

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.030

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.030>

· 综述 ·

TRPM8 在肿瘤中的研究进展

冷傲^{1*}, 刘一谦^{2*} 综述 肖建如¹, 钟南哲¹ 审校

(1. 上海长征医院骨肿瘤外科, 上海 200003; 2. 上海长征医院医务中心, 上海 200003)

[摘要] 自2001年首次在前列腺癌中发现冷及薄荷醇感受器以来, 人们不断意识到TRPM8在肿瘤的发生和发展过程中具有重要作用。TRPM8在多种肿瘤中的表达水平明显升高, 并参与肿瘤的增殖、转移和免疫逃逸过程。本文拟对TRPM8在肿瘤增殖、迁移、凋亡和细胞自噬中的作用及分子机制作一综述。

[关键词] 冷及薄荷醇感受器; 肿瘤; 分子机制

Research progress of TRPM8 in tumor

LENG Ao^{1*}, LIU Yiqian^{2*}, XIAO Jianru¹, ZHONG Nanzhe¹

(1. Department of Orthopedic Oncology, Changzheng Hospital, Shanghai 200003;

2. Department of Medical Affairs, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

Abstract Since its first identification in 2001, TRPM8 has made its implication gradually recognized in cancer development and progression. Subsequent studies have verified an upregulation of TRPM8 in various malignancies, and revealed its promoting role in tumor proliferation, metastasis, and immune evasion. The aim of this review is to summarize the role of TRPM8 in tumor proliferation, metastasis, apoptosis and autophagy as well as its molecular mechanism.

Keywords TRPM8; tumor; molecular mechanism

瞬时受体电位阳离子通道M8(transient receptor potential melastatin 8, TRPM8), 又名冷及薄荷醇受体(cold-menthol receptor1, CMR1), 是瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)超家族中的一员, 在人体内的许多生理过程中发挥着重要作用^[1]。在生理条件下, TRPM8主要参与机体的冷觉感受、痛觉感受过程和维持血胰岛素水平的稳定^[2-3]。近些年的研究^[4]表明: TRPM8在多种肿瘤中的表达水平明显

升高, 并可以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 β (phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase/glycogen synthase kinase-3 β , PI3K/AKT/GSK3 β)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, 与肿瘤的发生、发展存在密切关系^[5-6]。本文旨在探讨TRPM8在肿瘤发生、发展中的作用。

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2021-03-16

通信作者 (Corresponding author): 肖建如, Email: jianruxiao83@163.com; 钟南哲, Email: nanzhezong@outlook.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金(8170100698; 81902731)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (8170100698; 81902731).

1 TRPM8 的基本特性

TRPM8基因位于2号染色体长臂3区7带1亚带(2q37.1), 含25个外显子, 全长102.12 kb^[1]。由其转录而来的TRPM8蛋白由1 104个氨基酸组成, 分子质量为128 kD^[1]。具有正常功能的TRPM8通道为同源四聚体结构, 每一个TRPM8单体由6次跨膜节段(S1~S6)、胞内碳端和胞内氮端组成^[7]。S2和S3分别含有薄荷醇和冰片的结合位点, S4~S5具有感受电压变化的功能, 而S5与S6之间的环状结构则参与通道孔的形成^[7]。TRPM8的胞内碳端包含一段瞬时受体电位结构域和一段卷曲螺旋结构域, 前者负责温度依赖的通道开放及4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)、薄荷醇介导的通道激活, 后者则与通道蛋白的聚合作用有关^[8]。胞内氮端主要与TRPM8的膜定位和通道蛋白的稳定性有关, 其中K423位点参与由泛素激活酶E1和三分模体包含蛋白4介导的泛素化过程, 对TRPM8在细胞膜上的表达水平具有调控作用^[9]。此外, 胞内氮端也是TRP通道相关因子(TRP channel-associated factors, TCAFs)的主要作用部位, TCAFs通过与TRPM8结合, 促进TRPM8膜定位并调节通道的功能^[10]。

TRPM8的活性受细胞内、外多种因素的调控。生理条件下, TRPM8可以在外界温度为15~25 °C时被短暂激活, 引起细胞内钙离子水平短暂升高^[11]。薄荷醇、冰片等冷却剂可以使TRPM8的域电位降低, 在更高的外界温度下即可以激活TRPM8^[1]。反之, TRPM8的常见抑制剂, 包括DD01050、大麻萜酚及JNJ41876666等, 则可以抑制通道蛋白的开放^[12]。同时, TRPM8的功能也受到细胞内PIP2、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰肌醇等多种内源性信号分子的调控^[8]。近些年研究^[13-14]表明: 前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)和睾酮也参与调节TRPM8通道的表达和功能, 皮克剂量的雄激素即可以引起TRPM8通道开放, 刺激机体产生冷觉。

2 TRPM8 在肿瘤中的表达水平

生理条件下, TRPM8在人体内的表达具有组织特异性, 主要分布于男性泌尿生殖系统、胰腺、乳腺、胃底、肝脏、血管平滑肌及背根神经节和三叉神经节的感觉神经元, 而在其他组织或器官中的表达水平很低^[1]。2001年, Tsavaler等^[4]首次提出TRPM8(Trp-p8)在前列腺癌中存在明显高表达, 并通过mRNA探针技术证实TRPM8在前

列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤和肺癌中的表达水平明显高于瘤旁组织。进一步的研究^[15-16]表明: TRPM8是睾酮的亲离子型受体, 后者可以直接作用于TRPM8, 促进离子通道的开放, 并能与位于TRPM8基因启动子区域的雄激素反应原件结合, 上调TRPM8的表达。因此在早期去势敏感性前列腺癌中, TRPM8的表达水平明显高于正常组织^[17]。而随着肿瘤进展, TRPM8的受体内化及泛素化降解逐渐增多, 其在细胞膜及内质网表面的分布也随之减少^[18]。Gkika等^[10]通过对前列腺癌组织标本分析发现: 与前列腺癌原发灶相比, 转移灶中TRPM8及TCAL1的表达水平明显降低, 提示TRPM8对前列腺癌远处转移具有指示作用。

除前列腺癌外, TRPM8在胰腺癌^[19]、乳腺癌^[20]、胃肠道肿瘤^[21-22]及黑色素瘤^[23]等多种肿瘤中的表达水平均明显高于正常组织(表1)。目前已知, TRPM8在前列腺癌和乳腺癌中的表达水平分别受到雄激素和雌激素的调控, 而在其他类型的肿瘤中, TRPM8表达上调的分子机制目前尚不明确^[14,20]。

3 TRPM8 在肿瘤增殖和迁移中的作用

TRPM8在大多数肿瘤中具有促进肿瘤增殖和转移的作用。在胰腺癌细胞中, 通过形态学检测和细胞衰老 β -半乳糖苷酶染色发现, 敲低TRPM8的表达水平后, 胰腺癌细胞表现出复制性衰老的特征, 提示TRPM8参与维持肿瘤细胞的无限增殖和细胞周期的正常进行^[32]。同时, Yee等^[19]的研究表明: 敲低TRPM8可以导致细胞内p21和p27的表达增多, 使肿瘤细胞阻滞在G₀/G₁期, 同时可以降低P糖蛋白、多药耐药相关蛋白和肺耐药蛋白等的表达, 增加肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性。除胰腺癌外, 在膀胱癌^[33]和食管癌中^[29]中敲低TRPM8的表达或使用抑制剂抑制TRPM8通道的功能, 也可以抑制肿瘤细胞在体内、外的增殖和迁移。此外, 研究^[5]表明: 增加TRPM8的表达和功能, 可以提高基质金属酶-9的活性, 并促进PI3K/AKT信号通路的激活, 从而在肿瘤的上皮-间充质转化及远处转移过程中发挥促进作用。

在前列腺癌中, TRPM8的功能与肿瘤细胞的状态有关。在雄激素受体(androgen receptor, AR)阳性的前列腺癌细胞LNCaP中, 敲低TRPM8的表达可以使肿瘤细胞停滞在G₀/G₁期^[12], 并能通过增强p38和氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, c-JNK)的磷酸化, 增加肿瘤细胞对表柔比星的敏

感性, 促进肿瘤细胞凋亡^[24]。而过表达TRPM8或使用TRPM8通道的激动剂, 如薄荷醇等, 则可以促进LNCaP在体内、体外的增殖能力及其在小鼠体内的成瘤能力^[25,34]。在AR阴性的前列腺癌细胞中, TRPM8则发挥着抑制肿瘤生长的作用。过表达TRPM8可以使PC3细胞停滞在G₀/G₁期, 增加饥饿诱导的肿瘤细胞凋亡, 并通过抑制黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的活性, 抑制细胞迁移^[35]。同时, 使用TRPM8过表达的PC3细胞在小

鼠体内进行荷瘤之后, 肿瘤的平均体积明显低于对照组, 且肿瘤组织中CD34及血管内皮生长因子(vascular epithelium growth factor, VEGF)的表达水平明显降低, 提示过表达TRPM8可以抑制PC3细胞在体内的增殖能力, 并抑制肿瘤微环境中微血管的形成^[36]。此外, 有研究^[37]表明: 以脂质纳米胶囊为载体, 搭载TRPM8激动剂WS12, 可以抑制PC3细胞在斑马鱼体内的转移, 发挥抑制肿瘤进展的作用。

表1 TRPM8在不同肿瘤组织及肿瘤细胞中的表达水平

Table 1 Expression level of TRPM8 in different tumor tissues and tumor cells

肿瘤	表达水平	文献
前列腺癌	与正常前列腺组织及永生化的人前列腺上皮细胞PNT1A相比, TRPM8在肿瘤组织及肿瘤细胞系(LNCaP、DU145、PNT1A、PRAD)中的表达水平明显升高	[10,24-25]
乳腺癌	与乳腺癌旁组织及人乳腺上皮细胞MCF-10A相比, TRPM8在人基底细胞样乳腺癌组织及常见乳腺癌细胞系(MCF-7、T47D、MDA-MB231、BT549、SKBR3、ZR-75-30)中的表达水平显著升高	[5,20]
胰腺癌	与瘤旁组织及胰腺导管上皮细胞HPDE相比, TRPM8在胰腺导管腺癌和胰腺癌细胞系(BxPC-3、Capan-1、HPAF-II、MIA PaCa-2、PANC-1、PANC 02.03、PL45、SW1990、CAPAN-1)中的表达水平明显升高, 且其表达水平与肿瘤的远处转移和肿瘤的TNM分期存在相关性	[19,26]
胶质母细胞瘤	根据CGTA数据库的分析结果提示, TRPM8在人多形性胶质母细胞瘤标本和常见肿瘤细胞系(DBTRG、U251)中的表达水平明显升高	[27-28]
黑色素瘤	与正常黑色素细胞相比, TRPM8在视网膜黑色素瘤细胞(UM92.1、Mel202、Mel270、omm2.3)和小鼠黑色素瘤细胞B16中的表达水平明显升高	[12,23]
结直肠癌	与人结肠上皮细胞HCEC相比, TRPM8在结直肠癌细胞Caco-2、HCT116和CT26中的表达水平明显升高	[21-22]
食管癌	与瘤旁组织及正常人食管上皮细胞HEEC相比, TRPM8在人食管癌标本和常见食管癌细胞系(EC109、KYSE-150、TE-1、TE-10)中的表达水平明显升高	[29]
骨肉瘤	与软骨肉瘤和骨髓间充质干细胞BMSC相比, TRPM8在人骨肉瘤标本和常见骨肉瘤细胞系(MG63、U2OS、SaOS2、HOS)中的表达水平明显升高, 且其表达水平与肿瘤的临床分期、远处转移和患者预后存在相关性	[30-31]

4 TRPM8 在肿瘤中的分子机制

TRPM8参与调控肿瘤细胞中的多种信号通路。一方面, 作为一种阳离子通道, TRPM8可以调节细胞内的钙离子水平, 进而影响钙离子相关信号通路的表达。另一方面, TRPM8可以直接与下游信号分子相互作用, 调控肿瘤细胞的增殖和迁移。

PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路在TRPM8对肿瘤的调控过程中发挥重要作用。在乳腺癌细胞MCF-7中过表达TRPM8可以促进AKT、GSK3 β 的磷酸化, 进而促进纤连蛋白和波形蛋白的表达,

同时抑制E-钙黏蛋白的合成, 促进肿瘤细胞完成上皮-间充质转化, 增加乳腺癌细胞在体外的迁移能力^[5]。而在骨肉瘤细胞MG63及U2OS中, 敲低TRPM8则可以抑制AKT、GSK3 β 的磷酸化, 进而抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 同时促进c-JNK信号通路的激活, 增加骨肉瘤细胞对表柔比星的敏感性^[30]。此外, 研究^[22]发现: TRPM8可以通过调控AKT/GSK3 β 信号通路, 促进结肠癌细胞CT26在小鼠体内的肝转移, 进一步验证了PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路在TRPM8对肿瘤的调控中的重要作用。

TRPM8可以增强肿瘤细胞在应激状态下的生存能力。细胞自噬是一种通过溶酶体在细胞内部降解功能失调的细胞组分的过程,是细胞在应激状态下(如饥饿、缺氧、放化疗等)的一种自我防御机制。研究^[31]表明:细胞内钙离子浓度的升高可以激活钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β 的活性(calcium/calmodulin-dependent protein kinase β , CaMK β),后者可以进一步促进腺苷酸活化蛋白激酶(AMP Activated protein kinase, AMPK)的磷酸化,从而促进细胞自噬的发生。由于TRPM8在维持细胞内钙离子稳态中具有重要作用,且TRPM8在多种肿瘤中的表达水平明显升高,因此人们推断TRPM8可以通过调控细胞内钙离子水平而在细胞自噬中发挥重要作用^[31]。不仅如此,Huang等^[6]的研究证明:TRPM8的胞内碳端可以直接与AMPK形成蛋白复合物,促进AMPK及下游unc-51样激酶(unc-51 like autophagy activating enzyme, ULK-1)的磷酸化,从而促进细胞自噬。研究^[34]表明:在前列腺癌细胞中过表达TRPM8可以抑制蛋白激酶C受体1(receptor for activated c kinase 1, RACK1)磷酸化形成二聚体,进而促进RACK1与缺氧诱导因子(hypoxia induced factor 1 α , HIF-1 α)的结合,维持HIF-1 α 的稳定,抑制HIF-1 α 的泛素化降解,从而最终增加肿瘤细胞对缺氧环境的耐受性,降低缺氧环境对肿瘤细胞增殖、迁移的抑制作用。此外,TRPM8在肿瘤细胞的放疗抵抗中也发挥重要作用,在放疗同时联合使用TRPM8通道抑制剂可以提高停滞在G2/M期的肿瘤细胞的比例,从而增加放疗在体内、外对黑色素瘤细胞B16的杀伤作用^[23]。

TRPM8对肿瘤微环境也具有一定的调节作用。TRP家族作为一组非选择性阳离子通道,可以通过调节血管内皮细胞中的钙离子水平,促进肿瘤微环境中微血管的形成^[38]。研究^[39]表明:使用TRPM8过表达的PC3细胞在小鼠体内荷瘤后,肿瘤组织中的CD34及VEGF的表达水平均明显降低。此外,TRPM8还参与肿瘤细胞的免疫逃逸机制。过表达TRPM8或通过选择性TRPM8受体激动剂WS12增强TRPM8通道的功能,可以激活钙调磷酸酶的活性,促进其对活化T细胞核因子c3的去磷酸化过程,进而促进细胞程序性死亡配体1在食管癌细胞EC109表面的表达,抑制CD8⁺T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,从而有利于肿瘤的发生和发展^[29]。

5 结语

越来越多的研究表明:TRPM8在肿瘤组织和

肿瘤细胞中存在明显高表达,并与患者的临床预后具有相关性,提示TRPM8在肿瘤的发生和发展中具有重要作用。随着对TRPM8在肿瘤中的作用机制的了解不断深入,TRPM8在未来或可成为肿瘤诊断的分子标志物,并为肿瘤治疗提供新的靶点。

参考文献

1. Yin Y, Le SC, Hsu AL, et al. Structural basis of cooling agent and lipid sensing by the cold-activated TRPM8 channel[J]. *Science*, 2019, 363(6430): eaav9334.
2. Clemmensen C, Jall S, Kleinert M, et al. Coordinated targeting of cold and nicotinic receptors synergistically improves obesity and type 2 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4304.
3. Moran MM. TRP channels as potential drug targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 309-330.
4. Tsavalier L, Shapero MH, Morkowski S, et al. Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(9): 3760-3769.
5. Liu J, Chen Y, Shuai S, et al. TRPM8 promotes aggressiveness of breast cancer cells by regulating EMT via activating AKT/GSK-3 β pathway[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(9): 8969-8977.
6. Huang Y, Li S, Jia Z, et al. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channel regulates proliferation and migration of breast cancer cells by activating the AMPK-ULK1 pathway to enhance basal autophagy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 573127.
7. Yin Y, Wu M, Zubcevic L, et al. Structure of the cold- and menthol-sensing ion channel TRPM8[J]. *Science*, 2018, 359(6372): 237-241.
8. González-Muñiz R, Bonache MA, Martín-Escura C, et al. Recent progress in TRPM8 modulation: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2618.
9. Huang Y, Li S, Jia Z, et al. TRIM4 interacts with TRPM8 and regulates its channel function through K423-mediated ubiquitination[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 2934-2949.
10. Gkika D, Lemonnier L, Shapovalov G, et al. TRP channel-associated factors are a novel protein family that regulates TRPM8 trafficking and activity[J]. *J Cell Biol*, 2015, 208(1): 89-107.
11. Liu B, Jordt SE. Cooling the Itch via TRPM8[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(6): 1254-1256.
12. Walcher L, Budde C, Böhm A, et al. TRPM8 activation via 3-iodothyronamine blunts VEGF-induced transactivation of TRPV1 in human uveal melanoma cells[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1234.
13. Gkika D, Flourakis M, Lemonnier L, et al. PSA reduces prostate cancer

- cell motility by stimulating TRPM8 activity and plasma membrane expression[J]. *Oncogene*, 2010, 29(32): 4611-4616.
14. Grolez GP, Gordiendko DV, Clarisse M, et al. TRPM8-androgen receptor association within lipid rafts promotes prostate cancer cell migration[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 652.
 15. Asuthkar S, Demirkhanyan L, Sun X, et al. The TRPM8 protein is a testosterone receptor: II. Functional evidence for an ionotropic effect of testosterone on TRPM8[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(5): 2670-2688.
 16. Mohandass A, Krishnan V, Gribkova ED, et al. TRPM8 as the rapid testosterone signaling receptor: Implications in the regulation of dimorphic sexual and social behaviors[J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 10887-10906.
 17. Huskova Z, Knillova J, Kolar Z, et al. The percentage of free PSA and urinary markers distinguish prostate cancer from benign hyperplasia and contribute to a more accurate indication for prostate biopsy[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(6): 173.
 18. Asuthkar S, Demirkhanyan L, Mueting SR, et al. High-throughput proteome analysis reveals targeted TRPM8 degradation in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 12877-12890.
 19. Yee NS, Brown RD, Lee MS, et al. TRPM8 ion channel is aberrantly expressed and required for preventing replicative senescence in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 592-699.
 20. Yapa K, Deuis J, Peters AA, et al. Assessment of the TRPM8 inhibitor AMTB in breast cancer cells and its identification as an inhibitor of voltage gated sodium channels[J]. *Life Sci*, 2018, 198: 128-135.
 21. Anderson KJ, Cormier RT, Scott PM. Role of ion channels in gastrointestinal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(38): 5732-5772.
 22. Liu JJ, Li LZ, Xu P. Upregulation of TRPM8 can promote the colon cancer liver metastasis through mediating Akt/GSK-3 signal pathway[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2021, Epub ahead of print.
 23. Nomura D, Abe R, Tsukimoto M. Involvement of TRPM8 channel in radiation-induced DNA damage repair mechanism contributing to radioresistance of B16 melanoma[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(5): 642-652.
 24. Liu T, Liao Y, Tao H, et al. RNA interference-mediated depletion of TRPM8 enhances the efficacy of epirubicin chemotherapy in prostate cancer LNCaP and PC3 cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4129-4136.
 25. Sui Y, Li S, Zhao Y, et al. Identification of a natural compound, sesamin, as a novel TRPM8 antagonist with inhibitory effects on prostate adenocarcinoma[J]. *Fitoterapia*, 2020, 145: 104631.
 26. Du JD, Zheng X, Chen YL, et al. Elevated transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) expression is correlated with poor prognosis in pancreatic cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3720-3725.
 27. Zeng J, Wu Y, Zhuang S, et al. Identification of the role of TRPM8 in glioblastoma and its effect on proliferation, apoptosis and invasion of the U251 human glioblastoma cell line[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(4): 1517-1526.
 28. Ratto D, Ferrari B, Roda E, et al. Squaring the circle: a new study of inward and outward-rectifying potassium currents in U251 GBM cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(5): 813-828.
 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.
 30. Wang Y, Yang Z, Meng Z, et al. Knockdown of TRPM8 suppresses cancer malignancy and enhances epirubicin-induced apoptosis in human osteosarcoma cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 10(1): 90-102.
 31. Santoni G, Morelli MB, Marinelli O, et al. Calcium signaling and the regulation of chemosensitivity in cancer cells: role of the transient receptor potential channels[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1131: 505-517.
 32. Patel SH, Edwards MJ, Ahmad SA. Intracellular ion channels in pancreas cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(S1): 44-51.
 33. Wang G, Cao R, Qian K, et al. TRPM8 inhibition regulates the proliferation, migration and ROS metabolism of bladder cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8825-8835.
 34. Yu S, Xu Z, Zou C, et al. Ion channel TRPM8 promotes hypoxic growth of prostate cancer cells via an O₂-independent and RACK1-mediated mechanism of HIF-1 α stabilization[J]. *J Pathol*, 2014, 234(4): 514-525.
 35. Yang ZH, Wang XH, Wang HP, et al. Effects of TRPM8 on the proliferation and motility of prostate cancer PC-3 cells[J]. *Asian J Androl*, 2009, 11(2): 157-165.
 36. Zhu G, Wang X, Yang Z, et al. Effects of TRPM8 on the proliferation and angiogenesis of prostate cancer PC-3 cells in vivo[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(6): 1213-1217.
 37. Grolez GP, Hammadi M, Barras A, et al. Encapsulation of a TRPM8 agonist, WS12, in lipid nanocapsules potentiates PC3 prostate cancer cell migration inhibition through channel activation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7926.
 38. Negri S, Faris P, Berra-Romani R, et al. Endothelial transient receptor potential channels and vascular remodeling: extracellular Ca²⁺ entry for angiogenesis, arteriogenesis and vasculogenesis[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1618.
 39. Zhu G, Wang X, Yang Z, et al. Effects of TRPM8 on the proliferation and angiogenesis of prostate cancer PC-3 cells in vivo[J]. *Oncology Letters*, 2011, 2(6): 1213-1217.

本文引用: 冷傲, 刘一谦, 肖建如, 钟南哲. TRPM8在肿瘤中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 721-725. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.030

Cite this article as: LENG Ao, LIU Yiqian, XIAO Jianru, ZHONG Nanzhe. Research progress of TRPM8 in tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(3): 721-725. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.030