

[18] Basu S, Ravi B, Kant R. Interstitial laser hyperthermia, a new method in the management of fibroadenoma of the breast: a pilot study[J]. Lasers Surg Med, 1999,25(2):148 – 152.

[19] Liu G, Zhang Y, Hu E, et al. Feasibility and efficacy of microwave ablation for treating breast fibroadenoma[J]. Int J Hyperthermia, 2021,38(1):471 – 478.

[20] Kerbage Y, Betrouni N, Collinet P, et al. Laser interstitial thermo-therapy application for breast surgery: current situation and new trends [J]. Breast, 2017,33:145 – 152.

[21] Dowlatshahi K, Wadhwani S, Alvarado R, et al. Interstitial laser therapy of breast fibroadenomas with 6 and 8 year follow-up[J]. Breast J, 2010,16(1):73 – 76.

[22] Bogach J, Shakeel S, Wright FC, et al. Phyllodes tumors: a scoping review of the literature[J]. Ann Surg Oncol, 2022,29(1):446 – 459.

[收稿日期 2021 – 10 – 29][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式
彭晓琳,赵 璐,宋 牧. 激光消融辅助小切口治疗乳腺巨大纤维腺瘤四例[J]. 中国临床新医学,2022,15(2):168 – 171.

新进展综述

瞬时受体电位香草酸亚型 1 受体介导疼痛的
机制和治疗应用研究进展

程旭韬(综述), 华 震(审校)

基金项目: 北京医院临床研究“121 工程”项目(编号:BJ-2020-168)

作者单位: 100005 北京,北京医院麻醉科,北京协和医学院研究生院

作者简介: 程旭韬,在读硕士研究生,研究方向:慢性疼痛诊疗。E-mail:ext2018@foxmail.com

通信作者: 华 震,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:慢性疼痛诊疗。E-mail:hua1013@163.com

[摘要] 瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 自首次成功克隆以来作为与疼痛密切相关的伤害性感受器而备受关注,其分子结构与生理功能、分布特征、激活与抑制等得到广泛研究。TRPV1 受体参与炎症、脂质氧化等生物过程也与疼痛息息相关。多种内、外源性增敏剂或抑制剂可调节 TRPV1 通道敏感性,从而介导疼痛信号传导。TRPV1 还可能通过细胞内钙超载等机制导致伤害性感受器的消融,这可能是镇痛治疗的一种潜在有效途径。该文旨在对 TRPV1 受体介导疼痛的相关机制及其应用研究进展作一综述。

[关键词] 瞬时受体电位香草酸亚型 1; 辣椒素受体; 慢性疼痛; 伤害性感受器

[中图分类号] R 614 [文献标识码] A [文章编号] 1674 – 3806(2022)02 – 0171 – 05

doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2022.02.18

Research progress on the mechanism of transient receptor potential vanilloid 1 receptor mediating pain and the therapeutic application CHENG Xu-tao, HUA Zhen. Graduate School of Peking Union Medical College, Department of Anesthesiology, Beijing Hospital, Beijing 100005, China

[Abstract] Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) has attracted much attention as a nociceptor closely related to pain since its first successful cloning, and its molecular structure, physiological function, distribution characteristics, activation and inhibition have been widely studied. TRPV1 receptor is also closely related to pain in terms of its involvement in biological processes such as inflammation and lipid oxidation. A variety of endogenous and exogenous sensitizers or inhibitors can modulate the sensitivity of TRPV1 channel, thus mediating pain signal transmission. TRPV1 may also lead to the ablation of nociceptors through intracellular calcium overload and other mechanisms, which may be a potential effective approach in the treatment of pain. The aim of this paper is to review the research progress on the related mechanisms and the applications of TRPV1 receptor in mediating pain.

[Key words] Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1); Capsaicin receptor; Chronic pain; Nociceptors

瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1), 又名香草酸受体或辣椒素受体, 由大卫·朱利叶斯等人于 1997 年从背根神经节细胞中首次成功克隆, 并作为哺乳动物的温度感受器和关键伤害性感受器, 这立即引起了人们的极大关注^[1]。TRPV1 参与了许多重要的病理生理过程, 如体温调节、脂肪生成、胃食管反流、过敏性接触性皮炎、哮喘、炎症、肿瘤等^[1]。TRPV1 可被辣椒素的活性成分激活, 引起灼痛感, 伴有局部血管扩张和炎症。TRPV1 受体通道激活时打开非选择性阳离子通道, 允许 Ca^{2+} 和 Na^{+} 进入, 由此产生的去极化被电压门控钠通道感知和放大, 从而启动动作电位, 将疼痛信号传导到脊髓的背角, 最终传递到大脑^[2]。慢性疼痛的患病率较高, 部分患者生活自理受到严重影响^[3]。疼痛问题加重了公共卫生医疗负担, 影响患者生活质量。TRPV1 通道的激活与抑制、致敏与脱敏以及其介导的下游元件细胞内信号级联反应与炎症疼痛、神经病理性疼痛等密切相关, 具有替代阿片类药物镇痛的潜在作用, 被认为是治疗疼痛的新思路。

1 TRPV1 受体的分子结构和生理功能

TRPV1 受体是由同源四聚体构成的配体门控的非选择性阳离子通道, 每个亚基主要由 6 个跨膜结构、细胞质内的 C 端和 N 端固有无序区组成。其中第 5、第 6 跨膜结构之间形成成孔环, 4 个相同的亚基的成孔环最终形成一个对阳离子和水分子具有渗透性的通道。N 端和 C 端固有无序区在 TRPV1 通道的功能调节中发挥重要作用^[4]。N 端包含 6 个锚蛋白重复结构域(ankyrin repeat domain, ARD), 其上有钙调蛋白(calmodulin, CaM)和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的共同结合位点, ATP 与 TRPV1 的 ARD 部位结合后, 通道被敏化, 启动 Ca^{2+} 内流, 激活 CaM, CaM 接着取代共同结合位点上的 ATP, 使通道重新进入失活状态^[5-6]。 Ca^{2+} 内流还可通过磷脂酶 C 通路使 TRPV1 脱敏^[7-8]。这是一种自我保护机制, 防止钙内流过载而启动一系列级联反应诱导细胞凋亡。C 端的 34 肽重复序列结构域上存在磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2)结合位点, 与 PIP2 结合引起 C 端的 34 肽重复序列结构域和 TM6 形成的结构构象重排, 从而上调 TRPV1 受体的活性^[7]。TRPV1 受体可被温度($t > 43\text{ }^{\circ}\text{C}$)、细胞外 pH($\text{pH} < 6.0$)以及大量的内源性和外源性配体激活。有研究总结了过去十年中发现的内、外源性 TRPV1 激动剂, 其中内源性激动剂有多不饱和脂肪酸衍生物羟基二十碳五烯酸、环氧二十碳三烯酸、内

源性大麻素、阿南酰胺、催产素等; 外源性激动剂有辣椒素、胡椒碱、树脂毒素、吴茱萸碱等^[9]。细胞环境中的多种效应因子可影响 TRPV1 通道的活性。如激酶磷酸化、磷酸酶去磷酸化、脂质、神经递质、趋化因子、细胞因子等可使 TRPV1 受体处于敏化或去敏化状态, 影响配体与通道结合的亲和力和选择性^[10]。TRPV1 最初被发现在背根神经节、三叉神经节和迷走神经节的中小型神经元中显著表达, 后来被证实其不仅表达于初级感觉神经末梢、脑等神经组织, 而且存在于其他非神经组织(如 CD4^{+} T 细胞、脑血管内皮细胞、气道平滑肌细胞、肿瘤细胞), 在免疫调节、血管舒张、癌细胞生长方面具有一定作用^[11-12]。

2 TRPV1 受体敏感性与疼痛信号转导

伤害性感受器受到伤害性刺激时敏感性增加的过程被称为敏化或痛觉过敏, 伤害性感受器的敏化是引起各种形式疼痛的核心病理过程。TRPV1 受体敏感性由多种介质介导, 如缓激肽、ATP、降钙素基因相关肽、神经生长因子、脂氧合酶代谢物、前列腺素、胰岛素、PIP2 等, 通过调节 TRPV1 通道功能和膜表达而参与外周感觉^[13-14]。例如, ATP 可直接结合 TRPV1 受体使其致敏, 也可以促进磷脂酶 C 分解 PIP2 间接使其致敏^[15]; 当缓激肽结合其受体(BK2)时, 可通过磷脂酶 C 通路使 TRPV1 受体致敏, 而这个过程产生的脂氧合酶代谢物(如 12-脂氧合酶)也是 TRPV1 受体的直接激动剂; 神经生长因子结合酪氨酸激酶后激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), 启动下游元件, 将 TRPV1 受体 N 端上的酪氨酸 Y200 磷酸化, 导致 TRPV1 受体更容易插入细胞膜, 增加膜表面受体数量^[16]; 同时, 酪氨酸激酶受体还激活蛋白激酶 $\text{C}\epsilon$ (PKC ϵ), 后者将 TRPV1 受体上的 Ser502 和 Ser800 位点磷酸化, 导致 TRPV1 增敏^[16-17]。研究表明, TRPV1 受体含有多个磷酸化位点, 可被蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 和非受体酪氨酸激酶等磷酸化而致敏^[18]。有学者发现, 在神经病理性疼痛模型中, 大量 PKC ϵ 从传入神经末梢转运到伤害性感受器的质膜, 可能通过致敏 TRPV1 受体而增强疼痛的转导。因此, 蛋白激酶 C-TRPV1 环节可能对神经病理性疼痛有重要的治疗作用^[17]。此外, 内源性 γ -氨基丁酸(GABA)结合 GABAB1 受体能够抑制蛋白激酶 C 介导下的 TRPV1 敏化。由此推测, 通过促进外周 GABA 的释放可能是治疗疼痛的潜在途径^[19]。

3 TRPV1 介导炎性疼痛的机制

TRPV1 激活后分泌促炎性神经肽, 如 P 物质和降钙素基因相关肽, 通过调节白细胞迁移和血浆外

渗而促进炎症反应^[20]; TRPV1 还参与内皮细胞屏障功能的损害:其介导的 Ca^{2+} 内流激活肌球蛋白轻链激酶信号通路,从而重排细胞骨架,增加内皮通透性,促进炎症细胞的激活和组织水肿^[21]。这些促炎性神经肽本身是 TRPV1 受体的致敏剂。同时,受损组织和免疫细胞释放细胞因子和其他促炎症因子(如缓激肽、ATP 和生长因子),它们可直接导致 TRPV1 致敏、过度激活,形成恶性循环。脊髓 TRPV1 能够激活脊髓星形胶质细胞,其机制尚不明确。脊髓星形胶质细胞激活是各种疼痛状态的典型标志,如炎症性疼痛、神经病理性疼痛等^[22-23]。星形胶质细胞通过招募促炎细胞因子等神经胶质递质(如白介素-1 β 、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α)来刺激脊髓背角神经元,增强疼痛信号的转导^[24]。如前列腺素 E_2 通过结合其 EP4 受体可以激活背根神经节的神经元中的 TRPV1 通道,引起小鼠的脊髓超敏反应^[25]。炎症或器官损伤可引起脂质过氧化反应,在这个过程当中,多不饱和脂肪酸被过氧化反应后生成醛,如 4-羟基壬烯醛,它可与多种蛋白质结合形成蛋白加合物,激活 TRPV1 受体,导致促炎介质的释放,从而推动细胞损伤引起的病理生理过程,包括炎症疼痛和器官再灌注损伤^[26]。为了拮抗脂质氧化的有害代谢产物,人们开发了载脂蛋白 A-I 模拟肽(如小肽 D-4F),它可阻断 4-羟基壬烯醛诱导的 TRPV1 通道的钙内流。实验表明,当 D-4F 全身应用时,能抑制辣椒素、4-羟基壬烯醛诱发的啮齿动物过敏反应^[27]。

4 TRPV1 的神经消融作用治疗疼痛

TRPV1 受体是与热、痛密切相关的伤害性感受器,在温度 $>43\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时激活,参与体温调节。直接阻断 TRPV1 具有显著的镇痛作用,同时会引起严重的副作用,如体温过高,导致 TRPV1 抑制剂在临床试验中失败^[14]。目前研究较多的是利用 TRPV1 激动剂使伤害性感受器脱敏和神经消融来实现镇痛作用。辣椒素是从辣椒中提取的辛辣成分,是 TRPV1 特异性激动剂,局部注射辣椒素可直接激动 TRPV1 受体,引起疼痛感受。而受体激活后处于短暂的不应期,表现为该部位对伤害性刺激的反应持续减弱的脱敏状态。辣椒素诱导的 TRPV1 受体脱敏的主要机制是 CaM 结合、钙调神经磷酸酶去磷酸化以及 PIP_2 的降解^[18,28]。然而,辣椒素治疗疼痛的长期疗效是通过伤害性感受器的消融来实现的,其机制尚不完全清楚,可能与 TRPV1 激活后细胞内 Ca^{2+} 蓄积引起一系列神经毒性作用有关^[29]。据推测,辣椒素诱导内质网应激导致细胞内 Ca^{2+} 水平升高,激活钙蛋白酶导

致细胞凋亡;此外,细胞内 Ca^{2+} 的积累还导致线粒体通透性转换孔的开放和活性氧的生成,前者可能通过释放细胞色素 C 激活半胱氨酸蛋白酶-3 导致细胞凋亡^[30-31]。这种神经末梢的消融是可逆的,需要数周至数月逐渐恢复,其恢复过程类似于轴突的再生^[28];期间痛觉阈值会暂时性提高,因此能应用于镇痛的治疗中。如长期以来,局部低浓度(0.025% ~ 0.1%)的辣椒素以非处方药的形式被用来治疗疼痛;合成辣椒素 CNTX-4975 用于治疗慢性中重度骨关节炎相关膝关节炎患者,能够获得 12 ~ 24 周的疼痛缓解^[32]。含较高浓度(8%)的辣椒素真皮贴片被批准用于带状疱疹后神经痛和足部糖尿病周围神经病变,在减轻神经病理性疼痛强度方面与其他中枢活性药物(如普瑞巴林)一样有效^[33]。一项荟萃分析发现,低浓度($<1\%$)辣椒素乳膏对神经病理性疼痛无效;高浓度的辣椒素乳膏对腹股沟疝修补术后的持续性疼痛也无效^[34]。尽管辣椒素的神经消融作用在理论上能够缓解、治疗疼痛,但其应用领域、有效性和安全性仍需进一步研究。有学者设计出一种肽类正变构调节剂,能结合到 TRPV1 通道的 ARD 结构,增强受体对激动剂的敏感性,导致更多的 Ca^{2+} 内流,从而构成了局部钙超载和镇痛的基础^[35]。该调节剂本身没有激动剂的活性,因而能在自然条件下出现疼痛时选择性地靶向消融伤害感受器,这可能是其未来在镇痛领域中应用的一个潜在优势。总之,目前辣椒素治疗疼痛的研究比较有限,还需要更多的证据。辣椒素临床应用的主要问题是注射后的急性疼痛,但可通过预先给予局麻药如利多卡因、局部冷处理来减轻。值得注意的是,局部应用辣椒素的浓度过高会导致表达 TRPV1 受体的背根神经节发生神经元迟发性、永久性损伤。

5 结语

尽管目前临床镇痛治疗已有了较大的进展,但对中度甚至重度的顽固性疼痛患者,如何有效地管理疼痛仍是临床医师和科研人员面临的一个挑战。TRPV1 是一个镇痛药物开发靶点。在临床试验中,TRPV1 通道的药理学抑制作用有效地缓解了几种类型的疼痛,但系统地施用 TRPV1 抑制剂会导致高热等副作用。于是研究转到增强 TRPV1 活性使表达 TRPV1 的痛觉神经末梢失活和消融,从而实现持久性、可逆性镇痛的新模式。如局部注射低浓度的辣椒素对多种形式的疼痛起到一定的作用,但应注意到应用高浓度的辣椒素或树脂毒素会导致神经元永久性损伤的问题。此外,辣椒素激活 TRPV1 受体时

会产生灼痛感,可能限制了患者的依从性。TRPV1受体的正变构激活剂、脱敏剂有望成为镇痛的新途径,但目前还处于动物实验阶段,还需要更多的研究来发掘 TRPV1 通路治疗疼痛的巨大潜力。

参考文献

- [1] Storozhuk MV, Moroz OF, Zholos AV. Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral systems[J]. Biomed Res Int, 2019,2019: 5806321.
- [2] Lawrence GW, Zurawski TH, Dong X, et al. Population coding of capsaicin concentration by sensory neurons revealed using Ca^{2+} imaging of dorsal root ganglia explants from adult pirt-GCaMP3 mouse[J]. Cell Physiol Biochem, 2021,55(4):428–448.
- [3] Fayaz A, Croft P, Langford RM, et al. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies[J]. BMJ Open, 2016,6(6):e010364.
- [4] Goretzki B, Guhl C, Tebbe F, et al. Unstructural biology of TRP ion channels: the role of intrinsically disordered regions in channel function and regulation[J]. J Mol Biol, 2021,433(17):166931.
- [5] Gladkikh IN, Sintsova OV, Leychenko EV, et al. TRPV1 ion channel: structural features, activity modulators, and therapeutic potential[J]. Biochemistry (Mosc), 2021,86(Suppl 1):S50–S70.
- [6] Benítez-Angeles M, Morales-Lázaro SL, Juárez-González E, et al. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(10):3421.
- [7] Poblete H, Oyarzún I, Olivero P, et al. Molecular determinants of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ($\text{PI}(4,5)\text{P}_2$) binding to transient receptor potential V1 (TRPV1) channels[J]. J Biol Chem, 2015, 290(4):2086–2098.
- [8] Rohacs T. Phosphoinositide regulation of TRPV1 revisited[J]. Pflugers Arch, 2015,467(9):1851–1869.
- [9] Li L, Chen C, Chiang C, et al. The impact of TRPV1 on cancer pathogenesis and therapy: a systematic review[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8):2034–2049.
- [10] Winter Z, Buhala A, Ötvös F, et al. Functionally important amino acid residues in the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ion channel—an overview of the current mutational data[J]. Mol Pain, 2013,9:30.
- [11] Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, et al. Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice[J]. J Bone Miner Metab, 2018,36(3): 274–285.
- [12] Marrone MC, Morabito A, Giustizieri M, et al. TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice[J]. Nat Commun, 2017,8:15292.
- [13] Fernández-Carvajal A, González-Muñiz R, Fernández-Ballester G, et al. Investigational drugs in early phase clinical trials targeting thermotransient receptor potential (thermoTRP) channels[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020,29(11):1209–1222.
- [14] Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-targeted drugs in development for human pain conditions[J]. Drugs, 2021,81(1):7–27.
- [15] Lishko PV, Procko E, Jin X, et al. The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity[J]. Neuron, 2007,54(6):905–918.
- [16] Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels[J]. EMBO J, 2005,24(24):4211–4223.
- [17] Cui W, Wu H, Yu X, et al. The calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit: interactional targets in primary sensory neurons and role in neuropathic pain[J]. Front Cell Neurosci, 2021,15:699731.
- [18] Shuba YM. Beyond neuronal heat sensing: diversity of TRPV1 heat-capsaicin receptor-channel functions[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 14:612480.
- [19] Hanack C, Moroni M, Lima WC, et al. GABA blocks pathological but not acute TRPV1 pain signals[J]. Cell, 2015,160(4):759–770.
- [20] Liu Y, Liu W, Wang X, et al. Dexmedetomidine relieves acute inflammatory visceral pain in rats through the ERK pathway, Toll-like receptor signaling, and TRPV1 channel[J]. J Mol Neurosci, 2018,66(2): 279–290.
- [21] Zergane M, Kuebler WM, Michalick L. Heteromeric TRP channels in lung inflammation[J]. Cells, 2021,10(7):1654.
- [22] Choi HS, Roh DH, Yoon SY, et al. The role of spinal interleukin-1 β and astrocyte connexin 43 in the development of mirror-image pain in an inflammatory pain model[J]. Exp Neurol, 2017,287(Pt 1): 1–13.
- [23] Jung Y, Lee JH, Kim W, et al. Anti-allodynic effect of Buja in a rat model of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via spinal astrocytes and pro-inflammatory cytokines suppression[J]. BMC Complement Altern Med, 2017,17(1):48.
- [24] Lee JH, Ji H, Ko SG, et al. JI017 attenuates oxaliplatin-induced cold allodynia via spinal TRPV1 and astrocytes inhibition in mice[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(16):8811.
- [25] Liu S, Wang Q, Li Z, et al. TRPV1 channel activated by the PGE2/EP4 pathway mediates spinal hypersensitivity in a mouse model of vertebral endplate degeneration[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:9965737.
- [26] Hellenthal KEM, Brabenec L, Gross ER, et al. TRP channels as sensors of aldehyde and oxidative stress[J]. Biomolecules, 2021,11 (10):1401.
- [27] Oehler B, Brack A, Blum R, et al. Pain control by targeting oxidized phospholipids: functions, mechanisms, perspectives[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021,11:613868.
- [28] Vyklický L, Nováková-Tousová K, Benedikt J, et al. Calcium-dependent desensitization of vanilloid receptor TRPV1: a mechanism possibly involved in analgesia induced by topical application of capsaicin[J]. Physiol Res, 2008,57(Suppl 3):S59–S68.
- [29] Chung MK, Campbell JN. Use of capsaicin to treat pain: mechanistic and therapeutic considerations[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2016, 9(4):66.
- [30] Kim SR, Lee DY, Chung ES, et al. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates cell death of mesencephalic dopamin-

ergic neurons in vivo and in vitro[J]. J Neurosci, 2005,25(3): 662-671.

[31] Lee MJ, Kee KH, Suh CH, et al. Capsaicin-induced apoptosis is regulated by endoplasmic reticulum stress- and calpain-mediated mitochondrial cell death pathways[J]. Toxicology, 2009,264(3):205-214.

[32] Stevens RM, Ervin J, Nezzar J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intraarticular trans-capsaicin for pain associated with osteoarthritis of the knee[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(9):1524-1533.

[33] Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database

Syst Rev, 2017,1(1):CD007393.

[34] Xu L, Zhang H, Wang Y, et al. De novo design of peptidic positive allosteric modulators targeting TRPV1 with analgesic effects[J]. Adv Sci(Weinh), 2021,8(17):e2101716.

[35] 杨惠鸿,喇宏玲,陈楠,等. μ 阿片受体基因多态性对腰椎手术患者痛觉敏感性的影响[J]. 中国临床新医学, 2021,14(1): 51-56.

[收稿日期 2021-12-24][本文编辑 韦颖]

本文引用格式
程旭韬,华震. 瞬时受体电位香草酸亚型 1 受体介导疼痛的机制和治疗应用研究进展[J]. 中国临床新医学, 2022,15(2):171-175.

新进展综述

FOXA 在消化系统恶性肿瘤中的作用研究进展

黄杨媛, 汪丽燕, 陈彩煌(综述), 李滨(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82173075)

作者单位: 541000 广西, 桂林医学院附属医院消化内科

作者简介: 黄杨媛, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化系统恶性肿瘤。E-mail: 772819093@qq.com

通信作者: 李滨, 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 消化系统恶性肿瘤。E-mail: Leebien@163.com

[摘要] FOXA 又称叉头盒转录因子 A, 最初是从大鼠肝核细胞中发现并提取, 分为 FOXA1、FOXA2、FOXA3, 在胚胎发育、代谢、分化、生长等多个方面发挥着重要作用。近年来研究表明, FOXA 在肿瘤代谢、增殖、迁延和转移特别是在上皮间充质转化(EMT)进程中发挥着重要的调节作用。该文对 FOXA 在消化系统恶性肿瘤中的作用研究进展作一综述。

[关键词] 叉头盒; 恶性肿瘤; 消化系统; 上皮间充质转化

[中图分类号] R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)02-0175-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.02.19

Research progress on the role of FOXA in malignant tumors of the digestive system HUANG Yang-yuan, WANG Li-yan, CHEN Cai-huang, et al. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541000, China

[Abstract] FOXA, also known as forkbox transcription factor A, is originally found and extracted from rat hepatocytes and divided into FOXA1, FOXA2 and FOXA3. It plays an important role in embryonic development, metabolism, differentiation, growth and so on. In recent years, studies have shown that FOXA plays an important regulatory role in tumor metabolism, proliferation, extension and metastasis, especially in the process of epithelial-mesenchymal transition(EMT). This paper reviews the research progress on the role of FOXA in malignant tumors of the digestive system.

[Key words] Forkhead box; Malignant tumors; Digestive system; Epithelial-mesenchymal transition(EMT)

消化系统恶性肿瘤是临床上常见的恶性肿瘤, 在全球有较高的发病率及病死率, 其早期症状不明显且明确诊断困难, 使得许多患者错失最佳的治疗时间。根据 2020 年世界肿瘤统计数据估算, 约有 1 930 万新发现的肿瘤患者, 且死亡患者接近 100 万, 其中结肠直肠癌、肝癌、胃癌位于所有肿瘤死亡原因的前列^[1]。