

TRPV4 在青光眼性视神经病变中的研究进展

黄雨¹, 夏鑫¹, 周亚莎¹, 彭清华^{1,2}

引用:黄雨,夏鑫,周亚莎,等. TRPV4 在青光眼性视神经病变中的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(12):1973-1977

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82274588,81904260); 中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(No.2017TP1018);湖南省教育厅科学研究青年项目(No.22B0398);湖南省研究生科研创新项目(No.CX20230790)

作者单位:¹(410208)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学;
²(410007)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学第一附属医院眼科

作者简介:黄雨,在读博士研究生,研究方向:中医药防治青光眼、眼表疾病。

通讯作者:彭清华,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治眼底病、青光眼、眼表疾病. pqh410007@126.com

收稿日期:2023-03-13 修回日期:2023-10-30

摘要

青光眼性视神经病变(GON)是青光眼治疗难点所在。近年来,关于GON的发病机制提出了多种学说,但其中任何一种均无法解释所有类型青光眼造成的视神经病变原理,使得该病在临床治疗中顾此失彼,且不利于早期干预。最新研究发现,存在于视网膜中的瞬时受体电位通道香草酸亚家族4(TRPV4)在GON多种发病机制中均占有重要地位。本文将对TRPV4及其在GON发生发展过程中所发挥的作用作一综述,以期对GON的多种机制学说寻找一共同“连接点”,这将有助于对该病的进一步认识和临床治疗。

关键词:瞬时受体电位通道香草酸亚家族4(TRPV4);青光眼性视神经病变;青光眼;视神经损伤;视神经病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.07

Research progress of TRPV4 in glaucoma optic neuropathy

Yu Huang¹, Xin Xia¹, Ya - Sha Zhou¹, Qing - Hua Peng^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82274588, 81904260); Construction Project of Hunan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of ENT Diseases (No. 2017TP1018); Scientific Research Youth Program of Hunan Provincial Department of Education (No. 22B0398); Hunan Provincial Graduate Student Research and Innovation Program (No. CX20230790)

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Peng. Hunan University of Chinese

Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China. pqh410007@126.com

Received:2023-03-13 Accepted:2023-10-30

Abstract

• Glaucomatous optic neuropathy (GON) is the difficulty of glaucoma treatment. In recent years, a variety of theories have been put forward about the pathogenesis of GON, but none of them can explain the principle of optic neuropathy caused by all types of glaucoma, which makes the disease difficult to treat in clinical treatment and is not conducive to early intervention. The latest research found that the transient receptor potential channel vanillic acid subfamily 4 (TRPV4) in the retina plays an important role in various pathogenesis of GON. This article will review TRPV4 and its role in the occurrence and development of GON in order to find a common “connection point” for the multiple mechanism theories of GON, which will contribute to further understanding and clinical treatment of the disease.

• KEYWORDS: transient receptor potential channel vanillic acid subfamily 4 (TRPV4); glaucomatous optic neuropathy; glaucoma; optic nerve injury; optic neuropathy

Citation: Huang Y, Xia X, Zhou YS, et al. Research progress of TRPV4 in glaucoma optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(12):1973-1977

0 引言

青光眼(glaucoma)是全球发病率排名首位的不可逆性致盲眼病,其致盲性与治疗难点均在于该病所引起的视神经病变。近年来,针对于青光眼性视神经病变(glaucomatous optic neuropathy,GON)的发病机制进行了大量研究,并形成了多种机制学说,包括机械压力学说、局部血管缺血学说、自身免疫异常学说、氧化应激学说、谷氨酸的神经兴奋性毒性作用、一氧化氮(nitric oxide,NO)的视神经毒性反应、基因突变与遗传等^[1]。但其中任何一种机制学说均无法解释GON所有类型的发病机制,如机械压力学说不能对正常眼压性青光眼(normal-tension glaucoma,NTG)所导致的视神经病变作出解释,故在临床上,单纯的采取降眼压措施无法治疗NTG。鉴于此现状,寻找一种针对于GON所有类型的共同发病机制或共同靶点,将有助于该病的诊疗。

近几年,瞬时受体电位通道香草酸亚家族4(transient receptor potential channel vanillic acid subfamily 4,TRPV4)受到了密切关注,且有研究发现TRPV4在视网膜中广泛

分布,其持续激活可导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells,RGCs)死亡^[2],而GON最核心的病理改变即为RGCs死亡^[3],故TRPV4是否可将GON的多种发病机制联系起来,值得关注。本文将对TRPV4及其在GON多种发病机制中所发挥的作用作一综述,以期为该病的基础研究和临床诊疗提供参考依据。

1 TRPV4 概述

1.1 TRPV4 的结构 TRPV4属于瞬时受体电位通道(transient receptor potential,TRP)超家族的成员之一,是一种典型的非选择性阳离子通道。其在人类各组织细胞中的表达,是以TRPV4基因编码,且由871个氨基酸组成。TRPV4蛋白的构造是一种四聚体结构,有功能的TRPV4具有6个跨膜片段(S1~S6)和4个亚基。对于跨膜片段,其主要作用区域集中在S5和S6之间的离子通道孔,该孔可保障阳离子的顺利通过,如钙离子(Ca^{2+})等^[4]。TRPV4所包含的氨基端(N)和羧基端(C)均朝向细胞质侧,具有多种不同的功能区域。如N末端拥有6个锚蛋白重复序列(ankyrinrepeat,ANK),这些ANK构成的双螺旋结构可作为TRPV4磷酸肌醇结合位点(phosphoinositide-binding site,PIBS),该位点可感知各种物理或化学刺激,从而调节TRPV4发挥作用;C末端具有的功能域主要包括钙调蛋白结合位点、细胞骨架蛋白结合位点等,这些位点将有助于细胞外物质通过TRPV4调节具有该通道的细胞内物质改变,从而发挥不同效应^[5]。TRPV4结构见图1^[6]。

1.2 TRPV4 的功能 TRPV4广泛分布于各组织脏器中,在脑、心脏、肺脏、脉管组织中均有表达。迄今为止,研究已证实TRPV4可被各种物理及化学刺激激活,包括温度、渗透压、机械压力、血流切应力、炎症因子、氧化应激产物等,从而参与各系统器官疾病的发生发展^[7]。在高血压、肺动脉高压等心血管疾病研究中发现,经TRPV4蛋白通道调节 Ca^{2+} 内流量可引起血管收缩和舒张^[8]。在克罗恩病、溃疡性结肠炎等炎症性肠病研究中发现,TRPV4介导的 Ca^{2+} 信号传导通路可被炎症因子激活,参与进一步释放促炎细胞因子、激活免疫细胞和增加血管通透性的过程^[9]。在心肌缺血再灌注损伤、充血性心力衰竭等心肌损伤性疾病的研究中发现,该类损伤模型中TRPV4蛋白表达明显上调,细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,引发抗氧化酶活力下降,氧化产物增多,且细胞内线粒体功能发生紊乱,从而造成心肌细胞损伤^[10]。另外,在对顽固性癫痫、创伤性脑损伤等神经系统疾病的研究中发现,出血、缺氧、炎症及先天发育不良等一系列诱因,均可上调脑组织中TRPV4蛋白的表达,进而改变神经元活性,破坏血脑屏障,诱导相应脑组织细胞损伤^[11]。归纳TRPV4所引发的病理改变,其主要来源于对 Ca^{2+} 细胞内外的调节。根据其具体的分布位置,感受相应刺激后,可作出不同的机制应答。正是因为TRPV4可介导不同机制的发生,从而使TRPV4在具有多种致病机制的疾病研究领域深受关注。

2 TRPV4 在 GON 中的作用

2.1 机械压力 传统意义上的机械压力学说,并不能解释所有类型的GON。其强调病理性高眼压(pathological high intraocular pressure,ph-IOP)对视盘乃至整个视网膜的直接压迫,阻断RGCs细胞体与大脑之间的信号传递,对视神经摄取神经营养因子(neurotrophic factor,NF)起到抑制作用,同时还可减少甚至中断视乳头(optic nerve head,

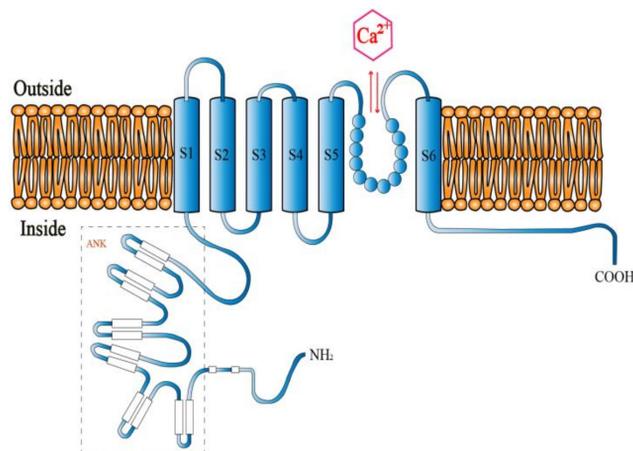


图1 TRPV4结构图。

ONH)及其周围组织的血流供应,从而引起视神经损伤及RGCs死亡^[12]。但上述原理并不能对NTG这一类型的发病机制作出解释。NTG发病过程中,虽然具有GON的表现,但与ph-IOP并无直接关系。近年来,关于NTG的研究发现,眼内压(intraocular pressure,IOP)与颅内压(intracranial pressure,ICP)之间的压力差对该类型的视神经损伤发挥着重要作用,即当IOP处于正常数值范围内时,由于过低的ICP会导致跨筛板压力差升高,而此时尽管IOP处于正常数值范围内,同样也会对视神经造成损伤^[13]。另外,视神经压力敏感性也可对视神经产生影响。视神经压力敏感性是指视神经对机械压力的耐受性,敏感性越低,视神经对机械压力的耐受性则越高,反之亦然。当压力敏感性降低时,即使IOP超出正常范围,对视神经也不会构成威胁,即为高眼压症。反之,当压力敏感性升高时,即使IOP处于正常范围,也会对视神经造成损伤,即为NTG^[14]。故最新观点认为,机械压力导致GON的原理,不单纯只是IOP升高,可能还与ICP改变、视神经压力敏感性升高或三者之间的相互作用有关。

TRPV4作为一种非选择性力敏感离子通道,可感受细胞膜表面应力变化,与机械压力介导的相关疾病机制密切相关。分布于视网膜中RGCs的TRPV4,可被ph-IOP机械刺激激活,介导 Ca^{2+} 、 Na^{+} 等阳离子流入细胞内,增加RGCs的放电率,并在TRPV4持续激活后,促使线粒体过度代偿性耗竭,导致RGCs死亡,参与由于ph-IOP所致视神经损伤的发病过程^[15]。分布于小梁网、睫状体等部位的TRPV4,则可对房水的生成产生调控作用。研究发现,小梁网细胞中TRPV4激活可引起应力纤维重塑和纤维连接蛋白上调,使房水流通途径阻力增加,进而形成ph-IOP^[16]。而睫状体非色素睫状上皮细胞(non-pigment epithelium,NPE)中TRPV4高表达,不仅可介导NPE外 Ca^{2+} 内流,引起房水的大量产生,升高IOP^[17],也可使NPE外褪黑素水平升高,而褪黑素可减少睫状上皮氯化物的产生,以降低IOP^[18]。此外,TRPV4的激活还可提高视神经压力敏感性,降低RGCs对机械压力的耐受性,引起视神经缺血、缺氧,进而引起GON的发生^[19]。从上述研究来看,存在于视网膜中RGCs及眼部其他部位的TRPV4,其介导的机械压力机制可以解释ph-IOP及NTG中提出的视神经压力敏感性升高所引起的GON发病机制。因此,TRPV4可被视为GON发病机制中机械压力作用的重要靶点。

2.2 血管缺血 随着血管成像技术在眼科中的广泛应用,大量临床工作者发现视网膜及 ONH 的局部血液供应障碍是 GON 患者的重要体征之一。在临床上,激光血流散斑成像(laser speckle flowgraphy,LSFG)和光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)提供了大量局部血管低血流量是造成 GON 重要因素的证据。有研究者运用 LSFG 对视野前期青光眼(preperimetric glaucoma,PPG)患者的 ONH 局部血流进行监测,发现 PPG 患者的 ONH 局部血流量明显下降,且 ONH 结构损伤与血流量的改变密切相关^[20]。而在 OCTA 的运用上,则发现不同类型的青光眼患者局部视网膜深、浅部血管丛密度均明显降低^[21]。基础研究发现,眼压慢性轻中度升高的动物模型视神经初期血流量会代偿性增加,视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)厚度无明显减少,而后随着时间的推移,其血流量会呈现出大幅度下降,并伴有大量 RNFL 及 RGCs 丢失^[22]。另外,鉴于血管遍布全身的特性,与血管供血不足相关的全身其他系统疾病也可影响眼部血液供应,进而导致视神经损伤,如在 NTG 的研究中发现,偏头痛、Flammer 综合征(原发性血管调节障碍)等其他系统疾病均与 NTG 的发病有关^[23]。总之,眼局部血液循环障碍与 ph-IOP 一样,属于 GON 发生发展的重要危险因素之一。

TRPV4 在血液循环过程中所发挥的作用主要是对血管的收缩与舒张进行调节。关于冠状动脉微血管功能障碍的研究发现,TRPV4 可介导 Ca^{2+} 进入内皮细胞,增强冠状动脉微血管的舒张^[24]。而在人视网膜微血管内皮细胞(human retinal capillary endothelial cells,HRCECs)中存在的 TRPV4 也可调控细胞外 Ca^{2+} 内流,发挥 HRCECs 迁移和新生血管形成的作用,进而参与多种视网膜血管疾病的发病进程^[25]。同时,激活的 TRPV4 还可改变 HRCECs 之间的紧密连接程度,调节血-视网膜屏障的通透性及视网膜深、浅层血管血流量大小^[26]。关于视网膜缺血再灌注损伤的研究发现,有效抑制 TRPV4 表达可减少损伤后 RGCs 凋亡及新生血管形成^[27]。另外,运用具有活血化瘀功效的中药干预青光眼模型小鼠发现,该类物质可有效降低视网膜中 TRPV4 蛋白表达,进而发挥保护视神经及 RGCs 的作用^[28],而现代研究认为中医中活血化瘀药主要是发挥改善局部血液循环的作用^[29],故可间接证明 TRPV4 可通过调节视网膜及 ONH 局部血液循环,对 GON 进行改善。结合临床上对 GON 患者采取改善局部血液微循环措施的有效性,及 TRPV4 对微血管收缩与舒张的调节作用,推测 TRPV4 可作为 GON 血管缺血机制中的重要蛋白调控位点。

2.3 自身免疫异常 随着对 GON 研究的深入,自身免疫异常被认为是 GON 发病的又一重要机制。有研究者发现,在青光眼实验模型中,损伤的视神经周围均存在巨噬细胞、T 细胞浸润,且 RGCs 及其轴突逐渐丢失与该类炎症细胞的浸润程度具有直接关系^[30]。此外,发生 GON 时,各种致病因素可造成视网膜中胶质细胞过度活化,继而产生大量细胞因子,加重局部炎症反应。如当发生 IOP 增高、局部轴突信号运输障碍等异常情况时,可使 A1 型星形胶质细胞、M1 型小胶质细胞过度活化,引起视网膜及 ONH

微环境物质改变,包括促炎因子的生成和释放等,最终导致 RGCs 存活率降低^[31];A2 型星形胶质细胞、M2 型小胶质细胞则可上调抗炎介质和生成 NF,参与局部组织修复^[32]。而 Müller 细胞在青光眼发病早期,可通过增加谷氨酸摄取、分泌抗氧化物质和 NF,对 RGCs 起到保护作用;随后由于对该细胞的过度激活,其分泌的一系列促炎因子可对视神经起到损伤作用^[33]。除眼局部存在炎症反应的相关证据外,全身免疫异常也与 GON 的发病具有相关性,如在 GON 患者中,其外周血巨噬细胞所分泌的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)炎症复合体,包括 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白(ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(caspase-1),与视神经损伤程度存在显著的正相关性^[34]。

TRPV4 在多种免疫细胞中均存在表达,可被机械压力、温度依赖性刺激及炎症反应中所产生的细胞因子等激活,其活化可参与多种炎症性疾病发生发展的过程。Sun 等^[35]关于骨性关节炎的研究发现,抑制 TRPV4 的表达可通过活性氧(reactive oxygen species,ROS)/NLRP3 信号通路有效降低滑膜中 M1 巨噬细胞的浸润,减轻局部炎症所引起的病理改变。而有研究发现青光眼模型大鼠视网膜中的 TRPV4 持续激活,可通过 JAK2/STAT3/NF- κ B 信号通路诱导 Müller 细胞胶质化,释放大量细胞因子,同时引起肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)升高,加剧视网膜中 RGCs 凋亡^[2]。在成年猪视网膜体外培养过程中,研究者特异性抑制该部位的 TRPV4 表达,发现可有效增强 RGCs 存活率,其原理主要与减弱胶质细胞反应,维持免疫稳态有关^[36]。此外,在其他眼部疾病的研究中,同样也可观察到视网膜 TRPV4 与炎症反应密切相关。如针对视网膜脱离(retinal detachment,RD)的实验发现,RGCs 的死亡与 Müller 细胞表面存在的 TRPV4 激活有关,其具体机制为 TRPV4 表达上调,刺激 Müller 细胞生成单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)等炎症细胞因子,从而对视网膜产生不利影响^[37]。从以上研究来看,视网膜中 TRPV4 的表达可通过调控炎症反应参与 GON 的发病过程。

2.4 氧化应激 关于青光眼的一系列临床及基础实验发现,诸多眼局部组织存在氧化应激(oxidative stress,OS)标记物,其中包括视神经及其周围血管等组织,且运用抗氧化药物干预后,可对视网膜中 RGCs 起到保护效应,表明 OS 可能在 GON 的病变过程中发挥作用^[38-39]。Edwards 等^[40]运用泛醇(一种以辅酶 Q10 为主要活性成分的抗氧化剂)对青光眼 DBA/2J 小鼠模型进行干预,发现该抗氧化剂可通过增加转录因子 A 和氧化磷酸化复合物蛋白减少凋亡蛋白的表达,以起到提高 RGCs 存活率的作用。与此同时,有研究证实 ROS 可使小梁网细胞功能受损,房水循环动力学异常,进而引起 ph-IOP 的发生,机械压迫视神经,导致 RGCs 凋亡^[41]。另外,线粒体功能障碍已被明确是 GON 发生的重要一环。Hass 等^[42]研究发现,通过敲除线粒体解偶联蛋白,减少氧化蛋白修饰,增加视网膜组织中的有丝分裂水平,促进线粒体功能增强,可达到减少青光眼小鼠模型中 RGCs 死亡的目的。而线粒体作为产

生 ROS 的主要场所,其功能障碍可导致 GON 的发生,故推测 GON 的发生理论上可能与 ROS 的改变有关。

TRPV4 的表达可引发机体组织中 OS 反应,这一事实已在大量疾病研究中得以验证。其途径主要有三种:(1) TRPV4 被激活后,细胞外 Ca^{2+} 大量内流,细胞内钙蛋白酶随后被其激活,引发黄嘌呤脱氢酶转变成黄嘌呤氧化酶,进而导致 ROS 等自由基数量增加;(2)细胞内 Ca^{2+} 浓度增加可激活 Ca^{2+} 依赖性磷脂酶 A2,从而使花生四烯酸增多,在环氧合酶和脂加氧酶的作用下产生大量氧自由基;(3)细胞内 Ca^{2+} 增加可引起过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化酶活性下降,进而使机体抵御氧化损伤的能力下降^[43]。研究发现,在病理状态下可通过激活 TRPV4 抑制 CAT、GSH-Px 及增加一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的活性,以达到 OS 总效应增强的作用,从而对神经细胞造成破坏^[44]。Özşimşek 等^[45]运用褪黑素对缺氧诱导的损伤细胞进行干预,发现褪黑素可通过抑制 TRPV4 激活继而降低线粒体自由活性氧数量和脂质过氧化状态,提高 GSH-Px 活性和细胞总抗氧化能力,从而发挥细胞保护作用。那么,存在于眼局部的 TRPV4 是否同样也可通过 OS 反应对视神经及 RGCs 造成损伤呢?针对于 TRPV4 在视网膜及视神经局部病变所发挥的 OS 作用,并没有相关文献研究进行支撑。现阶段只能通过 TRPV4 与 OS 之间的关系间接证明在青光眼发病过程中 TRPV4 可通过 OS 反应对视神经等眼局部组织造成损伤。故有关通过调控视网膜等眼局部组织的 TRPV4 表达降低 OS 反应,以此发挥保护 RGCs 作用的直接证据还需要进行深入研究。

2.5 其他 除上述机制外,谷氨酸与 NO 对视神经的毒性反应,在 GON 发病过程中也起着重要作用。正常生理状态下,谷氨酸可对人眼视觉的形成与发育发挥积极效应。但当发生 GON 时,涉及该病发生的多条途径,包括 ph-IOP、局部组织缺血缺氧、炎症反应的激活等,均可造成谷氨酸大量堆积,激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体(谷氨酸受体),使细胞外 Ca^{2+} 大量内流,从而对视神经产生兴奋性毒性反应^[45]。而 NO 在眼局部组织中主要由 NOS 氧化后生成,对青光眼所致眼组织损伤具有保护作用,其内源性释放可促进房水引流、调节眼血流量、维持 IOP 稳态。但当 NOS/NO 系统失调,大量 NO 生成,可同时产生多种自由基,如过氧亚硝酸盐,引发局部组织缺血、神经元变性等效应,从而对 GON 的发生发展产生恶性循环^[46]。由于谷氨酸、NO 对视神经及 RGCs 产生损害效应是基于上述 4 种机制过程,故理论上 TRPV4 激活可通过影响谷氨酸及 NO 的数量进而造成 GON 的发生。当然,该推论仍需相关研究进行验证。

3 小结

由于现阶段对 GON 发病机制认识的多样化,使得在临床治疗该病的过程中不具备针对性,且现代化医学技术还无法对青光眼所造成的视神经损伤进行恢复,故寻找在 GON 发病过程中多种机制的“连接点”,将有助于该病的早期诊断和治疗。本文对 GON 的几个重要发病机制进行了阐述,并结合近年来关于 TRPV4 在视网膜中表达的相关研究,发现 TRPV4 的激活的确可通过 GON 的多条发病途径对视神经及 RGCs 造成损伤。那么,通过本文综述,

有关作用于 TRPV4 的药物是否能够针对性治疗 GON 的所有类型,值得进一步探索,这也将为该病的新药研发提供新思路。

参考文献

- 1 戎慧丰,葛坚.青光眼视神经损伤与修复.中国科学:生命科学 2022;52(7):1006-1014
- 2 Li Q, Cheng Y, Zhang SH, et al. TRPV4-induced Müller cell gliosis and TNF- α elevation-mediated retinal ganglion cell apoptosis in glaucomatous rats via JAK2/STAT3/NF- κ B pathway. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):271
- 3 赵文娟,范春玲,洪俊,等.青光眼性视网膜神经节细胞程序性坏死的机制.中国医刊 2021;56(3):245-249
- 4 Goswami R, Arya RK, Sharma S, et al. Mechanosensing by TRPV4 mediates stiffness-induced foreign body response and giant cell formation. *Sci Signal* 2021;14(707):eabd4077
- 5 Lakk M, Hoffmann GF, Gorusupudi A, et al. Membrane cholesterol regulates TRPV4 function, cytoskeletal expression, and the cellular response to tension. *J Lipid Res* 2021;62:100145
- 6 White JP, Cibelli M, Urban L, et al. TRPV4: molecular conductor of a diverse orchestra. *Physiol Rev* 2016;96(3):911-973
- 7 Shibasaki K. TRPV4 activation by thermal and mechanical stimuli in disease progression. *Lab Invest* 2020;100(2):218-223
- 8 Touyz RM. TRPV4 channel-regulated microdomains define a new paradigm in hypertension. *Circulation* 2022;146(7):565-568
- 9 朱贝贝,吴昊,刘晓波,等.瞬时受体电位香草素受体 4 在消化道疾病中的研究进展.安徽医学 2022;43(6):729-732
- 10 Onyali VC, Domeier TL. Cardiac TRPV4 channels. *Curr Top Membr* 2022;89:63-74
- 11 Zeng ML, Cheng JJ, Kong S, et al. Inhibition of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) mitigates seizures. *Neurotherapeutics* 2022;19(2):660-681
- 12 Palmberg PF. What is it about intraocular pressure that matters in glaucoma progression? *JAMA Ophthalmol* 2022;140(12):1217
- 13 Nakazawa T, Fukuchi T. What is glaucomatous optic neuropathy? *Jpn J Ophthalmol* 2020;64(3):243-249
- 14 Chuangsuwanich T, Tun TA, Braeu FA, et al. Differing associations between optic nerve head strains and visual field loss in patients with normal- and high-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2023;130(1):99-110
- 15 Gao F, Yang Z, Jacoby RA, et al. The expression and function of TRPV4 channels in primate retinal ganglion cells and bipolar cells. *Cell Death Dis* 2019;10(5):364
- 16 Ryskamp DA, Frye AM, Phuong TT, et al. TRPV4 regulates calcium homeostasis, cytoskeletal remodeling, conventional outflow and intraocular pressure in the mammalian eye. *Sci Rep* 2016;6:30583
- 17 Jo AO, Lakk M, Frye AM, et al. Differential volume regulation and calcium signaling in two ciliary body cell types is subserved by TRPV4 channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(14):3885-3890
- 18 Alkozi HA, Pintor J. TRPV4 activation triggers the release of melatonin from human non-pigmented ciliary epithelial cells. *Exp Eye Res* 2015;136:34-37
- 19 Jassim AH, Fan Y, Pappenhagen N, et al. Oxidative stress and hypoxia modify mitochondrial homeostasis during glaucoma. *Antioxid Redox Signal* 2021;35(16):1341-1357
- 20 Mursch-Edlmayr AS, Pickl L, Calzetti G, et al. Comparison of neurovascular coupling between normal tension glaucoma patients and healthy individuals with laser speckle flowgraphy. *Curr Eye Res* 2020;45(11):1438-1442

- 21 Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, *et al.* Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma* 2020;29(4):312-321
- 22 Hannon BG, Feola AJ, Gerberich BG, *et al.* Using retinal function to define ischemic exclusion criteria for animal models of glaucoma. *Exp Eye Res* 2021;202:108354
- 23 Funk RO, Hodge DO, Kohli D, *et al.* Multiple systemic vascular risk factors are associated with low-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2022;31(1):15-22
- 24 Xie YJ, Nishijima Y, Zinkevich NS, *et al.* NADPH oxidase 4 contributes to TRPV4-mediated endothelium-dependent vasodilation in human arterioles by regulating protein phosphorylation of TRPV4 channels. *Basic Res Cardiol* 2022;117(1):24
- 25 Wen L, Wen YC, Ke GJ, *et al.* TRPV4 regulates migration and tube formation of human retinal capillary endothelial cells. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):38
- 26 Nishinaka A, Tanaka M, Ohara K, *et al.* TRPV4 channels promote vascular permeability in retinal vascular disease. *Exp Eye Res* 2023;228:109405
- 27 齐新刚, 顾永欣, 肖云, 等. 抑制瞬时感受器电位香草素受体亚家族IV型通道对大鼠视网膜缺血-再灌注损伤后细胞凋亡与新生血管生成的作用. *广西医学* 2021;43(15):1841-1846
- 28 周亚莎, 廖林丽, 覃艮艳, 等. 不同中药对青光眼小鼠视网膜TRPV4及TRAAK蛋白影响的比较研究. *湖南中医杂志* 2020;36(12):153-157
- 29 胡聿昕, 廖俊雅, 张志清, 等. 血流剪应力对血管内皮细胞的影响及其与血瘀证的关系. *中华中医药杂志* 2022;37(7):3995-3998
- 30 Fernández-Albarral JA, Salazar JJ, de Hoz R, *et al.* Retinal molecular changes are associated with neuroinflammation and loss of RGCs in an experimental model of glaucoma. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2066
- 31 Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, *et al.* Inflammation in glaucoma: from the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100916
- 32 Wei X, Cho KS, Thee EF, *et al.* Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res* 2019;97(1):70-76
- 33 蒋琨, 颜繁诚, 李树宁, 等. Müller细胞在视网膜损伤中对视神经节细胞影响的研究进展. *眼科新进展* 2020;40(7):691-695, 700
- 34 许超, 王松田. 原发性开角型青光眼视神经损伤患者血浆内皮素-1水平与核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症复合体及炎症因子和眼动脉血流的相关性. *新乡医学院学报* 2021;38(6):550-554
- 35 Sun H, Sun ZY, Xu XQ, *et al.* Blocking TRPV4 ameliorates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via the ROS/NLRP3 signaling pathway. *Antioxidants* 2022;11(12):2315
- 36 Taylor L, Arnér K, Ghosh F. Specific inhibition of TRPV4 enhances retinal ganglion cell survival in adult porcine retinal explants. *Exp Eye Res* 2017;154:10-21
- 37 王烽, 赖江峰, 曹玲英, 等. TRPV4在眼科疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2023;23(1):48-52
- 38 向圣锦, 张富文, 段俊国. 氧化应激在青光眼发病中的作用及天然药物治疗新进展. *中国中医眼科杂志* 2020;30(11):814-817
- 39 Sanz-Morello B, Ahmadi H, Vohra R, *et al.* Oxidative stress in optic neuropathies. *Antioxidants* 2021;10(10):1538
- 40 Edwards G, Lee Y, Kim M, *et al.* Effect of ubiquinol on glaucomatous neurodegeneration and oxidative stress: studies for retinal ganglion cell survival and/or visual function. *Antioxidants* 2020;9(10):952
- 41 武静怡, 刘雅萌, 潘晓晶. 小梁网细胞氧化应激在青光眼发病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2021;21(11):1896-1900
- 42 Hass DT, Barnstable CJ. Mitochondrial uncoupling protein 2 knock-out promotes mitophagy to decrease retinal ganglion cell death in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci* 2019;39(18):3582-3596
- 43 刘天珍, 王鸣刚, 崔冰冰, 等. TRPV4在氧化应激相关疾病中的作用及其机制研究进展. *解放军医药杂志* 2020;32(11):113-116
- 44 Abramov AY. Redox biology in neurodegenerative disorders. *Free Radic Biol Med* 2022;188:24-25
- 45 Özşimşek A, Nazıroğlu M. The involvement of TRPV4 on the hypoxia-induced oxidative neurotoxicity and apoptosis in a neuronal cell line: protective role of melatonin. *Neurotoxicology* 2021;87:136-148
- 46 Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, *et al.* The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100922