

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.053

钾离子通道与神经胶质瘤关系的研究进展*

姜志超 胡 力 申汉威 汪立刚 杨孔宾[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:钾离子通道为组织细胞内分布最广、种类最多的离子通道,在细胞增殖、分化及肿瘤细胞的侵袭转移中起着关键作用。神经胶质瘤是颅内最多发的恶性肿瘤,目前其主要治疗方式为手术加术后放化疗,术后五年生存率较低,寻找其相关发病机制及化疗靶点具有重要意义。目前已有多项研究表明,多种钾离子通道在胶质瘤中呈特异性高表达,且与胶质瘤的增殖、分化有密切关系,一些钾离子通道可作为胶质瘤的诊断和预防因子,有望成为未来胶质瘤化疗的新靶点,研究钾离子通道与神经胶质瘤的关系对胶质瘤的诊断、预防和治疗有重要意义。本文主要对近年来钾离子通道与神经胶质瘤关系研究的新进展进行综述。

关键词:钾离子通道;神经胶质瘤;研究进展

中图分类号:R730.264;R739.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-997-04

Research Progress of The Relationship between Potassium Channels and Glioma*

JIANG Zhi-chao, HU Li, SHEN Han-wei, WANG Li-gang, YANG Kong-bin[△]

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Potassium ion channel is the most widely distributed ion channels within the tissue cells, and plays a key role in the cell proliferation, differentiation and invasion and metastasis of tumor cells. Glioma is the multiple intracranial malignant tumor, the patients' postoperative five-year survival rate is low, the research on the pathogenesis of glioma is of great significance. A number of studies have shown that a variety of potassium ion channels were specific highly expressed in glioma, which were closely related to the proliferation, differentiation of glioma, some of the potassium ion channel could be used as a glial diagnosis and prevention factors. Some potassium ion channels were expected to be the new therapeutic targets for the chemotherapy of glioma in the future. The study on the relationship between potassium ion channels were of great importance in the diagnosis, prevention and treatment of glioma. This article overviewed the research progress of the relationship between potassium channels and glioma in recent years.

Key words: Potassium channels; Glioma; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R730.264; R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-997-04

前言

神经胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤,具有高发病率、高复发率、高死亡率和低治愈率的特点。目前世界上大多采取外科手术以及术后放化疗为主的治疗手段,但病人的预后仍然极差,病人的5年生存率较低。因此,积极研究神经胶质瘤的发展机制以及寻找其新的治疗靶点对提高胶质瘤患者的生存期及生活质量具有重要意义。钾离子通道是一种常见的离子通道,一般分为电压门控性和配体门控性两类。依据其分子学特点又可分为六次跨膜单孔通道、二次跨膜单孔通道以及四次跨膜的双孔通道,其中比较重要的如Eag(ether-a-go-go)类和钙离子激活的钾离子通道等属六次跨膜单孔通道。已有研究表明多种钾离子通道在神经胶质瘤中呈特异性高表达,对胶质瘤细胞的增殖以及侵袭性和复发有重要的促进作用,某些钾离子通道阻断

剂可以促进胶质瘤细胞的凋亡。因此,对胶质瘤细胞的钾离子通道的特性及调控研究将有助于揭示胶质瘤细胞的病理生理变化机制,并可能成为胶质瘤手术后分子水平上治疗的新靶点。本文主要对近年来钾离子通道与神经胶质瘤关系研究的新进展进行综述。

1 钾离子通道在胶质瘤中的表达

目前有大量研究表明,神经胶质瘤上有多种钾离子通道特异性的高表达,且与胶质瘤的恶性程度有一定相关性。Irani^[1]等指出,钾离子通道蛋白作为一种细胞膜蛋白广泛存在于各种肿瘤细胞上,尤其是胶质瘤细胞上,钾通道可能参与细胞外信号向细胞内传导,同时人神经胶质瘤细胞膜高丰度表达BKCa通道(large conductance calcium activated potassium channel,大电导钙激活钾通道),此通道对钙离子高度敏感性,对胶质瘤细胞

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30600641);黑龙江省教育厅基金项目(11511209);

黑龙江省博士后基金项目(LRB03174)

作者简介:姜志超(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:胶质瘤发病机制和化疗,电话:0451-85555110, E-mail: lxhlxh1987@126.com

[△] 通讯作者:杨孔宾, E-mail: yangkongbin@sina.com

(收稿日期:2016-03-28 接受日期:2016-04-23)

的增殖与迁移起着重要的促进作用。Ningaraj^[2]等则研究指出,在胶质瘤细胞中存在钾离子通道,该通道对ATP敏感且与钙离子密切相关。Jehle^[3]等也通过比较手术中神经胶质瘤标本与正常脑组织发现人类eag相关基因(human ether-a-go-go-related gene, hERG1)钾离子通道在胶质瘤中特异性高表达,且随着胶质瘤等级的提升,其表达升高,而在正常脑组织中则无或低表达。此外,Lisheng^[4]等也已经证实,近些年发现的BKCa通道变异体人脑胶质瘤细胞大电导钾离子通道(glioma large conductance calcium activated potassium channel, gBK)mRNA在各级别胶质瘤中均有表达,尤其在胶质母细胞中呈高表达,但在正常脑组织中并未被发现。体外实验证实gBK可诱导肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞产生gBK1和gBK2,而gBK1和gBK2可对胶质瘤细胞产生杀伤作用。

2 钾离子通道与胶质瘤细胞增殖、分化的关系

目前研究认为,钾离子通道可通过多种不同的机制参与并促进胶质瘤细胞的增殖、分化,并可以增强胶质瘤的侵袭性。Lefranc^[5]等研究指出,目前已确定人类脑胶质瘤细胞上表达多种离子通道,而分布于神经胶质瘤细胞上的钾离子通道可能通过改变胶质瘤细胞的肌动蛋白的骨架结构而增强细胞的恶性行为,如扩散迁移和失控增殖。Brian^[6]等研究指出,钠钾氯离子协同转运体1型(Na-K-2Cl co-transporters, NKCC1)能在细胞内外建立离子浓度差,使胶质瘤细胞可以缩小变形,从而导致其具有极强的侵袭性,而应用NKCC1阻断剂Bumetanide(布美他尼)可以抑制胶质瘤细胞的侵袭,进一步证实了钾离子通道在胶质瘤侵袭性中的重要作用。

胶质瘤细胞的迁移通常依赖于细胞骨架以及膜收缩,在细胞膜内外建立离子浓度差。Gagnon^[7]利用基因沉默技术降低胶质瘤细胞钾-氯离子协同转运体(K-Cl cotransporters, KCC3)的表达后,可使细胞活性下降约50%,同时利用PCR技术也检测到KCC1及KCC4在胶质瘤细胞中的表达。这些研究表明,可能存在多种亚型的K-Cl协同转运体共同维持胶质瘤细胞的活性,对细胞的迁移产生促进作用。Ringel^[8]等通过实验证实,应用特异性KCCs阻断剂后,C6胶质瘤细胞发生肿胀,因此KCCs对维持肿瘤细胞体积起着重要作用。Wondergem^[9]等证实,应用薄荷醇(menthol)处理人DBTRG胶质瘤细胞后,细胞内钙离子浓度增加并激活BK钾通道,随后引起细胞迁移增加;而应用BKCa钾通道阻断剂paxilline(霉菌毒素)则可以逆转这些变化。因此,BKCa钾通道在胶质瘤细胞迁移中起着重要的促进作用。Lianyan^[10]等通过实验证实,ATP敏感性钾通道在胶质瘤细胞中高表达,并通过启动胶质瘤细胞细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的表达而促进U87和U251胶质瘤细胞的生长;应用ERK阻断剂后,U87细胞生长受到抑制,随后应用ATP敏感性钾通道阻断剂后,U87和U251胶质瘤细胞生长受到明显抑制,而应用ATP敏感性钾通道开放剂diazoxide(二氮嗪)则可以明显促进胶质瘤细胞的生长。Bernard^[11]等则发现,组胺可以通过激活在GL-15胶质瘤细胞中表达的中电导钾激活钾离子通道(intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels, IKCa)而改变细胞的膜电位,引起细胞钙超载,从而对胶质瘤细胞的生长活化产生促进作用。

然而,Iskandar^[12]等的实验得出了相反的结论,他们应用BKCa钾通道阻断剂paxilline、特异性BKCa钾通道阻断剂penitrem A(青霉胺素A)、IKCa1钾通道阻断剂clotrimazole(三苯甲咪唑)以及选择性IKCa1钾通道阻断剂TRAM-34(1-[(2-氯苯基)二苯基甲基]-1H-吡唑)处理U251和U87胶质瘤细胞,发现这些药物对细胞增殖无明显影响,后续对BKCa及IKCa1钾通道进行siRNA干扰也表明,虽然其可以大幅减弱细胞的钾离子电流,然后细胞增殖并未受到明显抑制。因此,BKCa及IKCa1钾通道在胶质瘤细胞生长增殖分化中的最终作用机制还有待进一步研究证实。Veeravalli^[13]等指出, $\alpha 9\beta 1$ 整合素可能通过脒/精胺乙酰转移酶(spermidine/spermine N1-acetyltransferase, SSAT)以及电压门控钾通道(voltage-gated K^{+} channel, Kv4.2)两条通路增强神经胶质瘤异种移植细胞的迁移能力,通过敲除细胞的SSAT以及Kv4.2基因后,细胞迁移能力明显下降,这表明,Kv4.2钾通道可能增强胶质瘤细胞的迁移能力。Sciacaluga^[14]等指出,基质细胞衍生因子(Stromal Cell-Derived Factor-1 α , SDF-1 α)又称CXCL12,可以诱导胶质母细胞的迁移,应用IKCa特异性阻断剂TRAM-34处理细胞后,CXCL12对细胞的迁移诱导作用被完全抑制,后续的对细胞进行的IKCa基因沉默技术也证实了这一点。这些研究都表明,IKCa钾通道在CXCL12诱导的胶质母细胞迁移中起着主导作用。

胶质母细胞在脑内的迁移机制非常复杂,Aiello^[15]等利用穿孔膜片钳技术对人U87胶质瘤细胞进行研究后发现,胎牛血清可通过IK钾通道活化介导的钙离子活动而使部分细胞迁移增强,应用IKCa通道阻断剂可使这一作用显著减弱,表明IKCa通道是胶质母细胞迁移过程中不可缺少的重要因素。据报道,胶质母细胞瘤细胞的迁移是电离辐射(IR)的刺激所致,Steinle^[16]等利用膜片钳及免疫印迹等方法对X线照射后的T98及U87胶质母细胞进行检测,发现照射后的细胞BKCa通道活动明显增强,并引起钙调素依赖性蛋白激酶(Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)的活化,进而导致细胞迁移活动增强。因此,BKCa通道对于胶质母细胞的迁移起着重要促进作用,其具体机制有待进一步研究。

3 钾离子通道阻断剂与胶质瘤细胞凋亡的关系

钾离子通道阻断剂包括多肽类动物毒素和人工合成两类,前者包括denchrotoxin(DTX)、北非蝎毒素(charybdotoxin, CTX)等,后者包括四乙胺(tetraethylammonium, TEA)、他莫昔芬等。有研究指出,钾离子通道阻断剂均可以通过使胶质瘤细胞肿胀而不同程度地促进胶质瘤细胞的凋亡。Asher^[17]等研究指出,钾离子通道阻断剂可能通过调控细胞蛋白激酶和磷酸激酶的表达而改变细胞骨架结构,导致细胞水肿,促进细胞裂解凋亡。Mingxian^[18]等研究指出,向C6胶质瘤细胞中加入钾离子通道阻断剂TEA后,其钾离子电流与未加入阻断剂前相比明显下降,继续加入从东亚钳蝎毒素中提取的抑胶素(antigliomatin)可以进一步降低钾离子电流;运用MTT技术证实加入antigliomatin后C6胶质瘤细胞的增殖受到抑制,细胞开始出现凋亡,随着antigliomatin浓度增加,细胞增殖进一步受到抑制,凋亡细胞明显增多。因此,该种antigliomatin为钾离子通道阻

断剂,并且可以剂量依赖性的抑制胶质瘤细胞增殖,促进细胞凋亡。已有相关研究证实,内向整流性钾通道(inwardly rectifier potassium channel, Kir4.1)在星形细胞中呈正常表达,但在胶质瘤细胞中表达抑制。Haruki^[19]等通过使 Kir4.1 钾离子通道在胶质瘤细胞膜上表达,发现细胞的生长受到明显抑制,处于 G₀/G₁ 期的细胞数量明显增加,而处于 G₂/M 期细胞数明显减少,并且应用钾离子通道阻断剂可以使细胞恢复快速生长,从而证实 Kir4.1 钾离子通道的表达可以抑制胶质瘤细胞生长,且这种抑制作用的机制为 Kir4.1 通道的高表达使胶质瘤细胞静息膜电位(Resting Membrane Potential, RMP)发生改变,使 RMP 由约 -80 mV 提高到约 -40 mV。Neil^[20]等则通过实验证实,持续应用 BKCa 钾离子激活剂处理表达膜结合型巨噬细胞集落刺激因子(membrane form of Macrophage colony-stimulating factor, mM-CSF)的 U251 胶质瘤 8-12 h 可对细胞产生细胞毒作用,巨噬单核细胞通过介导释放活性氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)使细胞膨胀并空泡化,从而启动细胞的类凋亡(Paraptosis)过程,而应用特异性 BKCa 钾通道阻断剂 Iberitoxin(伊比利亚蝎毒素)则可以抑制这一过程。因此, BKCa 钾通道参与了 U251 胶质瘤细胞类凋亡的启动过程。Sven^[21]等研究了串联孔域型钾离子通道的一种亚型 TASK3 型双孔钾通道与胶质瘤细胞的关系,通过对细胞系及手术胶质瘤标本研究证实 TASK3 型钾通道可介导细胞产生 TASK3 型钾通道依赖性的死亡,这可能是因为 TASK3 型钾通道可以加剧恶化肿瘤细胞生长过程中的缺氧及酸性环境。Florence^[22]等指出,在胶质母细胞中,利用 4-氨基吡啶关闭细胞中的电压门控钾通道 Kv1.5 后,由二氯乙酸所诱导的细胞凋亡减少了 38%,这表明电压门控钾通道尤其是 Kv1.5 可能在胶质瘤细胞凋亡过程中起着重要的促进作用。Debska^[23]等通过对人神经胶质瘤细胞系 LN229 应用 BKCa 钾通道开放剂 CGS7184 和 CGS7181 后检测细胞死亡情况,结果表明 CGS7184 和 CGS7181 可通过增加细胞内钙离子浓度激活钙蛋白酶诱导脑胶质瘤细胞死亡,可能是因为这两种开放剂可以增加细胞呼吸并诱导线粒体膜去极化。已有报道指出,胶质母细胞中存在 NKCC1,而细胞的凋亡主要是由于细胞体积及稳定性的破坏。Algharabil^[24]等利用 Bumetanide 阻断胶质母细胞 NKCC1 后观察替莫唑胺对细胞的凋亡诱导作用,发现 TMZ 的凋亡诱导作用明显增强,表明 NKCC1 对胶质母细胞体积和稳定性的维持起着重要作用。

4 钾离子通道在胶质瘤诊断和治疗中的意义

目前,胶质瘤的手术后治疗对于病人预后越来越重要,人们也正在不断寻找胶质瘤治疗的新靶点。钾离子通道可通过影响细胞膜电位进而导致胞外钙离子内流进,影响细胞信号转导通路,从而调控肿瘤细胞的发生和发展进程。由于钾离子通道在神经胶质瘤增殖、分化以及凋亡进程中起着重要的调控作用,钾离子通道在未来胶质瘤的治疗中具有重大的意义。hERG1 属于电压依赖钾离子通道的 Eag 家族,因对胶质瘤细胞的增殖和侵袭性有非常重要的作用,被认为是肿瘤的诊断和预防因子。当前胶质瘤患者的化疗效果有限,主要是因为化疗药物只是有限的通过血脑屏障。Hua Zhang^[25]等通过研究大鼠脑胶质瘤(C6)模型证实,缓激肽可通过加速 ATP 敏感钾通道

的形成从而介导血脑屏障的开放,因此未来应用 ATP 敏感钾通道开放剂联合缓激肽可以成为胶质瘤化疗的新方向。Arvind^[26]等研究指出, Kv1.5 钾通道在星形细胞瘤(WHO II)的平均表达显著高于高级别胶质瘤,并且对 Kv1.5 钾通道的表达水平与 GBM 患者的预后进行研究后发现,高表达 Kv1.5 钾通道的胶质母细胞瘤患者预后可能更好,这可以作为胶质瘤患者判断预后的一个新标准。Tan G^[27]等通过免疫组化、逆转录 PCR 等方法对 Kir 4.1 的表达与星形细胞瘤病理等级之间的关系研究表明,随着病理分级的增加, Kir 4.1 的表达也有所增加,表明 Kir 4.1 可以作为星形细胞瘤诊断的新标志物,并可作为星形细胞瘤治疗新的靶点。Wang X^[28]等指出,对 9L 胶质瘤大鼠模型进行静脉滴注 KCO912 (ATP 敏感性钾通道激动剂),米诺地尔(ATP 敏感性钾通道激动剂)或 NS1619(钙激活钾通道激动剂)后,血脑肿瘤屏障(Blood-brain Tumor Barrier, BTB)的开放性增加,肿瘤化疗药物渗透性增强,这为未来胶质瘤化疗提供了新的方式。目前,胶质瘤化疗效果有限的一个原因是因为胶质瘤恶性程度高,缺乏细胞间隙连接通讯(Gap junctional intercellular communication, GJIC)。Paino^[29]等通过实验证实,对大鼠 C6 及人 U373 细胞应用 ATP 敏感性钾通道阻断剂甲苯磺丁脲可以通过增加连接蛋白 43 而促进 GJIC 的形成,从而使化疗药物可以更好的发挥作用,这为未来胶质瘤化疗提供了一个新的方向。

5 总结与展望

综上所述,多种钾离子通道在神经胶质瘤中呈特异性高表达,尤其在神经胶质母细胞瘤中,且在胶质瘤细胞的增殖、分化、侵袭、转移等方面起着关键的调控作用;特异性的钾离子通道阻断剂则可以抑制胶质瘤细胞的增殖和分化,并可以通过不同途径促进细胞的凋亡,同时很多钾离子通道也可作为神经胶质瘤诊断和预防因子。因此,钾离子通道作为神经胶质瘤治疗的新靶点具有广阔的应用前景。但由于许多钾离子通道在正常组织细胞和肿瘤细胞中均有表达,未来应用特异性钾通道阻断剂对胶质瘤细胞进行杀伤的同时也会对正常组织细胞产生损伤,同时仍有如 BKCa 之类的钾通道在胶质瘤细胞生物学行为中的作用为促进还是抑制仍然存在争议。因此,钾离子通道与神经胶质瘤发病机制之间的关系及其在未来胶质瘤诊断及化疗方面的应用仍需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel -complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin- associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia [J]. Brain, 2010, 133 (9): 2734-2748
- [2] Ningaraj NS, Sankpal UT, Khaitan D, et al. Modulation of KCa channels increases anticancer drug delivery to brain tumors and prolongs survival in xenograft model [J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8 (20): 1924-1933
- [3] Jehle J, Schweizer PA, Katus HA, et al. Novel roles for hERG K⁺ channels in cell proliferation and apoptosis [J]. Cell Death Dis, 2011, 18 (2): e193
- [4] Lisheng Ge, Neil T. Hoa, Andrew N. Cornforth, et al. Glioma Big Potassium Channel Expression in Human Cancers and Possible T Cell

- Epitopes for Their Immunotherapy [J]. J Immunol, 2012, 189 (5): 2625-2634
- [5] Lefranc F, Kiss R. The sodium pump alpha1 subunit as a potential target to combat apoptosis-resistant glioblastomas [J]. Neoplasia, 2008, 10(3): 198-206
- [6] Brian R. Haas, Harald Sontheimer. Inhibition of the Sodium-Potassium-Chloride Cotransporter Isoform-1 Reduces Glioma Invasion [J]. Cancer Res, 2010, 70(13): 5597-5606
- [7] Gagnon KB. High-grade glioma motility reduced by genetic knock-down of KCC3[J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30(2): 466-476
- [8] Ringel F, Plesnila N. Expression and functional role of potassium-chloride cotransporters (KCC) in astrocytes and C6 glioma cells[J]. Neurosci Lett, 2008, 442(3): 219-23
- [9] Wondergem R, Bartley JW. Menthol increases human glioblastoma intracellular Ca^{2+} , BK channel activity and cell migration [J]. J Biomed Sci, 2009, 16(1): 90
- [10] Lianyan Huang, Boxing Li, Wenjun Li, et al. ATP-sensitive potassium channels control glioma cells proliferation by regulating ERK activity [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(5): 737-744
- [11] Bernard Fioretti, Luigi Catacuzzeno, Luigi Sforma, et al. Histamine hyperpolarizes human glioblastoma cells by activating the intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K channel[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 297(1): C102-C110
- [12] Iskandar F. Abdullaev, Alena Rudkouskaya, Alexander A. Mongin, et al. Calcium -Activated Potassium Channels BK and IK1 Are Functionally Expressed in Human Gliomas but Do Not Regulate Cell Proliferation[J]. PLoS ONE, 2010, 5(8): e12304
- [13] Veeravalli KK, Ponnala S, Chetty C, et al. Integrin $\alpha 9 \beta 1$ -mediated cell migration in glioblastoma via SSAT and Kir4.2 potassium channel pathway[J]. Cell Signal, 2012, 24(1): 272-281
- [14] Sciacaluga M, Fioretti B, Catacuzzeno L, et al. CXCL12-induced glioblastoma cell migration requires intermediate conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel activity [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 299(1): C175-84
- [15] Catacuzzeno L, Aiello F, Fioretti B, et al. Serum-activated K and Cl currents underlay U87-MG glioblastoma cell migration [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(7): 1926-1933
- [16] Steinle M, Palme D, Misovic M, et al. Ionizing radiation induces migration of glioblastoma cells by activating BK K^{+} channels[J]. Radiother Oncol, 2011, 101(1): 122-126
- [17] Asher V, Sowter H, Shaw R, et al. Eag and HERG potassium channels as novel therapeutic targets in cancer[J]. World J Surgery Oncol, 2010, 8: 113
- [18] Mingxian Li, Hongmei Meng, Shao Wang, et al. Extract from *Buthus martensii* Karsch is associated with potassium channels on glioma cells[J]. Neural Regen Res, 2011, 6(15): 1147-1150
- [19] Haruki Higashimori, Harald Sontheimer. Role of Kir4.1 Channels in Growth Control of Glia[J]. Glia, 2007, 55(16): 1668-1679
- [20] Neil T Hoa, Jian Gang Zhang, Christina L Delgado, et al. Human monocytes kill M-CSF-expressing glioma cells by BK channel activation[J]. Lab Invest, 2007, 87(2): 115-129
- [21] Sven G.Meuth, Alexander M.Herrmann, Chi W. Ip, et al. The two-pore domain potassium channel TASK3 functionally impacts glioma cell death[J]. J Neurooncol, 2008, 87(3): 263-270
- [22] Florence Lefranc, Henri-Benjamin Pouleau, Michal Rynkowski, et al. Voltage- dependent K^{+} channels as oncotargets in malignant gliomas [J]. Oncotarget, 2012, 3(5): 516-517
- [23] Debska-Vielhaber G, Godlewski MM, Kicinska A, et al. Large-conductance K^{+} channel openers induce death of human glioma cells[J]. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(4): 27-36
- [24] 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
- [25] Hua Zhang, Yan Ting Gu, Yi Xue Xue. Bradykinin-induced blood-brain tumor barrier permeability increase is mediated by adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel [J]. Brain Res, 2007, 1144: 33-41
- [26] Arvind S, Arivazhagan A, Santosh V, et al. Differential expression of a novel voltage gated potassium channel-Kv 1.5 in astrocytomas and its impact on prognosis in glioblastoma [J]. Br J Neurosurg, 2012, 26(1): 16-20
- [27] Tan G, Sun SQ, Yuan DL. Expression of Kir 4.1 in human astrocytic tumors: correlation with pathologic grade [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 367(4): 743-747
- [28] Black KL, Yin D, Konda BM, et al. Different effects of K Ca and KATP agonists on brain tumor permeability between syngeneic and allogeneic rat models[J]. Brain Res, 2008, 1227: 198-206
- [29] Paño T, Gangoso E, Medina JM, et al. Inhibition of ATP-sensitive potassium channels increases HSV-tk/GCV bystander effect in U373 human glioma cells by enhancing gap junctional intercellular communication[J]. Neuropharmacology, 2010, 59(6): 480-491