

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.14.004

TRB3 基因敲除减轻糖尿病小鼠中骨骼肌萎缩和纤维化的研究*

侯静雯 张玉婷 朱新华 张蕾 张晓阳[△]
(新疆医科大学第五附属医院老年病科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探讨 TRB3 基因敲除对糖尿病小鼠中骨骼肌萎缩和纤维化的影响。**方法:**选择 30 只 TRB3 敲除(TRB3^{-/-})小鼠和 30 只 C57/BL6J 小鼠,随机分为 4 组,包括 TRB3 基因敲除糖尿病模型组(A 组)、TRB3 基因敲除正常对照组(B 组)、普通对照组(C 组)和糖尿病模型组(D 组)。正常对照组小鼠喂标准大鼠饲料,糖尿病模型小鼠使用腹腔注射小剂量链脲佐菌素的方法建立糖尿病小鼠模型。进行前肢握力测试、悬栅试验、肌肉功能试验,同时测定骨微结构各指标水平、抗 I 型胶原蛋白和抗 III 型胶原蛋白水平、萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平。**结果:**A 组、B 组、D 组小鼠前肢握力显著低于 C 组,其中 D 组小鼠前肢握力最低($P<0.05$);A 组、B 组、D 组小鼠悬栅试验倒挂时间显著低于 C 组,其中 D 组小鼠悬栅试验倒挂时间最短($P<0.05$);A 组、B 组、D 组小鼠肌肉功能 CSA 值显著低于 C 组,其中 D 组小鼠肌肉功能 CSA 值最低($P<0.05$);A 组、B 组、D 组小鼠骨微结构指标 BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th 值显著小于 C 组,其中 D 组数值最低($P<0.05$);而 Tb.Sp 和 SMI 值显著大于 C 组,其中 D 组数值最高($P<0.05$);A 组、B 组、D 组小鼠抗 I 型胶原蛋白和抗 III 型胶原蛋白水平显著高于 C 组,其中 D 组抗 I 型胶原蛋白和抗 III 型胶原蛋白水平最高($P<0.05$);A 组、B 组、D 组小鼠萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平显著高于 C 组,其中 D 组萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平最高($P<0.05$)。**结论:**TRB3 基因敲除可显著减轻糖尿病小鼠中骨骼肌萎缩和纤维化,增加骨强度。

关键词:TRB3 基因;糖尿病小鼠;骨骼肌萎缩;纤维化

中图分类号:R-33;R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)14-2620-05

TRB3 Gene Knockout Alleviates Skeletal Muscle Atrophy and Fibrosis in Diabetic Mice*

HOU Jing-wen, ZHANG Yu-ting, ZHU Xin-hua, ZHANG Lei, ZHANG Xiao-yang[△]

(Department of Geriatrics, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of TRB3 gene knockout on skeletal muscle atrophy and fibrosis in diabetic mice. **Methods:** Thirty TRB3 knockout (TRB3^{-/-}) mice and 30 C57/BL6J mice were randomly divided into 4 groups, including TRB3 knockout diabetes model group (group A), normal TRB3 knockout control group (group B), normal control group (group C) and diabetes model group (group D). Normal control group mice were fed standard rat feed, and diabetic mice were injected intraperitoneally with low dose of streptozotocin to establish diabetic mice model. The forelimb grip strength test, suspension grid test and muscle function test were performed. Meanwhile, the levels of bone microstructure, anti-type I collagen and anti-type III collagen, atrophy gene MuRF1 and atrophy gene atrophy 1 were determined. **Results:** The hand grip strength of group A, B and D was significantly lower than that of group C, and the hand grip strength of group D was the lowest ($P<0.05$). The inverted hanging time of mice in groups A, B and D was significantly lower than that in group C, and the inverted hanging time of mice in group D was the shortest($P<0.05$). CSA value of muscle function in groups A, B and D was significantly lower than that in group C, and CSA value of muscle function in group D was the lowest($P<0.05$). The bone microstructure indexes BMD, BV/TV, Tb.N and Tb.Th in groups A, B and D were significantly lower than those in group C, and the lowest values were in group D($P<0.05$). The values of Tb.Sp and SMI in group C were significantly higher than those in group C, and the values in group D were the highest ($P<0.05$). The levels of anti-type I collagen and anti-type III collagen in groups A, B and D were significantly higher than those in group C, and the levels of anti-type I collagen and anti-type III collagen in group D were the highest ($P<0.05$). The levels of atrophy gene MuRF1 and Atrogin-1 in groups A, B and D were significantly higher than those in group C, and the levels of MuRF1 and Atrogin-1 in group D were the highest($P<0.05$). **Conclusion:** TRB3 gene knockout significantly reduced skeletal muscle atrophy and fibrosis and increased bone strength in diabetic mice.

Key words: TRB3 gene; Diabetic mice; Skeletal muscle atrophy; Fibrosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2023)14-2620-05

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C451)

作者简介:侯静雯(1990-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:老年病,E-mail:h461507692@163.com

[△] 通讯作者:张晓阳(1971-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:老年冠心病、老年高血压病、老年糖尿病发病机制及老年综合评估技术的应用,E-mail:h461507692@163.com

(收稿日期:2023-02-06 接受日期:2023-02-28)

前言

骨骼肌除了是力量产生的机械之外,还是葡萄糖储存和代谢的重要器官。因此,保持或改善骨骼肌质量是管理血糖的有效方法^[1]。骨骼肌质量被认为是由蛋白质合成和蛋白质分解之间的平衡决定的。事实上,正的肌肉蛋白质净平衡(例如机械应力)导致肌肉质量增加。相反,负的肌肉蛋白质净平衡(例如肌肉卸载)会导致肌肉质量损失^[2]。2型糖尿病(T2DM)是一种以高血糖和胰岛素抵抗为特征的慢性代谢紊乱^[3]。尽管详细机制尚不清楚,但 T2DM 会导致骨骼肌萎缩和肌核丢失。蛋白质代谢失调可能与 T2DM 诱导的肌肉萎缩有关。事实上,雷帕霉素复合物 1(mTORC1)是肌肉蛋白合成(MPS)的重要调节因子,其机制靶点在 T2DM 状态下对胰岛素的反应性降低。此外,肌肉蛋白质降解的增加被认为是 T2DM 导致肌肉质量损失的另一个因素^[4]。研究表明,糖尿病小鼠骨骼肌纤维萎缩、纤维化以及运动能力均表现出了显著的下降趋势,这些变化的原因之一可能是骨骼肌中 TRB3 的高表达,导致自噬抑制和信号通路的改变。而敲除 TRB3 基因就能够恢复糖尿病小鼠的自噬功能,从而缓解骨骼肌纤维萎缩,减轻骨骼肌纤维化,增强糖尿病小鼠的运动能力。TRB3 表现出与骨骼肌萎缩和纤维化相关的表达水平,并在细胞增殖、分化和纤维化中发挥重要作用^[5],研究表明^[6,7],TRB3 在食物剥夺条件下通过负向调节蛋白质周转引起肌纤维萎缩和功能衰退,并可抑制细胞的肌源性分化,TRB3 还被发现可诱导各种疾病的间质纤维化,如系统性硬化症、糖尿病肾病和糖尿病心肌病^[8]。然而,TRB3 在糖尿病患者骨骼肌中的作用尚不清楚。在本研究中,我们研究了 TRB3 基因敲除对糖尿病小鼠中骨骼肌萎缩和纤维化的影响。

1 材料与方法

1.1 试验动物

30 只 TRB3 敲除(TRB3^{-/-})小鼠;4 周龄 C57/BL6J 小鼠 30 只,平均体重为(23.89±2.45)g。所有小鼠都被安置在 22℃下,在 12/12 小时的光-暗循环下,并提供充足的食物和水。小鼠适应环境一周后开始试验。所有大鼠的鼠龄以及体重之间对比不存在统计学意义($P>0.05$)。所有实验均经我院伦理委员会批准。

1.2 试验试剂、药物与仪器

链脲佐菌素购自上海源叶生物科技有限公司(规格:1 g/瓶),戊巴比妥钠(规格:5 g/瓶)购自上海桥星贸易有限公司,多聚甲醛购自生工生物工程(上海)股份有限公司(规格:500 mL),总蛋白提取试剂盒购自 Sigma 公司,I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白和快速肌球蛋白重链均购自 Abcam 公司。罗氏全活力血糖仪购自罗氏诊断公司(德国),电子测功机购自天津市天波科达科技有限公司,脉冲刺激器购自苏州格罗贝尔生物科技有限公司,micro-CT 仪购自广州特准仪器仪表有限公司,电泳仪购自 Bio-Rad 公司。

1.3 试验动物分组及模型制备

30 只 TRB3 敲除(TRB3^{-/-})小鼠随机分为 2 组,包括 TRB3 基因敲除糖尿病模型组(A 组)和 TRB3 基因敲除正常对照组(B 组);30 只 C57/BL6J 小鼠随机分为 2 组,包括普通对照组(C 组)和糖尿病模型组(D 组)。

糖尿病模型小鼠喂养高糖高脂饲料。在喂养 4 周后测定小鼠的血脂水平,选择血脂水平升高的小鼠继续下一步实验。在高血脂小鼠禁食 12 h 后,腹腔注射小剂量链脲佐菌素。当注射第 6 天时,小鼠从早晨 8:00 开始禁食,4 h 后于尾尖取血,通过罗氏全活力血糖仪测定禁食血糖值,其中血糖值 $>10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的为造模成功的糖尿病小鼠模型。另外,正常对照组小鼠喂养标准大鼠饲料^[9]。

1.4 观察指标

1.4.1 前肢握力测试^[10] 使用电子测功机(Handpi HP-5N,中国)测量前肢握力,利用老鼠在悬浮状态下抓住能抓住的东西的本能,训练老鼠抓住连接在测功机上的横杆。与测功机平行的水平方向上轻轻向后拉鼠标,并强迫鼠标与拉力作斗争,当施加在鼠标上的力逐渐增加时,鼠标无法抵抗力,轻轻地施加在鼠标上的力等于鼠标施加在横杆上的力。对每只小鼠的前肢握力进行三次测试,记录三次测量值并取平均值。

1.4.2 悬栅试验^[11] 一个 45×45 cm 的栅格放置在 55 cm 高的框架上,网格下放置 5 cm 厚的垫子,网格与垫子之间的距离为 50 cm。将每只老鼠放在网格的中心,然后把网格颠倒,老鼠头先向下,记录悬挂时间为小鼠坠落的时间。每只小鼠测试三次,两次测试之间间隔 $>30\text{ min}$,记录悬挂时间并取平均值。

1.4.3 肌肉功能试验^[12] 小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(80 mg/kg)麻醉后固定在加热垫上维持体温。显露指长伸肌,用手术缝线捆扎远端肌腱,在结远端解剖肌腱,将肌肉分离至近端肌肉附着部位,并将缝线的另一端绑在力传感器上,保持低基础张力。肌肉通过铂线连接到隔离脉冲刺激器,并以 20 V/cm 的电压进行刺激,模拟信号使用 A/D 转换器进行转换,并使用 LabChart 5.0 进行记录。使用 5 ms 的方波进行刺激,同时逐渐增加基底张力,直到找到最佳基底张力,在使用最佳基础张力的情况下,以 0.2 Hz 的频率施加 5 ms 脉冲三次,以确定最大等距抽搐力。最大等距抽搐风力检测三次,以 100 Hz 的 5 ms 脉冲刺激肌肉,持续 300 ms,刺激间隔 60 s,随后,对肌肉进行分离和横切,使用立体镜和 Image-Pro Plus 测定最大横截面积(Cross-sectional area, CSA)。

1.4.4 骨微结构指标测定^[13] 骨微结构指标测定造模后将小鼠麻醉,固定于 micro-CT 仪检测台上,应用 Scane 软件对小鼠左侧胫骨进行扫描,测定骨密度(Bone mineral density, BMD)、骨体积分数(Bone volume fraction, bone volume/total volume, BV/TV)、骨小梁数量(Trabecular number, Tb.N)、骨小梁厚度(Trabecular thickness, Tb.Th)、骨小梁分离度(Trabecular separation, Tb.Sp)及结构模型指数(Structure model index, SMI)。扫描参数:电压 50 kV,电流 800 μA ,扫描分辨率 12 μm ,视野 1304×1024。以胫骨膝关节侧生长板下 1 mm 为参考线,参考线以下 2 mm 内区域设定为三维重建感兴趣区域,采用 N-Recon 软件进行三维图像重建,CT-AN 软件进行三维分析。

1.4.5 抗 I 型胶原蛋白和抗 III 型胶原蛋白检测^[14] 小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(80 mg/kg)麻醉,采集双侧腓肠肌称重,用 4% 多聚甲醛固定,梯度乙醇系列脱水,石蜡包埋制备 5 μm 切片。在脱蜡和水化载片后,用柠檬酸缓冲液在微波炉中回收抗原 20 min(I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白和快速肌球蛋白重链(Fast myosin heavy chain, MyHC)。用 3% 的过氧化氢处理 10 min,使

表 5 对比 4 组小鼠的抗 I 型胶原蛋白和抗 III 型胶原蛋白水平($\bar{x} \pm s, n=15$)Table 5 Compares the anti-type I collagen and anti-type III collagen levels of group 4 mice($\bar{x} \pm s, n=15$)

Groups	Collagen I	Collagen III
Group A	0.943± 0.108	1.143± 0.306
Group B	1.054± 0.302	1.256± 0.324
Group C	0.702± 0.018	1.103± 0.257
Group D	1.543± 0.244	2.369± 0.293
F	19.021	17.734
P	0.001	0.001

2.6 对比 4 组小鼠的萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平 显著高于 C 组, 其中 D 组萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平 A 组、B 组、D 组小鼠萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平 最高($P<0.05$)。

表 6 对比 4 组小鼠的萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平($\bar{x} \pm s, n=15$)Table 6 Compares the levels of atrophy genes MuRF 1 and Atrogin-1 in group 4 mice($\bar{x} \pm s, n=15$)

Groups	MuRF1	Atrogin-1
Group A	0.785± 0.024	0.668± 0.039
Group B	0.609± 0.031	0.567± 0.014
Group C	0.325± 0.019	0.302± 0.008
Group D	0.947± 0.023	0.874± 0.023
F	12.332	14.542
P	0.001	0.001

3 讨论

研究报道, 自发性肥胖的 T2DM 大鼠和高脂肪喂养诱导的 T2DM 小鼠显示出肌肉大小的减少。在静息状态下, 尽管 T2DM 大鼠的骨骼肌湿重较高, 但与健康大鼠相比, 估计的纤维 CSA 显著较低, 与之前的报告类似。尽管肌肉湿重和纤维 CSA 结果差异的确切原因尚不清楚, T2DM 增加了骨骼肌中细胞基质含量的积累, 如肌细胞外脂质和 / 或胶原蛋白含量。因此, T2DM 大鼠肌肉湿重的原因可能是肌纤维大小以外的其他因素的改变。T2DM 患者的肌核结构域大小略大于静息状态下的健康骨骼肌纤维。这一现象表明, 肌核的丢失可能比肌肉纤维萎缩更早发生。一项研究观察到, 小鼠骨骼肌衰老导致肌核丢失先于肌肉萎缩。因此, 提示肌核丢失可能与任何肌肉萎缩性疾病有关, 如衰老或 T2DM。

根据骨骼肌减少症诊断标准, 肌力减弱是诊断骨骼肌减少症的主要参数^[16]。在本研究中, 我们记录了糖尿病小鼠、TRB3 基因敲除小鼠、TRB3 基因敲除糖尿病小鼠和对照组小鼠的前肢握力和悬栅试验倒挂时间, 以及小鼠肌肉功能 CSA 值, 结果发现, A 组、B 组、D 组小鼠前肢握力、悬栅试验倒挂时间和肌肉功能 CSA 值显著低于 C 组, 其中 D 组小鼠前肢握力、悬栅试验倒挂时间和肌肉功能 CSA 值最低($P<0.05$), 这些结果表明糖尿病小鼠的肌肉力量下降。值得注意的是, 研究显示 TRB3 在糖尿病小鼠骨骼肌中增加, 这表明 TRB3 可能参与了肌肉减少症的发生和发展, 敲除 TRB3 明显增加了糖尿病小鼠的运动能力^[7], 这些发现表明, TRB3 敲除可以缓解糖尿病小鼠

的肌肉减少症, 尽管其潜在机制尚不清楚。

骨骼肌纤维萎缩和纤维化是骨骼肌减少症进展的主要病理特征^[18,19]。在本研究中, 我们发现糖尿病小鼠骨骼肌纤维的 CSA 下降。有趣的是, 本研究结果发现, A 组、B 组、D 组小鼠萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平显著高于 C 组, 其中 D 组萎缩基因 MuRF1 和 Atrogin-1 水平最高($P<0.05$), 这表明蛋白质降解和肌肉萎缩加剧, 与 Yang 的研究类似^[20], 均表明糖尿病小鼠的骨骼肌纤维降低, 且萎缩基因表达水平异常。我们的研究进一步表明, TRB3 敲除可以缓解骨骼肌纤维萎缩, 这与之前的研究结果一致, TRB3 敲除可降低糖尿病小鼠 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达, 也证实敲除 TRB3 可减轻肌肉萎缩。此外, 我们的研究表明, TRB3 敲除显著缓解了快肌纤维的萎缩, 增加了慢肌纤维的相对含量。然而, 本研究与 Ono 的研究不同^[21], Ono 的研究发现, 慢肌纤维的兴奋阈值比快肌纤维低, 因此在运动中先被激发并发力, 当慢肌纤维提供的力量不能满足需求时, 快肌纤维开始兴奋然而, 快肌纤维比慢肌纤维含有更少的肌红蛋白和线粒体, 快肌纤维主要通过厌氧糖酵解产生 ATP, 在持续运动中容易疲劳, 而慢肌纤维则相反^[22]。此外, 相对于快肌纤维, 慢肌纤维表现出更强的对抗和耐受氧化应激等刺激的能力, 因此慢肌纤维为长期的运动耐力提供支持^[23]。TRB3 基因敲除可能通过减轻快肌纤维萎缩和增加慢肌纤维相对含量来增强老年小鼠的运动能力^[24]。

本研究结果表明, A 组、B 组、D 组小鼠抗 I 型胶原蛋白和抗 III 型胶原蛋白水平显著高于 C 组, 其中 D 组抗 I 型胶原蛋白和抗 III 型胶原蛋白水平最高 ($P<0.05$)。I 型胶原蛋白和 III

型胶原蛋白,通常存在于骨骼肌中,维持肌肉形态和功能,然而,据报道,在糖尿病过程中,I型胶原蛋白和III型胶原蛋白的含量,特别是I型胶原蛋白的含量大幅增加,这导致组织僵硬显著增加,骨骼肌伸展和收缩受限,这是糖尿病小鼠骨骼肌功能下降的关键潜在原因^[25]。在我们的研究中得到了类似的结果,我们进一步发现敲除TRB3可以减少I型胶原和III型胶原的积累,其中I型胶原含量的降低幅度更大,这些结果表明,TRB3基因敲除可能对骨骼肌具有抗衰老作用,这与Gu的研究结果是一致的^[26]。

本研究中,A组、B组、D组小鼠骨微结构指标BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th值显著小于C组,其中D组数值最低($P<0.05$);而Tb.Sp和SMI值显著大于C组,其中D组数值最高($P<0.05$)。骨微结构指标代谢异常是糖尿病骨骼肌纤维萎缩的重要原因,而调节代谢稳态的关键机制是自噬,此前我们的研究发现糖尿病骨骼肌中自噬受体和自噬体标记物水平显著升高,提示自噬功能明显下降^[27,28]。据报道,抑制自噬可能会加重肌纤维萎缩,这与我们的发现一致。TRB3可与自噬受体相互作用,抑制自噬/溶酶体降解^[29]。因此,TRB3基因敲除显著降低了自噬受体水平,增强了自噬功能,这可能是基因敲除小鼠骨骼肌纤维萎缩减轻的原因^[30]。因此,敲除TRB3可能通过增强自噬来减轻骨骼肌纤维萎缩。

综上,研究表明TRB3基因敲除可显著减轻糖尿病小鼠中骨骼肌萎缩和纤维化,增加骨强度,从而提高糖尿病小鼠的运动能力,对肌肉减少症起到保护作用。因此,我们的研究结果确定了预防和治疗糖尿病相关肌肉减少症的潜在干预靶点。

参考文献(References)

[1] Tang G, Du Y, Guan H, et al. Butyrate ameliorates skeletal muscle atrophy in diabetic nephropathy by enhancing gut barrier function and FFA2-mediated PI3K/Akt/mTOR signals [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(1): 159-178

[2] 梁眉黛, 杨秀颖, 杜冠华. 2型糖尿病诱导骨骼肌萎缩机制及常用降糖药影响研究进展[J]. *药理学学报*, 2022, 57(03): 568-575

[3] Okun JG, Rusu PM, Chan AY, et al. Liver alanine catabolism promotes skeletal muscle atrophy and hyperglycaemia in type 2 diabetes[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(3): 394-409

[4] Wood N, Straw S, Scalabrini M, et al. Skeletal muscle atrophy in heart failure with diabetes: from molecular mechanisms to clinical evidence [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(1): 3-15

[5] 李帅. 2型糖尿病患者血清 chemerin mRNA 和 TRB3 mRNA 水平对胰岛素抵抗的预测价值 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2020, 16(04): 127-128

[6] Shang GK, Han L, Wang ZH, et al. Sarcopenia is attenuated by TRB3 knockout in aging mice via the alleviation of atrophy and fibrosis of skeletal muscles [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(4): 1104-11200

[7] Choi RH, McConahay A, Silvestre JG, et al. TRB3 regulates skeletal muscle mass in food deprivation-induced atrophy[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5654-5666

[8] 徐汪洋, 王业杨, 张辉, 等. TRB3 沉默对氧糖剥夺/再灌注诱导的大鼠脊髓星形胶质细胞损伤的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(09): 883-891

[9] 蒲瑞阳, 史典, 刘莎, 等. 2型糖尿病小鼠模型血糖干预评价点的实

验观察[J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(02): 224-229

[10] Fang WY, Tseng YT, Lee TY, et al. Triptolide prevents LPS-induced skeletal muscle atrophy via inhibiting NF- κ B/TNF- α and regulating protein synthesis/degradation pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(15): 2998-3016

[11] Sosa P, Alcalde-Estévez E, Asenjo-Bueno A, et al. Aging-related hyperphosphatemia impairs myogenic differentiation and enhances fibrosis in skeletal muscle [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(5): 1266-1279

[12] Yang W, Gao B, Qin L, et al. Puerarin improves skeletal muscle strength by regulating gut microbiota in young adult rats [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 35: 87-98

[13] Klintström E, Klintström B, Spångeus A, et al. Trabecular bone microstructure analysis on data from a novel twin robotic X-ray device[J]. *Acta Radiol*, 2022, 13: 2841851221134973

[14] Ikeda T, Nakamura K, Kida T, et al. Possible roles of anti-type II collagen antibody and innate immunity in the development and progression of diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(2): 387-403

[15] Adams V, Schauer A, Augstein A, et al. Targeting MuRF1 by small molecules in a HFpEF rat model improves myocardial diastolic function and skeletal muscle contractility [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(3): 1565-1581

[16] Li W, Hu Q, Zhang Z, et al. Effect of different electrical stimulation protocols for pelvic floor rehabilitation of postpartum women with extremely weak muscle strength: Randomized control trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(17): e19863

[17] Cao X, Fang X, Guo M, et al. TRB3 mediates vascular remodeling by activating the MAPK signaling pathway in hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 312

[18] Fang WY, Tseng YT, Lee TY, et al. Triptolide prevents LPS-induced skeletal muscle atrophy via inhibiting NF- κ B/TNF- α and regulating protein synthesis/degradation pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(15): 2998-3016

[19] Toth MJ, Tourville TW, Voigt TB, et al. Utility of Neuromuscular Electrical Stimulation to Preserve Quadriceps Muscle Fiber Size and Contractility After Anterior Cruciate Ligament Injuries and Reconstruction: A Randomized, Sham-Controlled, Blinded Trial [J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(10): 2429-2437

[20] Yang X, Li Z, Wang Z, et al. miR-27b-3p Attenuates Muscle Atrophy by Targeting Cbl-b in Skeletal Muscles [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 191

[21] Ono Y, Maejima Y, Saito M, et al. TAK-242, a specific inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, prevents endotoxemia-induced skeletal muscle wasting in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 694

[22] Moriggi M, Belloli S, Barbacini P, et al. Skeletal Muscle Proteomic Profile Revealed Gender-Related Metabolic Responses in a Diet-Induced Obesity Animal Model [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4680

[23] Deprez A, Orfi Z, Radu A, et al. Transient neonatal exposure to hyperoxia, an experimental model of preterm birth, leads to skeletal muscle atrophy and fiber type switching [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(22): 2589-2605

- Angiology, 2016, 67(9): 829-834
- [5] Zhang Y, Fan Z, Liu H, et al. Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(7): 628-635
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400
- [8] TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings[J]. *N Engl J Med*, 1985, 312(14): 932-936
- [9] Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, et al. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(8): 2233
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3): 221-230
- [11] Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction[J]. *Circ J*, 2022, 86(9): 1319-1328
- [12] 中国医师协会中西医结合分会心血管专业委员会, 中华中医药学会心血管病分会. 动脉粥样硬化中西医结合防治专家共识(2021 年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(3): 287-293
- [13] 梁宾, 郑芳. 单核细胞亚型在动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(2): 322-326
- [14] Jia C, Anderson JLC, Gruppen EG, et al. High-Density Lipoprotein Anti-Inflammatory Capacity and Incident Cardiovascular Events[J]. *Circulation*, 2021, 143(20): 1935-1945
- [15] Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9237-9246
- [16] Jiang M, Yang J, Zou H, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 30
- [17] Kalyoncuoglu M, Biter H, Ozturk S, et al. Predictive accuracy of lymphocyte-to-monocyte ratio and monocyte-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio in determining the slow flow/no-reflow phenomenon in patients with non-ST-elevated myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(6): 518-526
- [18] Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(3): 243-249
- [19] Sylwia I, Araszkiwicz A, Borger M, et al. Endocan expression correlated with total volume of coronary artery dilation in patients with coronary artery ectasia[J]. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2020, 16(3): 294-299
- [20] 邱崇荣, 罗骏, 吴佳建. 急性 ST 段抬高型心肌梗死内皮细胞特异性分子 -1 与冠状动脉病变的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(3): 353-355, 359
- [21] 王玉霞, 刘英华, 卢海英, 等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 术前血清 ICAM-1、ESM-1 水平与术后冠状动脉慢血流 / 无复流的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(2): 124-129
- [22] 胡蝶, 浦春. 可溶性 ST2 及其配体 IL-33 与疾病关系的研究进展 [J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(1): 131-134
- [23] Aimo A, Migliorini P, Vergaro G, et al. The IL-33/ST2 pathway, inflammation and atherosclerosis: Trigger and target? [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 38(267): 188-192
- [24] 张文婧, 郭文玲. IL-33/ST2 通路在心血管疾病中作用及机制的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(20): 3724-3726

(上接第 2624 页)

- [24] Walker RE, Ma L, Li C, et al. TRB3 Deletion Has a Limited Effect on Milk Fat Synthesis and Milk Fat Depression in C57BL/6N Mice [J]. *Curr Dev Nutr*, 2022, 6(1): nzb142
- [25] Nourbakhsh M, Sharifi R, Heydari N, et al. Circulating TRB3 and GRP78 levels in type 2 diabetes patients: crosstalk between glucose homeostasis and endoplasmic reticulum stress[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(3): 649-655
- [26] Gu J, Yan X, Dai X, et al. Erratum. Metallothionein Preserves Akt2 Activity and Cardiac Function via Inhibiting TRB3 in Diabetic Hearts [J]. *Diabetes*, 2020, 69(2): 267
- [27] Khan MF, Mathur A, Pandey VK, et al. Endoplasmic reticulum stress-dependent activation of TRB3-FoxO1 signaling pathway exacerbates hyperglycemic nephrotoxicity: Protection accorded by Naringenin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 917: 174745
- [28] Jeong HW, Choi RH, Koh HJ. Obesity-induced TRB3 negatively regulates Brown adipose tissue function in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 547: 29-35
- [29] Ren X, Chen N, Chen Y, et al. TRB3 stimulates SIRT1 degradation and induces insulin resistance by lipotoxicity via COP1 [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(1): 111428
- [30] Khan MF, Mathur A, Pandey VK, et al. Endoplasmic reticulum stress-dependent activation of TRB3-FoxO1 signaling pathway exacerbates hyperglycemic nephrotoxicity: Protection accorded by Naringenin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 917: 174745