

Piezo机械敏感性离子通道在胃肠道中的表达及功能

于天卓 高瑞桐 李峰*

(吉林大学护理学院内科教研室, 长春 130021)

摘要 Piezo是一类新型的机械敏感性通道蛋白,可以感受细胞膜机械力变化,对细胞机械敏感性至关重要。肠上皮嗜铬细胞、肠平滑肌细胞和Cajal间质细胞等胃肠道机械敏感性细胞均可通过机械敏感性离子通道来响应机械力,影响胃肠道的生理功能。该文就Piezo在组织器官中的表达及功能进行介绍,重点阐述Piezo在胃肠道各组织中的表达及功能,探讨Piezo对在生理及病理条件下的胃肠道产生的作用及影响。

关键词 Piezo1; Piezo2; 机械敏感性离子通道; 胃肠道

Expression and Function of Mechanosensitive Ion Channel Piezo in the Gastrointestinal Tract

YU Tianzhuo, GAO Ruitong, LI Feng*

(Department of Internal Medicine, School of Nursing, Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract Piezo is a new class of mechanosensitive channel proteins that can sense changes in cell membrane mechanical forces and is critical to cell mechanical sensitivity. Intestinal epithelial chromaffin cells, intestinal smooth muscle cells, and Cajal interstitial cells can all respond to mechanical forces through mechanically sensitive ion channels, affecting the gastrointestinal physiological functions. This article introduces the expression and function of Piezo in tissues and organs, focuses on the expression and function of Piezo in various tissues of the gastrointestinal tract, and discusses the effect and influence of Piezo on the gastrointestinal tract under physiological and pathological conditions.

Keywords Piezo1; Piezo2; mechanosensitive ion channel; gastrointestinal tract

机械敏感性离子通道是一种能够感受细胞膜机械力变化并迅速作出反应,将细胞膜感受到的机械信号转化为电信号或化学信号的离子通道^[1-2]。2010年,COSTE等^[3]发现了一类新型的机械敏感性通道蛋白Piezo, Piezo自被发现以来迅速引起了各领域学者的广泛关注。

有研究证实, Piezo1和Piezo2序列与其他已知的

离子通道或其他类别蛋白质的序列不同,提示Piezo机械敏感性离子通道与其他通道缺乏明显的序列同源性,是一类独特的离子通道^[3]。研究显示, Piezo蛋白具有显著的三叶螺旋桨形的三聚体结构,包括可分离的中心离子传导孔模块和机械传导模块^[4-5],在结构上不同于其他离子通道^[6]。Piezo1可以维持红细胞体积内稳态^[7]、上皮动态平衡^[8],调节血压^[9]、尿

收稿日期: 2020-03-11 接受日期: 2020-06-08

国家自然科学基金(批准号: 81570491)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0431-85619377, E-mail: fli@jlu.edu.cn

Received: March 11, 2020 Accepted: June 8, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81570491)

*Corresponding author. Tel: +86-431-85619377, E-mail: fli@jlu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5350>

渗透压^[10]和膀胱收缩^[11]; Piezo2可以转导轻触觉^[12-13]、本体感觉^[14]和机械性疼痛^[15]。Piezo1的突变会引起脱水遗传性口形红细胞增多症^[16]、淋巴发育不良^[17]、遗传性高磷脂酰胆碱溶血性贫血和血色素沉着症诱发的糖尿病^[18]; Piezo2的突变会引起Gordon综合征、Marden-Walker综合征和5型远端关节置换症^[19]。

Piezo在人和小鼠不同的器官和组织中均有表达并发挥着不同的生理作用,被认为是细胞机械敏感性的重要因素。在胃肠道中存在着许多机械敏感性细胞,如上皮中的肠嗜铬(enterochromaffin, EC)细胞、内/外源性肠神经元、平滑肌细胞和Cajal间质细胞,这些细胞通过机械敏感性离子通道实现机械耦合来改变跨膜离子电流,继而响应机械力^[20]。但Piezo在胃肠道机械敏感性细胞中的作用目前尚不清楚,且以往综述很少针对Piezo在胃肠道中的表达及功能展开讨论,故本文就Piezo机械敏感性离子通道蛋白在胃肠道领域的研究予以综述。

1 Piezo机械敏感性离子通道蛋白的表达及功能

1.1 Piezo机械敏感性离子通道蛋白的表达

2010年, COSTE等^[3]将RNA干扰技术作用于Neuro 2A小鼠神经母细胞瘤细胞系,发现了一种快速适应的机械激活(mechanically-activated, MA)电流。且通过小干扰RNA技术沉默该细胞系中的*Fam38A*基因,发现MA电流会显著降低,继而确定*Fam38A*对MA电流具有重要作用^[3]。考虑到*Fam38A*编码了一种表达压力激活的离子通道所需的蛋白质,所以将其命名为Piezo1(希腊文“πίεση”,意为压力)。在哺乳动物中存在两种Piezo蛋白,即Piezo1(*Fam38A*)和Piezo2(*Fam38B*)。

在小鼠的膀胱、结肠、肾脏、肺脏、皮肤和背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)中均有Piezo1和Piezo2的表达^[3]。在人体中,大脑、视神经乳头、牙周膜、三叉神经节、DRG、皮肤、肺脏、心血管系统以及胃肠道系统、肾脏、膀胱和关节软骨中都存在着Piezo1和Piezo2^[21]。Piezo1主要存在于受流体压力和流动影响的非感觉组织中,如心血管系统和肾脏、膀胱^[21]。Piezo2主要存在于对触摸作出反应的感觉组织中,如DRG感觉神经元和Merkel细胞^[21]。

1.2 Piezo机械敏感性离子通道蛋白的功能

1.2.1 维持稳态 Piezo1在人和小鼠的成熟红细胞

及红细胞分化过程中均有表达^[22],其功能获得性突变与遗传性干瘪红细胞增多症有关,这提示, Piezo1在维持红细胞体积内稳态中具有重要作用^[7]。

上皮细胞表达的Piezo1可以作为稳态传感器来控制上皮细胞数量,从而触发细胞拥挤区域的细胞挤出或凋亡以及细胞稀疏区域的细胞分裂,继而保持上皮的完整性和维持上皮的动态平衡^[8]。

1.2.2 调节压力

小鼠血管内皮细胞表达的Piezo1^[23],对小鼠的血管发育、血管重塑和高血压小动脉重构具有关键作用^[24]。当Piezo1缺乏时会使小鼠的血管失去感知血流的能力继而无法舒张,从而导致高血压,这表明, Piezo1对调节血管张力和血压具有重要作用^[9]。

肾上皮细胞表达的Piezo1具有感知流体流动以及周向拉伸相关机械力的作用^[25]。当成年期小鼠髓质收集管主细胞中表达的*Piezo1*被敲除时,缺水后或禁食期间尿液稀释的急性恢复和补液后尿素浓度的降低都会受到影响^[10]。这些研究提示, Piezo1在感受肾内压力变化和调节尿渗透压方面具有重要作用^[10,25]。

Piezo1作为牵张-激活离子通道(stretch-activated ion channels, SACs)的一个子集^[26],在人和小鼠尿路上皮及膀胱中均有大量表达,其在膀胱逼尿肌层平滑肌细胞中的激活与Ca²⁺内流有关^[27-28]。瞬时受体电位香草酸4(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)作为一种SAC,在膀胱逼尿肌层中表达,当TRPV4被激活时Ca²⁺内流,继而引起膀胱收缩^[29-30]。这提示, Piezo1可能与TRPV4具有相似的功能,可以直接收缩膀胱,且逼尿肌层中Piezo1表达的增加也可以增强扩张性激活的膀胱收缩力^[11]。

1.2.3 感觉转导

在Merkel细胞神经突复合体的皮肤机械感受器中表达的Piezo2充当了Merkel细胞的触觉传感器,对于轻触反应至关重要,缺乏Piezo2的Merkel细胞会表现出严重的触觉丧失^[12-13]。

Piezo2在支配小鼠肌梭和高尔基腱器官的本体感受器的感觉末端表达,可作为本体感受的传感器^[31]。当本体感觉神经元缺少Piezo2时,小鼠会出现严重的身体运动不协调和肢体位置异常,表明Piezo2对于哺乳动物本体感受器机械转导过程是至关重要的^[14]。

BRON等^[32]通过双标记原位杂交发现,30%的角膜神经元具有Piezo2的表达,这些神经元是角膜

中纯机械伤害感受器,提示Piezo2在很大程度上是转导有害机械刺激的通道。EIJKELKAMP等^[33]研究发现,敲除小鼠的Piezo2基因会抑制神经结扎引起的机械性异常疼痛,这也提示,Piezo2通道参与机械性疼痛的转导^[15]。

2 Piezo机械敏感性离子通道在胃肠道中的表达及功能

2.1 Piezo1在胃肠道中的表达及功能

2.1.1 Piezo1在胃窦G细胞中的表达及功能 G细胞主要位于胃窦区,可以分泌胃泌素^[34]。胃泌素可以刺激胃酸的分泌,还可以通过刺激胃黏膜细胞增殖、细胞迁移、血管生成和抑制细胞凋亡等途径维持胃黏膜的完整性^[35]。食物对胃壁产生的扩张刺激可以引起胃泌素的分泌^[35]。

LANG等^[36]通过使用胃泌素和Piezo1的特异性抗体双标记法,发现Piezo1在分泌胃泌素的G细胞中表达。Piezo1主要位于G细胞基底外侧,而基底外侧被认为是胃泌素颗粒聚集和释放的部位,这一结果提示,紧靠胃泌素释放部位的Piezo1可能使G细胞通过响应胃壁扩张来分泌胃泌素^[36]。

2.1.2 Piezo1在肠道上皮中的表达及功能 上皮的完整性和动态平衡对于生存至关重要,上皮细胞在外部环境和有机体内部之间形成智能的动态屏障^[37]。上皮细胞通过细胞分裂和细胞死亡以保持屏障功能并防止肿瘤形成^[8]。

Piezo1在胃肠道上皮表达,是重要的细胞拥挤和迁移的传感器^[38],当细胞过度拥挤时,Piezo1通道被激活,触发活细胞挤出,进而达到控制上皮细胞数量的目的^[20,39]。

体内研究表明,药物Gd³⁺或基因敲除对Piezo1通道的破坏会阻止细胞挤出并诱导上皮细胞团块形成,而细胞团块的形成可以促进肿瘤发生^[38]。SPIER等^[40]的研究也确定了Piezo1基因的种系变体具有与肿瘤发生有关的分子和细胞功能,可能代表导致结肠腺瘤形成的罕见原因。这些提示,细胞挤出可能是一种抑制肿瘤的机制,可以防止上皮细胞过度积聚^[38]。而Piezo1通道可能通过提供机械力和细胞内生化途径激活之间的联系,在上皮肿瘤抑制中具有重要的作用^[39]。

2.1.3 Piezo1在肠神经系统中的表达及功能 豚鼠、小鼠和人类胃肠道的各个区域都存在多功能机

械敏感性肠神经元(mechanosensitive enteric neuron, MEN),这些神经元的胞体位于胃肠道壁中,构成一个独立于中枢神经系统的神经网络——肠神经系统(enteric nervous system, ENS)^[41]。ENS由两个神经节网络组成,分别是位于黏膜下的黏膜下神经丛和位于胃肠道平滑肌层之间的肌间神经丛。ENS有“肠脑”之称,其包括内源性和外源性两种MEN,可以调节区域性胃肠道运动、分泌及吸收功能,在肠道感知肠腔机械刺激和胃肠道自主功能等过程中具有重要作用^[20]。

MAZZUOLI-WEBER等^[41]通过免疫组织化学技术发现,Piezo1在豚鼠和小鼠胃肠道体细胞及神经纤维中表达,在人类小肠和大肠的神经元细胞体、肌间神经丛及黏膜下神经丛的神经纤维中表达。负责MEN机械转导通道的潜在候选通道可能包括Piezo1通道,且统计分析表明,机械敏感性神经元与Piezo1神经元之间存在显著正相关^[41]。使用Piezo1抑制剂GsMTx4使Piezo1通道受到抑制,再进行机械刺激实验时发现,肠神经元的机械敏感性反应没有受到影响,这表明,Piezo1在肠神经元的机械敏感性中可能并不具有主要作用^[41]。但也可能是因为机械刺激激活了肠神经元中的其他机械敏感通道,从而掩盖了Piezo1贡献的效应^[41]。

2.1.4 Piezo1在胃肠道平滑肌中的表达及功能 DAVIS等^[42]研究发现,在肠道平滑肌中存在机械敏感性的非选择性阳离子通道,而Piezo1通道既是一种非选择性阳离子通道^[3],也是一种机械敏感性离子通道,提示Piezo1通道可能在肠道平滑肌中表达。YAMAMOTO等^[43]研究发现,在豚鼠的胃平滑肌细胞内也存在着机械敏感性的非选择性阳离子通道,该通道的动力学和电导特性类似于Piezo1通道,表明Piezo1通道很可能参与了胃平滑肌的机械转导过程。但是,还需要进行其他研究来确定胃肠道平滑肌中Piezo1通道的作用^[20]。

2.2 Piezo2在胃肠道中的表达及功能

2.2.1 Piezo2在胃肠道上皮EC细胞中的表达及功能 WANG等^[44]通过对Piezo2进行免疫标记发现,Piezo2在人和小鼠小肠上皮的EC细胞内具有特异性分布。EC细胞是位于胃肠道上皮中的内分泌细胞,可以合成、储存和释放体内大部分的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)^[45],5-HT对于正常的胃肠道分泌、运动和感觉具有重要作用^[20],研究表明,Piezo2位于

靠近5-HT囊泡的膜中^[46]。EC细胞也是胃肠道中的机械敏感性细胞^[20],在肠道中充当着对化学和机械刺激作出反应的感觉传感器,并具有Piezo2的机械敏感的内向非选择性阳离子电流特性^[46]。机械刺激激活Piezo2通道会导致EC细胞产生内向电流,进而导致细胞内Ca²⁺增加、5-HT释放和肠上皮液分泌^[46],这表明,Piezo2对EC细胞的机械敏感性和下游生理效应至关重要^[44]。

2.2.2 Piezo2在DRG中的表达及对肠道感觉调节的功能 Piezo2在DRG中高表达^[3],它与小直径无髓鞘伤害感受器在DRG中的共定位,提示其在有害机械敏感性方面具有作用^[28]。DRG是身体感觉的始发站,负责接收来自身体感受器的全部神经冲动,通过向心纤维传送到脊髓,DRG在一般感觉和内脏感觉中起作用^[47]。远端结直肠是由腰部内脏神经和骨盆神经支配的,这些脊髓传入神经的细胞体分别位于胸腰椎和腰骶(lumbosacral, LS) DRG中,其外围突起可延伸至肠神经节^[48]。这表明,Piezo2可能参与了远端结直肠的感觉调节和对有害机械刺激的反应^[28]。

3 Piezo机械敏感性离子通道在胃肠道疾病中的表达及功能

3.1 Piezo在胃肠道肿瘤中的表达及功能

Piezo1与肿瘤的发生和发展有关。ZHANG等^[49]通过qRT-PCR和Western blot检测到Piezo1在原代胃癌细胞样品中表达,并证明了Piezo1在胃肿瘤生成过程中的致癌作用。Piezo1被敲除后,细胞增殖、侵袭、异种移植物形成被抑制,从而起到抑制胃癌进展的作用^[49]。这表明,在胃癌发生过程中,Piezo1通过促进细胞增殖、侵袭和迁移而发挥潜在致癌因子的作用,抑制Piezo1可能对治疗癌症有益处^[49]。

Piezo2与肿瘤血管的生成有关。肿瘤新血管参与肿瘤组织O₂和营养的供应,清除肿瘤组织中CO₂和代谢产物^[50-51]。此外,肿瘤脉管系统是肿瘤细胞转移到远处器官的主要途径之一^[52]。没有血液的供应,肿瘤无法进一步生长和转移。YANG等^[52]发现,Piezo2在肿瘤脉管系统中的内皮细胞表达,当Piezo2被敲除后,血管生成、血管渗漏和肿瘤生长都受到抑制,胶质细胞瘤的增殖、侵袭和迁移也受到抑制,提示Piezo2是肿瘤生成的潜在治疗靶标,Piezo2抑制剂可能成为抗肿瘤血管生成治疗的有效药物。

Piezo1与肿瘤的迁移有关。YANG等^[53]通过免

疫共沉淀分析表明,Piezo1是新型的三叶因子家族1(trefoil factor family 1, TFF1)的结合蛋白;通过伤口愈合和迁移实验分析表明,TFF1的表达可以促进胃癌细胞的迁移,但是通过敲除Piezo1可以减弱这种作用,提示Piezo1在TFF1介导的胃癌细胞迁移中具有重要作用。Piezo1与TFF1间的相互作用可能是胃癌侵袭和迁移的治疗靶标,Piezo1抑制剂可能成为抑制胃癌细胞迁移的有效药物,但Piezo1与TFF1之间相互作用的确切分子机制仍需要进一步研究^[53]。

3.2 Piezo在肠易激综合征中的作用

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现,而缺乏胃肠道结构或生化异常的肠道功能紊乱性疾病,IBS的病因包括内脏感觉过敏^[54]。

YANG等^[47]在大鼠结肠传入DRG鞘内注射Piezo2短发夹RNA会降低LS DRG中Piezo2的表达,内脏生理条件下对无害刺激的应答减少,痛觉过敏条件下对无害和有害刺激的应答减少,提示Piezo2的表达与内脏痛觉过敏显著相关^[55]。5-HT在IBS的内脏敏感性中具有重要作用,IBS患者中均会发生由5-HT诱导的伤害性反应^[56],已有研究表明,Piezo2通道被机械刺激激活时可以诱导5-HT的释放^[46]。Piezo2可以通过调节5-HT的释放来影响内脏痛觉敏感性,这一结果表明,Piezo2可能是IBS内脏痛觉过敏的候选生物标志物,其抑制剂可能成为治疗IBS的有效药物^[55]。

4 总结及展望

机械感觉对胃肠道发挥正常功能必不可少,机械感觉异常会导致胃肠道疾病的发生。胃肠道通过机械敏感性细胞中的机械敏感性离子通道来响应机械力,机械敏感性离子通道具有至关重要的生理作用,因此,对Piezo在胃肠道中的研究有望为胃肠道功能改善带来深远影响。尽管在胃肠道中已经发现了Piezo机械敏感性离子通道的表达,但是目前对其在胃肠道机械敏感性细胞内的特异性定位知之甚少,对其在胃肠道中的功能作用也有待进一步的探索与发现。

参考文献 (References)

- [1] ANISHKIN A, LOUKIN H S, TENG J F, et al. Feeling the hidden mechanical forces in lipid bilayer is an original sense [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(22): 7898-905.
- [2] COSTE B, XIAO B, SANTOS J S, et al. Piezos are pore-forming subunits of mechanically activated channels [J]. Nature, 2012,

- 483(7388): 176-81.
- [3] 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.
- [4] GE J, LE W, ZHAO Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel [J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 64-9.
- [5] WANG L, ZHOU H, ZHANG M, et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2 [J]. *Nature*, 2019, 573(7773): 225-9.
- [6] SAOTOME K, MURTHY E S, KEFAUVER M J, et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1 [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 481-6.
- [7] ZARYCHANSKI R, SCHULZ V P, HOUSTON B L, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis [J]. *Blood*, 2012, 120(9): 1908-15.
- [8] GUDIPATY S A, LINDBLOM J, LOFTUS P D, et al. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1 [J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 118-21.
- [9] WANG S, CHENNUPATI R, KAUR H, et al. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4527-36.
- [10] MARTINS J R, PENTON D, PEYRONNET R, et al. Piezo1-dependent regulation of urinary osmolarity [J]. *Pflügers Arch*, 2016, 468(7): 1197-206.
- [11] MICHISHITA M, YANO K, TOMITA K I, et al. Piezo1 expression increases in rat bladder after partial bladder outlet obstruction [J]. *Life Sci*, 2016, 166: 1-7.
- [12] RANADE S S, WOO S H, DUBIN A E, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice [J]. *Nature*, 2014, 516(7529): 121-5.
- [13] MARICICH S M, WELLNITZ S A, NELSON A M, et al. Merkel cells are essential for light-touch responses [J]. *Science*, 2009, 324(5934): 1580-2.
- [14] FLOREZ-PAZ D, BALI K K, KUNER R, et al. A critical role for Piezo2 channels in the mechanotransduction of mouse proprioceptive neurons [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25923.
- [15] 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.
- [16] ALBUISSON J, MURTHY S E, BANDELL M, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1884.
- [17] FOTIOU E, MARTIN-ALMEDINA S, SIMPSON M A, et al. Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis [J]. *Nat Commun*, 2015(6): 8085.
- [18] IMASHUKU S, MURAMATSU H, SUGIHARA T, et al. PIEZO1 gene mutation in a Japanese family with hereditary high phosphatidylcholine hemolytic anemia and hemochromatosis-induced diabetes mellitus [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(1): 125-9.
- [19] MCMILLIN M J, BECK A E, CHONG J X, et al. Mutations in PIEZO2 cause Gordon syndrome, Marden-Walker syndrome, and distal arthrogyposis type 5 [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(5): 734-44.
- [20] ALCAINO C, FARRUGIA G, BEYDER A. Mechanosensitive Piezo channels in the gastrointestinal tract [J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79: 219-44.
- [21] WU J, LEWIS A H, GRANDL J. Touch, tension, and transduction-the function and regulation of Piezo ion channels [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(1): 57-71.
- [22] ANDOLFO I, ALPER S L, DE FRANCESCHI L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1 [J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3925-35.
- [23] RANADE S S, QIU Z, WOO S H, et al. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(28): 10347-52.
- [24] RETAILLEAU K, DUPRAT F, ARHATTE M, et al. Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(6): 1161-71.
- [25] PEYRONNET R, MARTINS J R, DUPRAT F, et al. Piezo1-dependent stretch-activated channels are inhibited by polycystin-2 in renal tubular epithelial cells [J]. *EMBO Rep*, 2013, 14(12): 1143-8.
- [26] MCCUBBIN S, JEOUNG A, WATERBURY C, et al. Pharmacological profiling of stretch activated channels in proprioceptive neurons [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2020, 233: 108765.
- [27] MIYAMOTO T, MOCHIZUKI T, NAKAGOMI H, et al. Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca²⁺ influx and ATP release in urothelial cell cultures [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(23): 16565-75.
- [28] BAGRIANTSEV S N, GRACHEVA E O, GALLAGHER P G. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(46): 31673-81.
- [29] THORNELOE S K, SULPIZIO C A, LIN Z J, et al. *N*-(1*S*)-1-[[4-((2*S*)-2-[[[2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino]-3-hydroxypropanoyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3-methylbutyl)-1-benzothiophene-2-carboxamide (GSK1016790A), a novel and potent transient receptor potential vanilloid 4 channel agonist induces urinary bladder contraction and hyperactivity: part I [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(2): 432-42.
- [30] SKRYMA R, PREVARSKAYA N, GKIKI D, et al. From urgency to frequency: facts and controversies of TRPs in the lower urinary tract [J]. *Nat Rev Urol*, 2011, 8(11): 617-30.
- [31] WOO S H, LUKACS V, DE NOOIJ J C, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12): 1756-62.
- [32] BRON R, WOOD R J, BROCK J A, et al. Piezo2 expression in corneal afferent neurons [J]. *J Comp Neurol*, 2014, 522(13): 2967-79.
- [33] EIJKELKAMP N, LINLEY J E, TORRES J M, et al. A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1682.
- [34] FRICK C, MARTIN H L, BRUDER J, et al. Topographic distribution pattern of morphologically different G cells in the murine antral mucosa [J]. *Eur J Histochem*, 2017, 61(3): 2810.
- [35] SCHUBERT L M, REHFELD F J. Gastric peptides-gastrin and somatostatin [J]. *Compr Physiol*, 2019, 10(1): 197-228.
- [36] LANG K, BREER H, FRICK C. Mechanosensitive ion channel Piezo1 is expressed in antral G cells of murine stomach [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(2): 251-60.

- [37] MACARA I G, GUYER R, RICHARDSON G, et al. Epithelial homeostasis [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(17): R815-25.
- [38] EISENHOFER G T, LOFTUS P D, YOSHIGI M, et al. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia [J]. *Nature*, 2012, 484(7395): 546-9.
- [39] SLATTUM G M, ROSENBLATT J. Tumour cell invasion: an emerging role for basal epithelial cell extrusion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(7): 495-501.
- [40] SPIER I, KERICK M, DRICHEL D, et al. Exome sequencing identifies potential novel candidate genes in patients with unexplained colorectal adenomatous polyposis [J]. *Fam Cancer*, 2016, 15(2): 281-8.
- [41] MAZZUOLI-WEBER G, KUGLER E M, BÜHLER C I, et al. Piezo proteins: incidence and abundance in the enteric nervous system. Is there a link with mechanosensitivity [J]? *Cell Tissue Res*, 2019, 375(3): 605-18.
- [42] DAVIS M J, DONOVITZ J A, HOOD J D. Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(4 Pt 1): C1083-8.
- [43] YAMAMOTO Y, SUZUKI H. Two types of stretch-activated channel activities in guinea-pig gastric smooth muscle cells [J]. *Jpn J Physiol*, 1996, 46(4): 337-45.
- [44] WANG F, KNUTSON K, ALCAINO C, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo2 is important for enterochromaffin cell response to mechanical forces [J]. *J Physiol*, 2017, 595(1): 79-91.
- [45] GERSHON M D, TACK J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 397-414.
- [46] ALCAINO C, KNUTSON K R, TREICHEL A J, et al. A population of gut epithelial enterochromaffin cells is mechanosensitive and requires Piezo2 to convert force into serotonin release [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(32): E7632-41.
- [47] YANG J, ZHANG J, YANG H, et al. The potential role of Piezo2 in the mediation of visceral sensation [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 630: 158-63.
- [48] LACKSHAW L A, BROOKES S J, GRUNDY D, et al. Sensory transmission in the gastrointestinal tract [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(1): 1-19.
- [49] ZHANG J, ZHOU Y, HUANG T, et al. PIEZO1 functions as a potential oncogene by promoting cell proliferation and migration in gastric carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(9): 1144-55.
- [50] KIM C, YANG H, FUKUSHIMA Y, et al. Vascular RhoJ is an effective and selective target for tumor angiogenesis and vascular disruption [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 102-17.
- [51] CHUNG S A, LEE J, FERRARA N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(7): 505-14.
- [52] YANG H, LIU C, ZHOU R M, et al. Piezo2 protein: a novel regulator of tumor angiogenesis and hyperpermeability [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44630-43.
- [53] YANG X N, LU Y P, LIU J J, et al. Piezo1 is a novel trefoil factor family 1 binding protein that promotes gastric cancer cell mobility *in vitro* [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(7): 1428-35.
- [54] ENCK P, AZIZ Q, BARBARA G, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16014.
- [55] 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): 453-63.
- [56] KESZTHELYI D, TROOST F J, JONKERS D M, et al. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: evidence for involvement of serotonin metabolism—a preliminary study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(8): 1127-37.