



机械敏感性离子通道 Piezo 在消化系统疾病中的作用*

王司琦 鄢香芸 李艳秋 罗芳丽 姚俊鹏 马沛涛 侯雨君

秦海燕 石云舟 李 瑛**

(成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 610075)

摘要 Piezo 蛋白是一种非选择性机械敏感性阳离子通道, 能够响应压力、剪切应力等机械刺激, 将机械信号转化为胞内的生物电活动, 引起特定的生物学效应。在消化系统中, Piezo 有助于维持消化吸收、物质代谢和免疫调节等正常生理活动, 但 Piezo 的异常状态能够促进内脏高敏感、肠黏膜屏障功能障碍、免疫炎症等多个病理环节, 参与消化系统疾病的发生发展。故本文对 Piezo 蛋白的结构、生理特性, 及其在消化系统肿瘤、炎症疾病、纤维化疾病和功能性疾病中的作用进行综述, 以期对消化系统疾病的机制研究和潜在治疗靶点的探索提供新的思路。

关键词 Piezo, 消化系统疾病, 机械敏感性离子通道

中图分类号 Q66, R319

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0470

消化系统疾病是一类临床常见病, 如消化道肿瘤、肝硬化、肠易激综合征等。根据美国 2021 年更新的数据, 消化系统疾病每年导致美国数十万人的死亡, 伴随总额超过一千亿美元医疗保健支出^[1], 给社会带来了沉重的经济负担。消化系统能够实现营养物质的消化吸收以及废物排泄等生理功能, 依赖于各种机械敏感性细胞对管腔内容物压力、液体渗透压等机械信号的感受与转换^[2], 而当疾病发生时, 细胞上的机械敏感性离子通道表达紊乱, 传达异常的机械刺激信号, 引起下游生物信号的病理反馈, 促进疾病发展。

Piezo 蛋白是近年来备受瞩目的一种非选择性机械敏感性阳离子通道, 在消化系统多个器官中表达, 可以将机械信号转化为生物化学信号, 参与消化道分泌蠕动、肠黏膜屏障功能、物质代谢等多种生命活动。Piezo 的异常表达与疾病的发生发展密切相关。在肿瘤细胞中, Piezo 表达异常上调, 可增加细胞增殖^[3]、血管生成^[4-6]等相关细胞因子表达, 促进肿瘤生长, 同时高表达的 Piezo 增加了患者预后不良的风险^[7]和死亡率^[8], 因此 Piezo 有作为诊断和预后疾病的生物标志物的潜质^[8]。研究

发现, 在基因层面敲低 Piezo 表达可抑制传入动作电位、缓解内脏高敏反应^[9-10], 因此, Piezo 可作为潜在的治疗靶标。最近大量研究揭示了 Piezo 在消化系统疾病中的作用机制, 但目前尚缺乏该领域近年研究的横向综述, 阻碍了对 Piezo 作用机制的深入研究。因此本文对近年来 Piezo 蛋白在消化系统疾病肿瘤、炎症疾病、纤维化疾病和功能性疾病的研究进行归类总结, 旨在为消化系统疾病发病机制和潜在治疗靶点的深入研究提供有益的参考和指导。

1 Piezo 蛋白的结构和动力学特征

Piezo 蛋白是一种机械敏感性非选择性钙离子通道, 广泛分布于哺乳动物的器官组织并参与维持机体生命活动^[11], 如触觉感受^[12]、血管发育^[13]、骨代谢^[14]等。Coste 等^[15]首次发现了 Piezo1 (FAM38A), 后来又通过序列同源性发现 Piezo2。

* 国家自然科学基金 (82274652, 82074554) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 028-61800198, E-mail: liying@cducm.edu.cn

收稿日期: 2023-11-28, 接受日期: 2024-03-18

在高分辨冷冻电镜下, Piezo1、2呈现为三个包含38个跨膜螺旋的单体叶片组装而成的三聚体螺旋蛋白, 其中每个单体的羟基端在中心离子通道附着, 通过细胞内束直接与孔隙连接^[16]。Piezo的机械敏感性依赖其特殊的蛋白质结构, 内螺旋(inner helix, IH)、外螺旋(outer helix, OH)和胞内C端结构域(C-terminal domain, CTD)围绕中心轴排列, 上方被“帽(Cap)”覆盖, 靠近中心轴的“锚(Anchor)”将三组单体叶片连接到IH末端, 这三组单体叶片分别由9个重复的跨膜结构单元(Piezo repeat)排列构成, 每组叶片的

“Piezo repeats A”与相邻叶片的OH连接, 形成经典的“螺旋桨叶片”结构模式, 当细胞膜受到外界机械力刺激时, 膜张力改变并带动单体叶片的构象变化^[17]。一方面, 在CTD与IH之间, “扣(Clasp)”、“门闩(Latch)”、“梁(Beam)”、“门塞(Plug)”形成“杠杆”, 使外周叶片的机械力向中央传导, 进一步导致“帽”下方的跨膜通道开放; 另一方面, “杠杆”的活动同时拉开了“门闩”和“门塞”结构, 开放了胞内侧方的离子通道^[18], 最终实现阳离子的跨膜转运, 从而激活细胞内的信号传递活动(图1)。

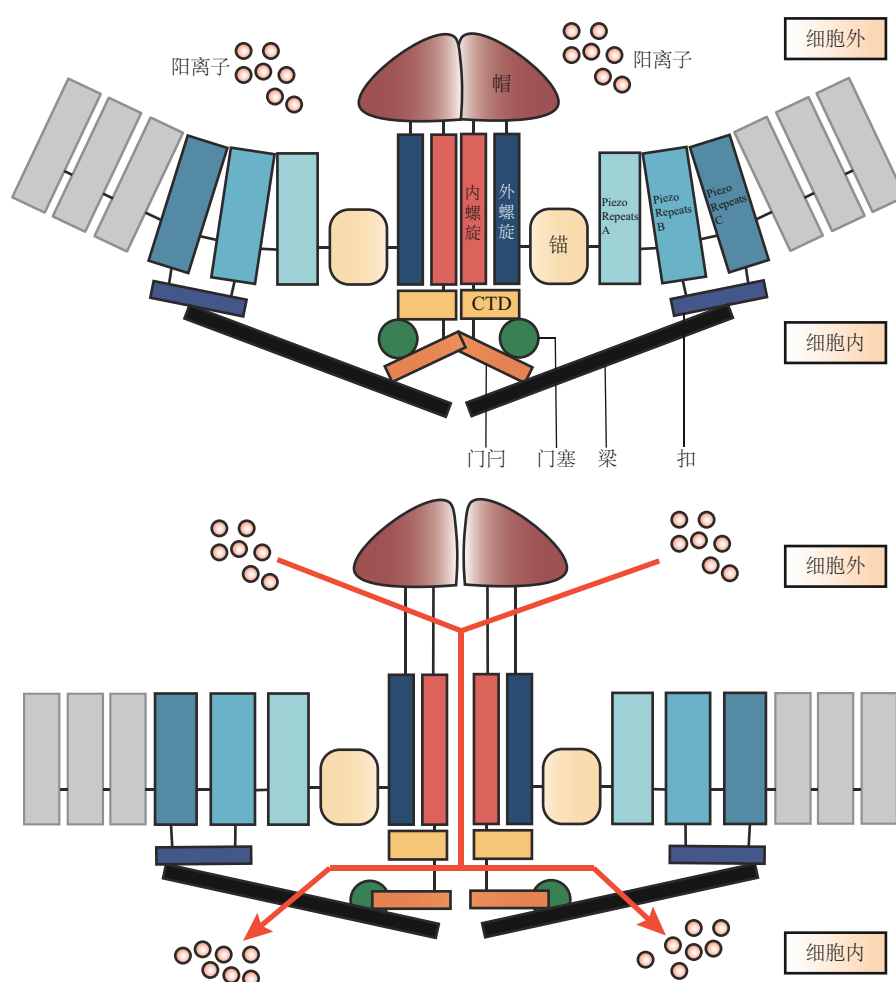


Fig. 1 Schematic diagram of the structure and kinetics of Piezo protein

图1 Piezo蛋白的结构和动力学示意图

Piezo1的激动剂包括Yoda1和Jedi1/2, 能够在没有机械刺激的条件下来开放离子通道。然而, 目前还没有发现能够有效激活Piezo2的特异性激动剂。

GsMTx4是一种蜘蛛毒液肽, 能够选择性抑制Piezo家族离子通道的激活, 同钆、钆红和淀粉样蛋白 β 等化合物常被用作Piezo蛋白的抑制剂^[19]。

2 Piezo蛋白在消化系统中的表达及功能

食物消化和传输的过程伴随着如食物或排泄物充盈对肠壁或相邻脏器的挤压、管腔内液体渗透压的变化等各种各样的机械刺激。这些机械刺激激活Piezo蛋白引起离子通道开放, 启动钙离子 (Ca²⁺) 依赖的信号通路来调节体内稳态, 介导消化道的机械感觉、维持肠黏膜屏障完整性、消化液分泌等多

种生命活动。表1总结归纳了Piezo1和Piezo2两种亚型在消化系统中集中表达的部位, 以及它们分别对应的细胞效应。本文发现, Piezo1在消化道管壁、消化腺、肠神经系统广泛表达以维持正常的消化运动或代谢活动, 而Piezo2主要在肠神经系统和肠嗜铬细胞 (enterochromaffin cell, EC) 中表达, 介导内脏触觉或痛觉的感知并调节肠道运动。

Table 1 The distribution and cellular effects of Piezo protein in the digestive system
表1 Piezo蛋白在消化系统中的分布和细胞效应

	表达部位	细胞效应	
Piezo1	胃窦G细胞	使G细胞能受机械刺激调控胃泌素分泌	[20]
	EC细胞	控制5-羟色胺 (5-HT) 表达水平调节肠道稳态	[21]
	肠道上皮细胞	稳定紧密连接蛋白1 (claudin-1) 表达水平, 维持肠黏膜屏障功能	[22]
	Peyer斑块的成纤维网状细胞	感知血管流体力来维持肠道稳态和黏膜免疫	[23]
	肠道杯状细胞	介导机械刺激促进肠道黏液分泌的过程	[24]
	结肠巨噬细胞	增强有氧糖酵解和脂多糖诱导的免疫反应	[25]
	肝细胞	参与肝细胞的铁代谢过程	[26]
	肝脏巨噬细胞	在巨噬细胞吞噬活动和随后红细胞周转的过程中发挥关键调节作用	[27]
	胆管膜	实现胆管的自主收缩	[28]
	胆管细胞	控制胆管细胞中力诱导的ATP分泌	[29]
	胰岛β细胞	使葡萄糖和低渗透诱导的细胞肿胀诱导胰岛素释放	[30]
	肠神经元细胞	促进内脏的机械敏感性和痛觉感受	[10]
Piezo2	EC细胞	导致Ca ²⁺ 内流、5-HT释放和黏膜分泌增加	[31]
	背根神经节	减缓胃、小肠和结肠的食物转运率	[32]
	神经胶质细胞	控制肠道平滑肌的收缩舒张, 调节肠道蠕动	[33]

3 Piezo蛋白在消化系统疾病中的作用

3.1 Piezo蛋白与消化系统肿瘤疾病

最近的研究表明, Piezo蛋白参与细胞增殖分化、转移以及血管生成等行为的调控, 在消化系统肿瘤疾病发展和转归预后中发挥关键作用。

3.1.1 Piezo蛋白在消化系统肿瘤组织中异常增高并促进肿瘤增殖

相比于正常组织或 (和) 癌旁组织, Piezo1、2蛋白的表达水平在消化系统肿瘤组织中异常增高。研究者发现, 喉鳞状细胞癌 (laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC) 患者癌组织中Piezo2启动子甲基化水平显著高于正常组织, 这提示总生存率较差^[8]。同时, 在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)、胃癌 (gastric cancer, GC)、结肠癌组织或癌细胞中,

Piezo1的表达水平上调, 且与肿瘤组织分化程度、淋巴转移、TNM分期呈正相关^[34-36]。消化系统肿瘤疾病预后不良与Piezo异常表达的显著相关性, 提示Piezo可作为潜在的肿瘤预后生物标志物。体外实验通过基因敲除手段敲除ESCC细胞中的Piezo1基因, 进而降低其蛋白质表达, 发现细胞增殖能力受到抑制^[37], 同样, Piezo1在GC细胞中的敲除引起了CDK4、CDK6、CyclinD1等细胞周期因子表达的降低^[3] (图2), 且裸鼠皮下注射敲除Piezo1的肿瘤干细胞后, 实验组裸鼠肿瘤的大小和生长速度明显更小, 并伴随凋亡相关因子的上调, 但这些结果与使用Yoda1激活Piezo1通道的效应相反^[37]。抑制Piezo1蛋白表达, 有利于减弱肿瘤细胞的增殖行为, 这说明Piezo1蛋白可作为抑制肿瘤生长的靶点。

3.1.2 Piezo1过表达可能促进消化系统肿瘤细胞转移

癌症的转移是造成预后不良的重要因素，Joshua等^[38]发现，原发肿瘤细胞（SW480）对异常流体剪切应力（fluid shear stress, FSS）诱导的死亡比转移细胞（SW620）敏感，突显了转移细胞的机械敏感性差异。相比于原位GC组织，Piezo1在已发生转移的GC组织表达水平更高，高表达的Piezo1能够上调缺氧诱导因子1 α （hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α ）来促进Calpain1/2的表达^[3]，并可能通过与三叶因子1（trefoil factor 1, TFF1）结合促进GC细胞迁移活动^[39]（图2），而下调的Piezo能够诱导GC细胞骨架重组、形态变化，降低迁移能力^[40]。这些研究表明，Piezo1过表达能够促进肿瘤细胞的迁移活动，而敲低Piezo1的表达可抑制肿瘤细胞迁移，这可能是消化道肿瘤未来治疗策略。

3.1.3 Piezo参与消化系统肿瘤的血管形成

诱导血管生成是肿瘤生长和扩散的重要特点。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的血管生成受到HIF-1 α 的调控^[41]，这是由于HIF-1 α 下游的内皮生长因子（VEGF）、血小板衍生生长因子（PDGF）等促血管生成因子是诱导肿瘤血管生成的重要因素^[4-6]。基质刚度等细胞微环境力学因素可以影响肿瘤的多种生物学行为^[42]，Li等^[43]表

明，Yoda1与高基质刚度刺激HCC细胞能引起Piezo1通道开放和Ca²⁺内流，并抑制HIF-1 α 泛素化，增强HIF-1 α 下游多种促血管生成因子的表达，促进肝癌血管的生成（图2），而Piezo1基因在被敲除或被GsMTx4抑制后，HIF-1 α 及其下游靶基因的表达下调，揭示了Piezo1参与基质刚度诱导的血管生成和癌细胞转移的机制。

微管相关抑制剂（monomethyl auristatin E, MMAE）是一种有效的抗癌微管靶向剂，在实验中常用作结合抗体-药物偶联物（antibody-drug conjugates, ADC）的有效抗癌药物载体^[44-46]。Qin等^[47]评价了联合Piezo1抗体与MMAE（Anti-Piezo1-MMAE）对表达Piezo1水平不同的亚型细胞的作用，发现Anti-Piezo1-MMAE可通过诱导细胞周期阻滞和凋亡，特异性杀伤高表达Piezo1的ESCC肿瘤细胞，并显著抑制ESCC异种移植肿瘤的进展，该方法无明显副作用，表明Piezo蛋白与抗癌微管靶向剂联合有望成为改善ESCC和其他消化系统肿瘤疾病的有效治疗手段^[48]。

以上研究结果表明，高表达的Piezo蛋白参与多种消化系统肿瘤的增殖、分化、迁移和血管生成等病理过程，促进肿瘤生长和转移，导致疾病的预后不良和风险增加。而结合Piezo抗体-药物偶联物的方法为癌症的靶向治疗提供了新方向。

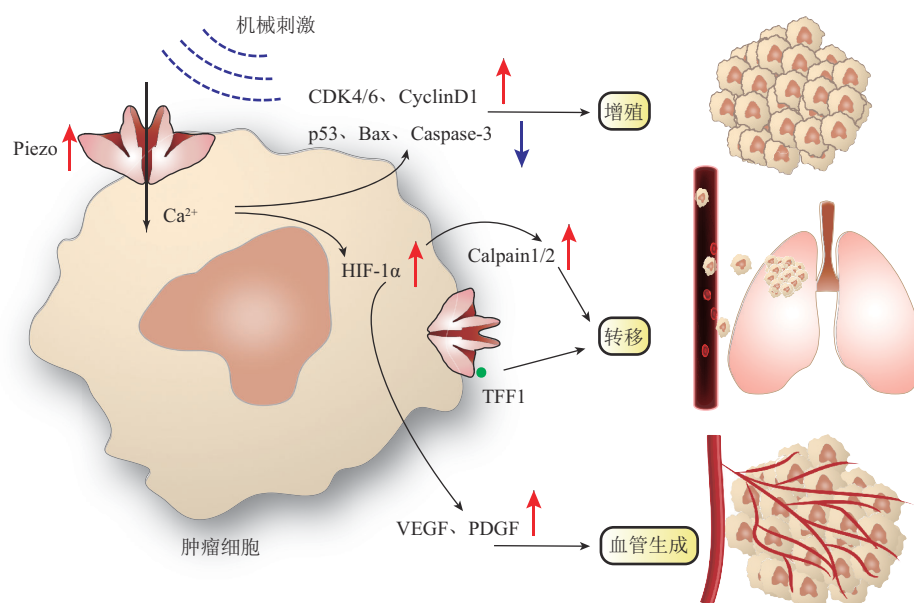


Fig. 2 The role of Piezo protein in digestive system tumor diseases

图2 Piezo蛋白在消化系统肿瘤疾病中的作用

3.2 Piezo蛋白与消化系统炎症性疾病

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 和胰腺炎是消化系统中两种典型的炎症性疾病^[49], 研究证明Piezo通道介导了两种疾病的发生发展^[21, 50]。

3.2.1 肠道炎症疾病

IBD是一类慢性非特异性复发性肠道炎症, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 其病理机制仍旧不明确^[51]。现代研究表明, Piezo1可能是调节IBD肠道免疫力的有效靶点, Liu等^[52]在UC小鼠模型结肠组织检测出Piezo1表达上调, 而GsMTx4对Piezo1的抑制作用可抑制3型固有淋巴细胞 (type 3 innate lymphoid cells, ILC3s) 增殖, 并下调白介素-6 (IL-6) 和IL-17A在结肠组织中的表达, 进而减轻UC症状。而CD患者回肠中高表达的Piezo1通过诱导线粒体功能障碍并激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NLRP3) 促进肠道炎症^[22]。上述研究证明, Piezo对异常免疫反应具有介导作用。

3.2.2 胰腺炎

在20世纪初期, 人们发现胰腺手术、腹部创伤、胆道阻塞等^[53-54]均会引起急性胰腺炎, 这说明胰腺对机械力的感知尤其敏感。研究者在内窥镜逆行胰导管造影期间过度填充胰管, 发现导管内压力增加可能是胰腺炎发生的原因^[55]。现代研究也表明, 压力诱导的胰腺炎发生可能与Piezo1机械敏感性离子通道相关, 胰腺腺泡细胞中表达的Piezo1受到机械因素或Yoda1刺激后激活Ca²⁺内流^[50], 进一步诱导消化酶内激活^[56], Ca²⁺的持续升高和腺泡细胞中消化酶的内激活可以导致细胞的受损和死亡^[57]。Swain等^[58]在进一步的研究中发现并解释了Piezo1介导的压力诱导胰腺炎更加完整的机制, 他们发现, 只有作用力达到一定强度和持续时间时才能激活Piezo1, 同时触发TRPV4通道打开, 并诱导细胞内Ca²⁺浓度持续升高, 导致Ca²⁺信号依赖的酶原激活和细胞死亡。这些研究解释了为什么对腺体施加压力后会引发胰腺炎, 并表明抑制Piezo1来预防胰腺炎发生的可能。

总的来说, Piezo参与肠道免疫反应、线粒体功能障碍的发生, 而在压力诱导的胰腺炎中, Piezo1主要依赖其自身的机械敏感特性引起钙离子内流, 促进胰蛋白酶的分泌诱导疾病发生。

3.3 Piezo蛋白与消化系统纤维化疾病

胶原蛋白 (collagen, COL) 和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的积累与交联导致了器官的纤维化, 最终引起基质刚度的上升^[59], 可累及多种器官组织引起结构破坏和功能丧失。常见的纤维化疾病有心肌纤维化、肺纤维化、肾纤维化等疾病^[60]。Piezo1在纤维化疾病的形成与进展中具有关键的调节功能, 与细胞外基质的力学性质变化紧密相连^[61]。

3.3.1 胰腺纤维化

胰腺纤维化是慢性胰腺炎的一个转归类型, 也是胰腺癌的危险因素^[62], 由胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 分泌的ECM沉积导致^[63]。Swain等^[64]的实验表明, 强度较高的剪切应力或Yoda1干预可以导致小鼠PSC细胞核周脂肪滴丢失、促纤维化转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和ECM蛋白基因表达上调, 但这个过程可以被Piezo1或者TRPV4基因的敲除所阻断, 说明Piezo1与TRPV4的协同作用使PSCs感受压力并产生持续Ca²⁺内流, 并且最终导致了慢性胰腺炎和纤维化的发生发展。

3.3.2 肝纤维化

门静脉高压是肝硬化的主要驱动因素, 也是慢性肝病的常见后遗症^[65]。在一项淤血性肝病中门静脉高压引起的肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cells, LSECs) 纤维化的研究^[66]中, 研究者在体内实验中通过部分下腔静脉结扎进行疾病造模, 发现增高的静脉压力可以经Piezo1/整合素的相互作用途径激活Notch通路, 促进LSECs分泌中性粒细胞趋化因子1 (CXCL1) 进而募集中性粒细胞, 并形成中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs), NETs可以促进血栓和纤维蛋白的形成与积累并进一步升高门静脉的压力, 同时也升高基质刚度。Li等^[43]研究发现, 在肝细胞癌中, Piezo1参与基质刚度上调的正反馈调节通路, 高刚性基质可以刺激Piezo1激活、抑制HIF-1 α 泛素化, 增强ECM内COL1的水平, COL1积累导致的高基质刚度又能增加Piezo1表达。这表明, Piezo不仅能够诱导肝癌中的肝脏纤维化, 发生纤维化病变的高基质刚度组织又能上调Piezo的表达, 形成正反馈调节回路。

由此可知, Piezo蛋白对纤维化疾病的作用是复杂的, 在不同器官中作用靶点不同。Piezo1和TRPV4通道协同作用, 诱导PSCs内Ca²⁺依赖的纤

维化环节。而在肝纤维化中,下腔静脉或门静脉的高静水压刺激Piezo通道开放、激活一系列信号通路导致ECM刚度水平上升,高基质刚度又进一步促进Piezo表达水平推动疾病进程。

3.4 Piezo蛋白和消化系统功能性疾病

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 是临床常见胃肠道疾患,以明显器质性病变为特点,全球发病率约40%^[67],主要包括肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS)、功能性消化不良和功能性便秘 (functional constipation, FC)。病理机制主要涉及内脏敏感性升高、脑-肠轴功能异常、肠黏膜屏障受损等^[68]。

内脏敏感性增高是IBS的重要病理表现^[69]。IBS模型小鼠结肠中Piezo2表达上调,与内脏敏感性呈负相关^[70],而敲除Piezo2可以缓解内脏高敏反应^[9]。研究者们选择性敲除TRPV1谱系神经元表达的Piezo2蛋白后发现,正常小鼠和IBS模型小鼠的内脏传入动作电位和结直肠扩张诱发的内脏运动反应均能被降低^[10]。另一方面,结肠EC细胞表达的Piezo1和Piezo2可通过不同的路径上调5-HT

(图3),进而加剧IBS内脏超敏反应^[71]。Piezo2在EC细胞子集靠近5-HT囊泡的膜中表达,受机械刺激后引起Ca²⁺内流,诱导编码EC细胞中5-HT生成限速酶的色氨酸羟化酶 (Tph1) 活性升高,激发5-HT的生成效率^[72],促进内脏高敏。此外,一项来自《细胞》杂志 (Cell) 的研究发现,EC细胞表达的Piezo1受粪便中肠道菌群产生的单链RNA (single stranded RNA, ssRNA) 调节,并上调5-HT水平^[21],消耗肠道ssRNA或应用5-HT再摄取抑制剂^[73]都可降低肠道5-HT水平和肠道传输效率,这为治疗IBS或其他肠道动力障碍的疾病提供了有效的策略。

肠黏膜屏障受损和紧密连接受损相关,参与了IBS病理机制。密封蛋白1 (claudin-1) 是最常报告的有缺陷的紧密连接蛋白之一^[74]。在IBS模型小鼠结肠中,肠道上皮细胞膜上Piezo1的表达被过度激活,且通过抑制Rock1/2下调claudin-1等紧密连接蛋白的表达,导致肠黏膜屏障受损、通透性增加,出现粪便含水量增多等IBS症状^[75]。

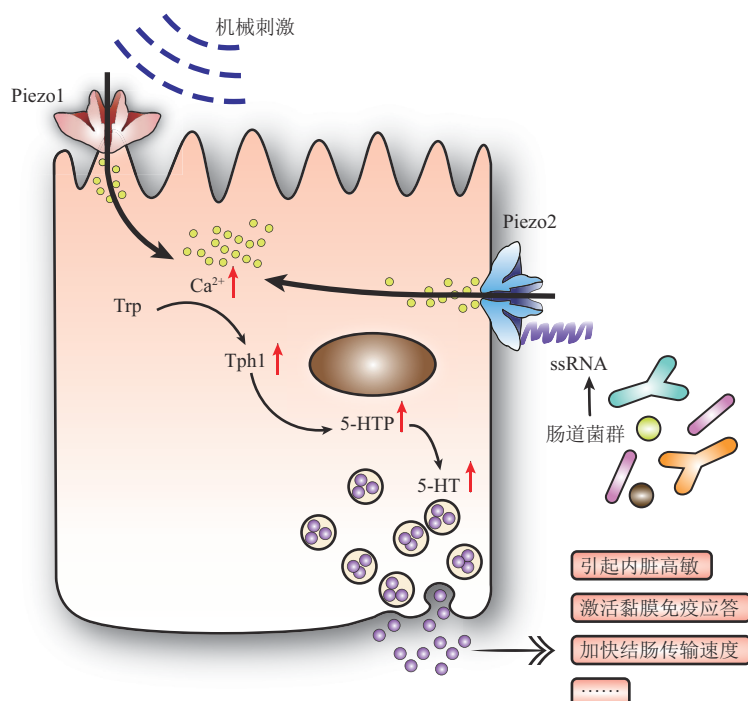


Fig. 3 Piezo1 and Piezo2 expressed in EC cells upregulate 5-HT through different pathways

图3 EC细胞表达的Piezo1和Piezo2通过不同的路径上调5-HT

此外, Piezo2在结肠感觉系统中的作用还存在性别和年龄特异性。研究者敲除小鼠结肠背根神经

节的Piezo2后,雌鼠体重过度增长、肠道转运变缓,而雄鼠则更倾向于结肠伤害性感觉感知能力的

下降^[76], 说明结肠背根神经节的Piezo2在雌性体内主要负责维持正常的肠道转运功能, 而能使雄性个体对结肠疼痛感知更为敏感。另一项研究发现, EC细胞中Piezo2表达水平同年龄的增长呈负相关, 且与肠道的感觉、收缩和分泌能力下降相一致^[77], 这意味着机械敏感性离子通道的缺失可能是老年患者肠道动力不足的主要原因^[78], 也为研究FGIDs的胃肠动力障碍机制提供了新思路。

以上结果表明, Piezo1/2与功能性胃肠病关系密切, 参与内脏高敏、肠黏膜屏障受损等多个病理环节。同时, Piezo2的表达和功能还具有性别或年龄特异性, 这为临床中功能性胃肠疾病的治疗提供了新的切入点。

4 总结与展望

综上, 大量研究显示, Piezo在消化系统疾病的病理过程中扮演重要角色。肿瘤细胞增殖、凋亡、转移等多种表型与Piezo蛋白之间存在复杂相互作用; 在炎症性疾病中, Piezo蛋白促进肠道免疫反应和胰蛋白酶原激活, 参与疾病发展; Piezo1能够通过联合TRPV4离子通道、促进中性粒细胞募集、抑制HIF-1 α 泛素化等多种途径介导器官纤维化; Piezo还调控内脏敏感性、肠黏膜屏障, 与IBS、FC等功能性疾病密切相关。尽管Piezo蛋白与消化系统疾病相关性的研究有所进展, 但仍然存在一些问题需要深入研究。

4.1 Piezo蛋白在消化系统疾病中的研究范围较为局限

首先, 目前Piezo1/2相关研究涉及的消化系统疾病范围较为狭窄, 特别是非肿瘤疾病的研究数量相对有限, 大部分研究仅停留在蛋白质差异性表达的初步层面。Piezo2的已有研究主要围绕内脏高敏展开, 而目前尚缺乏对Piezo2在EC细胞和肠神经元以外细胞的表达情况和与疾病相关性的报告, 这可能与Piezo调控方式的局限性有关。尽管已经证实Yoda1、GsMTx4、钆红等小分子对Piezo的激活/抑制效应^[79], 但对于这些调节剂的确切作用机制, 以及如何通过它们来完全模拟Piezo在体内环境中的功能表达^[80], 尚未出现明确的解答。

其次, 由于体内微环境的复杂性, 现有的疾病模型可能不满足研究需求。如利用FSS模拟肿瘤细胞转移过程中的机械刺激^[38]、用低渗溶液诱导细胞肿胀引起胰岛素分泌^[30], 可能不足以复现Piezo在疾病中所处的复杂体内微环境。另外, 基于

Piezo表达和功能上的性别年龄特异性, 能否开发出对应的疾病模型, 这都是亟待解决的难题。

再者, 除了感受机械刺激, Piezo同时具有电压门控的模式^[81], 这表明Piezo不是单一的机械门控离子通道, Piezo对某一表型的调节干预可能是多种模式共同作用的结果, 因此, 还需进一步探讨Piezo通道在消化系统疾病中的调控作用, 对现有的发病机制进行充分的验证及补充, 以推进Piezo蛋白在消化系统疾病中作用机制研究的广度和深度。

4.2 以Piezo蛋白作为药物作用靶点的研究鲜有报道

Piezo蛋白在细胞的机械感知中发挥重要作用, 其激活或抑制不仅能够中断相应的信号传递, 而且有潜力干预各种疾病的进展、优化患者的预后水平。部分前沿研究已经揭示, 将Piezo蛋白作为ADC结合靶点可以有效诱导癌细胞凋亡, 并抑制肿瘤生长^[47], 且粪便中肠道菌群ssRNA的下调可抑制Piezo1激活、改善IBD胃肠道症状^[21], 这些发现为开发以Piezo蛋白为目标的新型药物提供了可行性。但目前关于如何通过调节Piezo蛋白来治疗消化系统疾病的干预策略仍在初步阶段, 需要进一步的研究进行探索。此外, 鉴于Piezo蛋白在身体各处的广泛分布, 不当使用其靶向药物可能危及其他组织或器官。因此, 研究应集中于开发既保证安全有效, 又能最小化不良事件发生的治疗方案, 以确保患者从治疗中安全获益。

总之, Piezo蛋白在消化系统疾病中的作用机制研究已逐渐受到学界的关注。这些研究不仅丰富了消化系统疾病发病机制, 还为拓展开发新型药物和治疗策略提供了重要基础。长远来看, 这将有助于提高患者生活质量, 降低相关疾病的社会经济负担, 并为未来的医学研究指明了新方向。

参 考 文 献

- [1] Peery A F, Crockett S D, Murphy C C, *et al.* Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021. *Gastroenterology*, 2022, **162**(2): 621-644
- [2] Pérez-González C, Ceada G, Matejčić M, *et al.* Digesting the mechanobiology of the intestinal epithelium. *Curr Opin Genet Dev*, 2022, **72**: 82-90
- [3] Wang X, Cheng G, Miao Y, *et al.* Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 facilitates gastric cancer omentum metastasis. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(4): 2238-2253
- [4] Muppala S. Growth factor-induced angiogenesis in hepatocellular

- carcinoma. *Crit Rev Oncog*, 2021, **26**(1): 61-68
- [5] Yao C, Wu S, Kong J, *et al.* Angiogenesis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and anti-angiogenic therapies. *Cancer Biol Med*, 2023, **20**(1): 25-43
- [6] Shah AA, Kamal MA, Akhtar S. Tumor angiogenesis and VEGFR-2: mechanism, pathways and current biological therapeutic interventions. *Curr Drug Metab*, 2021, **22**(1): 50-59
- [7] Zhao F, Zhang L, Wei M, *et al.* Mechanosensitive ion channel PIEZO1 signaling in the hall-marks of cancer: structure and functions. *Cancers*, 2022, **14**(19): 4955
- [8] Cheng L, Shen Z, Zhou C. Promoter hypermethylation of PIEZO2 is a risk factor and potential clinical biomarker for laryngeal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, **10**(12): 11635-11643
- [9] Guo J, Chen L, Wang Y, *et al.* Electroacupuncture attenuates post-inflammatory IBS-associated visceral and somatic hypersensitivity and correlates with the regulatory mechanism of epac1-Piezo2 axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, **13**: 918652
- [10] Xie Z, Feng J, Hibberd T J, *et al.* Piezo2 channels expressed by colon-innervating TRPV1-lineage neurons mediate visceral mechanical hypersensitivity. *Neuron*, 2023, **111**(4): 526-538
- [11] Wu J, Lewis A H, Grandl J. Touch, tension, and transduction - the function and regulation of Piezo ion channels. *Trends Biochem Sci*, 2017, **42**(1): 57-71
- [12] Woo S H, Ranade S, Weyer A D, *et al.* Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*, 2014, **509**(7502): 622-626
- [13] Li J, Hou B, Tumova S, *et al.* Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. *Nature*, 2014, **515**(7526): 279-282
- [14] Li X, Han L, Nookaew I, *et al.* Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism. *Elife*, 2019, **8**: e49631
- [15] Coste B, Mathur J, Schmidt M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science (New York, N.Y.)*, 2010, **330**(6000): 55-60
- [16] Zhao Q, Wu K, Geng J, *et al.* Ion permeation and mechanotransduction mechanisms of mechanosensitive Piezo channels. *Neuron*, 2016, **89**(6): 1248-1263
- [17] Saotome K, Murthy S E, Kefauver J M, *et al.* Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature*, 2018, **554**(7693): 481-486
- [18] Geng J, Liu W, Zhou H, *et al.* A plug-and-latch mechanism for gating the mechanosensitive Piezo channel. *Neuron*, 2020, **106**(3): 438-451
- [19] Fang X Z, Zhou T, Xu J Q, *et al.* Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. *Cell Biosci*, 2021, **11**(1): 13
- [20] Lang K, Breer H, Frick C. Mechanosensitive ion channel Piezo1 is expressed in antral G cells of murine stomach. *Cell Tissue Res*, 2018, **371**(2): 251-260
- [21] Sugisawa E, Takayama Y, Takemura N, *et al.* RNA sensing by gut Piezo1 is essential for systemic serotonin synthesis. *Cell*, 2020, **182**(3): 609-624
- [22] Liu Q, Wang D, Yang X, *et al.* The mechanosensitive ion channel PIEZO1 in intestinal epithelial cells mediates inflammation through the NOD-like receptor 3 pathway in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, **29**(1): 103-115
- [23] Chang J E, Buechler M B, Gressier E, *et al.* Mechanosensing by Peyer's patch stroma regulates lymphocyte migration and mucosal antibody responses. *Nat Immunol*, 2019, **20**(11): 1506-1516
- [24] Xu Y, Bai T, Xiong Y, *et al.* Mechanical stimulation activates Piezo1 to promote mucin2 expression in goblet cells. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, **36**(11): 3127-3139
- [25] Leng S, Zhang X, Wang S, *et al.* Ion channel Piezo1 activation promotes aerobic glycolysis in macrophages. *Front Immunol*, 2022, **13**: 976482
- [26] Andolfo I, Rosato B E, Manna F, *et al.* Gain-of-function mutations in PIEZO1 directly impair hepatic iron metabolism via the inhibition of the BMP/SMADs pathway. *Am J Hematol*, 2020, **95**(2): 188-197
- [27] Ma S, Dubin A E, Zhang Y, *et al.* A role of PIEZO1 in iron metabolism in mice and humans. *Cell*, 2021, **184**(4): 969-982
- [28] Gupta K, Chuan N I, Nguyen B P, *et al.* Bile canaliculi contract autonomously by releasing calcium into hepatocytes via mechanosensitive calcium channel. *Biomaterials*, 2020, **259**: 120283
- [29] Desplat A, Penalba V, Gros E, *et al.* Piezo1-Pannexin1 complex couples force detection to ATP secretion in cholangiocytes. *J Gen Physiol*, 2021, **153**(12): e202112871
- [30] Deivasikamani V, Dhayalan S, Abudushalamu Y, *et al.* Piezo1 channel activation mimics high glucose as a stimulator of insulin release. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 16876
- [31] Wang F, Knutson K, Alcaino C, *et al.* Mechanosensitive ion channel Piezo2 is important for enterochromaffin cell response to mechanical forces. *J Physiol*, 2017, **595**(1): 79-91
- [32] Servin-Vences M R, Lam R M, Koolen A, *et al.* PIEZO2 in somatosensory neurons controls gastrointestinal transit. *Cell*, 2023, **186**(16): 3386-3399
- [33] Scavuzzo MA, Letai K C, Maeno-Hikichi Y, *et al.* Enteric glial hub cells coordinate intestinal motility. *bioRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2023.06.07.544052
- [34] Li R, Wang D, Li H, *et al.* Identification of Piezo1 as a potential target for therapy of colon cancer stem-like cells. *Discov Oncol*, 2023, **14**(1): 95
- [35] Liang T, Da M X. Expression and clinical significance of PIEZO2 in gastric cancer. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, **26**(12): 2194-2200
- [36] Sun Y, Li M, Liu G, *et al.* The function of Piezo1 in colon cancer metastasis and its potential regulatory mechanism. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, **146**(5): 1139-1152
- [37] Gao L, Ji Y, Wang L, *et al.* Suppression of esophageal squamous

- cell carcinoma development by mechanosensitive protein Piezo1 downregulation. *ACS Omega*, 2021, **6**(15): 10196-10206
- [38] Greenlee J D, Liu K, Lopez-Cavestany M, *et al.* Piezo1 mechano-activation is augmented by resveratrol and differs between colorectal cancer cells of primary and metastatic origin. *Molecules*, 2022, **27**(17): 5430
- [39] Yang X N, Lu Y P, Liu J J, *et al.* Piezo1 is as a novel trefoil factor family 1 binding protein that promotes gastric cancer cell mobility *in vitro*. *Dig Dis Sci*, 2014, **59**(7): 1428-1435
- [40] Zhang J, Zhou Y, Huang T, *et al.* PIEZO1 functions as a potential oncogene by promoting cell proliferation and migration in gastric carcinogenesis. *Mol Carcinog*, 2018, **57**(9): 1144-1155
- [41] Cheng W, Cheng Z, Weng L, *et al.* Asparagus polysaccharide inhibits the hypoxia-induced migration, invasion and angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells partly through regulating HIF1 α /VEGF expression *via* MAPK and PI3K signaling pathway. *J Cancer*, 2021, **12**(13): 3920-3929
- [42] Chaudhuri O, Cooper-White J, Janmey P A, *et al.* The impact of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behavior. *Nature*, 2020, **584**(7822): 535-546
- [43] Li M, Zhang X, Wang M, *et al.* Activation of Piezo1 contributes to matrix stiffness-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, **42**(11): 1162-1184
- [44] Jordan M A, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**(4): 253-265
- [45] Francisco J A, Cervený C G, Meyer D L, *et al.* cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*, 2003, **102**(4): 1458-1465
- [46] Best R L, LaPointe N E, Azarenko O, *et al.* Microtubule and tubulin binding and regulation of microtubule dynamics by the antibody drug conjugate (ADC) payload, monomethyl auristatin E (MMAE): mechanistic insights into MMAE ADC peripheral neuropathy. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, **421**: 115534
- [47] Qin X, Ni Z, Jiang J, *et al.* High-throughput membrane-anchored proteome screening reveals PIEZO1 as a promising antibody-drug target for human esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med*, 2022, **11**(19): 3700-3713
- [48] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, *et al.* Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, **16**(5): 315-337
- [49] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(10): 795-820
- [50] Romac J M J, Shahid R A, Swain S M, *et al.* Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1715
- [51] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2014, **20**(1): 91-99
- [52] Liu C, Xia Y, Fu S, *et al.* Inhibition of Piezo1 ameliorates intestinal inflammation and limits the activation of group 3 innate lymphoid cells in experimental colitis. *J Innate Immun*, 2023, **15**(1): 709-723
- [53] Opie E L, Meakins J C. Data concerning the etiology and pathology of hemorrhagic necrosis of the pancreas (acute hemorrhagic pancreatitis). *J Exp Med*, 1909, **11**(4): 561-578
- [54] Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, *et al.* Acute pancreatitis: diagnosis and treatment. *Drugs*, 2022, **82**(12): 1251-1276
- [55] Wang A Y, Strand D S, Shami V M. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: medications and techniques. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, **14**(11): 1521-1532
- [56] Petersen O H, Ueda N. Pancreatic acinar cells: the role of calcium in stimulus-secretion coupling. *J Physiol*, 1976, **254**(3): 583-606
- [57] Gerasimenko J V, Gryshchenko O, Ferdek P E, *et al.* Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(32): 13186-13191
- [58] Swain S M, Romac J M J, Shahid R A, *et al.* TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest*, 2020, **130**(5): 2527-2541
- [59] Zhang M, Zhang S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases. *Front Immunol* 2020, **11**: 1142
- [60] Liu X, Niu W, Zhao S, *et al.* Piezo1: the potential new therapeutic target for fibrotic diseases. *Prog Biophys Mol Biol*, 2023, **184**: 42-49
- [61] 尹诗韵,陈国宝. 纤维化疾病中的机械敏感性离子通道Piezo1. *生物化学与生物物理进展*, 2023, **50**(11): 2580-2590
- Yin S Y, Chen G B. *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(11): 2580-2590
- [62] Li B R, Hu L H, Li Z S. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2014, **147**(2): 541-542
- [63] Omary M B, Lugea A, Lowe A W, *et al.* The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest*, 2007, **117**(1): 50-59
- [64] Swain S M, Romac J M J, Vigna S R, *et al.* Piezo1-mediated stellate cell activation causes pressure-induced pancreatic fibrosis in mice. *JCI Insight*, 7(8): e158288
- [65] Bosch J, Groszmann R J, Shah V H. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*, 2015, **62**(1 Suppl): S121-S130
- [66] Hilscher M B, Sehwat 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
- [67] Oka P, Parr H, Barberio B, *et al.* Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, **5**(10): 908-917
- [68] Black C J, Drossman D A, Talley N J, *et al.* Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*, 2020, **396**(10263): 1664-1674
- [69] Chen Q, Zhang H, Sun C Y, *et al.* Evaluation of two laboratory

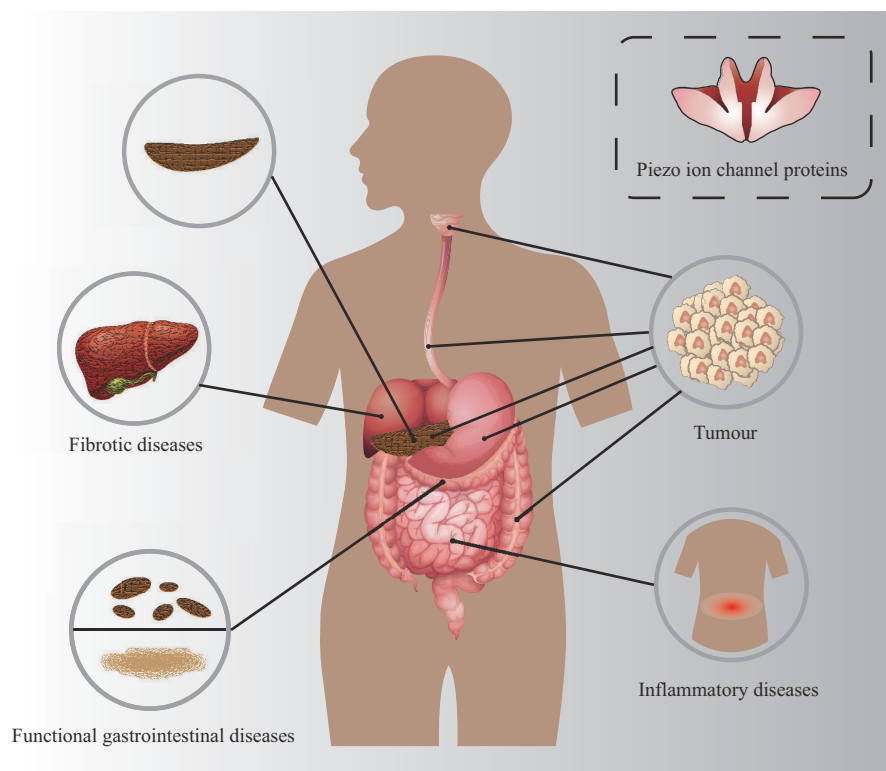
- model methods for diarrheal irritable bowel syndrome. *Mol Med*, 2023, **29**(1): 5
- [70] Bai T, Li Y, Xia J, *et al.* Piezo2: a candidate biomarker for visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome?. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, **23**(3): 453-463
- [71] Chen M X, Chen Y, Fu R, *et al.* Activation of 5-HT and NR2B contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome in rats. *Am J Transl Res*, 2016, **8**(12): 5580-5590
- [72] Alcaïno C, Knutson K R, Treichel A J, *et al.* A population of gut epithelial enterochromaffin cells is mechanosensitive and requires Piezo2 to convert force into serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(32): E7632-E7641
- [73] Hatamnejad M R, Baradaran Ghavami S, Shirvani M, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and inflammatory bowel disease; beneficial or malpractice. *Front Immunol*, 2022, **13**: 980189
- [74] Bertiaux-Vandaële N, Youmba S B, Belmonte L, *et al.* The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*, 2011, **106**(12): 2165-2173
- [75] Jiang Y, Song J, Xu Y, *et al.* Piezo1 regulates intestinal epithelial function by affecting the tight junction protein claudin-1 *via* the ROCK pathway. *Life Sci*, 2021, **275**: 119254
- [76] Madar J, Tiwari N, Smith C, *et al.* Piezo2 regulates colonic mechanical sensitivity in a sex specific manner in mice. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 2158
- [77] Jones L A, Jin B, Martin A M, *et al.* Diminished Piezo2-dependent tactile sensitivity occurs in aging human gut and slows gastrointestinal transit in mice. *Gastroenterology*, **162**(6), 1755-1757
- [78] Suares N C, Ford A C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, **106**(9): 1582-1591
- [79] 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
- [80] He J, Xie X, Xiao Z, *et al.* Piezo1 in digestive system function and dysfunction. *Int J Mol*, 2023, **24**(16): 12953
- [81] Moroni M, Servin-Vences M R, Fleischer R, *et al.* Voltage gating of mechanosensitive PIEZO channels. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1096

The Role of Mechanical Sensitive Ion Channel Piezo in Digestive System Diseases*

WANG Si-Qi, YAN Xiang-Yun, LI Yan-Qiu, LUO Fang-Li, YAO Jun-Peng, MA Pei-Tao,
HOU Yu-Jun, QIN Hai-Yan, SHI Yun-Zhou, LI Ying**

(College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Graphical abstract



Abstract The Piezo protein is a non-selective mechanosensitive cation channel that exhibits sensitivity to mechanical stimuli such as pressure and shear stress. It converts mechanical signals into bioelectric activity within cells, thus triggering specific biological responses. In the digestive system, Piezo protein plays a crucial role in maintaining normal physiological activities, including digestion, absorption, metabolic regulation, and immune modulation. However, dysregulation in Piezo protein expression may lead to the occurrence of several pathological conditions, including visceral hypersensitivity, impairment of intestinal mucosal barrier function, and

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82274652, 82074554).

** Corresponding author.

Tel: 86-28-61800198, E-mail: liying@cdutcm.edu.cn

Received: November 28, 2023 Accepted: March 18, 2024

immune inflammation. Therefore, conducting a comprehensive review of the physiological functions and pathological roles of Piezo protein in the digestive system is of paramount importance. In this review, we systematically summarize the structural and dynamic characteristics of Piezo protein, its expression patterns, and physiological functions in the digestive system. We particularly focus on elucidating the mechanisms of action of Piezo protein in digestive system tumor diseases, inflammatory diseases, fibrotic diseases, and functional disorders. Through the integration of the latest research findings, we have observed that Piezo protein plays a crucial role in the pathogenesis of various digestive system diseases. There exist intricate interactions between Piezo protein and multiple phenotypes of digestive system tumors such as proliferation, apoptosis, and metastasis. In inflammatory diseases, Piezo protein promotes intestinal immune responses and pancreatic trypsinogen activation, contributing to the development of ulcerative colitis, Crohn's disease, and pancreatitis. Additionally, Piezo1, through pathways involving co-action with the TRPV4 ion channel, facilitates neutrophil recruitment and suppresses HIF-1 α ubiquitination, thereby mediating organ fibrosis in organs like the liver and pancreas. Moreover, Piezo protein regulation by gut microbiota or factors like age and gender can result in increased or decreased visceral sensitivity, and alterations in intestinal mucosal barrier structure and permeability, which are closely associated with functional disorders like irritable bowel syndrome (IBS) and functional constipation (FC). A thorough exploration of Piezo protein as a potential therapeutic target in digestive system diseases can provide a scientific basis and theoretical support for future clinical diagnosis and treatment strategies.

Key words Piezo, digestive system disease, mechanosensitive ion channels

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0470