



## 纤维化疾病中的机械敏感性离子通道 Piezo1\*

尹诗韵<sup>1,2)</sup> 陈国宝<sup>1,2)\*\*</sup><sup>(1)</sup> 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400056; <sup>(2)</sup> 药物化学与分子药理学重庆市重点实验室, 重庆 400056)

**摘要** Piezo1 是哺乳动物中新发现的一种机械敏感 (mechanosensitive, MS) 离子通道, 在不同组织和器官中发挥着重要功能, 包括骨骼、泌尿道、眼球和动脉等。然而, 异常的 Piezo1 机械传导会造成多种疾病的发生并促进病程的发展。纤维化疾病几乎可以发生在任何一个组织和器官中, 其主要特征是胶原蛋白和其他细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分的过度交联与累积, 最终导致组织器官刚度增加, 生理功能受到影响。目前, 越来越多的研究表明, Piezo1 在纤维化疾病的发生和发展中扮演着重要的调控作用, 与其基质力学状态变化有着密切联系。本文叙述了 Piezo1 的结构和激活机理, 并且系统地总结了 Piezo1 在心、肾、胰和肝等多种器官纤维化疾病中的研究进展, 以期对纤维化疾病的治疗提供新的视角和策略。

**关键词** Piezo1, 纤维化, 机械敏感通道, 靶向治疗, 基质力学

**中图分类号** Q66, R319

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0436

力转导 (mechanotransduction) 指细胞通过机械敏感 (mechanosensitive, MS) 转导分子感知外界不同形式的机械信号输入, 并将这些信号转化为可引起细胞发生生物学反应的过程<sup>[1]</sup>, 其在哺乳动物触觉、肌肉拉伸和血压调节等生理活动中起着重要的作用<sup>[2-3]</sup>。在这些称为 MS 转导分子的特殊蛋白质中, MS 离子通道被施加到脂质双层或其相关非膜成分的应力直接激活, 将物理刺激转化为电化学信号, 使感觉细胞能够在毫秒内便快速作出反应<sup>[4]</sup>。2010年, Coste 等<sup>[5]</sup>的一项研究在 Neuro2A 小鼠神经母细胞瘤细胞系中首次发现了一组新的哺乳动物 MS 非选择性阳离子通道, 命名为 Piezo 家族。在此之前研究人员对 MS 离子通道的门控机制理解主要来自细菌层面<sup>[6]</sup>, 一直未深入探究, 几乎没有一种候选的介导哺乳动物中生理相关的 MS 非选择性阳离子通道。因此这一突破性的发现, 促进了哺乳动物的 MS 离子通道分子机制、疾病和健康相关功能的研究, 为 MS 离子通道的组成和功能的研究开辟了一个新领域。

Piezo 家族中包含 Piezo1 和 Piezo2, 它们在不同组织和器官中发挥着重要功能。其中, Piezo2 主要在初级感觉神经元中表达, 与触觉疼痛、本体感

觉和膀胱控制功能等有关<sup>[6-7]</sup>, 而 Piezo1 主要存在于非神经细胞类型中, 在骨骼、血管和肾等组织中高表达。在骨骼中, Piezo1 可以保证成骨细胞成骨作用, 维持骨结构和强度<sup>[8]</sup>。在胃部肿瘤中, Piezo1 的上调缩短了癌细胞的增殖周期<sup>[9]</sup>, 促进了癌细胞的转移、侵袭以及血管浸润<sup>[10]</sup>。在泌尿道中, 尿路上皮细胞上的 Piezo1 在感应到尿液堆积而产生的管壁拉伸刺激后, 会引起 Ca<sup>2+</sup>内流和 ATP 的释放, 启动排尿反射并促进排尿<sup>[11-12]</sup>。在眼球中, Piezo1 的激活调节了小梁网中纤连蛋白的表达以此控制眼压<sup>[13]</sup>。在动脉中, Piezo1 由血液的流体剪切力激活, 诱导 ATP 的释放而使血管舒张, 调节血压<sup>[14]</sup> (图 1)。由此可见, Piezo1 的正确机械传导对机体生理活动具有重要的调控作用。而异常的 Piezo1 的机械传导可能会导致多种疾病的发生。

纤维化的主要特征是胶原蛋白和其他细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分的过度交联

\* 国家自然科学基金 (11702044, 11902061) 和重庆市自然科学基金 (cstc2020jcyj-msxmX0350) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 023-62563190, E-mail: gbchen@cqut.edu.cn

收稿日期: 2022-09-10, 接受日期: 2022-11-29

和累积<sup>[15]</sup>, 最终导致基质刚度的上升。通常是由反复或慢性组织损伤的伤口愈合反应而导致<sup>[16]</sup>, 可使组织结构破坏和器官功能丧失。纤维化疾病几乎可以发生在任何一个组织和器官中, 因此这也是影响人类健康和寿命的重要疾病。据估计, 在美国等发达国家, 纤维化导致的死亡约占所有死亡的45%<sup>[17]</sup>。鉴于纤维化疾病的多样性和病因的未知性, 纤维化疾病的治疗方法少且疗效有限, 迫切需要扩大当前有限的抗纤维化治疗策略。细胞可以感知其所处基质微环境的刚度变化并转化为最终影响

细胞功能的基因表达变化<sup>[18]</sup>。研究人员发现, 在纤维化疾病中细胞与拉伸力、压力作用力之间存在异常机械反馈回路<sup>[19-20]</sup>, 这其中就包括Piezo1的异常激活或抑制, 这使纤维化病理进程不断加剧。因此针对机械反馈回路中Piezo1本身以及其上下游信号分子的干预, 可能会是抗纤维化治疗的一个新策略。本文综述了MS离子通道Piezo1在各类纤维化疾病中的相关研究进展和潜在的临床意义, 试图为纤维化疾病的治疗靶点提供新的策略与方法。

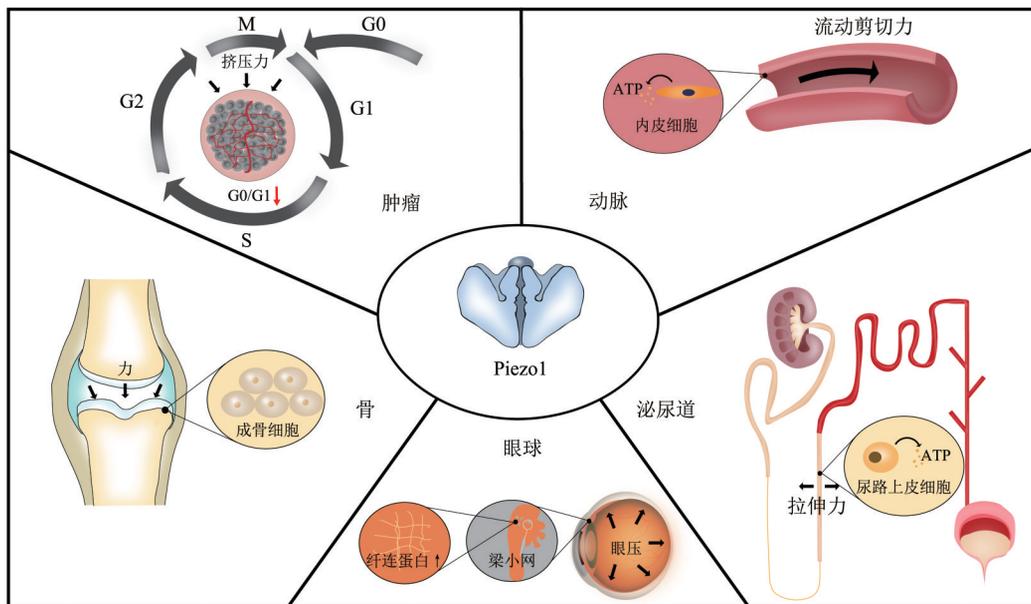


Fig. 1 The roles of Piezo1 in tumors of the stomach, arteries, urinary tract, bone, and eyeball

图1 Piezo1在胃部肿瘤、动脉、泌尿道、骨和眼球中的作用

## 1 Piezo1概述

### 1.1 Piezo1的结构

Piezo1离子通道是一种巨大的跨膜蛋白质, 具有许多跨膜片段 (transmembrane segment, TM), 因为其独特的序列模式, 它几乎与其他任何已知的离子通道 (不包含Piezo2) 都不具有序列同源性<sup>[21]</sup>。在人类中, Piezo1基因位于染色体16q24.3, 包含51个外显子, 由2 520个氨基酸残基组成。在小鼠中, Piezo1基因位于8号染色体, 有53个外显子, 由2 547个氨基酸残基组成<sup>[22]</sup>。

2015年, Ge等<sup>[23]</sup>结合蛋白质工程、X射线晶体学和单粒子冷冻电子显微镜 (cryo-electron microscopy, cryo-EM) 等技术在4.8 Å的分辨率下对小鼠全长Piezo1的结构进行测定, 首次确定了

Piezo1是一个类似风扇形状的蛋白质, 内含3个螺旋桨叶, 互成120°角, 在中间形成一个内凹的孔, 孔的上方有一个中心帽。随着cryo-EM技术的进步, Guo等<sup>[24]</sup>和Saotome等<sup>[25]</sup>也先后在3.7 Å和3.8 Å的高分辨率下研究了Piezo1的cryo-EM结构, 使人们对Piezo1的结构有了更为准确的认识, 最终确认了Piezo1的主要结构域包括跨膜螺旋 (transmembrane helice, TM)、梁、锚、C端结构域 (C-terminal domain, CTD) 和C端胞外结构域 (C-terminal extracellular domain, CED)<sup>[22]</sup>, 可分为孔道区模块、转导模块和机械传感模块。

Piezo1拥有38-TM拓扑结构, 每个亚基含有38个TMs, 三聚体通道的复合体中总共有114个TM。最靠近蛋白质中心的两个TM区域 (TM37和TM38) 分别被指定为内螺旋 (inner helix, IH) 和

外螺旋 (outer helix, OH), 并包围孔道区模块的跨膜孔。外周有 36 个 TM 螺旋, 其中 TM13~36 这 24 个 TM 螺旋已被解析, 而 TM1~12 这 12 个 TM 螺旋还尚未被分辨, 每 4 个 TM 螺旋折叠成 1 个重复的 TM 螺旋单元 (TM helical unit, THU), 共形成了 9 个重复折叠, 它们串联一起构成了高度弯曲的 TM 叶片结构<sup>[22]</sup>, 使得局部脂质膜被扭转成圆顶状, 这是 Piezo1 具有较高 MS 的原因之一。在每个 THU 中, 前 2 个 TM 与 1 个短的细胞外连接体紧密间隔, 朝着 TM 叶片的中心端折叠。第 2 个 TM 向

后折叠到远端并连接到第 3 个 TM, 第 3 个 TM 通过细胞外连接子连接到第 4 个 TM。2 个相邻的 THU 通过 1 个细胞内环路来连接, 该内环路横跨内含所有 8 个 TM, 保证所有 TM 被串联连接起来。CTD 和 THU7-THU9 组件之间有 90 Å 长的梁, 梁结构由 H1300-S1362 残基组成, 从 THU7 的 TM28 开始, 达到 CTD 后再返回至 THU8 的 TM29 并与其相互作用。在锚定区域, 有  $\alpha_{1,3}$  3 个螺旋, 连接 TM36 与 OH-CED-IH-CTD。在梁和锚的连接下, 机械传感模块和孔道区模块成功耦合<sup>[26]</sup> (图 2)。

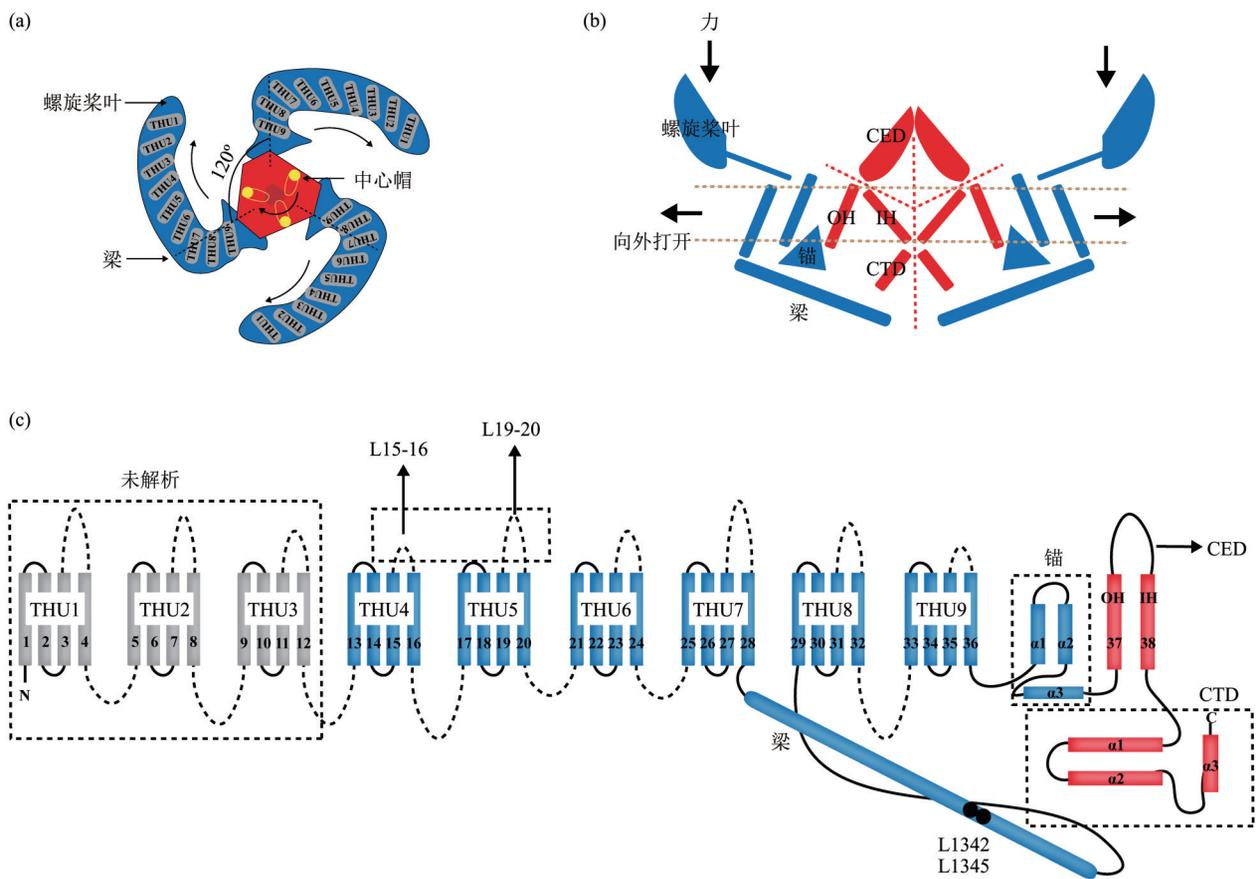


Fig. 2 The structure of Piezo1

图2 Piezo1的结构

(a) 外视图<sup>[12]</sup>; (b) 侧视图<sup>[23]</sup>; (c) 单个亚基的38-TM拓扑模型图<sup>[26]</sup>。

### 1.2 Piezo1的激活机理

从结构上来看, Piezo1 的周边叶片感应机械变化并与梁构成杠杆式装置作为孔道的长距离机械和化学门控的指定转导途径<sup>[27]</sup>, 其中关键机械传感元件包括远端叶片上的 2 个细胞外环路 L15-16 (TM15-16) 和 L19-20 (TM19-20), 以及细胞内近端梁结构上的 2 个氨基酸位点 L1342 和 L1345。远端叶片结构使局部脂质膜被扭转成圆顶状, 当脂质

膜上产生机械刺激 (包括压缩、拉伸、剪切力、基质刚度和基底纳米拓扑结构等<sup>[28]</sup>), 横向膜张力促使 Piezo1 的形状向着两边的平面结构发生可逆的变形<sup>[29]</sup>, 在梁的作用下, 中心孔道被打开, 允许阳离子选择性跨膜转运 (如:  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Cs^+$ 、 $Ba^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、四甲基铵、四乙基铵<sup>[30]</sup>), 最终完成整个机械传导激活的过程。

事实上, Piezo1 的激活还有一部分是依靠细胞

骨架的拖拽, 诱导中心孔道构象发生变化。但是细胞骨架对Piezo1门控是具有一定机械保护作用的, 使通道在某些机械刺激的情况下更难打开<sup>[31]</sup>。

化学小分子Yoda1作为Piezo1的特异性激动剂, 能影响其机械诱导反应的敏感性和失活动力学, 但是在没有机械刺激的情况下, Yoda1只能引起Piezo1的激活<sup>[32]</sup>。已有研究表明, Yoda1可以Piezo1依赖性的方式模拟流体剪切应力对内皮细胞的诱导激活<sup>[14]</sup>。Jedi1/2是Piezo1的另一种特异性激动剂, 与Yoda1相比它们有着更为快速的激活和快速可逆性, 说明它们两者有着不同的激活机制, Jedi1/2在激活Piezo1过程中作用于上游的叶片, 而Yoda1作用于下游的梁<sup>[27]</sup>。

此外, 研究发现Piezo1还可以通过蛋白质-蛋白质的作用来调控激活。Stomatin样蛋白3 (Stomatin-like protein-3, STOML3) 可与Piezo1发生相互作用, 使Piezo1中的机械感应电流增加, 提高了该MS离子通道的机械敏感性<sup>[33]</sup>。肌浆/内质网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶 (sarcoplasmic/endoplasmic-reticulum

Ca<sup>2+</sup>-ATPase, SERCA) 家族可以作用于由14个残基组成用于连接孔道区模块和机械传感模块的细胞内连接体, 使接头发生突变从而抑制Piezo1<sup>[34]</sup>。

### 2 Piezo1在纤维化疾病中的作用

在纤维化疾病发生和发展机制的研究过程中, 多种信号激活途径备受关注。例如, c-Jun氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)<sup>[35]</sup>、血小板衍生生长因子/血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor/platelet-derived growth factor receptor, PDGF/PDGFR)<sup>[36]</sup>、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB; 别名PI3K/Akt)<sup>[37]</sup>、转化生长因子-β/Smad (transforming growth factor-β/Smad, TGF-β/Smad)<sup>[38]</sup>、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)<sup>[39]</sup>等。近年来, 越来越多的研究表明, Piezo1离子通道与纤维化疾病的发生有关, 并且不断推进着纤维化疾病病程的发展, 形成异常的机械反馈回路 (图3)。

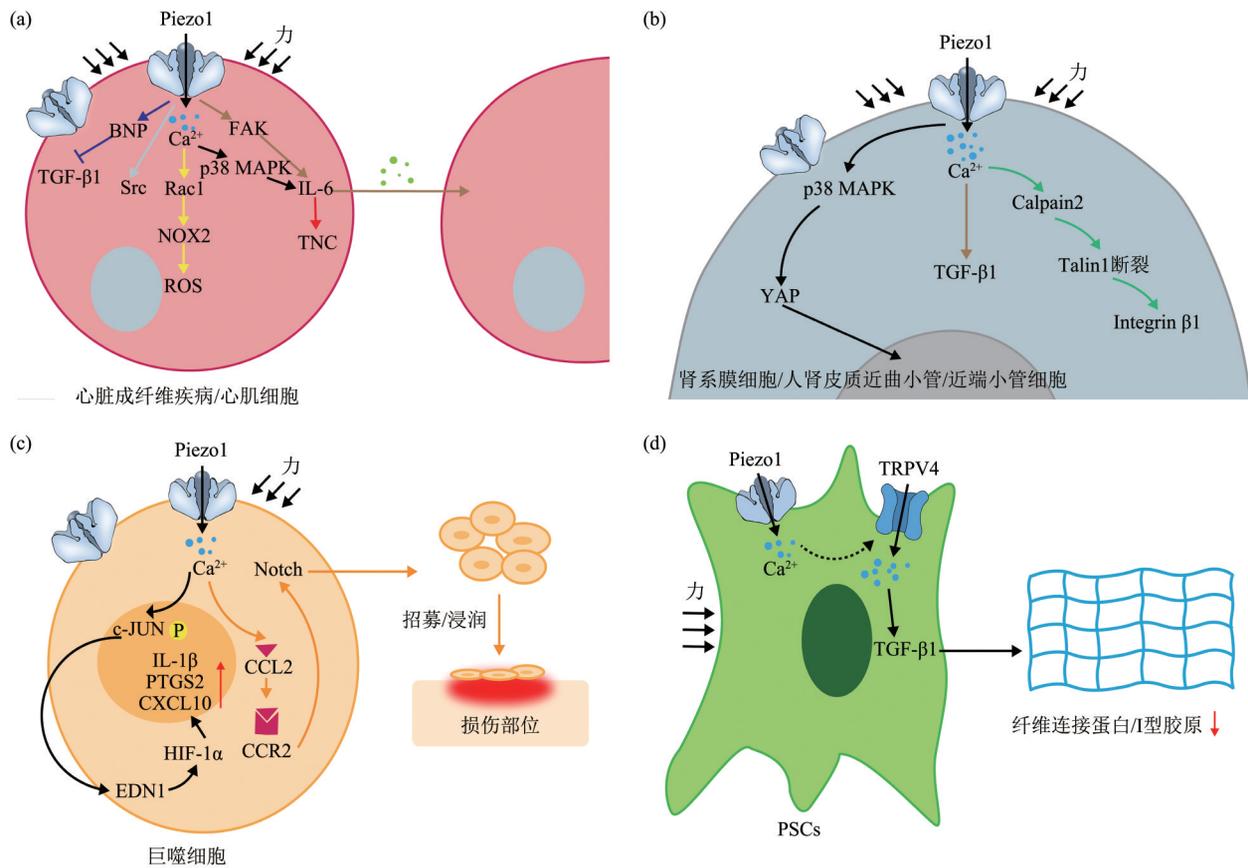


Fig. 3 Mechanism of Piezo1 mediating the pathogenesis and progression of fibrotic diseases

图3 Piezo1介导纤维化疾病发生与发展的机制

(a) 心肌纤维化; (b) 肾纤维化; (c) 免疫系统; (d) 胰腺纤维化。

## 2.1 Piezo1与心肌纤维化

心脏细胞所处的机械环境随着心脏的跳动在不断发生变化,当疾病出现时,这种机械环境的变化会更加明显。心肌纤维化,即ECM的过度积累,发生在几乎所有类型的心脏病中,包括心肌梗死、主动脉狭窄、扩张型心肌病、糖尿病心肌病和肥厚型心肌病,会严重损害心脏的电功能和机械功能。心脏中的纤维化有几种形式,即血管周围纤维化、间质纤维化和局灶性纤维化,这种ECM重塑增加了心律失常的风险,并可能降低泵功能<sup>[40]</sup>。心脏成纤维细胞有助于维持心肌完整性,当心肌发生应激或损伤后,心脏成纤维细胞可保护心脏功能,但如果病理信号的长期激活不可逆地建立起来,反应机制就会出现,心脏成纤维细胞就会分化为肌成纤维细胞而分泌与沉积过多的ECM。

Blythe等<sup>[41]</sup>使用Fura-2 Ca<sup>2+</sup>荧光探针,发现Yoda1能诱导心脏成纤维细胞中Ca<sup>2+</sup>内流,证实了在心脏成纤维细胞中Piezo1能够形成MS离子通道。然后,通过使用Yoda1诱导、Piezo1小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA)的转染和p38丝裂原激活蛋白激酶 (p38 mitogen activated protein kinases, p38 MAPK) 特异性抑制剂等方式处理心脏成纤维细胞,发现了Piezo1通过Ca<sup>2+</sup>下游的p38 MAPK刺激白介素-6 (interleukin-6, IL-6)的分泌,而IL-6正是一种促纤维化的细胞因子。Bartoli等<sup>[42]</sup>发现Piezo1功能获得性突变会启动心脏重塑,增加了Piezo1依赖的Ca<sup>2+</sup>的进入进而放大下游的p38 MAPK-IL-6-肌腱蛋白C (tenascin C, TNC)信号,最终造成了纤维化和心肌肥大的发生。这使Piezo1促IL-6分泌的信号回路得到了进一步扩增。除p38 MAPK介导了Piezo1促纤维化因子分泌以外,Emig等<sup>[43]</sup>还研究了其他信号分子的介入。他们在人类胚胎肾细胞中过表达Piezo1后,发现Piezo1过表达的细胞刚度上升至0.26 kPa,是对照组的1.7倍。为了证实Piezo1在心肌纤维化中的作用,他们在人心房成纤维细胞系上进行了进一步研究。研究表明,这是由于Piezo1的过表达导致细胞骨架中肌动蛋白束变粗,从而使肌动蛋白网络更有序的排列。此外,通过在不同刚度的凝胶基底上(硬凝胶刚度为软凝胶的1.6倍)培养人心房成纤维细胞,他们发现当基质刚度变大时,Piezo1发生响应,同时诱导细胞刚度变大,形成一条正反馈回路。具体激活路径为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,因此细胞得以适应周围机械环境,以此发生表型改变,分泌更多胶原和ECM,进一步加重纤维化的病程。基质刚度能够增强细胞刚度,反之细胞刚度也可能促进基质刚度的增强。已有研究表明,纤维化的肺中成纤维细胞刚度显著大于正常肺中的成纤维细胞<sup>[44-45]</sup>,而成纤维细胞刚度的上升主要是由于 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)表达增加。因此细胞刚度和基质刚度之间的相互作用都有可能包含Piezo1蛋白的参与。心脏与血管疾病密不可分,刘慧意等<sup>[46]</sup>使用自制的加压装置建立了高血压模型小鼠,证实了在高静水压情况下Piezo1呈依赖性上调,激活了Src激酶,增加了纤维化相关蛋白Col1A1/3A1和MMP-2/9的分泌,促进了心肌纤维化。此外高血压引起的机械应力变化除了静水压上升之外,还包括血管壁牵引力的增加,这可能也是导致Piezo1上调的原因之一。以上结果均表明,Piezo1的上调促进了一系列反馈回路的信号传递,最终导致心脏成纤维细胞中促纤维化因子的生成,引起纤维化的发生。

虽然多数研究表明Piezo1与心肌纤维化的正相关关系,但是一些研究人员却持有不一样的观点。Ploeg等<sup>[47]</sup>确定了Piezo1是心脏成纤维细胞中拉伸诱导的脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)表达以及其他重塑基因的关键介导蛋白。除此之外,重组BNP抑制了心肌成纤维细胞中TGF- $\beta$ 1诱导的Acta2表达,起到了抗纤维化的作用。Jiang等<sup>[48]</sup>证实了Piezo1通道可受心肌细胞的机械拉伸诱导启动Ca<sup>2+</sup>内流-Rac1-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX2) - 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) -Ca<sup>2+</sup>火花信号通路。将小鼠的Piezo1条件性敲除或过表达后,再对其左心室进行切片和Masson染色。结果一致显示,实验组有着明显的肌间纤维化,胶原蛋白含量大约为0.3%,而对照组的胶原蛋白含量约为0.1%,表明Piezo1表达异常会导致心肌疾病的发展。

以上研究均表明,Piezo1广泛分布于心肌成纤维细胞和心肌细胞,在心肌纤维化的病程中影响多种下游信号分子的表达水平,针对不同的信号分子,Piezo1起到了截然不同的调节作用(图3a)。

## 2.2 Piezo1与肾纤维化

Piezo1在泌尿系统中广泛分布,在许多生理功能中起着关键的作用,同时它也是造成泌尿系统中

各种疾病的发生的重要因素之一<sup>[12]</sup>。肾纤维化发生在终末期慢性肾脏疾病中, 病理基质在肾小球毛细血管壁、间质空间和小动脉周围的沉积可导致肾单位及其周围脉管系统的功能性死亡<sup>[49]</sup>。

目前, 肾纤维化的潜在机制尚不完全清楚。Fu等<sup>[50]</sup>将肾系膜细胞培养在不同刚度((2±0.32) kPa和(50±1.57) kPa, 分别对应正常肾和硬化肾)的聚丙烯酰胺水凝胶上来模拟细胞在正常肾脏和纤维化肾脏组织上的生理和病理微环境。通过一系列条件性敲除、抑制和激活Piezo1蛋白的实验, 确定了由基质刚度而触发的一条信号通路, 即Piezo1-p38 MAPK-Yes 相关蛋白(yes-associated protein, YAP)核易位。为了进一步确认该信号通路在肾纤维化的作用, 研究人员对小鼠进行单侧输尿管梗阻建立了肾纤维化的动物模型, 检测肌成纤维细胞蛋白标志物 $\alpha$ -SMA和ECM相关蛋白质的表达情况, 最终证实机械刺激激活该通路并促进了肾系膜细胞过度分泌ECM, 进一步加重肾纤维化, 形成异常反馈回路。Zhao等<sup>[51]</sup>同时采用单侧输尿管梗阻和注射叶酸两种方法诱导小鼠肾纤维化的发生, 通过抑制和激活, 确认了Piezo1与肾纤维化之间的必然关系。使用机械拉伸、压缩或基质刚度这些机械力分别刺激人肾皮质近曲小管上皮细胞(HK2 cells)和小鼠近端小管细胞(mouse kidney proximal tubular cells, mPTCs)来研究Piezo1活化进而促纤维化发生的机制, 发现Piezo1的抑制可缓解TGF- $\beta$ 1所导致的纤维化表型改变。同时, Piezo1的开放导致人肾皮质近曲小管上皮细胞Ca<sup>2+</sup>内流诱导钙蛋白酶2(calpain2)的激活, 最终使得下游的踝蛋白1(talin1)断裂和整合素 $\beta$ 1(integrin  $\beta$ 1)上调, 亦造成了ECM的过度沉积, 引发早期纤维化事件(图3b)。

除了研究泌尿系统内细胞中的Piezo1对肾纤维化的作用之外, 还有研究人员将免疫系统-Piezo1-肾纤维化三者之间的正反馈关系建立了起来。He等<sup>[52]</sup>建立了髓系细胞中条件性敲除Piezo1特异性基因工程小鼠模型, 并诱导肾纤维化研究Piezo1在肾纤维化中调节炎症反应的作用。结果显示, 髓系Piezo1缺失小鼠可以通过C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand, CCL2)、C-C基序趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptors, CCR2)通路和Notch信号级联减少巨噬细胞的浸润, 减轻炎症反应, 最终保护上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)引起的

肾纤维化。此外, 该小组成员还发现了在巨噬细胞中钙蛋白酶为Piezo1的下游分子, 该信号分子同样介导了肾纤维化中的炎症反应。

总之, Piezo1在肾纤维化的发生发展和炎症反应中起着重要的作用, 阻断Piezo1的信号传递可能可以缓解肾纤维化的病理进程(图3c)。

### 2.3 Piezo1与胰腺纤维化

胰腺纤维化是慢性胰腺炎和胰腺癌的主要特征。胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)在胰腺纤维化的发生发展中发挥着重要作用。在炎症发生时, PSCs出现肌纤维蛋白样表型, 并分泌大量ECM分子, 损害胰腺的正常功能<sup>[53]</sup>。

胰腺炎可由Piezo1活化所导致的Ca<sup>2+</sup>内流而引起, 然而Piezo1离子通道的开启只会造成短暂的Ca<sup>2+</sup>内流, 不足以引起胰腺炎, 甚至是胰脏纤维化。Swain等<sup>[54]</sup>发现, 在胰腺腺泡细胞中化学或物理刺激Piezo1活化所致的Ca<sup>2+</sup>超载介导了线粒体功能障碍和胰腺内胰蛋白酶原激活, 这与过量胆囊收缩素刺激下的现象类似。他们通过导管结扎诱导的胰腺炎小鼠模型, 最终证实了瞬时受体电位香草酸亚家族4(transient receptor potential vanilloid subfamily 4, TRPV4)在Piezo1介导的胰腺炎中的关键作用。于是他们提出假设, 即高血压压力导致Piezo1开启, Ca<sup>2+</sup>短暂内流激活了TRPV4, 引起了继发性、持续的Ca<sup>2+</sup>内流。2022年, 他们证实了这一假设<sup>[55]</sup>, 并且通过化学和物理刺激在PSCs中发现了核周脂肪滴减少, TGF- $\beta$ 1、纤连蛋白和I型胶原表达增加, 明确地将Piezo1与胰腺纤维化联系起来(图3d)。

Piezo1的激活有一部分是依靠细胞骨架的拖拽, 而在不同外界条件下, 细胞骨架的行为可能会发生改变。Kuntze等<sup>[56]</sup>研究表明, 根据细胞内外pH, PSCs中的Piezo1可与细胞骨架密切配合发生细胞行为。在生理pH下, Yoda1作用下Ca<sup>2+</sup>内流激活的PSCs改变细胞骨架, 可向周围ECM传递更多的力, 导致ECM的牵引力增加。在酸性条件下, Piezo1的激活导致PSCs球体破坏的同时也限制了细胞的活力, 这使纤维组织在对PSCs施加大量应力时, PSCs不会发生死亡反而顺利迁移, 加重了纤维化间质的沉积和胰腺导管腺癌的病理进程。

这些发现支持了一种通过阻断Piezo1通道来预防或治疗胰腺纤维化的可能策略, 提示了一个新的治疗靶点。

## 2.4 Piezo1与肝纤维化

肝纤维化是因为致病因子导致肝脏损伤, 肝脏结缔组织异常增生而引起的一种病变。肝纤维化的病因包括乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染、胆道梗阻、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎和药物性肝损伤等<sup>[57]</sup>。肝纤维化到晚期可发展成肝硬化、肝功能衰竭和肝癌<sup>[58]</sup>。肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 的活化是肝纤维化发生和发展中的一个重要事件。

Hilscher等<sup>[59]</sup>对肝窦内皮细胞施加拉伸作用力, 发现Piezo1可与Notch受体结合发生相互作用导致下游转录因子Hes1和Hey1的产生, 增加了C-X-C趋化因子配体1 (C-X-C motif chemokine ligand, CXCL1) 的表达, 从而招募中性粒细胞, 诱导窦性血栓形成, 促进门静脉高压。在长时间的门静脉高压作用下即可驱动纤维化的发生。肝细胞内Ca<sup>2+</sup>增加触发的肌动球蛋白收缩作用, 可使胆汁沿着胆管不断推进, Gupta等<sup>[60]</sup>使用基于荧光的Ca<sup>2+</sup>指示器钙黄绿素乙酰氧基甲酯 (calcein acetoxymethyl ester, calcein-AM)、Fluo-4和Fluo-8发现了Ca<sup>2+</sup>在胆管中富集, 并通过SiR-Actin染色排除了其内质网的来源。然后使用Ca<sup>2+</sup>传感器GCaMP追踪, 发现胆管内Ca<sup>2+</sup>的消耗和肝细胞中产生的Ca<sup>2+</sup>波都与胆管收缩有关。通过4种离子通道的亚细胞定位成像以及活化和抑制, 最终证实Piezo1可促进Ca<sup>2+</sup>从胆管向相邻的肝细胞循环转移, 在调节胆管收缩周期中起着重要的作用。当Piezo1的活性被抑制时, 即可导致胆汁淤积, 长期持续的胆汁淤积将进展为肝纤维化甚至肝硬化。Zhu等<sup>[61]</sup>表明, 条件性敲除Piezo1会下调上皮标志物 (钙黏蛋白E) 和间充质标志物 (神经钙黏素和波形纤维蛋白), 阻碍胆管癌细胞的EMT, 而机械刺激会使Piezo1通过Hippo/YAP信号轴靶向上调下游基因使胆管癌细胞发生转移, 加速胆管癌病程。此外, 胆管癌导致的胆汁淤积同样会进展为肝纤维化。

目前, 有关Piezo1在肝纤维化疾病中尤其是HSCs活化的具体作用机理尚不明确。然而, 根据现有的Piezo1在肝门静脉和胆管发病机制方面的研究, 有可能找到一个预防和治疗肝纤维化的新方向。

## 2.5 Piezo1与其他纤维化疾病

除了心肌、肾、胰腺和肝纤维化疾病之外, 还有一些研究表明Piezo1与其他纤维化疾病的发生发

展有关。Solis等<sup>[62]</sup>研究表明, 巨噬细胞在周期性静水压的刺激下启动Piezo1通道, Ca<sup>2+</sup>内流驱动c-JUN的激活和内皮素1 (endothelin-1, EDN1) 的转录上调, EDN1反过来稳定缺氧诱导因子1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), 促进了IL-1 $\beta$ 、环加氧酶2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2) 和CXCL10等促炎性细胞因子强效且持续的转录。然而, 在Piezo1条件性敲除后, 浸润单核细胞可通过循环力募集中性粒细胞, 清除经EDN1感染的肺部铜绿假单胞菌, 以此减少炎症。使用博莱霉素诱导小鼠肺纤维化, 发现Piezo1条件性敲除的小鼠在进行博莱霉素治疗时, 产生的EDN1更少, 证明肺纤维化等自身炎症过程中, Piezo1在驱动病理方面发挥重要的生理作用 (图3c)。Huang等<sup>[63]</sup>通过干扰Piezo1部分逆转了由辐射而诱发的EMT, 抑制了大鼠肺泡II型上皮细胞和RLE-6TN细胞系中TGF- $\beta$ 1、神经钙黏素、波形纤维蛋白、纤连蛋白和 $\alpha$ -SMA表达上调, 采用免疫组化、蛋白质免疫印迹等实验, 确定了Piezo1-Ca<sup>2+</sup>-HIF-1 $\alpha$ -TGF $\beta$ 1这条正反馈回路。He等<sup>[19]</sup>发现, 在肥厚性瘢痕组织的肌成纤维细胞中Piezo1过表达。通过周期性拉伸刺激上调了人真皮成纤维细胞中Piezo1的表达水平。反之, 抑制或条件性敲除Piezo1后 $\alpha$ -SMA的表达明显更低, 胶原密度减弱, 抑制了过度瘢痕的形成。Mora等<sup>[20]</sup>对前脂肪细胞使用Yoda1激动剂, 与对照组相比减少了33%的脂肪生成, 而在Piezo1条件性敲除的细胞中, Yoda1的抗脂肪生成作用被逆转。该研究结果提示, 通过该机制, 脂肪细胞数量减少, 从而可以最大限度地减少血管活性脂肪因子的分泌, 增强高血压对血管周围脂肪组织的促纤维化作用。

上述研究均表明, Piezo1离子通道可以对多种纤维化疾病的发生和发展起着直接或间接的作用。

## 3 总结与展望

综上所述, MS离子通道Piezo1在心、肾、胰和肝等多种器官纤维化疾病的发生与发展中起着重要的作用。在心肌纤维化中, Piezo1与p38 MAPK、IL-6、FAK、BNP和NOX2等下游分子交互作用形成了复杂的信号通路<sup>[41-42, 47-48]</sup>。在肾纤维化中, Piezo1与p38 MAPK、YAP、整合素 $\beta$ 1和Notch等信号分子有关<sup>[50-52]</sup>。在胰脏纤维化中, Piezo1在TRPV4的辅助作用下, 使TGF- $\beta$ 1这样的促纤维化因子持续表达上调<sup>[54-55]</sup>。虽然还没有证

据表明Piezo1直接导致了肝纤维化的出现,但有关Piezo1在胆管与肝脏其他疾病的异常表达也可能为此提供一个新的研究启示。此外,在肾、肝和肺纤维化中,研究还发现Piezo1与免疫系统之间的联系<sup>[52, 59, 62]</sup>,Piezo1的上调会导致巨噬细胞等炎症细胞的浸润,增强促炎因子的持续转录,使局部炎症不断发生,间接促进了纤维化的发生与发展。反之,Piezo1的条件性敲除可能会促使单核细胞对中性粒细胞的招募,这对于由细菌引发的炎症反应将起到明显的减轻作用,同时纤维化就会得到缓解。然而,在肝纤维化中,Piezo1可与Notch受体相结合增强对中性粒细胞的招募,从而形成血栓,提高血压,对纤维化疾病造成不利的影 响。因此免疫系统-Piezo1-纤维化之间的关系是复杂的,仍需要进一步探索。

虽然有关Piezo1的深层机制仍不清楚,但是它依然在抗纤维化治疗上拥有许多潜在的价值。一方面,由于Piezo1具有独特的生物化学特征,并且在大多数纤维化疾病中表达上调,因此Piezo1可能可以成为一项纤维化疾病的诊断指标,使人们在早期能够把握病情及时治疗。此外,它也有可能作为其他纤维化疾病治疗方法的疗效的一项评估指标。另一方面,Piezo1有可能作为药理靶点来治疗相关纤维化疾病。目前,市面上暂时还没有有关Piezo1的靶向治疗纤维化疾病的药物,但是其特异性激动剂Yoda、Jedi1/2和特异性抑制剂GsMTx4<sup>[64]</sup>,可以为新药物的开发提供线索。此外,在心肌梗死中,有一项研究发现了血浆中的miR-103a能靶向作用于Piezo1并抑制其表达<sup>[65]</sup>,这为靶向受体-配体相互作用来调节Piezo1提供新的思路。中医药在治疗多种疾病方面的效果得到了广泛认可。Liu等<sup>[66]</sup>发现,在市面上已有的血栓通可以靶向抑制Piezo1从而减少血小板的聚集,缓解血栓的形成。血栓通中含有三七根的提取物,因此,还可以从中医的角度来靶向治疗Piezo1引起的纤维化疾病。然而,由于Piezo1参与的组织生理学功能非常复杂,Piezo1的药理学研究受到了很大的限制。比如,在心脏成纤维细胞中,Piezo1可以促进BNP的生成<sup>[47]</sup>,而BNP能抑制TGF- $\beta$ 1活化,起着抗纤维化的作用。同时,Piezo1介导p38 MAPK、FAK和Src激酶等下游分子<sup>[41-43, 46]</sup>,上调促纤维化基因的表达。因此,单纯的Piezo1抑制在心肌纤维化疾病的治疗受限。另外,Piezo1靶向药物的使用还有可能导致其他疾病的发生,所以未来如何安全又有效地使用

Piezo1药物靶向方法来治疗不同的纤维化疾病还有很长一段路要走。总之,对Piezo1在纤维化疾病中的机制不断探索,能够为纤维化疾病的治疗提供更多、更清晰的新思路。

## 参 考 文 献

- [1] Romani P, Valcarcel-Jimenez L, Frezza C, *et al.* Crosstalk between mechanotransduction and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, **22**(1): 22-38
- [2] Wu Z, Grillet N, Zhao B, *et al.* Mechanosensory hair cells express two molecularly distinct mechanotransduction channels. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(1): 24-33
- [3] Chalfie M. Neurosensory mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(1): 44-52
- [4] Jin P, Jan L Y, Jan Y N. Mechanosensitive ion channels: structural features relevant to mechanotransduction mechanisms. *Annu Rev Neurosci*, 2020, **43**: 207-229
- [5] Coste B, Mathur J, Schmidt M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, 2010, **330**(6000): 55-60
- [6] Qin L, He T, Chen S, *et al.* Roles of mechanosensitive channel Piezo1/2 proteins in skeleton and other tissues. *Bone Res*, 2021, **9**(1): 44
- [7] Jiang Y, Yang X, Jiang J, *et al.* Structural designs and mechanogating mechanisms of the mechanosensitive piezo channels. *Trends Biochem Sci*, 2021, **46**(6): 472-488
- [8] Sun W, Chi S, Li Y, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation. *Elife*, 2019, **8**: e47454
- [9] Yang X N, Lu Y P, Liu J J, *et al.* Piezo1 is a novel trefoil factor family 1 binding protein that promotes gastric cancer cell mobility *in vitro*. *Dig Dis Sci*, 2014, **59**(7): 1428-1435
- [10] Yu J L, Liao H Y. Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1 (Piezo1) in human cancer. *Biomed Pharmacother*, 2021, **140**: 111692
- [11] Dalghi M G, Clayton D R, Ruiz W G, *et al.* Expression and distribution of PIEZO1 in the mouse urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, **317**(2): F303-F321
- [12] Li X, Hu J, Zhao X, *et al.* Piezo channels in the urinary system. *Exp Mol Med*, 2022, **54**(6): 697-710
- [13] Morozumi W, Aoshima K, Inagaki S, *et al.* Piezo 1 is involved in intraocular pressure regulation. *J Pharmacol Sci*, 2021, **147**(2): 211-221
- [14] Wang S, Chennupati R, Kaur H, *et al.* Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release. *J Clin Invest*, 2016, **126**(12): 4527-4536
- [15] Zhang M, Zhang S. T Cells in fibrosis and fibrotic diseases. *Front Immunol*, 2020, **11**: 1142
- [16] Jun J I, Lau L F. Resolution of organ fibrosis. *J Clin Invest*, 2018, **128**(1): 97-107
- [17] Wynn T A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol*, 2004, **4**(8): 583-594

- [18] Discher D E, Janmey P, Wang Y L. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science*, 2005, **310**(5751): 1139-1143
- [19] He J, Fang B, Shan S, *et al.* Mechanical stretch promotes hypertrophic scar formation through mechanically activated cation channel Piezo1. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(3): 226
- [20] Mora C, Flood E D, Gonzales M, *et al.* Chemical and mechanical activation of the mechanosensor Piezo1 alters adipogenesis in PVAT preadipocytes. *Hypertension*, 2021, **78**: AP186
- [21] Zhao Q, Wu K, Geng J, *et al.* Ion permeation and mechanotransduction mechanisms of mechanosensitive Piezo channels. *Neuron*, 2016, **89**(6): 1248-1263
- [22] 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**(9): 6441-6453
- [23] Ge J, Li W, Zhao Q, *et al.* Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel. *Nature*, 2015, **527**(7576): 64-69
- [24] Guo Y R, MacKinnon R. Structure-based membrane dome mechanism for Piezo mechanosensitivity. *Elife*, 2017, **6**: e33660
- [25] Saotome K, Murthy S E, Kefauver J M, *et al.* Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature*, 2018, **554**(7693): 481-486
- [26] Zhao Q, Zhou H, Chi S, *et al.* Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. *Nature*, 2018, **554**(7693): 487-492
- [27] 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. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1300
- [28] Nourse J L, Pathak M M. How cells channel their stress: interplay between Piezo1 and the cytoskeleton. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, **71**: 3-12
- [29] Lin Y C, Guo Y R, Miyagi A, *et al.* Force-induced conformational changes in PIEZO1. *Nature*, 2019, **573**(7773): 230-234
- [30] 王媛, 赵星成, 王永春, 等. Piezo通道在心血管系统中的作用. *心脏杂志*, 2022, **34**(5): 575-580  
Wang Y, Zhao X C, Wang Y C, *et al.* *Chin Heart J*, 2022, **34**(5): 575-580
- [31] Cox C D, Bae C, Ziegler L, *et al.* Removal of the mechanoprotective influence of the cytoskeleton reveals PIEZO1 is gated by bilayer tension. *Nat Commun*, 2016, **7**: 10366
- [32] Syeda R, Xu J, Dubin A E, *et al.* Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *Elife*, 2015, **4**: e07369
- [33] Poole K, Herget R, Lapatsina L, *et al.* Tuning Piezo ion channels to detect molecular-scale movements relevant for fine touch. *Nat Commun*, 2014, **5**: 3520
- [34] Zhang T, Chi S, Jiang F, *et al.* A protein interaction mechanism for suppressing the mechanosensitive Piezo channels. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 1797
- [35] 林琳, 刘琪, 周文倩, 等. JNK信号通路与纤维化疾病. *生命的化学*, 2020, **40**(5): 701-706  
Lin L, Liu Q, Zhou W Q, *et al.* *Chem Life*, 2020, **40**(5): 701-706
- [36] 纪晓霞, 刘红霞, 何朝勇. PDGF/PDGFR信号通路在纤维化疾病中的作用研究进展. *药学进展*, 2022, **46**(2): 153-160  
Ji X X, Liu H X, He C Y. *Prog Pharm Sci*, 2022, **46**(2): 153-160
- [37] 刘玲, 何振华. PI3K/Akt信号通路与肺纤维化. *微生物学免疫学进展*, 2017, **45**(6): 80-84  
Liu L, He Z H. *Prog Microbiol Immunol*, 2017, **45**(6): 80-84
- [38] 范美玲, 应苗法, 赵蕊, 等. TGF- $\beta$ 信号通路在纤维化疾病中的作用研究进展. *解放军医学杂志*, 2020, **45**(11): 1171-1177  
Fan M L, Ying M F, Zhao R, *et al.* *Med J Chin PLA*, 2020, **45**(11): 1171-1177
- [39] 顾璇, 程明涵, 高建. AMPK在纤维化疾病中的多重作用. *药学学报*, 2021, **56**(11): 2923-2933+3204  
Gu X, Cheng M H, Gao J. *Acta Pharm Sin*, 2021, **56**(11): 2923-2933+3204
- [40] Herum K M, Lunde I G, McCulloch A D, *et al.* The soft- and hard-heartedness of cardiac fibroblasts: mechanotransduction signaling pathways in fibrosis of the heart. *J Clin Med*, 2017, **6**(5): 53
- [41] Blythe N M, Muraki K, Ludlow M J, *et al.* Mechanically activated Piezo1 channels of cardiac fibroblasts stimulate p38 mitogen-activated protein kinase activity and interleukin-6 secretion. *J Biol Chem*, 2019, **294**(46): 17395-17408
- [42] Bartoli F, Evans E L, Blythe N M, *et al.* Global PIEZO1 gain-of-function mutation causes cardiac hypertrophy and fibrosis in mice. *Cells*, 2022, **11**(7): 1199
- [43] Emig R, Knodt W, Krussig M J, *et al.* Piezo1 channels contribute to the regulation of human atrial fibroblast mechanical properties and matrix stiffness sensing. *Cells*, 2021, **10**(3): 663
- [44] Booth A J, Hadley R, Cornett A M, *et al.* Acellular normal and fibrotic human lung matrices as a culture system for *in vitro* investigation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, **186**(9): 866-876
- [45] Jaffar J, Yang S H, Kim S Y, *et al.* Greater cellular stiffness in fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, **315**(1): L59-L65
- [46] 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. *中国病理生理杂志*, 2022, **38**(3): 394-402  
Liu H Y, Rao F, Ye X D, *et al.* *Chin J Physiol*, 2022, **38**(3): 394-402
- [47] Ploeg M C, Munts C, Prinzen F W, *et al.* Piezo1 mechanosensitive ion channel mediates stretch-induced Nppb expression in adult rat cardiac fibroblasts. *Cells*, 2021, **10**(7): 1745
- [48] Jiang F, Yin K, Wu K, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 869
- [49] Leaf I A, Duffield J S. What can target kidney fibrosis?. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, **32**(suppl\_1): i89-i97
- [50] Fu Y, Wan P, Zhang J, *et al.* Targeting mechanosensitive Piezo1 alleviated renal fibrosis through p38MAPK-YAP pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 741060
- [51] Zhao X, Kong Y, Liang B, *et al.* Mechanosensitive Piezo1 channels mediate renal fibrosis. *JCI Insight*, 2022, **7**(7): e152330
- [52] He Y, Deng B, Liu S, *et al.* Myeloid Piezo1 deletion protects renal fibrosis by restraining macrophage infiltration and activation.

- Hypertension, 2022, **79**(5): 918-931
- [53] Cui L H, Li C X, Zhuo Y Z, *et al.* Saikosaponin d ameliorates pancreatic fibrosis by inhibiting autophagy of pancreatic stellate cells *via* PI3K/Akt/mTOR pathway. *Chem Biol Interact*, 2019, **300**: 18-26
- [54] Swain S M, Romac J M, Shahid R A, *et al.* TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest*, 2020, **130**(5): 2527-2541
- [55] Swain S M, Romac J M, Vigna S R, *et al.* Piezo1-mediated stellate cell activation causes pressure-induced pancreatic fibrosis in mice. *JCI Insight*, 2022, **7**(8): e158288
- [56] Kuntze A, Goetsch O, Fels B, *et al.* Protonation of Piezo1 impairs cell-matrix interactions of pancreatic stellate cells. *Front Physiol*, 2020, **11**: 89
- [57] Chen G, Xia B, Fu Q, *et al.* Matrix mechanics as regulatory factors and therapeutic targets in hepatic fibrosis. *Int J Biol Sci*, 2019, **15**(12): 2509-2521
- [58] Li B, Feng W, Li J, *et al.* Treatment of liver fibrosis using traditional Chinese medicine through anti-inflammatory mechanism. *Prog Biochem Biophys*, 2020, **47**(8): 790-808
- [59] Hilscher M B, Sehrawat T, Arab J P, *et al.* Mechanical stretch increases expression of CXCL1 in liver sinusoidal endothelial cells to recruit neutrophils, generate sinusoidal microthrombi, and promote portal hypertension. *Gastroenterology*, 2019, **157**(1): 193-209
- [60] Gupta K, Ng I C, Balachander G M, *et al.* Bile canaliculi contract autonomously by releasing calcium into hepatocytes *via* mechanosensitive calcium channel. *Biomaterials*, 2020, **259**: 120283
- [61] Zhu B, Qian W, Han C, *et al.* Piezo 1 activation facilitates cholangiocarcinoma metastasis *via* Hippo/YAP signaling axis. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, **24**: 241-252
- [62] Solis A G, Bielecki P, Steach H R, *et al.* Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity. *Nature*, 2019, **573**(7772): 69-74
- [63] 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- $\beta$ 1. *Front Mol Biosci*, 2021, **8**: 725275
- [64] Aykut B, Chen R, Kim JI, *et al.* Targeting Piezo1 unleashes innate immunity against cancer and infectious disease. *Sci Immunol*, 2020, **5**(50): eabb5168
- [65] Huang L, Li L, Chen X, *et al.* MiR-103a targeting Piezo1 is involved in acute myocardial infarction through regulating endothelium function. *Cardiol J*, 2016, **23**(5): 556-562
- [66] Liu L, Zhang Q, Xiao S, *et al.* Inhibition of shear-induced platelet aggregation by xueshuantong *via* targeting Piezo1 channel-mediated  $Ca^{2+}$  signaling pathway. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 606245

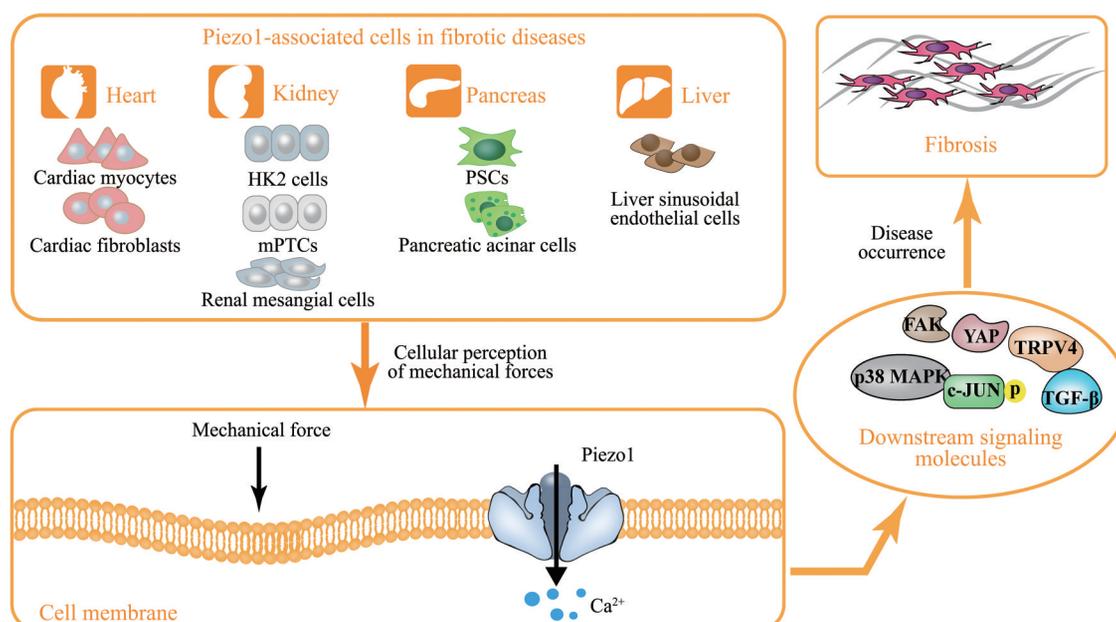
## The Mechanosensitive Ion Channel Piezo1 in Fibrotic Diseases\*

YIN Shi-Yun<sup>1,2)</sup>, CHEN Guo-Bao<sup>1,2)</sup>\*\*

<sup>1)</sup>School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400056, China;

<sup>2)</sup>Chongqing Key Laboratory of Medicinal Chemistry & Molecular Pharmacology, Chongqing 400056, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Piezo1 is a newly discovered mechanosensitive ion channel in mammals, which plays important functions in different tissues and organs, including bone, urinary tract, eyeball, and artery. However, abnormal Piezo1 mechanical transmission can cause a variety of diseases and promote the course of disease. Fibrotic disease can occur in almost any tissue and organ, and its main feature is excessive cross-linking and accumulation of collagen and other extracellular matrix components, which eventually leads to increased stiffness of tissues and organs and affected physiological functions. At present, more and more studies have shown that Piezo1 plays an important regulatory role in the occurrence and development of fibrotic diseases, which is closely related to the change of matrix mechanical state. This paper describes the structure and activation mechanism of Piezo1, and systematically summarizes the research progress of Piezo1 in fibrotic diseases of the heart, kidney, pancreas, liver and other organs, in order to provide a new perspective and strategy for the treatment of fibrotic diseases.

**Key words** Piezo1, fibrosis, mechanosensitive channel, targeted therapy, matrix mechanics

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0436

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (11702044, 11902061) and Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2020jcyj-msxmX0350).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-23-62563190, E-mail: gbchen@cqut.edu.cn

Received: September 10, 2022 Accepted: November 29, 2022