

基于机械力离子通道 Piezo1 的中药生物力药理学研究进展

刘陆, 王贻琳, 肖顺利, 宫平, 冯建涛, 许静, 廖福龙, 游云*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 缺血性脑卒中的全球致死和致残的主要原因之一。东汉名医华佗提出“血脉流通,病不得生”的原创预防医学思路,为血脉相关的力学因素与药理学的交叉研究开创了广阔空间。在缺血性脑卒中的发病过程中,力学因素贯穿始终,影响血小板与内皮细胞功能及其分子通讯。近年来血流力学因素对于血栓形成及脑卒中的影响,无论是阐释缺血性脑卒中的发病机制,还是作为潜在的治疗靶标,都受到了越来越多的关注。机械力离子通道 Piezo1 广泛存在于多种细胞表面,除了受到化学物质及内源性物质的调控,还能够感受不同力学条件,调控通道的开启与关闭,激活下游不同信号通路。Piezo1 被视为力学与生化信号之间的重要连接。多种中药能够影响 Piezo1 通道蛋白活性,可能通过 Piezo1 蛋白防治缺血性脑卒中等血栓性疾病。该文综述了 Piezo1 通道蛋白在不同力学条件下对内皮细胞、血小板生理病理功能的影响, Piezo1 在血栓形成过程中的角色,以及靶向 Piezo1 通道的中药、化药及内源性物质的效应;为进一步探索活血化瘀中药效应机理及新药研发提供新的思路,并逐步深化生物力药理学研究。

[关键词] Piezo1; 内皮细胞; 血小板; 血栓形成; 生物力药理学

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)10-0235-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230404

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.r.20230130.1637.002.html>

[网络出版日期] 2023-01-31 14:11:36

Biomechanopharmacology of Chinese Medicine Based on Mechano-ion Channel Piezo1: A Review

LIU Lu, WANG Yilin, XIAO Shunli, GONG Ping, FENG Jiantao, XU Jing, LIAO Fulong, YOU Yun*

(*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences,*

Beijing 100700, China)

[Abstract] Ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. In Han dynasty, HUA Tuo proposed the original preventive medicine idea that "with good blood circulation, the disease cannot be born", which opened a broad space for the cross-research of blood-related mechanical factors and pharmacology. In the pathogenesis of ischemic stroke, mechanical factors comprehensively affect the function and crosstalk of platelets and endothelial cells. In recent years, as the well-known effects on thrombosis and stroke, more attention has been paid to hemodynamic factors as the participants involved in pathological mechanisms and potential therapeutic targets of ischemic stroke. The mechanical force ion channel Piezo1 widely exists on the surface of many types of cells. Besides being regulated by chemical and endogenous substances, Piezo1 responds to different mechanical conditions, regulates the opening and closing of channels, and activates different downstream signaling pathways. Piezo1 is now regarded as an important connection between mechanical and biochemical signals. A variety of Chinese medicine can affect the activity of Piezo1 protein, which may prevent and treat thrombotic diseases such as ischemic stroke through Piezo1 protein. In this paper,

[收稿日期] 2022-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274244);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B015)

[第一作者] 刘陆,在读博士,从事中药药理研究,E-mail:993517556@qq.com

[通信作者] *游云,研究员,博士生导师,从事中药药理学研究,Tel:010-64013996,E-mail:youyunrice@126.com

the effects of Piezo1 protein on the physiological and pathological functions of endothelial cells and platelet under different mechanical conditions and the role of Piezo1 in the process of thrombosis were reviewed, as well as the effects of Chinese medicine, chemical medicine, and endogenous substances targeting Piezo1 channel. These could provide new ideas for further exploring the mechanisms of Chinese medicines in activating blood circulation, developing new drugs, and deepening biomechanical-pharmacology research.

[Keywords] Piezo1; endothelial cells; platelets; thrombosis; biomechanopharmacology

脑卒中每年影响全球1 370万人,每年有550万人因脑卒中死亡,是全球第二大死亡原因^[1-2]。脑卒中患者中70%~80%为缺血性脑卒中。据估计,每4个成年人中就有1个在其一生中会发生缺血性脑卒中,全球有超过8 000万缺血性脑卒中幸存者^[3]。缺血性脑卒中具有高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率的特点,是影响国计民生的重要公共卫生问题。脑动脉血栓是缺血性脑卒中的直接病因。目前缺血性脑卒中在急性期的治疗常采用重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)静脉溶栓或机械血栓切除术,但治疗窗较窄。静脉溶栓易加重血脑屏障损伤,从而向出血转化,且超过时间窗的溶栓治疗还会导致再灌注损伤。因此,研究新的治疗靶点、治疗方法尤为重要。早在汉朝时期,名医华佗提出“血脉流通,病不得生”的原创预防医学思路,并采用导引、五禽戏、汤剂、针灸并用的协同实践。这一思路为血脉有关的力学因素与药理学的交叉研究开创了广阔空间。近年来,血流力学因素对于血栓形成及脑卒中防治中的作用受到了关注,特别是机械力离子通道Piezo1在血栓性疾病中的潜在作用,以及靶向Piezo1通道的药物发现,将为血栓性疾病的防治提供新思路。

1 血流剪切应力与缺血性脑卒中

心脑血管系统在整个生命周期都受到机械力的影响,以保障组织器官获得有效的血流灌注量。血液流动呈现轴流(层流),其流动特点是中间流得快,周边流得慢。红细胞密度大流速快,位于中间区域;血小板靠近管壁流动,这种血液分布特点有助于血小板迅速集结至受损血管部位而发挥止血功能。当血液在血管中流动时,血液对血管产生了压力、周向应力和剪切应力。血流剪切应力(shear stress)是对抗流动的各层血液之间的内摩擦力,通常指血液流动对血管壁产生的摩擦力,与血流方向平行,单位是Pa或 $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。剪切率(shear rate)是血液流动状态的一种定量描述,是指血流速度的变化梯度。剪切应力与黏度和剪切率成正比。对于给定黏度的液体来讲,剪切应力越大,各层之间的

相对滑动越快,即速度变化梯度越大。在正常情况下,静脉壁剪切率为 $10\sim 200\text{ s}^{-1}$,大动脉为 $300\sim 800\text{ s}^{-1}$,小动脉为 $450\sim 1\ 600\text{ s}^{-1}$;而在血栓性疾病状态下,轻度至重度的动脉狭窄处可达 $2\ 000\sim 8\ 000\text{ s}^{-1}$,严重狭窄动脉的最大壁剪切率高达 $40\ 000\text{ s}^{-1}$ ^[4]。

在生理情况下,正常的血流剪切应力能够既维持内皮细胞所需的力学环境,也不会使血小板过度活化,二者处于动态平衡状态。在高血压、动脉狭窄等病理情况下,血流剪切应力升高;因肥胖、久坐等情况,血流剪切应力降低;生物体对于力学信号的反应具有一定范围得自限性,内皮细胞和血小板仍能够通过细胞间分子通讯保持平衡,降低血栓出现的可能。但当疾病持续进展,破坏了内皮细胞与血小板之间的平衡,无论是过低的剪切应力环境还是过高的剪切应力环境,都有可能引起血栓发生。针对异常力学信号诱发的血栓形成,是未来防治缺血性脑卒中的方向之一。

动脉粥样硬化斑块脱落导致的栓塞是缺血性脑卒中的主要原因之一,而最常见的斑块位于颈内动脉,这与动脉壁局部的异常血流剪切应力相关。非生理剪切应力不仅影响斑块的形成与发展,也影响斑块的表型及其易损性^[5]。低剪切应力会增加内皮糖萼的降解,导致内皮炎症和动脉粥样硬化的产生^[6]。在动脉粥样硬化易感载脂蛋白E敲除(ApoE^{-/-})小鼠,低剪切应力能促进易损表型的斑块的形成^[7]。在一项针对122例脑卒中患者和143例对照者的临床研究中,JEONG等^[8]证明与对照组相比,患有缺血性脑卒中的患者的颈动脉剪切应力显著降低,提示颈动脉低剪切应力与缺血性脑卒中之间可能存在因果关系。此外,腔隙性脑梗患者的颈动脉剪切应力也显著降低^[8]。短暂性脑缺血发作(TIA)的早期诊断对于预后具有重要临床价值,通过检测斑块表面血流剪切应力,结合斑块性质、血管狭窄率等可显著提高TIA预测的准确性^[9]。一项回顾性研究结果表明,颈动脉的几何形状可能在年轻患者的缺血事件发展中起重要作用,提示血流

剪切应力在预测缺血性卒中的作用^[10]。

斑块形成导致动脉管腔狭窄,局部的高剪切应力可增强血小板整合素蛋白GP II b III a(α II b β 3)的黏附和信号传导,促进动脉血栓形成,这也被认为是剪切诱导血小板聚集的关键环节之一。在体内磷脂酰肌醇3-激酶p110 β (PI3Kp110 β)抑制剂可以显著抑制血栓形成,但不会延长出血时间。这提示对高剪切应力诱导血栓形成的防治是未来的重要方向之一^[11]。研究表明正常血流剪切应力可以促进晚期斑块的稳定性增加,而通过干预局部血流剪切应力可能会改变斑块性质,降低斑块易损性和脑卒中的风险^[7]。

2 Piezo1介导的血流剪切应力对血栓形成的影响

2.1 细胞力学感受器——Piezo蛋白

美国神经科学家 Ardem Patapoutian 因为发现了力学感受器——Piezo,而获得了2021年诺贝尔生理学或医学奖^[12]。Piezo是一种新发现的脊椎动物细胞机械力敏感通道,具有感受及传导机械力信号的功能,是力学与生化信号之间的重要连接^[13]。该通道家族包含有Piezo1和Piezo2两个结构和基因类似的蛋白。在冷冻电镜结构中显示Piezo1通道蛋白为同源三聚体,类似于典型螺旋桨的叶片结构(properller-like structure),结构的直径和轴向高度分别为200 Å和155 Å。见图1。

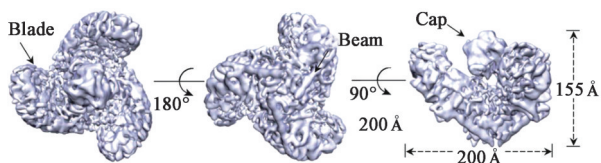


图1 Piezo1的结构图^[14]

Fig. 1 Structure of Piezo1^[14]

Piezo离子通道是细胞感受机械力的独特传感器^[15],能对各种机械信号做出反应,包括剪切应力、压力、牵张力、基质刚度、组织压缩、组织扩张、渗透压等。在心血管系统,Piezo1表达于内皮细胞、血小板、红细胞、血管平滑肌、心肌细胞、心脏成纤维细胞、主动脉窦神经、脂肪细胞以及T淋巴细胞等^[16]。而Piezo2多表达于感觉神经元、背根神经节、三叉神经节、颈静脉神经节等。Piezo1通过感知局部力学环境,促进特定细胞间的相互作用和运动。

2.2 Piezo1在血栓形成过程中的作用

19世纪德国病理学家Virchow提出的血栓形成三要素:①血管壁受损,如内皮细胞损伤或功能异常;②血液成分改变,如红细胞聚集、血小板活化、凝血因子激

活、纤维蛋白形成等;③血流状态改变,如非生理剪切应力、湍流或血流停滞^[17]。三要素学说搭建了血栓病理、预防与治疗的框架。血栓的启动和发展取决于一系列的生物学和机械力学因素,这些因素影响血栓的生化构成和反应途径。这些相互关联涉及了从分子尺度到宏观尺度的相互作用。高剪切应力可以直接激活血小板,并增加血小板与血管性血友病因子(vWF)的结合。在低剪切应力条件下,红细胞和血小板可以相互聚集,或者出现白细胞和血小板在内皮细胞表面的聚集,导致阻塞并增加局部血液黏度。内皮损伤和炎症、细胞因子风暴、中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)、血小板功能障碍、前列环素I₂(PGI₂)和一氧化氮(NO)含量降低等因素对血栓形成有直接影响,同时这些途径也受到血流剪切应力的影响,最终增加了血栓形成的倾向。研究表明Piezo1蛋白作为剪切应力的感受器,可以感受并传导不同作用大小及时间的力,异常血流剪切应力通过激活细胞表面的力学感受器,增加了血栓形成的倾向^[16]。

除了上述的动脉粥样硬化血栓形成过程,血栓形成也是糖尿病、高血压和感染性疾病的主要并发症,并且仍然是全球健康负担。研究人员通过对2型糖尿病(T2DM)患者外周血样本的蛋白表型进行筛查,发现T2DM患者的血小板、红细胞和中性粒细胞的Piezo1活性升高,可诱发促血栓形成反应。Piezo1抑制剂可抑制斑马鱼血栓形成,并抑制人血小板聚集。该研究结果提示,调控Piezo1靶点可以防治T2DM患者体内机械力诱发的血栓形成,并且可以作为血栓形成风险的潜在筛查方法之一^[18]。高血压被认为是导致血小板活化异常并增加血栓形成的风险因素之一,研究发现机械感受器Piezo1的激活是血小板异常活化和血栓形成的关键,抑制Piezo1可有效抑制高血压小鼠的动脉血栓形成并减少卒中的梗死面积。使用狼蛛毒肽(GsMTx-4)和氯化钆(GdCl₃)作为机械敏感性阳离子通道抑制剂,靶向血小板中的Piezo1和瞬时受体电位阳离子通道6(TRPC6)可以减少血栓面积^[19]。在正常动脉剪切速率下,两种抑制剂均能显著抑制胶原表面血栓形成,而静态条件下GdCl₃不影响血小板形态或聚集。这表明Piezo1在血小板聚集和血栓形成中起重要作用^[20]。

由新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的各种血栓事件已经受到了越来越多的关注。尽管采取了抗凝血和抗血小板疗法,但新冠患者中普遍存在

的血栓栓塞并发症仍然存在。目前,模拟血流剪切应力效应的药物已经用于防治新冠肺炎血栓形成。生理层流剪切应力诱导的内皮 Piezo1 开放,可提高内皮型 NO 合酶(eNOS)活性,合成并释放 NO,发挥抗炎抗血小板聚集的效应^[21]。Piezo1 的敲除导致正常层流状态下 eNOS 磷酸化水平降低^[22]。NO 之前已被证明可以抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒 1(SARS-CoV-1)的复制,并可能有助于血管扩张并缓解血栓发生。新冠患者吸入 NO 的第二阶段临床试验正在进行中^[23-24]。另有研究表明 Piezo1 通道感应运动产生的血流力学信号,提高心血管稳态及改善血流分布,其对血栓形成对调控作用有待深入研究^[25]。

2.3 Piezo1 介导的血流剪切应力对血管内皮功能的影响 血管内皮在调节血小板、白细胞黏附过程中起主要作用。除了提供强大的负电荷,内皮合成一系列抑制血小板活化和凝血酶生成的分子,包括 NO、前列环素 I₂(PGI₂)和 CD39(NTPDase),以及天然抗凝剂血栓调节蛋白(thrombomodulin)。NO 和 PGI₂ 是强大的血小板活化抑制剂,通过刺激细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)和环磷酸腺苷(cAMP)的水平增加发挥作用。而血栓调节蛋白可迅速抑制凝血酶,从而减少血小板活化和纤维蛋白生成。异常血流剪切应力会激活 Piezo1,导致内皮炎症反应,从而导致内皮保护机制的丧失。

血管内皮细胞 Piezo1 感受并传导血流剪切应力的刺激,控制血管内皮细胞的迁移和重排^[26]。层流剪切应力可诱导细胞骨架和形状的变化,骨架蛋白重排,使细胞长轴与血流方向一致。在敲除 Piezo1 的情况下,内皮细胞在体内和体外均未能沿着血流方向重新定向^[26]。内皮细胞的重新定向功能依赖黏着区(FAZ)蛋白的降解和重新组装,FAZ 位于细胞与细胞外基质间,由肌动蛋白(actin)、踝蛋白(talin)、桩蛋白(paxillin)、黏着斑蛋白(vinculin)等组成,与整合素共同连接细胞与细胞外基质。在这个过程中钙蛋白酶(Calpain)发挥了关键作用。Calpain 可切割黏着区蛋白来调节细胞骨架^[27-28];其中 talin 可被 Calpain 切割成结合及激活整合素的小片段^[29]。siRNA 敲除 Piezo1 或 GsMTx-4 可降低内皮细胞中钙蛋白酶活性^[30-31],这表明剪切应力诱导的 Piezo1 介导的 Calpain 酶活对于正常血管功能至关重要。生理层流剪切应力诱导的内皮 Piezo1 开放,可提高 eNOS 活性,合成并释放 NO,维持内皮正常迁移及舒缩功能^[32]。Piezo1 的敲除则导致 eNOS

磷酸化水平降低^[33]。

而扰动流(包括缓流、湍流等)激活的 Piezo1 可介导内皮炎症反应^[34]。动脉粥样硬化多发于血流缓慢或流动受干扰的部位,表现为低剪切应力或湍流剪切应力区。而久坐、高脂饮食等生活方式往往会引起血流缓慢、剪切应力低下。在低剪切应力作用下,内皮细胞逐渐失去正常迁移或定向功能,形态呈多角型,排列不规则,功能异常,以分泌缩血管物质、黏附分子和炎症介质等活性物质为主,易于诱发动脉粥样硬化发生。在动脉分叉处和弯曲处,内皮细胞暴露于湍流,湍流会导致 Piezo1 介导的整合素活化,从而导致粘着斑激酶(FAK)依赖的核转录因子- κ B(NF- κ B)激活,诱发内皮炎症反应的发生^[34]。

2.4 高剪切应力激活血小板 Piezo1 可诱导血小板聚集 血小板活化在止血和动脉血栓形成过程发挥重要作用。生理情况下,血小板活化,发挥其止血的作用,病理情况下,血小板异常活化则可能导致血栓的形成。血小板活化的重要因素之一是细胞内游离钙离子(Ca²⁺)的内流^[35]。人血小板膜表面的 Piezo1 蛋白,可以感受血流剪切应力的变化,剪切应力能够通过 Piezo1 蛋白使血小板内钙离子浓度升高,影响整合素内-外信号传导、细胞骨架重排等关键信号通路,导致血小板活化^[36-37]。

已有研究证明剪切应力依赖的血小板 Ca²⁺ 内流^[38],并且与化学刺激剂诱导血小板聚集的钙离子内流形式不同^[39],这表明了 Piezo1 通道蛋白感受并传导力学刺激的血小板活化。在血管狭窄区域通常会形成病理性高剪切应力,激活并打开血小板 Piezo1 通道蛋白,引起血小板 Ca²⁺ 内流,导致血小板变形活化,释放促进血小板聚集的二磷酸腺苷(ADP)和血栓素 A₂(TXA₂),最终导致血小板整合素 α II b β 3 从非活化状态转换为活化状态,形成血栓。采用血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)抗体包被流动小室的载玻片,可以使血小板黏附于微流通道,又能够避免激活血小板,提供了研究剪切应力诱导的血小板钙离子反应的方法;研究结果显示,模拟狭窄血管处剪切率(100 2.6 s⁻¹)流动条件,可显著升高血小板中 Ca²⁺ 浓度,并促进血小板聚集,GsMTx-4 抑制了高剪切应力诱导的血小板聚集,证明 Piezo1 通道蛋白在血栓形成中靶向异常剪切应力诱导的血小板聚集的潜在作用^[37]。

3 目前靶向 Piezo1 通道蛋白的药物

3.1 靶向 Piezo1 通道蛋白的化学药物和内源性物质 目前报道的 Piezo1 通道蛋白的激动剂最常见

的是名为 Yoda1 的小分子激动剂^[40]。Yoda1 能够靶向增强 Piezo1 的活性,引起细胞外钙离子的内流,并且对与 Piezo1 同源性较高的 Piezo2 没有影响,对 Piezo1 的激动具有较强特异性^[40-41]。有研究表明, Yoda1 在体外能够通过激活 Piezo1 通道蛋白,能够模拟人脐静脉内皮细胞(HUVEC)在流动状态下表现出的抗炎表型及促进 eNOS 表达^[42],展现出了在药物筛选过程中模拟流动状态的潜力。小分子化合物 Jedi1 和 Jedi2 是另一种 Piezo1 特异性激动剂, Jedi1 和 Jedi2 是通过与 Yoda1 不同的途径对 Piezo1 通道蛋白产生激活作用的^[43]。目前对于 Piezo1 通道的抑制剂,最早被发现对 Piezo1 通道起作用的是钆(gadolinium)和钌红(ruthenium Red)^[44-45],以及从蜘蛛 *Grammostola spatate* 的毒液中提取的狼蛛毒肽 GsMTx-4^[46-47],但这些抑制剂均为非特异性抑制剂,对多种离子通道都有抑制作用。小分子化合物 Dooku1 能够可逆地拮抗 Yoda1 对 Piezo1 的激活,并不能对于本构性 Piezo1 蛋白的活性起到抑制作用^[48]。目前研究中仍然多使用狼蛛毒肽 GsMTx-4。

鞘氨醇-1-磷酸(S1P)是鞘磷脂代谢产生的一种生物活性脂类。参与细胞的多种基本功能,如细胞增殖、迁移、存活及细胞间信号转导等。S1P 能够激活 Piezo1 通道蛋白,使细胞内钙升高,从而激活了膜 1 型基质金属蛋白酶(MT1-MMP)信号传导和血管生成程序,促进血管生成^[49]。膳食脂肪酸是动态调节离子通道功能的膜脂质成分之一^[50],有研究表明, Piezo1 通道能够被不同的脂肪酸进行调控并且表现出不同的门控特性。饱和脂肪酸十七烷酸(MA)通过增加膜弯曲刚度,增加激活通道所需的机械阈值来抑制 Piezo1 通道的激活, MA 对 Piezo1 通道电流的抑制效果其半数抑制浓度(IC₅₀)值为(28.3±3.4) μmol·L⁻¹。而多不饱和脂肪酸能够降低膜弯曲刚度,其中花生四烯酸(AA)和二十碳五烯酸(EPA)能够缩短 Piezo1 失活时间,二十二碳六烯酸(DHA)能够延长 Piezo1 失活时间,影响 Piezo1 的功能,改变细胞的机械敏感性^[51-52]。证明含脂肪酸的磷脂能够微调 Piezo1 通道的机械响应^[52]。磷脂酰丝氨酸(PS)是一种带负电荷的磷脂,通常位于质膜的内叶中^[53],对骨骼肌的生成具有调控功能。研究表明,在肌母细胞中,暴露的 PS 显著降低了 Piezo1 通道介导的钙离子内流,磷脂翻转酶复合物则能驱动磷脂酰丝氨酸的向内易位,减少磷脂酰丝氨酸对 Piezo1 的抑制。表明磷脂酰丝氨酸的细胞表面触发器充当 Piezo1 激活的开关,控制肌管形成过程中的

适当形态^[54]。除了内源性物质对 Piezo1 通道蛋白有调控作用外, Piezo1 通道蛋白对细胞外和细胞内 pH 值的变化十分敏感。在偏酸性环境下, Piezo1 通道蛋白会更易失活^[55],在 pH6.5 时,全细胞电流降低了约 80%^[56]。虽然血液 pH 值比较稳定,但是在病理状态下,例如心肌梗死中,呼吸性酸中毒导致 pH 值显著下降。并且在长期细胞外酸中毒中,基质细胞的 pH 值也会变成酸性。在这些条件下, Piezo1 通道蛋白就可能无法完全发挥作用^[57]。靶向 Piezo1 的化学药物和内源性物质的效应机制归纳见表 1。

3.2 靶向 Piezo1 通道蛋白的中药 由于 Piezo1 通道蛋白在心血管系统及心血管疾病中的重要作用,并且目前靶向 Piezo1 通道蛋白的化药特异性较差,越来越多的研究开始关注中药基于 Piezo1 通道蛋白抑制血小板聚集、抑制血栓形成。目前对于 Piezo1 通道蛋白研究较为深入的中药主要是三七、丹参、土贝母、黄芪等药物。

三七作为活血化瘀代表药物,目前相关研究较多。三七总皂苷(PNS)是三七最重要的活性部位。PNS 含有多种单体成分,如人参皂苷 Rg₁、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rd、Re 及三七皂苷 R₁、R₂、R₃、R₆ 等。目前临床上 PNS 制剂有注射液、胶囊和片剂等,如血栓通胶囊、血塞通注射液等,临床用于活血祛瘀,通脉活络。临床试验结果显示口服 PNS 120 mg,每日 2 次,连续 4 周,可显著降低高粘血症患者的血小板活性,抑制血小板黏附和聚集功能^[58]。PNS 体外可显著抑制剪切诱导血小板聚集和黏附^[59]。PNS 以剂量依赖和剪切应力依赖方式抑制血小板活化聚集。在病理低流动剪切应力(1 dyn·cm⁻²)条件下, PNS 以剂量依赖方式抑制血小板 P-选择素(CD62p)的表达;在低剪切应力环境下, PNS 抗血小板黏附聚集的效应优于阿司匹林。血流力学因素与 PNS 对血管内皮细胞炎症蛋白及黏附蛋白的表达具有交互作用。在病理低流动剪切应力条件下, PNS 可显著抑制肿瘤坏死因子-α(TNF-α)诱导的血管黏附分子-1(VCAM-1)表达^[60];与炎症模型组比较, PNS 可促进内皮细胞间钙黏蛋白(VE-Cadherin)的表达,提示其可能在血流缓慢区域具有保护内皮细胞单层完整性的效应^[61]。在动脉狭窄处的高血流剪切力可以诱导血小板活化聚集,进而影响血栓发生发展过程。PNS 具有抗剪切诱导血小板聚集的效应,初步研究结果显示其可能是通过抑制 Piezo1 通道功能,影响 Ca²⁺内流,进而抑制钙蛋白酶活性,使得其切割血小板 talin1 的功能减弱,进而维持血小板

表1 靶向Piezo1的化学药物和内源性物质

Table 1 Chemicals and endogenous substances targeting Piezo1

受试物	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	细胞	效应/机制	参考文献
Yoda1	1	人脐静脉内皮细胞	抑制TNF- α 诱导的内皮细胞炎症、增加内皮细胞eNOS磷酸化	[42]
Yoda1	25	大鼠血小板	增强高剪切应力诱导的血小板聚集,增加剪切应力诱导的Ca ²⁺ 内流	[37]
Yoda1	30	人胚胎肾细胞293	稳定通道的开孔构象、降低激活的机械阈值、引起细胞外钙离子内流、增强细胞膜电流,但10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上的浓度会导致HUVEC细胞的毒性	[40-41]
Jedi1	200	人胚胎肾细胞293	增强Piezo1的机械敏感性,激活Piezo1介导的Ca ²⁺ 的流入、增强细胞膜电流	[43]
Jedi2	200	人胚胎肾细胞293	增强Piezo1的机械敏感性,激活Piezo1介导的Ca ²⁺ 的流入、增强细胞膜电流	[43]
钇	10	小鼠心脏成纤维细胞、人心脏成纤维细胞、人脐静脉内皮细胞	抑制Yoda1引起的Ca ²⁺ 内流	[45]
钇红	30	小鼠心脏成纤维细胞、人心脏成纤维细胞、人胚胎肾细胞293、人脐静脉内皮细胞	抑制细胞外向内的电流、阻断Piezo1通道活性、抑制Yoda1引起的Ca ²⁺ 内流	[44-45]
GsMTx-4	5	人胚胎肾细胞293	以张力依赖性方式掺入膜中,并扭曲通道附近的张力分布,使门控通道的激活需要更大的膜张力并且阻断了Piezo1通道电流	[46-47]
Dookul	10	人胚胎肾细胞293、人脐静脉内皮细胞、中国仓鼠卵巢细胞	抑制Yoda1引起的Ca ²⁺ 内流、抑制Yoda1引起的小鼠胸主动脉舒张	[48]
鞘氨醇-1-磷酸		人脐静脉内皮细胞、小鼠肺内皮细胞	增高细胞内钙浓度,激活下游MT1/MMP信号传导,促进血管生成	[49]
MA	100	小鼠神经母细胞瘤N2A、人胚胎肾细胞293、人心脏微血管内皮细胞、	增加细胞膜弯曲刚度,增加激活Piezo1通道所需的机械阈值,抑制Piezo1通道	[52]
AA	100	小鼠神经母细胞瘤N2A、人胚胎肾细胞293、人心脏微血管内皮细胞、	降低膜弯曲刚度,缩短Piezo1通道灭活时间	[52]
EPA	100	小鼠神经母细胞瘤N2A、人胚胎肾细胞293、人心脏微血管内皮细胞、	降低膜弯曲刚度,缩短Piezo1通道灭活时间	[52]
DHA	100	小鼠神经母细胞瘤N2A、人胚胎肾细胞293、人心脏微血管内皮细胞、	降低膜弯曲刚度,延长Piezo1通道灭活时间	[52]
磷脂酰丝氨酸	3	小鼠成肌细胞、人胚胎肾细胞293、人原代肌母细胞	暴露的磷脂酰丝氨酸降低Piezo1通道介导的钙离子内流	[54]
磷脂翻转酶复合物	0.1	小鼠成肌细胞、人胚胎肾细胞293、人原代肌母细胞	驱动磷脂酰丝氨酸的向内易位,减少磷脂酰丝氨酸对Piezo1的抑制	[54]

骨架稳定,发挥抗血小板聚集及血栓形成的效应^[37]。使用PNS分别联合Piezo1通道激活剂Yoda1和抑制剂GsMTx-4,能够有效抑制异常剪切应力引起的血小板活化及血小板钙离子内流,并能够有效调控Piezo1通道下游蛋白^[37]。通过体外Piezo1敲除验证,发现三七总皂苷中的主要成分人参皂苷Rg₁、三七皂苷R₁与原儿茶醛(PCAD)联合使用(RRP),能够通过靶向Piezo1通道,调节FAK/PI3K信号通路抑制细胞的过度增殖,减轻动脉粥样硬化血管损伤^[62]。综上,PNS具有通过靶向Piezo1通道蛋白,发挥抑制剪切应力诱导的血小板聚集的药效。

李静团队筛选了能够对异常活化的Piezo1起

到抑制作用的中药,多种中药都能够对异常活化的Piezo1引起的钙离子内流起到抑制作用。其中在10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下,对5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的Yoda1引起的钙离子内流,土贝母皂苷I和新芒果苷抑制率达到了90%,槟榔碱氢溴酸盐抑制率达到了80%,补骨脂酚抑制率达到了60%,吴茱萸次碱和五味子醇甲抑制率达到了50%^[63]。其中抑制率最高的土贝母皂苷I对于Yoda1引起的细胞钙离子内流抑制的IC₅₀为1.11 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,土贝母皂苷I还能够抑制Yoda1引起的小鼠胸主动脉舒张^[63]。在李静团队的另一项研究中,在10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 药物终浓度下对Yoda1(5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)激活Piezo1通道介导的钙离子内流,抑制率达到90%以上的中药有丹酚酸B、薄荷脑、七

叶皂苷;达到80%的中药有青蒿素;达到70%的中药有药根碱;达到60%的中药有酸藤子酚;达到50%的中药有绿原酸、胆汁酸、丹参素和樟脑。其中抑制率最高的丹酚酸B对于Yoda1引起的细胞钙离子内流抑制的 IC_{50} 为 $1.37 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。丹酚酸B还能够抑制Yoda1引起的小鼠胸主动脉舒张,抑制Yoda1引起的细胞膜电流增强、破坏剪切应力引起的HUVEC细胞沿流动方向排列^[64]。黄芪丹参水煎液含药血清能够提高低剪切应力诱导的血管平滑

肌细胞Piezo1 mRNA表达并抑制动脉粥样硬化表型变化,抑制炎症因子白细胞介素- 1β (IL- 1β)和TNF- α 的分泌^[65]。靶向Piezo1的中药效应机制归纳见表2。

由于Piezo1及其药理研究还处于初级阶段,目前对于Piezo1蛋白的激动剂、抑制剂发现的仍然较少且特异性较差。虽然目前对于中药靶向Piezo1通道的研究尚浅,但已有的研究结果已经显示出中药在靶向Piezo1通道蛋白方面的巨大潜力。

表2 靶向Piezo1的中药

Table 2 Traditional Chinese medicine targeting Piezo1

有效成分	来源中药	浓度	效应/机制	参考文献
三七总皂苷	三七	0.15、0.3、 $0.6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制Yoda1诱导的异常剪切应力下的血小板聚集、促进VE-Cadherin蛋白表达、抑制Calpain活性,维持细胞骨架稳定、抑制VCAM-1,减轻炎症、减轻动脉粥样硬化导致的血管损伤	[58-62]
土贝母皂苷 I	土贝母	$10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制Yoda1引起的细胞钙离子内流、抑制Yoda1引起的小鼠胸主动脉舒张	[63]
丹酚酸 B	丹参	$10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制Yoda1引起的钙离子内流、抑制Yoda1引起的小鼠胸主动脉舒张、抑制Yoda1引起的细胞膜电流增强、破坏剪切应力引起的HUVEC细胞沿流动方向排列	[64]
薄荷脑	薄荷	$10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制Yoda1引起的钙离子内流	[64]
七叶皂苷	婆罗子			
青蒿素	青蒿			
药根碱	黄连			
酸藤子酚	酸藤子			
绿原酸	金银花、杜仲			
樟脑	樟脑			
胆汁酸	羊胆			
丹参素	丹参			
新芒果苷	芒果叶	$10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制Yoda1引起的钙离子内流	[63]
槟榔碱氢溴酸盐	槟榔			
补骨脂酚	补骨脂			
吴茱萸次碱	吴茱萸			
五味子醇甲	五味子			
松果菊苷	肉苁蓉			

4 结语与展望

机械力离子通道Piezo1是力学与生化信号之间的重要连接,能够感受不同力学条件,传导多种生化信号,在内皮剪切应力传感、NO生成、血管张力、血管生成、血栓形成、动脉粥样硬化、血管通透性和重塑、血压调节、运动表现等方面发挥效应。中药具有多途径、多靶点的治疗优势。多年来从血液/血管/血流相互作用的角度研究活血化瘀中药防治血栓性疾病的效应及机制结果显示,活血化瘀中药对异常力学刺激导致的血小板聚集和内皮功能障碍疗效明确。综述了中药提取物及其成分对

Piezo1通道的影响,希望从Piezo1通道及力学信号转导角度,探索活血化瘀中药的效应机理及新药研发,深化生物力药理学研究。

[参考文献]

- [1] Collaborators GBDS: Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 439-458.
- [2] FEIGIN V L, BRAININ M, NORRVING B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022 [J]. Int J Stroke, 2022, 17(1): 18-29.

- [3] FIEGIN V L, NGUYEN G, CERCY K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2429-2437.
- [4] 刘蕾, 游云, 廖福龙. 剪切诱导血小板聚集机制及其治疗进展[J]. *药学学报*, 2020, 55(11): 2501-2509.
- [5] BENEDEK A, CERNICA D, MESTER A, et al. Modern concepts in regenerative therapy for ischemic stroke: From stem cells for promoting angiogenesis to 3D-bioprinted scaffolds customized via carotid shear stress analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2574.
- [6] ZHANG J, KONG X, WANG Z, et al. AMP-activated protein kinase regulates glycocalyx impairment and macrophage recruitment in response to low shear stress [J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7202-7212.
- [7] FRAGA-SILVA R A, SEEMAN H, MONTECUCCO F, et al. Apelin-13 treatment enhances the stability of atherosclerotic plaques [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, doi:10.1111/eci.12891.
- [8] JEONG S K, LEE J Y, ROSENSON R S. Association between ischemic stroke and vascular shear stress in the carotid artery [J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(2): 133-139.
- [9] LIU Q Y, DUAN Q, FU X H, et al. Wall shear stress can improve prediction accuracy for transient ischemic attack [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(18): 2722-2733.
- [10] APAYDIN M, CETINOGLU K. Carotid angle in young stroke[J]. *Clin Imaging*, 2021, 70: 10-17.
- [11] MCFADYEN J D, SCHAFF M, PETER K. Current and future antiplatelet therapies: Emphasis on preserving haemostasis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(3): 181-191.
- [12] SYEDA R, FLORENDO M N, COX C D, et al. Piezo1 channels are inherently mechanosensitive [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(7): 1739-1746.
- [13] RANADE S S, SYEDA R, PATAPOUTIAN A. Mechanically activated ion channels [J]. *Neuron*, 2015, 87(6): 1162-1179.
- [14] GE J, LI W, ZHAO Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel [J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 64-69.
- [15] ZHAO Q, WU K, GENG J, et al. Ion permeation and mechanotransduction mechanisms of mechanosensitive Piezo channels[J]. *Neuron*, 2016, 89(6): 1248-1263.
- [16] ZHAO Q, ZHOU H, CHI S, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 487-492.
- [17] LÜSCHER T F, DAVIES A, BEER J H, et al. Towards personalized antithrombotic management with drugs and devices across the cardiovascular spectrum [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(10): 940-958.
- [18] ZHU W, GUO S, HOMILIUS M, et al. PIEZO1 mediates a mechanothrombotic pathway in diabetes [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(626): eabk1707.
- [19] ZHAO W, WEI Z, XIN G, et al. Piezo1 initiates platelet hyperreactivity and accelerates thrombosis in hypertension [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(12): 3113-3125.
- [20] GLUKHOV A V, BALYCHEVA M, SANCHEZ-ALONSO J L, et al. Direct evidence for microdomain-specific localization and remodeling of functional L-type calcium channels in rat and human atrial myocytes [J]. *Circulation*, 2015, 132(25): 2372-2384.
- [21] LIN Y C, GUO Y R, MIYAGI A, et al. Force-induced conformational changes in PIEZO1 [J]. *Nature*, 2019, 573(7773): 230-234.
- [22] ALBARRÁN-JUÁREZ J, IRING A, WANG S, et al. Piezo1 and G (q)/G (11) promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(10): 2655-2672.
- [23] KIM B, ARANY Z. Editorial commentary: Could shear stress mimetics delay complications in COVID-19? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(2): 71-72.
- [24] SASTRY S, CUOMO F, MUTHUSAMY J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics [J]. *Thromb Res*, 2022, 212: 51-57.
- [25] RODE B, SHI J, ENDESH N, et al. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 350.
- [26] LI J, HOU B, TUMOVA S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 279-282.
- [27] FARMER L K, ROLLASON R, WHITCOMB D J, et al. TRPC6 binds to and activates calpain, independent of its channel activity, and regulates podocyte cytoskeleton, cell adhesion, and motility [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10): 1910-1924.
- [28] FONG K P, MOLNAR K S, AGARD N, et al. Cleavage of talin by calpain promotes platelet-mediated fibrin clot contraction [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(23): 4901-4909.
- [29] MCHUGH B J, BUTTERY R, LAD Y, et al. Integrin activation by Fam38A uses a novel mechanism of R-Ras targeting to the endoplasmic reticulum [J]. *J Cell*

- Sci, 2010, 123(Pt 1):51-61.
- [30] MCHUGH B J, MURDOCH A, HASLETT C, et al. Loss of the integrin-activating transmembrane protein Fam38A (Piezo1) promotes a switch to a reduced integrin-dependent mode of cell migration [J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40346.
- [31] NOURSE J L, PATHAK M M. How cells channel their stress: Interplay between Piezo1 and the cytoskeleton [J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 71:3-12.
- [32] DOUGUET D, PATEL A, XU A, et al. Piezo ion channels in cardiovascular mechanobiology [J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(12):956-970.
- [33] ZHANG T, CHI S, JIANG F, et al. A protein interaction mechanism for suppressing the mechanosensitive Piezo channels [J]. Nat Commun, 2017, 8(1):1797.
- [34] BEECH D J, KALLI A C. Force sensing by piezo channels in cardiovascular health and disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(11):2228-2239.
- [35] DAVLOUROS P, XANTHOPOULOU I, MPARAMPOUTIS N, et al. Role of calcium in platelet activation: Novel insights and pharmacological implications [J]. Med Chem, 2016, 12(2):131-138.
- [36] ILKAN Z, WRIGHT J R, GOODALL A H, et al. Evidence for shear-mediated Ca^{2+} entry through mechanosensitive cation channels in human platelets and a megakaryocytic cell line [J]. J Biol Chem, 2017, 292(22):9204-9217.
- [37] LIU L, ZHANG Q, XIAO S, et al. Inhibition of shear-induced platelet aggregation by Xueshuantong via targeting piezo1 channel-mediated Ca^{2+} signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:606245.
- [38] CHOW T W, HELLUMS J D, MOAKE J L, et al. Shear stress-induced von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib initiates calcium influx associated with aggregation [J]. Blood, 1992, 80(1):113-120.
- [39] NESBITT W S, WESTEIN E, TOVAR-LOPEZ F J, et al. A shear gradient-dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation [J]. Nat Med, 2009, 15(6):665-673.
- [40] SYEDA R, XU J, DUBIN A E, et al. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1 [J]. Elife, 2015, 4:e07369.
- [41] LACROIX J J, BOTELLO-SMITH W M, LUO Y. Probing the gating mechanism of the mechanosensitive channel Piezo1 with the small molecule Yoda1 [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2029.
- [42] DAVIES J E, LOPRESTO D, APTA B, et al. Using Yoda-1 to mimic laminar flow *in vitro*: A tool to simplify drug testing [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 168:473-480.
- [43] WANG Y, CHI S, GUO H, et al. A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechano-gating of the mechanosensitive Piezo1 channel [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):1300.
- [44] YARISHKIN O, PHUONG T, BAUMANN J M, et al. Piezo1 channels mediate trabecular meshwork mechanotransduction and promote aqueous fluid outflow [J]. J Physiol, 2021, 599(2):571-592.
- [45] BLYTHE N M, MURAKI K, LUDLOW M J, et al. Mechanically activated Piezo1 channels of cardiac fibroblasts stimulate p38 mitogen-activated protein kinase activity and interleukin-6 secretion [J]. J Biol Chem, 2019, 294(46):17395-17408.
- [46] GNANASAMBANDAM R, GHATAK C, YASMANN A, et al. GsMTx4: Mechanism of inhibiting mechanosensitive ion channels [J]. Biophys J, 2017, 112(1):31-45.
- [47] BAE C, SACHS F, GOTTLIEB P A. The mechanosensitive ion channel Piezo1 is inhibited by the peptide GsMTx4 [J]. Biochemistry, 2011, 50(29):6295-6300.
- [48] EVANS E L, CUTHBERTSON K, ENDESH N, et al. Yoda1 analogue (Dooku1) which antagonizes Yoda1-evoked activation of Piezo1 and aortic relaxation [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(10):1744-1759.
- [49] KANG H, HONG Z, ZHONG M, et al. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 316(1):C92-C103.
- [50] CORDERO-MORALES J F, VÁSQUEZ V. How lipids contribute to ion channel function, a fat perspective on direct and indirect interactions [J]. Curr Opin Struct Biol, 2018, 51:92-98.
- [51] IVKOVIC S, MAJOR T, MITIC M, et al. Fatty acids as biomodulators of Piezo1 mediated glial mechanosensitivity in Alzheimer's disease [J]. Life Sci, 2022, 297:120470.
- [52] ROMERO L O, MASSEY A E, MATA-DABOIN A D, et al. Dietary fatty acids fine-tune Piezo1 mechanical response [J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1200.
- [53] MURATE M, ABE M, KASAHARA K, et al. Transbilayer distribution of lipids at nano scale [J]. J Cell Sci, 2015, 128(8):1627-1638.

- [54] TSUCHIYA M, HARA Y, OKUDA M, et al. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for Piezo1-mediated myotube formation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2049.
- [55] 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.
- [56] BAE C, SACHS F, GOTTLIEB P A. Protonation of the human PIEZO1 ion channel stabilizes inactivation[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(8):5167-5173.
- [57] KUNTZE A, GOETSCH O, FELLS B, et al. Protonation of Piezo1 impairs cell-matrix interactions of pancreatic stellate cells[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:89.
- [58] 王阶, 许军, 衷敬柏, 等. 三七总苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(4):312-316.
- [59] LIAO F L, LI B. Inhibition of shear-induced platelet aggregation by Chinese herbal medicines [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1997, 17(4):315-318.
- [60] 韩淑娴, 陈影, 张倩, 等. 流动条件下血栓通胶囊抗血小板黏附的分子药理学机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2):341-346.
- [61] HAN S, CHEN Y, WANG J, et al. Anti-thrombosis effects and mechanisms by Xueshuantong capsule under different flow conditions [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:35.
- [62] ZHANG L, LI Y, MA X, et al. Ginsenoside Rg₁-notoginsenoside R₁-protocatechuic aldehyde reduces atherosclerosis and attenuates low-shear stress-induced vascular endothelial cell dysfunction [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:588259.
- [63] LIU S, PAN X, CHENG W, et al. Tubeimoside I antagonizes Yoda1-evoked Piezo1 channel activation [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:768.
- [64] PAN X, WAN R, WANG Y, et al. Inhibition of chemically and mechanically activated Piezo1 channels as a mechanism for ameliorating atherosclerosis with salvianolic acid B [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(14):3778-3814.
- [65] 毛晨晗, 祁晓霞, 张蒙, 等. 黄芪丹参含药血清调控机械敏感性阳离子通道 Piezo1 对低流体剪切力诱导血管平滑肌细胞增殖迁移的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(11):2597-2601.

[责任编辑 周冰冰]