

- chromosomal protein 1 and its modulating effects on downstream cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2010, 37(4):766-775.
- [28] ZICKERT A, PALMBLAD K, SUNDELIN B, et al. Renal expression and serum levels of high mobility group box 1 protein in lupus nephritis[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(1):R36.
- [29] THAMIZHMANI R, VIJAYACHARI P. Association of dengue virus infection susceptibility with polymorphisms of 2'-5'-oligoadenylate synthetase genes; a case-control study[J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18(5):548-550.
- [30] 李敏, 梁翼, 杨丽萍, 等. 干扰素诱导基因与系统性红斑狼疮的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 19(8):521-525.
- [31] YE S, GUO Q, TANG JP, et al. Could 2'-5'-oligoadenylate synthetase isoforms be biomarkers to differentiate between disease flare and infection in lupus patients a pilot study[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(2):186-190.
- [32] 张哲英. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在脓毒症中的研究进展[J]. 中国急救医学, 2013, 33(10):951-954.
- [33] 黄丹. 可溶性髓系细胞触发受体-1、降钙素原及超敏 C 反应蛋白在脓毒症诊断中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1):32-34.
- [34] PALAZZO SJ, SIMPSON TA, SIMMONS JM, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia[J]. Respir Care, 2012, 57(12):2052-2058.
- [35] SEOK Y, CHOI JR, KIM J, et al. Delta neutrophil index: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis[J]. Shock, 2012, 37(3):242-246.
- [36] SENTHILNAYAGAM B, KUMAR T, SUKUMARAN J, et al. Automated measurement of immature granulocytes: performance characteristics and utility in routine clinical practice[J]. Patholog Res Int, 2012;483670. DOI:10.1155/2012/483670.
- [37] PARK BH, KANG YA, PARK MS, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11:299.
- [38] PYO JY, PARK JS, PARK YB, et al. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients[J]. Lupus, 2013, 22(11):1102-1109.
- [39] 南静, 邱明生, 王俊红. 两种血清标志物检测在系统性红斑狼疮合并发热的临床价值[J]. 中国现代医生, 2015, 53(10):9-12.
- (收稿日期:2017-04-07, 修回日期:2017-05-19)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.002

◇ 综述 ◇

机械敏感性离子通道 Piezo2 的研究进展

徐曼秋, 费素娟

作者单位: 徐州医科大学消化内科实验室, 江苏 徐州 221000

通信作者: 费素娟, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为功能性胃肠疾病, E-mail: feisj99@163.com

摘要: Piezo2 是将小核糖核酸干扰技术应用于小鼠 Neuro2A 细胞系而发现的一种新型机械力敏感非选择性阳离子通道。其对阳离子的渗透率为 $\text{Ca}^{2+} > \text{K}^{+} > \text{Na}^{+} > \text{Mg}^{2+}$ 。它能够感受机械刺激并将其转化为电信号, 参与轻触觉、本体感觉、机械性痛觉超敏、肿瘤血管生成等多种病理生理过程。该文现就 Piezo2 的结构、调节、功能等进行综述。

关键词: Piezo2; 本体感觉; 轻触觉; 疼痛; 肿瘤

Research progress of mechanosensitive ion channel Piezo2

XU Manqiu, FEI Sujuan

Author Affiliation: Laboratory of Gastroenterology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Piezo2 is a novel mechanosensitive non-selective cation channel discovered by applying small RNA interference technology to mouse Neuro2A cell line. The rank order of its permeability to cations is $\text{Ca}^{2+} > \text{K}^{+} > \text{Na}^{+} > \text{Mg}^{2+}$. Piezo2 is responsible for the perception of mechanical stimulus and then transfers them into electrical signals. This channel plays an important role in many pathophysiological processes, such as light touch, proprioception, mechanical allodynia, tumor angiogenesis and so on. This review summarizes the current knowledge on Piezo2 structure, regulation, function, etc.

Key words: Piezo2; Proprioception; Light touch; Pain; Tumor

将机械力转化为各种生物活动的过程称为机械传导。机械敏感性阳离子通道是一类重要的机

械传导分子, 它可将机械力快速转换成电化学信号。哺乳动物依靠感知机械力来传导刺激以完成

多种生理活动。例如触觉、痛觉的感知,血管发育和血压的调节等。Piezo2 作为一种机械敏感性阳离子通道在哺乳动物多种生理活动起重要作用。本文将对该通道的最新研究进展作一综述,希望为找寻相关疾病的新型治疗策略提供思路。

1 Piezo2 的分布、结构及其调节

1.1 Piezo2 的组织分布 Piezo2 是将小核糖核酸干扰技术应用于小鼠 Neuro2A 细胞系而发现的一种新型机械力敏感非选择性阳离子通道。它存在于大鼠大部分躯体感觉神经元低阈值机械感受器,在非伤害性触觉感受中起作用。Piezo2 在大鼠小肠和直肠黏膜层也有明显表达,且在直肠主要存在于黏膜腺上皮细胞的胞膜上,在黏膜下层和肌层无明显表达^[1]。Piezo2 还表达于大鼠牙周膜成纤维细胞,该通道在牙周膜中可能具有独立的机械敏感感知功能^[2]。Bron 等^[3]发现豚鼠部分角膜传入神经元上有 Piezo2 表达,这部分神经元不包括多觉型伤害性感受器和冷感觉神经元。近来有报道称 Piezo2 也表达于结状神经节、颈静脉神经节、脊髓感觉神经节和肺,并可参与呼吸调控。背根神经节和颈静脉神经节缺乏 Piezo2 会导致新生小鼠死于呼吸窘迫。而仅在结状神经元中关闭 Piezo2 的小鼠可长到成年,但会阻止赫—布反射激活,导致肺充盈过度^[4]。在人体中, Piezo2 主要分布于三叉神经感觉细胞、背根神经节细胞、Merkel 细胞和体神经元细胞、小肠黏膜等^[5]。在某些有髓和无髓背根神经节神经元中 Piezo2 还与瞬时受体电位离子通道亚家族成员 V1 (TRPV1) 共表达。

1.2 Piezo2 的结构 Piezo2 与所有已知的离子通道类型,如电压门控通道或配体门控通道、瞬时感受器电位通道、原核生物机械敏感性通道或真核生物机械敏感性双孔钾离子通道等相比都没有明显的序列和结构同源性。白涛等^[6]利用在线系统对 Piezo2 蛋白跨膜结构域、翻译后修饰位点进行预测分析,发现人 Piezo2 蛋白理论上存在 35 个跨膜结构域、4 个酰胺化位点、16 个胺糖基化位点、8 个环磷酸腺苷 (cAMP) 和环磷酸鸟苷 (cGMP) 依赖性蛋白激酶磷酸化位点、32 个酪蛋白激酶 II 磷酸化位点、19 个豆蔻酰化位点、32 个蛋白激酶 C 磷酸化位点、以及 2 个酪氨酸激酶磷酸化位点。此外,人 Piezo2 含 2 752 个氨基酸,其中 1 301 个氨基酸可能形成 α 螺旋,537 个氨基酸形成延伸链,204 个氨基酸形成 β 转角,710 个氨基酸形成无规卷曲。

1.3 Piezo2 的调节 Piezo2 可感受机械刺激,并将其转换为电信号,产生快适应机械敏感电流,从而

发挥生物学效应。研究发现,缓激肽可通过激活缓激肽受体 $\beta 2$ 及包含蛋白激酶 A (PKA) 和蛋白激酶 C (PKC) 的下游信号通路使得 HEK293 细胞和老鼠离体培养背根神经节 (DRG) 神经元中 Piezo2 介导的机械激活电流幅值显著增加、衰减减慢^[7]。Jia 等^[8]用膜片钳技术检测 Piezo2 通道电流,实验中他们使用含有三磷酸鸟苷 (GTP) 的电极内液并采用常规全细胞膜片钳记录模式,结果发现体外培养小直径背根神经节 (DRG) 神经元和 HEK293 细胞中 Piezo2 介导的快适应机械敏感电流较未使用 GTP 时明显增强,这说明 GTP 在 Piezo2 通道调节中起一定作用。Jia 等^[9]发现,当背根神经节初级传入神经元和异源表达 Piezo2 的 HEK293 细胞渗透性肿胀,静态质膜张力 (SPMT) 增加时,它们当中的快适应机械敏感电流显著增强。而使用细胞松弛素 D 裂解对维持 SPMT 起重要作用的微管后,上述效应便消失。说明初级传入神经元中 Piezo2 介导的机械转导受到 SPMT 的调节。此外,cAMP 是一种与机械性异常性疼痛和痛觉高敏形成有关的细胞内信使,可增强 HEK293 细胞中以及老鼠 DRG 神经元中 Piezo2 活性^[10]。而鸟嘌呤核苷酸转化因子交换蛋白 1 (Epac1) 过表达也可通过 cAMP 途径增强人 Piezo2 活性。秀丽隐杆线虫中嗅觉神经相关蛋白 STOML3 可通过增加 Piezo2 对机械刺激的敏感性而增强其功能。

Borbiro 等^[11]通过研究发现,在背根神经节神经元或异源表达系统中,辣椒素可激活 TRPV1,引起 Ca^{2+} 内流,激活 Ca^{2+} 敏感 PLC δ 酶,使 PLC δ 活化,消耗细胞膜磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸及其前体磷脂酰肌醇 4 磷酸,从而抑制 Piezo2 通道的活性。多种化合物如链霉素、钆红、钆也可阻断机械敏感阳离子通道,是 Piezo2 的非特异性阻断剂,30 $\mu\text{mol/L}$ 钆红或 30 $\mu\text{mol/L}$ 钆可阻断大约 80% 的 Piezo2 介导电流^[12]。另外,D-GsTMx4 也是 Piezo2 通道的重要抑制剂,它并不直接作用于该通道,而是透过细胞膜脂质双层并与之形成跨膜耦联,使膜的流动性发生改变,从而影响脂质双层向膜蛋白和膜微区传导机械张力,起到抑制 Piezo2 的作用^[13]。

2 Piezo2 的功能

2.1 Piezo2 与本体感觉 Woo 等^[14]研究发现 Piezo2 表达于老鼠支配本体感受器肌梭和腱器官的感觉神经末梢。在老鼠出生后不久关闭其本体感觉神经元 Piezo2,它们表现为严重的躯体运动异常和肢体定位异常。三叉神经中脑核 (MTN) 机械感觉神经元选择性支配颌肌肌梭介导牙周韧带的牵

拉反射和活动。Florez-paz 等^[15]发现 MTN 快适应机械敏感电流与 Piezo2 有关,敲除上述神经元上 Piezo2 后,该电流几乎完全消失。此外,研究者通过基因修改使本体感受器发出荧光,并将这些细胞取出放入培养皿,用玻璃探头撩拨,测量此时产生的电脉冲,发现即使将老鼠腿部肌肉从身上取下,对其加以拉伸,腿部肌肉仍会发出同样的脉冲。而 Piezo2 缺失老鼠对撩拨和牵拉没有反应。这些结果说明,本体感受器起效的基本原理是检测拉力,其细胞膜感受到拉力后使 Piezo2 通道开放并产生电脉冲,通过脊髓传递给大脑。

2.2 Piezo2 与轻触觉 Merkel 细胞是树枝状细胞的一种,位于光滑皮肤的基底细胞层及有毛皮肤的毛盘,多数情况下位于神经末梢。它具有许多感受器特征,能和 I 型感觉神经纤维形成突触样连接。老鼠 Merkel 细胞能主动参与触觉感受,其作用方式呈现为快速、触觉机械敏感型化学电流^[16]。Ranade 等^[17]开发出一种条件性基因敲除小鼠品系,完全删除了小鼠成熟背根神经节感觉神经元和 Merkel 细胞中的 Piezo2。之后对来自这些小鼠的体外培养神经元进行电实验发现,它们丧失了对感知轻触觉所需的机械刺激几乎所有的反应。与正常小鼠相比, Piezo2 条件性基因敲除小鼠对轻触刺激的反应性显著下降,但对引起正常疼痛的皮肤刺激如冷、热、拧捏等仍有反应。这些结果说明, Piezo2 充当了 Merkel 细胞的触觉传感器。Merkel 细胞中 Piezo2 通道可将触觉刺激转化为 Ca^{2+} 动作电位,使得 A_β 传入神经末梢发放慢适应电冲动,启动触觉感受^[18]。此外,特异性敲除 Merkel 细胞中 Piezo2 基因后,细胞应对机械应力的电流发生紊乱。可见 Piezo2 参与调节 Merkel 细胞应对机械刺激的神经终板电流的动态平衡^[19]。

2.3 Piezo2 与疼痛 在探究内皮素-1 诱发的机械性痛觉超敏时发现,向大鼠后爪背部皮内注射 Piezo2 mRNA 反义寡核苷酸序列或其错配寡核苷酸序列 6 h 后,向相同部位注射内皮素-1,伤害性刺激痛觉高敏消失。而鞘内注射相同剂量的反义寡核苷酸并不会减弱伤害性刺激痛觉超敏,这说明 Piezo2 在内皮素-1 诱发的伤害性刺激痛觉超敏中起机械力传导作用。局部外周应用 Piezo2 反义寡核苷酸后,其通过作用于皮肤表达 Piezo2 的细胞(而不是作用于初级传入伤害性感受器),起到减轻伤害性刺激痛觉高敏的作用。此外, Ferrari 等^[20]在实验中发现 Piezo2 通道还在奥沙利铂诱发神经病理性疼痛中发挥作用。静脉应用辛苯聚糖-9 或外周应用

Piezo2 mRNA 反义寡核苷酸可减弱血管内皮细胞功能,减轻奥沙利铂诱发外周神经病理性疼痛大鼠机械性痛觉高敏。Bai 等^[21]在研究肠上皮细胞 Piezo2 表达与内脏痛阈之间的关系时发现,小肠 Piezo2 表达与内脏高敏感性之间没有关联,而结肠 Piezo2 表达与内脏高敏感性呈负相关($r = -0.718, P < 0.01$)。Bron 等^[22]发现炎症机械性痛觉高敏相关物质缓激肽可增强不同表达系统和离体培养老鼠不同大小 DRG 神经元中机械激活 Piezo2 电流。此外,研究表明选择性 Epac1 激动剂 8-pCPT 可使机械门控 Piezo2 电流增强,老鼠感觉神经敏感性增强,痛觉阈值降低^[23]。另外,大量证据表明 5-羟色胺(5-HT)在肠易激综合征内脏高敏中起重要作用,而 Piezo2 在小肠肠嗜铬细胞高度表达,其可感受机械刺激并促进 5-HT 释放^[24]。Vásquez 等^[25]在研究 Merkel 细胞轴突复合体在辣椒素引起的大鼠面部感觉神经元敏化中的作用时发现,注射辣椒素后出现的急性疼痛行为在大鼠触须毛囊 Piezo2 敲除后显著减弱。这说明, Merkel 细胞轴突复合体可能与多种炎症和慢性神经病理性疼痛状态下的触诱发痛有关, Merkel 细胞中的 Piezo2 或许可以作为新型镇痛剂的作用靶点。

2.4 Piezo2 与疾病 Piezo2 突变与多种遗传性疾病有关。Gordon 综合征(GS)是一种罕见的常染色体显性遗传病,表现为肌肉关节功能不全,上下肢挛缩,马蹄内翻足,先天性指屈曲,腭裂。Mcmillin 等^[26]通过对患有该病的家族成员进行调查,发现 12 个患病家族成员中有 10 例伴有 Piezo2 突变,而其中 9 例有相同的错义突变 c. 8057G > A (p. Arg2686 His)。且腭裂与 c. 8057G > A 突变密切相关。因此, Piezo2 杂合突变被认为是引起 GS 的主要原因。Coste 等^[27]发现 Piezo2 功能获得性突变也存在于 Marden-Walker 综合征(MWS),即 5 型远端关节挛缩病人。此外, Piezo2 双等位基因缺失会引起肌肉萎缩、围生期呼吸窘迫、关节挛缩和脊柱侧突^[28]。研究发现,绝大部分致病性 Piezo2 突变是其高度保守 C 末端结构域氨基酸发生改变, c. 8057G > A 突变引起 2686 位点氨基酸被组氨酸取代(p. Arg2686 His)。此外,有报道称某些 MWS 病人相同位点氨基酸被半胱氨酸取代(p. Arg2686 Cys)^[29]。但这些错义突变对蛋白质功能的影响仍不清楚。

此外, Piezo2 还与肿瘤血管生成和高渗透性有关。Yang 等^[30]将 scrambled shRNA 或 Piezo2 shRNA 转染的 GL261 脑胶质瘤细胞注射到裸鼠右侧背部皮下,发现 Piezo2 shRNA 转染细胞中 Piezo2 表达

显著减少。肿瘤接种 2 周后, Piezo2 shRNA 转染组小鼠肿瘤体积显著缩小。通过标记肿瘤组织中细胞核增殖抗原 ki67 和 DNA 断裂的原位末端标记法 (TUNEL 检测法) 发现敲除 Piezo2 使增殖中的 ki67 阳性细胞显著减少, TUNEL 阳性凋亡细胞增多。这些结果说明, 敲除 Piezo2 可促进肿瘤细胞死亡、抑制肿瘤细胞增殖, 从而抑制肿瘤生长。敲除肿瘤血管内皮细胞 Piezo2 后, 肿瘤血管密度降低, 血管泄露减少。研究发现, 敲除 Piezo2 后, 人脐静脉内皮细胞 (HUVEC_s) 存活、增殖、迁移能力以及肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力均显著下降。这说明敲除 Piezo2 会影响内皮细胞和肿瘤细胞功能。敲除 Piezo2 还可减少血管内皮生长因子 (VEGF) 或白细胞介素-1 β (IL-1 β) 介导的病理性血管生成、血管泄露, 并可使胞内 Ca²⁺ 改变, Wnt11/ β -catenin 信号下调, 内皮细胞血管生成活动发生改变。

3 展望

综上所述, 随着对 Piezo2 在肿瘤血管生成中作用的深入研究, Piezo2 很可能成为抗肿瘤治疗的新靶点。另一方面, Piezo2 参与神经病理性疼痛、触诱发痛等多种疼痛相关过程, 阻断 Piezo2 可使疼痛得到缓解, 这为新型止痛药的研究提供了新思路。尽管如此, 关于该通道的很多问题仍有待解决, 如该通道是如何感受机械刺激并开放的、它在不同感觉和非感觉组织中起到怎样的作用等。Piezo2 是离子通道领域的一新发现, 其更多功能还有待进一步发现。

参考文献

- [1] 李娟, 林宏城, 任东林. Piezos 机械敏感性离子通道在直肠中的表达 [J]. 广东医学, 2015, 36 (21): 3359-3361.
- [2] 康婷, 黄世友, 李鹏, 等. Piezos 离子通道在大鼠牙周组织中表达的实验研究 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2014, 24 (5): 269-273.
- [3] BRON R, WOOD RJ, BROCK JA, et al. Piezo2 expression in corneal afferent neurons [J]. J Comp Neurol, 2014, 522 (13): 2967-2979.
- [4] NONOMURA K, WOO SH, CHANG RB, et al. Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea [J]. Nature, 2017, 541 (7636): 176-181.
- [5] WANG F, KNUTSON K, ALCAINO C, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo2 is important for enterochromaffin cell response to mechanical forces [J]. J Physiol (Lond), 2017, 595 (1): 79-91.
- [6] 白涛, 钱伟, 汪欢, 等. piezo2 蛋白的生物信息学分析及其在肠道中的表达 [J]. 重庆医学, 2016, 45 (15): 2040-2047.
- [7] DUBIN AE, SCHMIDT M, MATHUR J, et al. Inflammatory signals enhance piezo2-mediated mechanosensitive currents [J]. Cell Rep, 2012, 2 (3): 511-517.
- [8] JIA Z, IKEDA R, LING J, et al. GTP-dependent run-up of Piezo2-type mechanically activated currents in rat dorsal root ganglion neurons [J]. Mol Brain, 2013, 6: 57.
- [9] JIA Z, IKEDA R, LING J, et al. Regulation of Piezo2 mechanotransduction by static plasma membrane tension in primary afferent neurons [J]. J Biol Chem, 2016, 291 (17): 9087-9104.
- [10] BAGRIANTSEV SN, GRACHEVA EO, GALLAGHER PG. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (46): 31673-31681.
- [11] BORBIRO I, BADHEKA D, ROHACS T. Activation of TRPV1 channels inhibits mechanosensitive Piezo channel activity by depleting membrane phosphoinositides [J]. Sci Signal, 2015, 8 (363): ra15.
- [12] VOLKERS L, MECHIOUKHI Y, COSTE B. Piezo channels: from structure to function [J]. Pflugers Arch, 2015, 467 (1): 95-99.
- [13] SOATTIN L, FIORE M, GAVAZZO P, et al. The biophysics of piezo1 and piezo2 mechanosensitive channels [J]. Biophys Chem, 2016, 208: 26-33.
- [14] WOO SH, LUKACS V, DE NOOIJ JC, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception [J]. Nat Neurosci, 2015, 18 (12): 1756-1762.
- [15] FLOREZ-PAZ D, BALI KK, KUNER R, et al. A critical role for Piezo2 channels in the mechanotransduction of mouse proprioceptive neurons [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25923.
- [16] MARICICH SM, WELLNITZ SA, NELSON AM, et al. Merkel cells are essential for light-touch responses [J]. Science, 2009, 324 (5934): 1580-1582.
- [17] 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.
- [18] IKEDA R, CHA M, LING J, et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses [J]. Cell, 2014, 157 (3): 664-675.
- [19] 王天宝, 李晓飞, 张海宁, 等. 机械敏感性离子通道的研究进展 [J]. 齐鲁医学杂志, 2016, 31 (3): 373-375.
- [20] FERRARI LF, BOGEN O, GREEN P, et al. Contribution of Piezo2 to endothelium-dependent pain [J]. Mol Pain, 2015, 11: 65.
- [21] BAI T, LI Y, XIA J, et al. Piezo2: a candidate biomarker for visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2017, 23 (3): 453-463.
- [22] BRON R, WOOD RJ, BROCK JA, et al. Piezo2 expression in corneal afferent neurons [J]. J Comp Neurol, 2014, 522 (13): 2967-2979.
- [23] EIJKELKAMP N, LINLEY J E, TORRES J M, et al. A role for piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia [J]. Nat Commun, 2013, 4 (2): 216-219.
- [24] WANG F, AYALA CAA, KNUTSON KR, et al. 179 Mechanosensitive ion channel Piezo2 in mouse enterochromaffin cells is important for pressure-induced secretion from small bowel mucosa [J]. Gastroenterology, 2016, 150 (4): S46.
- [25] VÁSQUEZ V, SCHERRER G, GOODMAN MB. Sensory biology: it takes Piezo2 to tango [J]. Curr Biol, 2014, 24 (12): R566-R569.