

文章编号: 1004-7220(2024)01-0178-07

新型力学敏感性离子通道 Piezo1 在心脏纤维化中的研究进展

李燕玲^{1,2}, 王刚¹, 鄢文婷¹, 黄愿¹, 谢萍^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 心内科, 兰州 730000)

摘要: 心脏纤维化参与各种心脏疾病发生发展进程, 持续进展可导致心脏结构重塑和功能障碍, 增加心血管疾病的死亡风险。新型的力学敏感性离子通道 Piezo1 可将精细的力传感器与调节 Ca^{2+} 内流结合起来, 参与细胞的力学转导, 从而调控细胞生物功能, 开辟了细胞力学转导研究的新领域。近年来研究表明, 心肌损伤后发生的生物力学改变, 可诱导心脏细胞中 Piezo1 表达上调并介导钙稳态失衡, 在心脏纤维化正反馈环路中扮演着重要角色。本文对 Piezo1 参与调控心脏纤维化的理论基础及相关研究进行综述, 并对 Piezo1 通道有望成为抗纤维化治疗的新靶点进行讨论, 以期为中心纤维化的防治提供新的研究视野。

关键词: 力学敏感性离子通道; Piezo1; 力学转导; 心脏纤维化

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.01.026

Research Progress on the Novel Mechanosensitive Ion Channel Piezo1 in Cardiac Fibrosis

LI Yanling^{1,2}, WANG Gang¹, YAN Wenting¹, HUANG Yuan¹, XIE Ping^{1,2}

(1. School of Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Cardiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract: During the occurrence and development of various heart diseases, continuous deterioration of myocardial fibrosis leads to remodeling and dysfunction of the cardiac structure. As a newly discovered mechanically sensitive ion channel, Piezo1 has opened up a new field of research on cellular mechanical transduction. Piezo1 combines a fine force transducer with Ca^{2+} influx and participates in the regulation of cellular mechanical transduction, thereby regulating cellular biological functions. Recent studies have shown that the biomechanical changes induced by myocardial injury regulate the expression of Piezo1 in cardiomyocytes and cause an imbalance in calcium homeostasis, which plays an important role in the positive feedback loop of myocardial fibrosis. This review summarizes the theoretical basis and related studies of Piezo1 in regulating cardiac fibrosis and suggests that the Piezo1 channel may become a new target for the treatment of cardiac fibrosis, thereby providing a new research horizon for the prevention and treatment of cardiac fibrosis.

Key words: mechanosensitive ion channel; Piezo1; mechanotransduction; cardiac fibrosis

心脏纤维化是多种心脏疾病最后阶段的特征性病理改变, 通常表现为正常心肌细胞 (cardiac

myocytes, CM) 减少, 心脏成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 异常增殖及分化, 细胞外基质

收稿日期: 2023-04-17; 修回日期: 2023-05-22

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81860047), 甘肃省自然科学基金项目 (22JR5RA665)

通信作者: 谢萍, 主任医师, 博士生导师, E-mail: pingxie66@126.com

(extracellular matrix, ECM) 沉积及胶原蛋白比例失衡。其持续进展可增加心肌僵硬,引起心脏结构重构及电重构,最终导致心力衰竭、心肌电生理紊乱及心律失常,甚至发生猝死^[1]。目前尚无针对心脏纤维化的特异性检查手段和成熟有效的防治药物,研究主要集中在促纤维化信号通路的抑制以及抗纤维化途径的激活两方面。因此,积极探索心脏纤维化的病理生理机制,探寻防治心脏纤维化的新靶点,具有重要的理论和临床意义。

心脏纤维化与细胞力学微环境关系密切。研究发现,生物力学刺激通过力学信号转导调控细胞生物功能,促进心脏纤维化的发生发展^[2]。力学转导是指细胞将不同类型的力学信号转化为电化学信号参与机体病理生理状态,而完成这一重要功能需要依赖细胞膜的力学感受器^[3]。细胞膜力学感受器主要包黏附受体和力学敏感性离子通道两大类。大量研究表明,在心肌中以整合素和钙黏蛋白为代表的黏附受体、瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)为代表的力学敏感性离子通道广泛参与心脏纤维化的进程^[4]。Piezo1 通道是 Coste 等^[5]在 2010 年发现的一种新型的力学敏感性阳离子跨膜通道蛋白,尤其对 Ca^{2+} 敏感,可以将精细的力传感与调节 Ca^{2+} 内流结合起来,参与细胞的力学信号转导,从而调控细胞生物功能。该通道自发现以来,备受多学科领域研究者的广泛关注,被视为力学与生化信号之间的重要连接。近年研究表明,心脏细胞膜上 Piezo1 通道蛋白的异常表达及其介导的钙稳态失衡在心脏纤维化的级联反应中发挥着关键作用^[6]。本文重点就 Piezo1 通道参与调控心脏纤维化的理论基础及相关研究进行归纳总结,以期为中心纤维化的防治提供新的研究视野和理论依据。

1 心脏纤维化与细胞力学微环境

1.1 心脏细胞在心脏纤维化中的作用

心肌是由占心脏细胞总数量 1/3 的正常心肌细胞和 2/3 的间质细胞组成,其中 CFs 是最常见的间质细胞。心脏纤维化是以正常心肌细胞减少、CFs 增生、胶原蛋白比例失调及排列紊乱,以及 ECM 过度沉积为特征,致使心肌顺应性下降、刚度增加,最终导致心脏不同程度的组织和结构破

坏^[7]。现阶段研究认为,活化的 CFs 是心脏纤维化的中心效应细胞,当心脏遭受各种类型的损伤时,CFs 持续增殖并分化为心肌成纤维细胞(cardiac myofibroblasts, CMFs),后者不仅分泌大量 ECM 造成基质硬度增加,还可以分泌各种纤维化因子加速心肌僵硬,进一步改变整个细胞的力学性能,成为促进心脏纤维化的核心机制^[8]。此外,心脏损伤后分泌大量的促炎因子,IL-6 是一种可由 CM 产生的多效应细胞因子,敲除 IL-6 可以改善主动脉弓狭窄诱导的小鼠左室肥厚及心肌纤维化^[9]。另有研究证实,IL-6 也可由 CFs 产生,通过旁分泌效应促进 CM 肥大^[10],表明 IL-6 在心肌肥厚中介导了 CM 和 CFs 的串扰,从而促进心脏肥厚和心肌纤维化。跳动的心脏使得心脏细胞时刻感受到不同类型力的变化,当心肌发生应激或损伤时,这种力学微环境变化更为明显,通过力学信号转导途径促进心脏纤维化基因的过表达,维持并加重心脏纤维化的恶性循环。

1.2 心脏细胞力学微环境

心脏搏动产生的周期性拉伸力改变以及细胞基质硬度,是心脏力学微环境中被广泛关注的力学因素^[11]。正常心脏组织细胞所承受的非均匀和多轴应变约 10%,频率约为 1 Hz,在高血压、心肌梗死等疾病状态下,这些应变约增加 15%,而且心脏细胞所受到的周期性拉伸力也会有不同程度的改变^[12]。研究表明,相比各向同性的等轴应变力作用,给 CFs 施加不同方向和程度的拉伸力,会显著增加 CFs 的增殖活化水平,加速心脏纤维化进程^[13]。此外,CFs 可响应多个力学敏感性离子通道,其中 TRPV4 是被研究最为广泛的力学敏感性感受器。剪切、拉伸等细胞外力可以直接激活 TRPV4 通道,也可通过激活整合素或细胞膜其他力学信号分子间接诱导 TRPV4 通道开放^[14]。Adapala 等^[15]利用不同硬度的生物凝胶培养基,证实 TRPV4 能够感受 ECM 硬度变化而诱导 CFs 活化参与心脏纤维化,其机制可能与介导 Ca^{2+} 内流增加 Rho/ROCK 的活性,并通过 MRTF-A 诱导 CFs 活化有关。另有研究揭示,TRPV4 在高糖培养的 CM 和 CFs 中表达均显著上调,通过激活 TGF- β 1/Smad3 信号通路介导糖尿病心肌纤维化,而 TRPV4 拮抗剂可抑制 CFs 增殖活化,降低胶原蛋白合成从而缓解糖尿病诱导的

心肌纤维化^[16]。综上所述,本文认为,ECM的僵硬程度改变了整个细胞的力学特性,反过来力学特性变化则会导致CFs活化为CMFs,进一步分泌胶原蛋白提高基质硬度,使得心脏纤维化进入正反馈的恶性循环周期。但是针对不同心脏疾病、不同心脏部位、不同类型的细胞,各种力学信号如何直接或间接通过新型的力学通道Piezo1进行力学信号转导并参与心脏纤维化的作用机制,仍需要开展大量研究进一步深入阐释。

2 Piezo1通道的结构及激活机制

2.1 Piezo1通道的结构概述

新近发现的Piezo1离子通道是一种独特的巨大跨膜蛋白,具有114条跨膜片段,由于其独特的序列模式,它和其他已知的力学敏感蛋白均不具有序列同源性,这也是首次在哺乳动物中发现的进化保守的力学门控非选择性阳离子通道^[17]。Zhao等^[18]在原有研究基础上,利用高分辨率冷冻电子显微镜进一步解析了Piezo1的三维结构特征和门控机制,为理解Piezo1工作的机理提供了核心支持。Piezo1通道外形结构呈类似三叶螺旋桨形状的三聚体,由1个中央孔道和3个互成120°角的外周扩展翼组成。中央孔部分由外螺旋、C端胞外结构域、内螺旋和C端胞内结构域组织。其顶部上方的C端胞外结构域形成带有负电荷残基的“帽”结构,控制离子的通透特性,决定了阳离子(更偏向Ca²⁺)入孔道而非阴离子。3个外周扩展翼的侧面向上,有助于感知力学信号的变化,主要是感知力变化后以杠杆原理传递到中央孔道,从而打开中心孔介导阳离子内流完成力学信号转导。已有研究显示,Piezo1基因缺失将导致细胞无法通过力学敏感性离子通道感受外界力学信号变化,从而影响其结构和功能,导致心血管疾病的发生^[19]。

2.2 Piezo1通道的激活机制

随着膜片钳技术和冷冻电镜技术的发展,Piezo1通道力学激活机制的基本原理已经有了被广泛认可的解释。有研究团队发现,在Piezo1关闭构象中,3个外周扩展翼围绕中央孔道,使得整个通道及附近的磷脂双分子层弯曲成穹顶状,由此提出了“膜穹顶激活机制”^[20-21]。该研究团队进一步合作,并使用高速原子力显微镜精准定量地描绘Piezo1

膜穹顶机制:受力时膜穹顶变平,力撤走后穹顶恢复,可能与离子通透孔道开放有关^[22],但仍需进一步多学科研究证实。研究发现,Piezo1能够响应各类力信号(如细胞压痕、剪切力、膜拉伸、基质刚度及组织渗透压等)通过直接的膜张力进行门控,即任何改变细胞膜张力的生物力学信号,在理论上都可激活Piezo1通道完成力学转导功能^[23-24]。Syeda等^[25]利用人造脂质双分子层实验揭示,Piezo1对力学信号的敏感性是固有的,不需要依赖任何其他辅助蛋白或细胞骨架进行力的传递。此外,细胞骨架的重组及牵拉可在一定程度上激活Piezo1离子通道开放,推测可能影响了中央孔道的构象发生变化;反过来,细胞骨架对Piezo1通道具有特定的保护作用^[26]。同样,Piezo1通道也可独立于力而被激活。Servin-Vences等^[27]研究发现,Piezo1通道在某种特定情况或疾病下,可切换到纯电压门控模式影响细胞膜电位,阳离子外流可解除Piezo1的失活状态使其开放,表明存在电压门控模式。

尽管Piezo1不需要其他蛋白就可以完成力学转导功能,但Piezo1与其他蛋白的相互作用可能通过直接的物理联系,或力学环境改变间接调控Piezo1功能。研究发现,肌浆网钙离子ATP酶(SERCA)与Piezo1之间的相互作用通过免疫共沉淀和荧光共定位得到确认,并由此影响内皮细胞迁移^[28]。此外,最早通过高通量筛选出Piezo1的特异性激动剂Yoda1,可以显著提高Piezo1对力的敏感性^[29]。随后筛选得到的Jedi1/2是另一种Piezo1激动剂,可提高Piezo1的力学敏感性,且效果可与Yoda1叠加,推测其作用位点可能Yoda1不同^[30]。因此,Piezo1通道本身的力学特性、互作蛋白以及小分子药物,都为进一步探索Piezo1在心脏纤维化中的调控作用提供了重要信息。

3 Piezo1通道在心脏纤维化中的作用及调控机制

相关研究报道,Piezo1主要在内皮细胞和平滑肌细胞中表达,并在血管力学生物学中发挥关键作用,对其在心脏疾病中的研究还只是在起始阶段^[31]。目前已有研究证明,Piezo1在心肌细胞和心脏成纤维细胞中均有表达,并形成异常的力学反馈回路,不断促进心脏纤维化病程进展^[32]。

3.1 心肌细胞 Piezo1 表达与心脏纤维化

心脏损伤后发生的应力改变,可诱导心肌细胞中 Piezo1 表达上调并介导 Ca^{2+} 内流,引起细胞内钙超载参与心肌纤维化进程。Jiang 等^[33] 研究揭示,拉伸力可诱导心肌细胞膜 Piezo1 通道开放,引起细胞外 Ca^{2+} 内流,激活线粒体 Rac1-NOX2 信号通路,产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),继而激发 Ca^{2+} 从内质网释放引起钙超载,由于两者之间相互诱导形成正反馈机制导致恶性循环,进而促进心肌纤维化重构;该研究还发现,小鼠心脏特异性敲除或过表达 Piezo1,亦可引发 Ca^{2+} 和 ROS 表达失衡,最终导致心肌病及心律失常发生。Liang 等^[34] 构建心肌梗死诱导心力衰竭动物模型,结果显示, Piezo1 在该模型心肌细胞中表达明显上调,并介导细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活下游 MAPK/ERK 5 和 MAPK/ERK1/2 信号通路,调节心肌细胞凋亡参与心力衰竭发生。同样, Zhang 等^[35] 研究表明,位于心肌细胞 T 小管和闰盘的 Piezo1 是细胞膜重要的力学传感器,在压力负荷诱导的肥厚心肌小鼠及肥大大心肌细胞模型中,均检测到 Piezo1 表达上调,更重要的是发现心脏特异性 Piezo1 敲低小鼠病理性心肌肥厚进展缓慢,且心肌重塑及心肌纤维化减轻,推测原因与 Piezo1 介导 Ca^{2+} 内流激活钙蛋白酶/钙调磷酸激活,促进心肌细胞肥大及纤维化有关。此外, Yu 等^[36] 研究进一步证实,压力负荷诱导的肥厚性心肌小鼠模型中, Piezo1 表达显著上调,介导 Ca^{2+} 内流,激活另一力学敏感蛋白 TRPM4 引起 Na^{+} 内流,进而驱动细胞膜钠钙转运体 ($\text{Na}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX) 开放, Ca^{2+} 大量进入细胞内造成钙超载,继而激活 CaMK II-HDC4-MEF2 信号通路诱导心肌肥厚及心肌纤维化发生,其机制与 Piezo1 通道激活引起 Ca^{2+} 内流进而触发 TRPM4 通道病理性放大钙超载继续响应力学压力信号有关。上述研究表明,各种力学信号可直接激活 Piezo1 通道,亦可间接偶联其他互作蛋白,介导心肌细胞钙稳态失衡,参与心脏纤维化进展。Piezo1 在心肌细胞中的研究结果令人兴奋之余,研究者逐渐将视角转移到心脏成纤维细胞。

3.2 心脏成纤维细胞 Piezo1 的表达与心脏纤维化

鉴于 CFs 在心脏纤维化中的关键作用,更多的研究开始关注 Piezo1 在 CFs 中的表达及调控,以期

探寻基于 Piezo1 的抗纤维化新靶点。Blythe 等^[37] 的研究证实, Piezo1 在小鼠原代 CFs 中的表达水平与内皮细胞相似,通过拉伸力或特异性 Yoda1 均可诱导 Piezo1 通道开放,介导 Ca^{2+} 内流激活 P38 MAPK 信号通路诱导 IL-6 分泌,最终促进心肌肥大及心肌纤维化发生。心肌牵拉分泌的脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, Nppb) 被认为与心力衰竭密切相关。Ploeg 等^[38] 研究表明, Yoda1 特异性激动 Piezo1 可使 Nppb 表达显著增加,并诱导 CFs 活化分泌大量 ECM 增加心肌硬度,而沉默 Piezo1 的 CFs 可显著降低拉伸力诱导的 Nbbp 表达,进一步证明 Piezo1 是拉伸诱导 CFs 分泌 Nbbp 参与心肌纤维化重塑的重要媒介。Emig 等^[39] 的研究进一步揭示了 Piezo1 有助于调控人 CFs 的基质硬度和力学特性。其通过原子力显微镜观察到, Piezo1 过表达的人心房成纤维细胞 ECM 硬度明显增加,而 siRNA-Piezo1 的 CFs 弹性模量明显降低,即 ECM 硬度降低。该研究强调了 Piezo1 在诱导 ECM 硬度方面的作用,推测与 Ca^{2+} 内流增加及细胞骨架重构有关。

心房扩张纤维化是心房颤动重要临床特性,这也突出了牵张力在房颤病理生理学中的重要性,而细胞内钙超载又与心房颤动的发生发展息息相关,从而 Piezo1 与房颤心律失常之间的关系引起人们的逐渐关注。Jakob 等^[40] 研究发现,正常人心房 CFs 中至少存在 Piezo1 和大电导钙激活钾通道 (big-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel, BK_{Ca}) 两种力学敏感性离子通道,从持续房颤患者中分离的心房 CFs 中的 Piezo1 的表达水平明显高于正常窦性心律患者, BK_{Ca} 的表达并未上调,进一步的力学拉伸实验显示,两种通道蛋白均表达上调,考虑 BK_{Ca} 表达可能依赖于拉伸力激活 Piezo1 通道介导的 Ca^{2+} 内流,且该研究并未检测到这两种离子通道免疫共沉淀,意味着两者之间仅存在功能联系,并无直接结构相关性,这一重大发现揭示了心脏成纤维细胞 Piezo1 在心房纤维化及房颤心律失常中的重要作用。此外,刘慧意等^[41] 利用课题组自行研制的加压装置,将小鼠 CFs 置于不同压力下培养,发现在高静水压力作用下 Piezo1 表达呈压力依赖性上调,激活 Scr 激酶,增加了 CoII A1/3A1 及 MMP 的分泌,促进心房纤维化,参与房颤的发生和维持。

综上所述,不管是对细胞直接作用的外源性应

力,还是各种因素导致细胞膜结构变化而引起内源性应力的改变,均可激活 Piezo1 通道完成力学信号转导,参与心脏纤维化的发生发展进程,从而提示 Piezo1 可能是靶向调控心脏纤维化的新型候选靶点。

4 Piezo1:抗心脏纤维化治疗新靶点

心脏细胞所处的力学环境随着心脏的跳动在不断发生变化。当疾病出现时,这种力学环境的变化会更加明显。现阶段,靶向力学信号转导作为治疗心血管疾病的潜在策略备受关注。越来越多的研究表明,各种力学信号(拉伸力、剪切力及基质硬度)刺激 Piezo1 异常表达介导 Ca^{2+} 内流,并形成异常的力学反馈回路促进心脏纤维化进展。有研究显示,在较硬的基质上培养 CFs,细胞膜张力改变激活 Piezo1 通道介导 Ca^{2+} 内流,增加的 Ca^{2+} 内流进一步促进肌动蛋白重组、ECM 重塑,继而促进 CFs 活化为 CMFs,持续分泌大量 ECM 增加基质硬度,如此循环导致心肌纤维化恶性重构^[42]。Bartoli 新近报道^[43],Piezo1 功能获得性突变会启动心脏重塑,增加了 Piezo1 介导的 Ca^{2+} 内流,激活下游 p38 信号通路和 IL-6 分泌,增加 III 型胶原表达最终造成心肌肥大及心肌纤维化。此外,Emig 等^[39]研究表明,Piezo1 上调了下游分子黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的表达,然后通过旁分泌的方式将 IL-6 传递给其他细胞,使细胞得以适应周围力学环境,以此发生表型改变,分泌更多胶原和 ECM,进一步加重心脏纤维化病程。以上研究结果表明,Piezo1 广泛分布于心肌细胞及心肌成纤维细胞,在心肌纤维化病程中影响多种下游信号分子表达水平,在力学信号介导的心脏纤维化中具有关键作用(见图 1)。因此,Piezo1 有可能作为新的药物作用靶点来治疗心脏纤维化。

5 总结与展望

Piezo1 可能在心脏细胞生物学中发挥重要作用。因此,通过假设 Piezo1 参与心肌细胞的钙稳态失衡、心脏成纤维细胞的活化和不受控制的 ECM 过度生成,似乎可以预测,精准靶向 Piezo1 并中断驱动心脏纤维化慢性进展的前馈链条,而不是广泛地改变下游信号通路,这可能是阻止心脏纤维化进展的新线索和新方法。尽

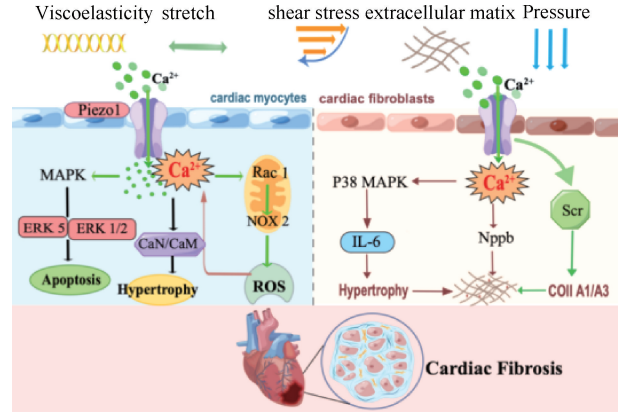


图 1 Piezo1 在心脏纤维化中的作用机制

Fig. 1 Possible mechanism of Piezo1 in cardiac fibrosis

管这是一个非常诱人的前景,但这些观察结果仍处于早期阶段,需要进行更多的研究来更深入了解新型 Piezo1 通道在心脏纤维化进程中的潜能及作用。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:李燕玲负责选题、论文设计及撰写;王刚、黄愿协助资料收集;鄢文婷负责图表制作;谢萍负责论文指导及修改。

参考文献:

- [1] CZUBRYT MP, HALE TM. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets [J]. Cell Signal, 2021, 85: 110066.
- [2] 程玥, 魏子淞, 陈燕, 等. 病理性基质刚度对心肌成纤维细胞活化的影响[J]. 医用生物力学, 2021, 36(S1): 65.
- [3] GAROFFOLO G, PESCE M. Mechanotransduction in the cardiovascular system: From developmental origins to homeostasis and pathology [J]. Cells, 2019, 8(12): 1607.
- [4] 施雯, 陈亨, 陈宇潇, 等. 心脏纤维化中力学信号转导的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 24-33.
- [5] 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.
- [6] BEECH DJ, KALLI AC. Force sensing by piezo channels in cardiovascular health and disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(11): 2228-2239.
- [7] FRANGOIANNIS NG. Cardiac fibrosis [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6): 1450-1488.
- [8] FRANGOIANNIS NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic

- opportunities [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70-99.
- [9] KUMAR S, WANG G, ZHENG N, *et al.* HIMF (hypoxia-induced mitogenic factor)-IL (interleukin)-6 signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): 1058-1070.
- [10] KRAFT L, ERDENESUKH T, SAUTER M, *et al.* Blocking the IL-1 β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(2): 11.
- [11] STEWART L, TURNER NA. Channelling the force to reprogram the matrix: Mechanosensitive ion channels in cardiac fibroblasts[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 990.
- [12] NGUYEN-TRUONG M, WANG Z. Biomechanical properties and mechanobiology of cardiac ECM[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1098: 1-19.
- [13] 赵东良, 谭文长. 心脏重塑过程中的心肌力学研究[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 261.
- [14] ZHAN L, LI J. The role of TRPV4 in fibrosis [J]. *Gene*, 2018, 642: 1-8.
- [15] ADAPALA RK, THOPPIL RJ, LUTHER DJ, *et al.* TRPV4 channels mediate cardiac fibroblast differentiation by integrating mechanical and soluble signals [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 54: 45-52.
- [16] JIA X, XIAO C, SHENG D, *et al.* TRPV4 mediates cardiac fibrosis via the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway in diabetic rats [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(5): 492-499.
- [17] SONG S, ZHANG H, WANG X, *et al.* The role of mechanosensitive Piezo1 channel in diseases[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2022, 172: 39-49.
- [18] ZHAO Q, ZHOU H, CHI S, *et al.* Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 487-492.
- [19] RIDONE P, VASSALLI M, MARTINAC B. Piezo1 mechanosensitive channels: What are they and why are they important [J]. *Biophys Rev*, 2019, 11(5): 795-805.
- [20] GUO YR, MACKINNON R. Structure-based membrane dome mechanism for Piezo mechanosensitivity[J]. *Elife*, 2017, 6: e33660.
- [21] SAOTOME K, MURTHY SE, KEFAUVER JM, *et al.* Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1 [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 481-486.
- [22] LIN YC, GUO YR, MIYAGI A, *et al.* Force-induced conformational changes in PIEZO1[J]. *Nature*, 2019, 573(7773): 230-234.
- [23] ILKAN Z, WRIGHT JR, GOODALL AH, *et al.* Evidence for shear-mediated Ca²⁺ entry through mechanosensitive cation channels in human platelets and a megakaryocytic cell line [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(22): 9204-9217.
- [24] ZHOU T, GAO B, FAN Y, *et al.* Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- β -catenin [J]. *Elife*, 2020, 9: e52779.
- [25] SYEDA R, FLORENDO MN, COX CD, *et al.* Piezo1 channels are inherently mechanosensitive[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(7): 1739-1746.
- [26] NOURSE JL, PATHAK MM. How cells channel their stress; Interplay between Piezo1 and the cytoskeleton[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 71: 3-12.
- [27] SERVIN-VENCES MR, MORONI M, LEWIN GR, *et al.* Direct measurement of TRPV4 and PIEZO1 activity reveals multiple mechanotransduction pathways in chondrocytes [J]. *Elife*, 2017, 6: e21074.
- [28] ZHANG T, CHI S, JIANG F, *et al.* A protein interaction mechanism for suppressing the mechanosensitive Piezo channels [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1797.
- [29] SYEDA R, XU J, DUBIN AE, *et al.* Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1 [J]. *Elife*, 2015, 4: e07369.
- [30] XIAO B. Levering Mechanically activated piezo channels for potential pharmacological intervention [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 195-218.
- [31] GARLAND CJ, DORA KA. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(1): 152-161.
- [32] CHEN X, WANGGOU S, BODALIA A, *et al.* A feedforward mechanism mediated by mechanosensitive ion channel PIEZO1 and tissue mechanics promotes glioma aggression [J]. *Neuron*, 2018, 100(4): 799-815. e7.
- [33] JIANG F, YIN K, WU K, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 869.
- [34] LIANG J, HUANG B, YUAN G, *et al.* Stretch-activated channel Piezo1 is up-regulated in failure heart and cardiomyocyte stimulated by AngII[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6): 2945-2955.
- [35] ZHANG Y, SU SA, 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.
- [36] WONG TY, JUANG WC, TSAI CT, *et al.* Mechanical stretching simulates cardiac physiology and pathology through mechanosensor piezo1 [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 410.
- [37] BLYTHE NM, MURAKI K, LUDLOW MJ, *et al.* Mechanically activated piezo1 channels of cardiac

- fibroblasts stimulate p38 mitogen-activated protein kinase activity and interleukin-6 secretion[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(46): 17395-17408.
- [38] PLOEG MC, MUNTS C, PRINZEN FW, *et al.* Piezo1 mechanosensitive ion channel mediates stretch-induced nppb expression in adult rat cardiac fibroblasts[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1745.
- [39] EMIG R, KNODT W, KRUSSIG MJ, *et al.* Piezo1 channels contribute to the regulation of human atrial fibroblast mechanical properties and matrix stiffness sensing[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 663.
- [40] JAKOB D, KLESEN A, ALLEGRINI B, *et al.* Piezo1 and BK(Ca) channels in human atrial fibroblasts: Interplay and remodelling in atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 158: 49-62.
- [41] 刘慧意, 饶芳, 叶兴东, 等. 机械力敏感离子通道 Piezo1 参与高血压诱导心房纤维化的机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(3): 394-402.
- [42] TIAN G, REN T. Mechanical stress regulates the mechanotransduction and metabolism of cardiac fibroblasts in fibrotic cardiac diseases [J]. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102(2): 151288.
- [43] BARTOLI F, EVANS EL, BLYTHE NM, *et al.* Global PIEZO1 gain-of-function mutation causes cardiac hypertrophy and fibrosis in mice [J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1199.