

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.021

综 述

# 瞬时受体电位通道在食管疾病中的作用及机制研究进展

吴静,余晓云综述 沈磊审校

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570490)

作者单位:430000 武汉大学人民医院消化内科(吴静、沈磊);430022 华中科技大学协和医院消化内科(余晓云)

通信作者:沈磊,E-mail:szggyx2017@163.com

**【摘要】** 瞬时受体电位(TRP)通道广泛表达于哺乳动物组织和细胞中,在炎症反应、免疫、感觉传导等方面发挥多重作用,其功能状态的异常与疾病的发生密切相关。近年来,多项研究显示,TRP通道参与食管相关疾病的发生发展。因此,文章对TRP通道在食管疾病中的作用与机制进行综述,展望其在食管疾病治疗中的应用前景,并为未来临床治疗提供新思路。

**【关键词】** 瞬时受体电位通道;胃食管反流病;食管癌;嗜酸性食管炎;作用机制

**【中图分类号】** R571 **【文献标识码】** A

**Research progress on the role and mechanism of transient receptor potential channels in esophageal diseases** Wu Jing\*, Yu Xiaoyun, Shen Lei. \*Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Shen Lei, E-mail: szggyx2017@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81570490)

**【Abstract】** Transient receptor potential (TRP) channels are widely expressed in mammalian tissues and cells, and play multiple roles in inflammatory response, immunity, sensory conduction, etc. The abnormality of their functional status is closely related to the occurrence of diseases. In recent years, a number of studies have shown that TRP channels are involved in the occurrence and development of esophagus-related diseases. Therefore, this article reviews the role and mechanism of TRP channel in esophageal diseases, looks forward to its application prospects in the treatment of esophageal diseases, and provides new ideas for future clinical treatment.

**【Key words】** Transient receptor potential channel; Gastroesophageal reflux disease; Esophageal carcinoma; Eosinophilic esophagitis; Mechanism

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道家族是广泛表达于哺乳动物不同细胞类型和组织中的非选择性阳离子通道蛋白,其参与多种生理和病理过程,如传导感觉信号、炎症反应调控、通道功能异常状态致各种疾病相关等<sup>[1]</sup>。近年来,越来越多的研究发现<sup>[2-3]</sup>,TRP通道与内脏高敏感、食管癌等食管疾病状态密切相关,不同亚型的TRP通道在各种食管疾病中发挥着不同的作用。因此,改变特定TRP通道的活性,或许能为食管疾病治疗提供新的思路。本文主要综述TRP通道在食管疾病中的作用机制及临床应用前景,有望为未来的研究提供新见解。

## 1 TRP通道家族概述

根据氨基酸序列和拓扑结构的差异进行分类,TRP家族有6种亚型存在于哺乳动物中,包括TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML<sup>[4]</sup>。TRP多由4个亚基组成同型或异型四聚体结构,每个亚基以6个跨膜结构域(S1~S6)的形式存在于质膜中,S5和S6之间有1个成孔环路,两侧是胞内由多种结构域组

成的N和C末端,从而形成功能性通道以适应细胞内外的刺激。除了对Ca<sup>2+</sup>具有特异性的TRPV5和TRPV6,以及对一价阳离子具有高度选择性的TRPM4和TRPM5之外,TRP通道均可渗透一价和二价离子<sup>[5]</sup>。它们广泛分布于中枢和外周神经系统,也存在于哺乳动物的非神经细胞中。TRP通道充当多种和特定刺激的分子传感器,可被温度、pH、渗透压等多种外源性或局部内源性刺激激活或致敏。在神经细胞中,TRP通道激活可导致质膜去极化,引发Ca<sup>2+</sup>内流,增加动作电位的产生,促使刺激信号到达自主和中枢神经系统,引起反射和感觉。在非兴奋性细胞中,TRP通道主要参与调节细胞内钙浓度,参与血管舒张和细胞增殖等多种生理病理过程。此外,某些TRP通道还存在于特定的细胞器中(包括纤毛和溶酶体),通过不同机制调控相关细胞器的活动<sup>[6]</sup>。

**1.1 TRPC** TRPC是TRP家族中的经典型,包括7个成员(TRPC1~7),其中TRPC2是人类的假基因,在人类和猿猴中不表达<sup>[4-5]</sup>。TRPC蛋白形成非选择性阳离子通道,定位于细胞质

膜上,通过 G 蛋白耦联受体、酪氨酸激酶受体、低渗溶液、机械刺激等方式激活。TRPCs 不仅参与神经功能的调节,还在炎症反应、心脏重构、肿瘤发生发展等发挥作用。目前 TRPC6 的基因突变已被证实与遗传性疾病(如局灶性节段性肾小球硬化症)有关<sup>[7]</sup>,同时也有研究提示其对食管癌的发展进程有促进作用<sup>[8]</sup>。

**1.2 TRPV** TRPV 是 TRP 家族中的香草家族<sup>[5]</sup>,其中 TRPV 1~4 可由植物中香草醛、辣椒素等激活,属于热敏感 TRP 通道。TRPV1 是迷走神经无髓鞘传入神经元的 C 纤维中高表达的疼痛、热传感器,在食管黏膜固有层、结肠等部位表达水平高,对酸敏感,与食管黏膜炎性反应、内脏高敏感有关<sup>[9]</sup>。而同亚族的 TRPV2 会在高温(>52°C)条件下被激活,其在支配胃肠道的内在抑制性运动和外在神经元中表达,有助于胃适应性松弛和小肠松弛,同时参与介导细胞存活、增殖、转移的信号通路,在不同类型的癌症中具有一定的致癌作用<sup>[10]</sup>。此外,TRPV4 在温度(>27°C)、机械刺激、花生四烯酸的代谢产物条件下激活,作为渗透压和机械压力的传感器,介导信号传导<sup>[4]</sup>。

**1.3 TRPM** TRPM 是 TRP 家族中的褪黑素家族<sup>[5]</sup>,由 8 个成员(TRPM1~8)组成。TRPM7 是正常组织和细胞中广泛表达的具有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的离子通道,在细胞和全身镁稳态中发挥重要作用。另外作为冷感受器的 TRPM8,选择性地表达在初级感觉神经元的亚群中,并且可以通过低温和化学物质(如薄荷醇<sup>[11]</sup>)激活,从而诱发感觉异常。还可通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  信号通路的激活、调节细胞在缺氧等应激条件下的耐受能力,参与调控肿瘤细胞的增殖、迁移和凋亡,参与肿瘤的发生发展<sup>[12]</sup>。

**1.4 TRPA** TRPA 是 TRP 家族中的锚蛋白型<sup>[5]</sup>,其中 TRPA1 是哺乳动物中 TRPA 家族的唯一成员,可被温度(<17°C)激活。TRPA1 存在于疼痛感受神经细胞膜上,调节促进长期反应和触发回避行为的疼痛感觉通路,因此阻断 TRPA1 功能有望减轻机体疼痛感,TRPA1 拮抗剂(如芥子油)或许可改善刺激性暴露引起的神经源性炎症反应。

## 2 TRP 通道与食管疾病的关系

众所周知,食管中有多种 TRP 通道蛋白表达,各自发挥着不同的作用,如传导信号、调控炎症介质等<sup>[1]</sup>。目前已发现多种 TRP 通道(TRPV1、TRPV2、TRPV4、TRPA1、TRPM7 和 TRPM8)与食管相关疾病密切相关,其在内脏高敏感、食管癌等疾病中已被广泛研究。对于内脏高敏感状态,TRP 通道蛋白首先充当外界刺激的感受器,同时可通过增加活化、降低激活阈值或改变传入递质的表达来调节机体对外界刺激的效应程度。除了外来刺激激活外,在组织损伤或炎症反应释放时内源性促炎介质可以激活 G 蛋白耦联受体超家族受体,导致 TRP 通道致敏和激活,从而放大疼痛和神经源性炎症反应<sup>[13]</sup>。在胃食管反流病、嗜酸性食管炎等食管高敏感状态下,食管中的伤害性刺激可以通过 TRPs 介导后脊髓和迷走传入神经并产生感觉异常<sup>[2,14]</sup>。而在肿瘤相关研究中发现<sup>[8,10]</sup>,TRP 通道参与了癌细胞的生长、增殖、迁移,在食管癌的发生和发展中起关键作用。

此外,也有研究证明在食管角质形成细胞中高表达的 TRPV4 参与食管损伤修复过程,其介导食管角化细胞的 ATP 释放,通过 ATP 降解产物腺苷作用于 A2B 腺苷受体,从而降低体外伤口愈合率<sup>[15]</sup>。

**2.1 胃食管反流病** 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是常见的消化系统疾病,全球患病率为 2.5%~51.2%,并有升高趋势<sup>[16]</sup>。GERD 临床主要表现为反酸、胃灼热、烧心等症状,多数患者临床症状是食管对酸的敏感性增加所致<sup>[17]</sup>,表现为内脏高敏感。GERD 不仅严重影响患者生活质量,而且增加了食管炎、食管狭窄、巴雷特食管和食管腺癌的发病风险。目前 GERD 的主要治疗局限于质子泵抑制剂等抗酸药物,对于难治性、PPI 耐药患者仍未有切实有效的治疗方式。近年来,越来越多的研究提示,TRP 通道参与了 GERD 的发生发展,这或许可以为 GERD 的临床治疗提供新思路。

目前有研究发现<sup>[18]</sup>,GERD 患者食管黏膜中 TRPV1 的表达水平增高,且根据 Ma 等<sup>[19]</sup>的研究报道,将食管上皮细胞暴露于酸性环境下(pH=5.0)会增加 TRPV1 的表达,同时导致 ATP 释放及炎症细胞因子 IL-8、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)和巨噬细胞炎症反应蛋白 1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )的上调,这表明 TRPV1 的活化与炎症反应密切相关。另外有研究发现<sup>[3,20]</sup>,TRPV1 拮抗剂会抑制食管迷走神经结/颈静脉神经元 C 纤维对酸诱导的作用,表明酸暴露或酸诱导引起的食管炎可能使初级感觉神经元敏感。TRPV1 的过度表达导致内脏感觉神经元的兴奋性增强形成食管高敏感状态,因此靶向作用于 TRPV1 通道的药物可能成为对常规治疗无反应的 GERD 患者的潜在治疗方法。

2021 年发表的一项研究发现,反流性食管炎大鼠模型的食管括约肌中 TRPV2 通道蛋白和神经生长因子的表达显著增加,口服 TRPV2 抑制剂曲尼司特可显著改善大鼠的体质量减轻、食管病变和上皮厚度等问题,结果表明,抑制性运动神经元中 TRPV2 的上调与食管炎模型中的食管括约肌松弛有关<sup>[21]</sup>。TRPV2 抑制剂可能有利于 GERD 的治疗,但其具体机制尚未可知,仍需要进一步研究。

Yu 等<sup>[11]</sup>研究发现,TRPM8 多在食管迷走神经 TRPV1 阳性的颈静脉神经元中表达,且 TRPM8 激动剂(薄荷醇)也选择性诱发颈静脉神经元(非结节神经元)C 纤维神经末梢的动作电位,阐述了 TRPM8 在食管感觉转导中的独特作用。2019 年 Banovcin 等<sup>[22]</sup>发现给予薄荷醇灌注后,健康受试者是相对不痛苦的冷感觉,而 GERD 患者则转变为相对痛苦的灼烧感。2022 年新发表的研究也提示灌注薄荷醇会降低食管上段基础压力,同时可以减少由食管内快速空气膨胀引起的二次蠕动的频率<sup>[23]</sup>。这些研究证据证实了 TRPM8 通道在改善食管感觉或食管痉挛的可行性,为 GERD 和食管痉挛等病症的临床治疗提供新方法。

**2.2 食管癌** 食管癌是我国高发肿瘤之一,据 2021 年全球癌症报告统计,2020 年全球约有食管癌新发病例 60.4 万例,死亡病例 50.4 万例,位居恶性肿瘤发病、死亡的第 7 位和第 6 位,其中东亚地区我国发病率最高<sup>[24]</sup>。因此,降低我国食管癌的发病率和病死率,成为当前亟待解决的重大公共卫生问题。食管癌

发病的内在机制仍在不断探索,目前已经证实 TRP 通道在食管癌的发生和发展中起关键作用。

Zhou 等<sup>[25]</sup>发现 TRPV2 通过影响 WNT/ $\beta$ -连环蛋白或基底细胞癌信号传导来调节肿瘤进展,对 62 例食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者的食管组织研究发现,TRPV2 在 ESCC 的过表达与食管癌预后不良有关,并提出将其作为早期切除 ESCC 患者的新型预后生物标志物和 ESCC 的新型治疗靶点。而 Huang 等<sup>[26]</sup>检测了一种非肿瘤性人食管鳞状细胞和 2 种食管鳞状细胞癌细胞,发现 TRPV1、TRPV2 和 TRPV4 蛋白在 ESCC 细胞中上调,TRPV1 和 TRPV4 的过度活化促进了 ESCC 细胞的增殖和迁移。以上作为热敏通道的 TRPVs 可能在食管鳞癌的发生发展中发挥关键作用。

同时目前已有多项研究证明,TRPM7 也在食管癌中发挥多种功能作用,包括肿瘤增殖、生长、迁移等。2017 年 Nakashima 等<sup>[27]</sup>发现与非肿瘤性食管上皮相比,虽然 ESCC 中的 TRPM7 蛋白表达增高,但抑制 TRPM7 表达却增加了 ESCC 的增殖、迁移和侵袭。Dou 等<sup>[28]</sup>研究发现,使用苯二氮草类麻醉剂咪达唑仑抑制 TRPM7 的表达后,有助于抑制下咽鳞状细胞癌细胞的生长和增殖,并能诱导 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 细胞周期阻滞和阻断视网膜母细胞瘤基因 (Rb) 的活化,特异性 TRPM7 激动剂缓激肽逆转了这种作用。因此 TRPM7 在不同食管癌细胞系的作用机制并不明确,仍需要探究其在食管癌中发挥的作用。此外,同亚系的 TRPM8 与食管癌也有相关性。Lan 等<sup>[29]</sup>研究发现,TRPM8 在食管癌样本和细胞系中过表达,进一步研究发现,TRPM8 过表达及 TRPM8 激动剂会诱导程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的表达,从而降低了 CD8<sup>+</sup> T 细胞对食管癌细胞的细胞毒性作用,解释了癌细胞免疫逃避的可能机制。

已有研究发现,TRPC6 在人食管鳞癌组织的表达明显高于正常食管组织,其调节细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度和周期蛋白依赖性激酶 1,抑制 TRPC6 会减少 ESCC 细胞钙信号传导并诱导细胞周期阻滞<sup>[30]</sup>。另外,在 2013 年发表的前瞻性临床研究中<sup>[31]</sup>,TRPC6 过表达与 ESCC 患者的预后不良相关,且在局部晚期 ESCC 中该通道高表达患者总体生存时间明显缩短。因此根据细胞 G<sub>2</sub>/M 期对辐照最敏感,或许使用 TRPC6 的抑制剂可作为有效的放射增敏剂,增强辐照的抗增殖作用,使新辅助放疗加 TRPC6 抑制剂有望成为局部晚期 ESCC 高 TRPC6 表达患者的特异性治疗策略。

**2.3 嗜酸性食管炎** TRPA1 是在伤害感受器中广泛表达的阳离子通道,在感觉神经元和伤害性传入纤维中选择性表达。Liu 等<sup>[14]</sup>发现在嗜酸性食管炎 (EoE) 豚鼠模型中,长时间的抗原攻击使食管感觉神经元和传入神经 C 纤维中的 TRPA1 敏感。而后续研究也发现<sup>[32]</sup>,使用 TRPA1 拮抗剂刺激腺苷 (腺苷诱导食管中枢性感觉致敏) A2 受体可以诱导结节 C 纤维致敏,提示 TRPA1 可能参与嗜酸性食管炎的发病过程<sup>[33]</sup>。然而最近一项研究发现,在质子泵抑制剂难治性食管反流患者中,食管动力无效患者与食管动力正常患者的潜在机械感受器 (包括 TRPA1、TRPV1、TRPV4) 的表达没有差异,提示潜在机械感受器的表达与食管收缩减弱无关<sup>[34]</sup>。由此看来,TRPA1 主要参在

食管的感觉性传导,而与食管运动方面联系较少,仍需进一步研究。

### 3 小结

近年来研究发现,在内脏高敏感状态下,TRP 通道主要作用是感觉传导和参与炎症反应,在疾病进一步发展、治疗和干预措施中已展现出明显的潜力;同时 TRP 通道是食管癌治疗的潜在靶点,其通路的抑制或激活可调控肿瘤细胞凋亡、增殖、转移,也可以根据其参与肿瘤细胞周期的机制,使用拮抗剂或激活剂辅助癌症患者临床治疗。目前 TRP 通道在食管相关疾病的分子机制仍需进一步探索,也应继续深入其与感觉神经元之间的传导机制和在肿瘤细胞发挥作用的具体途径,从而发现特异性的靶点来应对内脏高敏感和相关肿瘤的发生发展,为难治性 GERD、食管癌等患者提供更佳的治疗策略,进而改善预后。

### 参考文献

- [1] Diver MM, King JVL, Julius D, et al. Sensory TRP Channels in Three Dimensions [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2022, 91: 629-649. DOI: 10.1146/annurev-biochem-032620-105738.
- [2] Silva RO, Bingana RD, Sales TMAL, et al. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease [J]. *Neurogastroenterology and Motility: the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 2018, 30(8): e13340. DOI: 10.1111/nmo.13340.
- [3] Bujak JK, Kosmala D, Szopala IM, et al. Inflammation, cancer and immunity-implication of TRPV1 channel [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1087. DOI: 10.3389/fonc.2019.01087.
- [4] Li H. TRP channel classification [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 976: 1-8. DOI: 10.1007/978-94-024-1088-4\_1.
- [5] 吕小斌, 罗和生. TRP 离子通道家族和消化系统肿瘤相关性研究 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2021, 30(2): 194-198. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.02.016.
- [6] Moran MM. TRP channels as potential drug targets [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 309-330. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052832.
- [7] Chen X, Souch G, Demaree IS, et al. Transient receptor potential canonical (TRPC) channels: Then and Now [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1983. DOI: 10.3390/cells9091983.
- [8] 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]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, 9(10): 3802-3809. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.108.
- [9] 许智超, 年媛媛, 孟宪梅. TRPV1 信号通路的研究现状 [J]. *包头医学院学报*, 2021, 37(10): 62-65. DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2021.10.015.
- [10] Siveen KS, Nizamuddin PB, Uddin S, et al. TRPV2: A cancer biomarker and potential therapeutic target [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8892312. DOI: 10.1155/2020/8892312.
- [11] Yu X, Hu Y, Ru F, et al. TRPM8 function and expression in vagal sensory neurons and afferent nerves innervating guinea pig esophagus [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2015, 308(6): G489-G496. DOI: 10.1152/ajpgi.00336.2014.
- [12] 冷傲, 刘一谦. TRPM8 在肿瘤中的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*

- 志, 2022, 42(3): 721-725. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.030.
- [13] Balemans D, Boeckstaens GE, Talavera K, et al. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2017, 312(6): G635-G648. DOI: 10.1152/ajpgi.00401.2016.
- [14] Liu Z, Hu Y, Yu X, et al. Allergen challenge sensitizes TRPA1 in vagal sensory neurons and afferent C-fiber subtypes in guinea pig esophagus [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2015, 308(6): G482-G488. DOI: 10.1152/ajpgi.00374.2014.
- [15] Boudaka A, Saito CT, Tominaga M. Deletion of TRPV4 enhances in vitro wound healing of murine esophageal keratinocytes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11349. DOI: 10.1038/s41598-020-68269-8.
- [16] 展玉涛. 胃食管反流病诊治进展 [J]. *西南医科大学学报*, 2022, 45(2): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.003.
- [17] Yan Y, Xiang XL, Qian W, et al. Changes of neuronal activities after gut electrical stimulation with different parameters and locations in lateral hypothalamus area of obese rats [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34(4): 510-515. DOI: 10.1007/s11596-014-1307-z.
- [18] 杨勇. 瞬时受体电位香草酸亚型 1 及 5 羟色胺 4 在胃食管反流病中的表达及意义 [J]. *中国综合临床*, 2016, 32(8): 713-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2016.08.012.
- [19] Ma J, Altomare A, Guarino M, et al. HCl-induced and ATP-dependent upregulation of TRPV1 receptor expression and cytokine production by human esophageal epithelial cells [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2012, 303(5): G635-G645. DOI: 10.1152/ajpgi.00097.2012.
- [20] Yu X, Hu Y, Yu S. Effects of acid on vagal nociceptive afferent subtypes in guinea pig esophagus [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2014, 307(4): G471-G478. DOI: 10.1152/ajpgi.00156.2014.
- [21] Matsumoto K, Suenaga M, Mizutani Y, et al. Role of transient receptor potential vanilloid subtype 2 in lower oesophageal sphincter in rat acid reflux oesophagitis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 146(3): 125-135. DOI: 10.1016/j.jphs.2021.03.010.
- [22] Banovcin P, Duricek M, Zatkó T, et al. The infusion of menthol into the esophagus evokes cold sensations in healthy subjects but induces heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Dis Esophagus*, 2019, 32(11): doz038. DOI: 10.1093/dote/doz038.
- [23] Lei WY, Liang SW, Hung JS, et al. Effects of menthol on esophageal motility in humans: Studies using high-resolution manometry [J]. *Neurogastroenterology and Motility; the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 2022, 34(5): e14267. DOI: 10.1111/nmo.14267.
- [24] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [25] 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. DOI: 10.1007/s12032-014-0017-5.
- [26] Huang R, Wang F, Yang Y, et al. Recurrent activations of transient receptor potential vanilloid-1 and vanilloid-4 promote cellular proliferation and migration in esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(2): 206-225. DOI: 10.1002/2211-5463.12570.
- [27] Nakashima S, Shiozaki A, Ichikawa D, et al. Transient receptor potential melastatin 7 as an independent prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 1161-1167. DOI: 10.21873/anticancer.11429.
- [28] Dou Y, Li Y, Chen J, et al. Inhibition of cancer cell proliferation by midazolam by targeting transient receptor potential melastatin 7 [J]. *Oncology Letters*, 2013, 5(3): 1010-1016. DOI: 10.3892/ol.2013.1129.
- [29] Lan X, Zhao J, Song C, et al. TRPM8 facilitates proliferation and immune evasion of esophageal cancer cells [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(10): BSR20191878. DOI: 10.1042/BSR20191878.
- [30] Stoklosa P, Borgström A, Kappel S, et al. TRP channels in digestive tract cancers [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1877. DOI: 10.3390/ijms21051877.
- [31] 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. DOI: 10.1007/s12032-013-0607-7.
- [32] Brozmanova M, Mazurova L, Ru F, et al. Mechanisms of the adenosine A2A receptor-induced sensitization of esophageal C fibers [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2016, 310(3): G215-G223. DOI: 10.1152/ajpgi.00350.2014.
- [33] Suciu A, Popa SL, Dumitrascu DL. Upper gastrointestinal sensitization and symptom generation [J]. *Journal of Medicine and Life*, 2019, 12(4): 316-321. DOI: 10.25122/jml-2019-0111.
- [34] Sawada A, Lei WY, Zhang M, et al. Esophageal mucosal sensory nerves and potential mechanoreceptors in patients with ineffective esophageal motility [J]. *Neurogastroenterology and Motility; the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 2022, 34(2): e14205. DOI: 10.1111/nmo.14205.

(收稿日期: 2022-05-23)