



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.020  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.020  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(1):132-137.

· 文献综述 ·

## TRPV4 通道蛋白在肿瘤发生发展中的研究进展

刘强, 刘国兴, 方雨, 刘高 综述 徐迅迪 审校

(中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011)

### 摘要

TRPV4 通道是瞬时受体电位通道家族 (TRP) 的成员, 属非选择性阳离子通道, 可被热、机械力、佛波醇酯衍生物等多种理化刺激所激活, 参与维持细胞的正常功能。近年来, TRPV4 在细胞增殖、分化、凋亡及迁移中的作用研究颇多, 其异常表达与肿瘤的发生发展密切相关。笔者就该通道在肿瘤中的研究进展进行综述。

### 关键词

肿瘤; 瞬时受体电位通道; 综述文献  
中图分类号: R730.2

## TRPV4 in occurrence and development of cancer: recent progress

LIU Qiang, LIU Guoxing, FANG Yu, LIU Gao, XU Xundi

(Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

### Abstract

As a member of the transient receptor potential (TRP) channels family, TRPV4 is a non-selective cation channel. It can be activated by heat, mechanical forces, phorbol ester derivatives and other physicochemical stimuli, and then participate in the maintenance of normal cell function. In recent years, many studies have focused on the role of TRPV4 in cell proliferation, differentiation, apoptosis and migration. The abnormal expression of TRPV4 is closely related to the occurrence and development of tumors. In this paper, the authors present the latest progress concerning TRPV4 channel in cancer.

### Key words

Neoplasms; Transient Receptor Potential Channels; Review  
CLC number: R730.2

TRP通道是一类非电压依赖性的阳离子通道家族, 其分布广泛, 可被细胞内外环境的各种刺激所激活, 并参与多种重要的生理功能。目前, 约有30多种TRP通道被发现, 根据通道结构的同源性可将其分为7个不同的亚家族: TRPC (canonical)、TRPV (vanilloid)、TRPM (melastatin)、TRPA (ankyrin transmembrane

protein)、TRPML (mucolipin)、TRPP (polycystin)、TRPN (NomPC-like)<sup>[1-2]</sup>。其中TRPV是最大和最多样化的亚家族之一。近年来研究发现, TRPV亚家族成员TRPV4在多种恶性肿瘤中异常表达, 并参与调节肿瘤细胞的增殖<sup>[3]</sup>、分化、凋亡<sup>[4]</sup>及迁移, 从而在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。本文旨在介绍TRPV4在不同肿瘤中的研究进展, 为研究肿瘤发生发展提供重要线索。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81171933; 81272475)。

收稿日期: 2015-10-25; 修订日期: 2015-12-19。

作者简介: 刘强, 中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事肝胆肿瘤方面的研究。

通信作者: 徐迅迪, Email: xuxundi@126.com

## 1 TRPV4 的结构与功能

TRPV亚家族由6个成员 (TRPV1-6) 组成,

具体可分为两组:TRPV1-4和TRPV5-6<sup>[5]</sup>,它们均以四聚体的形式发挥作用,其中TRPV1-4对钙离子具有适中的通透性,PCa/PNa为~1至~10<sup>[6]</sup>,TRPV5-6对钙离子具有高度通透性,PCa/PNa大于100<sup>[7]</sup>。TRPV4又称VR-OAC、OTRPC4、TRP12或VRL-2<sup>[2]</sup>,其首次克隆和在异源系统中的表达是建立在与线虫OSM-9同源性的基础上<sup>[8]</sup>。TRPV4通道染色体定位于12q24.1,外向整流,PCa/PNa为6.9<sup>[9]</sup>。

结构上,TRPV4通道蛋白由871个氨基酸组成,氨基端和羧基端均位于胞质侧,其具有6个跨膜区(S1-6),在S5与S6区之间有一发卡通道结构,形成孔通道环,允许钙离子等阳离子通过<sup>[10-11]</sup>(图1)。TRPV4通道蛋白约30%体积位于胞膜上,约70%暴露于细胞内或细胞外,这一结构特点有利于其与细胞内外的蛋白相互作用从而调节通道的功能<sup>[12]</sup>。

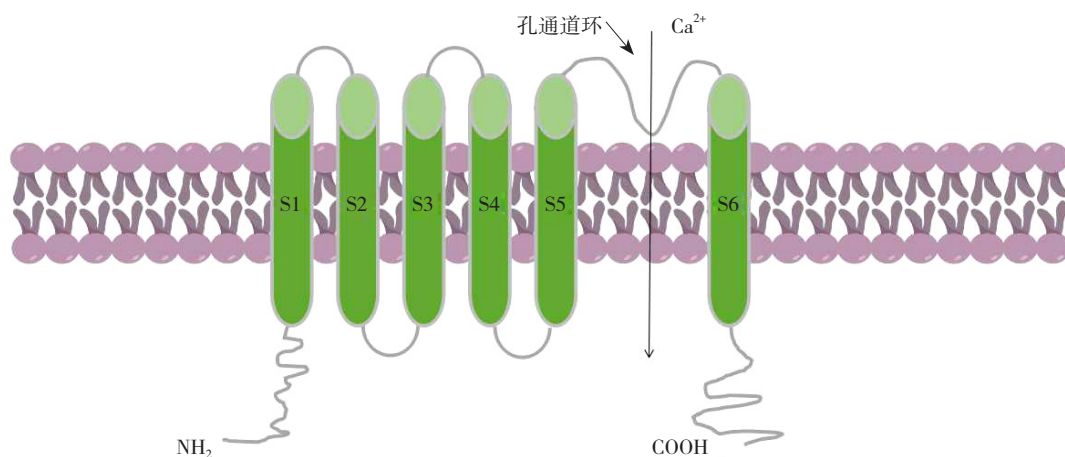


图1 TRPV4通道的结构

Figure 1 Structure of TRPV4

功能上,TRPV4可被热<sup>[13]</sup>、机械力<sup>[14]</sup>、低渗<sup>[15]</sup>、花生四烯酸(AA)、4 $\alpha$ 佛波醇-12,13酯(4- $\alpha$ PDD)<sup>[16]</sup>等多种理化刺激所激活,参与温度觉、触觉、渗透压等生理功能的调控。近年来,TRPV4在肿瘤中的作用逐渐成为研究者关注的焦点,其通过调节细胞的增殖、分化、凋亡及迁移而影响肿瘤的发生发展。

## 2 TRPV4在肿瘤中的作用

TRPV4通道蛋白在肿瘤的发生发展中发挥了至关重要的作用(表1)。

表1 TRPV4在肿瘤中的作用

Table 1 The function of TRPV4 in various cancers

肿瘤类型	功能	文献
乳腺癌	促进细胞迁移和血管形成	[17-19]
肺癌	促进血管形成和成熟;抑制肿瘤生长	[20]
肝癌	促进细胞迁移;抑制细胞凋亡	[21-23]
膀胱癌	促进肿瘤形成	[24-25]
皮肤癌	促进肿瘤形成;抑制细胞分化	[26-27]

### 2.1 TRPV4与乳腺癌

细胞的迁移与钙离子内流密切相关,既往的研究显示钙离子渗透性通道TRPV4在细胞迁移中起着相互矛盾的作用,例如TRPV4的活化可以抑制神经内分泌细胞的迁移<sup>[28]</sup>,却可促进肺动脉平滑肌的迁移<sup>[29]</sup>,其具体机制至今没有阐明。最近Fiorio等<sup>[17-19]</sup>发现花生四烯酸激活TRPV4可以促进乳腺癌来源的内皮细胞(BTEC)迁移,而其对促进正常的人微血管内皮细胞(HMVEC)迁移作用并不明显,这可能与TRPV4在BTEC中的表达显著高于HMVEC有关,高表达的TRPV4可以促进钙离子内流和细胞迁移,相反,TRPV4的表达缺失则可以完全抑制花生四烯酸诱导的BTEC细胞迁移。另一方面,他们发现花生四烯酸可以增加BTEC细胞膜上TRPV4的表达和诱导肌动蛋白重塑,而肌动蛋白的重塑可以促进肿瘤血管内皮细胞的迁移,进而促进肿瘤的血管形成和肿瘤的生长。基于TRPV4在乳腺癌进展中发挥的这些作用,针对TRPV4的抗肿瘤血管生成治疗可能为乳腺癌的治

疗提供更多的选择。

## 2.2 TRPV4 与肺癌

与Fiorio等<sup>[17]</sup>的研究发现相反, Adapala等<sup>[20]</sup>发现TRPV4在肿瘤来源的内皮细胞(TECs)中的表达显著低于正常内皮细胞(ECs),这使得TECs中TRPV4介导的钙离子内流显著减少,从而改变TECs对细胞外基质的机械敏感性,进而增加细胞的迁移和血管的形成。通过对其机制的进一步研究,他们发现在TRPV4基因敲除的小鼠中,TRPV4的表达缺失可以增加血管的密度和直径,减少毛细血管内皮细胞外血管周细胞的覆盖,从而使血管的形成“异常化”,进而促进肺癌的生长。相反,TRPV4的过表达可以通过调节Rho的活性恢复TECs对细胞外基质的异常机械敏感性,使细胞的迁移和血管的形成趋于正常化。为了明确激活TRPV4通道对肺癌治疗效果的影响,Adapala等<sup>[20]</sup>发现TRPV4特异性激动剂GSK1016790A与化疗药物顺铂联合应用可显著减少肺癌的生长,这是因为TRPV4的活化可使肿瘤血管的形成“正常化”,并促进血管的成熟,为顺铂的有效渗透提供有利条件,从而提高顺铂等化疗药物对肺癌的治疗效果。

## 2.3 TRPV4 与肝癌

TRPV亚家族与肝癌的关系早有研究,如TRPV5在肝癌组织中高表达,其表达高低与肿瘤组织的分化程度密切相关<sup>[30]</sup>。最近,TRPV4在多囊肝的治疗中的作用得到阐明<sup>[31]</sup>,而TRPV4在肝癌中的作用研究较少,但也不乏一些新的发现。Vriens等<sup>[21]</sup>用HepG2肝癌细胞系进行了一系列实验,发现功能性TRPV4表达于HepG2细胞表面,并调控其钙离子的内流和释放。在此基础上,Waning等<sup>[32]</sup>研究显示肝细胞生长因子(HGF)通过同时激活HepG2细胞膜上的TRPV4和TRPV1通道重塑细胞肌动蛋白骨架,从而促进细胞的迁移,增加肿瘤的侵袭转移能力,而仅仅激活TRPV1并不会促进细胞迁移。在此过程中,TRPV4与纤维型肌动蛋白的相互作用至关重要。这些实验表明,TRPV4可以通过调节细胞骨架结构而控制肝癌细胞的侵袭转移。

肝癌与肝纤维化密切相关,长期的肝纤维化可导致肝癌的形成。肝星状细胞(HSC)在肝纤维化的过程中起重要作用,Song等<sup>[22]</sup>发现了TRPV4

通道在促进HSC-T6细胞增殖中的作用,他们发现运用转化生长因子(TGF- $\beta$ 1)刺激HSC-T6细胞的增殖可导致TRPV4的表达增多,而运用阻滞剂钆红(Ru)阻断TRPV4的活化将抑制HSC-T6细胞的增殖并减少 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和1型胶原 $\alpha$ 1(Coll $\alpha$ 1)的表达。Zhan等<sup>[23]</sup>通过进一步实验证实TRPV4可以通过调节AKT信号通路诱导细胞自噬,从而抑制HSC-T6细胞的凋亡。这一系列实验表明TRPV4通过促进HSC增殖、抑制HSC凋亡导致肝脏纤维化的形成,进而可能最终导致肝癌的形成。

## 2.4 TRPV4 与膀胱癌

最近,TRPV4在膀胱功能中的作用研究较多<sup>[33-34]</sup>,但TRPV4与膀胱癌的关系研究较少,Yamada等<sup>[35-37]</sup>发现TRPV4在小鼠膀胱尿路上皮基底细胞中高表达,并且在原代分离的尿路上皮细胞中以4- $\alpha$ -PDD激活TRPV4可以诱导钙离子的内流和ATP的释放。另一研究<sup>[24]</sup>显示,与正常小鼠尿路上皮细胞相比,TRPV4的表达和活化所诱导的钙离子内流在小鼠膀胱癌细胞MBT-2中显著减少。Santoni等<sup>[25]</sup>在人膀胱癌细胞中发现TRPV4有两个不同的剪接变异体,变异体1编码长的异构体(a),变异体2编码短的异构体(b),而它们很可能在膀胱癌的形成与发展中起重要作用。

## 2.5 TRPV4 与皮肤癌

既往的研究<sup>[38]</sup>表明TRPV4表达于人类健康皮肤的基底层和角质形成细胞中,其功能可能与皮肤热损伤之后的细胞修复有关。Suzuki等<sup>[39]</sup>发现在角质形成细胞中有重要功能, Lee等<sup>[26]</sup>认为TRPV4可能参与皮肤角质形成细胞的去分化。最近,Fusi等<sup>[27]</sup>发现TRPV4与非黑色素瘤皮肤癌的形成密切相关,他们发现TRPV4在人类非黑色素瘤皮肤癌的角质形成细胞中表达显著降低,这些发现使他们确信角质形成细胞中TRPV4的表达缺失与皮肤癌的恶变密切相关,而TRPV4也可能成为皮肤癌发生的早期生物标志物。同时,他们发现TRPV4活化的角质形成细胞可释放炎症介质IL-8,而IL-8的释放反过来可减少TRPV4在角质形成细胞中的表达,其机制可能与自分泌循环有关,而这也可能是导致角质形成细胞中TRPV4表达下调并促进非黑色素瘤皮肤癌发生发展的机制。

### 3 TRPV4 在肿瘤中的表达

离子通道的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关,对比正常的组织和细胞,TRPV4在大多数人类肿瘤中表达增多,在极少数肿瘤中表达减少(表2)。

表2 TRPV4 在肿瘤中的表达

Table 2 The change of TRPV4 expression in various cancers			
肿瘤类型		表达	文献
肺癌	肺鳞状细胞癌	↑	[40]
胰腺癌	胰腺导管腺癌	↑	[41]
结直肠癌	直肠腺癌	↑	[42]
	乙状结肠腺癌	↑	[42]
	结肠腺癌	↑	[42]
	结肠粘液腺癌	↑	[42-43]
	盲肠腺癌	↑	[42-43]
胃癌	胃癌	↑	[44]
肝癌	肝纤维化	↑	[45]
食管癌	食管腺癌	↓	[46]
	Barrett食管	↓	[46-48]
前列腺癌	前列腺癌	↓	[49]

### 4 总结与展望

综上所述,TRPV4通道蛋白在肿瘤中的功能随着组织细胞类型的不同而变化,其通过调控钙离子信号而调节相应的细胞功能,最终参与肿瘤的发生、发展。尽管目前对TRPV4在肿瘤中的研究取得了一定的进展,但其在不同肿瘤组织中的差异性表达以及其在肿瘤中的具体作用机制仍不十分清楚。随着对TRPV4在肿瘤病理生理中作用的深入研究,其更多的作用机制会逐渐被发现,这将有助于TRPV4作为新的分子标志物应用于肿瘤的诊断,并为其靶向治疗提供指导依据。

#### 参考文献

[1] Clapham DE. TRP channels as cellular sensors[J]. *Nature*, 2003, 426(6966):517-524.

[2] Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, et al. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(2):229-231.

[3] 李孝琼,陈莉,王昌梅. TRPV4对HeLa细胞增殖的作用[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(7):2954-2956.

Li XQ, Chen L, Wang CM. The effect of TRPV4 regulation on

HeLa cells proliferation in vitro[J]. *Chinese Journal of Clinicians: Electronic Version*, 2013, 7(7):2954-2956.

[4] Jie P, Hong Z, Tian Y, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 induces apoptosis in hippocampus through downregulating PI3K/Akt and upregulating p38 MAPK signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1775. doi: 10.1038/cddis.2015.146.

[5] Vennekens R, Owsianik G, Nilius B. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(1):18-31.

[6] Benham CD, Davis JB, Randall AD. Vanilloid and TRP channels: a family of lipid-gated cation channels[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42(7):873-888.

[7] Vennekens R, Hoenderop JG, Prenen J, et al. Permeation and gating properties of the novel epithelial Ca(2+) channel[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(6):3963-3969.

[8] Wissenbach U, Boddling M, Freichel M, et al. Trp12, a novel Trp related protein from kidney[J]. *FEBS Lett*, 2000, 485(2/3):127-134.

[9] Hayes P, Meadows H J, Gunthorpe M J, et al. Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1[J]. *Pain*, 2000, 88(2):205-215.

[10] Suresh K, Servinsky L, Reyes J, et al. Hydrogen peroxide-induced calcium influx in lung microvascular endothelial cells involves TRPV4[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(12):L1467-1477.

[11] Everaerts W, Nilius B, Owsianik G. The vanilloid transient receptor potential channel TRPV4: from structure to disease[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2010, 103(1):2-17.

[12] Verma P, Kumar A, Goswami C. TRPV4-mediated channelopathies[J]. *Channels (Austin)*, 2010, 4(4):319-328.

[13] Güler AD, Lee H, Iida T, et al. Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(15):6408-6414.

[14] 蒲九君,王志明,周辉,等. 瞬时感受器电位通道vanilloid 4在机械牵张人脑微血管内皮细胞中对内皮型一氧化氮合酶的作用[J]. *中南大学学报:医学版*, 2015, 40(9):960-966.

Pu J, Wang Z, Zhou H, et al. Role of TRPV4 channels in regulation of eNOS expression in brain microvascular endothelial cells under the condition of mechanical stretch[J]. *Journal of Central South University: Medical Science*, 2015, 40(9):960-966.

[15] Galindo-Villegas J, Montalban-Arques A, Liarte S, et al. TRPV4-Mediated Detection of Hypotonic Stress by Skin Keratinocytes Activates Developmental Immunity[J]. *J Immunol*, 2016, 196(2):738-749.

[16] Alvarez DF, King JA, Weber D, et al. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a

- novel mechanism of acute lung injury[J]. *Circ Res*, 2006, 99(9):988-995.
- [17] Fiorio PA, Grange C, Antoniotti S, et al. Arachidonic acid-induced Ca<sup>2+</sup> entry is involved in early steps of tumor angiogenesis[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(4):535-545.
- [18] Fiorio PA, 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.
- [19] Fiorio Pla A, Genova T, Pupo E, et al. Multiple roles of protein kinase a in arachidonic acid-mediated Ca<sup>2+</sup> entry and tumor-derived human endothelial cell migration[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(11):1466-1476.
- [20] Adapala RK, Thoppil RJ, Ghosh K, et al. Activation of mechanosensitive ion channel TRPV4 normalizes tumor vasculature and improves cancer therapy[J]. *Oncogene*, 2015, doi: 10.1038/onc.2015.83. [Epub ahead of print]
- [21] Vriens J, Janssens A, Prenen J, et al. TRPV channels and modulation by hepatocyte growth factor/scatter factor in human hepatoblastoma (HepG2) cells[J]. *Cell Calcium*, 2004, 36(1):19-28.
- [22] Song Y, Zhan L, Yu M, et al. TRPV4 channel inhibits TGF-beta1-induced proliferation of hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101179. doi: 10.1371/journal.pone.0101179.
- [23] Zhan L, Yang Y, Ma TT, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits rat HSC-T6 apoptosis through induction of autophagy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 402(1/2):9-22.
- [24] Mizuno H, Suzuki Y, Watanabe M, et al. Potential role of transient receptor potential (TRP) channels in bladder cancer cells[J]. *J Physiol Sci*, 2014, 64(4):305-314.
- [25] Santoni G, Farfariello V, Amantini C. TRPV channels in tumor growth and progression[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 704:947-967. doi: 10.1007/978-94-007-0265-3\_49.
- [26] Lee H, Caterina MJ. TRPV channels as thermosensory receptors in epithelial cells[J]. *Pflügers Arch*, 2005, 451(1):160-167.
- [27] 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.
- [28] Zaninetti R, Fornarelli A, Ciarletta M, et al. Activation of TRPV4 channels reduces migration of immortalized neuroendocrine cells[J]. *J Neurochem*, 2011, 116(4):606-615.
- [29] Martin E, Dahan D, Cardouat G, et al. Involvement of TRPV1 and TRPV4 channels in migration of rat pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *Pflügers Arch*, 2012, 464(3):261-272.
- [30] 王殿琛, 谢承志, 刘国兴, 等. TRPV5在原发性肝细胞癌中的表达与意义[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32(1):17-22.
- Wang DC, Xie CZ, Liu GX. Expression of TRPV5 and its significance in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of International Pathology and Clinical Medicine*, 2012, 32(1):17-22.
- [31] Masyuk TV, Masyuk AI, La Russo NF. Therapeutic Targets In Polycystic Liver Disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2015. [Epub ahead of print]
- [32] Waning J, Vriens J, Owsianik G, et al. A novel function of capsaicin-sensitive TRPV1 channels: involvement in cell migration[J]. *Cell Calcium*, 2007, 42(1):17-25.
- [33] Merrill L, Vizzard M A. Intravesical TRPV4 blockade reduces repeated variate stress-induced bladder dysfunction by increasing bladder capacity and decreasing voiding frequency in male rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(4):R471-480.
- [34] Yoshiyama M, Mochizuki T, Nakagomi H, et al. Functional roles of TRPV1 and TRPV4 in control of lower urinary tract activity: dual analysis of behavior and reflex during the micturition cycle[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(10):F1128-1134.
- [35] Yamada T, Ugawa S, Ueda T, et al. Differential localizations of the transient receptor potential channels TRPV4 and TRPV1 in the mouse urinary bladder[J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57(3):277-287.
- [36] Everaerts W, Vriens J, Owsianik G, et al. Functional characterization of transient receptor potential channels in mouse urothelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3):F692-701.
- [37] Mochizuki T, Sokabe T, Araki I, et al. The TRPV4 cation channel mediates stretch-evoked Ca<sup>2+</sup> influx and ATP release in primary urothelial cell cultures[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(32):21257-21264.
- [38] Radtke C, Sinis N, Sauter M, et al. TRPV channel expression in human skin and possible role in thermally induced cell death[J]. *J Burn Care Res*, 2011, 32(1):150-159.
- [39] Suzuki N, Mihara H, Nishizono H, et al. Protease-Activated Receptor-2 Up-Regulates Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Function in Mouse Esophageal Keratinocyte[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(12):3570-3578.
- [40] Hou J, Aerts J, den Hamer B, et al. Gene expression-based classification of non-small cell lung carcinomas and survival prediction[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10312. doi: 10.1371/journal.pone.0010312.
- [41] Buchholz M, Braun M, Heidenblut A, et al. Transcriptome analysis of microdissected pancreatic intraepithelial neoplastic lesions[J]. *Oncogene*, 2005, 24(44):6626-6636.
- [42] Kaiser S, Park YK, Franklin JL, et al. Transcriptional recapitulation and subversion of embryonic colon development by mouse colon tumor models and human colon cancer[J]. *Genome Biol*, 2007,

- 8(7):R131.
- [43] TCGA (The Cancer Genome Atlas). Available from: <http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>
- [44] Cui J, Chen Y, Chou WC, et al. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(4):1197-1207.
- [45] Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2007, 45(4):938-947.
- [46] Kim SM, Park YY, Park ES, et al. Prognostic biomarkers for esophageal adenocarcinoma identified by analysis of tumor transcriptome[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11):e15074. doi: 10.1371/journal.pone.0015074.
- [47] Hao Y, Triadafilopoulos G, Sahbaie P, et al. Gene expression profiling reveals stromal genes expressed in common between Barrett's esophagus and adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(3):925-933.
- [48] Kimchi ET, Posner MC, Park JO, et al. Progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma is associated with the suppression of the transcriptional programs of epidermal differentiation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8):3146-3154.
- [49] Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2012, 487(7406):239-243.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 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. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.020

**Cite this article as:** LIU Q, LIU GX, FANG YY, et al. TRPV4 in occurrence and development of cancer: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(1):132-137. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.020

## 关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接收到稿回执后满 3 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部