

机械敏感性离子通道 Piezo1 在免疫细胞和胰腺炎中的研究进展

刘如娟¹ 王铮² 文礼¹ 曹锋³

¹中国医学科学院北京协和医院临床医学研究所生物标志物研究平台, 北京 100073;

²西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 西安 710061; ³首都医科大学宣武医院普通外科, 北京 100053

通信作者: 文礼, Email: wenli7007@gmail.com

【摘要】 Piezo1 作为机械敏感性离子通道, 在多种免疫细胞中均表达且通过响应机械信号介导钙离子内流, 在机体免疫反应中发挥重要调控作用。胰腺实质细胞对机械应力具有高敏感性, Piezo1 能响应胰腺炎病因及病情进展过程中的机械刺激, 引起胰腺实质细胞或胰腺星状细胞钙离子内流并参与调控胰腺炎相关病理学改变。笔者总结近年来 Piezo1 在各类免疫细胞和急、慢性胰腺炎中作用及调控机制的最新研究进展, 并对免疫细胞 Piezo1 在急、慢性胰腺炎中的作用进行讨论, 以期胰腺炎早期预防和治疗提供新策略和新靶点。

【关键词】 胰腺炎; 机械信号; 免疫细胞; 离子通道; Piezo1

基金项目: 中央高水平临床科研专项(2022-PUMCH-E-003); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2023-I2M-3-001); 国家自然科学基金(82122010、82070659); 北京自然科学基金(7242069)

Research progress of mechanosensitive ion channel Piezo1 in immune cells and pancreatitis

Liu Rujuan¹, Wang Zheng², Wen Li¹, Cao Feng³

¹Biomarker Research Platform, Clinical Medical Research Institute, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100073, China; ²Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ³Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wen Li, Email: wenli7007@gmail.com

【Abstract】 As a mechanosensitive ion channel, Piezo1 is expressed in various immune cells and plays an important role in mediating immune response by calcium influx in response to mechanical signals. Pancreatic parenchymal cells are highly sensitive to mechanical stress. Piezo1 can respond to mechanical stimuli during the initiation and development of pancreatitis. The authors summarize the latest research advancements on the role and molecular mechanisms of Piezo1 in various immune cells and pancreatitis in recent years and discuss the potential role of immune cell Piezo1 in acute and chronic pancreatitis, with an attempt to provide new insights for early intervention of pancreatitis.

【Key words】 Pancreatitis; Mechanical signals; Immune cells; Ion channels; Piezo1

Fund programs: Central High Level Clinical Research Special Project (2022-PUMCH-E-003); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2023-I2M-3-001); National Natural Science Foundation of China (82122010, 82070659); Natural Science Foundation of Beijing (7242069)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240411-00201

收稿日期 2024-04-11

引用本文: 刘如娟, 王铮, 文礼, 等. 机械敏感性离子通道 Piezo1 在免疫细胞和胰腺炎中的研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(5): 754-760. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240411-00201.



胰腺炎是发生在胰腺局部的非感染性炎性疾病,发病率和患病率呈逐年上升趋势,患者病死率高,造成较大社会医疗负担^[1]。胰腺炎根据发生发展过程分为急性胰腺炎、复发性急性胰腺炎和慢性胰腺炎等^[2]。在生理或病理状态下,人体细胞持续从外部环境感知物理刺激,并通过将机械信号转换为生化信号响应这些刺激,以此维持细胞内环境稳态,这一响应机制被称为机械转导^[3]。离子通道在机械转导过程中扮演关键传感器角色,具备机械转导功能的离子通道称为机械敏感性离子通道^[4]。Piezo 家族是近年新发现的机械门控离子通道家族,也是第 1 个被证实的脊椎动物机械激活非选择性阳离子通道,在哺乳动物体内具有重要且广泛的生理作用^[5]。Piezo 家族包括 Piezo1 和 Piezo2 2 个亚型,可渗透 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等多种阳离子,其中 Piezo1 对 Ca^{2+} 具有高度选择性^[6-7]。笔者探讨 Piezo1 在不同免疫细胞中的作用及其与胰腺炎的调控关系,旨在为进一步探究 Piezo1 在胰腺炎中的作用及机制提供新思路,并为胰腺炎的早期预防和治疗提供新策略和新靶点。

一、急、慢性胰腺炎发生发展过程中免疫细胞的参与

急性胰腺炎是消化外科常见急腹症之一,主要病因为继发于胆石症的胰管梗阻、大量饮酒或高脂血症,ERCP 等手术操作也会诱发急性胰腺炎^[8-9]。急性胰腺炎的主要特征为细胞内胰蛋白酶原异常激活,导致胰腺组织自身消化,引起胰腺水肿、出血和坏死等病理性改变^[10]。广泛的胰腺组织损伤和损伤相关分子模式释放并募集免疫细胞浸润到损伤部位启动炎症级联反应,最终引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及其介导的 MODS,是急性胰腺炎患者早期死亡的主要原因^[11-12]。反复发作的急性胰腺炎会导致持续性胰腺慢性炎症、胰腺腺泡萎缩和破坏,最终进展为广泛不可逆的胰腺组织纤维化和慢性胰腺炎^[13]。慢性胰腺炎的发病率和患病率近年来亦呈上升趋势,且反复发作腹痛和胰腺内、外分泌功能不全导致的糖尿病、消化不良等临床表现会严重影响患者生命质量^[14]。有研究结果显示:胰腺星状细胞的异常活化导致胰腺组织反复炎症和坏死,以及细胞外基质过度合成和沉积是慢性胰腺炎的主要发病机制,胰管梗阻导致的压力升高、受损胰腺腺泡细胞或胰腺浸润免疫细胞释放细胞因子可参与促进并维持胰腺星状细胞的异常活化^[15-16]。

免疫细胞在急、慢性胰腺炎的发生发展中发挥重要作用。发生急性胰腺炎时,免疫细胞的浸润和活化程度直接决定胰腺局部坏死及 SIRS 的严重程度;而在慢性胰腺炎中,免疫细胞之间的相互作用及其与胰腺星状细胞的信号传导对持续性慢性炎症和纤维化进程均有重要影响^[17-18]。目前已发现的机械敏感性离子通道包括电导机械敏感性离子通道如 MscL 和 MscS,双孔域钾离子通道家族如 TREK-1、TREK-2 和 TRAAK,以及瞬时受体电位通道如 TRPC1 和 TRPV4 等^[19]。Piezo1 主要在心血管系统、肺、膀胱、皮肤、消化道和胰腺等暴露于压力、流体剪切力的非感觉细胞组织中表达,参与血管形成、血压调节、红细胞体积调节和上皮

细胞稳态等重要生理学过程^[7,9,20-24]。Piezo2 主要在感觉神经元中表达,并参与本体感觉(光)、触觉等过程^[25]。随着对 Piezo1 的研究逐渐深入,其在免疫系统中的调节功能备受关注。研究结果显示:Piezo1 在巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和 T 细胞等多种免疫细胞中表达,并且在调控炎症反应及炎症性疾病中发挥重要作用^[26]。

二、Piezo1 在免疫细胞中的作用

免疫细胞通过响应损伤、感染和恶性肿瘤等病理状态下的环境改变,发挥免疫调节作用以维持机体稳态。在此过程中,机械信号与生化信号对免疫细胞的功能活化具有同等重要性^[27]。免疫细胞可通过细胞黏附分子(整合素、选择素和钙黏蛋白)T/B 细胞受体和机械敏感性离子通道等传感器感知机械信号^[28]。近年来, Piezo1 在免疫细胞中的作用研究取得重要进展。

(一)巨噬细胞

巨噬细胞是固有免疫反应中的关键细胞,在感染期间发挥清除病原体的宿主防御功能,在急、慢性炎症性疾病中扮演重要角色。Manohar 等^[29]采用飞行时间质谱检测发现一类胰腺炎病程发展中独特的单核/巨噬细胞亚群,在急性胰腺炎病程恢复过程中呈动态变化,并随疾病进展表达促炎或抗炎细胞因子,参与调控急性炎症反应和组织损伤修复。急性胰腺炎中 M1 型巨噬细胞可通过运输包裹炎性线粒体的细胞外囊泡,诱导胰腺 β 细胞损伤,这可能是部分急性胰腺炎患者治愈后发展为糖尿病的原因。而采用 F4/80 抗体修饰的脂肪干细胞释放的细胞外囊泡靶向巨噬细胞,可抑制 M1 型极化以及减轻急性胰腺炎的炎症反应^[30]。M2 型巨噬细胞通过与胰腺星状细胞发生信号转导从而影响胰腺纤维化进展^[31]。

Piezo1 在巨噬细胞的机械转导中发挥重要作用。Atcha 等^[32]对巨噬细胞机械敏感性离子通道进行评估,结果显示: Piezo1 的转录水平最高。细胞外基质的刚度增加可上调巨噬细胞中 Piezo1 的表达,并激活 Piezo1 导致 Ca^{2+} 内流,同时增强肌动蛋白的聚合,形成正反馈机制以驱动巨噬细胞的活化。在 IFN- γ 和脂多糖的作用下, Piezo1 的激活通过介导 Ca^{2+} 内流增强核因子 κB 的磷酸化水平,上调诱导型一氧化氮合酶、TNF- α 和 IL-6 的表达,促使巨噬细胞向 M1 型极化,加剧炎症反应^[32]。同时, Piezo1 的激活可抑制 IL-4 和 IL-13 刺激下 STAT6 的磷酸化并下调 ARG1 等 M2 型巨噬细胞标志物的表达,从而抑制伤口愈合反应^[32]。发生微生物感染时, Piezo1 的激活对于巨噬细胞发挥宿主防御功能十分重要。动物实验结果显示:细菌感染或脂多糖刺激触发 Piezo1 和 Toll 样受体 4 复合物的组装,并通过 Piezo1 介导的 Ca^{2+} 内流激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CAMK II)-哺乳动物 Ste20 样蛋白激酶 1/2-Rac 信号轴以调节细胞骨架重排,从而增强巨噬细胞的吞噬功能和活性氧的产生来清除细菌,减轻盲肠结扎穿刺诱导的化脓性腹膜炎小鼠的细菌感染,提高小鼠存活率^[33]。但 Aykut 等^[34]的研究结果显示:髓系

细胞特异性敲除 Piezo1 可通过减轻菌血症和降低促炎因子水平以保护盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症小鼠。在机制上, Piezo1 通过上调组蛋白去乙酰化酶 2 介导视网膜母细胞瘤基因 Rb1 的沉默, 导致髓系来源抑制细胞增殖, 从而抑制对细菌感染的免疫调控, 同时肿瘤间质内压力升高可激活 Piezo1 导致髓系来源抑制细胞增殖, 抑制肿瘤免疫微环境中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞活化, 从而促进肿瘤进展^[34]。在小鼠后肢缺血模型中, 缺血组织硬度逐渐增加, 刺激组织中巨噬细胞 Piezo1 表达上调和激活, 从而触发 Ca²⁺ 内流, 通过 CaMKII/ETS 原癌基因 1 信号通路, 导致成纤维细胞生长因子-2 转录和蛋白水平下调, 影响血管生成加剧了缺血表现^[35]。

除细胞外基质刚度外, 压力、流体剪切力和拉伸等机械刺激同样可促进 Piezo1 的表达和激活。肺中的巨噬细胞和单核细胞受到类似于周期性静水压力的刺激, 通过 Piezo1 上调促炎基因 (Il1b、Cxcl10 和 Ptgs2 等), 驱动促炎反应^[36]。在此过程中, Piezo1 引发的 Ca²⁺ 内流驱动激活蛋白-1 和内皮素-1 转录, 导致缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 α) 的稳定积累, 从而促进并维持炎症反应^[36]。通过上述机制, 巨噬细胞 Piezo1 的激活在铜绿假单胞菌感染的小鼠肺炎模型中推动中性粒细胞的募集以及对病原体的清除, 发挥保护作用, 但在博来霉素诱导的肺纤维化模型中却加剧 Ashcroft 评分表征的肺纤维程度^[36]。巨噬细胞中 Piezo1 在肺的不同类型疾病中表现出两面性作用, 一方面可能是激活 Piezo1 的机械刺激不同导致作用机制的差异, 另一方面则表明 Piezo1 是动态平衡的关键调节因子^[34, 36]。研究者采用 FX-5000TM 细胞拉伸仪分别对巨噬细胞 Piezo1 参与的细胞拉伸刺激调控肾脏和肝脏的纤维化进行探索, 结果显示: 巨噬细胞特异性敲除 Piezo1 可减少胶原沉积和抑制上皮间质转化, 并抑制巨噬细胞浸润和向 M1 型极化以及促炎因子的表达来减缓肾脏和肝脏纤维化的进展^[37-38]。在肾脏纤维化过程中, Piezo1 通过介导 Notch 信号通路调节 C-C 基序趋化因子配体 2/C-C 基序趋化因子受体 2 轴活性, 影响肾脏组织巨噬细胞浸润, 并通过钙内流调节钙蛋白酶活性促进炎症反应^[37]。在肝脏纤维化过程中, 巨噬细胞 Piezo1 则通过激活钙蛋白酶降解溶酶体相关膜蛋白 1, 从而影响溶酶体通透性促进组织蛋白酶 S 的转录、表达及分泌, 进而加重炎症反应和刺激肝星状细胞活化, 最终促进了肝纤维化进展^[38]。另一研究采用自研单轴细胞机械拉伸装置对巨噬细胞进行静态和循环的拉伸刺激, 2 种刺激都降低 Piezo1 的表达但增加整合素 CD11b 的表达, 并在显著拉长巨噬细胞的同时抑制 IFN- γ 和脂多糖诱导的炎症反应, 静态拉伸可以增强 IL-4 和 IL-13 介导的愈合反应, Piezo1 和 CD11b 在表达和功能上互相抑制, 并通过串扰调控巨噬细胞对拉伸的反应^[39]。

促炎巨噬细胞的激活导致代谢途径从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解, 以满足其增加的能量与营养需求。周期性静水压或 Yoda1 激活 Piezo1 通过调节 Ca²⁺-CaMKII-HIF1 α 信号轴促进巨噬细胞代谢重编程并增强有氧糖酵解, 上调左

旋乳酸等糖酵解最终产物, 并且巨噬细胞特异性敲除 Piezo1 显著下调溃疡性结肠炎中糖酵解相关基因转录水平, 这一发现补充了此前 Maruyama 团队关于肠道特异性敲除 Piezo1 可通过下调血清素减轻溃疡性结肠炎严重程度的研究^[40-41]。此外, 有研究结果显示: 巨噬细胞可通过 Piezo1 应对机械刺激调节铁稳态, 但是 Piezo1 的过度活跃会增强巨噬细胞对 RBC 的吞噬作用, 长期吞噬作用增强会导致 RBC 生成和红铁蛋白激素分泌增多, 从而损害铁调素的产生, 最终导致铁超载^[42]。与这一改变相关的 Piezo1 功能获得性突变位点 E756del 是一种与非裔美国人血清铁水平升高相关的遗传位点, 且可能和加蓬儿童对疟疾的抵抗力相关^[43]。上述研究证实巨噬细胞上的 Piezo1 可被细胞外基质刚度变化、周期静水压和拉伸等多种机械刺激激活, 并对巨噬细胞的活化、极化、吞噬和代谢等多方面功能进行调控。这表明巨噬细胞中的 Piezo1 可能通过响应胰腺炎期间的外界机械刺激, 改变巨噬细胞功能表型, 从而在胰腺炎不同阶段发挥调控作用。

(二) 中性粒细胞

中性粒细胞是急性炎症的主要效应细胞, 被招募到感染或受损部位后激活, 通过产生活性氧, 形成中性粒细胞胞外陷阱以及发挥吞噬作用杀灭细菌病原体, 并导致局部或全身剧烈炎症反应的发生。针对中性粒细胞的靶向治疗可显著改善胰腺炎的组织损伤^[44]。

关于中性粒细胞响应外界机械信号刺激的研究较少, 此前认为 TRPV4 可能是介导中性粒细胞机械转导的传感器, 有助于急性肺损伤中中性粒细胞的促炎刺激反应^[45]。Mukhopadhyay 等^[46]的研究结果显示: 中性粒细胞在趋化迁移过程中, 需穿过远小于自身大小的内皮细胞紧密连接构成的狭缝, 这促使中性粒细胞的细胞膜受到较高张力和拉伸力, 激活细胞膜上 Piezo1 并介导 Ca²⁺ 内流, 增强中性粒细胞的杀菌功能以及细胞外陷阱形成和迁移能力, 促进对感染小鼠肺部铜绿假单胞菌的清除。在机制上, Piezo1 可通过稳定缺氧诱导因子 1 α 诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 的转录, 从而促进活性氧的生成, 以增强杀菌能力。这提示 Piezo1 是介导中性粒细胞应对外界刺激的关键机械传感器, 有潜力成为急性胰腺炎相关呼吸窘迫综合征或脓毒症等疾病的治疗新靶点。

(三) 树突状细胞

树突状细胞是免疫反应的重要调节细胞, 主要通过发挥抗原呈递作用识别不同类型外来刺激, 并诱导 T 细胞分化。树突状细胞将固有免疫的微生物感知和适应性免疫的特异性联系起来, 并通过分泌细胞因子影响免疫反应^[47]。Bedrosian 等^[48]的研究结果显示: 急性胰腺炎小鼠胰腺组织中的树突状细胞数量增加显著, 并可促进 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的产生, 单耗竭树突状细胞会导致雨蛙肽诱导急性胰腺炎小鼠胰腺组织的损伤加重且无法修复, 并在 1 周内发生小鼠死亡。通过构建 S100A4-Cre 敲除树突状细胞中 TGF- β 的 II 型受体, 可通过使树突状细胞丧失对 TGF- β 的反应诱发

小鼠自身免疫性胰腺炎^[49]。已有研究结果显示:树突状细胞的表型和功能受底物刚度的调节^[50]。而Chakraborty等^[51]研究结果进一步阐明树突状细胞对细胞外基质刚度的反应受到Piezo1和Hippo信号通路介质连接蛋白相关蛋白酪氨酸激酶共激活因子的调控,较高水平的基质刚度刺激下的树突状细胞在体外表现出吞噬能力和抗原递呈能力增强、促炎因子上调、葡萄糖摄取增加以及代谢途径通量三羧酸循环、磷酸戊糖途径增强等变化。而将被较高刚度细胞外基质刺激的树突状细胞移植到糖尿病大鼠模型中后,可加重胰岛β细胞的损伤,使血糖水平早期升高,促使胰岛炎恶化,糖尿病发病率增高,这种改变和胰腺引流淋巴结中CD8⁺T细胞的增加有关^[51]。上述被刺激的树突状细胞接种到移植瘤小鼠模型中后,可通过促进细胞毒性T细胞反应有效诱导肿瘤杀伤,缩小肿瘤体积^[51]。

树突状细胞如何与适应性免疫系统通过信号转导来促进上述疾病进展的机制有待进一步的探索。Wang等^[52]探究肿瘤免疫微环境中Piezo1对树突状细胞的调控作用,结果显示:树突状细胞中的Piezo1通过响应炎症刺激和细胞外基质刚度的改变,整合Ca²⁺-钙调磷酸酶-活化的T细胞核内因子信号通路和沉寂信息调节因子-缺氧诱导因子1α-糖酵解代谢信号通路,影响IL-12和TGF-β1的表达与分泌。特异性敲除树突状细胞中的Piezo1可降低IL-12和转录激活因子4的活化,导致IFN-γ⁺Th1细胞的减少;而显著上调TGF-β1-SMAD2/3的表达,导致Foxp3⁺Treg细胞增多,从而抑制抗肿瘤免疫作用^[52]。Piezo1响应细胞外基质刚度改变对树突状细胞分泌TGF-β等细胞因子的调节,可能对慢性胰腺炎的进展产生影响,并通过协同T细胞发挥调控作用。

(四)T细胞

T细胞是适应性免疫系统的关键成员,具有高度异质性,可分化为不同的亚群调控免疫反应^[53]。急性胰腺炎中,耗竭CD4⁺T细胞尤其是Treg细胞可显著减轻胰腺炎严重程度并稳定Th17细胞和CD8⁺等淋巴细胞的比例,改善肠道菌群紊乱和肠屏障功能损伤^[54-55]。慢性胰腺炎中,Treg细胞的耗竭可通过抑制Th2细胞、M2型巨噬细胞等抑制2型免疫反应从而控制胰腺纤维化^[56]。Th1/Th17细胞参与的SIRS和Th2/Treg细胞参与的代偿性抗炎反应综合征在急性胰腺炎期间同步进行,二者的平衡影响病情的进展^[57]。有研究结果显示:机械刺激在T细胞和抗原递呈细胞之间形成的免疫突触中发挥重要作用^[58-59]。Liu等^[60]的研究证实Piezo1作为机械传感器在T细胞中的作用:经免疫磁珠固定的抗CD3/抗CD28抗体与T细胞受体的交联可通过Piezo1介导的Ca²⁺的快速内流激活下游钙蛋白酶,从而驱动细胞骨架重排来优化TCR信号传导活化T细胞,敲除Piezo1后ZAP70磷酸化、CD69和CD25表达等T细胞激活标志事件被抑制,表明Piezo1对于T细胞活化的重要性。T细胞在迁移过程中会受到血流介导的流体剪切力刺激,Hope等^[61]通过体外模拟流体剪切力观察T细胞的变化,结果显示:流体剪切力可协同抗CD3/抗CD28抗体与T细胞受体的交联增强T细

胞活化。流体剪切力激活T细胞上Piezo1介导的Ca²⁺内流,可上调核因子κB、T细胞核内因子、激活蛋白-1等转录因子,从而诱导TNF-α、IFN-γ和IL-2等维持T细胞活化和功能的细胞因子的表达^[61]。Jairaman等^[62]进一步对Piezo1在CD4⁺T细胞亚群中的作用展开研究,结果显示:Piezo1不影响CD4⁺T细胞的间质运动、淋巴结归巢和迁移以及促炎效应T细胞Th1、Th17等的极化等功能,但可通过下调TGF-β1-SMAD2/3信号通路选择性抑制Treg细胞,从而影响自身免疫性脑脊髓炎中神经炎的缓解。与此前Wang等^[52]的研究结果相似,均证实Piezo1对Treg细胞的抑制作用。Pang等^[63]对Piezo1在CD8⁺T细胞中的作用进行探索,结果显示:在细胞毒性T细胞中,Piezo1的激活会上调颗粒状转录因子3的转录表达,而RNF114通过重新排列肌动蛋白降低CD8⁺T细胞对肿瘤的牵引力,并下调溶酶体相关膜蛋白1的表达,抑制穿孔素释放,从而抑制T细胞对肿瘤杀伤作用。Piezo1在不同T细胞亚群中的作用具有异质性,结合T细胞在胰腺炎中的作用,T细胞中的Piezo1可能通过调控Treg影响急、慢性胰腺炎的进展。

(五)其他免疫细胞

有少数研究报道B细胞和NK细胞等免疫细胞在胰腺炎中的作用。发生急性胰腺炎时,B细胞可通过产生IL-10抑制Th1/Th17细胞,防止促炎细胞的过度激活和扩增。B细胞缺陷小鼠诱导急性胰腺炎可加重病情的严重程度^[64]。NK细胞在急性胰腺炎早期被激活,在慢性胰腺炎患者的胰腺组织中可观察到大量NK细胞浸润^[65]。此外,嗜酸性粒细胞和肥大细胞在慢性胰腺炎患者的胰腺组织中都显著增多,嗜酸性粒细胞可促进雨蛙肽诱导慢性胰腺炎小鼠模型中胰腺组织纤维化进展。肥大细胞可出现在慢性胰腺炎患者的胰腺腺泡组织周围,表明其参与腺泡的损伤。嗜酸性粒细胞和肥大细胞可能通过分泌IL-18影响胰腺纤维化^[18]。Piezo1在上述免疫细胞中的调控作用有待进一步探索。

三、Piezo1在胰腺炎中的作用

胰腺是一个对机械刺激高度敏感的器官,在腹部创伤、胰管梗阻、ERCP等操作和腹部手术时均易受到机械损伤,并诱发急性胰腺炎。笔者团队和美国杜克大学Liddle教授团队通过增加胰管压力模拟机械损伤成功建立压力相关的小鼠急性胰腺炎模型^[9,66-68]。胰腺炎的发生发展涉及胰腺内外多种机械环境的变化。急性胰腺炎初期,组织水肿和炎症可导致间质压力以及胰管内压力增高,并伴随血流动力学的变化出现坏死出血等并发症^[69]。在组织修复阶段和慢性胰腺炎中,纤维化导致的细胞外基质改变使胰腺组织硬度增加^[70]。为评估Piezo1能否响应以上机械刺激并影响胰腺炎的病理学改变,Liddle教授团队通过胰管内低压输注Piezo1特异性激动剂Yoda1引发类似高压诱导的急性胰腺炎,而Piezo1抑制剂GsMTx4的预处理可显著减轻压力诱导的胰腺炎严重程度,这提示Piezo1在急性胰腺炎中的重要调控作用^[9]。

由于Piezo1在各类细胞中的广泛分布,研究者开展系

列研究探索其如何介导胰腺各类细胞应对机械刺激的机制。胰腺腺泡细胞内病理性钙信号,又称为“钙超载”,是急性胰腺炎的重要诱因^[71]。Wen 等^[72]的研究结果显示:ORAI1、TRP 离子通道家族以及质膜钙 ATP 酶等通过控制 Ca^{2+} 内流和外流以调控胰腺腺泡内钙稳态。为探究 Piezo1 是否在胰腺腺泡细胞中发挥作用,Liddle 教授团队采用激光共聚焦显微镜确定胰腺腺泡细胞表面 Piezo1 蛋白的表达,并通过对腺泡细胞体外干预,证明 Piezo1 介导腺泡细胞的 Ca^{2+} 内流,特异性敲除 Piezo1 可保护压力诱导小鼠胰腺炎,减轻胰腺组织出血、水肿和坏死以及中性粒细胞的浸润,体外采用 Piezo1 激动剂 Yoda1 刺激胰腺腺泡细胞可诱导乳酸脱氢酶的释放、线粒体去极化和胰蛋白酶原过早激活等腺泡损伤表现^[9,73]。Piezo1 作为一个快速失活的阳离子通道,其单纯激活引发的瞬时 Ca^{2+} 内流增加不足以引起胰腺腺泡细胞损伤和胰腺炎的病理学改变。Liddle 教授团队的研究结果显示:通过长时间、高强度流体剪切力刺激胰腺腺泡细胞激活 Piezo1,可通过 Ca^{2+} 内流激活下游的磷脂酶 A2,从而启动花生四烯酸途径生成 5',6'-环氧二十碳三烯酸,激活 TRPV4,产生持续性 Ca^{2+} 内流,介导胰腺腺泡细胞的损伤,特异性敲除 TRPV4 可保护压力诱导小鼠模型胰腺炎引起的损伤,揭示压力刺激首先激活 Piezo1 引发初始 Ca^{2+} 内流,而后通过激活 TRPV4 维持稳定的 Ca^{2+} 内流,从而将压力信号转变为腺泡细胞损伤的病理学事件^[74-76]。

胰腺纤维化是慢性胰腺炎和胰腺癌的病理学特征,主要由胰腺星状细胞介导。纤维化的发展通常伴随胰腺内压力升高,如胰管长期阻塞或瘢痕形成,这表明压力升高有可能促进胰腺纤维化^[77-78]。Liddle 教授团队采用胰体尾部分导管结扎术建立小鼠阻塞性胰腺炎模型,结果显示:压力对胰腺纤维化具有促进作用^[79]。特异性敲除胰腺星状细胞上的 Piezo1 可减轻压力诱导的胰腺纤维化,以及胰腺外分泌和内分泌障碍等慢性胰腺炎症状。Piezo1 在胰腺星状细胞和胰腺腺泡细胞中的作用机制相似,通过长时间高强度的流体剪切力刺激可激活 Piezo1-TRPV4 信号轴以维持细胞 Ca^{2+} 内流,活化胰腺星状细胞,表现为细胞核周脂肪滴数量减少,TGF- β 1 和细胞外基质蛋白合成增加。这表明胰腺压力的升高可以直接通过 Piezo1 促进胰腺星状细胞的活化和纤维化。

四、小结

Piezo1 作为机械转导的“明星”分子近年来备受关注,其广泛表达于全身各组织细胞,并在调节免疫反应和胰腺炎等炎症疾病中发挥重要作用。在不同疾病背景下,Piezo1 对免疫细胞功能的调控具有两面性。在微生物感染时,肺部免疫细胞中的 Piezo1 可增强杀菌能力来进行宿主防御;但在脓毒症中,Piezo1 的作用则与不良预后相关;慢性炎症中,Piezo1 通常会促进组织纤维化,加重疾病进展;而在对肿瘤的调控中,T 细胞不同亚群以及树突状细胞中的 Piezo1 则表现出不同的作用。胰腺炎作为无菌性炎症,Piezo1 在其中发挥促炎症反应和纤维化进展的作用。因此,通过探

寻胰腺炎相关机械刺激对免疫细胞 Piezo1 的调控作用及其参与调控胰腺炎发生发展的作用机制,有望为胰腺炎的早期预防和治疗提供新策略和新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021[J]. *Gastroenterology*,2022,162(2):621-644. DOI:10.1053/j.gastro.2021.10.017.
- [2] Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*,2013,144(6):1252-1261. DOI:10.1053/j.gastro.2013.01.068.
- [3] Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2014, 15(12):802-812. DOI: 10.1038/nrm3896.
- [4] Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels [J]. *Nature*,2020,587(7835):567-576. DOI: 10.1038/s41586-020-2933-1.
- [5] 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.
- [6] Yaganoglu S, Kalyviotis K, Vagena-Pantoula C, et al. Highly specific and non-invasive imaging of Piezo1-dependent activity across scales using GenEpi[J]. *Nat Commun*,2023, 14(1):4352. DOI:10.1038/s41467-023-40134-y.
- [7] 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. DOI:10.1186/s13578-020-00522-z.
- [8] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2015,386(9988):85-96. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
- [9] Romac JM, Shahid RA, Swain SM, et al. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis[J]. *Nat Commun*,2018,9(1):1715. DOI:10.1038/s41467-018-04194-9.
- [10] Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,16(8):479-496. DOI:10.1038/s41575-019-0158-2.
- [11] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*,2013, 13(3):159-175. DOI:10.1038/nri3399.
- [12] Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, et al. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019,156(7):1951-1968.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2018.11.081.
- [13] Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis [J]. *Lancet*,2020,396(10249):499-512. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
- [14] Kichler A, Jang S. Chronic pancreatitis: epidemiology, diagnosis, and management updates[J]. *Drugs*,2020,80(12):1155-1168. DOI:10.1007/s40265-020-01360-6.
- [15] Chang M, Chen W, Xia R, et al. Pancreatic stellate cells and the targeted therapeutic strategies in chronic pancreatitis [J]. *Molecules*,2023,28(14):5586. DOI:10.3390/molecules

- 28145586.
- [16] Kong F, Pan Y, Wu D. Activation and regulation of pancreatic stellate cells in chronic pancreatic fibrosis: a potential therapeutic approach for chronic pancreatitis[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(1):108. DOI:10.3390/biomedicines12010108.
 - [17] Stojanovic B, Jovanovic IP, Stojanovic MD, et al. The emerging roles of the adaptive immune response in acute pancreatitis[J]. *Cells*, 2023, 12(11):1495. DOI:10.3390/cells12111495.
 - [18] Zhang Y, Zhang WQ, Liu XY, et al. Immune cells and immune cell-targeted therapy in chronic pancreatitis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1151103. DOI:10.3389/fonc.2023.1151103.
 - [19] Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12):771-783. DOI:10.1038/nrm.2017.92.
 - [20] Mercado-Perez A, Beyder A. Gut feelings: mechanosensing in the gastrointestinal tract[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(5):283-296. DOI:10.1038/s41575-021-00561-y.
 - [21] Liu Q, Sun B, Zhao J, et al. Increased Piezo1 channel activity in interstitial Cajal-like cells induces bladder hyperactivity by functionally interacting with NCX1 in rats with cyclophosphamide-induced cystitis[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(5):1-16. DOI:10.1038/s12276-018-0088-z.
 - [22] Piddini E. Epithelial homeostasis: a Piezo of the puzzle[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(6):R232-R234. DOI:10.1016/j.cub.2017.02.002.
 - [23] Li J, Hou B, Tumova S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force[J]. *Nature*, 2014, 515(7526):279-282. DOI:10.1038/nature13701.
 - [24] Ma S, Cahalan S, LaMonte G, et al. Common PIEZO1 allele in African populations causes RBC dehydration and attenuates plasmodium infection[J]. *Cell*, 2018, 173(2):443-455. e12. DOI:10.1016/j.cell.2018.02.047.
 - [25] 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. DOI:10.1038/nature13980.
 - [26] Wang Y, Zhang Z, Yang Q, et al. Immunoregulatory role of the mechanosensitive ion channel Piezo1 in inflammation and cancer[J]. *Molecules*, 2022, 28(1):213. DOI:10.3390/molecules28010213.
 - [27] Zhang X, Kim TH, Thauland TJ, et al. Unraveling the mechanobiology of immune cells[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 66:236-245. DOI:10.1016/j.copbio.2020.09.004.
 - [28] Orsini EM, Perelas A, Southern BD, et al. Stretching the function of innate immune cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:767319. DOI:10.3389/fimmu.2021.767319.
 - [29] Manohar M, Jones EK, Rubin S, et al. Novel circulating and tissue monocytes as well as macrophages in pancreatitis and recovery[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6):2014-2029. e14. DOI:10.1053/j.gastro.2021.08.033.
 - [30] Gao Y, Mi N, Wu W, et al. Transfer of inflammatory mitochondria via extracellular vesicles from M1 macrophages induces ferroptosis of pancreatic beta cells in acute pancreatitis[J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(2):e12410. DOI:10.1002/jev2.12410.
 - [31] Xue J, Sharma V, Hsieh MH, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7158. DOI:10.1038/ncomms8158.
 - [32] 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. DOI:10.1038/s41467-021-23482-5.
 - [33] 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. DOI:10.1038/s41467-021-23683-y.
 - [34] Aykut B, Chen R, Kim JI, et al. Targeting Piezo1 unleashes innate immunity against cancer and infectious disease[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(50):eabb5168. DOI:10.1126/sciimmunol.abb5168.
 - [35] Xie L, Wang X, Ma Y, et al. Piezo1 (Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1)-mediated mechanosensation in macrophages impairs perfusion recovery after hind-limb ischemia in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(4):504-518. DOI:10.1161/ATVBAHA.122.318625.
 - [36] 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.
 - [37] He Y, Deng B, Liu S, et al. Myeloid Piezo1 deletion protects renal fibrosis by restraining macrophage infiltration and activation[J]. *Hypertension*, 2022, 79(5):918-931. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18750.
 - [38] Luo S, Zhao X, Jiang J, et al. Piezo1 specific deletion in macrophage protects the progression of liver fibrosis in mice[J]. *Theranostics*, 2023, 13(15):5418-5434. DOI:10.7150/thno.86103.
 - [39] Atcha H, Meli VS, Davis CT, et al. Crosstalk between CD11b and Piezo1 mediates macrophage responses to mechanical cues[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:689397. DOI:10.3389/fimmu.2021.689397.
 - [40] Sugisawa E, Takayama Y, Takemura N, et al. RNA sensing by Gut Piezo1 is essential for systemic serotonin synthesis[J]. *Cell*, 2020, 182(3):609-624. e21. DOI:10.1016/j.cell.2020.06.022.
 - [41] Leng S, Zhang X, Wang S, et al. Ion channel Piezo1 activation promotes aerobic glycolysis in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:976482. DOI:10.3389/fimmu.2022.976482.
 - [42] Ma S, Dubin AE, Zhang Y, et al. A role of PIEZO1 in iron metabolism in mice and humans[J]. *Cell*, 2021, 184(4):969-982. e13. DOI:10.1016/j.cell.2021.01.024.
 - [43] Nguetse CN, Purington N, Ebel ER, et al. A common polymorphism in the mechanosensitive ion channel PIEZO1 is associated with protection from severe malaria in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(16):9074-9081. DOI:10.1073/pnas.1919843117.
 - [44] Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(11):2513-2520. DOI:10.1111/jcmm.12639.
 - [45] Yin J, Michalick L, Tang C, et al. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in neutrophil activation and acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(3):370-383. DOI:10.1165/rcmb.2014-0225OC.
 - [46] Mukhopadhyay A, Tsukasaki Y, Chan WC, et al. Trans-endothelial neutrophil migration activates bactericidal function via Piezo1 mechanosensing[J]. *Immunity*, 2024, 57(1):52-67. e10. DOI:10.1016/j.immuni.2023.11.007.
 - [47] Mellman I. Dendritic cells: master regulators of the immune response[J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(3):145-149. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-13-0102.
 - [48] Bedrosian AS, Nguyen AH, Hackman M, et al. Dendritic cells promote pancreatic viability in mice with acute pancreati-

- tis[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1915-1926. e1-e14. DOI:10.1053/j.gastro.2011.07.033.
- [49] Boomershine CS, Chamberlain A, Kendall P, et al. Autoimmune pancreatitis results from loss of TGFβ signalling in S100A4-positive dendritic cells[J]. *Gut*, 2009, 58(9): 1267-1274. DOI:10.1136/gut.2008.170779.
- [50] Mennens S, Bolomini-Vittori M, Weiden J, et al. Substrate stiffness influences phenotype and function of human antigen-presenting dendritic cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17511. DOI:10.1038/s41598-017-17787-z.
- [51] Chakraborty M, Chu K, Shrestha A, et al. Mechanical stiffness controls dendritic cell metabolism and function[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(2): 108609. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108609.
- [52] Wang Y, Yang H, Jia A, et al. Dendritic cell Piezo1 directs the differentiation of T(H)1 and T(reg) cells in cancer[J]. *Elife*, 2022, 11: e79957. DOI:10.7554/eLife.79957.
- [53] Oliveira G, Wu CJ. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(5): 295-316. DOI:10.1038/s41568-023-00560-y.
- [54] Demols A, Le Moine O, Desalle F, et al. CD4(+)T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(3): 582-590. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70265-4.
- [55] Glaubitz J, Wilden A, Frost F, et al. Activated regulatory T-cells promote duodenal bacterial translocation into necrotic areas in severe acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2023, 72(7): 1355-1369. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327448.
- [56] Glaubitz J, Wilden A, Golchert J, et al. In mouse chronic pancreatitis CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells control pancreatic fibrosis by suppression of the type 2 immune response[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4502. DOI:10.1038/s41467-022-32195-2.
- [57] Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, et al. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 253-269. e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.040.
- [58] Basu R, Huse M. Mechanical communication at the immunological synapse[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(4): 241-254. DOI:10.1016/j.tcb.2016.10.005.
- [59] Liu C, Ganguly D. Mechanical cues for T cell activation: role of Piezo1 mechanosensors[J]. *Crit Rev Immunol*, 2019, 39(1): 15-38. DOI:10.1615/CritRevImmunol.2019029595.
- [60] Liu C, Raychaudhuri D, Paul B, et al. Cutting edge: Piezo1 mechanosensors optimize human T cell activation[J]. *J Immunol*, 2018, 200(4): 1255-1260. DOI: 10.4049/jimmunol.1701118.
- [61] Hope JM, Dombroski JA, Pereles RS, et al. Fluid shear stress enhances T cell activation through Piezo1[J]. *BMC Biol*, 2022, 20(1): 61. DOI:10.1186/s12915-022-01266-7.
- [62] 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.
- [63] Pang R, Sun W, Yang Y, et al. PIEZO1 mechanically regulates the antitumour cytotoxicity of T lymphocytes[J]. *Nat Biomed Eng*, 2024[2024-03-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38514773/>. DOI: 10.1038/s41551-024-01188-5. [Epub ahead of print].
- [64] Mayer J, Laine VJ, Rau B, et al. Systemic lymphocyte activation modulates the severity of diet-induced acute pancreatitis in mice[J]. *Pancreas*, 1999, 19(1): 62-68. DOI:10.1097/00006676-199907000-00010.
- [65] Mylona V, Koussoulas V, Tzivras D, et al. Changes in adaptive and innate immunity in patients with acute pancreatitis and systemic inflammatory response syndrome[J]. *Pancreatol*, 2011, 11(5): 475-481. DOI: 10.1159/000329460.
- [66] Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum[J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(3): 853-861. DOI: 10.1016/0016-5085(93)91022-a.
- [67] van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(1): 68-75. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4.
- [68] Wen L, Javed TA, Yimlamai D, et al. Transient high pressure in pancreatic ducts promotes inflammation and alters tight junctions via calcineurin signaling in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(4): 1250-1263. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.036.
- [69] Xiao B, Zhang XM, Tang W, et al. Magnetic resonance imaging for local complications of acute pancreatitis: a pictorial review[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(22): 2735-2742. DOI:10.3748/wjg.v16.i22.2735.
- [70] Zhang W, Zhang S, Zhang W, et al. Matrix stiffness and its influence on pancreatic diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188583. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188583.
- [71] Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, et al. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? [J]. *Lancet*, 1995, 346(8981): 1016-1019. DOI:10.1016/S0140-6736(95)91695-4.
- [72] Wen L, Voronina S, Javed MA, et al. Inhibitors of ORAI1 prevent cytosolic calcium-associated injury of human pancreatic acinar cells and acute pancreatitis in 3 mouse models[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 481-492. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.015.
- [73] Yao P, Zhao H, Cao J, et al. Piezo1: a novel mechanism of pressure-induced pancreatitis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(3): 344-345. DOI: 10.1093/abbs/gmy173.
- [74] Swain SM, Romac JM, Shahid RA, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2527-2541. DOI:10.1172/JCI134111.
- [75] Sutton R. Parenchymal pressure injury Ca(2+) entry mechanism in pancreatitis[J]. *Cell Calcium*, 2020, 88: 102208. DOI:10.1016/j.ceca.2020.102208.
- [76] Gorelick F, Nathanson MH. TRPV4 helps Piezo1 put the squeeze on pancreatic acinar cells[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2199-2201. DOI:10.1172/JCI136525.
- [77] Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, et al. Pressure activates rat pancreatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(6): G1175-1181. DOI:10.1152/ajpgi.00339.2004.
- [78] Bradley EL. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis[J]. *Am J Surg*, 1982, 144(3): 313-316. DOI: 10.1016/0002-9610(82)90008-3.
- [79] Swain SM, Romac JM, Vigna SR, et al. Piezo1-mediated stellate cell activation causes pressure-induced pancreatic fibrosis in mice[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(8): e158288. DOI: 10.1172/jci.insight.158288.