

综述

声遗传学及其在军事医学中的应用

庄滢潭¹, 罗博煜¹, 张晓东², 刘拓宇¹, 范欣悦¹, 夏国华², 袁清³, 郑斌⁴, 滕越^{1*}

¹军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所, 北京 100071; ²中部战区陆军第八十一集团军陆航第八十一旅, 北京 101114; ³解放军总医院第三医学中心泌尿外科, 北京 100039; ⁴天津大学脑科学与神经工程天津重点实验室医学工程与转化医学研究院, 天津 300072

[中图分类号] R82 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0176.2023.0410

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 庄滢潭, 罗博煜, 张晓东, 等. 声遗传学及其在军事医学中的应用[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(3): 360-366.

[收稿日期] 2023-02-04 [录用日期] 2023-03-14 [上线日期] 2023-04-10

[摘要] 声遗传学是指利用声波激活细胞表面的机械敏感性离子通道(MSCs)蛋白, 调控细胞行为及功能的新兴合成生物学技术。由于MSCs系统在细胞中广泛存在, 且声遗传学具有无创性、强穿透性、高安全性、高精度等优势, 使得声遗传学在生物医学基础研究与临床应用等领域极具发展潜力, 尤其在神经元调控、肿瘤机制研究、声动力治疗及听力损伤等方面。本文对声遗传学的基本原理、发展现状及其在噪声性听力损失防治研究中的应用进行综述, 并总结和分折当前面临的挑战和未来发展方向, 为声遗传学在军事医学领域的进一步深入研究和提供发展提供参考。

[关键词] 声遗传学; 合成生物学; 机械敏感离子通道; 超声响应; 军事医学

Sonogenetics and its application in military medicine

Zhuang Ying-Tan¹, Luo Bo-Yu¹, Zhang Xiao-Dong², Liu Tuo-Yu¹, Fan Xin-Yue¹, Xia Guo-Hua², Yuan Qing³, Zheng Bin⁴, Teng Yue^{1*}

¹Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100071, China

²The 81st Brigade of Land Airlines, the 81st Group Army, Central Theater Command, Beijing 101114, China

³Department of Urology, the Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

⁴Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neural Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

*Corresponding author, E-mail: yueteng@me.com

[Abstract] Sonogenetics is an emerging synthetic biology technique that uses sound waves to activate mechanosensitive ion channel proteins on the cell surface to regulate cell behavior and function. Due to the widespread presence of mechanically sensitive ion channel systems in cells and the advantages of non-invasion, strong penetrability, high safety and high accuracy of sonogenetics technology, it has great development potential in basic biomedical research and clinical applications, especially in neuronal regulation, tumor mechanism research, sonodynamic therapy and hearing impairment. This review discusses the basic principles of sonogenetics, the development status of sonogenetics and its application in the prevention and treatment of noise-induced hearing loss, summarizes and analyzes the current challenges and future development direction, thus providing a reference for further research and development of sonogenetics in the field of military medicine.

[Key words] sonogenetics; synthetic biology; mechanosensitive ion channels; ultrasonic response; military medicine

声音是自然界中环境信号的关键组成部分, 通过物体的机械振动产生并在介质中以声波形式传播, 在生物相互联系过程中起着至关重要的作用^[1]。声

波按频率大致分为3种形式: 次声波(<20 Hz)、声波(20~20 kHz, 人耳可感知)和超声波(>20 kHz)^[2-3]。近年来, 随着生物技术的迅速发展, 超声波诱导生物

[作者简介] 庄滢潭, 硕士研究生, 主要从事合成生物学方面的研究

[通信作者] 滕越, E-mail: yueteng@me.com

反应及其生物物理机制得到了广泛研究^[4-6],尤其是声波技术与合成生物学的交叉融合使得声遗传学(sonogenetics)应运而生,并已成功应用于生物工程技术与医学诊断等领域^[7-10]。例如,低强度超声波可激活位于细胞膜上的机械敏感性离子通道(mechanosensitive ion channels, MSCs),这一机制已被用于控制神经活动并操纵部分重要细胞的行为^[11]。通过控制超声波的频率,可在伤害最小的情况下改变两栖动物神经肌肉系统的神经元活动^[12]。此外,Zhou等^[13]发现,5分贝以上的声音可提高小鼠阵痛的阈值,证实了“音乐治疗”的止痛效果。然而,当前关于声波对细胞或个体效应及分子调控等的研究依然匮乏,且对声遗传学的生物物理机制仍知之甚少。在继续深化国防和军队改革以及变革性科学技术迅速发展的推动下,军事医学越来越注重与合成生物学等跨学科领域的交叉融合,其任务由最初的战伤救治与生物安全防御逐渐扩展到新概念武器防护及机体效能增强等方面^[14-17]。声遗传学作为新兴的颠覆性技术,在军事领域的应用潜力引起了广泛关注^[18]。本文就声遗传学的基本原理与分子机制、发展现状及其在军事医学领域的应用进行综述,通过将声遗传学与军事医学应用相关联,有望拓展声遗传学的应用范围。

1 声遗传学与MSCs蛋白

1.1 声遗传学 声遗传学融合了声学(sonics)及遗传学(genetics)技术,是利用声波对细胞进行精准调控的新兴合成生物学技术^[19-20]。声遗传学最早由Ibsen等^[8]于2015年提出,他们使用超声波刺激,经生物膜离子通道调控,活化了线虫中遗传改造的机械敏感神经元。MSCs是指通过感受细胞膜表面机械应力的变化,并能够将机械信号转化为生物信号,实现胞外机械信号向胞内转导的膜表面成孔分子通道,在触觉、痛觉、听觉,以及渗透压和向地性等生理过程中起着重要作用^[21-22]。声遗传学主要依靠声波调控MSCs来调控细胞,通过分子生物学技术将可表达MSCs蛋白的基因转入宿主特定组织的细胞中,诱导目的细胞特异性表达MSCs蛋白,再通过超声波产生的机械力激活MSCs至开放状态,使靶细胞内外相应的离子进入打开的离子通道形成离子流来改变膜电位,激活或者抑制细胞,进而调控细胞活动^[18]。基于MSCs蛋白的声遗传学技术可应用于目的基因表达调控以及神经和肿瘤细胞调控等研究中^[22-24]。

1.2 MSCs蛋白 细胞感知和响应外界物理环境的过程是当前研究热点,自1994年Sukharev等^[25]成功克隆细菌中由机械激活的大电导机械敏感性离子通道(mechanosensitive channel of large conductance,

MscL)以来,对MSCs的研究已成为细胞信号传递领域的新方向。随着研究的不断深入,MSCs蛋白成员不断扩大,其在进化树上的三大领域(古细菌、细菌和真核生物)中皆有发现^[26-28],表明MSCs蛋白可能是生物用以支撑生命活动的最古老的分子之一。在细菌和古细菌中,小电导机械敏感性离子通道(mechanosensitive channel small conductance, MscS)类和MscL类离子通道家族是已知存在的MSCs蛋白类型,两者均作为渗透阀参与细胞的渗透调节,使细菌和古细菌微生物在进化过程中可应对渗透压等环境机械压力对细胞膜的破坏。例如,次声波的机械刺激可促进或抑制大肠杆菌的生长,以及影响细胞内一些大分子的合成^[29-30];低频的次声波震动可促进铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌生物膜的形成^[31]。在真核生物中发现的MSCs蛋白主要有Piezo离子通道、瞬时受体电位离子通道(transient receptor potential, TRP)、双孔钾通道(channels of the two-pore-domain potassium family, K2P)、电压门控通道(voltage-gated channels, VGCs)、Prestin离子通道、DEG/ENaC蛋白亚家族、TMC类(transmembrane channel-like)跨膜通道蛋白等^[22,24,32]。

在细胞膜上,MSCs的开放概率随机械刺激的增加而增高。研究发现,这些MSCs门控机制的生物物理原理可简化为两种主要形式,即通过环境中脂质作用(膜张力的“脂质力”(force-from-lipid)模型和细胞骨架介导的“丝状力”(force-from-filament)模型。“脂质力”模型由Martinac等^[33]于1990年通过研究通道开放概率的增高与周围脂质的相互作用力的关系得到验证。由于MSCs分布在细胞膜上,因此细胞膜内的张力可直接作用并激活通道蛋白,这是通道所固有的机械敏感性,不同类型离子通道的激活张力范围不同,并且对脂质双分子层组成非常敏感。以MscL离子通道为例,其五亚基结构均由一个锚定在胞质小叶上的N端两亲螺旋(S1)、两个跨膜(transmembrane domain, TM)结构域(TM1和TM2)和一个位于C端的单胞质螺旋(S3)共同组成。当细胞膜流动时,在“脂质力”的作用下MscL离子通道的S1螺旋在脂-溶剂界面沿膜滑动,并导致孔洞内部的TM1螺旋倾斜,增大孔径从而使MscL离子通道处于激活状态。此外,膜张力导致跨双层压力轮廓不对称性的改变会导致构象变化,从而激活Piezo离子通道^[34]。

“丝状力”模型由Katta等^[35]于2015年提出。Bavi等^[36]发现,肌动蛋白介导的收缩力可与“脂质力”共同作用,通过细胞周围物理环境的刺激来调节Piezo1通道的激活;Wang等^[37]发现,Piezo通道通过钙黏蛋白- β -连环蛋白机械转导复合物在生化和功能

上与肌动蛋白细胞骨架相连,而Piezo1的关键机械结构域是E-钙黏蛋白结合位点,Piezo1与E-钙黏蛋白相互作用的破坏阻止了F-肌动蛋白依赖性门控,由此他们提出了“丝状力”模型,以补充先前提出的“脂质力”模型。尽管每种MSCs的结构有所不同,且真核生物中多种MSCs并不受“脂质力”机制调控,某些昆虫细胞上的无机械力受体电势通道(no mechanoreceptor potential C, NompC)的调控仅与通过细胞骨架传导的力有关^[38],但任何一种机制激活通道均会导致离子通量改变,并使特定的离子扩散到细胞中。最近多项以Piezo为载体的研究表明,“脂质力”和“丝状力”机制在Piezo通道的力传递链中均发挥重要作用,因此在细胞内两种机制可能合并为一个多功能的机械传感器进而行使其功能^[39-43]。

随着研究的不断发展,更多的MSCs被揭示出来,扩大了对这一通道多种功能的理解和应用。研究发现机械刺激可影响不依赖于神经元动作电位的发育和生长过程^[44]。例如,G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)可被机械力激活并释放细胞内的钙存储,进而调节血管扩张^[45];Piezo1离子通道也在骨骼生长中起关键作用^[46-47],因此MSCs可被应用于血管生理学和各种人类疾病的研究中。此外,抓痒这一有效清除刺激物和寄生虫的生理防御机制也与Piezo1、Piezo2、TRP离子通道有关^[48-49]。MSCs家族将扩大人们对机械传导在生理和疾病领域的认识,并对声遗传学有关研究提供重要的帮助。

2 声遗传学应用研究进展

2.1 神经元调控 与传统电神经调控技术相比,基于声遗传学技术的无创超声神经调控(non-invasive ultrasonic neural modulation, UNM)是具有增强空间聚焦能力的新兴非侵入医疗技术,拓展了神经系统疾病等领域的治疗方案。例如,Ibsen等^[8]使用低压超声作为非侵入性的触发器来激活线虫,将瞬时受体电位4(transient receptor potential 4, TRP-4)的蛋白质添加到通常不含TRP-4的秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)神经元中时,神经元通过外部应用的超声波脉冲被激活,即秀丽隐杆线虫中特定的超声致敏神经元被激活。瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)是1997年于大鼠背根神经节(dorsal root ganglia, DRGs)中发现的广泛存在于大脑神经元中的离子通道,属于TRPV家族^[50]。研究表明,TRPV1在多种神经相关疾病中表达,如癫痫、抑郁症、精神分裂症、阿尔茨海默病等,在大脑发育过程中也发挥重要作用^[51]。

TRPV1作为优秀的工具被应用于神经调控技术的相关研究中,可能为神经疾病的治疗提供新希望。Yang等^[52]通过病毒载体在小鼠特定类型的神经元中选择性表达TRPV1,随后通过低强度的聚焦超声(focused ultrasound, FUS)产生一个短脉冲,迅速将局部组织升温,从而激活表达TRPV1通道的神经元。利用TRPV1热敏离子通道和FUS两项技术将短暂、非有害的热效应相结合,通过对神经元完整性、炎症和凋亡标志物的检查,以证实FUS超声处理的安全性,从而证实了超声波与基因结合,可通过刺激大脑深部目标来稳定地控制自由运动小鼠的行为,有助于深入开发无创、穿透性强以及具有细胞类型特异性神经调节的声遗传学技术。这种无创的声遗传学神经调控方法具有靶向脑深部特异细胞类型的能力,为治疗神经系统疾病提供了新方法^[52]。

2.2 肿瘤机制研究 机械力离子通道蛋白广泛分布于各种细胞表面,声遗传学可通过激活肿瘤细胞表面离子通道以破坏细胞内的正常稳态环境,从而抑制肿瘤细胞的生长^[53]。例如,Piezo离子通道是癌细胞表面的生物膜离子通道蛋白^[54],为三叶螺旋桨结构的成孔大型三聚体蛋白,是第一类被发现的与哺乳动物生理相关的非选择性阳离子机械传感器,当生物膜受到机械刺激时,离子通道打开,阳离子(如Ca²⁺)流入细胞,从而增加神经活动^[55]。目前仅发现在脊椎动物中广泛存在Piezo1和Piezo2,Piezo1在机体器官中广泛表达,在许多低活性的细胞和组织中被发现;Piezo2则主要局限于神经元细胞群^[56]。其中,Piezo1由Coste等^[57]于2010年首次在小鼠神经母细胞瘤中筛选并鉴定出来。Piezo1可通过感应机械力并传递下游信号来诱导肿瘤血管生成,Zhang等^[58]揭示了黑色素瘤(melanoma)中机械性敏感通道Piezo1的异常表达能够激活Akt/mTOR信号,从而促进黑色素瘤的增长。此外,也有研究发现,Piezo2在肿瘤细胞表面高表达,通过一系列的复杂信号级联反应来促进肿瘤组织中的血管生成,并加快肿瘤细胞迁移的进程^[59]。以上研究结果表明,通过调控MSCs,可改变肿瘤组织异常的机械特性,从而中断肿瘤的进一步恶化。尤其是抑制肿瘤细胞中Piezo通道的功能,可有效阻断肿瘤组织异常机械特性所导致的肿瘤细胞生长,为肿瘤治疗和药物开发提供了新策略。

2.3 声动力治疗 声动力治疗是一种通过超声波的穿透力,无创伤地将声能聚焦于深层组织,激活超声增敏剂类药物,诱导肿瘤细胞死亡,从而引起免疫反应的技术。作为有效提高癌症疗效的非侵入性方法,声动力治疗受到了广泛的关注^[60-62]。纳米材料以其易于修饰、易于制备、疏水性和生物相容性

等各种方便加工的性质而备受关注, 纳米技术的加入提高了声动力治疗的效率^[63]。近年来, 基于纳米粒子超声响应材料的研究发展迅速。Ma等^[64]设计了海胆型铜基金属卟啉脂质体纳米体系(FA-L-CuPP), 在超声波的刺激下, FA-L-CuPP可被高度激发并产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS), 从而杀死4T1肿瘤细胞, 有效抑制肿瘤生长。

本课题组与天津大学郑斌团队报告了一种铁掺杂的压电材料Fe/BiOCl, 其结合了压电性和超声协助的激活作用^[65]。Fe/BiOCl的电子-空穴对在超声周期性振动的刺激下不断分离, 形成一个固体内置电场和表面电荷。将Fe/BiOCl注射到类风湿关节炎模型小鼠关节腔后, 其通过胞吞作用进入滑膜细胞, 由于其表面的强正电荷, 可有效地靶向或吸附在线粒体周围。在超声刺激下, Fe/BiOCl通过压电效应产生电子, 产生的电子能有效结合清除异常线粒体产生的 O_2^- 和 $\cdot OH$, 同时消耗大量的 H^+ , 间接使线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)去极化, 诱导异常线粒体的吞噬, 根除过量ROS, 抑制炎症因子的产生, 最终达到治疗类风湿关节炎的目的^[65]。该研究为下一代超声响应型纳米材料载体的开发提供了基础, 也为声动力治疗提供了新思路, 有望应用于临床, 并提高医疗程序的特异性、准确性和有效性。

2.4 其他研究 MSCs在多种人体细胞中表达, 除神经调控、肿瘤治疗及声动力治疗外, 其在调节血管扩张和骨骼生长中也起着关键作用。例如, Piezo离子通道在血压调节和红细胞体积控制等过程中发挥重要作用。Piezo1离子通道可维持红细胞体积稳定, 其突变体会引起脱水遗传性口形红细胞增多症(dehydrated hereditary stomatocytosis, DHS)^[66]。Caulier等^[67]采用蛋白质组学分析揭示了Piezo1通过继发激活Gárdos离子通道改变红细胞水合的作用, 且发现Piezo1突变体可导致红细胞蛋白质水平上多个细胞过程的失调, 特别是延伸、翻译后折叠和蛋白质质量控制途径, 从而引起DHS。

骨骼系统作为承重器官, 不断地感知和响应机械负荷。研究表明, Piezo1也在骨细胞和软骨细胞中表达, 并在骨生长过程中起机械传感器的作用^[68]; Chen等^[69]发现, 内皮细胞Piezo1的缺失可导致骨折修复受损, 致使成骨细胞成熟和骨化受到抑制; Dзамukova等^[70]发现, 成骨细胞中Piezo1离子通道能够感知青春期小鼠体重增加导致的机械负荷改变, 进而介导成骨细胞中激酶FAM20C的产生增强, 并促进H血管向L血管的转化, 从而限制骨生长活性并增强骨矿化。

3 在军事医学中的潜在应用

随着军事装备迭代升级, 各兵种受到军事噪声导致听力损伤的风险日趋增加, 如枪械、火炮击发的脉冲性噪声, 以及装甲车辆、航空母舰等载具动力系统运行的持续性噪声。尤其是在潜艇或飞机机舱等密闭环境中的作业人员, 由于长时间暴露于载具传动系统、发动机和各级齿轮之间振动发出的高、中低频率军事噪声中, 其身体健康受到极大危害^[71-72]。以直升机飞行员为例, 飞行人员单日空中巡航时间达3~5 h, 在直升机悬停、飞行员攻击瞄准时, 机舱内噪声可超过90 dB, 从而引起噪声性听力损失(noise-induced hearing loss, NIHL)、眩晕、注意力不集中、机动作不协调等症状^[73]。此外, 新概念武器日趋成熟化和实战化, 也增加了未来战争中士兵遭受声波武器攻击的可能性。声波武器通过向特定目标持续发射不同频率的声波, 损伤人体器官或使人丧失意识, 从而对靶标实现有效打击^[74]。声遗传学相关研究表明, 听力损伤主要与人耳细胞生存内环境中的离子电流变化有关^[75-76]。人耳中的听觉感受器细胞主要包括内毛细胞(inner hair cell, IHC)和外毛细胞(outer hair cell, OHC)^[77-78]。IHC接受约95%的传入神经支配, 负责将声波的机械刺激转化为驱动受体电位的电流, 并传导至中枢神经系统^[79]。IHC通过表达MSCs蛋白将机械刺激信号转化为电或化学等生物信号^[78]。当声波的声压足够大且持续时, 内耳中机械敏感毛束发生偏转, 细胞表面的MSCs蛋白被广泛活化打开, 使细胞外带电离子选择性通过离子通道进入细胞, 生成跨膜离子流而改变细胞膜电位。离子流改变导致细胞与组织内外离子浓度失衡(Ca^{2+} 超载和 K^+ 离子回流异常等), 最终引起听觉损伤^[80], 并对神经系统以及肺、胃、肝等器官造成严重危害^[81-84]。

声遗传学在预防噪声性听力损伤和声波武器致伤的军事医疗保障方面具有潜在应用价值, 主要包括以下两部分: 第一, 通过探索耳蜗细胞及听觉神经元功能障碍中的关键信号通路, 开展军事噪声和声波武器因素所致耳蜗及听觉中枢功能损伤机制的研究; 第二, 发掘拮抗听觉通路中细胞表面MSCs开放的关键药物靶点, 为研发减少离子流异常造成的人耳与神经系统损伤提供新药物。以此为基础, 为建立高效防控听力损失提供系统切实的理论依据和技术支持。

4 总结与展望

声遗传学作为新兴合成生物学技术, 在军事领域具有极大的潜在应用价值, 但目前其研究和应用

范围仍十分有限,尚存在一些需要解决的问题,主要包括:(1)尽管目前已经找到能感知声波的MSCs蛋白,但适合于声遗传学的标准化元件数量仍极少,尤其缺少相应的表征实验研究;(2)现有的大部分声遗传学技术均需通过微泡等配体增加其对声波感知的敏感度,限制了其应用范围^[85];(3)需要继续研发标准化声学仪器设备用于实验室声遗传学研究,以满足细胞和动物实验等研究工作的需求;(4)声遗传学技术的有效性在极大程度上取决于目的细胞对MSCs蛋白的表达效果,因此需要通过优化表达载体来增强靶标基因的稳定持续表达。尽管声遗传学技术尚不完善,但其为非侵入式调控细胞提供了新方法。声遗传学凭借非侵袭性、强穿透性、高稳定性与精确性等优点,有望克服光遗传学等调控技术的局限性,在神经科学、免疫学、疾病诊断等应用领域得到进一步拓展,并成为具有重要发展前景的合成生物学技术^[86]。

随着新军事变革的快速发展,各种新概念武器不断更新迭代^[87],军事医学必须面对更具挑战性的战时损伤防护与保障^[88-90]。听力损伤是由多种细胞凋亡因子及细胞信号转导通路协同参与调控的复杂过程。因此,探索听力损伤机制、发展有效的预防和治疗措施是目前亟待解决的重大军事医学问题。以声遗传学为切入点,通过蛋白组学等多组学研究阐明听觉传导通路关键细胞的损伤机制,将为噪声引起的听力损失及神经损伤提供更有效的干预措施。尤其是声遗传学与人工智能、合成生物学等多种先进技术结合,可为声波武器损伤和军民直飞机飞行员NIHL的防治提供切实的理论依据,以期对我军战斗力进一步提供有力保障^[91-93]。总之,声遗传学相关技术的迅速发展对于提升我军战斗力及军事医疗保障能力,以适应未来战场环境非常重要。

【参考文献】

- [1] Maguire MJ. Wired for sound: the effect of sound on the epileptic brain[J]. *Seizure*, 2022, 102: 22-31.
- [2] Leighton TG. What is ultrasound?[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 93(1-3): 3-83.
- [3] Bartel L, Mosabbir A. Possible mechanisms for the effects of sound vibration on human health[J]. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9(5): 597.
- [4] Martinac B, Nikolaev YA, Silvani G, et al. Cell membrane mechanics and mechanosensory transduction[J]. *Curr Top Membr*, 2020, 86: 83-141.
- [5] Naruse K. Mechanomedicine[J]. *Biophys Rev*, 2018, 10(5): 1257-1262.
- [6] Rich J, Tian Z, Huang TJ. Sonoporation: past, present, and future[J]. *Adv Mater Technol*, 2022, 7(1): 2100885.
- [7] Huang YS, Fan CH, Hsu N, et al. Sonogenetic modulation of cellular activities using an engineered auditory-sensing protein[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(2): 1089-1100.
- [8] Ibsen S, Tong A, Schutt C, et al. Sonogenetics is a non-invasive approach to activating neurons in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8264.
- [9] Wang D, Zhang M, Zhang Y, et al. Intraparticle double-scattering-decoded sonogenetics for augmenting immune checkpoint blockade and CAR-T therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(32): e2203106.
- [10] Lakshmanan A, Jin Z, Nety SP, et al. Publisher correction: acoustic biosensors for ultrasound imaging of enzyme activity[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(9): 1035.
- [11] Chu YC, Lim J, Chien A, et al. Activation of mechanosensitive ion channels by ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2022, 48(10): 1981-1994.
- [12] Azadeh SS, Lordifard P, Soheilifar MH, et al. Ultrasound and sonogenetics: a new perspective for controlling cells with sound[J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20(3): 151-160.
- [13] Zhou W, Ye C, Wang H, et al. Sound induces analgesia through corticothalamic circuits[J]. *Science*, 2022, 377(6602): 198-204.
- [14] 杨姗,刘芮存,刘拓宇,等.利用基因线路构建神经网络实现神经拟态计算[J].*科学通报*, 2021, 66(31): 3992-4002.
- [15] 庄滢潭,刘芮存,陈雨露等.极端微生物及其应用研究进展[J].*中国科学:生命科学*, 2022, 52(2): 204-222.
- [16] 滕越,杨姗,李金玉,等.DNA数据存储技术原理及其研究进展[J].*生物化学与生物物理进展*, 2021, 48(5): 494-504.
- [17] Teng Y, Yang S, Liu L, et al. Nanoscale storage encryption: data storage in synthetic DNA using a cryptosystem with a neural network[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(8): 1673-1676.
- [18] 房彤宇,李鹏,刘术,等.国防生物科技发展现状研究与启示[J].*科技管理研究*, 2019, 39(6): 17-21.
- [19] Wang S, Meng W, Ren Z, et al. Ultrasonic neuromodulation and sonogenetics: a new era for neural modulation[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 787.
- [20] Fan CH, Wei KC, Chiu NH, et al. Sonogenetic-based neuromodulation for the amelioration of Parkinson's disease[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(14): S967-S976.
- [21] Miles L, Powell J, Kozak C, et al. Mechanosensitive ion channels, axonal growth, and regeneration[J]. *Neuroscientist*, 2022: 10738584221088575.
- [22] Cox CD, Bavi N, Martinac B. Biophysical principles of ion-channel-mediated mechanosensory transduction[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(1): 1-12.
- [23] Yoo S, Mittelstein DR, Hurt RC, et al. Focused ultrasound excites cortical neurons via mechanosensitive calcium accumulation and ion channel amplification[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 493.
- [24] Nims RJ, Pferdehirt L, Guilak F. Mechanogenetics: harnessing mechanobiology for cellular engineering[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2022, 73: 374-379.
- [25] Sukharev SI, Blount P, Martinac B, et al. A large-conductance mechanosensitive channel in *E. coli* encoded by *mscL* alone[J]. *Nature*, 1994, 368(6468): 265-268.
- [26] Kloda A, Martinac B. Structural and functional differences between two homologous mechanosensitive channels of *Methanococcus jannaschii*[J]. *EMBO J*, 2001, 20(8): 1888-1896.
- [27] Flegler VJ, Rasmussen T, Böttcher B. How functional lipids affect the structure and gating of mechanosensitive MscS-like channels[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15071.

- [28] Xiong H, Yang J, Guo J, *et al.* Mechanosensitive Piezo channels mediate the physiological and pathophysiological changes in the respiratory system[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 196.
- [29] Leventhall G. What is infrasound?[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 93(1-3): 130-137.
- [30] Martirosyan V, Ayrapetyan S. Comparative study of time-dependent effects of 4 and 8 Hz mechanical vibration at infrasound frequency on *E. coli* K-12 cells proliferation[J]. *Electromagn Biol Med*, 2015, 34(4): 293-297.
- [31] Robertson SN, Childs PG, Akinbobola A, *et al.* Reduction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation through the application of nanoscale vibration[J]. *J Biosci Bioeng*, 2020, 129(3): 379-386.
- [32] Jia Y, Zhao Y, Kusakizako T, *et al.* TMC1 and TMC2 proteins are pore-forming subunits of mechanosensitive ion channels[J]. *Neuron*, 2020, 105(2): 310-321.e3.
- [33] Martinac B, Adler J, Kung C. Mechanosensitive ion channels of *E. coli* activated by amphipaths[J]. *Nature*, 1990, 348(6298): 261-263.
- [34] Yang X, Lin C, Chen X, *et al.* Structure deformation and curvature sensing of Piezo1 in lipid membranes[J]. *Nature*, 2022, 604(7905): 377-383.
- [35] Katta S, Krieg M, Goodman MB. Feeling force: physical and physiological principles enabling sensory mechanotransduction[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2015, 31: 347-371.
- [36] Bavi O, Vossoughi M, Naghdabadi R, *et al.* The combined effect of hydrophobic mismatch and bilayer local bending on the regulation of mechanosensitive ion channels[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150578.
- [37] Wang J, Jiang J, Yang X, *et al.* Tethering Piezo channels to the actin cytoskeleton for mechanogating *via* the cadherin- β -catenin mechanotransduction complex[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(6): 110342.
- [38] Wang Y, Guo Y, Li G, *et al.* The push-to-open mechanism of the tethered mechanosensitive ion channel NompC[J]. *Elife*, 2021, 10: e58388.
- [39] Cox CD, Bavi N, Martinac B. Origin of the force: the force-from-lipids principle applied to piezo channels[J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79: 59-96.
- [40] Chuang YC, Chen CC. Force from filaments: the role of the cytoskeleton and extracellular matrix in the gating of mechanosensitive channels[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 886048.
- [41] Yang S, Miao X, Arnold S, *et al.* Membrane curvature governs the distribution of Piezo1 in live cells[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7467.
- [42] Vaisey G, Banerjee P, North AJ, *et al.* Piezo1 as a force-through-membrane sensor in red blood cells[J]. *Elife*, 2022, 11: e82621.
- [43] Dumitru AC, Stommen A, Koehler M, *et al.* Probing Piezo1 localization upon activation using high-resolution atomic force and confocal microscopy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(12): 4950-4958.
- [44] Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels[J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 567-576.
- [45] Xu J, Mathur J, Vessières E, *et al.* GPR68 senses flow and is essential for vascular physiology[J]. *Cell*, 2018, 173(3): 762-775.e16.
- [46] Sun W, Chi S, Li Y, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation[J]. *Elife*, 2019, 8: e47454.
- [47] Li X, Han L, Nookaew I, *et al.* Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism[J]. *Elife*, 2019, 8: e49631.
- [48] Hill RZ, Loud MC, Dubin AE, *et al.* PIEZO1 transduces mechanical itch in mice[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 104-110.
- [49] Feng J, Zhao Y, Xie Z, *et al.* Miswiring of Merkel cell and pruriceptive C fiber drives the itch-scratch cycle[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(653): eabn4819.
- [50] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-824.
- [51] Storozhuk MV, Moroz OF, Zholos AV. Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral systems[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: S806321.
- [52] Yang Y, Pacia CP, Ye D, *et al.* Sonothermogenetics for noninvasive and cell-type specific deep brain neuromodulation[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4): 790-800.
- [53] Wen X, Tang S, Hong F, *et al.* Non-apoptotic cell death induced by opening the large conductance mechanosensitive channel MscL in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *Biomaterials*, 2020, 250: 120061.
- [54] Shang H, Xu A, Yan H, *et al.* Piezo2 promotes cell proliferation and metastasis in colon carcinoma through the SLIT2/ROBO1/VEGFC pathway[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023. doi: 10.17219/acem/157515.
- [55] Qiu X, Deng Z, Wang M, *et al.* Piezo protein determines stem cell fate by transmitting mechanical signals[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(2): 540-553.
- [56] Poole K. The diverse physiological functions of mechanically activated ion channels in mammals[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 307-329.
- [57] 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.
- [58] Zhang S, Cao S, Gong M, *et al.* Mechanically activated ion channel Piezo1 contributes to melanoma malignant progression through AKT/mTOR signaling[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 336-347.
- [59] Liu X, Jia Y, Wang Z, *et al.* A pan-cancer analysis reveals the genetic alterations and immunotherapy of Piezo2 in human cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 918977.
- [60] Bunevicius A, Pikis S, Padilla F, *et al.* Sonodynamic therapy for gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2022, 156(1): 1-10.
- [61] Yan P, Liu LH, Wang P. Sonodynamic therapy (SDT) for cancer treatment: advanced sensitizers by ultrasound activation to injury tumor[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(6): 3456-3475.
- [62] Qu F, Wang P, Zhang K, *et al.* Manipulation of mitophagy by "All-in-One" nanosensitizer augments sonodynamic glioma therapy[J]. *Autophagy*, 2020, 16(8): 1413-1435.
- [63] Wang F, Wang B, You W, *et al.* Integrating Au and ZnO nanoparticles onto graphene nanosheet for enhanced sonodynamic therapy[J]. *Nano Res*, 2022, 15(10): 9223-9233.
- [64] Ma A, Ran H, Wang J, *et al.* An urchin-shaped copper-based metalloporphyrin nanosystem as a sonosensitizer for sonodynamic therapy[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(2): 209.
- [65] Li B, Yang C, Guo M, *et al.* Ultrasound-remote selected activation mitophagy for precise treatment of rheumatoid arthritis by two-dimensional piezoelectric nanosheets[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(1): 621-635.
- [66] Svetina S, Švelc Kebe T, Božič B. A model of Piezo1-based

- regulation of red blood cell volume[J]. *Biophys J*, 2019, 116(1): 151-164.
- [67] Caulier A, Jankovsky N, Gautier EF, *et al*. Red blood cell proteomics reveal remnant protein biosynthesis and folding pathways in PIEZO1-related hereditary xerocytosis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 960291.
- [68] Wang J, Sun YX, Li J. The role of mechanosensor Piezo1 in bone homeostasis and mechanobiology[J]. *Dev Biol*, 2023, 493: 80-88.
- [69] Chen P, Zhang G, Jiang S, *et al*. Mechanosensitive Piezo1 in endothelial cells promotes angiogenesis to support bone fracture repair[J]. *Cell Calcium*, 2021, 97: 102431.
- [70] Dзамukova M, Brunner TM, Miotla-Zarebska J, *et al*. Mechanical forces couple bone matrix mineralization with inhibition of angiogenesis to limit adolescent bone growth[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3059.
- [71] 殷鹏, 黄斌根, 刘忠超. 直升机舱内噪声特性分析[J]. *直升机技术*, 2019, (4): 28-31.
- [72] 宋玉宝, 李征初, 黄奔, 等. 周期隔振设计用于直升机舱内噪声抑制的研究[J]. *振动工程学报*, 2020, 33(4): 764-771.
- [73] Warner R, Fuente A, Hickson L. Jet fuel, noise, and the central auditory nervous system: a literature review[J]. *Mil Med*, 2015, 180(9): 950-955.
- [74] 周畅, 周克栋, 赫雷, 等. 基于层次分析-贝叶斯网络的声波非致命武器致伤评估[J]. *兵器装备工程学报*, 2019, 40(6): 222-227.
- [75] Yu Y, Hu B, Bao J, *et al*. Otoprotective effects of stephania tetrandra *S. Moore* herb isolate against acoustic trauma[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2018, 19(6): 653-668.
- [76] Wu F, Hill K, Fang Q, *et al*. Traumatic-noise-induced hair cell death and hearing loss is mediated by activation of CaMKK β [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 249.
- [77] Jain M, Yasmin S, Prakash SC, *et al*. Selective unilateral inner hair cell injury: a case report[J]. *J Audiol Otol*, 2023. doi: 10.7874/jao.2022.00171.
- [78] Li J, Liu S, Song C, *et al*. PIEZO2 mediates ultrasonic hearing via cochlear outer hair cells in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(28): e2101207118.
- [79] Waqas M, Gao S, Iram Us S, *et al*. Inner ear hair cell protection in mammals against the noise-induced cochlear damage[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 3170801.
- [80] Mao H, Chen Y. Noise-induced hearing loss: updates on molecular targets and potential interventions[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 4784385.
- [81] Zhao Y, Cao E. Structural pharmacology of cation-chloride cotransporters[J]. *Membranes (Basel)*, 2022, 12(12): 1206.
- [82] 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): 251-260.
- [83] Jia Q, Yang Y, Chen X, *et al*. Emerging roles of mechanosensitive ion channels in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 366.
- [84] 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.
- [85] 王天歌. 声遗传技术的研究进展[J]. *化学与生物工程*, 2020, 37(9): 9-12.
- [86] Zhang XE, Liu C, Dai J, *et al*. Enabling technology and core theory of synthetic biology[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(8): 1742-1785.
- [87] 黄建松, 丁猛, 仇顺海. 海军新概念武器对人员的损伤效应及医学防护[J]. *第二军医大学学报*, 2019, 40(10): 1144-1147.
- [88] 杨凌齐, 吕洋. 战后创伤性脑损伤研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(8): 965-971.
- [89] 田光磊, 程颺, 付小兵. 再生医学在战创伤早期救治中的作用及展望[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(5): 411-416.
- [90] Seah JJ, Wang DY. Pushing the frontiers of military medical excellence: updates, progress and future needs[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(2): 268-276.
- [91] Li J, Liu R, Chen Y, *et al*. Computer-aided rational engineering of signal sensitivity of quorum sensing protein LuxR in a whole-cell biosensor[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 729350.
- [92] 杨姗, 李艳冰, 刘拓宇, 等. 人工智能在疟原虫检测中的应用进展[J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(4): 575-586.
- [93] 滕越, 杨姗, 刘苒存. 基于生物分子神经拟态计算研究进展[J]. *科学通报*, 2021, 66(31): 3944-3951.