

doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2019.04.015

# 小鼠过度训练模型肌肉特异性 microRNAs 在循环和不同组织中的变化研究

徐琳<sup>1,2</sup>, 王金之<sup>1,2</sup>, 郑益丽<sup>4</sup>, 田东<sup>2</sup>, 张海鹏<sup>1</sup>, 徐盛嘉<sup>2</sup>, 姚增强<sup>3</sup>, 马继政<sup>2</sup>

(1.南京体育学院运动健康学院,江苏 南京 210014)  
(2.陆军工程大学军事运动科学研究中心,江苏南京 211101)  
(3.南京医科大学体育学院,江苏 南京 211166)  
(4.南京大学生命科学学院,江苏 南京 211101)

[摘要] 本实验探究肌肉特异性 microRNAs(miRNAs)能否作为监测过度训练的潜在生物标志物,为预防过度训练的发生提供参考意义。6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠 45 只,随机分为控制组(CON 组)、运动组(NT 组)和过度训练组(OT 组),每组 15 只。按照相应的运动计划训练 8 周后,成功构建小鼠过度训练模型。小鼠休息 24 h 后取血清、腓肠肌、心肌和肝脏,利用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测不同组织中 7 种肌肉特异性 miRNAs 的变化情况。(1)8 周训练后,NT 组递增负荷测试成绩明显上升( $P<0.05$ ),但 OT 组无显著差异( $P>0.05$ ),且 OT 组成绩明显低于 NT 组( $P<0.05$ )。(2)与 CON 组相比,血清中 miR-133a,-133b,-208a 在两个运动组中均降低,但在 OT 组中显著下降( $P<0.05$ ),两运动组间无明显差异( $P>0.05$ )。(3)与 CON 组相较,两个运动组中腓肠肌 miR-1,-133a 的水平均下降,其中 NT 组显著下降( $P<0.05$ ),OT 组无显著性差别( $P>0.05$ ),且两运动组之间并无明显差异( $P>0.05$ )。(4)3 个实验组肝脏中 7 种肌肉特异性 miRNAs 均无显著差别( $P>0.05$ )。(5)与 CON 组相比,两运动组心脏中 miR-499 的水平均显著降低( $P<0.05$ ),但两运动组之间无明显变化( $P>0.05$ );NT 组心脏中 miR-133,-133b 均显著增加( $P<0.05$ ),但两运动组间无显著差异( $P>0.05$ )。其中 OT 组与 CON 组相比,心脏中 miR-133a 水平显著升高( $P<0.05$ )。综上所述,本实验发现在不同组织中 miR-1、miR-133a、miR-133b 和 miR-208a 的水平有不同程度的显著性变化,myomiRs 可作为监测过度训练的潜在标志物,反应其生理进程。

[关键词] miRNAs,血清,肝脏,肌肉,过度训练

[中图分类号] G804.7 [文献标志码] A [文章编号] 1001-4616(2019)04-0103-08

## Changes of Muscle-Specific microRNAs in Circulation and Different Tissues in the Mouse Overtraining Model

Xu Lin<sup>1,2</sup>, Wang Jinzhi<sup>1,2</sup>, Zheng Yili<sup>4</sup>, Tian Dong<sup>2</sup>, Zhang Haipeng<sup>1</sup>,  
Xu Shengjia<sup>2</sup>, Yao Zengqiang<sup>3</sup>, Ma Jizheng<sup>2</sup>

(1.Department of Exercise and Health,Nanjing Sport Institute,Nanjing 210014,China)  
(2.The Research Center of Military Exercise Science,The Army Engineering University of PLA,Nanjing 211101,China)  
(3.School of Physical Education,Nanjing Medical University,Nanjing 211166,China)  
(4.School of Life Sciences,Nanjing University,Nanjing 210046,China)

**Abstract:** The purpose of this study was to explore whether muscle-specific microRNAs(miRNAs) can be used as a potential biomarker to monitor overtraining and to provide reference significance for preventing overtraining. Forty-five C57BL/6J male mice, 6 weeks old, were randomly divided into control group (CON), exercise group (NT) and overtraining group (OT), with 15 rats in each group. After training according to different 8-week exercise plans, the overtraining model of mice was successfully constructed. The mice were serum, gastrocnemius, myocardium and liver after 24 hours of rest. Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the changes of seven muscle-specific miRNAs in different tissues.

收稿日期:2019-04-17.

基金项目:解放军理工大学预先研究基金(KYJYZLXY1602-35)、全军军事类研究生资助课题(2016JY374)、江苏省普通高校学术学位研究生科技创新计划项目(KYCX17\_1369、KYCX19\_1471)。

通讯联系人:姚增强,讲师,硕士,研究方向:运动教学与训练。E-mail:yzq@njmu.edu.cn

(1) After 8 weeks of training, the NT incremental load test scores increased significantly ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in OT ( $P>0.05$ ), and the OT score was significantly lower than NT ( $P<0.05$ ). (2) Compared with CON, serum miR-133a, -133b, and -208a decreased in both exercise groups, but decreased significantly in OT ( $P<0.05$ ). There was no significant difference between the two exercise groups ( $P>0.05$ ). (3) Compared with CON, the levels of miR-1, -133a in the gastrocnemius muscles decreased in the two exercise groups, among which NT decreased significantly ( $P<0.05$ ), OT had no significant difference ( $P>0.05$ ), and the two exercise groups there was no significant difference ( $P>0.05$ ). (4) There were no significant differences in the seven muscle-specific miRNAs in the liver of the three experimental groups ( $P>0.05$ ). (5) Compared with CON, the level of miR-499 in the two exercise groups was significantly lower ( $P<0.05$ ), but there was no significant change between the two exercise groups ( $P>0.05$ ); miR-133 in the NT heart, there was a significant increase in 133b ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the two exercise groups ( $P>0.05$ ). Among them, the level of miR-133a in the heart was significantly increased in OT compared with CON ( $P<0.05$ ). To sum up, this experiment found that the levels of miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208a in different tissues have different degrees of significant changes, myomiRs can be used as a potential marker for monitoring overtraining, reflecting its physiological process.

**Key words:** microRNAs, serum, liver, muscle, overtraining

现代竞技体育训练,军事训练等为了提高机体运动能力,常伴随高强度、高频率的训练任务,各种训练方案层出不穷,最大限度地提高人体运动能力以达到训练目的. 一次大强度训练能够打破细胞稳态,诱导超量恢复,从而提高运动表现. 由于一次大强度训练后会导致暂时性的运动能力降低和疲劳发生,因此需要充足的时间恢复才能够达到最佳化训练目的. 在大负荷量的训练要求与充足的恢复时间之间的平衡被打破后,便会导致功能性过度训练(FOR)、非功能性过度训练(NFOR)和过度训练综合征(OTS)<sup>[1]</sup>. 功能性过度训练在充分休息后会有运动能力的恢复及提高,非功能性过度训练和过度训练综合征之间很难区分,两者有相似的症状,非功能性过度训练症状可能持续几周到一个月,而过度训练综合征可能持续数月到一年. 这对身体健康和运动能力的提升有很大影响,因此,在训练中如何通过一系列手段监控训练状态,避免过度训练的发生对运动训练具有重要意义.

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

研究对象选用 6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司)45 只,初始体重为 (23.88±0.94)g,随机分为控制组(control training, CON) 15 只、运动组(nature training, NT) 15 只和过度训练组(overtraining, OT) 15 只,适应性饲养一周,自由采食、饮水,自然光照.

1.2 研究方法

1.2.1 运动方案

适应性喂养一周后,CON 组不做任何处理,NT 和 OT 组小鼠进行一周的跑台适应性跑,坡度 0°,速度 5 m/min,一周后剔除仍不能适应在跑台上跑步的小鼠. 训练方案见表 1.

表 1 运动训练方案  
Table 1 Exercise training program

	第 1~4 周	第 5 周	第 6 周	第 7 周	第 8 周
CON 组	正常饲养,不运动				
NT 组	60% EV 60 min 无坡度	60% EV,下坡 14%,持续训练 60 min			
OT 组	60% EV 60 min 无坡度	60% EV 下坡 14% 持续训练 60 min	70% EV 下坡 14% 持续训练 60 min	75% EV 下坡 14% 持续训练 60 min	两次,75% EV 下坡 14% 持续训练 60 min

NT 组和 OT 组在训练前后进行递增负荷测试. 测试初始设置跑台的速度为 6 m/min,每 3 min 增加 3 m/min 的速度,直至力竭,记录小鼠运动时间. 规定 1 min 内小鼠触碰跑步机底端电极 5 次即为力竭,记录小鼠在跑步机上运行的时长. 最后计算  $EV = V + (n/b) \cdot a$  ( $v$  是上一个完成阶段的速度,  $n$  为完成阶段的

持续时间,  $b$  为该阶段的持续时间,  $a$  是增量速度)<sup>[2]</sup>.

### 1.2.2 动物取样

最后一次长期训练结束, 并进行检测递增负荷实验后, 小鼠休息 24 h 消除最后一次测试的急性应激, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉小鼠, 麻醉剂量是 0.2 mL/100 g, 待完全麻醉后, 小鼠眼球取血 1.5 mL 于 EP 管中, 室温静置 60 min, 3 000 rpm 离心 10 min 后分层, 取上清液于新的 EP 管中, 储存于 -80 °C 待测.

小鼠取血后立即取左右两腿腓肠肌、心肌和肝脏, 其中腓肠肌取远端; 心肌取心尖部分; 肝脏取左外叶, 于 PBS 中洗净, 吸水纸吸干后迅速投入液氮, 储存待测.

### 1.2.3 miRNAs 表达测定

#### (1) 骨骼肌与组织中 miRNAs 表达的测定

RNA 提取: RNA 提取采用 Trizol 法, 之后用 Nanodrop 仪器检测组织 RNA 浓度, 用 DEPC 水将 RNA 浓度稀释到 0.1  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ , 待测.

miRNA 检测: RT-qPCR: 使用 AMV 逆转录酶 (TaKaRa) 和 RT 引物 (Applied Biosystems) 逆转录生成 cDNA, 使用 TaqMan miRNA 探针进行实时定量 PCR (罗氏荧光定量 PCR LightCycler480). 使用 U6snRNA 作为内参, 标准化每个样品中 miRNA 的相对表达, 数据采用  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  法进行计算.

(2) 循环 microRNAs 的表达测定 RNA 提取采用苯酚法提取血清中总 RNA, 由于血清中 miRNA 本底浓度较低, 直接取 2  $\mu\text{L}$  血清 RNA 进行逆转录检测.

miRNA 检测: RT-qPCR: 使用 AMV 逆转录酶 (TaKaRa) 和 RT 引物 (Applied Biosystems) 逆转录生成 cDNA, 使用 TaqMan miRNA 探针进行实时定量 PCR (罗氏荧光定量 PCR LightCycler480). 加入人工合成植物源 miR-2911 作为外参对血清 miRNA 进行校正分析, 数据采用  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  法进行计算.

### 1.3 统计学方法

采用 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析, 数据以 (均数  $\pm$  标准误) 表示. 采用 Kolmogorov-Smirnov test 来检测数据是否服从正态分布, 之后采用单因素方差分析来检验组间差异性,  $P < 0.05$  具有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 递增负荷测试结果

适应训练后和 8 周正式训练后的递增负荷测试结果见表 2. NT 组在 8 周训练后成绩明显上升 ( $P < 0.05$ ), 但是 OT 组无显著差异 ( $P > 0.05$ ). 其中 8 周训练后, OT 组成绩明显低于 NT 组 ( $P < 0.05$ ).

### 2.2 过度训练对血清中 7 种 miRNAs 的影响

首先, 为了研究循环 miRNAs 能否作为过度训练的循环标志物, 本实验检测了 7 种肌肉特异性 miRNAs 在血清中的水平. 血清 miRNAs 的检测为循环 miRNAs 能否作为过度训练监测的生物标志物提供依据.

#### 2.2.1 血清中 miR-133a、miR-133b 和 miR-208a 水平

与 CON 组相比 (图 1), 血清中 miR-133a、miR-133b 和 miR-208a 在两个运动组均有所下降, 但在 OT 组中显著下降 ( $P < 0.05$ ). 并且两运动组之间并无明显差异 ( $P > 0.05$ ).

#### 2.2.2 血清中 miR-1、miR-206、miR-208b 和 miR-499 水平

接下来, 本实验检测了其余 4 种 miRNA 在小鼠血清中的水平, 发现与 CON 组相比 (图 2), NT 和 OT 组血清中 miR-206、miR-208b 和 miR-499 水平上升, 但并无显著区别 ( $P > 0.05$ ).

这提示, 过度训练后一些肌肉特异性 miRNAs 的释放具有选择性, 并不是完全一样的, 循环中改变的 myomiRs 可能通过循环到达其他组织/器官发挥调节功能, 并参与过度训练的发生发展.

### 2.3 腓肠肌中 miRNAs 变化情况

本实验选择的靶 miRNAs 均为骨骼肌特异性 miRNAs, 这些 miRNAs 参与肌肉的发生发展、肌纤维的损伤后修复, 并且在长期运动后肌肉多种适应过程中发挥重要的作用. 因此, 本实验检测了腓肠肌中 7 种肌肉特异性 miRNAs 的水平.

表 2 递增负荷测试结果

Table 2 Incremental load test results

	NT	OT
适应训练后/(m/min)	37.13 $\pm$ 10.91	35.69 $\pm$ 9.01
8 周训练后/(m/min)	48.88 $\pm$ 7.28 *	36.3 $\pm$ 7.67 <sup>#</sup>

注: \* 表示同组适应训练比  $P < 0.05$ ; <sup>#</sup> 表示同 NT 组 8 周后比  $P < 0.05$ .

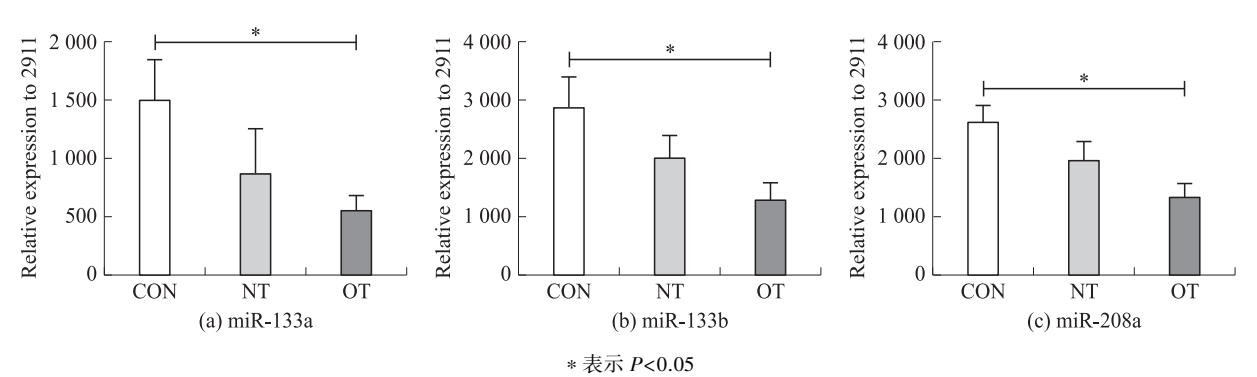


图 1 血清中 miR-133a、miR-133b 和 miR-208a 水平的变化

Fig. 1 Changes of serum levels of miR-133a, miR-133b and miR-208a

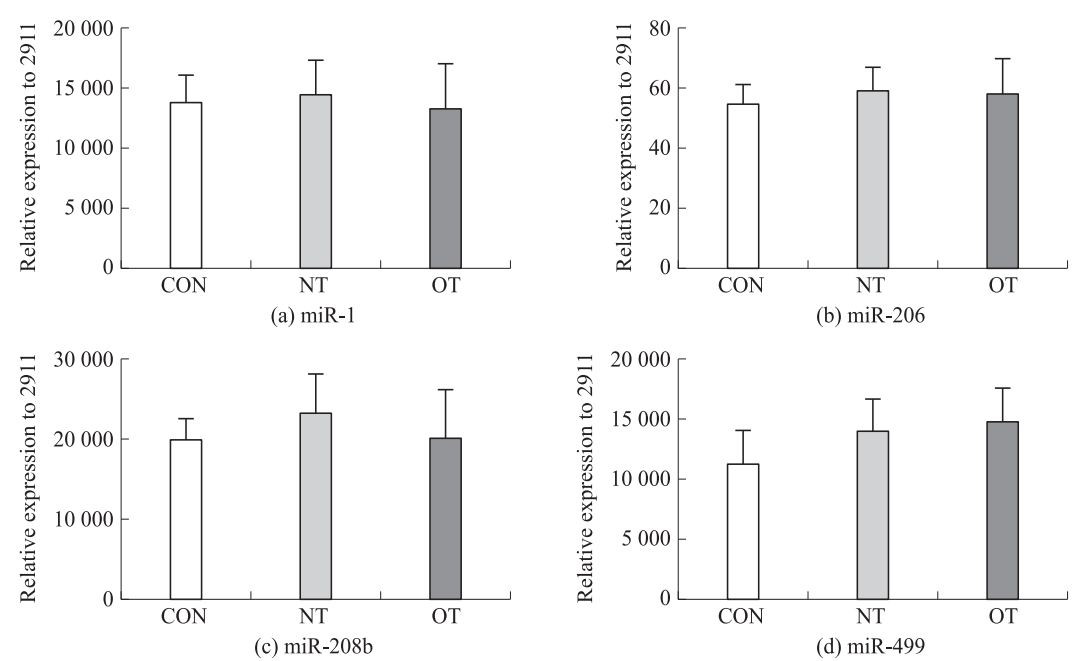


图 2 血清中 miR-1、miR-206、miR-208b 和 miR-499 水平的变化

Fig. 2 Changes of serum levels of miR-1, miR-206, miR-208b and miR-499

2.3.1 腓肠肌中 miR-1 和 miR-133a 水平

在腓肠肌中,与 CON 相比(图 3),两个运动组腓肠肌中 miR-1 和 miR-133a 水平都有下降. 但 NT 组下降更为明显( $P<0.05$ ), OT 组较 CON 组并无显著性差别( $P>0.05$ ),且两运动组之间并无明显差异( $P>0.05$ ).

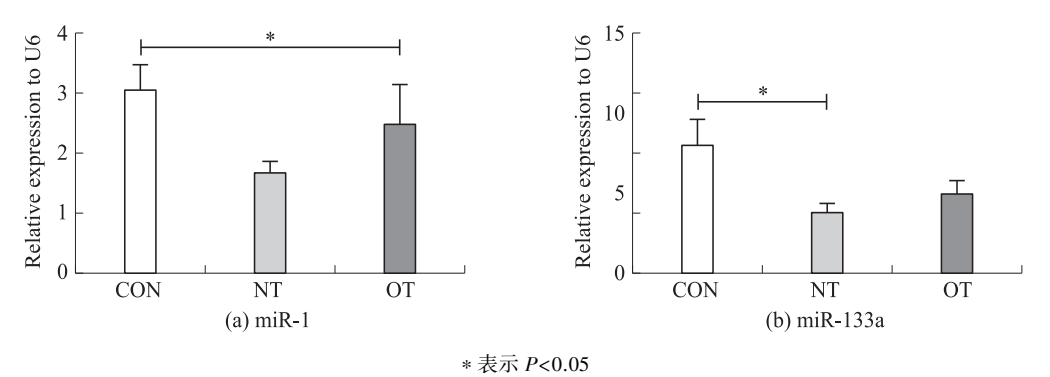


图 3 腓肠肌中 miR-1 和 miR-133a 水平的变化

Fig. 3 Changes of miR-1 and miR-133a levels in gastrocnemius

### 2.3.2 腓肠肌中 miR-133b、miR-206、miR-208a、miR-208b 和 miR-499 水平

其余 4 种骨骼肌特异性 miRNAs 在腓肠肌中表达情况如下. 与 CON 组相比(图 4), NT 和 OT 组并无显著变化( $P>0.05$ ), 并且两组之间也无明显差异( $P>0.05$ ).

腓肠肌中 miRNA 差异表达结果表明, 骨骼肌中 miR-1、133a 的表达变化可能参与了过度训练的发生和发展, 影响了骨骼肌正常的运动训练后适应过程, 从而介导了过度训练的发生发展.

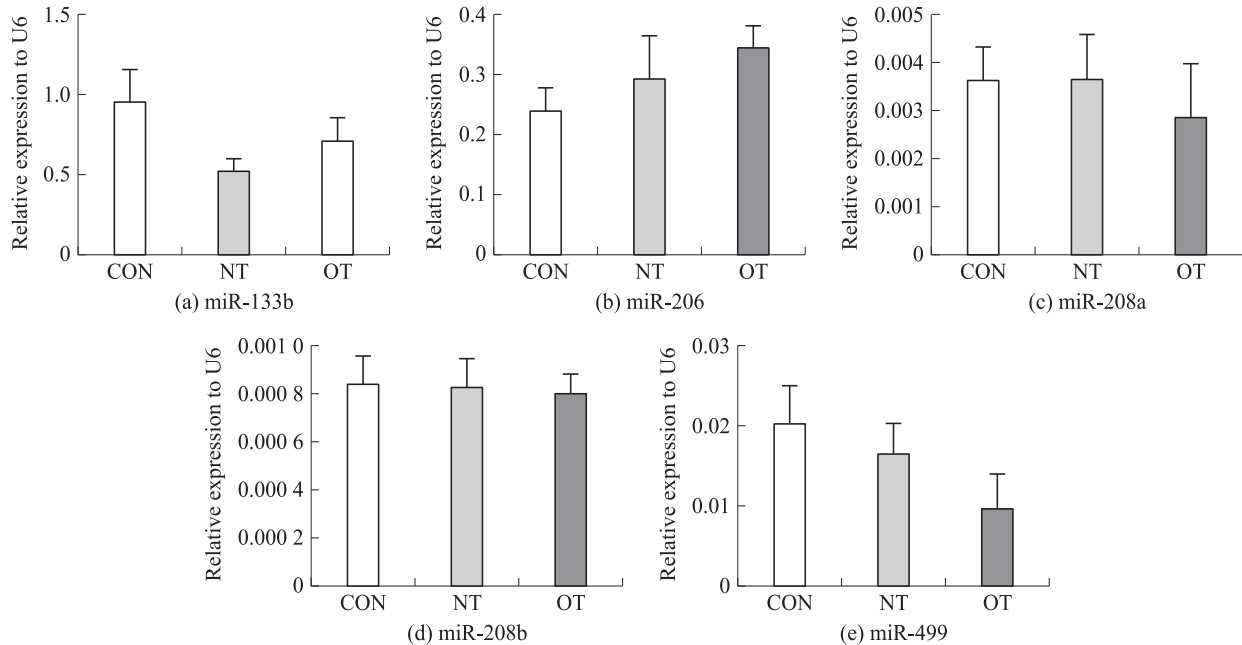


图 4 腓肠肌中 miR-133b、miR-206、miR-208a、miR-208b 和 miR-499 水平的变化

Fig. 4 Changes of miR-133b, miR-206, miR-208a, miR-208b and miR-499 levels in gastrocnemius

## 2.4 肝脏中 miRNAs 变化情况

血清和腓肠肌中结果表明, 肌肉特异性 miRNAs 无论在肌肉中还是循环中其水平均有选择性表达的特点, 为了进一步研究肌肉特异性 miRNAs 是否能够通过循环血液到达代谢主要组织——肝脏, 从而参与过度训练发生发展, 本实验检测了 7 种 miRNAs 在肝脏中的水平.

### 2.4.1 肝脏中 miR-1、miR-133a 和 miR-133b 水平

与 CON 相比(图 5), 两个运动组肝脏中 miR-1、miR-133a 和 miR-133b 并无显著差异( $P>0.05$ ), 且两运动组之间并无显著差异( $P>0.05$ ).

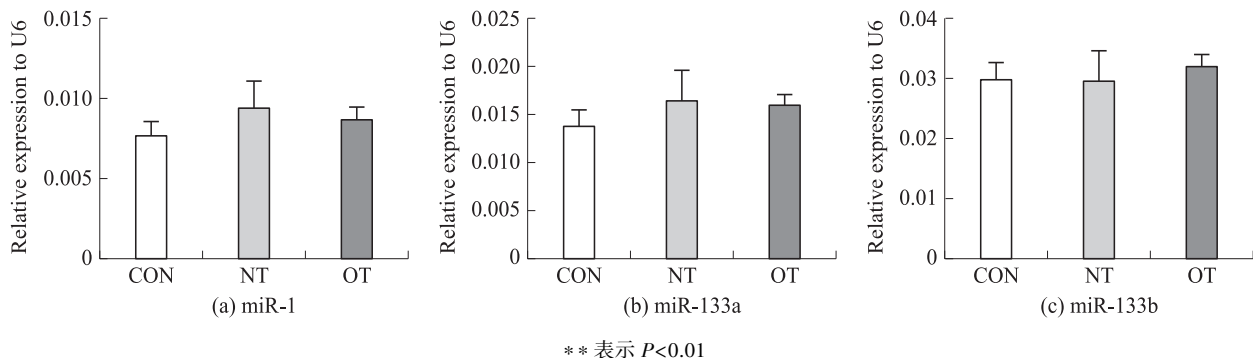


图 5 肝脏中 miR-1、miR-133a 和 miR-133b 水平的变化

Fig. 5 Changes of miR-1, miR-133a and miR-133b levels in the liver

### 2.4.2 肝脏中 miR-206、miR-208a、miR-208b 和 miR-499 水平

检测其他 4 种 miRNAs 水平. 与 CON 组相比(图 6), NT 组和 OT 组有变化但无显著性差异( $P>0.05$ ), 并且两运动组之间也无明显变化( $P>0.05$ ).



肝脏中的结果表明,miRNAs 在 NT 组肝脏有不明显上升,在过度训练组无明显变化,提示肝脏中变化的 miRNAs 可能给机体带来积极的运动适应,而在过度训练后,这种积极的效应被破坏,从而诱导了过度训练多种负面效应的发生.

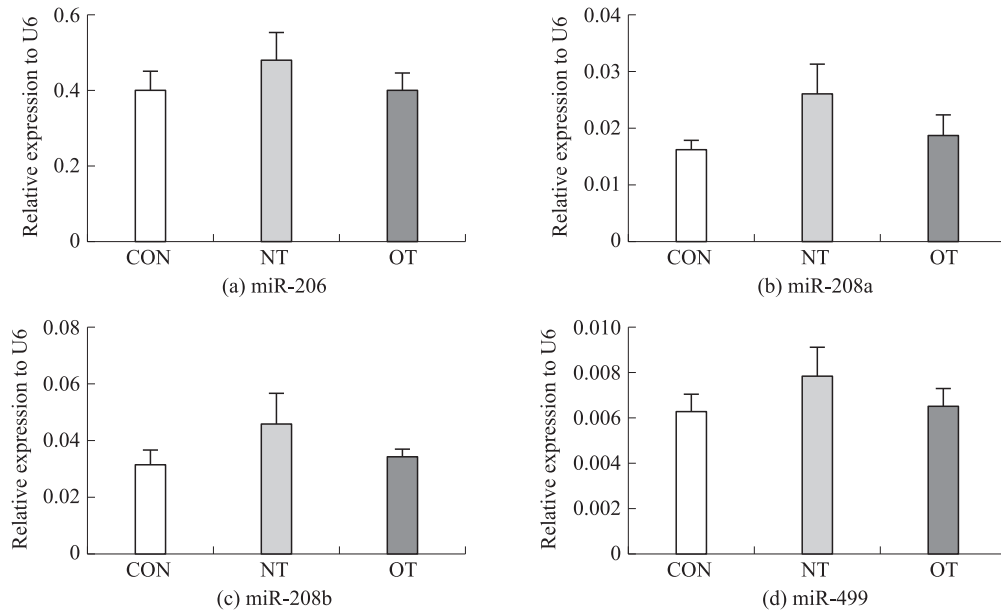


图 6 肝脏中 miR-206、miR-208a、miR-208b 和 miR-499 水平的变化

Fig. 6 Changes of miR-206, miR-208a, miR-208b and miR-499 levels in the liver

## 2.5 心脏中 miRNAs 变化情况

心脏作为机体参与各项身体活动的重要器官之一,在过度训练中必然会产生适应性改变. 因此,本实验又检测了心肌中 7 种肌肉特异性 miRNA 的水平.

### 2.5.1 心脏中 miR-133a、miR-133b 和 miR-499 水平

有趣的是(图 7),NT 组和 OT 组与 CON 组相比,miR-133a 均显著增加( $P<0.05$ ),但两运动组之间并无明显差异( $P>0.05$ ). miR-133b 的变化同 miR-133a 相似,但是 OT 组同 CON 组相比,有所上升但并不显著( $P>0.05$ ). 与 CON 相比,miR-499 在两运动组中水平均有明显下降( $P<0.05$ ),但两运动组之间无明显变化( $P>0.05$ ).

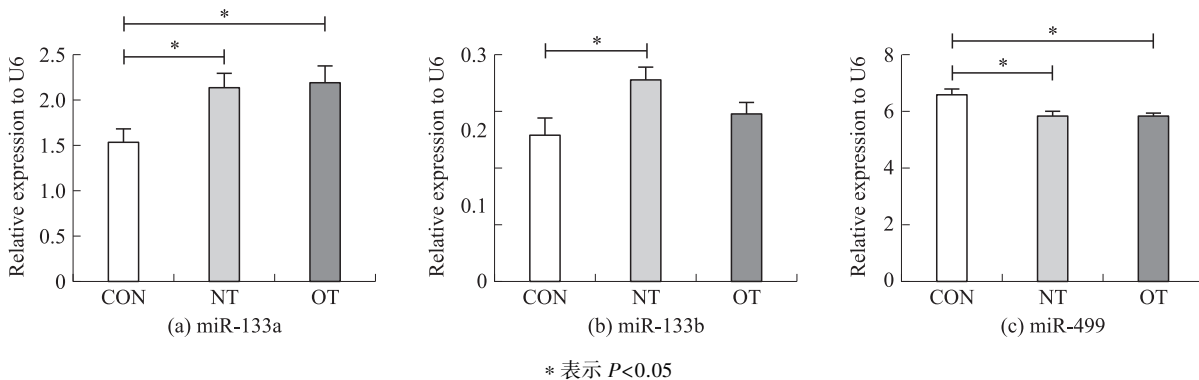


图 7 心脏中 miR-133a 和 miR-133b 和 miR-499 水平的变化

Fig. 7 Changes of miR-133a, miR-133b and miR-499 levels in the heart

### 2.5.2 心脏中 miR-1、miR-206、miR-208a 和 miR-208b 水平

与 CON 组相比(图 8),心脏中 miR-1、miR-206、miR-208a、miR-208b 的变化水平较两运动组来说并无显著变化( $P>0.05$ ),并且两组运动组之间也无明显变化( $P>0.05$ ).

心肌中 miRNAs 差异表达结果表明,心肌中 miR-133a, 133b, 499 的表达变化可能参与到过度训练的发展进程中去,影响了心肌正常的运动训练后适应过程,从而介导了过度训练的发生发展.

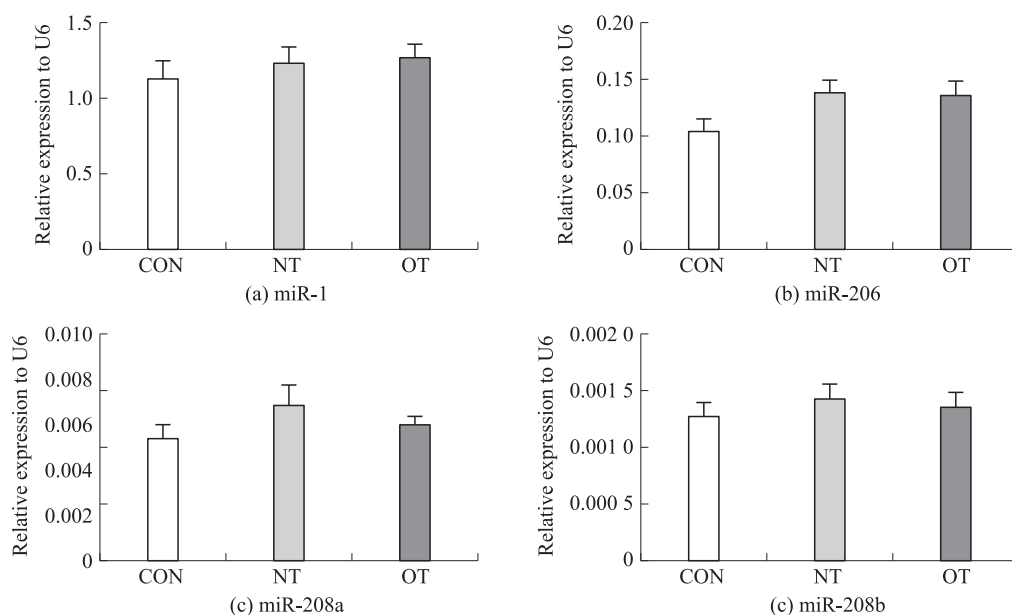


图8 心脏 miR-1、miR-206、miR-208a 和 miR-208b 水平的变化

Fig.8 Changes of miR-1,miR-206,miR-208a and miR-208b levels in the heart

### 3 讨论

本研究结果显示,在长期运动适应后,血清中7种miRNAs(miR-1、miR-133a、miR-133b、miR-206、miR-208a、miR-208b和miR-499)均有不同程度的应答;同时,过度训练后miRNAs(miR-133a、miR-133b、miR-208a)对过度训练和正常运动组中都有着不同程度的应答;而在腓肠肌中,只有miR-1和miR-133a的水平发生显著变化;但在肝脏中7种肌肉特异性miRNAs在正常训练组和过度训练组中均无明显变化;而在心肌中miR-133a、miR-133b和499水平明显改变。

基于前期研究,本文构建了耐力能力提高训练组、过度训练组小鼠模型,研究过度训练对miRNAs表达谱的影响。实验总体结果表明,8周正常负荷的耐力训练能够显著提高小鼠的运动能力,而在8周过度训练后,小鼠运动能力较正常训练组有下降趋势,与训练前运动能力相似,表明过度训练模型的构建成功<sup>[3]</sup>。之后本实验检测了过度训练对miRNAs水平的影响,结果表明正常训练组和过度训练组miRNAs在训练后呈现出不同的表达变化趋势。

肌肉特异性miRNAs(muscle specific miRNA, myomiRs)是在肌肉中特异性高表达的一类miRNAs,其在肌肉的发生发展过程中发挥重要的转录后调控作用,对肌纤维形成、肌纤维分化具有重要的调控作用,包括miR-1、-133a、-133b、-206、-208a、-208b和-499,其中miR-206和-133b只在骨骼肌中表达,而miR-208a在心肌中特异性表达<sup>[4-5]</sup>。

长期耐力训练通常涉及到心脏生理性肥大,能够提高心脏功能。有研究表明在8~10周长期有氧训练后,miR-1和-133a在大鼠/小鼠心肌左心室中水平下降,作者认为这些miRNAs的下降可能跟生理性心肌肥大以及运动能力的提高有关<sup>[6-7]</sup>。大鼠的有氧训练还能够提高miR-19b,miR-30,miR-126,miR-133b,miR-208b,miR-221,miR-224,miR-425和miR-429水平,降低miR-1,miR-124,miR-133a,miR-133b, and miR-143水平<sup>[8,9]</sup>。本研究结果表明,在长期训练后,正常训练组和过度训练组均上调了miR-133a和-499的水平( $P < 0.05$ ),而miR-133b水平只在正常训练组中上调( $P < 0.05$ ),而在过度训练组中并没有变化。miR-133a、-133b和-499在心脏中的调控功能至关重要,可参与到心肌细胞分化、凋亡以及抑制肥大的进程中去<sup>[10]</sup>。其中miR-499能够通过影响AMPK的激活因子Fnip的活性调控AMPK通路的活性,从而影响耐力训练适应过程中关键因子PGC-1 $\alpha$ 通路的活性,带来一系列的适应,包括线粒体新生等<sup>[11]</sup>。

Alisson<sup>[13-14]</sup>等人研究表明,与上坡、平坡跑的过度训练方案相比,基于下坡跑的过度训练方案能够显著影响骨骼肌胰岛素敏感性,同时提高肝脏胰岛素传导信号,而不会减少炎症相关蛋白的表达量。这提示,肝脏作为重要的代谢组织,其在过度训练后扮演了补偿器官的作用,此时骨骼肌胰岛素敏感受损,肝脏

代偿性地提高其胰岛素敏感性从而弥补肌肉功能的缺失. 本研究中7种 miRNAs 在两组训练后并没有在肝脏中表现出变化趋势,且这7种 miRNAs 主要产生于肌肉中. 肌肉作为体内最大的组织器官,在运动刺激后能够通过主动分泌、被动破坏释放的方式影响循环中 miRNAs 的水平,并且这些循环中的 miRNAs 能够通过循环到达下游组织器官发挥调控作用,维持体内稳态. 本研究中 miRNAs 可能由肌肉释放到循环中,并参与肝脏代谢调节过程,但由于长期训练的适应,肝脏中 miRNAs 的水平趋于稳定状态,并无显著变化.

#### [参考文献]

- [1] 王金之,张震,徐盛嘉,等. 运动监控在过度训练综合征中的研究现状[J]. 体育科技文献通报,2017,25(6):62-64.
- [2] ALLEN D L, BANDSTRA ER, HARRISON B C, et al. Effects of spaceflight on murine skeletal muscle gene expression[J]. J Appl Physiol, 2009(106):582-595.
- [3] PEREIRA B C, PAULI J R, De SOUZA C T, et al. Eccentric exercise leads to performance decrease and insulin signaling impairment[J]. Med Sci Sports Exerc, 2014,46(4):686-94.
- [4] 马继政,孙颀. 运动和 MicroRNAs[J]. 体育科研,2013,34(6):65-68.
- [5] NIELSEN S, SCHEELE C, YFANTI C, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle[J]. J Physiol, 2010(588):4029-37.
- [6] MA Z, QI J, MENG S, et al. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Eur J Appl Physiol, 2013(113):2473-86.
- [7] BARTEL D P. MicroRNAs:genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004(116):281-297.
- [8] RAMASAMY S, VELMURUGAN G, SHANMUGHA R K, et al. MiRNAs with apoptosis regulating potential are differentially expressed in chronic exercise-induced physiologically hypertrophied hearts[J]. PLoS One, 2015,10:e0121401.
- [9] MOOREN F C, VIERECK J, KRÜGER K, et al. Circulating micrornas as potential biomarkers of aerobic exercise capacity[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014,306(4):H557.
- [10] NAVICKAS R, GAL D, LAUCEVIČIUS A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review[J]. Cardiovasc Res, 2016,111(4):322-337.
- [11] LIU J, LIANG X, ZHOU D, et al. Coupling of mitochondrial function and skeletal muscle fiber type by a miR-499/Fnrip1/AMPK circuit[J]. EMBO Mol Med, 2016(8):1212-1228.
- [12] MIRZAEI H R, SAHEBKAR A, MOHAMMADI M, et al. Circulating microRNAs in hepatocellular carcinoma:potential diagnostic and prognostic biomarkers[J]. Curr Pharm Des, 2016,22(34):5257-69.
- [13] da ROCHA A L, PEREIRA B C, PAULI J R, et al. Downhill running-based overtraining protocol improves hepatic insulin signaling pathway without concomitant decrease of inflammatory proteins[J]. PloS One, 2015,10(10):e0140020.
- [14] WOJTASZEWSKI J F, RICHTER E A. Effects of acute exercise and training on insulin action and sensitivity: focus on molecular mechanisms in muscle[J]. Essays Biochem, 2006,42:31-46.

[责任编辑:黄 敏]