

TRPV4 在眼科疾病中的研究进展

王 烽^{1*}, 赖江峰^{1*}, 曹玲英¹, 邵 毅²

引用: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

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82160195);江西省重点研发项目(No.20181BBG700004,20203BBG73059);广东省梅州市人民医院科研培育项目(No.PY-C2021060)

作者单位:¹(514000)中国广东省梅州市人民医院眼科;
²(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

*:王烽和赖江峰对本文贡献一致。

作者简介:王烽,毕业于南昌大学,硕士,住院医师,研究方向:角膜病及眼表疾病;赖江峰,毕业于广东医学院,主任医师,研究方向:白内障及眼底病。

通讯作者:邵毅,毕业于中山大学,眼科学博士,主任医师,博士后指导教师,研究方向:角膜病及眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期:2022-04-01 修回日期:2022-12-06

摘要

瞬态电位受体香草醛 4 (TRPV4) 是一组存在于细胞膜上的非选择性阳离子通道。它们是调节细胞功能和信号通路的感觉信号的重要介质。TRPV4 在眼部各种组织中广泛表达,可参与多种生理功能,包括渗透压调节、Ca²⁺ 稳态、凋亡和自噬,在正常生理功能以及不同病理中起重要作用。最近研究发现 TRPV4 与角膜上皮损伤、青光眼、年龄相关性白内障、糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、视网膜脱离等疾病紧密联系,调控着相关眼科疾病的发生和发展过程。本文就 TRPV4 通路在眼科疾病中的研究进展做简要综述,为临床眼病治疗提供思路。

关键词:瞬态电位受体香草醛 4 (TRPV4); 角膜上皮损伤; 青光眼; 年龄相关性白内障; 视网膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.09

Research progress of transient potential receptor vanilloid 4 in ophthalmic diseases

Feng Wang^{1*}, Jiang-Feng Lai^{1*}, Ling-Ying Cao¹, Yi Shao²

Foundation items: National Natural Science Foundation (No. 82160195); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No. 20181BBG700004, 20203BBG73059); Research and Cultivation Project of Guangdong Meizhou People's Hospital (No. PY - C2021060)

¹Department of Ophthalmology, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514000, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Co-first authors: Feng Wang and Jiang-Feng lai

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2022-04-01 Accepted:2022-12-06

Abstract

• Transient potential receptor vanilloid 4 (TRPV4) is a cluster of non-selective cation channels presented on cell membranes. They are important mediators of sensory signals that regulate cell function and signaling pathways. TRPV4 is widely expressed in various ocular tissues and can participate in a variety of physiological functions, including osmotic pressure regulation, Ca²⁺ homeostasis, apoptosis and autophagy. It plays an important role in normal physiological functions and different pathology. Recent studies have revealed that TRPV4 is closely correlated to corneal epithelial injury, glaucoma, age-related cataract, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal detachment and other diseases. Besides, studies also showed that TRPV4 regulates the occurrence and development of its related ophthalmic diseases. This paper briefly reviewed the research progress on TRPV4 pathway in ophthalmic diseases, so as to provide ideas for the clinical treatment of ophthalmopathy.

• KEYWORDS: transient potential receptor vanilloid 4 (TRPV4); corneal epithelial injury; glaucoma; age-related cataract; retina

Citation: Wang F, Lai JF, Cao LY, et al. Research progress of transient potential receptor vanilloid 4 in ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(1):48-52

0 引言

瞬时受体离子通道是果蝇视觉传导研究中首次发现的一组蛋白质超家族结构,主要位于质膜上^[1]。瞬时受体电位(TRP)超家族根据氨基酸同源性细分为七个亚家族:TRPC (canonical), TRPV, TRPM (melastatin), TRPN (NOMPC), TRPA (ANKTM1), TRPP (polycystin) and TRPML (mucolipin)^[2]。瞬态电位受体香草醛 4 (TRPV4) 是一种广泛表达、多模门控、非选择性阳离子通道,适用于钙、钠、钾和镁等离子。各种刺激因素,如适度的热量、渗透压、细胞肿胀、内源性和外源性化合物,都会影响 TRPV4 的活性。TRPV4 通道能够在无刺激的情况下被激活,并参与多种生理功能,包括渗透压调节、Ca²⁺ 稳态、凋亡和自噬^[3]。TRPV4 在眼球各种组织中表达,包括角膜、晶状体、睫状体、小梁网和视网膜,由于其在各种生理功能中的作用,TRPV4 已成为许多疾病状态的一个有吸引力的靶点^[4]。越来越多的研究发现,TRPV4 通道在多种眼病中发挥调控作用,本文就 TRPV4 信号通道在近年来眼科疾病中的研究进展进行综述,为眼科疾病的病理机制研究及治疗提供思路。

1 TRPV4 与角膜上皮损伤

角膜对温度、机械和化学等刺激的感受依赖于各种伤害性感受器^[5]。角膜上皮是覆盖角膜的一层上皮细胞,负责保护角膜免受环境危害。泪膜渗透压的变化会损害组织的完整性,最终导致视力障碍^[6]。研究表明,角膜上皮细胞可通过激活各种离子通道来调节损伤后的角膜^[6]。TRPV4 是参与渗透压的重要离子通道,而 TRPV4 表达仅限于角膜上皮最外层的非典型结构域,因此其功能对角膜上皮内紧密连接的形成至关重要^[7]。Luka 等研究了小鼠角膜上皮细胞的肿胀、温度、应变和化学转导机制,结果发现通过 TRPV4 的钙离子流入转导角膜上皮的渗透和热输入,并促进半通道依赖性 ATP 释放^[8]。因此 TRPV4-半通道-ATP 信号轴可能调节过度机械、渗透和化学刺激引起的角膜疼痛。此外,Pan 等^[9]使用 siRNA 敲除 TRPV4 基因时,发现角膜上皮细胞的调节容积减少(regulatory volume decrease, RVD)活性会受到抑制,这提示 TRPV4 在调节角膜上皮内的渗透压方面起着重要作用。角膜的损伤会导致炎性细胞因子的释放,从而导致纤维化。Okada 等^[10]使用 TRPV4 拮抗剂治疗角膜碱烧伤的小鼠,免疫组织化学显示,小鼠的角膜瘢痕形成和炎症明显减少,研究结果显示通过阻断 TRPV4 通道激活可能有助于角膜碱烧伤伤口愈合过程中发生的严重纤维化和炎症反应。Okada 等^[11]建立了神经营养性角膜病的小鼠模型,发现敲除 TRPV4 基因抑制了小鼠角膜上皮修复,而将 TRPV4 基因插入受损的三叉神经可通过上调神经生长因子恢复角膜上皮的愈合,这说明 TRPV4 可能是改善严重损伤引起的角膜伤口愈合结果的潜在药物靶点。上述研究表明,TRPV4 通道在角膜上皮细胞感知外在压力源及角膜损伤的愈合修复中都发挥着重要的作用(图 1)。

2 TRPV4 与青光眼

青光眼是一种不可逆的致盲性眼病,由眼压间歇性或持续性升高导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)凋亡,视神经萎缩,最终导致视野缺损^[12]。眼压的形成与房水循环密切相关,房水动力学异常,会引起病理性眼压升高^[13]。研究证实,TRPV4 通道在调节眼压功能方面具有关键作用,TRPV4 通道在睫状体非色素睫状上皮(non-pigment epithelium, NPE)中选择性表达,负责感知渗透性改变和分泌房水,因此这对于滋养眼睛的无血管结构和将眼压维持在生理值范围内非常重要^[14]。Andrew 等发现小鼠 NPE 细胞肿胀产生的低渗效应可以直接触发 TRPV4 介导的 Ca^{2+} 向内流动,TRPV4 通道可以被 PLA2 途径释放的花生四烯酸(arachidonic acid, AA)间接激活,最终导致房水的大量产生,这结果可能为房水分泌和眼压调节的机制提供新的见解^[14]。Hanan 等探讨了 TRPV4 激动剂 GSK1016790A 在人类非色素睫状上皮细胞衍生的细胞系中调节褪黑激素产生的作用,结果发现 TRPV4 激动剂可导致人 NPE 细胞中褪黑激素的细胞外水平呈浓度依赖性增加^[15]。而褪黑激素可以通过该组织中存在的褪黑激素受体,减少睫状上皮产生氯化物的增加来降低眼压^[16]。青光眼的标志是 RGC 的死亡,免疫化学表明,大量的 TRPV4 位于 RGC 中的视神经乳头和轴突的神经纤维层。研究发现,TRPV4 激动剂会增加 RGC 的放电率,导致 Ca^{2+} 流入,这些通道的持续激活会导致 RGC 死亡^[17]。Taylor

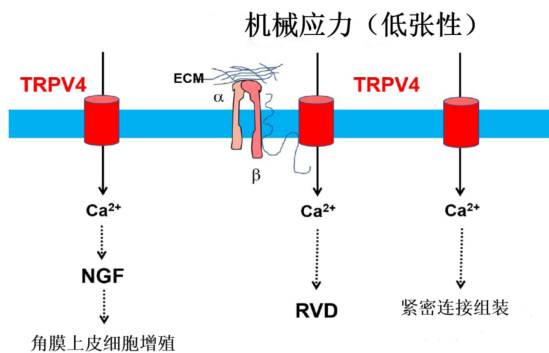


图 1 TRPV4 通道在角膜上皮的维持和修复中的激活机制 低张力诱导的机械应力激活 TRPV4 通道,通过调节体积减少(RVD)使细胞体积正常化。角膜上皮中 TRPV4 的激活导致 Ca^{2+} 内流,导致跨上皮阻力增加,这是紧密连接组装所需的,也与神经生长因子的释放和角膜上皮细胞的增殖有关。

等^[18]通过免疫组织化学标记物以及形态学染色评估 TRPV4 活性,对视网膜变性体外模型中神经元和神经胶质激活的调节作用,研究结果发现抑制视网膜内的 TRPV4 显著提高了神经节细胞的存活率,改善了视网膜层状结构的维持并减弱了胶质细胞反应,这表明抑制 TRPV4 可用作青光眼的潜在治疗方法。此外,研究发现 TRPV4 通道与小梁网(trabecular meshwork, TM)内的机械传导有关,其中 TM 细胞的拉伸或通过 TRPV4 激动剂的激活会导致 Ca^{2+} 内流、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的磷酸化、组蛋白的重组和应力纤维的重塑^[16],这些都对维持眼压至关重要。Ryskamp 等^[19]应用生化和功能分析将 TRPV4 定位到原代人类 TM(hTM)细胞的质膜,结果发现,当钙离子升高时,TRPV4 激活会导致小梁网细胞中的应力纤维和黏着重塑,而 GSK1 处理的 3D 小梁网模型会增加 F-肌动蛋白应力纤维的形成和纤维连接蛋白的表达,TRPV4 拮抗剂可以减弱这些影响,并且发现眼内注射 TRPV4 拮抗剂可降低青光眼小鼠眼睛的眼压,并保护视网膜神经节细胞免受眼压诱导的死亡。因此,上述研究表明 TRPV4 是传统流出通路中潜在的眼压传感器,同时也是治疗青光眼降低眼压和保护神经节细胞免受损伤的新靶点(图 2)。

3 TRPV4 与年龄相关性白内障

白内障是透明晶状体内部的混浊,会改变晶状体的透明度和折射率,从而导致严重的视力障碍^[20]。晶状体的透明度和折射特性由内部微循环系统提供的细胞生理学维持,老化对晶状体运输、离子降解和水分稳态产生负面影响,并导致晶状体水分含量的变化。这会改变晶状体的性质,导致光学质量和调节幅度的变化,最初会导致中年老视,最终表现为年龄相关性白内障^[21]。研究表明,TRPV1 和 TRPV4 是晶状体中重要的渗透压调节剂,通过调节钠转运活性来响应静水压力的变化^[22]。TRPV4 表达最初被认为定位于晶状体的上皮细胞中^[23],然而 Nakazawa 等^[24]对晶状体冷冻切片进行免疫标记,证实了 TRPV4 在晶状体的所有区域都有表达。Chen 等^[25]测试了牛晶状体中的压力反馈调节机制以及是否会调节整体晶状体的光学特性,研究结果表明,TRPV4 介导的晶状体静水压力反馈控制可以确保晶状体水传输的任何波动,以及因此产生的水分含量,不会导致晶状体功率的变化,从

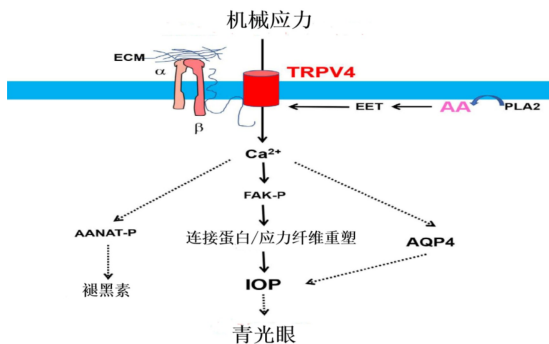


图2 TRPV4通道在睫状体/小梁网中的激活机制及作用 渗透性细胞膨胀拉伸质膜并激活 PLA2 酶,PLA2 酶将磷脂分解为花生四烯酸(AA)及其代谢产物 EET。EET 激活 TRPV4 通道,导致 Ca^{2+} 内流和随后的信号级联。TRPV4 介导的钙流入依赖的 FAK 磷酸化诱导连接蛋白重组和应力纤维重塑,这与眼压(IOP)的升高有关。TRPV4 介导的 Ca^{2+} 内流激活 AQP4 也有助于眼压的维持。此外,TRPV4 的激活涉及 N-乙酰基转移酶(AANAP-P)的磷酸化,导致褪黑激素的产生。

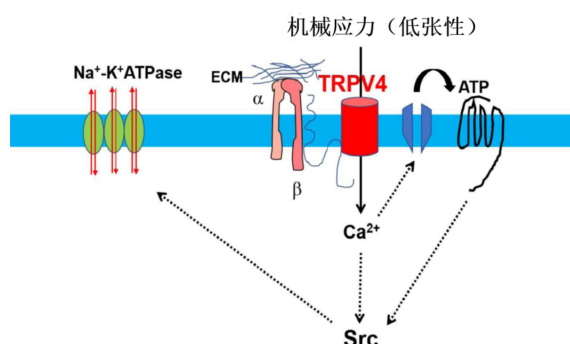


图3 晶状体 TRPV4 通道对离子和水稳态的调节机制 TRPV4 在渗透压或晶状体上皮损伤时被激活,TRPV4 介导的钙内流通过连接蛋白和泛素连接蛋白半通道诱导 ATP 释放。然后 ATP 结合嘌呤能受体并诱导 Src 依赖性 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶激活,恢复晶状体中的压力和离子稳态。

而导致整体视觉质量的变化。因此,研究表明 TRPV4 是维持晶状体内稳态所必需的。Nakazawa^[26]研究了白内障形成有效的关键化合物,发现由 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶控制的晶状体静水压力的相关变化有助于延缓白内障的发展。在晶状体中, Na^{+}/K^{+} -ATP 酶已被证明受 TRPV4 调节,如果晶状体中负压持续存在,那么 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶活性会降低,相反,TRPV4 检测晶状体中的正压并引导依赖 P2Y/SFK 的级联反应,导致 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶活性增加,从而钠从上皮细胞中运输出来,以恢复压力,而渗透压的变化对晶状体微循环极大影响。因此上述研究提示 TRPV4 在白内障的发展中发挥重要作用,可以作为预防和延缓白内障的新靶点(图3)。

4 TRPV4 与视网膜疾病

4.1 TRPV4 与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种威胁视力的糖尿病并发症,也是导致视力丧失的主要原因^[27]。糖尿病视网膜病变的主要发病机制不仅涉及视网膜血管的结构改变,还涉及血管周围神经元或神经胶质组织的功能障碍^[28]。使用连续固定焦点视网膜电图,RGC 和双极细胞在早期糖尿病视网膜病变中表现出异常活动。此外,RGC 和 Müller 细胞(一种视网膜神经胶质细胞)显示凋亡增加^[29]。TRPV4 在小鼠的 RGC、Müller 细胞和视神经头中表达^[30-31]。TRPV4 在视网膜内充当代谢、渗透、机械和炎症信号的哨兵,并参与调节一系列病理生理功能,如 RGC 和光感受器的丧失、Müller 细胞的肥大和病理性肿胀,以及 BRB 的维持。Lakk 等^[30]研究发现,TRPV4 可以在 Müller 细胞中介导胆固醇依赖性多模式转导。此外,高胆固醇血症视网膜表现出类似的病理学,包括反应性胶质增生、视网膜微血管内皮屏障通透性升高、RGC 变性和病理性胶质肿胀,以及 TRPV4 过度激活。Ryskamp 等^[17]的研究表明,RGC 中 TRPV4 的激活介导了对膜拉伸的反应,导致细胞内 Ca^{2+} 水平升高,兴奋性增强。持续暴露于 TRPV4 激动剂会导致过度的 Ca^{2+} 内流,这可能会激活 Ca^{2+} 依赖性促凋亡信号通路,并在 RGC 中诱导时间和剂量依赖性凋亡。而 DR 的主要特征之一是血-视网膜屏障(blood-retinal

barrier, BRB)的破坏,从而导致血管源性水肿和神经组织损伤。Kevin 等通过定量 PCR 和免疫染色证明 TRPV4 在培养的牛视网膜微血管内皮细胞中的功能性表达,并且通道表达和活性都被高血糖下调,研究结果表明 TRPV4 功能的丧失可能导致糖尿病中的内皮功能障碍^[32]。Arredondo Zamarripa 等^[33]评估了玻璃体内注射 TRPV4 拮抗剂在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠视网膜 BRB 分解的结果,发现 TRPV4 拮抗剂可将 BRB 分解缓解至与血管抑制素相似的水平,结果表明 TRPV4 拮抗剂和血管抑制素通过激活互补途径协同作用,抵消了对 RPE 通透性的影响。Orduña 等^[34]评估了 TRPV4 抑制剂是否可消除链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的视网膜水肿,结果显示 TRPV4 基因敲除小鼠中的视网膜变薄,这表明 TRPV4 的缺失可消除视网膜水肿,有助于控制糖尿病视网膜病变中 BRB 分解和水扩散增加的发展。总之,这些研究强调 TRPV4 是治疗糖尿病视网膜病变的潜在靶点。

4.2 TRPV4 与视网膜脱离 视网膜脱离(retinal detachment, RD)可导致感光细胞死亡,从而导致视力下降,其中神经元和神经胶质的病理性肿胀是 RD 的一个重要特征^[35]。Müller 细胞是贯穿视网膜全层的主要神经胶质细胞,Müller 细胞的神经源潜能可通过其靶向特异性激活相应信号通路,启动胶质反应去分化为神经元^[36]。Matsumoto 等^[37]建立了急性 RD 小鼠模型以研究 RD 引发的感光细胞死亡的分子机制,研究结果发现敲除了 TRPV4 的小鼠中视网膜凋亡光感受器的数量相较于野生型小鼠减少了约 50%。研究显示在 Müller 胶质细胞中表达的 TRPV4 可以被 RD 诱导的这些细胞肿胀引起的机械刺激激活,导致细胞因子 MCP-1 的释放,据报道它是 Müller 胶质细胞衍生的介质 RD 诱导的光感受器死亡的强介质。并且体温的升高可以显著提高 TRPV4 通道的敏感性。因此,敲除 TRPV4 可以抑制 RD 病理条件下的细胞死亡,并表明 Müller 神经胶质细胞中的 TRPV4 可能是防止 RD 后感光细胞死亡的新治疗靶点。

4.3 TRPV4 与早产儿视网膜病变 早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是儿童失明的最常见原因之一,它是一种分两个阶段发生的血管增生性疾病。首先,早产使婴儿处于相对高氧的环境中。高氧会减少视网膜中包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

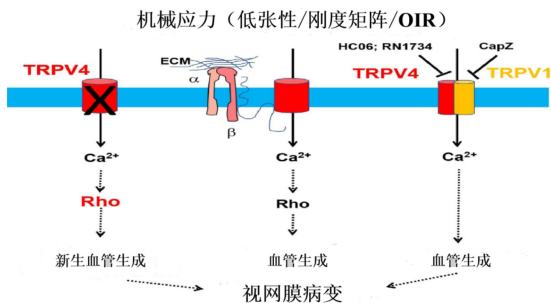


图4 TRPV4通道调节视网膜血管生成机制 TRPV4保持内皮细胞中Rho/Rho激酶活性在最佳水平,从而导致生理(最佳)血管生成。然而,TRPV4的减少或缺失导致机械感应异常,增强Rho/Rho激酶活化,导致血管生成异常,这可能导致视网膜病变。TRPV4在视网膜内皮细胞中与TRPV1通道形成异聚体通道,抑制这两种通道可以抑制OIR诱导的异常血管生成。

factor, VEGF)在的生长因子的产生,从而导致血管成熟延迟。其次,随着视网膜的成熟,增加的代谢活动使现有血管的氧合供应不足,导致视网膜缺血。这反过来导致VEGF的产生增加,从而导致异常的新生血管增殖^[38]。O'Leary等^[39]研究了TRPV4通道对视网膜血管生成的作用,发现在早产儿视网膜病变的小鼠氧诱导缺血性视网膜病变(oxygen-induced ischemic retinopathy, OIR)模型中,通过玻璃体内注射TRPV4抑制剂可抑制早产儿视网膜病变小鼠模型中缺血驱动的新生血管形成,同时增强缺血视网膜内的血管恢复。这可能为早产儿视网膜病变的治疗干预提供新的靶点(图4)。

5 总结和展望

综上所述,研究证明TRPV4通道在维持正常的眼部生理机能和在眼部疾病发生发展中都发挥了非常重要的作用,TRPV4是组成型表达并且能够在无刺激的情况下自发激活,这与它通过调节细胞Ca²⁺水平以及细胞内水平衡来参与控制稳态功能有关。TRPV4在眼球不同的细胞类型中表达,这表明它在正常生理条件下具有多种活性。例如,TRPV4可检测眼压、剪切应力的变化,并维持眼内的渗透压。基于其在眼部病变中的作用,TRPV4功能障碍是与这些疾病状态相关的表型变化的部分原因。但是由于目前对TRPV4通道在眼部结构中表达的定位以及具体机制还不是完全清楚,特别需要在视网膜病变和青光眼中的作用进行更多研究,TRPV4应被视为治疗眼部疾病的潜在靶点,相关的TRPV4抑制剂的开发也在相关眼病的治疗过程中显示出巨大的潜力,并为治疗眼病提供更多的帮助。

参考文献

- 1 Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the drosophila trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 1989;2(4):1313-1323
- 2 Ma L, Liu X, Liu Q, et al. The roles of transient receptor potential ion channels in pathologies of glaucoma. *Front Physiol* 2022;13:806786
- 3 Hu W, Ding YL, Li QQ, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channels as therapeutic targets in diabetes and diabetes-related complications. *J Diabetes Investig* 2020;11(4):757-769
- 4 Guarino BD, Paruchuri S, Thodeti CK. The role of TRPV4 channels in ocular function and pathologies. *Exp Eye Res* 2020;201:108257
- 5 李一敏, 徐建江. 角膜瞬时受体电位通道蛋白超家族的研究进展.

中华眼科杂志 2011;47(9):858-862

- 6 Capó - Aponte JE, Iserovich P, Reinach PS. Characterization of regulatory volume behavior by fluorescence quenching in human corneal epithelial cells. *J Membrane Biol* 2005;207(1):11-22
- 7 Martínez-Rendón J, Sánchez-Guzmán E, Rueda A, et al. TRPV4 regulates tight junctions and affects differentiation in a cell culture model of the corneal epithelium. *J Cell Physiol* 2017;232(7):1794-1807
- 8 Lapajne L, Lakk M, Yarishkin O, et al. Polymodal sensory transduction in mouse corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(4):2
- 9 Pan Z, Yang H, Mergler S, et al. Dependence of regulatory volume decrease on transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) expression in human corneal epithelial cells. *Cell Calcium* 2008;44(4):374-385
- 10 Okada Y, Shirai K, Miyajima M, et al. Loss of TRPV4 function suppresses inflammatory fibrosis induced by alkali-burning mouse corneas. *PLoS One* 2016;11(12):e0167200
- 11 Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, et al. Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice; the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4. *Lab Invest* 2019;99(2):210-230
- 12 Kako NA, Abdulazeez AM. Peripapillary atrophy segmentation and classification methodologies for glaucoma image detection: a review. *Curr Med Imaging* 2022;18(11):1140-1159
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 Huete-Toral F, Crooke A, Martínez-Águila A, et al. Melatonin receptors trigger cAMP production and inhibit chloride movements in nonpigmented ciliary epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;352(1):119-128
- 17 Ryskamp DA, Witkovsky P, Barabas P, et al. The polymodal ion channel transient receptor potential vanilloid 4 modulates calcium flux, spiking rate, and apoptosis of mouse retinal ganglion cells. *J Neurosci* 2011;31(19):7089-7101
- 18 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
- 19 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
- 20 Shi YM, Li XB, Yang J. Mutations of CX46/CX50 and cataract development. *Front Mol Biosci* 2022;9:842399
- 21 Giannone AA, Li LP, Sellitto C, et al. Physiological mechanisms regulating lens transport. *Front Physiol* 2021;12:818649
- 22 Delamere NA, Shahidullah M, Mathias RT, et al. Signaling between TRPV1/TRPV4 and intracellular hydrostatic pressure in the mouse lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(6):58
- 23 Shahidullah M, Mandal A, Delamere NA. Damage to lens fiber cells causes TRPV4-dependent Src family kinase activation in the epithelium. *Exp Eye Res* 2015;140:85-93
- 24 Nakazawa Y, Donaldson PJ, Petrova RS. Verification and spatial mapping of TRPV1 and TRPV4 expression in the embryonic and adult mouse lens. *Exp Eye Res* 2019;186:107707
- 25 Chen YD, Petrova RS, Qiu C, et al. Intracellular hydrostatic pressure

- regulation in the bovine lens: a role in the regulation of lens optics? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2022;322(3):R263-R279
- 26 Nakazawa Y. Study of the mechanisms of maintaining the transparency of the lens and treatment of its related diseases for making anti-cataract and/or anti-presbyopia drugs. *Yakugaku Zasshi* 2020; 140(9): 1095-1099
- 27 Qin XR, Zou HD. The role of lipopolysaccharides in diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):86
- 28 Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):110
- 29 Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA Jr, et al. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(12):2586-2596
- 30 Lakk M, Yarishkin O, Baumann JM, et al. Cholesterol regulates polymodal sensory transduction in Müller glia. *Glia* 2017; 65(12): 2038-2050
- 31 Lakk M, Young D, Baumann JM, et al. Polymodal TRPV1 and TRPV4 sensors colocalize but do not functionally interact in a subpopulation of mouse retinal ganglion cells. *Front Cell Neurosci* 2018; 12:353
- 32 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
- 33 Arredondo Zamarripa D, Noguez Imm R, Bautista Cortés AM, et al. Dual contribution of TRPV4 antagonism in the regulatory effect of vasoinhibins on blood-retinal barrier permeability: diabetic milieu makes a difference. *Sci Rep* 2017;7(1):13094
- 34 Orduña Ríos M, Noguez Imm R, Hernández Godínez NM, et al. TRPV4 inhibition prevents increased water diffusion and blood-retina barrier breakdown in the retina of streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS One* 2019;14(5):e0212158
- 35 Öhman T, Gawriyski L, Miettinen S, et al. Molecular pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment. *Sci Rep* 2021;11(1):966
- 36 贾茜钰, 蓝诗翰, 单亭, 等. Müller细胞与视网膜神经再生研究进展. *国际眼科杂志* 2021;21(2):240-243
- 37 Matsumoto H, Sugio S, Seghers F, et al. Retinal detachment-induced Müller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature. *J Neurosci* 2018; 38(41): 8745-8758
- 38 Naravane AV, Belin PJ, Rubino S, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: long-term outcomes following intravitreal bevacizumab. *Front Pediatr* 2022;10:778585
- 39 O'Leary C, McGahon MK, Ashraf S, et al. Involvement of TRPV1 and TRPV4 channels in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(10):3297-3309