

NDRG1 的功能及其与癌症的关系

赵 妍 白翠红

(中国医科大学附属盛京医院 辽宁 沈阳 110004)

摘要 细胞生长、分化和多种应激的情况都可以影响 NDRG1(N-myc downstream-regulated gene 1)蛋白的表达水平。NDRG1 在许多细胞的正常生理功能中起着重要作用,NDRG1 的缺乏可能导致多种疾病,如 4D 型 CMTD(夏-马-图三氏病进行性神经性肌萎缩,Charcot-Marie-Tooth disease)的发生与施万细胞中 NDRG1 的缺失有关。在多种癌细胞系中,NDRG1 的转录和翻译与肿瘤的分化和转移有关。在缺氧环境中,NDRG1 的表达水平上调,而且在许多肿瘤细胞中都存在缺氧的现象,这使得 NDRG1 与缺氧和癌症之间存在着复杂的关系。NDRG1 与癌症的关系使得 NDRG1 可能作为肿瘤演进的标识和癌症诊断的辅助工具。

关键词 NDRG1(N-myc 下游调节基因 1) 缺氧 癌症

中图分类号 R730.231 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2011)19-3798-03

The function of NDRG1 and its relationship with cancer

ZHAO Yan, BAI Cui-hong

(Shenjing Hospital of China Medical University, Shenyang, 110004, China)

ABSTRACT: The expression of NDRG1 (N-myc downstream-regulated gene 1)protein is affected by cell growth, cell differentiation and a wide variety of stress.NDRG1 plays an important role in the physiologic function of cells. The deficiency of NDRG1 may cause many diseases. The probable cause of Charcot-Marie-Tooth type 4D disease is the deficiency of NDRG1 in Schwann cell. The transcription and translation of NDRG1 correlate with cell differentiation and metastasis in various cancer cell lines. Because it is strongly up-regulated under hypoxic condition, and this condition is prevalent in solid tumors, its regulation is a little complicated. NDRG1 gene may be a marker of tumor progression and an efficient diagnostic tool in many types of cancers.

Key words: NDRG1; Hypoxia; Cancer

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)19-3798-03

NDRG1 属于 N-myc 下游调节基因(NDRG)家族 α/β 水解酶超家族,但是没有水解酶催化位点^[4]。NDRG1 在人类染色体中定位于 8q24.2,序列大小为 60kb,包括 16 个外显子和 15 个内含子^[9]。NDRG1 蛋白的大小为 43KD,包含 394 个氨基酸。在它的碳端有三个特有的 10 个氨基酸串联重复序列,可以被蛋白激酶 A 磷酸化^[5]。NDRG1 存在于人类多种细胞中,能编码与细胞分化、器官形成、胚胎发展和保持细胞分化水平相关的具有多种功能的蛋白。NDRG1 的表达受很多因素影响,包括雄激素、p53 和 N-myc、金属离子、高半胱氨酸、 β 巯基乙醇等。缺氧可能通过一种与镍有关的机制诱导 NDRG1^[9]。由于 NDRG1 功能的多样性,NDRG1 也被称为 CAP43、RTP/rit42、drg-1^[5]。

1 NDRG1 表达的调控

NDRG1 的表达受 Myc 表达的下调。在分化的细胞中,由于 Myc 表达水平下降,NDRG1 的表达水平增强。N-myc 和 c-Myc 都可以在抑制人类 NDRG1 的转录水平。Myc 的这种抑制需要 NDRG1 的核心转录区域,但是蛋白合成抑制剂环己酰亚胺的存在可以去除 Myc 的抑制作用,这表明 Myc 对 NDRG1 的抑制不是直接的^[16]。缺氧和细胞内钙长时间的升高可以诱导 NDRG1mRNA 的产生。缺氧能够上调 NDRG1 表达,这种调节可通过 HIF-1(低氧诱导因子 1 hypoxia-inducible factor-1)依赖的途径^[17]。镍可以通过诱导 HIF-1 来诱导缺氧信号转导途径^[6]。而且镍诱导的 NDRG1 的表达还与细胞内钙的动员有关^[3],钙

离子载体 A23187 可以诱导 NDRG1 基因的表达,细胞内钙螯合剂 BAPTA-AM 减弱它的表达^[6]。镍将导致细胞内游离钙离子的增加,通过信号途径的激活导致 NDRG1 表达的增强^[12]。尽管 HIF-1 与 NDRG1 的调控有关,但在 HIF-1 敲除的细胞中长时间的缺氧仍然可以诱导 NDRG1。所以在慢性缺氧中可能不存在不依赖 HIF 的途径。与 NDRG1 蛋白相比,NDRG1 蛋白更稳定,而且可以反应非 HIF-1 依赖的缺氧应答,所以 NDRG1 蛋白更适合作为细胞缺氧的标记物^[18]。另有研究证实 NDRG1 的表达调控与一个 P-53 结合区域有关,NDRG1 被 DNA 损伤诱导的表达依赖 P-53。但包含 P-53 结合位点的 NDRG1 的启动子区域必须通过其他因子来表达 P-53 依赖的转录活性。在 P-53 介导的半胱天冬酶活性和细胞凋亡中,NDRG1 的作用是必要不充分的^[12]。另有研究表明,在小肠上皮细胞中,多肽缺失诱导的 P-53 基因的表达直接调控 NDRG1 的转录,P-53 依赖的 NDRG1 的表达在负向调控小肠上皮细胞生长起了重要作用。NDRG1 的表达阻止 DNA 的合成,减少最终的细胞数目但是不能诱导细胞死亡^[34]。

2 NDRG1 的主要生物功能

2.1 NDRG1 的分布

NDRG1 在不同种的细胞中有不同的作用。NDRG1 主要位于细胞质,但是与细胞核、细胞膜和黏着连接也有关联。NDRG1 对细胞的缺氧损伤起保护作用。我们发现 NDRG1 基因普遍存在,但是转录水平有明显差别。很多组织中 NDRG1mRNA 高表达但是确没有明显的蛋白表达。这种 mRNA 和蛋白表达水平的不一致暗示了在转录和翻译水平上的同

作者简介 赵妍(1988-),女,七年制本硕在读,研究方向 肿瘤分子生物学。电话 :13514202754 E-mail: moorlough@163.com
(收稿日期 2011-04-15 接受日期 2011-05-10)

时调控。NDRG1 在真皮的表浅层、胸腺的 Hassall's 体、小肠的绒毛上皮、前列腺上皮、胰腺和腮腺等分化细胞中有所表达。一些不增殖或低增殖的非上皮组织中,例如周围神经系统,间皮也表达 NDRG1 蛋白。NDRG1 在子宫内膜的上皮和间质细胞中都有表达。在分泌期 NDRG1 mRNA 和蛋白水平大规模的升高,这种升高可能和它的分化相关功能有关。在排卵期 NDRG1 mRNA 和蛋白水平大规模的升高,同时发生短暂的激素分泌改变,这表示 NDRG1 的诱导可能与激素水平有关^[30]。在结缔组织,肌肉和血管中 NDRG1 蛋白的缺乏不支持 NDRG1 具有管家基因功能的说法^[24]。还有研究标明 DNA 损伤诱导 NDRG1 重新分布到细胞核。在线粒体中,磷酸化或是与核蛋白的相互作用可能对 NDRG1 在细胞核的定位有关。NDRG1 在细胞中的第三个位置是质膜和黏着连接。这种形式存在于食管复层磷状上皮,口咽部,扁桃体,胸腺,大肠,小肠,乳腺导管和施万细胞^[14]。

2.2 NDRG1 与肥大细胞

NDRG1 分布在肥大细胞的细胞液中。在应对多种刺激时,NDRG1 的过度表达能使肥大细胞脱颗粒作用增强。NDRG1 蛋白可能是诱导肥大细胞成熟的相关蛋白,能够增强肥大细胞对细胞外刺激的敏感性,间接诱导脱颗粒。缺少特有的三串联亲水重复序列的突变 NDRG1 有减少肥大细胞脱颗粒的倾向。在 IgE/Ag 被激活后,NDRG1 蛋白迅速从细胞液转位到细胞核。这表示 NDRG1 可能通过对细胞核的作用来激活肥大细胞^[21]。在体外,不成熟的肥大细胞分化成成熟的类结缔组织肥大细胞的过程中,NDRG1 和 hsc70 的表达都有所升高。NDRG1-Hsc70 复合物只是短暂的存在于激活的肥大细胞的核区域。NDRG1 在细胞质和细胞核之间的穿梭可能由 hsc70 介导,这两种蛋白可以在细胞核中起作用^[4]。无论是体内还是体外,NDRG1 都在决定肥大细胞的最终分化和病理功能上(脱颗粒)起作用,进而影响与肥大细胞有关的现象,例如超敏反应^[23]。

2.3 NDRG1 与细胞分裂

NDRG1 还是一种位于中心体的微管相关蛋白,在 P-53 依赖的途径中参与纺锤体检查点的功能。在人类乳腺上皮细胞中通过小干扰 RNA 阻止外源性 NDRG1 的表达导致星状微管的消失,纺锤体纤维几乎也不存在。这些细胞就进行微管抑制物诱导的重复,形成多倍体。NDRG1 对调控微管的动力和保持整倍体起到很大作用。NDRG1 可阻止在纺锤体检查点受损后多倍体的形成^[15]。

3 NDRG1 与神经系统

HMSNL (Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom,遗传性运动与感觉神经病-L),是一种属于 CMTD 的常染色体隐性遗传病。HMSNL 是一种发病早的外周神经系统疾病,在成长过程中会加重。患者临床表现出肌无力,功能丧失,腱反射消失,骨骼和足部的畸形,各种感觉功能丧失,神经传导速度减慢,在 20 到 30 岁时听力丧失^[32]。HMSNL 可能由于纯和的 NDRG1 基因 R148X 突变。研究标明这种突变不仅影响外周神经系统而且影响中枢神经系统。尽管这种突变对于中枢神经系统的影响不明显,但是 MRI 研究标明突变可能是中枢神经系统白质不正常的原因^[28]。NDRG1 蛋白在周围神经系统中高度表达,多在有髓鞘的施万细胞质中表达。在感觉、运动神经元和轴突中缺少 NDRG1^[13]。NDRG1 缺乏的小鼠表现出肌无力,尤其是后抓,但是保持完整的运动技能。这表明 NDRG1 的缺乏

对外周神经的功能影响较大,但在中枢神经系统中与 NDRG1 相关的功能在一定程度上仍然存在。在野生的小鼠中,NDRG1 在施万细胞之中的表达比在髓鞘中高很多。NDRG1 的缺乏不影响髓鞘的产生,但是导致维持髓鞘的功能缺乏。NDRG1 缺乏导致施万细胞功能障碍,NDRG1 对保持外周神经髓鞘是必不可缺的^[27]。NDRG1 的缺乏导致施万细胞的脱髓鞘,从而继发轴突缺失^[13]。NDRG1 缺乏的小鼠表现出的由于神经脱髓鞘导致的外周神经系统的变性,但仍然保存着完好的运动能力的现象表示在中枢神经系统中 NDRG 家族的其他蛋白可以弥补 NDRG1 功能的缺乏,导致中枢神经系统功能缺失不明显,但是其他蛋白不能弥补 NDRG1 蛋白在外周神经系统的功能丧失。NDRG1 存在于少突胶质神经细胞中^[11,12,28],NDRG2 存在于星型胶质细胞中,NDRG3 和 NDRG4 则普遍存在,但 NDRG3 存在于大多数细胞的细胞核中。除 NDRG1 以外的 NDRGs 在脑中比在坐骨神经中表达的多^[11]。

4 NDRG1 与癌症的密切联系

NDRG1 蛋白在正常组织中低水平表达,在多种癌细胞中过度表达,NDRG1 高表达的原因可能是肿瘤或者周围组织的缺氧环境^[2]。在乳腺癌中,应用雌二醇可使 NDRG1 表达水平降低,这种降低与雌二醇的剂量有关而且只在 ER- α 阳性的细胞系中存在,在 ER- α 阴性的细胞系中不存在。施用雌激素对抗剂,三苯氧胺和 ICI182780 后可以消除雌二醇诱导的 NDRG1 下调。在 ER- α 阴性的细胞系中,使 ER- α 过度表达能下调 NDRG1。NDRG1 的表达与 ER- α 的表达负相关。雌二醇诱导的 NDRG1 的下调似乎通过 ER- α 依赖的途径介导。NDRG1 可能作为一种分子标记来判断抗雌激素的抗乳腺癌物质的治疗效果^[1,26]。在宫颈腺癌中,NDRG1 蛋白主要在存在于肿瘤的细胞膜上。在宫颈癌中血管生成和存活时间成负相关。在 I 期和 II 期宫颈癌的病人中,NDRG1 的高表达可促进肿瘤血管发生,从而影响存活时间和肿瘤的愈后^[5]。胰腺癌的对周围组织侵袭力强、易发生早期转移,且传统化疗方法治疗疗效不佳。NDRG1 在高分化的胰腺癌中高度表达,在分化差的胰腺癌中相反。NDRG1 mRNA 和蛋白在中等分化的 Capan-1 细胞中受缺氧而上调,但是在分化差的 Panc-1 细胞系中水平没有变化。我们表明 NDRG1 不能作为胰腺癌细胞的可靠标记,但是可以作为分化水平的标记。细胞分化可能是决定缺氧诱导的 NDRG1 调节的重要因素。数据表明只有分化的细胞在缺氧应能的环境中能表达 NDRG1。NDRG1 能抑制肿瘤的侵袭能力和自动转移能力。NDRG1 可能作为一个强有力的对胰腺癌分级的诊断工具^[7]。另有研究提出,在胰腺癌中 NDRG1 的高表达与肿瘤微血管的高密度有关^[5]。NDRG1 依赖的肿瘤间质反应的调制,如巨噬细胞/中性粒细胞的浸润和肿瘤的血管发生,与 SGK1 (血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1) 对 NDRG1 的磷酸化密切相关。NDRG1 的磷酸化状态在肿瘤细胞微环境中起重要作用,它可以影响胰腺癌的恶化进度^[8]。在子宫内膜癌中,NDRG1 的上调与 PTEN (失的磷酸酶 phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) 基因的下调存在关系。实验结果表明子宫内膜癌的发展与 NDRG1 的过度表达和 PTEN 表达的丧失有关。但是究竟是 PTEN 的减少导致肿瘤抑制作用和 NDRG1 活性的减少还是 NDRG1 的过度表达抑制 PTEN 需要进一步研究。在早期的非典型增生中都能发现 PTEN 表达的下降和

NDRG1 过度表达, 这暗示这两个基因的不正常表达与子宫内膜癌早期发展有关。但是, 没有证据表明它们与子宫内膜癌淋巴转移和腹腔种植转移有关^[9]。还有研究表明, 在子宫内膜癌的缺血区域, PTEN 的缺失和突变使 PTEN 下调而 NDRG1 表达升高。NDRG1 可能作为在缺氧适应中有助于子宫内膜癌细胞存活的候选基因^[31]。对 NDRG1 和 PTEN 表达水平的鉴定可能成为早期发现子宫内膜癌的重要诊断工具^[31]。在 TNM II 结肠直肠癌中, NDRG1 mRNA 表达水平低的病人 5 年存活率和整体存活率都明显比 NDRG1 mRNA 表达水平不变的病人低^[20]。此外, NDRG1 的表达与结肠直肠癌临床病理特征和愈后的关系受病人种族的影响。NDRG1 可能作为估计不同种族结肠直肠癌病人愈后的生物学基础^[10]。NDRG1 在肝癌细胞中明显地高度表达, NDRG1 高水平的转录与整体存活时间的缩短、血道转移, 肿瘤体积的增大和 Edmondson-Steiner 组织级别的升高有关。中等分化和分化较差的肝癌细胞比分化高的肝癌细胞更高的表达 NDRG1 蛋白。有血道转移的肝癌更高的表达 NDRG1 蛋白水平^[33]。NDRG1 基因的沉默与肝癌发展和演进的基本过程相关(例如抑制细胞生长、转移和侵袭, 诱导细胞凋亡)^[19]。这样, NDRG1 可以作为预测肝癌侵袭能力的工具和病人诊断的辅助^[29]。在伴有淋巴转移和骨转移的前列腺癌中, NDRG1 的表达明显下降, NDRG1 与转移过程负相关。NDRG1 几乎完全抑制高转移性前列腺癌的肺转移, 但是不影响原始肿瘤的生长。NDRG1 是前列腺癌的转移抑制候选基因。在前列腺癌的发展过程中, NDRG1 的表达明显下降^[22]。与正常甲状腺组织和良性甲状腺病变相比, NDRG1 在恶性甲状腺肿瘤中高表达, 并且与肿瘤的 TNM 分期进展相关^[25]。

5 对 NDRG1 的展望

总结来看, NDRG1 mRNA 在包括肿瘤在内的人类组织中广泛表达。NDRG1 在转录、转录后和翻译阶段受多种代谢调节因子的复杂调节。在多种应激中的 NDRG1 的表达调节可能为研究细胞的应激应答功能提供新的方向。NDRG1 与细胞的生长终止和细胞分化密切相关, 这可能为癌症诊断提供新的方法和工具。NDRG1 在缺氧和癌症中的表达调节可能为研究缺氧和癌症的关系提供新的科研角度和探索方向。

参考文献(References)

- [1] Fotovati A, Fujii T, Yamaguchi M, et al. 17B-Estradiol Induces Down-Regulation of Cap43/NDRG1/Drg-1, a Putative Differentiation-Related and Metastasis Suppressor Gene, in Human Breast Cancer Cells[J]. Clin Cancer Res, 2006,12(10):3010-3018
- [2] Cangul H, Salnikow K, Yee H. Enhanced expression of a novel protein in human cancer cells: A potential aid to cancer diagnosis [J]. Cell Biology and Toxicology, 2002,18(2): 87-96
- [3] Zhou D, Salnikow K, Costa M, et al. Cap43, a novel gene specifically induced by Ni²⁺ compounds [J]. Cancer Res., 1998,58 (10): 2182-2189
- [4] Sugiki T, Taketomi Y, Kikuchi-Yanoshta R. Association of N-myc Downregulated Gene 1 with Heat-Shock Cognate Protein 70 in Mast Cells[J]. Biol. Pharm. Bull, 2004, 27(5):628-633
- [5] Nishio S, Ushijima K, Tsuda N. Cap43/NDRG1/Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma[J]. Cancer Letters, 2008,264(1):36-43
- [6] Salnikow K, Blagosklonny M.V, Ryan H, et al. Carcinogenic Nickel Induces Genes Involved with Hypoxic Stress1 [J]. Cancer Research, 2000,60(1): 38-41
- [7] Angst E, Sibold S, Tiffon C. Cellular differentiation determines the expression of the hypoxia-inducible protein NDRG1 in pancreatic cancer[J]. British Journal of Cancer, 2006,95(3): 307-313
- [8] Yuichi Murakami, Fumihito Hosoi. Identification of sites subjected to serine/threonine phosphorylation by SGK1 affecting N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1)/Cap43-dependent suppression of angiogenic CXC chemokine expression in human pancreatic cancer cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010,396(2):376-381
- [9] Chen JW, Li SX, Yang ZR. Correlation between NDRG1 and PTEN expression in endometrial carcinoma [J]. Cancer Sci., 2008, 99 (4): 706-710
- [10] Koshiji M, Kumamoto K, Morimura K. Correlation of N-myc downstream-regulated gene 1 expression with clinical outcomes of colorectal cancer patients of different race/ethnicity [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(20):2803-2810
- [11] Okuda T, Kokame K, Miyata T, et al. Differential Expression Patterns of NDRG Family Proteins in the Central Nervous System [J]. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2008, 56(2):175-182
- [12] Salnikow K, Kluz T, Costa M, et al. Role of Ca²⁺ in the Regulation of Nickel-Inducible Cap43 Gene Expression[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1999,160(2):127-132
- [13] Berger P, Sirkowski E.E, Scherer S.S, et al. Expression analysis of the N-Myc downstream-regulated gene 1 indicates that myelinating Schwann cells are the primary disease target in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom [J]. Neurobiology of Disease, 2004,17 (2): 290-299
- [14] Lachat P, Shaw P, Gebhard S, et al. Expression of NDRG1, a differentiation-related gene, in human tissues [J]. Histochem Cell Biol, 2002,118(5):399-408
- [15] Kim K-T, Ongusaha P.P, Hong Y-K. Function of Drg1/Rit42 in p53-dependent Mitotic Spindle Checkpoint[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(37):38597-38602
- [16] Zhang J, Chen S, Zhang W. Human differentiation-related gene NDRG1 is a Myc downstream-regulated gene that is repressed by Myc on the core promoter region[J]. Gene, 2008,417(1-2):5-12
- [17] Sibolda S, Roha V, Keogha A. Hypoxia increases cytoplasmic expression of NDRG1, but is insufficient for its membrane localization in human hepatocellular carcinoma [J]. FEBS Letter, 2007,581 (5): 989-994
- [18] Cangul H. Hypoxia upregulates the expression of the NDRG1 gene leading to its overexpression in various human cancers [J]. BMC Genetics, 2004, 5(27):1-11
- [19] Eun Uk Jung, Jung-Hwan Yoon. Hypoxia and retinoic acid-inducible NDRG1 expression is responsible for doxorubicin and retinoic acid resistance in hepatocellular carcinoma cells [J]. Cancer Letters, 2010,298(1):9-15
- [20] Strzelczyk B, Szulc A, Rzepko R, et al. Identification of High-Risk Stage II Colorectal Tumors by Combined Analysis of the NDRG1 Gene Expression and the Depth of Tumor Invasion[J]. Annals of Surgical Oncology, 2009,16(5):1287-1294
- [21] Taketomi Y, Sugiki T, Saito T, et al. Identification of NDRG1 as an early inducible gene during in vitro maturation of cultured mast cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, 306(2):339-346

(下转第 3793 页)

- [18] Donner BC, Schullenberg M, Geduldig N, et al. Functional role of TASK-1 in the heart: studies in TASK-1-deficient mice show prolonged cardiac repolarization and reduced heart rate variability [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 75-87
- [19] Gierten J, Ficker E, Bloehs R, et al. The human cardiac K2P3.1 (TASK-1) potassium leak channel is a molecular target for the class III antiarrhythmic drug amiodarone [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010, 381: 261-270
- [20] Putzke C, Hanley PJ, Schlichthorl G, et al. Differential effects of volatile and intravenous anesthetics on the activity of human TASK-1 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293: C1319-1326
- [21] Mulkey DK, Talley EM, Stornetta RL, et al. TASK channels determine pH sensitivity in select respiratory neurons but do not contribute to central respiratory chemosensitivity [J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 14049-14058
- [22] Kahlin J, Eriksson LI, Ebberlyd A, et al. Presence of nicotinic, purinergic and dopaminergic receptors and the TASK-1 K⁺-channel in the mouse carotid body [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2010, 172: 122-128
- [23] Duprat F, Lauritzen I, Patel A, et al. The TASK background K2P channels: chemo- and nutrient sensors [J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30: 573-580
- [24] Kobayashi N, Yamamoto Y. Hypoxic responses of arterial chemoreceptors in rabbits are primarily mediated by leak K channels [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 669: 195-199
- [25] Trapp S, Aller MI, Wisden W, et al. A role for TASK-1 (KCNK3) channels in the chemosensory control of breathing [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 8844-8850
- [26] Bavis RW, Kim I, Pradhan N, et al. Recovery of carotid body O₂ sensitivity following chronic postnatal hyperoxia in rats [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 177: 47-55
- [27] Koizumi H, Smerin SE, Yamanishi T, et al. TASK channels contribute to the K⁺-dominated leak current regulating respiratory rhythm generation in vitro [J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 4273-4284
- [28] Wang J, Zhang C, Li N, et al. Expression of TASK-1 in brainstem and the occurrence of central sleep apnea in rats [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 161: 23-28
- [29] Bayliss DA, Barrett PQ. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29: 566-575
- [30] Davies LA, Hu C, Guagliardo NA, et al. TASK channel deletion in mice causes primary hyperaldosteronism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 2203-2208
- [31] Heitzmann D, Derand R, Jungbauer S, et al. Invalidation of TASK1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis [J]. *EMBO J*, 2008, 27: 179-187
- [32] Guagliardo NA, Yao J, Bayliss DA, et al. TASK channels are not required to mount an aldosterone secretory response to metabolic acidosis in mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 336: 47-52
- [33] Lazarenko RM, Willcox SC, Shu S, et al. Motoneuronal TASK channels contribute to immobilizing effects of inhalational general anesthetics [J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 7691-7704
- [34] Drexler B, Antkowiak B, Engin E, et al. Identification and characterization of anesthetic targets by mouse molecular genetics approaches [J]. *Can J Anaesth*, 2011, 58: 178-190
- [35] Linden AM, Aller MI, Leppa E, et al. K⁺ channel TASK-1 knockout mice show enhanced sensitivities to ataxic and hypnotic effects of GABA (A) receptor ligands [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327: 277-286

(上接第 3800 页)

- [22] YooHyun Song, Yoshinao Oda, et al. N-myc downstream regulated gene-1/Cap43 may play an important role in malignant progression of prostate cancer, in its close association with E-cadherin [J]. *Human Pathology*, 2010, 41(2):214-222
- [23] Taketomi Y, Sunaga K, Tanaka S, et al. Impaired Mast Cell Maturation and Degranulation and Attenuated Allergic Responses in Ndr1-Deficient Mice [J]. *The Journal of Immunology*, 2007, 178(11): 7042-7053
- [24] Malette B, Cherry E, Lagacé M, et al. Large scale validation of human N-myc Downstream-Regulated Gene (NDRG)-1 expression in endometrium during the menstrual cycle [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2003, 9(11):671-679
- [25] Rene A Gerhard, Suely Nonogaki. NDRG1 protein overexpression in malignant thyroid neoplasms [J]. *CLINICS*, 2010, 65(8):757-762
- [26] Fujii T, Yokoyama G, Takahashi H. Preclinical studies of molecular-targeting diagnostic and therapeutic strategies against breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2008, 15(1):73-78
- [27] Okuda T, Higashi Y, Kokame K. Ndr1-Deficient Mice Exhibit a Progressive Demyelinating Disorder of Peripheral Nerves [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2004, 24(9):3949-3956
- [28] Echaniz-Laguna A, Degos B, Bonnet C. NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement [J]. *Neuromuscular Disorders*, 2007, 17(2):163-168
- [29] Yan XR, Chua M-S, Sun HB. N-Myc down-regulated gene 1 mediates proliferation, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Letters*, 2008, 262(1):133-142
- [30] Chen BS, Nelson D.M, Sadovsky Y, et al. N-Myc Down-regulated Gene 1 Modulates the Response of Term Human Trophoblasts to Hypoxic Injury [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(5): 2764-2772
- [31] Li SX, Chen JW, Yang ZR, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 as a downregulated target gene of PTEN in the controlling of tumorigenesis in endometrioid carcinoma [J]. *Indian J Med Res*, 2008, 127(5): 453-459
- [32] Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R. N-myc Downstream-Regulated Gene 1 Is Mutated in Hereditary Motor and Sensory Neuropathy-Lom [J]. *Am. J. Hum. Genet*, 2000, 67(1):47-58
- [33] Chua M-S, Sun HB, Cheung S.T, et al. Overexpression of NDRG1 is an indicator of poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Modern Pathology*, 2007, 20(1):76-83
- [34] Zhang A-H, Rao J.N, Zou TT. p53-Dependent NDRG1 expression induces inhibition of intestinal epithelial cell proliferation but not apoptosis after polyamine depletion [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(1):379-389