

基于中医“阴虚”理论探讨水通道蛋白在干燥综合征发病机制的研究现状

Research status of aquaporins in the pathogenesis of Sjögren's syndrome based on the traditional Chinese medicine theory of "Yin deficiency"

张国华¹, 张瑞耀¹, 汪湛东¹,
白敏¹, 宋冰^{1,2}, 张延英^{1,2},
汪永锋^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省实验动物行业技术中心, 甘肃兰州 730000)

ZHANG Guo - hua¹,
ZHANG Rui - yao¹,
WANG Zhan - dong¹, BAI Min¹,
SONG Bing^{1,2}, ZHANG Yan - ying^{1,2},
WANG Yong - feng^{1,2}

(1. The First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Gansu Laboratory Animal Industry Technology Center, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (23JRRA1227); 甘肃省优秀博士生基金资助项目 (22JR5RA573)

作者简介: 张国华 (1998 -), 男, 硕士研究生, 主要从事比较医学及循证医学研究

通信作者: 汪永锋, 教授, 博士生导师
MP: 18993190969
E-mail: wyf@gszy.edu.cn

摘要: 干燥综合征(SS)是一种慢性自身免疫性疾病,除了影响泪腺和唾液腺,导致眼睛干涩和口干症状外,还会累及人体心、肺、肾和中枢神经等多个系统。目前,水通道蛋白(AQPs)的发现对本病的病理演变及治疗带来了很大的前景。中医药在整体观的基础上,能够辨证施治,随证遣方加减用药,具有多靶点、多层次、多途径的特点,在治疗本病方面有着较大的优势。“阴虚”理论是中医学重要的病理机制理论,目前被众多医家用来解释SS的病因病机。中医“阴虚”理论可为SS的发病机制提供新的视角,并为该病的中西医结合治疗策略提供理论支持。

关键词: 中医;“阴虚”理论;干燥综合征;水通道蛋白;病理机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.027

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)06-0890-05

Abstract: Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease that affects the lacrimal and salivary glands, leading to symptoms of dry eyes and dry mouth, in addition to a number of systems in the human body, including the heart, lungs, kidneys, and central nervous system. The current discovery of aquaporins (AQPs) holds great promise for the pathological evolution and treatment of this disease. Based on the holistic view, Chinese medicine is able to discriminate and treat the disease with prescription and medication, which has the characteristics of multi-targets, multi-levels, and multi-pathways, and has great advantages in the treatment of this disease. The theory of "Yin deficiency" is an important theory of Chinese medicine, and is currently used by many physicians to explain the etiology of SS. In this paper, the role of AQPs in the pathogenesis of SS is investigated from the theory of "Yin deficiency", in order to provide more theoretical basis for the research and clinic of this disease.

Key words: traditional Chinese medicine; "Yin deficiency" theory; Sjögren's syndrome; aquaporins; pathogenesis

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种主要侵犯唾液腺、泪腺等外分泌腺为主,以口干、眼干为主要临床表现的自身免疫性疾病^[1],严重者可累及心、肺等器官,表现为多系统、多脏器损害。现代医学认为,SS的病因可能与基因遗传、病毒感染及免疫功能异常

等因素相关^[2]。本病病理特征一般表现为腺体间质大量淋巴细胞浸润,外分泌腺上皮细胞破坏和萎缩,腺体导管管腔扩张或狭窄等^[3]。水通道蛋白(aquaporin, AQP)5 主要分布于泪腺和唾液腺的上皮细胞中,负责调节泪液和唾液的分泌。中医理论中的阴虚状态描述了津液的不足和代谢功能的减退,而这一状态可能导致 AQP5 功能异常,从而加重 SS 的症状。本文从中医“阴虚”理论出发,进一步阐释其与 SS 病因病机的相关性,阐述“阴虚”理论论治 SS 的病理机制。

1 基于“阴虚”论治 SS 的病因病机

“阴阳”原指日光的向背,后古人将其认为是宇宙事物运动、变化、发展的源泉。《乾》卦为纯阳之卦,代表阳之力量;《坤》卦为纯阴之卦,代表阴之力量,2 种力量相互作用,构成宇宙间万物。后期阴阳理论逐渐发展为“医道之纲领”,用来阐明各种医学问题。中医学将具有凝聚、宁静、凉润、抑制、沉降等特性的事物和现象统属于阴,在人机体中,血、精、津等归属于“阴”的范畴。精、血、津液布散于体表润泽皮肤毛发,流于体内能滋五脏六腑,输于孔窍能濡养眼鼻口诸窍,注于筋骨关节能使之濡养柔润滑利。阴虚则主要表现为凉润、抑制与宁静的功能减退,从而出现虚热、失润等症状。SS 的病机以阴虚为本,燥热为标,津液不足,失其濡润,进而出现各种干燥枯涸等表现。

1.1 肺阴虚与 SS 的相关性

《素问·经脉别论》记载“饮入于胃,游溢精气…通调水道,下输膀胱”。肺为水之上源,参与人体津液的生成、输布与排泄。《灵枢·决气》曰“上焦开发,宣五谷味,熏肤、充身、泽毛,若雾露之溉”,即津液经肺之宣发布散于肌肤毛发、头面诸窍,以发挥其润泽肌肤、濡养官窍的作用^[4]。肺为娇脏,喜润恶燥,与秋气相通,极易受燥邪侵袭,而燥邪致病,最易伤津耗气,耗伤津液则口干口渴,频繁饮水,损伤气机则疲乏无力;肺与大肠相表里,肺阴亏虚,肠道失去津液滋润,大便干燥难解;喉为肺之门户,肺开窍于鼻,在液为涕,肺阴不足则咽燥鼻干;肺外合皮毛,肺阴不足,则肌肤干燥,甚则脱屑。正如《证治准绳·伤燥》谈及“在外则皮肤皴揭,在上则鼻咽焦干”^[5]。疾病后期若得不到有效治疗,可见干咳无痰,甚至痰中带血丝,由此说明肺阴虚与 SS 之间具有很大的相关性。

1.2 胃阴虚与 SS 的相关性

脾胃为后天之本,气血生化之源,胃体阳而用阴,喜润而恶燥,参与人体津液的生成与调节。胃阴亏虚,津液无以生,则口燥咽干,吞咽困难,乏力纳呆。舌苔由胃气熏蒸,上承舌面而成,脾在五液为涎,胃阴

不足,津液无以上承,则舌痛、干裂、舌乳头萎缩、甚则成镜面舌。刘完素在《素问玄机原病式》记载“五脏六腑,四肢百骸,受气皆在于…胃土湿润而已”。《临证指南医案》也有记载“凡遇禀质木火之体,患燥热之症,或病后热伤肺胃津液,以致虚痞不食,舌绛咽干,烦渴不寐,肌燥焮热,便不通爽”^[6]。“胃正脉上循咽”,胃阴久耗必损及肺阴,导致肺阴亏虚、肺失清润,而出现咽干喉痒、咳痰不爽甚至咯血,所谓叶天士言“胃津日耗,不可供肺”,由此可论证胃阴虚参与了 SS 的病机演变。

1.3 肾阴虚与 SS 的相关性

《类经附翼》中提及“凡阴气本无有余,阴病惟皆不足”“水亏其源则阴虚之病迭出”,明确指出脏腑真阴之本在于命门之真阴。《素问·逆调论》谓“肾为水脏,主津液”。《素问·六节藏象论》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也…为阴中之少阴”^[7]。肾精气化功能失调,水湿停聚,不能正常输布,则口干咽燥、眼睛干涩、皮毛干枯;肾在体合骨,齿为骨之余,肾精亏虚无以滋养则牙齿松动,龋齿、变黑甚至脱落;肾开窍于二阴,肾阴不足,则大便干结、阴道干涩;此外,舌下金津、玉液为唾液腺体的开口,肾在液为唾,肾阴虚损,唾液生成减少,则出现口干咽燥,口渴欲饮之症。综上,肾阴虚又是 SS 的一大病机。

2 AQP 在 SS 中的病理作用研究

2.1 AQP 在 SS 中的作用机制

SS 病理表现为外分泌腺上皮细胞破坏和萎缩,腺体导管管腔扩张和狭窄。目前研究发现,易感基因、非遗传因素(如感染),免疫细胞(T 细胞和 B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞)和唾液腺上皮细胞,炎症介质(自身抗体、细胞因子、趋化因子等)共同参与了唾液腺的损伤^[8-10]。AQP 是一类特殊的膜蛋白,主要作用是促进细胞膜上水分子的快速和选择性通过,在调节细胞内外水分平衡方面至关重要,确保细胞和组织中的水分平衡。AQP 的分布、表达、定位和功能异常在 SS 的发病中起着重要作用。AQP 及抗 AQP 抗体为阐释 SS 的病理机制提供了重要方向。目前已经确定在哺乳动物细胞膜上有 AQP 0~12 共 13 种 AQPs,其中与 SS 关系密切的有 6 种,包括 AQP1、AQP3、AQP4、AQP5、AQP6 与 AQP8,因其表达组织及具体部位的不同,发挥不同作用^[11]。AQPs 拥有 6 个跨膜螺旋和 2 个短螺旋,其中包含一个标志性基序——天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸,参与水孔的建立^[12]。目前,关于 AQP 在 SS 的发病机制中的研究主要集中在 AQP5 在唾液腺上的分布与转移情况。AQP5 是泪腺和唾液

腺中表达的主要水通道蛋白,在泪液和唾液分泌中起着关键作用^[13]。AQP5 的分布及转运异常可能是造成 SS 的主要病因^[14]。研究表明,与健康对照组相比,AQP5 在 SS 患者唾液腺表达明显降低(29.45 vs 13.45, $P < 0.05$)^[15]。正常情况下,AQP5 主要在涎腺腺泡细胞的顶膜上高表达,并且在腺泡细胞间的小导管和导管上皮细胞中也有分布。然而,在 SS 患者中,这一分布模式受到破坏,腺泡细胞顶膜上的 AQP5 表达显著减少,在基底膜上的表达增加。罗慧臣等^[16]用免疫组织化学法检测 SS 患者唇腺中 AQP5 的表达情况时发现,SS 患者 AQP5 在肌上皮和导管的表达较非 SS 患者的表达明显减弱(139.31 ± 5.72 vs 191.71 ± 8.15 、 138.97 ± 5.42 vs 191.63 ± 7.71 , $P < 0.05$),提示 AQP5 的表达量减少是 SS 患者唾液腺分泌减少的主要原因。AQP5 缺乏的小鼠唾液流速下降且渗透性增加,这并非因全身液体稳态变化,而是由于腺泡细胞水分通透性显著降低。从 AQP5^{-/-}小鼠中分离的腮腺和舌下腺腺泡细胞中,水分通透性在高渗透性引起的细胞收缩和低渗透性引起的细胞膨胀下分别下降了 65% 和 77%,这种通透性变化直接影响了唾液的分泌速度和成分^[17]。因此,AQP5 在维持腺泡细胞水分通透性和调节唾液分泌方面发挥了关键作用。

2.2 AQP 抗体在 SS 中的作用调节机制

SS 患者中最常见的是针对自身抗原 Ro 和 La 的抗体,anti-Ro (anti-SSA)、anti-La (Anti-SSB) 是 SS 患者体内常见的自体抗体。这些抗体针对的是 SS 患者唾液腺和泪腺组织中的抗原,通常用作 SS 的生物标志物,在疾病的诊断和管理中具有重要作用^[18]。研究发现,抗 Ro / SSA 抗体阳性患者的唾液流率明显低于抗体阴性的患者(0.216 vs 0.492 mL/10 min),提示抗 Ro / SSA 抗体可能介导唾液腺的功能障碍^[19]。目前,抗着丝粒抗体、抗瓜氨酸蛋白抗体、抗碳酸酐酶 II 抗体、抗 AQP5 抗体、抗毒蕈碱受体 3 抗体均被认为与 SS 致病相关^[20]。有研究发现,抗 AQP5 抗体与 SS 的血清学和组织病理学特征相关^[21]。AQP5 由 5 个环连接的 6 个跨膜 α 螺旋组成,该蛋白质通过质膜形成窄至 $1 \sim 4$ Å 的水通道^[22]。AQP5 抗体与 AQP5 的细胞外环结合,可能会阻止水分子通过通道,导致唾液腺和泪腺的水分输送受阻。研究发现,SS 患者中存在显著更高水平的抗 AQP5 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G,灵敏度为 73%,特异性为 68%,抗 AQP5 自身抗体的存在也与低静息唾液流量有关^[23]。有研究表明,SS 样本对细胞外环 A、C 和 E 的肽的抑制率

为 40% ~ 50%,而健康对照组样本仅对环 E 的肽的抑制率低于 20%,且不能抑制 A 环和 C 环,SS 患者抗 AQP5 自身抗体对功能性表位的普遍识别表明,抗 AQP5 自身抗体通过结合于 AQP5 的功能表位,抗体可能会影响水通道蛋白的正常作用,导致唾液和泪液的分泌减少,从而加剧干燥症状^[24]。

3 中医药调控 AQP 治疗 SS 的作用机制

SS 的发病机制包括外燥和内燥的共同作用。燥毒长期侵袭机体,导致津液损伤,津液亏损使得外部无法滋养肌肉和关节,内部无法润泽脏腑,从而引发疾病。AQP 的分布、表达、定位和功能异常在 SS 的发病中起着重要作用。研究表明,调节 AQP 对缓解 SS 唾液腺炎具有显著效果,AQP5 表达的增加被认为是逆转唾液分泌的重要标志^[25]。AQP5 蛋白的表达和与唾液分泌相关的腺泡细胞数量的再生细胞疗法已经取得了显著进展。AQP5 的功能可以通过多种机制调节。蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 可以对 AQP5 进行磷酸化,从而改变其通透性和功能。AQP5 的膜含量可以通过胞吐将 AQP5 转运到细胞膜上,从而增加膜上的 AQP5 数量,内吞则将 AQP5 从膜上回收,减少膜上的 AQP5 数量,降低水通透性^[26-27]。此外,AQP5 的功能也受到与其他膜蛋白或细胞骨架蛋白相互作用的影响。这些相互作用可以调节 AQP5 的稳定性、定位和功能。AQP5 能够响应细胞内外水分和电解质的不平衡,从而调整其通道的开闭状态。这些机制共同作用,使 AQP5 能够在不同的生理状态下有效调节细胞内外的水分平衡。目前研究发现,有多种中药复方能够增加 AQP5 蛋白的表达^[28-29]。

3.1 毒蕈碱胆碱受体 3 (muscarinic receptor 3, M3R) - 环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) - PKA/AQP5 信号通路

在唾液腺细胞中,M3 型胆碱能受体的激活(例如通过乙酰胆碱)会启动信号传导过程。激活的 M3R 通过 G 蛋白信号传递激活腺苷酸酰化酶,增加细胞内 cAMP 水平。cAMP 作为第二信使,激活 PKA。PKA 的激活引发了一系列磷酸化事件,影响细胞内许多不同的蛋白质,包括 AQP5 的表达^[30]。有学者将 SS 模型小鼠随机分为 5 组,分别予 0.9% NaCl ($8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)、毛果芸香碱 ($1.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和低、中、高剂量芍药甘草汤组 (0.14 、 0.21 、 $0.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芍药和 $0.01 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 甘草) 干预 6 周。结果显示,中、高剂量芍药甘草汤组与模型组相比,小鼠核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 TNF- α 蛋白相对水

平较显著降低($P < 0.05$),且高剂量芍药甘草汤组变化更显著(0.57 vs 0.04 , 0.44 vs 0.04 , $P < 0.05$),而中、高剂量芍药甘草汤组与模型组相比,PKA、AQP5和M3R蛋白相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.05$),且以高剂量芍药甘草汤组上升最为显著(0.75 vs 1.81 , 0.53 vs 1.92 , 0.62 vs 1.52 ,均 $P < 0.05$),由此推测芍药甘草汤可能通过调节cAMP-PKA信号通路并增加AQP5和M3R水平来改善SS症状^[31]。

3.2 M3R/Ca²⁺/AQP5 信号通路

M3R是与Gq型G蛋白耦合的受体。当胆碱类神经递质(如乙酰胆碱)与M3R结合时,M3R被激活。M3R的激活通过Gq型G蛋白激活磷脂酰肌醇[phosphatidylinositol(4,5) biphosphate, PIP2]酶,导致PIP2转化为二酸甘油酯(diacylglycerol, DAG)和肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP3)。IP3刺激内质网释放Ca²⁺,增加胞内Ca²⁺浓度。DAG与Ca²⁺协同激活蛋白激酶C(PKC),增加的Ca²⁺浓度和PKC的激活会促使AQP5水通道蛋白的表达上调,促进唾液分泌。Ca²⁺在调节唾液分泌中至关重要。胆碱能神经刺激后,乙酰胆碱(acetylcholine, ACH)与受体结合,引发细胞内钙离子浓度升高,激活钾和氯通道,促进离子液的形成并分泌唾液。Ca²⁺还通过激活钙敏感通道,增加AQP5的表达并转移到膜上,加快水分转运^[32-33]。有学者用膜片钳技术研究发现,与对照组相比,浓度为 $100\text{ }\mu\text{mo}\cdot\text{L}^{-1}$ 的麦冬皂苷D、芍药苷均可以使大鼠颌下腺细胞钙通道开放,增加唾液腺细胞胞内钙离子浓度(64.23% vs 84.62% 61.33% vs 87.24% ,均 $P < 0.05$),从而促进了钙离子依赖的唾液分泌^[34]。

3.3 Toll样受体4(Toll-like receptors -4, TLR-4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)/NF- κ B/AQP5 信号通路

NF- κ B通常存在于细胞质中,在静息状态下,其与抑制因子结合以保持不活跃。当细胞受到如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、TNF- α 或脂多糖等外界刺激时,这些刺激通过激活细胞膜上的信号传导通路,引发NF- κ B的释放和转移到细胞核内。在细胞核内,NF- κ B与靶基因的启动子结合,启动这些基因的转录。这一过程对免疫反应、炎症、感染等生理和病理过程至关重要,同时调控细胞的凋亡、增殖和分化。在TLR4信号通路中,TLR4通过激活NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进炎症因子的释放。NF- κ B的激活还会导致水通道蛋白AQP5的表达降低。MyD88是TLR4信号转导途径中的关键分

子,调节TLR4/NF- κ B信号通路。TLR4/MyD88/NF- κ B/AQP5信号通路在调节体内水液代谢和腺体分泌中具有重要作用^[35-36]。有研究发现,服用麦冬多糖($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组与模型组相比,小鼠颌下腺中的TLR4、MyD88蛋白表达水平均显著降低(87.41% vs 24.38% , 81.82% vs 27.28% , $P < 0.05$),同时AQP5蛋白表达水平显著升高(24.88% vs 75.26% , $P < 0.05$),推测麦冬多糖可以通过TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路调控AQP5,从而取得一定的疗效^[31]。

4 讨论

SS是一种以泪腺和唾液腺分泌功能障碍为主要特征的自身免疫疾病,其典型症状包括口干、眼干等不适。中医理论中的“阴虚”状态指的是体内津液不足,导致机体阴液亏虚。近年来,结合现代生物学与传统中医理论的研究,逐渐揭示了“阴虚”状态与AQP5功能失调之间的关系,为SS的病理机制提供了新的视角。通过对相关文献的综述发现,“阴虚”状态可能通过多种机制影响AQP的表达和功能。此外,中医药中的一些治疗方法,如滋阴润燥的中药配方,可能通过改善体内津液水平和调节AQP5的表达来缓解SS的症状。未来的研究可以进一步探索中西医结合的治疗策略,以期通过调节阴虚状态和AQP功能,为SS的治疗提供新的思路和方向。在今后的研究中应该更加重视养阴生津药物对AQP5的作用机制,进一步明确其治疗SS的分子作用机制,利用分子生物学、生物信息学等明确中医作用的分子靶点,为中医药治疗SS提供更多的理论支持。

参考文献:

- [1] 阿古达木,陈薇薇,夏嘉,等. 苏晓从三焦辨治干燥综合征的经验[J]. 上海中医药杂志,2021,55(5):27-29.
- [2] GOULES A V, TZIOUFAS A G. Primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers [J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1):331-344.
- [3] BJORDAL O, NORHEIM K B, RØDAHL E, et al. Primary Sjögren's syndrome and the eye [J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65(2):119-132.
- [4] 何加乐,周新尧,李达,等. 基于叶桂“上燥治气,下燥治血”理论探讨干燥综合征的发病与辨治[J]. 中医杂志,2023,64(23):2401-2406.
- [5] 荀铁军.《医碥》与《证治准绳》的渊源[J]. 安徽中医学院学报,2011,30(3):9-11.
- [6] 刘海龙,王钢,王佳,等. 基于“金水相生”从“肺肾同治”论治干燥综合征理论探析[J]. 中医药信息,2019,36(4):39-42.
- [7] 叶棠明,廖发杰,詹静怡,等. 林昌松运用培补脏腑真阴法治疗干燥综合征经验[J]. 中医药导报,2023,29(6):197-200.
- [8] NAMKOONG E, LEE S W, KIM N, et al. Effect of anti-muscarinic

- autoantibodies on leukocyte function in Sjgren's syndrome[J]. *Mol Immunol*, 2017, 90(3):136—142.
- [9] MONA M, MONDELLO S, HYON J Y, *et al*. Clinical usefulness of anti - muscarinic type 3 receptor autoantibodies in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(4):795—803.
- [10] CHEN W, YANG F, XU G, *et al*. Follicular helper T cells and follicular regulatory T cells in the immunopathology of primary Sjögren's syndrome[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 109(2):437—447.
- [11] WEI P, LI C, QIANG L, *et al*. Role of salivary anti - SSA/B antibodies for diagnosing primary Sjögren's syndrome[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2015, 20(2):156—160.
- [12] D' AGOSTINO C, ELKASHTY O A, CHIVASSO C, *et al*. Insight into salivary gland aquaporins[J]. *Cells*, 2020, 25, 9(6):1547.
- [13] TAKATA K, MATSUZAKI T, TAJIKA Y. Aquaporins: Water channel proteins of the cell membrane [J]. *Prog Histochem Cytochem*, 2004, 39(3):81—83.
- [14] ICHIYAMA T, NAKATANI E, TATSUMI K, *et al*. Expression of aquaporin 3 and 5 as a potential marker for distinguishing dry mouth from Sjögren's syndrome[J]. *J Oral Sci*, 2018, 60(2):212—220.
- [15] 王领, 张娜, 王艳玲, 等. 原发性干燥综合征患者唇腺组织水通道蛋白5的表达及意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(10):1425—1429.
- [16] 罗慧臣, 李萍, 肖卫国. M3R与AQP5在干燥综合征患者唇腺中的表达与意义[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(1):79—81, 87.
- [17] KRANE C M, MELVIN J E, NGUYEN H V, *et al*. Salivary Acinar cells from aquaporin 5 - deficient mice have decreased membrane water permeability and altered cell volume regulation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(26):23413—23420.
- [18] NARDI N, P BRITO - ZERÓN, RAMOS - CASALS M, *et al*. Circulating auto - antibodies against nuclear and non - nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(3):341—346.
- [19] WEI P, LI CL, QIANG L, *et al*. Role of salivary anti - SSA /B antibodies for diagnosing primary Sjögren's syndrome[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2015, 20(2):156—160.
- [20] 喻晓雯, 王琴, 冯婧, 等. 原发性干燥综合征的自身抗体研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(2):301—305.
- [21] JEON S, LEE J, PARK S H, *et al*. Associations of anti - aquaporin 5 autoantibodies with serologic and histopathological features of Sjögren's syndrome[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1863.
- [22] HORSEFIELD R, NORDÉN K, FELLERT M, *et al*. High - resolution X - ray structure of human aquaporin 5[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10):13327—13332.
- [23] ALAM J, KOH J H, KIM N, *et al*. Detection of autoantibodies against aquaporin - 5 in the sera of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Immunol Research*, 2016, 64(4):848—856.
- [24] ALAM J, KOH J H, KWOK S K, *et al*. Functional epitopes for anti - aquaporin 5 antibodies in Sjögren syndrome[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(12):1414—1421.
- [25] CHIVASSO C, D' AGOSTINO C, PARISIS D, *et al*. Involvement of aquaporin 5 in Sjögren's syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(3):103268.
- [26] WANG D, ZHAO, LI B, *et al*. Mechanism of cAMP - PKA signaling pathway mediated by Shaoyao Gancao decoction on regulation of aquaporin 5 and muscarinic receptor 3 levels in Sjögren's syndrome [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(7):502—509.
- [27] 沙明慧, 吴素玲. 水通道蛋白5在干燥综合征中的作用综述[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(2):113—116.
- [28] 黄子玮, 陶庆文, 廖佳禾, 等. 化湿润燥方调控 Hippo - YAP/TAZ 表达对干燥综合征小鼠颌下腺细胞凋亡和功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(11):1527—1540.
- [29] 任雅婷, 刘丹, 周东海, 等. 益气养阴祛瘀方对干燥综合征 NOD 小鼠颌下腺 AQP5、M3R 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(5):613—619.
- [30] HASEGAWA T, AZLINA A, JAVKHLAN P, *et al*. Novel phosphorylation of aquaporin - 5 at its threonine 259 through cAMP signaling in salivary gland cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(3):C667—678.
- [31] WANG D, ZHAO H, LI B, SUN Y, *et al*. Mechanism of cAMP - PKA signaling pathway mediated by Shaoyao Gancao decoction on regulation of aquaporin 5 and muscarinic receptor 3 levels in Sjögren's syndrome [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(7):502—509.
- [32] HU S, CHEN B, ZHOU J, *et al*. Dental pulp stem cell - derived exosomes revitalize salivary gland epithelial cell function in NOD mice via the GPER - mediated cAMP/PKA/CREB signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):361.
- [33] SUN Y, NASCIMENTO DA CONCEICAO V, CHAUHAN A, *et al*. Targeting alarmin release reverses Sjögren's syndrome phenotype by revitalizing Ca^{2+} signalling[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(4):e1228. 2023 - 04 - 30 [2024 - 05 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37006181/>.
- [34] 陈剑梅. 津血源及其标志性单体对干燥综合征模型鼠唾液腺 M3 - Ca^{2+} - AQP5 途径的影响[D]. 江苏 南京:南京中医药大学, 2018.
- [35] 赵泓彰, 张延英, 白敏等. 水通道蛋白在胰腺炎相关肺损伤中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7):1050—1054.
- [36] 沙明慧. 麦冬多糖基 TLR4/MyD88/NF - κ B 信号通路调控干燥综合征颌下腺炎性微环境的机制[D]. 江苏 南京:南京中医药大学, 2019.

(收稿日期 2024 - 07 - 01)