

## · 综述 ·

## 机械敏感性离子通道蛋白Piezo1在感染相关疾病中的研究进展

刘欢<sup>1,2</sup> 邢皓<sup>1,2</sup> 常正奇<sup>2</sup> 张记<sup>3</sup>

**【摘要】** Piezo1是一种新颖的机械敏感性离子通道蛋白(MSCP)，于2010年在小鼠神经母细胞瘤细胞系Neuro2A中发现其由Fam38a基因编码。Piezo1广泛表达于多种脏器及细胞如肺、皮肤、膀胱、肾脏、内皮细胞和红细胞，其被机械刺激时激活，通过调控细胞内外Ca<sup>2+</sup>浓度进而调节下游胞内信号通路。近年来研究表明，Piezo1在感染性疾病的发生和发展中起着重要作用。本文主要从Piezo1的基本生理功能及调控机制、Piezo1在免疫细胞中的功能及Piezo1与感染相关疾病的关系方面进行综述，旨在为临床预防和治疗感染相关疾病提供新的诊疗思路。

**【关键词】** Piezo1；机械敏感性离子通道蛋白；免疫细胞；感染相关疾病

**Research progress on mechanosensitive ion channel protein Piezo1 in infection-related diseases** Liu Huan<sup>1,2</sup>, Xing Hao<sup>1,2</sup>, Chang Zhengqi<sup>2</sup>, Zhang Ji<sup>3</sup>. <sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China; <sup>2</sup>Department of Orthopedics, The 960th Hospital of PLA, Jinan 250031, China; <sup>3</sup>Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Army Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Chang Zhengqi, Email: 26766771@qq.com

**【Abstract】** Piezo1 is a novel mechanosensitive ion channel protein (MSCP), which was discovered in 2010 in the Neuro2A neuroblastoma cell line and encoded by the Fam38a gene. Piezo1 is widely expressed in various organs and cells, such as lung, skin, bladder, kidney, endothelial cells and red blood cells. It is activated by mechanical stimulation, regulating intracellular and extracellular Ca<sup>2+</sup> concentration to modulate downstream intracellular signaling pathways. Recent studies have shown that Piezo1 plays an important role in the occurrence and development of infectious diseases. This article reviews the basic physiological functions and regulatory mechanisms of Piezo1, its functions in immune cells, and its relationship with infection-related diseases, which intended to provide new diagnostic and therapeutic strategies for the clinical prevention and treatment of infection-related diseases.

**【Key words】** Piezo1; Mechanosensitive ion channel protein; Immune cells; Infection-related diseases

机械传导，即来自细胞外部或内部环境的机械刺激转化为生物反应，在组织发育和成熟个体的生理过程中都具有重要作用。Piezo1是一种感受细胞外界机械力的离子通道蛋白，其激活状态会导致细胞外Ca<sup>2+</sup>内流，从而实现外界机械刺激向胞内生物信号的转换和传递。Piezo1在多种细胞类型中发挥着重要的机械传感作用，感知静压、剪切应力和膜拉伸等机械应力<sup>[1]</sup>。目前研究已经确定Piezo1在

内皮细胞<sup>[2]</sup>、星形胶质细胞<sup>[3]</sup>、平滑肌细胞<sup>[4]</sup>、胰腺腺泡细胞<sup>[5]</sup>和红细胞<sup>[6-7]</sup>等细胞表达，并介导细胞对外界机械力的响应。

本课题组运用负压创面疗法治疗骨与软组织感染的过程中<sup>[8-9]</sup>，发现负压能够提供牵张力为主，剪切力为辅的机械力，Piezo1因其机械传导作用引起了笔者注意，随后对负压创面治疗前后的组织进行免疫组织化学分析，发现Piezo1蛋白在治疗后表达上调，这提示Piezo1可能参与骨与软组织感染的治疗过程。因此，本综述以探讨Piezo1在感染相关性疾病中的作用和机制，旨在为负压创面疗法的临床应用提供一定的理论支持。

### 一、Piezo1的基本概况

2021年诺贝尔生理学奖得主David J. Julius和Ardem Patapoutian揭示了哺乳动物中一种全新的机械传感器——

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.05.002

基金项目：国家自然科学基金(No. 32270987)；山东省自然科学基金(No. ZR202212010123)

作者单位：261031 潍坊市，山东第二医科大学临床医学院，山东第二医科大学<sup>1</sup>；250031 济南市，中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院骨科<sup>2</sup>；400038 重庆，陆军军医大学基础医学院免疫学教研室<sup>3</sup>

通信作者：常正奇，Email: 26766771@qq.com

Piezo, 并证实该机械离子通道能够介导包括人类在内的哺乳动物的多种基本生命活动<sup>[10]</sup>。人类Piezo1通道蛋白的基因Fam38a位于16号染色体,而小鼠Piezo1的基因与人类高度同源,分别由2 521和2 547个氨基酸残基组成。Piezo1蛋白具有同源三聚体结构且在电镜结构中呈三叶螺旋桨结构(图1),其主要由外周机械传导部分和中心离子传导孔部分组成。细胞外远端叶片(extracellular distal blades, EDBs)、外周螺旋结构(peripheral helices, PHs)、跨膜锚定(anchors of the transmembrane, ATMs)和细胞内梁(intracellular beams, ICBs)组成外周机械传导部分;细胞外C端结构域(extracellular C-terminal domains, ECTDs)、跨膜内螺旋结构域(inner helices, IHs)、跨膜外螺旋结构域(outer helices, OHs)、细胞内C端结构域(intracellular C-terminal domains, ICTDs)组成中心离子传导孔部分<sup>[11]</sup>。每个环绕中心传导孔的叶螺旋桨结构均匀分布38个跨膜 $\alpha$ 螺旋结构,其中远端叶片状结构(跨膜 $\alpha$ 螺旋1~36)由9个重复的折叠结构组成,而每个结构又包含4个 $\alpha$ 螺旋,称为跨膜螺旋单元(transmembrane helical unit, THUs),其是每个远端叶片状结构的骨架。剩余的2个 $\alpha$ 螺旋(37和38)位于C端,分别是IHs和OHs,位于通道的中心部分并包围跨膜孔<sup>[12]</sup>。在中央离子孔的顶部,有1个由CEDs组成带有负电荷残基的帽子结构。删除帽子与螺旋桨结构接触的区域将阻止机械活化,表明帽子通过对中央孔道的控制起着调节作用。

Piezo1作为一种机械敏感性离子通道蛋白(mechanosensitive ion channels protein, MSCP),在传感和转换各种机械力方面发挥重要作用,例如拉伸、压力、剪切应力、膜扭转、双层压痕和渗透应力<sup>[2, 13]</sup>等。其广泛分布于哺乳动物,其主要在有液体压力和液体流动的非神经元组织中表达,如肾脏、膀胱、心脏、血管内皮细胞、红细胞等<sup>[14]</sup>。受机械应力激活,介导 $\text{Ca}^{2+}$ 内流进胞质, $\text{Ca}^{2+}$ 作为第二信使,通过调节细胞增殖、转录、蛋白质分泌和凋亡来影响细胞反应。

Piezo1能够感受中空器官或组织中液体流动产生的剪切力,在血管内皮细胞以及其他有液体流经的内皮细胞如肾脏表皮细胞、膀胱内皮细胞等发挥着重要作用。既往研究发现<sup>[15]</sup>通过系统检测人与小鼠泌尿上皮细胞发现存在丰富的Piezo1表达。当泌尿内皮细胞受到机械力刺激时,能够诱发Piezo1依赖的 $\text{Ca}^{2+}$ 内流和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)释放反应,而这种现象在Piezo1敲除的细胞中无法诱发<sup>[15]</sup>。Faucherre等<sup>[16]</sup>研究显示, Piezo1通道在红细胞中对于维持细胞体积具有重要作用。剪切力在正常情况下可以激活Piezo1通道,并引发 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,进而导致ATP释放。破坏这一稳态会导致红细胞肿胀甚至裂解,而引起溶血。此外, Cinar等<sup>[17]</sup>研究表明, Piezo1突变会导致

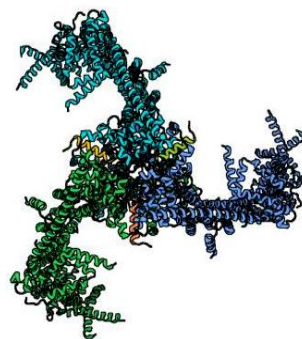
致红细胞干瘪增多症的发生,即Piezo1突变会导致离子通道失活的速度减缓,进而导致更多 $\text{Ca}^{2+}$ 内流和ATP释放,最终导致红细胞出现异常干瘪状态。

Piezo1主要刺激因素是机械效应,但也有少数药物被证明能够在没有机械刺激的情况下调节Piezo1通道的活性。Piezo1蛋白同其他通道蛋白类似具有其特异性的激动剂及抑制剂。关于Piezo1蛋白的激活剂,目前已经发现部分化合物可刺激或者抑制Piezo1通道打开,从而增加或减少 $\text{Ca}^{2+}$ 的内流。

Yoda1是一种广泛应用的Piezo1激活剂,其通过促进机械力诱导的Piezo1发生构象变化,减缓机械诱导反应的失活阶段,并在没有外部刺激的情况下部分激活通道<sup>[18]</sup>。有文献<sup>[19]</sup>报道Jedi1和Jedi2也可激活人和小鼠Piezo1。关于Piezo1通道激动剂研究还处于初期,另有研究<sup>[20-23]</sup>表明某些化合物可以抑制Piezo1通道的活性。GsMTx-4是一种常见的Piezo1抑制剂,其本质是一种多肽毒素,通过与Piezo1通道相互作用,阻断 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,可逆性降低 $\text{Ca}^{2+}$ 内流和ATP释放,同时GsMTx-4调节通道附近的局部膜张力,从而减少对Piezo1施加的有效机械刺激。此外,作为机械牵张敏感离子通道的非特异性抑制剂,如 $\text{Gd}^{3+}$ <sup>[24-25]</sup>、钆红和钆红<sup>[10, 26]</sup>也具有抑制Piezo1通道活性的效果<sup>[26-27]</sup>。研究报道名为Dookul<sup>[28]</sup>的Yoda1类似物和从Bolbostema<sup>[29]</sup>中提取的化合物Tubeimoside I,均具有可逆性拮抗Yoda1诱发的Piezo1触发器的能力,其通过与Yoda1选择性结合位点竞争而发挥作用。需要注意的是,对于Piezo1蛋白的激活剂和抑制剂,目前研究仍处于初步阶段,还需要进一步研究来验证其有效性和安全性。

## 二、Piezo1与免疫细胞

机械敏感性离子通道蛋白Piezo1的作用在部分类型细胞中已被详尽研究,例如细胞迁移、增殖、分化以及血管发育和血管内皮细胞的调节。关于Piezo1在机体免疫系统及感染相关疾病方面研究尚未完善, Piezo1在机械应力的刺激而激活并介导胞内一系列信号通路,进而参与免疫反



注: Piezo1蛋白具有同源三聚体结构,在电镜结构中呈三叶螺旋桨结构

图1 Piezo1蛋白结构



应及调节感染相关性疾病<sup>[30]</sup>。

1. 巨噬细胞：巨噬细胞是人类先天免疫系统中的关键细胞，在维持组织发育和稳态、增强病原体感染期间宿主防御以及促进组织损伤后的组织修复中具有重要意义<sup>[31]</sup>。其存在于多种不同机械环境的外周组织中，如心脏、肺、肝、肠和皮肤，机械应力刺激对巨噬细胞的影响意义深远。有研究<sup>[32]</sup>表明，组织驻留巨噬细胞能够适应局部功能需求、机械刺激和细胞外环境各种机械应力的调节，包括基质刚性、间质流动、拉伸、剪切力和弹性。如基质刚性是指细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的物理硬度或刚度，其可诱导巨噬细胞分化成多种典型表型，如促炎表型的M1巨噬细胞和抗炎表型的M2巨噬细胞<sup>[33]</sup>。

多项研究<sup>[34-36]</sup>表明，Piezo1在巨噬细胞中的表达与巨噬细胞的激活和功能密切相关。当受到机械刺激或化学刺激时，Piezo1通道打开导致大量Ca<sup>2+</sup>流入巨噬细胞内。这些钙信号可触发多种细胞信号转导途径，从而调节巨噬细胞的活性和功能。如Piezo1可通过钙信号激活CaMK II-Mst1/2-Rac1通路，促进细胞骨架的重排，从而调节巨噬细胞的杀菌活性。Geng等<sup>[34]</sup>研究发现Piezo1基因敲除的Lyz2-Cre小鼠体内巨噬细胞因Piezo1缺乏会损害其吞噬作用、线粒体吞噬体活性氧（reactive oxygen species, ROS）的产生和有效细菌清除的能力，由此推断，Piezo1是巨噬细胞吞噬活性的关键调节因子。有文献报道，当Toll样受体（Toll-like receptor 4, TLR4）与脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）相互作用激活免疫反应的过程中，需要Piezo1介导Ca<sup>2+</sup>内流，从而揭示Piezo1在TLR4信号转导中的重要作用<sup>[35-36]</sup>。Piezo1不仅可调节巨噬细胞的杀菌活性，而且在诱导巨噬细胞极化方面具有重要作用。Atcha等<sup>[36]</sup>研究发现巨噬细胞能够通过感知周围环境的基质刚性来调节其功能和行为。当巨噬细胞所处的基质较为刚性时，Piezo1激活促使巨噬细胞表现出较强的黏附、迁移、分化和细胞内信号转导等M2型特征。而在相对柔软的基质中，Piezo1使巨噬细胞呈现近圆形，黏附和迁移能力相对较低的M1型特征。在肿瘤微环境中，细胞外基质刚度增加可能促进巨噬细胞极化为M2型，从而抑制免疫反应，助长肿瘤的生长和扩散。相反，较为柔软的基质可能有利于巨噬细胞极化为M1型，从而促进免疫反应和抗肿瘤效应<sup>[36]</sup>。总之，Piezo1对于巨噬细胞的影响是多方面的，涉及细胞迁移、吞噬能力、细胞极化以及炎症反应等，进一步研究有助于深入了解免疫系统的功能与调控机制。

2. T细胞：当机体免疫系统感知病原微生物入侵时，体内T细胞表面的T细胞受体（T-cell receptor, TCR）识别主要组织相容性复合体分子（peptide major histocompatibility complex, pMHC）的抗原肽而被激活，触发信号转导途径，导致T细胞活化和增殖并引发免疫应答，包括产生细胞

毒性T细胞来杀伤感染的细胞，以及激活辅助T细胞来协调和调节免疫反应。然而T细胞的活化既是一个生化过程也是一个机械传导过程<sup>[37-38]</sup>。随着Piezo蛋白家族作为MSCP参与诸多生理反应研究的开展，Piezo1在T细胞发挥免疫反应过程中的作用逐渐体现。Hope等<sup>[39]</sup>利用锥板粘度计发现T细胞的激活与流体剪切力（flow shear stress, FSS）间潜在的病理和生理学关系，证实了FSS可增强T细胞活化。锥板粘度计使流体中的不同位置的每个细胞暴露在相同的FSS中。

当T细胞膜表面的Piezo1被胞外机械应力激活，Ca<sup>2+</sup>内流至胞内进而激活部分转录因子：T细胞核因子（nuclear factor of activated T cells, NFAT）、核因子kappa B（nuclear factor kappa B, NF-κB）和激活蛋白1（activator protein 1, AP-1），其诱导产生的细胞因子对于T细胞的激活、分化和细胞毒性至关重要<sup>[40-44]</sup>。有研究<sup>[45]</sup>表明，使用小干扰RNA（small interfering RNA, siRNA）敲低Piezo1会削弱抗原呈递细胞对T细胞的有效启动，进而证明Piezo1在T细胞的激活过程中具有一定作用。

### 三、感染相关疾病

1. 肺炎：肺炎是一种常见的急性呼吸道感染，累及肺泡和远端气道；可引起肺炎的微生物种类繁多，包括细菌、呼吸道病毒和真菌等<sup>[46]</sup>。肺组织作为机体气体交换的重要场所，其承受血流动力学和呼吸力学双重机械应力，因此有研究<sup>[47]</sup>认为机械应力在肺炎发生发展过程中具有重要作用。MSCP Piezo1广泛表达于肺组织，例如肺泡上皮细胞<sup>[48]</sup>、肺泡内皮细胞<sup>[49]</sup>、肺动脉平滑肌细胞<sup>[50]</sup>及肺组织内的巨噬细胞<sup>[35]</sup>等。肺呼吸运动导致的肺泡膨胀及气体交换和肺部动静脉的压力变化均给予肺组织一定的机械应力，其刺激激活肺组织内的Piezo1，导致细胞Ca<sup>2+</sup>浓度增加并参与机械应力的诱导反应，如肺泡上皮细胞内的Piezo1激活可导致细胞凋亡和肺泡表面活性物质异常分泌，从而加重肺泡上皮细胞受损和炎症反应<sup>[51]</sup>。

Piezo1在细菌、病毒和寄生虫入侵导致的肺炎中发挥其功能。研究发现，Piezo1在机械应力的影响下能够促进单核细胞中C-X-C趋化因子配体2（C-X-C motif chemokine ligand 2, CXCL2）的分泌。CXCL2是一种趋化因子，能够吸引中性粒细胞从血液迁移到肺部并激发中性粒细胞清除细菌<sup>[52]</sup>，在迁移过程中，中性粒细胞会经过狭窄的内皮连接点。此过程中，中性粒细胞会受到机械力的作用，进而激活中性粒细胞上的Piezo1，促进Ca<sup>2+</sup>内流，上调NADPH氧化酶4的表达和促进缺氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α）稳定，最终促进中性粒细胞的杀菌活性<sup>[53]</sup>。此外，先天免疫细胞中缺乏Piezo1的小鼠在细菌感染背景下表现出减轻的肺部炎症，其机制可能与单核细胞依赖性的内皮素-1表达受损、HIF-1α稳定性和炎症介质的产生受到影响有关<sup>[35]</sup>。严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2（severe

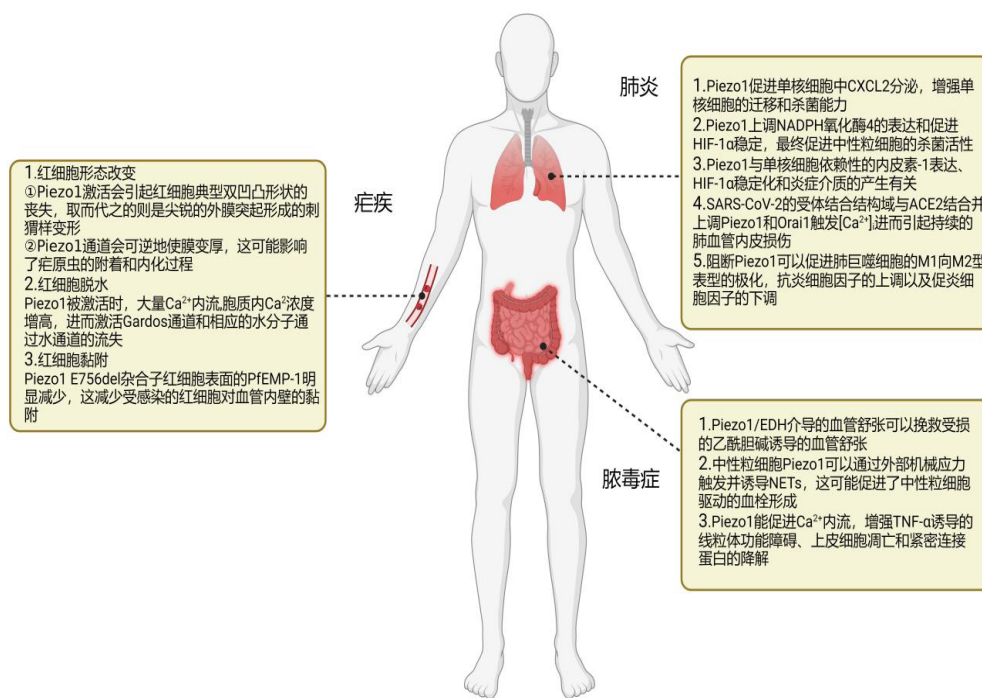


图2 Piezo1在不同感染性疾病中的作用

acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的刺突蛋白或受体结合结构域可以通过与血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 结合并通过上调 Piezo1 和钙释放激活钙调节蛋白 1 (calcium release-activated calcium channel protein 1, Orai1) 触发细胞内游离钙浓度 (intracellular free calcium concentration,  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ )，进而引起持续的肺血管内皮损伤<sup>[54]</sup>。在疟疾相关的急性肺损伤小鼠模型中，使用 Piezo1 抑制剂阻断 Piezo1 可促进肺巨噬细胞的 M1 向 M2 型表型的极化，抗炎细胞因子（如 IL-4 和 IL-10）的上调以及促炎细胞因子（如 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ）的下调，进而通过高水平的抗炎反应减轻疟疾相关的急性肺损伤，以促进肺组织修复<sup>[55]</sup>（图2）。

2. 脓毒症：脓毒症是一种严重的全身炎症反应，由宿主对感染的反应受损导致器官功能障碍，主要由金黄色葡萄球菌、假单胞菌和大肠埃希菌感染引起<sup>[56-57]</sup>。脓毒症的表现、体征和症状通常涉及多个器官和系统，包括肺、肾脏、血液系统，神经系统，消化系统和内分泌系统等<sup>[57]</sup>。脓毒症受到髓系细胞扩张的调节，并以间质压力增加为特征，Piezo1 因其能将机械力同髓系细胞的免疫功能联系起来而在脓毒症的治疗中受到广泛关注<sup>[58]</sup>。Aykut 等<sup>[59]</sup>提出 Piezo1 可能与脓毒症有关，抑制 Piezo1 对脓毒症的治疗有积极的促进作用，在该研究构建的脓毒症小鼠模型中，相比于对照组，Piezo1 缺失的小鼠表现出核心体温下降小，临床败血症评分降低，间质水肿减少，并且显著减少了血清中的促炎细胞因子水平和因脓毒症导致的死亡。

此外，Piezo1 还在肠道小阻力血管舒张，肠道屏障功

能中发挥其作用。在脓毒症中，剧烈的炎症反应会损坏血管内皮细胞，导致微血栓、组织水肿和微循环障碍<sup>[60]</sup>。在肠道微血管中，除了内皮细胞损伤，还可能发生微血管分流，形成局部的缺氧区域，这进一步加剧微循环障碍<sup>[61]</sup>。而微循环在调节人体组织和器官的血液灌注中起着不可替代的作用，并且与脓毒症的症状和严重程度变化密切相关。最近研究<sup>[62]</sup>表明，Piezo1 具有舒张血管，改善微循环的作用。Rong 等<sup>[62]</sup>研究发现，在脓毒症小鼠肠系膜小血管中，乙酰胆碱诱导的血管舒张被显著抑制，而通过 Piezo1/内皮依赖性超极化作用 (endothelial-dependent hyperpolarization, EDH) 介导的血管舒张仍然完整存在。通过激活 Piezo1，完整的 Piezo1/EDH 介导的血管舒张可挽救受损的乙酰胆碱诱导的血管舒张，以保护器官免受脓毒症的影响。值得注意的是，中性粒细胞 Piezo1 可通过外部机械应力触发并诱导中性粒细胞外捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs)，这可能促进了中性粒细胞驱动的血栓形成，进而影响微循环<sup>[63]</sup>。

脓毒症的主要病理生理学涉及与肠道屏障功能障碍引起的多器官功能障碍综合征相关的系统性细菌易位<sup>[64]</sup>。而肠道单层上皮细胞作为选择性屏障，具有防止潜在有害的病原体、毒素和抗原从肠腔转移到肠系膜淋巴结和血液循环中的重要作用<sup>[65]</sup>。脓毒症会破坏肠道屏障，导致肠道通透性增加，使得病原菌和有害物质入血<sup>[66]</sup>。因此，保护肠道屏障功能具有重要意义。最新研究发现<sup>[67]</sup>，Piezo1 可能是脓毒症引起的肠道屏障功能障碍的潜在因素，激活 Piezo1 能促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流，增强肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ，



TNF- $\alpha$ ) 诱导的线粒体功能障碍、上皮细胞凋亡和紧密连接蛋白的降解, 最终引起肠道屏障功能障碍(图2)。

3. 疟疾: 疟疾是一种由恶性疟原虫引起的感染性疾病<sup>[68]</sup>。疟原虫通过入侵人类宿主的肝细胞和红细胞, 引发肝损害和贫血; 更严重的情况则会诱导不受控制或过度的炎症反应导致多种器官特异性功能障碍(脑型疟疾、急性肾损伤和急性肺损伤等)<sup>[55, 69]</sup>。Ma等<sup>[70]</sup>提供了人类Piezo1 E756del突变与恶性疟原虫感染相关的初步证据。约1/3的非洲人口携带着这种突变基因, 携带这种基因的个体的红细胞在脱水条件下会表现出对疟原虫感染的减少<sup>[70]</sup>。有研究报道<sup>[71]</sup>, 当感染疟原虫时, Piezo1 E756del突变设计的小鼠比对照组小鼠具有更低的疟疾感染率和脑型疟疾病死亡率。Piezo1 E756del突变与疟疾之间的联系是离子通道功能改善宿主对疟疾感染反应的重要例证之一。

Piezo1 E756del的保护机制主要体现在以下3个方面:

①红细胞形态改变; ②红细胞脱水; ③红细胞黏附。Piezo1激活会引起红细胞典型双凹凸形状的丧失, 取而代之的则是尖锐的外膜突起形成的刺猬样变形, 这会减少疟原虫附着和内化所需的有效表面积, 阻止了疟原虫的有效入侵<sup>[72]</sup>。此外, 有研究<sup>[73]</sup>发现, 在受到机械刺激后激活时, Piezo1通道会可逆地使膜变厚, 这可能影响了疟原虫的附着和内化过程。

Gardos通道也称为Ca<sup>2+</sup>依赖的钾离子通道, 是一种存在于红细胞膜上的离子通道。它在红细胞中发挥重要功能, 特别是在细胞体积调节和离子平衡方面<sup>[74]</sup>。当Piezo1被激活时, 大量Ca<sup>2+</sup>内流, 胞质内Ca<sup>2+</sup>浓度增高, 进而激活Gardos通道和相应的水分子通过水通道的流失, 这可能是小鼠红血细胞的脱水发生的机制之一<sup>[72]</sup>。红细胞脱水会产生脱水依赖性细胞溶血, 影响疟原虫在红细胞内的存活和繁殖, 从而抑制恶性疟原虫感染<sup>[71]</sup>。此外, 研究发现E756del突变引起的Piezo1通道失活减缓会导致细胞内钙浓度升高, 进而激活钙蛋白酶, 最终导致红细胞骨架蛋白的消化, 增加红细胞的脆性, 这可能促进了红细胞溶血的发生<sup>[71]</sup>。

恶性疟原虫表面蛋白-1(plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1, PfEMP-1)是由恶性疟原虫产生的一种蛋白质。在感染周期中, 恶性疟原虫会改变其表面蛋白质, 其中最重要的就是PfEMP-1。PfEMP-1蛋白质通过结合红细胞表面的特定受体, 使感染的红细胞能够黏附在血管内壁上, 从而避免被脾脏过滤, 提供恶性疟原虫在宿主内存活和复制的优势<sup>[75]</sup>。有研究<sup>[69]</sup>发现, 与野生型红细胞相比, Piezo1 E756del杂合子红细胞表面的PfEMP-1明显减少, 这可能增加了Piezo1 E756del杂合子基因型的保护作用(图2)。

#### 四、结论

在免疫微环境中, 免疫细胞可根据组织液的pH、渗

透压和温度变化、细胞因子以及病原体等因素发挥免疫调节作用。此外, 免疫细胞还需物理感受器的参与, 以实现针对特定微环境的精确免疫反应。Piezo1作为机械敏感性离子通道广泛存在体内各种组织类型的细胞中, 介导胞外Ca<sup>2+</sup>内流激活等一系列的信号转导。巨噬细胞与T细胞作为免疫系统的主要参与者, 其细胞膜表面的Piezo1蛋白将机械应力转化为生物化学信号。作为细胞信号转导途径的补充方式, 维持免疫系统的正常功能。通过对Piezo1在免疫系统及感染相关性疾病的进一步研究, 可为临床工作者在治疗感染相关性疾病的方面提供新的诊疗思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Barzegari A, Omid Y, Ostadrahimi A, et al. The role of Piezo proteins and cellular mechanosensing in tuning the fate of transplanted stem cells[J]. Cell Tissue Res, 2020, 381(1):1-12.
- [2] Li J, Hou B, Tumova S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force[J]. Nature, 2014, 515(7526):279-282.
- [3] Velasco-Estevez M, Rolle SO, Mampay M, et al. Piezo1 regulates calcium oscillations and cytokine release from astrocytes[J]. Glia, 2020, 68(1):145-160.
- [4] 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.
- [5] Romac JM, Shahid RA, Swain SM, et al. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):1715.
- [6] Cahalan SM, Lukacs V, Ranade SS, et al. Piezo1 links mechanical forces to red blood cell volume[J]. Elife, 2015, 4:e07370.
- [7] Hatem A, Poussereau G, Gachenot M, et al. Dual action of Dooku1 on PIEZO1 channel in human red blood cells[J]. Front Physiol, 2023, 14:1222983.
- [8] Li J, Chang Z. Case Report: A spinal infection with bilateral psoas abscesses was treated with NPWT to enhance the local infection by increasing the infiltration of neutrophil cells and draining the pus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1228376.
- [9] Xing W, Yang Y, Bai Y, et al. A comparison of negative pressure and conventional therapy in spine infections: A single-center retrospective study[J]. J Pers Med, 2023, 13(2):162.
- [10] 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.
- [11] Xu X, Liu S, Liu H, et al. Piezo channels: awesome mechanosensitive structures in cellular mechanotransduction and their role in bone[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6429.
- [12] Zhao Q, Zhou H, Chi S, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel[J]. Nature, 2018, 554(7693):487-492.
- [13] Syeda R, Florendo MN, Cox CD, et al. Piezo1 channels are inherently mechanosensitive[J]. Cell Rep, 2016, 17(7):1739-1746.
- [14] Jiang F, Yin K, Wu K, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):869.
- [15] Miyamoto T, Mochizuki T, Nakagomi H, et al. Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca<sup>2+</sup> influx and ATP release in urothelial cell

- cultures[J]. *J Biol Chem*,2014,289(23):16565-16575.
- [16] Faucherre A, Kissa K, Nargeot J, et al. Piezo1 plays a role in erythrocyte volume homeostasis[J]. *Haematologica*,2014,99(1):70-75.
  - [17] Cinar E, Zhou S, DeCoursey J, et al. Piezo1 regulates mechanotransductive release of ATP from human RBCs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2015,112(38):11783-11788.
  - [18] Botello-Smith WM, 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.
  - [19] Wang Y, Chi S, Guo H, et al. A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechano-gating of the mechanosensitive Piezo1 channel[J]. *Nat Commun*,2018,9(1):1300.
  - [20] Bae C, Sachs F, Gottlieb P A. The mechanosensitive ion channel Piezo1 is inhibited by the peptide GsMTx4[J]. *Biochemistry*,2011,50(29):6295-6300.
  - [21] Beqja D, Haidar S, Nikolaev M, et al. Transgenic Tarantula Toxin: A novel tool to study mechanosensitive ion channels in *Drosophila*[J]. *J Insect Physiol*,2020,127:104116.
  - [22] Gnanasambandam R, Ghatak C, Yasman A, et al. GsMTx4: Mechanism of inhibiting mechanosensitive ion channels[J]. *Biophys J*,2017,112(1):31-45.
  - [23] Suchyna TM. Piezo channels and GsMTx4: Two milestones in our understanding of excitatory mechanosensitive channels and their role in pathology[J]. *Prog Biophys Mol Biol*,2017,130(Pt B):244-253.
  - [24] 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.
  - [25] De Felice D, Alaimo A. Mechanosensitive piezo channels in cancer: focus on altered calcium signaling in cancer cells and in tumor progression[J]. *Cancers (Basel)*,2020,12(7):1780.
  - [26] Coste B, Xiao B, Santos JS, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels[J]. *Nature*,2012,483(7388):176-181.
  - [27] Suchyna TM, Johnson JH, Hamer K, et al. Identification of a peptide toxin from *Grammostola spatulata* spider venom that blocks cation-selective stretch-activated channels[J]. *J Gen Physiol*,2000,115(5):583-598.
  - [28] Evans EL, Cuthbertson K, Endesh N, et al. Yoda1 analogue (Dooku1) which antagonizes Yoda1-evoked activation of Piezo1 and aortic relaxation[J]. *Br J Pharmacol*,2018,175(10):1744-1759.
  - [29] Liu S, Pan X, Cheng W, et al. Tuberimide 1 antagonizes Yoda1-evoked Piezo1 channel activation[J]. *Front Pharmacol*,2020,11:768.
  - [30] Saika S, Veldhuis N, Krizaj D, et al. Editorial: new insights into mechanotransduction by immune cells in physiological and pathological conditions[J]. *Front Immunol*,2022,13:930362.
  - [31] Yan J, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. *Trends Cell Biol*,2020,30(12):979-989.
  - [32] Gruber EJ, Leifer CA. Molecular regulation of TLR signaling in health and disease: mechano-regulation of macrophages and TLR signaling[J]. *Innate Immun*,2020,26(1):15-25.
  - [33] Friedemann M, Kalbitzer L, Franz S, et al. Instructing human macrophage polarization by stiffness and glycosaminoglycan functionalization in 3D collagen networks[J]. *Adv Healthc Mater*,2017,6(7):1600967.
  - [34] 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.
  - [35] Solis AG, Bielecki P, Steach HR, et al. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity[J]. *Nature*,2019,573(7772):69-74.
  - [36] Atcha H, Jairaman A, Holt JR, et al. Mechanically activated ion channel Piezo1 modulates macrophage polarization and stiffness sensing[J]. *Nat Commun*,2021,12(1):3256.
  - [37] Lim TS, Mortellaro A, Lim CT, et al. Mechanical interactions between dendritic cells and T cells correlate with T cell responsiveness[J]. *J Immunol*,2011,187(1):258-265.
  - [38] Blumenthal D, Chandra V, Avery L, et al. Mouse T cell priming is enhanced by maturation-dependent stiffening of the dendritic cell cortex[J]. *Elife*,2020,9:e55995.
  - [39] Hope JM, Dombroski JA, Pereles RS, et al. Fluid shear stress enhances T cell activation through Piezo1[J]. *BMC Biol*,2022,20(1):61.
  - [40] Le Borgne M, Raju S, Zinselmeyer BH, et al. Real-time analysis of calcium signals during the early phase of T cell activation using a genetically encoded calcium biosensor[J]. *J Immunol*,2016,196(4):1471-1479.
  - [41] Liu X, Berry CT, Ruthel G, et al. T cell receptor-induced nuclear factor kappaB (NF-kappaB) signaling and transcriptional activation are regulated by STIM1- and Orai1-mediated calcium entry[J]. *J Biol Chem*,2016,291(16):8440-8452.
  - [42] Feske S, Giltman J, Dolmetsch R, et al. Gene regulation mediated by calcium signals in T lymphocytes[J]. *Nat Immunol*,2001,2(4):316-324.
  - [43] Fehr T, Lucas CL, Kurtz J, et al. A CD8 T cell-intrinsic role for the calcineurin-NFAT pathway for tolerance induction in vivo[J]. *Blood*,2010,115(6):1280-1287.
  - [44] Vaeth M, Feske S. NFAT control of immune function: New frontiers for an abiding trooper[J]. *F1000Res*,2018,7:260.
  - [45] Liu CSC, Raychaudhuri D, Paul B, et al. Cutting edge: Piezo1 mechanosensors optimize human T cell activation[J]. *J Immunol*,2018,200(4):1255-1260.
  - [46] Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2021,7(1):25.
  - [47] Lin C, Zheng X, Lin S, et al. Mechanotransduction regulates the interplays between alveolar epithelial and vascular endothelial cells in lung[J]. *Front Physiol*,2022,13:818394.
  - [48] Diem K, Fauler M, Fois G, et al. Mechanical stretch activates piezo1 in caveolae of alveolar type I cells to trigger ATP release and paracrine stimulation of surfactant secretion from alveolar type II cells[J]. *FASEB J*,2020,34(9):12785-12804.
  - [49] Zhong M, Wu W, Kang H, et al. Alveolar stretch activation of endothelial Piezo1 protects adherens junctions and lung vascular barrier[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2020,62(2):168-177.
  - [50] Chen J, Rodriguez M, Miao J, et al. Mechanosensitive channel Piezo1 is required for pulmonary artery smooth muscle cell proliferation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2022,322(5):L737-L760.
  - [51] Liang GP, Xu J, Cao LL, et al. Piezo1 induced apoptosis of type II pneumocytes during ARDS[J]. *Respir Res*,2019,20(1):118.
  - [52] Sato Y, Tansho-Nagakawa S, Ubagai T, et al. Analysis of immune responses in *Acinetobacter baumannii*-infected Klotho knockout mice: A mouse model of *Acinetobacter baumannii* infection in aged hosts[J]. *Front Immunol*,2020,11:601614.
  - [53] Mukhopadhyay A, Tsukasaki Y, Chan WC, et al. trans-Endothelial neutrophil migration activates bactericidal function via Piezo1 mechanosensing[J]. *Immunity*,2024,57(1):52-67. e10.
  - [54] Yang K, Liu S, Yan H, et al. SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain perturbs intracellular calcium homeostasis and impairs pulmonary vascular endothelial cells[J]. *Signal Transduct*

- Target Ther,2023,8(1):276.
- [55] Zhang M, Wang Q R, Hou X, et al. Blockage of mechanosensitive Piezo1 channel alleviates the severity of experimental malaria-associated acute lung injury[J]. Parasit Vectors,2024,17(1):46.
- [56] Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis[J]. Front Immunol,2018,9:2147.
- [57] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock-basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am,2020,104(4):573-585.
- [58] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med,2013,369(9):840-851.
- [59] Aykut B, Chen R, Kim JI, et al. Targeting Piezo1 unleashes innate immunity against cancer and infectious disease[J]. Sci Immunol,2020,5(50):eabb5168.
- [60] Raia L, Zafrani L. Endothelial activation and microcirculatory disorders in sepsis[J]. Front Med (Lausanne),2022,9:907992.
- [61] Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock[J]. Crit Care Med,1999,27(7):1369-1377.
- [62] Rong S, Zhang L, Wang J, et al. Regulatory role of Piezo1 channel in endothelium-dependent hyperpolarization-mediated vasorelaxation of small resistance vessels and its anti-inflammatory action[J]. Life Sci,2024,336:122326.
- [63] Zhu W, Guo S, Homilius M, et al. PIEZO1 mediates a mechanothrombotic pathway in diabetes[J]. Sci Transl Med,2022,14(626):eabk1707.
- [64] Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment[J]. Infection,2018,46(6):751-760.
- [65] Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. Nat Rev Immunol, 2014,14(3):141-153.
- [66] Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, et al. Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis[J]. Shock,2016,46(1):52-59.
- [67] Yan Z, Niu L, Wang S, et al. Intestinal Piezo1 aggravates intestinal barrier dysfunction during sepsis by mediating Ca(2+) influx[J]. J Transl Med,2024,22(1):332.
- [68] Ebel ER, Kuypers FA, Lin C, et al. Common host variation drives malaria parasite fitness in healthy human red cells[J]. Elife,2021,10:e69808.
- [69] Nguetse CN, Purington N, Ebel ER, et al. A common polymorphism in the mechanosensitive ion channel PIEZO1 is associated with protection from severe malaria in humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2020,117(16):9074-9081.
- [70] Ma S, Cahalan S, LaMonte G, et al. Common PIEZO1 Allele in African populations causes RBC dehydration and attenuates plasmodium infection[J]. Cell,2018,173(2):443-55. e12.
- [71] Glushakova S, Bezrukov L, Waters H, et al. PIEZO1-dependent erythrocyte dehydration as the mechanism for selection of an allele protecting from severe malaria[Z]. 2022.10.1101/2022.03.31.486604
- [72] Lohia R, Allegrini B, Berry L, et al. Pharmacological activation of PIEZO1 in human red blood cells prevents Plasmodium falciparum invasion[J]. Cell Mol Life Sci,2023,80(5):124.
- [73] Lin YC, Guo YR, Miyagi A, et al. Force-induced conformational changes in PIEZO1[J]. Nature,2019,573(7773):230-234.
- [74] Fermo E, Bogdanova A, Petkova-Kirova P, et al. Gardos Channelopathy': a variant of hereditary Stomatocytosis with complex molecular regulation[J]. Sci Rep,2017,7(1):1744.
- [75] Yui K, Inoue SI. Host-pathogen interaction in the tissue environment during Plasmodium blood-stage infection[J]. Parasite Immunol,2021,43(2):e12763.

(收稿日期: 2024-05-10)

(本文编辑: 孙荣华)

刘欢, 邢皓, 常正奇, 等. 机械敏感性离子通道蛋白 Piezo1 在感染相关疾病中的研究进展 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2024,18(5):263-269.

中华医学会