

DOI: 10.13376/j.cbls/20250121

文章编号: 1004-0374(2025)10-1263-07

· 评述与综述 ·

机械敏感性离子通道Piezo1在呼吸系统研究进展

周紫欣¹, 俞晨杰², 徐峥嵘², 钱晓云^{1*}

(1 江苏大学鼓楼临床医学院耳鼻咽喉头颈外科, 镇江 212000;

2 南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科, 南京 210000)

摘要: 近年来, 哺乳动物体内的一类机械敏感性离子通道——Piezo1, 因其在体内各个组织脏器中广泛表达受到国内外的广泛关注与研究。特别是在哺乳动物的机械生物学中, 它们被认为扮演至关重要的角色。现有研究表明, Piezo1 在呼吸系统中表达丰富。当机体进行气体交换时, Piezo1 能够敏锐地感知空气对呼吸道及肺周围组织的机械压力影响。Piezo1 离子通道通过感知变化的机械牵张力被激活, 进一步调控细胞信号转导途径, 从而影响呼吸道的生理及病理生理过程。本文旨在综述 Piezo1 机械敏感性离子通道在呼吸系统领域的研究进展, 期望能为深入理解呼吸系统疾病的发病机制以及探求新的临床治疗方法提供新思路。

关键词: Piezo1; 呼吸系统疾病; 钙离子; 机械敏感性离子通道

中图分类号: Q47; R332 **文献标志码:** A

Research progress of the mechanosensitive ion channel Piezo1 in the respiratory system

ZHOU Zi-Xin¹, YU Chen-Jie², XU Zheng-Rong², QIAN Xiao-Yun^{1*}

(1 Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gulou Clinical Medical College, Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China; 2 Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Drum Tower Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210000, China)

Abstract: In recent years, Piezo1, a class of mechanosensitive ion channels in mammals, has attracted extensive attention and research at home and abroad because of its wide expression in various tissues and organs in vivo. Especially in the mechanobiology of mammals, they are thought to play a crucial role. Existing studies have shown that Piezo1 is abundantly expressed in the respiratory system. When the body is engaged in gas exchange, Piezo1 is able to perceive the mechanical pressure of air on the tissues around the respiratory tract and lungs. By sensing the change of mechanical traction, the Piezo1 ion channel is activated, which further regulates the cell signal transduction pathway, thereby affecting the physiological and pathophysiological processes of the respiratory tract. The purpose of this article is to review the research progress of Piezo1 mechanosensitive ion channels in the field of respiratory system, hoping to provide new ideas for in-depth understanding of the pathogenesis of respiratory diseases and exploring new clinical treatments.

Key words: Piezo1; respiratory diseases; Ca²⁺; mechanosensitive ion channels

机械敏感离子通道 (mechanosensitive ionic channel, MSC) 是一类能将机械力高效转化为电化学信号的机械换能器。常见的 MSC 家族包括: Piezo 家族 (Piezo1、Piezo2), 其中 Piezo1 参与血管形成、血管张力调节等, Piezo2 是皮肤触觉和本体感觉的关键感受器; TRP 通道家族 (如 TRPC3、TRPV1、TRPV4、

TRPA1 等), 它们在痛觉传导、炎症反应、骨代谢等过程中发挥作用; 双孔钾通道家族 (TREK1、TREK2、

收稿日期: 2025-05-27; 修回日期: 2025-06-30

基金项目: 江苏省科教能力提升工程(ZDXK202243)

*通信作者: E-mail: qxy522@163.com

TRAAK) 与神经元兴奋性和细胞体积稳定相关; TMEM63/OSCA 家族中的 TMEM63A 在髓鞘形成中具有重要作用^[1,2]。

2010 年, Coste 等^[3]通过电压驱动法和膜片钳记录法检测机械刺激诱导的电流, 筛选发现 Neuro2A 细胞具备机械压力敏感性, 通过 siRNA 敲低该细胞的 *Fam38A* 基因, 观察到机械活化电流的显著降低。因此, 他们将这一由 *Fam38A* 基因编码表达的压力激活性离子通道蛋白命名为 Piezo1, 来源于希腊语 “πίεση” (píesi), 意为压力。他们继而将 Piezo1 转染到压力不敏感的 HEK293 细胞中, 证明该细胞被转染后对机械压力变得敏感, 从而确定 Piezo1 是机体感知机械压力的新型感受器。

Piezo1 在鼻、支气管和肺等呼吸系统脏器中的表达尤为显著^[3], 其与呼吸系统各脏器的一系列生理功能和病理生理过程密不可分。在本文中, 我们对 Piezo1 机械敏感阳离子通道进行论述。通过对 Piezo1 的深入研究和探索, 有望发现新的治疗靶点和方法, 从而为呼吸系统疾病的诊断和治疗提供新的策略和手段。

1 Piezo1机械敏感性离子通道概述

1.1 Piezo1离子通道的分子结构

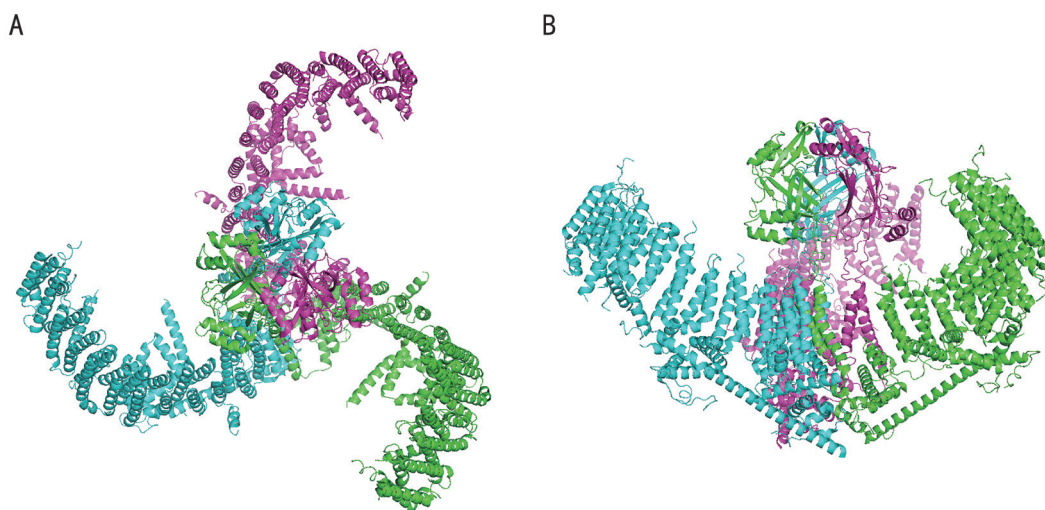
Piezo 蛋白代表了一类全新的脊椎动物机械敏感通道, 与之前已知的离子通道家族缺乏同源性^[3]。人 Piezo1 基因位于染色体 16q24.3, 由 51 个外显子组成, 可编码 2 520 个氨基酸残基; 小鼠 Piezo1 基因位于 8 号染色体上, 包含 53 个外显子, 编码 2 547

个氨基酸残基^[4]。Piezo1 的分子结构非常庞大, 由约 120 万道尔顿的同型寡聚物组成三聚体, 是迄今为止发现的最大质膜离子通道复合物^[5]。

Piezo1 含有 30~40 个跨膜结构域, 是由中心离子传导孔和 3 个外围螺旋桨叶片构成的三聚体结构 (图 1)。3 个叶状结构域在脂质双分子层中向外延伸, 形成一种局部圆顶形状, 该圆顶在细胞中向胞质凸出。这个三聚体结构含有一个位于中心离子传导孔之上的帽状结构域, 在通道失活中起主要作用。因为其三聚体结构的投影范围巨大, 所以研究者推测张力依赖门控的主要来源是投影面积的变化。当对膜施加机械力时, 这个半球圆顶型结构变得更平坦, 即通道-膜系统膨胀^[5]。该结构膨胀后使得中央离子孔道的孔径大小发生改变, 阳离子渗透增加使得膜去极化, 从而感知到精细机械力。Piezo1 蛋白结构的张力依赖性还可能与其他因素有关, 如门控相关的蛋白质-脂质界面的大小、几何形状和化学性质的变化。

1.2 Piezo1离子通道的主要功能作用

Piezo1 是一类固有的非选择性机械敏感离子通道, 表现为功能独立的机械传感器, 其感知压力的灵敏度不随通道密度变化, 这种特性确保了细胞在整个膜上能够均匀地转导力, 从而维持细胞的正常生理功能^[5]。Piezo1 的机械敏感性不需要其他蛋白质或第二信使信号, 可以直接对细胞膜张力变化做出反应。当 Piezo1 受到外界机械刺激时, 开放中心离子通道, 非选择性渗透 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等离子, 对 Ca^{2+} 通透性尤其关键^[6]。



A和B是Piezo1三聚体锐化图。从顶部(A)和侧面(B)多个视角观察, 红色、绿色和蓝色分别代表三个亚基。

图1 Piezo1的冷冻电镜示意图

Piezo1 在哺乳动物的组织和器官中广泛表达, 如血管、内耳和肾脏等。Piezo1 通过感知血流剪切应力影响内皮细胞排列, 促进胚胎脉管系统的发育和重塑^[7]。此外, Piezo1 是内耳机械敏感通道复合体的中心, 参与稳定耳蜗和前庭器官的内毛细胞 (IHC) 和外毛细胞 (OHC) 的功能^[8]。Piezo1 还可以通过感应机械膀胱壁拉伸, 引起 Ca^{2+} 和 ATP 的内流和释放, 作用于相应受体启动排尿反射并促进排尿^[9]。

1.3 Piezo1离子通道的相关调控

1.3.1 Piezo1离子通道的激动剂

2015 年, Patapoutian 实验室筛选出 Piezo1 的第一个激动剂 Yoda1, 但它对 Piezo2 没有明显效果^[10]。深入探究发现, Yoda1 可与 Piezo1 结构中 Yoda1 敏感的亚基结合, 稳定 Piezo1 通道的开放构象, 降低 Piezo1 激活的机械阈值。此外, Yoda1 能增加 Piezo1 的机械敏感性, 并且明显缩短通道的失活时长, 从而导致 Ca^{2+} 内流增加。Yoda1 也可以通过改变通道蛋白周围的脂质环境来发挥作用。2018 年, 肖百龙实验室通过高通量筛选, 鉴定到 Piezo1 的另外两种激动剂 Jedi1 和 Jedi2^[5]。Jedi 通过与 Piezo1 的叶状细胞外侧结构域结合激活 Piezo1, 该结构域包括远端叶片的两个细胞外环和近端的两个亮氨酸残基所构成的关键性机械转导组件, 从而增强 Piezo1 介导的机械激活 (mechanical-activation, MA) 电流。

1.3.2 Piezo1离子通道的抑制剂

肽毒素 GsMTx-4 是已知的特异性机械敏感阳离子通道如 Piezo1/2、TRPC1/6 的抑制剂^[11]。GsMTx-4 通过门控修饰作用, 作用于 Piezo1 蛋白质-膜界面处。钌红 (ruthenium red, RR) 是一种非选择性的机械敏感阳离子通道抑制剂, 其对 Piezo1 表现为电压依赖性阻滞, 可以阻断 Piezo1 诱导的机械激活 MA

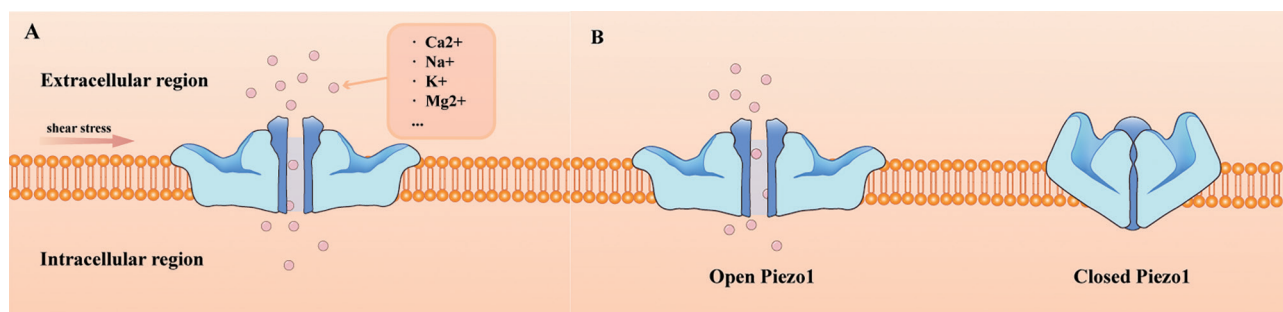
电流^[12, 13]。镧系元素 Gd^{3+} 和 La^{3+} 通过改变阴离子脂质的堆积和侧压来阻断机械敏感通道, 对 Piezo1 表现为非特异阻断^[5]。此外, Polycystin-2 (P2) 可能通过其 N 端结构域与 Piezo1 进行直接或间接的相互作用, 从而削弱细胞膜上机械敏感性通道的活性^[14]。

1.3.3 其他

正常的 Piezo1 通道动力学可以分为三种状态: 打开、关闭和失活^[15] (图 2)。低 pH 值 (≈ 6.3) 会抑制 Piezo1 机械感应电流的产生。研究表明, 质子化能够稳定通道的失活状态 (而不是闭合状态), 这可以限制过量阳离子进入细胞所致的病理改变, 从而形成一种保护机制^[16]。脂肪酸通过改变细胞膜的物理特性 (例如结构紊乱和刚度) 来调节 Piezo1 的机械响应阈值^[5, 12]。高饱和脂肪酸结构可以增加细胞膜的稳定性和硬度, 从而通过提高激活通道所需的机械阈值来抑制 Piezo1。Piezo1 在含有丰富多不饱和脂肪酸 (如 Ω -3 类、 Ω -6 类等) 的质膜中表现出较慢的失活速率和更大的机械电流。此外, STOML3 能够调节机械敏感性离子通道的开关。STOML3 的气孔蛋白结构域可与 Piezo1 的细胞外侧结构域相互作用, 从而使 Piezo1 对机械刺激更加敏感^[16]。

2 Piezo1机械敏感性离子通道在呼吸系统中的作用

呼吸是维持机体新陈代谢和其他功能活动所必需的基本生理过程之一。呼吸系统由上呼吸道 (鼻、咽和喉)、下呼吸道 (气管和支气管) 以及肺构成, 调控着机体与外界环境之间的气体交换过程。机械敏感性离子通道作为哺乳动物的多用途机械换能器, 可以通过感知气流交换刺激来控制呼吸系统的生理过程^[17]。因此, 确定 Piezo1 机械敏感性离



(A) Piezo1离子通道; (B) Piezo1离子通道动力学状态示意图。

图2 Piezo离子通道示意图

子通道在呼吸系统中的作用及生理功能是非常必要的。

2.1 Piezo1离子通道在上呼吸道的研究

上呼吸道由鼻、咽和喉组成,与呼吸、发声以及吞咽等重要生理功能相关。鼻腔位于呼吸道的起始部,包括鼻前庭和固有鼻腔,对吸入空气有润湿、加温、过滤作用,保护下呼吸道不受损害。研究发现,Piezo1在鼻黏膜中广泛表达^[18](图3)。Piezo1主要在下鼻甲和中鼻甲的上皮纤毛层、固有腺体层和血管内皮细胞中表达。鼻黏膜在呼吸过程中感受气流对鼻腔的机械力作用,该过程可能通过激活Piezo1来维持鼻腔的正常生理功能。其次,Piezo1在鼻腔腺体中表达丰富,可能与鼻腺体功能密切相关,进而影响鼻黏膜的生理功能,包括纤毛的维护、有害物质颗粒的黏附及清除等。研究显示,在鼻息肉患者中Piezo1及波形蛋白(Vimentin)表达增加,而上皮标志物钙黏蛋白-E(E-cadherin)表达下降^[18,19]。Piezo1通过调节TGF- β 1参与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关过程^[20](图4)。Piezo1的激活会加剧EMT进程,而EMT是慢性鼻窦炎伴鼻息肉局部组织重塑的关键因素之一。最新研究表明,Piezo1表达增加后通过ERK1/2信号通路下调细胞间紧密连接(tight junction, TJ)蛋白(包括ZO-1、Occludin和Claudin-1)的表达,继而参与鼻

上皮屏障功能障碍^[21]。除此之外,Piezo1在喉部声带区的复层鳞状上皮细胞中阳性表达,提示Piezo1可能参与调节喉反射相关过程^[22]。了解Piezo1在上呼吸道中的表达及功能,对于解释上呼吸道生理机制具有极其重要的意义,这有望为上呼吸道疾病的临床治疗开辟新的途径。

2.2 Piezo1离子通道在下呼吸道的研究

气道上皮是呼吸系统的一道保护屏障,其完整的结构可以保护呼吸器官免受细菌、病毒和部分物理和化学污染物的侵害。这一屏障功能的实现,在很大程度上依赖于气道上皮细胞间由异聚闭合蛋白、闭合小带和闭合蛋白复合物组成的TJ蛋白所形成的密封界面^[23]。研究发现在哮喘小鼠中Piezo1的表达略高于正常小鼠^[24]。进一步对哮喘小鼠特异性敲低Piezo1处理后,发现该过程部分抑制哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中IgM的增加,即Piezo1可能使哮喘模型小鼠气道通透性增加。另外,在使用GsMTx-4(Piezo1抑制剂)或Piezo1特异性siRNA转染后,气道上皮细胞的闭合蛋白、ZO-1或闭合蛋白-18降解减弱,并部分保留了细胞间TJ带的连续性。这表明Piezo1可能通过影响TJ蛋白的降解来调节气道上皮的通透性。此外,通过施加额外压力模拟构建哮喘患者小气道病变模型,在该过程中Piezo1离

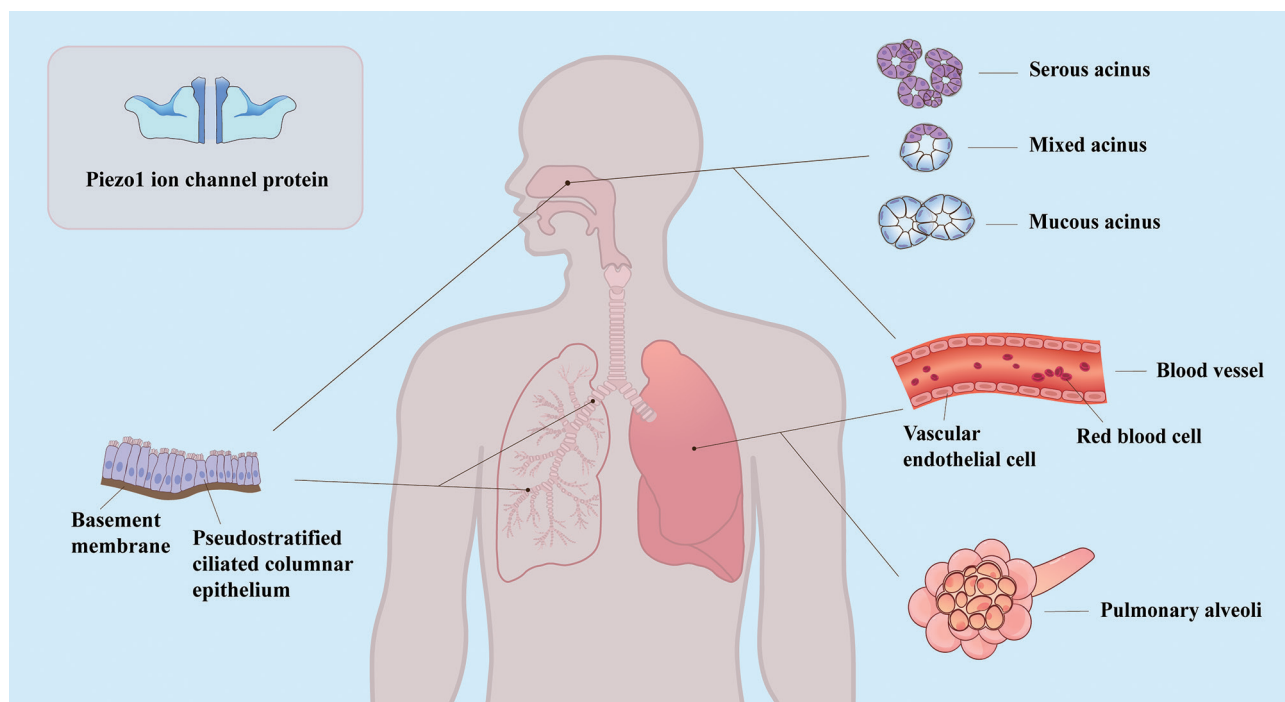


图3 Piezo1在呼吸系统的表达摘要图

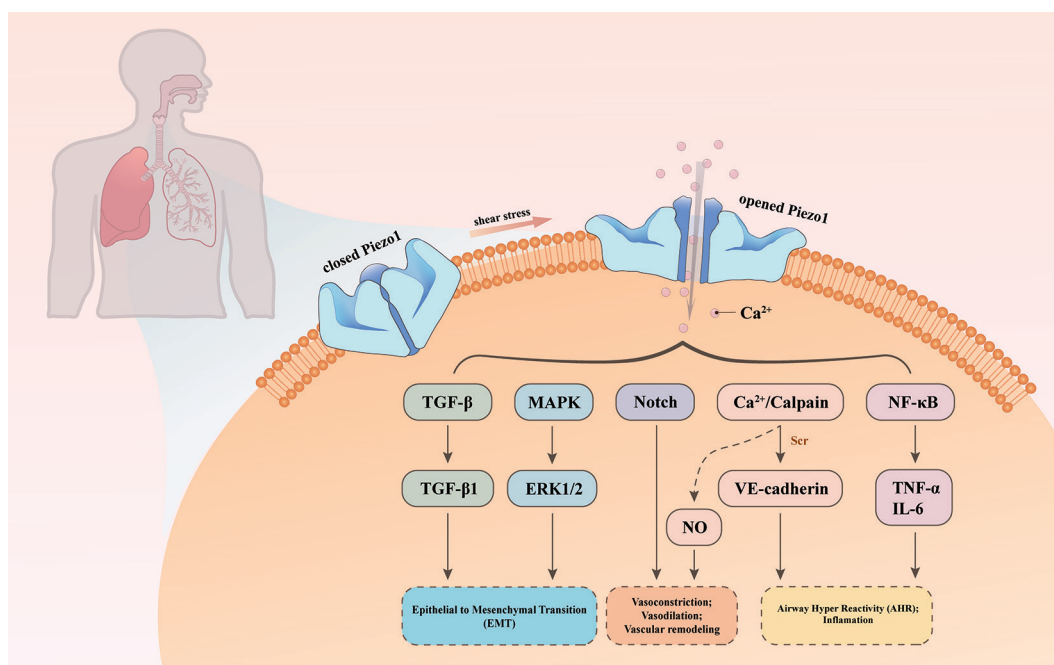


图4 Piezo1调控呼吸系统疾病机制示意图

子通道被激活, 并参与诱导 TJ 功能缺陷和小气道上皮细胞层通透性增加^[25]。此外, 支气管收缩引发的过度拥挤和细胞挤压所导致的上皮损伤是哮喘发生及进展的重要环节。这个过度拥挤作用通过激活 Piezo1 来触发活性鞘氨醇 1- 磷酸 (S1P) 的产生, 进而激活 Rho 介导的肌动蛋白收缩, 使部分细胞从上皮层挤出并发生凋亡^[25, 26]。这些结论可能从上皮功能受损的角度, 为支气管哮喘的控制和治疗提供新的策略。

2.3 Piezo1 离子通道在肺的研究

肺上皮由 I 型肺泡上皮 (ATI) 和 II 型肺泡上皮 (ATII) 组成。ATI 细胞存在于质膜小窝 (细胞膜上的小囊泡结构) 中, 该结构内陷可以响应细胞质膜应力并起到机械力传导作用; ATII 通过板层体 (lamellar bodies, LB) 的 Ca^{2+} 依赖性胞吐作用分泌表面活性物质, 而表面活性剂分泌的最强刺激是肺泡的机械变形^[27], 这些特性似乎都与 Piezo1 息息相关。在质膜小窝中含有一类特殊的小窝蛋白, 其可以感应质膜压力变化而成为重要的质膜传感器。研究发现, 小窝蛋白与肺泡中 Piezo1 的表达定位一致。各种原因导致的肺过度充气可以激活位于 ATI 细胞小窝蛋白中的 Piezo1, 使 Ca^{2+} 内流增加, 再通过 pannexin 半通道触发 ATI 细胞释放 ATP^[28]。该过程产生的 ATP 可以作用于 ATII 细胞的腺嘌呤受体 (P2Y2), 促进肺泡表面活性物质的分泌。此外, ATI

胞内增加的 Ca^{2+} 还能通过缝隙连接作用于 ATII 细胞, 进而刺激 LB 分泌更多肺泡表面活性物质。此外, Piezo1 在肺血管内皮细胞中广泛表达。血液流动和呼吸运动对肺动脉内皮细胞产生的机械力作用, 可以激活动脉内皮细胞中的 Piezo1 离子通道^[29]。在生理条件下, Piezo1 通过增加 Ca^{2+} 内流来促进 NO 的生成, 引起肺血管舒张。然而, 在肺动脉血管平滑肌中, Piezo1 起着相反的调节作用^[30], 即在肺血管平滑肌中表达上调的 Piezo1 离子通道会引起 Ca^{2+} 依赖性信号转导途径 (例如 AKT 和 ERK) 激活和 Norch 配体上调, 导致肺血管收缩和血管重塑。

当肺组织受到破坏, 如炎症、损伤、电离辐射时, 往往会通过一系列病理生理机制增强肺组织的机械牵张作用, 使得 Piezo1 表达增加^[17]。Piezo1 在特发性肺动脉高压患者的肺血管内皮和平滑肌细胞中表达增加, 推测其可能在肺动脉发生与发展中发挥重要的致病作用^[6]。当肺微血管压力升高时, Piezo1 被激活, 促进内皮细胞钙黏蛋白的降解, 使肺血管处于高通透状态, 从而引发肺水肿。有趣的是, 在通气相关肺损伤患者中, Piezo1 可以通过反馈调节方式稳定血管内皮钙黏蛋白的黏附作用来增强肺血管内皮细胞结构的完整性, 从而保护肺内皮屏障功能^[31]。该过程具体机制为 Piezo1 在内皮细胞中被激活后诱导其下游分子 calpain (半胱氨酸蛋白酶) 切割 Src 激酶, 抑制 Src 激酶介导的 VE- 钙

黏蛋白 (vascular endothelial cadherin) 在 Y685 和 Y658 处的磷酸化, 从而减少内皮黏附连接蛋白的内化和降解^[32]。最新研究表明, 机械敏感性离子通道可以感知免疫细胞所受的机械应力, 进而影响相关的免疫应答过程。Piezo1 离子通道的激活可以抑制由肺 II 型先天淋巴样细胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 所驱动的 2 型炎症反应并减轻气道高反应症状^[33]。其具体机制与 Piezo1 在 ILC2s 代谢过程中的负调节作用有关。Piezo1 的表达上调后, Piezo1 可以通过 KLF2 (Krüppel-like factor 2) 依赖的途径抑制 ILC2s 细胞因子的分泌。此外, Piezo1 离子通道参与巨噬细胞极化和对微环境的刚度感知^[34]。肺内浸润的巨噬细胞可以通过 Piezo1 感知周围环境机械刺激信号并做出反应。Piezo1 通过调节 NF- κ B 信号通路以及增加促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6) 的表达水平加剧炎症反应, 而敲低 Piezo1 可以减轻巨噬细胞炎症和增强伤口愈合反应。肺纤维化疾病的发生发展与 TGF β 通路激活的 EMT 密不可分。研究者通过 12Gy 电离辐射 (ionizing radiation, IR) 构建肺纤维化模型, 发现经 IR 处理后 Piezo1 在大鼠 ATII 细胞中表达增加, 引起胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 继而通过 HIF-1 α 进一步增加 TGF- β 1 表达并导致 EMT^[24]。

综上, Piezo1 参与肺泡表面活性物质释放与肺血管收缩、舒张及血管重塑等生理过程, 也参与调控肺动脉高压、肺炎和肺纤维化等肺疾病的发生发展。未来关于 Piezo1 的研究应进一步深入, 以期为肺部疾病的诊断和治疗提供新的策略和靶点。

3 总结和展望

Piezo1 离子通道作为一种独特的机械应力传感器, 能够响应多种外界机械力, 进而维护相应组织和器官的结构及功能。在机体进行气流交换的过程中, 呼吸道和肺不断感受空气和周边组织所施加的反复拉伸的机械力。这种机械应力能够激活 Piezo1 离子通道, 进而调控细胞内的信号转导和生物学过程。

在呼吸道上皮及肺上皮细胞中, Piezo1 有助于维持呼吸上皮和肺上皮的完整性, 其参与呼吸上皮的黏液分泌、调节肺泡液体的清除与上皮屏障功能。Piezo1 参与肺血管收缩与舒张以及调控高血流量导致肺动脉高压相关的肺血管重塑。在肺动脉平滑肌细胞中, Piezo1 通过促进细胞增殖、迁移等过程, 参与血管壁的增厚; 在肺内皮细胞中, Piezo1 可影

响血管内皮的完整性及功能, 进而共同促进肺血管重塑和内皮功能障碍。Piezo1 影响肺巨噬细胞吞噬功能和炎症因子释放。正常情况下, 表达较低的 Piezo1 对巨噬细胞吞噬功能有一定抑制作用; 而过度表达的 Piezo1 会增强其吞噬功能及促炎因子的释放, 进而加剧肺部的免疫反应和炎症过程。在 ILC2s 中, Piezo1 抑制 ILC2s 的代谢和功能活动, 进而减轻肺部的免疫反应和炎症过程。当 Piezo1 缺乏时, ILC2s 分泌的 IL-5、IL-6 和 IL-13 等细胞因子水平升高, 其炎症和增殖相关通路等也显著上调。

当前对于 Piezo1 的调节机制仍不够深入, 特别是在咽、喉和气管等呼吸系统部位的研究相对较少, 许多问题有待进一步探索, 例如 Piezo1 在呼吸系统不同类型细胞中的具体作用机制, 其在相关疾病中的精确角色等。动物模型在病理机制和疾病表型方面与人类疾病存在相似性, 如肺动脉高压模型中肺动脉平滑肌细胞和内皮细胞中 Piezo1 作用的异质性与人类相似。然而, 动物模型与人类在生理和病理方面存在物种差异, 人类疾病更为复杂, 且不同动物模型各有局限, 如肺动脉高压模型无法完全模拟人类疾病慢性进展过程和临床症状多样性。

Piezo1 激动剂 / 抑制剂在呼吸系统疾病治疗方面展现出广泛的应用前景。例如, Yoda1 等激动剂可调节肺动脉平滑肌和内皮细胞的活性, 抑制血管重塑, 有望治疗肺动脉高压。同时, 调节 Piezo1 活性可能减轻哮喘和过敏性疾病症状。然而, 目前这些药物在选择性和特异性方面存在一定局限性, 可能会对其他离子通道或细胞功能产生非特异性影响, 导致副作用。此外, 如何将 Piezo1 激动剂 / 抑制剂有效地递送至靶细胞或组织, 并保证其在体内的稳定性和生物利用度, 也是需要解决的关键问题。不同患者对 Piezo1 激动剂 / 抑制剂的反应可能存在差异, 受到遗传背景、疾病状态、其他合并用药等因素的影响, 且长期使用这些药物的安全性需要进一步评估。

目前, 关于 Piezo1 的研究多集中在基础层面, 临床研究相对较少。未来, 需要进一步探索 Piezo1 在呼吸系统疾病中的临床可观察指标, 以确定其作为疾病诊断标志物和治疗靶点的可行性。这将为呼吸系统疾病的诊断和治疗提供更为精准和有效的方案, 从而提高患者的治疗效果和生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Mulhall EM, Gharpure A, Lee RM, et al. Direct

- observation of the conformational states of PIEZO1. *Nature*, 2023, 620: 1117-25
- [2] Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*, 2020, 587: 567-76
- [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] Tang H, Zeng R, He E, et al. Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1 (Piezo1): a promising therapeutic target and its modulators. *J Med Chem*, 2022, 65: 6441-53
- [5] Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 886-903
- [6] Lai A, Cox CD, Chandra Sekar N, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2022, 97: 604-14
- [7] Coste B, Delmas P. PIEZO ion channels in cardiovascular functions and diseases. *Circ Res*, 2024, 134: 572-91
- [8] Lee J H, Perez-Flores M C, Park S, et al. The Piezo channel is a mechano-sensitive complex component in the mammalian inner ear hair cell. *Nat Commun*, 2024, 15: 526
- [9] Yuan X, Zhao X, Wang W, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications in the kidney. *Acta Physiol (Oxf)*, 2024, 240: e14152
- [10] Lacroix JJ, Botello-Smith WM, Luo Y. Probing the gating mechanism of the mechanosensitive channel Piezo1 with the small molecule Yoda1. *Nat Commun*, 2018, 9: 2029
- [11] Jiang Z, Chen Z, Xu Y, et al. Low-frequency ultrasound sensitive Piezo1 channels regulate keloid-related characteristics of fibroblasts. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11: e2305489
- [12] Zhou Z, Martinac B. Mechanisms of PIEZO channel inactivation. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 14113
- [13] Thien ND, Hai-Nam N, Anh DT, et al. Piezo1 and its inhibitors: overview and perspectives. *Eur J Med Chem*, 2024, 273: 116502
- [14] Lee TC, Moulvi A, James J L, et al. Multi-scale modelling of shear stress on the syncytiotrophoblast: could maternal blood flow impact placental function across gestation? *Ann Biomed Eng*, 2023, 51: 1256-69
- [15] Bae C, Gottlieb PA, Sachs F. Human PIEZO1: removing inactivation. *Biophys J*, 2013, 105: 880-6
- [16] Bae C, Sachs F, Gottlieb PA. Protonation of the human PIEZO1 ion channel stabilizes inactivation. *J Biol Chem*, 2015, 290: 5167-73
- [17] Migulina N, Kelley B, Zhang EY, et al. Mechanosensitive channels in lung health and disease. *Compr Physiol*, 2023, 13: 5157-78
- [18] 李雪梅, 徐新运, 顾亚军, 等. Piezo1在人鼻黏膜及鼻息肉组织中的表达与临床意义. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36: 241-5
- [19] 舒龙兰, 刘怡君, 熊攀辉, 等. Piezo1在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及意义. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37: 886-90+896
- [20] Shu L, Zheng B, Liu Y, et al. Piezo1 regulates TGF- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Mol Immunol*, 2024, 175: 63-73
- [21] Liu S, Wu J, Meng L, et al. Piezo1-induced nasal epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *Inflammation*, 2025, 48: 2824-36
- [22] Foote AG, Tibbetts J, Bartley SM, et al. Localization of TRPV3/4 and PIEZO1/2 sensory receptors in murine and human larynges. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2022, 7: 1963-72
- [23] Saito AC, Higashi T, Chiba H. Tight-junction strand networks and tightness of the epithelial barrier. *Microscopy (Oxf)*, 2023, 72: 213-25
- [24] Zheng M, Borkar NA, Yao Y, et al. Mechanosensitive channels in lung disease. *Front Physiol*, 2023, 14: 1302631
- [25] Figueiredo IAD, Ferreira SRD, Fernandes JM, et al. A review of the pathophysiology and the role of ion channels on bronchial asthma. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1236550
- [26] Bagley DC, Russell T, Ortiz-Zapater E, et al. Bronchoconstriction damages airway epithelia by crowding-induced excess cell extrusion. *Science*, 2024, 384: 66-73
- [27] Huang J Q, Zhang H, Guo X W, et al. Mechanically activated calcium channel PIEZO1 Modulates radiation-induced epithelial-mesenchymal transition by forming a positive feedback with TGF- β 1. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 725275
- [28] Wang J, Hu K, Cai X, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 18-32
- [29] Knoepf F, Abid S, Houssaini A, et al. Piezo1 in PASMCs: critical for hypoxia-induced pulmonary hypertension development. *Circ Res*, 2025, 136: 1031-48
- [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] Liu G, Dong BB, Devanarayana S, et al. Emerging roles of mechanosensitive ion channels in ventilator induced lung injury: a systematic review. *Front Immunol*, 2024, 15: 1479230
- [32] 周能, 张实, 李涵, 等. Piezo1在肺部疾病的研究进展. *临床肺科杂志*, 2022, 27: 1597-601
- [33] Hurrell BP, Shen S, Li X, et al. Piezo1 channels restrain ILC2s and regulate the development of airway hyperreactivity. *J Exp Med*, 2024, 221: e20231835
- [34] Tang Y, Zhao C, Zhuang Y, et al. Mechanosensitive Piezo1 protein as a novel regulator in macrophages and macrophage-mediated inflammatory diseases. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149336