

综 述

microRNA在衰老性肌萎缩和运动干预中的调节作用

梁计陵¹, 谢金凤¹, 王岑依², 陈 宁^{3,*}

¹武汉体育学院研究生院, 武汉 430079; ²杜肯大学兰格斯健康科学学院, 匹兹堡, PA 15282, 美国; ³武汉体育学院健康科学学院, 运动训练监控湖北省重点实验室, 天久运动营养食品研发中心, 武汉 430079

摘 要: 衰老性肌萎缩症是由于衰老所致的骨骼肌质量减少及功能减退的增龄性机能退化症, 运动干预是其防治的最有效措施之一。研究表明, microRNAs (miRNAs)作为基因表达的调控因子, 通过调节骨骼肌发育(增殖、分化)、线粒体生物发生、蛋白质合成与降解、炎症反应和代谢途径来维持衰老骨骼肌细胞稳态。此外, 运动可改变miRNAs表达水平, 调节骨骼肌细胞的代谢平衡, 从而改善衰老相关的骨骼肌质量、组成和功能的变化。本文综述了miRNAs在衰老性肌萎缩症中的调节机制, 阐述在运动条件下miRNAs在衰老性肌萎缩症中的调控作用和分子机制, 以期为预防和治疗衰老性肌萎缩症提供新的思路。

关键词: 衰老性肌萎缩症; microRNA; 运动干预; 信号通路调控

中图分类号: R3; R746.4

Regulatory roles of microRNAs in sarcopenia and exercise intervention

LIANG Ji-Ling¹, XIE Jin-Feng¹, WANG Cen-Yi², CHEN Ning^{3,*}

¹Graduate School, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China; ²School of Health Sciences, Duquesne University, Pittsburgh, PA 15282, USA; ³Tianjiu Research and Development Center for Exercise Nutrition and Foods, Hubei Key Laboratory of Sport Training and Monitoring, College of Health Science, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China

Abstract: Sarcopenia is an age-related degenerative disease, in which skeletal muscle mass and function are reduced during aging process. Physical intervention is one of the most effective strategies available for the treatment of sarcopenia. Studies have shown that microRNAs (miRNAs), as important regulators of gene expression, play an important role in maintaining the homeostasis of senescent skeletal muscle cells by regulating skeletal muscle cell development (proliferation and differentiation), mitochondrial biogenesis, protein synthesis and degradation, inflammatory response and metabolic pathways. Furthermore, exercise can combat age-related changes in muscle mass, composition and function, which is associated with the changes in the expression and biological functions of miRNAs in skeletal muscle cells. In this article, we systematically review the regulatory mechanisms of miRNAs in skeletal muscle aging, and discuss the regulatory roles and molecular targets of exercise-mediated miRNAs in muscular atrophy during aging process, which may provide novel insights into the prevention and treatment of sarcopenia.

Key words: sarcopenia; microRNA; exercise intervention; signal pathway

衰老性肌萎缩症 (sarcopenia) 是由于衰老所致的骨骼肌质量减少及功能减退的增龄性机能退化症^[1], 其病因复杂, 涉及各种因素, 如氧化应激、

激素水平下降、缺乏运动、蛋白质稳态失衡、细胞凋亡、炎症和线粒体功能紊乱等^[2]。microRNAs (miRNAs) 属于内源性的非编码 RNA, 长度为 19~24 个核苷酸,

Received 2019-07-18 Accepted 2020-01-02

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31571228), the Sports Education and Health Promotion Discipline Group Foundation of Hubei Province, China, and the Scientific and Technological Innovation Team Program Foundation for Middle-aged and Young Scientist of Hubei Province, China (No. T201624).

*Corresponding author. Tel: +86-27-67846140; E-mail: nchen510@gmail.com

在细胞发育、生长和死亡等方面具有广泛的生物学效应,被认为是21世纪最有希望用于靶向诊断和治疗的小分子RNA^[3]。研究证实,诸多miRNAs对肌细胞的生长、代谢起着重要作用,可与mRNA的3'末端非翻译区特异性结合,在转录后水平负向调控骨骼肌相关基因的表达,影响蛋白质代谢,从而诱发相关骨骼肌疾病^[4]。

由于老年人身体机能逐步退化,加之久坐不动的生活方式,其肌肉质量会加速丢失^[5]。最新的研究表明,运动作为有效的干预手段,可延缓年龄相关的肌肉质量、组成和功能的变化,其机制与miRNA的调控密切相关^[6]。miRNA是骨骼肌运动适应中的重要一环,参与调控线粒体生物合成、蛋白质合成与降解及抗炎等,有可能成为衰老性肌萎缩治疗的新靶点^[7]。本文对miRNA在衰老性肌萎缩和运动干预中的调节作用研究进行综述,以期对衰老性肌萎缩的预防、无创伤性预测诊断以及运动干预策略制订提供理论参考依据。

1 肌肉特异性miRNA

骨骼肌占体重的40%~50%,是人体中最丰富的组织。研究证实,大约60%人类基因组中编码蛋白基因受miRNA调控,骨骼肌中高度富集的miRNA通过基因沉默在生物过程中发挥重要作用^[8]。研究显示,肌肉特异性敲除核酸内切酶Dicer的小鼠会出现肌肉细胞凋亡增加,肌肉纤维形态异常,且肌肉质量下降^[9],这表明miRNA是骨骼肌发育过程中不可缺少的关键调节因子。在横纹肌中高度特异性表达的miRNAs被称为肌肉特异性miRNAs(myomiRNAs)^[10]。目前,myomiRNAs家族主要包括miR-1、miR-133a、miR-133b、miR-206、miR-208a、miR-208b、miR-486和miR-499等,主要参与调控成肌细胞增殖、分化的关键性转录蛋白的表达^[11]。除此之外,其他一些非myomiRNAs家族的miRNAs(如miR-431、miR-221和miR-222等)同样对骨骼肌的发育和稳态起着重要的调节作用^[12,13]。由此可见,miRNAs之间可以相互合作,共同参与对某一信号通路的调控,从而增强miRNAs的调控能力。这些miRNAs又受血清反应因子(serum response factor, SRF)、肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor-2, MEF2)和肌肉生成抑制素(myostatin, MSTN)等肌源性因子的调控,从而控制肌卫星细胞增殖和分化,影响肌肉的发育和肌细胞生成^[14]。

2 miRNA与衰老性肌萎缩症

最近研究显示,在骨骼肌疾病中普遍存在miRNAs的表达异常。其中,miR-146b、miR-221、miR-155、miR-214和miR-222在原发性肌肉疾病(例如杜氏肌营养不良、贝克尔肌营养不良和面部肩胛骨肌营养不良等)中均呈现不同程度的表达差异,提示miRNAs可能参与原发性肌肉疾病的共同发病机制^[13]。同时,衰老引起的骨骼肌疾病中也同样存在miRNAs的表达差异。Drummond等研究显示,老年受试者骨骼肌miR-1、miR-133a表达水平明显高于普通年轻受试者^[15]。Drummond等通过采用微阵列和测序平台技术对年轻和老年受试者的骨骼肌进行检测,发现与年轻受试者相比,老年受试者骨骼肌中部分miRNAs表达差异明显,let-7a、let-b、let-e、let-f、miR-25、miR-98、miR-195和miR-126表达上调;而miR-22、miR-24、miR-27a、miR-27b、miR-30d、miR-223和miR-378表达下调^[16]。同样,Hu等发现老年小鼠骨骼肌miR-29表达明显高于年轻小鼠,若将miR-29导入年轻小鼠的骨骼肌后,则可抑制肌细胞的增生,增强细胞周期阻滞蛋白表达,加速其衰老^[17]。与上述动物研究结果相似,Cardinali等研究显示,miR-698、miR-468、miR-206表达与年龄增长之间呈正相关性;miR-434、miR-455、miR-382、miR-181a、miR-221表达则与年龄增长之间呈负相关性^[18]。以上这些研究结果提示,在衰老状态下,miRNA可通过多条信号通路调控细胞衰老,从而影响骨骼肌稳态。

3 miRNA参与衰老性肌萎缩症可能机制

衰老是一个复杂的多因素生理过程,随着年龄增长,激素水平下降、慢性炎症加剧、细胞氧化损伤、线粒体功能障碍以及肌肉蛋白质净合成减少等是导致衰老肌萎缩症发生的重要诱导因素^[19]。此外,衰老相关基因表达的改变与肌萎缩紧密相关,伴随其发生、发展全过程。miRNA作为衰老性肌萎缩症的关键调控因子,广泛参与骨骼肌细胞代谢平衡,影响着衰老相关的骨骼肌质量、组成和功能变化。

3.1 miRNA调控骨骼肌蛋白质合成

在骨骼肌中,磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt/PKB)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是促进蛋白质合成的主要通路^[20]。越来越多的研究证实,PI3K/

Akt/mTOR 通路也受到多种 miRNAs 正向和负向的精细调控^[21]。随着机体的衰老, miRNA 的表达发生改变, 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 表达水平降低, PI3K/Akt/mTOR 信号通路的信号传导受限, 影响骨骼肌细胞内环境的稳态及蛋白合成。研究显示, miR-1、miR-133a 和 miR-199a 可靶向抑制 IGF-1/PI3K/Akt 通路中的 IGF-1 和 IGF-1R 的表达, 降低其蛋白质合成速率^[22]。老年人骨骼肌的 pri-miR-1 和 pri-miR-133a 表达水平平均高于正常青年人^[15]。同样, miR-199a 表达增多会阻断 C2C12 成肌细胞分化, 抑制 IGF-1/Akt/mTOR 信号通路, 影响肌细胞蛋白合成^[23]。此外有研究表明, miR-99a/b、miR-7 和 miR-101 表达的上调可直接抑制 mTOR 的转录, 而 miR-100 过表达可靶向 Akt/mTOR 信号通路, 最终影响 mTORC1 蛋白翻译, 从而抑制骨骼肌蛋白合成能力^[24]; 然而, miR-221 和 miR-222 可下调 IGF-1 的负调节因子张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN) 表达, 从而正向激活 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 通路, 促进骨骼肌蛋白合成效应^[25]。以上研究表明, 不同的 miRNA 可通过正负调控机制作用于 IGF-1/PI3K/Akt 通路, 影响或改善蛋白质合成, 从而影响骨骼肌肥大。

3.2 miRNA调控骨骼肌蛋白质降解

目前认为, 泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 是调节蛋白质降解和维持蛋白质稳态的重要途径。泛素蛋白连接酶 E3 是 UPS 重要组成部分, 其中肌肉环指蛋白 1 (muscle specific ring finger protein 1, MuRF-1) 和肌肉萎缩盒 F 蛋白 (muscle atrophy F-box protein, MAFbx/atrogin-1) 是两种肌肉特异性泛素蛋白连接酶^[26]。在衰老性肌萎缩中, MuRF1 和 atrogin-1 在骨骼肌中表达显著上调, 而抑制 atrogin-1 和 MuRF-1 表达可有效延缓肌肉萎缩进程^[20]。Hudson 等研究显示, miR-23a 过表达能够抑制 atrogin-1 和 MuRF-1 蛋白翻译, 降低 UPS 活性, 减少蛋白质降解, 从而起到延缓肌肉丢失的作用^[27]。

除了调控蛋白合成, PI3K/Akt/mTOR 通路还可作用于下游叉头转录因子 (Forkhead box protein O, FoxO), 激活 UPS 系统及 MuRF-1 和 atrogin-1 表达, 从而调控蛋白质分解代谢^[28]。FoxO 作为重要的转录因子, 在肌肉卫星细胞激活和骨骼肌生长方面起着重要的调节作用。Small 等研究显示, miR-486

过表达可通过下调 PI3K 的上游分子 PTEN, 抑制 FoxO1a 蛋白的翻译, 从而降低 atrogin-1 和 MuRF-1 转录, 减轻肌肉蛋白质分解^[29]。此外, Nakasa 等研究显示, 在大鼠骨骼肌损伤模型中局部肌肉外源性注射 miR-1、miR-133 与 miR-206 混合物可上调 MyoD、MyoG 和 Pax7 的表达, 促进肌卫星细胞增殖和分化, 从而延缓骨骼肌萎缩发生^[30]。研究显示, 随着年龄增加, miR-206 可促进骨骼肌 MyoD 表达的上调, 而 atrogin-1 的上调能促进 MyoD 降解^[31]。以上研究提示, 机体可能存在 miR-206/MyoD/atrogin-1 信号通路来调控衰老骨骼肌生长, 目前这个猜想还需要更多实验研究来验证。

3.3 miRNA调控骨骼肌炎症因子

随着衰老骨骼肌稳态被破坏, 炎症标志物肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1) 和 IL-6 的分泌增多, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量激增, 激活核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 表达, 导致细胞凋亡和氧化损伤累积, 促使 UPS 激活, 加速骨骼肌丢失^[28, 32]。此外, miRNA 表达谱分析结果表明 miRNA 是促炎细胞因子和骨骼肌功能的关键调控因子, 例如肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 是肌肉萎缩过程中的重要促炎细胞因子^[33], 该因子可下调 C2C12 细胞肌小管中 miR-1、miR-133a/b 表达, 阻断骨骼肌细胞分化, 加速炎症性肌病的萎缩^[34]。

Mercken 等的 RNA 测序研究结果显示, 与年轻恒河猴相比, 年老恒河猴骨骼肌中 miRNAs 表达具有差异, 其中 miR-181a 和 miR-181b 表达水平显著下调^[35]。已有研究表明, miR-181a 可作为 TNF- α 、IL-6、IL-1 和 IL-8 等促炎细胞因子的靶点, 其表达下调可能导致衰老相关骨骼肌促炎细胞因子表达增加^[36]。同样, miR-143 表达下调可导致下游靶基因胰岛素生长因子结合蛋白 5 (insulin like growth factor binding protein-5, Igfbp5) 表达上调, 从而促进炎症因子 IL-6 表达, 加速肌肉卫星细胞衰老^[37]。以上这些研究表明, miRNA 可能参与肌肉萎缩炎症的发生。然而, 也有研究表明 miR-155 具有抗炎作用和调节免疫功能^[38], 提示 miRNAs 也可能参与减轻炎症水平的代偿机制, 而这种补偿机制是否有益, 还有待进一步研究。

3.4 miRNA调控骨骼肌线粒体功能

衰老伴随着细胞内氧化应激水平上升, ROS 产

生增多。ROS 一方面可以抑制肌卫星细胞功能, 活化 UPS, 上调下游 atrogin-1 和 MuRF-1 的表达水平, 导致骨骼肌萎缩; 另一方面引发线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 氧化损伤, 导致线粒体功能障碍, 继而引发骨骼肌功能紊乱, 诱导衰老肌细胞死亡^[39]。线粒体自由基衰老理论 (mitochondrial free radical theory of aging, MFRTA) 认为 ROS 产生增多可促进 mtDNA 氧化损伤, 进而引起线粒体功能障碍, 而这是导致机体衰老的核心机制^[40]。ROS 与衰老骨骼肌中的氧化应激密切相关, 严重的氧化损伤可降低肌细胞内 Ca^{2+} 释放和重新摄取效率, 骨骼肌兴奋-收缩耦联能力下降, 还可加速衰老机体去神经改变, 促使骨骼肌功能紊乱, 肌细胞死亡, 从而导致衰老性肌萎缩症的发生^[19, 41]。

研究表明, miRNA 能够调节线粒体代谢、形态和生物发生, 线粒体 miRNA 通过靶向调控线粒体基因组编码基因, 影响线粒体氧化呼吸链及生物氧化, 从而调控机体正常发育^[42]; 而发生多种肌肉疾病时, 调控线粒体生物发生的 miRNAs 表达失调^[43], 提示 miRNA 可能在线粒体功能障碍中扮演着重要角色。目前对于 miRNA 在骨骼肌线粒体功能障碍中的作用研究主要集中在过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 上。PGC-1 α 作为线粒体能量代谢和线粒体生物发生的主要调节因子, 其过表达可抑制 FoxO3 介导的 UPS 过度激活, 从而减少 MuRF-1 和 atrogin-1 降解, 预防衰老骨骼肌质量丢失^[44, 45]。Soares 等在多种肌肉萎缩模型中发现 miR-21 和 miR-206 表达量均显著下调^[46]。miR-21 和 miR-206 可以通过靶向转录因子 YY1 (Yin-Yang 1) 抑制 PGC-1 α 表达, 降低骨骼肌线粒体生物合成^[46]。同时, 衰老导致 miR-696 与 miR-133a 表达上调, 可降低脂肪酸氧化和 mtDNA 水平, 造成 IIa 肌纤维的丢失和线粒体电子传递链机能下降, 还能降低 PGC-1 α 和转录因子 NRF1 (nuclear respiratory factor 1) 的活性, 导致线粒体质量和运动耐力下降, 骨骼肌线粒体稳态受损, 表现出与年龄相关的肌萎缩相似症状^[47]。

4 miRNA参与不同运动方式改善衰老性肌萎缩症的作用机制

近年来基础和临床研究表明, 运动干预可作为预防和治疗衰老性肌萎缩症的有效手段^[48]。抗阻运

动可以有效激活卫星细胞和促进肌肉蛋白质合成, 有氧运动可显著提高线粒体功能和有氧能力。这两种运动可有效改善骨骼肌的能量代谢能力, 提高肌肉力量和耐力, 从而有助于延缓衰老性肌萎缩症的进展^[49]。

如前面所述, miRNA 的失调可能导致骨骼肌疾病。运动作为基因表达的有效激活剂, 可增强运动诱导的适应性变化, 调控骨骼肌内 miRNA 表达。同时, 不同的运动形式可引起骨骼肌中不同的基因表达模式和信号通路激活, 改变骨骼肌中 miRNA 表达, 从而产生不同程度机械和生理效应^[50, 51]。因此, 进一步探讨不同运动方式下 miRNA 在衰老性肌萎缩中的作用及其机制, 有利于优化其治疗方案的选择。

4.1 抗阻运动改善衰老性肌萎缩症作用的miRNA机制

抗阻运动可以增强机体力量及运动能力, 并且有效提高肌肉质量, 从而减少由衰老肌肉萎缩引起的跌倒等不良事件的发生概率^[52]。抗阻运动通常具有高强度和持续时间短的特点, 能够有效激活卫星细胞, 促进收缩蛋白和结构蛋白的合成, 从而不同程度地诱导骨骼肌肥大, 是提高骨骼肌质量和防治肌萎缩症的最佳推荐方法^[53]。

此外, 抗阻运动被证实可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进肌肉蛋白质合成, 提高骨骼肌质量和功能。研究显示, 8 周渐进抗阻下肢力量训练后骨骼肌中 SRF、IGF-1 mRNA 水平上调^[54]。而 IGF-1 作为 miR-1 的靶基因和 miR-1 之间可相互调节, 在 C2C12 细胞中肌小管 miR-1 表达增加会下调 IGF-1 表达, 而抑制 IGF-1 信号通路则下调 miR-1 表达; IGF-1 可通过激活 Akt 抑制 FoxO3a, 从而引起 C2C12 细胞的肌小管肥大^[55]。人体实验结果显示, 年轻男性单次常规抗阻力量器械训练会引起骨骼肌中 miR-1 表达水平显著下降; miR-1 可直接靶向抑制 IGF-1/Akt 信号通路, 导致骨骼肌蛋白合成增加, 肌纤维横截面积增大^[56]。另外, 有研究表明, miR-1 和 IGF-1 通过相互调控来共同调节骨骼肌生长, 抗阻运动能激活 IGF-1/Akt/FoxO 信号通路, 下调 miR-1 表达水平, 从而抑制肌肉蛋白降解^[57]。同时, miRNA 对抗阻运动的应答也有相似的规律, 例如 Davidsen 等研究显示, 每周 5 次、持续 12 周的循环下肢负重抗阻训练后骨骼肌 miR-29a 和 miR-26a 表达降低, miR-378 和 miR-451 表达上升, GO 和 pathway 分析结果显示 miRNAs 参与激活 mTOR

信号通路,促进骨骼肌蛋白合成,具体机制仍待进一步研究^[58]。

另一方面,抗阻运动可提高衰老骨骼肌卫星细胞激活、增殖和分化能力,增加其细胞数量^[59]。Davidsen等研究证实,miR-378表达水平与循环下肢负重抗阻训练提高骨骼肌质量成线性关系,miR-378的稳定表达对于维持肌肉质量的增加起着重要作用^[58];Gagan等的体外实验结果显示,miR-378通过靶向负调控抑制因子(myogenic repressor, MyoR),激活MyoD表达,促进成肌细胞分化^[60]。Drummond等在青年和老年人进行70%的1 RM (one-repetition maximum)强度负荷的腿部伸展肌力量训练后进行肌肉组织活检,发现miR-1和miR-133a的表达水平下降,而miR-206表达水平在运动后上调^[15]。在调控成肌细胞增殖和分化过程中,miR-133通过抑制肌肉分化的必要调节器——SRF促进成肌细胞的增殖^[61];miR-1和miR-206可以诱导MEF2的表达,促进肌原细胞分化,也可直接刺激骨骼肌卫星细胞增殖、分化形成新生肌纤维,从而有效遏制骨骼肌萎缩进展^[62]。上述研究提示,抗阻运动可通过介导miRNA来调控骨骼肌蛋白质合成与肌细胞的生成,从而促进骨骼肌肥大,延缓衰老相关的肌肉萎缩。

4.2 有氧运动改善衰老性肌萎缩症作用的miRNA机制

与抗阻运动有效促进骨骼肌蛋白质合成,增加骨骼肌质量不同,有氧运动主要通过多种信号通路来提高骨骼肌线粒体生物合成和能量代谢,增强骨骼肌有氧工作能力^[53]。随着年龄的增长,骨骼肌中线粒体的数量下降,导致机体有氧运动能力下降。而定期规律性有氧运动被证实可上调老年小鼠骨骼肌中PGC-1 α 表达水平,提高老年小鼠平衡和协调能力,从而减轻肌萎缩带来的不良影响^[44]。PGC-1 α 作为有氧运动适应的关键调节中枢,可刺激线粒体生物发生及加速胞内线粒体转化,提高氧化应激抵抗,改善肌肉耐力和线粒体重塑^[44]。

同时,许多文献报道了有氧运动后miRNA水平的变化情况,提示miRNA在有氧运动引起的代谢适应中发挥重要作用。Safdar等研究显示,经过90 min急性跑台运动干预后,小鼠股直肌miR-181和miR-107表达水平上调,而miR-23表达水平的降低与PGC-1 α 水平的升高之间有相关性^[63]。Aoi等研究显示,持续4周、每天60 min渐进负荷的跑台运动使小鼠腓肠肌中的miR-21表达上调,而miR-696、miR-709和miR-720表达下调,其中,只

有miR-696表达水平的下降与PGC-1 α 蛋白表达水平呈负相关^[64]。此外,急性耐力游泳运动可降低小鼠腓肠肌中miR-494表达水平,促使调控线粒体生物发生的两个调控因子线粒体转录因子A(transcription factor A, mitochondrial, Tfam)和叉头转录因子j3(Forkhead box protein j3, Foxj3)表达上调,从而改善线粒体生物合成,增加线粒体数量^[66]。Pasiakos等在人体实验中发现,急性60 min自行车运动后,青年男性股外侧肌中miR-1、miR-133表达水平上调;而经过12周的连续自行车训练以后,miR-1、miR-133a/b和miR-206的表达水平均显著下降^[67]。同样,Keller等发现经过6周的单车锻炼后,受试者骨骼肌中miR-1、miR-133、miR-101和miR-455表达水平均降低,并且耐力运动能力得到有效提高^[68]。以上研究表明miRNA表达水平与运动状态密切相关,不过miRNA在衰老肌萎缩中的作用及机制,仍需要更多动物及人体实验模型来支持和验证。

5 循环miRNA在运动改善衰老性肌萎缩症中的作用机制

研究显示,miRNA可以稳定释放到循环系统中,成为循环miRNA(circulating microRNA, c-miRNA),其对于运动刺激具有高度敏感性和特异性^[69]。运动可改变c-miRNA水平,可能是来源于主动肌囊泡中miRNA的释放,从而作为一种旁分泌因子来影响其他组织器官^[70]。在运动性适应的不同状态下,c-miRNA表达会发生特异性改变,并与适应效果密切相关^[71],因此有些学者认为c-miRNA可以作为提示组织之间的相互作用及适应性变化的关键因子^[72]。此外,衰老骨骼肌由于萎缩和脂肪组织丰富导致样本量稀少且提取困难,而c-miRNA可参与全身细胞和组织之间交流,同时在体液中容易提取且稳定性高,可作为衰老相关骨骼肌疾病诊断和治疗的生物标志物^[73]。

miRNA与c-miRNA在表达种类和水平上密切相关,c-miRNA可作为反映miRNA调控作用的生物标记^[74]。Aoi等研究显示,急性或4周60 min的70%VO₂max强度骑自行车训练均可降低c-miR-486表达水平,并通过下调PTEN表达水平来减少FoxO1蛋白的翻译,从而降低骨骼肌降解,改善骨骼肌蛋白质代谢平衡^[75]。Margolis等研究显示,长期规律参与下肢推举抗阻训练的老年受试者与年轻受试者c-miR-19a、c-miR-19b、c-miR-20a、c-miR-

26b、c-miR-143 和 c-miR-195 表达水平降低, 磷酸化 Akt 表达水平上调, 提示抗阻运动可通过影响血清中 c-miRNA 动态变化与 Akt 信号通路来增强骨骼肌内的蛋白合成反应^[76]。上述研究表明, c-miRNA 可通过运动参与细胞间通讯和调控基因表达谱, 从而促进骨骼肌代谢; 另一方面, c-miRNA 作为无创标记, 可有效反映运动干预后骨骼肌分子适应性改变^[21]。然而, 由于目前对 c-miRNA 研究还相对较少, 其具体作用机制, 以及其在衰老性相关的肌肉萎缩治疗中的应用, 还有待更多研究。

6 结论

综上所述, miRNA 可通过对肌萎缩关键基因转录后或翻译水平的调节延缓肌萎缩进展 (图 1), 不同运动方式刺激可诱导 miRNA 不同的基因表达模

式和信号通路激活, 引起不同程度机械刺激和代谢应激改变, 改善骨骼肌稳态 (图 2)。在衰老和不同疾病状态下, miRNA 表达存在差异性。不过, 不同肌萎缩模型中 miRNA 表达谱之间的重叠水平非常低, 这是否归因于使用的实验模型的局限性, 还是在不同疾病和模型生物体中 miRNA 的差异表达确实存在很少的重叠, 目前还不得而知, 还有待未来进一步的研究探索。

未来 miRNA 研究可以从以下方面展开。(1) 在衰老性肌萎缩症中可观察到 miRNA 和相关蛋白的差异性变化。miRNA 是否可以成为新的治疗靶点或诊断标志物? (2) 从 miRNA 角度去探究什么方式的运动及强度最为有效, 为优化衰老性肌萎缩症的运动康复治疗提供新的理论依据。(3) 运动可以调控 miRNA 表达, 参与骨骼肌细胞代谢通路, 明确

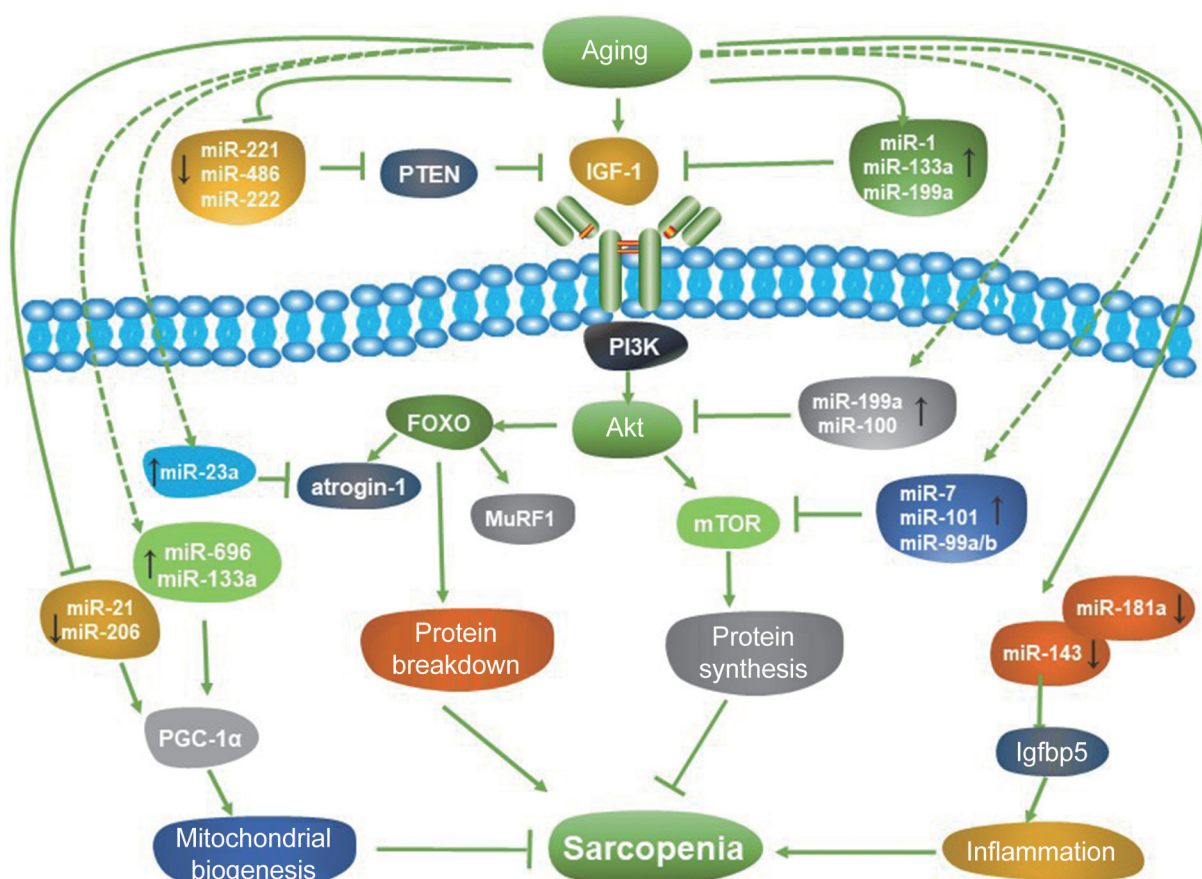


图 1. miRNA对衰老性肌萎缩症的作用机制概述

Fig. 1. Overview of the underlying mechanisms of miRNA's effects on sarcopenia. ↑: up-regulation; ↓: down-regulation; Igfbp5: insulin like growth factor binding protein-5; PTEN: phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten; FoxO: Forkhead box protein O; MuRF-1: muscle specific ring finger protein 1; atrogen-1: muscle atrophy F-box protein; PGC-1α: peroxisome proliferators-activated receptor-γ coactivator-1α; IGF-1: insulin-like growth factor 1; PI3K: phosphatidylinositol 3 kinase; Akt: protein kinase B; mTOR: mammalian target of rapamycin.

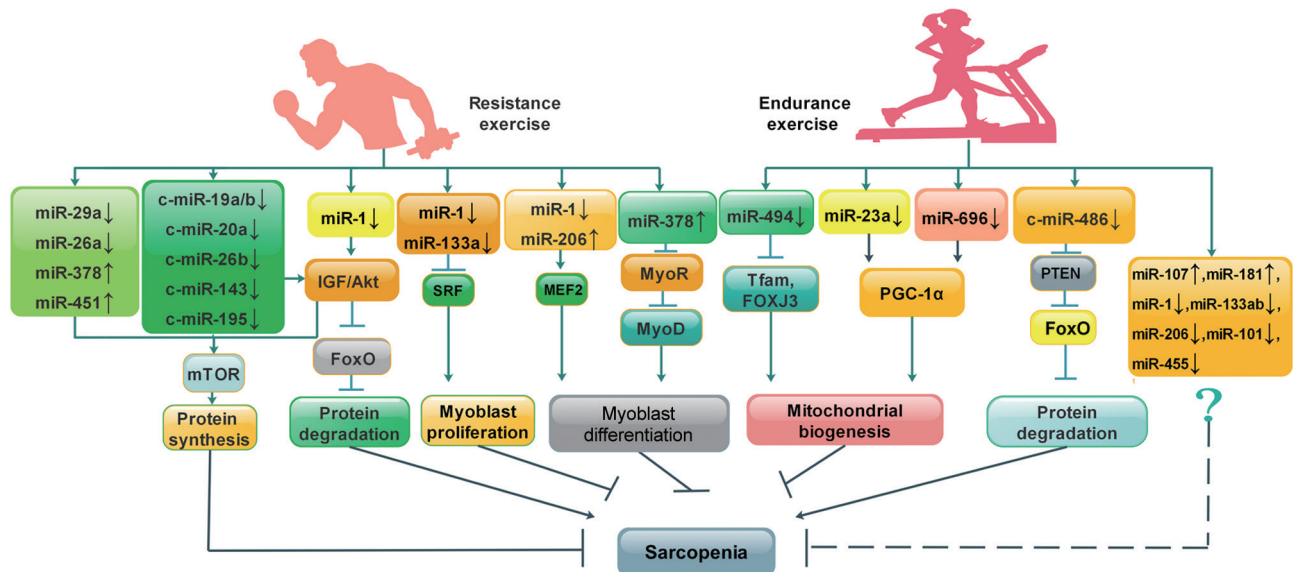


图 2. 阻抗和有氧运动改善衰老性肌萎缩症作用的miRNA机制

Fig. 2. miRNA mechanism in the improving effects of resistance and endurance exercises on sarcopenia. ↑: up-regulation; ↓: down-regulation; IGF-1: insulin-like growth factor-1; Akt: protein kinase B; PGC-1α: peroxisome proliferators-activated receptor-γ coactivator-1α; Tfam: transcription factor A, mitochondrial; FoxO: Forkhead box protein O; Foxj3: Forkhead box protein j3; PTEN: phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten; mTOR: mammalian target of rapamycin.

运动时 miRNA 在衰老性肌萎缩症中的分子作用机制, 有利于开发新颖有效的营养补充剂、药物及靶向治疗, 可为其预防或治疗提供有效和非侵入性的方法和思路。

参考文献

- Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Tocchetti CG. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016; 85: 1–8.
- Fan J, Kou X, Jia S, Yang X, Yang Y, Chen N. Autophagy as a potential target for sarcopenia. *J Cell Physiol* 2016; 231(7): 1450–1459.
- Zhang S, Chen N. Regulatory role of microRNAs in muscle atrophy during exercise intervention. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2): 405.
- Sannicandro AJ, Soriano-Aroquia A, Goljanek-Whysall K. Micro(RNA)-managing muscle wasting. *J Appl Physiol* (1985) 2019; 127(2): 619–632.
- Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, Broccatelli M, Saveria G, D'Elia M, Pahor M, Bernabei R, Landi F. Physical activity and exercise as countermeasures to physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29(1): 35–42.
- Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical pathways of sarcopenia and their modulation by physical exercise: A narrative review. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 167.
- He Q (贺强), Ding SZ. Role of microRNA in exercise-induced adaptation. *J Shenyang Sport Univ* (沈阳体育学院学报) 2015; 34(3): 89–94 (in Chinese with English abstract).
- Goljanek-Whysall K, Iwanejko LA, Vasilaki A, Pekovic-Vaughan V, McDonagh B. Ageing in relation to skeletal muscle dysfunction: redox homeostasis to regulation of gene expression. *Mamm Genome* 2016; 27(7–8): 341–357.
- O'Rourke JR, Georges SA, Seay HR, Tapscott SJ, McManus MT, Goldhamer DJ, Swanson MS, Harfe BD. Essential role for Dicer during skeletal muscle development. *Dev Biol* 2007; 311(2): 359–368.
- Kusakabe R, Inoue K. Developmental regulation and evolution of muscle-specific microRNAs. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 47–48: 9–16.
- Liu HW (刘洪文), Yu BF, Li ZP, Xu J. Research progress on the relationship between muscle-specific microRNA and pathogenesis of sarcopenia. *Med Innovation Chin* (中国医学创新) 2018; 15(23): 138–141 (in Chinese with English abstract).
- Lee KP, Shin YJ, Panda AC, Abdelmohsen K, Kim JY, Lee SM, Bahn YJ, Choi JY, Kwon ES, Baek SJ, Kim SY, Gorospe M, Kwon KS. miR-431 promotes differentiation and regeneration of old skeletal muscle by targeting Smad4.

- Genes Dev 2015; 29(15): 1605–1617.
- 13 Eisenberg I, Eran A, Nishino I, Moggi M, Lamperti C, Amato AA, Lidov HG, Kang PB, North KN, Mitrani-Rosenbaum S, Flanigan KM, Neely LA, Whitney D, Beggs AH, Kohane IS, Kunkel LM. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(43): 17016–17021.
 - 14 Zhao Y, Chen M, Lian D, Li Y, Li Y, Wang J, Deng S, Yu K, Lian Z. Non-coding RNA regulates the myogenesis of skeletal muscle satellite cells, injury repair and diseases. *Cells* 2019; 8(9): 988.
 - 15 Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA, Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(6): E1333–E1340.
 - 16 Drummond MJ, McCarthy JJ, Sinha M, Spratt HM, Volpi E, Esser KA, Rasmussen BB. Aging and microRNA expression in human skeletal muscle: a microarray and bioinformatics analysis. *Physiol Genomics* 2011; 43(10): 595–603.
 - 17 Hu Z, Klein JD, Mitch WE, Zhang L, Martinez I, Wang XH. MicroRNA-29 induces cellular senescence in aging muscle through multiple signaling pathways. *Aging (Albany NY)* 2014; 6(3): 160–175.
 - 18 Cardinali B, Castellani L, Fasanaro P, Basso A, Alema S, Martelli F, Falcone G. MicroRNA-221 and microRNA-222 modulate differentiation and maturation of skeletal muscle cells. *PLoS One* 2009; 4(10): e7607.
 - 19 Zhou YZ (周永战), Chen PJ, Xiao WH. Mechanism of the occurrence of sarcopenia in the elderly. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2018; 70(4): 445–454 (in Chinese with English abstract).
 - 20 Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Molecular mechanism of sarcopenia and cachexia: recent research advances. *Pflugers Arch* 2017; 469(5–6): 573–591.
 - 21 Domanska-Senderowska D, Laguet MN, Jegier A, Cieszczyk P, September AV, Brzezianska-Lasota E. MicroRNA profile and adaptive response to exercise training: A review. *Int J Sports Med* 2019; 40(4): 227–235.
 - 22 Hua Y, Zhang Y, Ren J. IGF-1 deficiency resists cardiac hypertrophy and myocardial contractile dysfunction: role of microRNA-1 and microRNA-133a. *J Cell Mol Med* 2012; 16(1): 83–95.
 - 23 Jia L, Li YF, Wu GF, Song ZY, Lu HZ, Song CC, Zhang QL, Zhu JY, Yang GS, Shi XE. MiRNA-199a-3p regulates C2C12 myoblast differentiation through IGF-1/AKT/mTOR signal pathway. *Int J Mol Sci* 2013; 15(1): 296–308.
 - 24 Jin Y, Tymen SD, Chen D, Fang ZJ, Zhao Y, Dragas D, Dai Y, Marucha PT, Zhou X. MicroRNA-99 family targets AKT/mTOR signaling pathway in dermal wound healing. *PLoS One* 2013; 8(5): e64434.
 - 25 Chun-Zhi Z, Lei H, An-Ling Z, Yan-Chao F, Xiao Y, Guang-Xiu W, Zhi-Fan J, Pei-Yu P, Qing-Yu Z, Chun-Sheng K. MicroRNA-221 and microRNA-222 regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN. *BMC Cancer* 2010; 10: 367.
 - 26 Bilodeau PA, Coyne ES, Wing SS. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 311(3): C392–C403.
 - 27 Hudson MB, Woodworth-Hobbs ME, Zheng B, Rahnert JA, Blount MA, Gooch JL, Searles CD, Price SR. miR-23a is decreased during muscle atrophy by a mechanism that includes calcineurin signaling and exosome-mediated export. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306(6): C551–C558.
 - 28 Xia Z, Cholewa J, Zhao Y, Shang HY, Yang YQ, Araujo Pessoa K, Su QS, Lima-Soares F, Zanchi NE. Targeting inflammation and downstream protein metabolism in sarcopenia: A brief up-dated description of concurrent exercise and leucine-based multimodal intervention. *Front Physiol* 2017; 8: 434.
 - 29 Small EM, O'Rourke JR, Moresi V, Sutherland LB, McAnally J, Gerard RD, Richardson JA, Olson EN. Regulation of PI3-kinase/Akt signaling by muscle-enriched microRNA-486. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(9): 4218–4223.
 - 30 Nakasa T, Ishikawa M, Shi M, Shibuya H, Adachi N, Ochi M. Acceleration of muscle regeneration by local injection of muscle-specific microRNAs in rat skeletal muscle injury model. *J Cell Mol Med* 2010; 14(10): 2495–2505.
 - 31 Lagirand-Cantaloube J, Cornille K, Csibi A, Battonnet-Pichon S, Leibovitch MP, Leibovitch SA. Inhibition of atrogen-1/MAFbx mediated MyoD proteolysis prevents skeletal muscle atrophy *in vivo*. *PLoS One* 2009; 4(3): e4973.
 - 32 Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(10): 2288–2301.
 - 33 Yadava RS, Foff EP, Yu Q, Gladman JT, Kim YK, Bhatt KS, Thornton CA, Zheng TS, Mahadevan MS. TWEAK/Fn14, a pathway and novel therapeutic target in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* 2015; 24(7): 2035–2048.
 - 34 Georgantas RW, Streicher K, Greenberg SA, Greenlees LM, Zhu W, Brohawn PZ, Higgs BW, Czapiga M, Morehouse CA, Amato A, Richman L, Jallal B, Yao Y, Ranade K. Inhibition of myogenic microRNAs 1, 133, and 206 by inflammatory cytokines links inflammation and muscle degeneration in adult inflammatory myopathies. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(4): 1022–1033.
 - 35 Mercken EM, Majounie E, Ding J, Guo R, Kim J, Bernier M,

- Mattison J, Cookson MR, Gorospe M, de Cabo R, Abdelmohsen K. Age-associated miRNA alterations in skeletal muscle from rhesus monkeys reversed by caloric restriction. *Aging (Albany NY)* 2013; 5(9): 692–703.
- 36 Weidong X, Zhongxin L, Mengnan L, Naihan X, Yaou Z. miR-181a and inflammation: miRNA homeostasis response to inflammatory stimuli *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430(2): 647–652.
- 37 Soriano-Aroquia A, McCormick R, Molloy AP, McArdle A, Goljanek-Whysall K. Age-related changes in miR-143–3p:Igfbp5 interactions affect muscle regeneration. *Aging Cell* 2016; 15(2): 361–369.
- 38 Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, Barras E, Reith W, Santos MA, Pierre P. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(8): 2735–2740.
- 39 Pomatto LCD, Davies KJA. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med* 2018; 124: 420–430.
- 40 Picca A, Calvani R, Leeuwenburgh C, Coelho-Junior HJ, Bernabei R, Landi F, Marzetti E. Targeting mitochondrial quality control for treating sarcopenia: lessons from physical exercise. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23(2): 153–160.
- 41 Herbst A, Wanagat J, Cheema N, Widjaja K, McKenzie D, Aiken JM. Latent mitochondrial DNA deletion mutations drive muscle fiber loss at old age. *Aging Cell* 2016; 15(6): 1132–1139.
- 42 Wang YF (王艺霏), Ao X, Liu Y, Wang JX. Mitochondrial miRNAs and their biological functions. *Chin J Cell Biol (中国细胞生物学学报)* 2018; 40(7): 1247–1252 (in Chinese with English abstract).
- 43 Shinde S, Bhadra U. A complex genome-microRNA interplay in human mitochondria. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 206382.
- 44 Gill JF, Santos G, Schnyder S, Handschin C. PGC-1 α affects aging-related changes in muscle and motor function by modulating specific exercise-mediated changes in old mice. *Aging Cell* 2018; 17(1): e12697.
- 45 Brault JJ, Jespersen JG, Goldberg AL. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α or 1 β overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin ligases, and disuse atrophy. *J Biol Chem* 2010; 285(25): 19460–19471.
- 46 Soares RJ, Cagnin S, Chemello F, Silvestrin M, Musaro A, De Pitta C, Lanfranchi G, Sandri M. Involvement of microRNAs in the regulation of muscle wasting during catabolic conditions. *J Biol Chem* 2014; 289(32): 21909–21925.
- 47 Cheng CS, Ran L, Bursac N, Kraus WE, Truskey GA. Cell density and joint microRNA-133a and microRNA-696 inhibition enhance differentiation and contractile function of engineered human skeletal muscle tissues. *Tissue Eng Part A* 2016; 22(7–8): 573–583.
- 48 Sun JQ (孙建琴), Zhang J, Chang CQ, Zhu HL, Huang CY, Cao WX, Jiang YG, He GS, Mo BS. Chinese expert consensus on nutrition and exercise intervention in muscle attenuation syndrome (excerpt). *Acta Nut Sin (营养学报)* 2015; (4): 320–324 (in Chinese).
- 49 Sgrò P, Sansone M, Sansone A, Sabatini S, Borriore P, Romanelli F, Di Luigi L. Physical exercise, nutrition and hormones: three pillars to fight sarcopenia. *Aging Male* 2019; 22(2): 75–88.
- 50 Clauss S, Wakili R, Hildebrand B, Kaab S, Hoster E, Klier I, Martens E, Hanley A, Hanssen H, Halle M, Nickel T. MicroRNAs as biomarkers for acute atrial remodeling in marathon runners (The miRathon Study--A Sub-Study of the Munich Marathon Study). *PLoS One* 2016; 11(2): e0148599.
- 51 Cui S, Sun B, Yin X, Guo X, Chao D, Zhang C, Zhang CY, Chen X, Ma J. Time-course responses of circulating microRNAs to three resistance training protocols in healthy young men. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2203.
- 52 Szulc P, Feyt C, Chapurlat R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture-the STRAMBO study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7(3): 299–311.
- 53 Zhao YJ (赵永军), Dai YZ, Chen CZ, He YX, Lu J. The alteration of autophagy-related gene in gastrocnemius muscle of mice with sarcopenia after endurance exercise and resistance exercise. *Chin J Sports Med (中国运动医学杂志)* 2016; 35(05): 449–455 (in Chinese with English abstract).
- 54 Lamon S, Wallace MA, Leger B, Russell AP. Regulation of STARS and its downstream targets suggest a novel pathway involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J Physiol* 2009; 587(Pt 8): 1795–1803.
- 55 Elia L, Contu R, Quintavalle M, Varrone F, Chimenti C, Russo MA, Cimino V, De Marinis L, Frustaci A, Catalucci D, Condorelli G. Reciprocal regulation of microRNA-1 and insulin-like growth factor-1 signal transduction cascade in cardiac and skeletal muscle in physiological and pathological conditions. *Circulation* 2009; 120(23): 2377–2385.
- 56 Mueller M, Breil FA, Lurman G, Klossner S, Fluck M, Billeter R, Dapp C, Hoppeler H. Different molecular and structural adaptations with eccentric and conventional strength training in elderly men and women. *Gerontology* 2011; 57(6): 528–538.
- 57 Naseeb MA, Volpe SL. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. *Nutr Res* 2017; 40: 1–20.
- 58 Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, Tarnopolsky MA,

- Dela F, Helge JW, Timmons JA, Phillips SM. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110(2): 309–317.
- 59 Wall BT, Dirks ML, van Loon LJ. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev* 2013; 12(4): 898–906.
- 60 Gagan J, Dey BK, Layer R, Yan Z, Dutta A. MicroRNA-378 targets the myogenic repressor MyoR during myoblast differentiation. *J Biol Chem* 2011; 286(22): 19431–19438.
- 61 Redshaw Z, Sweetman D, Loughna PT. The effects of age upon the expression of three miRNAs in muscle stem cells isolated from two different porcine skeletal muscles. *Differentiation* 2014; 88(4–5): 117–123.
- 62 Carosio S, Berardinelli MG, Aucello M, Musaro A. Impact of ageing on muscle cell regeneration. *Ageing Res Rev* 2011; 10(1): 35–42.
- 63 Safdar A, Abadi A, Akhtar M, Hettinga BP, Tarnopolsky MA. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57BL/6J male mice. *PLoS One* 2009; 4(5): e5610.
- 64 Aoi W, Naito Y, Mizushima K, Takanami Y, Kawai Y, Ichikawa H, Yoshikawa T. The microRNA miR-696 regulates PGC-1 α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(4): E799–E806.
- 65 Sun Y, Cui D, Zhang Z, Zhang Q, Ji L, Ding S. Voluntary wheel exercise alters the levels of miR-494 and miR-696 in the skeletal muscle of C57BL/6 mice. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2016; 202: 16–22.
- 66 Yamamoto H, Morino K, Nishio Y, Ugi S, Yoshizaki T, Kashiwagi A, Maegawa H. MicroRNA-494 regulates mitochondrial biogenesis in skeletal muscle through mitochondrial transcription factor A and Forkhead box j3. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(12): E1419–E1427.
- 67 Pasiakos SM, McClung JP. miRNA analysis for the assessment of exercise and amino acid effects on human skeletal muscle. *Adv Nutr* 2013; 4(4): 412–417.
- 68 Keller P, Volvaard NB, Gustafsson T, Gallagher IJ, Sundberg CJ, Rankinen T, Britton SL, Bouchard C, Koch LG, Timmons JA. A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110(1): 46–59.
- 69 Sapp RM, Shill DD, Roth SM, Hagberg JM. Circulating microRNAs in acute and chronic exercise: more than mere biomarkers. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122(3): 702–717.
- 70 Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS One* 2012; 7(3): e30679.
- 71 Xu YY (许英樱), Duan LG, Xu S. Relationship of elite endurance phenotype of KDR gene polymorphism with exercise induced circulating microrna profile. *J Tianjin Univ Sport (天津体育学院学报)* 2015; 30(02): 121–126 (in Chinese with English abstract).
- 72 Bye A, Røsjø H, Aspenes ST, Condorelli G, Omland T, Wisløff U. Circulating microRNAs and aerobic fitness--the HUNT-Study. *PLoS One* 2013; 8(2): e57496.
- 73 Siracusa J, Koulmann N, Banzet S. Circulating myomiRs: a new class of biomarkers to monitor skeletal muscle in physiology and medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(1): 20–27.
- 74 Baggish AL, Hale A, Weiner RB, Lewis GD, Systrom D, Wang F, Wang TJ, Chan SY. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol* 2011; 589(Pt 16): 3983–3994.
- 75 Aoi W, Ichikawa H, Mune K, Tanimura Y, Mizushima K, Naito Y, Yoshikawa T. Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men. *Front Physiol* 2013; 4: 80.
- 76 Margolis LM, Lessard SJ, Ezzyat Y, Fielding RA, Rivas DA. Circulating microRNA are predictive of aging and acute adaptive response to resistance exercise in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72(10): 1319–1326.