基础研究 文章编号:0253-3626(2011)01-0001-04

外源性肿瘤坏死因子 -α 刺激大鼠心脏 MuRF-1 表达

张 赟,戴翠莲,姜黔峰
(遵义医学院附属医院心内科,遵义 563003)

【摘 要】目的:研究外源性肿瘤坏死因子 -α (Tumor necrosis factor alpha,TNF-α)对大鼠心脏肌肉环指蛋白 -1(Muscle ring finger-1,MuRF-1)表达的影响。方法:将造模成功且 24 h 后仍存活的 40 只大鼠随机分为:①心肌梗死(Myocardial infarction,MI)+TNF-α 组:结扎左冠状动脉前降支(Left anterior desending,LAD),腹腔内注射 TNF-α 100 ng/(g·d)(溶于 2 ml 生理盐水);②MI 组:结扎 LAD,腹腔内注射 2 ml/d 生理盐水;③假手术(Sham)+TNF-α 组:假手术后,腹腔内注射 TNF-α 100 ng/(g·d)(溶于 2 ml 生理盐水);④Sham 组:手术过程同心肌梗死组,但只穿线通过 LAD 支不打结,腹腔内注射 2 ml/d 生理盐水。所有腹腔内注射持续 7 周后,取心肌组织进行 HE 染色及电镜观察心脏结构变化,荧光定量 PCR 及 Western blot 检测各组大鼠左心室心肌 MuRF-1 的 mRNA 及蛋白质表达。结果:与 MI 组及 TNF-α 组相比,MI+TNF-α 组心肌组织学结构及超微结构明显受损,大量炎症细胞浸润,心肌纤维断裂,疤痕组织形成,细胞核裂解,线粒体增生、空泡化。MI 组 MuRF-1 的 mRNA 及蛋白质水平分别为 1.81 ± 0.8 和 0.9 ± 0.25,Sham+TNF-α 组为 1.534 ± 0.96 和 1.12 ± 0.76,较 Sham 组明显升高(0.84 ± 0.2 和 0.27 ± 0.15),$P<0.05$;与 MI 组相比,MI+TNF-α 组则进一步升高(分别为 3.6 ± 1.5 和 1.71 ± 0.23),$P<0.05$ 和 $P<0.01$。结论:外源性炎症因子 TNF-α 能够诱导心脏 E3 泛素连接酶 MuRF-1 表达,在心肌损伤中起了重要作用。

【关键词】肿瘤坏死因子 -α;MuRF-1;心肌梗死
【中国图书分类法分类号】R392.1;R654.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-09-19

Up-regulation of muscle ring finger-1 in rat heart by exogenous tumor necrosis factor alpha

ZHANG Yun, et al
(*Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of exogenous tumor necrosis factor alpha (TNF-α) on muscle ring finger-1 (MuRF-1) in rat heart. *Methods*: Left anterior descending (LAD) coronary artery ligation was used to build myocardial infarction (MI) animal model. 40 adult Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 groups: ①MI+TNF-α group, in which LAD was ligated and TNF-α was injected 100 ng/(g·d)(in 2 ml 0.9% saline) via intraperitoneal (i.p.) route. ②MI group, in which rats received 2 ml normal saline i.p. injection after LAD ligation. ③Sham+TNF-α group, in which after sham operation was performed, rats was given i.p. injection of TNF-α 100 ng/(g·d)(in 2 ml 0.9% saline). ④Sham group, in which sham-operated rats served as controls, and also received 2 ml normal saline i.p. injection. All i.p. injections were performed for 7 consecutive weeks. After harvesting the hearts, morphology and ultrastructure of left ventricles were measured. The MuRF-1 gene level was determined by quantitative real-time PCR and its protein level was evaluated by Western blot. *Results*: The histology and ultrastructure of left ventricles showed that cardiac lesion was worsened and there were much more infiltration of inflammatory cells in MI+TNF-α group as compared with MI group and Sham+TNF-α group. The pathology results also showed that there were increased cardiac muscle fiber broken nucleolus cleavage, much more mitochondria hyperplasia and vacuole in MI+TNF-α group. The mRNA and protein levels of MuRF-1 were 1.81 ± 0.8 and 0.9 ± 0.25 in MI group, 534 ± 0.96 and 1.12 ± 0.76 in Sham+TNF-α group. They were prominently increased compared with Sham group(0.84 ± 0.2 and 0.27 ± 0.15; $P<0.05$). Compared with MI group, the mRNA level and protein expression of MuRF-1 in MI+TNF-α group were further augmented (3.6 ± 1.5 and 1.71 ± 0.23, respectively; $P<0.05$ and $P<0.01$). *Conclusion*: Exogenous tumor necrosis factor alpha up-regulates the expression of muscle ring finger-1 in rat heart and plays a very important role in myocardial injury.

【Key words】tumor necrosis factor alpha; muscle ring finger-1; myocardial infarction

作者介绍:张 赟(1984-),女,硕士,
研究方向:冠心病。
通信作者:戴翠莲,女,教授,Email: dai_cui_lian@yahoo.com.cn。

基金项目:国家自然科学基金(编号:30860295)。

急性心肌梗死（Myocardial infarction，MI）是慢性心力衰竭的最主要原因之一。既往研究表明，随着 MI 而发生的炎症级联反应将导致炎症性损伤，尤其是肿瘤坏死因子 α（Tumor necrosis factor alpha，TNF-α）的激活，可能损伤心肌细胞且诱导细胞内的炎症反应[1]。但是抑制炎症性损伤仅可减少一部分心肌细胞坏死，除了炎症性损伤外，蛋白质质量控制失衡可能也是其重要原因。近期研究表明，萎缩因子 E3 泛素连接酶肌肉环指蛋白 -1（Muscle ring finger-1，MuFR-1）与骨骼肌的特异性降解、加重心肌损害有关[2]，但是否由于 TNF-α 上调了 MI 后心肌 MuFR-1 的表达引起目前还不明确。本研究以 MI 大鼠作为对象，观察 MI 后 7 周大鼠心肌中MuFR -1 的表达情况，以期为 MI 后心功能异常机制寻找新靶点。

1　材料和方法

1.1　主要材料和动物

8~10 周 SD 大鼠 48 只，体质量（220 ± 50）g，雌雄各半（购于第三军医大学实验动物中心）并分笼饲养。TNF-α 购于 Sigma 公司，MuRF-1 兔抗大鼠多克隆抗体及 GAPDH 兔抗大鼠多克隆抗体购于 Santa Cruz Biotecholgy 公司，RNA 提取试剂盒、RNA 反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒、Trizol 及引物设计均为 TaKaRa 公司产品，BCA 蛋白定量试剂盒购于上海捷瑞生物工程有限公司，聚偏二氟乙烯膜（Polyvinylidene fluoride membrane，PVDF）膜为 Biometra 公司产品，医学图象分析系统（BL-410 生物机能实验系统）为成都泰盟科技有限公司产品。

1.2　模型制作和实验分组

TNF-α 剂量参考文献[3]使用，心肌梗死模型参考文献[4]进行。以 3.5%水合氯醛腹腔内注射麻醉大鼠后接心电图机，气管插管后接小动物呼吸机。于胸骨左缘 0.5 cm 切开皮下组织，剪断第 3、4 肋骨，暴露胸腔。剪开心包，暴露动脉圆锥和左心耳根部间的左冠状静脉，以其为标志，于左冠状动脉前降支（Left anterior desending，LAD）发出约 2 mm 处穿线后打死结，以阻断其血流，造成 MI。假手术组模型制作相同，但只穿线通过 LAD 不打结。以心电图改变和心肌颜色变化作为 MI 模型成功的标志。制作 MI 模型过程中有 8 只大鼠死亡，将造模成功且 24 h 后仍存活的 40 只大鼠入组研究。

根据不同的干预手段，将纳入研究的大鼠分为 4 组，每组 10 只：①MI+TNF-α 组：结扎 LAD，并腹腔内注射 TNF-α（Sigma 公司）100 ng/(g·d)（溶于 2 ml 生理盐水）；②MI 组：结扎 LAD，腹腔内注射 2 ml/d 生理盐水；③Sham+TNF-α 组：实施假手术后，于腹腔内注射 TNF-α 100 ng/(g·d)（溶于 2 ml 生理盐水）；④Sham 组：腹腔内注射 2 ml/d 生理盐水。所有腹腔内注射持续 7 周。

1.3　计算动物存活率

术后 7 周后计算大鼠的存活率，对死亡大鼠进行尸检，分析死亡原因。

1.4　组织取材

于术后 7 周予大鼠腹腔内注入致死量水合氯醛，开胸右心室取血并摘取心脏，迅速分离出左心室，从结扎点开始沿长轴横切成 2 mm 的薄片，取第一片心肌组织制作石蜡包埋切片用于 HE 染色；取第二片的梗死周围心肌组织，1 mm^3 大小共 5 块，用于电镜检查，尽量在同一部位取材。第三及第四片分别 -80℃保存用于荧光定量 PCR 及 Western blot 检测。

1.5　组织学观察

将石蜡包埋后心肌组织切成 5 μm 薄片，用苏木精 - 伊红染色后显微镜下观察心肌结构变化。

1.6　电镜

将用于电镜检查的组织在 1 min 内置于 2.5%戊二醛前固定，1%锇酸后固定，丙酮逐级脱水，环氧树脂 Epon812 包埋，LKB Ⅲ型超薄切片机切片，1%醋酸双氧铀及枸橼酸铅双重染色，JEM-1400 型透射电镜观察。

1.7　荧光定量 PCR 半定量检测 MuRF-1 mRNA 表达

提取心肌总 RNA（按照说明书进行），计算 RNA 的纯度，进行逆转录反应（TaKaRa 公司产品），合成的 cDNA 储存在 -20℃条件下备用。以 β-actin 为内参照，引物如下：MuRF-1 上游 5'-GGGAACGACCGAGTTCAGACTATC-3'，下游 5'-GGCGTCAAACTTGTGGCTCA-3'，β-actin 上游 5'-GCGAGAAGATGACCCAGATC-3'，下游 5'-CCAGTGGTACGGCCAGAGG-3'。制备 cDNA 的逆转录体系为 5× PrimeScript™ Buffer 2 μl，PrimeScript™ RT Enzyme Mix Ⅰ 0.5 μl，Oligo dT Primer 0.5 μl，Random 6 mers 0.5 μl，RNA 1 μl。反应参数为 37℃ 15 min，85℃ 5 s，循环次数 1 次。定量 PCR 检测在 LightCycler 荧光定量 PCR 仪上进行。20 μl 反应体系，反应液中包括 SYBR Premix Ex Taq™ 10 μl，PCR Forward Primer 及 PCR Reverse Primer 各 0.5 μl，ddH_2O 8 μl，模板 cDNA 1 μl。MuRF-1 及 β-actin 的 PCR 反应条件为 95℃ 3 min，1 个循环，95℃ 30 s、61.6℃ 30 s 40 个循环。每份标本设 3 个复孔，取其循环阈值（Ct）均值，分别计算各组的 △C（$\triangle Ct=Ct_{MuFR-1}-Ct_{\beta-actin}$），再依公式 $\triangle\triangle Ct=\triangle Ct_{MuFR-1}-\triangle Ct_{\beta-actin}$ 计算 △△Ct，$2^{-\triangle\triangle Ct}$ 为模板中目的基因的相对比值。

1.8　Western blot 检测 MuRF-1 蛋白质水平

提取心肌总蛋白（按照说明书进行），BCA-100 测定蛋白含量。取 100 μg 等量蛋白经 10%SDS-PAGE 电泳后转至 PVDF 膜上，用含 5%脱脂奶封闭 1 h 后分别与兔抗大鼠 MuRF-1、兔抗大鼠 GAPDH 抗体（以 TBS 稀释，浓度分别为 1∶200、1∶200）室温孵育 2 h；洗膜后经与二抗（兔抗小鼠及山羊抗兔 IgG）室温孵育 1 h 后化学发光显影，凝胶成像系统拍照、扫描分析。用 UVP 公司 LabWorks 4.5 软件对条带进行定量分析，以目的条带和 GAPDH 条带积分吸光度比值作为半定量结果。

1.9　统计学处理

用 GraphPad Prism 5 统计软件进行分析，计量资料以均数 ± 标准差表示，各组比较用 one-way ANOVA 采用 Bonferroni 法的多重比较检验，计数资料采用卡方检验，均以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结 果

2.1 动物存活率

MI 模型制作过程中 8 只大鼠死亡，死亡原因分别为大出血 2 只，恶性心律失常 3 只，麻醉意外 1 只，过早撤呼吸机 2 只。用于进一步研究的 40 只大鼠手术后 7 周共 35 只存活，分别为 MI 组 9 只，Sham+TNF-α 组 9 只，MI+TNF-α 组 7 只，Sham 组 10 只，存活率分别为 90%、90%、70%及 100%，与 MI 组及 Sham+TNF-α 组相比，MI+TNF-α 组的存活率有下降趋势。死亡原因全部为心衰。将以上存活大鼠用于分析。

2.2 心肌 HE 染色

Sham 组心肌排列整齐。MI 组及 Sham+ TNF-α 组可见明显心肌细胞受损：心肌排列紊乱、炎症细胞浸润，疤痕组织形成(MI 组)；与 MI 组及 Sham+TNF-α 组相比，MI+TNF-α 组大鼠心肌损害加重，局部仅可见岛状心肌细胞(图 1)。

2.3 电镜结果

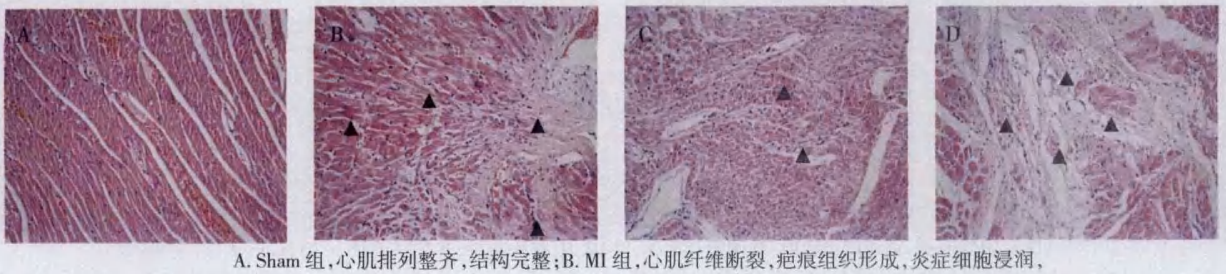
Sham 组大鼠心肌结构完整，肌小节排列整齐(图 2A)；MI 组及 Sham+TNF-α 组部分心肌断裂，线粒体增生，水肿(图 2B、图 2 C)；MI+TNF-α 组可见心肌溶解，细胞核碎裂，线粒体空泡化(图 2D)。

2.4 MuRF-1 的 mRNA 水平

Sham 组 MuRF-1 即有低水平表达(0.84 ± 0.2)，与其相比，MI 组(1.81 ± 0.8)及 Sham+TNF-α 组(1.534 ± 0.96)明显增高(P=0.019 和 P=0.045 8)，而 MI+TNF-α 组(3.6 ± 1.5)较 MI 组及 Sham+TNF-α 组增加更加显著，P 值分别为 0.028 9 和 0.025 2。

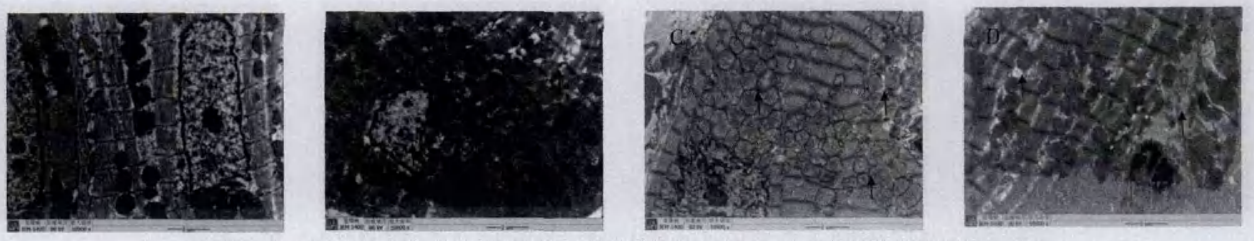
2.5 MuRF-1 的蛋白质水平

各组蛋白质表达如图 3。经内参校正后可见，MI 组(0.9 ± 0.5)及 Sham+TNF-α 组(1.12 ± 0.76)MuRF-1 的蛋白质水平较 Sham 组(0.27 ± 0.15)明显升高(P=0.031 6 和 P=0.00 6)，而 MI+TNF-α 组(1.71 ± 0.23)较 MI 组及 Sham+TNF-α 组增加更加显(P=0.005 和 P=0.008)。



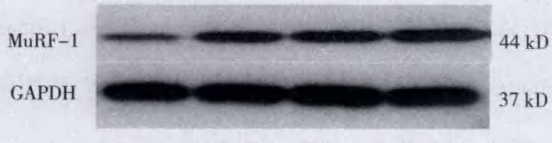
A. Sham 组，心肌排列整齐，结构完整；B. MI 组，心肌纤维断裂，疤痕组织形成，炎症细胞浸润，可见心肌收缩带；C. Sham+TNF-α 组；心肌排列紊乱，大量炎症细胞浸润，心肌细胞水肿；D. MI+ TNF-α 组，炎症细胞浸润，大量疤痕组织形成，部分心肌结构消失，仅存岛状心肌细胞

图 1 各组左心室心肌 HE 染色(×200)



A. Sham 组，心肌结构完整，肌小节排列整齐，细胞核居中；B. MI 组，肌小节断裂，线粒体增生、水肿，细胞核裂解；C. Sham+TNF-α 组，大量线粒体增生，水肿，肌小节结构模糊，细胞核核膜内陷；D. MI+ TNF-α 组，肌小节断裂，溶解，线粒体增生，空泡化，细胞核裂解，染色质边集

图 2 各组心肌组织超微结构变化(×10 000)



Sham 组　MI 组　Sham+TNF-α 组　MI+TNF-α 组

图 3 Western blot 检测各组心肌 MuRF-1 蛋白质表达

3 讨 论

急性 MI 常常是致命事件可导致死亡。心肌缺血缺氧将启动炎症因子如 TNF-α 表达，加重心肌损伤[5]，且与心肌梗死后继发性慢性心力衰竭有关，但目前对于 TNF-α 的确切作用靶点还不清楚。本研究对 MI 后 7 周大鼠进行观察，结果表明，*MI 大鼠心脏 E3 泛素连接酶 MuRF-1 的水平显著升高*，当给予 TNF-α 腹腔内注射后，显著刺激了 MuRF-1 的表达，而且，组织学观察显示，伴随着 MuRF-1 的升高，心脏损伤加重。

致炎因子 TNF-α 是心肌损伤的重要原因，从 MI 后 2 h 起，大鼠心脏的 TNF-α 水平就明显增加[5]。研究表明急性 MI 患者的 TNF-α 水平升高[6]，并且临床及多项实验证实 TNF-α 表达的增多加速心室重构的进展并导致心功能的进一步恶化[7]，而对 TNF-α 受体基因敲除后，大鼠的心功能则得到改善[8]。因此 TNF-α 是 MI 后心脏损伤的重要原因。有学者*制作大鼠 MI 模型并观察 8 周后发现，与对照组相比，MI 组*心肌、比目鱼肌及趾长伸肌的 TNF-α 基因表达增高 3 倍，这与我们的实验结果相似[5]。而且该作者还发现心肌中 IL-10

水平显著降低，并增加了 TNF-α/IL-10 比值，此种变化改变了肌肉纤维类型[9]。

为研究 TNF-α 对 MI 后大鼠心脏结构的影响，本实验给予 MI 大鼠及无 MI 大鼠每天腹腔内注射 TNF-α，并与单纯 MI 组对照观察，组织学及超微结构结果均显示，单纯 MI 组及假手术＋腹腔内注射 TNF-α 而无 MI 大鼠心肌损害相似，而 MI 后给予 TNF-α 使心肌损伤更加严重。在 MI+TNF-α 组大鼠心脏存在大量的心肌坏死，心肌结构紊乱，细胞核溶解，炎症细胞浸润及结缔组织增生。此种改变将降低心肌的顺应性，损害心脏功能。但是，此种改变除了与 TNF-α 的直接损伤作用外，还与心肌细胞的不适当降解有关。

泛素－蛋白酶体系统是蛋白质降解的主要途径，控制着长寿命蛋白质代谢，在蛋白质质量控制中起着重要作用。由于 TNF-α 水平的增加与骨骼肌的降解有关[9]，因此我们设想，作为萎缩因子的 E3 泛素连接酶 MuRF-1 可能与此相关。E3 泛素连接酶具有识别靶蛋白的作用，不同的 E3 泛素连接酶识别不同的靶蛋白，由于 MuRF-1 能够特异性识别骨骼肌肌原纤维蛋白，且具有泛素化降解的靶点，故本实验检测了各组大鼠心肌 MuRF-1 的基因和蛋白质水平。结果发现，MI 组及 Sham+TNF-α 组大鼠 MuRF-1 的 mRNA 水平和蛋白质水平均较假手术组显著增加，当给予心肌梗死组大鼠腹腔内注射 TNF-α 7 周后，更加刺激了 MuRF-1 表达。由于 MuRF-1 基因存在于 p38MAPK 的下游，TNF-α 上调MuRF-1 的机制可能是通过 MAP 激酶途径激活 p42/44 MAPK 而实现[10]，此作用可以被 p38MAPK 的抑制剂所阻断。

目前认为，MuRF-1 在泛素蛋白酶体系统中是主要的肌原纤维更新调解者[11]，新近研究表明，2 周内的 MI 患者在远离梗死部位的 MuRF-1 水平降低，并存在心肌细胞肥大[12]；Willis 等制作了两种心肌萎缩模型，或结扎胸主动脉或用地塞米松诱导，结果发现，与野生组鼠比较，胸主动脉结扎 4 周后再灌注的 MuRF-1$^{-/-}$ 大鼠心脏质量及心肌细胞横断面积较野生大鼠肥大多达 70%[13]，而对照组大鼠的心脏质量及细胞体积在恢复血流 4 d 后就恢复正常；对于 MuRF-1$^{-/-}$ 大鼠进行地塞米松诱导，基因敲除大鼠能够显著抵抗萎缩，而增加 MuRF-1 活性能够诱导萎缩[14]。以上研究证明，MuRF-1 确与心肌萎缩相关。本研究中，心肌梗死及外源性 TNF-α 均显著上调了心肌中 MuRF-1 的基因及蛋白质水平，而且，在 MI 基础上 TNF-α 的刺激能够更加增加 MuRF-1 表达，病理结果也显示出心肌损害加重。由于 MuRF-1 能够调节粗肌丝的降解[13]，故可能是 MuRF-1 水平上调后加速粗肌丝降解从而加重心肌损伤。有研究表明在家族性肥厚性心肌病的患者中，MuRF-1 直接减少了心脏肌球蛋白结合蛋白 C 的水平，这与骨骼肌Ⅱ型纤维重塑有关[15]，而且在慢性心衰大鼠中，骨骼肌ⅡB 纤维萎缩是由 MuRF-1 上调所致[15]。细胞培养研究证明，TNF-α 可损伤心肌细胞收缩功能，且能激活MuRF-1[16]，故 TNF-α 与 MuRF-1 在恶化心肌细胞功能方面互为因果，互相加重。因此，我们的实验和以上研究从不同侧面支持了可能存在 TNF-α/MuRF-1 信号系统调节心肌损伤。

本实验结果证明，MI 后可能存在 TNF-α/MuRF-1 信号调节加强，从而加重心脏的损伤，而且 MuRF-1 表达增加，将进一步损伤心脏结构。本研究从 TNF-α/MuRF-1 信号方面为 MI 的后续治疗提供了新的视角。

参 考 文 献

[1] Deten A, Volz H C, Briest W, et al. Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction: experimental studies in rats [J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(2): 329-540.

[2] Mearini G, Gedicke C, Schlossarek S, et al. Atrogin-1 and MuRF1 regulate cardiac MyBP-C levels via different mechanisms[J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(2): 357-366.

[3] Adams V, Mangner N, Gasch A, et al. Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice[J]. J Mol Biol, 2008, 384(1): 48-59.

[4] 戴翠莲，罗开良. 蛋白酶体抑制剂 MG-132 对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 重庆医科大学学报，2006，31(4)：528-531.

[5] 戴翠莲，罗开良. 蛋白酶体抑制剂通过抑制 NF-κB 激活下调炎症因子表达减少大鼠心肌再灌注损伤[J]. 第三军医大学学报，2007，29(2)：129-133.

[6] Biswas S, Ghoshal P K, Mandal S C, et al. Relation of anti-to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction[J]. Korean J Intern Med, 2010, 25(1): 44-50.

[7] Bradham W S, Bozkurt B, Gunsinghe H, et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective[J]. Cardiovascular Research, 2002, 53(4): 822-830.

[8] Kelly M L, Wang M, Crisostomo P R, et al. TNF receptor 2, not TNF receptor 1, enhances mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection following acute ischemia [J]. Shock, 2010, 33(6): 602-607.

[9] Lopes R D, Batista J ú nior M L, Rosa J C, et al. Changes in the production of IL-10 and TNF-α in skeletal muscle of rats with heart failure secondary to acute myocardial infarction[J]. Arq Bras Cardiol, 2010, 94(3): 293-300.

[10] Arya R, Kedar V, Hwang J R, et al. Muscle ring finger protein-1 inhibits PKC ε activation and prevents cardiomyocyte hypertrophy[J]. J Cell Biol, 2004, 167(6): 1147-1159.

[11] Glass D J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(10): 1974 - 1984.

[12] Conraads V M, Vrints C J, Rodrigus I E, et al. Depressed expression of MuRF1 and MAFbx in areas remote of recent myocardial infarction: a mechanism contributing to myocardial remodeling[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(2): 219-226.

[13] Carvalho R F, Castan E P, Coelho C A, et al. Heart failure increases atrogin-1 and MuRF1 gene expression in skeletal muscle with fiber type-specific atrophy [J]. J Mol Histol, 2010, 41 (1): 81-87.

[14] Willis M S, Rojas M, Li L, et al. Muscle ring finger 1 mediates cardiac atrophy in vivo[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(4): H997-H1006.

[15] Cohen S, Brault J J, Gygi S P, et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation[J]. J Cell Biol, 2009, 185(6): 1083-1095.

[16] Moriscot A S, Baptista I L, Bogomolovas J, et al. MuRF1 is a muscle fiber-type Ⅱ associated factor and together with MuRF2 regulates type-II fiber trophicity and maintenance[J]. J Struct Biol, 2010, 170(2): 344-353.

（责任编辑：关蕴良）