野百合碱诱导的右心衰竭大鼠模型中Piezo1表达上调与钙稳态调控蛋白表达异常共存

聂 建[1]，李 倩[2]，张 静[3*]（[1]陕西省人民医院老年医学科，西安 710068；[2]陕西省人民医院重症医学科；[3]陕西省人民医院心血管内科；[*]通讯作者，E-mail：zjxjtu@126.com）

摘要： 目的 探讨野百合碱（MCT）诱导的右心衰竭模型中右心室组织中机械敏感性离子通道Piezo1、肌浆网钙泵Serca2a及兰尼碱受体RyR2磷酸化水平的表达变化。 方法 将12只SD大鼠随机分为对照组（5只）和模型组（7只）。模型组单次腹腔注射MCT（60 mg/kg）诱导肺动脉高压右心衰竭模型，对照组注射等量生理盐水。以右心导管测压、心脏超声、肺组织HE染色、右心室Masson染色及Western blot检测纤维化标志物（Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ）等方法验证模型是否成功。采用Western blot法检测Piezo1、Serca2a、总RyR2（T-RyR2）及磷酸化RyR2（p-RyR2）的蛋白表达水平，并计算p-RyR2/T-RyR2比值。 结果 与对照组比较，模型组右心室游离壁厚度显著增加（$P<0.001$），肺动脉血流加速时间/射血时间比值显著降低（$P<0.01$）；肺组织HE染色显示肺泡结构破坏、肺小动脉壁增厚；右心室纤维化面积百分比显著增加（$P<0.01$），Collagen Ⅰ及Collagen Ⅲ蛋白表达均显著上调（$P<0.05$）；右心室组织中Piezo1蛋白表达显著上调（$P<0.000\ 1$），Serca2a蛋白表达显著下调（$P<0.01$），p-RyR2/T-RyR2比值显著升高（$P<0.01$）。 结论 在MCT诱导的右心衰竭模型中，右心室心肌Piezo1表达上调与Serca2a下调、RyR2磷酸化水平增高共同存在。

关键词： 肺动脉高压； 右心衰竭； 野百合碱； 大鼠； Piezo1； 钙稳态
中图分类号： R541.6 **文献标识码：** A **文章编号：** 1007-6611（2026）08-0867-08 **DOI：**10.13753/j.issn.1007-6611.2026.08.003

Co-existence of up-regulated Piezo1 expression and altered calcium homeostasis regulatory proteins in a rat model of monocrotaline-induced right ventricular failure

NIE Jian[1], LI Qian[2], ZHANG Jing[3*] ([1]*Department of Geriatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China*; [2]*Department of Critical Care Medicine*; [3]*Department of Cardiovascular Medicine*; [*]*Corresponding author, E-mail: zjxjtu@126.com*)

Abstract: *Objective* To observe the expression changes of the mechanosensitive ion channel Piezo1, the alterations in the phosphorylation level of ryanodine receptor 2 (RyR2), and the expression of sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2a (Serca2a) in right ventricular tissue of monocrotaline-induced right ventricular failure model. *Methods* Twelve Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group (n=5) and model group (n=7). Rats in model group received a single intraperitoneal injection of monocrotaline (MCT, 60 mg/kg) to establish a pulmonary arterial hypertension-induced right ventricular failure model, while those in control group received an equal volume of normal saline. Model establishment was validated by right ventricular catheterization, echocardiography, HE staining of lung tissues, Masson staining of right ventricle, and Western blot for fibrotic markers (Collagen Ⅰ and Collagen Ⅲ). Western blot was performed to detect the protein expression levels of Piezo1, Serca2a, total RyR2 (T-RyR2), and phosphorylated RyR2 (p-RyR2), and the p-RyR2/T-RyR2 ratio was calculated. *Results* Compared with control group, the right ventricular free wall thickness significantly increased ($P<0.001$), while the ratio of pulmonary acceleration time to ejection time decreased in model group ($P<0.01$); lung HE staining revealed disrupted alveolar structure and thickened pulmonary arteriolar walls in model group; the percentage of right ventricular fibrotic area was significantly elevated ($P<0.01$), and the protein expression levels of Collagen Ⅰ and Collagen Ⅲ were significantly up-regulated in model group ($P<0.05$); Piezo1 protein expression was significantly up-regulated in the right ventricular tissue in model group ($P<0.000\ 1$), Serca2a expression was significantly down-regulated ($P<0.01$), and the p-RyR2/T-RyR2 ratio significantly increased ($P<0.01$). *Conclusion* In the MCT-induced right heart failure model, the up-regulation of Piezo1 co-exists with down-regulated Serca2a and increased RyR2 phosphorylation in the right ventricular myocardium.

Keywords: pulmonary arterial hypertension; right ventricular failure; monocrotaline; rats; Piezo1; calcium homeostasis

右心衰竭（right ventricular failure，RVF）作为肺动脉高压、慢性肺源性心脏病等多种心肺疾病的终末期表现，其病理机制复杂，临床干预手段有限，且与左心衰竭存在显著差异，基于左心的治疗策略难以直接应用[1-5]。钙稳态失衡是心力衰竭的核心病理环节之一，其中肌浆网钙泵（sarco/endoplasmic

基金项目：国家自然科学基金面上项目（2022JM-540）
作者简介：聂建，男，1993-12生，硕士，主治医师，E-mail：825396599@qq.com
收稿日期：2026-03-25

reticulum calcium ATPase 2a, Serca2a)功能下调和兰尼碱受体2(ryanodine receptor 2, RyR2)异常磷酸化导致钙泄漏,与心肌舒缩功能障碍密切相关[6-8]。机械敏感性离子通道Piezo1可将机械刺激转化为生物化学信号,近年研究发现其在心力衰竭患者心肌中显著上调,心肌细胞特异性敲除Piezo1可改善梗死后心功能[9];在肺动脉高压中,Piezo1在肺动脉平滑肌细胞中表达上调,其敲除可减轻低氧诱导的肺动脉高压及右心室肥厚[10,11],同时,Piezo1在肺动脉内皮细胞中表达也上调,通过诱导内皮细胞转化为高增殖的肌成纤维细胞,导致闭塞性内膜病变和血管肌化[12];更有研究表明Piezo1可通过CaMKII/calpain通路促进RyR2磷酸化[9,13],且Serca2a可直接作用于Piezo1的机械转导模块以抑制其功能[14,15],提示Piezo1与Serca2a、RyR2之间存在调控网络。然而,Piezo1在右心衰竭右心室心肌中的表达变化及其与钙稳态关键蛋白的关联尚不明确。为此,本研究采用野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的右心衰竭大鼠模型,检测右心室组织中Piezo1、Serca2a及RyR2磷酸化水平的表达变化,为揭示Piezo1参与右心室钙稳态紊乱提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物

由西安交通大学医学部实验动物中心购买SPF 8周龄、体质量约220~250 g的Sprague-Dawley雄性大鼠12只,实验动物生产许可证号:SCXK(陕)2023-002,实验动物使用许可证号:SYXK(陕)2023-004。本研究获得西安交通大学医学部动物实验伦理审查批准(NO.XJTU1AE2026-28)。

1.2　MCT溶液的制备与给药

将1 mL浓HCl加入11 mL ddH_2O配制成12 mL 1 mol/L HCl;称取2.1 g $NaHCO_3$溶于25 mL ddH_2O配制成25 mL 1 mol/L $NaHCO_3$;称取300 mg MCT溶于12 mL 1 mol/L HCl中,再加18 mL 1 mol/L $NaHCO_3$调pH至7.3,最终得到30 mL、10 mg/mL的MCT溶液,4 ℃保存备用。使用时按照大鼠体质量计算给药体积,体积=体质量(kg)×60 mg/kg÷10 mg/mL,给药方式为腹腔注射。

1.3　主要试剂与仪器

野百合碱、过硫酸铵购于美国Sigma公司;单去污裂解液(RIPA)、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂、四甲基乙二胺均购于中国碧云天生物技术研究所;蛋白示踪上样缓冲液(5×)购于西安赫特生物;BCA蛋白定量试剂盒购于美国Thermo Fisher公司;30% Acr-Bis(29∶1)、1.5 mol/LTris-HCl pH 8.8与0.5 mol/L Tris-HCl pH 6.8以及10% SDS溶液均购于陕西普罗安蒂生物科技发展有限公司;蛋白Marker购于上海雅酶生物医药科技有限公司;超宽分子量预染蛋白Marker购于武汉三鹰生物技术有限公司;ECL发光液购于美国Millipore公司;脱脂奶粉购于美国BD Biosciences公司;苏木素、伊红、丽春红、酸性品红、磷钼酸均购于美国Sigma公司;胶原蛋白Ⅰ型兔多克隆抗体、Serca2a兔单克隆抗体、RyR2兔单克隆抗体购于英国Abcam公司;磷酸化RyR2兔多克隆抗体购于江苏亲科生物研究中心有限公司;胶原蛋白Ⅲ型兔单克隆抗体、Vinculin兔单克隆抗体购于成都正能生物技术有限责任公司;GAPDH兔单克隆抗体购于美国Bioworld Technology公司;Piezo1兔多克隆抗体购于武汉三鹰生物技术有限公司。

台式离心机D1524R购于北京大龙兴创公司;立式压力蒸汽灭菌器LDZM-60KCS购于上海申安公司;电热鼓风干燥箱101-2AB型购于天津泰斯特公司;倒置显微镜CKX41购于日本OLYMPUS公司;智能成像系统EVOS M7000购于赛默飞公司;化学发光成像系统购于北京Sage Creation公司;电泳仪、转膜仪、Bio-Tek酶标仪购于美国Bio-Rad公司;PVDF膜购于美国Millipore公司;研磨仪购于武汉赛维尔公司;超纯水仪购于英国ELGA公司。

1.4　肺动脉高压右心衰竭模型的构建

12只SD大鼠按照随机化原则分为对照组(CON)与模型组(MCT),模型组7只予以野百合碱(MCT,按60 mg/kg计算用药量)一次性腹腔注射诱导模型,对照组5只予以等体积的生理盐水一次性腹腔注射,4周后完成模型评价与取材。通过以下指标综合评价模型是否成功建立:①大鼠体质量变化;②右心导管测量肺动脉压力;③心脏超声评估右心室结构与功能(包括右室游离壁厚度、右室舒张末期内径、下腔静脉塌陷率、三尖瓣收缩期位移、肺动脉血流加速时间/射血时间比等);④肺组织与心脏组织病理学检查(HE染色、Masson染色);⑤右心室组织纤维化标志物(Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ)的蛋白表达检测。

1.5　大鼠肺动脉压的测量

由右颈外静脉将右心导管缓慢推进右心室和肺动脉,通过压力换能器与生物功能实验系统连接,直接观察和记录大鼠的右心室压和肺动脉压。具体步骤如下:①腹腔注射20%乌拉坦(0.5 mL/100 g

体质量）麻醉大鼠，仰卧位固定于解剖台。于右侧颈部备皮、消毒，显露右颈外静脉，游离长约1 cm，于血管下方置两根丝线，远心端结扎，近心端留置活结。②用止血钳将两端丝线固定于胸壁皮肤，以充分显露术野。③开启生物信号采集系统，将压力传感器调零并与心脏水平对齐。④在近心端血管壁剪一“V”形切口，将右心导管沿切口插入，以近心端活结固定导管后缓慢推送，同时监测导管深度及肺动脉压力波形。当插入深度约3.5~4 cm时导管进入右心室，稍停顿后继续推送，导管即可随血流进入肺动脉。

正常大鼠的右心房压力接近于零，肺动脉收缩压10 mmHg左右，舒张压6 mmHg左右。右心室舒张时与右心房相通，右心室收缩压与肺动脉压相近。右心室压力下沿齐右心房压力曲线，上沿齐肺动脉压力曲线，移行变化特征明显。此外，肺动脉压力波形的降支上有一重搏波，这是辨认动脉亚波形的重要标志。插管操作过程中，注意观察生物功能实验系统显示器上所记录的压力曲线，根据其变化判断及调整导管尖端的位置。

1.6 Western blot检测Piezo1及钙稳态相关蛋白的表达

CON组与MCT组大鼠心脏取材后用PBS清洗3次，分离右心室，然后加入RIPA裂解液放入研磨机中提取总蛋白，并进行蛋白热变性处理。用10% SDS-PAGE分离蛋白，湿转系统将蛋白转印至PVDF膜上，5%脱脂奶粉封闭2 h，随后分别加入兔抗鼠Piezo1、Serca2a、RYR2、Phospho-RyR2、胶原蛋白Ⅰ型、胶原蛋白Ⅲ型、Vinculin及GAPDH抗体（均按1∶1 000稀释）低温孵育过夜，洗膜。加入羊抗兔二抗（1∶5 000稀释）在室温下孵育1 h，洗膜。最后，在PVDF膜上滴加ECL发光液，凝胶成像仪曝光成像，用imageJ测定Western blot条带的灰度值。

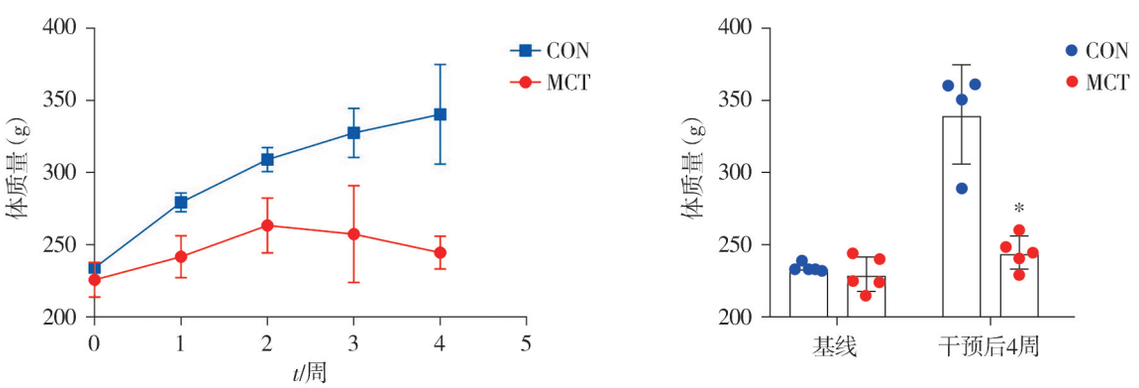
1.7 统计学分析

本研究中的数据使用R 4.2.0及GraphPad Prism 8软件进行统计学分析及作图。用均数±标准差（$\bar{X}\pm S$）表示计量资料。对于各时间点的单次测量指标（如终点体质量、血流动力学参数、超声指标、蛋白表达量等），先进行Shapiro-Wilk正态性检验，符合正态分布者两组间比较采用非配对t检验，不符合者采用Mann-Whitney U检验。对于体质量随时间变化的重复测量数据，因存在动物死亡导致的缺失值，采用线性混合模型进行分析，以分组、时间及二者的交互项为固定效应，以动物个体为随机效应（随机截距）。若交互效应显著，则采用Bonferroni法进行事后多重比较。球面性假设采用Greenhouse-Geisser法校正。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺动脉高压右心衰竭模型成功建立

在实验过程中，CON组大鼠于心脏超声气麻过程中死亡1只，最终只有4只纳入统计，MCT组大鼠于造模过程中先后死亡2只，最终只有5只纳入统计。体质量监测结果显示，两组大鼠体质量随时间的变化趋势存在显著差异。线性混合模型分析表明，分组与时间之间存在显著的交互效应（$F_{(4,37)}$=16.14，P<0.000 1，Greenhouse-Geisser校正），提示MCT组与CON组大鼠的体质量增长轨迹明显不同。造模后第4周，MCT组体质量显著低于CON组（P<0.05，Bonferroni事后检验），表明MCT处理与大鼠体质量增长受抑相关（见图1）。



A.两组大鼠造模期间体质量的动态变化　　B.造模后第4周两组大鼠终点体质量比较

注：MCT：野百合碱；图B中与CON组比较，*P<0.05。

图1 野百合碱处理组与对照组大鼠体质量随时间变化的比较

Figure 1 Comparison of body weight changes over time between monocro taline-treated rats and control rats

因右心导管插管操作创伤较大、术中动物死亡率高，本研究仅从各组随机选取2只大鼠完成压力测量，故该指标未进行组间统计学比较，结果以代表性波形图呈现。右心导管检查显示，与CON组相比，MCT组大鼠肺动脉压力波形幅度明显增大（见图2），提示肺动脉压显著升高。

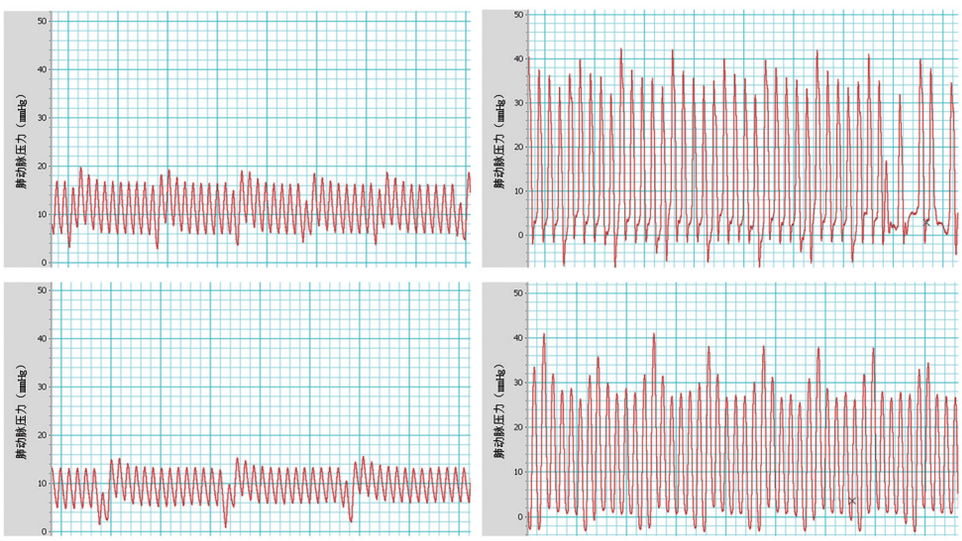


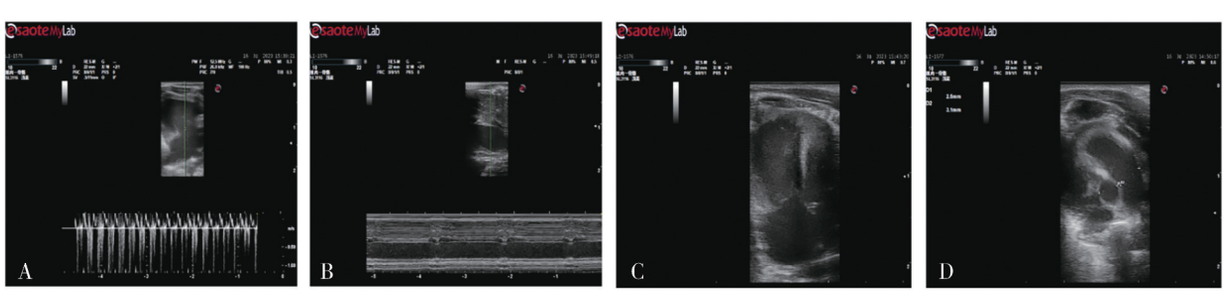
图2　MCT对大鼠肺动脉压力波形的影响（右心导管法）

Figure 2　Effect of MCT on pulmonary arterial pressure in rats measured by right heart catheterization

心脏超声检查结果显示，MCT组大鼠出现典型的右心负荷过重及功能受损表现，如三尖瓣收缩期反流，下腔静脉明显增粗，右心房及右心室扩大，肺动脉内径与主动脉内径之比增大等（见图3）。与CON组比较，MCT组右心室游离壁厚度显著增加（$P<0.001$），右心室舒张末期内径显著增大（$P<0.05$），下腔静脉塌陷率显著降低（$P<0.01$），肺动脉血流加速时间与射血时间之比显著下降（$P<0.01$）；两组三尖瓣收缩期位移差异无统计学意义（$P>0.05$，见图4）。以上结果表明MCT组大鼠存在显著的右心室结构重塑和收缩/舒张功能受损。

肺组织HE染色结果显示，CON组大鼠肺泡结构完整、肺小动脉壁厚度正常；而MCT组大鼠肺泡结构明显破坏，肺小动脉壁明显增厚，血管周围炎性细胞浸润增多，提示MCT成功诱导了肺血管重构和肺组织损伤（见图5）。

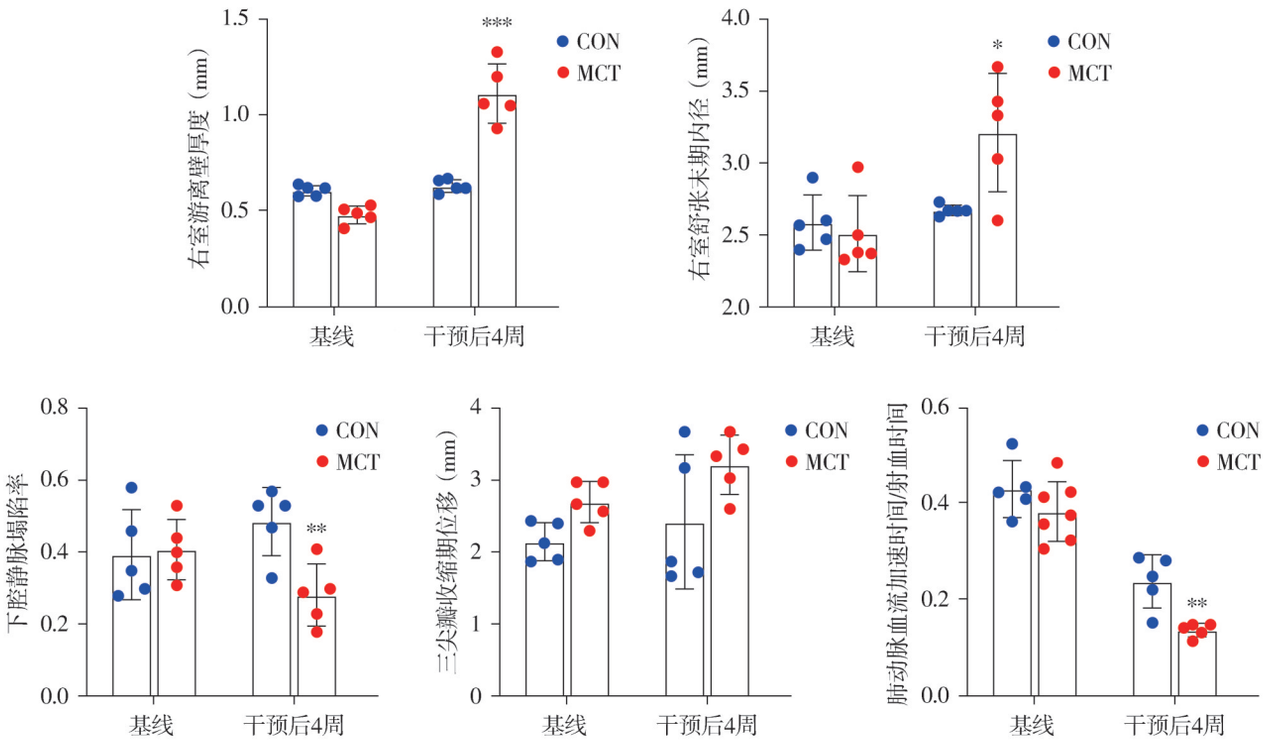
心脏Masson染色结果显示，MCT组大鼠右心室组织间质胶原沉积显著增多，蓝色染色面积百分比明显高于CON组（$P<0.01$，见图6A、6B）。Western blot检测进一步证实，MCT组右心室组织中纤维化标志物Collagen Ⅰ蛋白表达显著上调（$P<0.000\ 1$），Collagen Ⅲ蛋白表达亦显著上调（$P<0.05$，见图6C、6D），表明MCT诱导的右心室纤维化在组织学和分子水平均显著增强。以上多指标结果证实，MCT腹



注：A.三尖瓣收缩期反流；B.下腔静脉明显增粗；C.右心房及右心室扩大；D.肺动脉内径与主动脉内径之比增大。

图3　MCT组大鼠心脏超声的典型特征

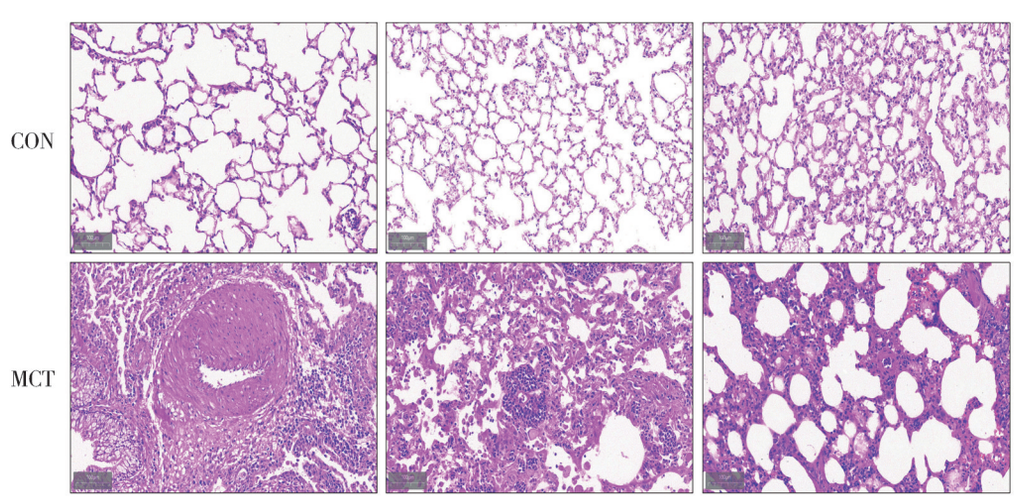
Figure 3　Representative echocardiographic features of rats in MCT group



注：与CON组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图4 MCT对大鼠心脏结构和功能的影响

Figure 4 Effect of MCT on cardiac structure and function in rats



注：标尺为100 μm。HE染色中，细胞核呈蓝色，细胞质及细胞外基质呈红色/粉红色。

图5 MCT对大鼠肺血管重构及肺泡结构的影响（HE染色）

Figure 5 Effect of MCT on pulmonary vascular remodeling and alveolar structure in rats (HE staining)

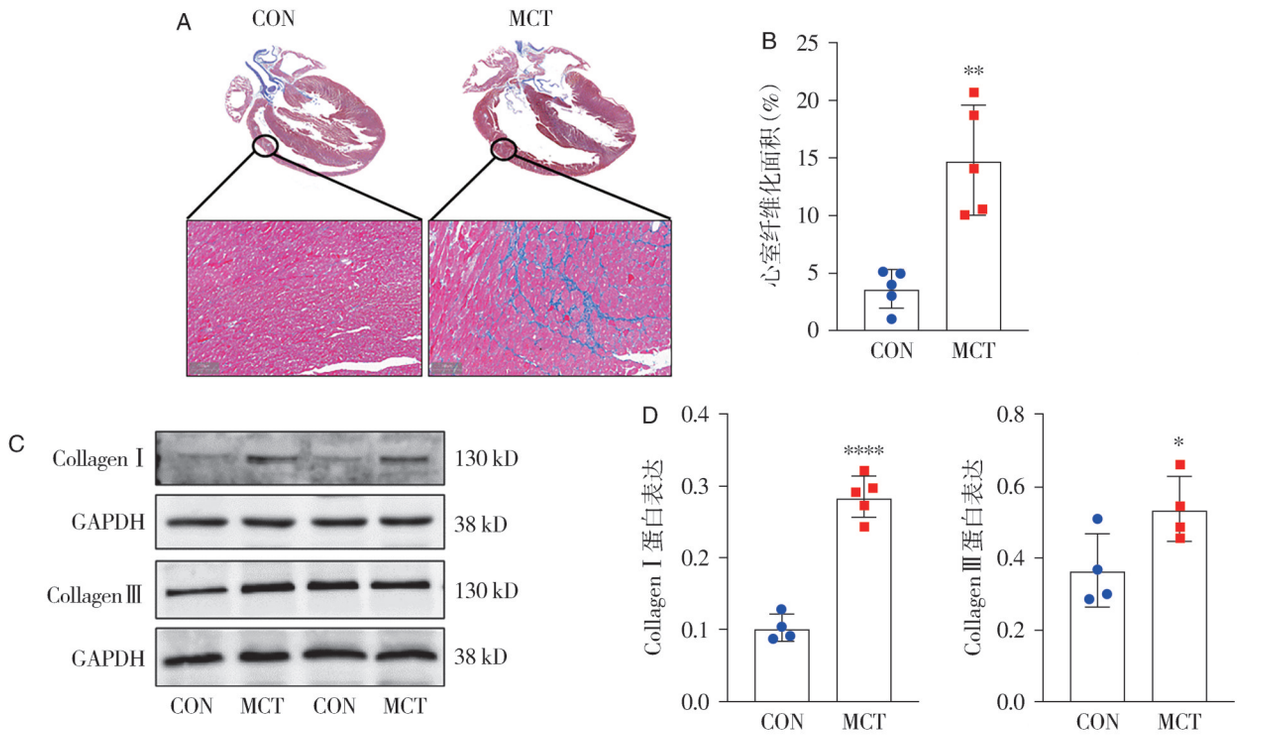
腔注射可成功诱导肺动脉高压及继发性右心衰竭模型。

2.2 MCT对右心室组织Piezo1表达的影响

与CON组相比，MCT组右心室组织中Piezo1的蛋白表达水平显著上调（$P<0.000\ 1$，见图7）。

2.3 MCT对右心室组织钙稳态相关蛋白表达的影响

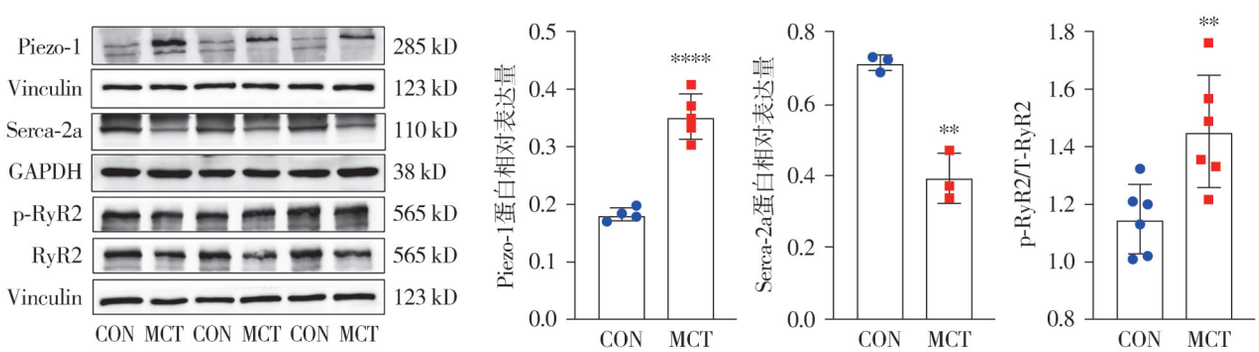
与CON组相比，MCT组右心室组织中Serca2a蛋白表达显著下调（$P<0.01$），而磷酸化RyR2（p-RyR2）与总RyR2（T-RyR2）的比值显著上调（$P<0.01$，见图7）。这表明在右心衰竭模型中，钙稳态相关蛋白的表达发生了显著改变。



注：A. 心脏Masson染色结果示意图（标尺为100 μm），Masson染色中，胶原纤维呈蓝色，心肌纤维呈红色，细胞核呈蓝黑色；B. 两组大鼠右心室纤维化面积百分比统计；C. Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ蛋白表达条带；D. Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ蛋白表达的定量统计分析。与CON组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{****}P<0.000\ 1$。

图6　MCT对大鼠右心室组织纤维化的影响

Figure 6　Effects of MCT on right ventricular fibrosis in rats



注：与CON组比较，$^{**}P<0.01$，$^{****}P<0.000\ 1$。

图7　MCT对右心室组织Piezo1及钙稳态相关蛋白表达的影响

Figure 7　Effects of MCT on expressions of Piezo1 and calcium homeostasis-related proteins in right ventricular tissue

3　讨论

本研究通过野百合碱（MCT）腹腔注射成功诱导了肺动脉高压继发右心衰竭的大鼠模型，模型动物表现出典型的右心负荷过重、结构重塑及功能失代偿特征。基于该模型，本研究检测了右心室组织中Piezo1及钙稳态相关蛋白的表达变化。结果显示，在右心衰竭状态下，Piezo1表达上调与Serca2a表达下调、RyR2磷酸化增强共同存在。以下围绕上述3个分子的变化及其潜在关联进行讨论。

心肌细胞钙稳态的维持对其正常收缩与舒张功能至关重要[16]。收缩期肌浆网释放的Ca^{2+}触发肌纤维缩短，舒张期则依赖SERCA2a将胞质Ca^{2+}回摄至肌浆网以促进心肌舒张[8,17,18]。心力衰竭时，Serca2a功能下调与RyR2异常磷酸化导致的舒张期Ca^{2+}泄漏是钙稳态失衡的核心特征[17,19-21]。本研究

中Serca2a蛋白表达下调与RyR2磷酸化水平升高，与上述经典钙稳态失衡特征一致，提示该模型较好地复现了右心衰竭时的钙稳态紊乱特征。以下结合既往文献，分别就Serca2a、RyR2磷酸化及Piezo1在右心衰竭中的可能作用进行讨论。

近年来，右心室心肌细胞钙稳态的独特性与病理重塑逐渐受到关注。在右心衰竭发展过程中，超氧阴离子过多可氧化RyR2，导致舒张期肌浆网Ca^{2+}泄漏，而抗氧化剂及RyR2稳定剂可改善右心功能[7]。在代谢性射血分数保留型心力衰竭大鼠模型中，Hegemann等[22]发现右心室功能不全时，尽管右心室心肌细胞钙瞬变幅度降低约50%且频率依赖性的钙释放增强作用丧失，但细胞缩短幅度并未相应减少，其机制在于肌丝钙敏感性代偿性增高，伴随心脏肌球蛋白结合蛋白C-Ser282位点磷酸化显著升高。值得注意的是，这与左心衰中肌丝钙敏感性通常降低的特征截然不同，提示右心室具有独特的钙稳态代偿模式。在钙调控蛋白的结构层面，Holmes等[23]基于MCT诱导的右心衰大鼠模型，结合高分辨成像与计算建模，首次揭示了Serca2a在亚细胞水平存在显著的空间表达异质性。研究发现，右心衰时Serca2a的空间相关长度从正常对照组的2.28 μm显著增至4.93 μm，即Serca2a表达在更大范围内呈区域性聚集。该空间分布异质性的增加可独立于Serca2a总表达量的变化，直接导致肌浆网钙负载降低、钙瞬变幅度减小，并显著影响钙瞬变交替及自发钙释放事件的发生阈值，提示Serca2a的空间重塑是右心衰钙稳态紊乱的重要机制之一。在更接近临床的大动物模型及人类验证层面，Antigny等[24]利用慢性血栓栓塞性肺动脉高压（chronic thrombo embolic pulmonary hypertension，CTEPH）猪模型，并结合肺动脉高压患者右心室组织标本，系统阐明了右心室功能不全时钙循环的多维重塑。该研究证实，CTEPH猪右心室心肌细胞中Serca2a蛋白表达下调、肌浆网钙含量降低，同时L型Ca^{2+}通道电流密度减小，导致钙瞬变幅度降低及细胞缩短减少。更重要的是，通过超分辨显微镜发现，RyR2簇体积变小、沿Z线分布更为弥散，且T管网络完整性显著丧失，导致钙释放的时空异质性增加。这些结构重塑与功能异常共同参与了右心室从代偿性肥厚向失代偿性衰竭的转变。值得注意的是，该研究还发现CTEPH猪及肺动脉高压患者右心室组织中基质相互作用分子1长变体重新表达，并伴随钙库操纵性钙内流增强，提示除经典钙调控蛋白外，钙库操纵性钙内流异常激活亦可能参与右心衰的钙稳态失衡。综上所述，右心衰竭时的钙稳态紊乱涉及Serca2a表达下调及空间分布异常、RyR2纳米结构重塑、T管系统破坏以及钙库操纵性钙内流异常激活等多重机制，且与左心衰竭存在显著差异。

关于Piezo1在心血管系统中的作用，已有研究主要集中于肺动脉血管层和左心衰竭领域。Liao等[25]发现Piezo1在特发性肺动脉高压患者的肺动脉平滑肌细胞中表达上调，通过介导细胞内钙释放和胞外钙内流双重途径促进细胞增殖与收缩。Wang等[12]进一步证实，Piezo1在肺动脉高压动物模型的肺血管内皮细胞中亦显著上调，并通过Ca^{2+}-AKT-Notch信号轴驱动内皮-间质转化。在左心衰竭方面，Zhang等[26]报道Piezo1介导的机械转导可通过损害钙稳态激活calpain/calcineurin信号，促进心肌肥厚；Su等[9]在心肌梗死模型中证实Piezo1通过扰乱Ca^{2+}处理加重致命性室性心律失常。然而，上述研究均未直接涉及Piezo1在右心衰竭时右心室心肌组织中的表达变化及其与钙稳态蛋白的关联。本研究在MCT诱导的右心衰竭大鼠模型中观察到右心室心肌Piezo1表达上调与Serca2a下调、RyR2磷酸化增强的共存现象，为后续深入探讨Piezo1在右心室钙稳态调控中的作用提供了初步实验依据。

本研究存在一定局限性。首先，本研究为观察性研究，描述了Piezo1表达上调、Serca2a表达下调与RyR2磷酸化增强在右心衰竭状态下共同存在的现象，但未对各分子间的表达变化进行相关性统计分析，也未能通过基因敲除、过表达或特异性功能抑制等干预实验证实Piezo1是否直接调控Serca2a或RyR2的表达与活性。其次，未检测心肌细胞钙瞬变、钙火花等直接反映钙稳态功能的指标，因此尚无法确定Piezo1表达上调是导致钙稳态紊乱的原因还是伴随现象。此外，本研究未对Piezo1下游信号通路进行深入探讨，其具体分子机制仍不明确。

后续研究应采用心肌细胞特异性基因敲除或过表达策略，并结合特异性药理学激动剂（如Yoda1）或抑制剂（如GsMTx4），明确Piezo1在右心衰竭钙稳态调控中的直接作用及因果关系。同时，需结合单细胞钙成像技术，检测心肌细胞钙瞬变、肌浆网钙含量及舒张期钙火花等动态功能指标，以评估Piezo1对钙稳态功能的实际影响。此外，进一步探索Piezo1与Serca2a、RyR2之间是否存在直接蛋白相互作用或通过中间信号分子（如CaMKII、calcineurin）间接调控，将有助于阐明其分子调控网络，

为揭示右心衰竭发病机制和寻找新治疗靶点提供更充分的实验依据。

综上所述，本研究发现，在MCT诱导的右心衰竭大鼠模型中，右心室组织Piezo1表达上调，且这一变化与Serca2a表达下调、RyR2磷酸化增强等钙稳态失衡标志共存。这为理解右心衰竭的复杂病理过程提供了新的线索，提示机械敏感信号与钙稳态紊乱可能在该过程中相互关联，但其具体作用及因果关系尚需进一步验证。

参考文献：

[1] Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right ventricular failure[J]. N Engl J Med, 2023, 388(12): 1111-1125.

[2] Zelt JGE, Chaudhary KR, Cadete VJ, *et al*. Medical therapy for heart failure associated with pulmonary hypertension[J]. Circ Res, 2019, 124(11): 1551-1567.

[3] De Soysa TY, Ranade SS, Okawa S, *et al*. Single-cell analysis of cardiogenesis reveals basis for organ-level developmental defects[J]. Nature, 2019, 572(7767): 120-124.

[4] Maitz T, Shah S, Gupta R, *et al*. Pathophysiology, diagnosis and management of right ventricular failure: a state of the art review of mechanical support devices[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2024, 85: 103-113.

[5] Okninska M, Zajda K, Zambrowska Z, *et al*. Role of oxygen starvation in right ventricular decompensation and failure in pulmonary arterial hypertension[J]. JACC Heart Fail, 2024, 12(2): 235-247.

[6] Reddy S, Bernstein D. Molecular mechanisms of right ventricular failure[J]. Circulation, 2015, 132(18): 1734-1742.

[7] Huang Y, Lei C, Xie W, *et al*. Oxidation of ryanodine receptors promotes Ca^{2+} leakage and contributes to right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension[J]. Hypertension, 2021, 77(1): 59-71.

[8] Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 46-52.

[9] Su SA, Zhang Y, Li W, *et al*. Cardiac Piezo1 exacerbates lethal ventricular arrhythmogenesis by linking mechanical stress with Ca^{2+} handling after myocardial infarction[J]. Research (Wash D C), 2023, 6: 0165.

[10] Knoepp F, Abid S, Houssaini A, *et al*. Piezo1 in PASMCs: critical for hypoxia-induced pulmonary hypertension development[J]. Circ Res, 2025, 136(9): 1031-1048.

[11] Chen J, Miao J, Zhou D, *et al*. Upregulation of mechanosensitive channel Piezo1 involved in high shear stress-induced pulmonary hypertension[J]. Thromb Res, 2022, 218: 52-63.

[12] Wang Z, Chen J, Babicheva A, *et al*. Endothelial upregulation of mechanosensitive channel Piezo1 in pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 321(6): C1010-C1027.

[13] Liu Y, Xu YQ, Long YY, *et al*. Mechanosensitive channel Piezo1 in calcium dynamics: structure, function, and emerging therapeutic strategies[J]. Front Mol Biosci, 2025, 12: 1693456.

[14] Zhao JX, Xu YZ, Fu HX, *et al*. SERCA2 regulates Piezo1 channel activation and contributes to the cardiac function and baroreflex in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(12): 3386-3395.

[15] 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.

[16] Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling-targets for heart failure therapy[J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(12): 717-733.

[17] Val-Blasco A, Gil-Fernandez M, Rueda A, *et al*. Ca^{2+} mishandling in heart failure: potential targets[J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 232(3): e13691.

[18] Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure[J]. Circ Res, 2013, 113(6): 690-708.

[19] Lyon AR, Bannister ML, Collins T, *et al*. SERCA2a gene transfer decreases sarcoplasmic reticulum calcium leak and reduces ventricular arrhythmias in a model of chronic heart failure[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011, 4(3): 362-372.

[20] Dridi H, Kushnir A, Zalk R, *et al*. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(11): 732-747.

[21] Ai X, Curran JW, Shannon TR, *et al*. Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase modulates cardiac ryanodine receptor phosphorylation and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in heart failure[J]. Circ Res, 2005, 97(12): 1314-1322.

[22] Hegemann N, Primessnig U, Bode D, *et al*. Right-ventricular dysfunction in HFpEF is linked to altered cardiomyocyte Ca^{2+} homeostasis and myofilament sensitivity[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(4): 3130-3144.

[23] Holmes M, Hurley ME, Sheard TMD, *et al*. Increased Serca2a sub-cellular heterogeneity in right-ventricular heart failure inhibits excitation-contraction coupling and modulates arrhythmogenic dynamics[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2022, 377(1864): 20210317.

[24] Antigny F, Luo R, Perrier R, *et al*. Ca^{2+} cycling alteration in a porcine model of right ventricular dysfunction[J]. Circ Heart Fail, 2025, 18(5): e012293.

[25] Liao J, Lu W, Chen Y, *et al*. Upregulation of Piezo1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1) enhances the intracellular free calcium in pulmonary arterial smooth muscle cells from idiopathic pulmonary arterial hypertension patients[J]. Hypertension, 2021, 77(6): 1974-1989.

[26] Zhang Y, Su SA, Li W, *et al*. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes cardiac hypertrophy by impairing calcium homeostasis to activate calpain/calcineurin signaling[J]. Hypertension, 2021, 78(3): 647-660.

（责任编辑：马艳霞）