

综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003428

机械应力影响细胞焦亡的机制研究进展

李 想, 郑雷蕾

(重庆医科大学附属口腔医院、口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室、重庆市高校市级口腔生物医学工程
重点实验室, 重庆 401147)

[摘要] 细胞焦亡是一种由炎性小体传感器激活引起的细胞死亡, 最终导致细胞膜的完整性丧失。细胞焦亡导致其胞内容物泄漏至胞外空间诱导趋化和炎症, 因此在炎症和疾病的发生发展中具有重要作用。细胞长期处在复杂的机械环境中, 机械刺激可来源于微环境, 也可来自外力。适宜的机械应力有助于细胞正常生理活动的进行, 但过度的机械应力会激活应激信号通路, 如死亡通路, 从而引起细胞组织损伤和炎症反应, 因此本文就细胞焦亡的分子机制及机械应力影响细胞焦亡的具体机制进行文献回顾及综述, 旨在为研究焦亡相关疾病提供依据。

[关键词] 细胞焦亡; 机械应力; 压应力; 拉伸力; 流体剪切应力

[中图分类号]R318.01; Q255

[文献标志码]A

[收稿日期]2023-08-25

Research progress on the mechanisms of mechanical stress affecting cell pyroptosis

Li Xiang, Zheng Leilei

(Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education)

[Abstract] Pyroptosis is a type of cell death that culminates in the loss of membrane integrity as a result of the activation of inflammasome sensors. Pyroptosis plays an important role in the development and progression of inflammation and diseases because of a leakage of the cellular contents into the extracellular space. Cells live in a complex mechanical environment and are subject to various mechanical stimuli originating from the microenvironment and external forces. Appropriate mechanical stress contributes to the normal physiological process of cells, but excessive mechanical stress can activate stress signaling pathways, such as death pathways, resulting in cell tissue damage and inflammation. In this paper, we review the literature on the molecular mechanisms of cell pyroptosis and how mechanical stress affects cell pyroptosis, aiming to provide a basis for future research on pyroptosis-related diseases.

[Key words] pyroptosis; mechanical stress; compression; stretch; fluid shear stress

细胞死亡分为意外性细胞死亡 (accidental cell death, ACD) 和程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD), 后者也被称为调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD)^[1-2]。外界突然的刺激或损伤可能导致细胞内的任何调节机制失效, 从而引发 ACD。相反, PCD 包含精确的信号级联反应, 由一系列明确的效应分子执行, 具有独特的生理功能和免疫学结

作者介绍: 李 想, Email: lixiang@stu.cqmu.edu.cn,

研究方向: 生物力学、细胞死亡。

通信作者: 郑雷蕾, Email: zhengleileicqmu@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81470772); 重庆英才计划——创新领军人才医学领域项目(编号: CQYC20210303384); 重庆市自然科学基金资助项目(编号: cstc2020jcyj-msxmX0307); 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(编号: W0033)。

优先出版: [\(2024-02-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240206.1104.020)

果, 其具体形式主要包括凋亡、焦亡及坏死性凋亡^[3-4]。在这之中, 焦亡是一种促炎形式的 PCD, 其依赖于炎性蛋白酶的活性, 后者属于半胱氨酸依赖的天冬氨酸特异性蛋白酶 (caspase) 家族^[5]。细胞焦亡因其胞内容物泄漏至胞外空间诱导趋化和炎症, 在炎症和疾病的发生发展中具有重要作用^[7-8]。

在多细胞生物中, 细胞长期暴露于机械环境中, 机械刺激可来源于微环境(如细胞外基质硬度), 也可来源于外力(如压应力、拉伸力、流体剪切应力等)^[9-10]。细胞可以感知周围环境中的机械应力是否发生变化, 并适应不断变化的机械应力, 但是过度的机械应力也能激活继发的应激信号通路, 如死亡通路, 从而引起细胞及组织的损伤和炎症反应^[11-13]。因此, 探究细胞焦亡及其与机械应力的关系对未来研究疾病病理具有重要意义。本文就细胞焦亡的分子机制及机械应力影响细胞焦亡的具体机制进行文献回顾及综述。

1 细胞焦亡

1.1 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡最先于 2001 年被提出,用于描述沙门氏菌或志贺菌感染的巨噬细胞中依赖 caspase-1 的程序性细胞死亡,最终导致细胞膜完整性丧失^[14]。细胞焦亡是一种由炎性小体传感器激活引起的细胞死亡,最终导致细胞膜完整性丧失^[15]。炎性小体是胞质内多蛋白复合物,负责凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)的形成,以及促炎半胱氨酸蛋白酶的激活^[3]。作为细胞死亡的固有炎症形式,焦亡受到多环节的调控,NLRP3 和细胞因子 IL-1 的表达需要通过刺激 TLRs、TNFR 或 IL-1R 来启动,前者随后激活 NF-κB 通路;另外,炎性小体传感器的活化需要翻译后修饰,如磷酸化和泛素化^[16-17]。下文总结了细胞焦亡的分子途径(图 1)。

经典通路:细胞焦亡通路一旦被激活,上述传感器会招募适配的 ASC,形成一个微米级的结构,称为炎性小体,其是激活蛋白水解酶 caspase-1 的平台。caspase-1 常以二聚体形式存在,通过自身蛋白水解生成具有活性的 p33/p10 亚基。随后,具有活性的 caspase-1 可以剪切细胞因子 IL-1β 和 IL-18;另外,caspase-1 还可以将消皮素 D(gasdermin D, GSDMD)剪切成 30 kD 的片段,后者在细胞膜上形成孔道,进而使成熟的 IL-1β 和 IL-18 释放至胞外,引起细胞肿胀和焦亡^[18-22]。

非经典通路:细胞内的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)也能够导致细胞焦亡。细胞内鸟苷酸结合蛋白(GTP-binding protein, GBPs)识别细菌产物,随后 GBP1、2、3 和 4 蛋白与 caspase-4 和 caspase-11 前体结合,组成 caspase-4/11 活化平台。活化的 caspase-4 和 caspase-11 剪切 GSDMD 和 IL-1β,导致细胞焦亡^[23-26]。

1.2 细胞焦亡与其他 PCD 形式的区别

1.2.1 与凋亡的区别 虽然凋亡和焦亡都属于 PCD,但在机制上凋亡不同于焦亡,前者通过细胞色素 C 与凋亡酶激活因子(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)结合,随后招募半胱氨酸蛋白酶 9 前体(procaspase-9),与其结合形成凋亡小体^[16,27]。在凋亡小体中,procaspase-9 被蛋白酶解激活,启动 caspase 级联反应。另一方面,在形态学上焦亡不同于凋亡,焦亡的特点是细胞不会发生 DNA 断裂,但存在核凝聚、细胞肿胀、质膜上形成大气泡,最终破裂引发免疫反应;而凋亡细胞则具有 DNA 片段化及细胞形态皱缩的特点^[28]。

1.2.2 与坏死性凋亡的区别 焦亡和坏死性凋亡都是炎症溶解性的细胞死亡,具有相似的死亡形态特征。但 2 者在机制上是不同的,焦亡的执行者是 GSDMD,而坏死性凋亡是混合谱系激酶域样蛋白(mixed lineage kinase domain like protein, MLKL)^[29]。另一方面,焦亡或坏死后释放的损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)相似,但 GSDMD 和 MLKL 介导的死亡过程在形态学上是不同的。经历焦亡的细胞保持贴壁,直到胞膜受损,表现出细胞

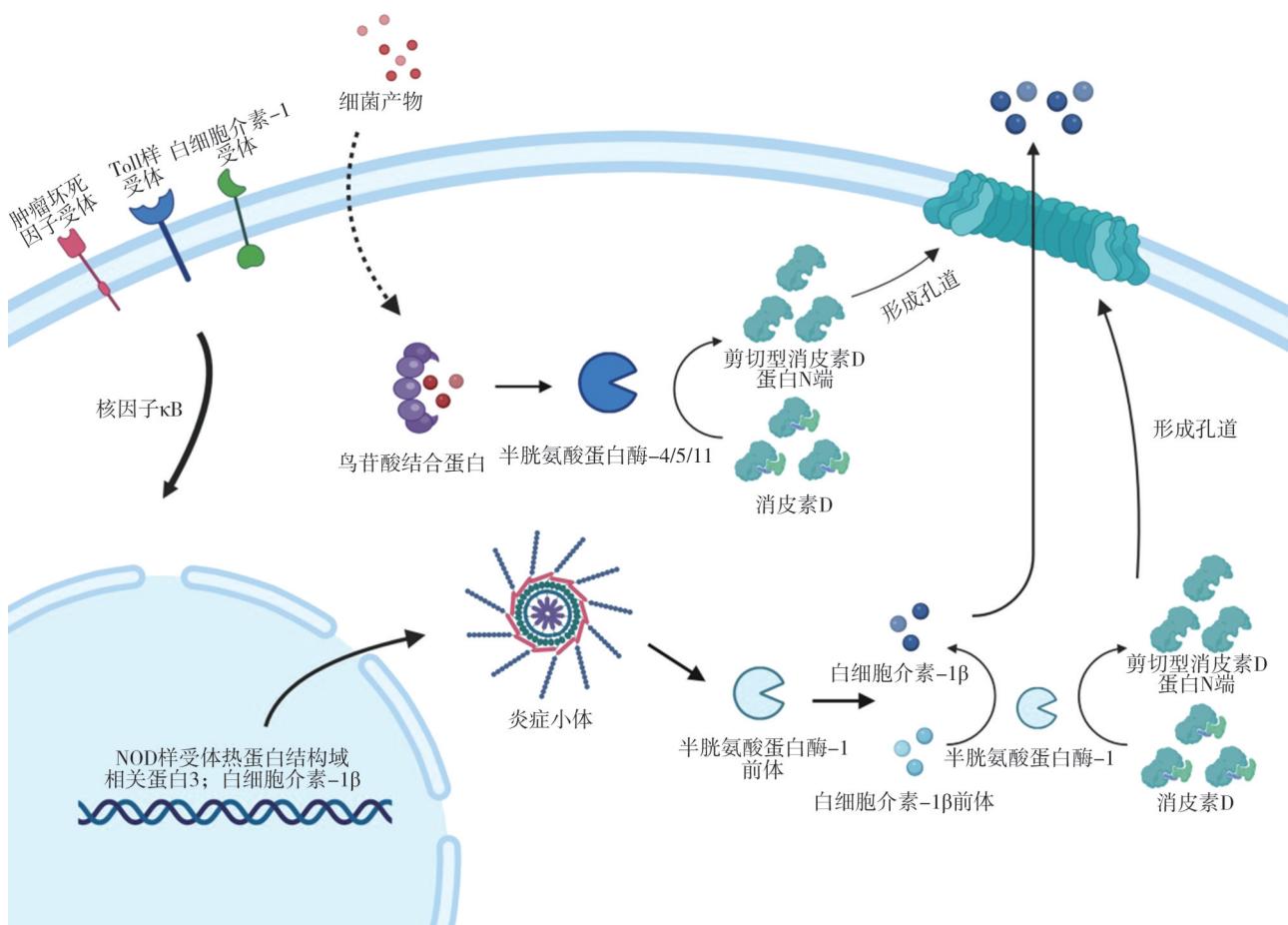


图 1 细胞焦亡的经典和非经典途径

肿胀减轻和胞质变平坦。相反,坏死信号导致细胞剥离,因为离子选择性 MLKL 的形成,影响了细胞内渗透压导致细胞肿胀和随后的渗透性溶解^[30-31]。

2 机械应力与细胞焦亡的关系

细胞可以感知周围环境中的机械刺激并对其做出反应,该过程称为机械转导。机械转导是将机械力、应力和应变转化为控制细胞行为的生化信号的过程,具有重要的生理意义^[32-34]。近几十年来,研究表明适当的机械信号对细胞、组织的健康至关重要,但是过度的机械应力也可引起细胞及组织损伤。当应激刺激持续存在,或细胞对应激的适应能力较差,应激反应就会变得剧烈、持续,并激活继发的应激信号通路,死亡通路(如焦亡),从而对细胞及组织产生不利的影响^[35-37]。下面将探讨机械应力(压应力、拉伸力与流体剪切应力)与细胞焦亡的具体关系。

2.1 压应力与细胞焦亡

在生理状态下,细胞及组织长期接触到压应力,尤其是牙齿、肌肉和骨骼等器官^[38-39]。压应力可来源于微环境,也可来自外力。当压应力过大或细胞处于病理状态时,其往往会造成组织损伤,甚至是疾病的发生。有文献显示,中等强度的机械负荷可以抑制骨关节炎环境下的软骨细胞发生焦亡,显著降低 NLRP3/caspase-1 的表达^[40];另一方面,也有研究发现过度的机械刺激会导致软骨稳态失衡,进一步加剧软骨退变^[41]。在过度的正畸力作用下,大鼠牙周组织中 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达水平升高,同时在与静态压力预处理的人牙周膜细胞共培养的 THP-1 细胞内也检测到 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 轴的激活和 M1 样巨噬细胞的极化^[42]。上述研究表明在骨组织中压应力的强度与焦亡的发生密切相关,压应力会导致细胞焦亡的发生。

在中枢神经系统中,钝性机械力导致的物理脑损伤,被称为创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)^[43-44]。TBI 的发病历程包括两个阶段,第一阶段为外力直接损伤脑组织,造成细胞膜破裂、不可逆的细胞损伤和组织坏死^[45-46];随后是第二阶段,细胞死亡导致胞内和轴突内的内容物快速释放,如谷氨酸、ROS、钾和组织蛋白酶 B。这些物质具有较强的促炎作用,引发强烈的炎症反应^[47-48]。有研究显示 TBI 能够诱导细胞焦亡,并且 caspase-1 在神经炎症中发挥重要作用,而敲除 caspase-1 可促进受损皮质的抗炎反应,抑制细胞焦亡,减轻 TBI 急性期的神经炎症和神经功能缺损^[29]。另一方面,也有研究显示随着 TBI 的进展,在受损组织中可发现显著的神经损伤和 caspase-1、caspase-11 和 GSDMD 表达水平的上调。上述研究结果表明外部压力引起脑部细胞损伤,进而诱导焦亡发生;随着细胞内容物的大量泄露,引起级联反应,脑组织焦亡水平进一步升高,最终导致 TBI。

在眼部组织中,眼压的升高可导致视网膜缺血-再灌注损伤和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)死亡^[49]。当压力引起血管缺血导致氧气和葡萄糖短缺时,视网膜会变得脆弱,随后发生级联性炎症过程,甚至引发青光眼^[50]。有研究显示焦亡与青光眼密切相关,敲除 GSDMD 明显减轻 RGCs 的死亡和视网膜缺血性损伤的严重程度,提示焦亡在急性青光眼发展中发挥关键作用。从机制上讲,

NLRP1 与 NLRP3 和 NLRC4 协同作用,通过 caspase-1 依赖的 GSDMD 剪切、乳酸脱氢酶和成熟的 IL-1 β 释放促进焦亡^[51-52]。另外,Zeng Z 等^[53]发现 Ier2 的下调、miR-1839 的过表达及 TSPO 的沉默都可以有效抑制视网膜损伤和细胞焦亡,其潜在机制为 Ier2/miR-1839/TSPO 轴通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路调控视网膜神经元的焦亡。

综上所述,在机体的多种组织内压力能够导致细胞焦亡,并且后者的免疫学效应随即引起炎症反应,最终造成各种疾病的发生发展。

2.2 拉伸力与细胞焦亡

细胞及组织在受到压应力的同时,其某部分必定会受到或产生拉伸力,而后者也会对细胞及组织产生一定的功能影响^[54]。目前在体外对细胞进行力学刺激的主流装置为 Flex-cell,其被广泛用于评估细胞对机械力的反应,该装置可以设置力学刺激的方式、强度、频率及持续时间^[55]。

有研究证明在 Flexcell 循环拉伸力的作用下,人牙周膜细胞中 NLRP3、Cleaved caspase-1、Cleaved GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 的水平升高,焦亡通路激活,而这一过程又被 caspase-1 抑制剂或 GSDMD 的敲除部分阻断^[56-57]。另外,Sun Y 等^[58]利用拉伸力加载系统 FX-4000T,对细胞加力 6 h、12 h 和 24 h,发现机械拉伸能够上调髓核细胞中的 Piezo1、NLRP3、ASC 和 IL-1 β 的基因和蛋白表达量,其潜在机制是 Piezo1 的激活增加了细胞质内 Ca²⁺ 负荷,随后 Ca²⁺ 激活 NF- κ B 通路,增加 NLRP3、pro IL-1 β 和 pro IL-18 基因的表达;同时 Ca²⁺ 进一步促进炎性小体的组装,激活 caspase-1,最终导致焦亡发生。由此可知,拉伸力可以导致细胞焦亡的发生,其机制是通过 Piezo1 离子通道来激活 NF- κ B 通路和促进炎性小体的组装。

2.3 流体剪切应力与细胞焦亡

血液流动包括层流和湍流,在血液流动的同时血管内皮细胞持续受到血流的剪切应力^[59]。层流可促进一氧化氮的形成,其作用是屏障保护和防止炎症,而湍流导致血管收缩、渗透性屏障和炎症反应。层流中的血管内皮细胞只在胞体轴方向上受到剪切力,然而在湍流中的细胞受到随机方向的力^[60]。有研究显示,与静态条件相比,低剪切应力(5 dyne/cm²)通过 miR-181b-5p 介导的 STAT-3 通路激活导致人脐静脉内皮细胞的焦亡,miR-181b-5p 是一种机械敏感的 miRNA,低剪切应力降低 miR-181b-5p 的表达,导致 STAT-3 表达水平上升。后者激活 NLRP3 炎性小体,导致 caspase-1 的激活。活化的 caspase-1 可将 IL-1 β 和 IL-18 转化为成熟的炎性细胞因子。另一方面,活化的 caspase-1 剪切 GADMD,导致胞膜孔道形成,DNA 断裂,细胞释放 IL-1 β 和 IL-18,进一步加剧细胞焦亡^[61]。此外,低剪切应力(5 dyne/cm²)通过下调 TET2 加剧人脐静脉内皮细胞的焦亡和促炎细胞因子生成。其具体机制为 TET2 的下调导致线粒体呼吸复合物 II 亚基琥珀酸脱氢酶 B(succinate dehydrogenase B, SDHB) 的表达和活性上调,后者介导线粒体损伤,导致活性氧的产生增多,激活炎性小体;而活性氧清除剂 NAC 减轻了由 SDHB 过表达和 TET2 shRNA 诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡^[62]。综上所述,剪切应力能导致细胞焦亡,加速动脉粥样硬化的进展,然而目前相关研究还较少,剪切应力如何诱导血管内皮细胞焦亡,参与动脉粥样硬化仍有待于进一步研究。

3 总结与展望

细胞死亡是决定细胞命运的复杂调控网络。根据PCD的分子特征,其可被分为数个子程序,其中少数具有明确的生理学意义(如凋亡、焦亡及坏死性凋亡);而关于其他形式PCD(如铁死亡、内源性细胞死亡、嗜碱性细胞死亡、依赖性细胞死亡、溶酶体依赖性细胞死亡、自噬依赖性细胞死亡、细胞内碱化死亡和氧自由基诱导死亡)的研究较少,可能仅限于细胞对特定毒素的特殊反应^[2]。细胞焦亡是炎症性细胞死亡(inflammatory cell death,ICD),而细胞凋亡是非炎症性的。与凋亡相比,焦亡的免疫学效应更强,对微环境的影响更显著,所以笔者在本文中着重探讨了细胞焦亡。细胞在多种刺激下会发生焦亡,这是一种由细胞质感知的危险信号和病原体感染引起ICD,在该过程中,GSDMD是决定焦亡细胞命运的真正执行者和决定性参与者。

焦亡诱导的炎症结果是否会对宿主造成损伤或提高免疫活性在很大程度上取决于环境、时间和反应程度。本文主要探讨了机械应力与焦亡的关系及潜在机制,由前述可知,机械刺激的种类、强度及持续时间与细胞焦亡关系密切,压应力、拉伸力及流体剪切应力都可以导致焦亡的发生,并且应力的强度、加力的频率和持续时间会影响焦亡水平的高低。另外,有研究显示,焦亡细胞的形态特征是由基于血影蛋白的膜骨架和细胞间竞争性张力活动介导的,后者被称为亚细胞张力,其介导焦亡细胞发生肿胀和起泡,在焦亡发生过程中起重要作用^[63]。由此可推测在机械应力刺激下,细胞形态发生改变,亚细胞张力增加,促进了焦亡的发生。总之,在机体的多种组织内,异常的外力作用于细胞,激活死亡通路,进而导致焦亡的发生,引起炎症和疾病的发生发展。但是目前相关的研究还较少,并且多数研究的深度只限于表型,有待于深入研究机械应力引起细胞焦亡的具体机制及参与的相关分子靶点,为未来研究靶向药物和治疗相关疾病提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Tan YX, Chen QZ, Li XL, et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):153.
- [2] Tong XH, Tang R, Xiao MM, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):174.
- [3] Tang DL, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5):347–364.
- [4] Park W, Wei SB, Kim BS, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8):1573–1594.
- [5] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9):673–684.
- [6] Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13):R568–R572.
- [7] Zhao ZX, Ming Y, Li X, et al. Hyperglycemia aggravates periodontitis via autophagy impairment and ROS-inflammasome-mediated macrophage pyroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6309.
- [8] Wei YN, Yang L, Pandeya A, et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4):167301.
- [9] Inman A, Smutny M. Feeling the force: Multiscale force sensing and transduction at the cell-cell interface[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 120:53–65.
- [10] Zhou ZJ, Martinac B. Mechanisms of PIEZO channel inactivation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):14113.
- [11] Matsumoto H, Sugio S, Seghers F, et al. Retinal detachment-induced Müller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(41):8745–8758.
- [12] Holmgren M, Ravicz ME, Hancock KE, et al. Mechanical overstimulation causes acute injury and synapse loss followed by fast recovery in lateral-line neuromasts of larval zebrafish[J]. *Elife*, 2021, 10:e69264.
- [13] Duszczyk K, Gomez GA, Lagendijk AK, et al. Mechanotransduction activates RhoA in the neighbors of apoptotic epithelial cells to engage apical extrusion[J]. *Curr Biol*, 2021, 31(6):1326–1336.
- [14] Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(4):1907–1916.
- [15] Liu J, Hong MJ, Li YJ, et al. Programmed cell death tunes tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:847345.
- [16] Carty M, Goodbody R, Schröder M, et al. The human adaptor SARM negatively regulates adaptor protein TRIF-dependent Toll-like receptor signaling[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(10):1074–1081.
- [17] Carty M, Kearney J, Shanahan KA, et al. Cell survival and cytokine release after inflammasome activation is regulated by the toll-IL-1R protein SARM[J]. *Immunity*, 2019, 50(6):1412–1424.
- [18] Aglietti RA, Estevez A, Gupta A, et al. GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(28):7858–7863.
- [19] Boucher D, Monteleone M, Coll RC, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(3):827–840.
- [20] Ding JJ, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610):111–116.
- [21] Liu X, Zhang ZB, Ruan JB, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. *Nature*, 2016, 535(7610):153–158.
- [22] Sborgi L, Rühl S, Mulvihill E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death[J]. *EMBO J*, 2016, 35(16):1766–1778.
- [23] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. *Nature*, 2014, 514(7521):187–192.
- [24] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1106–1121.
- [25] Santos JC, Boucher D, Schneider LK, et al. Human GBP1 binds LPS to initiate assembly of a caspase-4 activating platform on cytosolic bacteria[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3276.
- [26] Zasłona Z, Flis E, Wilk MM, et al. Caspase-11 promotes allergic airway inflammation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1055.
- [27] Li XQ, Lu KL, Guo SX, et al. TRPV4 blockade alleviates endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in hypoxia-induced cardio-

- myocyte injury[J]. *Cell Signal*, 2023, 114: 110973.
- [28] Miyata T, Nagy LE. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(4): 618–625.
- [29] Dondelinger Y, Priem D, Huyghe J, et al. NINJ1 is activated by cell swelling to regulate plasma membrane permeabilization during regulated necrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 755.
- [30] Ketelut-Carneiro N, Fitzgerald KA. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis—oh my! the many ways a cell can die[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167378.
- [31] Flores-Romero H, Ros U, Garcia-Saez AJ. Pore formation in regulated cell death[J]. *EMBO J*, 2020, 39(23): e105753.
- [32] Roffay C, Chan CJ, Guirao B, et al. Inferring cell junction tension and pressure from cell geometry[J]. *Development*, 2021, 148 (18) : dev192773.
- [33] Stojanovski K, Gheorghe I, Lenart P, et al. Maintenance of appropriate size scaling of the *C. elegans* pharynx by YAP-1[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7564.
- [34] Pillai EK, Franze K. Mechanics in the nervous system: from development to disease[J/OL]. *Neuron*, 2023[epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.neuron.2023.10.005.
- [35] Liu HL, Hu JL, Zheng QC, et al. Piezo1 channels as force sensors in mechanical force-related chronic inflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816149.
- [36] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486–541.
- [37] Galluzzi L, Yamazaki T, Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19 (11): 731–745.
- [38] Li Y, Zhan Q, Bao MY, et al. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 20.
- [39] Yao YF, Lacroix D, Mak AF. Effects of oxidative stress-induced changes in the actin cytoskeletal structure on myoblast damage under compressive stress: confocal-based cell-specific finite element analysis [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2016, 15(6): 1495–1508.
- [40] Wang Y, Jin ZZ, Jia SS, et al. Mechanical stress protects against chondrocyte pyroptosis through TGF- β 1-mediated activation of Smad2/3 and inhibition of the NF- κ B signaling pathway in an osteoarthritis model[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 159: 114216.
- [41] Zhu GZ, Qian YP, Wu WT, et al. Negative effects of high mechanical tensile strain stimulation on chondrocyte injury *in vitro*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(1): 48–52.
- [42] Zhang J, Liu XQ, Wan CY, et al. NLRP3 inflammasome mediates M1 macrophage polarization and IL-1 β production in inflammatory root resorption[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(4): 451–460.
- [43] Liu W, Chen YH, Meng J, et al. Ablation of caspase-1 protects against TBI-induced pyroptosis *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 48.
- [44] Liu SS, Pickens S, Barta Z, et al. Neuroinflammation drives sex-dependent effects on pain and negative affect in a murine model of repeated mild traumatic brain injury[J/OL]. *Pain*, 2023[epub ahead of print]. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003084.
- [45] Mortezaee K, Khanlarkhani N, Beyer C, et al. Inflammasome: its role in traumatic brain and spinal cord injury[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5160–5169.
- [46] Schoch KM, Madathil SK, Saatman KE. Genetic manipulation of cell death and neuroplasticity pathways in traumatic brain injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(2): 323–337.
- [47] Dixon KJ. Pathophysiology of traumatic brain injury[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2017, 28(2): 215–225.
- [48] Soliman E, Leonard J, Basso EKG, et al. Efferocytosis is restricted by axon guidance molecule EphA4 via ERK/Stat6/MERTK signaling following brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 256.
- [49] Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(2): 152–181.
- [50] Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, et al. Glaucoma: now and beyond[J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1788–1801.
- [51] Chen H, Deng Y, Gan XL, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 26.
- [52] Ye D, Xu Y, Shi YX, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model[J]. *J Pineal Res*, 2022, 73(4): e12828.
- [53] Zeng Z, You ML, Rong R, et al. Translocator protein 18kDa regulates retinal neuron apoptosis and pyroptosis in glaucoma[J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102713.
- [54] Lin J, Li XK, Yin J, et al. Effect of cyclic stretch on neuron reorientation and axon outgrowth[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 597867.
- [55] Colombo A, Cahill PA, Lally C. An analysis of the strain field in biaxial Flexcell membranes for different waveforms and frequencies[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2008, 222(8): 1235–1245.
- [56] Zhao D, Wu YQ, Zhuang JB, et al. Activation of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes contributed to cyclic stretch-induced pyroptosis and release of IL-1 β in human periodontal ligament cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 68292–68302.
- [57] Zhuang JB, Wang YY, Qu F, et al. Gasdermin-d played a critical role in the cyclic stretch-induced inflammatory reaction in human periodontal ligament cells[J]. *Inflammation*, 2019, 42(2): 548–558.
- [58] Sun Y, Leng P, Song MX, et al. Piezo1 activates the NLRP3 inflammasome in nucleus pulposus cell-mediated by Ca²⁺/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106681.
- [59] Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4): 1487–1559.
- [60] Chiu JJ, Shu CE. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327–387.
- [61] Xu XS, Yang Y, Wang GF, et al. Low shear stress regulates vascular endothelial cell pyroptosis through miR-181b-5p/STAT-3 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 318–327.
- [62] Chen JN, Zhang JW, Wu JX, et al. Low shear stress induced vascular endothelial cell pyroptosis by TET2/SDHB/ROS pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 582–591.
- [63] Chen TT, Guo YC, Shan JJ, et al. Vector analysis of cytoskeletal structural tension and the mechanisms that underpin spectrin-related forces in pyroptosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30 (12) : 1503–1520.

(责任编辑:曾玲)