

侯常青, 庾必光. 瞬时受体电位通道和消化系肿瘤的关系研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 129 - 134.
Hou CQ, Tuo BG. Advances in research of the relationship between transient receptor potential channels and digestive cancers [J].
Chin J Comp Med, 2019, 29(6): 129 - 134.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.06.021

瞬时受体电位通道和消化系肿瘤的关系研究进展

侯常青¹, 庾必光^{2*}

(1. 遵义医学院医学与生物学研究中心, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医学院附属医院消化科, 贵州 遵义 563000)

【摘要】 瞬时受体电位通道(transient receptor potential channels, TRPC) 是位于细胞膜上的一类重要的阳离子通道, 在呼吸道、消化道、肝脏和心脏等组织器官都有表达。近来的研究表明 TRPC 参与了肿瘤的发生发展。本文综述了 TRPC 在消化系统肿瘤发生发展及治疗中的作用, 希望进一步了解消化系统肿瘤发生发展的机制, 为消化系统肿瘤的治疗提供另一个方向进行探讨。

【关键词】 TRP 通道; 消化系肿瘤; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 06-0129-06

Advances in research of the relationship between transient receptor potential channels and digestive cancers

HOU Changqing¹, TUO Biguang^{2*}

(1. Zunyi Medical College Medical and Biological Research Center, Zunyi 563000, China.

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000)

【Abstract】 Transient receptor potential (TRP) channels, which are important selective cation channels located in the cell membrane, are widely expressed in the human respiratory tract, digestive tract, liver, and heart. Many studies have demonstrated the involvement of TRP channels in the development and progression of malignant tumors. Herein, we review the roles of TRP channels in the development, progression, and treatment of digestive tumors. We hope to provide further understanding of the mechanisms of pathogenesis and progression of digestive cancers, as well as an alternative direction for their treatment.

【Keywords】 TRP channel; digestive system cancer; diagnosis; treatment

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)的发现最早来源于果蝇, 携带突变基因的果蝇受到长时间的光照射时, 果蝇的光感受器上会出现一种瞬时升高的电压, 因此, 将其命名为瞬时受体电位通道。哺乳动物 TRP 通道由 28 个阳离子渗透通道组成^[1], 都有 6 个跨膜多肽, 这些多肽装配成四聚体便构成了离子通道^[2], TRP 通道包含种类较多,

如 TRPC、TRPA、TRPM、TRPN、TRPP 和 TRPV 等; 它们参与机体的各种不同的生理病理过程, 通过感知细胞环境中的物理或化学刺激而做出反应, 和循环、泌尿、消化、神经等系统都有密切的关系, 是机体内广泛存在的一种阳离子通道, 主要通透 Ca²⁺、Mg²⁺ 等阳离子, 通过影响阳离子浓度变化, 进而改变细胞内相应通路信号的强弱, 导致细胞的功能学

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(81572438)。

【作者简介】 侯常青, 男, 遵义医学院在读研究生, 研究方向: 离子通道和消化道肿瘤, E-mail: 1421928329@qq.com

【通信作者】 庾必光, 男, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向: 离子通道和消化道肿瘤。E-mail: tuobiguang@aliyun.com

改变。如 TRPC6 和中枢神经系统联系密切,调节着中枢神经的功能,在神经炎症模型中 TRPC6 被敲除后,可以减少多巴胺神经元的损伤^[3];TRPV1 是热敏感离子通道,N 末端是锚蛋白结合位点,C 末端是 TRP 的结构域,分布广泛,在神经系统大量分布,非神经系统如心、肝、胃、肠等都有分布^[4],调控胞内钙离子等多种生理功能,参与多种感觉信息的传递、整合^[5];TRPV4 基因敲除能显著缓解血管紧张素 II 所诱导的肾损害^[6],而在促进肿瘤的血管形成和肿瘤的生长却起着重要的作用^[7];TRPV5 和 TRPV6 在成骨信号传递过程中,可以促进跨细胞膜钙离子的转运^[8];TRPM7 的 C 端连接 TRP 结合域,调控通道的开闭,不但转运多种阳离子,更重要的是转运镁离子,是镁离子的内稳态的调节剂,参与了多种机体的病理生理过程,更能调节甲状腺癌、乳腺癌、肺癌等癌细胞的增殖^[9];TRPM8 存在于初级感觉神经元,表达增加可以减轻相应的疼痛^[10],被称为冷/薄荷醇敏感受体,是一种细胞膜去极化激活的电压门控通道,分布在前列腺、乳腺、结肠、肺、胰腺、脑、皮肤、肝等组织器官中,不但参与疼痛、冷感觉的调控,而且,还可以调控细胞的生长^[11]。

TRP 通道不但和其它系统有联系,而且和消化系统关系密切,它们在消化系统味觉、化学合成、疼痛和痛觉过敏中起着重要作用,并有助于调节胃肠运动、吸收和分泌等过程^[12],TRP 通道异常表达或者功能改变,伴随着的是消化系疾病的产生。因此,TRP 通道在研究治疗消化系疾病中具有重要的意义。本文就 TRP 通道和胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、食道癌等的关系,做一综述。

表 1 TRP 通道在消化系肿瘤中的作用

Table 1 Role of TRP channels in digestive system cancers

肿瘤类型 Tumor types	功能 Function
胃癌 Gastric cancer	TRPM7 促进胃癌细胞增殖 TRPV4 促进胃癌的生长 TRPC6 促进胃癌的发展
食道癌 Esophageal cancer	TRPC6 促进食道癌的发展 预测预后 TRPV2 预测预后
肝癌 Liver cancer	TRPC6 促进肝癌的发生 抑制剂增强抗肿瘤药疗效 TRPM2 增强抗肿瘤药疗效 TRPV1 抑制剂抑制肝癌细胞增殖
胰腺癌 Pancreatic cancer	TRPM7 促进胰腺癌的发展 TRPM8 促进胰腺癌细胞的增殖
结肠癌 Colon cancer	TRPM7 促进结肠癌细胞的增殖 TRPV1 抑制结肠的癌变

1 TRP 通道与胃癌的关系

TRP 通道和胃癌的增殖密切相关,而它们的抑制剂可以抑制胃癌的发展。Kim 等^[13-15]研究发现当抑制 TRPM7 通道时,胃癌细胞的生长和存活也会受到抑制,TRPM7 通道可以调节人类胃腺癌细胞病理生理过程,TRPM7 通道被认为是治疗胃癌的潜在靶点^[16]。TRP 为钙离子调控通道,因而和钙离子关系密切。TRP 通道的第 922 位的络氨酸和第 923 位的缬氨酸为钙调蛋白与 TRP 通道相互作用的结合位点^[17],那么钙离子便可以通过两者的相互作用来调节 TRP 通道的活性,进而调节肿瘤,也就是抑制还是促进肿瘤的发展,钙离子起着很重要的作用。Xie 等^[18]认为 TRPV4 在受刺激的钙和钙敏感受体 (calcium and calcium-sensing receptor, CaSR) 介导的 $Ca^{2+}/AKT/\beta$ -catenin 中对于胃癌细胞的增殖和转移起着至关重要的作用,发现钙激活 CaSR 促进胃癌的生长和转移,也就是激活 Ca^{2+} 途径,通过 TRPV4 通道和下游 AKT/ β -catenin 促进胃癌生长。Cai 等^[19]也研究证实 TRPC6 在胃癌的发展中起着关键性的作用,而抑制 TRPC6 离子通道就可以抑制胃癌细胞周期于 G2/M 期,继而抑制胃癌细胞的生长。此外,TRPC6 通道阻断剂抑制人胃肿瘤的发展,在胃癌标本中 TRPC6 表达上调。葛蓬勃等^[20]研究发现通过下调 TRPC6 表达抑制 TGF- β 1/smad2 信号通路可以抑制胃细胞的增殖。另外也有学者认为通过抑制胃癌细胞的 TRPM7 通道或抑制胃癌细胞的 TRPM7 基因的表达可以抑制胃癌的生长和生存^[21]。

钙离子作为一种重要的信号传导信使,在细胞的功能活动中发挥着重要的作用,通过 TRP 通道的介导,激活下游的信号通路,导致胃癌细胞的增殖,因而,在胃癌的治疗中,如何更好的调控钙离子浓度,是值得研究探讨的方向。

2 TRP 通道与食管癌的关系

借助 TRP 通道可以增强治疗食管癌的疗效,Zhang 等^[22]认为 TRPC6 在食管癌的发展中起着重要的作用,食管癌的治疗中,若用 TRPC6 的抑制剂可以增强放射治疗的敏感性。另外,TRP 通道与食管癌的恶性生物学行为和预后密切相关,因而,可以作为食管癌的预后的一个预测指标。Zhou 等^[23]研究发现高表达 TRPV2 的 5 年生存率要比低表达

的要低的多,即,TRPV2 表达越高,食管鳞状细胞癌患者 5 年的生存率越低;且,TRPV2 mRNA 过度表达和预后密切相关,尤其可以对食管鳞状细胞癌患者早期术后的一个预后判断,因而认为可以做为食管鳞状细胞癌的新的预后预测生物标记。Zhang 等^[24]研究 TRPC6 在预测食管恶性肿瘤的预后时,也是认为 TRPC6 mRNA 过度表达与患者预后不良有关,在食管鳞状细胞癌中 TRPC6 mRNA 过表达,那么患者的预后就差,因而可以将它作为食管癌晚期术后一个新的预测生物标记。

在癌症的治疗中,判断预后,及时的采取适当的治疗方案,对于延长癌症患者的生存期,提高生活质量,显得尤为重要。对于食道癌的判断预后,主要根据一些血清标志物或相关蛋白的异常表达。TRP 通道可以判断食管癌的预后,由于它的判断的独立性^[23],因而,可以为研究人员提供准确有效的信息,来采取正确的治疗方案。

3 TRP 通道与肝癌的关系

Boustany 等^[25]发现 TRPC6 在正常细胞中表达水平低,而在肝癌细胞中表达水平高,因而认为在肝癌的发生中起着作用。可以增强炎症反应的 TRPM2 在肝有过度表达的趋势。一般来说,TRPM2 的激活会导致细胞损伤和死亡,而对 TRPM2 的抑制作用增强了肿瘤细胞对阿霉素的敏感性^[26],同样的, Wen 等^[27]也研究发现抑制 TRPC6 可以增强抗肿瘤药阿霉素的疗效,认为当抑制钙信号时通过减弱上皮细胞-间充质转化、Hif1- α 信号和 DNA 损伤修复来增强了对药物的敏感性。抑制钙信号可以增强抗肿瘤药的作用,而抑制钙信号是通过瞬时受体电位通道 6(TRPC6)介导的,并且在体内肝癌移植模型进一步证实抑制 TRPC6 可以增强抗肿瘤药阿霉素的疗效,因此,TRPM6 和 TRPC6 通道在肝癌的治疗中具有重要研究价值。另外一条途径,TRPC6 的通道功能被阻滞,肝癌细胞的增殖被明显抑制^[28],抑制 TRPC6 的通道也可以通过直接影响钙离子的浓度来抑制肝癌细胞的增殖,肝癌细胞的增殖需要适当浓度的钙离子,钙离子浓度的升高需要 ROC 和 SOC,而 TRPC6 可以通过抑制 ROC 和 SOC 达到降低钙离子的浓度,进而抑制肝癌细胞的增殖。而韩等^[29]认为抑制 TRPV1 离子通道进而抑制肝癌细胞的增殖的主要机制是 P53 和 Bax 蛋白的上调及 Bcl-2 蛋白的下调。

肝癌是一种发病率较高的恶性肿瘤,预后差。研究肝癌的发生机制,才能有针对性的有效治疗。在肝癌的发生机制研究中,离子通道和肝癌的关系是学者们关注较多的热点之一。在多种离子通道中,TRP 通道和大多数离子通道类似,在肝癌中是高表达的,如氯离子通道 1 (chlorine channel, CLIC1) 过表达可以显著促进小鼠肝癌细胞增殖、增强其侵袭能力^[30];钠离子通道调节蛋白 1 (sodium channel modifier1, SCN1), 在乙肝相关性肝癌中高表达^[31];酸敏感离子通道 1a (acid-sensing ion channels 1a, ASIC1a) 在肝癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织^[32];而肝癌细胞中钾离子通道调节蛋白(K⁺ channel regulator, KCNRG), 基因表达水平却明显低于正常肝细胞^[33]。

4 TRP 通道与胰腺癌的关系

抑制 TRP 通道,可以抑制胰腺癌的转移, Rybarczyk 等^[34]研究结果显示 TRPM7 缺乏的胰腺导管细胞癌中,基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、尿激酶纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, UPA) 和热休克蛋白 90 α (heat-shock protein 90 α , Hsp90 α) 分泌物明显降低,通过沉默 TRPM7 基因的表达,癌细胞的侵袭显著下降了。在细胞膜片钳记录中^[35],透析细胞质在 0-Mg 溶液中有活性的非选择性较强外向整流电流,这种阳离子电流是通过细胞内镁离子电流抑制和沉默 TRPM7 产生的,TRPM7 的下游的调节是通过小干扰 RNA 显著抑制镁离子荧光和细胞转移,并没有影响细胞的增殖,可以看出 TRPM7 影响了镁离子的进入和细胞的迁移。而 Uchida 等^[36]认为 TRPM3 通道对钙离子和镁离子有很强的选择性,因而,在这些阳离子的平衡中起着很重要的作用, Yee 等^[35-37]实验结果显示:通过胰腺的正常组织、慢性胰腺炎、胰腺癌前病变和胰腺癌的比较, anti-trpm7 和 anti-trpm8 在胰腺癌中是呈中到高水平的表达,胰腺癌 TRPM7、TRPM8 的免疫抗体和肿瘤的大小和分期密切相关,也就是胰腺癌的扩散范围越大分期越晚,那么, anti-trpm7 和 anti-trpm8 的表达水平越高。并且 TRPM8 是胰腺癌的增殖的必要条件,如果沉默其基因,胰腺癌的增殖将会受到抑制^[38-40]。Yee 等^[41]也认为异常表达的 TRPM8 通道通过阻止癌基因的衰老以促使胰腺肿瘤进展,因此,它在胰腺肿瘤的发生发展中起着重要的作

用。因而,在胰腺导管细胞癌的治疗中,TRPM7、TRPM8 通道可能是一个很有前景的生物标记,可作为一个很有希望的治疗靶点。

一般阳离子通道参与肿瘤发展,和钙离子关系较密切,而 TRPM7 通道通过镁离子的作用影响胰腺癌的转移。TRPM8 通道在其它许多肿瘤组织中高表达的,敲除 TRPM8 可以抑制癌细胞的增殖,并且,它参与其它肿瘤组织发生发展的机制各不相同,如 TRPM8 通道在钙稳态的调节下参与前列腺癌的发生发展,在雌激素阳性受体调节下参与乳腺癌的发生发展有关^[42]。而在胰腺癌的发展机制中,TRPM8 通道主要与它的免疫抗体和癌基因的衰老有关。

5 TRP 通道与结肠癌的关系

Huang 等^[43]认为 TRPM7 在人结肠癌细胞增殖中起着重要作用,通过 siRNA 或者是通过 Mg^{2+} 途径抑制 TRPM7,那么就可以抑制结肠癌细胞的增殖。Sobradillo 等^[44]研究发现钙池操纵性钙内流和减少钙的存储与肿瘤细胞的增殖、侵袭、生存特性密切相关,正常粘膜细胞主要表现钙释放激活钙通道电流,而结肠癌细胞显现出由 TRPC1 介导的钙释放激活钙通道和钙池操纵的钙通道混合电流。有意思的是,与 TRP 通道致癌作用持相反观点的是,TRP 通道也可以抑制肿瘤的发展,Vinuesa 等^[45]研究发现在缺乏 1 或 2 个 TRPV1 的等位基因的老鼠,这样的老鼠会全部在结肠会出现肿瘤,其机制为当 TRPV1 在肿瘤抑制基因 APC 的背景下突变为复合杂合子时,缺失该一个或两个等位基因,那么等位基因缺失的结肠可出现肿瘤,说明了 TRPV1 对结肠的癌变有抑制作用。并且张慧等^[46]也认为 TRPV6 主要为钙离子选择性的通道,虽然 TRPV6 的异常表达是随着结肠病变程度的加重而加强,当患者高钙饮食时,TRPV4 的表达可以降低或者是恢复正常,也可以看出钙离子与 TRPV4 在结肠癌中的协同作用。

在 TRP 通道与结肠癌的关系中,有的 TRP 通道可以促使结肠癌细胞的增殖,有的 TRP 通道可以抑制结肠癌细胞的增殖,在结肠癌的病变中,究竟是哪种起着主导作用?它们之间又是如何相互作用?对于这些问题更深层次的探讨研究,应该是更有利于结肠癌的治疗。在结肠癌的治疗中,仍然可以利用 TRP 通道阳离子通道的独特性质,利用它与

钙离子、镁离子的关系,改变这两种离子的浓度,也许会取得很好的治疗效果。从 TRPV1 的研究中,可以看出,从 TRP 通道自身改变,对于结肠癌的治疗也是值得考虑的一个方向。

6 展望

瞬时受体电位通道,作为一个研究热点,尤其是在与消化系肿瘤的关系中,引起越来越多的学者关注。它们有的在消化系肿瘤组织中表达高,因此,可以作为一个很有前景的诊断标记物,并且,抑制该瞬时受体电位通道,可以达到抑制肿瘤的目的。作为一种离子通道,它们与钙离子、镁离子的关系非常密切,通过瞬时受体电位通道介导抑制钙信号可以增强抗肿瘤药的作用,而通过镁离子的介导抑制瞬时受体电位通道可以抑制肿瘤的进展。然而,任何事物都有两面性,在欢欣鼓舞的研究 TRP 通道对消化系肿瘤所起的积极作用时,也不要忽视了利用该通道治疗肿瘤所带来的一些副作用,如 Cheung 等^[26]研究发现 TRPM2 在增强阿霉素抗肿瘤的同时,也会增加阿霉素的毒副作用。这就需要研究人员治疗肿瘤时,进行客观详细评估,以尽可能的达到安全有效的治疗。并且,TRP 通道和消化系肿瘤的关系还有很多机制未阐明,仍需进一步的研究探讨。

参考文献:

- [1] Samanta A, Hughes TET, Moiseenkova-Bell VY. Transient receptor potential (TRP) channels [J]. *Subcell Biochem*, 2018, 87: 141-165.
- [2] 孙宏伟,沈锋,王以政,等.原发性肝细胞癌与癌旁组织中 TRPC6 表达的研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(1): 115.
- [3] 王淑贞,尹红,钟耀艺,等.敲除 TRPC6 对 MPTP 诱导小鼠神经炎性损伤的影响 [J]. *中国比较医学*, 2017, 27(12): 1-7.
- [4] 朱科,张军平,李萌. TRPV1 通道在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2018, 49(4): 305-307.
- [5] 李佳,刘霞,白占涛. TRPV1 的药物靶点及多肽类毒素调制剂 [J]. *延安大学学报(自然科学版)*, 2016, 35(2): 50-54.
- [6] 闫凤娜,刘素晓,崔琳,等. TRPV4 受体对血管紧张素 II 诱导的小鼠肾损害的影响 [J]. *中国比较医学*, 2018, 28(2): 1-6.
- [7] 刘强,刘国兴,方雨,等. TRPV4 通道蛋白在肿瘤发生发展中的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1): 132-137.
- [8] 林长明,梁朝朝. TRPM7 的肿瘤研究进展 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤*, 2017, 9(4): 248-252.
- [9] 李富春,谷贵山,孙大辉,等. 新型钙离子通道 TRPV5 和 TRPV6 与成骨细胞信号传递的关系 [J]. *吉林大学学报(医*

- 学版), 2007, 33(3): 600-603.
- [10] 秦冬梅,李晶,欧阳颖,等. TRPM8 离子通道在偏头痛发生中的作用 [J]. 实用疼痛医学杂志, 2012, 8(6): 456-459.
- [11] 温自强,王洪成,黄新余. TRPM8 与肿瘤的研究进展 [J]. 国际外科学, 2014, 41(1): 42-46.
- [12] Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(1): 142-170.
- [13] Kim BJ. Involvement of transient receptor potential melastatin 7 channels in ophorae radix-induced apoptosis in cancer cells sophorae radix and TRPM7 [J]. *J Pharmacopuncture*, 2012, 15(3): 31-38.
- [14] Lim B, Lee HJ, Kim MC, et al. Effects of ulmipumilae cortex on AGS gastric cancer cells [J]. *J Pharmacopuncture*, 2013, 16(2): 55-61.
- [15] Lee HJ, Kim MC, Lim B, et al. Buxus microphylla var. Koreana nakai extract for the treatment of gastric cancer [J]. *J Pharmacopuncture*, 2013, 16(3): 39-45.
- [16] Kim BJ, Nam JH, Kwon YK, et al. The role of waixenicin a as transient receptor potential melastatin 7 blocker [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 112(2): 83-89.
- [17] 郑云华,刘伟. 果蝇 TRP 离子通道 C 端一个新钙调蛋白的结合位点的鉴定和分析 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(7): 790-797.
- [18] Xie R, Xu JY, Xiao YF, et al. Calcium promotes human gastric cancer via a novel coupling of calcium-sensing receptor and TRPV4 channel [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6499-6512.
- [19] Cai R, Ding X, Zhou KC, et al. Blockade of TRPC6 channels induced G2/M phase arrest and suppressed growth in human gastric cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(10): 2281-2287.
- [20] 葛蓬勃,张明凯,王凯. 瞬时受体电位通道蛋白 6 (TRPC6) 在 SGC-7901 细胞增殖中的作用 [J]. 滨州医学院学报, 2018, 4: 247-250.
- [21] Kim BJ, Park EJ, Lee JH, et al. Suppression of transient receptor potential melastatin 7 channel induces cell death in gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(12): 2502-2509.
- [22] Zhang Y, Zhang Y, Fan H, et al. Study on the role of transient receptor potential C6 channels in esophageal squamous cell carcinoma radiosensitivity [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10): 3802-3809.
- [23] Zhou K, Zhang SS, Yan Y, et al. Overexpression of transient receptor potential vanilloid 2 is associated with poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(7): 17.
- [24] Zhang SS, Wen J, Yang F, et al. High expression of transient potential receptor C6 correlated with poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 607.
- [25] El Boustany C, Bidaux G, Enfissi A, et al. Capacitative calcium entry and transient receptor potential canonical 6 expression control human hepatoma cell proliferation [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2068-2077.
- [26] Cheung JY, Miller BA. Transient receptor potential-melastatin channel family member 2: friend or foe [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2017, 128: 308-329.
- [27] Wen L, Liang C, Chen E, et al. Regulation of multi-drug resistance in hepatocellular carcinoma cells is TRPC6/calcium dependent [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23269.
- [28] 孙宏伟,沈锋,王以政,等. TRPC6 对肝癌细胞增殖的介导 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(9): 697-699.
- [29] 韩璐,狄翠霞,毛爱红,等. Capsazepine 诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡机制研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(10): 764-769.
- [30] 王梅;宋波;王波,等. 氯离子通道 1 过表达对小鼠肝癌细胞株 Hca-P 生物学行为的影响 [J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(7): 486-493.
- [31] 吴瑛堃;熊志勇;林良奕,等. SCN1 在乙肝相关性肝癌中的表达及临床意义 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(1): 188-192.
- [32] 金成,朱茂群,顾元龙,等. 酸敏感离子通道 1a 介导的激活蛋白-1 在肝细胞肝癌中的表达及其与临床特征的关系 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(6): 376-380.
- [33] 胡啸;王艳杰;陈德. 过表达钾离子通道调节蛋白抑制肝癌细胞增殖、迁移及侵袭 [J]. 肿瘤, 2018, 38(6): 535-543.
- [34] Rybarczyk P, Vanlaeys A, Brassart B, et al. The transient receptor potential melastatin 7 channel regulates pancreatic cancer cell invasion through the Hsp90 α /uPA/MMP-2 pathway [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(4): 288-300.
- [35] Rybarczyk P, Gautier M, Dhennin-Duthille I, et al. Transient receptor potential melastatin-related 7 channel is overexpressed in human pancreatic ductal adenocarcinomas and regulates human pancreatic cancer cell migration [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): E851-E861.
- [36] Uchida K, Demirkhanyan L, Asuthka S, et al. Stimulation-dependent gating of TRPM3 channel in planar lipid bilayers [J]. *FASEB J*, 2016, 30(3): 1306-1316.
- [37] Yee NS, Kazi AA, Li Q, et al. Aberrant over-expression of TRPM7 ion channels in pancreatic cancer; Required for cancer cell invasion and implicated in tumor growth and metastasis [J]. *Biol Open*, 2015, 4(4): 507-514.
- [38] Yee NS, Li Q, Kazi AA, et al. Aberrantly over-expressed TRPM8 channels in pancreatic adenocarcinoma; Correlation with tumor size/stage and requirement for cancer cells invasion [J]. *Cells*, 2014, 3(2): 500-516.
- [39] Yee NS, Zhou WQ, Lee M. Transient receptor potential channel TRPM8 is over-expressed and required for cellular proliferation in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2010, 297(1): 49-55.
- [40] Yee NS, Brown RD, Lee MS, et al. TRPM8 ion channel is aberrantly expressed and required for preventing replicative senescence in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 592-599.
- [41] Yee NS, Brown RD, Lee MS, et al. TRPM8 ion channel is

- aberrantly expressed and required for preventing replicative senescence in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 592-599.
- [42] 熊成成, 陈艳芳. 瞬时受体通道 TRPM8 的研究进展 [J]. *今日药*, 2017, 27(03): 209-213.
- [43] Huang J, Furuya H, Faouzi M, et al. Inhibition of TRPM7 suppresses cell proliferation of colon adenocarcinoma in vitro and induces hypomagnesemia in vivo without affecting azoxymethane induced early colon cancer in mice [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 30.
- [44] Sobradillo D, Hernández-Morales M, Ubierna D, et al. A reciprocal shift in transient receptor potential channel 1 (TRPC1) and stromal interaction molecule 2 (STIM2) contributes to Ca²⁺ remodeling and cancer hallmarks in colorectal carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42): 28765-28782.
- [45] Vinuesa AG, Sancho R, García-Limones C, et al. Vanilloid receptor-1 regulates neurogenic inflammation in colon and protects mice from colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1705-1716.
- [46] 张慧, 刘模荣, 董辉, 等. TRPV5 TRPV6 对结肠癌 SW480 细胞生物学行为的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(12): 577-582.

[收稿日期]2018-11-03

(上接第 128 页)

- [32] Haga HA, Tevik A, Moersch H. Bispectral index as an indicator of anaesthetic depth during isoflurane anaesthesia in the pig [J]. *Vet Anaesth*, 1999, 26(1): 3-7.
- [33] Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ, et al. Effect of isoflurane, atracurium, fentanyl, and noxious stimulation on bispectral index in pigs [J]. *Comp Med*, 2004, 54(4): 397-403.
- [34] Johnson BH, Weiskopf RB, Holmes MA, et al. Minimum alveolar concentration of I-653 and isoflurane in pigs: Definition of a supramaximal stimulus [J]. *Anesth Analg*, 1988, 67(12): 1174-1176.
- [35] Moeser AJ, Blikslager AT, Swanson C. Determination of minimum alveolar concentration of sevoflurane in juvenile swine [J]. *Res Vet Sci*, 2008, 84(2): 283-285.
- [36] Otsuki DA, Fantoni DT, Holms C, et al. Minimum alveolar concentrations and hemodynamic effects of two different preparations of sevoflurane in pigs [J]. *Clinics (São Paulo)*, 2010, 65(5): 531-537.
- [37] Oshiro AH, Otsuki DA, Hamaji MWM, et al. Pulse pressure variation and stroke volume variation under different inhaled concentrations of isoflurane, sevoflurane and desflurane in pigs undergoing hemorrhage [J]. *Clinics (São Paulo)*, 2015, 70(12): 804-809.
- [38] 王春宝, 杨敏, 熊剑飞, 等. 机械通气中人机对抗的防治对策 [J]. *内科急危重症杂志*, 2006, 12(1): 11-12.
- [39] 黄浙勇, 葛均波, 张少衡, 等. 猪急性心肌梗死模型发生心室颤动的相关因素分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15(5): 351-354.
- [40] 楼滨城, 朱继红. 2015 美国心脏协会(AHA)心肺复苏与心血管急救更新指南解读之二 高级心肺复苏 [J]. *临床误诊误治*, 2016(02): 71-74.
- [41] Maryam Y, Sutton RM, Friess SH, et al. Blood pressure- and coronary perfusion pressure-targeted cardiopulmonary resuscitation improves 24-hour survival from ventricular fibrillation cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(11): e1111-e1117.
- [42] 龚宝勇, 刘晓霖, 谭伟江, 等. 蕨麻小型猪主动脉瓣关闭不全动物模型建立 [J]. *广东畜牧兽医科技*, 2017, 42(6): 37-39.
- [43] Carlsson L, Clarke JC, Yen C, et al. Biocompatible, purified VEGF-AmRNA improves cardiac function after intracardiac injection 1 week post-myocardial infarction in swine [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 9: 330-346.
- [44] 李义红, 李文志. 加速胸外科手术康复的策略及研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(5): 451-473.
- [45] Santos-Gallego CG, Vahl TP, Goliash G, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion [J]. *Circulation*, 2016, 133(10): 954-966.

[收稿日期]2018-11-02