

• 实验研究 •

消退素 D2 激活 GPR18 受体抑制 NF- κ B 通路改善糖尿病性肌少症大鼠肌肉萎缩的研究

周 蓓, 陈瑞花, 从美丽

新疆医科大学 动物实验中心, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 探究消退素 D2 对糖尿病性肌少症大鼠肌肉萎缩的改善及作用机制。**方法** 将 40 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、二甲双胍组、消退素 D2 组、消退素 D2+G 蛋白偶联受体 18 (GPR18) 拮抗剂 (O-1918) 组。采用高糖高脂饮食联合注射链脲佐菌素构建糖尿病性肌少症大鼠模型。检测大鼠骨骼肌指数、肌肉功能, 评估大鼠胰岛素抵抗程度, 苏木精-伊红 (HE) 染色检测肌纤维形态, ELISA 实验检测血清白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 水平, RT-qPCR 实验检测诱导型一氧化氮合酶 (*iNOS*)、精氨酸酶 1 (*Arg-1*) mRNA 表达水平, Western blotting 实验检测 GPR18、磷酸化-核因子- κ B p65 (p-NF- κ B p65)/NF- κ B p65、肌萎缩蛋白 Fbox-1 (Atrogin-1)、肌肉特异性环指蛋白 1 (MuRF-1) 蛋白表达量。**结果** 与模型组比较, 消退素 D2 组大鼠腓肠肌形态恢复, 体质量、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS) 和胰岛素抵抗指数 (IRI), 血清促炎因子 (IL-6、TNF- α 、IL-1 β) 水平, 腓肠肌组织 *iNOS* mRNA 表达水平, Atrogin-1、MuRF-1 和 p-NF- κ B 65/NF- κ B 65 蛋白表达量明显下降; 骨骼肌质量和骨骼肌指数、前肢绝对抓力、*Arg-1* mRNA 表达水平、GPR18 蛋白表达量明显升高 ($P < 0.05$)。与消退素 D2 组相比, 消退素 D2+O-1918 组大鼠骨骼肌萎缩程度加重, 体质量、FPG、FINS 和 IRI, 血清促炎因子水平, 腓肠肌组织 *iNOS* mRNA 表达水平, Atrogin-1、MuRF-1 和 p-NF- κ B 65/NF- κ B 65 蛋白表达量显著升高; 骨骼肌质量和骨骼肌指数、前肢绝对抓力、*Arg-1* mRNA 表达水平、GPR18 蛋白表达量降低 ($P < 0.05$)。**结论** 消退素 D2 可有效改善糖尿病性肌少症大鼠的骨骼肌萎缩状态、增强肌肉功能, 其作用机制可能与消退素 D2 结合 GPR18 受体进而抑制 NF- κ B 信号通路激活有关。

关键词: 消退素 D2; 糖尿病性肌少症; G 蛋白偶联受体 18; 核因子- κ B; 肌萎缩蛋白 Fbox-1; 肌肉特异性环指蛋白 1

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)02-0257-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.001

Resolvin D2 activating GPR18 receptor to inhibit the NF- κ B pathway and ameliorate muscle atrophy in diabetic sarcopenia rats

ZHOU Bei, CHEN Ruihua, CONG Meili

Animal Experiment Center, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Abstract: Objective To explore the improvement effect and mechanism of resolvin D2 on muscle atrophy in rats with diabetic sarcopenia. **Methods** Forty male SD rats were randomly separated into the control group, model group, metformin group, resolvin D2 group, and resolvin D2 + GPR18 antagonist (O-1918) group. Diabetic sarcopenia rat model was established by a high-glucose and high-fat diet combined with streptozotocin injection. The skeletal muscle index and muscle function of rats were measured, and the degree of insulin resistance in rats was evaluated. The morphology of muscle fibers was detected by HE staining. Levels of serum inflammatory factors (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) were detected by ELISA experiment. The expression levels of *iNOS* and *Arg-1* mRNAs were measured by RT-qPCR experiment, and the expression levels of GPR18, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65, Atrogin-1 and MuRF-1 proteins were measured by Western blotting experiment. **Results** Compared with the model group, the gastrocnemius muscle morphology of rats in the resolvin D2 group were recovered. The body weight, FPG, FINS, IRI, the levels of serum pro-inflammatory factors (IL-6, TNF- α , and IL-1 β), the expression level of *iNOS* mRNA in gastrocnemius muscle tissue, and the expression levels of

收稿日期: 2025-12-25

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2023D01C209)

作者简介: 周 蓓, 女, 实验师, 博士, 研究方向为动物疾病模型构建、免疫学、病理学。E-mail: g54c15p@163.com

Atrogin-1, MuRF-1 and p-NF- κ B 65/NF- κ B 65 proteins were obviously decreased, while the skeletal muscle mass, skeletal muscle index, absolute grip strength of the forelimbs, the expression level of *Arg-1* mRNA, and the expression level of GPR18 protein were obviously increased ($P < 0.05$). Compared with the resolvin D2 group, the degree of skeletal muscle atrophy of rats in the resolvin D2 + O-1918 group was aggravated. The body weight, FPG, FINS, IRI, levels of serum pro-inflammatory factors, the expression level of *iNOS* mRNA in gastrocnemius muscle tissue, and the expression levels of Atrogin-1, MuRF-1 and p-NF- κ B 65/NF- κ B 65 proteins were obviously increased, while the skeletal muscle mass, skeletal muscle index, absolute grip strength of the forelimbs, the expression level of *Arg-1* mRNA, and the expression level of GPR18 protein were obviously decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Resolvin D2 can effectively improve the skeletal muscle atrophy state and enhance muscle function in diabetic sarcopenia rats. Its mechanism of action may be related to the binding of resolvin D2 to the GPR18 receptor and its subsequent inhibition of the activation of the NF- κ B signaling pathway.

Key words: resolvin D2; diabetic sarcopenia; GPR18; NF- κ B; Atrogin-1; MuRF-1

糖尿病性肌少症是 2 型糖尿病常见的并发症, 以骨骼肌质量减少、肌力下降及功能减退为核心特征, 其发病与胰岛素抵抗、慢性炎症等因素密切相关^[1]。目前临床对糖尿病性肌少症的干预仍停留在基础血糖管控、营养补充及运动康复等非特异性手段, 缺乏针对肌肉萎缩病理进程的靶向治疗策略^[2]。糖尿病状态下, 高血糖与晚期糖基化终产物蓄积诱发的氧化应激, 能够激活核因子- κ B (NF- κ B) 促炎通路, 驱动巨噬细胞向促炎表型极化并释放炎症因子, 直接介导肌纤维凋亡的发生^[3]。此外, NF- κ B 通路的激活还直接上调肌肉特异性泛素连接酶, 从而加剧肌蛋白分解代谢^[4]。因此, 探寻能够有效靶向抑制 NF- κ B 通路、阻断炎症级联反应的新型治疗策略, 对于防治糖尿病性肌少症具有重要的临床意义。消退素作为内源性抗炎脂质介质, 具有促进炎症消退、兼顾组织修复的独特作用, 在炎症相关性疾病领域展现出巨大应用潜力^[5]。消退素 D2 主要由活化的巨噬细胞合成, 可通过抑制促炎因子释放、减轻糖尿病并发症^[6-7]。消退素 D2 还可在受伤后或肌营养不良模型中促进肌肉再生和功能^[8]。G 蛋白偶联受体 18 (GPR18) 是消退素 D2 的关键功能性受体, 二者结合可介导神经免疫调节、代谢稳态维持等多种生理病理过程^[9]。消退素 D2 - GPR18 配体 - 受体轴的抗炎特性已得到证实, 且 NF- κ B 通路在糖尿病性肌少症中的致病作用已明确^[10]。本研究旨在阐明消退素 D2 改善糖尿病性肌少症大鼠肌肉萎缩的效应及分子机制, 为开发糖尿病性肌少症的新型靶向治疗药物提供实验依据和理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 8 周龄的 SPF 级、雄性 SD 大鼠, 体质量 (220 \pm 20) g, 购自新疆医科大学实验动物

中心, 许可证号 SCXK (新) 2023-0001。大鼠饲养环境温度为 22~24 °C、相对湿度 50%~60%、12 h 光/暗循环, 适应性饲养 1 周。本实验经新疆医科大学动物伦理委员会批准 (批号 IACUC-JT-20250114-40)。

1.1.2 试剂 消退素 D2 (质量分数 \geq 99.90%, 货号 810668) 购自 MCE 公司; 盐酸二甲双胍片 (规格 0.25 g, 批号 202314) 购自上海衡山药业有限公司; GPR18 拮抗剂 (O-1918, 质量分数 \geq 98.00%, 货号 536697) 购自 MCE 公司; 苏木精 - 伊红 (HE) 染色试剂盒 (货号 0004495) 购自上海再康生物科技有限公司; 白细胞介素 (IL) -6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒 (货号 731010、731007、731168) 购自武汉百意欣生物技术有限公司; 肌萎缩蛋白 Fbox-1 (Atrogin-1)、肌肉特异性环指蛋白 1 (MuRF-1)、p-NF- κ B 65、NF- κ B 65、GPR18、 β -肌动蛋白 (β -actin) 抗体 (货号 7075、7187、2006、5006、4904、7018) 购自江苏亲科生物研究中心有限公司。

1.2 方法

1.2.1 造模及分组处理 将大鼠随机分为对照组、模型组、二甲双胍组、消退素 D2 组、消退素 D2 + GPR18 拮抗剂 (O-1918) 组, 每组 8 只。对照组大鼠饲喂基础日粮, 其余组大鼠以高糖高脂饲料 (基础饲料 70% + 猪油 10% + 蔗糖 15% + 蛋黄粉 5%) 连续饲喂 4 周后, ip 35 mg/kg 链脲佐菌素。72 h 后尾静脉采血检测空腹血糖 (FPG), FPG \geq 11.1 mmol/L 判定为糖尿病模型建立成功^[11]。随后大鼠继续以高糖高脂饲料喂养 12 周, 通过判断握力下降、骨骼肌质量指数降低判定为肌少症模型建立成功。造模后二甲双胍组大鼠每日 ig 105 mg/kg 二甲双胍^[12-14]; 消退素 D2 组大鼠每天 ip 100 ng 消退素 D2^[15]; 消

消退素 D2+O-1918 组大鼠每天同时 ip 100 ng 消退素 D2 和 250 ng O-1918^[15]。对照组和模型组大鼠腹腔注射等体积的生理盐水。以上药物处理方式均为每天 1 次，连续 4 周。

1.2.2 大鼠骨骼肌指数检测 大鼠禁食 12 h，称重并记录体质量。ip 戊巴比妥钠安乐死大鼠，解剖分离大鼠双侧后肢骨骼肌（含腓肠肌、比目鱼肌、胫骨前肌、股四头肌），剔除附着的筋膜、脂肪及结缔组织。用电子天平称量双侧骨骼肌总质量，计算骨骼肌指数（SMI）。

$$SMI = \text{双侧后肢骨骼肌总质量} / \text{体质量}$$

1.2.3 大鼠肌肉功能检测 将大鼠放在测试平台的起始端，使其头部面向抓力计的抓杆。轻轻托住大鼠的躯干和后肢，让其前肢自然抓住抓杆，确保其抓握姿势舒适、对称。沿大鼠身体的纵轴方向，以平稳、匀速的速度向后牵拉大鼠的尾根部，抓力计记录大鼠松爪前一刻的峰值拉力。每只大鼠连续检测 3 次，每次检测间隔 2 min，让大鼠短暂休息。取 3 次检测结果的平均值作为该大鼠的最终握力值。检测过程中避免大鼠跌落、受伤，若大鼠出现明显挣扎、不配合抓握等情况，舍弃该次数据，待大鼠平静后重新检测。

1.2.4 大鼠胰岛素抵抗程度检测 大鼠禁食 12 h 后进行尾静脉采血，采血后立即用校准后的血糖仪检测 FPG。ELISA 法检测空腹胰岛素（FINS）浓度，

计算胰岛素抵抗指数（IRI）。

$$IRI = FPG \times FINS / 22.5$$

1.2.5 HE 染色检测腓肠肌组织病理变化 取大鼠腓肠肌组织，经 4% 多聚甲醛固定后进行梯度脱水、透明、浸蜡包埋，采用石蜡切片机将组织蜡块制作 5 μm 厚的连续切片。将切片脱蜡至水后放入苏木精染液中染色，分化反蓝后放入伊红染液中染色，脱水、透明、封片后于光学显微镜下观察。从肌纤维排列（整齐、轻度、中度、重度紊乱，0~3 分）、肌纤维损伤（无损伤、轻度、中度、重度损伤，0~3 分）、间质改变（间质正常、轻度、中度、重度增宽，0~3 分）3 方面进行评分^[16]。

1.2.6 ELISA 实验检测血清炎症因子水平 对大鼠进行腹主动脉采血，离心、吸取上层血清，按照试剂盒的说明检测 IL-6、TNF-α、IL-1β 水平。

1.2.7 RT-qPCR 法检测腓肠肌组织诱导型一氧化氮合酶（iNOS）、精氨酸酶 1（Arg-1）mRNA 表达 取腓肠肌组织约 50 mg，按 Trizol 法提取总 RNA。检测 RNA 纯度和浓度合格后，按反转录试剂盒说明书的操作将总 RNA 反转录合成 cDNA，随后进行实时荧光定量 PCR 反应，引物序列见表 1。反应体系：SYBR Green Mix（2×）10 μL；上、下游引物各 0.4 μL；cDNA 模板 2 μL；无酶水 7.2 μL。扩增程序：95 °C、30 s，1 个循环；95 °C、5 s，60 °C、30 s，40 个循环。以 GAPDH 作为内参，采用 2^{-ΔΔCt} 法计

表 1 引物序列

Table 1 Primer Sequences

基因	上游引物 (5'-3')	下游引物 (5'-3')	扩增片段长度/bp
<i>iNOS</i>	TGGTGAAGGGACTGAGCTGT	TGCCACCTTTTGACAGTGATG	208 bp
<i>Arg-1</i>	CTCCAAGCCAAAGTCCTTAGAG	AGGAGCTGTCATTAGGGACATC	192 bp
<i>GAPDH</i>	GGCAAATCAACGGCACAGTCAAG	TCGCTCCTGGAAGATGGTGATGG	138 bp

算目的基因的相对表达量。

1.2.8 Western blotting 实验检测腓肠肌组织蛋白表达 取 50 mg 腓肠肌组织置于预冷的 RIPA 裂解液中，充分匀浆后离心取上清液，测定蛋白浓度。调整蛋白浓度统一后，按每孔 20 μg 的量上样变性后的蛋白，经电泳、转膜、5% 脱脂牛奶封闭处理后，与 Atrogin-1、MuRF-1、p-NF-κB 65、NF-κB 65、β-actin 一抗（稀释比例均为 1：1 000）4 °C 摇床孵育过夜，加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗（1：1 000）室温孵育 1 h，成像后使用 Image J 软件测定条带灰度值。计算目的蛋白灰度值/β-actin 灰度值，作为目的蛋白的相对表达量；其中 p-NF-κB p65

的相对活化水平以 p-NF-κB p65 灰度值/NF-κB p65 灰度值表示。

1.2.9 统计学分析 数据分析使用 SPSS（24.0 版）程序进行。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析进行多组间比较，组间两两比较用 SNK-*q* 检验进行。

2 结果

2.1 消退素 D2 对大鼠肌肉萎缩程度的影响

与模型组比较，消退素 D2 组体质量明显下降、骨骼肌质量和骨骼肌指数明显升高（ $P < 0.05$ ）；与消退素 D2 组比较，消退素 D2+O-1918 组体质量明显升高、骨骼肌质量和骨骼肌指数明显下降（ $P <$

0.05), 见表 2。

2.2 消退素 D2 对大鼠肌肉功能的影响

与模型组比较, 消退素 D2 组前肢绝对抓力明

显增大 ($P < 0.05$); 与消退素 D2 组比较, 消退素 D2+O-1918 组前肢绝对抓力明显减小 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 各组大鼠骨骼肌指数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Comparison of body weight and skeletal muscle index in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	体质量/g	骨骼肌质量/g	骨骼肌指数
对照	—	385.63 ± 11.26	28.73 ± 1.28	7.45 ± 0.25
模型	—	414.81 ± 13.30*	22.20 ± 1.13*	5.35 ± 0.19*
二甲双胍	105 mg·kg ⁻¹	396.40 ± 13.52 [#]	26.12 ± 1.07 [#]	6.59 ± 0.21 [#]
消退素 D2	100 ng	394.01 ± 12.14 [#]	27.46 ± 1.35 [#]	6.97 ± 0.34 [#]
消退素 D2+O-1918	100 ng+250 ng	410.73 ± 10.46 ^{&}	23.85 ± 1.21 ^{&}	5.82 ± 0.20 ^{&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与消退素 D2 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs resolin D2 group.

表 3 各组大鼠前肢绝对抓力比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Comparison of absolute grip force of forelimbs in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	绝对抓力/g
对照	—	1 577.50 ± 117.24
模型	—	679.17 ± 104.11*
二甲双胍	105 mg·kg ⁻¹	829.83 ± 110.54 [#]
消退素 D2	100 ng	1 301.67 ± 115.34 [#]
消退素 D2+O-1918	100 ng+250 ng	679.83 ± 106.04 ^{&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与消退素 D2 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs resolin D2 group.

表 4 各组大鼠 FPG、FINS 和 IRI 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Comparison of FPG, FINS and IRI in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	FPG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(mIU·L ⁻¹)	IRI
对照	—	5.23 ± 0.31	15.62 ± 1.85	3.61 ± 0.42
模型	—	11.85 ± 0.76*	38.95 ± 3.26*	20.83 ± 1.95*
二甲双胍	105 mg·kg ⁻¹	8.42 ± 0.58 [#]	27.36 ± 2.54 [#]	10.35 ± 1.12 [#]
消退素 D2	100 ng	7.15 ± 0.46 [#]	22.18 ± 2.13 [#]	7.02 ± 0.85 [#]
消退素 D2+O-1918	100 ng+250 ng	10.56 ± 0.69 ^{&}	34.72 ± 2.87 ^{&}	16.48 ± 1.53 ^{&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与消退素 D2 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs resolin D2 group.

减轻, 肌纤维排列较整齐, 肌纤维横截面积增大, 炎症细胞浸润减少, 病理评分显著降低 ($P < 0.05$); 消退素 D2+O-1918 组肌纤维病理表现较消退素 D2 组明显加重, 病理评分显著升高 ($P < 0.05$), 见图

2.3 消退素 D2 对大鼠代谢能力的影响

与模型组比较, 消退素 D2 组 FPG、FINS、IRI 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与消退素 D2 组比较, 消退素 D2+O-1918 组各指标明显升高 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 消退素 D2 对大鼠腓肠肌形态的影响

对照组肌纤维形态规则, 呈典型的长梭形, 排列紧密且整齐有序; 模型组肌纤维出现明显的萎缩性改变, 肌纤维排列紊乱、松散, 肌纤维横截面积显著减小, 肌间质可见大量炎症细胞浸润; 二甲双胍组和消退素 D2 组肌纤维萎缩程度较模型组明显

1、表 5。

2.5 消退素 D2 对大鼠血清炎症因子水平的影响

与模型组比较, 消退素 D2 组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与消退素 D2 组比

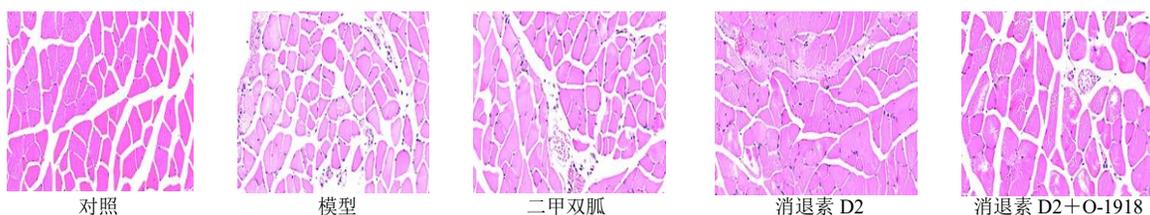


图 1 HE 染色检测腓肠肌病理变化 ($\times 200$)

Fig. 1 HE staining for detecting pathological changes in the gastrocnemius muscle ($\times 200$)

表 5 各组大鼠腓肠肌病理评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 5 Comparison of pathological scores of gastrocnemius muscles in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	病理评分
对照	—	0.00 ± 0.00
模型	—	7.25 ± 0.59*
二甲双胍	105 mg·kg ⁻¹	4.17 ± 0.68 [#]
消退素 D2	100 ng	2.83 ± 0.41 [#]
消退素 D2+O-1918	100 ng+250 ng	5.66 ± 0.72 ^{&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与消退素 D2 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs resolvin D2 group.

表 6 各组大鼠血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 6 Comparison of serum inflammatory factor levels in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	32.65 ± 3.12	18.35 ± 7.23	44.82 ± 4.30
模型	—	98.76 ± 10.54*	65.42 ± 10.64*	163.75 ± 11.16*
二甲双胍	105 mg·kg ⁻¹	65.32 ± 7.33 [#]	42.18 ± 7.50 [#]	103.46 ± 9.47 [#]
消退素 D2	100 ng	48.57 ± 5.21 [#]	29.63 ± 4.36 [#]	68.38 ± 6.25 [#]
消退素 D2+O-1918	100 ng+250 ng	76.43 ± 8.17 ^{&}	57.33 ± 9.58 ^{&}	141.43 ± 10.10 ^{&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与消退素 D2 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs resolvin D2 group.

表 7 各组大鼠腓肠肌组织 *iNOS*、*Arg-1* mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 7 Comparison of *iNOS* and *Arg-1* mRNA expression levels in the gastrocnemius muscle tissues of each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	mRNA 表达水平	
		<i>iNOS</i>	<i>Arg-1</i>
对照	—	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.03
模型	—	3.63 ± 0.28*	0.42 ± 0.06*
二甲双胍	105 mg·kg ⁻¹	2.58 ± 0.21 [#]	0.75 ± 0.08 [#]
消退素 D2	100 ng	1.84 ± 0.17 [#]	0.89 ± 0.07 [#]
消退素 D2+O-1918	100 ng+250 ng	3.25 ± 0.23 ^{&}	0.55 ± 0.04 ^{&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与消退素 D2 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs resolvin D2 group.

量明显升高, Atrogin-1、MuRF-1 和 p-NF- κ B 65/NF- κ B 65 蛋白表达量明显降低 ($P < 0.05$); 与消退素 D2 组比较, 消退素 D2+O-1918 组 GPR18 蛋白表达量明显下降, Atrogin-1、MuRF-1 和 p-NF- κ B 65/NF- κ B 65 蛋白表达量明显升高 ($P < 0.05$), 见图 2、表 8。

3 讨论

糖尿病性肌少症作为 2 型糖尿病常见的并发

较, 消退素 D2+O-1918 组促炎因子水平明显升高 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.6 消退素 D2 对大鼠腓肠肌组织 *iNOS*、*Arg-1* mRNA 表达水平的影响

与模型组比较, 消退素 D2 组 *iNOS* mRNA 表达水平明显下调, *Arg-1* mRNA 表达水平明显上调 ($P < 0.05$); 与消退素 D2 组比较, 消退素 D2+O-1918 组 *iNOS* mRNA 表达水平明显上调, *Arg-1* mRNA 表达水平明显下调 ($P < 0.05$), 见表 7。

2.7 消退素 D2 对大鼠腓肠肌组织 GPR18、Atrogin-1、MuRF-1 及 p-NF- κ B 65/NF- κ B 65 蛋白表达的影响

与模型组比较, 消退素 D2 组 GPR18 蛋白表达

症, 以胰岛素抵抗、慢性低度炎症及骨骼肌质量与功能进行性下降为核心特征, 其发病机制涉及代谢紊乱、炎症失衡及肌肉蛋白代谢异常等多重病理环节。消退素 D2 作为特殊促消退介质家族的关键成员, 在调控炎症消退、修复组织损伤等方面发挥重要作用。本研究通过构建糖尿病性肌少症大鼠模型, 系统探讨消退素 D2 对糖尿病性肌少症大鼠肌肉萎缩的改善作用及潜在机制, 为糖尿病性肌少症

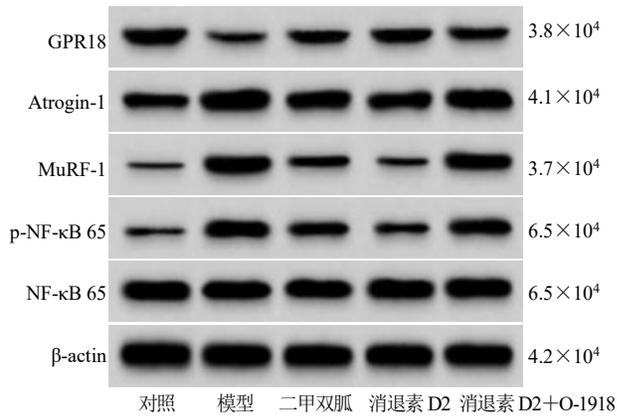


图 2 各组大鼠腓肠肌组织蛋白条带图

Fig. 2 Protein banding patterns of the gastrocnemius muscles of each group of rats

表 8 各组腓肠肌组织 GPR18、Atrogin-1、MuRF-1 及 p-NF-κB 65/NF-κB 65 蛋白表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 8 Comparison of protein expression levels of GPR18, Atrogin-1, MuRF-1 and p-NF-κB 65/NF-κB 65 in the gastrocnemius tissues of each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	蛋白相对表达量			
		GPR18	Atrogin-1	MuRF-1	p-NF-κB 65/NF-κB 65
对照	—	0.83 ± 0.04	0.57 ± 0.04	0.19 ± 0.03	0.23 ± 0.03
模型	—	0.35 ± 0.04*	1.12 ± 0.07*	0.76 ± 0.05*	0.85 ± 0.06*
二甲双胍	105 mg·kg ⁻¹	0.64 ± 0.03 [#]	0.88 ± 0.05 [#]	0.45 ± 0.03 [#]	0.52 ± 0.04 [#]
消退素 D2	100 ng	0.71 ± 0.04 [#]	0.74 ± 0.06 [#]	0.30 ± 0.04 [#]	0.37 ± 0.04 [#]
消退素 D2+O-1918	100 ng+250 ng	0.49 ± 0.05 ^{&}	1.03 ± 0.09 ^{&}	0.65 ± 0.05 ^{&}	0.71 ± 0.05 ^{&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与消退素 D2 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs resolvin D2 group.

显恢复, 炎症细胞浸润减少, 进一步证实消退素 D2 对糖尿病性肌少症大鼠骨骼肌结构的保护作用。胰岛素抵抗是连接糖尿病与肌少症的关键病理纽带。肌肉作为葡萄糖代谢的主要器官, 其胰岛素敏感性下降不仅导致血糖升高, 还会抑制胰岛素介导的蛋白质合成通路, 加速肌肉蛋白降解, 最终诱发肌肉萎缩^[20]。本研究中, 糖尿病性肌少症大鼠胰岛素抵抗指数显著升高, 消退素 D2 干预后指数显著降低, 其改善效果与二甲双胍的胰岛素抵抗改善效果相当, 表明消退素 D2 在调节糖代谢紊乱方面具有与经典降糖药物相当的潜力。

慢性低度炎症是糖尿病性肌少症发病的核心驱动因素之一。糖尿病状态下, 脂肪组织与免疫细胞分泌的促炎因子水平升高, 可通过激活下游信号通路加速肌肉蛋白降解, 抑制肌纤维再生; 此外, 慢性炎症也是导致胰岛素抵抗的核心因素^[10]。在本研究中, 糖尿病性肌少症大鼠血清中促炎因子水平

的防治提供新的实验依据。

骨骼肌质量减少与功能衰退是糖尿病性肌少症的核心临床表现, 直接影响患者生活质量并增加不良预后风险^[17]。本研究结果显示, 模型组大鼠体质量、骨骼肌质量及骨骼肌指数显著降低, 前肢绝对抓力明显下降, 提示糖尿病性肌少症模型构建成功。而消退素 D2 干预后, 上述指标均显著改善, 表明消退素 D2 可有效逆转糖尿病性肌少症大鼠的骨骼肌萎缩进程并恢复肌肉功能。肌纤维形态学改变是反映肌肉萎缩程度的直观指标^[18]。在本研究中, 糖尿病性肌少症大鼠肌纤维横截面积显著减小且排列紊乱, 伴随大量炎性细胞浸润, 这与糖尿病状态下肌肉组织代谢异常及炎症损伤导致的肌纤维退化一致^[19]。消退素 D2 干预后, 肌纤维形态明

显著升高, 而消退素 D2 可显著降低促炎因子水平, 证实抗炎效应是消退素 D2 发挥糖尿病性肌少症的作用之一^[21]。巨噬细胞作为炎症反应的核心调控细胞, 其 M1 型 (促炎型) 与 M2 型 (抗炎修复型) 的极化平衡对肌肉损伤修复至关重要^[22]。iNOS 作为 M1 型巨噬细胞的特异性标志物, 其表达升高反映巨噬细胞向促炎表型极化; Arg-1 作为 M2 型巨噬细胞标志物, 其上调提示巨噬细胞向抗炎修复表型转化。本研究结果显示, 消退素 D2 干预后, iNOS 表达降低而 Arg-1 表达升高, 提示消退素 D2 可调控巨噬细胞极化方向, 促进其向 M2 型转化, 从而重塑肌肉组织抗炎微环境^[23]。

骨骼肌质量的稳定依赖于蛋白合成与降解的动态平衡, 其中 Atrogin-1 与 MuRF-1 是肌肉特异性 E3 泛素连接酶, 其表达升高是肌肉萎缩的标志性事件^[24]。GPR18 作为消退素 D2 的关键功能性受体, 在介导消退素 D2 调控炎症消退、组织修复等生物

学效应中发挥核心作用^[25]。GPR18 的下游信号通路中, NF- κ B 信号通路是调控炎症反应与肌肉蛋白降解的核心环节^[26]。当 GPR18 介导的信号调控失衡时, TNF- α 等促炎因子激活 NF- κ B 信号通路, 促使其 p65 亚基发生磷酸化并转入细胞核内, 直接上调 Atrogin-1、MuRF-1 等萎缩相关基因的转录与表达, 加速肌肉蛋白降解, 最终诱发肌肉萎缩^[27]。本研究结果显示, 消退素 D2 干预后 GPR18 蛋白表达量升高, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值及 Atrogin-1、MuRF-1 蛋白表达降低, 表明消退素 D2 可通过特异性结合 GPR18 受体进而抑制 NF- κ B p65 的活化与肌肉蛋白降解^[28]。为进一步验证该猜测, 本研究以消退素 D2 联合 O-1918 干预大鼠, 结果显示消退素 D2 对 NF- κ B 信号通路的抑制效应及对 Atrogin-1、MuRF-1 的下调作用均被显著削弱, 进一步证实 RvD2 通过靶向激活 GPR18 受体, 抑制下游 NF- κ B 信号通路过度激活, 最终抑制肌肉蛋白降解。

综上, 消退素 D2 通过激活 GPR18 受体抑制 NF- κ B 通路, 进而减轻糖尿病性肌少症大鼠慢性炎症反应、恢复糖代谢平衡、抑制肌蛋白降解, 改善大鼠肌肉萎缩。本研究为将促炎症消退介质应用于糖尿病性肌少症的防治提供了新的实验依据和理论思路, 未来将利用 GPR18 基因敲除动物或细胞模型并整合多组学分析, 以更全面地揭示 RvD2/GPR18 轴在糖尿病性肌少症中的网络化调控机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yuan S, Larsson S C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences [J]. *Metabolism*, 2023, 144: 155533.
- [2] Hashimoto Y, Takahashi F, Okamura T, et al. Diet, exercise, and pharmacotherapy for sarcopenia in people with diabetes [J]. *Metabolism*, 2023, 144: 155585.
- [3] Giha H A, Alamin O A O, Sater M S. Diabetic sarcopenia: Metabolic and molecular appraisal [J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59(8): 989-1000.
- [4] He Z H, Song Q X, Yu Y B, et al. Protein therapy of skeletal muscle atrophy and mechanism by angiogenic factor AGGF1 [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(2): 978-991.
- [5] Serhan C N, Chiang N. Resolvins and cysteinyl-containing pro-resolving mediators activate resolution of infectious inflammation and tissue regeneration [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2023, 166: 106718.
- [6] Zheng Z H, Zhao M M, Xu Y, et al. Resolvin D2/GPR 18 axis ameliorates pressure overload-induced heart failure by inhibiting pro-inflammatory macrophage polarization [J]. *J Lipid Res*, 2024, 65(12): 100679.
- [7] Zhao M M, Zheng Z H, Yin Z, et al. Resolvin D2 and its receptor GPR18 in cardiovascular and metabolic diseases: A promising biomarker and therapeutic target [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 195: 106832.
- [8] Rieger L, Molina T, Fabre P, et al. Transcriptomic and lipidomic profiling reveals distinct bioactive lipid signatures in slow and fast muscles and highlights the role of resolvin-D2 in fiber type determination during myogenesis [J]. *FASEB J*, 2024, 38(24): e70250.
- [9] Spite M, Fredman G. Insights into the role of the resolvin D2-GPR18 signaling axis in cardiovascular physiology and disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2023, 97: 257-281.
- [10] Deng C Y, Lu C F, Wang K X, et al. Celecoxib ameliorates diabetic sarcopenia by inhibiting inflammation, stress response, mitochondrial dysfunction, and subsequent activation of the protein degradation systems [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1344276.
- [11] Ko C Y, Wu C H, Huang W J, et al. Alleviative effects of α -lipoic acid on muscle atrophy via the modulation of TNF- α /JNK and PI3K/AKT pathways in high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(4): 1931-1939.
- [12] 孔一晗, 刘信邦, 常柏, 等. 黄芪多糖减轻糖尿病性肌少症大鼠肌肉萎缩的作用机制研究 [J]. *天津中医药*, 2024, 41(1): 106-110.
- [13] Witham M D, Granic A, Pearson E, et al. Repurposing drugs for diabetes mellitus as potential pharmacological treatments for sarcopenia - A narrative review [J]. *Drugs Aging*, 2023, 40(8): 703-719.
- [14] Hu Y Y, Lu S, Xue C, et al. Exploring the protective effect of metformin against sarcopenia: Insights from cohort studies and genetics [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 356.
- [15] Lu Q D, Yang Y, Zhang H S, et al. Activation of GPR18 by resolvin D2 relieves pain and improves bladder function in cyclophosphamide-induced cystitis through inhibiting TRPV1 [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4687-4699.
- [16] Sanz-Nogués C, Creane M, Hynes S O, et al. Development and validation of a multiparametric semiquantitative scoring system for the histopathological assessment of ischaemia severity in skeletal muscle [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2023, 2023: 5592455.
- [17] Mesinovic J, Fyfe J J, Talevski J, et al. Type 2 diabetes mellitus and sarcopenia as comorbid chronic diseases in

- older adults: Established and emerging treatments and therapies [J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(6): 719-742.
- [18] Yan S B, Liang H, Zhan P, *et al.* Stimulator of interferon genes promotes diabetic sarcopenia by targeting peroxisome proliferator activated receptors γ degradation and inhibiting fatty acid oxidation [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(6): 2623-2641.
- [19] Munekawa C, Okamura T, Majima S, *et al.* Daidzein inhibits muscle atrophy by suppressing inflammatory cytokine- and muscle atrophy-related gene expression [J]. *Nutrients*, 2024, 16(18): 3084.
- [20] Zhang Y F, Wang Y, Ming Z, *et al.* Vitamin K2 alleviates insulin resistance associated skeletal muscle atrophy via the AKT/mTOR signalling pathway [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(3): e13840.
- [21] Zhang W W, Wang S S, Ding Y D, *et al.* Cardiac Resolvin D2 ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy via inhibiting Caspase-11/GSDMD dependent pyroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 215: 64-76.
- [22] Zhang X Z, Li H Z, He M, *et al.* Immune system and sarcopenia: Presented relationship and future perspective [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 164: 111823.
- [23] Tang X, Liu L, Miao Z J, *et al.* Resolution of inflammation is disturbed in acute ischemic stroke with diabetes mellitus and rescued by resolvin D2 treatment [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 188: 194-205.
- [24] Kim D Y, Kang Y H, Kang M K. Umbelliferone attenuates diabetic sarcopenia by modulating mitochondrial quality and the ubiquitin-proteasome system [J]. *Phytomedicine*, 2025, 144: 156930.
- [25] Honkisz-Orzechowska E, Łażewska D, Baran G, *et al.* Uncovering the power of GPR18 signalling: How RvD2 and other ligands could have the potential to modulate and resolve inflammation in various health disorders [J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1258.
- [26] Hu W, Huang Y, Yin W, *et al.* RUNX1 promotes denervation-induced muscle atrophy by activating the JUNB/NF- κ B pathway and driving M1 macrophage polarization [J]. *Open Life Sci*, 2025, 20(1): 20251157.
- [27] 史华彩, 陈睿, 余燕玲, 等. AtroInc-1 在制动诱导小鼠后肢肌萎缩中的作用研究 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(5): 566-570.
- [28] Shang T X, Xu H Y, Yao X L, *et al.* Dual role of macrophages in skeletal muscle atrophy: Mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 244: 117589.

[责任编辑 高源]