综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003835

AQP5 调控细胞程序性死亡在干燥综合征中的研究现状

王友霞[1]，李翠娟[1]，巩振东[2]，呼　睿[1]，胡　勇[1]，张惜燕[1]，王其鎏[1]
（1.陕西中医药大学基础医学院，咸阳　712046；2.陕西中医药大学第一临床医学院，咸阳　712046）

【摘　要】水通道蛋白5（aquaporin 5，AQP5）是一种能明显提升细胞膜水通透性，参与水的分泌、吸收过程，以及维持细胞内外水分子的平衡状态，跨膜转运水的特异性蛋白。细胞程序性死亡（programmed cell death，PCD）与干燥综合征（sjögren's syndrome，SS）的发生发展过程有着密切的联系。AQP5可能通过调节PCD机制，进而影响SS的发生与发展。本文综述了近年来关于AQP5在PCD相关的细胞凋亡、焦亡、自噬及铁死亡等过程调控中的分子机制，同时深入探讨了其对SS可能产生的潜在影响，旨在为SS的临床预防与治疗提供理论依据。

【关键词】水通道蛋白5；干燥综合征；细胞程序性死亡
【中图分类号】R781.7　　【文献标志码】A

Current research status of aquaporin 5 in regulating programmed cell death in Sjögren's syndrome

Wang Youxia[1], Li Cuijuan[1], Gong Zhendong[2], Hu Rui[1], Hu Yong[1], Zhang Xiyan[1], Wang Qiliu[1]
(1. School of Basic Medical Sciences, Shaanxi University of Chinese Medicine;
2. The First Clinical College of Shaanxi University of Chinese Medicine)

【Abstract】Aquaporin 5 (AQP5) is a specific protein that can significantly increase the water permeability of cell membrane, participate in the process of water secretion and absorption, maintain the balance of water molecules inside and outside the cell, and transport water across the membrane. Programmed cell death (PCD) is closely associated with the development and progression of Sjögren's syndrome (SS). AQP5 may influence the development and progression of SS by regulating the PCD mechanism. This article reviews the molecular mechanisms of AQP5 in regulating the apoptosis, pyroptosis, autophagy, and ferroptosis of cells in recent years and discusses the potential influence of AQP5 on SS, in order to provide a theoretical basis for the clinical prevention and treatment of SS.

【Key words】aquaporin 5; Sjögren's syndrome; programmed cell death

干燥综合征（sjögren's syndrome，SS）是一种累及全身系统的自身免疫性疾病，其主要影响外分泌腺体系统，尤其是泪腺与唾液腺，进而诱发由慢性淋巴浆细胞浸润引起的眼干（干眼症）和口干（口干症）等症状[1]。其典型病理特征涵盖腺体间质中淋巴细胞的明显浸润，伴随外分泌腺上皮细胞的严重损伤乃至逐步萎缩。此外，腺体导管管腔出现扩张与狭窄等表现[2]。现代医学对SS的发病原因及机制尚无明确结论，可能涉及遗传、免疫及环境等多重因素。目前，针对该病症尚未研发出特效的治疗药物与方法，临床以对症支持治疗为主，多以缓解临床症状及延缓脏器功能受损为主要目的，但无法治愈[3-4]。从中医学的视角出发，该病的发病机制被认为是阴虚为本，燥热为标，燥热行于血中导致血液瘀滞，虚、瘀、毒相互交织，虚实夹杂，缠绵难愈，因此，该病症被归类于"燥痹"的范畴之中。燥痹的核心病机在于阴液亏虚与津液不足，而津液输布功能的紊乱亦是关键因素。水通道蛋白5（aquaporin 5，AQP5）作为一种跨膜转运蛋白，能够通过渗透压差迅速推动水分子的转运，在SS的炎症反应、免疫调节、水分子运输以及腺体分泌等方面发挥着关键作用。在探

作者介绍：王友霞，Email：wangyouxia56@163.com，
研究方向：中医体质理论的实验及临床应用研究。
通信作者：李翠娟，Email：ligong1212@sohu.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81202614）；陕西省自然科学基础研究计划资助项目（编号：2023-JC-YB-675）；陕西省中医药管理局科研计划资助项目（编号：SZY-KJCYC-2025-JC-005）；陕西省教育厅重点实验室科研计划资助项目（编号：20JS032）；咸阳市秦创原中医药产业创新聚集区资助项目（编号：L2024-QCY-ZYYJJQ-X21）；陕西省中医体质与疾病防治重点实验室开放课题资助项目（编号：KF202307）；省级及校级高水平中医药重点学科建设资助项目（编号：2024XKZD03）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250417.1707.010（2025-04-18）

讨SS的进展过程中，细胞程序性死亡（programmed cell death，PCD）扮演了举足轻重的角色，且这一过程与AQP5的功能活动紧密相连。本文旨在全面总结近年来关于AQP5在包括细胞凋亡、焦亡、自噬、铁死亡在内的多种PCD形式中的分子调控机理，并深入剖析其对SS病理过程的具体影响。通过这一综述，作者期望能够为SS的临床预防策略与治疗方案的制定提供有力的理论支撑与科学依据。

1 AQP5在SS中的生物学应用

水通道蛋白家族（aquaporins，AQPs）凭借独特的结构特性，能够高效且精确地介导水分子的跨膜转运，它们在增强细胞膜的水通透性能方面发挥着关键作用。这类蛋白不仅介导了自由水分子在生物膜上的被动转运过程，还深度参与了水分的分泌与吸收机制，AQPs对维护细胞内外水分平衡至关重要，是确保细胞稳态的核心要素之一。目前已鉴定出13种不同的水通道蛋白（AQP 0~AQP 12），尽管这些AQPs在水通透性功能上具有相似性，但因其在不同组织和特定部位的表达差异，呈现出明显的组织与细胞特异性特征，由此导致各自承担的生理功能有所差异。其中，AQP5基因定位于人类染色体的12q13.12位置，是一种四聚体跨膜蛋白，由六螺旋多肽链组成，相对分子质量约28 kD，其主要分布在分泌性上皮细胞以及腺体组织中，尤其在唾液腺与泪腺中，作为调节这些腺体功能的核心蛋白质，发挥着重要作用[5]，其数量及表达部位的异常不仅会影响水分的运输，还可能干扰腺体的分泌功能[6]。在部分器官如肺和肾脏中，AQP5的表达水平较高，而在脑、胰腺和小肠等组织中则未观察到其表达。在正常生理条件下，AQP5主要位于唾液腺腺泡细胞的顶质膜。然而在SS患者及其对应的动物模型中，观察到唾液腺腺泡细胞顶质膜上的AQP5表达量明显降低，与此同时，基底膜上的AQP5水平则呈现上升趋势[7-8]。此外，在SS患者的唇腺腺上皮组织中，AQP5的表达量呈现出明显的降低趋势，而在导管内则观察到AQP5表达水平有所上升的现象[9]。王领等[10]研究显示，原发性干燥综合征（Primary Sjögren's syndrome，pSS）患者的唇腺组织AQP5表达水平降低，同时淋巴细胞的浸润程度增加，且AQP5的表达与疾病活动性呈负相关。Ma T等[11]的研究表明，涎腺中AQP5的表达水平与唾液流速呈正相关。铁皮石斛的应用对于改善腺体淋巴浸润状况具有积极作用，其潜在机制可能与调控SS患者体内肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）以及水通道蛋白5信使核糖核酸（aquaporin 5 messenger RNA，AQP5 mRNA）的表达水平相关联[12]。任雅婷等[13]的研究表明，益气养阴祛瘀方对NOD小鼠唾液腺损伤有明显的修复作用，这一效果可能通过上调AQP5和毒蕈碱样胆碱能受体3（muscarinic acetylcholine receptor，M3R）的表达，及抑制颌下腺的淋巴细胞浸润，进而改善唾液分泌功能并延缓干燥综合征的恶化。陈剑梅[14]研究发现津血同源中的标志性单体芍药苷及麦冬皂苷D可能是其发挥生津养血作用的主要成分，主要通过对颌下腺细胞M3-Ca^{2+}-AQP5途径的影响而发挥作用。牛瑞娟[15]研究发现，人参皂苷Rb1在细胞炎症状态下和非炎症状态下均能明显提升AQP5蛋白的表达，从而有效缓解干燥症状。张艺凡和孙明辉[16]研究结果指出，基于酸甘化阴理论的生津汤能够改善pSS患者的临床表现，其机制可能与生津汤对AQP5和炎症因子IL-17、IL-10等的调节作用，进而抑制机体的炎症反应有关。此外，研究表明，AQP5的分布与转运异常可能是导致SS的主要病因之一[17]。AQP5作为唾液腺和泪腺功能中的核心分子，扮演着促进唾液分泌的重要角色。当唾液腺发生炎症浸润时，会导致AQP5的表达量下降，鉴于此，将AQP5作为靶点可能是治疗SS的有效途径[18]。

2 AQP5调控SS细胞程序性死亡

SS患者唾液腺的免疫微环境异常是其分泌功能减弱及口干症发生的重要原因。通过对唾液腺局部免疫和炎症反应的调节，有助于有效恢复其分泌功能[19]。AQP5在SS的炎症反应、免疫调节、水分子转运及腺体分泌方面扮演着重要角色。PCD是细胞依据特定的遗传编码与信号转导通路主动执行的死亡模式，它在生物体的生长发育阶段、组织稳态的维持以及响应多种生理与病理状况时，扮演着不可或缺的关键角色。PCD涵盖了诸如细胞凋亡、细胞焦亡、自噬过程以及铁死亡等多种具体形式[20-21]。值得注意的是，AQP5不仅是水分子转运过程中的终端效应蛋白，其表达水平的异常能够直接导致唾液分泌功能障碍，更重要的是，AQP5的失调会进一步扰乱细胞体积的稳态与渗透压的平衡状态，进而诱导PCD的发生，这种由免疫系统的异常激活、AQP5失调、PCD途径活化的级联反应，构成了SS腺体进行性损害的核心病理机制。在正常的生理条件下，PCD不仅对于细胞的更新过程至关重要，还在机体的正常发育进程及衰老机制的调控中发挥着重要作用。然而，在病理条件下，PCD可能会加速疾病的恶化进程。AQP5在SS的PCD过程中的作用明显，值得进一步研究。

2.1 AQP5调控SS细胞凋亡

凋亡作为程序性细胞死亡的核心机制，其发生可归因于细胞损伤或外界压力的影响，并且在生物体的正常生长发育过程及形态变化中发挥作用，是最早被识别的程序性细胞死亡途径。细胞凋亡的主要信号传导途径包括外源性和内源性细胞凋亡信号通路，以及Caspase非依赖性细胞凋亡信号通路[22]。SS的病理特征明显体现在T淋巴细胞对B细胞的异常活化及其诱发的相关细胞因子的释放上，在组织病理学的观察中，可以明显看到免疫活性细胞，例如B细胞、T细胞以及抗原呈递细胞，对唾液腺细胞产生明显的浸润现象，这些被激活的免疫细胞会进一步释放炎性介质，即促炎细胞因子，从而引发并维持一种慢性炎症反应状态，最终导致组织

结构的破坏及腺体细胞的凋亡[23]。有研究指出，在SS中，关键的自身抗原主要定位于颌下腺（human submandibular gland，HSG）细胞内部的细胞质区域，当细胞进入凋亡过程后，这些抗原的位置会发生动态变化，初期重新分布至细胞膜，而在凋亡的晚期阶段，则定位于凋亡小体内[24]。这一现象不仅深化了对SS病理机制的理解，还进一步凸显了细胞凋亡与SS病理过程之间的紧密关联。此外，细胞凋亡在SS的发生与发展中也扮演着重要角色，而AQP5在这一过程中发挥了关键作用。黄子玮等[25]研究揭示，在采用化湿润燥方的实验组中，特别是中高剂量组，与羟氯喹对照组相比，实验小鼠颌下腺细胞的凋亡比率出现了明显的下降。具体而言，这些实验组中小鼠的促凋亡因子Bax及beclin-1的表达量有所减少，而抗凋亡因子Bcl-2则呈现上升趋势，尤其中剂量组在抑制凋亡方面的效应更为突出。在SS患者的唾液腺细胞中，与凋亡相关的蛋白质异常表达，往往会导致功能蛋白质的调控失常，例如关键的AQP5不仅在表达水平上发生变化，其正常定位亦受到影响，这一系列病理过程最终累及唾液分泌功能，造成分泌能力减退，临床表现为口干、眼干等症状[26-27]。因此可以推测，化湿润燥方或许能通过调控SS病症小鼠颌下腺细胞内Bax与beclin-1蛋白的表达量，使其下调，并相应地增强Bcl-2蛋白的表达水平，进而促进AQP5恢复至正常表达状态，这一机制最终有望改善SS模型小鼠的唾液分泌功能障碍。因此，AQP5蛋白的下调可能与炎症因子的升高及凋亡细胞的增加密切相关。有研究表明，相较于健康对照组，SS患者的B7-H3表达量呈现出明显提升的趋势，同时观察到核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、TNF-α以及IL-6的水平均有明显增加[28]，另一方面，Bcl-2与caspase-3的表达水平则表现出明显的下降趋势，这一变化直接促使HSG细胞的凋亡率明显上升。此外，值得注意的是，B7-H3的表达量与SS标志性蛋白AQP5之间呈现出一种负向关联，而与一系列凋亡相关蛋白则表现出正向相关性。这些发现表明，B7-H3或许是通过增强腺体细胞的凋亡过程，间接地调控AQP5的表达水平，进而对外分泌腺的分泌功能造成不利影响。汤艳春等[29]的研究也表明，上皮细胞凋亡率的上升与淋巴细胞凋亡率的下降，这两者之间的不平衡状态，或许共同作用于pSS的疾病进展，最终导致腺体遭受损伤并丧失其正常功能。Fas和Fas配体（FasL）的表达上升以及Bcl-2表达的降低均与凋亡的增强相关，而Bcl-2在pSS的炎症浸润细胞（inflammatory cell infiltration，IMC）中的表达上升，提示IMC可能具有逃脱凋亡的能力，进而形成炎性浸润灶。同时，AQP5蛋白水平的降低与炎症因子及凋亡细胞的增加存在一定的关联。因此，AQP5可能作为炎症信号的增强因子，激活Fas及FasL通路中相关的炎症因子，从而加剧SS的病理进程。

2.2 AQP5调控SS细胞焦亡

焦亡是一种近年来被发现的新型促炎性程序性细胞死亡形式，该过程往往由细菌或病毒的感染以及内源性伤害所触发，是先天免疫预防机制的一个重要组成部分[30]。其信号传导通路主要可分为以下几类：经典的依赖Caspase-1通路、非经典的依赖Caspase-4、5、11通路、依赖Caspase-3的焦亡途径及其他相关途径[31-32]。细胞焦亡在炎症引起的组织损伤中起着重要作用[30,33-34]，而SS发生发展与炎症反应息息相关，已被证实细胞焦亡参与SS的发展[35]。经典通路主要通过NOD样受体（NOD like receptors，NLRs）及AIM2样受体（AIM2 like receptors，ALRs）等模式识别受体的激活，从而引发炎症小体的形成并激活Caspase-1，Caspase-1酶促作用下，Gasdermin D（GSDMD）被切割，生成含有N端的打孔结构域，此结构域随后转移至细胞膜部位，诱导形成质膜孔隙，进而触发促炎因子IL-1β与IL-18的释放过程，并促使细胞走向死亡[36-37]。Cao X等[38]对眼干燥症发病机制的研究发现，AQP5基因敲除小鼠的泪腺中，GSDMD和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）的表达水平及免疫荧光表达水平均明显高于对照组；此外，在AQP5基因敲除的小鼠模型中，无论是1个月龄还是6个月龄，泪腺上皮细胞中活性氧（Reactive oxygen species，ROS）阳性染色的细胞数目均明显高于未敲除的空白对照组。这些结果显示，AQP5的缺失加速了NLRP3/GSDMD炎性复合体的活化过程，最终导致细胞焦亡现象的发生。此外，本研究还进一步凸显了AQP5/ROS/NLRP3炎性复合体信号通路在眼干燥症病理机制中的重要作用，强调了其在疾病发展中的关键地位，为该领域的进一步探索提供了新视角。夏凯雨等[39]基于ROS/NLRP3介导的泪腺上皮细胞焦亡对梅花生津饮治疗SS的机制进行研究，结果显示，与模型组相比，梅花生津饮能够明显降低泪腺上皮细胞ROS、焦亡水平和乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）的释放，下调NLRP3蛋白的表达水平，并伴随着Cleaved Caspase-1与Caspase-1、GSDMD-N与GSDMD-FL、Mature IL-1β与Pro-IL-1β以及Mature IL18与Pro-IL-18比值的明显降低，差异有统计学意义（$P<0.01$）。此结果有力地验证了梅花生津饮通过抑制ROS/NLRP3信号通路的活化，进而抑制泪腺上皮细胞的焦亡，从而抑制炎症反应，达到治疗SS的作用。据此推断，AQP5的不足可能在SS中诱发ROS的过量生成，随后激活NLRP3炎性复合体，NLRP3的活化继而触发Caspase-1的切割过程，Caspase-1一旦被激活，将作用于其下游效应分子，最终诱导细胞焦亡的发生。在此过程中，细胞焦亡释放的IL-1β与IL-18细胞因子，作为重要的炎症介质，能够吸引更多炎症细胞浸润，从而进一步放大炎症反应并加剧SS的病理进程。在非经典信号传导途径中，革兰阴性菌所释放的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）作为刺激因子，能够诱导细胞活化Caspase-4、Caspase-5及Caspase-11，这一系列反应进而促进了GSDMD的裂解过程，最终导致了细胞膜上孔隙的形成[40]。AQP5的调控功能对由LPS诱导的细胞应答及IL-1β的分泌具有明显影响，鉴于此，作者推测AQP5可能通过介导LPS的效应，进而影响非经典途径

的细胞焦亡过程，从而对SS的起始与进展施加影响。

2.3 AQP5调控SS细胞自噬

自噬是一种重要的稳态机制，可维持细胞成分的合成、降解和再循环之间的平衡，这些细胞成分是细胞存活的相关因素[41]。自噬的调控机制涵盖了2个主要类别：哺乳动物中的雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号途径，其中PI3K-AKT-mTOR通路在调控自噬过程中发挥着广泛的作用。具体而言，当营养状态充足时mTOR会被激活，进而发挥其对自噬起始阶段的抑制作用；相反，在营养匮乏的条件下，mTOR的活性受到抑制，这一变化转而促进了自噬途径的活化过程。在细胞能量状态下降的情形下，AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）这一信号传导通路在特定条件下会被诱导并激活，其激活后进一步经由AMPK-TSC1/2-mTOR这一信号轴，促进自噬过程的起始阶段，并同步抑制mTOR通路的活化水平[42]。值得注意的是，mTOR信号传导通路作为调控细胞能量稳态、增殖与分化进程、蛋白质合成速率、自噬活动，以及线粒体与核糖体生物合成等多个方面的核心机制，在维系细胞存活与促进细胞增殖的过程中发挥着举足轻重的功能。Shah M等[43]的研究表明，在SS模型小鼠中，雷帕霉素作为一种mTOR抑制剂，展现出了卓越的治疗潜力。另外，1项国内的研究进一步指出，经由结膜下注射途径给予SS模型小鼠雷帕霉素治疗后，能明显提升泪液分泌量，并有效减轻干眼症状[44]，这一发现暗示了mTOR信号通路可能在SS的发病机制中发挥了作用。p-S6蛋白作为PI3K-AKT-mTOR信号传导通路激活的关键标志物[45]，其表达水平的变化可能反映了该通路在SS病理过程中的活跃状态。张睿鑫和付萍[46]研究发现，唇腺组织中SS患者的p-S6蛋白表达水平明显高于健康对照组（$P<0.05$），并且在SS的模型动物中，病灶指数与p-S6蛋白的表达量呈正相关，这一发现提示mTOR信号通路的激活主要集中于唇腺组织的淋巴细胞群体内。淋巴细胞的浸润程度，作为评估疾病严重程度及预测预后的关键指标，与上述信号通路的激活状态紧密相关。此外，自噬过程的关键调控因子，包括Beclin 1与LC3，在维持自噬功能中发挥着不可替代的作用，尤其是LC3-Ⅱ与LC3-Ⅰ的比值，被广泛认为是衡量自噬活性的重要标志[47]。这一比值的变化，为进一步探究SS发病机制中的自噬调节机制提供了重要线索。CXC基序趋化因子受体5（C-X-C chemokine receptor type 5，CXCR5）在细胞自噬体的功能及溶酶体酶活性中发挥着重要作用[48]，一些研究表明pSS患者的唇腺组织内，CXCR5与IL-21的表达量呈现明显上调趋势，且这一上调现象与唇腺内细胞凋亡的数量存在正向关联性[49]，进一步揭示了这些分子在pSS病理进程中的潜在作用机制。1项研究表明AQP5能够招募E3连接酶三基序蛋白21（Tripartite-motif protein 21，TRIM21）至核心自噬调控蛋白UNC-51样激酶1（UNC51-like kinase-1，ULK1）之上，进而促使ULK1发生K63位点的泛素化修饰，这一过程对胃干细胞癌中的自噬活动产生了明显影响[50]。另外，仲诗艳[51]的研究采用了RNA干扰技术，深入探讨了AQP5在结直肠癌细胞自噬过程中所扮演的角色及其潜在机制，其研究结果显示，AQP5的沉默作用能够激活AMPK-mTOR-ULK1信号通路，从而实现对结直肠癌细胞自噬活动的调节。但目前对于AQP5调控SS细胞自噬方面的研究还相对匮乏，在SS中提升AQP5的表达是否能够促进相关上游靶蛋白的表达，并抑制mTOR活性，从而推动线粒体自噬，降低氧化应激水平，有待进一步深入研究，这或许也是缓解SS的一种有效策略。

2.4 AQP5调控SS细胞铁死亡

铁死亡是一种特定的程序性细胞死亡形式，其发生是由于铁代谢失衡及脂质过氧化物（lipid peroxidation，LPO）的积累。谷胱甘肽（glutathione，GSH）水平的减低以及谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）活性的丧失，会促使在铁离子的催化作用下，LPO发生明显积累，这一过程进而诱发了铁死亡。GSH是GPX4酶催化降解LPO过程中的核心要素[52]，具体而言，GPX4酶具备将LPO转化为无毒物质的能力，这一转化有效缓解了LPO对细胞膜结构的破坏性影响，进而抑制了铁死亡过程的进展。铁死亡除了诱导靶向细胞死亡外，还可以激活与炎症反应相关的信号通路[53-54]，随后细胞死亡的特征与外分泌腺病变的炎症反应高度一致，表明在pSS的上皮细胞损伤过程中可能存在一种新的细胞死亡机制。长期以来的研究指出，pSS外分泌腺的主要病理表现为细胞凋亡现象及淋巴细胞的浸润[55]。近年来，一些研究表明，细胞凋亡常伴有铁死亡[56]，细胞凋亡和坏死诱导剂可触发铁死亡[57]，T淋巴细胞和巨噬细胞也加速铁死亡的发生[58-59]。它还表明，参与铁死亡的血浆外分泌体蛋白可能与具有局部病变的外分泌腺上皮细胞释放的外泌体有关。铁死亡代表了一种新的细胞死亡过程，它选择性地杀死靶细胞，造成组织损伤，通过释放炎症因子的损伤分子来激活免疫系统，并参与各种信号通路介导的炎症反应[53,60]。Cao TT等[61]的研究发现，相较于对照组小鼠，铁死亡模型小鼠展现出了唾液及泪液分泌的明显减少现象，同时唾液腺中GPX4与AQP5蛋白及其mRNA表达水平明显下降。进一步研究发现，使用铁死亡抑制剂处理后，其唾液与泪液分泌量明显上升，且GPX4与AQP5蛋白及其mRNA的表达水平也明显上调。这一结果有力地表明，抑制铁死亡过程能够上调GPX4和AQP5的表达水平，从而促进小鼠的唾液和泪液分泌，暗示AQP5与铁死亡之间存在密切的关系。Zhou JN等[62]探讨SS唾液腺中干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）的来源，发现IFNG、IL-33和Toll样受体4（Toll-like receptors，TLR4）是铁死亡相关的候选基因，在这些基因中，IFNG在$CD4^+$T细胞中表达最丰富，并与SS唾液腺中$CD4^+$T细胞的数量直接相关。外源重组IFN-γ而非IL-33导致唾液腺上皮细胞（salivary gland epithelial cells，SGECs）的铁死亡并降低AQP5表达。阐明了SS中$CD4^+$T细胞分泌的IFN-γ诱导SGECs铁死亡并抑制AQP5表达。有研究显示SS患者和SS模型小鼠的

唾液腺表现出铁死亡抑制剂GPX4和参与唾液分泌的重要蛋白AQP5的表达降低[63]。SGECs中下调的GPX4通过脂质ROS/pSTAT4/AQP5轴导致SS中的唾液分泌功能障碍。研究表明，H_2O_2能够诱导细胞内脂质过氧化物的增加以及高Fe^{2+}水平的细胞出现，从而引发铁死亡[64]。此外细胞膜表面的AQP对H_2O_2的通透性具有调控作用，细胞外H_2O_2的通透性增加可归因于AQP5的下调作用，这一过程进而加速了铁死亡的进程。据此推测，铁死亡与AQP5之间存在着潜在的重要功能联系，其中AQP5可能通过调控H_2O_2的通透性来加速铁死亡的发生机制；与此同时，GPX4的下调对AQP5与铁死亡相关表达均产生了影响。

3 结 语

AQP5在与SS相关的腺体细胞中表现出异常表达，其与细胞凋亡、焦亡、自噬和铁死亡等程序性死亡过程存在密切关联，深入探究AQP5的调控功能及其相互作用，对于揭示SS的发病机制具有重要意义。AQP5能够影响细胞内的渗透压，并激活内源性或外源性凋亡通路，例如通过TNF-α/NF-κB信号通路调节细胞凋亡，以及通过活化Fas/FasL通路中的相关炎症因子来促进细胞凋亡；AQP5还可以间接影响炎性小体的组装与活化，激活NLRP3等炎性小体，进而促进炎性因子如IL-1β和IL-18的成熟与释放，诱导细胞发生焦亡，并通过AQP5/ROS/NLRP3通路调控细胞焦亡及机体的炎症反应；AQP5可通过调节细胞内物质的运输，影响PI3K-AKT-mTOR信号通路，从而调控细胞的自噬过程；AQP5还可能通过间接调控ROS的产生及脂质过氧化水平，影响细胞的铁死亡，亦可能通过调节H_2O_2的水平来促进铁死亡的发生。在对AQP5调控SS细胞程序性死亡的综述过程中，研究者发现AQP5调控SS细胞自噬方面的研究文献相对匮乏，为了全面深入地理解该部分内容，未来需进一步加大研究力度，探索新的研究方法和途径，填补这一空白。

目前，关于SS细胞程序性死亡的分子机制探索仍处于起步探索阶段，特别是针对AQP5在SS细胞程序性死亡过程中所扮演的中介角色及其具体作用机制，尚缺乏直接且确凿的实验证据加以支撑，并且研究多聚焦于单一程序性死亡方式，对于它们之间复杂的相互作用及动态变化研究尚不深入。在体内复杂的生理病理环境下，准确追踪AQP5对不同细胞程序性死亡的实时调控难度较大，需要先进的成像技术及多组学分析技术，此外，开发针对AQP5调控的有效干预药物，同时避免对正常细胞功能的影响也是一大挑战。因此，未来仍需深入剖析AQP5在SS患者体内真实的调控网络及与不同程序性死亡的关联，借助新型成像技术，动态观察细胞内AQP5和各程序性死亡过程的变化。同时，基于对AQP5作用机制的深入理解，研发特异性的靶向药物或生物制剂，精准调控AQP5表达及相关细胞程序性死亡，为SS的治疗提供新的有效策略并提升患者的生活质量。

参 考 文 献

[1] Parisis D, Chivasso C, Perret J, et al. Current state of knowledge on primary sjögren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2299.

[2] Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, et al. Primary sjögren's syndrome and the eye[J]. Surv Ophthalmol, 2020, 65(2): 119-132.

[3] 王瑞婷，陈雁飞，汪钰涵，等. T细胞亚群在原发性干燥综合征发病机制中的研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版)，2020，46(6)：45-50.

Wang RT, Chen YF, Wang YH, et al. Advances in the study of T-cell subsets in the pathogenesis of primary sjögren's syndrome[J]. J Lanzhou Univ Med Sci, 2020, 46(6): 45-50.

[4] Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, et al. Sjögren's syndrome: an update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment[J]. Clin Immunol, 2019, 203: 81-121.

[5] Jeon S, Lee J, Park SH, 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.

[6] 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.

Sha MH, Wu SL. Aquaporin 5 in the role of sjögren's syndrome[J]. Pharm Clin Res, 2019, 27(2): 113-116.

[7] Matsuzaki T, Susa T, Shimizu K, et al. Function of the membrane water channel aquaporin-5 in the salivary gland[J]. Acta Histochem Cytochem, 2012, 45(5): 251-259.

[8] Xiao L, Ng TB, Feng YB, et al. *Dendrobium candidum* extract increases the expression of aquaporin-5 in labial glands from patients with sjögren's syndrome[J]. Phytomedicine, 2011, 18(2/3): 194-198.

[9] 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.

Luo HC, Li P, Xiao WG. Expression of muscarinic receptor 3 and aquaporin 5 in patients with sjögren's syndrome in the labial glands[J]. Chin J Immunol, 2011, 27(1): 79-81, 87.

[10] 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.

Wang L, Zhang N, Wang YL, et al. Expression of aquaporin 5 in labial gland of patients with primary sjögren's syndrome and its significance [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2020, 40(10): 1425-1429.

[11] Ma T, Song Y, Gillespie A, et al. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels[J]. J Biol Chem, 1999, 274(29): 20071-20074.

[12] 肖 胤，罗 玲，杨 军，等. 铁皮石斛对干燥综合征患者的治疗作用及其可能机制的研究[J]. 检验医学与临床，2017，14(23)：3464-3466.

Xiao Y, Luo L, Yang J, et al. The effect of tin caulis dendrobii on the treatment of patients with sjögren's syndrome and its possible mechanism[J]. Lab Med Clin, 2017, 14(23): 3464-3466.

[13] 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.

Ren YT，Liu D，Zhou DH，et al. Effects of Yiqi Yangyin Quyu prescription on the expressions of AQP5 and M3R in submandibular glands of NOD mice with sjögren's syndrome[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol，2023，34(5)：613-619.

[14] 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]. 南京：南京中医药大学，2018.

ChenJM. Effects of Jinxueyuan and its iconic monomer on M3-Ca^{2+}-AQP5 pathway of salivary gland in sjögren's syndrome model mice[D]. Nanjing：Nanjing University of Chinese Medicine，2018.

[15] 牛瑞娟. 人参皂苷Rh1对IFN-γ诱导的人唾液腺细胞炎症和凋亡的抑制作用研究[D]. 长春：吉林大学，2022.

Niu RJ. Inhibitory effect of ginsenoside Rh1 on IFN-γ-induced inflammation and apoptosis of human salivary gland cells[D]. Changchun：Jilin University，2022.

[16] 张艺凡，孙明辉. 生津汤对干燥综合征患者AQP5及炎症因子的影响[J]. 西部中医药，2024，37(9)：136-139.

Zhang YF，Sun MH. Influence of body fluid-generating decoction on AQP5 and inflammatory factors in patients with primary sjögren's syndrome[J]. West J Tradit Chin Med，2024，37(9)：136-139.

[17] 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.

[18] Chivasso C，Nesverova V，Järvå M，et al. Unraveling human AQP5-PIP molecular interaction and effect on AQP5 salivary glands localization in SS patients[J]. Cells，2021，10(8)：2108.

[19] 王新昌，曹灵勇，范永升. 干燥综合征中医病因病机刍议[J]. 浙江中医药大学学报，2011，35(5)：643-644.

Wang XC，Cao LY，Fan YS.Discussion of the etiology and pathogenesis of traditional Chinese medicine of sjögren's syndrome[J]. J Zhejiang Chin Med Univ，2011，35(5)：643-644.

[20] Kopeina GS，Zhivotovsky B. Programmed cell death：Past，present and future[J]. Biochem Biophys Res Commun，2022，633：55-58.

[21] Bedoui S，Herold MJ，Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2020，21(11)：678-695.

[22] Carneiro BA，El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol，2020，17(7)：395-417.

[23] Longhino S，Chatzis LG，Dal Pozzolo R，et al. Sjögren's syndrome：one year in review 2023[J]. Clin Exp Rheumatol，2023，41(12)：2343-2356.

[24] Witas R，Peck AB，Ambrus JL，et al. Sjögren's syndrome and TAM receptors：a possible contribution to disease onset[J]. J Immunol Res，2019，2019：4813795.

[25] 黄子玮，陶庆文，廖佳禾，等. 化湿润燥方调控Hippo-YAP/TAZ表达对干燥综合征模型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.

Huang ZW，Tao QW，Liao JH，et al. Effect of Huashi Runzao Prescription on apoptosis and function of submandibular gland in sjögren's syndrome model mice by regulating Hippo-YAP/TAZ expression[J]. J Beijing Chin Med Univ，2024，47(11)：1527-1540.

[26] Chivasso C，D'Agostino C，Parisis D，et al. Involvement of aquaporin 5 in sjögren's syndrome[J]. Autoimmun Rev，2023，22(3)：103268.

[27] Soyfoo MS，Chivasso C，Perret J，et al. Involvement of aquaporins in the pathogenesis，diagnosis and treatment of sjögren's syndrome[J]. Int J Mol Sci，2018，19(11)：3392.

[28] Li P，Yang Y，Jin Y，et al. B7-H3 participates in human salivary gland epithelial cells apoptosis through NF-κB pathway in primary sjögren's syndrome[J]. J Transl Med，2019，17(1)：268.

[29] 汤艳春，王吉波，孙雪辉，等. 原发性干燥综合征唇腺组织中细胞凋亡及相关基因表达的研究[J]. 中华风湿病学杂志，2004，8(9)：522-525，580.

Tang YC，Wang JB，Sun XH，et al. Apoptosis and related gene expression in minor labial salivary gland of patients with primary sjögren's syndrome[J]. Chin J Rheumatol，2004，8(9)：522-525，580.

[30] Miao EA，Leaf IA，Treuting PM，et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria[J]. Nat Immunol，2010，11(12)：1136-1142.

[31] 王 芳，李开颖，蔡振宇. 程序性细胞死亡与肿瘤[J]. 中国细胞生物学学报，2022，44(4)：539-550.

Wang F，Li KY，Cai ZY. Programmed cell death and tumor[J]. Chin J Cell Biol，2022，44(4)：539-550.

[32] Shi JJ，Gao WQ，Shao F. Pyroptosis：gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci，2017，42(4)：245-254.

[33] Hett EC，Slater LH，Mark KG，et al. Chemical genetics reveals a kinase-independent role for protein kinase R in pyroptosis[J]. Nat Chem Biol，2013，9(6)：398-405.

[34] Cookson BT，Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. Trends Microbiol，2001，9(3)：113-114.

[35] Zhang KY，Luo ZY，Zhu XC，et al. Identification of key genes for pyroptosis-induced salivary gland inflammation in sjögren's syndrome based on microarray data and immunohistochemistry analysis[J]. J Inflamm Res，2023，16：5865-5879.

[36] Wang K，Sun Q，Zhong X，et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. Cell，2020，180(5)：941-955.

[37] Shi JJ，Zhao Y，Wang K，et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. Nature，2015，526(7575)：660-665.

[38] Cao X，Di GH，Bai Y，et al. Aquaporin5 deficiency aggravates ROS/NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in the lacrimal glands[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci，2023，64(1)：4.

[39] 夏凯雨，李奇玮，李泽光，等. 基于ROS/NLRP3介导的泪腺上皮细胞焦亡探讨梅花生津饮治疗干燥综合征的机制研究[J]. 海南医科大学学报，2025，31(1)：33-40.

Xia KY，Li QW，Li ZG，et al. Mechanism of Meihua Shengjin Decoction in the treatment of sjögren's syndrome through ROS/NLRP3-mediated

pyroptosis of lacrimal epithelial cells[J]. J Hainan Med Univ, 2025, 31(1):33-40.

[40] Zhang Z, Shao XH, Jiang N, et al. Caspase-11-mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast-induced acute kidney injury[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10):983.

[41] Wu MY, Lu JH. Autophagy and macrophage functions: inflammatory response and phagocytosis[J]. Cells, 2019, 9(1):70.

[42] Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(1):2-11.

[43] Shah M, Edman MC, Janga SR, et al. A rapamycin-binding protein polymer nanoparticle shows potent therapeutic activity in suppressing autoimmune dacryoadenitis in a mouse model of sjögren's syndrome [J]. J Control Release, 2013, 171(3):269-279.

[44] 王 梦,刘 焰. 雷帕霉素缓释微球治疗干燥综合征性干眼的疗效评估[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(5):861-864.

Wang M, Liu Y. Effect assessment of subconjunctival injection of rapamycin-loaded microspheres in non-obese diabetic mice with dry eye caused by sjögren's syndrome[J]. Int Eye Sci, 2013, 13(5):861-864.

[45] Kanaizumi H, Higashi C, Tanaka Y, et al. PI3K/Akt/mTOR signalling pathway activation in patients with ER-positive, metachronous, contralateral breast cancer treated with hormone therapy[J]. Oncol Lett, 2019, 17(2):1962-1968.

[46] 张睿鑫,付 萍. p-S6在干燥综合征患者唇腺组织中的表达[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(12):1342-1346.

Zhang RX, Fu P. Expression of p-S6 in labial glands of patients with sjögren's syndrome[J]. Chin J Dermatovenereology, 2021, 35(12):1342-1346.

[47] Cheng XL, Hu J, Liu XF, et al. Therapeutic targets by traditional Chinese medicine for ischemia-reperfusion injury induced apoptosis on cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:934256.

[48] Lennikov A, Mukwaya A, Saddala MS, et al. Deficiency of C-X-C chemokine receptor type 5(CXCR5) gene causes dysfunction of retinal pigment epithelium cells[J]. Lab Invest, 2021, 101(2):228-244.

[49] 雷玲彦,郭惠芳,张明峰,等. Tfh细胞在原发性干燥综合征中的致病作用[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(3):392-395, 399.

Lei LY, Guo HF, Zhang MF, et al. Role of Tfh cells in pathogenesis of primary sjögren's syndrome[J]. Chin J Immunol, 2014, 30(3):392-395, 399.

[50] Zhao R, He BY, Bie QL, et al. AQP5 complements LGR5 to determine the fates of gastric cancer stem cells through regulating ULK1 ubiquitination[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):322.

[51] 仲诗艳. 沉默AQP5对结直肠癌细胞自噬的影响及机制研究[D]. 锦州:锦州医科大学, 2023.

Zhong SY. Effect of silencing AQP5 on autophagy of colorectal cancer cells and its mechanism[D]. Jinzhou: Jinzhou Medical University, 2023.

[52] Liang C, Zhang XL, Yang MS, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy[J]. Adv Mater, 2019, 31(51):e1904197.

[53] Yu Y, Yan Y, Niu FL, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1):193.

[54] Li JY, Yao YM, Tian YP. Ferroptosis: a trigger of proinflammatory state progression to immunogenicity in necroinflammatory disease[J]. Front Immunol, 2021, 12:701163.

[55] Jimenez F, Aiba-Masago S, Al Hashimi I, et al. Activated caspase 3 and cleaved poly(ADP-ribose)polymerase in salivary epithelium suggest a pathogenetic mechanism for sjögren's syndrome[J]. Rheumatology(Oxford), 2002, 41(3):338-342.

[56] Lee YS, Lee DH, Choudry HA, et al. Ferroptosis-induced endoplasmic reticulum stress: cross-talk between ferroptosis and apoptosis [J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(7):1073-1076.

[57] Ooko E, Saeed MEM, Kadioglu O, et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death(ferroptosis) in tumor cells[J]. Phytomedicine, 2015, 22(11):1045-1054.

[58] Matsushita M, Freigang S, Schneider C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection[J]. J Exp Med, 2015, 212(4):555-568.

[59] Yang Y, Wang Y, Guo L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4):355.

[60] Shah R, Shchepinov MS, Pratt DA. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis[J]. ACS Cent Sci, 2018, 4(3):387-396.

[61] Cao TT, Zhou JN, Liu QW, et al. Interferon-γ induces salivary gland epithelial cell ferroptosis in sjögren's syndrome *via* JAK/STAT1-mediated inhibition of system Xc[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 205:116-128.

[62] Zhou JN, Pathak JL, Cao TT, et al. CD4 T cell-secreted IFN-γ in sjögren's syndrome induces salivary gland epithelial cell ferroptosis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(4):167121.

[63] Zhou JN, Pathak JL, Wu LH, et al. Downregulated GPX4 in salivary gland epithelial cells contributes to salivary secretion dysfunction in sjögren's syndrome *via* lipid ROS/pSTAT4/AQP5 axis[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 218:1-15.

[64] Takashi Y, Tomita K, Kuwahara Y, et al. Mitochondrial dysfunction promotes aquaporin expression that controls hydrogen peroxide permeability and ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 161:60-70.

（收稿:2025-01-16;修回:2025-02-27;录用:2025-03-20）

（责任编辑:曾 玲）

本文引用格式:

王友霞,李翠娟,巩振东,等. AQP5调控细胞程序性死亡在干燥综合征中的研究现状[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(10):1385-1391.