

本文引用: 陶 军, 谭红梅. 机械门控阳离子通道 Piezo1 与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 9-16, 33. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.01.002.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-01-0009-08

· 机械力信号与心血管疾病专栏 ·

机械门控阳离子通道 Piezo1 与动脉粥样硬化研究进展

陶 军, 谭红梅

(中山大学医学院病理生理学教研室, 广东省深圳市 518107)

[栏目主持人简介] 谭红梅, 医学博士, 中山大学医学院教授, 博士研究生导师, 中山大学教学名师。1993 年毕业于衡阳医学院临床医学专业, 1996 年获得中山医科大学医学硕士学位, 2002 年获得中山大学医学博士学位, 2002—2005 年在美国 Baylor 医学院接受博士后训练。目前担任中国病理生理学会理事、中国病理生理学会心血管专业委员会副主任委员、国际心脏研究会(ISHR)中国分会委员、广东省病理生理学会常务理事兼副秘书长、广东省病理生理学会心血管专业委员会副主任委员等学术职务。主要从事心血管疾病发病机制及其防治研究, 近 10 年来聚焦炎症小体及其介导的细胞焦亡在心血管疾病发生发展中的作用。在 *Redox Biol*、*Cardiovasc Res*、*Cells*、*Front Cell Dev Biol*、*Biomed Pharmacother*、*Phytomedicine* 等杂志发表心血管相关科研论文近 40 篇, 2 篇论文入选 2022 年 ESI 高被引论文。主持国家自然科学基金面上项目及青年项目、广东省自然科学基金重点项目及面上项目等各级科研课题 10 余项。



[摘 要] Piezo1 蛋白是一种非选择性机械门控阳离子通道, 在机械刺激作用下, 可以引起钙、钠、钾等阳离子内流, 进而将机械信号转化为生物电信号, 并将信号整合至细胞内, 参与多种生理和病理过程。Piezo1 蛋白广泛存在于心血管系统中, 在血流剪切应力和血管张力传感、血管发育和新生、血管重塑等许多心血管活动中发挥重要作用。Piezo1 可感受血流剪切应力和血管张力的变化, 其表达也受到二者的影响, 进而影响血管内皮细胞的形态、排列、合成、分泌、炎症和黏附等功能。Piezo1 也可调控巨噬细胞的迁移、炎症反应和脂质吞噬等, 参与调控动脉粥样硬化的发生发展。血管平滑肌细胞增殖同样受到 Piezo1 的调控, 进而影响血管壁的重构。本文主要综述 Piezo1 通道的发现、结构和功能, 以及在动脉粥样硬化方面的研究进展, 以期对动脉粥样硬化的防治提供新的思路。

[关键词] 机械敏感性离子通道; Piezo1; 血管内皮细胞; 巨噬细胞; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R363; R54

[文献标识码] A

Research progress of mechanically gated cation channel Piezo1 and atherosclerosis

TAO Jun, TAN Hongmei

(Department of Pathophysiology, School of Medicine, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong 518107, China)

[ABSTRACT] Piezo1 protein is a non-selective mechanically gated cation channel. Under the action of mechanical stimulation, it can cause the influx of cations such as calcium, sodium, potassium, etc., and then convert the mechanical signals into bioelectrical signals, and integrate the signals into cells to participate in a variety of physiological and pathological processes. Piezo1 protein widely exists in the cardiovascular system, and plays an important role in many cardiovascular activities, such as blood flow shear stress and vascular tension sensing, vascular development and angiogenesis, and vascular remodeling. Piezo1 can sense the changes of blood flow shear stress and vascular tension, and its expression is also affected by them, thus affecting the morphology, arrangement, synthesis, secretion, inflammation and adhesion of vascular endothelial cells. Piezo1 can also regulate the migration, inflammatory reaction and lipid phagocytosis of macrophages, and participate in regulating the occurrence and development of atherosclerosis. The proliferation of vascular smooth muscle cells is also regulated by Piezo1, which then affects the remodeling of vascular wall. This article mainly reviews

[收稿日期] 2022-06-10

[修回日期] 2022-09-17

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81873514, 82170357); 广东省自然科学基金资助项目(2021A1515011766)

[作者简介] 陶军, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病发病机制与防治, E-mail: 971000266@qq.com. 通信作者谭红梅, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病发病机制与防治, E-mail: tanhm@mail.sysu.edu.cn.

the discovery, structure and function of Piezo1 channel, and its research progress in atherosclerosis, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] mechanosensitive ion channel; Piezo1; vascular endothelial cell; macrophage; atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是众多心血管疾病的共同病理基础,其发生发展过程涉及血管内皮损伤、脂质在血管壁沉积、平滑肌细胞增殖及迁移、巨噬细胞浸润及泡沫细胞形成和斑块内血管新生等诸多病理生理学过程。As发病机制复杂,目前仍缺乏有效的防治手段。

生物力学是调节机体生理过程的基础,在机械传感器的作用下机械力转化为生物电化学信号,参与触觉、本体感觉和机械疼痛以及血管发育和血压调节等生理和病理过程。Piezo是感受膜表面张力的阳离子门控通道,可以将细胞膜表面精细的力传感与 Ca^{2+} 内流结合起来,参与机体内的生理反应,如血压调节、心脏发育和血管发育等。本文重点总结Piezo1的发现、结构和特性,以及在As中的作用及机制研究进展,以期为进一步的研究提供依据。

1 机械门控阳离子通道 Piezo 家族的发现

早在1979年,Corey等^[1]在牛蛙的耳蜗毛细胞上记录到了机械力刺激40 μs 后产生的电流。由于机械力通过第二信使导致离子通道开放的信号传递过程几乎不太可能在亚ms级别的时间内完成,研究人员推测感受机械信号的目的蛋白可能就是离子通道,在受到机械力作用后直接开放产生了电流,但是这一猜想在很长一段时间内没有得到证实。

2010年,Patapoutian团队利用机械敏感性的小鼠神经母细胞瘤细胞系(N2A细胞),借助基因芯片筛选出高表达的候选基因,通过RNA干扰技术逐个抑制候选基因表达,当Fam38A基因被抑制后,N2A细胞机械敏感性电流消失;进一步在非压力敏感的HEK293细胞中表达Piezo1,使该细胞像N2A细胞一样产生了机械敏感性电流,从而确定Fam38A为编码机械感受蛋白的基因,并命名为Piezo1。通过同源分析的方法,该团队鉴定出了第2个机械压力感受器Piezo2^[2]。然而,该研究未明确Piezo蛋白是成孔离子通道还是调节离子通道。

2012年,Patapoutian团队纯化到了鼠源Piezo1蛋白并重组入人工脂质体,并在脂质体上记录到了机械刺激下通道开放产生的电流,且该电流能被广谱阳离子通道抑制剂钆红阻断,表明Piezo蛋白属

于离子通道家族,参与机械信号传导^[3]。后续工作进一步证明重组脂质体仅脂质双层的机械扰动就足以激活Piezo1通道,表明Piezo1具有内在的机械敏感性,其激活不依赖于其他细胞成分^[4]。

2 Piezo1 通道的生物学结构及特性

通过冷冻电镜解析Piezo1的三维结构,Piezo1作为离子通道表现为同源三聚体构象,形成类似于三叶螺旋桨的结构,包括中心离子通道和3个外围机械感应螺旋桨形叶片(图1)^[5];每个蛋白单体由2500多个氨基酸组成,包含38个跨膜结构域,其中最后2个跨膜区被认为与孔道形成有关^[6]。

Piezo1通道为非选择性阳离子通道,可以通过 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ba^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 、 Li^{+} 、 Cs^{+} 等阳离子,尤其是 Ca^{2+} ,进而以其为第二信使,完成机械信号-生物电信号的转导^[2],使机体感受流体、膜张力、膜硬度和压力等刺激并形成反馈^[2]。Piezo1通道能被广谱机械敏感性离子通道阻断剂如钆红、钆等阻断^[3]。蜘蛛毒肽GsMTx4也可以抑制Piezo1通道的激活^[7]。作为小分子激动剂,Yoda1激动Piezo1通道的作用已被报道^[8],并被广泛应用于相关研究^[9-10]。

Piezo2主要在感觉神经元及机械感觉结构中表达,Piezo1则在上皮细胞、红细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、软骨细胞等非神经元细胞中广泛表达^[11]。越来越多的研究表明,Piezo1不仅参与血管发育、血压调节等生理过程,在心血管疾病发生发展中也发挥重要作用。Piezo1既可感受血流剪切应力和血管张力的变化,其表达也受到二者的影响,进而影响血管内皮细胞的形态、排列及合成分泌等功能,调节VSMC增殖以及巨噬细胞的迁移和炎症反应等,促进As的发生发展。

3 Piezo1 与动脉粥样硬化

3.1 Piezo1 与高血压

高血压是As的重要危险因素^[12],长期高血压可以促进As发生发展,反之亦然,因此二者可以互相促进,互为因果。血管内皮细胞合成释放的一氧化氮(nitric oxide, NO)是强有力的扩血管因子,在血

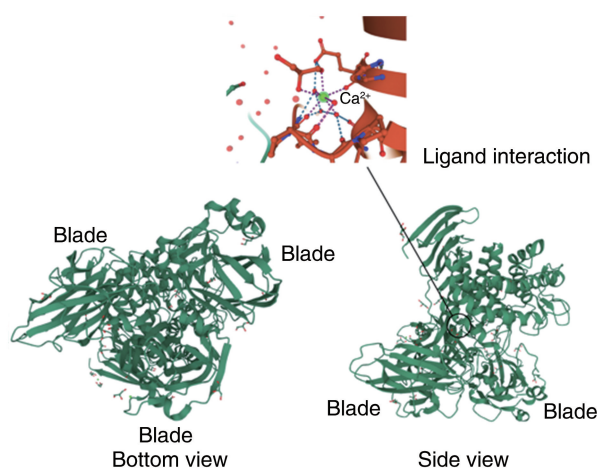


图 1. 机械门控离子通道 Piezo1 生物学结构
Figure 1. Biological structure of mechanically gated ion channel Piezo1

液流动施加的剪切应力的作用下,内皮细胞合成和释放 NO 进而舒张血管,发挥降低外周阻力和血压的作用。Li 等^[13]发现 Piezo1 是内皮细胞剪切应力感受器,通过诱发 Ca^{2+} 内流,引起下游蛋白酶的激活和内皮细胞空间重组,不但是胚胎血管发育的决定因素,对成年机体维持健康的血管系统也至关重要;抑制人脐静脉内皮细胞 Piezo1 表达,或在 Piezo1^{+/-}小鼠离体主动脉条上,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达及其 1177 位点丝氨酸的磷酸化均显著降低,提示 Piezo1 通过介导 NO 合成及内皮依赖性血管舒张,可能参与血压调节。Wang 等^[14]进一步发现,机械敏感阳离子通道 Piezo1 是剪切应力诱导内皮细胞 ATP 释放及下游信号所必需的,进而导致丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine protein kinase, Akt)和 eNOS 的磷酸化激活及 NO 合成;Piezo1 激动剂可以模拟上述剪切力对内皮的影响并诱导血管舒张;此外,诱导内皮细胞特异性 Piezo1 敲除后小鼠缺乏剪切应力诱导 NO 合成和血管舒张的反应,进而发展为高血压。上述研究结果表明, Piezo1 介导的机械力信号转导是调节内皮细胞 NO 合成、血管张力和动脉血压的重要机制, Piezo1 缺陷导致 eNOS 活性受损,动脉血压升高。

最新研究^[15]发现软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)通过与 Piezo1 的羧基末端结合,促进 Piezo1 通道开放及 Ca^{2+} 内流,进而通过钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 激活 eNOS,促进 NO 合成诱导血管舒张;COMP 敲除小鼠则表现为自

发性高血压。表明 Piezo1 通道不仅可直接被机械信号激活,还可能通过与其他信号分子作用而被间接激活。

然而, Rode 等^[16]发现内皮细胞特异性 Piezo1 敲除小鼠全身运动期间血压显著低于对照小鼠,提示 Piezo1 是介导运动期间血压升高的重要分子;这一研究结果与 Wang 等^[14]报道的内皮细胞特异性 Piezo1 敲除小鼠发生高血压似乎相矛盾。出现这种差异可能是小鼠模型的不同,运动时血压升高一方面是因为心率加快、心输出量增加,另一方面是由于皮肤血管及胃肠道等内脏血管强烈收缩所致。Rode 等^[16]发现肠系膜动脉内皮中 Piezo1 通道开放导致细胞去极化,进而激活邻近 VSMC 中的电压门控 Ca^{2+} 通道,导致血管平滑肌收缩;提示 Piezo1 在不同部位血管内皮细胞中介导的下游效应可能存在差异,在肠系膜动脉内皮中 Piezo1 介导的细胞去极化可能占主导地位,进而导致血管收缩;而在胸主动脉、肺动脉等部位, Piezo1 介导 eNOS 激活可能占主导地位,进而促进 NO 合成,诱导血管舒张(图 2)。具体作用有待进一步探讨。

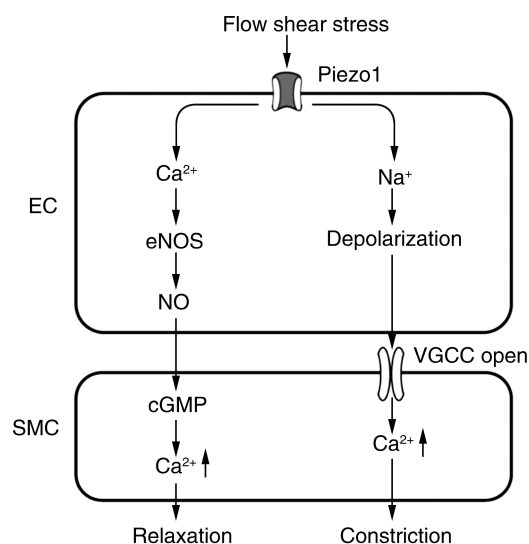


图 2. Piezo1 调控血管舒张和收缩的机制
EC: 内皮细胞(endothelial cell); SMC: 平滑肌细胞(smooth muscle cell); VGCC: 电压门控 Ca^{2+} 通道(voltage gated Ca^{2+} channel)。
Figure 2. Mechanism of Piezo1 regulating vasodilation and contraction

最新文献^[17]报道, Piezo1 激动剂可诱导小鼠胸主动脉舒张,但是在大鼠未发现该作用;有趣的是 Piezo1 拮抗剂可以诱导剔除血管外周脂肪组织的大鼠胸主动脉收缩,而对包含有血管外周脂肪组织的大鼠胸主动脉无明显作用,提示 Piezo1 对血管的作

用不但可能存在种属差异,而且可能受到血管外脂肪组织的影响。这些不同的结果也提示 Piezo1 在血压调节中的作用及机制极其复杂,有待进一步深入研究。

此外,研究还表明 Piezo1 参与肺动脉高压的病理过程。Lhomme 等^[18]发现,Piezo1 激动剂 Yoda1 可升高肺动脉内皮细胞胞质中 Ca^{2+} 浓度及增加 NO 合成,诱导小鼠肺动脉内皮依赖性舒张;内皮细胞特异性 Piezo1 敲除可抑制上述作用,导致小鼠肺动脉内皮依赖性舒张障碍,提示 Piezo1 在肺动脉内皮细胞中可能发挥抗肺动脉高压的作用。然而,最新研究发现 Piezo1 在肺动脉平滑肌细胞中可能发挥相反的作用,促进肺动脉高压的发生。通过位于内质网/肌浆网、线粒体和细胞核的胞内 Piezo1 通道触发细胞内钙库释放 Ca^{2+} ,以及通过细胞膜上的 Piezo1 通道诱导胞外 Ca^{2+} 内流,从而增加肺动脉平滑肌细胞胞质内 Ca^{2+} 浓度,诱导大鼠肺动脉剂量依赖性的收缩;特发性肺动脉高压患者肺动脉平滑肌细胞中 Piezo1 表达上调且活性增加,导致胞质内 Ca^{2+} 浓度升高及细胞过度增殖^[19]。上述结果提示不同血管细胞类型中 Piezo1 的功能不同,在血管稳态中发挥不同的作用,最终的效应可能是不同细胞反应的综合作用。

3.2 Piezo1 与血管内皮损伤和功能障碍

血管内皮损伤和功能障碍是 As 的始动因素。在 As 各种危险因素的作用下,血管内皮细胞 NO 合成减少导致内皮依赖性舒张受损,是血管内皮功能障碍的重要标志。此外,受损内皮细胞表达细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)等增多,进而介导炎症细胞与内皮细胞的紧密黏附和迁移过程。因此,内皮细胞是血管炎症反应的始动者,在血管炎症反应中有着举足轻重的地位。此外,受损内皮细胞间连接异常,血管内皮通透性增加,导致脂质在动脉壁的大量沉积,进而促进斑块的形成和管腔的狭窄。

血管内皮细胞可以感知不同的血液流动模式,层流和湍流均能激活机械敏感阳离子通道 Piezo1,但层流的机械信号将通过 Piezo1 激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)/Akt/eNOS 通路转化为抗 As 的信号;而紊乱的湍流信号则通过 Piezo1 和 G 蛋白家族中的成员 Gq/G11 激活整合素,进而通过黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)通路诱

导内皮炎症反应,促进 As 的发生发展^[20]。在高脂饮食喂养的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)基因敲除(LDLR^{-/-})小鼠模型上,诱导内皮细胞特异性 Piezo1 敲除能抑制整合素激活,降低炎症信号,减少主动脉根部、头臂干动脉以及颈总动脉狭窄处 As 斑块形成^[20]。Zhang 等^[21]在模拟湍流的研究中发现,振荡剪切应力(oscillatory shear stress, OSS)诱导膜联蛋白 A2(annexin A2, ANXA2)24 号位点的酪氨酸去磷酸化,促进其与整合素 $\alpha 5$ 的结合,进而上调 VCAM-1 表达;沉默 Piezo1 则能抑制 OSS 诱导的 ANXA2 去磷酸化和 VCAM-1 表达。VCAM-1 是介导炎症细胞与内皮细胞紧密黏附和迁移过程的重要黏附分子, Piezo1 通过上调 VCAM-1 表达,可能促进单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞的黏附和浸润,进而促进斑块的形成。上述研究明确了内皮细胞 Piezo1 机械信号转导在 As 发生发展中的关键作用,并提出血液流动类型依赖的促 As(湍流)和抗 As(层流)下游信号,阐明了 As 好发于动脉分叉和弯曲部位的机械力-生物电信号转导机制。

最新研究进一步证实,在高脂饮食喂养的载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠颈动脉粥样斑块组织中, Piezo1 的表达显著增加; Piezo1 抑制剂 GsMTx4 可降低颈动脉斑块组织中炎症相关因子 NF- κB 和 VCAM-1 水平,减少颈动脉粥样斑块形成。进一步在血管内皮细胞上发现氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)可以上调 Piezo1 表达,同时伴随 Yes 相关蛋白(yes-associated protein, YAP)/PDZ 结合基序转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)通路激活以及 NF- κB 、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等表达的增强;用小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰 Piezo1 表达能抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞 YAP/TAZ 通路激活及相关炎症蛋白的表达, Piezo1 激动剂 Yoda1 则增加了 Ca^{2+} 内流,引起 YAP 核转位,进而促进炎症发生^[22]。这些结果表明 Piezo1 表达异常可参与 As 的发生发展, YAP/TAZ 通路激活是 Piezo1 引起内皮细胞炎症反应的重要方式。

Piezo1 还参与调控内皮细胞间连接和内皮屏障功能,进而影响血管内皮通透性。富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2(proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2)和酪氨酸激酶 Src 是介导血管内皮钙黏蛋白(vascular

endothelial cadherin, VE-cadherin) 磷酸化激活的重要分子^[23]。Piezo1 离子通道开放介导的 Ca^{2+} 内流能够促进 Pyk2 和 Src 磷酸化激活, 继而引起 VE-cadherin 磷酸化, 使内皮细胞表面 VE-cadherin 胞吞增加, 影响内皮细胞间及内皮细胞与基质之间的黏着连接, 使血管内皮的通透性增加, 有助于白细胞跨内皮迁移; 敲除内皮细胞 Piezo1 或使用 Piezo1 抑制剂 GsMTx4 后, Pyk2 和 Src 磷酸化水平降低, 跨内皮迁移至血管壁的白细胞数量减少^[24]。因此, Piezo1 参与调节内皮细胞连接, 进而影响内皮屏障功能和血管壁炎症细胞的浸润。

Piezo1 信号的异常直接参与内皮细胞损伤和功能障碍, 通过促进内皮细胞黏附分子的表达和增强内皮的通透性, 为单核细胞、巨噬细胞黏附和浸润提供条件, 参与 As 的发生发展。从内皮损伤学说角度, Piezo1 是引起 As 斑块起始的重要分子, 拓展了对内皮损伤机制的认识。

3.3 Piezo1 与动脉壁巨噬细胞募集及炎症反应

As 是一个慢性炎症过程, 血管内皮损伤释放损伤相关模式分子, 同时细胞间黏附分子表达增多, 导致单核细胞、巨噬细胞黏附并跨内皮迁移至血管壁^[25], 激活的单核细胞、巨噬细胞进一步释放各种炎症介质, 进而募集更多的单核细胞、巨噬细胞^[26]。同时, 斑块中的巨噬细胞可分泌不同的炎症细胞因子并呈现多种表型, 包括 M1 和 M2 表型, 其中 M1 巨噬细胞与促炎因子分泌和不稳定的斑块有关, 而 M2 巨噬细胞与抗炎因子分泌和稳定的斑块有关^[27]。巨噬细胞吞噬脂蛋白颗粒并转变为泡沫细胞, 是 As 的特征性病理细胞^[28]。

3.3.1 Piezo1 调控巨噬细胞浸润 文献报道, 低剪切应力或振荡剪切应力作用的区域, 动脉壁巨噬细胞数量增多, 表明动脉壁巨噬细胞的浸润与剪切应力之间存在密切联系^[29]。Piezo1 作为剪切应力的感受器, 通过对不同血流模式的感应, 介导血管内皮保护或损伤效应, 进而调控巨噬细胞浸润的相关过程。

3.3.2 Piezo1 调控巨噬细胞表型及炎症反应

Piezo1 是启动先天免疫反应的关键分子。Solis 等^[30]发现髓系细胞高表达机械敏感性离子通道蛋白 Piezo1, 周期性静水压变化能激活髓系细胞的免疫炎症反应, 促进白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、CXC 趋化因子配体 2、环加氧酶 2 等基因表达, Piezo1 敲除则能阻断上述现象, 提示髓系细胞 Piezo1 介导感受机械力变化可诱导炎症反应。Geng

等^[31]发现细菌感染或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激触发 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 Piezo1 复合物的组装, 介导 Ca^{2+} 内流并激活下游信号, 进而重塑 F-肌动蛋白, 增强巨噬细胞的吞噬作用, 促进细菌的清除; 而 Piezo1 缺陷则导致上述反应的消除。在干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 和 LPS 等刺激下, 巨噬细胞 NF- κ B 信号激活; 而 Piezo1 敲除的巨噬细胞, IFN- γ 和 LPS 刺激后 Ca^{2+} 内流减少, 细胞活化程度及炎症反应显著降低。这些结果说明 Piezo1 能够调控巨噬细胞炎症反应水平。在高硬度 (细胞接触面硬度 280 kPa) 基质培养的巨噬细胞, 其 NF- κ B 信号通路的激活程度显著高于在低硬度 (接触面硬度 1 kPa) 基质培养的巨噬细胞, 同时伴随 Piezo1 表达上调和 Ca^{2+} 内流增加^[32], 表明巨噬细胞 Piezo1 表达水平及炎症反应特征与基质硬度相关, 并可解释循环中或无炎症刺激条件下, 巨噬细胞处于静息状态; 浸入炎症组织后, 伴随环境硬度和炎症刺激的增加, Piezo1 表达上调进而引发 Ca^{2+} 内流, 促进巨噬细胞激活, 向促炎表型 (M1 型) 极化。Sridharan 等^[33]的研究也表明, 基质硬度可以影响巨噬细胞的表型, 高硬度 (323 kPa) 基质能够诱导巨噬细胞向 M1 型转化, 表现为 TNF- α 、巨噬细胞炎症蛋白 1A (macrophage inflammatory protein 1A, MIP1A) 和 IL-6 表达增加; 而中等硬度 (88 kPa) 和柔软 (11 kPa) 基质促进巨噬细胞向抗炎表型 (M2 型) 转化, 表现为 TNF- α 、MIP1A 和 IL-6 表达减少, 抗炎介质 IL-10 表达增加。

炎症小体组装激活是启动细胞炎症反应的关键机制。Maruyama 等^[34-35]报道周期性牵拉能显著抑制 LPS 和 ATP 诱导的巨噬细胞 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) 炎症小体的激活, 降低半胱氨酸天冬氨酸水解酶 1 (cysteine/aspartate specific proteinase 1, Caspase-1) 活性和减少 IL- 1β 分泌。然而, 在骨髓单个核细胞中, Sun 等^[36]发现周期性牵拉通过 Piezo1 介导 Ca^{2+} 内流激活 NF- κ B 信号通路, 进而激活 NLRP3 炎症小体, 出现这一差异的原因可能与细胞模型不同及是否存在 LPS 等预激因素有关。

Atcha 等^[37]发现, IFN- γ 、LPS 刺激能促进巨噬细胞 Piezo1 表达, 诱导 TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 等炎症介质分泌, 而周期性牵拉能够抑制这种现象; siRNA 干扰 Piezo1 表达后, 静态和周期性牵拉均表现出抗炎效应, 抑制 IFN- γ 、LPS 诱导的巨噬细胞 TNF- α 分泌; 而 Piezo1 激动剂则阻断了周期性

牵拉的抗炎作用。进一步研究发现周期性牵拉的抗炎作用需要整合素 CD11b 参与,通过 siRNA 敲低 CD11b 表达能抑制周期性牵拉的抗炎作用;siRNA 敲低 CD11b 表达可促进巨噬细胞 Piezo1 的表达,反之敲低 Piezo1 也可增强 CD11b 的表达,表明二者之间存在复杂的相互作用^[37]。

上述研究表明,Piezo1 是介导巨噬细胞炎症反应的重要分子,其在巨噬细胞炎症反应中的作用极其复杂,除了与自身表达水平、是否存在机械激动信号及机械信号的种类和强度等有关外,还受到细胞所处的基质环境以及是否存在病原体相关分子信号等影响。从 As 的损伤-修复学说角度,Piezo1 可能介导早期巨噬细胞的浸润,也暗示后期大量炎症介质释放发生“炎症风暴”可能同样有 Piezo1 的参与。

3.3.3 Piezo1 调控巨噬细胞脂质吞噬 Piezo1 参与介导巨噬细胞对脂质的吞噬作用,可能与泡沫细胞转化及脂质核心形成相关。文献报道,Piezo1 激动剂能促进骨髓源性巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophage, BMDM) 对 ox-LDL 的吞噬作用,使细胞内脂滴含量显著增加;而 Piezo1 特异性敲除的 BMDM 细胞内脂质含量则显著减少。动物实验中进一步证实,髓系细胞特异性 Piezo1 敲除可以显著降低高脂饮食喂养的 LDLR^{-/-} 小鼠斑块中脂质含量,减小 As 斑块面积^[38]。以上结果提示,Piezo1 可以调控巨噬细胞脂质含量,但其具体机制有待进一步探讨。

3.4 Piezo1 与血管平滑肌细胞增殖

VSMC 是构成血管壁组织结构及维持血管张力的主要细胞成分,其增殖、迁移、表型转化等功能及结构改变是 As 及血管成形术后再狭窄的细胞学基础。As 早期平滑肌细胞增殖并迁移至内膜,导致动脉管腔狭窄;同时细胞表型发生转化,分泌胶原等细胞外基质增多,形成的纤维帽有利于维持斑块的稳定,防止破裂^[39]。Piezo1 是动脉平滑肌细胞感受拉伸刺激的重要分子,其开放对于高血压引起的血管壁重构(增加动脉直径和管壁厚度)至关重要;研究发现,肺动脉高压患者肺动脉平滑肌细胞中 Piezo1 表达上调且增殖能力增强^[19]。VSMC 的丝状蛋白 A 具有抑制细胞离子通道开放的功能,敲除 VSMC 的丝状蛋白 A 后,使用药物刺激 Piezo1 通道开放,可促进小鼠主动脉血管壁发生重构。谷氨酰胺转氨酶 (transglutaminase, TG) 能够直接引起血管壁重构,但目前尚未阐明其机制^[40-41]。Piezo1 引起

的 Ca²⁺ 内流能激活 TG,进而促进血管壁的重构^[42-43]。TG 活性的增加还可促进 VSMC 增殖,引起肺动脉高压的形成^[44]。Piezo1 激活促进 VSMC 增殖,不仅参与血管壁的重构,还可能与 As 的发生发展有关。

3.5 Piezo1 对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响

血管新生是 As 进展及斑块不稳定的重要因素。斑块内缺氧和缺氧诱导因子信号的激活,以及炎症细胞活化、活性氧生成增加,是斑块内血管新生的主要机制^[45]。滋养血管随着斑块进展以出芽的方式不断增加,呈现出分支、扩张和混乱的特点,是斑块破裂引发心血管事件的重要因素^[46]。在 As 的早期阶段,血管新生有助于缓解斑块内缺氧;随着 As 的进展,新生血管为斑块炎症细胞和炎症介质以及脂质的运输提供了通道,且斑块内新生血管发育不完善,容易渗漏,成为致斑块内出血及斑块破裂的重要因素^[47]。

流体力学引起内皮细胞功能的改变是调节血管发育、新生和重塑的重要条件。研究发现,机械剪切应力能促进血管内皮细胞 Piezo1 通道开放,引起 Ca²⁺ 内流,进而通过钙蛋白酶等调控内皮细胞的排列,干扰 Piezo1 阻断内皮细胞的机械信号反馈则导致内皮细胞排列紊乱;Piezo1 缺陷的纯合小鼠胚胎在妊娠中期死亡,并伴有血管系统发育缺陷;Piezo1 缺陷的杂合小鼠可存活,但在成熟血管中检测到内皮细胞结构和排列异常^[13,48],表明 Piezo1 不但是胚胎血管发育的决定因素,同时也参与维持成熟血管的结构和功能。

剪切应力和 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是促进血管新生的重要刺激因素, Kang 等^[49]发现剪切应力和 S1P 通过激活 Piezo1 的 Ca²⁺ 门控功能诱导内皮发芽和管腔形成,该作用可被 siPiezo1 抑制,而 Piezo1 激活剂 Yoda1 则可促进内皮发芽和管腔形成;内皮细胞特异性 Piezo1 敲除延缓了小鼠皮肤伤口的愈合以及后肢缺血后血流的恢复。内皮细胞特异性 Piezo1 敲除小鼠血管内 PI3K/Akt 和 Notch 信号通路受损,导致骨骼内新生血管减少,骨折损伤后修复水平降低^[50]。以上研究均提示 Piezo1 参与调控创伤后组织的血管新生。

血管内皮细胞的增殖迁移是血管新生和重塑的基础,尤其是迁移方向受到血流应力的严格调控。Zhang 等^[51]发现,敲低人脐静脉内皮细胞的 Piezo1 会促进细胞增殖,但细胞迁移和管腔结构形成减少。Piezo1 还介导血流剪切应力对血管内皮细胞

形状、排列和细胞骨架的变化,通过介导 Ca^{2+} 内流,促进血管内皮细胞在血流流动方向上的组织排列;而 Piezo1 的敲除会引起细胞排列异常^[13]。As 斑块部位 Piezo1 显著上调^[22],提示其可能参与斑块内的血管新生,进而影响斑块稳定性,但目前缺乏直接证据,有待进一步探讨。

4 总结与展望

Piezo1 是生物机械信号传递的重要门控分子,参与多种生理和病理过程。Piezo1 对维持血管发育

和正常功能至关重要,通过不同途径介导内皮细胞 NO 的合成,调控血管的舒缩及血压水平,响应层流信号发挥抗血管内皮炎症作用;当血液流态异常时, Piezo1 介导内皮细胞黏附因子表达,促进巨噬细胞的募集;巨噬细胞高表达 Piezo1,血管壁募集的巨噬细胞可直接感受机械刺激,参与调控炎症因子的释放;随着 As 的进展,斑块的基质硬度刺激可能通过 Piezo1 进一步影响巨噬细胞的表型(图 3)。因此,阐明 Piezo1 在 As 发生发展中的具体作用,有望为 As 的防治提供新的思路。

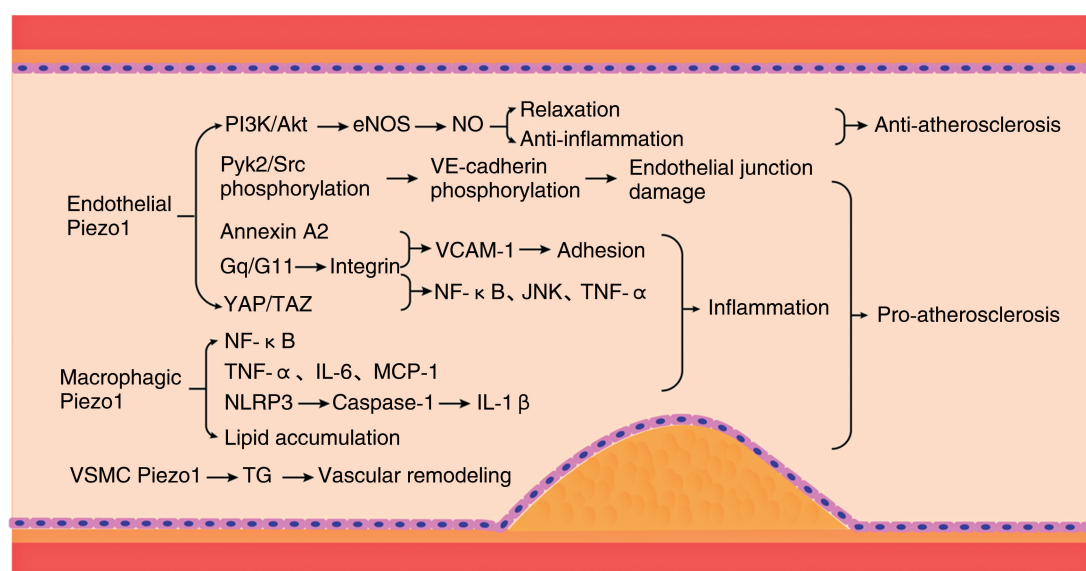


图 3. Piezo1 在动脉粥样硬化中的作用及其可能机制

Figure 3. Role of Piezo1 in atherosclerosis and its possible mechanism

[参考文献]

- [1] COREY D P, HUDSPETH A J. Response latency of vertebrate hair cells[J]. Biophys J, 1979, 26(3): 499-506.
- [2] COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. Science, 2010, 330(6000): 55-60.
- [3] COSTE B, XIAO B, SANTOS J S, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels[J]. Nature, 2012, 483(7388): 176-181.
- [4] SYEDA R, FLORENDO M N, COX C D, et al. Piezo1 channels are inherently mechanosensitive[J]. Cell Rep, 2016, 17(7): 1739-1746.
- [5] BERMAN H M, BATTISTUZZI T, BHAT T N, et al. The protein data bank[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2002, 58(Pt 6 No 1): 899-907.
- [6] SAOTOME K, MURTHY S E, KEFAUVER J M, et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1[J]. Nature, 2018, 554(7693): 481-486.
- [7] GNANASAMBANDAM R, GHATAK C, YASMANN A, et al. GsMTx4: Mechanism of inhibiting mechanosensitive ion channels[J]. Biophys J, 2017, 112(1): 31-45.
- [8] BOTELLO-SMITH W M, JIANG W, ZHANG H, et al. A mechanism for the activation of the mechanosensitive Piezo1 channel by the small molecule Yoda1[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4503.
- [9] LIU S L, PAN X M, CHENG W B, et al. Tubeimoside I antagonizes Yoda1-evoked Piezo1 channel activation[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 768.
- [10] ZHANG Y, SU S A, LI W, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes cardiac hypertrophy by impairing calcium homeostasis to activate calpain/calcineurin signaling[J]. Hypertension, 2021, 78(3): 647-660.
- [11] WU J, LEWIS A H, GRANDL J. Touch, tension, and transduction: the function and regulation of Piezo ion channels[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(1): 57-71.
- [12] 左惠娟, 邓利群, 王锦纹. 高血压患者部分血脂指标与颈动脉斑块的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 507-512.
- ZUO H J, DENG L Q, WANG J W. Correlation between lipid pa-

- rameters and carotid plaque among patients with hypertension[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(6): 507-512.
- [13] LI J, HOU B, TUMOVA S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force [J]. Nature, 2014, 515 (7526): 279-282.
- [14] WANG S, CHENNUPATI R, KAUR H, et al. Endothelial cation channel Piezo1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release[J]. J Clin Invest, 2016, 126(12): 4527-4536.
- [15] WANG H, YUAN Z, WANG B, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein), a novel Piezo1 regulator that controls blood pressure[J]. Hypertension, 2022, 79(3): 549-561.
- [16] RODE B, SHI J, ENDESH N, et al. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 350.
- [17] MIRON T R, FLOOD E D, TYKOCKI N R, et al. Identification of Piezo1 channels in perivascular adipose tissue (PVAT) and their potential role in vascular function[J]. Pharmacol Res, 2022, 175: 105995.
- [18] LHOMME A, GILBERT G, PELE T, et al. Stretch-activated Piezo1 channel in endothelial cells relaxes mouse intrapulmonary arteries[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(6): 650-658.
- [19] 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 [J]. Hypertension, 2021, 77(6): 1974-1989.
- [20] ALBARRAN-JUAREZ J, IRING A, WANG S, et al. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation[J]. J Exp Med, 2018, 215(10): 2655-2672.
- [21] ZHANG C, ZHOU T, CHEN Z, et al. Coupling of integrin alpha 5 to annexin A2 by flow drives endothelial activation[J]. Circ Res, 2020, 127(8): 1074-1090.
- [22] YANG Y, WANG D, ZHANG C, et al. Piezo1 mediates endothelial atherogenic inflammatory responses via regulation of YAP/TAZ activation[J]. Hum Cell, 2022, 35(1): 51-62.
- [23] GIANNOTTA M, TRANI M, DEJANA E. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity [J]. Dev Cell, 2013, 26(5): 441-454.
- [24] WANG S P, WANG B B, SHI Y, et al. Mechanosensation by endothelial Piezo1 is required for leukocyte diapedesis[J]. Blood, 2022, 140(3): 171-183.
- [25] TACKE F, ALVAREZ D, KAPLAN T J, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 185-194.
- [26] WITZTUM J L, LICHTMAN A H. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 73-102.
- [27] BARRETT T J. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(1): 20-33.
- [28] CHINETTI-GBAGUIDI G, COLIN S, STAELS B. Macrophage subsets in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 10-17.
- [29] DE WILDE D, TRACHET B, DE MEYER G R Y, et al. Shear stress metrics and their relation to atherosclerosis: an *in vivo* follow-up study in atherosclerotic mice[J]. Ann Biomed Eng, 2016, 44 (8): 2327-2338.
- [30] SOLIS A G, BIELECKI P, STEACH H R, et al. Mechanosensation of cyclical force by Piezo1 is essential for innate immunity[J]. Nature, 2019, 573(7772): 69-74.
- [31] GENG J, SHI Y, ZHANG J, et al. TLR4 signalling via Piezo1 engages and enhances the macrophage mediated host response during bacterial infection[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3519.
- [32] ATCHA H, JAIRAMAN A, HOLT J R, et al. Mechanically activated ion channel Piezo1 modulates macrophage polarization and stiffness sensing[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3256.
- [33] SRIDHARAN R, CAVANAGH B, CAMERON A R, et al. Material stiffness influences the polarization state, function and migration mode of macrophages[J]. Acta Biomater, 2019, 89: 47-59.
- [34] MARUYAMA K, SAKISAKA Y, SUTO M, et al. Cyclic stretch negatively regulates IL-1 beta secretion through the inhibition of NLRP3 inflammasome activation by attenuating the AMP kinase pathway[J]. Front Physiol, 2018, 9: 802.
- [35] MARUYAMA K, NEMOTO E, YAMADA S. Mechanical regulation of macrophage function: cyclic tensile force inhibits NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion in murine macrophages [J]. Inflamm Regen, 2019, 39: 3.
- [36] SUN Y, LENG P, SONG M X, et al. Piezo1 activates the NLRP3 inflammasome in nucleus pulposus cell-mediated by Ca²⁺/NF-kappa B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106681.
- [37] ATCHA H, MELI V S, DAVIS C T, et al. Crosstalk between CD11b and Piezo1 mediates macrophage responses to mechanical cues[J]. Front Immunol, 2021, 12: 689397.
- [38] PAN X M, WAN R T, WANG Y M, et al. Inhibition of chemically and mechanically activated Piezo1 channels as a mechanism for ameliorating atherosclerosis with salvianolic acid B[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(14): 3778-3814.
- [39] SINHA S, IYER D, GRANATA A. Embryonic origins of human vascular smooth muscle cells: implications for in vitro modeling and clinical application [J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71 (12): 2271-2288.
- [40] BAKKER E N, BUUS C L, SPAAN J A, et al. Small artery remodeling depends on tissue-type transglutaminase [J]. Circ Res, 2005, 96(1): 119-126.
- [41] ENGHOLM M, EFTEKHARI A, CHWATKO G, et al. Effect of cystamine on blood pressure and vascular characteristics in spontaneously hypertensive rats [J]. J Vasc Res, 2011, 48 (6): 476-484.
- [42] HAHN C, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(1): 53-62.
- [43] RETAILLEAU K, DUPRAT F, ARHATTE M, et al. Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling[J]. Cell Rep, 2015, 13(6): 1161-1171.

- matin decompaction by the nucleosomal binding protein HMG5 impairs nuclear sturdiness [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6138.
- [51] CACOPARDO L, GUAZZELLI N, AHLUWALIA A. Characterizing and engineering biomimetic materials for viscoelastic mechanotransduction studies [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2022, 28(4): 912-925.
- [52] LEI Q, HE J, LI D. Electrohydrodynamic 3D printing of layer-specifically oriented, multiscale conductive scaffolds for cardiac tissue engineering[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(32): 15195-15205.
- [53] MA H, MACDOUGALL L J, GONZALEZRODRIGUEZ A, et al. Calcium signaling regulates valvular interstitial cell alignment and myofibroblast activation in fast-relaxing boronate hydrogels[J]. *Macromol Biosci*, 2020, 20(12): e2000268.
- [54] PEYTON S R, KIM P D, GHAJAR C M, et al. The effects of matrix stiffness and RhoA on the phenotypic plasticity of smooth muscle cells in a 3-D biosynthetic hydrogel system [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(17): 2597-2607.
- [55] PEYTON S R, RAUB C B, KESCHRUMRUS V P, et al. The use of poly (ethylene glycol) hydrogels to investigate the impact of ECM chemistry and mechanics on smooth muscle cells[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(28): 4881-4893.
- [56] HUANG G, LI F, ZHAO X, et al. Functional and biomimetic materials for engineering of the three-dimensional cell microenvironment[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(20): 12764-12850.
- [57] SADEGHI A H, SHIN S R, DEDDENS J C, et al. Engineered 3D cardiac fibrotic tissue to study fibrotic remodeling [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(11): 10.1002.
- [58] BRACCO G L, STEIN J M, MUYLAERT D P, et al. Advanced *in vitro* modeling to study the paradox of mechanically induced cardiac fibrosis [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2021, 27(2): 100-114.
- [59] ZHAO H, LI X, ZHAO S, et al. Microengineered *in vitro* model of cardiac fibrosis through modulating myofibroblast mechanotransduction[J]. *Biofabrication*, 2014, 6(4): 045009.
- [60] HERUM K M, CHOPPE J, KUMAR A, et al. Mechanical regulation of cardiac fibroblast profibrotic phenotypes[J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(14): 1871-1882.
- [61] FARRELL E, ALIABOUZAR M, QUESADA C, et al. Spatiotemporal control of myofibroblast activation in acoustically-responsive scaffolds via ultrasound-induced matrix stiffening[J]. *Acta Biomater*, 2022, 138: 133-143.
- [62] WANG E Y, RAFATIAN N, ZHAO Y, et al. Biowire model of interstitial and focal cardiac fibrosis [J]. *ACS Cent Sci*, 2019, 5(7): 1146-1158.
- [63] ZHOU Y, HUANG X, HECKER L, et al. Inhibition of mechanosensitive signaling in myofibroblasts ameliorates experimental pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1096-1108.
- [64] LI C X, TALELE N P, BOO S, et al. MicroRNA-21 preserves the fibrotic mechanical memory of mesenchymal stem cells[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(3): 379-389.
- [65] LE L V, MOHINDRA P, FANG Q, et al. Injectable hyaluronic acid based microrods provide local micromechanical and biochemical cues to attenuate cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *Biomaterials*, 2018, 169: 11-21.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 16 页)

- [44] DIRAIMONDO T R, KLOCK C, WARBURTON R, et al. Elevated transglutaminase 2 activity is associated with hypoxia-induced experimental pulmonary hypertension in mice [J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(1): 266-275.
- [45] SLUIMER J C, DAEMEN M J. Novel concepts in atherogenesis; angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis[J]. *J Pathol*, 2009, 218(1): 7-29.
- [46] KAWABE J, HASEBE N. Role of the vasa vasorum and vascular resident stem cells in atherosclerosis[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 701571.
- [47] XU J, LU X, SHI G P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11574-11608.
- [48] RANADE S S, QIU Z, WOO S H, et al. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(28): 10347-10352.
- [49] KANG H, HONG Z, ZHONG M, et al. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(1): C92-C103.
- [50] CHEN P, ZHANG G, JIANG S, et al. Mechanosensitive Piezo1 in endothelial cells promotes angiogenesis to support bone fracture repair[J]. *Cell Calcium*, 2021, 97: 102431.
- [51] ZHANG L, LI Y, MA X, et al. Ginsenoside Rg1-notoginsenoside R1-protocatechuic aldehyde reduces atherosclerosis and attenuates low-shear stress-induced vascular endothelial cell dysfunction[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 588259.
- (此文编辑 曾学清)