

## · 最新医学综述 ·

## TRPV4 调控肿瘤发生发展的作用及机制研究进展

刘舰, 魏立彬 (通信作者\*)

(江苏省南京市鼓楼区童家巷 24 号中国药科大学玄武门校区, 江苏省肿瘤发生与干预重点实验室, 江苏 南京 210009)

**摘要:** 在肿瘤发生发展过程中, 钙信号动力学发生紊乱。瞬时受体电位离子通道 TRP 超家族是一类位于细胞膜上调节胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡的膜蛋白, 影响细胞的生长和运动。在癌症中 TRP 家族发挥着调节肿瘤细胞增殖与死亡平衡的作用。TRPV4 是 TRP 家族的一员, 被温度、渗透压、机械力和配体等刺激激活, 维持细胞正常的生理功能。TRPV4 影响肿瘤细胞的生长和运动表型, 参与肿瘤的发生发展, 成为癌症治疗的潜在靶点。本文就 TRPV4 在肿瘤发生发展中的作用及机制进行综述, 为 TRPV4 作为癌症治疗靶点提供思路和理论基础。

**关键词:** TRPV4;  $\text{Ca}^{2+}$ ; 癌症; 增殖; 转移

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.012.006

**本文引用格式:** 刘舰, 魏立彬. TRPV4 调控肿瘤发生发展的作用及机制研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(012): 27-34.

## The role and Mechanism of TRPV4 in Regulating Tumorigenesis and Development

LIU Jian, WEI Li-bin\*

(Xuanwumen campus, China Pharmaceutical University, No.24, tongjiaxiang, Gulou District, Nanjing, China, Jiangsu Key Laboratory of oncogenesis and intervention, Nanjing Jiangsu 210009)

**ABSTRACT:** Calcium signaling dynamics are disrupted in tumorigenesis and progression. The transient receptor potential ion channel (TRP) superfamily is a class of membrane proteins located on the cell membrane that regulates intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  balance and affects cell growth and motility. In cancer, the TRP family regulates the balance between tumor cell proliferation and death. As one of the TRP family, transient receptor potential ion channel subfamily V member 4 (TRPV4) is activated by various physical or chemical stimuli, such as heat, osmotic pressure, mechanical force, and ligands, thereby maintains the normal physiological function. TRPV4 affects the tumor cells proliferation, differentiation, apoptosis and migration capacity, and its abnormal expression and activation are involved in the cancer occurrence and development. Therefore, TRPV4 has the potential for targeting cancer therapy. This article reviews the role and mechanism of TRPV4 in tumorigenesis and progress, and provides the theoretical basis for TRPV4 as a cancer therapeutic target.

**KEY WORDS:** TRPV4;  $\text{Ca}^{2+}$ ; cancer; proliferation; metastasis

## 0 引言

肿瘤是人类健康的重大隐患。全球因癌症死亡的患者逐年上升, 显示出癌症治疗的复杂性和困难性。目前, 放疗、化疗、手术切除是癌症治疗的主要手段, 但耐药、转移、复发的产生成为癌症治疗失败的主要原因<sup>[1]</sup>。因此, 寻找毒性更小、药效更强、靶向性更好的化合物成为癌症研究者的重要课题。临床上出现的一些靶向药物如伊马替尼、索拉菲尼、PD-L1 抑制剂等主要靶向激酶或者膜表面受体, 是癌症治疗的重要手段<sup>[2,3]</sup>。离子通道作为一种重要的膜蛋白, 连接着细胞内外环境并在细胞功

能方面发挥着重要的生理作用<sup>[4]</sup>。近年来, 研究离子通道作为癌症治疗的靶点逐渐增加, 成为一个重要的研究方向。

作为第二信使,  $\text{Ca}^{2+}$  在生理上发挥着重要的功能, 如调节细胞增殖、死亡、运动等诸多过程<sup>[5]</sup>。在癌症中, 钙信号动力学广泛异常, 表现为细胞膜和细胞器上的钙离子通道表达发生变化, 同时也伴随着过度激活或抑制的现象, 影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、耐药和转移表型。靶向钙通道无疑为癌症治疗提供了重要手段。目前对钙信号的研究主要集中在膜系统上的离子通道, 如细胞膜上的

电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道和瞬时受体电位 (TRP) 超家族通道, 内质网储存  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 线粒体上的单向转运体等<sup>[6]</sup>。TRP 离子通道香草素 4 (TRPV4) 在不同的肿瘤中表达不同, 并且对癌症的进展发挥着不同的作用。因此, TRPV4 可能参与了癌症的发生和进展<sup>[7]</sup>。

TRPV4 是一种渗透钙离子的非选择性阳离子通道, 在生物学上参与渗透敏感性、温度敏感性和机械敏感性<sup>[8]</sup>。TRPV4 广泛存在人体的众多部位, 如肝脏、皮肤、肾脏等<sup>[9]</sup>。到目前为止, TRPV4 被报道与细胞的增殖、凋亡、迁移等生理功能相关。因此, TRPV4 的异常表达将影响人体的众多生理功能<sup>[7]</sup>。在癌症中, TRPV4 参与了肿瘤的发生和运动表型, 是治疗癌症的潜在靶点<sup>[10]</sup>。因此, 本文综述了 TRPV4 在肿瘤发生发展中的研究进展, 探讨 TRPV4 介导癌症转移的机制, 为 TRPV4 作为癌症治疗靶标提供思路与基础。

## 1 瞬时受体电位离子通道 (TRP) 家族

TRP 通道是细胞膜上主要通过  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  的非选择性阳离子通道。在结构上 TRP 通道有 6 个跨膜结构域, 且 N 端和 C 端在胞内<sup>[11]</sup>。分类上, 哺乳动物 TRP 通道可分为 7 个亚类, 分别为 TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPN、TRPML 和 TRPP<sup>[12]</sup>。分布上, TRP 通道主要分布在机体的各大系统<sup>[13]</sup>。

TRP 通道能够感知细胞内外配体化合物、温度和渗透压的变化, 调节细胞内离子水平的改变以调控细胞功能, 是一种重要的细胞传感器<sup>[14]</sup>。不同类别的 TRP 通道调节机制可能不同, 但大致上分为配体激活 (包括内源性配体和外源性配体) 和温度激活。不同的温度能够激活不同的 TRP 通道, 同样的, 不同温度敏感的 TRP 通道激活阈值也不相同, 如 TRPA1 被  $17^{\circ}\text{C}$  及以下的低温激活, TRPV4 被中等温度 ( $24^{\circ}\text{C}$ – $37^{\circ}\text{C}$ ) 激活。此外, TRP 通道的激活也可以由磷脂酶 C 介导<sup>[15]</sup>。

在癌症中, TRP 家族成员被证明与癌症的进展相关。如 TRPC5 蛋白表达升高与乳腺癌耐药相关, TRPC5 也通过缺氧诱导因子 1- $\alpha$ /Twist 信号促进结肠癌转移<sup>[16,17]</sup>。TRPA1 通过 ROS 敏感性, 诱导  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流, 导致细胞保护因子的上调而促进乳腺癌化学耐药的产生<sup>[18]</sup>。在这里, TRPV 家族成员—TRPV4 在许多肿瘤中异常表达, 与癌症的发生发展密切相关。

## 2 TRPV4 的结构与功能

TRPV 家族包括六个 TRPV 离子通道 (TRPV1–6), 且都是四聚体, 其中 V 代表香草素。在序列同源性上, TRPV 家族成员有一定的相似性, 但在  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^{+}$  的选择性上, 六个离子通道存在差异, 如 TRPV1–TRPV4 对  $\text{Ca}^{2+}$  具有中等的渗透性, 而 TRPV5–TRPV6 对  $\text{Ca}^{2+}$  则具有较高的渗透性<sup>[19]</sup>。TRPV4 因其具有渗透敏感性而调节细胞体积, 因此 TRPV4 离子通道开始被描述为一种细胞体积调节通道<sup>[20]</sup>。后来随着研究的深入, 发现 TRPV4 不仅仅具有渗透敏感性, 而且具有温度敏感性和机械敏感性, 被生理温度和机械应力激活<sup>[21–22]</sup>。

TRPV4 通道为四聚体, 871 个氨基酸, 每个单体有 6 个跨膜的  $\alpha$ -螺旋 (S1–S6)<sup>[8]</sup>。6 个 ANK 重复序列在 TRPV4 的 N 端, 维持离子通道的功能正常和蛋白间的相互作用, C 端则对外源性配体介导的 TRPV4 激活至关重要, C 端氨基酸的点突变导致 TRPV4 无法被  $4\alpha$ -PDD (一种 TRPV4 外源性配体激活剂) 激活<sup>[23]</sup>。介导  $\text{Ca}^{2+}$  的内流的孔隙在 TRPV4 的 S5 和 S6 结构域之间形成<sup>[24]</sup> (图 1)。温度、机械应力、外源性配体如佛波酯衍生物以及内源性配体能够激活 TRPV4, 维持渗透压稳定和信号传递<sup>[25]</sup>。

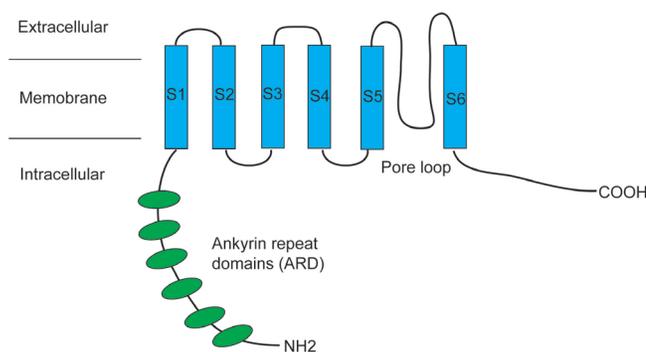


图 1 TRPV4 通道蛋白的结构

TRPV4 广泛表达于机体的各个部位, 如眼睛、耳朵、心血管系统、皮肤等, 对正常的器官结构和生理功能发挥着重要的作用<sup>[26]</sup>。在肾脏中, TRPV4 的表达有助于低渗条件下  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^{+}$  的重吸收, 在远曲小管 TRPV4 的表达, 则介导了流体中的钾离子分泌和钙离子的重吸收<sup>[27]</sup>。在气道系统中, TRPV4 在培养的人气道平滑肌细胞中表达, 并且发挥渗透压传感器的作用<sup>[28]</sup>。在泌尿系统中,  $4\alpha$ -佛波醇 12,13-二癸酸酯激活尿路上皮 TRPV4, 有助于改变大鼠膀胱反射<sup>[29]</sup>。当皮肤组

织受到物理和化学刺激时, TRPV4 的激活促进皮下成纤维细胞和内皮细胞的一系列反应, 表现出血管舒张和骨骼肌松弛<sup>[30]</sup>。总体来说, TRPV4 能够整合多种刺激, 包括温度、渗透压、机械应力、内源性和外源性配体, 介导  $Ca^{2+}$  信号, 产生一系列应答反应。

### 3 TRPV4 与肿瘤的发生进展

TRPV4 的表达水平在肺癌、肝癌、胃癌、胰腺癌中较高, 而在前列腺癌、食管癌中, 表达水平相对低于正常组织, 表明 TRPV4 参与了肿瘤的发生与发展, 但功能因肿瘤种类的不同而不同<sup>[7]</sup>。在机体内, 正常体温是激活 TRPV4 的重要条件, 一些炎症引起的温度上升可能激活 TRPV4。同时, 炎症环境下的炎性因子和花生四烯酸是 TRPV4 的内源性配体, 激活 TRPV4 从而介导  $Ca^{2+}$  内流, 对肿瘤的发生发展也具有重要意义。

#### 3.1 TRPV4 参与肿瘤细胞的发生与增殖

TRPV4 参与肿瘤细胞的发生增殖过程。增殖是重要的生物学行为, 肿瘤细胞表现的不受控制的增殖特性, 被众多研究者认为是由正常细胞转化而来<sup>[31]</sup>。因此, TRPV4 对机体正常细胞增殖能力的影响在癌症发生中发挥重要的作用。在肝脏中, 大鼠肝星状细胞(HSCT6)中的 TRPV4 mRNA 和蛋白水平能够被转化生长因子  $\beta 1$  诱导上调, 同时转化造血干细胞为肌成纤维细胞, 诱导肝纤维化和肝癌的发生<sup>[32,33]</sup>。因此, TRPV4 对肝癌的发生发展至关重要。在脑部, TRPV4 也参与了胶质瘤的恶性变异。少突胶质细胞前体细胞表达 TRPV4, 并且 GSK1016790A 介导 TRPV4 的激活能够促进少突胶质细胞前体细胞的增殖, 而 HC067047 则抑制了这一过程的发生<sup>[33]</sup>。在非小细胞肺癌中, GSK1016790A 激活 TRPV4 促进 A549 细胞的增殖并减少凋亡, 主要机制是由 Foxp3 介导的。非小细胞肺癌中 Foxp3 与 TRPV4 水平呈正相关, 敲低 TRPV4 或 HC-067047 显著降低 GSK1016790A 处理的非小细胞肺癌中 Foxp3 的表达, 同样敲低 Foxp3 也能够损害 TRPV4 激活产生的细胞增殖促进作用<sup>[34]</sup>。此外, 抑制 TRPV4 则能通过激活 PTEN 通路抑制结肠癌的发展<sup>[35]</sup>。相似的结果在口腔鳞状细胞癌中发现, 即通过 TRPV4/CaMKII/AKT 信号轴促进肿瘤细胞的生长<sup>[36]</sup>。

#### 3.2 TRPV4 调节肿瘤细胞的分化过程

TRPV4 参与肿瘤细胞的分化过程。分化过程的受阻, 则介导肿瘤的发生。在皮肤组织中, TRPV4 介导的  $Ca^{2+}$  影响细胞的生长和分化。在人类角质形成细胞系中, TRPV4 刺激释放了 IL-8, 进而下调 TRPV4 的表达, 这可能是皮肤癌发生的早期生物标志<sup>[37]</sup>。白血病细胞分泌生长分化因子 15 (GDF15) 能够重塑骨髓 (BM) 脂肪细胞为小脂肪细胞, 并与急性髓性白血病 (AML) 患者的不良预后相关。TRPV4 负性调节 GDF15 诱导的 BM 脂肪细胞重塑, 其机制主要是由于 GDF15 降低了 Forkhead box C1 (FOXC1) 的表达, 而 FOXC1 与 TRPV4 启动子结合, 这表明 FOXC1 参与 GDF15 对 TRPV4 的调节<sup>[38]</sup>。在核  $Ca^{2+}$  稳态或  $Ca^{2+}$  调节转录中, 发现非极化 Madin-Darby 犬肾细胞的细胞核中存在全长 TRPV4 通道。共聚焦  $Ca^{2+}$  成像显示 TRPV4 通道的激活增加了细胞质和核  $Ca^{2+}$ , 导致 TRPV4 与  $\beta$ -catenin 一起易位出细胞核,  $\beta$ -catenin 是 Wnt 信号通路中的一种转录调节因子, 在胚胎发生、器官发生和细胞稳态中至关重要<sup>[39]</sup>。因此, TRPV4 可能在肿瘤细胞中参与细胞分化的调节。

#### 3.3 TRPV4 调节肿瘤细胞的凋亡水平

凋亡对肿瘤的进展具有重要影响, 一方面, 凋亡控制着体内细胞分裂和死亡的平衡, 另一方面, 也监测着高增殖细胞的命运, 是癌症治疗的重要手段。TRPV4 能够调控肿瘤细胞的凋亡。在正常生理水平上, TRPV4 的敲低或药理抑制能够减少神经元的凋亡<sup>[40]</sup>。在肺癌中, GSK1016790A 激活 TRPV4 则能通过上调 p38 MAPK 信号通路诱导细胞凋亡<sup>[41]</sup>。在其他癌症如黑色素瘤细胞和乳腺癌细胞中, 也发现了 GSK1016790A 通过钙超载诱导癌细胞凋亡的现象<sup>[7]</sup>。在机制上, 激活 TRPV4 诱导的细胞凋亡, 主要由  $Ca^{2+}$ -钙蛋白酶介导的 caspase 信号通路来调控细胞凋亡, 这可能是 TRPV4 介导细胞凋亡的主要机制<sup>[7]</sup>。总体来说, TRPV4 调控的  $Ca^{2+}$  内流影响细胞的生存, 对癌症的发展有重要意义。

### 4 TRPV4 与转移

钙信号动力学不仅仅影响细胞的生长增殖特性, 也影响着细胞迁移运动能力。TRPV4 介导的  $Ca^{2+}$  在一定程度上对肿瘤细胞的转移过程产生

影响。许多文献表明, TRPV4 参与了癌症的转移过程。在高转移性的恶性黑色素瘤细胞中高表达 TRPV4, 同样的现象也在扩散的乳腺癌细胞中发现<sup>[7,42]</sup>。此外, 有文献表明, 在 HEK293 细胞中感染 TRPV4, 细胞的迁移能力显著增加<sup>[43]</sup>。TRPV4 通道的激活, 增加了肺动脉平滑肌细胞的钙离子浓度, 同时增加了该细胞的迁移反应, 这种效应被 TRPV4 抑制剂 HC067047 抑制<sup>[44]</sup>。在食管鳞状细胞癌, TRPV4 的过度激活促进了肿瘤细胞的增殖和迁移<sup>[45]</sup>。综上所述, TRPV4 的异常表达可能参与了癌症的转移过程。

转移是一个多步过程, 包括脱离、侵入、渗出、定植、生长<sup>[46]</sup>。但总体来说, 肿瘤细胞的成功转移少不了每一过程的实现, 因此, TRPV4 对每个过程的作用都可能对癌细胞的成功转移产生重要影响。但不管怎样, TRPV4 介导癌症转移的研究在诸多文献中报道, 涉及到了许多方面, 如上皮-间充质转化(EMT)、细胞骨架重塑、血管生成、炎症因子释放等。目前在临床上转移仍然是大多数癌症患者死亡的主要原因。因此, 明确 TRPV4 在肿瘤转移中的作用机制对癌症治疗具有重要意义。

#### 4.1 TRPV4 调节上皮间充质转化 (EMT) 并影响肿瘤细胞侵袭性

EMT 在癌症中的表现为 E-钙粘蛋白的丢失, N-钙粘蛋白和波形蛋白的表达增加, 形态上肿瘤细胞呈现梭形或纤维细胞样并表现出运动能力的增强<sup>[47]</sup>。TRPV4 介导 EMT 的发生。在正常小鼠原代角质形成细胞, TRPV4 的缺失阻止了基质刚度诱导的 EMT, 这种效应主要是通过介导 YAP/TAZ 的核易位相关。表明 TRPV4 作为一种基质硬度感受器, 介导 EMT 的产生<sup>[48]</sup>。癌症中, TRPV4 在膀胱癌中高表达, TRPV4 的抑制, 能够下调 E-钙粘蛋白水平, 同时通过激活 AKT 和黏着斑激酶, 进一步改变 E-钙粘蛋白的表达水平<sup>[49]</sup>。在胃癌细胞中 TRPV4 表达上调, 并且 TRPV4 过表达与更强的肿瘤侵袭能力、淋巴结转移、较差的生存期相关。敲低 TRPV4 可抑制胃癌细胞侵袭能力且通过下调 Snail 来调节 EMT<sup>[50]</sup>。在结肠癌细胞系中, TRPV4 敲低或药理学抑制降低了结肠癌细胞迁移和侵袭能力, 表现为 EMT 过程受损, AKT 活性的抑制。在机制上, TRPV4 促进了 ZEB1 的表达, 从而促进了 EMT 过程和侵袭性<sup>[51]</sup>。

在一项研究中, 利用 TRPV4 的选择性药理激活剂来评估钙流入在诱导 EMT 标记物中的直接作用。结果表明 TRPV4 在 MDA-MB-468 乳腺癌细胞中诱导的钙流入是 EMT 产生的重要部分, 且 TRPV4 的药理激活促进了乳腺癌细胞中各种 EMT 标志物的表达。这表明, 通过特定途径的钙流入足以触发 EMT 事件<sup>[52]</sup>。综上所述, TRPV4 通过钙信号介导 EMT 过程。同样, TRPV4 的持续激活, 肿瘤细胞转移抑制基因表达减少, 如激动小鼠乳腺癌细胞株 4T07 中 TRPV4 后, Fn1、Clu、Tubb2c 和 Spp1 细胞粘附相关抑癌基因的表达下降<sup>[42]</sup>。相反, 促进肿瘤侵袭能力增加的基因表达增加, 如基质金属蛋白酶 (MMPs) 在 TRPV4 的激活后蛋白水平显著上调, 而给与 TRPV4 拮抗剂 HC-067046 则显著抑制 MMP2/ MMP9 的表达<sup>[53]</sup>。总而言之, TRPV4 的高表达一方面通过 EMT 促进肿瘤转移, 另一方面, 通过调节转移相关基因的表达发挥癌症转移作用。

#### 4.2 TRPV4 调节细胞骨架动力学

TRPV4 的激活促进了胶质母细胞瘤细胞的迁移和侵袭。在分子上, TRPV4 在细胞突起处与骨架蛋白 -F-肌动蛋白强烈共定位并相互作用, 并且 TRPV4 通过 Cdc42/N-wasp 轴参与调节胶质母细胞瘤细胞中侵袭性伪足和丝状伪足的形成<sup>[54]</sup>。另外, TRPV4 也能通过 AKT/Rac1 信号加速胶质瘤迁移和侵袭, 因此, TRPV4 可能被认为是治疗胶质瘤的潜在靶点<sup>[55]</sup>。在子宫内膜癌中, TRPV4 和钙流入通过 RhoA/ROCK1 途径作用于细胞骨架, 从而调节癌细胞迁移<sup>[56]</sup>。在锚定非依赖特性时, TRPV4 通过影响 ERM (Ezrin, Radixin, and Moesin) 蛋白的磷酸化水平调节肿瘤细胞的硬度, 以及起泡运动来影响癌细胞的细胞骨架<sup>[42]</sup>。由于 Rac1、Cdc42、RhoA 为 GTPase 家族蛋白, 主要控制细胞骨架的组装和运动, 因此 TRPV4 主要通过影响 GTPase 介导肿瘤细胞的细胞骨架变化。总体来说, TRPV4 介导的钙信号调控原位灶点以及循环系统中癌细胞的细胞骨架动力学而影响转移。

#### 4.3 TRPV4 参与肿瘤血管生成

肿瘤细胞的生长发展依赖于血管系统的血液供应, 在肿瘤转移方面, 癌细胞的成功转移也必须有循环系统的存在<sup>[57]</sup>。因此, 血管生成对肿瘤细胞的转移也发挥重要的作用。TRPV4 介导了肿瘤

血管生成。与正常内皮细胞相比,人乳腺癌来源的内皮细胞表达更高的 TRPV4 蛋白且激活后可显著增强迁移能力<sup>[58]</sup>。在前列腺癌来源的内皮细胞中,TRPV4 的表达水平低于正常内皮细胞。单独使用 TRPV4 激动剂 GSK1016790A 可促进血管成熟,使血管内皮“正常化”,在与化疗药物顺铂联合使用时,增强化疗药物的通透性,最终抑制肿瘤生长<sup>[59]</sup>。在机制上,TRPV4 通道一方面可能通过维持细胞-细胞接触处的 VE-钙粘蛋白表达来调节肿瘤血管的完整性,另一方面可能通过负性调节 VEGFR2、p-ERK 和 MMP-9 表达来调控肿瘤血管的完整性<sup>[60]</sup>。此外,人肺癌的条件培养基能够下调正常内皮细胞 TRPV4 通道,并将之转化为肿瘤内皮细胞样表型,并通过肿瘤衍生的细胞外囊泡中 TRPV4 的下调激活 Rho/Rock/YAP/VEGFR2 通路在体外诱导异常血管生成<sup>[61]</sup>。总之,这些结果证实了 TRPV4 调控肿瘤血管的生成,靶向 TRPV4 介导的肿瘤血管生成应该在充分了解肿瘤微环境特异性的基础上进行。因此,深入的潜在机制需要进一步研究。

#### 4.4 TRPV4 介导炎症因子的释放

以缺氧、PH 低、慢性炎症、组织压力高为特征的肿瘤微环境,也控制着肿瘤细胞的转移<sup>[62]</sup>。在结肠癌和卵巢癌中,TRPV4 高表达与免疫调节相关通路密切相关,通过对来自 TCGA 的数据分析,高 TRPV4 表达与肿瘤免疫抑制状态相关,并且可能有助于肿瘤相关巨噬细胞的浸润<sup>[63]</sup>。炎症因子改变血管和淋巴管通透性,增加细胞渗漏<sup>[64]</sup>。TRPV4 在整个炎症过程中发挥作用。肿瘤微环境中的组织蛋白酶激活 TRPV4 和蛋白酶 2,介导炎症因子的释放,维持炎症反应的发展。同时,肿瘤微环境中释放的炎症因子,如 IL-1、IL-8、花生四烯酸等,能够促进肿瘤细胞 TRPV4 的开放<sup>[65]</sup>,因此,TRPV4—炎症因子的释放信号级联得以放大。另外,有文献报道,抑制 TRPV4 后,IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 炎症因子在椎间盘细胞的表达降低<sup>[66]</sup>。Scheraga 等实验证实,激活骨髓源性巨噬细胞中的 TRPV4 有利于炎症因子的释放<sup>[67]</sup>。总而言之,TRPV4 不仅仅招募免疫抑制细胞,而且作用于肿瘤细胞本身。因此,靶向 TRPV4 可以减少炎症因子的产生,抑制免疫抑制细胞的募集,最终改善肿瘤转移的相关微环境。

## 5 TRPV4 与其他

### 5.1 TRPV4 介导肿瘤痛觉

晚期肿瘤患者常常伴随着疼痛。在癌症引起的骨痛中,抗精神病药物喹硫平治疗组能够抑制骨痛,其中 TRPV4 表达水平下调,暗示了 TRPV4 是癌症疼痛管理的潜在靶标<sup>[68]</sup>。在癌症治疗中,常常伴随着神经性疼痛。在大鼠背根神经节,TRPV4 的表达介导了肿瘤神经性痛觉,而使用 TRPV4 抑制剂后剂量依赖性逆转神经性疼痛<sup>[69]</sup>。在机制上,炎性蛋白酶激活蛋白酶激活受体 2 (PAR2),启动了 TRPV4 调节的信号通路,这可能是产生疼痛的部分机制<sup>[70]</sup>。在头颈癌中,辐射相关疼痛可能是由于肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 激活感觉神经元上的瞬时受体电位离子通道介导,包括 TRPV4<sup>[71]</sup>。

### 5.2 TRPV4 与肿瘤细胞耐药

TRPV4 介导  $Ca^{2+}$  信号在肿瘤耐药方面发生紊乱,重塑  $Ca^{2+}$  信号可能有助于抗癌疗法产生的耐药性研究。TRPV4 在结肠腺癌和卵巢癌中高表达并与较差的总生存期相关。肿瘤相关巨噬细胞浸润水平与 TCGA 泛癌样本中的 TRPV4 表达呈正相关。同样,PD-L1、PD-1、CTLA4、LAG3 等免疫抑制基因在大多数肿瘤中也与 TRPV4 表达呈正相关,这可能是肿瘤细胞对顺铂和奥沙利铂的治疗产生耐药性的原因<sup>[63]</sup>。

## 6 结语

近年来,钙信号及相关通道蛋白在肿瘤进展中发挥显著作用,人们对这一研究方向越来越感兴趣。临床上应用的一些经典钙通道阻滞剂逐渐被应用到肿瘤领域。越来越多的钙通道蛋白被发现和研究,已有一部分钙通道抑制剂进入临床实验,并取得了较好的药理结果,这无疑为靶向钙通道蛋白带来鼓舞。因此,探索新的钙通道靶蛋白作用机制及发现毒性更小、药理效应更优的化合物成为科研工作者的重要方向。

TRPV4 在癌症中发挥诸多作用,调控肿瘤细胞增殖运动平衡,并在癌症的耐药性和肿瘤相关痛觉方面发挥作用。因此,研究 TRPV4 在肿瘤中的作用将对癌症治疗带来潜在的益处。总而言之,本文综述了 TRPV4 在肿瘤发生发展中的作用及其机制(图 2),为 TRPV4 作为抗肿瘤研究提供了重要思路 and 基础。

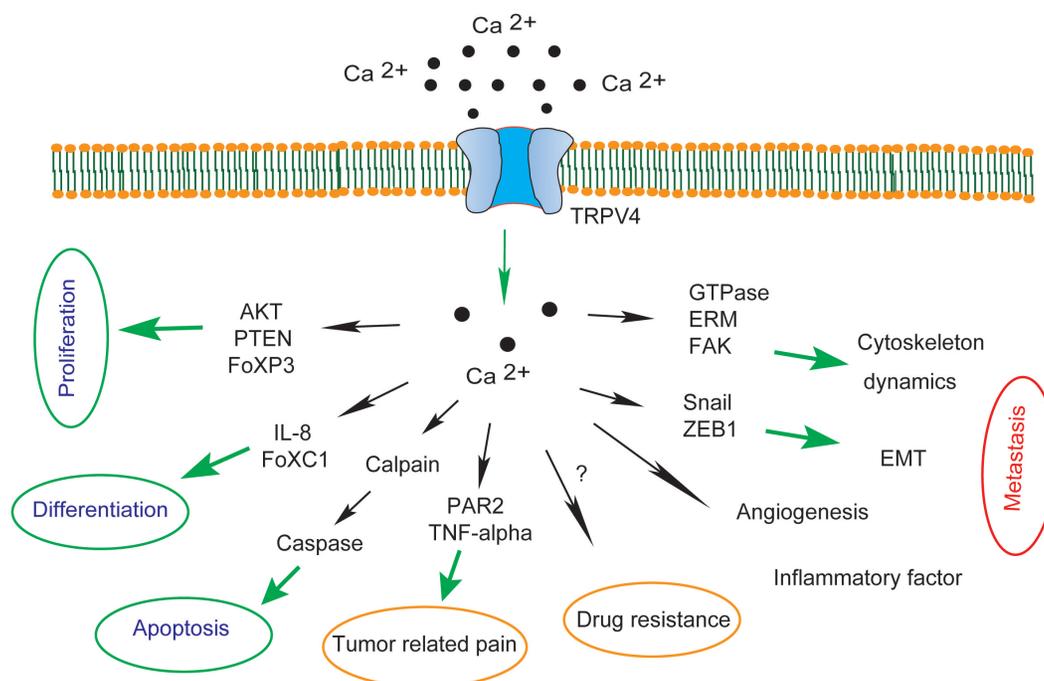


图2 TRPV4介导肿瘤细胞的发生发展机制图

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23).
- [3] Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97671-97682.
- [4] Marchi S, Giorgi C, Galluzzi L, et al. Ca<sup>2+</sup> Fluxes and Cancer [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1055-1069.
- [5] Clapham DE. Calcium signaling [J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1047-1058.
- [6] Monteith GR, McAndrew D, Faddy HM, et al. Calcium and cancer: targeting Ca<sup>2+</sup> transport [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(7): 519-30.
- [7] Yu S, Huang S, Ding Y, et al. Transient receptor potential ion-channel subfamily V member 4: a potential target for cancer treatment [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 497.
- [8] White JPM, Cibelli M, Urban L, et al. TRPV4: Molecular Conductor of a Diverse Orchestra [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(3): 911-973.
- [9] Shibasaki, Koji. TRPV4 ion channel as important cell sensors [J]. *J Anesth*, 2016, 30(6): 1014-1019.
- [10] Fiorio Pla A, Gkika D. Emerging role of TRP channels in cell migration: from tumor vascularization to metastasis [J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 311.
- [11] Nilius B, Owsianik G, Voets T, et al. Transient receptor potential cation channels in disease [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 165-217.
- [12] Kartik V, Craig M, Biochem A. TRP channels [J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 387-417.
- [13] Bertin S, Raz E. Transient Receptor Potential (TRP) channels in T cells [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(3): 309-319.
- [14] Banner KH, Igney F, Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(3): 371-384.
- [15] Inoue M, Fujita T, Goto M, et al. Presynaptic enhancement by eugenol of spontaneous excitatory transmission in rat spinal substantia gelatinosa neurons is mediated by transient receptor potential A1 channels [J]. *Neuroscience*, 2012, 210: 403-415.
- [16] Sousa D, Lima RT, Vasconcelos MH. Vasconcelos. Intercellular Transfer of Cancer Drug Resistance Traits by Extracellular Vesicles [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(10): 595-60.
- [17] Chen Z, Zhu Y, Dong Y, et al. Overexpression of TrpC5 promotes tumor metastasis via the HIF-1 $\alpha$ -Twist signaling pathway in colon cancer [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(19): 2439-2450.
- [18] Li B, Ren S, Gao D, et al. Photothermal Conjugated Polymer Nanoparticles for Suppressing Breast Tumor Growth by Regulating TRPA1 Ion Channels [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 11(8): e2102506.
- [19] Clapham DE, Julius D, Montell C, et al. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels [J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(4): 427-450.

- [20] Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, et al. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10):695-702.
- [21] O'Neil RG, Heller S. The mechanosensitive nature of TRPV channels[J]. *Pflugers Arch*, 2005, 451(1):193-203.
- [22] Deniz GA, Hyosang L, Tohko I, et al. Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4[J]. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22(15):6408-6414.
- [23] Watanabe H, Vriens J, Janssens A, et al. Modulation of TRPV4 gating by intra- and extracellular Ca<sup>2+</sup>[J]. *Cell Calcium*, 2003, 33(5-6):489-495.
- [24] Xu H, Fu Y, Tian W, et al. Glycosylation of the osmosensitive transient receptor potential channel TRPV4 on Asn-651 influences membrane trafficking[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(5):1103-1109.
- [25] Vincent F, Dunton MA. TRPV4 agonists and antagonists[J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(17):2216-2226.
- [26] Ryskamp DA, Frye AM, Phuong T, et al. TRPV4 regulates calcium homeostasis, cytoskeletal remodeling, conventional outflow and intraocular pressure in the mammalian eye[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:30583.
- [27] Taniguchi J, Tsuruoka S, Mizuno A, et al. TRPV4 as a flow sensor in flow-dependent K<sup>+</sup> secretion from the cortical collecting duct[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(2):667-673.
- [28] Jia Y, Wang X, Varty L, et al. Functional TRPV4 channels are expressed in human airway smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(2):272-278.
- [29] Birder L, Kullmann FA, Lee H, et al. Activation of urothelial transient receptor potential vanilloid 4 by 4 $\alpha$ -phorbol 12,13-didecanoate contributes to altered bladder reflexes in the rat[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(1):227-235.
- [30] Sokabe T, Fukumi-Tominaga T, Yonemura S, et al. The TRPV4 channel contributes to intercellular junction formation in keratinocytes[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(24):18749-18758.
- [31] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [32] Song Y, Zhan L, Yu M, et al. TRPV4 channel inhibits TGF- $\beta$ 1-induced proliferation of hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101179.
- [33] Dou C, Liu Z, Tu K, et al. P300 Acetyltransferase Mediates Stiffness-Induced Activation of Hepatic Stellate Cells Into Tumor-Promoting Myofibroblasts[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(8):2209-2221.
- [34] Pu JT, Zhang T, He KM, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 promotes the growth of non-small cell lung cancer by regulating Foxp3[J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(1):51-57.
- [35] Liu X, Zhang P, Xie C, et al. Activation of PTEN by inhibition of TRPV4 suppresses colon cancer development[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):460.
- [36] Fujii S, Tajiri Y, Hasegawa K, et al. The TRPV4-AKT axis promotes oral squamous cell carcinoma cell proliferation via CaMKII activation[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(2):311-323.
- [37] Fusi C, Materazzi S, Minocci D, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) is downregulated in keratinocytes in human non-melanoma skin cancer[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(9):2408-2417.
- [38] Yang S, Lu W, Zhao C, et al. Leukemia cells remodel marrow adipocytes via TRPV4-dependent lipolysis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(11):2572-2583.
- [39] Espadas-Álvarez H, Martínez-Rendón J, Larre I, et al. TRPV4 activity regulates nuclear Ca<sup>2+</sup> and transcriptional functions of beta-catenin in a renal epithelial cell model[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5):3599-3614.
- [40] Nazıroğlu M. A novel antagonist of TRPM2 and TRPV4 channels: Carvacrol[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(3):711-728.
- [41] Zhao Y, Wang J, Liu X. TRPV4 induces apoptosis via p38 MAPK in human lung cancer cells[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(12):10867.
- [42] Lee WH, Choong LY, Mon NN, et al. TRPV4 Regulates Breast Cancer Cell Extravasation, Stiffness and Actin Cortex[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27903.
- [43] Mrkonjić S, Garcia-Elias A, Pardo-Pastor C, et al. TRPV4 participates in the establishment of trailing adhesions and directional persistence of migrating cells[J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(10):2107-2119.
- [44] Martin E, Dahan D, Cardouat G, et al. Involvement of TRPV1 and TRPV4 channels in migration of rat pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *Pflugers Arch*, 2012, 464(3):261-272.
- [45] 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.
- [46] Majidpoor J, Mortezaee K. Steps in metastasis: an updated review[J]. *Med Oncol*. 2021, 38(1):3.
- [47] Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, et al. EMT in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2):128-134.
- [48] Sharma S, Goswami R, Zhang DX, et al. TRPV4 regulates matrix stiffness and TGF $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2):761-774.
- [49] Janssen DA, Hoenderop JG, Jansen KC, et al. The mechanoreceptor TRPV4 is localized in adherence

- junctions of the human bladder urothelium: a morphological study[J]. *J Urol*, 2011, 186(3):1121-1127.
- [50] Wang H, Zhang B, Wang X, et al. TRPV4 Overexpression Promotes Metastasis Through Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer and Correlates with Poor Prognosis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:8383-8394.
- [51] Zhang P, Xu J, Zhang H, et al. Identification of TRPV4 as a novel target in invasiveness of colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1264.
- [52] Azimi I, Robitaille M, Armitage K, et al. Activation of the Ion Channel TRPV4 Induces Epithelial to Mesenchymal Transition in Breast Cancer Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9417.
- [53] Villalta PC, Rocic P, Townsley MI. Role of MMP2 and MMP9 in TRPV4-induced lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(8):652-659.
- [54] Yang W, Wu PF, Ma JX, et al. TRPV4 activates the Cdc42/N-wasp pathway to promote glioblastoma invasion by altering cellular protrusions[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):14151.
- [55] Ou-Yang Q, Li B, Xu M, et al. TRPV4 promotes the migration and invasion of glioma cells via AKT/Rac1 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2):876-881.
- [56] Li X, Cheng Y, Wang Z, et al. Calcium and TRPV4 promote metastasis by regulating cytoskeleton through the RhoA/ROCK1 pathway in endometrial cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):1009.
- [57] Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth[J]. *Semin Cancer Biol*, 1992, 3(2):65-71.
- [58] Fiorio Pla A, Ong HL, Cheng KT, et al. TRPV4 mediates tumor-derived endothelial cell migration via arachidonic acid-activated actin remodeling[J]. *Oncogene*, 2012, 31(2):200-212.
- [59] Adapala RK, Thoppil RJ, Ghosh K, et al. Activation of mechanosensitive ion channel TRPV4 normalizes tumor vasculature and improves cancer therapy[J]. *Oncogene*, 2016, 35(3):314-322.
- [60] Kanugula AK, Adapala RK, Jamaiyar A, et al. Endothelial TRPV4 channels prevent tumor growth and metastasis via modulation of tumor angiogenesis and vascular integrity[J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(3):647-656.
- [61] Guarino B, Katari V, Adapala R, et al. Tumor-Derived Extracellular Vesicles Induce Abnormal Angiogenesis via TRPV4 Downregulation and Subsequent Activation of YAP and VEGFR2[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:790489.
- [62] Jain RK. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17):2205-2218.
- [63] Wang K, Feng X, Zheng L, et al. TRPV4 is a Prognostic Biomarker that Correlates with the Immunosuppressive Microenvironment and Chemoresistance of Anti-Cancer Drugs[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:690500.
- [64] Borsig L, Wolf MJ, Roblek M, et al. Inflammatory chemokines and metastasis--tracing the accessory[J]. *Oncogene*, 2014, 33(25):3217-3224.
- [65] Zhao P, Lieu T, Barlow N, et al. Cathepsin S causes inflammatory pain via biased agonism of PAR2 and TRPV4[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(39):27215-27234.
- [66] Walter BA, Purmessur D, Moon A, et al. Reduced tissue osmolarity increases TRPV4 expression and pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc cells[J]. *Eur Cell Mater*, 2016, 32:123-136.
- [67] Scheraga RG, Abraham S, Niese KA, et al. TRPV4 Mechanosensitive Ion Channel Regulates Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophage Phagocytosis[J]. *J Immunol*, 2016, 196(1):428-436.
- [68] Heo MH, Kim JY, Hwang I, et al. Analgesic effect of quetiapine in a mouse model of cancer-induced bone pain[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(6):1069-1074.
- [69] Maqboul A, Elsadek B. Expression profiles of TRPV1, TRPV4, TLR4 and ERK1/2 in the dorsal root ganglionic neurons of a cancer-induced neuropathy rat model[J]. *PeerJ*, 2018, 6:4622.
- [70] Darby WG, Grace MS, Simpson KJ, et al. A Functional Kinase Short Interfering Ribonucleic Acid Screen Using Protease-Activated Receptor 2-Dependent Opening of Transient Receptor Potential Vanilloid-4[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2018, 16(1):15-26.
- [71] Price ML, Lai YE, Marcus KL, et al. Early radiation-induced oral pain signaling responses are reduced with pentoxifylline treatment[J]. *Vet Radiol Ultrasound*, 2021, 62(2):255-263.