



Piezo1 信号通路在运动干预 改善 2 型糖尿病中的作用及其机制 *

董子萱 马占科**

(宁夏师范大学体育学院, 固原 756099)

摘要 2 型糖尿病 (T2DM) 是全球最普遍的代谢性疾病之一, 对患者健康造成了重大影响。Piezo1 蛋白作为细胞机械转导的关键因子, 在调节机体基本生命活动中扮演着至关重要的角色。本研究聚焦于 Piezo1 在 T2DM 治疗中的潜在作用, 特别是其在运动干预下的功能变化。研究发现, 适度运动能激活 Piezo1 信号通路, 增强胰岛 β 细胞的胰岛素释放, 提高胰岛素敏感性, 改善糖代谢。同时, Piezo1 通路的激活对脂肪组织的代谢调节具有重要影响, 可能通过调节脂肪细胞的分化和成熟影响其代谢功能。本文综合分析了运动干预对 Piezo1 蛋白表达的影响及其在 T2DM 患者体内代谢调控中的作用机制。尽管 Piezo1 通路在 T2DM 中的确切作用机制尚需深入研究, 但其在 T2DM 发病机制中的复杂角色已逐渐明晰。运动干预通过激活 Piezo1 信号通路, 为 T2DM 提供了一种新的非药物治疗策略。未来的研究将关注 Piezo1 通路 with T2DM 之间的相互作用, 探索通过调节 Piezo1 通路来优化 T2DM 治疗方案的可能性。本文为理解 T2DM 的病理生理过程提供了新的视角, 为糖尿病和肥胖等代谢性疾病的治疗策略开发提供了新的理论基础和潜在靶点。

关键词 Piezo1, 2 型糖尿病, 运动, 胰岛素

中图分类号 R-05

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0213

CSTR: 32369.14.pibb.20240213

肥胖和 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 全球日益增长的公共健康问题^[1], 它们不仅影响个体健康, 还可能导致一系列并发症, 包括胰岛素抵抗、高血糖、血脂异常、脂肪堆积和心血管问题^[2]。虽然已有多种药物用于控制 T2DM, 但它们主要通过降低血糖水平, 而非根本性地改善胰岛素抵抗^[3-4]。此外, 这些代谢性疾病还可能引发其他并发症, 增加治疗难度^[2]。运动已被证明对 T2DM 和肥胖具有积极的缓解和改善作用, 其通过调节激素水平和信号通路, 有助于降低血糖并改善病情。这一方法已被广泛接受, 并在日常治疗和生活中得到应用^[5]。

近年来, Piezo1 蛋白作为一种新型机械敏感性通道, 已被证实能迅速响应细胞膜的机械压力变化, 将机械信号转换为电信号或化学信号^[6-7]。研究显示, Piezo1 信号通路不仅在基本生命活动的调节中发挥关键作用, 还深入参与能量代谢, 有助于提升机体的基础代谢能力, 并在维持内环境稳定方面起着核心作用^[8]。Piezo1 通道通过调节细胞内离

子浓度, 影响胰岛素的分泌, 从而在 T2DM 的调控中扮演重要角色^[9]。此外, Piezo1 蛋白在细胞的增殖、分化和凋亡等关键过程中也至关重要, 这些过程共同决定了体内基础代谢水平的稳定性^[10]。本研究通过综合分析近年来的研究成果, 探讨运动干预对 Piezo1 离子通道的影响及其在改变机体内环境和改善 T2DM 患者症状中的作用机制。

1 Piezo1 信号通路分型与生理特征

Piezo1 信号通路是一种关键的机械敏感阳离子通道, 负责调控内皮细胞、免疫细胞和血管平滑肌细胞等多种细胞类型^[11]。自 2010 年发现以来, Piezo1 已被确认在哺乳动物体内广泛分布, 属于 Piezo 家族, 该家族由 *FAM38A* 和 *FAM38B* 基因编码的 Piezo1 和 Piezo2 蛋白组成^[12]。研究显示, *Piezo1*

* 宁夏回族自治区教育厅高等学校科学研究项目 (NYG2024171) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0954-2079719, E-mail: 82001014@nxnu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-16, 接受日期: 2024-09-05

基因的异常表达与戈登综合征 (Gordon syndrome, GS) 和 Marden-Walker 综合征 (MWS) 等病理生理过程密切相关^[13], 这些疾病可能在 *Piezo* 基因的特定点位产生多个突变, 影响骨骼肌发育和神经肌肉通路。*Piezo1* 基因还能灵敏地感知内脏器官中的疼痛, 通过产生机械信号干预内分泌调节。机械感知在维持细胞功能和适应微环境中发挥关键作用, 与多种生物学现象相关^[14-15], 研究显示, *Piezo1* 已被证实能调节红细胞体积和巨噬细胞炎症反应, 并参与胰岛素分泌的调控, 对维持正常代谢功能和血糖稳态至关重要^[16]。

Piezo1 蛋白的作用机制基于将外界机械性刺激转化为细胞内的电信号和化学信号。当细胞膜受到机械性刺激时, *Piezo1* 或 *Piezo2* 能够感知这些变化并打开离子通道, 允许 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等阳离子流入细胞, 实现机械信号的电化学转换^[17]。*Piezo1* 蛋白通过感知内脏器官的机械信号, 调节细胞内 Na^+ 和 Ca^{2+} 等离子浓度, 参与多种生理过程的调节^[18]。 Na^+ 和 Ca^{2+} 作为细胞信号转导的关键离子^[19], *Piezo1* 因子通过控制这些离子的浓度, 对细胞内外离子通道进行调节。研究显示, *Piezo1* 在哺乳动物体内广泛分布, 具有多样的生理调控作用, 而 *Piezo2* 主要参与初级感觉神经元中的机械疼痛信号传递^[20-21]。 Ca^{2+} 浓度的增加通过 *Piezo1* 信号通路可能会加剧胰岛素分泌, 导致脂肪代谢异常, 从而引发胰岛素抵抗和糖代谢紊乱, 与 T2DM 及肥胖的发生密切相关^[1]。最新研究发现^[22], GsMTx4 这种肽能够抑制 *Piezo1* 信号通路, 通过调控胰岛素含量来改善 T2DM 症状。

2 Piezo1调节T2DM的作用机制

2.1 Piezo1对胰岛素分泌影响

糖尿病的两种主要类型, T1DM 和 T2DM, 均涉及胰岛素作用的缺陷, 主要表现为胰岛素分泌不足, 导致血糖水平持续升高。研究指出^[23-25], *Piezo1* 蛋白可能通过响应胰岛 β 细胞的机械信号, 调节与胰岛素释放相关的细胞内钙离子流动。在血糖升高时, 小肠吸收的葡萄糖刺激胰岛 β 细胞, 葡萄糖代谢产生的 ATP 促使 K^+ ATP 通道关闭, 引起细胞去极化, 激活电压门控钙离子通道 (voltage-gated Ca^{2+} channels, VGCCs), 导致钙离子内流, 促进胰岛素释放, 以维持血糖平衡。尽管 *Piezo1* 通道的具体作用机制尚待阐明, 但其可能通过影响细胞膜的机械敏感性来间接调控胰岛素分泌^[26-27]。在

胰岛 β 细胞中, 钙离子浓度的增加促进胰岛素分泌, 但长期的胰岛素分泌增加和高血糖水平可能导致胰岛素抵抗, 这是 T2DM 发展的关键因素。图 1 展示了作用机制: 外力作用于 *Piezo1* 信号通路, 增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 激活钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase, CaMK) 促进胰岛素颗粒与细胞膜融合, 释放胰岛素。胰岛素作用于靶细胞, 抑制血糖水平, 同时进行负反馈调节, 抑制 *Piezo1* 信号通路。

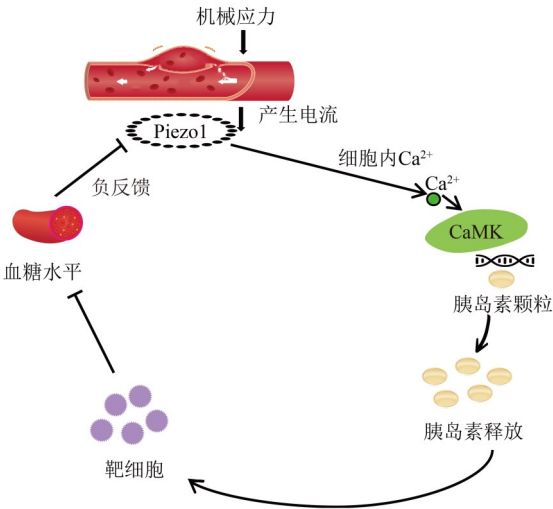


Fig. 1 Diagram of the molecular mechanism of Piezo1 signaling pathway involved in the regulation of insulin secretion

图1 Piezo1信号通路参与调控胰岛素分泌分子机制图

已有研究表明, *Piezo1* 蛋白对胰岛素分泌和胰腺的炎症反应具有重要影响, 可能与糖尿病的发生和发展紧密相关^[6]。*Piezo1* 通过调节细胞内离子浓度, 尤其是钙离子, 对胰岛素的分泌起到关键作用, 进而影响胰岛素抵抗, 这是 T2DM 的一个主要特征^[9]。实验发现^[28], 激活 *Piezo1* 可以增加 INS-1 细胞内 Ca^{2+} 浓度, 促进胰岛素分泌, 而抑制 *Piezo1* 信号通路则会降低 Ca^{2+} 浓度, 减少胰岛素的分泌。新研究发现, 小分子激动剂 Yoda1 能够提高 *Piezo1* 的表达水平, 通过 *Piezo1* 信号通路的反馈机制降低 INS-1 细胞对其刺激的反应, 有效调控胰岛素分泌。这些发现指出, 通过激活或抑制 *Piezo1*, 可以调节胰岛细胞内离子含量, 进而控制胰岛素分泌, 降低血糖水平, 改善 T2DM 患者的胰岛素抵抗症状。

2.2 Piezo1对脂肪组织影响

肥胖患者体内脂肪组织结构异常, 导致脂肪存

储和分解过程紊乱,进而引起脂肪炎症和增强的脂肪分解^[29]。这种紊乱不仅引发局部脂质沉积,还可能造成全身性胰岛素抵抗。Piezo1蛋白通过控制 Ca^{2+} 进入细胞的浓度,参与介导脂肪细胞分解的信号通路,激活 Ca^{2+} -FGF1信号通路,影响脂肪细胞分化和基础代谢能力,诱发脂肪堆积,导致肥胖^[30]。体内脂肪堆积进一步影响胰岛素分泌,加剧胰岛素抵抗和T2DM症状^[8]。肥胖患者体内脂肪组织可能发生纤维化,对脂肪细胞施加压力,导致多方向的机械性刺激。Piezo1在脂肪组织中广泛存在,能够将这些机械性刺激转化为电信号或化学信号,通过Piezo1离子信号通路调控细胞内离子浓度,影响脂肪细胞功能^[18]。

肥胖和体内脂肪堆积会增强Piezo1在脂肪细胞中的表达和活性。脂肪细胞特异性缺乏Piezo1时,可能会引发脂肪炎症、胰岛素抵抗和肝脏脂肪堆积,甚至伴随其他相关疾病^[30]。这表明Piezo1在调节脂肪代谢和胰岛素抵抗方面起着关键作用。动物实验显示^[31],乳制品和鱼类中的长链饱和脂肪酸能降低Piezo1对机械刺激的响应,控制细胞内 Ca^{2+} 和 K^{+} 浓度,抑制Piezo1离子信号通路,可能有助于减少脂肪堆积,改善胰岛素抵抗和T2DM症状。研究还发现,Piezo1在肥胖小鼠的脂肪组织中表达较高,导致脂肪炎症和胰岛素抵抗,这些症状与体内脂肪含量成正比^[32]。在高脂肪含量的小鼠模型中^[8],肝脏中脂肪酸合成基因的表达显著上升,导致肝脏脂肪变性和代谢紊乱,加剧胰岛素分泌与代谢异常,从而加重T2DM症状。因此,通过控制Piezo1离子通路的活性和信号转导,调节细胞内离子浓度,可以改善脂肪组织的分化和脂肪蓄积,进而改善肥胖和胰岛素代谢异常引发的胰岛素抵抗及T2DM。

2.3 Piezo1对肌肉组织影响

骨骼肌质量和功能对个体的生活质量至关重要^[33],对新陈代谢和全身健康起着重要作用,并与肥胖、T2DM等代谢性疾病有密切联系。肌肉组织的增强与糖代谢稳定性正相关。Piezo1在成肌细胞中调控骨骼肌细胞,显著促进骨骼肌肌管生成^[34]。研究显示,机械信号激活Piezo1信号通路,引发 Ca^{2+} 内流^[35],这是骨骼肌兴奋-收缩耦联的关键,触发肌肉收缩并提升敏感度,增强兴奋性。肌肉含量和兴奋性的增加促进糖代谢,增加葡萄糖消耗,有效控制胰岛素水平,缓解胰岛素抵抗,改善T2DM^[16]。Piezo1信号通路在内皮细胞中作为运动

传感器,感知运动变化,促使肠系膜阻力动脉收缩^[36],引导血液流向骨骼肌及其他器官,优化血液分配,促进血液循环,改善糖脂代谢,并减少血栓形成。

已有研究显示,增加体内肌肉含量和降低体脂率对T2DM患者的胰岛素分泌和糖代谢具有显著调节作用^[37]。肌肉消耗的ATP增多,促进了机体的糖代谢调节。研究^[34, 38-39]还显示,Piezo1离子通路通过改变机械信号的传导,显著提升肌纤维含量,增加骨骼肌的质量与大小,加强T2DM患者体内的肌纤维生成与代谢。在肌生成与代谢过程中,大量能量被消耗,细胞内的葡萄糖和ATP被消耗,产生糖酵解等反应,改善T2DM患者体内的血糖浓度,并降低胰岛素抵抗^[40]。此外,肌纤维生成与代谢过程中对葡萄糖与能量的消耗还可能促使脂肪组织供能,减少体内脂肪堆积^[41]。Piezo1信号通路通过机械信号的转导,改善骨骼肌的兴奋性与活性,促进基础代谢,消耗多余能量,调节代谢水平,改善血糖浓度和胰岛素抵抗,从而有助于改善T2DM。

综上所述,Piezo1信号通路在T2DM的调控中起着关键作用,通过调节胰岛素分泌、体内脂肪含量和肌肉含量来发挥作用。通过控制Piezo1离子通路中离子信号门的开启与关闭,可以调节细胞内离子浓度,对细胞产生刺激。胰岛素的调控可以通过抑制Piezo1离子通路的敏感性或使用Piezo1离子通路抑制剂来降低胰岛细胞的胰岛素分泌。同时,Piezo1对 Ca^{2+} 浓度的调控也影响脂肪细胞的分化,过高的 Ca^{2+} 浓度可能导致脂肪堆积,引发肥胖,增加胰岛素抵抗,诱发T2DM。Piezo1在内皮细胞中的作用可以促进骨骼肌的增生并预防肌肉萎缩,通过改变细胞内外离子浓度,促进血液循环和糖脂代谢,消耗体内ATP,降低血糖浓度,对胰岛素分泌产生影响,从而改善T2DM。

3 运动干预Piezo1改善T2DM

3.1 运动干预Piezo1调控胰岛素分泌改善T2DM

当前的研究结果均指出运动对于改善T2DM具有明显效果,且通过多种干预进行调控^[42-44]。通过对Piezo1信号通路的作用机制的研究,发现运动干预Piezo1信号通路对胰岛素分泌进行调节并改善T2DM。Piezo1信号通路是通过机械压力信号转导的,在转导过程中机械-电转导速度非常快,只需2 ms就能将机械刺激转化为下游细胞电信号^[45]。

有研究证实,运动过程中机体内皮细胞中Piezo1高表达,通过外界的机械刺激激活后可将胰岛细胞的机械作用转换为电信号,并转换为 Ca^{2+} 和活性氧类(ROS)信号,消耗体内葡萄糖^[46]。除此之外,有氧运动还对Piezo1信号通路的机械信号产生作用,调节胰岛细胞内环境,改善 Ca^{2+} 与 K^{+} 内外浓度差^[47],促进体内糖代谢以及血液循环,并以此调节胰岛素水平缓解胰岛素抵抗,进而改善T2DM。有研究指出,进行有氧运动过程中体内的 Ca^{2+} 浓度显著抑制,并通过Piezo1离子通路调控作用,但在进行长期高强度运动后反而会导致体内离子浓度紊乱, Piezo1离子通路在高强度机械信号作用下,介导 Ca^{2+} 内流导致细胞内浓度升高,对胰岛素抵抗以及T2DM起到反作用^[40]。

已有研究中,运动还可以对Piezo1信号通路激动剂Yoda1因子产生调控^[48],通过进行抗阻运动干预^[49],体内Yoda1因子活性显著增强,并作用于Piezo1离子通路中INS-1细胞。实验结果证实,Yoda1因子活性增强后对Piezo1小鼠的胰岛细胞分泌胰岛素产生明显影响,对胰岛素分泌具有缓解效果^[9]。最近研究发现Piezo1信号抑制剂GsMTx4对于体内的各种生理过程中均发挥重要作用,并在此基础上抑制Piezo1信号通路。也有研究^[7, 50]指出,GsMTx4因子在抗阻运动作用下其活性被激活,并对Piezo1产生抑制,相较未进行运动干预的患者血糖浓度下降更为明显,这表明运动干预可能对GsMTx4抑制剂作用于Piezo1信号通路离子通道 Ca^{2+} 释放的过程进行调控,对降低T2DM患者体内血糖水平以及胰岛素抵抗起到显著效果。

综上所述,通过运动产生的机械信号干预对体内离子浓度进行调控,并调节了细胞内外浓度差促使Piezo1信号通路对离子释放通路进行控制,对胰岛细胞内离子浓度进行调节并调控胰岛素分泌,进而改善T2DM患者体内血糖浓度以及胰岛素抵抗等其他症状。此外,运动还可以充分提升Yoda1激动剂等多种Piezo1信号通路相关因子,对其信号通路机械信号转导产生调控,间接控制细胞内离子浓度,调节体内血糖水平以及胰岛素分泌,以此改善胰岛素抵抗并改善T2DM。

3.2 运动干预Piezo1调控脂肪含量改善T2DM

研究表明, *Piezo1* 基因在脂肪细胞中的特异性缺失可能会导致肥胖^[51],显示了*Piezo1*基因及其信号通路在肥胖发展中的重要作用。特别是,内皮细胞中的Piezo1因子对肥胖的形成具有显著影

响^[8, 52]。运动锻炼作为一种非药物治疗手段,已被证实可以预防和治疗肥胖等代谢性疾病,并改善体内脂肪含量^[53]。Piezo1信号通路通过感应细胞的机械压力,控制体内离子浓度,并通过机械信号的变化产生电信号或化学信号,影响细胞内的信号通路和脂肪细胞活性^[30, 40]。适当的有氧运动和抗阻力运动可能激活内皮细胞中的Piezo1信号通路,调节基础代谢,加速脂肪分解,减少体内脂肪堆积,降低肥胖及相关代谢性疾病的风险,改善T2DM患者的运动能力和身体素质。

研究显示,运动后,体内水分流失和无机盐含量升高导致 Ca^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 等浓度显著提升,形成细胞内外的浓度差^[54]。这种变化可能刺激Piezo1离子信号通路,调整细胞内离子通路。特别是, K^{+} 的内流可能抑制 Ca^{2+} 信号通路,调控 Ca^{2+} -FGF1通路,加速脂肪分解,调节脂肪细胞代谢,减少脂肪堆积^[55]。虽然不同形式的运动已被证实可以降低体内脂肪含量,但它们是否通过Piezo1信号通路发挥作用尚需进一步研究。目前研究显示,运动可能通过影响Piezo1信号通路来降低体内脂肪含量,改善T2DM^[56-57]。然而,关于运动形式和强度如何具体调控Piezo1信号通路的研究还不够充分,需要更多实验来验证这些假设。

3.3 运动干预Piezo1信号通路调控肌肉组织改善T2DM

运动能够促进骨骼肌肌纤维的分化与增殖,提高机体肌肉组织含量^[34]。运动后,骨骼肌细胞的分裂与增长得到促进,ATP消耗和血液循环加强,基础代谢水平得到提升^[58]。运动调节代谢,促进肌纤维再生,变长变粗,调控基础代谢,消耗葡萄糖,产生糖酵解反应,有效调控血糖含量,改善T2DM患者的血糖浓度^[59]。研究^[37, 49, 60]显示,多种运动通过Piezo1信号通路对骨骼肌进行调控,预防肌肉萎缩与衰老,提高肌肉组织活性,改善全身血液循环,加速基础代谢,改善胰岛素抵抗。实验结果指出, *Piezo1* 基因可能通过增强肌腱功能来促进身体机能,运动干预可能激活肌肉及肌腱活性,对Piezo1信号通路产生电信号作用,改变细胞内浓度,改善血糖含量,加速糖代谢,改善胰岛素抵抗^[61]。

Piezo1信号通路可能通过促进ATP消耗和其他代谢途径,减少体内脂肪,降低对脂肪纤维化的机械性压力信号,进而调整离子通道,提高肌肉含量,降低体脂率,并对胰岛素浓度进行调控,改善

T2DM^[62]。实验结果^[49, 54, 63-64]证实,适当的有氧运动和抗阻运动能够增加骨骼肌体积和力量,通过信号传导改变离子浓度,对糖代谢和胰岛素分泌进行积极调控,对T2DM的改善具有正面影响。有氧运动和抗阻运动通过有效调控Piezo1信号通路,增强肌肉组织,改善血液循环,提高肌肉含量,重新分配全身血液,预防骨骼肌衰老和萎缩,提高机体耗能,改善血糖浓度和胰岛素抵抗。不过,由于运动形式、强度和干预时长的差异,对Piezo1信号通路的影响存在变化,需要进一步研究以探索不同运动对Piezo1离子通路的具体调控效果。

综上所述,运动通过调控Piezo1信号通路,对

T2DM患者的胰岛素分泌、脂肪代谢和骨骼肌细胞的分裂与增长产生积极影响。运动干预激活Piezo1信号通路,向胰岛细胞发送电信号,改变细胞内环境,降低胰岛素含量,改善胰岛素抵抗,缓解T2DM症状。有氧运动和抗阻运动通过调整脂肪组织的机械敏感性,促进脂肪分解与代谢,降低脂肪含量,负向调节血糖浓度,改善T2DM。实验结果表明,抗阻训练能提升肌肉含量,降低体脂率,Piezo1信号通路在此过程中调控体内离子,改变血流和能量分配,降低 Ca^{2+} 浓度,减少胰岛素释放,提高糖代谢,改善T2DM。图2展示了这一调控机制的具体过程。

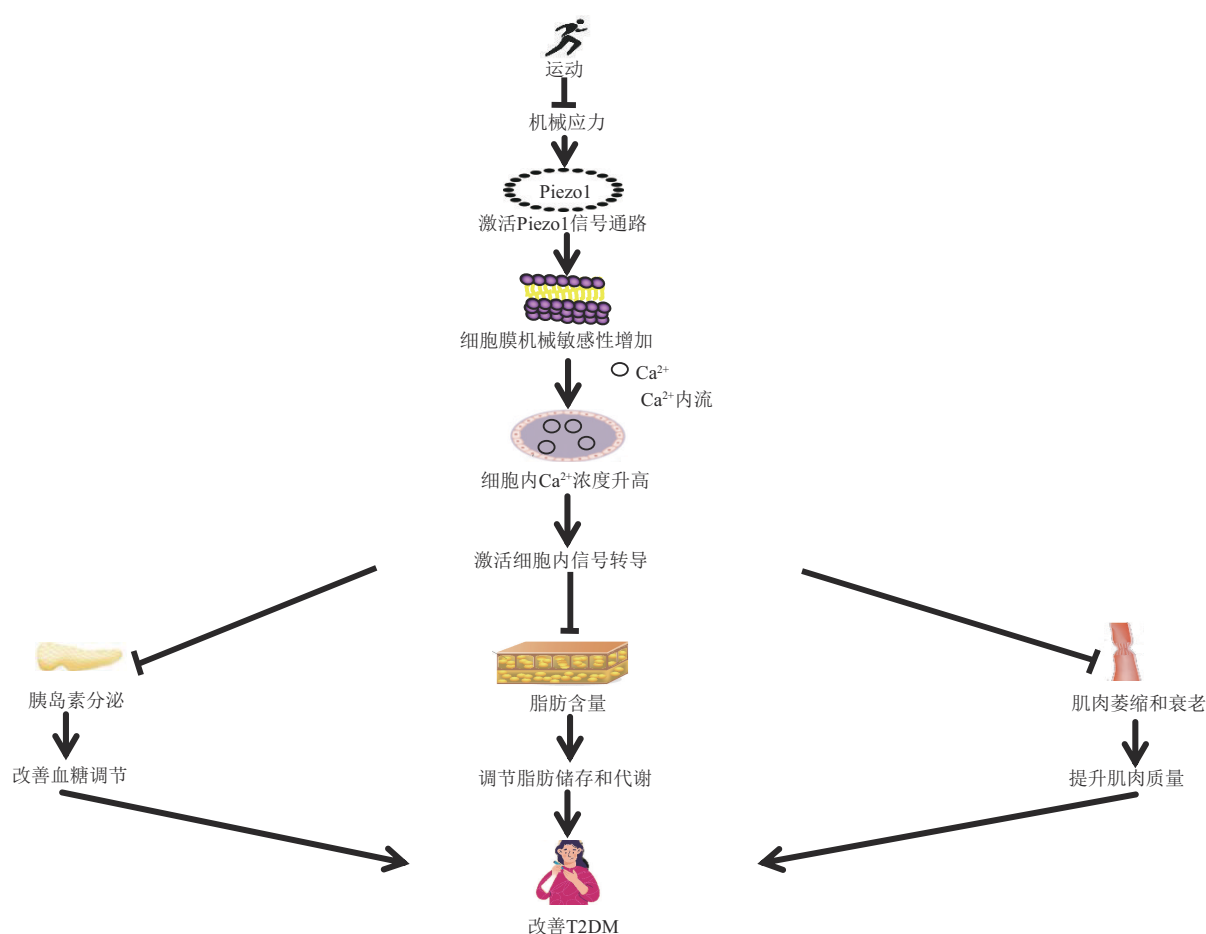


Fig. 2 The specific regulation mechanism of Piezo1 signaling pathway on the body

图2 Piezo1信号通路对机体具体调控机制

4 结论与展望

Piezo1不仅在离子跨膜转运中起关键作用,还显著影响体内代谢,对慢性代谢性疾病的改善具有潜在益处。运动通过Piezo1信号通路对胰岛素分

泌、脂肪代谢和肌肉含量的调控,为T2DM的改善提供了新的视角。然而,Piezo1通路的调节作用复杂,需综合细胞类型、疾病阶段等因素进行评估。目前,Piezo1在器官功能中的作用研究多聚焦于其对 Ca^{2+} 浓度的调节,而运动通过Piezo1通路参与

T2DM调节的研究相对较少。尽管学者们正深入探索Piezo1通路在代谢性疾病中的作用,运动如何通过这一通路调节T2DM患者机体代谢的分子机制仍需进一步明确。鉴于运动影响多种离子的平衡,其对Piezo1信号通路的具体调控效果尚待深入研究,以更好地理解运动干预在改善T2DM中的作用。

参 考 文 献

- [1] Zhu W, Guo S, Homilius M, *et al.* PIEZO1 mediates a mechanothrombotic pathway in diabetes. *Sci Transl Med*, 2022, **14**(626): eabk1707
- [2] Tong Y, Xu S, Huang L, *et al.* Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment. *Drug Discov Today*, 2022, **27**(3): 822-830
- [3] Lei X, Zhou Q, Wang Y, *et al.* Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 12343
- [4] Ruze R, Liu T, Zou X, *et al.* Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol*, 2023, **14**: 1161521
- [5] Soo J, Raman A, Lawler N G, *et al.* The role of exercise and hypoxia on glucose transport and regulation. *Eur J Appl Physiol*, 2023, **123**(6): 1147-1165
- [6] Lai A, Cox C D, Chandra Sekar N, *et al.* Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2022, **97**(2): 604-614
- [7] Beech D J, Kalli A C. Force sensing by piezo channels in cardiovascular health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, **39**(11): 2228-2239
- [8] Zhao C, Sun Q, Tang L, *et al.* Mechanosensitive ion channel Piezo1 regulates diet-induced adipose inflammation and systemic insulin resistance. *Front Endocrinol*, 2019, **10**: 373
- [9] 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
- [10] Zhang M, Yan S, Xu X, *et al.* Three-dimensional cell-culture platform based on hydrogel with tunable microenvironmental properties to improve insulin-secreting function of MIN6 cells. *Biomaterials*, 2021, **270**: 120687
- [11] 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.e13
- [12] 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
- [13] Liu H, Hu J, Zheng Q, *et al.* Piezo1 channels as force sensors in mechanical force-related chronic inflammation. *Front Immunol*, 2022, **13**: 816149
- [14] 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
- [15] Sun W, Chi S, Li Y, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation. *Elife*, 2019, **8**: e47454
- [16] Leng S, Zhang X, Wang S, *et al.* Ion channel Piezo1 activation promotes aerobic glycolysis in macrophages. *Front Immunol*, 2022, **13**: 976482
- [17] Harraz O F, Klug N R, Senatore A J, *et al.* Piezo1 is a mechanosensor channel in central nervous system capillaries. *Circ Res*, 2022, **130**(10): 1531-1546
- [18] Yang Y, Wang D, Zhang C, *et al.* Piezo1 mediates endothelial atherogenic inflammatory responses *via* regulation of YAP/TAZ activation. *Hum Cell*, 2022, **35**(1): 51-62
- [19] Caulier A, Garçon L. PIEZO1, sensing the touch during erythropoiesis. *Curr Opin Hematol*, 2022, **29**(3): 112-118
- [20] Velasco-Estevéz M, Rolle S O, Mampay M, *et al.* Piezo1 regulates calcium oscillations and cytokine release from astrocytes. *Glia*, 2020, **68**(1): 145-160
- [21] Jiang F, Yin K, Wu K, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 869
- [22] Syeda R, Xu J, Dubin A E, *et al.* Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *Elife*, 2015, **4**: e07369
- [23] Jansson L, Barbu A, Bodin B, *et al.* Pancreatic islet blood flow and its measurement. *Ups J Med Sci*, 2016, **121**(2): 81-95
- [24] Rorsman P, Ashcroft F M. Pancreatic β -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiol Rev*, 2018, **98**(1): 117-214
- [25] Toledo R, Dias M R, Souza D, *et al.* Joint and muscle injuries in men and women CrossFit® training participants. *Phys Sportsmed*, 2022, **50**(3): 205-211
- [26] Aguilar-Bryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: K(ATP) channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm Res*, 2001, **56**: 47-68
- [27] 刘阳, 黄燕玲, 赵雅雯, 等. 机械敏感性离子通道Piezo1在代谢性疾病中的作用. *中国病理生理杂志*, 2022, **38**(8): 1520-1525
- [27] Liu Y, Huang Y L, Zhao Y W, *et al.* *Chin J Pathophysiol*, 2022, **38**(8): 1520-1525
- [28] Botello-Smith W M, Jiang W, Zhang H, *et al.* A mechanism for the activation of the mechanosensitive Piezo1 channel by the small molecule Yoda1. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 4503
- [29] 姬卫秀, 李萌, 赵云罡. 基于成纤维细胞生长因子1的药物治疗肥胖相关并发症. *生物化学与生物物理进展*, 2024, **51**(6): 1341-1356
- [29] Ji W Y, Li M, Zhao Y G. *Prog Biochem Biophys*, 2024, **51**(6): 1341-1356
- [30] Griffin M F, Talbott H E, Guardino N J, *et al.* Piezo inhibition prevents and rescues scarring by targeting the adipocyte to fibroblast transition. *bioRxiv*, 2023: 2023.04.03.535302
- [31] Romero L O, Massey A E, Mata-Daboín A D, *et al.* Dietary fatty acids fine-tune Piezo1 mechanical response. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1200
- [32] Cui C P, Xiong X, Zhao J X, *et al.* Piezo1 channel activation facilitates baroreflex afferent neurotransmission with subsequent blood pressure reduction in control and hypertension rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, **45**(1): 76-86
- [33] Wang L, You X, Lotinun S, *et al.* Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis *via* osteoblast-osteoclast crosstalk. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 282
- [34] Peng Y, Du J, Günther S, *et al.* Mechano-signaling *via* Piezo1

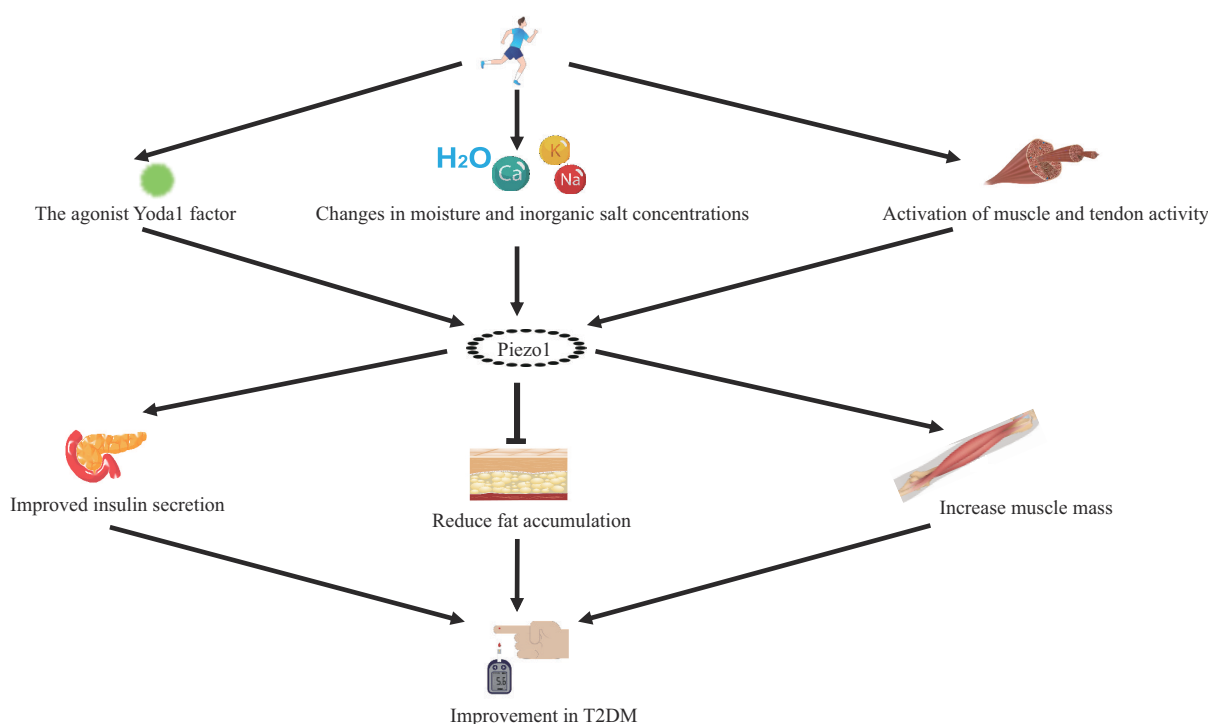
- prevents activation and p53-mediated senescence of muscle stem cells. *Redox Biol*, 2022, **52**: 102309
- [35] Hirata Y, Nomura K, Kato D, *et al.* A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy. *J Clin Invest*, 2022, **132**(10): 1-13
- [36] Jagasia R, Wagner K R. Piezo1: opening the way to preventing muscle atrophy. *J Clin Invest*, 2022, **132**(10): e159668
- [37] Smith J R, Hart C R, Ramos P A, *et al.* Metabo- and mechanoreceptor expression in human heart failure: relationships with the locomotor muscle afferent influence on exercise responses. *Exp Physiol*, 2020, **105**(5): 809-818
- [38] Jiang M, Zhang Y X, Bu W J, *et al.* Piezo1 channel activation stimulates ATP production through enhancing mitochondrial respiration and glycolysis in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 2023, **180**(14): 1862-1877
- [39] Bartoli F, Debant M, Chuntharpursat-Bon E, *et al.* Endothelial Piezo1 sustains muscle capillary density and contributes to physical activity. *J Clin Invest*, 2022, **132**(5): e141775
- [40] 张嘉敏, 陈志欣, 李素娟, 等. Piezo1 在运动调节免疫中的作用及分子机制研究进展. *体育科学*, 2023, **43**(2): 70-77
Zhang J M, Chen Z X, Li S J, *et al.* *China Sport Sci*, 2023, **43**(2): 70-77
- [41] Emmi A, Stocco E, Boscolo-Berto R, *et al.* Infrapatellar fat pad-synovial membrane anatomic-functional unit: microscopic basis for Piezo1/2 mechanosensors involvement in osteoarthritis pain. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 886604
- [42] 李殿江, 潘恩春, 孙中明, 等. 社区 2 型糖尿病患者健康管理依从性与血糖控制达标关系研究. *现代预防医学*, 2024, **51**(2): 273-278
Li D J, Pan E C, Sun Z M, *et al.* *Mod Prev Med*, 2024, **51**(2): 273-278
- [43] Sampath Kumar A, Maiya A G, Shastry B A, *et al.* Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, **62**(2): 98-103
- [44] Magkos F, Hjorth M F, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, **16**(10): 545-555
- [45] Douguet D, Patel A, Xu A, *et al.* Piezo ion channels in cardiovascular mechanobiology. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, **40**(12): 956-970
- [46] Ye Y, Barghouth M, Dou H, *et al.* A critical role of the mechanosensor PIEZO1 in glucose-induced insulin secretion in pancreatic β -cells. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 4237
- [47] Wang Y Y, Zhang H, Ma T, *et al.* Piezo1 mediates neuron oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury via Ca^{2+} /calpain signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **513**(1): 147-153
- [48] Bosutti A, Giniatullin A, Odnoshivkina Y, *et al.* "Time window" effect of Yoda1-evoked Piezo1 channel activity during mouse skeletal muscle differentiation. *Acta Physiol*, 2021, **233**(4): e13702
- [49] 段佳妍, 梅涛, 晏冰, 等. PIEZO1 基因 SNP 与抗阻训练效果敏感性关联研究. *北京体育大学学报*, 2021, **44**(5): 59-69
Duan J Y, Mei T, Yan B, *et al.* *J Beijing Sport Univ*, 2021, **44**(5): 59-69
- [50] Chen J, Rodriguez M, Miao J, *et al.* Mechanosensitive channel Piezo1 is required for pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, **322**(5): L737-L760
- [51] Pan X, Wan R, Wang Y, *et al.* Inhibition of chemically and mechanically activated Piezo1 channels as a mechanism for ameliorating atherosclerosis with salvianolic acid B. *Br J Pharmacol*, 2022, **179**(14): 3778-3814
- [52] 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
- [53] 洪伟皓, 田航, 栾一胜, 等. 中等强度持续运动和高强度间歇运动对小鼠肥胖性肌萎缩的干预作用. *中国组织工程研究*, 2024, **28**(35): 5618-5623
Hong W H, Tian H, Luan Y S, *et al.* *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, **28**(35): 5618-5623
- [54] Li X, Han L, Nookaew I, *et al.* Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism. *eLife*, 2019, **8**: e49631
- [55] Pathak M M, Nourse J L, Tran T, *et al.* Stretch-activated ion channel Piezo1 directs lineage choice in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(45): 16148-16153
- [56] Cheng L, Wang J, Dai H, *et al.* Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*, 2021, **10**(1): 48-65
- [57] Kolnes K J, Petersen M H, Lien-Iversen T, *et al.* Effect of exercise training on fat loss-energetic perspectives and the role of improved adipose tissue function and body fat distribution. *Front Physiol*, 2021, **12**: 737709
- [58] 吴霖, 李萍. Piezo1 离子通道在心血管病中的作用. *中华高血压杂志*, 2021, **29**(3): 228-232
Wu J, Li P. *Chinese Journal of Hypertension*, 2021, **29**(3): 228-232
- [59] 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
- [60] Chang X, Xu S, Zhang H. Regulation of bone health through physical exercise: mechanisms and types. *Front Endocrinol*, 2022, **13**: 1029475
- [61] Sonkodi B, Radovits T, Csulak E, *et al.* Orthostasis is impaired due to fatiguing intensive acute concentric exercise succeeded by isometric weight-loaded wall-sit in delayed-onset muscle soreness: a pilot study. *Sports*, 2023, **11**(11): 209
- [62] Sonkodi B. LF power of HRV could be the Piezo2 activity level in baroreceptors with some Piezo1 residual activity contribution. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(8): 7038
- [63] 杨丽丽, 康静, 刘建勋, 等. Piezo1 通道在心血管疾病中的作用及中医药研究进展. *中国中药杂志*, 2022, **47**(24): 6533-6540
Yang L L, Kang J, Liu J X, *et al.* *China J Chin Mater Med*, 2022, **47**(24): 6533-6540
- [64] 王杨文洁, 张纓. 运动与骨骼肌单羧酸转运蛋白 1 和 4 研究进展. *中国运动医学杂志*, 2020, **39**(10): 820-824
Wang Y, Zhang Y. *Chin J Phys Med*, 2020, **39**(10): 820-824

The Ameliorate Effect of Piezo1 Signaling Pathway on Diabetes Mellitus Type 2 in Exercise Intervention*

DONG Zi-Xuan, MA Zhan-Ke**

(School of Physical Education, Ningxia Normal University, Guyuan 756099, China)

Graphical abstract



Abstract Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is one of the most common metabolic diseases in the world and has a significant impact on the health of patients. As a key factor in cellular mechanical transduction, Piezo1 protein plays a crucial role in regulating the basic life activities of the body. By participating in energy metabolism, it not only promotes the improvement of basic metabolic rate, but also helps to maintain the stability of the internal environment of the body. The activation of Piezo1 pathway has a significant effect on the release of insulin by islet beta cells, and also plays an important role in the production of adipose tissue after food intake. This study reviews the effects of exercise intervention on the expression and function of Piezo1 protein, as well as its role in metabolic regulation and insulin level regulation in T2DM patients. The study showed that a modest exercise

* This work was supported by a grant from the Education Department of Ningxia Hui Autonomous Region (NYG2024171).

** Corresponding author.

Tel: 86-954-2079719, E-mail: 82001014@nxnu.edu.cn

Received: May 16, 2024 Accepted: September 5, 2024

intervention activated Piezo1 signaling pathway, which improved insulin sensitivity and improved sugar metabolism. In addition, the activation of Piezo1 pathway is closely related to the metabolic regulation of adipose tissue, helping to regulate the differentiation and maturation of adipose cells, thereby affecting the metabolic function of adipose tissue. Based on a comprehensive analysis of existing literature, Piezo1 pathway is found to play a complex role in the pathogenesis of T2DM. Exercise intervention, as a non-drug therapy, provides a new strategy for the treatment of T2DM by activating Piezo1 signaling pathway. However, the exact mechanism of action of Piezo1 pathway in T2DM still needs further investigation. Future studies should focus on the interaction between the Piezo1 pathway and T2DM, and how to regulate the Piezo1 pathway to optimize treatment for T2DM. The effects of exercise intervention on Piezo1 protein and its role in metabolic regulation and insulin level regulation of T2DM patients were comprehensively analyzed in this paper, aiming to provide a new perspective for further research and development of therapeutic strategies for metabolic diseases such as diabetes and obesity.

Key words Piezo1, diabetes mellitus type 2, exercise, insulin

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0213

CSTR: 32369.14.pibb.20240213