中国科学: 生命科学 2024 年 第 54 卷 第 8 期: 1360 ~ 1372
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述 多细胞器之间的离子稳态调控专题

Piezo1介导机械力信号调控心血管功能的研究进展

楼静, 高峰, 张星*

空军军医大学航空航天医学系, 航空航天医学教育部重点实验室, 西安 710032
* 联系人, E-mail: zhangxing@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2024-04-23; 接受日期: 2024-07-07; 网络版发表日期: 2024-07-29

摘要 机械力信号在心血管发育、结构和功能调控中起着重要作用. Piezo1是哺乳动物中首个被发现的机械门控阳离子通道蛋白, 作为细胞膜上的机械力感受器, 主要通过引起胞外Ca^{2+}内流激活下游信号通路. 心肌细胞Piezo1可通过感知心脏收缩与舒张产生的牵张力变化, 调控心肌细胞Ca^{2+}稳态及功能活动. 血管内皮细胞Piezo1感知血流产生的剪切力, 参与血管发育与功能调控; 血管平滑肌细胞Piezo1主要感知血压引起的牵张力变化, 维持血管结构和功能稳态. Piezo1表达或激活异常可影响心肌Ca^{2+}稳态诱发心律失常, 促进心脏纤维化、动脉粥样硬化及血管衰老等多种心血管疾病的发生发展. 运动引起的血流速度变化, 可激活内皮细胞Piezo1促进Ca^{2+}、Na^{+}内流使内皮细胞去极化, 通过间隙连接将去极化电信号传播至邻近平滑肌细胞诱发肠系膜阻力血管收缩, 参与运动时血流重分配. 我们新近发现模拟失重导致的体液重分布使颈动脉平滑肌所受牵张力增加, 激活Piezo1引发血管重塑和血管衰老, 提示Piezo1可能参与失重条件下机体重力感受及适应过程. 值得注意的是, Piezo1受不同强度、类型或持续时间的力学刺激激活所引发的生物学效应可能并不相同. 进一步阐明不同力学刺激下Piezo1的激活机制和生物学功能及调控, 可望为心血管疾病防治提供新的思路.

关键词 Piezo1, Ca^{2+}, 心血管, 机械力转导, 运动

生物体感受多种机械力刺激, 包括压力、流体剪切应力、牵张力、细胞外基质刚度或组织弹性. 越来越多的证据表明, 机械力学信号转导是许多生物过程的关键, 不同形式及强度的机械刺激调控组织稳态的维持或组织病变的发生[1]. 机体中有大量能够感受机械力并转导机械力信号的分子, 它们主要分布于细胞膜上, 包括细胞连接及粘附分子、受体分子和离子通道等[2]. 2010年, Ardem Patapoutian团队[3]通过电生理技术筛选到细胞膜上存在力学敏感离子通道蛋白, 能够感受机械力刺激并将其转化为细胞生物电信号. 他们首先发现了Piezo1, 又根据序列同源比对找到Piezo2. Piezo1主要在非兴奋性细胞中表达, 参与心血管系统[4]、肌肉骨骼系统[5]和泌尿系统[6]等的功能调控. Piezo2直接和人们的触觉感知相关, 主要在感觉神经元中表达, 在触觉[7]、本体感觉[8]、痛觉[9]的产生和传递中发挥作用. Piezo通道的开放主要促进Ca^{2+}和Na^{+}的流入, 可以通过改变细胞膜电位, 引起其他电压门控的离子通道开放, 触发动作电位, 也可以通过改变细胞内Ca^{2+}浓度, 使Ca^{2+}作为第二信使引发下游机械力信号转导.

引用格式: 楼静, 高峰, 张星. Piezo1介导机械力信号调控心血管功能的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 1360–1372
Lou J, Gao F, Zhang X. Piezo1-mediated mechanical signaling in cardiovascular regulation (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 1360–1372, doi: 10.1360/SSV-2024-0129

© □□《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

在心血管系统中，Piezo1介导的机械力信号转导对于维持正常细胞功能是不可或缺的，并在心血管生理和病理调控中发挥重要作用. 2018年我国学者肖百龙[10]和美国学者Andrew Ward[11]解析Piezo1的结构，为认识Piezo1的工作机制提供了基础. 在心血管系统中，包括内皮细胞、平滑肌细胞、红细胞、心肌细胞、心肌成纤维细胞以及瓣膜间质细胞上均有Piezo1的表达[12]. 心脏跳动时，血液通过血管系统将血液泵送到全身，在这个过程中伴随各种机械刺激. 心脏内的细胞受到周期性的牵张力刺激，血管受到血流动力学变化引发的剪切力及牵张力刺激，这些机械刺激对于维持心血管系统的正常生理功能至关重要[2,13]. 越来越多的证据表明，生物力学特性的改变是许多心血管系统病理过程中的常见现象[14,15]. 在这些病理过程中，由于组织力学改变而导致的Piezo1通道功能改变可影响心血管结构和功能重塑，使Piezo1有望成为心血管疾病防治的新靶点.

1　Piezo1的结构与机械力信号

Piezo1蛋白由大约2500个氨基酸组成，并包含多个跨膜区域(transmembrane, TM)[3]. 根据其结构和生化特征，该蛋白质可被分为三个部分：负责机械感知的N端叶片、由横梁和锚组成的机械传递装置、C端控制离子通透的孔道部分. 通过应用冷冻电子显微镜揭示Piezo1是一个独特的螺旋桨状的三叶同形体. 在同源三聚体的每个亚基中，包含由36个TM螺旋组成的外周叶片、胞内羧基端(C-terminal structural domain, CTD)及胞外羧基端(C-terminal extracellular domain, CED)、锚和90 Å长的横梁. 靠近蛋白质中心的TM37和TM38被称为外螺旋(outer helix, OH)和内螺旋(inner helix, IH), 组成Piezo1的跨膜孔道. 剩余的36个TM螺旋被组织成9个TM螺旋单元(TM helix units, THU), 每个单元包含4个折叠的TM螺旋(图1)[10,11]. 这些THU共同形成弯曲的感知机械力的叶片结构，利于局部脂质膜扭曲成圆顶形状[16]. 与其他离子通道类型不同，Piezo1通道的这些结构特征有助于其跨膜区域以显著弯曲的状态存在. 当孔处于闭合状态时，嵌在细胞膜中的桨叶呈现往细胞外高度弯曲的状态，表明有可能弯曲细胞膜并形成纳米碗(nanobowl)状的Piezo-脂膜体系. Piezo1结构可以响应细胞膜张力的变化从弯曲状态转变为平展状态，诱导中心孔的打开并将机械力刺激转化为阳离子流[17].

2　Piezo1在心血管系统不同细胞中的作用

广泛存在于心血管系统的物理性生物机械力，如压力、流体剪切应力、牵张力、细胞外基质刚度等与心血管系统的许多生物学功能密切相关. Piezo1在心血管系统中的多种类型细胞中均有表达，是心血管系统机械感知及信号转导的重要分子(图2).

2.1　内皮细胞

(1) 内皮Piezo1对早期血管发育至关重要. Piezo1是早期血管发育所需的关键内皮机械传感器[18,19]. 在小鼠胚胎期(embryonic days, E)9~E10.5时, Piezo1在内皮细胞和心内膜中显著表达[18]. 在成年小鼠中, Piezo1在内皮细胞以及阻力动脉的平滑肌细胞中持续存在[20]. Piezo1的纯合缺失导致胚胎致死, 但初始血管生成在E9.5之前正常，表明Piezo1缺失不影响血管生成, 主要影响血管发育过程. Piezo1纯合缺失的胚胎心包积液严重，血液循环异常，并在E14.5之前死亡[18]. 内皮特异性Piezo1缺失的小鼠也表现出胚胎致死或出生后早期致死的现象，表明内皮Piezo1是血管发育过程中的关键分子[18].

(2) 内皮 Piezo1是重要的血流传感器. 血流变化导致的剪切力和压力变化是刺激Piezo1通道开放的始动因素，通过膜片钳记录到内皮细胞Piezo1激活的电导率在25~30 pS[18,19], 且表现出慢失活, 即通道在机械力刺激后保持长时间的开放状态. 在HEK293细胞中过表达Piezo1后, 发现细胞对剪切力的敏感性增强[18]. 生理强度的剪切力诱导Piezo1激活引发的Ca^{2+}内流激活钙调蛋白(calpain)，使内皮细胞按血流方向规律排列[18]. 通过绿色荧光蛋白对Piezo1进行亚细胞定位发现在静态状态下Piezo1在细胞内均匀分布，但当受到剪切力刺激后，Piezo1聚积于剪切力施加方向的前端板状伪足，这样的分布变化是内皮细胞按血流方向进行排列的早期特征，说明Piezo1是内皮细胞在流动方向上排列的重要调控分子[18].

血流剪切力诱导的Piezo1激活促进内皮细胞中基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和膜型基质金属蛋白酶(membrane type 1 MMP, MT1-

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

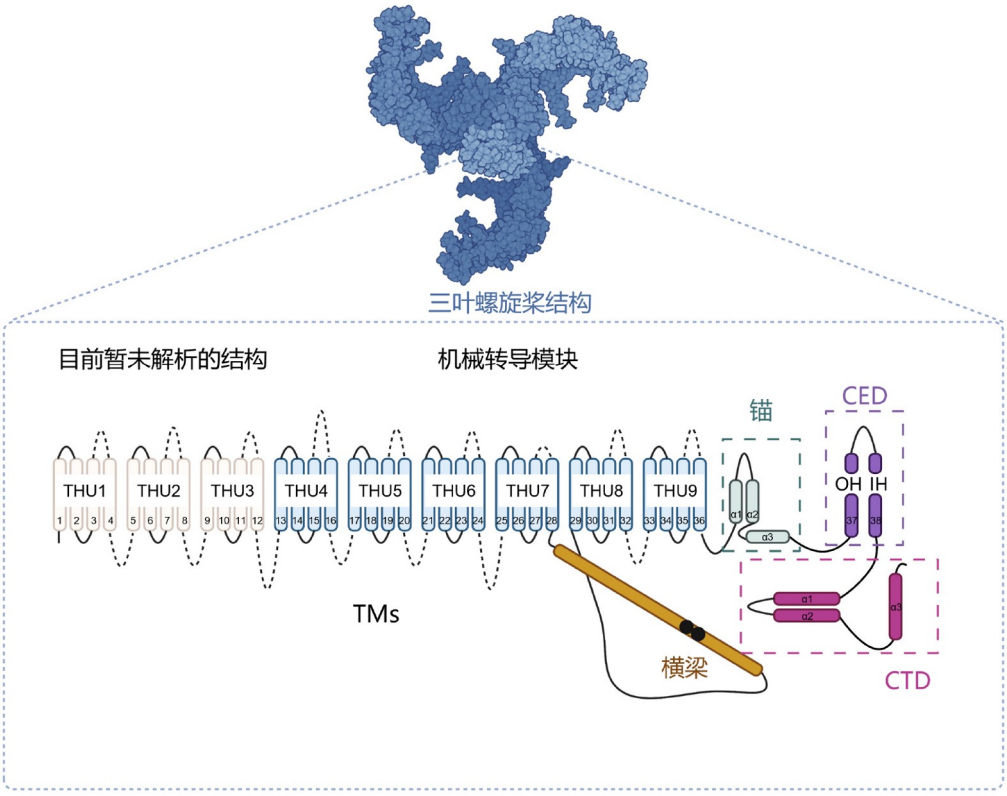


图 1 由38次跨膜区组成Piezo1的拓扑结构. 此图由biorender创作(https://biorender.com)
Figure 1 A 38-TM topology model of Piezo1. This figure was created by biorender (https://biorender.com)

MMP)的表达，增加内皮细胞出芽及成管数量. 内皮Piezo1的纯合缺失小鼠降低伤口愈合的速度及后肢缺血后血流灌注的恢复速度[21]. 说明内皮Piezo1通过感知血流剪切力调控毛细血管网络的形成.

一氧化氮(nitric oxide, NO)是重要的血管扩张因子，在血流量增加时从内皮细胞释放，有助于血压的调控. 2016年，我国学者王胜鹏教授[22]发现剪切力激活肠系膜动脉中内皮细胞的Piezo1，促进ATP的释放，激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)丝氨酸(Ser)1176位点的磷酸化，增加NO的产生. 此外，Piezo1也能促进肾上腺髓质素的分泌，通过激活eNOS Ser632位点的磷酸化提高NO的水平，促进血管舒张[23]. 另有研究发现，Piezo1通道的激活使Na^+和Ca^{2+}流入，使内皮细胞发生去极化，内皮细胞通过与平滑肌细胞间的间隙连接将去极化电流传递给平滑肌细胞，激活平滑肌细胞膜上的Ca^{2+}通道CaV1.2，促进血管收缩[24]. 这些研究结果表明，内皮Piezo1调节血流依赖的血管收缩和舒张.

2.2 平滑肌细胞

血管平滑肌是血管壁中膜的主要细胞成分，通过增殖、迁移及合成细胞外基质参与多种血管生理功能. 平滑肌细胞中的Piezo1可被血管收缩舒张所产生的牵张力变化所激活. 平滑肌Piezo1的稳态有利于维持正常血管功能，Piezo1的过度激活促进平滑肌细胞的增殖和迁移，诱发动脉粥样硬化的形成[25,26]. 小动脉平滑肌细胞上的Piezo1，通过Ca^{2+}激活谷氨酰胺转移酶(transglutaminase, TGase)活性，造成血管壁增厚，管腔缩小[20]. 此外，平滑肌Piezo1被发现能够感知细胞外基质刚度，调节自身体积[27]. 增强的细胞外基质刚度促进平滑肌Piezo1的表达，通过Piezo1-PKC-水通道蛋白(aquaporin-1)通路增加平滑肌细胞体积，导致主动脉顺应性降低[27]. 平滑肌Piezo1的激活通过上调细胞骨架交联肌动蛋白α2(α-actinin2)，使平滑肌自身机械硬度增加，形成正反馈，进一步激活Piezo1，持续血管壁的机械超负荷促进腹主动脉瘤的发生发展[28]. 此外，在本课题组前期的研究中发现，失重导致的血流

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

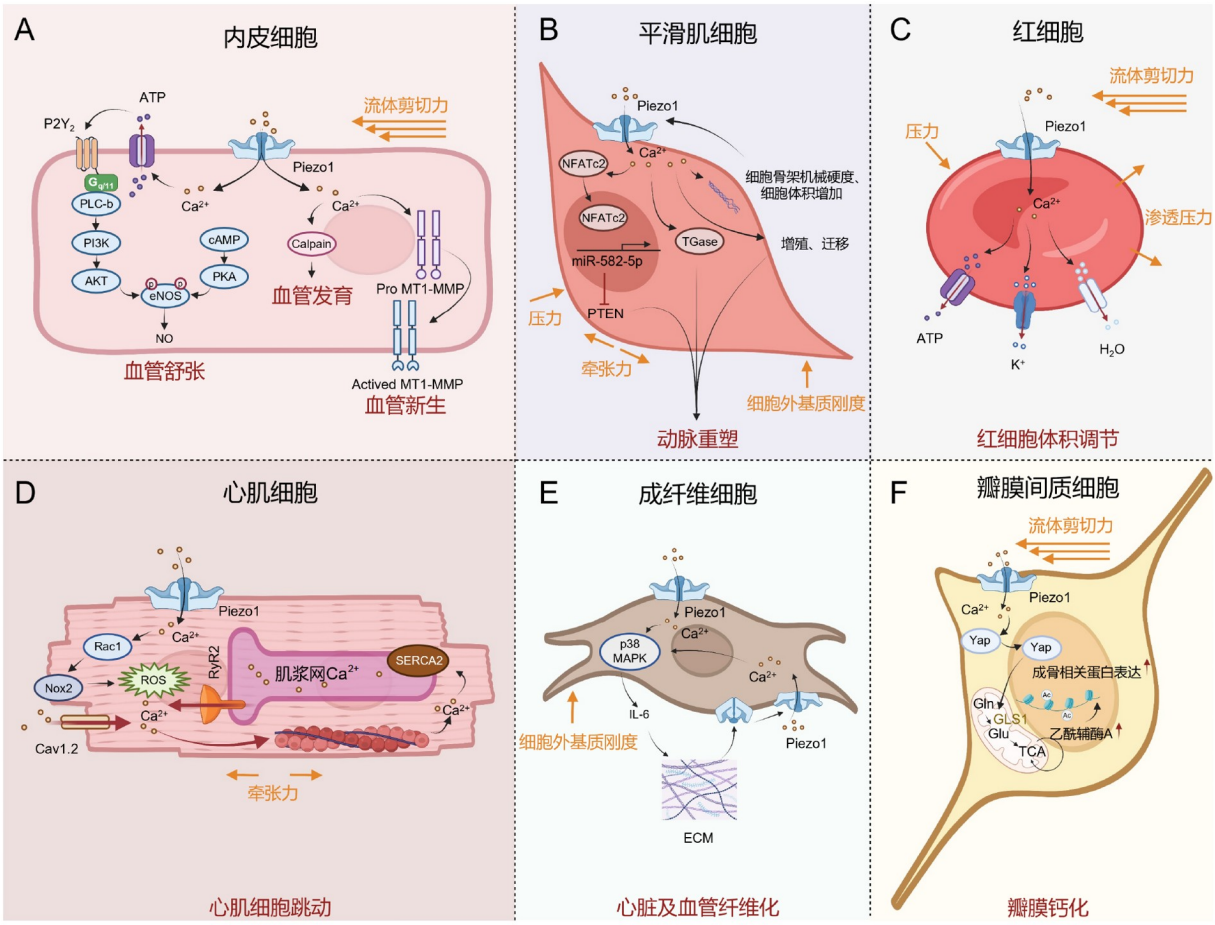


图 2　Piezo1在心血管系统不同细胞中的功能. A: 在内皮细胞中, 生理强度的血流剪切力激活Piezo1, 促进血管舒张、血管发育及血管新生; B: 在平滑肌细胞中, Piezo1感受压力、牵张力及细胞外基质刚度, 促进动脉重塑; C: 在红细胞中, Piezo1的激活促进红细胞ATP的产生, 促进K^+外流及红细胞脱水, 使红细胞干瘪; D: Piezo1是心肌细胞的机械传感器, 可以直接感受机械力并将其转化为细胞内Ca^{2+}和ROS信号, 参与维持心脏功能稳态; E: 在成纤维细胞中, Piezo1和细胞外基质强度间形成正反馈, 促进纤维化的进程; F: 在瓣膜间质细胞中, Piezo1参与瓣膜的钙化, 加重主动脉瓣的病变. 此图由biorender创作(https://biorender.com)

Figure 2　Functions of Piezo1 in different cells of the cardiovascular system. A: In endothelial cells, shear stress activate Piezo1, promoting vasodilation, vascular development, and angiogenesis; B: Piezo1 senses pressure, tension and extracellular matrix stiffness in smooth muscle cells, promoting arterial remodeling; C: In red blood cells, activation of Piezo1 promotes the production of ATP, promoting K^+ efflux and red blood cell dehydration, causing red blood cell shrinkage; D: Piezo1 is mechanical sensors in cardiomyocytes, directly sensing mechanical forces and converting them into intracellular calcium and ROS signals, maintaining cardiac function homeostasis; E: In fibroblasts, Piezo1 forms a positive feedback loop with extracellular matrix stiffness, promoting the fibrotic process; F: In valve interstitial cells, Piezo1 is involved in valve calcification, exacerbating aortic valve disease. This figure was created by biorender (https://biorender.com)

头向分布使血管的牵张力增加激活Piezo1, 促进转录因子胞质活化T细胞核因子c2蛋白(nuclear factor of activated T cells c2, NFATc2)发生核转位, 上调miR-582-5p的表达, 抑制下游磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达, 诱导平滑肌的表型转化和动脉重塑[29]. 可见, 血管平滑肌中Piezo1的过度激活将导致多种血管疾病的发生.

2.3　红细胞

红细胞是血液中含量最丰富的细胞, 血液流动时, 红细胞不仅会受到流体剪切力, 还会受到因血液渗透压变化带来的细胞膜张力改变, 以及通过毛细血管时受到的挤压和摩擦. 早在2012年, 就有研究发现人类Piezo1基因突变导致遗传性干瘪红细胞增多症, 罹患该病的个体红细胞形态干瘪、易破裂, 并且有一定程

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

度的溶血[30]. 随后, 研究者进一步在鼠的红细胞中明确这一血液病的分子机制, 基因突变使Piezo1功能增强, 通道开放的时间异常增加, Ca^{2+}内流增多, 导致细胞膜上K^+通道KCa3.1持续打开, 细胞内的钾离子和水持续流出到细胞外, 造成了红细胞干瘪[31]. 在非洲人群之中, 有1/3的人群携带有此类突变, 这样的突变使非洲人在进化上能更好的对抗疟原虫感染[32]. 有研究发现, Piezo1中的错义突变导致红细胞表面抗原产生变化, 使病人血液与正常人的血液不相容[33]. 此外, Piezo1能够通过机械力转导促进红细胞的正常生理功能, 暴露于剪切力的红细胞能够增加自身ATP的释放量[34]. 此外, 新近研究发现Piezo1在红细胞内呈非均匀分布, 红细胞独特的双面凹的形状, 使Piezo1感知不同曲率后更倾向于聚集于红细胞的凹处[35]. 这些研究进展表明红细胞Piezo1的正常表达对于维持红细胞的体积稳态十分重要.

2.4 心肌细胞

心脏跳动涉及心肌细胞的收缩和舒张, 伴随复杂的机械力变化. 心肌细胞中的Piezo1感知机械拉伸, 通过Ca^{2+}传递, 决定心脏收缩的强度. Piezo1通道在心肌细胞膜上呈点状和横纹样表达, 当心肌细胞受到机械力刺激时Piezo1激活, 依赖Piezo1的Ca^{2+}内流通过小G蛋白Rac1及下游NADPH氧化酶2(NADPH oxidase 2, NOX2)信号通路调节活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和稳态, 进而作用于兰尼碱受体2(ryanodine receptor 2, RyR2), 诱导肌浆网Ca^{2+}释放来调控心脏收缩大小, ROS和Ca^{2+}之间形成正反馈, 使Piezo1能很好的响应由心脏跳动产生的剧烈和周期性的机械压力[36]. 心肌细胞特异性敲除或过表达Piezo1导致Ca^{2+}和ROS稳态失衡诱发心脏功能障碍[36]. 敲除Piezo1导致心肌细胞Ca^{2+}内流减少, 下调Rac-Nox2信号通路调节的ROS的产生, 降低RyR2的通道活性, 破坏正反馈通路, 使心脏在舒张末期后收缩异常, 心脏体积代偿性增加, 产生扩张性心肌病; 而过表达Piezo1则引起Ca^{2+}内流和ROS过度产生, 肌浆网Ca^{2+}泄漏增加, 降低肌浆网内的Ca^{2+}储存, 可致心律失常Ca^{2+}波, 最终导致Piezo1过表达小鼠出现严重的心力衰竭和心律失常表型[36]. 由此可见, 心肌Piezo1是心脏跳动中的机械感受器, Piezo1的稳态决定心脏的正常生理功能.

2.5 成纤维细胞

成纤维细胞主要负责组织内细胞外基质的产生和维持, 感知并适应机械环境的变化, 特别是能够感知细胞外基质刚度的增加, 激活静止状态下的成纤维细胞转变为肌成纤维细胞, 是许多细胞功能的驱动因素. Piezo1在成纤维细胞中的表达水平与内皮细胞接近, 高于心肌细胞, 但在正常生理状态下不会被激活. 当心脏发生纤维化时, 细胞外基质硬度增加, 成纤维细胞感知机械环境变化, 激活成纤维细胞Piezo1, 诱导活化的成纤维细胞进行自分泌、旁分泌以及激活旁张力信号(paratensile signaling, 指纤维化发展进程中成纤维细胞与肌成纤维细胞间特殊的力学信号传递), 增加Piezo1活性, 通过Ca^{2+}信号激活p38-MAPK信号通路, 促进白介素6(interleukin 6, IL-6, 促心脏肥大和纤维化的特征细胞因子)分泌, 作用于心肌细胞、成纤维细胞及肌成纤维细胞, 引发炎症[37,38]. 此外, Piezo1的激活刺激成纤维细胞分泌转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β), 作用于心肌细胞, 也作为旁张力的效应子促进细胞外基质的沉积[39]. 在纤维化进程中, 成纤维细胞中的Piezo1和细胞外基质沉积之间形成正反馈, 促进纤维化的发展.

2.6 瓣膜间质细胞和瓣膜内皮细胞

Piezo1是动脉、静脉及淋巴管瓣膜形成的重要蛋白. 目前已发现3种罕见的Piezo1杂合子变异体(Y2022H, K2502R和S217L)与人类主动脉瓣二叶畸形相关[40]. 此外, Piezo1也参与静脉瓣膜形成, Piezo1的SNP(rs2911463)引发下肢静脉曲张[41]. 淋巴液融入静脉循环需要通过淋巴管腔内瓣膜的打开和关闭完成. 内皮特异性或淋巴特异性的Piezo1的缺失均可引起先天性淋巴瓣膜发育不良[42]. 在成年小鼠中诱导淋巴Piezo1缺失, 将导致淋巴瓣膜功能异常[42]. 此外, 内皮细胞特异性Piezo1敲除小鼠表现出淋巴瓣数量显著降低, 导致胸腔积液增多, 并在出生后死亡[42,43]. 另有研究发现Piezo1通过钙依赖性Yes相关蛋白(calcium-dependent Yes-associated protein, Yap)激活线粒体内谷氨酰胺酶1(glutaminase 1, GLS1)介导的谷氨酰胺(Gln)分解, 增加细胞内乙酰辅酶A的水平, 促进成骨相关蛋白的乙酰化, 加重主动脉瓣的钙化[44]. 以上结果表明Piezo1在动脉、静脉和淋巴瓣膜的发育中起着关键作用, Piezo1的过度激活将导致瓣膜钙化.

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

3　Piezo1与心血管疾病

3.1　Piezo1与心脏肥大

病理性心脏肥厚是心室重构的生物学基础，其特征是心脏质量增加、心脏纤维化，最终导致心力衰竭. 心肌细胞最初的肥厚是对生理或病理刺激的适应性反应, 而长时间的刺激可使心脏出现不可逆的失代偿, 导致心功能障碍. 机械应力增加是心脏肥大的主要原因和标志之一，心肌细胞感知各种机械刺激并将其转化为生化信号. 已有研究发现, Piezo1在压力超负荷时被显著上调，引起Ca^{2+}过载以及钙调磷酸酶和calpain的异常激活，心肌特异性Piezo1敲除小鼠可缓解心脏肥大及重塑现象[45]. 在压力超负荷后诱导的心脏肥大中, 瞬时受体电位阳离子通道亚家族M成员4(transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, TRPM4)是压力超负荷后激活肥厚相关信号通路的关键，但TRPM4既不响应于机械力激活，也不是Ca^{2+}通道[46]. 进一步研究发现Piezo1与TRPM4离子通道在心肌细胞的T小管中存在共定位，发现Piezo1可以与TRPM4形成紧密物理相互作用, 通过Ca^{2+}激活TRPM4, 活化钙调蛋白依赖激酶Ⅱ(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)造成心脏肥大[46]. 在全身过表达Piezo1的小鼠中，也发现心脏肥大的现象[38]. 以上研究表明，Piezo1的异常激活是造成心脏肥大及重塑的原因.

3.2　Piezo1与心脏纤维化

心脏纤维化是多种心脏疾病最后阶段的特征性病理改变, 通常表现为心肌细胞数量减少, 成纤维细胞异常增殖分化, 胶原过度沉积并异常分布. 心肌细胞和成纤维细胞中的Piezo1均参与心脏纤维化的病程进展. 心肌特异性Piezo1敲除小鼠的心肌细胞中, 肌浆网Ca^{2+}含量和自发Ca^{2+}活性均降低, 引发左心室扩张, 且纤维化程度增强[36]. 在成纤维细胞中, Piezo1激活引发Ca^{2+}内流, 激活p38-MAPK信号通路, 促进IL-6的分泌, IL-6是重要的促纤维化的细胞因子[37]. 在不同刚度的凝胶基底上培养成纤维细胞，基质刚度增加激活Piezo1, Piezo1激活后进一步增加细胞外基质刚度，形成反馈回路[47,48]. 其具体机制与Piezo1激活诱导IL-6以旁分泌的形式作用于周围细胞相关，IL-6促进周围成纤维细胞表型转化为肌成纤维细胞，分泌更多的胶原和细胞外基质, 增加机械硬度[47,48]. 另有研究发现, 肌成纤维细胞Piezo1的激活诱导70 μm之外的成纤维细胞在1 s内对旁张力信号作出响应，诱导相邻成纤维细胞进行表型转化，增加细胞的迁移能力，导致纤维化区域的蔓延[49]. 心肌成纤维细胞细胞外基质沉积导致机械硬度增加, 使Piezo1在成纤维细胞中表达上调, 诱导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞，促进肌动蛋白应力纤维形成，增加细胞外基质硬度，在心脏纤维化发展的过程中形成正反馈[47,50]. 破坏心脏纤维化过程中Piezo1介导的正反馈，可能是心脏纤维化治疗中重要的干预靶点.

3.3　Piezo1与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化涉及多种细胞类型，包括内皮细胞、平滑肌细胞、免疫细胞等，其主要病理特征之一是动脉斑块的堆积，可从简单的脂肪条纹发展为复杂的病变, 导致血栓形成和心肌缺血. 内皮细胞Piezo1在被层流血流激活时, 可通过诱导NO的释放促进血管舒张，发挥动脉粥样硬化的保护作用[23]. 然而位于主动脉弓内侧处的内皮细胞，因血管的曲率较大且血流的速度较高，内皮细胞易受到湍流的刺激[51]. 湍流同样激活Piezo1, 但会诱导内皮细胞损伤和脱落, 促进内皮细胞炎症，从而引发动脉粥样硬化[51,52]. 已有研究发现, 内皮Piezo1的缺失可减轻内皮炎症及内膜新生, 降低动脉粥样硬化程度[51]. 动脉粥样硬化导致血流速度降低，有研究发现中性粒细胞Piezo1响应低于生理强度的剪切力后，增加胞外陷阱介导的炎症反应，促进斑块形成[53]. 这些研究表明，正常生理强度的层流发挥动脉粥样硬化的保护作用，而非正常生理强度的层流或湍流激活内皮Piezo1后可促使炎症的发生，诱导动脉粥样硬化的形成. 此外, 平滑肌细胞内的Piezo1也被大量研究证实参与动脉粥样硬化形成，持续的血管壁机械超负荷导致Piezo1过度激活，促进平滑肌细胞的增殖和迁移[25,26]、表型转化[29]、体积增加[27]、机械硬度增加[28], 继而促进动脉粥样硬化的形成.

3.4　Piezo1与高血压

主动脉弓壁和颈动脉窦中的压力感受器对于机体的血压调控至关重要, 当动脉血压升高时, 压力感受器兴奋性增加，刺激迷走神经减慢心率，促进血管扩张, 从而使血压恢复正常. Piezo1及Piezo2主要表达于动脉

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

窦神经元胞体的神经节复合体中, 参与颈动脉窦-主动脉弓压力感受性反射, 通过反射性控制心率和心输出量维持血压稳态[54]. 迷走神经节中Piezo1和Piezo2的双重敲除小鼠表现出高血压的症状, 单独Piezo1或Piezo2的缺失未发生压力反射失调的现象, 说明Piezo1和Piezo2均具有压力感受器的功能[54]. 此外, 内皮细胞Piezo1通过感知血流剪切力, 释放NO促进血管舒张, 而内皮特异性Piezo1敲除小鼠NO生成降低, 使血管舒张能力下降, 诱导高血压的发生[22]. 毛细血管的通透性增加会导致血管舒张功能障碍, 造成微血管压力升高. 当左心房压力增大或主动脉收缩而导致肺微血管压力增加时, 内皮屏障功能被破坏, 发生血浆向组织间隙泄露的现象, 其机制与Piezo1诱导的calpain的过度激活相关, 内皮特异性Piezo1缺失或GsMTx4(Piezo1的抑制剂)可以改善内皮屏障破坏[55].

多项研究指出高血压状态下存在Piezo1的异常激活. Piezo1的异常激活导致胞内Ca^{2+}超载, 诱导平滑肌收缩及增殖[56], 该过程与增加的p-AKT水平及激活的Notch信号通路相关[57]. 平滑肌特异性Piezo1缺失能够改善高血压诱发的小鼠血管动脉重塑[20]. 此外, 高血压也导致血小板Piezo1异常激活, 促使血小板活化, 增加血栓形成的风险, 抑制Piezo1可有效抑制高血压小鼠动脉血栓形成, 减小脑卒中的梗死面积[58]. 综上所述, Piezo1是调控血压稳态中关键的压力感受器, 抑制血管中Piezo1的过度激活是改善血管压力升高、动脉重塑及血栓形成的有效策略.

4 新近研究发现Piezo1可能是运动和重力的传感器

4.1 内皮Piezo1参与调节运动时的血流分配

缺乏体力活动是心血管疾病的重要危险因素之一, 久坐行为引起的体力活动缺乏已成为全球导致死亡的第四大危险因素. 运动能够有效降低30%全因死亡风险和45%心血管疾病死亡风险[59]. 本团队长期探究运动对心血管系统的保护效应, 发现运动可诱导不同组织器官分泌多种非编码RNAs, 由此构成的“运动RNA簇”参与代谢调节和心血管保护[60~62]. 血管内皮是“运动RNA簇”的主要来源之一, 能够响应于机体周期性的血流刺激[62]. 越来越多的证据表明, 机械力调控的血管功能改变是运动裨益血管健康的重要机制之一. 运动引起血流变化, Piezo1作为感知剪切力重要的离子通道, 被David J. Beech[63]提出“血管内皮Piezo1是运动传感器”的概念. 内皮Piezo1在小鼠胚胎发育中至关重要, 是感知血流变化调控血管发育的重要分子[18]. 在成年阶段, 内皮Piezo1的缺失并不影响血管的结构和功能, 但在小鼠进行运动时, Piezo1具有血管床特异性作用, 可引起血管床阻力动脉血管收缩, 调控运动过程中的血流分配[24]. 其具体机制与内皮细胞和平滑肌细胞间的去极化电信号传播相关, 血流剪切力激活内皮细胞Piezo1引发Na^{+}、Ca^{2+}内流去极化内皮细胞, 去极化电信号传播到平滑肌细胞诱导平滑肌细胞发生去极化引发收缩, 在组织水平上表现为血管床动脉收缩, 使血液分配至有利于运动能力提高的方向, 这种由Piezo1介导的血液重新分布对于增强运动耐力和运动能力意义重大[24]. 该团队的后续研究发现, 内皮Piezo1除了通过调控肠系膜动脉收缩影响血液分布外, 也通过降低骨骼肌中毛细血管密度来影响小鼠的运动能力[63]. 剪切力诱导内皮细胞释放NO, NO通过旁分泌作用于血管周细胞, 通过血小板反应蛋白2(thrombospondin 2, TSP2)来抑制内皮细胞凋亡[63]. 内皮特异性Piezo1缺失降低对TSP2的抑制作用, 加快内皮细胞的凋亡, 导致骨骼肌内毛细血管密度降低[63]. 可见, 内皮Piezo1是运动中重要的感受器和调节器(图3).

4.2 Piezo1参与失重条件下机体重力感受及适应过程

随着我国航天事业的发展, 航天员将承担长期的在轨飞行任务, 航天员的身体健康将面临巨大挑战. 在先前的NASA双胞胎研究中发现, 长期的在轨飞行导致血管内膜-中膜厚度增加, 诱发血管老化[64]. 太空失重环境引起血液头向分布, 增加上身及头部动脉血流, 使血管壁流体静压以及牵张力增加. 本团队新近研究发现, 失重造成血管所受牵张力变化, 激活血管平滑肌Piezo1, 诱导平滑肌的表型转化和动脉重塑, 诱发血管衰老样改变. 其具体机制与Piezo1激活引发的Ca^{2+}内流相关, 细胞内Ca^{2+}浓度的增加, 促进转录因子NFATc2发生核转位, 通过miR-582-5p抑制下游PTEN的表达, 从而引起动脉重塑[29]. 此外, 炎症反应也是动脉不良重塑的诱因之一, 有研究发现周期性的机械力激活Piezo1促进固有免疫反应, 单核细胞、巨噬细胞和血小板上的Piezo1响应失重刺激, 通过免疫反应促

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

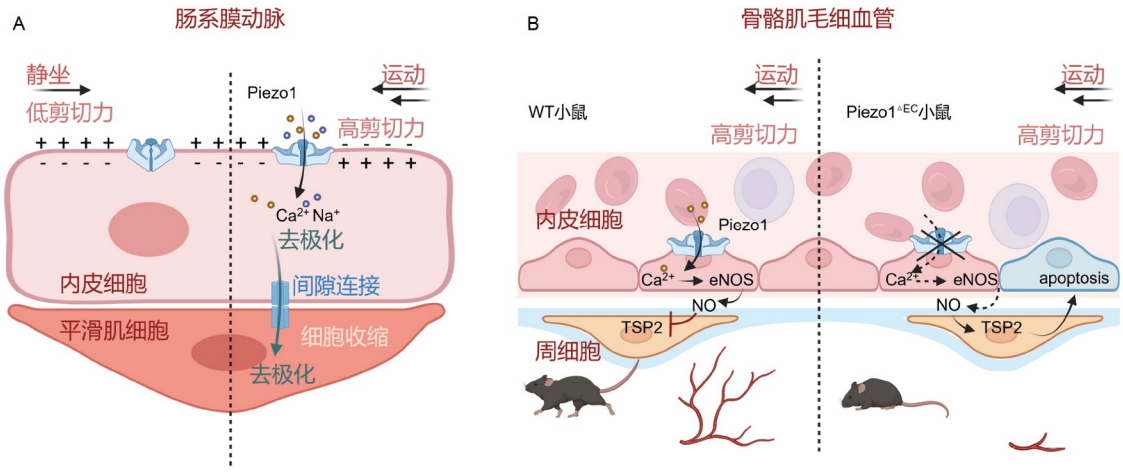


图 3　内皮Piezo1是运动中重要的感受器和调节器. A: 内皮细胞上的Piezo1感受运动增加的血流剪切力, 引起Na^+、Ca^{2+}内流, 使内皮细胞发生去极化, 通过间隙连接将去极化信号传播到平滑肌细胞, 使平滑肌兴奋并收缩, 血液由肠系膜动脉分配向有利于运动能力提高方向; B: 内皮细胞Piezo1缺失(Piezo1$^{\triangle EC}$)使内皮细胞无法通过感知剪切力产生NO, 导致周细胞内TSP2激活, 促进内皮细胞凋亡, 抑制骨骼肌内毛细血管数量. 此图由biorender创作(https://biorender.com)

Figure 3　Endothelial Piezo1 is an important sensor and regulator of exercise. A: Endothelial Piezo1 senses the increased shear stress during exercise, leading to Na^+ and Ca^{2+} influx and resulting in the depolarization of endothelial cells. This depolarization signal is then transmitted through gap junctions to adjacent smooth muscle cells, causing smooth muscle cells excitation and contraction. Blood flow is directed towards muscles, enhancing exercise capacity; B: Piezo1$^{\triangle EC}$ mice prevents the endothelial cells producing NO, leading to activation of TSP2 in pericyte cells, promoting endothelial cell apoptosis and decreasing capillary density in skeletal muscle. This figure was created by biorender (https://biorender.com)

进动脉重塑[65]. 另有研究发现, 失重环境导致骨骼肌内机械刺激减少, 使Piezo1表达降低, 促进IL-6分泌诱导肌肉萎缩[66]. 运动可能能够延缓失重环境下的肌肉萎缩, 运动通过血流剪切力激活血管内皮Piezo1增加NO的释放, NO不仅促进骨骼肌血管舒张保证肌肉组织内血液的供应, 还激活肌肉干细胞抵抗失重环境下的肌肉萎缩[63]. 此外, 失重环境同样会使成骨细胞内Piezo1的活性降低, 下调CaMKII的活性, 诱导骨丢失的发生[67]. 这些结果提示Piezo1参与失重条件下机体重力感受及适应过程, 是失重环境下动脉重塑、肌肉萎缩、骨丢失等不良现象发生的关键分子, 这为航天失重或长期卧床诱发的疾病的治疗提供了新靶点(图4).

5　总结与展望

5.1　Piezo1的稳态有利于心血管系统的健康

Piezo1介导的机械力信号转导在心血管健康中起着至关重要的作用, 也参与各种疾病的发生发展. Piezo1是早期血管发育的关键蛋白, 参与内皮细胞沿血流方向的排列和血管生成[18,21]. 正常静息状态下, 内皮细胞感受血流剪切力通过刺激NO释放介导血管舒张[22]. 在心脏中, 心肌细胞Piezo1介导机械力诱导下的Ca^{2+}响应以及细胞中Ca^{2+}和ROS的稳态平衡, 维持心脏的正常跳动[36], 心肌细胞特异性敲除或过表达Piezo1诱导Ca^{2+}和ROS的稳态失调导致心脏功能障碍[36]. 成纤维细胞内的Piezo1和细胞外基质沉积之间形成正反馈促进心脏纤维化发生发展[39]. 红细胞中Piezo1的功能获得性突变导致红细胞干瘪症的发生, 破坏红细胞的供能携氧功能[31]. 总的来说, Piezo1在维持心血管健康方面显示出双重作用, 一方面Piezo1在血管发育、心肌重塑、血压稳定和动脉粥样硬化的保护等方面发挥积极作用; 另一方面Piezo1加重心血管炎症、促进红细胞脱水并导致细胞功能障碍. Piezo1的活性水平可能存在一个正常范围, Piezo1的过度激活或失活均会导致细胞功能异常, 只有当Piezo1的活性水平在特定的正常范围内时, 才能维持正常的细胞功能. 因此, Piezo1的稳态对于维持心血管健康至关重要.

5.2　不同力学刺激引发不同生物学功能的具体机制不清

目前已经有大量研究探索Piezo1在生理病理中的

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

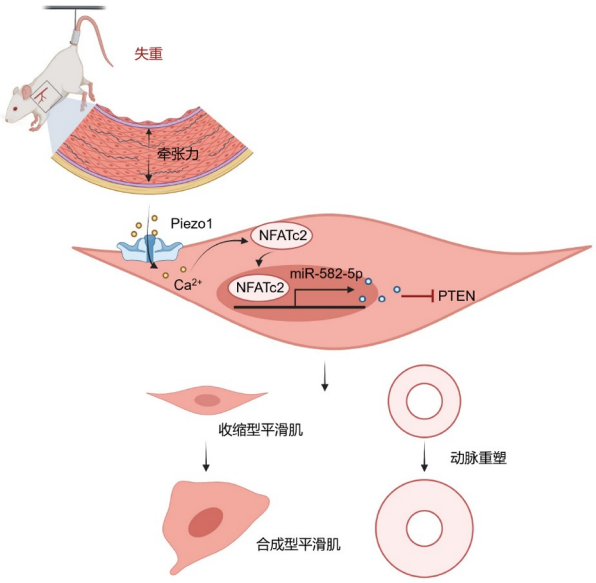


图 4 Piezo1参与失重条件下机体重力感受及适应过程. 失重导致血流头向分布, 造成颈动脉所受牵张力变化, 激活血管平滑肌Piezo1, 通过Ca^{2+}流入促进转录因子NFATc2进行核转位, 抑制PTEN的表达, 从而促进血管平滑肌细胞表型转换, 诱导血管胶原沉积, 促进动脉重塑. 此图由biorender创作 (https://biorender.com)

Figure 4 Piezo1 is involved in the gravity sensing process under weightlessness conditions. Weightlessness leads to a redistribution of blood flow to the head, causing changes in the tension of the carotid artery, which activates vascular smooth muscle Piezo1. This activation promotes the nuclear translocation of the transcription factor NFATc2 through Ca^{2+} influx, leading to the inhibition of PTEN expression, thereby promoting smooth muscle cell phenotypic alterations, inducing vascular collagen deposition, and promoting arterial remodeling. This figure was created by biorender (https://biorender.com)

作用, 通过这些研究发现Piezo1介导的机械力信号在调控机体的生理病理过程中十分复杂. Piezo1在不同细胞中通过介导不同的机械力信号发挥相应的生物学功能, 但令人费解的是, 在同种细胞中, 不同强度、类型、持续时间的力学刺激往往引发差异的生物学过程. 例如, 在正常静息状态下, 内皮Piezo1通过促进NO释放介导肠系膜动脉的血管舒张[22], 但在运动期间, 内皮细胞Piezo1激活传播去极化电信号至邻近平滑肌, 引起肠系膜动脉的血管收缩[24]; 不同类型的血流流动激活内皮细胞中Piezo1不同的下游通路, 持续的层流激活内皮细胞Piezo1释放NO诱导血管舒张[23], 湍流激活内皮细胞Piezo1引发血管炎症, 促进动脉粥样硬化的形成[51]; 在体外研究中发现, 培养的内皮细胞在初次响应层流剪切力信号时会同时激活促炎和抗炎信号, 在长时间接受层流剪切力刺激后, 促炎信号显著降低, 但内皮细胞在长时间接受湍流剪切力信号下促炎信号被持续激活[68,69]. 不同的机械力刺激下, Piezo1具体是怎样利用它的机械敏感性启动细胞内的机械力学信号仍需进一步探究, 这能够为未来的转化研究提供更多的基础理论参考.

5.3 Piezo1通道激活与失活的调控机制尚不明确

目前应用冷冻电镜揭示Piezo1是一个独特的螺旋桨状的三叶同形体, 杠杆状的机械作用机制是Piezo1通道将N端叶片区域的机械力转化为中心孔开放的主要原因. 目前发现Piezo1除了能够感受膜张力变化被打开外[70], 也可以被细胞内的细胞骨架拖动, 引发Piezo1的构象变化[71]. 此外, 蛋白与蛋白间的相互作用使Piezo1在非机械力依赖的情况下被激活[72], 或者能够通过蛋白质间的相互作用延长Piezo1通道开放的时间[73]. 因此, Piezo1除了能被机械力刺激所激活外, 是否还有更多诱导激活的机制仍需进一步探索. Piezo1响应机械力刺激后, 会触发快速衰减的机械电流, 但其失活动力学在不同膜电位情况下存在差异, 在膜正电位时表现出慢失活, 在膜负电位时表现出快失活[3]. Piezo1的过表达或敲除减缓通道的失活动力学, 导致疾病的发生, 这可能是Piezo1稳态失衡诱发疾病发生的关键机制之一.

5.4 针对Piezo1通道的药物开发尚处于起步阶段

大量研究证实Piezo1在心血管病理生理学中的作用及功能, 发现Piezo1是可干预靶点. 目前已发现Piezo1的一些药理学试剂, Yoda1和Jedi1/2能够显著激活Piezo1活性, GsMTx4, 钌红(Ruthenium Red), Tubeimoside1, Dooku1能够显著抑制Piezo1活性.

Yoda1被发现可以模拟血流剪切力[74], 能够作为“运动药丸”(exercise pill)发挥运动的益处[63]. 有研究发现内皮Piezo1在机体的运动表现中发挥重要作用, 它参与运动过程中的血压调节和骨骼肌内毛细血管密度维持[24,63]. 此外, 进行适当强度的运动, 能够通过增加层流剪切力激活血管内皮Piezo1, 增加NO的释放, 减轻血管炎症反应[22], 这可能能够解释运动的动脉粥样硬化保护作用. 除心血管系统, Piezo1被发现在运动的多种组织器官内发挥重要作用, 肌腱中Piezo1的功能获得性突变能使动物跳得更高、跑得更快[75], 骨

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

髓、巨噬细胞中的Piezo1与运动所增强的免疫能力相关[76]. 因此, Piezo1的激动剂有作为“运动药丸”的潜在可能, 帮助航天员以及不便运动的人群(如残障人士等)通过“运动药丸”获得运动的益处.

在心血管系统中发现Piezo1通道和机械力存在正反馈关系. 在心肌超负荷情况下, Piezo1首先适应性上调, 由于Piezo1的激活介导Ca^{2+}和ROS信号的正反馈, 最终导致心肌病的产生[36]. 在心脏纤维化中发现成纤维细胞也存在Piezo1的正反馈效应, 细胞外基质的沉积导致机械硬度增加激活Piezo1, Piezo1促进成纤维细胞表型转化分泌更多的胶原和细胞外基质[48]. 此外, 高血压或失重导致的Piezo1异常激活会促进动脉重塑的发生, 大量研究证实抑制Piezo1的活性降低动脉粥样硬化的程度[20,58,77]. 大多数心血管疾病伴随Piezo1的异常激活, 抑制Piezo1可能是治疗人类心血管疾病的新的治疗策略. 目前针对Piezo1的药物仍然局限于低亲和力药物(激活剂和抑制剂), 其靶标性和稳定性较差, 尚不能直接作为临床应用药物, 因此亟待进一步开发和筛选. Piezo1激活所带来的健康效应存在安全阈值, 简单的激活或抑制Piezo1并不能有效解决相关疾病. 此外, Piezo1在多组织脏器中均存在, 未来作为心血管系统的调控药物应具有组织特异性.

参考文献

1 Di X, Gao X, Peng L, et al. Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 282

2 Davis M J, Earley S, Li Y S, et al. Vascular mechanotransduction. Physiol Rev, 2023, 103: 1247–1421

3 Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science, 2010, 330: 55–60

4 Beech D J, Kalli A C. Force sensing by Piezo channels in cardiovascular health and disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39: 2228–2239

5 Dienes B, Bazsó T, Szabó L, et al. The role of the Piezo1 mechanosensitive channel in the musculoskeletal system. Int J Mol Sci, 2023, 24: 6513

6 Li X, Hu J, Zhao X, et al. Piezo channels in the urinary system. Exp Mol Med, 2022, 54: 697–710

7 Ranade S S, Woo S H, Dubin A E, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. Nature, 2014, 516: 121–125

8 Woo S H, Lukacs V, de Nooij J C, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. Nat Neurosci, 2015, 18: 1756–1762

9 Murthy S E, Loud M C, Daou I, et al. The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice. Sci Transl Med, 2018, 10: eaat9897

10 Zhao Q, Zhou H, Chi S, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. Nature, 2018, 554: 487–492

11 Saotome K, Murthy S E, Kefauver J M, et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. Nature, 2018, 554: 481–486

12 Douguet D, Patel A, Xu A, et al. Piezo ion channels in cardiovascular mechanobiology. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40: 956–970

13 Lyon R C, Zanella F, Omens J H, et al. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. Circ Res, 2015, 116: 1462–1476

14 Lai A, Cox C D, Chandra Sekar N, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies. Biol Rev, 2022, 97: 604–614

15 Huang J, Zhang K, Du R, et al. The Janus-faced role of Piezo1 in cardiovascular health under mechanical stimulation. Genes Dis, 2023, 10: 1956–1968

16 Ge J, Li W, Zhao Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel. Nature, 2015, 527: 64–69

17 Yang X, Lin C, Chen X, et al. Structure deformation and curvature sensing of PIEZO1 in lipid membranes. Nature, 2022, 604: 377–383

18 Li J, Hou B, Tumova S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. Nature, 2014, 515: 279–282

19 Ranade S S, Qiu Z, Woo S H, et al. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111: 10347–10352

20 Retailleau K, Duprat F, Arhatte M, et al. Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling. Cell Rep, 2015, 13: 1161–1171

21 Kang H, Hong Z, Zhong M, et al. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling. Am J Physiol Cell Physiol, 2019,

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

316: C92–C103
22 Wang S P, Chennupati R, Kaur H, et al. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release. J Clin Invest, 2016, 126: 4527–4536
23 Iring A, Jin Y J, Albarrán-Juárez J, et al. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure. J Clin Invest, 2019, 129: 2775–2791
24 Rode B, Shi J, Endesh N, et al. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance. Nat Commun, 2017, 8: 350
25 Chen J, Rodriguez M, Miao J, et al. Mechanosensitive channel Piezo1 is required for pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2022, 322: L737–L760
26 Luo M, Gu R, Wang C, et al. High stretch associated with mechanical ventilation promotes piezo1-mediated migration of airway smooth muscle cells. Int J Mol Sci, 2024, 25: 1748
27 Johnson R T, Solanki R, Wostear F, et al. Piezo1-mediated regulation of smooth muscle cell volume in response to enhanced extracellular matrix rigidity. Br J Pharmacol, 2024, 181: 1576–1595
28 Qian W, Hadi T, Silvestro M, et al. Microskeletal stiffness promotes aortic aneurysm by sustaining pathological vascular smooth muscle cell mechanosensation via Piezo1. Nat Commun, 2022, 13: 512
29 Zhang J, Wang X, Fu Z, et al. Long-term simulated microgravity fosters carotid aging-like changes via Piezo1. Cardiovasc Res, 2024, 120: 548–559
30 Zarychanski R, Schulz V P, Houston B L, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. Blood, 2012, 120: 1908–1915
31 Cahalan S M, Lukacs V, Ranade S S, et al. Piezo1 links mechanical forces to red blood cell volume. eLife, 2015, 4: e07370
32 Ma S, Cahalan S, LaMonte G, et al. Common PIEZO1 allele in African populations causes RBC dehydration and attenuates plasmodium infection. Cell, 2018, 173: 443–455.e12
33 Karamatic Crew V, Tilley L A, Satchwell T J, et al. Missense mutations in *PIEZO1*, which encodes the Piezo1 mechanosensor protein, define Er red blood cell antigens. Blood, 2023, 141: 135–146
34 Cinar E, Zhou S, DeCourcey J, et al. Piezo1 regulates mechanotransductive release of ATP from human RBCs. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112: 11783–11788
35 Vaisey G, Banerjee P, North A J, et al. Piezo1 as a force-through-membrane sensor in red blood cells. eLife, 2022, 11: e82621
36 Jiang F, Yin K, Wu K, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction. Nat Commun, 2021, 12: 869
37 Blythe N M, Muraki K, Ludlow M J, et al. Mechanically activated Piezo1 channels of cardiac fibroblasts stimulate p38 mitogen-activated protein kinase activity and interleukin-6 secretion. J Biol Chem, 2019, 294: 17395–17408
38 Bartoli F, Evans E L, Blythe N M, et al. Global PIEZO1 gain-of-function mutation causes cardiac hypertrophy and fibrosis in mice. Cells, 2022, 11: 1199
39 Ploeg M C, Munts C, Prinzen F W, et al. Piezo1 mechanosensitive ion channel mediates stretch-induced Nppb expression in adult rat cardiac fibroblasts. Cells, 2021, 10: 1745
40 Faucherre A, Moha ou Maati H, Nasr N, et al. Piezo1 is required for outflow tract and aortic valve development. J Mol Cell Cardiol, 2020, 143: 51–62
41 Shadrina A S, Sharapov S Z, Shashkova T I, et al. Varicose veins of lower extremities: insights from the first large-scale genetic study. PLoS Genet, 2019, 15: e1008110
42 Choi D, Park E, Jung E, et al. Piezo1 incorporates mechanical force signals into the genetic program that governs lymphatic valve development and maintenance. JCI Insight, 2019, 4: e125068
43 Nonomura K, Lukacs V, Sweet D T, et al. Mechanically activated ion channel PIEZO1 is required for lymphatic valve formation. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115: 12817–12822
44 Zhong G, Su S, Li J, et al. Activation of Piezo1 promotes osteogenic differentiation of aortic valve interstitial cell through YAP-dependent glutaminolysis. Sci Adv, 2023, 9: eadg0478
45 Zhang Y, Su S, Li W, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes cardiac hypertrophy by impairing calcium homeostasis to activate calpain/calcineurin signaling. Hypertension, 2021, 78: 647–660

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

46 Yu Z Y, Gong H, Kesteven S, et al. Piezo1 is the cardiac mechanosensor that initiates the cardiomyocyte hypertrophic response to pressure overload in adult mice. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1: 577–591

47 Emig R, Knodt W, Krussig M J, et al. Piezo1 channels contribute to the regulation of human atrial fibroblast mechanical properties and matrix stiffness sensing. Cells, 2021, 10: 663

48 Jaffar J, Yang S H, Kim S Y, et al. Greater cellular stiffness in fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 315: L59–L65

49 Liu L, Yu H, Zhao H, et al. Matrix-transmitted paratensile signaling enables myofibroblast-fibroblast cross talk in fibrosis expansion. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117: 10832–10838

50 Braidotti N, Chen S N, Long C S, et al. Piezo1 channel as a potential target for hindering cardiac fibrotic remodeling. Int J Mol Sci, 2022, 23: 8065

51 Albarran-Juárez J, Iring A, Wang S P, et al. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation. J Exp Med, 2018, 215: 2655–2672

52 Mao J, Yang R, Yuan P, et al. Different stimuli induce endothelial dysfunction and promote atherosclerosis through the Piezo1/YAP signaling axis. Arch Biochem Biophys, 2023, 747: 109755

53 Zhu Y, Wang T, Yang Y, et al. Low shear stress exacerbates atherosclerosis by inducing the generation of neutrophil extracellular traps via Piezo1-mediated mechanosensation. Atherosclerosis, 2024, 391: 117473

54 Zeng W Z, Marshall K L, Min S, et al. PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. Science, 2018, 362: 464–467

55 Friedrich E E, Hong Z, Xiong S, et al. Endothelial cell Piezo1 mediates pressure-induced lung vascular hyperpermeability via disruption of adherens junctions. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116: 12980–12985

56 Liao J, Lu W, Chen Y, et al. Upregulation of Piezo1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1) enhances the intracellular free calcium in pulmonary arterial smooth muscle cells from idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. Hypertension, 2021, 77: 1974–1989

57 Wang Z, Chen J, Babicheva A, et al. Endothelial upregulation of mechanosensitive channel Piezo1 in pulmonary hypertension. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 321: C1010–C1027

58 Zhao W, Wei Z, Xin G, et al. Piezo1 initiates platelet hyperreactivity and accelerates thrombosis in hypertension. J Thrombosis Haemostasis, 2021, 19: 3113–3125

59 Lee D, Pate R R, Lavie C J, et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 472–481

60 Zhang X, Li J, Gao F. Exercise benefits cardiovascular health: from molecular mechanisms to clinical implications (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 174–189 [张星, 李嘉, 高峰. 运动裨益心血管健康: 从分子机制到临床应用. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 174–189]

61 Lou J, Wu J, Feng M, et al. Exercise promotes angiogenesis by enhancing endothelial cell fatty acid utilization via liver-derived extracellular vesicle miR-122-5p. J Sport Health Sci, 2022, 11: 495–508

62 Hou Z, Qin X, Hu Y, et al. Longterm exercise-derived exosomal miR-342-5p. Circ Res, 2019, 124: 1386–1400

63 Beech D J. Endothelial Piezo1 channels as sensors of exercise. J Physiol, 2018, 596: 979–984

64 Lee S M C, Ribeiro L C, Martin D S, et al. Arterial structure and function during and after long-duration spaceflight. J Appl Physiol, 2020, 129: 108–123

65 Solis A G, Bielecki P, Steach H R, et al. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity. Nature, 2019, 573: 69–74

66 Hirata Y, Nomura K, Kato D, et al. A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy. J Clin Invest, 2022, 132: 1–13

67 Sun W, Chi S, Li Y, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation. eLife, 2019, 8: e47454

68 Mohan S, Mohan N, Sprague E A. Differential activation of NF-kappa B in human aortic endothelial cells conditioned to specific flow environments. Am J Physiol Cell Physiol, 1997, 273: C572–C578

69 Hahn C, Schwartz M A. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10: 53–62

70 Lewis A H, Grandl J. Mechanical sensitivity of Piezo1 ion channels can be tuned by cellular membrane tension. eLife, 2015, 4: e12088

71 Nourse J L, Pathak M M. How cells channel their stress: interplay between Piezo1 and the cytoskeleton. Semin Cell Dev Biol, 2017, 71: 3–12

72 Qi Y, Andolfi L, Frattini F, et al. Membrane stiffening by STOML3 facilitates mechanosensation in sensory neurons. Nat Commun, 2015, 6: 8512

73 Anderson E O, Schneider E R, Matson J D, et al. TMEM150C/Tentonin3 is a regulator of mechano-gated ion channels. Cell Rep, 2018, 23: 701–

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129

708

74 Syeda R, Xu J, Dubin A E, et al. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. eLife, 2015, 4: e0736

75 Nakamichi R, Ma S, Nonoyama T, et al. The mechanosensitive ion channel PIEZO1 is expressed in tendons and regulates physical performance. Sci Transl Med, 2022, 14: eabj5557

76 Shen B, Tasdogan A, Ubellacker J M, et al. A mechanosensitive peri-arteriolar niche for osteogenesis and lymphopoiesis. Nature, 2021, 591: 438–444

77 Shinge S A U, Zhang D, Din A U, et al. Emerging Piezo1 signaling in inflammation and atherosclerosis; a potential therapeutic target. Int J Biol Sci, 2022, 18: 923–941

Piezo1-mediated mechanical signaling in cardiovascular regulation

LOU Jing, GAO Feng & ZHANG Xing

Key Laboratory of Aerospace Medicine, Ministry of Education; School of Aerospace Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Mechanical signaling plays a crucial role in cardiovascular physiology and pathology. Piezo1, the first mechanosensitive cation channel protein discovered in mammals, acts as a cell membrane mechanoreceptor. It primarily triggers downstream signaling pathways by facilitating Ca^{2+} influx. In cardiomyocytes, Piezo1 senses tension changes during cardiac contraction and relaxation, regulating cardiac contractility. Endothelial cell Piezo1 responds to shear stress from blood flow, contributing to vascular development and functional regulation. In vascular smooth muscle cells, Piezo1 senses tension changes caused by blood pressure, leading to vascular structural and functional remodeling. Dysregulated Piezo1 expression or activation disrupt myocardial Ca^{2+} homeostasis, and correlates with various cardiovascular diseases such as cardiac fibrosis, atherosclerosis, and vascular aging. Exercise-induced changes in blood flow velocity activate endothelial cell Piezo1, promoting Na^{+} and Ca^{2+} influx, causing endothelial cell depolarization. This depolarization signal is transmitted via gap junctions to adjacent smooth muscle cells, inducing mesenteric resistance vessel contraction and blood flow redistribution during exercise. Our previous study suggests that fluid redistribution due to simulated microgravity increases carotid artery smooth muscle tension, activating Piezo1 and leading to vascular remodeling and aging. This finding indicates that Piezo1 may be involved in the gravity sensing process under weightlessness conditions. Notably, the biological effects induced by Piezo1 activation vary with intensity, type, or duration of mechanical stimuli. Further elucidation of the activation mechanisms and biological functions of Piezo1 under different mechanical stimuli could provide new insights for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Piezo1, Ca^{2+}, cardiovascular, mechanotransduction, exercise

doi: 10.1360/SSV-2024-0129

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2024-0129