of human glioblastoma cells through the p53 signaling pathway[J]. Cell Biol Toxicol, 2019, 35:521-539.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社