

DOI: 10.13376/j.cbbs/2025065

文章编号: 1004-0374(2025)06-0656-07

Piezo1在肌肉组织中作用的研究进展

张小丽, 黎玉华, 刘静萱, 龚妍春, 姚丽华*

(江西科技师范大学生命科学学院, 南昌 330013)

摘要: Piezo1 作为机械传感器, 在肌肉发育的生理过程中起着关键作用, 并参与了肌肉相关疾病过程。Piezo1 影响相关肌肉细胞的动作电位频率、细胞体积和细胞的收缩能力, 而且 Piezo1 表达异常可能引起心血管疾病、早产和肺动脉高压等疾病, 可见其在肌肉组织中的重要生理作用。迄今为止, 关于 Piezo1 对肌肉组织的调控作用及其机制的系统阐述尚不多见, 先前对 Piezo1 的综述多集中在心血管系统中, 对肌肉组织及相关疾病的阐述较少。鉴于 Piezo1 在维持体内生理稳态和肌肉组织疾病发展中的重要作用, 本文对 Piezo1 在骨骼肌、心肌和平滑肌中的潜在作用进行综述, 以期对相关疾病的治疗提供新思路。

关键词: Piezo1; 骨骼肌; 心肌; 平滑肌; 机械传导; 肌肉组织

中图分类号: Q445 **文献标志码:** A

Research progress of Piezo1 in the muscle tissue

ZHANG Xiao-Li, LI Yu-Hua, LIU Jing-Xuan, GONG Yan-Chun, YAO Li-Hua*

(School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China)

Abstract: Piezo1, as a mechanical sensor, plays a key role in the physiological processes of muscle development and is involved in muscle-related disease. Piezo1 can affect the action potential frequency, cell volume, and contractile capacity of muscle cells. Moreover, abnormal expression of Piezo1 may lead to diseases such as cardiovascular diseases, preterm birth, and pulmonary hypertension. Therefore, it can be determined that Piezo1 plays a crucial physiological role in muscle tissue. To date, systematic elaborations on the regulatory role and mechanisms of Piezo1 in muscle tissue are still relatively scarce. Previous reviews on Piezo1 have mostly focused on the cardiovascular system, with relatively little elaboration on muscle tissue and related diseases. Given the significant role Piezo1 plays in maintaining physiological homeostasis and in the development of muscle tissue diseases, we review the potential roles of Piezo1 in skeletal muscle, cardiac muscle, and smooth muscle, aiming to provide new insights for the treatment of related diseases.

Key words: Piezo1; skeletal muscle; myocardium; smooth muscle; mechanical conduction; muscle tissue

机械传导是细胞和组织在经历机械刺激后将其转换为电信号或生物化学信号, 并引起细胞生理反应的过程, 其中机械门控阳离子通道可有效地将机械刺激转化为电化学信号。2010年, 机械敏感阳离子通道 Piezo 蛋白的发现开启了机械传导研究的新时代^[1]。Piezo 蛋白家族成员 Piezo1 和 Piezo2 在生物体内扮演重要角色。Piezo1 是心血管发育、血压调节、骨形成及重塑、红细胞体积调节和先天免疫所必需的, 同时也是肌肉组织机械传导中必不可少的。Piezo1 在心肌、平滑肌和骨骼肌中有着重要的

生理作用。Piezo1 通道的开放主要促进钙离子的流入, 改变细胞膜电位及细胞内钙离子浓度, Ca^{2+} 作为第二信使在机械力传导及一系列的信号传导中起重要作用, 影响人类的健康。此外, Piezo1 的突变

收稿日期: 2024-10-24; 修回日期: 2024-12-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(31960193、31660275); 江西省“双千计划”科技创新高端人才项目(jxsq2019201011); 江西省教育厅科技计划重点项目(GJJ2401201)

*通信作者: E-mail: yaolh7905@163.com

与多种人类遗传疾病有关, 提示其可能成为临床治疗中新的潜在靶点。

为了更加深入地揭示 Piezo1 可能引起的疾病并为临床相关疾病提供治疗的新思路, 本文对 Piezo1 在肌肉组织中的作用及其潜在机制进行系统的分析和总结。

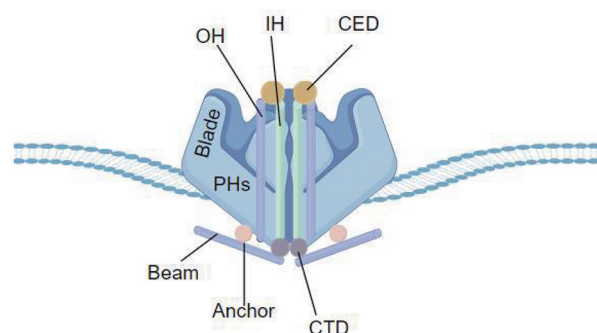
1 Piezo1的结构和生物学作用

1.1 Piezo1的结构

Piezo 是一类哺乳动物的机械门控阳离子通道蛋白, 属于瞬时受体电位超家族 (transient receptor potential superfamily, TRPs), 可以响应细胞膜的力学刺激, 如压力、牵拉和振动等, 从而调节细胞内的离子流动和信号传递。有研究通过冷冻电子显微镜技术获得了小鼠的 Piezo1 和 Piezo2 结构^[2, 3]。小鼠 Piezo1 是一个同源三聚体跨膜蛋白, 表现为独特的螺旋桨状的三叶同形体。此外, Piezo1 通道三聚体结构的顶部结构被称为中央帽 (central cap, Cap), 如同“帽子”的结构^[4, 5]。

Piezo1 的结构可分为两个模块: 中央离子传导孔模块和外周机械传导模块。中央离子传导孔模块由 C 端胞外结构域 (C-terminal extracellular domain, CED)、跨膜内螺旋 (inner helix, IH) 结构域和外螺旋 (outer helix, OH) 结构域以及细胞内 C 末端结构域 (C-terminal domain, CTD) 组成。位于细胞外侧的 CED 结构可能参与通道的调节和信号传导; 而位于通道外侧的 OH 与位于通道内侧的 IH 共同构成了离子通道的跨膜部分。在通道的细胞内侧, CTD 可能与束状结构相互作用, 参与通道的机械传导。

外周机械传导部分由细胞外围叶片 (peripheral blades, Blade)、锚定结构域 (anchor domain, Anchor) 和细胞内束 (intracellular beams, Beam) 组成。外围螺旋 (peripheral spiral, PHs) 是跨膜螺旋单元 (transmembrane helix unit, THU) 的一部分, 后者作为 Blade 的基本组成单位, 三者共同构成了 Piezo1 通道的外围叶片, Blade 感知到的机械力会通过 PHs 改变 THU 的构象, 进而传递给中央孔道, 触发离子通道的开关动作, 从而实现机械信号的转化。Anchor 位于细胞内侧, 可能有助于稳定通道结构并参与机械力的传递。束状结构的 Beam 连接外围叶片和中央结构, 可能在机械传导过程中起到杠杆作用, 不同的模块负责不同的通道功能^[3, 6, 7] (图 1)。Mulhall 等^[8] 近期通过纳米荧光单分子成像检测 Piezo1 的结构发现, Piezo1 远端的叶片结构具有高度灵活性,



Piezo1 是一种机械敏感的离子通道。OH: 外螺旋, 位于通道的外侧; IH: 内螺旋, 位于通道的内侧; CED: C末端胞外结构域, 位于通道的细胞外侧; Blade: 细胞外围叶片; PHs: 外围螺旋, 构成Piezo1通道的外围叶片; Beam: 束状结构; Anchor: 锚定结构域; CTD: C末端结构域。

图1 Piezo1通道的跨膜结构示意图

并且叶片结构可以通过化学和机械方式调节通道的激活或失活。这些结构数据为揭示 Piezo1 在体内如何被激活和抑制提供了有力证据。

1.2 Piezo1的生物学作用

Piezo1 是一种机械敏感的阳离子通道, 在多种生物学过程中发挥重要作用。作为细胞感知机械力的关键因子, Piezo1 广泛表达于多种组织和细胞中, 其功能涉及细胞形态维持、迁移、增殖、分化以及机械力响应等过程^[1, 9]。在血管系统中, Piezo1 感知血流剪切力, 调控内皮细胞功能及血管生成^[10]; 在骨骼系统中, 其通过介导机械刺激信号调节骨骼肌再生和修复能力以调控骨骼肌稳态^[11, 12]; 在免疫系统中, Piezo1 调控免疫细胞活化和迁移, 参与炎症反应和免疫调节^[13]。此外, Piezo1 还被发现与代谢调控、离子稳态及某些疾病的发生密切相关, 例如其功能异常可能导致高血压、骨质疏松、肌肉萎缩和癌症^[14, 15]。因此, Piezo1 作为机械传导的核心介质, 其发现不仅揭示了机械力影响细胞功能的分子机制, 还为相关疾病研究和治疗提供新思路。

2 Piezo1在肌肉组织中的作用

2.1 Piezo1与心肌

Piezo1 作为一种机械敏感性离子通道, 在心肌细胞中扮演着至关重要的角色。研究表明 Piezo1 的异常会引起心力衰竭^[16]、心肌缺血^[17]、心律失常^[18]和心脏纤维化^[19]等。在生理状态下, Piezo1 是心血管系统中机械力的关键传感器^[20, 21], 能够敏锐地响应心脏跳动过程中的机械变化, 并将这些机械信号转化为细胞内的钙离子信号^[22], 这种信号转换对

心脏的收缩功能和电生理特性有着直接的影响。*Piezo1* 的适当激活可以延长心肌细胞的动作电位持续时间 (action potential duration, APD), 通过增加细胞内钙离子浓度, 激活瞬时受体电压 M 型通道 4 (transient receptor potential melastatin 4, TRPM4), 引起钠离子内流和膜电位去极化, 从而改变动作电位的频率和形态, 表现为动作电位频率的增加、持续时间的延长和最大上升速度的降低, 揭示了 *Piezo1* 和 TRPM4 在心脏机械传导中的功能性耦合^[23]。

然而, 在病理状态下, *Piezo1* 的异常表达或功能失调与多种心脏疾病的发生发展密切相关。*Piezo1* 的过度激活引起细胞内钙离子过载, 这种过载激活了钙调蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 和钙蛋白酶, 进而增强了肌浆网中 Ryanodine 受体 2 (RyR2) 的磷酸化, 引起钙离子从肌浆网泄漏, 影响了心肌细胞的兴奋-收缩耦合。此外, *Piezo1* 的过度激活还会引起心肌细胞的 APD 缩短, 这与早期后去极化 (EADs) 和触发活动有关^[18], 可能导致心律失常。在心脏疾病状态下, 心肌细胞可能会自主上调 *Piezo1* 通道的表达作为一种适应性反应^[22]。但 *Piezo1* 表达显著上调会触发 PANoptosis^[17]。因此, *Piezo1* 通道的调节不仅影响心肌细胞的电生理特征和兴奋-收缩耦合能力, 还可能影响心肌细胞的程序性死亡, 进而影响心脏疾病的发生和发展。深入理解 *Piezo1* 的生物学特性和调控机制, 对于开发预防和治疗心脏疾病的新策略和靶点具有重要意义。

2.2 *Piezo1*与平滑肌

Piezo1 的存在及其功能对于维持平滑肌组织的正常生理功能至关重要, 尤其是在血管平滑肌^[24]、子宫平滑肌^[25]和气道平滑肌^[26]等中发挥重要的生理作用, 如调节细胞体积、维持细胞收缩能力等。*Piezo1* 通道的激活与平滑肌细胞的收缩和舒张紧密相关^[25, 27], 从而精细调控血管张力和促进血液循环^[27]、支持妊娠过程^[25]以及参与呼吸调节。*Piezo1* 通道的这些生理作用不仅在维持组织的正常功能中发挥关键作用, 而且在病理变化中也扮演着重要角色。因此, *Piezo1* 通道的激活状态对于平滑肌细胞的生理反应和病理变化具有深远的影响, 深入理解 *Piezo1* 在平滑肌组织中的作用机制对于相关疾病的预防和治疗具有重要意义。

2.2.1 *Piezo1*与血管平滑肌

在生理状态下, 血管平滑肌细胞 (VSMCs) 在维持血管顺应性方面发挥重要作用, 而 *Piezo1* 的激

活可影响 VSMCs 的机械敏感性和细胞体积, 这在模拟健康和疾病状态时均有所体现^[27]。并且针对衰老过程中 VSMCs 机械感知能力下降的研究显示, *Piezo1* 通路的活性与细胞骨架蛋白完整性的改变密切相关, 抑制 *Piezo1* 恢复了部分老化细胞的动态收缩特性^[28]。

在老龄化和动脉粥样硬化等病理条件下, VSMCs 对基质硬度的改变产生适应性响应, 导致其收缩功能增强而顺应性减弱^[27]。在动脉粥样硬化的小鼠模型中, *Piezo1* 的表达水平显著升高, 而 *Piezo1* 激动剂 Yoda1 能够剂量依赖性地引发钙离子超载、线粒体损伤、活性氧积累和 VSMCs 凋亡^[29]。不过这些效应可以通过使用细胞内钙离子螯合剂 BAPT-AM 和抗氧化剂 NAC 来抑制, 进而减轻线粒体损伤和 VSMCs 凋亡。同时, *Piezo1* 的调控与血管重塑也有密切关系。在肺动脉平滑肌细胞 (PASMCs) 研究中发现, *Piezo1* 通道的活化促进了 Ca^{2+} 的内流, 进而激活了 AKT 和 ERK 信号通路, 导致 Notch 配体如 Jagged1/2 和 DLL4 的表达增加, 可能促进了 PASMCs 的增殖和迁移, 从而加剧肺血管的狭窄和重塑^[30]。而且 *Piezo1* 的上调对 PASMCs 从收缩型向增殖型的表型转变至关重要^[31]。这种通道的活化促进了钙离子的内流, 为细胞核分裂和增殖提供了必要的钙离子, 从而推动了肺血管的重塑^[31]。而通过 siRNA 介导 *Piezo1* 下调或使用特异性的 *Piezo1* 通道阻断剂 GsMTx4 抑制 PASMCs 的增殖, 侧面验证 *Piezo1* 的表达随 PASMCs 增殖而上调。

综上所述, *Piezo1* 不仅在调节 VSMCs 对微环境变化的响应中起关键作用, 而且还可能通过影响钙离子和活性氧的平衡加速 VSMCs 凋亡, 从而在动脉粥样硬化及血管重塑中发挥作用。因此, *Piezo1* 可能成为治疗血管疾病的潜在靶点, 通过调节 *Piezo1* 的活性可能有助于改善血管健康和预防动脉粥样硬化相关并发症。

2.2.2 *Piezo1*与子宫平滑肌

在正常妊娠的生理状态下, 子宫动脉血流量会显著增加, 以适应母亲和胎儿的代谢需求。尽管心输出量增加和子宫动脉扩张等心血管系统的变化可能与子宫动脉血流量增加有关, 但确切机制尚未完全阐明。*Piezo1* 激活可使子宫平滑肌松弛, 通过影响平滑肌细胞和内皮细胞一氧化氮信号转导调节子宫收缩^[25]。在怀孕期间, 子宫平滑肌需保持静止状态, *Piezo1* 在孕期表达增加, 这有助于维持子宫的静止状态, 同时通过药物激活 *Piezo1* 还能促进子宫平

滑肌放松,对维持妊娠、预防早产有积极意义^[25,32];而在早产等病理状态时,Piezo1表达下降,这可能导致子宫平滑肌无法维持应有的静止状态,容易引发过早的宫缩,进而导致早产^[25],且Piezo1通道的表达水平可能与早产母亲长期的心血管健康风险有关。

2.2.3 Piezo1与气管平滑肌

在气道平滑肌细胞(ASMCs)的机械转导中,Piezo1通道的作用日益受到关注。研究表明,生理条件下Piezo1与 α -连环蛋白共同参与牵引力诱导的ASMCs快速分支组装,二者对细胞定向移动和分支组装能力至关重要^[26]。通过siRNA抑制 α -连环蛋白和Piezo1的表达会显著减少这些细胞活动,且 α -连环蛋白的下调导致黏着斑形成减少,揭示了其在细胞间黏附中的作用。Piezo1部分定位于黏着斑中,而 α -连环蛋白表达的下调进一步抑制Piezo1的表达,为Piezo1在细胞间机械转导中的功能提供了新的视角。

在病理条件下,特别是在呼吸机相关肺损伤(VILI)研究中还发现,无论体内还是体外条件下,与机械通气(MV)相关的高拉伸(>10%应变)能够降低Piezo1和整合素的表达,减少细胞黏附,进而改变ASMCs的迁移特性。此外,ROCK信号通路的抑制同样会对ASMCs的迁移产生影响^[33]。这揭示了高拉伸MV可能通过Piezo1促进ASMCs迁移,这可能是气道重塑和VILI的新机制,为治疗VILI提供潜在的干预靶点。

此外,有研究探讨了Piezo1通道的化学激活对ASMCs的生物力学行为的影响^[34]。通过使用Yoda1激动剂激活Piezo1,观察到短暂且强烈的 Ca^{2+} 信号以及细胞刚度和牵引力的降低,上述结果均可通过Piezo1抑制剂GsMTx4和Piezo1敲除部分逆转。Yoda1处理的细胞表现出水平迁移受损,垂直迁移增强,应力纤维和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)纤维的结构与分布发生显著改变。同时,ASMCs的生物力学行为出现变化,机械收缩特性趋于松弛。这些结果提示Piezo1激动剂可能作为松弛ASMCs的潜在替代药物。

2.3 Piezo1与骨骼肌

骨骼肌是人体中最丰富的组织之一,承担着运动、姿势维持和体温调节等多重功能。Piezo1作为一种机械敏感的离子通道,广泛存在于骨骼肌中,其作用不仅与肌肉的机械感知和适应性密切相关,还可能在骨骼肌疾病的发生与发展中发挥重要作用。

在生理状态下,Piezo1主要通过调节肌生成、肌肉再生和肌肉发育来维持骨骼肌的正常功能^[35]。近年来,Piezo1成为了骨骼肌相关研究的明星因子和研究热点,尤其在肌生成^[36,37]及骨骼肌萎缩^[38]的相关机制研究领域。骨骼肌再生需要肌肉干细胞(MuSCs)的参与,这是一种能够自我更新和肌源分化的成体干细胞群^[12]。然而,研究发现Piezo1缺失会导致MuSCs功能异常,表现为过度激活和提前衰老,从而限制骨骼肌的再生能力^[12]。更为重要的是,Piezo1的缺失还会导致活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)在MuSCs中积累,进而触发ROS依赖性的P53-P21信号轴过度激活,进一步导致MuSCs功能失调,最终损害骨骼肌的修复和再生^[12]。这些变化会导致骨骼肌修复受限,引发肌肉萎缩和干细胞功能障碍,最终影响肌肉蛋白质合成与降解。因此,Piezo1不仅在骨骼肌的正常生理过程中发挥重要作用,也在骨骼肌疾病的发生机制中扮演关键角色。

关于Piezo1引起的细胞内钙积累在蛋白质降解中的作用研究,近期发现了新的信号转导轴,即Piezo1/KLF15/IL-6轴,通过炎症影响骨骼肌蛋白质降解^[38]。Piezo1缺乏会导致T型电压门控 Ca^{2+} 通道的补偿上调,导致 Ca^{2+} 流入增加,从而通过肌酸磷酸激酶强烈诱导肌卫星细胞中的NOX4表达,进而增加ROS水平并导致DNA损伤^[12]。ROS水平的增加可能会激活IKK β /NF- κ B通路,进而引起E3连接酶MuRF1的表达增加,加速蛋白质降解^[39]。但Piezo1、ROS以及IKK β /NF- κ B通路三者之间的关系仍需进一步验证。此外,我们前期研究发现虫草素通过激发 Ca^{2+} 偶联机制延缓骨骼肌过度兴奋^[40],表明虫草素对骨骼肌的正向作用。此外,我们的研究发现10~20 $\mu\text{mol/L}$ 的虫草素降低ROS水平,增强细胞线粒体膜电位,提升线粒体质量,有效增强线粒体功能,进而改善骨骼肌功能^[41]。综上所述,虫草素可能通过调控Piezo1的表达和ROS水平,改善骨骼肌蛋白质降解速率加快的相关疾病,但其具体作用机制仍需进一步深入研究。

关于Piezo1介导的骨骼肌细胞内钙积累在蛋白质合成中的作用尚不清楚。有研究表明,骨骼肌中的Piezo1活性与血管和骨骼肌细胞之间存在紧密的相关性^[42]。内皮细胞中表达的Piezo1作为传感器,在运动期间控制骨骼肌血流供应和调节蛋白质合成,Piezo1激活引发 Ca^{2+} 涌入,通过鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)/环磷酸鸟苷(cyclic

表1 Piezo1在肌肉组织中的作用

组织类型	Piezo1功能	机制	相关文献
心肌	影响心肌收缩和电生理特征、 调节心肌细胞的钙离子浓度	Piezo1适当激活可延长心肌细胞的APD，通过升高胞内钙离子浓度激活TRPM4通道，引发钠离子内流和膜电位去极化，改变动作电位频率与形态；其过度激活会导致胞内钙过载，激活CaMKII和钙蛋白酶，增强肌浆网RyR2磷酸化，引发钙离子泄漏并影响兴奋-收缩耦合；Piezo1表达显著上调还会触发PANoptosis	[17, 18, 22, 23]
平滑肌	维持血管的顺应性以及调节血管重塑、调节子宫收缩、调节ASMCS快速分支组装	Piezo1活化通过促进钙离子内流激活AKT/ERK通路，增加Notch配体表达，进而促进细胞增殖与迁移；其激活可通过调控一氧化氮信号转导松弛子宫平滑肌，维持子宫静止状态；Piezo1与α-连环蛋白共同参与牵引力诱导的ASMCs快速分支组装，对细胞定向移动及分支能力至关重要	[25, 26, 28, 30]
骨骼肌	影响蛋白质降解与合成、调控肌再生和修复	Piezo1激活后可通过GC/cGMP/PKG信号通路抑制GSK-3活性，调控mRNA翻译起始及蛋白质翻译功能，影响骨骼肌蛋白质合成；还可能通过激活MAPK/mTOR通路加速蛋白质合成，引发骨骼肌肥大。此外，Piezo1缺失导致MuSCs内ROS积累，触发ROS依赖性P53-P21信号轴过度激活，致使MuSCs功能失调，损害骨骼肌修复与再生能力；通过Piezo1/KLF15/IL-6轴改善骨骼肌萎缩	[12, 38, 42, 46]

入研究提供基础。Piezo1 通道在肌肉组织中的作用及其潜在机制的深入探究有助于拓宽其应用领域，同时也可对相关疾病的治疗提供新思路。

[参 考 文 献]

[1] 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

[2] Wang L, Zhou H, Zhang M, et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel piezo2. *Nature*, 2019, 573: 225-9

[3] Zhao Q, Zhou H, Chi S, et al. Structure and mechanogating mechanism of the piezo1 channel. *Nature*, 2018, 554: 487-92

[4] Jiang Y, Yang XZ, Jiang JH, et al. Structural designs and mechanogating mechanisms of the mechanosensitive piezo channels. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46: 472-88

[5] Xu X, Liu S, Liu H, et al. Piezo channels: awesome mechanosensitive structures in cellular mechanotransduction and their role in bone. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6429

[6] Ge J, Li W, Zhao Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive piezo1 channel. *Nature*, 2015, 527: 64-9

[7] Guo YSR, MacKinnon R. Structure-based membrane dome mechanism for piezo mechanosensitivity. *Elife*, 2017, 6: e33660

[8] Mulhall EM, Gharpure A, Lee RM, et al. Direct observation of the conformational states of piezo1. *Nature*, 2023, 620: 1117-25

[9] Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, et al. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 10347-52

[10] Li J, Hou B, Tumova S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. *Nature*, 2014, 515: 279-82

[11] Wang LJ, You XL, Lotinun S, et al. Mechanical sensing protein piezo1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk. *Nat Commun*, 2020, 11: 282

[12] Peng Y, Du J, Günther S, et al. Mechano-signaling via piezo1 prevents activation and p53-mediated senescence of muscle stem cells. *Redox Biol*, 2022, 52: 102309

[13] Nourse JL, Pathak MM. How cells channel their stress: interplay between piezo1 and the cytoskeleton. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 71: 3-12

[14] Zhao C, Sun Q, Tang L, et al. Mechanosensitive ion channel piezo1 regulates diet-induced adipose inflammation and systemic insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 373

[15] Retailleau K, Duprat F, Arhatte M, et al. Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling. *Cell Rep*, 2015, 13: 1161-71

[16] Liang J, Huang B, Yuan G, et al. Stretch-activated channel piezo1 is up-regulated in failure heart and cardiomyocyte stimulated by angII. *Am J Transl Res*, 2017, 9: 2945-55

[17] Li PB, Bai JQ, Jiang WX, et al. The mechanosensitive piezo1 channel exacerbates myocardial ischaemia/reperfusion injury by activating caspase-8-mediated panoptosis. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112664

[18] Su SA, Zhang Y, Li W, et al. Cardiac piezo1 exacerbates lethal ventricular arrhythmogenesis by linking mechanical stress with Ca²⁺ handling after myocardial infarction. *Research (Wash D C)*, 2023, 6: 0165

[19] Niu L, Cheng B, Huang G, et al. A positive mechanobiological feedback loop controls bistable switching of cardiac fibroblast phenotype. *Cell Discov*, 2022, 8: 84

[20] Beech DJ, Kalli AC. Force sensing by piezo channels in cardiovascular health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 2228-39

[21] Douguet D, Patel A, Xu A, et al. Piezo ion channels in

- cardiovascular mechanobiology. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40: 956-70
- [22] Jiang F, Yin K, Wu K, et al. The mechanosensitive piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction. *Nat Commun*, 2021, 12: 869
- [23] Guo Y, Cheng D, Yu ZY, et al. Functional coupling between piezo1 and trpm4 influences the electrical activity of hl-1 atrial myocytes. *J Physiol*, 2023, 602: 4363-86
- [24] Swiatlowska P, Tipping W, Marhuenda E, et al. Hypertensive pressure mechanosensing alone triggers lipid droplet accumulation and transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to foam cells. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11: e2308686
- [25] Barnett SD, Asif H, Buxton ILO. Novel identification and modulation of the mechanosensitive piezo1 channel in human myometrium. *J Physiol*, 2023, 601: 1675-90
- [26] Ouyang M, Zhang Q, Zhu Y, et al. A-catenin and piezo1 mediate cell mechanical communication via cell adhesions. *Biology (Basel)*, 2024, 13: 357
- [27] Johnson RT, 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: 1576-95
- [28] Luu N, Bajpai A, Li R, et al. Aging-associated decline in vascular smooth muscle cell mechanosensation is mediated by piezo1 channel. *Aging Cell*, 2024, 23: e14036
- [29] Yin Q, Zang G, Li N, et al. Agonist-induced piezo1 activation promote mitochondrial-dependent apoptosis in vascular smooth muscle cells. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22: 287
- [30] 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: L737-60
- [31] Wang Z, Chen J, Babicheva A, et al. Endothelial upregulation of mechanosensitive channel piezo1 in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321: C1010-27
- [32] Majhi RK, Pourteymour S. Piezo1 activation by stretching of uterine myometrium supports pregnancy and prevents preterm labour. *J Physiol*, 2023, 601: 719-21
- [33] 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
- [34] Luo M, Ni K, Gu R, et al. Chemical activation of piezo1 alters biomechanical behaviors toward relaxation of cultured airway smooth muscle cells. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46: 1-11
- [35] 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
- [36] Ortuste Quiroga HP, Ganassi M, Yokoyama S, et al. Fine-tuning of piezo1 expression and activity ensures efficient myoblast fusion during skeletal myogenesis. *Cells*, 2022, 11: 393
- [37] Ma N, Chen D, Lee JH, et al. Piezo1 regulates the regenerative capacity of skeletal muscles via orchestration of stem cell morphological states. *Sci Adv*, 2022, 8: eabn0485
- [38] 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
- [39] Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr, et al. Ikk β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell*, 2004, 119: 285-98
- [40] Yao LH, Yu HM, Xiong QP, et al. Cordycepin decreases compound action potential conduction of frog sciatic nerve *in vitro* involving Ca²⁺-dependent mechanisms. *Neural Plast*, 2015, 2015: 927817
- [41] Cheng C, Zhang S, Gong Y, et al. Cordycepin inhibits myogenesis via activating the ERK1/2 MAPK signalling pathway in c2c12 cells. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115163
- [42] Thijssen DHJ, Green DJ, Hopman MTE. Blood vessel remodeling and physical inactivity in humans. *J Appl Physiol*, 2011, 111: 1836-45
- [43] Bernareggi A, Bosutti A, Massaria G, et al. The state of the art of piezo1 channels in skeletal muscle regeneration. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 6616
- [44] Drenning JA, Lira VA, Simmons CG, et al. Nitric oxide facilitates NFAT-dependent transcription in mouse myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294: C1088-95
- [45] Mirzoev TM, Sharlo KA, Shenkman BS. The role of GSK-3 β in the regulation of protein turnover, myosin phenotype, and oxidative capacity in skeletal muscle under disuse conditions. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 5081
- [46] Han Y, Liu C, Zhang D, et al. Mechanosensitive ion channel piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the AKT/mTOR pathway and acceleration of cell cycle. *Int J Oncol*, 2019, 55: 629-44
- [47] Ito N, Ruegg UT, Takeda S. ATP-induced increase in intracellular calcium levels and subsequent activation of mTOR as regulators of skeletal muscle hypertrophy. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2804
- [48] Jagasia R, Wagner KR. Piezo1: opening the way to preventing muscle atrophy. *J Clin Invest*, 2022, 132: e159668
- [49] Cheng C, Li W, Ye Y, et al. Lactate induces c2c12 myoblasts differentiation by mediating ROS/p38 MAPK signalling pathway. *Tissue Cell*, 2024, 87: 102324
- [50] Wan J, Cheng C, Li X, et al. Lactate ameliorates palmitate-induced impairment of differentiative capacity in c2c12 cells through the activation of voltage-gated calcium channels. *J Physiol Biochem*, 2024, 80: 349-62