

钠氢交换蛋白 1 与肿瘤耐药

陈 琦^{1),2)}, 池华茂¹⁾, 许文林^{1)*}
(江苏大学附属第四人民医院¹⁾乳腺科,²⁾ 中心实验室, 江苏 镇江 212001)

摘要 化疗药物耐药逐渐成为肿瘤治疗的主要障碍。肿瘤耐药的发生机制主要包括药物的外排增加、DNA 修复增强、凋亡受抑、上皮-间质转化以及肿瘤干细胞的存在。因此,迫切需要寻找新的生物标志物,通过逆转肿瘤的耐药性,从而增加化疗药物的疗效,以提高患者的总体生存率。钠氢交换蛋白(sodium-hydrogen exchanger 1, NHE1)在调控肿瘤细胞的增殖、凋亡和耐药中发挥重要作用,被认为是肿瘤治疗中调控耐药性的潜在靶标。本文简要介绍钠氢交换蛋白的结构和主要功能,重点阐述钠氢交换蛋白对肿瘤耐药的影响和调控机制,以及在肿瘤的发展、转移中的作用的研究进展。

关键词 钠氢交换蛋白 1; 肿瘤; 耐药; 调控机制

中图分类号 R730.5

Advances of NHE1 in Tumor Chemoresistance

CHEN Qi^{1),2)}, CHI Hua-Mao¹⁾, XU Wen-Lin^{1)*}
(¹⁾ Department of Breast Surgery, ²⁾ Central Laboratory, Fourth Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China)

Abstract Chemotherapeutic drug resistance has gradually become a major obstacle to clinical cancer treatment. The mechanisms of tumor resistance include increased drug efflux, enhanced DNA repair, inhibition of apoptosis, epithelial-mesenchymal transformation, and emerging of cancer stem cells. Therefore, it is urgent to find new biomarkers to increase the efficacy of chemotherapeutical drugs and improve the overall survival rate by reversing the development of tumor resistance. Sodium-hydrogen exchanger 1(NHE1) plays an important role in the regulation of tumor cell proliferation, apoptosis, and drug resistance, which can be considered as one of the potential targets for drug resistance in cancer treatments. In this paper, we briefly introduce the structure and main functions of NHE1, and review the effects and regulatory mechanisms of NHE1 on tumor resistance, as well as the role of NHE1 in the development and metastasis of cancer.

Key words sodium-hydrogen exchanger 1(NHE1); cancer; chemoresistance; regulatory mechanism

钠氢交换蛋白 1(sodium-hydrogen exchanger 1, NHE1)是钠氢交换蛋白家族(Na⁺-H⁺ exchangers, NHEs)中最主要的一类广泛存在于真核细胞膜表面的跨膜蛋白质。钠氢交换蛋白 1是由 SLC9A1(solute carrier family 9A1)基因编码,参与调控细胞内外 pH 值和细胞容量,在细胞骨架重塑、心血管疾病、肿瘤形成等多个病理过程起着极为重要的作用^[1-3]。钠离子跨膜浓度梯度是造成离子发生转运的主要因素,正常细胞内 pH 值较低,而肿瘤细胞内则呈碱性而细胞外呈酸性^[4]。因此,肿瘤细胞膜内外 pH 浓度梯度与正常细胞具有明显差异,对肿瘤细胞的生长、转化、甚至转移、耐药等产生重要的影

收稿日期: 2018-05-25; 修回日期: 2018-07-10; 接受日期: 2018-07-23
国家自然科学基金(No. 81402165/81672913); 江苏省自然科学基金(No. BK20141288/BK20171311); 镇江市社会发展项目(No. SH2017016)和镇江市卫生科技重点专项(No. SHW2016009)资助
* 通讯作者 Tel: 511-88777178; E-mail: xwl0806@163.com
Received: May 25, 2018; Revised: July 10, 2018; Accepted: July 23, 2018
Supported by National Natural Science Foundation of China(No. 81402165/81672913); Natural Science Foundation of Jiangsu Province(No. BK20141288/BK20171311); Social Development of Zhenjiang(No. SH2017016) and Health Project of Zhenjiang(No. SHW2016009)
* Corresponding author Tel: 0511-88777178; E-mail: xwl0806@163.com

响^[5],通过干扰或者抑制剂下调 NHE1 的表达水平,则 NHE1 可能作为一个潜在的靶点,达到辅助治疗的目的^[6]。本课题组前期研究发现,乳腺癌耐药细胞株中 NHE1 的基因和蛋白质表达水平明显高于敏感细胞株,其表达水平与乳腺癌患者治疗预后密切相关。同时,NHE1 的表达水平与乳腺癌细胞增殖密切相关,下调 NHE1 的表达抑制乳腺癌细胞的增殖,并通过调控细胞周期与细胞凋亡进程增加乳腺癌细胞对化疗药物多柔比星的敏感性^[7]。

1 钠氢交换蛋白 1 的结构和功能

人类 NHE1 基因位于染色体 1p36.11 位点,NHE1 蛋白由 815 个氨基酸残基组成,分子量约为 90 kD,其中 1~500 位氨基酸位于膜内,含有疏水性的 N 末端结构域,负责 NHE-1 转运;而胞内的 315 位氨基酸亲水性长链 C 末端是 NHE-1 调控所必须^[8]。NHE1 活性不仅受胞内 pH 水平调控,包括 C 端胞内的关键氨基酸的磷酸化的调节,以及通过与胞内的蛋白质和脂质的 C-末端尾部的相互作用^[9],还能够通过各种调节蛋白质和各种辅助因子如钙调蛋白(calmodulin, CaM)^[10],钙调神经磷酸酶同源蛋白(calcineurin B homologous protein, CHP)^[11]相互作用,并受人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)^[12]、缺氧^[13]、胰岛素及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)^[14]等多种外界因素的影响(见 Fig.1)。NHE1 涉及与多种蛋白质和脂质结合配偶体相互作用的机制,以及通过磷酸化和其他磷酸化修饰调控,其 C-端尾部是内在无序的序列且含有磷酸化位点,在体外能被丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinases, MAPK1/ERK2)磷酸化,参与调节细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases 2, ERK2)的活性^[15]。

钠氢交换蛋白家族包括 3 类亚家族,一类是 SLC9A 基因家族,包括 9 个亚型(SLC9A1-9)、可能存在的 NHE-1 剪接变异体和 5 种假基因(pseudogene),SLC9A1-9 这 9 种基因型在人类基因家族中具有同源性,分别编码 NHE 1-9 基因型;其次是 SLC9B 家族(包括 SLC9B1 和 SLC9B2,分别编码 NHEA1 和 NHEA2);第三是 SLC9C 家族(包括 SLC9C1 和 SLC9C2 亚型)。细胞主要通过膜表面的离子转运体(如乳酸盐-H⁺协同转运蛋白 MCT-1,钠氢交换蛋白 NHE1, Na⁺-HCO₃⁻协同转运蛋白 NBCn1 等)来调控细胞内外 pH 值的动态平衡和细

胞容量,甚至细胞骨架重塑、心血管疾病和肿瘤发生等多个病理过程^[16],这些转运蛋白质在乳腺癌组织中稳定表达,NHE1 的表达与人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)表达成负相关,与孕激素水平成正相关。在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中干扰 NHE1 的表达能够影响胞内 pH 值,并能抑制裸鼠移植瘤的生长^[17]。因此,NHE1 在细胞转化、增殖、肿瘤的生长、侵袭转移和化疗药物耐药中均发挥重要的调控作用。

NHE1 的主要功能是调控胞内的氢离子和胞外的钠离子进行 1:1 交换,维持细胞内环境 pH 值稳态,促进细胞转化和增殖,在肿瘤的生长、侵袭转移、化疗药物耐药中起重要的作用^[1]。胞内 pH 值的下降可以导致 NHE1 的快速激活,高表达的 NHE1 促进细胞碱化,使细胞发生早期的恶性转化,从而影响肿瘤细胞的增殖、转移及侵袭^[8];相反,降低 NHE1 表达或抑制 NHE1 活性则导致细胞的生长停滞,同时抑制糖酵解,导致细胞内酸化,从而选择性的促进肿瘤细胞凋亡^[18]。NHE1 被认为在许多类型的癌症中发挥转移和抗药性作用,有研究者在 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)中用趋化性细胞因子受体的配体 CCL25(chemokine ligand 25)处理,致使 NHE1 表达增加,并促进了细胞对化疗药物多柔比星(doxorubicin, DOX)的抗性作用;NHE1 沉默的细胞对多柔比星则表现出高度的敏感性^[19]。由缺氧、低血清或者高糖诱导的恶性肿瘤微环境,可直接导致 NHE1 和蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)表达下调,抑制内皮细胞迁移和生长^[20]。因此,NHE1 的表达或活性增加将是肿瘤的不良预后指标,下调 NHE1 可能起到辅助治疗肿瘤的作用。

2 钠氢交换蛋白 1 与肿瘤耐药

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是由于肿瘤细胞反复并长期暴露于一种化疗药物,使得肿瘤对该药物的敏感性或反应下降;同时,还导致肿瘤细胞对结构、甚至机制不相同的其他抗肿瘤药物也产生耐药。耐药相关蛋白质的表达水平增加,主要是由于药物泵出活性增加,使细胞内药物浓度下降,引发药物转运 ATP 结合盒(ABC binding cassette)转运蛋白表达的上调,主要包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、耐药相关蛋白 1/3(multidrug resistance-associated protein, MRP1/3^[21]、

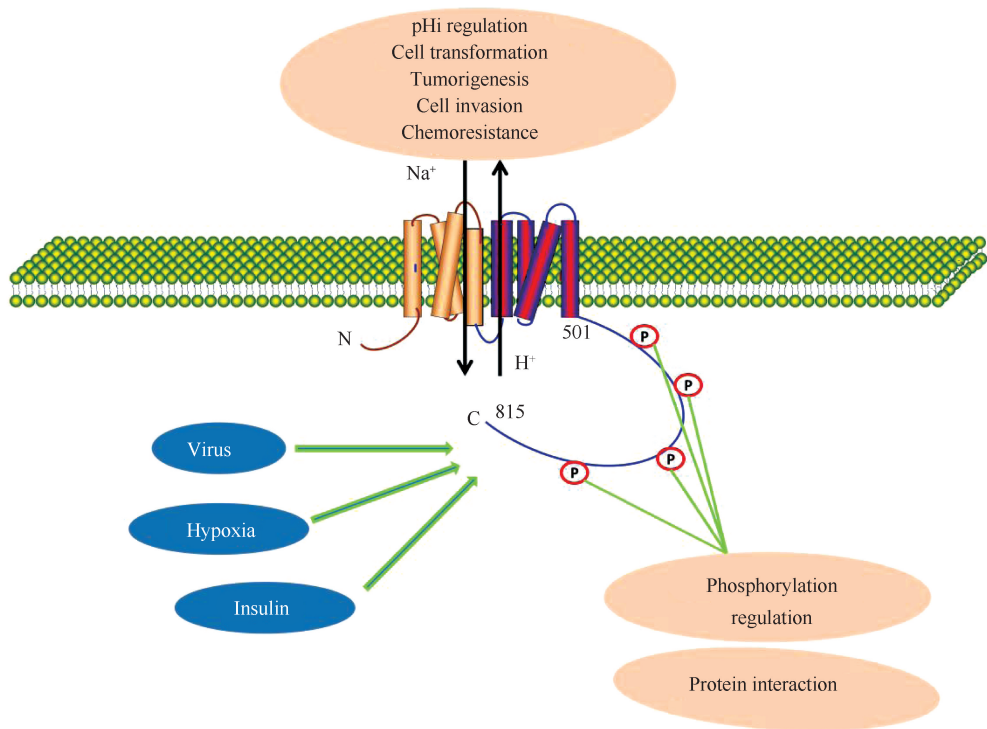


Fig.1 Structural representation of the NHE1 protein The NHE1 protein mainly localizes in the cell membrane, with the N-terminal 1-500 amino acids comprising the transmembrane domain and C-terminal 501-815 amino acids of the cytoplasmic tail. Multiple phosphorylation sites exist in the C-terminus, which is involved in regulating protein-protein interaction. Under external factors, such as viruses, hypoxia, and insulin, NHE1 participates in intracellular pH (pHi) regulation, cell transformation, tumorigenesis, cell invasion and chemoresistance

拓扑异构酶 II (topoisomerase II, TopoII)、肺耐药相关蛋白 (lung resistance-associated protein, LRP) 及乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 等,上述分子促进了化疗药物的排出^[6],降低了临床疗效。

钠氢交换蛋白活性的失调是肿瘤发生和转移的标志^[8]。Amith 等^[22]研究发现,在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中敲减 *NHE1*,导致细胞的体外迁移和侵袭率显著降低,并且同时增加细胞对紫杉醇的易感性。数据证明,*NHE1* 不仅在三阴性乳腺癌转移中发挥关键作用,其化学抑制作用增强了紫杉醇的药物敏感性,明确了 *NHE1* 可作为乳腺癌药物治疗的一种新的潜在的辅助靶标^[16]。

2.1 NHE1 诱导肿瘤细胞自噬

自噬能够促进化疗药物处理后肿瘤细胞的死亡,因而诱导肿瘤细胞发生自噬,这是抗肿瘤治疗的重要途径;而化疗药物也能诱导细胞产生自噬,使得肿瘤对药物产生耐药性^[23]。Shi 等研究发现,通过构建氨基酸饥饿诱导的自噬模型,诱导肠上皮细胞 IEC-18 中的微管相关轻链 (light chain 3-II, LC3-II) 和自噬相关基因 (autophagy related gene, ATG) 表

达水平的增强,在补充丙氨酸或脯氨酸后自噬受抑制;并且在抑制 *NHE3* 时 ATG 和 LC3 表达增加,证明 NHE (最可能是 *NHE3*) 参与自噬的调控途径^[24]。Aredia 研究组则用 *NHE1* 抑制剂 HMA ((N, N-hexamethylene)-amiloride) 处理结肠癌细胞,评估细胞的活力、DNA 损伤水平及自噬水平,发现 HMA 不仅能够影响细胞的形态,还能通过改变线粒体的功能从而对 DNA 起到损伤作用,并激活受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor interacting protein kinase 3, RIPK3) 依赖性的死亡途径及触发自噬^[25]。这些研究结果表明,*NHE* 基因可能参与自噬水平的调控,尤其是 *NHE1* 和 *NHE3*,但是 *NHE1* 通过调控自噬水平影响药物敏感性的机制尚未有相关报道。

2.2 NHE1 抑制肿瘤细胞凋亡

由于药物导致 H^+ 泵的活化受抑制,导致细胞外 pH 值下调,阻碍细胞表面磷脂双分子层的跨膜运动,特别是当化疗药物为弱碱性抗肿瘤药 (如多柔比星),能够直接影响肿瘤细胞对此类药物的摄取并导致药物耐药^[26]。Ma 等^[27]研究发现,在人白血病耐药细胞 K562R 和伊马替尼不敏感的慢性髓系

白血病患者中, NHE1 能够诱导血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 的表达增加, 发挥抗凋亡作用; 反之, 下调 NHE1 将对酪氨酸激酶活性的融合蛋白质 BCR-ABL 基因阳性白血病患者和细胞系的耐药存在逆转作用。Chen 等^[28]研究发现, NHE1 能够增强线粒体途径凋亡蛋白质的表达, 诱导胶质瘤 C6 细胞的凋亡; 跨膜蛋白质 Fas 与其配体 FasL 结合, 能够激活 Akt 和 RhoA 信号通路, 调控 NHE1 的变构活化, 从而破坏 NHE1 上的 Akt 和 ROCK1 磷酸化位点, 抑制暴露于 cl-CD95 L (cleaved Fas ligand) 的细胞的迁移^[29]。用脂多糖 LPS 处理人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), 能够增加 NHE1 的活性, 并通过降解抗凋亡蛋白质 Bcl-2 促进 HUVEC 细胞的凋亡^[30]。诱导型 Δ NerbB2 (N-terminally truncated ErbB2) 的表达增加会强烈抑制顺铂诱导的 ATM-和 p53-磷酸化, 增加胱天蛋白酶-9 和-7 的剪切, 抑制 Bcl-2 表达, 而乳腺癌 MCF-7 细胞内 H⁺ 的外排导致 Δ NerbB2 上调, 抑制 NHE1 的表达, 继而增加高表达 Δ NerbB2 的 MCF-7 细胞对顺铂化学疗法的敏感性^[31]。

因此, NHE-1 可以通过影响细胞凋亡, 调控肿瘤的耐药水平。有研究表明, 骨肉瘤细胞 pH 的逆转不仅促进了细胞对多柔比星的耐药性, 而且促进了细胞对顺铂和甲氨蝶呤的抗药性, 并且在一定程度上促进了细胞对长春新碱的耐药性^[32]。在一项二期临床试验中, 在 HER-2 阳性乳腺癌中将紫杉醇与单克隆抗 HER-2 抗体曲妥珠单抗联用, 可以增加肿瘤对紫杉醇的敏感性。有趣的是, 在乳腺癌 MCF-7 细胞中抑制 NHE1 的表达, 则能够促进化疗药物顺铂诱导的细胞凋亡。这些数据表明, 在存在 NHE1 抑制剂的情况下, 紫杉醇和顺铂的化疗疗效有可能得到增强^[8]。而在白血病细胞中, 地西他滨 (Decitabine, DEC) 通过诱导细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期和凋亡中显著减少增殖。对抑制剂 HMA 最敏感的是 SEM 细胞, 其特征在于快速的细胞倍增时间。低剂量 HMA 和常规细胞抑制剂的组合, 揭示了异质反应模式。当 ALL 细胞同时暴露于 HMA 和细胞抑制药物时, 观察到最强的抗增殖作用。用阿糖胞苷诱导 HMA 的最有效的协同作用当 ALL 细胞同时暴露于 HMA 和细胞抑制药物时, 观察到最强的抗增殖作用。用阿糖胞苷诱导 HMA 的最有效的协同作用。

2.3 NHE1 促进肿瘤细胞耐药

耐药蛋白 P-糖蛋白进行药物外排时需要依赖

pH 的梯度调控, 基于通过细胞外和细胞内 pH 的变化来调控肿瘤微环境^[33]。ATP 结合盒亚家族 B 成员 1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1) 通过促进药物外排等途径介导肿瘤细胞的耐药性, 研究结果证明, 与亲本乳腺癌细胞系相比, 耐药的细胞系中 ABCB1 和亚家族 C 成员 11 (ABCC11) 的 mRNA 和蛋白质表达增加^[34]。有研究表明, 多药耐药的特征还在于穿过细胞膜的 pH 梯度逆转导致外部环境的酸化和由质子泵液泡型 ATP 酶 (vacuolar proton ATPase, V-ATPase) 和质子转运蛋白包括 Na⁺/H⁺ 交换蛋白 (NHE1), 单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporters, MCTs) 等维持胞质碱化, 说明具有高活性 P-糖蛋白转运蛋白的肿瘤细胞可以表现出相应高程度的胞质碱化, 高表达 P-糖蛋白的肿瘤细胞的胞内 pH 值比低表达 P-糖蛋白的肿瘤细胞高, 并可能在一定程度上引发 P-糖蛋白介导的肿瘤的耐药性^[35]。

目前, 已开发了基于乙酰化 α -环糊精来源的纳米颗粒的纳米增感剂, 这种纳米颗粒可以被多药耐药的肿瘤细胞有效地内吞, 并在细胞内转运, 从而能够显著增强抗癌药物紫杉醇、顺铂和多柔比星的活性^[36]。这也证明 P-糖蛋白引起的耐药, 并不完全是由于反复暴露于化疗药物所致, 而是与细胞内 pH 值浓度梯度的改变密切相关^[36]。Jin 等^[37]将慢性髓系白血病细胞 BCR-ABL 阳性 K562, 以及多柔比星耐药的 K562/DOX 细胞系用特异性 NHE1 抑制剂 Cariporide 处理, 用以降低细胞内 pH, 复发患者的细胞中表现出 P-糖蛋白水平的降低, 罗丹明 123 荧光强度的增加和药物积累, 集落形成能力下降和促分裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 活性增加, 证明 P-糖蛋白介导的 BCR-ABL 阳性白血病中伊马替尼的耐药性能在 NHE-1 表达下调后被逆转。用 p38 途径抑制剂处理 K562R 耐药细胞系时, 能够明显阻断 NHE1 诱导的 HO-1 表达, 增加细胞对伊马替尼的敏感性和伊马替尼不敏感的慢性髓系白血病细胞的凋亡, 证明 NHE1 是通过 p38-MAPK 途径诱导 HO-1 表达, 并促进肿瘤对氧化应激的抵抗^[27]。Jin 等^[38]将 K562 和 HL60 敏感细胞系酸化后, 发现 p38 MAPK 表达的变化没有 K562/DOX 耐药细胞显著, 但观察到细胞外信号调节激酶 ERK 的激活, 表明因细胞内酸化下调 p38 MAPK 可能是耐药细胞特异性的, 说明细胞内酸化能逆转 P-糖蛋白介导的多药耐药性, 它可能是通过 MAPK 信号传导途径介导的。

人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord

matrix stem cell, hUC-MSC) 中 NHE1 高度表达,应用 NHE1 抑制剂 Cariporide 后,干细胞内 pH 值降低,同时干细胞的成骨分化能力增加,干细胞标志物 β -联蛋白 表达上调^[39]。研究发现,上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 在前列腺癌的去势抵抗和转移发展过程中发挥关键作用^[40],前列腺癌去势治疗可以诱导上皮间质转化,增强肿瘤干细胞的干性,从而导致去势抵抗和转移。通过逆转上皮间质转化,可能会减弱肿瘤干细胞的干性并抑制去势抵抗和转移。因此,通过调控 NHE1 的表达水平,影响多药耐药基因和蛋白质表达,通过诱导细胞内酸化,逆转 P-糖蛋白介导的肿瘤多药耐药性,或者直接影响干细胞的分化,使得 NHE1 有可能成为肿瘤耐药治疗中的重要靶点。

3 问题与展望

肿瘤治疗方案具有长期性和反复性的特点,由此引发的药物耐药是肿瘤治疗的难点和热点。近年来,随着肿瘤耐药机制研究的不断深入,越来越多的研究注重于开发和运用新型的逆转药物,为临床肿瘤耐药的治疗提供基础的理论依据。NHE1 作为一种调控细胞膜内外 pH 值的蛋白质,通过与一系列基因或蛋白质相互作用,参与调控信号通路,促进肿瘤细胞的增殖与迁移,抑制细胞凋亡,促进上皮间质转化,增强肿瘤细胞对化疗药物的耐药等过程。NHE-1 抑制剂不仅可以调控 NHE-1 的表达水平和活性,还能够显著抑制恶性肿瘤细胞的增殖并促进血管内皮增生,甚至可能逆转肿瘤治疗中的多药耐药。因此,NHE1 有望成为肿瘤治疗的潜在的靶点。但是,有关 NHE1 与肿瘤细胞自噬、蛋白质修饰等方面的研究相对较少,以及种类繁多的 NHE1 抑制剂在不同浓度时对肿瘤细胞有程度不一的毒性作用,限制了该类药物在临床上的广泛应用。随着研究人员对肿瘤耐药机制的不断完善,以及新的生物技术的开发利用,新型的 NHE1 抑制剂不断被开发,对 NHE1 的相关研究也将更加深入和透彻,不仅富集于更多的生物研究领域,还将进一步完善其对肿瘤的调控网络,从而发挥 NHE1 蛋白的实用临床意义。

参考文献 (References)

[1] Neri D, Supuran CT. Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, **10**(10): 767-777

[2] Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. Disrupting proton dynamics

and energy metabolism for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, **13**(9): 611-623

[3] Andersen AP, Flinck M, Oernbo EK, *et al.* Roles of acid-extruding ion transporters in regulation of breast cancer cell growth in a 3-dimensional microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2016, **15**(1): 45

[4] Granja S, Tavares-Valente D, Queiros O, *et al.* Value of pH regulators in the diagnosis, prognosis and treatment of cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, **43**: 17-34

[5] Reshkin SJ, Greco MR, Cardone RA. Role of pH_i and proton transporters in oncogene-driven neoplastic transformation [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, **369**(1638): 20130100

[6] Gottesman MM, Pastan IH. The role of multidrug resistance efflux pumps in cancer: revisiting a JNCI publication exploring expression of the MDR1 (P-glycoprotein) gene[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, **107**(9). pii:djv222

[7] 陈琦, 冯凡, 朱小兰, 等. 钠氢交换蛋白抑制剂 Cariporide 对 MCF-7/ADR 细胞化疗敏感性影响机制[J]. *中华肿瘤防治杂志* (Chen Q, Feng F, Zhu XL, *et al.* Mechanism of NHE1 inhibitor on the sensitivity of MCF-7/ADR cells to chemotherapeutic drug resistance[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*), 2017, **24**(8): 512-517

[8] Amith SR, Fliegel L. Regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger (NHE1) in breast cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2013, **73**(4): 1259-1264

[9] Li X, Khan MF, Schriemer DC, *et al.* Structural changes in the C-terminal regulatory region of the Na⁺/H⁺ exchanger mediate phosphorylation induced regulation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, **61**: 153-163

[10] Li T, Yi L, Hai L, *et al.* The interactome and spatial redistribution feature of Ca²⁺ receptor protein calmodulin reveals a novel role in invadopodia-mediated invasion[J]. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(3): 292

[11] Cottle W, Wallert M, Provost J. Impact of calcineurin homologous protein and NHE1 on lung cancer cell Adaptation to Hypoxia and Serum Deprivation [J]. *Transportation*, 2012, **39**(5).doi:10.1007/s11116-011- 9379-0

[12] Zhang S, Liu F, Mao X, *et al.* Elevation of miR-27b by HPV16 E7 inhibits PPARgamma expression and promotes proliferation and invasion in cervical carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, **47**(5): 1759-1766

[13] Chang HR, Lien CF, Jeng JR, *et al.* Intermittent hypoxia inhibits Na⁺-H⁺ exchange-mediated acid extrusion via Intracellular Na⁺ accumulation in cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, **46**(3): 1252-1262

[14] Yeves AM, Burgos JI, Medina AJ, *et al.* Cardioprotective role of IGF-1 in the hypertrophied myocardium of the spontaneously hypertensive rats: A key effect on NHE-1 activity [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018: e13092

[15] Hendus-Altenburger R, Lambrugh M, Terkelsen T, *et al.* A phosphorylation-motif for tuneable helix stabilisation in intrinsically disordered proteins - Lessons from the sodium proton exchanger 1 (NHE1)[J]. *Cell Signal*, 2017, **37**: 40-51

[16] Amith SR, Fliegel L. Na⁺/H⁺ exchanger-mediated hydrogen ion extrusion as a carcinogenic signal in triple-negative breast cancer etiology and prospects for its inhibition in therapeutics [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, **43**: 35-41

[17] Andersen AP, Samsøe-Petersen J, Oernbo EK, *et al.* The net acid extruders NHE1, NBCn1 and MCT4 promote mammary tumor growth through distinct but overlapping mechanisms [J]. *Int J Cancer*, 2018, **142**(12): 2529-2542

[18] Zhu W, Carney KE, Pigott VM, *et al.* Glioma-mediated microglial activation promotes glioma proliferation and migration: roles of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1[J]. *Carcinogenesis*, 2016, **37**(9): 839-851

[19] Altaf E, Huang X, Xiong J, *et al.* NHE1 has a notable role in metastasis and drug resistance of T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2017, **14**(4): 4256-4262

- [20] Pedersen AK, Mendes Lopes de Melo J, Morup N, *et al.* Tumor microenvironment conditions alter Akt and Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 expression in endothelial cells more than hypoxia alone; implications for endothelial cell function in cancer [J]. BMC Cancer, 2017, **17**(1): 542
- [21] Cho S, Lu M, He X, *et al.* Notch1 regulates the expression of the multidrug resistance gene ABCC1/MRP1 in cultured cancer cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, **108**(51): 20778-20783
- [22] Amith SR, Wilkinson JM, Baksh S, *et al.* The Na⁺/H⁺ exchanger (NHE1) as a novel co-adjuvant target in paclitaxel therapy of triple-negative breast cancer cells [J]. Oncotarget, 2015, **6**(2): 1262-1275
- [23] 任新华, 王卫平. 细胞自噬在肿瘤化疗耐药中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报 (Ren XH, Wang WP. Role of autophagy in cancer chemoresistance[J]. Chin J Biochem Mol Biol), 2015, **31**(5): 448-454
- [24] Shi H, Zhao X, Ding Z, *et al.* Na⁺/H⁺ Exchanger Regulates Amino Acid-Mediated Autophagy in Intestinal Epithelial Cells [J]. Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol, 2017, **42**(6): 2418-2429
- [25] Aredia F, Czaplinski S, Fulda S, *et al.* Molecular features of the cytotoxicity of an NHE inhibitor: Evidence of mitochondrial alterations, ROS overproduction and DNA damage [J]. BMC Cancer, 2016, **16**(1): 851
- [26] Yu M, Lee C, Wang M, *et al.* Influence of the proton pump inhibitor lansoprazole on distribution and activity of doxorubicin in solid tumors[J]. Cancer Sci, 2015, **106**(10): 1438-1447
- [27] Ma D, Fang Q, Wang P, *et al.* Induction of heme oxygenase-1 by Na⁺-H⁺ exchanger 1 protein plays a crucial role in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells[J]. J Biol Chem, 2015, **290**(20): 12558-12571
- [28] Chen L, Cong D, Li Y, *et al.* Combination of sonodynamic with temozolomide inhibits C6 glioma migration and promotes mitochondrial pathway apoptosis via suppressing NHE-1 expression[J]. Ultrason Sonochem, 2017, **39**: 654-661
- [29] Monet M, Poet M, Tauzin S, *et al.* The cleaved FAS ligand activates the Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 through Akt/ROCK1 to stimulate cell motility[J]. Sci Rep, 2016, **6**: 28008
- [30] Zhao Y, Cui G, Zhang N, *et al.* Lipopolysaccharide induces endothelial cell apoptosis via activation of Na⁺/H⁺ exchanger 1 and calpain-dependent degradation of Bcl-2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, **427**(1): 125-132
- [31] Sigurethsson HH, Olesen CW, Dybbøe R, *et al.* Constitutively active ErbB2 regulates cisplatin-induced cell death in breast cancer cells via pro- and antiapoptotic mechanisms [J]. Mol Cancer Res, 2015, **13**(1): 63-77
- [32] Avnet S, Lemma S, Cortini M, *et al.* Altered pH gradient at the plasma membrane of osteosarcoma cells is a key mechanism of drug resistance[J]. Oncotarget, 2016, **7**(39): 63408-63423
- [33] Alfaraouk KO, Stock CM, Taylor S, *et al.* Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp[J]. Cancer Cell Int, 2015, **15**: 71
- [34] Oba T, Izumi H, Ito KI. ABCB1 and ABCC11 confer resistance to eribulin in breast cancer cell lines[J]. Oncotarget, 2016, **7**(43): 70011-70027
- [35] Daniel C, Bell C, Burton C, *et al.* The role of proton dynamics in the development and maintenance of multidrug resistance in cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, **1832**(5): 606-617
- [36] Shi Q, Zhang L, Liu M, *et al.* Reversion of multidrug resistance by a pH-responsive cyclodextrin-derived nanomedicine in drug resistant cancer cells[J]. Biomaterials, 2015, **67**: 169-182
- [37] Jin W, Li Q, Lin Y, *et al.* Reversal of Imatinib resistance in BCR-ABL-positive leukemia after inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger[J]. Cancer Lett, 2011, **308**(1): 81-90
- [38] Jin W, Lu Y, Li Q, *et al.* Down-regulation of the P-glycoprotein relevant for multidrug resistance by intracellular acidification through the crosstalk of MAPK signaling pathways [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, **54**: 111-121
- [39] Gao W, Zhang H, Chang G, *et al.* Decreased intracellular pH induced by cariporide differentially contributes to human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells differentiation [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, **33**(1): 185-194
- [40] Li P, Yang R, Gao WQ. Contributions of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells to the development of castration resistance of prostate cancer[J]. Mol Cancer, 2014, **13**: 55