



Piezo1 通道调控骨性关节炎中 软骨细胞及骨代谢紊乱的发病机制*

李岩¹⁾ 刘涛^{1)**} 顾玉彪¹⁾ 田慧卿²⁾ 张磊¹⁾ 白璧辉¹⁾ 何志军¹⁾
陈文¹⁾ 李金鹏¹⁾ 李非¹⁾

(¹⁾ 甘肃省中医院关节骨三科, 兰州 730050; (²⁾ 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730050)

摘要 骨性关节炎 (OA) 是一种常见的退行性疾病, 以关节软骨退变、骨质改变及慢性炎症为特征, 严重影响患者生活质量, 目前尚无根治方法。机械应力异常是其发病核心因素之一, 而 Piezo1 作为关键的机械敏感性离子通道, 在感知和转导机械刺激中发挥重要作用, 且在 OA 的发生发展中扮演关键角色。本文系统综述 Piezo1 在 OA 中的表达调控机制, 探讨其在介导机械应力诱导的软骨细胞凋亡、衰老、炎症反应及骨代谢紊乱等方面的作用, 重点分析相关信号通路及下游效应分子。研究表明, OA 患者及动物模型中 Piezo1 表达显著上调, 机械过载与炎症因子 (如 IL-1 β) 可诱导其表达增加, 形成“炎症-Piezo1 激活”正反馈循环。Piezo1 通过介导 Ca²⁺ 内流, 激活多条信号通路, 引发软骨细胞凋亡、衰老, 加剧炎症反应, 并影响骨代谢与关节结构重塑。同时, 结合最新动物模型和临床研究, 本文评估了 Piezo1 作为潜在治疗靶点的前景, 其抑制剂、基因沉默及条件性敲除等干预方式均显示出一定治疗效果。本文旨在为骨性关节炎的机制研究与治疗策略提供理论依据和新的研究思路。

关键词 Piezo1, 骨性关节炎, 机械敏感离子通道, 软骨细胞, 骨代谢

中图分类号 R684.3, R329.28

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0353

CSTR: 32369.14.pibb.20250353

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种全球高发的退行性关节疾病, 严重影响患者的生活质量, 目前尚无根治方法。骨性关节炎的发生与多种因素有关, 机械应力异常被认为是其发病的核心因素之一。随着研究的深入, 机械信号的感知和转导机制逐渐受到关注, 这为理解 OA 的病理生理提供了新的视角^[1]。近年来, Piezo1 作为一种机械敏感离子通道, 广泛表达于软骨细胞、骨细胞及间充质干细胞中, 参与机械信号的转导。研究表明, Piezo1 在软骨退变、细胞凋亡、炎症及骨代谢紊乱中发挥着重要的调控作用^[2-3]。此外, 异常的机械负荷不仅会导致软骨细胞的凋亡, 还会通过多条信号通路 (如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等) 加速 OA 的进程^[4-5]。这些发现提示 Piezo1 可能在 OA 的发生和发展中起到重要作用。在 OA 的病理过程

中, 机械应力不仅仅是触发细胞凋亡的因素, 它还可能通过激活 Piezo1 通道, 引发一系列的细胞信号传导反应, 最终导致软骨基质的降解和炎症反应的加剧^[6]。研究发现, 机械应力通过 Piezo1 的激活可以促进细胞内钙离子 (calcium ion, Ca²⁺) 的流入, 进而导致线粒体应激和细胞凋亡^[7]。因此, Piezo1 作为机械信号的转导者, 其在 OA 发病机制中的作用亟需深入探讨。不仅如此, Piezo1 的调控还可能为 OA 的治疗提供新的靶点 (图 1)。

* 甘肃省中医药科研课题 (GZKP-2021-13), 陇原青年创新创业人才 (2023LQTD08), 陇原青年英才项目和甘肃省联合科研基金 (24JRRA899) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 15337080265, E-mail: 1216294256@qq.com

收稿日期: 2025-07-26, 接受日期: 2025-12-31

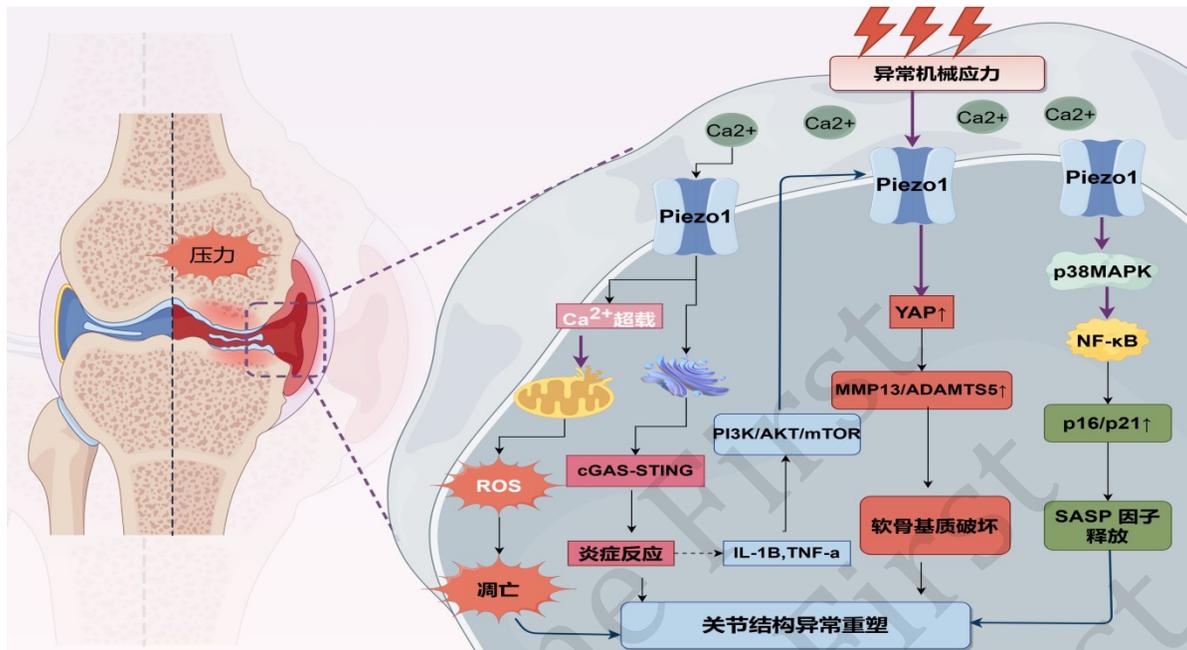


Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism of Piezo1 in osteoarthritis

图1 Piezo1在骨性关节炎中作用机制的示意图

ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); Piezo1: 机械敏感离子通道 Piezo1 (mechanosensitive ion channel Piezo1); cGAS-STING: 环 GMP-AMP 合酶 - 干扰素基因刺激蛋白 (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes); PI3K/AKT/mTOR: 磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B / 雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin); YAP: Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein); MMP13: 基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13); ADAMTS5: 含血小板反应蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5); IL-1 β : 白介素 - 1 β (interleukin-1 β); TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); p38MAPK: p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor- κ B); p16/p21: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p16/p21 (cyclin-dependent kinase inhibitor p16/p21); SASP: 衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype)。

1 Piezo1在骨性关节炎软骨细胞中的表达及调控机制

1.1 Piezo通道家族与Piezo1结构简介

Piezo 蛋白家族 (包括 Piezo1 和 Piezo2) 是三聚体形式的机械敏感阳离子通道, 能够直接响应细胞膜张力变化而开放。其中, Piezo1 通道由约 2500 个氨基酸构成, 形成独特的三叶螺旋桨状结构, 对钙离子 Ca^{2+} 、钾离子 (potassium ion, K^+)、钠离子 (sodium ion, Na^+) 等阳离子具有通透性, 尤其在感知流体剪切力、基底硬度和膜拉伸等机械刺激中发挥核心作用 (图2)。

1.2 Piezo1表达在OA软骨和关节中的变化

在 OA 患者及动物模型中, Piezo1 的表达普遍显示出显著上调, 尤其是在受到机械负荷影响的软骨区域。这一现象表明, Piezo1 作为一种机械敏感离子通道, 在 OA 的发病机制中可能发挥着重要作

用。研究发现, 在人体的下颌关节软骨中, Piezo1 的表达量显著增加, 尤其是在承受异常机械应力的情况下^[8]。此外, Piezo1 的过表达与软骨退化、细胞凋亡及炎症反应的加重密切相关, 进一步支持了其在 OA 发展中的关键作用。机械过载和炎症因子 (如 IL-1 β) 被认为是诱导 Piezo1 表达增加的主要因素。研究表明, IL-1 β 不仅可以上调 Piezo1 的表达, 还能通过激活下游信号通路 (如 PI3K/AKT/mTOR) 促进软骨细胞的凋亡和自噬抑制^[9]。这种机制形成了一种正反馈机制, 导致 Piezo1 的持续激活, 从而加速关节的退行性变化。在 OA 的动物模型中, Piezo1 的表达同样表现出上调趋势, 并且其抑制剂 (如 GsMTx4) 能够减轻关节的病理改变和软骨损伤, 表明 Piezo1 在 OA 的进展中扮演着促病理的角色^[10]。综上所述, Piezo1 的表达变化不仅反映了 OA 的机械负荷响应, 还揭示了其在 OA 发病机制中的多重作用, 提示了 Piezo1 作为治疗靶点

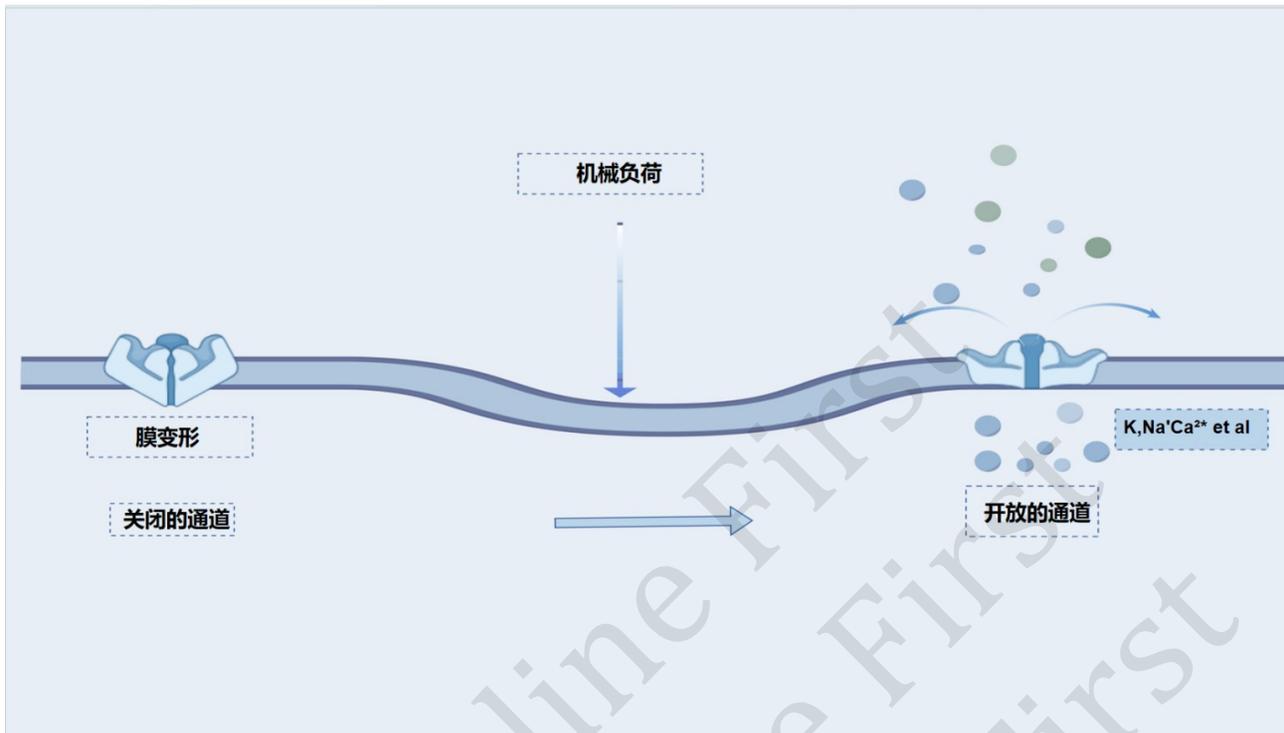


Fig. 2 Gating mechanism of Piezo1

图2 Piezo1的门控机制

的潜力。

1.3 机械应力诱导Piezo1激活的分子机制

Piezo1是一种机械敏感的离子通道,能够感知细胞膜的张力和形变,从而在细胞内引发一系列生物反应。在骨性关节炎的背景下,机械应力的变化能够显著影响Piezo1的激活。研究发现,当细胞受到机械应力刺激时,Piezo1通道会被激活,导致 Ca^{2+} 内流,这一过程对于维持细胞的正常功能是至关重要的。Piezo1的表达在机械应力条件下显著增加,进而引发了钙信号的上升,导致细胞内的信号转导路径被激活,进而影响细胞的生长和死亡^[11]。此外,Piezo1的激活还与细胞的衰老(senescence)进程相关,机械应力通过Piezo1通道的激活促进了软骨细胞的衰老,这一过程涉及到细胞内钙离子的过量积累和活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的生成^[12]。因此,Piezo1不仅是机械信号转导的关键分子,也是细胞应对机械压力变化的主要传感器,其调控机制在骨性关节炎的发病机制中起着重要作用。在骨性关节炎的发病过程中,机械应力的变化能显著增强Piezo1介导的钙信号,而这一信号的变化又会引发一系列细胞内信号级联反应。研究表明,机械应力不仅直接激活Piezo1通

道,导致 Ca^{2+} 内流,还会激活下游的信号通路,例如,p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)和NF- κ B信号通路,这些通路与炎症反应和细胞凋亡密切相关。具体而言,Piezo1的激活可以促进细胞内IL-6和IL-1 β 等促炎因子的产生,这些因子在关节炎的炎症反应中起着核心作用。同时,Piezo1的激活还与细胞的基因表达变化密切相关。研究发现,Piezo1通过促进 Ca^{2+} 内流,增强了与骨质代谢和软骨降解相关的基因表达,例如基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase 13, MMP13)和聚蛋白多糖酶5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS5),这些基因的上调进一步加剧了骨性关节炎的病理进程^[13]。因此,Piezo1在机械应力引发的信号转导过程中扮演了关键角色,成为治疗骨性关节炎的潜在靶点。通过调控Piezo1的活性,可能为骨性关节炎的治疗提供新的策略。

1.4 炎症因子对Piezo1表达和功能的调节

在骨性关节炎的发病机制中,炎症因子扮演着关键角色,其中IL-1 β 被广泛研究。研究表明,IL-1 β 能够通过激活PI3K/AKT/mTOR通路,显著促进

Piezo1的表达。具体而言, IL-1 β 的存在会导致软骨细胞中Piezo1的上调, 这种上调反过来又影响了细胞的自噬和凋亡过程。Piezo1作为一种机械敏感离子通道, 其功能的改变能够调节细胞对机械刺激的反应。在IL-1 β 刺激下, Piezo1的活化会导致细胞内Ca²⁺浓度的增加, 从而激活下游的信号通路, 包括mTOR通路, 这一过程可能对软骨细胞的存活和功能产生深远影响^[14]。在骨性关节炎的病理状态下, Piezo1的表达上升往往伴随着软骨细胞的凋亡和自噬功能的抑制。研究发现, IL-1 β 的刺激不仅促进了Piezo1的表达, 还通过调节细胞内信号传导, 导致了细胞的程序性死亡。这一现象表明, Piezo1不仅是机械信号转导的关键分子, 同时也在炎症反应中发挥着重要作用。进一步的研究表明, 抑制Piezo1的功能可能有助于改善IL-1 β 引起的细胞凋亡和炎症反应, 从而为骨性关节炎的治疗提供了新的思路^[15]。在骨性关节炎的病理过程中, Piezo1的过度活化可能导致软骨细胞的功能失调, 表现为细胞增殖能力下降和凋亡率上升, 最终促使关节的退行性变。具体来说, Piezo1的活化在机械负荷作用下, 能够通过钙信号通路激活多种促炎因子, 使得炎症反应加重, 进一步加快了软骨的退化和损伤。研究还显示, 抑制Piezo1的功能可以有效减轻炎症诱导的细胞损伤, 从而为骨性关节炎的治疗提供了潜在的靶点^[16]。综上所述, IL-1 β 通过PI3K/AKT/mTOR通路调节Piezo1的表达, 影响软骨细胞的自噬和凋亡, 而炎症微环境则通过增强Piezo1介导的机械信号转导, 加剧了骨性关节炎的病理进展。

2 Piezo1介导的软骨细胞凋亡与衰老机制

2.1 机械过载诱导的软骨细胞凋亡

机械过载是OA发病机制中的一个重要因素, 研究表明, Piezo1通道在这一过程中起着关键的作用。Piezo1作为一种机械敏感性钙通道, 能够感应机械压力, 并在软骨细胞中引发Ca²⁺的内流。在机械过载的情况下, Piezo1的激活导致Ca²⁺的超载, 从而引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和线粒体功能障碍, 最终导致软骨细胞的凋亡。这一过程不仅会加重软骨的退化, 也会影响关节的整体功能^[2]。研究显示, 在OA患者的软骨中, Piezo1的表达显著增加, 这可能与机械应力引起的细胞凋亡密切相关。过度的机械负荷会促进软骨细胞的凋亡, 进而导致软骨基质的降解和

关节功能的下降^[11]。在信号转导方面, cGAS-STING通路和Yes相关蛋白(Yes-Associated Protein, YAP)-MMP13/ADAMTS5等信号通路在Piezo1介导的细胞凋亡中扮演着重要角色。cGAS-STING通路在细胞受到机械压力时被激活, 进而引发一系列炎症反应和细胞死亡信号的传递。此外, YAP作为一个转录调节因子, 可以通过调控基质MMP和ADAMTS的表达, 增强细胞的凋亡和基质降解过程^[17]。此外, 研究指出, 铁过载也可能通过Piezo1通道对软骨细胞产生负面影响。铁过载引起的氧化应激和细胞内Ca²⁺浓度升高, 进一步加剧了软骨细胞的凋亡过程。这一发现提示, Piezo1可能成为治疗OA的新靶点, 通过抑制其活性或阻断相关信号通路, 有望减轻机械过载引起的软骨细胞损伤, 延缓骨性关节炎的进展^[18]。综上所述, Piezo1通道在机械过载诱导的软骨细胞凋亡中发挥着重要的作用, 通过介导Ca²⁺超载、内质网应激和相关信号通路的激活, 促进了细胞凋亡和软骨退化的发生。

2.2 Piezo1与软骨细胞衰老及SASP因子表达

Piezo1作为一种机械敏感离子通道, 在软骨细胞的衰老过程中发挥了重要作用。研究表明, Piezo1通过其对Ca²⁺的通道功能, 促进了软骨细胞衰老标志物如p16和p21的表达。在衰老的软骨细胞中, 研究者发现Ca²⁺和ROS的积累是促使衰老的关键因素^[19]。具体而言, Piezo1的高表达与衰老相关的细胞特征密切相关, 尤其是在遭受机械应力的情况下, Piezo1的激活会导致Ca²⁺浓度的显著上升, 从而诱导细胞衰老。此外, Piezo1的敲除实验显示, 降低Piezo1的表达能够减少衰老细胞的Ca²⁺和ROS水平, 并促进细胞增殖, 这进一步证明了Piezo1在调控软骨细胞衰老中的关键角色。在这一过程中, p38MAPK和NF- κ B途径被证实是响应Piezo1激活的关键信号通路, 分别促进IL-6和IL-1 β 的产生, 从而形成一个恶性循环, 促进软骨细胞的衰老和关节的退行性病变。此外, Piezo1的作用不仅限于促进细胞衰老和衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的表达。在机械负荷过载的情况下, Piezo1的激活会导致更广泛的细胞代谢改变, 进而影响关节的整体功能和健康。这也为我们提供了新的治疗思路: 通过靶向Piezo1及其下游信号通路, 可能有助于延缓软骨细胞的衰老和减轻骨性关节炎的症状^[20]。总之, Piezo1在软骨细胞衰老及SASP因子表达中

扮演了一个重要的角色,其通过调控Ca²⁺通道的功能,影响细胞内环境和信号转导,最终导致细胞衰老和炎症反应的加剧。

2.3 细胞骨架与凋亡的相互作用

细胞骨架是细胞结构和功能的重要组成部分,它在维持细胞形态、参与细胞分裂、细胞运动及细胞信号转导等方面发挥着关键作用。近年来,研究表明,Piezo1通道在机械刺激下能够介导钙信号的释放,这一过程与细胞骨架的完整性以及细胞凋亡密切相关。在骨性关节炎的发病机制中,Piezo1通道的作用愈发引起了研究者的关注。首先,Piezo1作为一种机械感受通道,当细胞受到机械压力或拉伸时,能够快速开放并允许Ca²⁺进入细胞内。这一钙信号的激活不仅参与了细胞内多种信号通路的调控,还直接影响细胞骨架的结构。研究表明,Piezo1的激活会导致细胞骨架的破坏,尤其是对肌动蛋白(actin)骨架的影响显著,进而促使细胞进入凋亡状态^[21]。这种细胞凋亡在骨性关节炎的病理过程中起到了重要作用,因为细胞的凋亡会导致软骨基质的降解,进而加重关节的损伤。在骨性关节炎模型中,研究发现机械应力或Piezo1激活剂(如Yoda1)能够显著诱导软骨细胞的凋亡,且这一过程与细胞内Ca²⁺浓度的升高密切相关。具体而言,Piezo1的活化导致细胞内Ca²⁺浓度的增加,进而引发一系列细胞内信号转导反应,最终导致细胞骨架的破坏和凋亡的发生。进一步的研究表明,细胞骨架的完整性对Piezo1的功能至关重要。细胞骨架破坏是Piezo1介导Ca²⁺超载后的中间环节,通过影响线粒体功能加剧凋亡^[22]。总之,Piezo1通道通过介导钙信号,导致细胞骨架的破坏,进而促进细胞凋亡和软骨基质的降解,这一过程在骨性关节炎的发病机制中扮演了重要角色。

3 Piezo1在骨性关节炎炎症反应中的作用

3.1 Piezo1介导的炎症信号通路

研究发现,Piezo1的激活能够显著促进细胞内炎症介质的释放,尤其是在受到机械应力或损伤时。例如,在动脉粥样硬化模型中,Piezo1的上调与内皮细胞的炎症反应密切相关,这种炎症反应涉及NF-κB和p38MAPK等关键信号通路的激活^[23]。Piezo1通道通过介导Ca²⁺的内流,激活下游的信号转导途径,从而增强细胞对机械刺激的反应。在慢性炎症条件下,Piezo1的活化还促进了多种炎症因子的表达,包括肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白介

素(IL)等,这些因子在骨性关节炎等慢性疾病的进展中起着关键作用^[24]。此外,Piezo1还通过激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体,进一步促进IL-1β等促炎因子的释放,形成一个自我增强的炎症反应^[25]。这种机制在多种组织中都有所体现,包括关节软骨和滑膜细胞。在骨性关节炎的背景下,Piezo1的激活被认为是机械应力引发的炎症反应的一个重要环节,能够加剧关节的损伤和炎症过程。因此,针对Piezo1的干预可能成为一种有效的治疗策略,旨在抑制与机械刺激相关的炎症反应,从而减缓骨关节炎的进展。在骨性关节炎的发病机制中,机械应力的作用不可忽视。研究表明,滑膜细胞和软骨细胞在受到机械应力时,Piezo1的表达显著增强,导致细胞内Ca²⁺浓度的增加,这又进一步引发了一系列的炎症反应和细胞凋亡。通过对滑膜细胞的研究发现,机械拉伸会刺激Piezo1通道的激活,进而促进NF-κB和NLRP3等信号通路的激活,导致炎症细胞因子的释放^[26-27]。因此,Piezo1通道在滑膜细胞和软骨细胞中的激活,实际上为骨性关节炎的发生和发展提供了一个重要的“机械-炎症”交互模型。针对Piezo1的调控可能为缓解骨关节炎相关的炎症反应提供新的治疗思路。

3.2 机械应力与免疫细胞的相互作用

Piezo1在调控间充质干细胞和Th17细胞的代谢与炎症信号方面扮演着重要角色。研究表明,Piezo1可以感知机械应力并转导相应的生物信号,这一过程在骨和软骨的损伤中尤为显著^[28-29]。例如,当关节经受过度的机械负荷时,Piezo1通道被激活,导致细胞内Ca²⁺浓度增加,从而引发一系列的炎症反应和细胞代谢改变。这种机械信号的传导不仅影响了间充质干细胞的存活和增殖,还可能促进Th17细胞的极化,后者在骨性关节炎的炎症过程中起着关键作用,释放多种细胞因子(如IL-17),进一步加重软骨的降解和骨的重塑^[30]。此外,Piezo1的激活会通过增加内源性氧化应激和炎症信号,促进Th17细胞的活化和增殖。这些炎性细胞在骨性关节炎的进展中通过分泌促炎因子,刺激周围免疫细胞的反应,从而形成一个恶性循环,导致软骨的进一步破坏和骨的损伤^[31]。因此,Piezo1不仅是机械应力信号转导的核心组件,也在调控免疫反应和骨代谢中发挥着关键作用,成为潜在的治疗靶点。在骨性关节炎的病理过程中,巨噬

细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 依赖的代谢通路被发现与 Piezo1 调控的免疫细胞极化密切相关。MIF 作为一种重要的炎症介质, 能够影响免疫细胞的活化和极化状态, 尤其是在关节炎的背景下, 其通过调控 Piezo1 通道的表达和活性, 促进了机械应力对免疫细胞反应的调节^[32]。研究发现, Piezo1 的激活不仅引发细胞内 Ca^{2+} 的快速增加, 还通过激活下游的信号通路 (如 NF- κ B 和 MAPK) 促进 MIF 的释放, 进而影响免疫细胞的极化。具体而言, MIF 通过激活 Piezo1 增强了 Th17 细胞的增殖和细胞因子的产生, 进一步加剧了骨和软骨的损伤。这一过程表明, Piezo1 在机械应力与免疫细胞之间的相互作用中起到了重要的桥梁作用, 其调控的代谢路径为骨性关节炎的治疗提供了新的思路和策略^[33]。因此, 针对 MIF/Piezo1 通路的干预可能成为缓解骨性关节炎相关炎症反应的有效方式。

3.3 炎症与疼痛的相关机制

在 OA 的发病机制中, 炎症与疼痛的相互作用是一个重要的研究领域。Piezo1 不仅在机械刺激下敏感, 而且在炎症反应中扮演着关键角色。具体而言, Piezo1 的激活会导致细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加, 这一过程与多种炎症介质的释放密切相关, 例如 IL-1 β 和 TNF- α 等。这些炎症因子不仅促进了局部的炎症反应, 还能通过激活疼痛感受通路, 加重 OA 患者的疼痛症状^[34]。在研究中发现, Piezo1 的表达在 OA 患者的关节软骨中显著增加, 并与炎症相关的基因表达呈正相关, 这表明 Piezo1 可能通过增强炎症反应来促进 OA 的进展^[35]。此外, Piezo1 还可能通过促进线粒体功能障碍和氧化应激, 进一步加剧细胞的炎症状态, 从而导致慢性疼痛的发生^[36]。在 OA 模型中, 研究者发现抑制 Piezo1 的活性能够显著减轻疼痛和炎症反应。这一发现为开发针对 Piezo1 的治疗策略提供了新的思路。使用 Piezo1 抑制剂 GsMTx4 可以减少小鼠模型中与 OA 相关的疼痛和关节损伤^[37]。因此, Piezo1 不仅是机械信号的感受器, 也是炎症反应的重要调节因子, 且对 OA 疼痛的调控起着重要作用。

4 Piezo1对骨代谢及关节结构重塑的影响

4.1 Piezo1调控软骨干细胞分化与骨骼发育

近年来的研究表明, Piezo1 在调节软骨细胞的功能和分化中发挥了至关重要的作用。例如, 一项研究显示, 在小鼠的运动模型中, Piezo1 的表达在

关节软骨细胞中显著上调, 提示其在机械刺激下的适应性反应中起到重要作用^[38]。Piezo1 的活化能够促进软骨细胞对机械负荷的适应, 并通过调控基因表达来影响细胞的生物学行为, 包括增殖、分化及细胞外基质的合成。此外, Piezo1 在纤维软骨干细胞的分化过程中同样具有重要作用。研究发现, Piezo1 的激活可促进纤维软骨干细胞向软骨细胞的分化, 这一过程对骨骼的正常发育至关重要^[39]。在机械拉伸等物理刺激下, Piezo1 通过调节细胞内 Ca^{2+} 的流入, 激活下游信号通路, 从而促进细胞的分化和软骨基质的合成。这一机制揭示了 Piezo1 在骨骼发育中的关键角色。Piezo1 的缺失会对骨骼发育产生严重影响。研究表明, 缺失 Piezo1 的动物模型在软骨发育和骨骼结构上表现出明显的异常。例如, 在特定的小鼠模型中, Piezo1 的基因敲除导致了骨组织的显著缺陷, 表现为骨密度降低和骨骼结构的畸形^[40]。这一现象表明, Piezo1 不仅在软骨细胞分化中起到重要作用, 而且在维持骨骼的结构完整性方面也至关重要。此外, Piezo1 的缺失还会影响软骨细胞的机械敏感性, 从而导致细胞对生理和病理条件下的机械信号响应能力下降。这种缺失可能导致软骨的退化和骨关节炎的进展, 进一步加剧骨骼结构的异常^[41]。因此, Piezo1 作为机械感应通道, 其功能的完整性对于软骨和骨骼的正常发育与维护至关重要。

4.2 骨与软骨相互作用中的Piezo1信号

Piezo1 在骨与软骨的相互作用中发挥着关键作用, 尤其是在调节机械信号的传导和骨关节稳态方面。Piezo1 通道的激活能够感知机械刺激, 并通过调节细胞内钙离子浓度, 进而影响骨细胞和软骨细胞的生理功能和代谢过程。例如, 在骨细胞中, Piezo1 的激活被发现能够促进成骨过程, 增强骨形成^[42]。而在软骨细胞中, Piezo1 的作用则更加复杂, 其激活可能导致软骨的降解, 特别是在关节炎等病理状态下^[43]。在骨与软骨的相互作用中, Piezo1 不仅参与了细胞的生长和分化, 还影响了细胞间的信号传递。研究发现 Piezo1 能通过激活 YAP 和 β 连环蛋白通路, 调节成骨和软骨生成因子的表达, 从而协调骨和软骨的代谢活动^[44]。此外, Piezo1 通道的表达与关节的机械负荷密切相关, 机械负荷的改变会通过 Piezo1 影响关节的稳态, 进而促进骨性关节炎的进展^[45]。总的来说, Piezo1 通过介导机械信号在骨与软骨的互动中发挥着至关重要的作用。它不仅影响骨的形成与重塑, 还在疾病

状态下调节软骨的降解。

5 Piezo1作为骨性关节炎治疗靶点的研究进展

在OA的研究中, Piezo1和瞬时受体电位香草酸亚型4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 作为重要的机械敏感离子通道, 参与了软骨细胞的机械信号转导和代谢调节。研究显示, 通过使用siRNA双重沉默技术同时抑制Piezo1和TRPV4的表达, 可以显著促进软骨的修复并改善OA的症状。一项研究采用siRNA对Piezo1和TRPV4进行双重沉默, 结果表明, 这种干预策略能够有效减轻OA小鼠模型中的软骨损伤, 提升软骨细胞的生存率和增殖能力。这一发现不仅为OA的治疗提供了新的思路, 也为基于基因干预的治疗策略奠定了基础。进一步的机制研究显示, Piezo1和TRPV4的抑制能够降低细胞内Ca²⁺浓度, 从而减少由机械应力引发的细胞凋亡和炎症反应, 促进软骨组织的再生和修复。这些结果表明, 针对Piezo1和TRPV4的基因干预可能是治疗OA的一种有效策略^[46-47]。条件性Piezo1敲除模型的建立为研究Piezo1在OA中的作用提供了重要工具。研究

发现, 使用Gdf5-Cre转基因小鼠进行条件性敲除Piezo1, 能够显著减轻OA模型中的关节病理改变。具体来说, Piezo1敲除小鼠在经历前交叉韧带切断后, 其关节软骨的退变程度明显低于对照组。这一发现表明, Piezo1在OA的病理进程中扮演了促病理作用, 其去除可以减缓关节退变的进程。进一步的研究表明, Piezo1的缺失影响了软骨细胞的机械信号转导, 降低了与软骨损伤相关的基因表达, 如MMP13和ADAMTS5等, 这些基因在OA的发展中起到关键作用。因此, Piezo1不仅是OA发病机制中的一个重要因子, 同时也是潜在的治疗靶点。这些结果为开发针对Piezo1的基因治疗策略提供了临床依据, 显示了其作为OA治疗的新兴靶点的潜力^[48-49]。在进行Piezo1靶向治疗的同时, 优化关节的机械环境, 如通过物理治疗、运动干预等手段, 可能会增强治疗的效果。结合物理治疗来调节关节的负荷, 可以减少Piezo1的过度激活, 从而减轻炎症和细胞凋亡^[50-51]。这种综合治疗策略不仅可以提高单一治疗的效果, 还可能降低治疗过程中的副作用, 提供更为全面的疗法来改善骨性关节炎患者的生活质量 (表1)。

表1 Piezo1在骨性关节炎中的核心作用机制与研究进展

Table 1 Core mechanisms and research progress of Piezo1 in osteoarthritis

作用类别	核心作用内容	关键分子 / 信号通路	实验依据	文献来源
软骨细胞表达调控	a. OA患者 (如下颌关节软骨) 及OA动物模型中, Piezo1在承受异常机械应力的软骨区域表达显著上调 b. 机械过载与炎症因子IL-1 β 可诱导Piezo1表达增加, 且Piezo1过表达与软骨退化、细胞凋亡及炎症反应加剧正相关 c. IL-1 β 通过激活PI3K/AKT/mTOR通路上调Piezo1, 形成“炎症-Piezo1激活”正反馈	IL-1 β 、PI3K/AKT/mTOR	a. 人体下颌关节软骨组织检测显示Piezo1表达量显著增加 b. OA动物模型中, Piezo1表达上调, 其抑制剂GsMTx4可减轻关节病理改变和软骨损伤 c. 软骨细胞体外实验: IL-1 β 刺激后Piezo1表达升高, 伴随自噬抑制与凋亡增加	[8-10]
软骨细胞凋亡与衰老介导	a. 机械过载激活Piezo1 \rightarrow 细胞内Ca ²⁺ 内流超载 \rightarrow 引发内质网应激 (ERS) 和线粒体功能障碍, 最终诱导软骨细胞凋亡 b. Piezo1激活促进细胞内Ca ²⁺ 积累与活性氧类 (ROS) 生成, 上调衰老标志物p16、p21, 加速软骨细胞衰老 c. Piezo1激活破坏肌动蛋白 (actin) 骨架, 进一步促进软骨细胞凋亡	Ca ²⁺ 、ERS、cGAS-STING、YAP-MMP13/ADAMTS5、ROS、p16/p21、p38MAPK、NF- κ B	a. 体外软骨细胞机械过载模型: Ca ²⁺ 浓度升高、ERS标志物增加、凋亡率上升 b. Piezo1敲除实验: 衰老细胞Ca ²⁺ /ROS水平降低, 细胞增殖能力增强 c. Piezo1激活剂Yoda1干预模型: 细胞骨架破坏加剧, 凋亡率升高	[2, 11, 22, 29]

续表

作用类别	核心作用内容	关键分子 / 信号通路	实验依据	文献来源
炎症反应调控	<p>a. Piezo1激活→Ca²⁺内流→激活NF-κB、p38MAPK通路, 诱导TNF-α、IL-1β、IL-6等促炎因子释放</p> <p>b. 通过Ca²⁺/NF-κB通路激活NLRP3炎症小体, 进一步放大炎症反应</p> <p>c. 介导机械应力与免疫细胞交互: 促进Th17细胞极化 (IL-17释放增加), 通过MIF依赖通路增强Th17细胞活化, 形成炎症恶性循环</p>	Ca ²⁺ 、NF-κB、p38MAPK、TNF-α、IL-1β/IL-6、NLRP3、Th17、IL-17、MIF	<p>a. 滑膜细胞机械拉伸模型: NF-κB、NLRP3激活, 炎症因子分泌增加</p> <p>b. OA动物模型: 抑制Piezo1后, Th17细胞极化减少, 关节炎减轻</p> <p>c. 软骨细胞实验: Piezo1激活后, 促炎因子与NLRP3炎症小体相关蛋白表达升高</p>	[25-27, 30, 32]
骨代谢与关节重塑影响	<p>a. 调控软骨干细胞分化: 促进纤维软骨干细胞向软骨细胞分化, Piezo1缺失导致骨密度降低、骨骼畸形</p> <p>b. 介导骨-软骨交互: 通过YAP/β-连环蛋白通路促进成骨, 调节RANKL/OPG比例控制破骨, 维持骨代谢平衡</p> <p>c. 异常机械负荷通过Piezo1加速关节结构退变, 正常机械刺激下Piezo1辅助软骨细胞适应负荷</p>	YAP/β-连环蛋白、RANKL/OPG、FoxC1/YAP、Ca ²⁺	<p>a. Piezo1敲除小鼠: 软骨发育异常、骨密度降低、骨骼结构畸形</p> <p>b. 小鼠运动模型: Piezo1表达上调, 软骨细胞机械适应能力增强</p> <p>c. 成骨细胞实验: Piezo1激活后, 成骨因子表达增加, 骨形成增强</p>	[38, 40-42, 45]
治疗靶点相关作用	<p>a. 作为OA潜在治疗靶点, 其抑制剂 (如GsMTx4) 可减少OA小鼠疼痛与关节损伤</p> <p>b. siRNA双重沉默Piezo1与TRPV4可降低细胞内Ca²⁺浓度, 减轻软骨损伤、提升软骨细胞存活率</p> <p>c. Gdf5-Cre转基因小鼠条件性敲除Piezo1, 可减轻前交叉韧带切断 (OA模型) 后的软骨退变</p>	MMP13、ADAMTS5、TRPV4	<p>a. GsMTx4干预OA小鼠模型: 疼痛评分降低, 关节损伤减轻</p> <p>b. OA小鼠siRNA干预实验: 软骨细胞凋亡减少, 基质降解减轻</p> <p>c. Gdf5-Cre Piezo1敲除模型: MMP13、ADAMTS5表达降低, 软骨退变减缓</p>	[10, 36, 46-49]

OA: 骨关节炎 (osteoarthritis); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); ERS: 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress); PI3K/AKT/mTOR: 磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B / 雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin); IL-1β: 白介素-1β (interleukin-1β); TNF-α: 肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor-α); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor-κB); p38MAPK: p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3); Th17: 辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cells); IL-17: 白介素-17 (interleukin-17); MIF: 巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor); YAP: Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein); MMP13: 基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13); ADAMTS5: 含血小板反应蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5); RANKL: 核因子κB受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor-κB ligand); OPG: 骨保护素 (osteoprotegerin); FoxC1: 叉头框蛋白 C1 (forkhead box protein C1); TRPV4: 瞬时受体电位香草酸亚型 4 (transient receptor potential vanilloid 4); siRNA: 小干扰核糖核酸 (small interfering ribonucleic acid); GsMTx4: 蜘蛛毒素多肽 GsMTx4 (Grammostola spatulata mechanotoxin 4); Yoda1: Piezo1 特异性激动剂 Yoda1 (Piezo1-specific agonist Yoda1)。

6 Piezo1 通道在骨性关节炎研究中的问题及前景分析

6.1 机制研究的复杂性

在OA发病机制中, Piezo1通道作为核心机械敏感离子通道的作用已被证实, 但其调控网络的复杂性仍需深入解析。Piezo1通过Ca²⁺内流调控软骨细胞凋亡、炎症反应及细胞外基质代谢, 涉及

PI3K/AKT/mTOR、NF-κB等多条信号通路, 这些通路在OA不同病理阶段的交互优先级尚不明确^[52-53]。在骨代谢调控中, Piezo1通过FoxC1/YAP轴促进成骨细胞分化, 同时通过调节核因子κB受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) /骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 比例影响破骨细胞活性^[54-55], 其在骨形成与吸收平衡中的精确作用节

点, 以及骨-软骨交互作用 (crosstalk) 中的具体介导机制仍需进一步阐明。

6.2 临床转化的挑战

临床转化过程中面临多重现实障碍。现有 Piezo1 抑制剂如 GsMTx4 虽在动物模型中显示疗效, 但 Piezo1 在血管内皮、神经组织等正常组织中的广泛分布, 导致非特异性抑制可能引发全身副作用。关节腔局部药物递送存在效率低、半衰期短的问题, 纳米载体等递送系统的靶向性和生物相容性仍需优化^[56]。此外, Piezo1 基因多态性 (如 rs11024102) 在不同人群中的频率差异可能导致治疗响应的个体差异, 基于遗传背景的个性化治疗策略尚未建立^[57]。同时, 动物模型与人类 OA 病理存在差异, 基因敲除模型虽能减轻软骨退变, 但可能伴随疼痛感知异常, 体外模型也难以复现关节动态机械微环境^[58]。

6.3 研究前景与突破方向

研究前景聚焦于机制深化与治疗策略创新。机制研究方面, 通过单细胞测序解析软骨细胞亚群的 Piezo1 表达差异, 探索机械应力引发的表观遗传“机械记忆”机制, 以及开发模拟关节微环境的器官芯片, 器官芯片可模拟关节动态机械负荷 (如周期性拉伸), 解决体外模型无法复现生理微环境的问题, 可推动对 Piezo1 功能的精准认知^[59]。治疗策略上, 基于 Piezo1 “桨叶”状结构和 TMEM120A 选择性抑制特性设计高选择性拮抗剂, 联合 Piezo1 抑制剂与传统药物或多靶点干预可增强疗效^[60]。基因治疗结合靶向递送系统及 Piezo1 表达水平作为生物标志物的应用, 为个性化医疗提供方向^[61]。动物实验已证实 Piezo1 干预可减轻软骨退变和疼痛, 为临床转化奠定基础, 未来需通过针对性临床试验验证其疗效与安全性^[62]。

7 总结及展望

随着对 OA 发病机制研究的深入, Piezo1 作为一种机械敏感离子通道, 逐渐显露出其在软骨退变、细胞凋亡、衰老及炎症反应中的核心作用。近年来, 关于 Piezo1 在 OA 中的角色的研究不断增多, 这为理解 OA 的复杂病理机制提供了新的视角。Piezo1 不仅通过介导 Ca^{2+} 信号通路影响软骨细胞的功能, 还通过调节亚骨质骨代谢和免疫细胞相互作用, 参与关节结构的病理重塑。这一发现为我们重新审视 OA 的发病机制提供了重要线索。然而, Piezo1 在 OA 中的具体调控机制仍有待深入探

讨, 目前的研究大多集中在其对细胞信号通路的影响, 缺乏对其在整体关节微环境中作用的全面理解。因此, 未来的研究应侧重于解析 Piezo1 的调控机制, 探索其与其他信号通路的交互作用, 以及在不同阶段 OA 发展中的角色。这将有助于我们更好地理解 OA 的病理过程, 并为靶向治疗方案的优化提供新思路。

参考文献

- [1] Fang T, Zhou X, Jin M, *et al.* Molecular mechanisms of mechanical load-induced osteoarthritis. *Int Orthop*, 2021, **45**(5): 1125-1136
- [2] Wang X, Tao J, Zhou J, *et al.* Excessive load promotes temporomandibular joint chondrocyte apoptosis via Piezo1/endoplasmic reticulum stress pathway. *J Cell Mol Med*, 2024, **28**(11): e18472
- [3] Du J, Sun X, Ao L, *et al.* Impact of abnormal mechanical stress on chondrocyte death in osteoarthritis. *Med Sci Monit*, 2025, **31**: e948290
- [4] Gao W, Hasan H, Anderson D E, *et al.* The role of mechanically-activated ion channels Piezo1, Piezo2, and TRPV4 in chondrocyte mechanotransduction and mechano-therapeutics for osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 885224
- [5] Gu J Y, Han F, Chen S Y, *et al.* Research progress and hot spot analysis related to oxidative stress and osteoarthritis: a bibliometric analysis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, **24**(1): 411
- [6] Nottmeier C, Lavicky J, Gonzalez Lopez M, *et al.* Mechanical-induced bone remodeling does not depend on Piezo1 in dentoalveolar hard tissue. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 9563
- [7] Sun L, Wang Y, Kan T, *et al.* Elevated expression of Piezo1 activates the cGAS-STING pathway in chondrocytes by releasing mitochondrial DNA. *Osteoarthritis Cartilage*, 2025, **33**(5): 601-615
- [8] Wang X, Wang J, Zhang Y, *et al.* Piezo1 regulates fibrocartilage stem cell in cartilage growth and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2025, **33**(8): 980-991
- [9] Chen W, Zhang H. Elucidating the mechanism of IL-1 β -mediated Piezo1 expression regulation of chondrocyte autophagy and apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR signaling Pathway. *Tissue Cell*, 2024, **86**: 102291
- [10] Feng X, Li S, Wang S, *et al.* Piezo1 mediates the degradation of cartilage extracellular matrix in malocclusion-induced TMJOA. *Oral Dis*, 2024, **30**(4): 2425-2438
- [11] Liu Y, Zhang Z, Li J, *et al.* Piezo1 transforms mechanical stress into pro senescence signals and promotes osteoarthritis severity. *Mech Ageing Dev*, 2023, **216**: 111880
- [12] He D, Liu X, Yang W, *et al.* The role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in knee osteoarthritis inflammation. *Channels (Austin)*, 2024, **18**(1): 2393088
- [13] Li Z, Hao L, Chen S, *et al.* Forkhead box C1 promotes the

- pathology of osteoarthritis in subchondral bone osteoblasts *via* the Piezo1/YAP axis. *Cell Signal*, 2024, **124**: 111463
- [14] Lee W, Nims R J, Savadipour A, *et al.* Inflammatory signaling sensitizes Piezo1 mechanotransduction in articular chondrocytes as a pathogenic feed-forward mechanism in osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(13): e2001611118
- [15] Li M J, Li C X, Li J Y, *et al.* Biomechanism of abnormal stress on promoting osteoarthritis of temporomandibular joint through Piezo1 ion channel. *J Oral Rehabil*, 2024, **51**(10): 1935-1946
- [16] Fu R, Wang W, Huo Y, *et al.* The mechanosensitive ion channel Piezo1 contributes to podocyte cytoskeleton remodeling and development of proteinuria in lupus nephritis. *Kidney Int*, 2024, **106**(4): 625-639
- [17] Liu Y, Song C, Gao S, *et al.* Chondrocyte ferritinophagy as a molecular mechanism of arthritis—a narrative review. *Cell Biochem Biophys*, 2025, **83**(1): 1021-1033
- [18] Cai D, Pan Z, Li S, *et al.* Alpinetin protects against iron overload related osteoarthritis *via* NRF2/HO-1 pathway. *PLoS One*, 2025, **20**(6): e0317930
- [19] Ren X, Li B, Xu C, *et al.* High expression of Piezo1 induces senescence in chondrocytes through calcium ions accumulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, **607**: 138-145
- [20] Ren X, Zhuang H, Jiang F, *et al.* Barasertib impedes chondrocyte senescence and alleviates osteoarthritis by mitigating the destabilization of heterochromatin induced by AURKB. *Biomed Pharmacother*, 2023, **166**: 115343
- [21] Garcia-Castorena J M, Riester R, Gamino-Ornelas M, *et al.* PIEZO1-mediated calcium influx transiently alters nuclear mechanical properties *via* actin remodeling in chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, **742**: 151135
- [22] Zhuang H, Ren X, Zhang Y, *et al.* Trimethylamine-N-oxide sensitizes chondrocytes to mechanical loading through the upregulation of Piezo1. *Food Chem Toxicol*, 2023, **175**: 113726
- [23] Lan Y, Lu J, Zhang S, *et al.* Piezo1-mediated mechanotransduction contributes to disturbed flow-induced atherosclerotic endothelial inflammation. *J Am Heart Assoc*, 2024, **13**(21): e035558
- [24] Liu H, Hu J, Zheng Q, *et al.* Piezo1 channels as force sensors in mechanical force-related chronic inflammation. *Front Immunol*, 2022, **13**: 816149
- [25] Sun Y, Leng P, Song M, *et al.* Piezo1 activates the NLRP3 inflammasome in nucleus pulposus cell-mediated by Ca(2+)/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol*, 2020, **85**: 106681
- [26] Chen P, Liu D, Zhou Y K, *et al.* Pyroptosis of periodontal ligament stem cells aggravates periodontitis *via* Piezo1 channel. *iScience*, 2025, **28**(5): 112395
- [27] Yu L, Tian D, Su Z, *et al.* Mechanical stress overload promotes NF- κ B/NLRP3-mediated osteoarthritis synovitis and fibrosis through Piezo1. *Cell Signal*, 2025, **132**: 111786
- [28] Schröder A, Engelhardt H, Nogueira A, *et al.* The mechanosensitive PIEZO1 channel contributes to the reaction of RAW_{264.7} macrophages to mechanical strain. *Mediators Inflamm*, 2025, **2025**: 9998838
- [29] Yang B, Li Z, Li P, *et al.* Piezo1 in microglial cells: implications for neuroinflammation and tumorigenesis. *Channels*, 2025, **19**(1): 2492161
- [30] Fu W, Hou X, Ding L, *et al.* Piezo1-related physiological and pathological processes in glioblastoma. *Front Cell Dev Biol*, 2025, **13**: 1536320
- [31] Fukuoka S, Adachi N, Ouchi E, *et al.* Mechanoreceptor Piezo1 channel-mediated interleukin expression in conjunctival epithelial cells: linking mechanical stress to ocular inflammation. *Ocul Surf*, 2025, **36**: 56-68
- [32] Yang Y, Li H, Zuo J, *et al.* Mechanistic interactions driving nucleus pulposus cell senescence in intervertebral disc degeneration: a multi-axial perspective of mechanical, immune, and metabolic pathways. *JOR Spine*, 2025, **8**(3): e70089
- [33] Lian L, Ye X, Wang Z, *et al.* Hyperosmotic stress-induced NLRP3 inflammasome activation *via* the mechanosensitive PIEZO1 channel in dry eye corneal epithelium. *Ocul Surf*, 2025, **36**: 106-118
- [34] Yang W, Lin L, Hu S, *et al.* Expression patterns of mechanosensitive ion channel PIEZO1 in irreversible pulpitis. *BMC Oral Health*, 2024, **24**(1): 465
- [35] Ely E V, Lenz K L, Paradi S G, *et al.* Chondrocyte-specific knockout of Piezo1 and Piezo2 protects against post-traumatic osteoarthritis structural damage and pain in mice. *bioRxiv*, 2025: 2025.05.22.655585
- [36] Xu H, Chen X, Luo S, *et al.* Cardiomyocyte-specific Piezo1 deficiency mitigates ischemia-reperfusion injury by preserving mitochondrial homeostasis. *Redox Biol*, 2025, **79**: 103471
- [37] Juryneć M J, Nosyreva E, Thompson D, *et al.* PIEZO1 variants that reduce open channel probability are associated with familial osteoarthritis. *medRxiv*, 2024: 2024.09.03.24312969
- [38] Jing X, Kotelsky A, Zhang Y, *et al.* Mechano-adaptation: Exercise-driven Piezo1 & Piezo2 augmentation and chondroprotection in articular cartilage. *bioRxiv*, 2024: 2024.08.02.606183
- [39] Zhang Z, Sa G, Wang Z, *et al.* Piezo1 and IFT88 synergistically regulate mandibular condylar chondrocyte differentiation under cyclic tensile strain. *Tissue Cell*, 2022, **76**: 101781
- [40] Chen G, Li Y, Zhang H, *et al.* Role of Piezo mechanosensitive ion channels in the osteoarticular system. *Chinese Journal of Reparative And Reconstruct*, 2024, **38**(2): 240-248
- [41] Marushack G K, Savadipour A, Tang R, *et al.* Polyunsaturated fatty acids suppress PIEZO ion channel mechanotransduction in articular chondrocytes. *FASEB J*, 2025, **39**(1): e70290
- [42] Wang J, Sun Y X, Li J. The role of mechanosensor Piezo1 in bone homeostasis and mechanobiology. *Dev Biol*, 2023, **493**: 80-88
- [43] Lone M, Singh P, Sinnott-Smith J, *et al.* Activation of the Piezo1 channel stimulates protein kinase D and migration in human aortic endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2025, **329**(5): C1652-C1665
- [44] Liu Y, Tian H, Hu Y, *et al.* Mechanosensitive Piezo1 is crucial for periosteal stem cell-mediated fracture healing. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(10): 3961-3980

- [45] Zhou Y, Li M, Lin S, *et al.* Mechanical sensing protein PIEZO1 controls osteoarthritis *via* glycolysis mediated mesenchymal stem cells-Th17 cells crosstalk. *Cell Death Dis*, 2025, **16**(1): 231
- [46] Jia Z, Wang J, Li X, *et al.* Repair effect of siRNA double silencing of the novel mechanically sensitive ion channels Piezo1 and TRPV4 on an osteoarthritis rat model. *Curr Mol Pharmacol*, 2024, **17**: e18761429317745
- [47] Liu Y, Chen P, Hu B, *et al.* Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis development by upregulating Rcn2. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, **1870**(6): 167251
- [48] Bi Y, Li H, Diao M, *et al.* Piezo1 overexpression in the uterus contributes to myometrium contraction and inflammation-associated preterm birth. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 1140
- [49] Rashidi N, Harasymowicz N S, Savadipour A, *et al.* PIEZO1-mediated mechanotransduction regulates collagen synthesis on nanostructured 2D and 3D models of fibrosis. *Acta Biomater*, 2025, 193:242-254
- [50] Lei L, Wen Z, Cao M, *et al.* The emerging role of Piezo1 in the musculoskeletal system and disease. *Theranostics*, 2024, **14**(10): 3963-3983
- [51] Jiang Q, Li Z, Dang D, *et al.* Role of mechanosensitive channel Piezo1 protein in intestinal inflammation regulation: a potential target. *FASEB J*, 2024, **38**(20): e70122
- [52] Chen B, Liu X, Yu P, *et al.* H. pylori-induced NF- κ B-PIEZO1-YAP1-CTGF axis drives gastric cancer progression and cancer-associated fibroblast-mediated tumour microenvironment remodelling. *Clin Transl Med*, 2023, **13**(11): e1481
- [53] Ochiai N, Etani Y, Noguchi T, *et al.* The pivotal role of the Hes1/Piezo1 pathway in the pathophysiology of glucocorticoid-induced osteoporosis. *JCI Insight*, 2024, **9**(23): e179963
- [54] Uchinuma M, Taketani Y, Kanaya R, *et al.* Role of Piezo1 in modulating the RANKL/OPG ratio in mouse osteoblast cells exposed to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide and mechanical stress. *J Periodontol Res*, 2024, **59**(4): 749-757
- [55] Kang T, Yang Z, Zhou M, *et al.* The role of the Piezo1 channel in osteoblasts under cyclic stretching: a study on osteogenic and osteoclast factors. *Arch Oral Biol*, 2024, **163**: 105963
- [56] Ren X, Zhuang H, Li B, *et al.* Gsmtx4 alleviated osteoarthritis through Piezo1/calcineurin/NFAT1 signaling axis under excessive mechanical strain. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(4): 4022
- [57] Lin Y, Buyan A, Corry B. Computational studies of Piezo1 yield insights into key lipid-protein interactions, channel activation, and agonist binding. *Biophys Rev*, 2022, **14**(1): 209-219
- [58] Fang C, Liu S, Zhang S, *et al.* Jianpi Huayu decoction enhances the antitumor effect of doxorubicin *via* piezo1-mediated autophagy in hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine*, 2025, **143**: 156908
- [59] Nims R, Palmer D R, Kassab J, *et al.* The chondrocyte "mechanome": Activation of the mechanosensitive ion channels TRPV4 and PIEZO1 drives unique transcriptional signatures. *FASEB J*, 2024, **38**(13): e23778
- [60] Gabrielle M, Yudin Y, Wang Y, *et al.* Phosphatidic acid is an endogenous negative regulator of PIEZO2 channels and mechanical sensitivity. *bioRxiv*, 2024: 2024.03.01.582964
- [61] Shinge S A U, Zhang D, Din A U, *et al.* Emerging Piezo1 signaling in inflammation and atherosclerosis; a potential therapeutic target. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(3): 923-941
- [62] Jones R C, Lawrence K M, Higgins S M, *et al.* Urocortin-1 is chondroprotective in response to acute cartilage injury *via* modulation of Piezo1. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(9): 5119

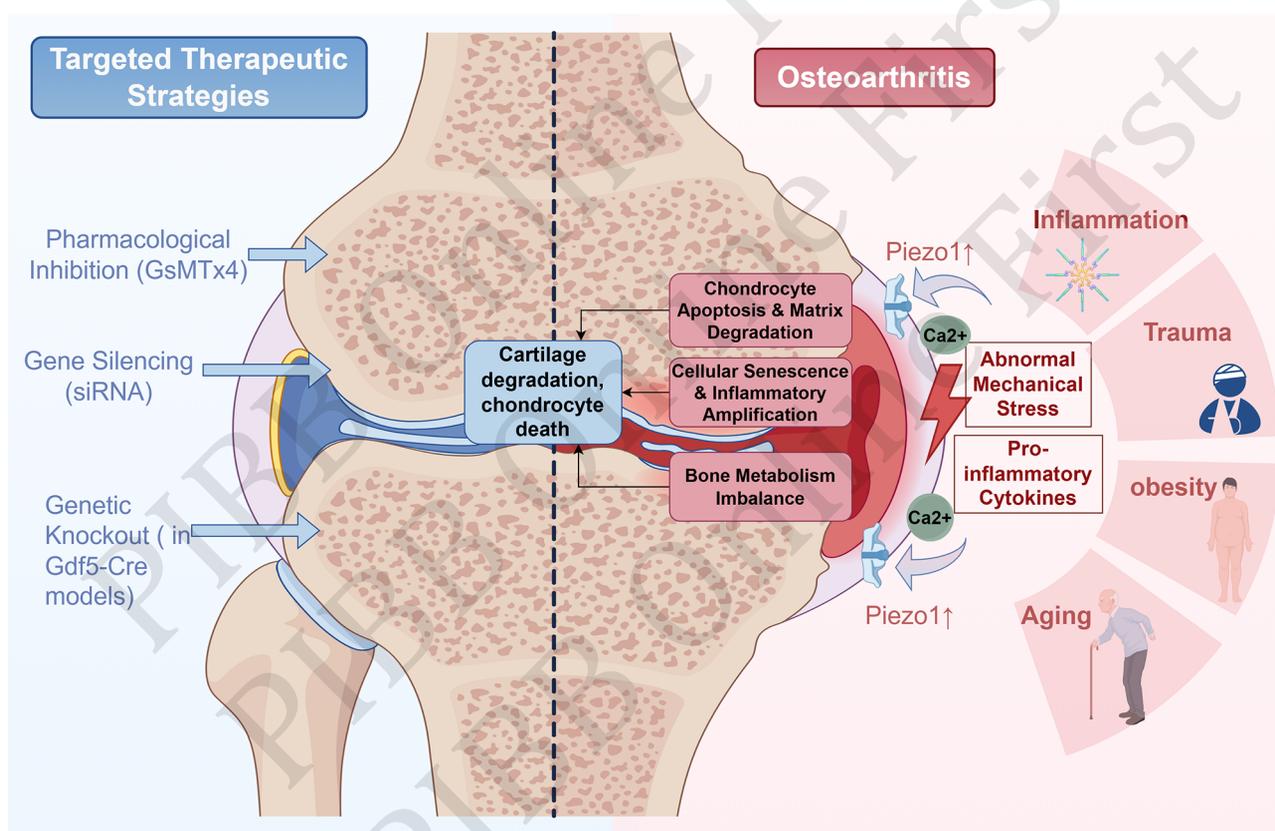
The Pathogenic Mechanism of Piezo1 Channel Regulating Chondrocytes and Bone Metabolism Disorders in Osteoarthritis*

LI Yan¹, LIU Tao^{1**}, GU Yu-Biao¹, TIAN Hui-Qing², ZHANG Lei¹, BAI Bi-Hui¹,
HE Zhi-Jun¹, CHEN Wen¹, LI Jin-Peng¹, LI Fei¹

¹Department of Articular Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

²Clinical School of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Graphical abstract



Abstract Osteoarthritis (OA), a highly prevalent degenerative joint disease worldwide, is defined by articular cartilage degradation, abnormal bone remodeling, and persistent chronic inflammation. It severely compromises patients' quality of life, and currently, there is no radical cure. Abnormal mechanical stress is widely regarded as a core driver of OA pathogenesis, and the exploration of mechanical signal perception and transduction mechanisms has become crucial for deciphering OA's pathophysiological processes. Piezo1, a key mechanosensitive cation channel belonging to the Piezo protein family, has recently gained significant attention due to its pivotal role in mediating cellular responses to mechanical stimuli in joint tissues. This review systematically examines Piezo1's expression patterns, regulatory mechanisms, and pathological functions in OA, with a particular focus on its dual roles in modulating chondrocyte homeostasis and bone metabolism disorders, while also delving into the underlying molecular signaling pathways and potential therapeutic implications. Piezo1, consisting of

approximately 2 500 amino acids and forming a unique trimeric propeller-like structure, is widely expressed in chondrocytes, osteocytes, mesenchymal stem cells, and synovial cells. It exhibits permeability to cations such as Ca^{2+} , K^{+} , and Na^{+} , and directly responds to membrane tension changes induced by mechanical stimuli like fluid shear stress and mechanical overload. In OA patients and animal models, Piezo1 expression is significantly upregulated, especially in cartilage regions subjected to abnormal mechanical stress (*e. g.*, human temporomandibular joint cartilage). This overexpression is closely associated with aggravated cartilage degeneration, increased chondrocyte apoptosis, accelerated cellular senescence, and intensified inflammatory responses. Mechanical overload and pro-inflammatory cytokines (*e. g.*, IL-1 β) are key inducers of Piezo1 upregulation: IL-1 β activates the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway to enhance Piezo1 expression, forming a pathogenic positive feedback loop that inhibits chondrocyte autophagy, promotes apoptosis, and further accelerates joint degeneration. Mechanistically, Piezo1 mediates OA progression through multiple interconnected pathways. When activated by mechanical stress, Piezo1 triggers excessive Ca^{2+} influx, leading to endoplasmic reticulum stress (ERS) and mitochondrial dysfunction, which directly induce chondrocyte apoptosis. This process involves the activation of downstream signaling cascades such as cGAS-STING and YAP-MMP13/ADAMTS5. YAP, a transcriptional regulator, upregulates the expression of matrix metalloproteinase 13 (MMP13) and aggrecanase (ADAMTS5), thereby accelerating cartilage matrix degradation. Additionally, Piezo1-driven Ca^{2+} overload promotes the accumulation of reactive oxygen species (ROS) and upregulates senescence markers (p16 and p21), accelerating chondrocyte senescence via the p38MAPK and NF- κ B pathways. Senescent chondrocytes secrete senescence-associated secretory phenotype (SASP) factors (*e. g.*, IL-6, IL-1 β), further amplifying joint inflammation. In terms of bone metabolism, Piezo1 maintains joint homeostasis by promoting the differentiation of fibrocartilage stem cells into chondrocytes and balancing bone formation and resorption through regulating the FoxC1/YAP axis and RANKL/OPG ratio. Therapeutically, targeting Piezo1 shows promising potential. Preclinical studies have demonstrated that Piezo1 inhibitors (*e. g.*, GsMTx4) can reduce joint damage and alleviate pain in OA mice. Simultaneously, siRNA-mediated co-silencing of Piezo1 and TRPV4 (another mechanosensitive channel) decreases intracellular Ca^{2+} concentration, inhibits chondrocyte apoptosis, and promotes cartilage repair. Conditional knockout of Piezo1 using Gdf5-Cre transgenic mice alleviates cartilage degeneration in post-traumatic OA models by downregulating MMP13 and ADAMTS5 expression. Despite existing challenges, such as off-target effects of inhibitors, inefficient local drug delivery, and interindividual genetic variability, strategies like developing selective Piezo1 antagonists, optimizing targeted nanocarriers, and combining Piezo1-targeted therapy with physical therapy provide viable avenues for clinical translation. The authors propose that Piezo1 serves as a critical therapeutic target for OA, and future research should focus on deciphering its context-dependent regulatory networks, developing tissue-specific intervention strategies, and validating their efficacy and safety in clinical trials to address the unmet medical needs of OA patients.

Key words Piezo1, osteoarthritis, mechanosensitive ion channel, chondrocyte, bone metabolism

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0353

CSTR: 32369.14.pibb.20250353

* This work was supported by grants from Gansu Provincial Traditional Chinese Medicine Research Project (GZKP-2021-13), Longyuan Youth Innovation and Entrepreneurship Talent Program (2023LQTD08), Longyuan Youth Elite Program, and Gansu Provincial Joint Research Fund (24JRRA899).

** Corresponding author.

Tel: 86-15337080265, E-mail: 1216294256@qq.com

Received: July 26, 2025 Accepted: December 31, 2025