

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01339

• 综述 •

MicroRNA 与肌肉萎缩

余日臻, 许静*

第二军医大学长海医院肾内科, 上海 200433

[摘要] MicroRNA(miRNA)在转录后水平参与多种基因的表达调控,在诸多生理活动与病理过程中发挥重要作用。越来越多的证据表明,肌肉萎缩类疾病涉及 miRNA 调控,是该类疾病潜在的诊断标记物和药物治疗靶点。本文就肌肉萎缩与 miRNA 相关研究进展作一综述,为肌肉疾病的预防和治疗提供理论依据。

[关键词] 微 RNAs; 萎缩性肌疾病; 发病机制; 治疗学

[中图分类号] R 685.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)12-1339-05

MicroRNA and muscle atrophy: recent progress

YU Ri-zhen, XU Jing*

Department of Nephrology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] MicroRNA (miRNA) is involved in the regulation of many genes at the post-transcriptional level and plays an important role in many physiological and pathological processes. More and more evidence suggests that muscle atrophy diseases are related to the regulation of miRNA, which indicating that miRNA may have a great potential to become biomarkers and drug targets for the treatment and diagnosis of the disease. This paper outlined the progress of miRNA in muscle atrophy, hoping to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of muscle diseases.

[Key words] microRNAs; atrophic muscular disorders; pathogenesis; therapeutics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(12):1339-1343]

MicroRNA(miRNA)是一类进化上高度保守的非编码 RNA,长约 17~22 个核苷酸(nt)。miRNA 的表达通过其启动子区调控,且单个 miRNA 可被多个转录因子调控。miRNA 在成熟过程中经历了多种形式,最初的是 pri-miRNA,由细胞核 DNA 转录,长度约 300~1 000 nt。在细胞核内, pri-miRNA 经裂解酶的作用,形成一种长度约 70~120 nt 的茎环结构,称为 pre-miRNA 即 miRNA 前体。pre-miRNA 继而被转运至胞质,进一步裂解为成熟 miRNA^[1]。经过 20 余年的研究与发展,miRNA 在调节基因表达方面的普遍性和重要性越来越明晰。诸多 miRNA 对肌细胞的生长代谢有显著影响,通过与 mRNA 的 3'末端非翻译区特异性结合,在转录后水平负性调控肌肉相关基因的表达,进而影响蛋白质的合成与降解,从而导致肌肉疾病^[2-6]。因此,以 miRNA 为靶点调控肌肉代谢,以此制成的药物

制剂可能为治疗肌肉代谢疾病提供新方法。

1 各类肌肉疾病与 miRNA

肌肉萎缩可分为原发性肌肉疾病、继发性肌肉疾病和老龄化肌肉衰减症。许多 miRNA 影响这些疾病与进程,从而导致肌肉萎缩。

1.1 原发性肌肉疾病 原发性肌肉疾病是指由肌肉病变直接引起的肌肉萎缩,如假肥大性肌营养不良(DMD)。研究发现,在 10 种人类主要的肌肉疾病(包括 DMD、Becker 型肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、肢带型肌营养不良症 2A 和 2B 型、三好氏肌肉病变、杆状体肌病、多发性肌炎、皮肌炎及包涵体肌炎)中,有 185 种 miRNA 的表达发生明显变化^[2]。其中有 5 种 miRNA(miR-146、miR-221、miR-155、miR-214 和 miR-222)在几乎所有疾病样本中表达,可能参与了这些疾病的共同发病机制的

[收稿日期] 2015-03-12 **[接受日期]** 2015-06-16

[基金项目] 国家自然科学基金(81470970)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81470970)。

[作者简介] 余日臻,硕士生。E-mail: elwing_yrz@126.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31161407, E-mail: xuj1010@126.com

调控^[2]。11种 miRNA 在 DMD 患者与 DMD 小鼠中的表达有变化,可分为3类:(1)再生 miRNA,包括 miR-31、miR-34c、miR-206、miR-335、miR-449 和 miR-494,其中 miR-206、miR-34c 与 miR-335 随着成肌细胞分化表达上调;(2)退行 miRNA,包括 miR-1、miR-29c 和 miR-135a,它们的表达下调;(3)炎症相关 miRNA,包括 miR-222 和 miR-223,它们在肌肉的受损部位表达,且与炎症细胞的浸润有一定的相关性^[3]。这些研究皆表明 miRNA 在病理生理学途径中起重要作用,可导致原发性肌肉萎缩。另有研究发现,在 DMD 患者中,miR-1、miR-133a、miR-133b 和 miR-206 的表达上调^[4],约为健康人群的 100 倍,可作为诊断 DMD 的血清标记物^[5]。

1.2 继发性肌肉疾病 继发性肌肉疾病由其他疾病所继发,包括糖尿病、慢性肾病(CKD)、癌症、心脏衰竭等。废用性肌肉萎缩亦属此类,如手术、制动或失重等因素所致的肌肉废用。

各疾病所致的继发性肌肉萎缩被诸实验室广泛研究。CKD 患者的死亡率与肌肉质量的丢失相关性显著^[6]。研究表明,CKD 小鼠的肌肉中,肌生成抑制转录因子 YingYang-1 表达增加。miR-29 有一段序列与 YingYang-1 的 mRNA 3'端非翻译区互补。故而 CKD 抑制了肌肉中的 miR-29,导致转录因子 YingYang-1 的高表达,从而抑制肌肉发育^[7]。此为 CKD 导致肌肉萎缩的可能机制。肌肉萎缩在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中提示预后不良。Donaldson 等^[8]对 31 例 COPD 患者与 14 例对照组行肺、股四头肌与日常活动的评估。经皮股四头肌活检发现 miR-1 的表达较对照组降低 2.5 倍,且 miR-1 的表达与吸烟史、肺功能、无脂肪质量指数和 1 型纤维百分比相关,miR-133 和 miR-206 与机体日常活动负相关。IGF-1 的 mRNA 水平在 COPD 患者中升高,且 miR-1 与 Akt 的磷酸化水平负相关。此外患者中另一 miR-1 的靶点 HDAC4 的含量增高,推测 miR-1、miR-133 与 miR-206 在 COPD 导致肌肉萎缩的发病机制中起关键作用。另有研究发现在 COPD 患者的股四头肌中,心肌素相关转录因子(SRF 的活化剂)和 miR-1(SRF 的靶点之一)的表达减少^[9]。故而 SRF/miR-1 轴可能是 COPD 相关肌肉萎缩的促进因素。高脂饮食诱导的胰岛素抵抗的 2 型糖尿病小鼠中,发现有 8 种 miRNA (miR-125a-3p、miR-144、miR-301a、miR-369-3p、miR-551b、miR-143、miR-106b、

miR-15b)表达上调,22 种 miRNA(miR-190、miR-99a、miR-133a、miR-133b、miR-10a、miR-152、miR-128、miR-206、miR-130a、miR-374、miR-208a、miR-199a-5p、miR-196a、miR-331-3p、miR-126-5p、miR-1、miR-10b、miR-378、miR-15a、miR-100、miR-24、miR-23b)表达下调,且 MAPK 信号通路在此过程中发挥作用^[10],表明 miRNA 与骨骼肌胰岛素抵抗有密切联系。

废用性肌肉萎缩在近年的研究中也得到一定的进展。航天飞行可影响到骨骼肌,包括萎缩以及快肌纤维的移位。对小鼠模拟航天飞行后,有 272 种 miRNA 的水平有变化。其中有些 miRNA 与肌肉生长相关,包括 PI3K 调节亚基 p85 α 、胰岛素反应底物 1、FoxO1 转录因子和 MAFbx/atrogen-1。肌肉生长抑制素的 miRNA 表达有增加的趋势,而肌肉生长抑制素抑制剂 FSTL3 水平呈下降趋势,miR-206 的水平明显下降^[11],以上皆导致了肌肉质量的丢失。此外,卧床休息能使骨骼肌中 miR-1 和 miR-133a 的量降低约 10%^[12]。另外,miR-206 在肌萎缩侧索硬化(ALS)中起到关键作用,可延缓 ALS 的进展,促进神经肌肉突触的代偿再生^[13]。各种继发性肌肉萎缩中 miRNA 的变化详见表 1。

表 1 继发性肌肉萎缩与 microRNA 的表达变化

Tab 1 Secondary muscle atrophy and expression of microRNA

Disease	MicroRNA expression
CKD	miR-29 ↓
COPD	miR-1, miR-133, miR-206 ↓
T2DM	miR-125a-3p, miR-144, miR-301a, miR-369-3p, miR-551b, miR-143, miR-106b, miR-15b ↑; miR-190, miR-99a, miR-133a, miR-133b, miR-10a, miR-152, miR-128, miR-206, miR-130a, miR-374, miR-208a, miR-199a-5p, miR-196a, miR-331-3p, miR-126-5p, miR-1, miR-10b, miR-378, miR-15a, miR-100, miR-24, miR-23b ↓
Disuse atrophy	miR-206, miR-1, miR-133a ↓

CKD: Chronic kidney disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; T2DM: Type 2 diabetes mellitus

1.3 老龄化肌肉衰减症 老龄化肌肉衰减症是指随着年龄增长,肌肉重量和肌肉质量的逐步下降。年龄相关性肌肉损失与肌肉衰减症中年龄相关性基因表达的改变密切相关。参与 mRNA 更新与翻译的 RNA 结合蛋白(RBPs)与 miRNA 的转录后调控是肌肉萎缩的关键参与者。转录后调控也与肌卫星细胞

的老化相关,是老龄化肌肉衰减症病情进展的关键因素^[14]。在老年人骨骼肌中,有 18 种 miRNA 呈现差异表达。Let-7 家族成员 Let-7b 和 Let-7e 的表达显著升高,且在老年受试者中被进一步证实。Let-7s 的基因靶点与一些分子网络相关,这些分子网络参与细胞周期调控,如细胞的增殖和分化等^[15]。该研究还发现,与年轻的受试者相比,细胞周期调控因子 CDK6、CDC25A 和 CDC34 的 mRNA 在老年受试者中的表达下调。此外,PAX7 mRNA 的表达在老年受试者中降低。该实验表明,老龄化的特征在于高表达的 Let-7 家族成员可能下调细胞增殖相关的基因。故而 Let-7 家族的高表达可能是老龄化肌肉衰减症的指标之一^[15]。Hu 等^[16]研究指出,miR-29 在老化肌肉中通过多条信号通路介导细胞衰老。该研究发现老年小鼠肌肉中的 miR-29 显著上调。随着年龄的增长,肌肉中 *p85α*、*IGF-1* 和 *B-myb* 基因含量均较低,而某些细胞阻滞蛋白(p53、p16 和 pRb)的表达增加。当 miR-29 表达于肌肉祖细胞(MPC)可使其增殖受损,而 SA-betaGal 表达增加则标志着衰老的进展。受损 MPC 的增殖导致 miR-29 与 *p85α*、*IGF-1*、*B-myb* 的 3'端相互作用,从而抑制这些成肌细胞增殖介质的翻译。将 miR-29 导入年轻小鼠的肌肉则可抑制其增生,并提高细胞阻滞蛋白的水平,促进肌肉的衰老反应^[16]。

2 miRNA 与肌肉萎缩及发生机制

骨骼肌的生长和功能是由蛋白质的合成与分解决定的。蛋白质的分解代谢增加或合成代谢减少都会引起肌肉萎缩^[17]。肌肉萎缩的特征是肌肉质量、蛋白质含量或纤维数量的降低,还包括了肌肉强度的减弱。CKD、癌症、糖尿病、HIV、老龄化等皆可引起肌肉萎缩。MiRNA 通过连接靶向 mRNA 的 3'端非翻译区,以 1 种序列特异的方式调节基因表达,在转录后水平产生翻译抑制或 mRNA 切割。研究发现,地塞米松处理后的 C2C12 萎缩肌管细胞中有 11 种 miRNA (miR-133a*、miR-155、miR-192、miR-1、miR-322、miR-351、miR-466f、miR-466j、miR-503*、miR-503 和 miR-872) 表达显著上调,6 种 miRNA (miR-1192、miR-147、miR-466c-3p、miR-467a*、miR-70 与 miR-7a) 表达下降^[18],体现了 miRNA 与肌肉萎缩的紧密关联。

肌肉萎缩的机制十分复杂,涉及多条信号通路。目前认为 ATP 依赖的泛素-蛋白酶体途径(UPP)起

主要作用。泛素蛋白酶体途径主要机制为 Caspase-3 和泛素-蛋白酶体系统(UPS)激活,从而使肌肉蛋白降解。Caspase-3 最初裂解肌组织中复杂的蛋白结构,得到的片段为 UPS 降解的底物。UPS 具有显著的特异性蛋白质降解作用,是细胞内主要的蛋白水解系统。这种特异性依赖于特定的 E3 泛素连接酶对蛋白底物的识别。在肌肉中,这种特定的连接酶是 atrogenin-1 和 MuRF-1,可作为肌肉蛋白水解的生物标记物^[19]。

在萎缩的肌肉中 atrogenin-1/MAFbx 和 MuRF-1 表达升高^[20],miR-23a 表达降低^[21]。miR-23a 可抑制 E3 泛素连接酶,atrogenin-1/MAFbx 和 MuRF-1 的翻译,由此抑制糖皮质激素诱导的骨骼肌萎缩^[22]。另有研究发现,线粒体分裂与肌肉萎缩有关^[23],过度分裂造成线粒体内膜去极化,从而使 ATP 产生减少、ROS 产物增多,触发氧化应激反应^[24]。可能的机制是线粒体功能紊乱激活了 AMPK,从而抑制 mTOR 信号通路,减少蛋白质合成并刺激 atrogenin-1/MuRF-1 表达,最终导致肌肉萎缩^[25]。

3 miRNA——肌肉萎缩的治疗新方向

如前所述,许多 miRNA 在肌细胞的萎缩及肌肉重量调控方面作用重大。那么以 miRNA 为靶点,以此调控肌肉的药物制剂可成为治疗肌肉萎缩的新手段。

DMD 患者中,miR-199a-5p 的表达水平被 SRF 依赖性调节,抑制 SRF 信号可降低 miR-199a-5p 的转录水平^[26]。miR-199a-5p 的过表达导致肌纤维破坏,细胞膜分离,细胞水肿和损坏。其靶点是 Wnt 信号通路中多个肌细胞增殖分化调节因子,包括 FZD4、JAG1 和 WNT2。因此,miR-199a-5p 是肌肉生成的潜在调节剂,通过抑制 Wnt 信号因子平衡肌细胞增殖和分化^[26]。受伤的 *MEF2A* 基因敲除小鼠表现为广泛的肌肉坏死和受损的肌纤维形成。*MEF2A* 通过直接调控 Gtl2-Dio3 控制这个过程。Gtl2-Dio3 miRNAs 可抑制 sFRP(Wnt 信号通路抑制剂)。此外,*MEF2A* 缺陷的成肌细胞分化受 miR-410 和 miR-433 (从属于 Gtl2-Dio3,可抑制 sFRP2) 过表达改善,也可通过重组 Wnt3A 和 Wnt5A 治疗。因此通过 miRNA 介导,*MEF2A* 对 Wnt 信号的调节是肌肉再生的必要步骤^[27]。另有研究发现,miR-31 抑制抗肌萎缩蛋白的表达,由此

推测干扰 miR-31 可有效恢复抗肌萎缩蛋白的活性^[28]。miR-206 可促进骨骼肌再生,延缓小鼠 DMD 的进展^[29]。miR-486 改变再生肌纤维细胞周期动力学,使受损肌肉再生,可影响 DMD 的治疗,该疾病小鼠模型表现出受损肌肉再生,同时 miR-486 在体内过表达^[30]。

营养摄入不足、全身性炎症、肾清除率降低所致的食欲调控激素紊乱、神经肽信号转导异常、胰岛素和 IGF 抵抗、代谢性酸中毒等是发生 CKD 所致肌肉萎缩的关键因素。FoxO 是一类转录因子,其基础水平在调节卫星细胞激活和肌肉生长方面发挥着重要的生理作用^[31]。将 miR-486 转染至原代培养的成肌细胞可使 FoxO1 下调,导致其翻译减慢。体内实验表明,以电穿孔的方式将 miR-486 导入肌组织可减缓 Atrogin-1 和 MuRF-1 的上调,防止 CKD 小鼠肌萎缩^[32]。

年龄相关肌肉质量的丢失和肌肉衰减症直接加速老年人体质弱化,加剧跌倒和骨折风险。老龄化小鼠骨骼肌中有 57 种 miRNA 表达改变,包括 miR-221。对老年小鼠行瘦素治疗可显著增加后肢肌肉质量和伸趾长肌纤维的大小,且有 37 种 miRNA 的表达在治疗后改变。其中与再生修复相关的 miR-31 和 miR-223 也在此列。因此,营养素相关激素(如瘦素)可改善肌萎缩,改变衰老骨骼肌萎缩相关 miRNA 的表达^[33]。

4 小结与展望

近年来 miRNA 的功能研究逐步深入,但仅有一小部分 miRNA 的生物学功能及分子机制得到阐明,对其认知依然有局限性。在发现 miRNA 参与骨骼肌调控的关联性之后,对它们分子机制的研究还有很大的拓展空间。以此为基础,建立在 miRNA 上的生物学标记物有望被研发,继而用于肌肉疾病的诊断和治疗。

[参考文献]

[1] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116: 281-297.

[2] Eisenberg I, Eran A, Nishino I, Moggio M, Lamperti C, Anthony A A, et al. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 17016-17021.

[3] Greco S, De Simone M, Colussi C, Zaccagnini G,

Fasanaro P, Pescatori M, et al. Common micro-RNA signature in skeletal muscle damage and regeneration induced by Duchenne muscular dystrophy and acute ischemia[J]. *FASEB J*, 2009, 23: 3335-3346.

- [4] Zaharieva I T, Calissano M, Scoto M, Preston M, Cirak S, Feng L, et al. Dystromirs as serum biomarkers for monitoring the disease severity in Duchenne muscular dystrophy[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e80263.
- [5] Cacchiarelli D, Legnini I, Martone J, Cazzella V, D'Amico A, Bertini E, et al. miRNAs as serum biomarkers for Duchenne muscular dystrophy [J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3: 258-265.
- [6] Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Perez-Gomez MV, Mahillo L, Egido J, Ortiz A, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain[J]. *Nefrologia*, 2013, 33: 495-505.
- [7] Wang X H, Hu Z, Klein J D, Zhang L, Fang F, Mitch W E. Decreased miR-29 suppresses myogenesis in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 2068-2076.
- [8] Donaldson A, Natanek S A, Lewis A, Man W D, Hopkinson N S, Polkey M I, et al. Increased skeletal muscle-specific microRNA in the blood of patients with COPD[J]. *Thorax*, 2013, 68: 1140-1149.
- [9] Lewis A, Riddoch-Contreras J, Natanek S A, Donaldson A, Man W D, Moxham J, et al. Downregulation of the serum response factor/miR-1 axis in the quadriceps of patients with COPD [J]. *Thorax*, 2012, 67: 26-34.
- [10] Chen G Q, Lian W J, Wang G M, Wang S, Yang Y Q, Zhao Z W. Altered microRNA expression in skeletal muscle results from high-fat diet-induced insulin resistance in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5: 1362-1368.
- [11] Allen D L, Bandstra E R, Harrison B C, Thorng S, Stodieck L S, Kostenuik P J, et al. Effects of spaceflight on murine skeletal muscle gene expression [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 106: 582-595.
- [12] Ringholm S, Biensø R S, Küllerich K, Guadalupe-Grau A, Aachmann-Andersen N J, Saltin B, et al. Bed rest reduces metabolic protein content and abolishes exercise-induced mRNA responses in human skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301: E649-E658.
- [13] Williams A H, Valdez G, Moresi V, Qi X, McAnally J, Elliott J L, et al. MicroRNA-206 delays ALS

- progression and promotes regeneration of neuromuscular synapses in mice[J]. *Science*, 2009, 326: 1549-1554.
- [14] Ma J F, Hall D T, Gallouzi I E. The impact of mRNA turnover and translation on age-related muscle loss[J]. *Ageing Res Rev*, 2012, 11: 432-441.
- [15] Drummond M J, McCarthy J J, Sinha M, Spratt H M, Volpi E, Esser K A, et al. Aging and microRNA expression in human skeletal muscle: a microarray and bioinformatics analysis [J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43: 595-603.
- [16] Hu Z, Klein J D, Mitch W E, Zhang L, Martinez I, Wang X H. MicroRNA-29 induces cellular senescence in aging muscle through multiple signaling pathways [J]. *Aging*, 2014, 6: 160-175.
- [17] Mitch W E. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110: 437-439.
- [18] Shen H, Liu T, Fu L, Zhao S, Fan B, Cao J, et al. Identification of microRNAs involved in dexamethasone-induced muscle atrophy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 381(1-2): 105-113.
- [19] Thomas S S, Mitch W E. Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-proteasome system and myostatin [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17: 174-182.
- [20] Wang X H, Du J, Klein J D, Bailey J L, Mitch W E. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function [J]. *Kidney Int*, 2009, 76: 751-759.
- [21] Hudson M B, Woodworth-Hobbs M E, Zheng B, Rahnert J A, Blount M A, Goochb J L, et al. miR-23a is decreased during muscle atrophy by a mechanism that includes calcineurin signaling and exosome-mediated export [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306: C551-C558.
- [22] Wada S, Kato Y, Okutsu M, Miyaki S, Suzuki K, Zhen Y, et al. Translational suppression of atrophic regulators by microRNA-23a integrates resistance to skeletal muscle atrophy [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 38456-38465.
- [23] Romanello V, Guadagnin E, Gomes L, Roder I, Sandri C, Peterson Y, et al. Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy [J]. *EMBO J*, 2010, 29: 1774-1785.
- [24] Powers S K, Wiggs M P, Duarte J A, Zergeroglu A M, Demirel H A. Mitochondrial signaling contributes to disuse muscle atrophy [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303: E31-E39.
- [25] Wang H, Liu D, Cao P, Lecker S, Hu Z. Atrogin-1 affects muscle protein synthesis and degradation when energy metabolism is impaired by the antidiabetes drug berberine [J]. *Diabetes*, 2010, 59: 1879-1889.
- [26] Alexander M S, Kawahara G, Motohashi N, Casar J C, Eisenberg I, Myers J A, et al. MicroRNA-199a is induced in dystrophic muscle and affects WNT signaling, cell proliferation, and myogenic differentiation [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20: 1194-1208.
- [27] Snyder C M, Rice A L, Estrella N L, Held A, Kandarian S C, Naya F J. MEF2A regulates the Gtl2-Dio3 microRNA mega-cluster to modulate WNT signaling in skeletal muscle regeneration [J]. *Development*, 2013, 140: 31-42.
- [28] Cacchiarelli D, Incitti T, Martone J, Cesana M, Cazzella V, Santini T, et al. miR-31 modulates dystrophin expression: new implications for Duchenne muscular dystrophy therapy [J]. *EMBO Rep*, 2011, 12: 136-141.
- [29] Liu N, Williams A H, Maxeiner J M, Bezprozvannaya S, Shelton J M, Richardson J A, et al. microRNA-206 promotes skeletal muscle regeneration and delays progression of Duchenne muscular dystrophy in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2054-2065.
- [30] Alexander M S, Casar J C, Motohashi N, Myers J A, Eisenberg I, Gonzalez R T, et al. Regulation of DMD pathology by an ankyrin-encoded miRNA [J]. *Skelet Muscle*, 2011, 1: 27.
- [31] Reed S A, Sandesara P B, Senf S M, Judge A R. Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy [J]. *FASEB J*, 2012, 26: 987-1000.
- [32] Xu J, Li R, Workeneh B, Dong Y, Wang X, Hu Z. Transcription factor FoxO1, the dominant mediator of muscle wasting in chronic kidney disease, is inhibited by microRNA-486 [J]. *Kidney Int*, 2012, 82: 401-411.
- [33] Hamrick M W, Herberg S, Arounleut P, He H, Shiver A, Qi R, et al. The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400: 379-383.