

基于 Piezo1 离子通道探讨膝骨关节炎 “筋出槽、骨错缝”核心病机

宋海林¹, 朱 洪², 徐增武¹, 徐 奎^{2*}

(1. 广西中医药大学 研究生院, 广西南宁 530000; 2. 广西中医药大学附属
防城港医院 骨一科, 广西 防城港 538021)

摘 要:“筋出槽、骨错缝”是中医对膝骨关节炎核心病机的高度概括, 与现代医学中异常机械负荷诱发或加重膝骨关节炎退变的病理机制相似。Piezo1 离子通道是参与感知压力阈值的机械敏感离子通道, 能将机械力学刺激整合、转化为电化学信号, 进而导致膝关节软骨损伤、软骨下骨骨重塑及滑膜炎等病理, 是膝骨关节炎“筋出槽、骨错缝”核心病机的内在分子机制。基于 Piezo1 离子通道为阐述膝骨关节炎核心病机提供了佐证, 并为膝骨关节炎防治提供新思路。

关键词:膝骨关节炎; Piezo1 离子通道; 筋出槽、骨错缝; 理论内涵

DOI:10.11954/ytctyy.202506037

中图分类号:R274

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文章编号:1673-2197(2025)06-0188-05



- [30] EREKAT N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy: a review of apoptosis, autophagy, and necroptosis[J]. Med Sci Monit, 2022, 28; e937766.
- [31] 李建省, 王英明, 闫燕顺, 等. 自噬在肾间质纤维化中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 274-282.
- [32] 李建省, 王英明, 闫燕顺, 等. “肾虚络瘀, 肾络癥瘕”病机观与肾间质纤维化中自噬不足的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 186-194.
- [33] 韩晓瑜, 李嘉斌, 丁杰英, 等. 姜黄素对糖尿病肾病小鼠肾脏自噬及氧化应激的影响[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1598-1602.
- [34] 王新苗, 杨浩宇, 顾成娟, 等. 黄芪、水蛭粉、大黄治疗糖尿病肾病经验——全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 5-7.
- [35] 杨映映, 李青伟, 高泽正, 等. 诸糖脂酸上溢中满皆属于浊——全小林从浊论治代谢综合征[J]. 吉林中医药, 2018, 38(3): 274-278.
- [36] 赵进喜, 王世东, 傅强, 等. 吕仁和教授诊治糖尿病与肾病学术思想与传承[J]. 现代中医临床, 2016, 23(3): 1-3, 8.
- [37] 严倩华, 邹燕勤. 国医大师邹燕勤教授从脾肾论治糖尿病肾病[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 109-111.
- [38] 谭莹, 余江毅. 基于“气虚生毒”学说辨治糖尿病肾病[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 109-113.
- [39] 张丹, 李敬林. 从瘀论治糖尿病肾病[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(6): 133-134.
- [40] SOL M, KAMPS JAAM, VAN DEN BORN J, et al. Glomerular endothelial cells as instigators of glomerular sclerotic diseases[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 573557.
- [41] 宫成军, 马晓燕. 通补络脉法扭转糖尿病肾病络虚邪瘀核心病机现代分子学机制探识[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 9-13.
- [42] 崔家霖, 高彦彬. 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病机制的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(7): 979-987.
- [43] 钟建, 陈虹彤, 熊冲, 等. 基于网络药理学的真武汤治疗糖尿病肾病的潜在机制探索[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 77-84, 276.
- [44] 吴小翠, 程亚伟, 张永杰, 等. 加味金匱肾气丸对糖尿病肾病(脾肾阳虚型)患者 RBP4、GSK-3 β 、TGF- β 1、NAG 及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1676-1680.
- [45] 殷贝, 毕艺鸣, 黄锦珠, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨六味地黄丸治疗糖尿病肾病的作用机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2060-2069.
- [46] 杨金月, 覃佐涛, 王芳, 等. 基于真实世界的消渴肾病组方规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 196-203.
- [47] 吴平亚, 冯磊. 丹参素对糖尿病肾病大鼠 MEK/ERK/Nrf2 通路及肾脏纤维化的影响[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(10): 1260-1264, 1376.
- [48] 孙阿茹, 聂维辰, 张龙, 等. 陈锐治疗糖尿病肾病[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(6): 1259-1262.
- [49] 卢润生, 杨宇峰, 石岩. 消渴肾病辨证论治框架研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 58-60.
- [50] 周莹, 刘军彤, 杨宇峰, 等. 从“虚、痰、瘀、毒”理论探析糖尿病肾病病机及治疗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(12): 78-81.

(编辑: 陈湧涛)

收稿日期:2024-11-18

基金项目:防城港市重点研发计划项目(防科 AB21014043)

作者简介:宋海林(1996—), 男, 广西中医药大学硕士研究生, 研究方向为中医药防治脊柱、骨关节创伤性疾病。

通讯作者:徐奎(1965—), 男, 广西中医药大学附属防城港医院主任医师, 教授, 研究方向为中医药防治脊柱、骨关节创伤性疾病。E-mail: xk.001@163.com

To Explore the Core Pathogenesis of Knee Osteoarthritis “Tendon Off-Position and Malalignment of Bone and Joint” Based on Piezo1 Ion Channel

Song Hailin¹, Zhu Hong², Xu Zengwu¹, Xu Kui^{2*}

(1. Graduate College, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

2. Department of Orthopaedics, Fangchenggang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Fangchenggang 538021, China)

Abstract: “Tendon off-position and malalignment of bone and joint” is a high generalization of the core pathogenesis of knee osteoarthritis in traditional Chinese medicine theory, which coincides with the pathological mechanism of abnormal mechanical load inducing or aggravating the degeneration of knee osteoarthritis in modern medicine. Piezo1 ion channel is a mechanically sensitive ion channel involved in the perception of pressure threshold. It can integrate mechanical stimulation and convert it into electrochemical signals, which in turn leads to knee joint cartilage injury, subchondral bone remodeling and synovitis. It can be regarded as the internal molecular mechanism of the core pathogenesis of “tendon off-position and malalignment of bone and joint” in knee osteoarthritis. This provides evidence for the use of Piezo1 ion channel to prove the theory of traditional Chinese medicine from the modern scientific level, to explain the important aspects of the mechanism of knee osteoarthritis, and to provide new ideas for the prevention and treatment of knee osteoarthritis.

Keywords: Knee Osteoarthritis; Piezo1 Ion Channel; Tendon Off-Position and Malalignment of Bone and Joint; Theoretical Connotation

膝骨关节炎是临床常见的慢性退行性骨关节疾病,主要临床表现为膝关节疼痛、功能障碍、关节骨性肥大等^[1]。近年来,随着社会快节奏和老龄化的时代环境,膝骨关节炎患病率逐年上升,已成为目前亟待解决的迫切问题^[2]。研究发现,膝骨关节炎的病理机制主要涉及关节软骨损伤、软骨下骨骨重塑及滑膜炎等^[3]。目前现代医学治疗膝骨关节炎主要以塞来昔布等非甾体抗炎药联合应用为主,但临床常出现胃肠道反应及肝、肾毒性等不良反应^[4]。中医治疗膝骨关节炎临床疗效显著^[5],但分子机制尚未明确,导致中医药的疗效优势仍未广泛推广及应用。Piezo1 离子通道作为机械应力敏感通道,在感知和调控关节负荷异常中具有核心作用,是膝骨关节炎病理研究的前沿热点。因此,基于 Piezo1 离子通道对膝骨关节炎核心病机“筋出槽、骨错缝”进行分析,探讨两者结合的科学内涵与应用前景。

1 膝骨关节炎“筋出槽、骨错缝”概述

膝骨关节炎属中医学“痹症”“骨痹”“膝痹”等范畴,《素问·生气通天论篇》曰:“是故谨和五味,骨正筋柔,气血以流,腠理以密,如是则骨气以精。谨道如法,长有天命。”《杂病源流犀烛·筋骨皮肉毛发病源流》曰:“筋之总聚处,则在于膝。”现今学者基于此多认为膝骨关节炎的病机本质为筋骨共病,筋骨动静力失衡是膝骨关节炎发病的生物力学基础^[6]。在中医理论基础上,结合现代解剖学及生物力学研究,认为“筋出槽、骨错缝”核心病机贯穿膝骨关节炎病程始终。

《说文解字》言:“筋,肉之力也。从力,从肉,从

竹。”《杂病源流犀烛·筋骨皮肉毛发病源流》亦曰:“筋也者,所以束节络骨,绊皮绷肉,为一身之关纽,利全体之运动者也。”表明筋的概念包括肌肉、肌腱、韧带及筋膜等纤维结缔组织。“筋出槽”即“筋骨乖纵,挛缩不舒;筋骨乖张,挛缩不伸;筋骨偏纵,挛缩不伸”(《仙授理伤续断秘方》),指筋的形态结构、功能状态和位置关系发生改变,则易致肌腱、韧带及筋膜撕脱、粘连、痉挛等^[7],临床表现为膝关节疼痛、晨僵等。《灵枢·经脉》云:“骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙”,表明骨是筋相对而言的概念,包括股骨、胫骨、半月板及软骨等骨性结构^[8]。“骨错缝”即“若脊筋隆起,骨缝必错,则成伛偻之形;或因跌仆闪失,以致骨缝开错”“又或有骨节间微有错落不合缝者”(《医宗金鉴·正骨心法要旨》),即指骨关节间隙或相对位置发生改变,则易致半月板撕裂脱出、胫股关节面移位、胫股关节间隙狭窄等,见膝关节退变、肿痛、异常步态等临床表现。《素问·痿论篇》云:“宗筋主束骨而利机关也”,表明膝关节“筋出槽”与“骨错缝”病机过程具有协同作用,相互影响。

“筋出槽、骨错缝”是对膝骨关节炎核心病机的高度概括。筋出槽与骨错缝是膝关节的结构异常,更是膝关节功能改变。黄光一等^[9]认为当膝关节出现髌骨上下缘、腓骨头等骨性标志两侧不等高或者股四头肌、股二头肌、缝匠肌等肌肉肌腱软硬度不等时,提示膝关节可能出现“筋滞骨错”,即筋出槽、骨错缝。刘祎等^[10]通过测量髌股关节炎 MRI 发现滑车发育不良、髌骨位置的升高均会导致外侧关节面骨髓水肿和关节软骨缺损,同时半月板撕裂脱位也

会恶化膝关节的生物力学环境,引起膝关节软骨机械应力不同程度的改变,进而加重膝关节炎的“骨错缝”。王伟壮等^[11]发现,早期膝骨关节炎患者X线检查可见膝关节间隙内窄外宽变化,运用关节微调法能够增宽膝关节间隙,整复骨错缝。

2 基于 Piezo1 离子通道探讨膝骨关节炎的病理机制

Piezo1 通道主要存在于哺乳动物的内皮细胞、小胶质细胞和软骨细胞等机械敏感细胞,是目前研究膝骨关节炎发病机制最多的离子通道之一^[12]。Piezo1 通道由氨基酸组成三叶螺旋桨型三聚体结构,能够感知外界机械刺激打开通道,允许 Ca^{2+} 、 K^{+} 、 Mg^{2+} 、 Na^{+} 等阳离子跨越细胞膜进入细胞,引发一系列下游信号级联,介导丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶 1/2 (MAPK-ERK1/2)、内质网应激、核转录因子- κB (NF- κB)、Hippo-转录共激活因子 YAP 等多种信号通路,参与神经元细胞分化、参与轴突生长、参与免疫细胞激活以及骨骼肌肉生长、发育等重要生理过程,发挥调控神经及血管炎症反应、软骨细胞凋亡、维持骨稳态等作用^[13-15]。研究证实,异常机械应力(包括牵张力、压缩、拉力及流体剪切力等)会导致软骨细胞中 Piezo1 通道的表达增强,进而促使软骨细胞凋亡;还可使成骨细胞与破骨细胞在时间和空间上的耦合失衡影响骨重塑过程,导致膝骨关节炎的发生^[16-17]。另外,膝骨关节炎患者在长期慢性应激下, Piezo1 通道通过调节巨噬细胞极化,以及血小板衍生生长因子-BB 和骨形态发生蛋白-2 分泌,促进膝关节内部血管生成和成骨分化^[18],从而进一步加重膝关节炎的病情。

2.1 Piezo1 离子通道调控关节软骨损伤

膝骨关节炎的关节软骨损伤以软骨细胞凋亡等病理机制为主。在关节软骨或软骨细胞受到牵张力、压缩、拉力及流体剪切力等机械应力的情况下, Piezo1 通道可通过介导内质网应激、线粒体凋亡等机制,造成软骨细胞凋亡。ZHAN H 等^[19]研究发现,机械应力通过激活 Piezo1 通道,诱导 Ca^{2+} 向细胞内流,造成软骨细胞凋亡。王天宝等^[20]研究证实,机械牵张力可激活骨性关节炎的软骨细胞 Piezo1 通道,进而引起 Ca^{2+} 内流,启动内质网应激,导致软骨细胞凋亡。研究表明,生物肽 Gs MTx4 可以抑制 Piezo1 通道,减弱软骨细胞对有害机械应变的反应^[21]。另有研究证实, Piezo1 通道在机械应力下允许 Ca^{2+} 内流,导致线粒体去极化,导致软骨细胞凋亡^[22]。

2.2 Piezo1 离子通道调控软骨下骨骨重塑

膝骨关节炎的软骨下骨骨重塑以成骨细胞与破

骨细胞在时间和空间上的耦合失衡等病理机制为主要表现。SONG J 等^[23]研究发现,外部机械流体剪应力可激活 Piezo1 通道,诱导成骨细胞 Runx-2 基因表达,促进成骨细胞分化。但较大的流体剪应力会抑制骨分化,造成骨细胞的破坏。BRATENGEIER C 等^[24]研究发现,高频次流体剪应力会诱导破骨细胞分化。研究证实敲除小鼠成骨细胞 Piezo1 通道可通过 Hippo-转录共激活因子 YAP 信号通路促进成骨细胞中Ⅱ型和Ⅳ型胶原的表达,进而促进破骨细胞的骨吸收,影响骨重塑^[25]。ZHOU Y 等^[26]研究证实,流体剪切力和静水压力均能激活 Piezo1 通道,诱导 Hippo-转录共激活因子 YAP-1 和活化 T 细胞核因子-2 (NFAT-2) 的去磷酸化和核易位,促进骨髓间充质干细胞的成骨分化。因此, Piezo1 通道在软骨下骨重塑过程中发挥重要作用,流体剪应力等异常机械应力将破坏成骨细胞与破骨细胞在时间和空间上的耦合平衡,导致软骨下骨骨重塑,加重膝骨关节炎的发生、发展。

2.3 Piezo1 离子通道调控滑膜炎症

膝骨关节炎滑膜炎症主要表现为巨噬细胞浸润、炎症细胞因子分泌等病理机制。研究证实,流体静水压力可激活巨噬细胞的 Piezo1 通道,进而促进炎症反应,加重膝骨关节炎的发展^[27]。何珊等^[28]研究发现,在牵张应力模型下滑膜细胞可激活 Piezo1 通道,介导细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路,促进滑膜细胞增殖和白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 分泌。同时, ZHANG X 等^[29]研究发现,拉伸骨髓巨噬细胞可以激活 Piezo1 通道,介导相关信号通路,导致血管内皮生长因子 A 的分泌,促进血管再生。上述表明, Piezo1 通道在滑膜炎症中有重要作用,异常机械应力可激活 Piezo1 通道,参与滑膜炎反应,加速膝骨关节炎的进展。

3 Piezo1 离子通道介导膝骨关节炎“筋出槽、骨错缝”核心病机

膝骨关节炎是异常机械应力、损伤氧化应激及炎症反应等耦合作用的结果^[3],异常机械应力是膝骨关节炎发病的始动因素,也是“筋出槽、骨错缝”的微观力学体现,导致膝关节应力失衡贯穿膝骨关节炎病情始终。Piezo1 通道是哺乳动物 Fam38A 基因编码的机械应力激活的阳离子通道,允许阳离子跨越细胞膜内流,是感应有害水平机械负荷的关键机械传感器^[30-31]。当 Piezo1 通道受到牵张力、压缩、拉力及流体剪切力等机械力时,细胞外的 Ca^{2+} 、 K^{+} 、 Mg^{2+} 、 Na^{+} 等阳离子将通过 Piezo1 通道诱导细胞兴奋和信号传输^[32]。Piezo1 通道能够调控软骨细胞凋

亡、成骨细胞与破骨细胞平衡、炎症反应,进而影响机体骨代谢过程,发挥显著调节膝关节骨稳态的作用^[13]。

Piezol 离子通道在膝骨关节炎“筋出槽”过程中,通过调控膝关节软组织的机械敏感性与滑膜炎症,进而导致“筋”的弛纵、痉挛、翻转、离合等。研究证实,Piezol 通道能够参与调控神经及血管炎症反应,通过巨噬细胞分泌炎症因子、免疫应答,促进局部炎症代谢^[33-34]。于利凯等^[35]研究证实,机械拉伸可激活 Piezol 通道,介导 NF- κ B 信号通路,上调 NLRP3 炎症小体的表达,从而诱发膝关节滑膜炎。LEE W 等^[36]研究表明,炎症反应会加剧膝骨关节炎进展,导致膝关节局部肿痛、活动障碍,上调 Piezol 通道表达量,增加膝关节对机械应力的敏感性,可加重膝骨关节炎的发展。何晓丹等^[37]运用张氏肌痹洗方熏洗治疗膝骨关节炎,证实可通过调控 Piezol 离子通道改善膝关节炎炎症因子水平,进而缓解膝关节退行性病变。

Piezol 离子通道在膝骨关节炎“骨错缝”过程中,通过调节膝关节骨细胞的机械感应,导致骨关节间隙狭窄、对合不良等。研究证实,Piezol 通道在膝关节炎软骨细胞中的表达量与机械应力呈正相关^[38]。李晓飞等^[39]研究表明,机械应力可激活软骨细胞 Piezol 通道,介导 MAPK-ERK1/2 信号通路,造成软骨细胞凋亡。马旋等^[40]运用具有抗炎作用的小白菊内酯,发现其可通过下调 Piezol 通道表达量,进而抑制软骨细胞凋亡。WANG S 等^[22]研究发现,异常机械应力会激活 Piezol 通道诱导线粒体凋亡。WANG L 等^[25]研究发现,Piezol 通道可通过直接感知成骨细胞谱系细胞中的机械负荷来协调成骨细胞-破骨细胞的耦合平衡,进而调控骨重塑。研究发现,白细胞介素-1 α 能够上调 Piezol 通道表达量,进而使软骨细胞对害水平机械负荷的敏感性加强,加重促炎因子对软骨组织的损害,最终导致膝骨关节炎的退行性病变^[36]。

由此可见,正是由于膝骨关节炎膝关节内 Piezol 离子通道在感知和调控关节负荷异常中具有核心作用,通过介导筋层面、骨节间的异常机械应力,进而导致膝关节软骨损伤、软骨下骨重塑及滑膜炎症等病理,是膝骨关节炎中“筋出槽、骨错缝”核心病机的内在分子机制。

4 总结与展望

总结骨病“筋出槽、骨错缝”疾病证治特点,将 Piezol 离子通道与膝骨关节炎病理机制联系起来,为探索膝骨关节炎病理机制提供新思路。从生理相关性、病理相关性及临床治疗现状来看,Piezol 离子

通道是治疗膝骨关节炎的潜在生物标志物,在膝骨关节炎发挥调控膝关节退变的作用。此外,关于 Piezol 离子通道靶向治疗,生物肽 Gs MTx4、维拉帕米等靶向药物或许可以改善膝骨关节炎患者症状,但目前该类研究尚处于起步阶段,还未进入临床研究。关于中医治疗膝骨关节炎,Piezol 离子通道在膝关节退变病理机制的是进一步研究的关键所在,如何在兼顾有效性和安全性基础上将 Piezol 离子通道更好地应用于膝骨关节炎临床治疗是研究的重点。未来将进一步系统挖掘“筋出槽、骨错缝”指导膝骨关节炎防治的理论体系,明确“筋出槽、骨错缝”论治膝骨关节炎微观力学机制,开展相关临床与实验研究,探索膝骨关节炎分子水平的高质量循证医学证据,进而推动膝骨关节炎的“筋出槽、骨错缝”理论体系繁荣发展。

综上所述,中医认为膝关节“筋”与“骨”的健康稳态立足于膝关节筋的动态稳定结构和膝关节骨的静态稳定结构处于协调状态。筋出槽与骨错缝是膝关节的结构异常,更是膝关节的功能改变。为此,“筋出槽、骨错缝”是膝骨关节炎的中医核心病机,与现代医学异常机械负荷诱发或加重膝骨关节炎退变的病理机制相似。Piezol 通道作为一种参与感知压力阈值的机械敏感离子通道,能将机械力学刺激整合、转化为电化学信号,导致膝关节软骨损伤、软骨下骨重塑及滑膜炎症等病理改变,是膝骨关节炎中“筋出槽、骨错缝”核心病机的内在分子机制。

参考文献:

- [1] 中华医学会物理医学与康复学分会,四川大学华西医院. 中国膝骨关节炎康复治疗指南(2023 版)[J]. 中国循证医学杂志, 2024,24(1):1-14.
- [2] COURTIES A,KOUKI I,SOLIMAN N,et al. Osteoarthritis year in review 2024:Epidemiology and therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage,2024,32(11):1397-1404.
- [3] CHEN L,ZHANG Z,LIU X. Role and mechanism of mechanical load in the homeostasis of the subchondral bone in knee osteoarthritis:a comprehensive review[J]. Journal of Inflammation Research,2024,17:9359-9378.
- [4] CIOROIANU G O,FLORESCU A,SIMIONESCU C E,et al. The therapeutic benefits of NSAIDs and physical therapy in knee osteoarthritis[J]. Romanian Journal of Morphology and Embryology,2024,65(2):217-224.
- [5] 张伟,汪昌雄,李强,等. 针刀松解结合益气活血通络汤治疗早中期膝骨关节炎顽固性疼痛效果观察[J]. 辽宁中医杂志, 2024,51(7):141-144.
- [6] 余伟杰,刘爱峰,陈继鑫,等. 基于“骨正筋柔”理论探讨保膝截骨治疗膝骨关节炎的生物力学内涵[J]. 中华中医药杂志, 2023,38(11):5255-5259.
- [7] 刘光明,孙波,杨佳裕,等. “筋出槽,骨错缝”的内涵[J]. 中医正骨,2024,36(4):72-73,76.

- [8] 陆洁航,张旻,李正言,等.基于“筋出槽、骨错缝”论治膝骨关节炎[J].中医杂志,2024,65(7):755-759.
- [9] 金光一,李放,张彦龙,等.“筋出槽、骨错缝”理论在推拿治疗膝骨关节炎中的应用进展[J].中医正骨,2023,35(10):50-52,63.
- [10] 刘祎,宋亭,黄健威,等.髌骨稳定性与髌股关节炎 MRI 表现相关性研究[J].临床放射学杂志,2015,34(4):610-613.
- [11] 王伟壮,傅红璟.关节微调法治疗膝关节骨错缝 30 例[J].中国民间疗法,2019,27(24):29-30.
- [12] TANG H,ZENG R,HE E,et al. Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1 (Piezo1): a promising therapeutic target and its modulators [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022,65(9):6441-6453.
- [13] 刘鲁冰,刘雪环,李媛.机械敏感性离子通道 Piezo1 的生理作用[J].生理科学进展,2024,55(2):155-162.
- [14] DU Y,XU B,LI Q,et al. The role of mechanically sensitive ion channel Piezo1 in bone remodeling[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*,2024,12:1342149.
- [15] 孙铭远,郭文超,贾庆运,等.机械敏感离子通道蛋白 Piezo1 在骨关节炎中的作用研究进展[J].中国骨与关节损伤杂志,2024,39(5):496-500.
- [16] QIN C,FENG Y,YIN Z,et al. The PIEZO1/miR-155-5p/GDF6/SMAD2/3 signaling axis is involved in inducing the occurrence and progression of osteoarthritis under excessive mechanical stress[J]. *Cellular Signalling*,2024,118:111142.
- [17] KIM J M,LIN C,STAVRE Z,et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. *Cells*,2020,9(9):2073.
- [18] TANG Z,WEI X,LI T,et al. Three-dimensionally printed Ti2448 with low stiffness enhanced angiogenesis and osteogenesis by regulating macrophage polarization via Piezo1/YAP signaling axis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*,2021,9:750948.
- [19] ZHAN H,XIE D,YAN Z,et al. Fluid shear stress-mediated Piezo1 alleviates osteocyte apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,2024,730:150391.
- [20] 王天宝,李晓飞,冷萍,等.新型机械敏感性离子通道在软骨细胞凋亡中的作用机制[J].中华实验外科杂志,2017,34(11):1820-1823.
- [21] CHEN F,SUN M,PENG F,et al. Compressive stress induces spinal vertebral growth plate chondrocytes apoptosis via Piezo1 [J]. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*,2023,41(8):1792-1802.
- [22] WANG S,LI W,ZHANG P,et al. Mechanical overloading induces GPX4-regulated chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis via Piezo1 channel facilitated calcium influx[J]. *Journal of Advanced Research*,2022,41:63-75.
- [23] SONG J,LIU L,LV L,et al. Fluid shear stress induces Runx-2 expression via upregulation of PIEZO1 in MC3T3-E1 cells[J]. *Cell Biology International*,2020,44(7):1491-1502.
- [24] BRATENGIEIER C,LISZKA A,HOFFMAN J,et al. High shear stress amplitude in combination with prolonged stimulus duration determine induction of osteoclast formation by hematopoietic progenitor cells[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*,2020,34(3):3755-3772.
- [25] WANG L,YOU X,LOTINUN S,et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk[J]. *Nature Communications*,2020,11(1):282.
- [26] ZHOU Y,GUO P,JIN Z,et al. Fluid shear force and hydrostatic pressure jointly promote osteogenic differentiation of BMSCs by activating YAP1 and NFAT2[J]. *Biotechnology Journal*,2024,19(4):e2300714.
- [27] TOLAR P,WACK A. Monocytes work harder under pressure [J]. *Nature Immunology*,2019,20(11):1422-1424.
- [28] 何珊,王颖芳,杜红卫,等.siRNA-Piezo1 通过 ERK1/2 信号通路抑制滑膜细胞增殖和炎症因子表达的相关机制[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2020,41(5):434-443.
- [29] ZHANG X,HOU L,LI F,et al. Piezo1-mediated mechanosensation in bone marrow macrophages promotes vascular niche regeneration after irradiation injury[J]. *Theranostics*,2022,12(4):1621-1638.
- [30] LEI L,WEN Z,CAO M,et al. The emerging role of Piezo1 in the musculoskeletal system and disease[J]. *Theranostics*,2024,14(10):3963-3983.
- [31] GAO W,HASAN H,ANDERSON DE,et al. The role of mechanically-activated ion channels Piezo1, Piezo2, and TRPV4 in chondrocyte mechanotransduction and mechano-therapeutics for osteoarthritis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022,10:885224.
- [32] GUO J,GU D,ZHAO T,et al. Trends in Piezo channel research over the past decade: a bibliometric analysis [J]. *Frontiers in Pharmacology*,2021,12:668714.
- [33] XIE Y,HANG L. Mechanical gated ion channel Piezo1: Function, and role in macrophage inflammatory response [J]. *Innate Immunity*,2024,30(2-4):32-39.
- [34] FISH A,KULKARNI A. Flow-induced shear stress primes NLRP3 inflammasome activation in macrophages via Piezo1 [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*,2024,16(4):4505-4518.
- [35] 于利凯,田地,苏子珊,等. Piezo1/NF- κ B/NLRP3 对膝关节滑膜炎的影响[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(12):1724-1730.
- [36] 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]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,2021,118(13):e2001611118.
- [37] 何晓丹,鲍荣华,丁芳平,等.张氏肌痹洗方熏洗治疗膝骨关节炎的机制研究[J].中国中医骨伤科杂志,2024,32(6):30-34.
- [38] BRYLKA L J,ALIMY A R,TSCHAFFON-MÜLLER ME A, et al. Piezo1 expression in chondrocytes controls endochondral ossification and osteoarthritis development [J]. *Bone Research*, 2024,12(1):12.
- [39] 李晓飞,张钊,李晓东,等.新型机械激活离子通道蛋白 Piezo1 通过 MAPK/ERK1/2 信号通路介导软骨细胞凋亡的机制 [J].中华医学杂志,2016,96(31):2472-2477.
- [40] 马旋,杨开祥,邓海,等.小白菊内酯通过抑制 Piezo1 表达对机械牵张应力作用下软骨细胞凋亡的影响及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2024,50(6):1621-1631.

(编辑:张 晗)