



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.008  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.008  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(4):430-437.

· 基础研究 ·

## 电压门控钠通道的表达与结直肠癌淋巴结转移的关系

吕杨波, 邱丹, 龚江, 徐天生, 林水泉

(温州医科大学附属衢州医院 / 浙江省衢州市人民医院 肛肠外科, 浙江 衢州 324000)

### 摘要

**背景与目的:** 淋巴结转移是影响结直肠癌 (CRC) 患者预后的关键因素。电压门控钠通道 (Nav) 在多种肿瘤中高表达, 且与肿瘤的转移密切相关。因此, 本研究探讨 CRC 组织中不同的 Nav 亚型的表达情况以及 Nav 的表达与 CRC 淋巴结转移及侵袭性的关系。

**方法:** 收集 100 例首发 CRC 患者的肿瘤组织和癌旁组织手术标本, 行 HE 检测鉴别后, 采用 qRT-PCR 检测两种组织中不同 Nav 亚型的表达。分析不同亚型 Nav 表达与 CRC 患者淋巴转移情况、脉管浸润以及神经累犯的关系。用免疫组化检测相关 Nav 在非转移性淋巴结和转移性淋巴结中的表达差异。

**结果:** 多种 Nav 亚型在 CRC 组织中高表达, 尤其是 Nav1.1、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.8。其中 Nav1.1、Nav1.6 在淋巴结阳性患者的癌组织中明显高表达, 而 Nav1.6 在有脉管侵犯的患者的癌组织中明显高表达 (均  $P < 0.05$ )。相关性分析结果显示, Nav1.1、Nav1.6 的表达与淋巴结转移呈明显正相关 ( $r = 0.272$ ,  $P = 0.006$ ;  $r = 0.234$ ,  $P = 0.019$ ); Nav1.6 的表达与脉管浸润相关 ( $r = 0.341$ ,  $P = 0.001$ ), 而 Nav1.1 的表达与神经累犯呈正相关 ( $r = 0.330$ ,  $P = 0.001$ )。免疫组化检测结果显示, Nav1.6 在阳性淋巴结中高表达, 而 Nav1.1 在阳性淋巴结与阴性淋巴结中均呈低表达。

**结论:** CRC 组织中有多种 Nav 亚型的异常表达, 其中 Nav1.1 和 Nav1.6 可能是 CRC 淋巴结转移的潜在标记物, 且 Nav1.6 可能与 CRC 细胞的侵袭性密切相关。

### 关键词

结直肠肿瘤; 电压门控钠通道; 淋巴转移; 肿瘤浸润

中图分类号: R735.3

## Relationship between the expression of voltage-gated sodium channels and lymph node metastasis in colorectal cancer

LU Yangbo, QIU Dan, GONG Jiang, XU Tiansheng, LIN Shuiquan

(Department of Anorectal Surgery, the Affiliated Quzhou Hospital of Wenzhou Medical University/Quzhou People's Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China)

### Abstract

**Background and Aims:** Lymph node metastasis is a key factor affecting the prognosis of patients with colorectal cancer (CRC). Voltage gated sodium ion channels (Nav) are highly expressed in a variety of tumors and closely related to tumor metastasis. Therefore, this study was conducted to investigate the expressions of different Nav subtypes in CRC tissue, and relationship between the Nav expressions and lymph node metastasis as well as invasiveness of CRC.

**Methods:** The surgical specimens of tumor tissue and adjacent tissues from 100 patients with first-onset of CRC

收稿日期: 2021-01-06; 修订日期: 2021-03-21。

作者简介: 吕杨波, 温州医科大学附属衢州医院 / 浙江省衢州市人民医院主治医师, 主要从事结直肠癌的侵袭机制方面的研究。

通信作者: 吕杨波, Email: lyb20110115@163.com

were collected. After identification by HE staining, the expressions of different Nav subtypes in the two types of tissues were detected by qRT-PCR. The associations of different Nav subtypes with lymph node metastasis, vascular infiltration as well as neural invasion in CRC patients were analyzed. The difference in the expressions of relevant Navs in non-metastatic lymph nodes and metastatic lymph nodes was detected by immunohistochemical staining.

**Results:** A number of Nav subtypes were highly expressed in CRC tissue, especially the Nav1.1, Nav1.5, Nav1.6 and Nav1.8. Among these Nav subtypes, the expressions of Nav1.1 and Nav1.6 were significantly increased in tumor tissues from patients with positive lymph nodes, and the expression of Nav1.6 was significantly increased in tumor tissues from patients with vascular infiltration (all  $P < 0.05$ ). The results of correlation analysis showed that the expressions of Nav1.1 and Nav1.6 were positively correlated with lymph node metastasis ( $r=0.272$ ,  $P=0.006$ ;  $r=0.234$ ,  $P=0.019$ ), the expression of Nav1.6 was positively correlated with vascular infiltration ( $r=0.341$ ,  $P=0.001$ ) and the expression of Nav1.6 was positively correlated with neural invasion ( $r=0.330$ ,  $P=0.001$ ). The results of immunohistochemical staining showed that Nav1.6 was highly expressed in positive lymph nodes, while low expression of Nav1.1 was found in both positive and negative lymph nodes.

**Conclusion:** Various Nav subtypes are abnormally expressed in CRC tissue, among them, Nav1.1 and Nav1.6 are possibly the potential markers for lymph node metastasis in CRC, and Nav1.6 may be closely related to the invasiveness of CRC cells.

#### Key words

Colorectal Neoplasms; Voltage-Gated Sodium Channels; Lymphatic Metastasis; Neoplasm Invasiveness

CLC number: R735.3

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球发病率排名第三、病死率排名第二的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。淋巴结转移是CRC最常见的侵袭方式<sup>[2]</sup>,也是预测和决定患者预后的关键因素<sup>[3]</sup>。然而,CRC淋巴结转移的关键分子通路尚不明确,这制约了CRC侵袭机制的研究,也限制了针对性的临床治疗。以往的研究证实,淋巴结转移过程复杂,多种离子通道及膜受体蛋白参与其中<sup>[4]</sup>。

电压门控钠通道 (voltage-gated sodium channels, VGSC, Nav) 是镶嵌于细胞膜上的大分子蛋白复合物。Nav亚基已被证实多种癌细胞中异常高表达,并促进癌细胞的迁移和侵袭。如Nav1.7 $\alpha$ 亚基通过MACC1介导的NHE1上调促进胃癌进展<sup>[5]</sup>。Nav1.5 $\alpha$ 亚基的表达与乳腺癌<sup>[6]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[7]</sup>、卵巢癌<sup>[8]</sup>、前列腺癌<sup>[9]</sup>等癌症的侵袭性密切相关,它还通过调节Wnt信号传导、类固醇代谢进程和细胞周期控制蛋白的表达,来促进CRC的转移<sup>[10-11]</sup>。然而迄今为止,Nav与CRC淋巴结转移的关系尚不明确。本研究对Nav与CRC的淋巴结转移的相关性进行初步探讨,为今后深入研究CRC淋巴结转移机制提供借鉴。

## 1 材料与方法

### 1.1 组织标本收集

临床评估无远处转移的首发CRC患者经腹腔镜肠癌根治术后,标本离体第一时间取样,切取肿瘤病灶约0.5 cm $\times$ 0.5 cm作为肿瘤组织;在距肿瘤边缘5 cm以上肠壁组织(黏膜及黏膜下层)切取0.5 cm $\times$ 0.5 cm作为癌旁组织进行对照<sup>[2]</sup>,在2 min内放置入-80 $^{\circ}$ C冰箱冷冻。肿瘤根治标本经病理确诊为CRC后,其病例资料录入数据库。所有入组患者均签署样本采集及使用知情同意书,该研究经医院伦理委员会批准,伦理批准号:2019(001)。

### 1.2 qRT-PCR检测各Nav亚型表达水平

标本的qRT-PCR检测方案参考王磊等<sup>[12]</sup>的工作进行改进。按照说明书中的方法,使用TRIzol试剂(Invitrogen)对100例CRC患者的肿瘤组织和癌旁组织的总RNA进行制备。然后,采用Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, 美国)将RNA(1  $\mu$ g)反转录为cDNA。使用2 $\times$ Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix kit (Fermentas, 美国)在ABI 7500荧光定量PCR仪上进行qRT-PCR。所得数据使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量

法进行分析。以患者癌旁组织中表达量为参考，分析各Nav亚型表达水平。引物要求：用NCBI

primer blast设计，产物长度：100~200 bp，退火温度57~60 °C。引物序列和相应的基因见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	Genebank no.	序列
hNav1.1	NM_001165963.1	ACATTACGTGCTGCTGGGAACCAAGGTGGCCTGATTCTGT
hNav1.2	NM_001040142.1	TGACAGAGTTTGTGGACCTGGGCGCAAACACGCTTAGACAG
hNav1.3	NM_001081676.1	TTCAGTTTCAGAGGTCGGGCTTTCTGTGCTGGTGCCTGTA
hNav1.4	NM_000334.4	CGGCTGGTGTGCATACTGTTAGGCCAACAGAATGCCCTG
hNav1.5	NM_000335.4	TTTGTGGACCTGGGCAATGTGGCAGAAGACTGTGAGGACC
hNav1.6	NM_001177984.2	GGAAGCCTGTCTTGGTGTGTTTTGCCGAGAGCCCCTTTGAT
hNav1.7	NM_002977.3	GACGCAGCAGTAACATCAGCTTGATTGCTCGTCCCTCTG
hNav1.8	NM_001293306.2	TCTCTGTGCCATTGCTGAGCAGCTGCTCCTGTCTTTGG
hNav1.9	NM_001287223.1	GTCTGGAAAAGACCAGCTCCAGTGTCTCTGCCTTTGGA
hGAPDH	NM_001256799.2	ACATCAAGAAGGTGGTGAAGCAGTCAAAGGTGGAGGAGTGGGT

### 1.3 HE 染色的免疫组织化学分析

为了确保本研究所切取的肿瘤组织和癌旁组织对照准确无误，在大体病理标本确诊的情况下，课题组随机挑选了3例患者的直肠癌组织和对应的癌旁组织进行HE染色。方案参考唐伟森等<sup>[13]</sup>的工作进行，肿瘤大体标本经3.7%中性甲醛固定，常规脱水，石蜡包埋，4 μm厚度切片行HE染色。免疫组化步骤如下：石蜡切片脱蜡、水化后PBS冲洗，EDTA高压加热进行抗原修复，HRP阻断剂封闭内源过氧化酶活性。一抗37 °C孵育1 h，加HRP标记的二抗37 °C孵育30 min后，清洗3遍。DAB显色液显色约5 min，苏木素复染，脱水，封片，镜检，拍照。

### 1.4 分组与分析

统计各入组患者的临床病理因素。将CRC肿瘤组织与癌旁组织内各Nav的表达进行对比，以肿瘤组织中表达量与癌旁组织中表达量的比值进行描述，比值2以上为高表达，描述其高表达患者所占比例。根据所有患者肿瘤根治标本中的淋巴结病理结果，按是否存在淋巴结转移分为淋巴结阳性组和淋巴结阴性组，统计两组间各Nav表达的差异，筛选出存在差异的Nav，进行分析。分析Nav的表达与脉管内癌栓及神经累犯的相关性。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 19.0软件中的t检验及相关性分析中双因素相关的Spearman检验对数据进行分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 患者临床病理因素统计

对入组100例患者的临床病理信息进行了统计，患者平均年龄（ $59.3 \pm 11.6$ ）岁；结肠癌67例，直肠癌33例；淋巴结检出数为（ $21.1 \pm 6.4$ ）枚，淋巴结阳性者占37.0%，患者的阳性淋巴结总数平均为（ $1.0 \pm 1.7$ ）枚。患者其他资料见表2。

表2 CRC 患者的临床病理资料 [n (%)]

Table 2 The clinicopathologic data of the CRC patients [n (%)]

临床病理因素	数值
年龄 (岁)	
34~50	20 (20.0)
>50~70	66 (66.0)
>70~81	14 (14.0)
性别	
男	62 (62.0)
女	38 (38.0)
TNM 分期	
II	63 (63.0)
III	37 (37.0)
脉管内癌栓	
阳性	43 (43.0)
阴性	57 (57.0)
神经累犯	
阳性	40 (40.0)
阴性	60 (60.0)
检出的淋巴结数目 (枚)	
0~11	2 (2.0)
12~24	75 (75.0)
25~36	19 (19.0)
>36	4 (4.0)
阳性淋巴结数目 (枚)	
0	63 (63.0)
1~3	27 (27.0)
>3	10 (10.0)

### 2.2 CRC 标本的 HE 染色分析

对3例患者的直肠癌组织和对应的癌旁组织进行HE染色后可见肿瘤组织内见大量肿瘤细胞及散

在坏死灶,癌旁组织内可见排列较规则的腺体细胞及组织(图1)。

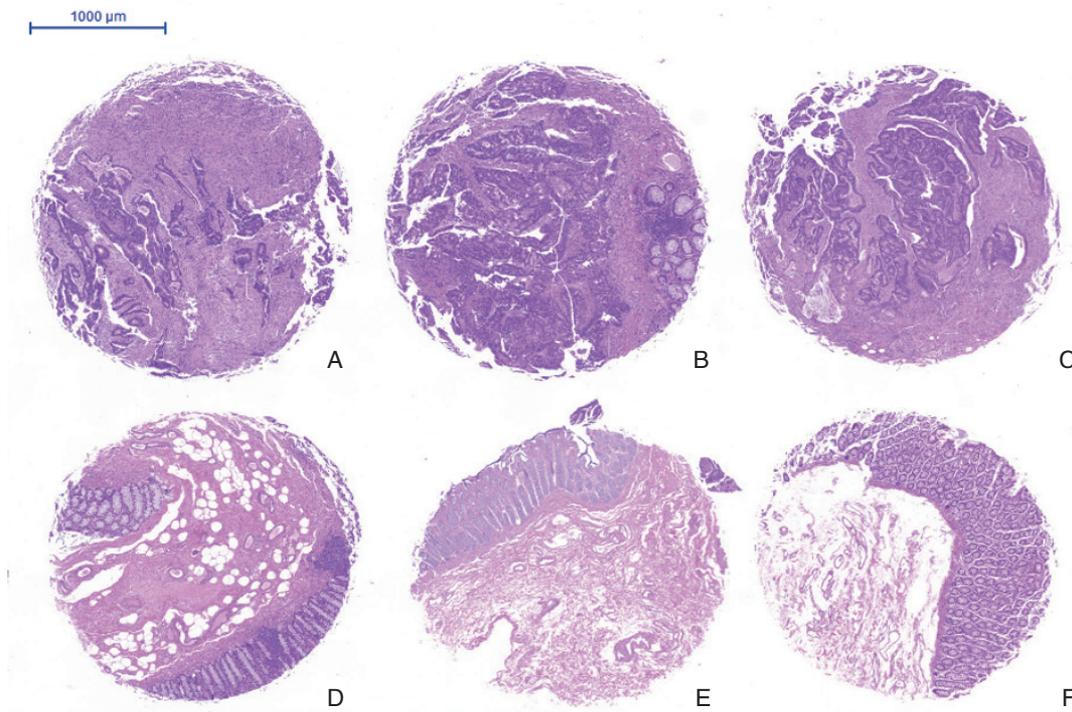


图1 HE染色分析(×100) A-C: 肿瘤组织; D-F: 癌旁组织  
Figure 1 HE staining analysis (×100) A-C: Tumor tissue; D-F: Adjacent tissue

### 2.3 不同 Nav 亚型在 CRC 临床标本中表达分析

Nav1.1、Nav1.2、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.8、Nav1.9在CRC组织中均高表达(图2A)。特别是Nav1.1、Nav1.5、Nav1.6、

Nav1.8的表达量相对于自身的癌旁组织提高了近8倍(图2A)。并且对Nav高表达的患者进行统计发现,Nav1.4、Nav1.6、Nav1.8高表达患者占患者总数的30%以上(图2B)。

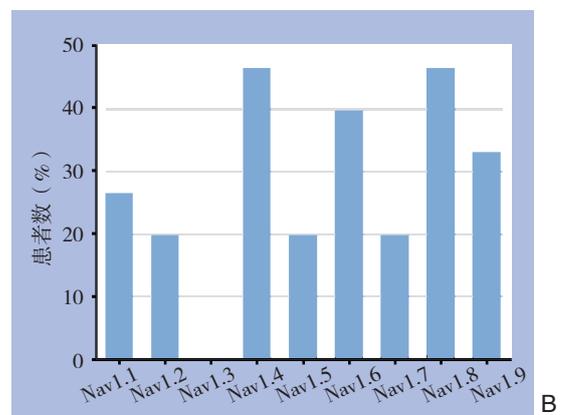
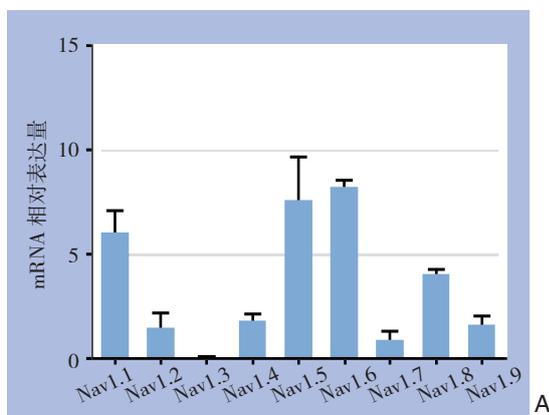


图2 Nav各亚型 mRNA 表达 A: Nav各亚型 mRNA 在癌组织中的相对于癌旁组织的表达量; B: Nav各亚型高表达患者占比

Figure 2 The mRNA expressions of Nav subtypes A: The expression level of each Nav subtype in tumor tissue relative to that in adjacent tissue; B: Proportion of patients with high expression of each Nav subtype

## 2.4 Nav 表达与 CRC 的淋巴结转移及其他侵袭性的关系

分析淋巴结阳性与阴性组中Nav的表达发现,淋巴结阳性组的CRC组织中Nav1.1、Nav1.6表达高于淋巴结阴性组(均 $P<0.05$ ),而其他的亚型表达差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )(表3)。脉

管浸润和神经累犯与CRC的侵袭性相关,故分析了CRC标本中脉管浸润与各Nav亚型表达之间的关系,统计结果提示,脉管累犯患者的肿瘤组织中Nav1.6高表达( $P=0.001$ ),而Nav1.1与其他的亚型表达差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )(表4)。

表3 淋巴结阳性与阴性患者的肿瘤组织中各Nav的表达( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Expressions of Nav subtypes in tumors tissues of patients with positive and negative lymph nodes ( $\bar{x}\pm s$ )

Nav 亚型	淋巴结阳性	淋巴结阴性	t	P
Nav1.1	2.79 ± 2.69	1.71 ± 1.61	2.517	0.013
Nav1.2	2.03 ± 2.35	1.9 ± 1.93	0.148	0.883
Nav1.3	0.33 ± 0.45	0.41 ± 0.51	-0.754	0.453
Nav1.4	3.00 ± 2.90	2.16 ± 2.21	1.629	0.107
Nav1.5	1.62 ± 1.33	1.17 ± 1.17	1.790	0.077
Nav1.6	3.54 ± 3.21	2.09 ± 1.95	2.491	0.006
Nav1.7	1.77 ± 1.75	2.12 ± 2.45	-0.758	0.450
Nav1.8	3.03 ± 2.73	2.57 ± 1.93	0.100 8	0.331
Nav1.9	1.63 ± 1.47	1.87 ± 1.68	-0.736	0.464

表4 脉管浸润与无浸润患者的肿瘤组织中各Nav的表达( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Expressions of Nav subtypes in tumors tissues of patients with and without vascular infiltration ( $\bar{x}\pm s$ )

Nav 亚型	脉管浸润	无脉管浸润	t	P
Nav1.1	2.70 ± 2.90	2.31 ± 1.98	0.791	0.431
Nav1.2	1.58 ± 1.38	2.32 ± 2.48	-1.874	0.064
Nav1.3	0.40 ± 0.51	0.37 ± 0.49	0.232	0.817
Nav1.4	2.79 ± 2.84	2.36 ± 2.25	0.831	0.408
Nav1.5	1.41 ± 1.38	1.30 ± 1.18	0.399	0.691
Nav1.6	3.83 ± 3.15	1.86 ± 1.68	3.639	0.001
Nav1.7	2.60 ± 2.58	1.57 ± 1.85	2.287	0.024
Nav1.8	3.15 ± 2.68	2.50 ± 1.88	1.405	0.163
Nav1.9	1.41 ± 1.30	2.06 ± 1.78	-1.959	0.053

Spearman相关性分析结果提示,Nav1.1、Nav1.6的表达与淋巴结转移呈明显正相关( $r=0.272$ ,  $P=0.006$ ;  $r=0.234$ ,  $P=0.019$ ); Nav1.6的表达与脉管累犯相关( $r=0.341$ ,  $P=0.001$ ),而Nav1.1的表达与神经累犯呈正相关( $r=0.330$ ,  $P=0.001$ )(表5)。

利用免疫组化分别检测了来自5例患者的阳性淋巴结和阴性淋巴结中Nav1.1及Nav1.6的表达发现,在阳性淋巴结中Nav1.6的表达高于阴性淋巴结(图3A-B),而Nav1.1的表达则变化不明显(图3C-D)。通过统计阳性淋巴结中Nav1.1和Nav1.6阳性着色区域(棕黄色区域)的平均光密度发现,阳性淋巴结中Nav1.6的表达明显高于Nav1.1( $P<0.05$ )(图3E)。

表5 肿瘤组织中Nav1.1及Nav1.6的表达与淋巴结转移及侵袭性的相关性

Table 5 Correlations of Nav1.1 and Nav1.6 in tumor tissue with lymph node metastasis and invasiveness

项目	r	P
淋巴结转移		
Nav1.1	0.272	0.006
Nav1.6	0.234	0.019
脉管累犯		
Nav1.1	0.090	0.374
Nav1.6	0.341	0.001
神经累犯		
Nav1.1	0.330	0.001
Nav1.6	0.196	0.058

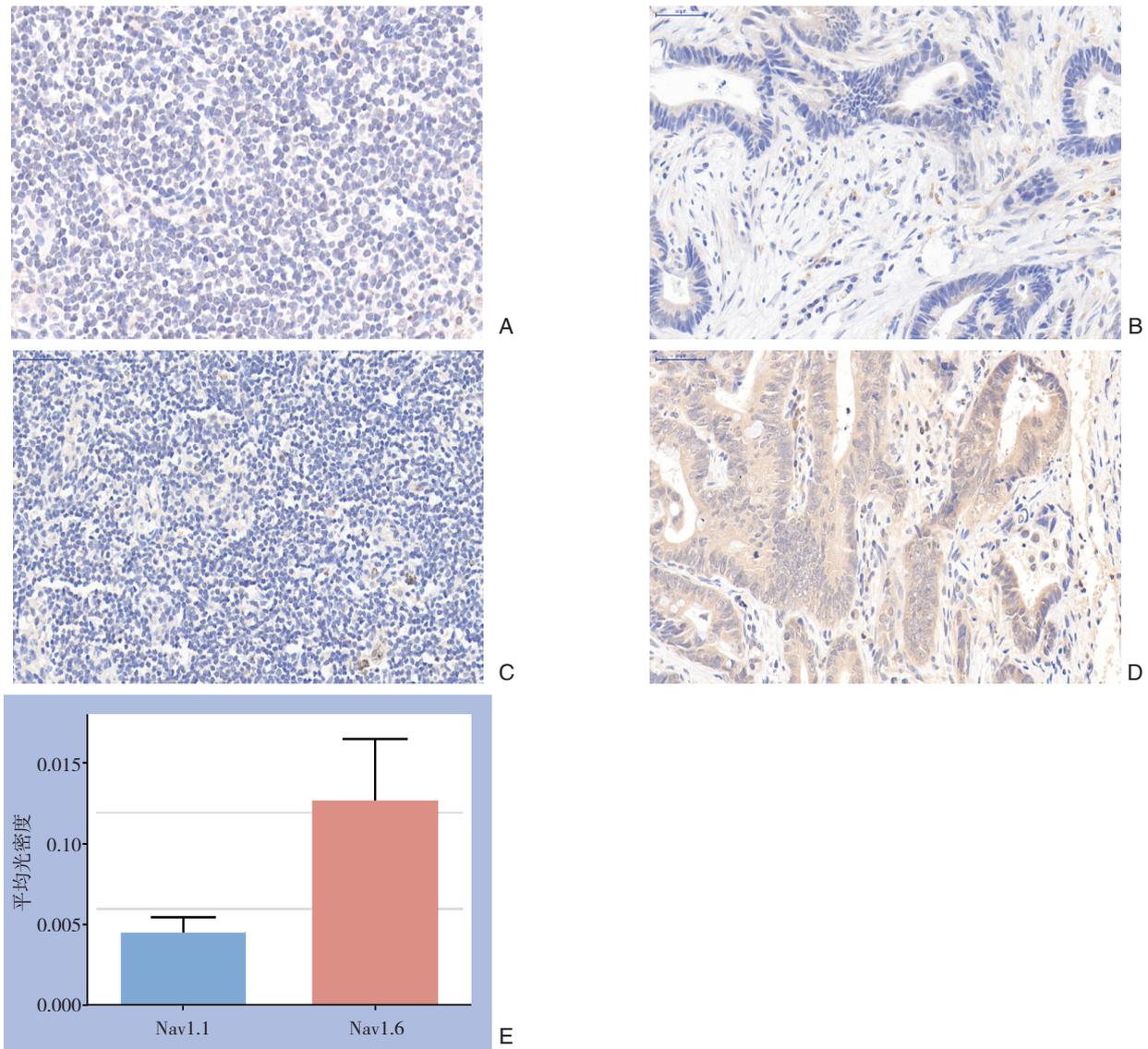


图3 免疫组化分析 Nav1.1 及 Nav1.6 在淋巴结中的表达 (×400) A: Nav1.6 在阴性淋巴结中低表达; B: Nav1.6 在阳性淋巴结中高表达; C-D: Nav1.1 在阳性淋巴结和阴性淋巴结中均低表达; E: 阳性淋巴结中 Nav1.1 和 Nav1.6 阳性着色区域 (棕黄色区域) 的平均光密度比较统计 (n=5)

Figure 3 Immunohistochemical staining for Nav1.1 and Nav1.6 expressions in the lymph nodes A: Low Nav1.6 expression in negative lymph node; B: High Nav1.6 expression in positive lymph node; C-D: Low Nav1.1 expressions in both positive and negative lymph nodes; E: Comparison of the average optical densities of positive staining regions (brown-staining areas) of Nav1.1 and Nav1.6 in the positive lymph nodes (n=5)

### 3 讨论

淋巴结转移是CRC发生最早也是最常见的侵袭方式,是影响预后的关键因素。临床统计研究发现无淋巴结转移(同时无远处转移)的患者,术后5年生存率可以达到80%以上;而伴发淋巴结转移的患者(同时无远处转移)术后5年生存率下降到55%左右<sup>[14-15]</sup>。目前针对CRC的VEGFR血管生成抑制剂、抗EGFR受体靶向药已经广泛应用于临床,而肠癌淋巴结转移的机制尚未明确,

更加没有对应的药物。现有的淋巴细胞标记物如VEGFR3是在淋巴管内皮细胞上表达比较特异的受体,但是在内分泌器官中的有孔毛细血管以及单核细胞、巨核细胞上均有表达,其作为肿瘤淋巴结转移标记物的特异性不足<sup>[16]</sup>。寻找更高特异性的淋巴管内皮标记物将是阐明CRC淋巴结转移机制的关键目标。

恶性肿瘤的淋巴结转移过程包含了复杂的分子机制,随着肿瘤组织在原发灶的恶性增生,部分具有高侵袭力的肿瘤细胞从原发病灶脱离,进

入周围基质中,进一步穿过淋巴管壁进入淋巴系统,进入区域淋巴结的边缘窦,形成淋巴结转移灶<sup>[3-4]</sup>。多种蛋白溶酶、细胞因子、离子通道及膜受体蛋白参与了 this 进程。电压门控钠通道由一个形成孔道的 $\alpha$ 亚基与一个或多个相关联较小的 $\beta$ 亚基组成。前期研究表明,多种Nav $\alpha$ 亚基的异常表达与肿瘤的侵袭和转移密切相关,但Nav过表达与肿瘤淋巴结转移之间的关系仍不清楚<sup>[17]</sup>。本研究发现Nav1.1、Nav1.2、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.8、Nav1.9在CRC组织中均高表达,并且先前有报道<sup>[10]</sup>Nav1.5 $\alpha$ 亚基是控制CRC细胞侵袭的基因转录调控网络的关键调节因子。尽管如此,Nav1.5主要表达于心肌细胞,是多个心脏疾病的潜在靶标<sup>[18]</sup>,作为CRC进展的标记物进行深入研究和开发将有诸多掣肘。

研究<sup>[19]</sup>表明Nav1.6在中枢神经和外周神经中广泛表达,也见于表皮游离神经末端和肠道黏膜。Nav1.6的突变与多种神经系统疾病相关,如癫痫、神经病理性疼痛等<sup>[19]</sup>。近年的研究<sup>[17, 20]</sup>发现Nav1.6在乳腺癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种实体瘤中均有表达。Nav1.6的过表达可促进宫颈癌的转移和侵袭,采用Nav1.6抑制剂特异性阻断宫颈癌细胞中Nav1.6电流后可降低其细胞侵袭性<sup>[21]</sup>。这些结果表明,Nav1.6的表达和功能异常能促进肿瘤的转移。本研究通过分析高表达的Nav与CRC淋巴结转移相关性发现,仅有Nav1.1, Nav1.6的高表达与患者的淋巴结转移呈正相关,提示了这两者可能参与了CRC的淋巴结转移。

脉管累犯是肿瘤侵袭转移的第一步,预示着淋巴结转移或远处转移的风险增加。本结果提示,Nav1.6在CRC组织中的高表达与肿瘤的脉管累犯呈现正相关。而Nav1.1则只和神经累犯呈现正相关。Nav1.1主要表达于神经组织,然而近年来的研究发现Nav1.1也表达于外周感觉神经<sup>[22]</sup>。这个结果提示Nav1.1可能参与CRC的神经累犯,其具体机制尚需深入研究。免疫组化结果显示,在阳性淋巴结中Nav1.6呈现高表达。这个结果提示进入淋巴结的肿瘤细胞可能主要是Nav1.6阳性的肿瘤细胞,Nav1.6阳性的肿瘤细胞可能具有更强的转移性。这些结果提示,Nav1.6可能参与了CRC细胞由病灶向周围基质侵犯,并通过脉管向

淋巴结转移的过程。但是其关键分子机制尚不明确,需要进一步研究。

总而言之,本研究考察了不同Nav亚型在CRC中的表达情况,分析了各Nav亚型的表达与CRC淋巴结转移之间的相关性,并发现了Nav1.1及Nav1.6的过表达与CRC的淋巴结转移密切相关,期以为探讨以电压门控钠通道作为新CRC淋巴结转移诊断分子标记物提供理论借鉴。

#### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3):145-164. doi: 10.3322/caac.21601.
- [2] Luo P, Yang X, Huang S, et al. Syntenin overexpression in human lung cancer tissue and serum is associated with poor prognosis[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):159. doi: 10.1186/s12885-020-6653-6.
- [3] Hofmann HS, Doblinger C, Szöke T, et al. Influence of primary lymph node status of colorectal cancer on the development of pulmonary metastases and thoracic lymph node metastases[J]. *Chirurg*, 2019, 90(5):403-410. doi: 10.1007/s00104-018-0742-y.
- [4] Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread[J]. *J Oncol*, 2019, 2019:7407190. doi: 10.1155/2019/7407190.
- [5] Xia J, Huang N, Huang H, et al. Voltage-gated sodium channel Nav 1.7 promotes gastric cancer progression through MACC1-mediated upregulation of NHE1[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(11):2553-2569. doi: 10.1002/ijc.30381.
- [6] Rajaratnam H, Rasudin NS, Al Astani TAD, et al. Breast cancer therapy affects the expression of antineonatal Nav1.5 antibodies in the serum of patients with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(2):108. doi: 10.3892/ol.2020.12369.
- [7] Roger S, Rollin J, Barascu A, et al. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(4):774-786. doi: 10.1016/j.biocel.2006.12.007.
- [8] Liu J, Liu D, Liu JJ, Zhao C, et al. Blocking the Nav1.5 channel using eicosapentaenoic acid reduces migration and proliferation of ovarian cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2):855-865. doi: 10.3892/ijo.2018.4437.
- [9] Luo Q, Wu T, Wu W, Chen G, et al. The Functional Role of Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.5 in Metastatic Breast Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1111. doi: 10.3389/fphar.2020.01111.
- [10] House CD, Vaske CJ, Schwartz AM, et al. Voltage-gated Na+

- channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(17):6957–6967. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1169.
- [11] Guzel RM, Ogmen K, Ilieva KM, et al. Colorectal cancer invasiveness in vitro: Predominant contribution of neonatal Nav1.5 under normoxia and hypoxia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6582–6593. doi: 10.1002/jcp.27399.
- [12] 王磊, 刘洁, 黄伟. 羧基酯脂肪酶在结直肠癌中的表达及其生物学功能[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(10):1195–1203. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.006.
- Wang L, Liu J, Huang W. Expression of carboxyl ester lipase in colorectal cancer and its biological function[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(10):1195–1203. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.006.
- [13] 唐伟森, 廖明媚, 屈展, 等. 结直肠癌肿瘤组织PMS2蛋白表达状态与其临床病理特征的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(10):1297–1301. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.019.
- Tang WS, Liao MM, Qu Z, et al. Expression status of PMS2 protein in colorectal cancer tumor tissue and the relationship with its clinicopathological characteristics[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(10):1297–1301. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.019.
- [14] Zhang QW, Sun LC, Tang CT, et al. Inverse Association of Age with Risk of Lymph Node Metastasis in Superficial Colorectal Cancer: A Large Population-Based Study[J]. *Oncologist*, 2020, 25(6):e920–927. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0815.
- [15] Fu M, Chen D, Luo F, et al. Association of the tumour stroma percentage in the preoperative biopsies with lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(3):388–396. doi: 10.1038/s41416-019-0671-7.
- [16] Li J, Yi H, Liu Z, et al. Association between VEGFR-3 expression and lymph node metastasis in non-small-cell lung cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2):389–394. doi: 10.3892/etm.2014.2091.
- [17] Brackenbury WJ. Voltage-gated sodium channels and metastatic disease [J]. *Channels (Austin)*, 2012, 6(5):352–361. doi: 10.4161/chan.21910.
- [18] Rook MB, Evers MM, Vos MA, et al. Biology of cardiac sodium channel Nav1.5 expression[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(1):12–23. doi: 10.1093/cvr/cvr252.
- [19] Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al. The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2):1079–1151. doi: 10.1152/physrev.00052.2017.
- [20] Angus M, Ruben P. Voltage gated sodium channels in cancer and their potential mechanisms of action[J]. *Channels (Austin)*, 2019, 13(1):400–409. doi: 10.1080/19336950.2019.1666455.
- [21] Hernandez-Plata E, Ortiz CS, Marquina-Castillo B, et al. Overexpression of NaV 1.6 channels is associated with the invasion capacity of human cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(9):2013–2023. doi: 10.1002/ijc.26210.
- [22] Osteen JD, Herzig V, Gilchrist J, et al. Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain[J]. *Nature*, 2016, 534(7608):494–499. doi: 10.1038/nature17976.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 吕杨波, 邱丹, 龚江, 等. 电压门控钠通道的表达与结直肠癌淋巴结转移的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(4):430–437. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.008

Cite this article as: Lu YB, Qiu D, Gong J, et al. Relationship between the expression of voltage-gated sodium channels and lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(4):430–437. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.008