

# 基于 5-HT/TRPV4/AQP5 探讨抑郁相关干眼的发病机制

杨颖,张嘉之,姬慧杰,丁园晨,高卫萍

引用:杨颖,张嘉之,姬慧杰,等. 基于 5-HT/TRPV4/AQP5 探讨抑郁相关干眼的发病机制. 国际眼科杂志, 2025, 25(3): 372-377.

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(No.QN202315);江苏省中医院院级科研基金(No.Y22056)

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京中医药大学附属医院眼科

作者简介:杨颖,女,在读博士研究生,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗眼病。

通讯作者:高卫萍,女,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗眼病. 260790@njucm.edu.cn

收稿日期:2024-06-21 修回日期:2025-02-05

## 摘要

目的:基于 5-HT/TRPV4/AQP5 探讨抑郁相关干眼大鼠泪液分泌减少的机制。

方法:健康雄性 SD 大鼠用慢性不可预见性温和刺激(CUMS)构造抑郁模型后,筛选出抑郁相关干眼大鼠 8 只,空白组为空白大鼠 8 只,ELISA 法比较两组大鼠血清和海马组织 5-HT,观察泪腺 HE 切片和 AQP5 免疫组化,并通过 Western blot 和 RT-PCR 检测两组泪腺中 5-HT3R、TRPV4 和 AQP5 表达。

结果:抑郁相关干眼组泪液分泌明显减少( $P=0.001$ ),血清和海马 5-HT 水平明显下降(均 $P<0.05$ ),泪腺 AQP5 抗体免疫组化阳性率明显低于空白组( $P<0.001$ ),同时泪腺中 5-HT3R、TRPV4 和 AQP5 蛋白和基因表达明显下降(均 $P<0.05$ ),并且泪腺组织切片未见明显炎症细胞。

结论:抑郁相关干眼的发生可能与非炎性的 5-HT/TRPV4/AQP5 机制有关。

关键词:抑郁相关干眼;泪液分泌;5-HT/TRPV4/AQP5

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.3.06

## Mechanism of depression-related dry eye based on 5-HT/TRPV4/AQP5

Yang Ying, Zhang Jiazhi, Ji Huijie, Ding Yuanchen, Gao Weiping

Foundation items: Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Project of Jiangsu Province (No. QN202315); Hospital-level Scientific and Research Funds of Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine (No.Y22056)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Gao Weiping. Department of Ophthalmology,

Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 260790@njucm.edu.cn  
Received:2024-06-21 Accepted:2025-02-05

## Abstract

• AIM: To investigate the mechanism of reduced tear secretion in depression-related dry eye rats based on 5-HT/TRPV4/AQP5.

• METHODS: Healthy SD male rats were established with chronic unpredictable mild stress (CUMS) method to establish a depression-induced dry eye model ( $n=8$ ), and the control group was blank rats ( $n=8$ ). The ELISA method was used to compare the 5-hydroxytryptamine (5-HT) in serum and hippocampal tissue of the two groups, and the HE sections of lacrimal gland and AQP5 immunohistochemistry were observed. Western blot and RT-PCR were used to detect the expression of 5-HT3R, TRPV4 and AQP5 in the lacrimal gland tissue of the two groups of rats.

• RESULTS: The tear secretion in the depression-induced group was significantly reduced ( $P=0.001$ ), the serum and hippocampal 5-HT levels were significantly reduced (all  $P<0.05$ ), the expression of AQP5 antibody in the lacrimal gland immunohistochemistry was significantly lower than that in the control group ( $P<0.001$ ), the expression of 5-HT3R, TRPV4 and AQP5 in the lacrimal gland was significantly reduced (all  $P<0.05$ ), and no obvious inflammatory cells were found in the lacrimal gland tissue sections.

• CONCLUSION: Depression-related dry eye may occur through a non-inflammatory 5-HT/TRPV4/AQP5 mechanism.

• KEYWORDS: depression-related dry eye; tear secretion; 5-HT/TRPV4/AQP5

Citation: Yang Y, Zhang JZ, Ji HJ, et al. Mechanism of depression-related dry eye based on 5-HT/TRPV4/AQP5. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025,25(3):372-377.

## 0 引言

在如今的生活节奏和压力下,干眼和精神情绪的问题也越来越凸显。临床流行病学显示,抑郁患者容易发生干眼<sup>[1-3]</sup>,发病率可高达 60%<sup>[4]</sup>。抑郁相关干眼已得到了国内专家们的重视<sup>[5]</sup>,但机制目前还未明确。抑郁和干眼这两个看似复杂又毫无联系的疾病如何产生关联?可能通过某种相互联系的病理生理机制。有研究<sup>[6]</sup>认为木犀草素可以通过调控 Sirt1/NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎症通路治疗抑郁合并干眼,提示炎症通路是抑郁合并干眼发生的可能机

制。然而申请人前期进行抑郁相关干眼大鼠造模后,角膜、结膜、泪腺组织都未见明显的炎性细胞。Wang 等<sup>[7]</sup>对于干眼模型兔泪腺进行 PRV 逆行示踪研究发现,泪液分泌和神经通路密切相关。那么对于抑郁相关干眼这样一个精神障碍相关的干眼疾病是否存在神经递质调节和泪液分泌的联动机制?除了传统的胆碱能受体,泪腺腺泡细胞上还存在 5-羟色胺(5-HT)受体、表皮生长因子受体、雄激素受体、血管紧张素受体等。在动物模型中,外周血 5-HT 可通过泪腺 5-HT<sub>3R</sub> 受体促进 Ca<sup>2+</sup> 内流,激活钙浓度依赖的水通道蛋白 AQP5(aquaporin 5)发挥对泪液分泌的调节作用<sup>[8]</sup>,同时 5-HT 受体也可促发 TRPV4(transient receptor potential vanilloid subfamily 4)通道<sup>[9]</sup>。唾液腺、泪腺等外分泌腺体细胞膜均可检测到 TRPV4 蛋白,可通过介导 Ca<sup>2+</sup> 内流从而激活钙浓度依赖的 AQP5 水通道,促进体液分泌<sup>[10]</sup>。本研究通过慢性不可预见性温和和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)造模<sup>[11]</sup>筛选抑郁相关干眼大鼠,检测模型组和空白组血清和海马 5-HT 水平,并对比两组泪腺形态和泪腺 5-HT<sub>3R</sub>、TRPV4、AQP5 基因蛋白表达,从神经递质与泪液分泌关联的角度进一步探讨抑郁相关干眼泪液分泌减少的机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

手持式裂隙灯(苏州六六仪器厂),酚红棉线和荧光染色试纸(天津晶明技术有限公司),兔抗 AQP5、5-HT<sub>3R</sub>、TRPV4 抗体(北京博奥森生物有限公司),ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物有限公司)。健康雄性 SD 大鼠,体质量 200±10g,购于南通大学实验动物中心,许可证号:SCXK(苏)2019-0001。本研究动物处理遵循《实验动物管理条例》(2017 修订版)的规定,符合伦理学标准,且本实验方案经南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(批准号:2023DW-019-01)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 实验动物与分组

大鼠购入后,适应性饲养 1 wk,自由摄食饮水。明暗光照各 12 h,室温 22±2 °C,相对湿度 50%-60%,大鼠适应性饲养 1 wk 后进行旷场实验行为学评分,取评分相近的大鼠随机分为空白组 8 只和抑郁组 12 只,考虑到干眼的筛选率抑郁组适当增多。空白组不予任何干预;抑郁组大鼠每天实施 2 种慢性、温和、不可预知的刺激,选择以下干预措施中的 2 种:包括倾斜鼠笼(6 h)、夹尾(1 min)、束缚(3 h)、禁水(24 h)、禁食(24 h)、昼夜颠倒、潮湿垫料(24 h)等,所有刺激随机安排并尽量保证不在同一时间点进行,使大鼠不能预料下一刺激的发生,每周每种刺激使用不超过 2 次。造模 4 wk 后与空白组相比,抑郁大鼠体质量明显减轻,旷场活动相对静止,糖水消耗比例降低则造模成功。根据酚红棉线测试泪流量小于 7 mm<sup>[12]</sup>,筛选出抑郁相关干眼大鼠 8 只为抑郁相关干眼组,相同的造模方法已发表<sup>[13]</sup>。

### 1.2.2 抑郁行为学观察

体质量变化:比较抑郁组和空白组的体质量差别,抑郁组体质量增长低于空白组。旷场实验:实验装置由旷场反应箱和数据自动采集和处理系统两部分组成。根据 Smart v3.0-Panlab 软件记录大鼠活动轨迹,分析中央静止时间、四周静止时间、总路程等数据进行行为学评价。糖水偏好实验:大鼠造模前先进行糖水偏好训练,训练结束后进行造模前的第一次糖水偏爱百分比测定。每次测定前大鼠禁食禁水 18 h,每只大鼠给予 2 个已称重(初重)的饮水瓶(1 瓶 1%蔗糖水,1 瓶白水),计算大

鼠的糖水消耗量,以糖水偏爱百分比作为评价指标,模型大鼠糖水消耗百分比下降。糖水偏爱百分比=糖水消耗/(糖水+纯水消耗)。

### 1.2.3 干眼指标检测

酚红棉线试验:用显微镊夹持酚红棉线置于大鼠双眼下睑近外眦处,20 s 后取出测量酚红棉线浸润的长度<sup>[14]</sup>。泪膜破裂时间(break up time, BUT):滴 2% 荧光素钠于下穹窿部,在裂隙灯下观察,记录第一个角膜干燥斑出现时所用时间。角膜荧光素钠染色(fluorescein, FL):将染色滤纸条湿润后轻点下眼睑穹窿部,眨眼数次,让其弥散分布。角膜病变划分法,裂隙灯下观察,过角膜中心做垂直和水平两条线将角膜划分为四等分,每一等分 0-3 分,0 分不染色,1 分为 30 个以下点染,2 分为 30 个以上点染但未融合成片,3 分为块状染色,最后将各等分的分数相加<sup>[15]</sup>。

### 1.2.4 血清和海马 ELISA 检测

严格参照说明书操作,反应终止后,酶标仪测定 450 nm 处的吸光度值(OD 值),根据试剂盒提供的标准品浓度及测定的 OD 值作标准曲线,计算各组样本浓度,每个样本均设置 2 个复孔,取均值统计数据。

### 1.2.5 光学显微镜观察

大鼠过量麻醉处死后立即取部分角膜、结膜和泪腺组织在多聚甲醛溶液中固定 24 h,石蜡包埋切片,HE 染色,光学显微镜下观察。

### 1.2.6 泪腺免疫组化

选取泪腺组织的冰冻切片,室温放置 30 min,入 4% 多聚甲醛室温固定 15 min,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 孵育 10 min,抗原修复,血清封闭,滴加一抗(AQP5 抗体:1:200)4 °C 孵育过夜;次日 PBS 漂洗后滴加二抗(1:500),室温避光孵育 1 h。PBS 漂洗冲洗后 DAB 显色,苏木素复染,自来水充分冲洗,脱水、透明后封片观察。每张切片选取 3 个不同视野拍摄图像,采用 Image J 分析图像中棕色或深棕色免疫阳性区域。

### 1.2.7 泪腺组织 Western blot 检测

组织加入裂解混合液 200 μL 冰上裂解 30 min 后,离心取上清液,配制浓缩胶及分离胶,每孔 15 μL 上样、电泳、转膜,5% BSA 室温封闭 2 h。一抗 4 °C 孵育过夜,二抗室温孵育 2 h,显色、曝光后显影、定影。β-actin 作为一抗对照。光密度扫描半定量分析显影条带,目的条带和 β-actin 信号面积之比评定其蛋白水平。

### 1.2.8 泪腺组织 RT-PCR

实时荧光定量 PCR(RT-PCR)取少量组织液氮速冻并贮存于 EP 管中,加入 1 mL Trizol 试剂,提取总 RNA,测定各组总 RNA 浓度及纯度,然后进行反转录 PCR 反应,最后用上述基因的特异引物进行定量 PCR 来观察基因 mRNA 表达量的变化。

统计学分析:使用 SPSS 26.0 进行统计分析,符合正态分布的定量资料采用平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组样本均值之间的比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。GraphPad Prism 8 软件进行图表制作。

## 2 结果

### 2.1 抑郁大鼠一般情况

造模 4 wk 后,肉眼观察抑郁大鼠较空白组体型瘦薄、皮毛枯糙脏乱、神情慵懒、活动迟钝、易被激惹。

### 2.2 大鼠抑郁行为学比较

造模前两组大鼠体质量和糖水偏好无显著差异( $P > 0.05$ )。造模结束后,抑郁组大鼠体质量和糖水偏好显著低于空白组( $P < 0.05$ ,表 1),旷场实验中活动轨迹明显减少( $P < 0.01$ ,图 1),提示造模成功。

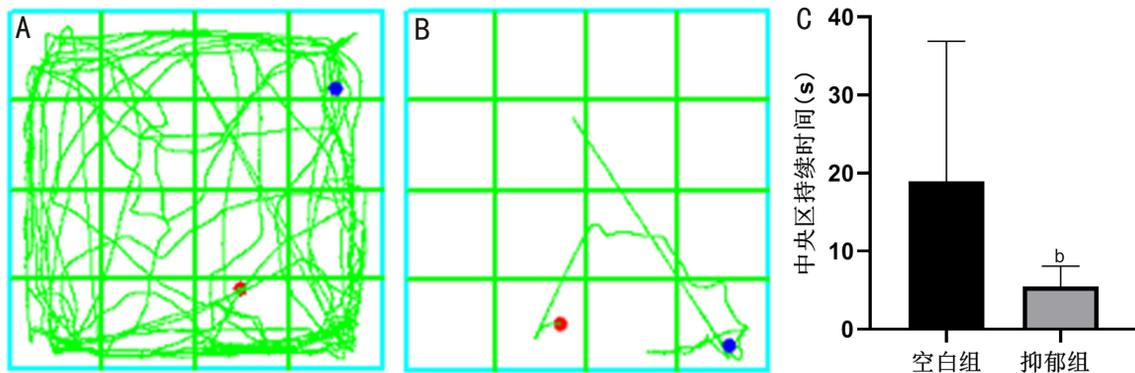


图1 抑郁组和空白组行为学比较 A:空白组旷场轨迹;B:抑郁组旷场轨迹;C:两组中央区轨迹持续时间比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组。

表1 造模前后两组大鼠体质量和糖水偏好比较

分组	数量(只)	造模前		造模后	
		糖水偏好(%)	体质量(g)	糖水偏好(%)	体质量(g)
空白组	8	0.71±0.13	222.00±4.37	0.73±0.19	371.89±18.96
抑郁组	12	0.73±0.18	223.90±3.98	0.42±0.30	327.56±17.16
<i>t</i>		-0.255	-0.909	2.469	4.903
<i>P</i>		0.803	0.379	0.027	<0.001

2.3 抑郁相关干眼组和空白组的干眼指标比较 造模前两组泪流量、BUT、FL 差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表2)。造模后抑郁相关干眼组泪流量、BUT 和 FL 与空白组相比差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ , 表3)。

2.4 抑郁相关干眼组和空白组血清和海马组织 5-HT 比较 抑郁相关干眼组大鼠血清和海马 5-HT 显著低于空白组(均  $P < 0.05$ , 表4)。

2.5 病理切片和免疫组化结果 抑郁相关干眼大鼠的角膜、结膜和泪腺 HE 切片均未见明显炎症细胞浸润(图2),但是和空白组相比表现为泪腺空泡化,泪腺上皮萎缩(图3)。泪腺 AQP5 抗体免疫组化抑郁相关干眼组阳性表达率显著降低( $P < 0.001$ , 图4)。

2.6 泪腺 5-HT3R、TRPV4、AQP5 蛋白和基因表达 与空白组相比,抑郁相关干眼大鼠泪腺 5-HT3R、TRPV4、AQP5 蛋白和基因表达显著减少(均  $P < 0.05$ ),见表5、6,图5。

### 3 讨论

抑郁相关干眼的发生已经引起广泛关注,但是现有的研究多以临床观察为主,基础研究比较少。本研究在 CUMS 造模的基础上,筛选出抑郁相关干眼的双病模型,聚焦发病机制,将为此类患者的临床治疗提供更多依据。

西医认为抑郁的发病机制非常复杂,其发生发展涉及遗传、神经生化、社会心理等因素,可能与 5-HT 转运体、脑源性神经营养因子、单胺氧化酶 A 等基因位点有关<sup>[5]</sup>。既往研究表明,抑郁患者 5-HT 水平降低,本研究也得到了一致结论,大鼠血清和海马的 5-HT 水平均下降。经典抗抑郁药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)就是通过抑制 5-HT 再摄取从而升高 5-HT 水平改善抑郁,缺陷在于会破坏角膜上皮屏障,升高炎症因子表达,从而加重干眼<sup>[13]</sup>。干眼的发病机制也很复杂,其核心机制是泪液成分异常导致高渗、组织损伤<sup>[16]</sup>,很多炎性机制和免疫机制牵涉其中<sup>[17]</sup>,主要分为脂质异常型、黏蛋白异常型和体液缺乏型。既然干眼是以炎症机制为主,那么抑郁相关干眼会不会也是如此呢?

表2 造模前两组大鼠干眼指标比较

分组	数量(只)	泪流量(mm)	BUT(s)	FL(分)
空白组	8	8.88±0.83	5.37±0.92	0.38±0.52
抑郁组	12	8.58±1.16	5.00±1.21	0.33±0.49
<i>t</i>		0.609	0.745	0.182
<i>P</i>		0.550	0.466	0.858

表3 造模后两组大鼠干眼指标比较

分组	数量(只)	泪流量(mm)	BUT(s)	FL(分)
空白组	8	8.00±2.08	6.40±0.52	0.40±0.52
抑郁相关干眼组	8	4.25±1.31	5.45±0.82	2.70±0.95
<i>t</i>		4.315	2.767	-6.007
<i>P</i>		0.001	0.015	<0.001

表4 两组大鼠血清和海马 5-HT 含量比较

分组	数量(只)	血清	海马
空白组	8	134.69±30.07	32.55±2.86
抑郁相关干眼组	8	101.70±25.66	23.28±1.79
<i>t</i>		2.360	7.771
<i>P</i>		0.033	<0.001

多项研究发现,在抑郁相关干眼动物模型中泪液分泌明显减少,因此本研究基于相对客观的酚红棉线实验进行模型筛选。Xie 等<sup>[6,14,18]</sup>在 CUMS 小鼠造模的同时增加了风扇制造干燥环境,发现抑郁相关干眼小鼠角膜上皮缺损面积较空白组明显增多,同时结膜杯状细胞减少,并分别研究了木犀草素、柴胡皂苷、槲皮素这些中药单体通过调控炎症通路恢复杯状细胞,促进泪液分泌减轻角膜损伤,同时缓解抑郁症状,但未对泪液分泌的主要器官泪腺进行观察。Zhang 等<sup>[13]</sup>采用单纯的 CUMS 造模筛选干眼的方

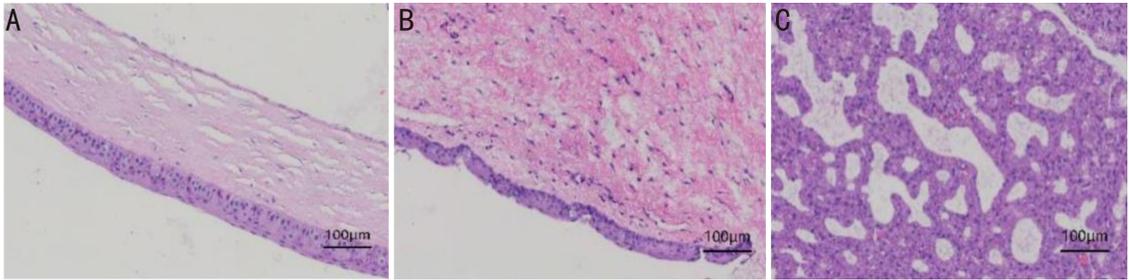


图2 抑郁相关干眼组大鼠眼组织 HE 切片 A:角膜;B:结膜;C:泪腺。

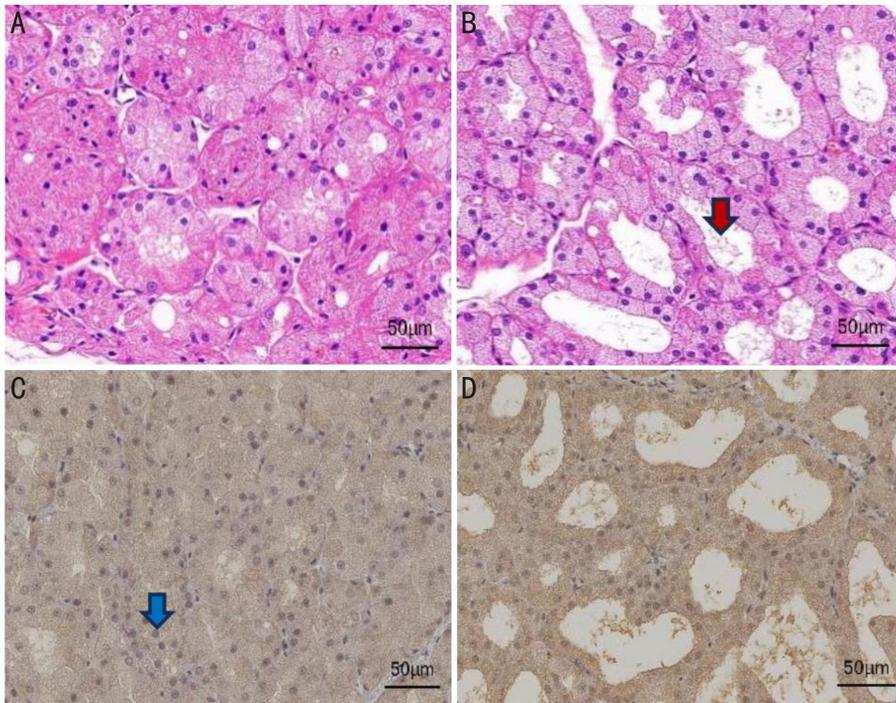


图3 两组大鼠泪腺 HE 切片对比和两组泪腺 AQP5 免疫组化染色 A:空白组泪腺 HE 切片;B:抑郁相关干眼组泪腺 HE 切片;C:空白组泪腺免疫组化染色;D:抑郁相关干眼组泪腺免疫组化染色;红色箭头显示泪腺空泡化,蓝色箭头显示 AQP5 免疫组化阳性。

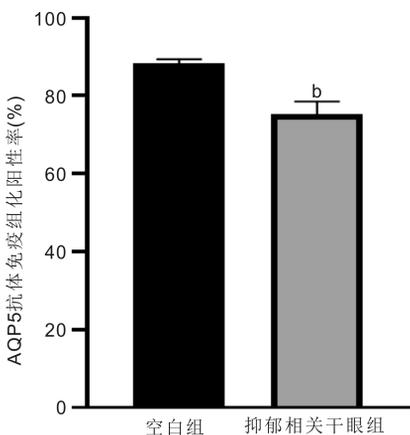


图4 两组泪腺 AQP5 抗体免疫组化阳性率比较 <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组。

表5 两组泪腺 5-HT3R、TRPV4、AQP5 蛋白表达  $\bar{x} \pm s$

组别	5-HT3R	AQP5	TRPV4
空白组	1.00±0.05	1.06±0.05	1.06±0.02
抑郁相关干眼组	0.78±0.11	0.77±0.14	0.68±0.05
<i>t</i>	3.236	3.438	12.532
<i>P</i>	0.032	0.026	<0.001

表6 两组泪腺 5-HT3R、TRPV4、AQP5 基因表达  $\bar{x} \pm s$

组别	5-HT3R	AQP5	TRPV4
空白组	1.00±0.08	1.01±0.19	1.04±0.34
抑郁相关干眼组	0.20±0.16	0.27±0.19	0.32±0.16
<i>t</i>	7.774	4.814	3.346
<i>P</i>	0.001	0.009	0.029

式,发现抑郁相关干眼大鼠泪液和角膜的炎症因子表达升高,并进行了角膜上皮细胞实验的验证,同样也没有研究泪腺的变化。和以往抑郁相关干眼研究结论不同的是,本研究前期多次进行抑郁相关干眼大鼠造模,大鼠的干眼表现已经比较明显,但是眼组织切片都未见明显的炎症细胞,着重观察泪腺却有明显空泡化表现,同时泪腺上皮细胞萎缩。本研究和先前研究结果的差异可能与模型物种、造模方式、取材部位有关,我们并没有加入风扇等额外的干眼造模方式,希望研究自然状态下抑郁相关干眼的发病机制,因为额外的干眼造模可能会对最终的成模和机制造成干扰。因此,我们推测抑郁相关干眼也可能通过非炎性机制促发泪腺病理改变,影响泪液分泌,并且发现了较为明显的泪腺导管扩张,同时免疫组化提示泪腺 AQP5 表达减少。AQP5 是钙浓度依赖蛋白通道,在泪腺、角膜上皮

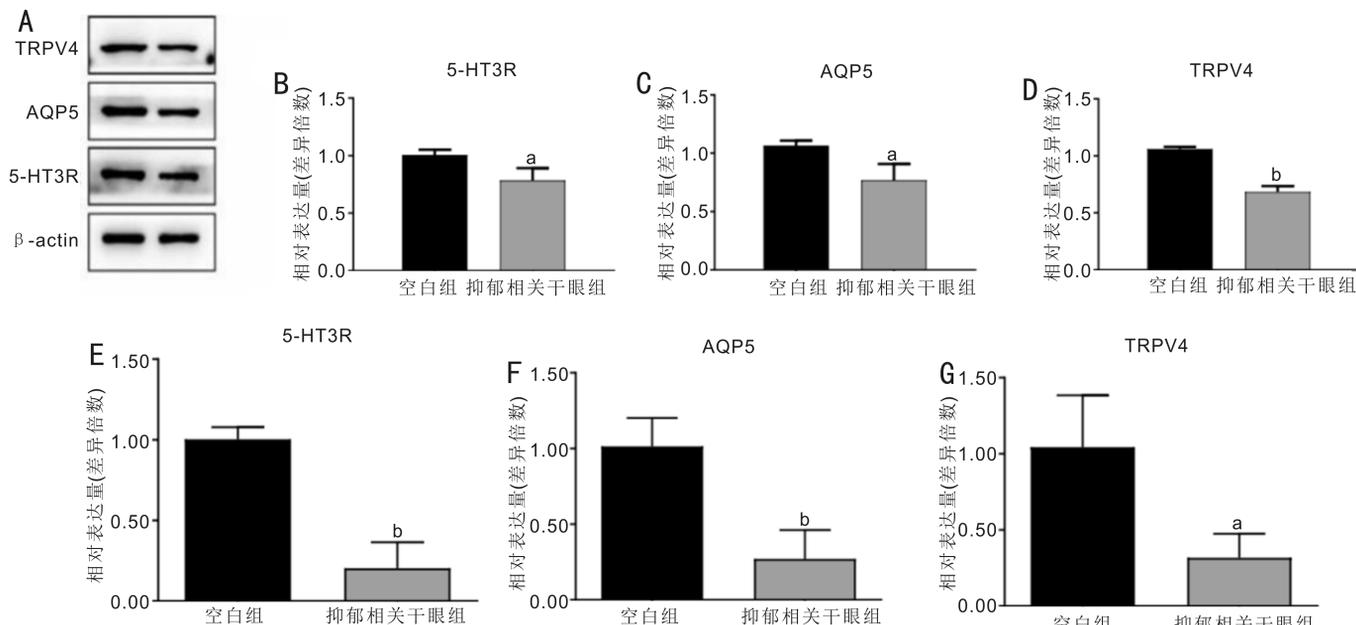


图5 空白组和抑郁相关干眼组的泪腺5-HT3R、TRPV4、AQP5蛋白和基因表达 A:Western blot条带;B:5-HT3R蛋白表达;C:AQP5蛋白表达;D:TRPV4蛋白表达;E:5-HT3R基因表达;F:AQP5基因表达;G:TRPV4基因表达;<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组。

中高表达,是泪液分泌的关键蛋白,在水液缺乏型干眼中表达下降<sup>[13]</sup>。本研究中的泪腺导管扩张可能因为AQP5水通道蛋白减少,导致泪液未能及时分泌而滞留。如何进一步将抑郁这个情志疾病和干眼的发病机制通过非炎症机制联系在一起,我们又进行了深入挖掘。

我们以中枢系统和泪腺都有分布的5-HT为切入点,从神经递质和泪液分泌双向调节的角度进行了机制探讨。除了在中枢系统,体内很多细胞包括胃肠道、神经、皮肤、泪腺细胞都存在5-HT受体<sup>[8]</sup>,因此,5-HT不仅仅是一种中枢神经递质,也是一种调节外周器官的激素。5-HT与5-HT<sub>3R</sub>结合发挥相应的功能,根据结构、生物化学和药理学差异,5-HT<sub>3R</sub>分为7个家族(5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>),包括至少14种不同的亚型<sup>[19]</sup>。5-HT<sub>3R</sub>是配体门控离子通道受体,可介导钙离子内流,也是泪腺上皮的主要受体。有研究表明,给大鼠喂食缺乏5-HT前体色氨酸的饮食后,外周血5-HT水平下降,可导致泪腺萎缩泪液减少,提示了5-HT与泪液分泌的关系<sup>[8]</sup>。泪腺腺泡细胞的5-HT受体主要是5-HT<sub>3R</sub>,其表达水平与M<sub>3R</sub>相当。一旦加入5-HT<sub>3R</sub>特异性拮抗剂后,泪液分泌较基础值减少30%<sup>[8]</sup>,而加入特异性激动剂后,泪液分泌增加,证实了5-HT通过激动5-HT<sub>3R</sub>受体对泪液分泌的调节作用。本研究结果也得到了类似的结论,在抑郁相关干眼大鼠模型中,外周血清和海马组织5-HT水平下降,同时泪腺5-HT<sub>3R</sub>表达减少,提示在抑郁相关干眼模型中5-HT除了参与神经递质调控外,也和泪腺5-HT受体表达有关,并影响泪液分泌。

TRPV通道在哺乳动物细胞的钙平衡中起着关键作用<sup>[20]</sup>,具有5倍于钠通道的Ca<sup>2+</sup>渗透性<sup>[21]</sup>。TRPV4发现于2000年,是一种多模态激活的钙渗透性的非选择性阳离子通道,为6次跨膜蛋白<sup>[22]</sup>。泪腺的TRPV4通道可介导Ca<sup>2+</sup>内流,激活钙浓度依赖的ANO1通道和AQP5水通道,促进体液分泌<sup>[10]</sup>。在背根神经节细胞的体外研究证实,TRPV4与5-HT引发的瘙痒反应相关,受到5-HT受

体激活发挥重要的介导作用<sup>[9]</sup>,TRPV4抑制后5-HT作用减弱。换言之,TRPV4可被5-HT受体激活,并反过来介导5-HT作用,两者是一种双向作用。TRPV4在干眼领域的研究不多,目前已有研究发现TRPV4可以激活角膜上皮MUC蛋白表达,有治疗干眼的潜在价值<sup>[23]</sup>。基于AQP5的钙浓度依赖特性,我们也是首次将TRPV4这个钙离子通道纳入抑郁相关干眼研究。正如本研究结果所示,在抑郁状态下,5-HT和5-HT<sub>3R</sub>受体含量减少后,泪腺上皮TRPV4表达也减少,使得Ca<sup>2+</sup>内流减少,AQP5水通道蛋白表达下降,最终导致泪液分泌减少,抑郁相关干眼发生。

目前临床很多疾病都在探索多学科会诊(multi-disciplinary treatment,MDT)治疗模式,医生也会更多地从整体观角度斟酌综合的治疗方案。随着抑郁相关干眼的逐渐高发,此类疾病也受到眼科医生和神经科医生的关注。如何从源头解决患者的问题,机制研究是不可或缺的一步。本研究首次基于5-HT、TRPV4、AQP5探讨抑郁相关干眼的发病机制,以5-HT这个神经递质为着眼点,推测了其调控泪液分泌的可能机制,即5-HT作用于泪腺5-HT<sub>3R</sub>受体,促进TRPV4通道开放,进而共同引发钙离子内流,激活AQP5通道,促进水液分泌。在抑郁模型中,5-HT水平下降,导致AQP5表达减少,泪液分泌减少形成干眼,形成了从神经递质到泪液分泌调节的初步环路。本研究的不足之处在于机制研究还不够深入,目前也没有和抑郁相关干眼比较吻合的细胞模型,后续我们将基于此研究基础,结合信号通路深入拓展抑郁相关干眼的机制研究,并同步探讨治疗方案。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:杨颖论文选题与修改,初稿撰写;张嘉之动物实验,文献检索;姬慧杰、丁园晨动物实验,数据分析;高卫萍选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

## 参考文献

- [1] Na KS, Han K, Park YG, et al. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea*, 2015,34(7):733-738.
- [2] Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, et al. Association between dry eye and depressive symptoms: Large-scale crowdsourced research using the DryEyeRhythm iPhone application. *Ocul Surf*, 2020,18(2):312-319.
- [3] Kuang TM, Tsai SY, Liu CJ, et al. Association between dry eye and depressive symptoms in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Eye (Lond)*, 2021,35(10):2826-2833.
- [4] Wen W, Wu YR, Chen YH, et al. Dry eye disease in patients with depressive and anxiety disorders in Shanghai. *Cornea*, 2012,31(6):686-692.
- [5] 胡皎月, 刘祖国. 关注精神障碍相关性干眼. *中华医学杂志*, 2021,101(32):2502-2504.
- [6] Xie MX, Wang HQ, Gao TT, et al. The protective effect of luteolin on the depression-related dry eye disorder through Sirt1/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway. *Aging (Albany NY)*, 2023,15(1):261-275.
- [7] Wang JJ, Zhou RY, Gao WP. The neural pathway for lacrimal gland tear secretion in New Zealand White rabbits. *Neurosci Lett*, 2017,649:14-19.
- [8] Imada T, Nakamura S, Hisamura R, et al. Serotonin hormonally regulates lacrimal gland secretory function *via* the serotonin type 3a receptor. *Sci Rep*, 2017,7(1):6965.
- [9] Akiyama T, Ivanov M, Nagamine M, et al. Involvement of TRPV4 in serotonin-evoked scratching. *J Invest Dermatol*, 2016,136(1):154-160.
- [10] Derouiche S, Takayama Y, Murakami M, et al. TRPV4 heats up ANO1-dependent exocrine gland fluid secretion. *FASEB J*, 2018,32(4):1841-1854.
- [11] 卢云琼, 郭潇聪, 杨延婷, 等. 非干燥综合征干眼动物模型研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(11):1794-1799.
- [12] Wan MM, Fu ZY, Jin T, et al. Electroacupuncture regulates the P2X<sub>7</sub>R-NLRP3 inflammatory cascade to relieve decreased sensation on ocular surface of type 2 diabetic rats with dry eye. *Purinergic Signal*, 2024.
- [13] Zhang XZ, Yin Y, Yue L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors aggravate depression-associated dry eye *via* activating the NF- $\kappa$ B pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(1):407-419.
- [14] Xie MX, Long HP, Tian SN, et al. Saikosaponin F ameliorates depression-associated dry eye disease by inhibiting TRIM8-induced TAK1 ubiquitination. *Int Immunopharmacol*, 2024,130:111749.
- [15] 刘雪, 李影, 沈乎醒, 等. 基于VIP/cAMP/PKA/AQP5信号通路探讨针刺治疗水液缺乏型干眼的作用机制. *针刺研究*, 2023,48(10):1025-1032.
- [16] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*, 2017,15(3):438-510.
- [17] 孙文鑫, 郭俞利, 刘祖国, 等. 获得性免疫在干眼的启动与维持. *国际眼科杂志*, 2024,24(4):534-538.
- [18] Xie MX, Wang HQ, Peng J, et al. Acacetin protects against depression-associated dry eye disease by regulating ubiquitination of NLRP3 through gp78 signal. *Front Pharmacol*, 2022,13:984475.
- [19] 刘旭. 5-HT受体亚型5-HT1F介导小鼠急性慢性瘙痒的分子机制研究. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [20] Haustrate A, Prevarskaya N, Lehen'kyi V. Role of the TRPV Channels in the Endoplasmic Reticulum Calcium Homeostasis. *Cells*, 2020,9(2):317.
- [21] Tominaga M, Takayama Y. Interaction between TRP and Ca<sup>2+</sup>-activated chloride channels. *Channels (Austin)*. 2014,8(3):178-179.
- [22] White JP, Cibelli M, Urban L, et al. TRPV4: molecular conductor of a diverse orchestra. *Physiol Rev*, 2016,96(3):911-973.
- [23] Yamada Y, Terada Y, Yamanaka R, et al. TRPV4 activation in human corneal epithelial cells promotes membrane mucin production. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024,731:150402.