

TRPV1在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

李文登^{1*}, 郑杰^{2*}, 公佩涛¹, 翟珂¹, 梁辰龙¹, 邵山¹, 宋亚鲁^{1#}

¹济宁市兖州区人民医院肝胆胃肠血管外科, 山东 济宁

²济宁市兖州区人民医院创伤骨科与小儿骨科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月11日; 发布日期: 2023年8月18日

摘要

瞬时受体电位香草醛亚家族1 (Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1), 又称辣椒素受体 (Vanilloid receptor, VR1), 是一类非选择性阳离子通道。近年来研究发现TRPV1具有多种生物学功能, 与消化系统恶性肿瘤的发生发展密切相关, TRPV1有望成为判断肿瘤预后的新型生物学标志物及治疗的新靶点。本文就TRPV1在消化系统恶性肿瘤中的研究进展作一综述, 旨在为肿瘤的诊断和治疗提供新思路。

关键词

TRPV1, 消化系统, 恶性肿瘤

Research Progress of TRPV1 in Malignant Tumors of the Digestive System

Wendeng Li^{1*}, Jie Zheng^{2*}, Peitao Gong¹, Ke Zhai¹, Chenlong Liang¹, Shan Shao¹, Yalu Song^{1#}

¹Department of Hepatobiliary, Gastrointestinal and Vascular Surgery, Yanzhou District People's Hospital, Jining Shandong

²Department of Orthopedics of Trauma and Pediatric Orthopedics, Yanzhou District People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 11th, 2023; published: Aug. 18th, 2023

*共同一作。

#通讯作者。

文章引用: 李文登, 郑杰, 公佩涛, 翟珂, 梁辰龙, 邵山, 宋亚鲁. TRPV1在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13179-13185. DOI: 10.12677/acm.2023.1381841

Abstract

Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1), also known as capsaicin receptor (VR1), is a class of non-selective cation channels. In recent years, TRPV1 has been found to have a variety of biological functions, which are closely related to the occurrence and development of malignant tumors of the digestive system, and TRPV1 is expected to become a new biological marker and new target for judging tumor prognosis. This article reviews the research progress of TRPV1 in malignant tumors of the digestive system, aiming to provide new ideas for the diagnosis and treatment of tumors.

Keywords

TRPV1, Digestive System, Malignant Tumors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. TRPV1 概述

1997年,美国科学家 David Julius 从基因数据库中鉴定出对辣椒素敏感的基因,命名为辣椒素受体,因对皮肤神经末梢中对热反应,又称为瞬时受体电位香草醛亚家族1通道(transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)或香草酸受体(vanilloid receptor 1, VR1) [1],并于2021年10月4日被授予诺贝尔生理学或医学奖,因此明星分子 TRPV1 分子也逐渐收到更多医学研究者的热爱[2]。TRPV1 是一个四聚体通道,每个亚基的 N 端和 C 端都位于细胞内[1]。除辣椒素之外,TRPV1 还可被多种物理和化学刺激所激活,包括高热、细胞外低 pH 值、二价的阳离子(如 Mg^{2+} 和 Ca^{2+})以及动物毒素等[3]。越来越多的证据表明,TRPV1 通道作为一种热敏感受器,在生理和病理生理过程中都起着重要作用,受到外界刺激后,促进 Na^+ 和 Ca^{2+} 的流入,流入的这些离子反过来激活 Ca^{2+} 依赖性的各种系统和器官的生理反应[3]。TRPV1 作为 TRP 蛋白家族发现最早、研究最广泛的非选择性受体门控阳离子通道,对 Ca^{2+} 等离子具有高度通透性,广泛分布于哺乳动物各个系统中,包括消化系统[4]。TRPV1 生物学作用十分复杂,不仅可介导神经系统的感觉传导,而且可介导瘙痒、疼痛、心血管疾病、呼吸系统疾病、抗肿瘤等多种疾病[4] [5]。

2. TRPV1 在消化系统恶性肿瘤方面的研究进展

2.1. TRPV1 与肝癌

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,全球每年新增确诊病例约 75 万人,其中我国占一半左右,因此也被称为“肝癌大国”,在原发性肝癌中,肝细胞癌约占 90%,且多数肝细胞癌患者在确诊时已为中晚期,失去了最佳手术治疗机会[6]。研究发现 TRPV1 在肝细胞癌和转移性肝细胞癌的发生和发展中发挥重要作用[7]。Liu 等[8]从 Oncomine 数据库获得肝细胞癌的样本数据,结合有效的挖掘和筛选方法,并收集临床样本对肝细胞癌和邻近组织进行实时荧光定量和免疫组化染色,分析发现 TRPV1 在肝癌中低表达,并与肝细胞癌的预后不良密切相关。Miao 等[9]的研究也发现,高表达 TRPV1 的肝细胞癌患者的无病生存率明显高于低表达 TRPV1 的肝细胞癌患者,并与组织分化程度具有相关性,这表明 TRPV1 具有抗肝

细胞癌进展的作用,可被用做肝细胞癌的预后指示性指标。细胞迁移主要依赖细胞内 Ca^{2+} 浓度紧密调节, TRPV1 通道是细胞迁移所需的重要 Ca^{2+} 流入通道[10]。Vriens 等[11]利用膜片钳和 Ca^{2+} 成像技术研究 Ca^{2+} 在肝细胞癌 HepG2 细胞的机制,结果发现肝细胞生长因子/分散因子(Hepatocyte growth factor/scatter factor, HGF/SF)可通过 TRPV1, 但不通过 TRPV4 增加 Ca^{2+} 内流,可引发信号级联的早期反应,引起癌细胞的运动和迁移。然而,韩璐等[12]研究发现,TRPV1 阻滞剂 Capsazepine 可将肝细胞癌 G0/G1 的周期阻滞,诱导肝细胞癌的凋亡,从而抑制肝细胞癌 HepG2 细胞的增殖,机制上可能与上调促凋亡蛋白 Bax 蛋白和下调抑凋亡蛋白 Bcl-2 有关。Xie 等[13]结合体内和体外实验等多种实验技术以及对二乙基亚硝胺诱导的基因模型、小鼠和人体标本的生物信息学,分析发现 TRPV1 在肝细胞癌中过表达,敲除 TRPV1 基因不仅促进了肝细胞癌的生长,还可导致邻近肿瘤边界的门静脉三联体结构的破坏,胆管和紧密连接等胆管细胞的形态异常,对肝癌的发生发展具有可塑性。在异体移植模型中,TRPV1 激动剂辣椒素可抑制肝癌细胞的生长[13]。TRPV1 在肝细胞癌中表达增高或降低,仍存在争议,需进一步扩大样本量进行研究并鉴定。

上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞失去上皮表型,获得间质表型的过程,其典型特征是上皮分子标志物(如 E-cadherin)的丢失和间质细胞标志物(Vimentin 和纤连蛋白)的表达上调[14]。新近出现的证据表明,EMT 不仅发生在肝细胞癌转移过程中,也在肝细胞向肌成纤维细胞的转化过程中发挥着重要作用[15]。研究证实,TRPV1 基因敲除通过 *Ovo12* 失活和 *Zeb1* 激活而驱动的 EMT,随后与 *Sox10* 协调,从而导致肝细胞癌发生过程中的表型可塑性[13]。Chen 等[16]通过细胞活力和光学显微镜研究了静磁场(Static magnetic field, SMF)与辣椒素的组合抗癌作用,通过蛋白质印迹分析和免疫荧光显微镜评估凋亡信号通路,结果发现,SMF 可通过线粒体依赖的凋亡途径增强天然化合物辣椒素抗肝细胞癌的作用,为开发细胞毒性和副作用最小的抗癌新策略打开了一扇大门。TRPV1 表达量的高低变化与肝细胞癌的进展和预后不良有关,为以后肝细胞癌的治疗提供一个强有力的预后相关标记物。

2.2. TRPV1 与胃癌

胃癌的发病率和死亡率在全球范围内均位居前列,我国是胃癌大国,占全球胃癌新发病例的 43.9% 及死亡病例 48.6%,5 年总体生存率仅为 35.1%,预后较差[17] [18]。研究发现 TRPV1 在胃癌中异常高表达,且与胃癌患者生存期呈显著负相关[19] [20]。邓蕊等[19]研究表明辣椒素可通过促进胃癌细胞上 TRPV1 蛋白功能表达,增加胃癌细胞变形及运动能力,进而加速胃癌转移过程。然而,Gao 等[21]研究发现 TRPV1 在人原发性胃癌组织中的表达显著低于其邻近组织,且与肿瘤大小、组织学分级、淋巴转移、临床分期呈正相关,并与胃癌患者的不良预后密切相关。此外,研究还发现 TRPV1 蛋白主要表达在胃癌细胞系的质膜上。TRPV1 过表达可将细胞周期阻滞在 G1 期,从而抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,TRPV1 过表达可显著减少了胃癌的大小、数目及体内扩散。机制上,TRPV1 过表达可使胃癌细胞内 Ca^{2+} 升高,激活 *CaMKK β* 和 *AMPK* 磷酸化,降低 *Cyclin D1* 和 *MMP2* 的表达。TRPV1 在胃癌中的表达量高低也存在争议,仍需更多科研者进行研究并证实。传统中草药吴茱萸的主要成分吴茱萸二胺(Evodiine, EVO)是 TRPV1 的激动剂,具有抗肿瘤的作用,但具体作用机制仍不清楚[22]。最新的研究发现,EVO 通过介导 TRPV1 的 Ca^{2+} 内流,诱导线粒体的 Ca^{2+} 摄取,产生活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和自由基,进而引发细胞毒作用,触发胃癌细胞的死亡[20]。TRPV1 的激活是许多细胞内信号转导的关键部分,TRPV1 可能成为未来胃癌治疗的一个有前途的靶点。

2.3. TRPV1 与结直肠癌

结直肠癌是我国第二大癌症,据国家癌症中心发布的最新统计数据显示,每年新发肠癌达 40.8 万人

[23]。研究发现 TRPV1 通过限制结肠癌的发生发展发挥保护作用[24]。付俊文等[25]在 TCGA 数据库中发现结肠癌组织和正常组织中 TRPV1 蛋白存在差异表达, TRPV1 蛋白在癌组织中的表达量明显低于其在正常组织中的表达量, 并在临床样本中得到了证实。加入 TRPV1 激动剂后结肠癌 HCT116 细胞增殖能力显著减弱, 细胞凋亡增多。黄贤威等[26]研究发现辣椒碱处理结肠癌 SW480 细胞后能够明显上调凋亡途径中相关蛋白(如 p53, p-p53, Bax, cleaved Caspase-3, cleaved Caspase-8, cleaved PARP 等)的表达和下调 Bcl-2 蛋白的表达, 沉默 TRPV1 能明显抑制辣椒碱诱导的细胞凋亡及凋亡通路蛋白表达。这表明 TRPV1 抑制 SW480 细胞增殖, 阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡。进一步研究发现, 辣椒素 Capsazepine 通过 ROS-JNK-CHOP 介导的信号通路下调抗凋亡蛋白和上调促凋亡蛋白增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的凋亡作用[27]。Hou 等[28]研究证明, TRPV1 通过钙调神经磷酸酶(calcineurin)诱导细胞内 Ca^{2+} 内流, 调节细胞的凋亡和 P53 的激活, 从而抑制了结直肠癌的生长并诱导了癌细胞的凋亡。此项研究表明 TRPV1 通过 Calcineurin-NFAT2-p53 信号通路引发癌细胞凋亡, 可作为一种肿瘤抑制因子。de Jong 等[29]研究发现, 肠上皮细胞产生的 TRPV1, 可在 EGFR 刺激下被内在激活, 活化后的 TRPV1 通过 Ca^{2+} /calpain 和激活蛋白酪氨酸磷酸酶蛋白 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)抑制 EGFR 诱导的上皮细胞增殖。小鼠模型中 TRPV1 缺陷增加了肿瘤的形成, EGFR 激酶抑制剂治疗后可逆转了致瘤表型, 加入 TRPV1 激动剂抑制了肿瘤的发生。这表明靶向 TRPV1 具有预防肿瘤的作用。Faris 等[30]研究发现, 外源性硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)能够激活 TRPV1 和 Na^+/Ca^{2+} 的反向模式, 触发细胞外 Ca^{2+} 进入转移性结直肠癌细胞中, 进入细胞内的 Ca^{2+} 反过来通过阻止转移性结直肠癌的 S 期, 从而达到抑制其增殖的目的。本次研究证实了 H_2S 的外源性传递可为治疗转移性结直肠癌患者提供新思路。在非精神药物类植物大麻素大麻酚抗结直肠癌的实验模型中也有 TRPV1 的参与[31]。Chen 等[32]的研究证实 Fibulin-5 通过抑制结直肠癌细胞 TRPV1 表达而促进细胞凋亡和 ROS 的产生。TRPV1 参与结直肠癌的发病过程, 为结直肠癌的诊断和治疗提供了新的靶点。

2.4. TRPV1 与胰腺癌

胰腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种发病隐匿, 发展迅速, 治疗效果及预后极差的消化道恶性肿瘤, 绝大多数患者死于疾病的广泛转移, 发病率几乎等于致死率, 5 年生存率不足 10%, 因此也被称为“癌中之王” [33] [34]。近年来, 胰腺癌的发病率在世界范围内呈持续上升态势。2021 年统计数据显示, 在美国所有恶性肿瘤中, 胰腺癌新发病例男性居第 10 位, 女性居第 9 位, 占恶性肿瘤相关死亡率的第 4 位[35]。中国国家癌症中心 2017 年统计数据显示, 胰腺癌位居我国男性恶性肿瘤发病率的第 7 位, 女性第 11 位, 占恶性肿瘤相关死亡率的第 6 位[36] [37]。作为预后极差的消化道肿瘤, 胰腺癌具有早期诊断困难, 手术切除率低、术后易复发转移等临床特点, 临床诊治极具挑战性。Hartel 等[38]通过对正常胰腺组织和胰腺癌组织进行实时荧光定量, 分析发现胰腺癌组织中 TRPV1 mRNA 表达量显著增加, 且主要存在于胰腺癌细胞、导管细胞、腺泡细胞和神经细胞中, 同时发现疼痛评分较高的胰腺癌患者中有更多的 TRPV1 蛋白表达。此次结果表明 TRPV1 参与胰腺癌的发生发展。体外实验结果证实 TRPV1 在胰腺癌细胞系 PANC-1 中高表达, TRPV1 过表达后显著降低了 KRAS 和 AKT2 两个癌基因的 mRNA 水平[39]。表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)受体, 连接细胞外信号(如生长因子和细胞因子), 控制细胞的生存、生长、增殖和分化, 其异常表达往往会诱导肿瘤细胞增殖、浸润、转移[40] [41]。研究表明 EGFR 参与胰腺癌的发生发展[42]。Huang 等[39]研究发现 EGFR 的表达水平受 TRPV1 过度表达或激动剂的诱导而下调; 相反, 沉默 TRPV1 后 EGFR 的表达增加。结果显示 TRPV1 可通过诱导 EGFR 的泛素化和降解来下调 EGFR 水平, 从而调节肿瘤的发生发展。靶向作用于 TRPV1 为胰腺癌的治疗带来了希望, 有望成为胰腺癌的预

后标志物。

2.5. TRPV1 与食管癌

食管癌是世界上第八大最常见的癌症,同时也是第六大常见的癌症死亡原因[18]。在全球范围内,2020年估计有604,100例新食管癌病例和544,100例食管癌死亡病例,年龄标准化发病率和死亡率分别为6.3‰和5.6‰。大多数病例为鳞状细胞癌,如果发病率保持稳定,预计2040年将有957,000例新发食管癌患者和88,000例食管癌死亡人数[43]。Huang等[44]采用实时荧光定量和蛋白免疫印迹技术检测食管鳞状细胞癌细胞系(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中TRPV1的表达情况,发现TRPV1蛋白在ESCC细胞系中表达上调,且主要存在于ESCC细胞系的胞膜上,在辣椒素、有害热刺激和低张刺激后,ESCC细胞系中TRPV1过度激活,进一步促进食管癌的增殖和转移。TRPV1参与食管癌的发生发展,但仍需进一步的基础研究阐明其潜在的分子机制。

3. 结语

综上所述,TRPV1在消化系统恶性肿瘤异常表达,表现为在结直肠癌低表达,在食管癌、胰腺癌高表达,在肝癌和胃癌中的表达高低存在争议,具体原因仍需进一步探索。多项研究表明TRPV1的表达水平与患者的预后及病理分期密切相关,提示TRPV1参与消化道恶性肿瘤的发生发展过程,与肿瘤的生长、转移等过程有关。但国内关于TRPV1在消化系统恶性肿瘤的靶向免疫治疗及具体作用机制的研究仍较少,亟需进一步深入研究。TRPV1作为新的明星分子,能否为消化系统恶性肿瘤的诊疗及预后提供新思路,需要大量临床试验和基础试验的研究,期望TRPV1为肿瘤的靶向治疗及预后提供新思路。

重要声明

作者贡献声明:李文登、郑杰负责查阅文献、设计选题及撰写文稿;公佩涛、翟珂、梁辰龙和邵山负责整理文献;宋亚鲁负责指导文稿撰写、审阅并提出修改意见。

参考文献

- [1] Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., *et al.* (1997) The Capsaicin Receptor: A Heat-Activated Ion Channel in the Pain Pathway. *Nature*, **389**, 816-824. <https://doi.org/10.1038/39807>
- [2] Cheng, Y. (2021) TRPV1 and Piezo: The 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *IUCrJ*, **9**, 4-5. <https://doi.org/10.1107/S2052252521013488>
- [3] Yang, F. and Zheng, J. (2017) Understand Spiciness: Mechanism of TRPV1 Channel Activation by Capsaicin. *Protein Cell*, **8**, 169-177. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0353-7>
- [4] 刘夏阳, 李壮, 周欣悦, 等. TRPV1 的生物学功能研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022: 1-14.
- [5] Hurtado-Zavala, J.I., Ramachandran, B., Ahmed, S., *et al.* (2017) TRPV1 Regulates Excitatory Innervation of OLM Neurons in the Hippocampus. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15878. <https://doi.org/10.1038/ncomms15878>
- [6] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [7] Rychkov, G.Y. and Barritt, G.J. (2011) Expression and Function of TRP Channels in Liver Cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **704**, 667-686. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0265-3_35
- [8] Liu, M., Liu, X., Liu, S., *et al.* (2020) Big Data-Based Identification of Multi-Gene Prognostic Signatures in Liver Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 847. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00847>
- [9] Miao, X., Liu, G., Xu, X., *et al.* (2008) High Expression of Vanilloid Receptor-1 Is Associated with Better Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **186**, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.05.011>
- [10] Waning, J., Vriens, J., Owsianik, G., *et al.* (2007) A Novel Function of Capsaicin-Sensitive TRPV1 Channels: Involvement in Cell Migration. *Cell Calcium*, **42**, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2006.11.005>

- [11] Vriens, J., Janssens, A., Prenen, J., *et al.* (2004) TRPV Channels and Modulation by Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor in Human Hepatoblastoma (HepG2) Cells. *Cell Calcium*, **36**, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2003.11.006>
- [12] 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.
- [13] Xie, C., Liu, G., Li, M., *et al.* (2019) Targeting TRPV1 on Cellular Plasticity Regulated by Ovol2 and Zeb1 in Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **118**, Article ID: 109270. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109270>
- [14] Nieto, M.A., Huang, R.Y., Jackson, R.A., *et al.* (2016) EMT: 2016. *Cell*, **166**, 21-45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028>
- [15] Yang, X., Jiang, Z., Li, Y., *et al.* (2022) Non-Coding RNAs Regulating Epithelial-Mesenchymal Transition: Research Progress in Liver Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **150**, Article ID: 112972. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112972>
- [16] Chen, W.T., Lin, G.B., Lin, S.H., *et al.* (2018) Static Magnetic Field Enhances the Anticancer Efficacy of Capsaicin on HepG2 Cells via Capsaicin Receptor TRPV1. *PLOS ONE*, **13**, e0191078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191078>
- [17] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000-2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [18] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [19] 邓蕊, 余苏云, 成鹏, 等. 基于 TRPV1 探讨辣椒素促进胃癌转移机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 741-742.
- [20] Liu, L., Sun, X., Guo, Y., *et al.* (2022) Evodiamine Induces ROS-Dependent Cytotoxicity in Human Gastric Cancer Cells via TRPV1/Ca²⁺ Pathway. *Chemico-Biological Interactions*, **351**, Article ID: 109756. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109756>
- [21] Gao, N., Yang, F., Chen, S., *et al.* (2020) The Role of TRPV1 Ion Channels in the Suppression of Gastric Cancer Development. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01707-7>
- [22] Yu, H., Jin, H., Gong, W., *et al.* (2013) Pharmacological Actions of Multi-Target-Directed Evodiamine. *Molecules*, **18**, 1826-1843. <https://doi.org/10.3390/molecules18021826>
- [23] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., *et al.* (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [24] Vinuesa, A.G., Sancho, R., García-Limones, C., *et al.* (2012) Vanilloid Receptor-1 Regulates Neurogenic Inflammation in Colon and Protects Mice from Colon Cancer. *Cancer Research*, **72**, 1705-1716. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3693>
- [25] 付俊文, 何雪铎, 侯能易, 等. 瞬时受体电位香草酸亚型 1 在结肠癌组织中的表达及其对结肠癌细胞生物学行为的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2): 156-159.
- [26] 黄贤威, 李戈, 姚梦玮, 等. 辣椒碱通过 TRPV1 诱导结肠癌 SW480 细胞凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 75-82.
- [27] Sung, B., Prasad, S., Ravindran, J., *et al.* (2012) Capsazepine, a TRPV1 Antagonist, Sensitizes Colorectal Cancer Cells to Apoptosis by TRAIL through ROS-JNK-CHOP-Mediated Upregulation of Death Receptors. *Free Radical Biology and Medicine*, **53**, 1977-1987. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.012>
- [28] Hou, N., He, X., Yang, Y., *et al.* (2019) TRPV1 Induced Apoptosis of Colorectal Cancer Cells by Activating Calcineurin-NFAT2-p53 Signaling Pathway. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 6712536. <https://doi.org/10.1155/2019/6712536>
- [29] de Jong, P.R., Takahashi, N., Harris, A.R., *et al.* (2014) Ion Channel TRPV1-Dependent Activation of PTP1B Suppresses EGFR-Associated Intestinal Tumorigenesis. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 3793-3806. <https://doi.org/10.1172/JCI72340>
- [30] Faris, P., Ferulli, F., Vismara, M., *et al.* (2020) Hydrogen Sulfide-Evoked Intracellular Ca²⁺ Signals in Primary Cultures of Metastatic Colorectal Cancer Cells. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 3338. <https://doi.org/10.3390/cancers12113338>
- [31] Aviello, G., Romano, B., Borrelli, F., *et al.* (2012) Chemopreventive Effect of the Non-Psychotropic Phytocannabinoid Cannabidiol on Experimental Colon Cancer. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, **90**, 925-934. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0856-x>

-
- [32] Chen, Y., Li, J., Jin, L., *et al.* (2019) Fibulin-5 Contributes to Colorectal Cancer Cell Apoptosis via the ROS/MAPK and Akt Signal Pathways by Downregulating Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 17838-17846. <https://doi.org/10.1002/jcb.29051>
- [33] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [34] Mizrahi, J.D., Surana, R., Valle, J.W., *et al.* (2020) Pancreatic Cancer. *The Lancet*, **395**, 2008-2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0)
- [35] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [36] Chen, X., Yi, B., Liu, Z., *et al.* (2020) Global, Regional and National Burden of Pancreatic Cancer, 1990 to 2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Pancreatology*, **20**, 462-469. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.02.011>
- [37] 徐超, 谭小平, 李杰, 等. 穿心莲内酯抑制胰腺癌 SW1990 细胞的作用机制[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(7): 708-713.
- [38] Hartel, M., di Mola, F.F., Selvaggi, F., *et al.* (2006) Vanilloids in Pancreatic Cancer: Potential for Chemotherapy and Pain Management. *Gut*, **55**, 519-528. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073205>
- [39] Huang, J., Liu, J. and Qiu, L. (2020) Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Promotes EGFR Ubiquitination and Modulates EGFR/MAPK Signalling in Pancreatic Cancer Cells. *Cell Biochemistry & Function*, **38**, 401-408. <https://doi.org/10.1002/cbf.3483>
- [40] Wu, M. and Zhang, P. (2020) EGFR-Mediated Autophagy in Tumourigenesis and Therapeutic Resistance. *Cancer Letters*, **469**, 207-216. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.030>
- [41] Levantini, E., Maroni, G., Del Re, M., *et al.* (2022) EGFR Signaling Pathway as Therapeutic Target in Human Cancers. *Seminars in Cancer Biology*.
- [42] Nedaenia, R., Avan, A., Manian, M., *et al.* (2014) EGFR as a Potential Target for the Treatment of Pancreatic Cancer: Dilemma and Controversies. *Current Drug Targets*, **15**, 1293-1301. <https://doi.org/10.2174/1389450115666141125123003>
- [43] Morgan, E., Soerjomataram, I., Rumgay, H., *et al.* (2022) The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*, **163**, 649-658.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>
- [44] Huang, R., Wang, F., Yang, Y., *et al.* (2019) Recurrent Activations of Transient Receptor Potential Vanilloid-1 and Vanilloid-4 Promote Cellular Proliferation and Migration in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells. *FEBS Open Bio*, **9**, 206-225. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12570>