

双孔钾通道 TASK-1 的研究进展 *

董学海^{1,2} 肖 骏² 李先涛^{1△}

(1 三峡大学医学院 湖北 宜昌 443002 2 华中科技大学附属同济医院骨科 湖北 武汉 430030)

摘要 双孔钾离子通道是一种背景钾离子通道,广泛分布于各种兴奋和非兴奋细胞中,并具有许多重要的生理功能。TASK-1 是双孔钾离子通道家族的重要一员,它对缺氧和细胞外酸化敏感,参与形成心肌动作电位平台期,调节呼吸、肺动脉平滑肌收缩和醛固酮的分泌,并且是麻醉剂的作用靶点,人们不断对其进行研究并取得了重要结果,本文将概述双孔钾通道 TASK-1 的研究进展。

关键词 双孔钾离子通道; TASK-1; 功能

中图分类号: Q26 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)19-3790-04

Research progress of K2P channel TASK-1*

DONG Xue-hai^{1,2}, XIAO Jun², LI Xian-tao^{1△}

(1 Medical School of Sanxia University, Yichang, 443002, China;

2 Department of Orthopedics, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

ABSTRACT: The two-pore domain potassium channel (K2P) is a background channel, which is widely distributed in excited and unexcited cells, and plays important physiological roles in those cells. TASK-1 channel is a member of K2P family and sensitive to hypoxia and extracellular acidosis. The acid-sensitive channel substantially contributes to the outward current flowing in the plateau range of action potentials. TASK-1 channel may determine the contractile and electrophysiological properties of pulmonary artery smooth muscle. It also regulates respiration and secretion of aldosterone and is a target of anesthetics. Background TASK-1 channel was deeply investigated by researcher and lots of data were accumulated. The review described recent research progress of K2P channel TASK-1.

Key words: K2P channel; TASK-1; Functions

Chinese Library Classification (CLC): Q26 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)19-3790-04

钾离子通道是一种位于细胞膜上对钾离子高选择性通透的蛋白,它参与细胞膜静息电位的维持、动作电位的产生、神经递质的释放、激素的分泌、增殖和凋亡等诸多生理和病理过程,因而具有重要的功能。上世纪 90 年代发现并克隆一种含 4 个跨膜段和 2 个孔区的双孔钾通道 (Two-pore domain potassium channels, K2P),由于 K2P 通道可以在静息电位处开放,因而也被称为背景钾通道或漏流钾通道。两孔区钾通道依据结构和功能的性质可被划分为 6 个亚类:1 TWIK-1、TWIK-2 和 KCNK7 2 TASK-1、TASK-3 和 TASK-5 3 TREK-1、TREK-2 和 TRAAK 4 TASK-2、TALK-1 和 TALK-2 5 THIK-1 和 THIK-2; 6 TRESK。K2P 通道表达分布非常广泛,几乎在各种组织细胞都能发现它们的存在;在不同的组织, K2P 通道具有不同的功能,如在心肌细胞,张力激活的 K2P 通道 TREK-1 参与机械-电反馈;在脑组织, TREK-1 通道被脑缺血引起的 pH 值降低所激活,通过阻止细胞膜的去极化而降低外钙内流,对脑组织的缺血起保护作用。TWIK 相关的酸敏感钾离子通道-1 (TWIK-related acid-sensitive K channel, TASK-1) 是 K2P 家族的

重要一员,它参与对呼吸的调节,醛固酮的分泌,并且是麻醉剂的作用靶点,人们不断对其进行研究而取得了重要结果,本文拟对 TASK-1 通道近年的研究进展做一个概述,并探讨存在的问题和展望将来的研究。

1 TASK-1 通道的表达分布

作为 K2P 家族的一员, TASK-1 通道的表达分布也是非常广泛。以往的研究发现,在中枢神经系统, TASK-1 高度表达于小脑颗粒神经元、运动神经元、蓝斑核、丘脑;在外周组织, TASK-1 还表达于颈动脉体球细胞、神经上皮小体、肾上腺、心肌和肺动脉平滑肌^[1]。

研究人员不断的更新各个组织中的 TASK-1 表达地图,例如在神经系统中, Doroshenko 等研究表明丘脑室旁核 (thalamic paraventricular nucleus, PVT) 神经元中表达 TASK-1 和 TASK-3 通道并参与设置静息电位^[2]。Chen 等发现听觉螺旋神经元表达 TWIK-1、TASK-3、TASK-1 和 TREK-1^[3]。La 等证实背根神经元细胞膜上功能性的表达 (指不仅有表达,而且记录到电流)

* 基金项目 湖北省卫生厅青年科技人才基金(QJX2008-5)

作者 董学海(1988-) 男 硕士研究生 研究方向:骨科基础研究 E-mail: xuehai_tj@sina.cn

△通讯作者 李先涛 电话:18671606651 E-mail: li_xiantao@yahoo.com

(收稿日期: 2011-06-06 接受日期: 2011-06-30)

TASK-1、TASK-3 和 TASK-2^[4]。Skatchkov 等发现大鼠的视网膜胶质细胞膜功能性的表达 TASK-1 和 TASK-2 通道^[5]。Meuth 等的结果表明 TASK-1 通道在背外侧膝状核丘脑皮层传递神经元表达且参与形成外向电流^[6]。

除了心肌和肺动脉平滑肌外,研究人员近来在不同部位的肌肉组织中也发现了 TASK-1 的表达,如 Hayoz 等在小鼠胸主动脉肌细胞上记录到 TASK 类似的电流,实时 RT-PCR 也检测到 TASK-1 和 TASK-2mRNA 的表达^[7]。小鼠膀胱平滑肌细胞膜上也有类似 TASK 的电流,从基因和蛋白水平均检测到 TASK-1 和 TASK-2 通道的表达^[8]。胃肠道平滑肌中也表达 TASK-1、TASK-2 和 TREK-1^[9]。

在其它组织中也不断发现有 TASK-1 的表达, Bournival 等在新生羔羊粘膜炎假复层柱状纤毛上皮、角化及非角化的扁平上皮也检测到 TASK-1 表达^[10]。Wareing 等在人的胎盘血管系统中也发现了 TASK-1^[11]。上述结果充分表明 TASK-1 通道作为一种背景钾通道具有广泛分布的规律,这与其设置细胞膜静息电位的功能密切相关,可以推测将来不断有更多的相关报道出现。

2 基本电生理及药理学性质简介

TASK-1 通道的开放几乎没有电压依赖性,在胞内外钾离子浓度都是 150mM 时, TASK-1 的单通道电导 ~ 14 pS, 为弱的内向整流,并且具有快速开放和关闭的闪烁(flicking)行为,故平均开放时间较短。但 TASK-1 的全细胞电流为外向整流,其原因正电位的开放概率(NPo)要高于负电位,故从全细胞整体上正电位的电流要大于负电位,表现为外向整流。TASK-1 的基本特性是对胞外 pH 值的改变敏感,酸化可抑制 TASK-1。

TASK-1 通道对常用的钾通道阻断剂 Ba^{2+} 、Cs、TEA 和 4-AP 不敏感, TASK-1 和 TASK-3 对钌红(ruthenium red)、锌、花生四烯乙醇胺(anandamide)敏感性不同,锌可选择性阻断 TASK-3 而对 TASK-1 无效^[12]。TASK-1 可被局麻药如布比卡因(bupivacaine)所抑制,但可被吸入性麻醉剂如氟烷(halothane)所激活。

3 TASK-1 通道的功能

TASK-1 通道作为一种背景钾通道,它可在细胞的静息电位处开放,因而它的主要生理功能是设置细胞膜的静息电位。除此之外,它有别于其它钾通道的生理和药理特性及广泛分布的特点,使其能够参与不同组织细胞的特有生理功能,下面对相关研究进展分别论述。

3.1 TASK-1 调节肺动脉平滑肌细胞收缩

研究表明肺动脉平滑肌细胞上有 TASK 通道在基因和蛋白水平的表达,细胞膜上缺氧敏感的背景钾电流的生物及药理学性质与 TASK 通道类似^[13]。通过 knockdown 下调 TASK-1 通道可减弱人肺动脉平滑肌细胞的此种背景电流^[14]。Tang 等发现临床浓度的内皮素-1(ET-1)通过磷酸化 TASK-1 而使人的肺动脉平滑肌细胞去极化, TASK-1 siRNA 可废除上述效应^[15]。上述结果表明肺动脉平滑肌细胞上有 TASK-1 通道,缺氧抑制肺动脉平滑肌细胞上 TASK-1 通道,使细胞去极化而导致血管收缩,减少通气少的肺部血流量,纠正通气/血流比例失衡。

TASK-1 通道对缺氧的敏感性使其能够调节肺动脉平滑肌细胞收缩。但 Manoury 等发现 TASK-1/3 敲除小鼠的肺动脉平滑肌细胞的收缩性和电生理性质没有任何改变,因而他们认为小鼠肺动脉平滑肌细胞并无功能性的 TASK-1 通道^[16],但此项研究并未考虑 TASK-1 敲除后其它离子通道的代偿作用。

3.2 心肌中 TASK-1 参与形成动作电位平台期

TASK-1mRNA 在大鼠、小鼠和人的心脏中广泛表达,在大鼠心室肌, TASK-1 表达定位于闰盘和 T 管中;在心脏中, TASK-1 相对于其它 $\text{K}^{2\text{P}}$ 通道的表达更为丰富。TASK-1 通道参与形成心肌的背景电流。Putzke 等报道使用 TASK-1 阻滞剂 A293 后可延长大鼠心室肌的动作电位,表明其参与形成心肌动作电位平台期的外向电流^[17]。Donner 等有类似的结果,他们发现 TASK-1 基因敲除小鼠的心肌动作电位时程显著延长^[18]。由上可见, TASK-1 通道不仅参与设置心肌细胞的静息电位,还是动作电位平台期的外向电流的成分之一。其它一些药物和激动剂也通过作用于平台期的外向 TASK-1 电流而发挥作用,例如第 I 类抗心律失常药物可延长动作电位并抑制心房和心室的心律失常, Gierden 等应用该类药物中的胺碘酮作用于表达在蛙卵中的 TASK-1 通道,胺碘酮剂量依赖性的抑制 TASK-1 电流($\text{IC}_{50}:0.4\mu\text{M}$),他们推测这可能是此类药物抗心律失常的作用机制之一^[19]。刺激心肌 $\alpha 1$ 受体可延长心肌的动作电位,此作用是通过抑制平台期外向电流实现的, Putzke 等发现 $\alpha 1$ 受体激动剂甲氧明(methoxamine)抑制外向电流的效应可被胞外酸化(pH6.0)所废除,而且甲氧明可抑制异源性表达于 CHO 细胞上的 TASK-1 电流,因此他们认为此外向电流是 TASK-1 电流^[20]。

3.3 TASK-1 参与调节呼吸

TASK 通道对缺氧和 pH 值变化敏感,在呼吸控制系统中功能性表达的 TASK 通道可以参与呼吸的化学性调控。由于多个部位参与对呼吸的调节, TASK-1 在各个部位的作用不尽相同。研究表明脑干部位呼吸相关的神经元表达 TASK-1/TASK-3 通道,但与呼吸调节无关^[21]。Kahlin 等用免疫荧光和共聚焦成像方法证实小鼠颈动脉体球细胞(型细胞)存在 TASK-1 通道^[22]。型细胞对动脉血中的 O_2 和 CO_2 浓度敏感,在这些细胞中也发现有 TASK-1/TASK-3 通道电流,缺氧和酸化抑制 TASK 通道而使球细胞去极化可激活外周化学感受器^[23]。虽然 TASK-1/TASK-3 基因敲除小鼠对缺氧反应正常,但其它离子通道可通过代偿而弥补 TASK-1/TASK-3 通道的功能^[21]。TASK、 K_v 和 BK 等几种通道都参与颈动脉体外周化学感受器对缺氧的反应调节,但 Kobayashi 等在分离的免颈动脉体缺氧模型中证实 TASK-1 在启动缺氧化学敏感机制中具有更重要的作用^[24]。Trapp 等通过对 TASK-1 和 TASK-3 基因敲除小鼠进行研究,降低动脉 O_2 分压或提高 CO_2 分压,颈动脉体对缺氧的化学传入冲动反应主要来自于 TASK-1 通道的开放^[25]。大鼠慢性缺氧可减弱缺氧通气反应(hypoxic ventilatory response, HVR), Bavis 等发现慢性缺氧改变颈动脉体 TASK-1、TASK-3 和 BK 的 mRNA 表达,但只有 TASK-1mRNA 的改变与 HVR 的化学敏感性的时程变化是一致的^[26]。上述结果表明,颈动脉体中 TASK-1 通道在外周化学感受器对缺氧的反应中

扮演了重要角色。

TASK-1 在其它呼吸调节部位中也发挥了作用,延髓中前包钦格复合体(pre-Botzinger complex,PBC)区域在哺乳动物呼吸节律的产生中起着关键作用,Koizumi 等在 PBC 的吸气神经元中记录到被酸化抑制、挥发性麻醉剂氟烷激活的 TASK 电流,单细胞 RT-PCR 证实该神经元存在 TASK-1 的表达,这表明 TASK-1 通道在 PBC 的化学性呼吸节律调节中扮演着主要角色^[27]。Wang 等发现 TASK-1mRNA 广泛表达于大鼠的中枢化学感受器如蓝斑和孤束核,蛋白水平的变化表明其与睡眠呼吸暂停相关^[28]。

3.4 TASK-1 参与醛固酮的分泌

肾上腺皮质球状带细胞表达 TASK-1 和 TASK-3 通道, TASK 通道开放形成球状带细胞的背景电流,血管紧张素-和胞外酸化可抑制 TASK 通道而导致膜去极化而促进醛固酮分泌^[29]。Davies 等观察到 TASK-1 和 TASK-3 基因敲除小鼠的肾上腺有正常的组织学特征,但球状带细胞缺乏 TASK 电流,且细胞膜有去极化,醛固酮分泌异常增高^[30]。Heitzmann 等发现敲除 TASK-1 的成年雌性小鼠表现为严重的与盐摄取无关的高醛固酮血症,糖皮质激素治疗可完全消除高醛固酮血症^[31]。Guagliardo 等在 TASK-1 和 TASK-3 基因敲除小鼠中给以缓慢的 NH₄Cl 刺激,发现小鼠除了有高醛固酮血症外,还对引起类固醇分泌的刺激高度敏感,他们认为氢离子可能不只是通过抑制 TASK 通道而促进类固醇的分泌^[32]。上述多个研究结果表明, TASK-1 通道在醛固酮的分泌中具有不可或缺的作用, TASK-1 通道可以作为调节醛固酮分泌的靶标。

3.5 TASK-1 是麻醉剂的靶标

K₂P 通道如 TASK 和 TREK 在神经系统中广泛表达,是许多麻醉剂的靶标。一些全麻药可激活 K₂P 背景钾电流使细胞膜超极化而降低兴奋性。Lazarenko 等发现在 TASK-1 和 TASK-3 基因敲除小鼠中, TASK-1 电流减小,全麻药氟烷和异氟烷(isoflurane)对细胞的超极化效应也减小,相应的镇静、催眠和制动等麻醉作用也减弱^[33]。静脉注入或吸入性全麻药的催眠或制动作用至少部分是作用于 GABA 受体和 TASK-1、TASK-3 和 TREK 通道而生效的^[34]。Linden 等发现 TASK-1 基因敲除小鼠中 GABA 受体功能出现上调,从而补偿因 TASK-1 缺失而造成的吸入性麻醉剂效果减弱^[35]。挥发性的麻醉剂可激活 TASK-1 和 TREK-1 通道而发挥作用,上述通道缺失的小鼠可对挥发性麻醉剂产生耐受。Putzke 等应用静脉麻醉剂依托咪酯(etomidate)和异丙酚(propofol)却抑制大鼠 TASK-1 电流,依托咪酯还可抑制人的 TASK-1 电流,但异丙酚没有作用,这表明静脉麻醉剂和挥发性麻醉剂对 K₂P 的作用是不同的^[20]。

4 讨论及展望

TASK-1 通道广泛的表达于中枢神经系统和外周组织,它参与维持细胞膜的静息电位和调节细胞的兴奋性,具体在不同的组织细胞中,它有着不同的重要生理功能。尽管目前缺乏 TASK-1 通道的特异性阻断剂,但基因敲除动物和新工具药的不断出现可有力的推动它的研究进展。另外, TASK-1 通道参与形成心肌动作电位平台期,可以调节呼吸和醛固酮的分泌,这使其成为一个潜在的相关疾病治疗靶点,特别是作为麻醉剂的

作用靶标,这无疑使对 TASK-1 的深入研究具有重要的临床应用意义。

参考文献(references)

- [1] Bayliss DA, Sirois JE, Talley EM. The TASK family: two-pore domain background K⁺ channels [J]. Mol Interv, 2003, 3: 205-219
- [2] Doroshenko P, Renaud LP. Acid-sensitive TASK-like K⁺ conductances contribute to resting membrane potential and to orexin-induced membrane depolarization in rat thalamic paraventricular nucleus neurons [J]. Neuroscience, 2009, 158: 1560-1570
- [3] Chen WC, Davis RL. Voltage-gated and two-pore-domain potassium channels in murine spiral ganglion neurons [J]. Hear Res, 2006, 222: 89-99
- [4] La JH, Kang D, Park JY, et al. A novel acid-sensitive K⁺ channel in rat dorsal root ganglia neurons [J]. Neurosci Lett, 2006, 406: 244-249
- [5] Skatchkov SN, Eaton MJ, Shuba YM, et al. Tandem-pore domain potassium channels are functionally expressed in retinal (Muller) glial cells [J]. Glia, 2006, 53: 266-276
- [6] Meuth SG, Aller MI, Munsch T, et al. The contribution of TWIK-related acid-sensitive K⁺-containing channels to the function of dorsal lateral geniculate thalamocortical relay neurons [J]. Mol Pharmacol, 2006, 69: 1468-1476
- [7] Hayoz S, Bychkov R, Serir K, et al. Purinergic activation of a leak potassium current in freshly dissociated myocytes from mouse thoracic aorta [J]. Acta Physiol (Oxf), 2009, 195: 247-258
- [8] Beckett EA, Han I, Baker SA, et al. Functional and molecular identification of pH-sensitive K⁺ channels in murine urinary bladder smooth muscle [J]. BJU Int, 2008, 102: 113-124
- [9] Sanders KM, Koh SD. Two-pore-domain potassium channels in smooth muscles: new components of myogenic regulation [J]. J Physiol, 2006, 570: 37-43
- [10] Bournival V, Desjardins R, Campbell S, et al. Presence of task-1 channel in the laryngeal mucosa in the newborn lamb [J]. Exp Lung Res, 2011, 37: 205-211
- [11] Wareing M, Bai X, Seghier F, et al. Expression and function of potassium channels in the human placental vasculature [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291: R437-446
- [12] Clarke CE, Veale EL, Green PJ, et al. Selective block of the human 2-P domain potassium channel, TASK-3, and the native leak potassium current, IKSO, by zinc [J]. J Physiol, 2004, 560: 51-62
- [13] Gurney A, Manoury B. Two-pore potassium channels in the cardiovascular system [J]. Eur Biophys J, 2009, 38: 305-318
- [14] Olschewski A, Li Y, Tang B, et al. Impact of TASK-1 in human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Circ Res, 2006, 98: 1072-1080
- [15] Tang B, Li Y, Nagaraj C, et al. Endothelin-1 inhibits background two-pore domain channel TASK-1 in primary human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 41: 476-483
- [16] Manoury B, Lamalle C, Oliveira R, et al. Contractile and electrophysiological properties of pulmonary artery smooth muscle are not altered in TASK-1 knockout mice [J]. J Physiol, 2011
- [17] Putzke C, Wemhoner K, Sachse FB, et al. The acid-sensitive potassium channel TASK-1 in rat cardiac muscle [J]. Cardiovasc Res, 2007, 75: 59-68

- [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