DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220110

microRNAs与肌肉减少症

张文典

（湘潭市第一人民医院，湖南 湘潭 411104）

【摘要】肌肉减少症（肌少症）是一种与年龄相关的骨骼肌质量和功能降低为特征的疾病，严重影响生活质量。国内外对肌少症的机制有大量研究，同时发现许多microRNAs的应用前景。本综述旨在总结目前发现的microRNAs在肌少症诊治中的成果。

【关键词】肌肉减少症；microRNAs；机制

中图分类号：R589.9 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965(2022)01-0067-03

microRNAs and sarcopenia

Zhang Wendian

(The First People's Hospital of Xiangtan City, Xiangtan 411101, Hunan, China)

【**Abstract**】Sarcopenia is an age-related disease characterized by decreased skeletal muscle quality and function, which seriously affects the quality of life. In recent years, there have been a lot of studies on pathogenesis of sarcopenia and found many application prospect of microRNAs. This review aims to summarize the results of microRNAs in the diagnosis and treatment of sarcopenia.

【**Keywords**】Sarcopenia; microRNAs; Mechanism

随着我国经济快速发展，人民生活水平提高，医疗卫生条件改善，人均寿命增加。寿命增加导致衰老，进而身体和认知能力下降。肌肉骨骼疾病是老年人的常见病，其中肌肉减少症（肌少症）是以骨骼肌质量和功能下降为特征的疾病，伴随不良后果风险增加。人体约30岁后，肌肉质量每十年下降约3%~8%，60岁以上的人下降加快[1]。体育锻炼对人体功能和结构衰退起保护作用，营养治疗在防治肌少症中也至关重要。microRNAs（miRNAs）是一类独特的短内源性核苷酸序列，能够通过结合特定mRNA靶标的30 UTR序列互补区域来调节基因表达，从而抑制蛋白质合成和/或mRNA降解。骨骼肌中有一组microRNAs，被定义为肌肉特异性microRNAs（muscle specific microRNAs，myomiRs），可通过协调纤维类型和肌肉质量的变化来调节骨骼肌的可塑性，以响应不同的收缩活动[2]。国内外对肌少症机制有许多研究，同时发现microRNAs在其诊治中的应用前景。本综述旨在总结目前发现的microRNAs在肌少症诊治中的成果。

1 定义与诊断

肌少症是以骨骼肌质量和功能进行性下降为特征的疾病。根据欧洲老年人肌少症工作组共识，存在低骨骼肌质量（如DXA、人体测量）和低肌力（如握力、等速运动）或低肌肉机能（如步行速度、肌力），是肌少症的诊断标准[3]。可以通过评估以下条件来诊断老年人肌少症：（1）如果在4 m步行测试中，步行速度<0.8 m/s，且用双能X射线吸收法测定肌肉质量较低，即肌肉质量除以身高平方的百分比低于正常年轻人平均值的两个标准偏差（男性

收稿日期：2022-02-25；**修回日期**：2022-03-07

作者简介：张文典（1989-），男，湖南湘潭人，主治医师，主要从事全科医学临床研究工作。E-mail：374087680@qq.com

<7.23 kg/m²，女性<5.67 kg/m²）；或（2）如果4 m步行试验的步行速度>0.8 m/s，则应测试握力。如果女性握力<20 kg，男性<30 kg，则必须分析肌肉质量。

2 microRNAs在治疗方面的研究

2.1 阻力运动

体育锻炼治疗肌少症疗效已毋庸置疑。临床研究证实了体育锻炼，尤其是阻力运动的有效性[4]。myomiRs与肌肉组织状态密切相关，并且作为介导运动训练的信号分子发挥着重要作用，这些miRNAs（miR-1、miR-133a/b、miR-206、miR-499a-5p和miR-486）在心血管、阻力运动的反应中发生不同的变化[5]。阻力运动增强神经肌肉系统的适应能力，对肌肉力量有积极的影响。阻力运动也可刺激肌肉蛋白质的合成，从而导致肌肉质量的增加。因此，阻力运动是增强老年人肌肉质量和全身力量的最有效的干预之一，可用于防治肌少症。

2.2 营养治疗

在摄食减少期间，肌肉加速丧失的原因是蛋白质的减少。Barbera等[6]发现一些能够影响myomiRs表达的营养物质，摄入必需氨基酸可对miR-1、miR-23a、miR-208b、miR-499和miR-27a产生积极影响，这些对心肌细胞再生、增殖和分化具有积极影响。白藜芦醇可以通过miR-21和miR-27b的正向调节以及miR-133b、miR-30b和miR-149的下调来调节肌肉细胞的分化和PGC-1α的激活。摄入充足的蛋白质、营养补充剂和抗氧化剂可以调节肌肉蛋白质的合成和分解。高质量的蛋白质摄入是必不可少的，应增加老年人的蛋白质摄入量，以保持肌肉损失和足够生理需求。

3 microRNAs在机制方面的研究

miRNAs几乎存在于所有组织和体液中。骨骼肌中myomiRs可通过协调纤维类型和肌肉质量的变化来调节骨骼肌的可塑性，以响应不同的收缩活动，并与卫星细胞分化、维持生理营养、纤维间转换以及肌肉质量发展有关[2]。Mytidou[7]发现一组miRNAs（miR-23a、miR-182、miR-486、miR-206、miR-21、miR-27和miR-128）是通过FOXO1途径、PTEN基因和翻译水平调控以及肌生长抑制素信号传导对肌肉大小的调节因子。myomiRs通过囊泡外体分泌，在血液中循环，在近端肌肉组织甚至脂肪细胞中充当调节器[8]。

肌少症是在多种因素作用下发生的，其发病机制尚未完全明确。因此，miRNAs的识别可能有助于其机制研究，目前myomiRs谱的描述尚处于起步阶段。这些miRNAs可能参与调节卫星细胞分化、蛋白质稳态、肌纤维的结构和类型、氧化应激代谢以及脂肪细胞向骨骼肌组织浸润的过程。

3.1 调节卫星细胞分化

卫星细胞分化是维持肌肉营养的基本过程。一些miRNAs（miR-1、miR-206和miR-486）已被证实可以调节细胞的存活和增殖[9]。miRNAs参与下调肌肉转录调节因子和成对盒转录因子转录过程，从而抑制细胞凋亡，增加肌肉质量。另外，耐力和阻力训练都会影响myomiRs，目前发现某些miRNAs可参与调节生长因子的表达（miR-29、miR-422-5p和miR-143-3p）、调节细胞周期（Let-7b和Let-7e）和调节心肌细胞分化（miR-139、miR-155、miR-501-3p和miR-29）[10]。

3.2 调节蛋白质稳态

关于蛋白质稳态研究不多。Fochi等[11]发现在骨骼肌蛋白质合成减少过程中，miR-424-5p增加，导致肌肉质量减少。蛋白质代谢控制是由几种miRNAs介导的，其中miR-199、miR-125b和miR-195调节胰岛素和IGF-1等激素；miR-432、miR-675-3p、miR-26a、miR-29和miR-199-3p调节肌肉细胞内的信号转导；miR-27和miR-128作为肌生长抑制素调节因子；miR-129c、miR-23c、miR-27a和miR-35调节蛋白质分解代谢[12]。

3.3 调节肌肉纤维大小和类型

一些miRNAs可能在肌肉纤维的结构中起决定性的作用，特别是miR-23a和miR-182调节所谓的医源性基因，它们似乎能够恢复药物引起的萎缩。miR-21和miR-206能够参与调节肌肉萎缩，还有miR-27a可下调肌肉生长抑制素，从而有利于肌肉正平衡的转化[13]。

3.4 调节活性氧代谢

活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）主要由线粒体产生，是炎症刺激介导细胞凋亡的结果，存在于肌少症的发展过程中。一组大约有400个被称为mitomiRs的miRNAs与线粒体功能和结构相关[14]。miR-340-5p和miR-206对ROS合成的主要调节剂的核呼吸因子-1（Nuclear Respiratory Factor-1，NRF-1）有调节作用，检测这些miRNAs可能是评估ROS产生的方法。根据Rippo等[15]的假设，一些

miRNAs（miR-181a、miR-34a和miR-146a）可能属于所谓的“炎症”表型，即年龄相关炎症、慢性炎症，肥胖引起的亚临床症状。

3.5 调节脂肪浸润

肌肉骨骼内异位脂肪积聚是肌少症的后果之一。在大鼠上发现，miRNAs在调节脂肪浸润过程中起着关键作用[16]。如miR-133和miR-499调节棕色脂肪细胞的分化过程；miR-23通过抑制血小板衍生生长因子受体α的作用，限制脂肪细胞向肌肉组织的浸润，作为一种抗脂肪生成调节剂协调早期肌内脂肪生成[17]。

4 结论

miRNAs不仅可以更准确地描述肌少症表型，也可作为潜在生物标记物评估其状态和演变。着眼于延缓肌少症进展的阻力运动和营养治疗不仅旨在刺激蛋白质合成和抑制蛋白质分解，还应提供分子工具来增强线粒体功能和清除炎症。关于肌少症的探索，未来仍需进行更深入的研究。

参 考 文 献

[1] PETERMANN-ROCHA F, BALNTZI V, GRAY S R, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022,13(1): 86-99.

[2] ZAINUL A N, MOHD Y Y, ALIAS E, et al. Chlorella vulgaris modulates genes and muscle-specific microRNAs expression to promote myoblast differentiation in culture [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 8394648.

[3] LIU C, CHEUNG W H, LI J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 1393-1407.

[4] GAN Z, FU T, KELLY D P, et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases[J]. Cell Res, 2018, 28(10): 969-980.

[5] TROUWBORST I, VERREIJEN A, MEMELINK R, et al. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity[J]. Nutrients, 2018, 10(5): 605.

[6] BARBIERA A, PELOSI L, SICA G, et al. Nutrition and microRNAs: novel insights to fight sarcopenia[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(10): 951.

[7] MYTIDOU C, KOUTSOULIDOU A, KATSIOLOUDI A, et al. Muscle-derived exosomes encapsulate myomiRs and are involved in local skeletal muscle tissue communication[J]. FASEB J, 2021, 35(2): e21279.

[8] MCCARTHY J J. The myomiR network in skeletal muscle plasticity[J]. Exerc Sport Sci Rev, 2011, 39(3): 150-154.

[9] YIN J, QIAN Z, CHEN Y, et al. MicroRNA regulatory networks in the pathogenesis of sarcopenia[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 4900-4912.

[10] HIRAI H, VERMA M, WATANABE S, et al. MyoD regulates apoptosis of myoblasts through microRNA-mediated down-regulation of Pax3[J]. J Cell Biol, 2010, 191(2): 347-365.

[11] FOCHI S, GIURIATO G, DE SIMONE T, et al. Regulation of microRNAs in satellite cell renewal, muscle function, sarcopenia and the role ofexercise[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6732.

[12] BROWN D M, GOLJANEK-WHYSALL K. microRNAs: modulators of the underlying pathophy-siology of sarcopenia?[J]. Ageing Res Rev, 2015,24(Pt B): 263-273.

[13] CONNOLLY M, PAUL R, FARRE-GARROS R, et al. miR-424-5p reduces ribosomal RNA and protein synthesis in muscle wasting[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(2): 400-416.

[14] LI C, WU Q, LI Z, et al. Exosomal microRNAs in cancer-related sarcopenia: tumor-derived exosomal microRNAs in muscle atrophy[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(10): 1156-1166.

[15] RIPPO M R, OLIVIERI F, MONSURRO V, et al. MitomiRs in human inflamm-aging: a hypothesis involving miR-181a, miR-34a and miR-146a[J]. Exp Gerontol, 2014, 56: 154-163.

[16] BOLLHEIMER L C, BUETTNER R, PONGRATZ G, et al. Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: a pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents[J]. Biogerontology, 2012,13(6): 609-620.

[17] GUAN L, HU X, LIU L, et al. Bta-miR-23a involves in adipogenesis of progenitor cells derived from fetal bovine skeletal muscle[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43716.