



## PIEZO 机械敏感性离子通道在膝骨关节炎中的镇痛作用机制 \*

吕少伟 高海南 林嘉琪 邵欣欣 朱翔宇<sup>△</sup>

(北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 102401)

**摘 要** 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是常见的退行性关节疾病, 可导致关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限甚至残疾, 膝关节疼痛是 KOA 病人求诊的主要原因。机械力学信号在 KOA 中的作用已经越来越引起人们的关注, 其中新型机械蛋白 Piezo1 和 Piezo2 是最近发现的与机械力学信号密切相关的机械敏感性离子通道, 并且 Piezo 与 KOA 疼痛的相关机制研究成为现在国内外学者的研究热点。Piezo 对 KOA 疼痛的影响主要包括力学因素、炎症因素和神经病理因素三方面, 但其具体诱发机制国内外均缺乏系统全面的总结和论述。因此, 本文从 Piezo 机械敏感性离子通路的角度探讨其在 KOA 疼痛中的作用机制, 为 KOA 的研究和治疗, 为 KOA 潜在分子靶向镇痛药物的研发和 KOA 临床治疗提供理论依据。

**关键词** piezo; 疼痛; 镇痛; 膝骨关节炎

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是常见的退行性关节疾病, KOA 的病理表现主要为软骨纤维化、软化、溃疡形成和缺失, 软骨下骨硬化、骨赘形成及滑膜炎等, 主要临床特征为膝关节进行性疼痛和膝关节功能障碍等, 目前针对 KOA 的治疗方法包括物理干预、局部用药、关节置换手术等<sup>[1]</sup>。国际骨关节炎研究会 (The Osteoarthritis Research International, OARSI) 2020 年评估报告显示, 全球 KOA 病人约 2.4 亿人次, 并且预计随着人口老龄化, KOA 患病率到 2025 年增加近 2 倍, 给全球社会医疗健康系统带来巨大负担<sup>[2]</sup>。疼痛作为 KOA 的主要临床特征之一, 在生理方面造成关节活动受限和功能障碍, 在心理方面给病人带来压力 (如自卑、烦躁、抑郁等), 严重影响病人的生活质量和身心健康, 因此研究缓解膝关节疼痛的方法对 KOA 病人极其重要。目前普遍认为, 膝关节力学因素、炎症因素和神经病理因素的改变共同参与了膝关节疼痛的形成。Piezo 作为新发现的机械敏感性离子通道有着较大的研究价值, 且与膝骨关节疼痛的产生密切相关。机械力学信号在膝骨关节炎 KOA 中的作用已经越来越引起人们的关注, 其中新型机械蛋白 Piezo1 和 Piezo2 是最近发现的与机械力学信号密切相关的机械敏感性离子通道, 并且 Piezo 与 KOA 疼痛的相关机制研究成为现在国内外学者的研究热点<sup>[3]</sup>。Piezo 作

为 2010 年新发现的机械敏感性离子通道与 KOA 疼痛的产生密切相关, 能在多方面影响 KOA 疼痛的传导。有研究指出, Piezo 介导膝骨关节软骨细胞的凋亡和影响 KOA 病人慢性疼痛感知, 且软骨细胞的凋亡数量以及疼痛阈值与 KOA 的严重程度密切相关<sup>[4]</sup>。因此, 更深入地了解 Piezo 与 KOA 疼痛的关系有助于找到抑制或者延缓 KOA 发生、发展的新策略, 为 KOA 的临床诊断和治疗提供理论依据。然而, Piezo 机械转导背后的具体机制目前尚在进一步研究之中, 多因素影响 KOA 疼痛的具体机制未得到很好的系统描述和总结。本文将主要探讨 Piezo 机械转导过程中多因素影响下的 KOA 疼痛发生发展机制, 从膝关节力学因素、炎症因素和神经病理因素深入系统地论述 Piezo 与 KOA 疼痛的关系, 以期对 KOA 潜在分子靶向镇痛药物的研发和 KOA 临床治疗提供理论依据。在 KOA 疼痛的产生和传导的过程中, Piezo1 和 Piezo2 之间的相互作用机制尚不清楚, 有待进一步研究。

### 一、Piezo 及其研究进展

2010 年, Patapoutian 发现了一组新的哺乳动物机械敏感性离子通道, 名为 Piezo 家族 (Piezo1 和 Piezo2)<sup>[5,6]</sup>。Piezo1 和 piezo2 有着相似的三叶螺旋桨状三聚体结构, 可以将细胞膜接受的机械力学信号、电信号或化学信号, 传递至胞内, 引起一系列生化反应, 同时还能够调节细胞体积的稳态<sup>[7]</sup>。使

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (8210103575)

<sup>△</sup> 通信作者 朱翔宇 116491992@qq.com



用小鼠模型进行的研究表明, Piezo1 主要在非兴奋性细胞类型中表达, 并且对于在质膜上传递外部和内部施加的机械力至关重要; Piezo2 具有被压力激活的特性, 广泛表达于背根神经节神经元, 并且主要在感觉神经元中表达, 包括体感神经节、外毛细胞、肠道的肠嗜铬细胞和默克尔细胞, 但不包括体细胞<sup>[5,8]</sup>, 见表 1。

在 KOA 方面, Piezo (包括 Piezo1 和 Piezo2) 可作为软骨细胞感受外界机械刺激的途径, 参与软骨细胞的力学信号转导过程, 从而调控细胞的增殖、分化、凋亡等过程。在正常情况下, Piezo 在软骨细胞中稳定表达, 能直接被机械负荷激活, 介导快速机械刺激下  $\text{Ca}^{2+}$  瞬时内流<sup>[10]</sup>。在异常情况下, 过高和过低机械负荷均会对膝关节软骨造成不良影响。机械负荷过高时, Piezo1 可介导中高强度机械负荷刺激, 在外界超负荷机械应力刺激下, Piezo1 通道打开使大量  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 将力学信号转化为生物化学信号, 激活下游 MAPK/ERK5 信号通路, 从而进一步介导软骨细胞的凋亡。Piezo2 介导高强度机械负荷刺激, 过高机械负荷可以引发 Piezo2 的持续激活, 使软骨细胞处于过度兴奋状态, 从而导致软骨细胞凋亡。虽然 Piezo1 和 Piezo2 对于机械刺激敏感程度不完全相同, 但均参与软骨细胞力学转导过程, 介导软骨细胞的凋亡。机械负荷过低时, 一般通过影响软骨细胞使软骨分解加速, 或通过影响软骨下骨的生长稳态破坏软骨, 参与软骨细胞力学转导过程的主要为瞬时感受器电位离子通道香草素受体 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4), Piezo1 和 Piezo2 不参与介导低强度机械应力刺激<sup>[1,5,10]</sup>。

选择性使用相应的激动剂和抑制剂能够调节 Piezo 在软骨细胞的表达水平, 从而调节软骨细胞的凋亡, 为治疗异常机械负荷诱导的 KOA 提供潜在治疗靶点。Piezo 机械敏感性离子通道常用激活

剂为 Yoda1 和 Jedi1/2<sup>[9,11,12]</sup>。通过荧光细胞试验发现 Yoda1 为 Piezo1 的激动剂, 选择性开放 Piezo1, 但是对于 Piezo2 没有作用<sup>[6,9]</sup>。Piezo 的常用抑制剂为钆红、钆、链霉素、GsMTx4 和 FM1-43<sup>[9,13]</sup>。GsMTx4 作为 2000 年 Suchyna 等发现的一种失活的非选择性阳离子 MSCs 的抑制剂, 有研究证明使用 Piezo 通道抑制剂 GsMTx4 后可降低软骨细胞的凋亡率<sup>[9,11]</sup>。

二、从生物力学角度探讨 Piezo 在 KOA 疼痛中的镇痛机制

异常负荷模式是引起膝关节慢性疼痛的始动因素。膝关节软骨是水合结缔组织, 其功能是最大限度地减少摩擦并在关节内分配机械负荷, 关节软骨组织是无血管的, 主要由软骨细胞和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 组成<sup>[5,14,15]</sup>。ECM 在正常状态下合成和分解代谢保持动态平衡, 但异常应力会打破平衡使分解代谢占优势, 导致软骨的损伤破坏, 形成 KOA。膝关节软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞, 是介导 KOA 的重要靶细胞, 其数量、密度与 KOA 疼痛程度呈明显负相关, 软骨细胞凋亡数量增多会加大 KOA 发展的严重程度。疼痛作为 KOA 的核心症状之一则会随 KOA 的发展而逐渐加深。Piezo 主要分布在软骨细胞表面, 呈现网状凹陷结构, 受力时可发生形变, 这种独特的结构有利于提高 Piezo 的力敏感性。在软骨细胞感受外界刺激的力学转导过程中, 周期拉伸应变能够影响细胞外基质的重新塑造和基质成分改变, 导致基质刚度发生改变, 驱动 Piezo 通道的过度兴奋现象, 影响  $\text{Ca}^{2+}$  信号转导, 使软骨细胞大量凋亡, 形成了以 Piezo 新型机械敏感性离子通道为核心的第二信使机械转导途径<sup>[5,15,16]</sup>, 见图 1。综上所述, Piezo 作为力学感受器, 主要通过影响机械转导途径中周期拉伸应变、基质刚度和  $\text{Ca}^{2+}$  信号转导, 进而调节软骨细胞对异常负荷的感知, 介导膝关节软骨细胞的凋亡, 从力学因素方面调控 KOA 疼痛。

表 1 Piezo 在不同部位的作用机制汇总

部位	作用机制	病种
血管	Piezo1 参与血管的生成和血压的控制以及血管紧张度调节等, 是整合生理外力与血管结构的重要结构 <sup>[8,9]</sup>	高血压等
膀胱	Piezo1 能够感知膀胱上皮细胞的牵张, 并刺激 ATP 信号的产生, Piezo2 通过神经元反射参与膀胱控制 <sup>[8]</sup>	膀胱过度活动症和间歇性膀胱炎等
肾脏	Piezo1 在肾脏组织中可感知流体流量, 可能导致尿渗透压改变和肾脏病变等下游效应 <sup>[8]</sup>	糖尿病等
心肌细胞	Piezo1 的缺失损害 $\text{Ca}^{2+}$ 和活性氧物质信号传导 <sup>[8,9]</sup>	心肌病等
背根神经节 (DRG)	Piezo2 在 DRG 中表达, 介导触觉、本体感觉和机械疼痛 <sup>[8,9]</sup>	运动和感觉障碍、腰痛等
骨组织	Piezo1 是骨组织中调节骨质流失的关键介质 <sup>[5]</sup>	骨质疏松症等
膝关节	Piezo 在软骨细胞中稳定表达, 接受机械应力刺激, 介导 $\text{Ca}^{2+}$ 等的内流 <sup>[5]</sup>	膝骨关节炎等

### 1. 周期性拉伸应变 (cyclic tensile strain, CTS)

软骨细胞长期暴露于复杂的力学微环境中，其中拉伸应变对细胞功能的正常发挥起关键作用，异常 CTS 强度是造成 KOA 慢性疼痛的重要因素之一。Moo 等通过对完整牛膝关节软骨研究发现：与正常组织处的软骨细胞相比，靠近损伤软骨组织处的细胞被更大程度的拉伸<sup>[1,17]</sup>。另外，软骨不同位置处的软骨细胞受到的力的强度不同，也可能给软骨细胞带来不同程度的应变。

Piezo 是膝关节软骨细胞感受 CTS 的重要途径，过高强度 CTS 刺激 Piezo1 和 Piezo2，引起大量  $\text{Ca}^{2+}$  内流，导致软骨细胞的凋亡，从而进一步引起了膝关节软骨损伤和疼痛<sup>[5]</sup>。Piezo1 和 Piezo2 在软骨细胞感受不同幅度的 CTS 刺激时的作用不同，有研究表明，Piezo1 主要介导较高拉伸幅度 CTS (13%)，Piezo2 则主要介导高幅度 CTS (18%)。在高应变幅度下，CTS 刺激显著诱发了分离的小鼠软骨细胞的反应，但在 Piezo1 或 Piezo2 基因敲低时可以明显抑制软骨损伤的进程<sup>[1,18]</sup>。由此可见，KOA 病人因软骨损伤造成的慢性疼痛可以通过使用 Piezo 抑制剂的药物来缓解 KOA 疼痛，为人为干预异常强度 CTS 引起的 KOA 疼痛提供了可行方法<sup>[2,5]</sup>。

### 2. 基质刚度

细胞外基质刚度对于细胞生物学有着十分广泛的影响，在细胞形态、增殖、分化等方面都受细胞外基质的调控<sup>[19]</sup>。膝关节软骨中，软骨细胞和细胞外基质相互影响。有研究指出软骨细胞的衰老受基质刚度的调控。当基质刚度上升或下降时，Piezo1 和 Piezo2 表达量减少，不利于软骨细胞的合成代谢，可能诱发软骨基质的降解；基质刚度处在中间范围时，可促进软骨细胞合成代谢，有利于软骨维持基质的动态稳定或软骨的损伤修复<sup>[1]</sup>。已有文献证明，

20% 拉伸幅度的周期性拉伸应力应用于单层培养的软骨细胞致软骨基质中蛋白成分降低，持续性周期性拉伸应变导致基质向重新塑造的转变以及潜在的基质成分的改变，使得基质刚度降低<sup>[1,8,20]</sup>。基质刚度可以看成一种特殊的力学刺激，细胞外基质自身的改变和 CTS 的影响均可以影响基质刚度的大小，Piezo1 和 Piezo2 参与了软骨细胞对基质刚度的感受转导过程。因此，进一步研究 Piezo 在软骨细胞感受基质刚度过程中的作用能够更加清楚了解 KOA 的疼痛机制，为治疗膝关节疼痛提供新的思路 and 想法。

### 3. $\text{Ca}^{2+}$ 信号转导

$\text{Ca}^{2+}$  作为细胞中的第二信使，通过传递细胞所感受的微环境信息，调控细胞的增殖、分化、凋亡以及基因表达等进程。在不同程度外界力的刺激下，Piezo1 和 Piezo2 引起细胞膜去极化， $\text{Ca}^{2+}$  等阳离子内流触发细胞信号级联反应<sup>[1,21]</sup>。而在异常状况下，异常机械拉伸力增加了 Piezo1 通道蛋白的表达，导致过多的  $\text{Ca}^{2+}$  流入软骨细胞，导致大量细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  激活内质网应激反应，并上调 caspase-12 的表达，进而通过激活线粒体途径导致软骨细胞的凋亡<sup>[5,20,21]</sup>。

在体外，机械应力可导致  $\text{Ca}^{2+}$  通过 Piezo 机械敏感性离子通道流入软骨细胞使其发生凋亡，而当体外使用 GsMTx4 抑制 Piezo1 或 Piezo2 蛋白表达时，这种由机械应力所激活的  $\text{Ca}^{2+}$  瞬态效应被消除<sup>[9,11]</sup>。由于细胞死亡是 KOA 的一个重要病理特征，利用 GsMTx4 等抑制剂阻断 Piezo1 活性可能为软骨细胞提供一些保护作用，可以保护软骨细胞免受高应变诱导的细胞死亡。因此，通过靶向调控  $\text{Ca}^{2+}$  信号转导过程影响 Piezo 介导软骨细胞凋亡的作用将有可能为 KOA 的治疗提供一种新策略。

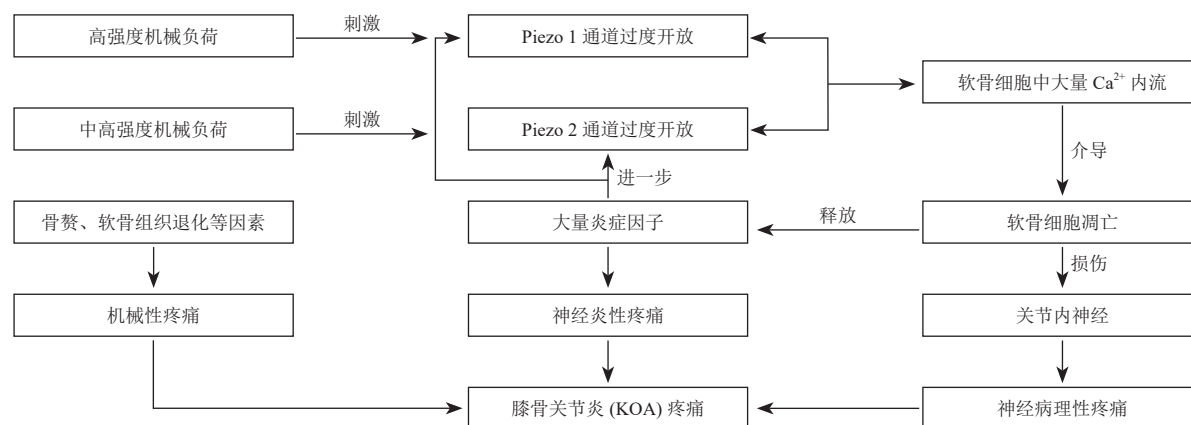


图1 Piezo 通过多种因素（包括力学因素、炎症因素和神经病理因素）介导 KOA 疼痛形成的作用机制





### 三、从炎症因子角度探讨 Piezo 在 KOA 疼痛中的镇痛机制

KOA 异常负荷引起的软骨细胞凋亡导致大量免疫炎症细胞因子释放到关节内环境中, 这些炎性介质会刺激神经导致炎性疼痛, 甚至在持续损伤下可导致脊髓背角中的二级神经元兴奋性增加, 从而放大疼痛感加强痛觉, 同时炎症因子会反过来刺激促进 Piezo 通道的过度兴奋开放, 进一步促进软骨细胞的凋亡, 形成 KOA 疼痛的恶性循环。越来越多的证据表明, 软骨细胞中基于白介素-1 (IL-1) 的炎症信号水平升高使得 Piezo1 通道过度开放<sup>[22]</sup>。Lee 等<sup>[23]</sup>发现, 白介素-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) 可上调猪软骨细胞中的 Piezo1 过度表达和形成异常的 F-肌动蛋白细胞骨架模式, 这使得猪软骨细胞对有害的负荷水平变得更加敏感, 同样 IL-1 $\alpha$  也可以使人骨关节炎软骨中 Piezo1 的表达明显升高。该研究指出, 关节软骨细胞的 (IL-1 $\alpha$ ) 炎症信号增强了 Piezo1 在软骨细胞中的表达和功能。过度表达的 Piezo1 通道反过来导致静息  $\text{Ca}^{2+}$  增加和机械应力引起的  $\text{Ca}^{2+}$  增加的程度进一步提升, 这种“超机械传导”降低软骨细胞的硬度, 导致响应机械负荷的软骨细胞发生形变, 形成了一种有害的  $\text{Ca}^{2+}$  驱动的前馈机制<sup>[24,25]</sup>。软骨细胞感受的异常负荷促进 Piezo 通道的过度开放,  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流使得软骨细胞凋亡释放出大量炎症因子, 释放出的炎症因子会进一步刺激 Piezo 通道的开放导致软骨细胞继续凋亡, 这整个过程被认为是一个正反馈循环, 其中以 IL-1 $\alpha$  为主的炎症因子暴露导致 Piezo1 上调, 这进一步增强了软骨细胞对外部负荷的敏感性和膝关节的退行性病变。

因此通过使用 GsMTx4 等 Piezo 通道的抑制剂降低关节环境中的炎症因子对于 Piezo 的影响, 减缓  $\text{Ca}^{2+}$  离子大量内流导致的软骨细胞进一步凋亡, 可能为 KOA 病人临床镇痛提供了一种新的方法。

### 四、从神经病理角度探讨 Piezo 在 KOA 疼痛中的镇痛机制

膝关节内感觉神经末梢主要分布在膝关节骨膜、半月板、软骨下骨、滑膜外缘和韧带等组织, 感觉神经末梢 A $\beta$ 、A $\delta$  以及 C 纤维在接受了一定量的理化刺激后, 神经感受信号传入脊髓后角浅层, 经过延髓、脑干等不同神经结构的调控加工后, 再上传至大脑皮质进一步加工整合形成痛觉。软骨组织损伤后有很大可能造成关节内神经损伤, 从而引起躯体感觉系统的病变或异常疼痛, 称为神经病理性疼痛<sup>[4,26]</sup>。

Piezo 在神经病理性疼痛形成过程中起到了传

递和进一步加强的作用。外界异常刺激和关节中炎症因子的释放会促进 Piezo 的过度表达, 引起大量软骨细胞凋亡, 软骨组织损伤造成关节内神经损伤。同时, 有研究发现敲低小鼠 Piezo2 表达基因可以使小鼠的异常性疼痛减少, 传导有害刺激的相关电流减弱或消失, 因此 Piezo2 可介导痛觉感受并参与有害机械刺激的转导<sup>[27-29]</sup>。虽然 Piezo2 基因敲除后并不能完全阻止伤害感受器转导机械刺激, 但它确实有选择地降低了 A $\delta$  型纤维机械伤害感受器的敏感性, 能够减轻 KOA 病人的疼痛程度<sup>[4,30]</sup>。

因此, Piezo 的表达与膝关节退行性病变程度密切相关, 也与病人的慢性疼痛程度密切相关, 开发靶向 Piezo 蛋白的药物可能有益于软骨细胞的存活, 有效缓解 KOA 的疼痛, 同时能够降低伤害感受器的敏感性, 为 KOA 临床镇痛的有效方法。

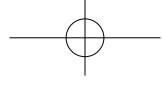
### 五、小结与展望

近年来, Piezo 离子通道在关节性疾病中的作用越来越受重视。KOA 作为常见的退行性关节炎, 有着极高的致残率, 可导致病人出现关节疼痛、僵硬、屈伸不利等症状, 并且人体随着年龄的增长, 机体功能衰退, 关节稳定性减退, 以致膝关节屈伸不利, 若快速进展很可能致残, 严重影响病人的生活质量<sup>[3,4]</sup>。目前 KOA 的发病机制尚不完全清楚, 本文从 Piezo 机械敏感性离子通道的角度分析其在 KOA 膝关节疼痛中的作用和机制。

异常机械负荷刺激软骨细胞中 Piezo 通道过度表达, Piezo 通道的过度开放使大量  $\text{Ca}^{2+}$  内流引起软骨细胞的凋亡, 并释放出大量炎症因子, 炎症因子通过信号级联反应进一步导致软骨细胞中 Piezo 通道开放, 使软骨细胞凋亡增加, 形成恶性循环, 释放的大量炎症因子刺激神经导致炎性疼痛, 炎症因子的刺激和软骨组织的损伤引起躯体感觉系统的病变或异常疼痛, 除此之外还有软骨组织损伤、骨赘形成等导致的机械性疼痛和软骨细胞凋亡损伤关节内神经引起的神经病理性疼痛。神经炎性疼痛、机械性疼痛和神经病理性疼痛共同构成 KOA 疼痛。

综上所述, Piezo 在 KOA 疼痛形成机制中有着极其重要的作用, 通过开发一系列靶向调控 Piezo 表达的药物可有效治疗 KOA, 或者通过 Piezo 抑制剂抑制 Piezo1 和 Piezo2 的过度表达进而缓解疼痛和治疗疾病。本文从力学因素、炎症因素和神经病理因素三方面系统论述 Piezo 在 KOA 疼痛中的具体作用机制, 为预防、延缓和治疗 KOA 提供了新的思路和方法。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。



## 参 考 文 献

- [1] 杜根来. 力学微环境对膝关节软骨细胞力敏感离子通道的影响 [D]. 太原: 太原理工大学, 2018.
- [2] Hiral Master, Louise Thoma, Linda Truong. Infographic on OA as a serious disease[R]. OARSI: New Jersey, 2020.
- [3] 孙小砚, 刘风雨, 万有. 2021 年诺贝尔生理学或医学奖颁给发现“温度和触觉感受器”的科学家 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(10):731-736.
- [4] 许博洋, 李浩然, 郭义. 基于软骨细胞机械敏感性离子通道力学转导的疼痛机制探讨 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(7):534-544.
- [5] Qin L, He T, Chen S, Yang D, *et al.* Roles of mechanosensitive channel Piezo1/2 proteins in skeleton and other tissues[J]. Bone Res, 2021, 9(1):44.
- [6] Coste B, Mathur J, Schmidt M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. Science, 2010, 330:55-60.
- [7] Lin YC, Guo YR, Miyagi A, *et al.* Force-induced conformational changes in Piezo1[J]. Nature, 2019, 573(7773):230-234.
- [8] Fang XZ, Zhou T, Xu JQ, *et al.* Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1):13.
- [9] Xiao B. Levering mechanically activated piezo channels for potential pharmacological intervention[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60:195-218.
- [10] Lee W, Leddy HA, Chen Y, *et al.* Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(47):E5114-E5122.
- [11] Bae C, Sachs F, Gottlieb PA. The mechanosensitive ion channel Piezo1 is inhibited by the peptide GsMTx4[J]. Biochemistry, 2011, 50(29):6295-6300.
- [12] Syeda R, Xu J, Dubin AE, *et al.* Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1[J]. Elife, 2015, 4:e07369.
- [13] Wang Y, Chi S, Guo H, *et al.* A lever-like transduction pathway for long-distance chemical-and mechanogating of the mechanosensitive Piezo1 channel[J]. Nat Commun, 2018, 9:1300.
- [14] Zheng L, Zhang Z, Sheng P, *et al.* The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. Ageing Res Rev, 2020, 66:101249.
- [15] Kwon H, Brown WE, Lee CA, *et al.* Surgical and tissue engineering strategies for articular cartilage and meniscus[J]. Rep Nat Rev Rheumatol, 2019, 15:550-570.
- [16] Zhao Z, Li Y, Wang M, *et al.* Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10):5408-5419.
- [17] Moo EK, Han SK, Federico S, *et al.* Extracellular matrix integrity affects the mechanical behaviour of in-situ chondrocytes under compression[J]. J Biomech, 2014, 47(5):1004-1013.
- [18] Cui CP, Xiong X, Zhao JX, *et al.* Piezo1 channel activation facilitates baroreflex afferent neurotransmission with subsequent blood pressure reduction in control and hypertension rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023. doi: 10.1038/s41401-023-01154-y.
- [19] 徐汪洋, 黄丽珊, 姚舜, 等. 细胞外基质刚度调控压电型机械敏感离子通道组件 1 对神经干细胞分化的影响 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(1):145-153.
- [20] Jiang W, Liu H, Wan R, *et al.* Mechanisms linking mitochondrial mechanotransduction and chondrocyte biology in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Ageing Res Rev, 2021, 67:101315.
- [21] Xu X, Liu S, Liu H, *et al.* Piezo channels: awesome mechanosensitive structures in cellular mechanotransduction and their role in bone[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6429.
- [22] Loeser RF, Collins JA, Diekman BO Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(7):412-420.
- [23] Lee W, Nims RJ, Savadipour A, *et al.* Inflammatory signaling sensitizes Piezo1 mechanotransduction in articular chondrocytes as a pathogenic feed-forward mechanism in osteoarthritis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(13):e200161118.
- [24] Parpaite T, Coste B. Piezo channels[J]. Curr Biol, 2017, 27(7):R250-R252.
- [25] Gnanasambandam R, Gottlieb PA, Sachs F. The kinetics and the permeation properties of piezo channels[J]. Curr Top Membr, 2017, 79:275-307.
- [26] 李政杰, 程施瑞, 周俊, 等. 针刺治疗膝骨性关节炎膝关节疼痛的作用机理研究进展及探讨 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(1):212-216.
- [27] Szczot M, Liljencrantz J, Ghitani N, *et al.* PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(462):eaat9892.
- [28] Murthy SE, Loud MC, Daou I, *et al.* The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(462):eaat9897.
- [29] Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, *et al.* A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia[J]. Nat Commun, 2013, 4:1682.
- [30] Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, *et al.* Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice[J]. Nature, 2014, 516(7529):121-125.