

• 综 述 •

机械敏感性离子通道蛋白 Piezo1 与临床疾病相关性的研究进展*

郝晓蓓, 王 庆, 陈俊羽, 翁 恒, 杨 敏, 潘娅岚, 徐桂华[△]

(南京中医药大学护理学院, 江苏 南京 210023)

[摘要] Piezo1 蛋白作为一种与机械应力刺激信号密切相关的新型机械敏感性离子通道, 在响应机械刺激和运动效应方面作用显著。该蛋白在机体的器官和组织中分布广泛、作用较大, 自被发现以来, 受到了学界的广泛关注。大量科学研究表明, Piezo1 在血管、神经、骨骼、免疫、肿瘤等疾病的治疗方面均具有重要意义。该文对 Piezo1 生物学特性及其与临床疾病的相关性进行综述, 为临床相关疾病的发病机制、诊断、治疗和预后监测研究提供了新的思路和展望。

[关键词] Piezo1; 功能; 临床疾病; 机械力; 蛋白; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.027 **中图法分类号:**R393

文章编号:1009-5519(2024)14-2460-05 **文献标识码:**A

Research progress on the relationship between mechanosensitive ion channel protein Piezo1 and clinical diseases*

HAO Xiaobei, WANG Qing, CHEN Junyu, WENG Heng, YANG Min, PAN Yalan, XU Guihua[△]

(School of Nursing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China)

[Abstract] Piezo1 protein, as a novel mechanosensitive ion channel closely related to mechanical stress stimulation signals, plays a significant role in responding to mechanical stimulation and motion effects. This protein is widely distributed in the organs and tissues of the body, and has been widely concerned by the academic community since its discovery. A number of highly successful scientific studies have shown that Piezo1 has important implications for the treatment of vascular, neurological, skeletal, immune, tumor and other diseases. Therefore, this paper reviewed the biological characteristics of Piezo1 and its correlation with clinical diseases, which provides new ideas and prospects for the study of the pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis monitoring of clinically related diseases.

[Key words] Piezo1; Function; Clinical disease; Mechanical force; Protein; Review

机械刺激普遍存在于正常组织发育的生理过程及疾病发生发展的病理过程中。机械敏感阳离子通道可通过机械转导过程将机械刺激的力学信号转化为各种生物活动, 进而影响神经元细胞发育、疼痛和红细胞容量调节等正常生物过程^[1]。Piezo1 作为一种非选择性的机械敏感阳离子通道, 是一种大型跨膜蛋白, 能够将各种机械刺激(包括拉伸、压力、重力和渗透压变化等)转换为电化学信号, 从而发挥细胞形态调控、信号传导、介导血流和感知疼痛等作用。Piezo1 主要存在于脂质双层中, 也可在细胞质、内质网和核膜中找到, 在心、肺、皮肤、淋巴、膀胱、结肠和肾

等组织中广泛分布, 与心脑血管、骨骼、免疫系统、神经系统、消化系统等疾病密切相关^[2]。因此, 本文对 Piezo1 通道的结构、功能及其近年来与临床疾病相关的研究进行综述, 以期为多种临床疾病的诊断和预后判断, 以及开发新的治疗靶点提供参考依据。

1 Piezo1 蛋白及相关离子通道的概述

2010 年, COSTE 等^[3]通过 RNA 干扰技术和表达谱分析, 表征了小鼠神经母细胞瘤细胞系中的电流, 发现了脊椎动物多通道跨膜蛋白 Piezo1 和 Piezo2。与 Piezo2 相比, Piezo1 在红细胞功能调节、细胞迁移和分化、血管和淋巴管发育、血压调节、先天性

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82205237); 江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020004); 2021 年度江苏省卫生健康委医学科研项目指导性项目(Z2021065); 江苏省高校哲学社会科学研究项目(2024SJYB0248)。

[△] 通信作者, E-mail: guihua.xu@njucm.edu.cn。

免疫、稳态调节等多种病理生理过程方面均具有重要作用^[2]。2015 年, GE 等^[4]采用冷冻电镜技术揭示了 Piezo1 蛋白的整体结构, 提出 Piezo1 是一种细胞外结构类似于 3 个远端叶片和一个中央帽的三叶螺旋桨状结构。Piezo1 约含有 2 547 个氨基酸, 每个螺旋有 38 个跨膜片段, 折叠成 9 个跨膜螺旋亚基。Piezo1 蛋白的结构由 3 个主要组件组成: 一个包含机械感应模块的 N-端“螺旋桨叶片”(Blades), 一个由横梁结构(Beam)和锚定区(Anchor)组成的转导模块, 以及一个 C-端离子传导孔模块。其 C-端离子传导孔模块包含 OH、IH、细胞内的 C 端结构域(CTD)及胞外的“帽状”结构域(CED, 又称 Cap), 以 OH-Cap-IH-CTD 顺序连接。

Piezo1 的三叶螺旋桨形状的同源三聚体结构, 可以使用其外围区域作为力传感器来控制中心离子传导孔, 是通道活性、调节电导和选择性的基础。Piezo1 通道在结构上具有 24 个跨膜区域, 这使其成为目前已知的最大的细胞膜离子通道, 对多种阳离子具有非特异性通透性, 如 K^+ 、 Na^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等。

Piezo1 通道通过感应膜张力的改变进行门控, 有着其独特的受力形变与门控机制。这是由于 Piezo1 的结构特点赋予其独特的机械敏感性, 使其能够作为机械感受器, 参与感知和传导细胞受到的机械刺激, 从而响应细胞膜的机械力变化。在静息状态时, Piezo1 与脂膜处于平衡状态。当膜张力改变时, 平衡状态改变, Piezo1 蛋白展平, 桨叶带动胞内侧的 Beam 发生杠杆运动, 把形变传递到孔道区胞内侧, 通过门控锁机制, 打开 3 个侧向出口闸门, 让离子流入细胞。展平的桨叶使其与帽子之间的相互作用被打破, 帽子的旋转运动, 加上桨叶的展平运动, 共同使得孔道区上半段的疏水阀门打开, 离子则由帽子下的空隙, 侧向进入孔道^[5]。因此, 在细胞膜受到机械刺激的情况下, Piezo1 发生结构变化, 产生内向电流, 并迅速转导, 在 2 ms 内即可将机械刺激转化为下游细胞电信号, 引起细胞内信号传导通路的激活, 如细胞骨架的变化、离子通透性的改变等, 从而调节细胞的生理功能。在缺乏机械刺激的情况下, Piezo1 通道的门控机制保持关闭状态, 阻止离子通过通道, 以维持细胞内外的离子平衡。这种离子通道的开放和关闭进一步引发一系列生物学效应。

2 Piezo1 与临床疾病相关的研究进展

2.1 Piezo1 与血管相关疾病

Piezo1 广泛分布于整个心血管系统, 在心血管重塑疾病中起着重要作用。Piezo1 激活后可通过刺激钙调神经磷酸酶/NFAT/HIF-1 α 信号通路, 上调血管内皮生长因子 A(VEGFA), 导致 VEGFA 的表达和释放, 促进血管再生^[6]。

当心力衰竭发生时, 心脏承受过大的压力或容量负荷, 导致心肌细胞受到机械拉伸。这种机械拉伸可能激活 Piezo1 通道, 引发一系列细胞内信号传导过程, 最终影响心肌细胞的结构和功能。最新研究表明, Piezo1 激活可调节 T 细胞分化、影响 Treg/Th17 细胞稳态, 并导致心肌细胞释放 ROS, 压力超负荷上调心肌细胞中 Piezo1 的表达, 最终导致扩张型心肌病, 因此可通过调节 Piezo1 活性的方式有效地延缓心力衰竭的进展^[7]。但目前关于 Piezo1 在心力衰竭中的具体作用机制尚不完全清楚, 因此还需要进一步的研究来验证其治疗效果和安全性。YANG 等^[8]研究表明, Piezo1 可以通过调节 YAP/TAZ 通路激活和影响 YAP 向细胞核的转移, 从而影响下游炎症反应的发生, 以介导内皮动脉粥样硬化炎症反应。WANG 等^[9]研究表明, Piezo1 的调节因子 COMP 可通过增加细胞 Ca^{2+} 内流、eNOS 活性和一氧化氮产生, 在血压调节中发挥保护作用。也有研究将 Piezo1 作为糖尿病远端对称性多发性神经病变、主动脉瘤、先兆子痫、遗传性干细胞增多症等疾病的潜在治疗靶点进行研究。

但值得注意的是, Piezo1 在心血管系统中具有多重作用, 包括血管扩张、血管生成及血管钙化等方面, 但同时也可能引发心血管功能紊乱。对于 Piezo1 的这种双重作用, 需要从多角度进行思考。首先, 大家需要进一步深入研究 Piezo1 在心血管系统中的具体作用机制, 以更全面地了解其在心血管健康与疾病中的作用。其次, 需要关注 Piezo1 在不同生理和病理条件下的表达和功能变化, 以揭示其在心血管功能紊乱中的具体作用。最后, 需要积极探索针对 Piezo1 的治疗策略, 以利用 Piezo1 有益作用并抑制其潜在的有害影响。通过深入研究和精准治疗, 更好地利用 Piezo1 来维护心血管健康。

2.2 Piezo1 与肺部相关疾病

肺部相关疾病可通过一系列复杂的病理生理机制导致机械拉伸的产生。这些机制通常涉及肺部结构的改变及呼吸功能的异常。机械拉伸不仅会影响肺部的正常功能, 还可能进一步加剧肺部疾病的发展, 如机械拉伸可能导致肺部细胞的损伤和凋亡, 进而引发炎症反应和纤维化过程。此外, 机械拉伸还可能影响肺部血管的通透性和血液流动, 导致肺部血液循环障碍和缺氧等问题。PORTO 等^[10]研究表明, 内皮 Piezo1 可通过控制内皮 Ca^{2+} 、内皮依赖性超极化和 pH 早期 Akt-eNOS 通路激活来促进肺内血管松弛, 治疗肺动脉高压。Piezo1 的激活可能通过不同信号通路来增强内皮屏障的稳定性, 对抗由机械通气引起的肺损伤。JIANG 等^[11]研究发现, Piezo1 可通过 calpain 增加脂多糖(LPS)诱

导的肺血管高通透性。在长期的机械通气过程中,肺泡所承受的膨胀力会传递到内皮细胞,导致内皮膜上的张力增加,进而激活 Piezo1 蛋白,增强内皮细胞的连接和稳定性,维持内皮细胞的正常形态和功能,防止液体和炎症因子的外渗,从而减轻机械通气引起的肺损伤。

2.3 Piezo1 与神经相关疾病 Piezo1 可参与调节神经干细胞的增殖、分化和迁移等过程,对神经系统的正常发育至关重要。研究表明, Piezo1 与神经退行性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病等)之间存在密切的关联。IVKOVIC 等^[12]研究发现,在阿尔茨海默病动物模型的大脑和包含神经胶质细胞的斑块中观察到机械感受器 Piezo1 表达的大幅增加,但需要进一步的研究来阐明阿尔茨海默病与 Piezo1 表达和小胶质细胞行为之间的联系。LI 等^[13]研究发现,激活 Piezo1 感觉通道,可触发 BMP2/Smad 生化信号通路,导致神经干细胞分化为神经元表型,为缺血性脑卒中的治疗提供了新思路;GUO 等^[14]研究也表明, Piezo1 可通过 HIF1 α -TFR 途径调节铁凋亡,以保护神经元免受脑缺血损伤,并提出调控 Piezo1/HIF1 α /ferroptosis 轴可能有助于脑缺血的治疗。二者均证明 Piezo1 在脑缺血方面具有广阔的治疗潜力。GARCIA 等^[15]研究表明, Piezo1 表达与致癫痫海马中的促炎生物标志物 TNF α 、IL-1 β 和 NF- κ B 呈正相关,但其具体的功能机制有待进一步研究。HONG 等^[16]研究提出, Piezo1 可作为评估胶质瘤患者恶性肿瘤和预后的指标,其潜在的临床应用治疗靶点。LI 等^[17]研究发现,坐骨神经损伤增加了抑制性小白蛋白(PV)表达中间神经元(PV-IN)的 Piezo1 蛋白水平, NLRP3 蛋白可能是引起坐骨神经损伤中 Piezo1 上调的关键因素,可通过诱导 PV-INs 的小胶质细胞吞噬作用,从而促进疼痛的传递。该蛋白还是脑海绵状血管畸形、多发性硬化症发病机制之一。

2.4 Piezo1 与骨骼相关疾病 Piezo1,作为一种机械敏感性的非选择性阳离子通道,对 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 和 Mg²⁺ 具有通透性,且更偏向对 Ca²⁺ 的通透性。其在人体中广泛分布,尤其在骨骼系统中高表达。这种特性使得 Piezo1 在骨骼相关疾病中扮演着重要的角色。TIAN 等^[18]研究表明,全身振动运动可上调 Piezo1 促进成骨分化,激活 Piezo1 离子通道增强缺氧诱导因子-1(HIF-1 α)/VEGF 轴和调节血管生成,改善股骨头内血流供应和增强成骨分化,治疗类固醇诱导的股骨头坏死。CHEN 等^[19]通过研究表明, Piezo1 介导的机械转导通过 CaMK II 信号可促进强直性脊柱炎病理性新骨形成。此外,也有研究表明 Piezo1 在椎间盘退行性变、骨关节炎、骨折、原发性骨髓纤维化等方

面也存在着一定的治疗潜力。ZHOU 等^[20]研究鉴定了 Piezo1 相关基因,如 Lcn2、Dkk3、Obscn 和 Tnnt1,以及 Wnt/ β -catenin 和 PI3K-Akt 等通路是其调节的骨相关疾病的潜在治疗靶点。

2.5 Piezo1 与免疫相关疾病 Piezo1 通道可响应机械负荷刺激并介导细胞内一系列信号通路,包括 MAPK、YAP/TAZ、EDN1、NF- κ B 和 HIF-1 α 等,改变免疫细胞反应,参与机体免疫调节。Piezo1 可通过响应于周期性静水压力启动,驱动 c-JUN 激活和 EDN 1 的转录上调,启动炎症反应;或传导 Toll 样受体 4(TLR4)信号驱动先天免疫反应,增强巨噬细胞杀菌活性^[21]。LI 等^[22]通过 RNA-seq 和基因集富集分析鉴定出急性髓系白血病中的 Piezo1::CBFA2T3 和 INO80C::SETBP1 2 个新的融合基因的过表达导致了免疫相关通路被激活,引发疾病。ZHOU 等^[23]研究发现,与健康动物相比,卵清蛋白诱导的模型中哮喘小鼠支气管上皮细胞中 Piezo1 的表达更高。NGUETSE 等^[24]研究表明, Piezo1 是人类疟疾易感性的重要先天决定因素,并表明其保护机制可能与恶性疟原虫毒力蛋白的输出受损有关。JAIRAMAN 等^[25]研究表明,在自身免疫性脑脊髓炎患者中, Piezo1 蛋白可抑制调节性 T 细胞,但对效应 CD4⁺ T 细胞反应作用不明显。多项研究表明, Piezo1 可通过在淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞表面表达并响应机械力来调节免疫细胞增殖、活化和炎症反应。也有研究表明,机械应力对淋巴细胞活化具有双相作用,未来需要进一步研究证明。

2.6 Piezo1 与肿瘤 肿瘤的发生常伴随着机械性能的改变,肿瘤组织中的细胞感知来自肿瘤微环境的机械信号,激活 Piezo1,促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成和免疫逃逸,从而调节肿瘤的恶性表型。最近的研究表明, Piezo1 通过多种机制介导肿瘤发展,其过表达与预后不良有关。YE 等^[26]通过跨孔法和免疫共沉淀试验等方法,鉴定出 Piezo1 在肝母细胞瘤(HB)中高表达,与总生存时间和预后呈负相关。Piezo1 与 HepG2 和 Huh6 细胞的增殖有关, Piezo1 的过表达促进了 HB 细胞的迁移和侵袭, Piezo1-HIF-1 α -VEGF 轴可能是 HB 转移的可能信号通路。WANG 等^[27]通过一系列功能测定,发现 Piezo1 可以通过上调 HIF-1 α 促进胃癌细胞迁移和 Calpain1/2 表达。SUN 等^[28]认为 Piezo1 在结肠癌转移中的作用及其潜在的调控机制可能为 Piezo1 通过钙通道 MCU 靶向 HIF-1 α 促进细胞迁移,并提出了 Piezo1-MCU-HIF-1 α -VEGF 轴的存在,但尚需进一步的实验验证。

此外,尚有研究表明 Piezo1 与口腔鳞状细胞癌、乳腺癌、前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、食管鳞状细

胞癌的发生发展也具有一定相关性。

2.7 Piezo1 与其他相关疾病 Piezo1 作为一种机械感受器,可通过感知牵引力参与神经干细胞和间充质干细胞的分化。Piezo1 在牙齿组织和牙组织来源的干细胞中表达,并表明其在牙齿感觉转导、牙本质矿化和牙周骨重塑中发挥作用,并调节正畸牙齿移动。此外, Piezo1 在消化、物质代谢、肠道神经系统、肠道屏障和消化系统炎症反应等各个方面均具有一定的作用。CHOI 等^[29] 研究将 Piezo1 用于术后淋巴水肿的预防,效果良好,并提出 Piezo1 调节的淋巴管生成机制可为 Piezo1 相关淋巴管畸形提供分子基础。亦有研究表明, Piezo1 突变与遗传性干细胞增多症、脱水遗传性口细胞增多症与淋巴发育不良伴非免疫性胎儿水肿等多种遗传性人类疾病的发病机制也具有一定相关性。

3 Piezo1 在临床疾病治疗中的有效性和安全性

Piezo1 在不同疾病治疗中的有效性与安全性也是学者们所广泛关注的焦点问题。当前 Piezo1 在临床中的应用主要是将 Piezo1 作为药物作用的靶点对疾病进行治疗。如有研究通过结合 Piezo1 抗体-药物偶联物的方法,将 Piezo1 蛋白与抗癌微管靶向剂联合应用于食管鳞癌(ESCC)的治疗中,发现微管相关抑制剂 MMAE(Anti-Piezo1-MMAE)可特异性杀伤高表达 Piezo1 的 ESCC 细胞,进而显著抑制 ESCC 异种移植肿瘤的进展,且该法较为安全,无明显不良反应,为 Piezo1 蛋白与抗癌微管靶向剂联合在 ESCC 和其肿瘤疾病中的应用提供了循证依据^[30]。谢宝珍等^[31] 通过使用药物对 Piezo1 介导的 VEGFA 进行调控,证明 Piezo1 可在血流剪切力增加时激活,调控母胎界面血管的发育与生成,降低母体子宫动脉血流阻力,增加母胎界面血流灌注,达到降低流产发生率的效果。

随着 Piezo1 临床应用的不断发展,相应的激动剂与拮抗剂也不断被发掘。目前已知的 Piezo1 的拮抗剂包括 Dooku1 和 GsMTx-4。Dooku1 是一种 Piezo1 通道拮抗剂,对机械敏感的 Piezo1 通道具有拮抗活性,能够抑制 Yoda1 诱导的 Ca^{2+} 进入。而 GsMTx-4 则在巨噬细胞炎性微环境的抑制过程中存在潜在保护功能,并且研究表明它可通过激活 Yap1/STAT3 信号通路促进 hRMECs 的血管生成,在预防视网膜新生血管性疾病方面具有一定潜力^[32]。

Piezo1 的激动剂包括 Yoda1 和 Jedi。Yoda1 是一种有效的选择性 Piezo1 激动剂,其能够激活纯化的 Piezo1 通道,有效抑制表皮生长因子(EGF)诱导的巨胞饮,并增强 Ca^{2+} 内流,随后激活钙激活钾通道 $KCa_{3.1}$ 和抑制 $Rac1$ 激活。Jedi 是一种新的 Piezo1 的小分子化合物激动剂,能够激活 Piezo1 引起钙内流

和产生电流,主要是与 Piezo1 蛋白的机械传导模块结合而不是离子通透模块,作用于 Piezo1 的胞外区^[33]。

目前,这些拮抗剂和激动剂主要还是用于科研用途,关于其在人体内的效果和安全性、长期效果和潜在不良反应方面,还需要进一步的深入研究和临床试验来验证。由于 Piezo1 蛋白在多个组织和器官中均有所表达,直接针对其进行药物干预很可能导致非预期的不良反应,影响其他正常的生理功能。因此,针对 Piezo1 蛋白的靶向药物研发,必须在确保治疗效果的同时,高度重视其安全性。

综上所述, Piezo1 在疾病治疗中具有潜在的治疗效果,发展前景良好,但其安全性仍需进一步研究。未来可通过优化药物设计、严格把控临床试验及多学科合作等手段,推动 Piezo1 在临床疾病治疗中的应用研究。

4 小 结

本文综述了 Piezo1 在血管、呼吸、神经、骨骼、免疫、肿瘤等疾病治疗方面的最新研究进展,揭示了其与多种临床疾病之间的密切相关性,阐述了其作为治疗靶点的潜力。但 Piezo1 通道的分子信号传导机制及信号交互作用研究尚处于起步阶段,具体是如何对下游基因表达和信号传导起调控作用仍不完全清楚,以其作为靶点的药物研究在临床疾病中的应用研究数量相对局限,有效性与安全性有待深入探索。此外,尽管 Piezo1 潜在的治疗效果令人期待,但在实际应用时 Piezo1 在疾病治疗中的成本和复杂性方面仍需要结合研发、生产、治疗流程等多个因素进行综合考虑。因此,未来研究需要进一步探讨 Piezo1 的调控机制、与其他信号通路的相互作用,加强对 Piezo1 有效性与安全性的验证,以及如何降低其治疗成本和复杂性方面的研究,以期为许多临床疾病的治疗与康复提供新思路和新方向。

参考文献

- [1] FANG X Z, ZHOU T, XU J Q, et al. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1):13.
- [2] LAI A, COX C D, CHANDRA SEKAR N, et al. Mechanosensing by piezo1 and its implications for physiology and various pathologies [J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2022, 97(2): 604-614.
- [3] 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.
- [4] GE J P, LI W Q, ZHAO Q C, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel[J]. *Nature*, 2015, 527(7576):64-69.
- [5] YANG X Z, LIN C, CHEN X D, et al. Structure deformation and curvature sensing of Piezo1 in lipid membranes[J]. *Nature*, 2022, 604(7905):377-383.
- [6] 黄浩然, 卫杨文祥, 章家皓, 等. Piezo1 介导的机械应力刺激在抗骨质疏松中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(17):2716-2722.
- [7] YUAN W H, ZHANG X C, FAN X M. The role of the piezo1 mechanosensitive channel in heart failure[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(7):5830-5848.
- [8] YANG Y, WANG D Y, ZHANG C X, et al. Piezo1 mediates endothelial atherogenic inflammatory responses via regulation of YAP/TAZ activation[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(1):51-62.
- [9] WANG H, YUAN Z, WANG B B, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein), a novel PIEZO1 regulator that controls blood pressure[J]. *Hypertension*, 2022, 79(3):549-561.
- [10] PORTO RIBEIRO T, BARBEAU S, BAUDRI-MONT I, et al. Piezo1 Channel activation reverses pulmonary artery vasoconstriction in an early rat model of pulmonary hypertension; the role of Ca²⁺ influx and Akt-eNOS pathway[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2349.
- [11] JIANG L L, ZHANG Y, LU D H, et al. Mechanosensitive piezo1 Channel activation promotes ventilator-induced lung injury via disruption of endothelial junctions in ARDS rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 556:79-86.
- [12] IVKOVIC S, MAJOR T, MITIC M, et al. Fatty acids as biomodulators of Piezo1 mediated glial mechanosensitivity in Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2022, 297:120470.
- [13] LI J, ZHANG Y, LOU Z, et al. Magnetic nanobubble mechanical stress induces the piezo1-Ca-BMP2/Smad pathway to modulate neural stem cell fate and MRI/ultrasound dual imaging surveillance for ischemic stroke[J]. *Small*, 2022, 18(23):e2201123.
- [14] GUO X W, LU Y, ZHANG H, et al. Piezo1 might be involved in cerebral ischemia-reperfusion injury through ferroptosis regulation: a hypothesis[Z]. 2021:110327.
- [15] GARCIA V, BLAQUIERE M, JANVIER A, et al. Piezo1 expression at the glio-vascular unit adjusts to neuroinflammation in seizure conditions[Z]. 2023:106297.
- [16] HONG R, YANG D X, JING Y, et al. PIEZO1-Related physiological and pathological processes in CNS: focus on the gliomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3):883.
- [17] LI Q Y, DUAN Y W, ZHOU Y H, et al. NL-RP3-Mediated piezo1 upregulation in ACC inhibitory parvalbumin-expressing interneurons is involved in pain processing after peripheral nerve injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):13035.
- [18] TIAN J Q, WEI T F, WEI Y R, et al. Effect of whole body vibration therapy in the rat model of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[Z]. 2023:1251634.
- [19] CHEN S W, LI Z H, CHEN D Y, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes enthesal pathological new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(4):533-545.
- [20] ZHOU Y Y, ZHANG C, ZHOU Z G, et al. Identification of key genes and pathways associated with Piezo1 in bone-related disease based on bioinformatics[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):5250.
- [21] 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.
- [22] LI Y L, LIU Y, GAO X Y, et al. Identification of novel PIEZO1::CBFA2T3 and INO80C::SETBP1 fusion genes in an acute myeloid leukemia patient by RNA-seq[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(2):1961-1966.
- [23] ZHOU Y D, CAI X Y, NWOKONKO R M, et al. The STIM-Orai coupling interface and gating of the orail channel[J]. *Cell Calcium*, 2017, 63:8-13.
- [24] NGUETSE C N, PURINGTON N, EBEL E R, et al. A common polymorphism in the mechanosensitive ion channel Piezo1 is(下转第 2470 页)

- tion treatment[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(1):168-172.
- [40] MEDIC G, WILLE M, HEMELS M E. Short- and long-term health consequences of sleep disruption[J]. *Nat Sci Sleep*, 2017, 9:151-161.
- [41] CAETANO G, BOZINOVIC I, DUPONT C, et al. Impact of sleep on female and male reproductive functions: a systematic review[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(3):715-731.
- [42] YONG W, MA H, NA M, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144:112001.
- [43] ALIZADEH M, KARANDISH M, ASGHARI J M, et al. Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Nutr Metab(Lond)*, 2021, 18(1):57.
- [44] FERNANDO S, BIGGS S N, HORNE R, et al. The impact of melatonin on the sleep patterns of women undergoing IVF: a double blind RCT [J]. *Hum Reprod Open*, 2017, 2017(4):X27.
- [45] 张春燕, 叶色对, 梁洁琼. 强化心理干预对行辅助生殖技术治疗不孕患者的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2022, 28(10):150-152.
- [46] 吴宁, 张海燕, 高若瑄, 等. 团体催眠疗法在体外受精-胚胎移植患者中的应用效果及对不良情绪、睡眠质量的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(23):149-151.
- [47] 陈桂菊, 江娟娟. 观察心理干预对促排卵治疗的多囊卵巢综合征患者睡眠质量及妊娠结局的影响[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2022, 9(9):1708-1710.
- [48] 常亚丽. 渐进性肌肉放松对胚胎反复种植失败患者抑郁、睡眠及生育生活质量的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [49] 马春梅. 耳穴贴压对体外受精-胚胎移植患者心理压力和妊娠结局的影响研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [50] LIU Z, ZHENG Y, WANG B, et al. The impact of sleep on in vitro fertilization embryo transfer outcomes: a prospective study[J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(1):47-55.
- (收稿日期: 2023-08-16 修回日期: 2023-12-21)
-
- (上接第 2464 页)
- associated with protection from severe malaria in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(16):9074-9081.
- [25] JAIRAMAN A, OTHY S, DYNES J L, et al. Piezo1 channels restrain regulatory T cells but are dispensable for effector CD4+ T cell responses[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(28):eabg5859.
- [26] YE X S, XIA Y J, ZHENG Y L, et al. The function of Piezo1 in hepatoblastoma metastasis and its potential transduction mechanism[J]. *Helvion*, 2022, 8(9):e10301.
- [27] WANG X F, CHENG G, MIAO Y, et al. Piezo type mechanosensitive ion Channel component 1 facilitates gastric cancer omentum metastasis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4):2238-2253.
- [28] SUN Y H, LI M, LIU G J, et al. The function of Piezo1 in colon cancer metastasis and its potential regulatory mechanism[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(5):1139-1152.
- [29] CHOI D, PARK E, YU R P, et al. Piezo1-regulated mechanotransduction controls flow-activated lymphatic expansion[J]. *Circ Res*, 2022, 131(2):e2-e21.
- [30] QIN X, NI Z, JIANG J, et al. High-throughput membrane-anchored proteome screening reveals PIEZO1 as a promising antibody-drug target for human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2022, 120(28):115-123.
- [31] 谢宝珍, 黄煦格, 余兆吉, 等. 补肾安胎法调控 Piezo1 改善肾虚-黄体抑制病证结合流产大鼠母胎界面血管生成的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(7):3065-3071.
- [32] 梁晓茜, 陈王灵, 陈运信. Piezo 拮抗剂 GsMTx4 通过激活 Yap1/STAT3 信号通路促进人视网膜微血管内皮细胞的血管生成[J]. *眼科新进展*, 2023, 43(2):94-98.
- [33] 王燕峰. 机械门控 Piezo1 通道激动剂的发现与机制研究[D]. 北京: 清华大学, 2018.
- (收稿日期: 2023-12-13 修回日期: 2024-03-28)