



• 综 述 •

Piezo 机械敏感阳离子蛋白在神经病理性疼痛的调控作用 *

黄文静¹ 粟胜勇^{2△} 王 甜¹(¹广西中医药大学, 南宁 530001; ²广西中医药大学第一附属医院针灸科, 南宁 530023)

摘 要 2021 年的诺贝尔生理学或医学奖获得者在 2010 年发现了细胞机械力敏感相关受体 Piezo 蛋白, Piezo 蛋白的结构、功能、与疾病的关联性是近年来研究的热点。Piezo 蛋白具有调控神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 的作用, 其可被机械力激活, 并诱导阳离子内流, 使细胞内外离子浓度改变, 产生神经电信号, 诱发神经纤维及相关伤害感受器的敏化, 并引发细胞内外的生化反应。例如, 神经细胞突触间的信号传递、神经再生和免疫细胞的免疫反应等。目前关于 Piezo 蛋白和 NP 的相关机制研究仍存在许多空白和局限性。因此, 本文旨在系统综述 Piezo 蛋白调控 NP 的最新研究进展, 并提出 Piezo 蛋白有望成为治疗 NP 的新靶点, 为 NP 潜在分子靶向镇痛药物的研发开辟新路径, 也为针灸治疗 NP 提供更为坚实的理论支撑。

关键词 Piezo; 神经病理性疼痛; 镇痛; 针灸; 机械力敏感

The regulatory role of Piezo mechanosensitive cation channels in neuropathic pain *

HUANG Wen-jing¹, SU Sheng-yong^{2△}, WANG Tian¹(¹ Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China; ² Department of Acupuncture, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Abstract The 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded for the 2010 discovery of the mechanosensitive receptor Piezo protein. The structure, function, and disease associations of Piezo proteins have since become major research focal points. Piezo proteins play a regulatory role in neuropathic pain (NP), where mechanical activation induces cation influx, altering intracellular and extracellular ion concentrations. This generates neural electrical signals, leading to sensitization of nerve fibers and nociceptors, and triggers biochemical responses such as synaptic signal transmission, neural regeneration, and immune cell reactions. Current research on Piezo-NP mechanisms remains limited by significant knowledge gaps. This review systematically summarizes recent advances in Piezo-mediated NP regulation, proposing Piezo as a promising therapeutic target for NP. This approach may pioneer novel molecular-targeted analgesics and provide a stronger theoretical foundation for acupuncture in NP management.

Keywords Piezo; neuropathic pain; analgesia; acupuncture; mechanical sensitivity

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是指由感觉神经系统的损伤或疾病引起的疼痛, 主要表现为自发痛、痛觉过敏或痛觉超敏等, 是一种慢性疼痛综合征, 主要包括外伤因素、代谢障碍、感染因素、神经受压等多种原因。据统计, NP 占慢性疼痛的 20%~25%^[1], 且近年来发病率逐渐升高, 具

有病程长、易反复等特点, 常伴随焦虑、抑郁、睡眠障碍等问题, 疼痛灾难化即对疼痛产生夸大和负面认知的情绪, 包括生理-心理-社会多重机制是近年来对 NP 的综合认识^[2]。当前, NP 的治疗手段有限, 西医多以药物、物理治疗、手术治疗为主, 存在不良反应大、易复发等缺点, 而中医多以中药、

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82160934); 广西中医药大学桂派杏林拔尖人才项目 (2022C017); 广西中医药大学全国名中医黄鼎坚学术思想与临床诊疗传承发展推广中心项目 (2022V005); 广西中医药大学 2025 年校级研究生科研创新项目 (YCSY2025040)

△ 通信作者 粟胜勇 1037097555@qq.com

针灸治疗为主，其具有疗效不稳定、需要较长的治疗时间等局限性。因此，深入研究其发病机制并寻找新的治疗靶点迫在眉睫。

目前研究表明，NP 机制主要包括离子通道异常、突触间的信号传递改变以及神经炎性反应等分子生物学机制，关于 NP 相关的生物电、化学等方面已有一定的研究进展，但针对机械力方面的研究还较为缺乏。2021 年的诺贝尔生理学或医学奖获得者 Ardem Patapoutian 发现了细胞压力感受的相关受体 Piezo 蛋白，其在 NP 的调控中具有重要作用。Piezo 蛋白可在神经组织中表达，受机械力激活后可触发离子内流，进而激活下游信号通路，并调控神经递质释放、免疫反应、神经再生等过程，增加神经兴奋性，从而导致痛觉过敏^[3]，然而 Piezo 调节 NP 的机制尚未明确。针灸具有良好的镇痛效应，而其镇痛起效的原理尚未明晰，Piezo 蛋白的发现为针刺镇痛起效原理的研究提供新思路，而目前国内相关研究较少。基于此，本文围绕 Piezo 和 NP 梳理相关研究，总结 Piezo 对 NP 的调控关系，并提出展望，为后续的研究提供思路。

一、Piezo 结构及功能

1. Piezo 结构

2010 年，Ardem Patapoutian 团队在小鼠神经母细胞瘤 Neuro2A 中发现机械激活电流，并通过

RNA 分析，确定了第 72 个候选基因 Piezo1，之后又鉴定出同源的 Piezo2。Piezo 蛋白表现为均匀的三叶螺旋桨状三聚体结构，主要由三个叶片、三聚体复合形式的 C 端胞外结构域构成的中央帽、三条连接帽和叶片的长梁、多个跨膜结构域 (transmembrane, TM) 以及连接 TM 区域的锚结构组成。三个叶片顺时针扭转并形成碗状结构，是感知膜张力的主要部位，而多个 TM 区域也共同构成了离子通道^[4]。Piezo2 在结构上与 Piezo1 相似，其含有额外的收缩位点。Piezo 复杂的结构为其功能的多样性提供了基础，同时赋予其对机械力高度敏感的特性（见图 1）。

2. Piezo 的机械敏感性

研究发现，Piezo 较其他机械敏感蛋白来说，可对大部分的机械刺激做出反应^[5]，其中包括膜张力、拉力、剪切力、压缩力等^[6]，Piezo1 和 Piezo2 可感知不同的机械力，且有不同的激活效应，Piezo1 可被外部施加的拉伸、剪切力、戳等大多数内外机械刺激激活^[7]，而 Piezo2 仅对戳及触摸敏感^[8]，虽然二者结构相似，但激活机制不同的根本原因尚未明确，其可能与 Piezo1 和 Piezo2 具有不同的剪接变异体，拓展了二者的生理功能相关，仍有待进一步研究。从本质上讲，Piezo 蛋白的圆顶形状是其机械门控的能量来源。不同的机械力激活

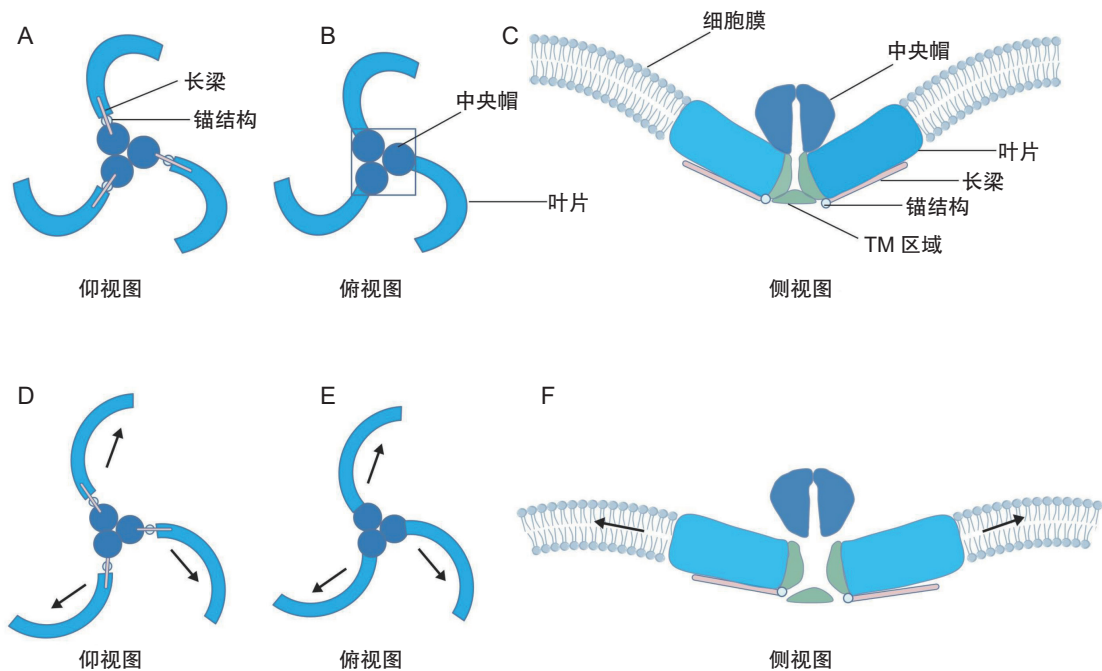


图 1 Piezo1 蛋白结构示意图（本图参考文献^[5,6]绘制，绘图软件为 BioGDP）
(A-C) 为 Piezo1 蛋白的结构示意图；(D-F) 为感知膜张力导致叶片变扁平从而激活通道示意图



Piezo 蛋白的关键是膜张力的改变。当机械力作用于组织,膜张力增加,可使原本高度弯曲的纳米碗状结构逐渐扁平化、叶片结构会发生扭曲或位移,Piezo 蛋白曲率改变,使得跨膜螺旋的相对位置和构象发生调整,这种变化通过细胞内梁传递到中心孔区域,进而引起中心孔的开放,促进阳离子内流^[5]。

Piezo 具有电压依赖性失活特性,膜电压对其机械敏感性具有调控作用^[7]。研究发现,膜电压可调节 Piezo1 对机械力的敏感性,当膜电压处于特定范围时,随着膜电压的升高,激活 Piezo1 所需的机械力阈值降低,通道更容易被激活。研究发现,在生理静息电位下, Piezo2 的机械敏感性显著降低,超过 90% 的通道因电压门控作用而处于失活状态,当膜电位去极化时,电压门控被解除, Piezo2 通道变得可以被机械刺激激活^[9]。另一方面, Piezo 通道的激活受细胞膜张力的调节。研究发现,用 +5 mmHg 预脉冲可显著增加后续测试脉冲诱发的电流幅值,降低最大激活张力,证明静息膜张力可调节 Piezo1 的整体敏感性^[10]。但持续的机械刺激、过高的静息膜张力亦可导致 Piezo 处于激活后失活状态^[10]。由此可知, Piezo 的机械激活特性受到多因素的调控作用。在 NP 中,若一些有害刺激导致膜电位去极化,使得 Piezo 通道电压门控解除,机械刺激更易激活伤害感受器,这可能是导致痛觉过敏的主要原因之一。

3. 离子通透性

Piezo 具有阳离子选择性。Piezo 通道开启后,介导阳离子内流。Piezo 通道对 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等阳离子具有一定的通透性,但相较于一价阳离子更偏爱二价的 Ca^{2+} ^[11]。Piezo 开放后可产生两种效应,一方面改变膜电位,引起电压门控离子通道的开放,发生去极化,从而产生电信号;另一方面, Ca^{2+} 内流,可改变细胞内 Ca^{2+} 浓度,作为第二信使激活下游的信号通路^[12]。Piezo1 可能通过在同一细胞类型中调控不同的下游 Ca^{2+} 信号通路来转导不同的机械刺激^[4]。 Ca^{2+} 可与钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 结合参与,二者结合是中枢疼痛致敏的调节剂,可磷酸化并激活多条信号通路的相关蛋白,参与调控细胞分裂、吞噬、凋亡、轴突的再生等,参与调控 NP 的痛觉过敏。

Piezo1 主要在肺、膀胱等器官组织的细胞中表达;而 Piezo2 主要在背根神经节、感觉神经元等神经组织中表达^[4],通过感知机械力,参与调控生理及病理功能。神经损伤可导致神经细胞中 Piezo 蛋

白表达异常,使其过度激活或者表达增多,使得神经电信号的传导增强,各种细胞因子及炎症因子的释放增加,通过间接或者直接的方式使信号传递,导致机械敏感病理性增强,致使非伤害性刺激通过 Piezo 转变为伤害性信号传入,其可能是导致痛觉过敏的主要原因。通过对 Piezo 蛋白不断研究或许能为 NP 的治疗提供新的治疗思路和靶点。

二、Piezo 可调控 NP 的发生

Piezo 广泛表达于免疫细胞及神经细胞,参与调节 NP 的痛觉过敏。Piezo 在巨噬细胞中表达,调控炎症反应;在神经细胞中表达,调控伤害感受器的敏化、突触间的信号传递、神经再生,共同对 NP 进行调节。

1. Piezo 在神经细胞中的调控作用

(1) 调控神经纤维与伤害感受器敏化:伤害感受器敏化是导致慢性疼痛的关键因素之一。机械性伤害感受器可对挤压、针刺等机械刺激做出反应。 $\text{A}\delta$ 伤害感受器和 C 纤维伤害感受器是两种重要的伤害感受神经元,在疼痛感知和传导中发挥着关键作用。Piezo2 在背根神经节中的低阈值机械感受器中表达,介导痛觉感受^[13]。研究发现,敲入 Piezo2 基因的小鼠可表现为机械阈值降低,机械超敏反应,使用电流钳技术对 C 纤维和 $\text{A}\delta$ 纤维的放电率进行检测,发现 C 纤维伤害感受器可在去除机械刺激后表现为持续性的放电增加,且是野生型放电活性的 3 倍,而 Piezo2 敲入小鼠的 $\text{A}\delta$ 纤维放电也增强,机械阈值降低^[14]。而敲除 Piezo2 基因小鼠,在受到机械力刺激后 $\text{A}\delta$ 纤维伤害感受器和 C 纤维伤害感受器的放电率降低,抑制疼痛的感受,且发现 Piezo2 mRNA 缺失的小鼠,针刺诱导下小鼠脊髓背角的 c-Fos 表达较野生型减少,且机械阈值较野生型小鼠高, c-Fos 是神经活动的标志物,这说明 Piezo2 参与调控神经损伤后痛觉过敏^[15](见图 2)。

(2) 调控突触间的信号传递:突触间的信号传递异常是 NP 的重要机制之一。Piezo 诱导的 Ca^{2+} 内流,对调控神经递质释放及作为第二信使参与细胞信号转导有关键作用。研究发现,在脊神经结扎大鼠模型中,前扣带皮质 Piezo1 的表达升高,说明 Piezo1 参与 NP 的调控^[3]。Piezo1 激活诱导 Ca^{2+} 内流,可促进突触释放降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP),CGRP 是三角神经敏化的主要介质,可调控细胞内的信号传递,诱导神经源性炎症。CGRP 与其相应的受体结合,可促进细胞内腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 将三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 转化为环

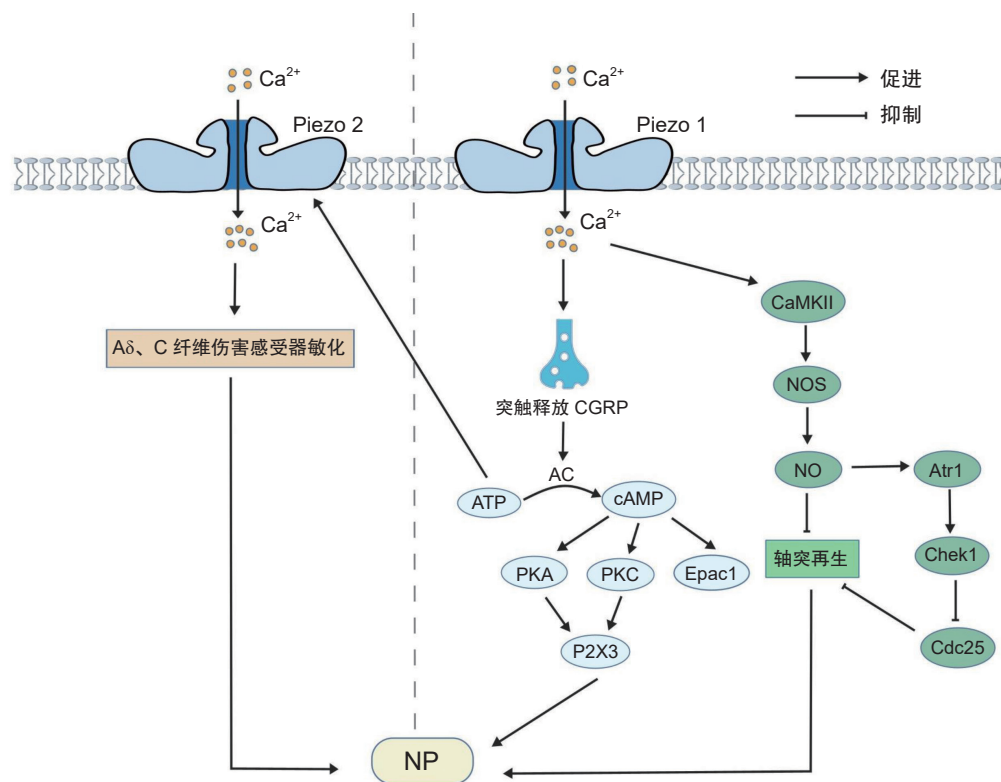


图2 Piezo在神经细胞的调控作用(绘图软件为BioGDP)

CaMKII: 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II; NOS: 一氧化氮合酶; NO: 一氧化氮; Atr: 共济失调毛细血管扩张症突变基因和 Rad3 相关蛋白; Chek1: 细胞周期检查点激酶 1; Cdc25: 细胞分裂周期 25; ATP: 三磷酸腺苷; cAMP: 环磷酸腺苷; PKA 和 PKC: 蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C; Epac1: cAMP 调节的鸟苷酸交换因子 1; P2X3: 嘌呤能 P2X3 受体

磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 并激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 二者可磷酸化腺嘌呤 P2X3 受体并增加其表达, 使感觉神经纤维敏感性升高, 从而介导痛觉过敏的发生^[16,17]。ATP 及 cAMP 信号通路可对 Piezo2 进行调控^[18]。研究发现, 在体外细胞培养的三叉神经结神经元的培养体系中加入 ATP, 发现 Piezo2 表达上升, 其可能是由于 ATP 引起的钙离子相关通道激活而实现的, 这说明了 Ca^{2+} 内流与 Piezo2 存在正反馈机制及相互调控作用^[19], 也有可能由于增加的 ATP 可促进 cAMP 的产生, cAMP 可直接激活其下游的 cAMP 调节的鸟苷酸交换因子 1 (exchange protein activated by cAMP, Epac1), 并增加 Piezo2 的敏感性^[20], 导致异常性疼痛^[9] (见图 2)。

(3) 调节神经再生: 无论是外伤的直接破坏神经结构, 还是神经受到周围软组织压迫, 均可能导致神经组织出现不同程度的损伤。神经组织 Piezo 蛋白的表达可抑制神经损伤后的修复。以消融的方法制造神经轴突损伤模型, 发现损伤周围的 Piezo1

激活, Ca^{2+} 内流, 并与 CaMKII 结合。一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 是体内 NO 合成的关键酶, 其具有 CaMKII 依赖性, CaMKII 可激活 NOS, 诱导 NO 的合成, 低浓度的 NO 具有促进轴突再生及延长的功能, Piezo1 激活导致 NO 产生过多, 反倒可抑制轴突再生^[21], 轴突再生可修复受损神经, 从而恢复正常的神经结构和功能, 缓解神经的异常放电, 从而治疗 NP。研究发现, Yoda1 激活 Piezo1, 可抑制轴突的再生, 而相反的在 Piezo1 cKO 小鼠可观察到轴突再生, 其有着更高的再生能力, 也进一步证实了 Piezo1 的表达可抑制神经的修复^[22]。

Piezo1 可能通过激活 Atr-Chek1 信号通路从而抑制神经再生。共济失调毛细血管扩张症突变基因和 Rad3 相关蛋白 (ataxia telangiectasia mutated and Rad3-related, Atr) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, Atr1 参与轴突的生长及突触的形成, 其激活后可磷酸化细胞周期检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, Chek1), Chek1 激活可使神经细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡等, 导致轴突再生受到抑制。研究发现,

Piezo1 可促进 NOS 激活, 产生 NO, NO 作为第二信使移动到细胞核内并激活 Atr, Atr 磷酸化并激活 Chek1, 进而使细胞分裂周期 25 (cell division cycle 25, Cdc25) 失活^[23], 从而导致细胞周期阻滞, 使得 DNA 损伤进一步积累, 最终抑制轴突的再生^[22] (见图 2)。

2. 调节免疫细胞介导的炎症反应

外周炎症因子的高表达可刺激初级传入神经产生兴奋, 导致外周敏化, 而持久的炎症刺激, 使得脊髓兴奋, 导致中枢敏化, 是炎症介导 NP 的主要机制。巨噬细胞在炎症的发生、维持和消退中起着关键作用。研究发现 Piezo1/2 在炎症刺激期间保持开放状态, 介导痛觉过敏, 从而导致 NP 的发生^[24]。Piezo 蛋白主要通过调控巨噬细胞极化及炎症相关通路从而调控炎症相关反应。

(1) 调控巨噬细胞的极化: Piezo1 在巨噬细胞中高度表达, 是调控巨噬细胞功能和极化的重要调节因子。巨噬细胞可以分化为 M1 型和 M2 型, M1 型可产生高水平的促炎因子, 如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α) 和毒性介质等; 而 M2 型巨噬细胞产生转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)、精氨酸 (arginine, Arg-1)、IL-4 和 IL-10 等, 可以抑制炎症和促进组织修复^[25]。在外部可溶性信号的激活下, Piezo1 可促进巨噬细胞分化为 M1 型, 释放促炎因子和趋化因子, 并促进炎症反应^[26], 从而导致疼痛。研究发现, 敲除 Piezo1 基因表达的小鼠, 其巨噬细胞可表现出 M1 样炎症标志物诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的下调, 抑制核转录因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、IL-4、IL-13 的表达, 同时促进巨噬细胞 M2 样转化, 使 TNF- α 和 IL-6 显著减少^[27]。巨噬细胞极化是个动态的过程, 研究发现, 在受到神经损伤后的第 1 天, 巨噬细胞 M1 型及 M2 型表达均增加, 在损伤的第 7 和 14 天以 M1 型占主导^[28], 而在慢性疼痛中则以 M2 型为主, 促进组织修复。因此, 巨噬细胞 M1 型及 M2 型的极化比例可能是调控急性疼痛转为慢性疼痛的主要原因之一 (见图 3)。

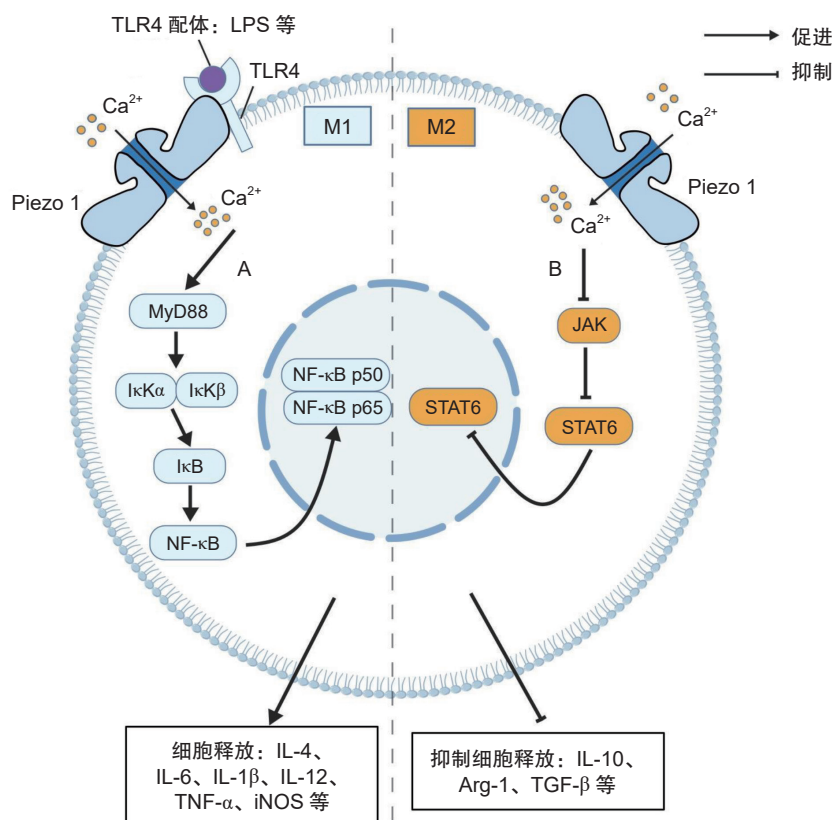


图 3 Piezo 在免疫细胞中的调控作用 (绘图软件为 BioGDP)

A: Piezo1-TLR4 通路; B: Piezo1-JAK-STAT6 通路; TLR4: Toll 样受体 4; LPS: 脂多糖; MyD88: 髓样分化因子 88; IκK: 核转录因子 κ B 抑制蛋白激酶; IκB: 核转录因子 κ B 抑制蛋白; NF- κ B: 核转录因子- κ B; JAK: Janus 激酶; STAT6: 信号转导及转录激活蛋白 6; iNOS: 一氧化氮合酶; Arg-1: 精氨酸-1; TGF- β : 转化生长因子- β



(2) 调控炎症相关通路: Piezo 也可通过信号通路对炎症反应进行调控。巨噬细胞表面 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4), 在 TLR4 配体的触发下, 可与巨噬细胞上的 Piezo1 结合, 导致 Ca^{2+} 内流, 激活 TLR4 信号通路, TLR4 活化后可激活髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88), 其下游的 I κ B 激酶 (I κ B Kinase, I κ K) 可促使 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor κ B, I κ B) 发生磷酸化, 与 NF- κ B 解离, 进而使 NF- κ B 转移到细胞核内, 启动炎症因子基因转录, 产生炎症因子^[29]。因此, 抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路可治疗炎症反应引起的 NP。研究发现, 一方面, Piezo1 激动剂可使 TLR4 的表达增加, 促进巨噬细胞对炎症因子的释放^[30]; 另一方面, 在被细菌感染大鼠的巨噬细胞的研究中证实, 缺乏 TLR4 的巨噬细胞 Piezo1 表达减少, 这表明 Piezo1 和 TLR4 的表达具有一致性^[31]。由此可见, Piezo1 蛋白能够通过 TLR4 信号通路的调控作用, 影响炎症反应, 进而在缓解 NP 方面展现出潜在的重要价值。Piezo1 在对巨噬细胞极化的调控当中, 其并非直接对巨噬细胞的极化产生影响, 主要通过调控细胞内的信号通路而产生调控作用^[32]。Piezo1 激活后可促进 NF- κ B 的产生, 使巨噬细胞向 M1 型极化, 同时抑制 Janus 激酶-信号转导及转录激活蛋白 6 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 6, JAK-STAT6) 信号通路, 继而抑制巨噬细胞向 M2 型极化^[27]。而其中更多的信号仍待进一步考证 (见图 3)。

三、讨论及展望

针刺为机械性刺激, 其可能通过调控 Piezo 产生镇痛效应。针刺具有“小刺激, 大反应”之说, 毫针针刺及其提插捻转等手法本质均是机械运动, 其机械运动过程中可通过直接或间接的方式对周围组织产生机械力的刺激, 主要包括压力、摩擦力、张力、剪切力或复合力等。Konofagou 等^[33]采用体内超声显像观察, 发现针刺提插、捻转时可使组织位移发生明显变化, 这些均证实针刺微小的刺激可导致腧穴局部及其周围组织产生机械刺激, 其可能是针刺起效的关键。现有的研究表明, 针刺可以通过调控炎症反应、离子通道的通透性、神经修复等方面治疗 NP, 但目前针刺起效的机制尚未明确。自从细胞机械力感受相关受体 Piezo 被发现, 为针刺起效原理的研究提供了重要启示。基于现有的研究, 可推测针刺的机械刺激可能通过调节 Piezo 及其介导电信号及化学信号的传递, 从而治疗 NP。研究发现, Piezo1 和 Piezo2 在小鼠“后三里”

皮肤中显著表达, 而在膈穴肌肉中表达不明显, 若阻断“后三里”膈穴皮肤的 Piezo 通道, 可逆转针刺的镇痛效应, 说明针刺可以通过激活膈穴中的 Piezo 通道, 从而发挥镇痛作用^[34]。这与上文的抑制 Piezo 可产生镇痛效应相反。因此仍需要更多关于 Piezo 与针刺启动及治疗 NP 的相关研究, 为针灸的发展提供理论基础。

Piezo 的发现奠定了生物力学的分子机制。近年来关于 Piezo 蛋白的研究逐渐增多, 但 Piezo 调控 NP 的机制尚未完全明确, 具体分子通路和信号转导过程仍存在诸多空白; 相关研究多呈碎片化, 缺乏对生物物理化学耦合研究; 机械力传导是个复杂的过程, 除了 Piezo 机械敏感蛋白外, 仍有 TRP、ASICs、OSCA/TMEM63 等机械敏感蛋白, 缺乏 Piezo 与其他机械敏感蛋白关系的研究。基于此, 未来应当深入探究 Piezo 蛋白对 NP 的调控机制, 进一步明确 Piezo 蛋白激活后下游信号通路的具体级联反应; 探索 Piezo 蛋白与 TRPV1、ASIC3 等机械敏感蛋白在 NP 发生发展过程中的相互作用, 明确它们在不同痛觉相关细胞中的表达模式和关系; 可利用单细胞测序技术精度定位关键的细胞亚群, 借助冷冻电镜技术探究机械力作用下的构象变化, 并结合其他新技术, 有助于深入理解 Piezo 蛋白在 NP 调控中的具体机制。而针刺作为传统医学的瑰宝, 针刺的机械力对 Piezo 蛋白调控的研究仍具有重要意义, 未来可深入研究腧穴、刺激手法、频率、强度等与 Piezo 蛋白激活程度的关系, 为其临床应用和标准化发展提供坚实的理论支撑。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology[J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(1-2): 16-25.
- [2] 蒋庆, 衣增玮, 刘茂桐, 等. 神经病理性疼痛病人疼痛灾难化研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2025, 31(5):366-370.
- [3] Wan Y, Zhou J, Li H. The role of mechanosensitive piezo channels in chronic pain[J]. J Pain Res, 2024, 17: 4199-4212.
- [4] Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(11):886-903.
- [5] Lacroix JJ, Wijerathne TD. PIEZO channels as multimodal mechanotransducers[J]. Biochem Soc Trans, 2025, 53(1):293-302.

- [6] 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.
- [7] Coste B, Mathur J, Schmidt M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60.
- [8] Wang L, Zhou H, Zhang M, *et al.* Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2[J]. *Nature*, 2019, 573(7773):225-229.
- [9] Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, *et al.* A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia[J]. *Nature Communications*, 2013, 4:1682.
- [10] Lewis AH, Grandl J. Mechanical sensitivity of Piezo1 ion channels can be tuned by cellular membrane tension[J]. *Elife*, 2015, 4:e12088.
- [11] Zhao QC, Wu K, Geng J, *et al.* Ion permeation and mechanotransduction mechanisms of mechanosensitive piezo channels[J]. *Neuron*, 2016, 89(6):1248-1263.
- [12] Delmas P, Parpaite T, Coste B. PIEZO channels and newcomers in the mammalian mechanosensitive ion channel family[J]. *Neuron*, 2022, 110(17):2713-2727.
- [13] Szczot M, Nickolls AR, Lam RM, *et al.* The form and function of PIEZO2[J]. *Annu Rev Biochem*, 2021, 90: 507-534.
- [14] Sánchez-Carranza O, Chakrabarti S, Kühnemund J, *et al.* Piezo2 voltage-block regulates mechanical pain sensitivity[J]. *Brain*, 2024, 147(10):3487-3500.
- [15] 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.
- [16] Xu Y, Wang Y, Mei S, *et al.* The mechanism and potential therapeutic target of piezo channels in pain[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2024, 5:1452389.
- [17] D'Arco M, Giniatullin R, Simonetti M, *et al.* Neutralization of nerve growth factor induces plasticity of ATP-sensitive P2X3 receptors of nociceptive trigeminal ganglion neurons[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(31):8190-8201.
- [18] Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, *et al.* A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1682.
- [19] 骆肇柯. 三叉神经根区慢性压迫损伤诱导 Piezo2 上调参与大鼠口面部触诱发痛的机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2022.
- [20] Borbiri I, Rohacs T. Regulation of Piezo channels by cellular signaling pathways[J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79:245-261.
- [21] Makuch W, Mika J, Rojewska E, *et al.* Effects of selective and non-selective inhibitors of nitric oxide synthase on morphine- and endomorphin-1-induced analgesia in acute and neuropathic pain in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 75:445-457.
- [22] Song Y, Li D, Farrelly O, *et al.* The mechanosensitive ion channel Piezo inhibits axon regeneration[J]. *Neuron*, 2019, 102(2):373-389.e376.
- [23] Li F, Lo TY, Miles L, *et al.* The Atr-Chek1 pathway inhibits axon regeneration in response to Piezo-dependent mechanosensation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3845.
- [24] Wei S, Siegal GP. Mechanisms modulating inflammatory osteolysis: a review with insights into therapeutic targets[J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204(10):695-706.
- [25] Yunna C, Mengru H, Lei W, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173090.
- [26] Schappe MS, Sztelyn K, Stremiska ME, *et al.* Chanzyme TRPM7 mediates the Ca²⁺ influx essential for lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor 4 endocytosis and macrophage activation[J]. *Immunity*, 2018, 48(1):59-74.e55.
- [27] Atcha H, Jairaman A, Holt JR, *et al.* Mechanically activated ion channel Piezo1 modulates macrophage polarization and stiffness sensing[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3256.
- [28] Xu F, Huang J, He Z, *et al.* Microglial polarization dynamics in dorsal spinal cord in the early stages following chronic sciatic nerve damage[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 617:6-13.
- [29] Previtera ML, Sengupta A. Substrate stiffness regulates proinflammatory mediator production through TLR4 activity in macrophages[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145813.
- [30] Geng J, Sun X, Wang P, *et al.* Kinases Mst1 and Mst2 positively regulate phagocytic induction of reactive oxygen species and bactericidal activity[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(11):1142-1152.
- [31] Geng J, Shi Y, Zhang J, *et al.* TLR4 signalling via Piezo1 engages and enhances the macrophage mediated host response during bacterial infection[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3519.
- [32] 谢亚飞, 杭黎华. 机械门控离子通道 Piezo1 调节巨噬细胞参与炎症反应研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(2):119-124.
- [33] Konofagou EE, D'Hooge J, Ophir J. Myocardial elastography-a feasibility study in vivo[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(4):475-482.
- [34] 李雨佳, 郑雅文, 左维敏, 等. 穴区机械敏感性 Piezo 通道在针刺缓解大鼠关节炎性痛启动机制中的作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(6):2908-2914.