

- consumption)[J]. *J Trauma*, 2009, 66(2): 346-352. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181961c35.
- [36] Larson CR, White CE, Spinella PC, et al. Association of shock, coagulopathy, and initial vital signs with massive transfusion in combat casualties[J]. *J Trauma*, 2010, 69(Suppl 1): S26-S32. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e423f4.
- [37] Rainer TH, Ho AM, Yeung JH, et al. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(6): 724-729. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.02.016.
- [38] Joseph B, Khan M, Truitt M, et al. Massive transfusion: the revised assessment of bleeding and transfusion (RABT) score[J]. *World J Surg*, 2018, 42(11): 3560-3567. DOI: 10.1007/s00268-018-4674-y.
- [39] Ageron FX, Coats TJ, Darioli V, et al. Validation of the BATT score for prehospital risk stratification of traumatic haemorrhagic death: usefulness for tranexamic acid treatment criteria[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2021, 29(1): 6. DOI: 10.1186/s13049-020-00827-5.
- [40] Maegele M, Lefering R, Wafaisade A, et al. Revalidation and update of the TASH-score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury[J]. *Vox Sang*, 2011, 100(2): 231-238. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2010.01387.x.
- [41] Ageron FX, Gayet-Ageron A, Steyerberg E, et al. Prognostic model for traumatic death due to bleeding: cross-sectional international study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e026823. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026823.
- [42] Costa A, Carron PN, Zingg T, et al. Early identification of bleeding in trauma patients: external validation of traumatic bleeding scores in the Swiss trauma registry[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 296. DOI: 10.1186/s13054-022-04178-8.

(收稿日期: 2023-12-31)

(本文编辑: 姜宇婷)

机械门控阳离子通道 Piezo1 与急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征研究进展

杨家豪¹ 钱风华² 陈雯² 孙旗¹ 姜旭升² 丁纯蕾¹ 沈梦雯¹

¹上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院急诊医学科, 上海 200437; ²上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院老年医学科, 上海 200437

通信作者: 沈梦雯, Email: hupo_58@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(82304933); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(202140202); 上海中医药大学预算内科研项目(2021LK096)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.01.023

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是以弥漫性肺部炎症和肺毛细血管通透性增高为特征的临床综合征, 严重时可能造成急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) [1]。ALI/ARDS 的发病机制相对复杂, 其病理生理涉及全身多器官的相互作用、炎症反应、氧化应激、潮气量过度扩张、再灌注损伤等, 迄今为止仍缺少有效的防治手段 [2-3]。

Piezo1 是一种广泛分布于人体组织中的机械敏感离子通道。在心血管、泌尿和免疫系统及呼吸系统中均发挥着重要作用 [4]。作为非选择性 Ca^{2+} 通道, 其对细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节影响着各类蛋白的表达及活性, 从而对不同细胞的功能产生影响 [5-6]。在既往动物实验中, 已证明 Piezo1 在肺组织细胞中高表达 [7]; 临床上, Piezo1 与 ALI/ARDS、肺水肿、肺动脉高压等呼吸系统疾病密切相关 [8-9]。本文旨在综述国内外相关研究, 总结 Piezo1 的发现、构成、特质, 探讨 Piezo1 在 ALI/ARDS 病程中与炎症反应、氧化应激、内皮屏障功能、细胞死亡、机械通气状态的相关作用, 为

调控 Piezo1 的适度表达改善 ALI/ARDS 提供新思路。

1 Piezo1 的发现、结构及功能

生物体的生存依赖于对自然界物理和化学信号的反应。在细胞层面同样如此, 大量不同的蛋白, 包括骨架蛋白、黏附相关因子、G 蛋白偶连受体、以及离子通道蛋白共同调节着细胞对机械力的感觉和反应, Piezo1 即归属于机械敏感离子通道蛋白中的一类 [10-12], Piezo1 于 2010 年首次被确定为小鼠神经母细胞瘤细胞系 N2a 机械激活电流的离子通道。在结构上, 它与其同族蛋白 Piezo2 类似, 同为同源三聚体结构, 从顶端向下类似于“螺旋桨”或“三旋翼”, 中心构成孔道允许离子通过, 在中轴顶部有一细胞外“帽”结构域 [13-15]。Piezo1 主要分布于内皮细胞, 成纤维细胞、血管平滑肌, 在压力刺激和剪切应力的作用下可介导 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等阳离子内流 [16-17], 其对 Ca^{2+} 内流的调节是介导机械传导的关键 [18]。

在过去的研究中, Piezo1 与心血管系统中的疾病密切

相关,如房颤、心衰、动脉粥样硬化、血栓形成等^[19]。呼吸系统与心血管系统密切配合,调节着血液循环^[9]。但肺循环与体循环不同,其将全部的心输出量均用于气体交换,肺不断受到血液动力学和呼吸力学、静水压力、血流压力和循环收缩的刺激。肺内皮细胞和肺上皮细胞由于肺泡膨胀而长期暴露于周期性的机械拉伸中,分布于肺泡内皮细胞上的 Piezo1 便在肺内动脉血管张力的刺激下发挥作用^[4]。

2 Piezo1 与 ALI/ARDS

2.1 Piezo1 与炎症反应

直接引起 ALI/ARDS 的最常见原因是炎症反应。ALI/ARDS 以弥漫性肺泡损伤为特点,损伤催动中性粒细胞的迁移,与肺泡巨噬细胞、血小板及其他炎症细胞共同产生多种促炎因子,这些因子将加重炎症反应^[20]。骨髓来源的巨噬细胞显示出 Piezo1 的高表达性,对循环静水压的变化产生反应,驱动上调内皮素-1 的转录从而稳定缺氧诱导因子,进而促进和延长炎症反应的进程。同时浸润的单核细胞也能对循环静水压作出反应,募集中性粒细胞并通过内皮素-1 清除病原体^[21]。敲除 Piezo1 的小鼠巨噬细胞显示出对炎症的抑制和伤口愈合的增加。抑制 Piezo1 的表达会降低促炎细胞因子产生, Piezo1 通过调节 NF- κ B 和促炎标志物,包括肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 和白介素 (interleukin, IL)-6 来增强炎症反应^[22-23]。

此外在 TLR 信号通路中发现当巨噬细胞在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或感染情况下能够使 Piezo1 活化,导致 Ca^{2+} 内流以激活 Hippo 信号通路关键激酶 Mst1/2,进而激活 Rac 家族蛋白,加强巨噬细胞的吞噬及清除细菌能力^[24]。另外,在树突状细胞上表达的 Piezo1 能够同时对机械应力和炎症刺激做出反应,改变炎症因子释放水平,决定免疫应答结局^[25]。近期的一项实验中还发现, Piezo1 的表达能通过选择性抑制 Treg 细胞,增强免疫反应清除病原体^[26]。

上述研究表明, Piezo1 在机械应力、脂多糖诱导或感染情况下都能被不同程度的激活,其表达水平的高低影响巨噬细胞及促炎因子释放水平,调节炎症反应程度与清除病原体能力。所以 Piezo1 适当的表达或许有助于病原体的清除,进而避免“炎症风暴”的进一步发生,改善 ALI/ARDS。

2.2 Piezo1 与氧化应激

氧化应激表现为氧化剂 (reactive oxygen species, ROS) 的异常产生与抗氧化防御的受损,可导致细胞损伤,引发炎症细胞介导的促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等的积累^[27]。氧化应激增加的特征是氧化剂和抗氧化剂之间的不平衡且偏向于氧化剂,是 ALI/ARDS 发病机制的主要因素之一^[28]。

Piezo1 在调节氧化应激上也发挥着作用。在椎间盘变性模型中,髓核细胞上的 Piezo1 在机械力的作用下被激活,增加细胞内 ROS 的水平以及 GRP78 和 CHOP 的表达导致氧化应激的加重^[29]。在对乙酰氨基酚诱导的急性肝衰竭动物模型中,使用 Piezo1 激动剂激活 Piezo1 会导致抗氧化调节因子 Nrf2 的积累并上调其靶基因的表达,从而减少 ROS 的产生抑制氧化应激^[30]。

Piezo1 在不同细胞中发挥着不同氧化应激作用,其在肺内表达水平的高低对氧化应激的影响,以及其在不同条件下是否存在双向调节作用,目前尚缺乏直接证据,亟待进一步研究。

2.3 Piezo1 与肺内皮细胞屏障

肺内皮细胞屏障功能障碍导致的肺血管渗透性增加是 ARDS/ALI 的主要病理特征^[31-32]。细胞紧密连接在维持正常屏障功能中扮演着重要的作用。研究发现 Piezo1 与细胞紧密连接的稳定存在着一定的联系。细胞紧密连接存在于细胞接触的最顶端区域,由胞质蛋白 (紧密连接蛋白 ZO-1、ZO-2、ZO-3) 和跨膜蛋白 (紧密连接蛋白 claudin、闭合蛋白 occludin、连接黏附分子) 组成^[33],这些蛋白质的破坏与肺内皮细胞屏障功能相关^[34]。既往实验已经证实,适度的激活 ROCK1/2 有助于细胞紧密连接蛋白的形成及完整性,但在炎症等病理状态下过度激活的 ROCK1/2 反而会使细胞紧密连接受到破坏^[35]。一项最新的实验发现, claudin-1 表达的稳定性需要依赖 ROCK1/2 的活性的维持;而 Piezo1 的表达能够通过 ROCK1/2 通路负调节 claudin-1 的表达从而影响细胞紧密连接导致细胞屏障功能的破坏^[36]。在敲除 Piezo1 的小鼠中,升高肺微血管压力引起的渗漏和水肿较正常小鼠明显减少,进一步研究发现 Piezo1 促进了内皮黏附连接蛋白钙黏蛋白 (VE-cadherin) 的分解而造成细胞屏障的破坏^[37]。另外, Piezo1 会与囊性纤维化跨膜传导调节蛋白相互作用并增强功能,后者的功能障碍会加重肺内皮细胞屏障的衰竭并抑制血管的修复与生成^[38]。

以上研究表明, Piezo1 在维持肺内皮细胞屏障功能上有着重要作用。不仅能通过 ROCK1/2 通路调节 claudin-1 的表达,也能通过调节 VE-cadherin 的分解对细胞屏障造成破坏,还能与囊性纤维化跨膜传导调节蛋白相互作用抑制肺内皮细胞屏障的衰竭。使 Piezo1 适度表达以维持细胞屏障的稳定或可改善 ALI/ARDS 的肺血管渗漏状态。

2.4 Piezo1 与细胞死亡

2.4.1 Piezo1 与细胞凋亡 通过对细胞凋亡的调节,能够减轻肺损伤程度^[39]。II 型肺泡细胞的合成、分泌、再利用表面活性物质能力在抑制 ALI/ARDS 发生发展上发挥着重要作用^[40]。在 LPS 诱导的肺损伤小鼠模型上,抑制 II 型

肺泡细胞的凋亡能明显提高小鼠存活率^[41]。通过机械敏感 Ca^{2+} 通道介导的 Ca^{2+} 稳态丧失将会导致细胞凋亡, Piezo1 作为机械敏感 Ca^{2+} 通道中的一员, 也调节着细胞凋亡^[42]。在一项实验中发现, Piezo1 在 II 型肺泡细胞中表达, 在 ALI/ARDS 过程中的机械拉伸诱导 Piezo1 激活, 造成细胞内 Ca^{2+} 的增加诱导 II 型肺泡细胞凋亡, 最终导致 ALI/ARDS 的加重, 这可能与 B 淋巴细胞瘤 -2 基因通路相关^[43]。

2.4.2 Piezo1 与铁死亡

铁死亡与 ALI/ARDS 的发生密切相关^[44]。铁死亡是一种不同于细胞凋亡、自噬等的一种依赖铁和脂质过氧化物的细胞死亡形式^[45-46]。在缺血 - 再灌注诱导的 ALI 小鼠上使用铁蛋白酶抑制剂能够减轻其肺损伤的程度^[47]。同样由 LPS 和分枝杆菌引起的 ALI 小鼠上使用铁死亡抑制剂 (Ferrostatin-1) 也能减轻肺损伤的程度^[48-49]。除此之外铜绿假单胞菌作为医院感染的重要病原体能通过激活脂氧酶 (lipoxygenase, pLOXA) 氧化磷脂酰乙醇胺导致铁死亡引起肺炎^[50-51]。近期的研究中发现机械应力和铁死亡密切相关, 其中 Piezo1 便扮演着重要的角色。在机械应力的作用下 Piezo1 被激活使得 Ca^{2+} 内流增多而损害谷胱甘肽, 进而抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 的功能从而诱导细胞的铁死亡, 其特征是线粒体功能紊乱和氧化应激的加剧^[52-53]。放射性肺损伤中铁死亡起着至关重要的作用, 研究发现在经过电离辐射后, Piezo1 在肺内皮细胞中的表达增多而激活 Ca^{2+} /钙蛋白酶信号传导, 造成钙黏蛋白裂解最终促进铁死亡加重肺损伤^[54]。

Piezo1 以复杂多样的机制介导着细胞凋亡与铁死亡。因此在 ALI/ARDS 患者中, 抑制 Piezo1 的表达, 减少 II 型肺泡细胞损伤, 钙黏蛋白裂解, 有助于 ALI/ARDS 患者的康复。

2.5 Piezo1 与机械通气

ALI/ARDS 约占重症监护室入院人数的 10%, 占机械通气患者的 23%, 重症患者的病死率高达 45%^[55]。虽然机械通气是 ALI/ARDS 不可或缺的治疗措施, 但它造成的过度拉伸会损伤肺上皮细胞并加剧先前存在的肺损伤^[56-57]。另外, 机械通气导致的高拉伸调节气道平滑肌细胞的 Piezo1-整合素信号会促进平滑肌细胞表型转换并激活内质网应激, 加重肺泡炎性反应与通透性^[58]。长期的机械通气会导致肺上皮细胞重构发生紊乱进而引起 ARDS 相关肺纤维化, 其发病机制与 Piezo1 密切相关^[59]。上皮间充质转化是肺纤维化的基础, Piezo1 在机械拉伸的激活下介导腺嘌呤核苷三磷酸的释放增强上皮间充质转化从而加重肺纤维化^[60]。在另一项实验中, 高潮气量机械通气下被过度拉伸的细胞对 Piezo1 的表达增加。抑制 Piezo1 的表达能显著拮抗 ROCK1/RhOA 的表达从而减轻机械通气诱导的肺损伤程度, 并提高机械通气诱导 ALI/ARDS 小鼠模型的 7 d 存活率^[61]。

以上研究表明, 抑制 Piezo1 的表达或可抑制机械通气诱导的肺损伤以及减轻 ARDS 相关肺纤维化的程度。

3 结语与展望

Piezo1 在机体内分布广泛, 调节机制复杂且具有双向性, Piezo1 在 ALI/ARDS 发生、发展、控制中起着复杂多样的作用, 其现阶段研究进展和机遇在于: (1) Piezo1 的适度表达, 有利于多种因子的募集, 进而减轻 ALI/ARDS 时的炎症反应, 控制氧化应激; 同时, 调控细胞紧密连接, 发挥稳定肺内皮细胞屏障的作用; (2) Piezo1 的过表达会加重细胞死亡, 加重机械通气下的肺损伤; (3) 尽管已有十分丰富的研究成果, 但是多停留在基础研究层面, 临床研究十分有限, 缺乏临床可观察的直接或间接指标可能是限制其临床应用的因素之一; (4) 同时, 也是因为评价手段的限制, Piezo1 的调节剂开发尚属于初步阶段, 其特异性和安全性仍需进一步评估; (5) 基于 Piezo1 的适度 and 过度作用表现, 仍需要更多的研究来探索其不同表达水平对机体产生的影响, 为更有针对性的 ALI/ARDS 治疗、组织器官保护、干预与中止干预节点提供依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

本文思维导图请登陆中华急诊网 (www.cem.org.cn) 浏览 (Html 格式全文)

参 考 文 献

- [1] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 37-47. DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS.
- [2] Muzaaheed, Alzahrani FM, Sattar Shaikh S. Acinetobacter baumannii infection in transfusion dependent thalassemia patients with sepsis[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 2351037. DOI: 10.1155/2017/2351037.
- [3] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2021, 398(10300): 622-637. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
- [4] Lai A, Cox CD, Chandra Sekar N, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies[J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2022, 97(2): 604-614. DOI: 10.1111/brv.12814.
- [5] Zheng SL, Wang XW, Zhao D, et al. Calcium homeostasis and cancer: insights from endoplasmic reticulum-centered organelle communications[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(4): 312-323. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.07.004.
- [6] Eisner D, Neher E, Taschenberger H, et al. Physiology of intracellular calcium buffering[J]. Physiol Rev, 2023, 103(4): 2767-2845. DOI: 10.1152/physrev.00042.2022.
- [7] Wang ZY, Chen JY, Babicheva A, et al. Endothelial upregulation of

- mechanosensitive channel Piezo1 in pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(6): C1010-C1027. DOI: 10.1152/ajpcell.00147.2021.
- [8] 周能, 张实, 李涵, 等. Piezo1 在肺部疾病的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(10): 1597-1601. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.10.030.
- [9] 蒋诗音, 蒋永亮. Piezo1 在呼吸系统疾病中的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(2): 280-284. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2024.02.022.
- [10] Martino F, Perestrelo AR, Vinarský V, et al. Cellular mechanotransduction: from tension to function[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 824. DOI: 10.3389/fphys.2018.00824.
- [11] Scholz N, Monk KR, Kittel RJ, et al. Adhesion GPCRs as a putative class of metabotropic mechanosensors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2016, 234: 221-247. DOI: 10.1007/978-3-319-41523-9_10.
- [12] Xu J, Mathur J, Vessières E, et al. GPR68 senses flow and is essential for vascular physiology[J]. *Cell*, 2018, 173(3): 762-775.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.076.
- [13] 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. DOI: 10.1126/science.1193270.
- [14] Saotome K, Murthy SE, Kefauver JM, et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 481-486. DOI: 10.1038/nature25453.
- [15] Zhao QC, Zhou H, Li XM, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel: a three-bladed propeller-like structure and a lever-like mechanogating mechanism[J]. *FEBS J*, 2019, 286(13): 2461-2470. DOI: 10.1111/febs.14711.
- [16] Huang JY, Zhang K, Du RL, et al. The Janus-faced role of Piezo1 in cardiovascular health under mechanical stimulation[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(5): 1956-1968. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.08.015.
- [17] 蔡泳江, 郑燕湘, 王梓帆, 等. Piezo1 通道激活促进大鼠冠脉平滑肌细胞内钙浓度升高的机制研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(1): 9-17. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2024.01.002.
- [18] Sugimoto A, Iwata K, Kurogoushi R, et al. C-terminus of PIEZO1 governs Ca²⁺ influx and intracellular ERK1/2 signaling pathway in mechanotransduction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 682: 39-45. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.09.080.
- [19] 陈翠, 申锷. 机械敏感性离子通道 Piezo1 在循环系统疾病中的研究进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(6): 597-601. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2022.06.020.
- [20] Mokra D. Acute lung injury - from pathophysiology to treatment[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 3): S353-S366. DOI: 10.33549/physiolres.934602.
- [21] Solis AG, Bielecki P, Steach HR, et al. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity[J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 69-74. DOI: 10.1038/s41586-019-1485-8.
- [22] Wang YX, Zhang ZY, Yang QL, et al. Immunoregulatory role of the mechanosensitive ion channel Piezo1 in inflammation and cancer[J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 213. DOI: 10.3390/molecules28010213.
- [23] 张亚宁, 张艺靡. 机械应力对巨噬细胞的功能调节作用及机制 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(5): 1010-1022. DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0260.
- [24] Geng J, Shi YR, Zhang JJ, et al. TLR4 signalling via Piezo1 engages and enhances the macrophage mediated host response during bacterial infection[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3519. DOI: 10.1038/s41467-021-23683-y.
- [25] 张智媛, 王悦心, 刘光伟. 离子通道 Piezo1 调控肿瘤免疫的研究进展 [J]. *北京师范大学学报 (自然科学版)*, 2023, 59(4): 537-541. DOI: 10.12202/j.0476-0301.2023128.
- [26] Jairaman A, Othy S, Dynes JL, et al. Piezo1 channels restrain regulatory T cells but are dispensable for effector CD4⁺ T cell responses[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(28): eabg5859. DOI: 10.1126/sciadv.abg5859.
- [27] Forman HJ, Zhang HQ. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.
- [28] Dhlamini Q, Wang W, Feng GF, et al. FGF1 alleviates LPS-induced acute lung injury via suppression of inflammation and oxidative stress[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 73. DOI: 10.1186/s10020-022-00502-8.
- [29] Wang BJ, Ke WC, Wang K, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo1 activated by matrix stiffness regulates oxidative stress-induced senescence and apoptosis in human intervertebral disc degeneration[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8884922. DOI: 10.1155/2021/8884922.
- [30] Wang QM, Peng XY, Chen YF, et al. Piezo1 alleviates acetaminophen-induced acute liver injury by activating Nrf2 and reducing mitochondrial reactive oxygen species[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 652: 88-94. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.02.043.
- [31] Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability[J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(1): 279-367. DOI: 10.1152/physrev.00012.2005.
- [32] Jiang JY, Huang K, Xu SQ, et al. Targeting NOX4 alleviates sepsis-induced acute lung injury via attenuation of redox-sensitive activation of CaMKII/ERK1/2/MLCK and endothelial cell barrier dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101638. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101638.
- [33] Otani T, Furuse M. Tight Junction Structure and Function Revisited [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10): 805-817. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.08.004.
- [34] Lin X, Barravecchia M, Kothari P, et al. β 1-Na(+), K(+)-ATPase gene therapy upregulates tight junctions to rescue lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Gene Ther*, 2016, 23(6): 489-499. DOI: 10.1038/gt.2016.19.
- [35] Kwon J, Kim NH, Choi I. ROCK activity regulates functional tight junction assembly during blastocyst formation in porcine parthenogenetic embryos[J]. *PeerJ*, 2016, 4: e1914. DOI: 10.7717/peerj.1914.

- [36] Jiang YD, Song J, Xu Y, et al. Piezo1 regulates intestinal epithelial function by affecting the tight junction protein claudin-1 via the ROCK pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 275: 119254. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119254.
- [37] Friedrich EE, Hong ZG, Xiong SQ, et al. Endothelial cell Piezo1 mediates pressure-induced lung vascular hyperpermeability via disruption of adherens junctions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(26): 12980-12985. DOI: 10.1073/pnas.1902165116.
- [38] Amoakon JP, Lee J, Liyanage P, et al. Defective CFTR modulates mechanosensitive channels TRPV4 and PIEZO1 and drives endothelial barrier failure[J]. *iScience*, 2024, 27(9): 110703. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110703.
- [39] Lai WY, Wang JW, Huang BT, et al. A novel TNF- α -targeting aptamer for TNF- α -mediated acute lung injury and acute liver failure[J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1741-1751. DOI: 10.7150/thno.30972.
- [40] Du YZ, Zhu PJ, Wang X, et al. Pirfenidone alleviates lipopolysaccharide-induced lung injury by accentuating BAP31 regulation of ER stress and mitochondrial injury[J]. *J Autoimmun*, 2020, 112: 102464. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102464.
- [41] Luo X, Lin B, Gao YG, et al. Genipin attenuates mitochondrial-dependent apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and inflammation via the PI3K/AKT pathway in acute lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105842. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105842.
- [42] Kim YJ, Hyun J. Mechanosensitive ion channels in apoptosis and ferroptosis: focusing on the role of Piezo1[J]. *BMB Rep*, 2023, 56(2): 145-152. DOI: 10.5483/BMBRep.2023-0002.
- [43] Liang GP, Xu J, Cao LL, et al. Piezo1 induced apoptosis of type II pneumocytes during ARDS[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 118. DOI: 10.1186/s12931-019-1083-1.
- [44] 周思江, 宁宗. 铁死亡在急性肺损伤中的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(3): 367-371, 379. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0186.
- [45] Chen X, Li JB, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081. DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918.
- [46] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [47] Li YC, Cao YM, Xiao J, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2635-2650. DOI: 10.1038/s41418-020-0528-x.
- [48] Amaral EP, Costa DL, Namasivayam S, et al. A major role for ferroptosis in Mycobacterium tuberculosis-induced cell death and tissue necrosis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(3): 556-570. DOI: 10.1084/jem.20181776.
- [49] Liu PF, Feng YT, Li HW, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 10. DOI: 10.1186/s11658-020-00205-0.
- [50] Dar HH, Tyurina YY, Mikulska-Ruminska K, et al. Pseudomonas aeruginosa utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4639-4653. DOI: 10.1172/JCI99490.
- [51] Deshpande R, Zou CB. Pseudomonas aeruginosa induced cell death in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5356. DOI: 10.3390/ijms21155356.
- [52] Wang SY, Li WW, Zhang PF, et al. Mechanical overloading induces GPX4-regulated chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis via Piezo1 channel facilitated calcium influx[J]. *J Adv Res*, 2022, 41: 63-75. DOI: 10.1016/j.jare.2022.01.004.
- [53] Hirata Y, Cai RQ, Volchuk A, et al. Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis[J]. *Curr Biol*, 2023, 33(7): 1282-1294.e5. DOI: 10.1016/j.cub.2023.02.060.
- [54] Guo XW, Zhang H, Huang JQ, et al. PIEZO1 ion channel mediates ionizing radiation-induced pulmonary endothelial cell ferroptosis via Ca²⁺/calpain/VE-cadherin signaling[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 725274. DOI: 10.3389/fmolb.2021.725274.
- [55] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [56] Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(14): 286. DOI: 10.21037/atm.2017.07.08.
- [57] Battaglini D, Iavarone IG, Robba C, et al. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: current status and future perspectives[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2023, 20(11): 905-917. DOI: 10.1080/17434440.2023.2255521.
- [58] 罗明志, 张向荣, 孙长雨, 等. 机械通气诱导气道塌陷中气道平滑肌细胞力学行为异常的研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2024, 39(5): 998-1004. DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.05.029.
- [59] Yang JT, Pan X, Wang L, et al. Alveolar cells under mechanical stressed niche: critical contributors to pulmonary fibrosis[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 95. DOI: 10.1186/s10020-020-00223-w.
- [60] Fang XZ, Li M, Wang YX, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo1 mediates mechanical ventilation-exacerbated ARDS-associated pulmonary fibrosis[J]. *J Adv Res*, 2023, 53: 175-186. DOI: 10.1016/j.jare.2022.12.006.
- [61] Zhang Y, Jiang LL, Huang TF, et al. Mechanosensitive cation channel Piezo1 contributes to ventilator-induced lung injury by activating RhoA/ROCK1 in rats[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 250. DOI: 10.1186/s12931-021-01844-3.

(收稿日期: 2024-03-06)

(本文编辑: 姜宇婷)