

- sci, 2005, 21(3):793—797.
- [26] Shapiro KA, Mottaghy FM, Schiller NO, et al. Dissociating neural correlates for nouns and verbs[J]. Neuroimage, 2005, 24(4):1058—1067.
- [27] Hillis AE, Tuffiash E, Wityk RJ, et al. Regions of neural dysfunction associated with impaired naming of actions and objects in acute stroke[J]. Cognitive Neuropsychology, 2002, 19(6):523—534.
- [28] Chao LL, Haxby JV, Martin A. Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects[J]. Nat Neurosci, 1999, 2(10):913—919.
- [29] Li X, Pollatsek A. Word knowledge influences character perception[J]. Psychon Bull Rev, 2011, 18(5):833—839.
- [30] Sörös P, Cornelissen K, Laine M, et al. Naming actions and objects: cortical dynamics in healthy adults and in an anomic patient with a dissociation in action/object naming [J]. Neuroimage, 2003, 19(4):1787—1801.
- [31] Herrmann B, Maess B, Friederici AD. Violation of syntax and prosody—disentangling their contributions to the early left anterior negativity (ELAN)[J]. Neuroscience Letters, 2011, 490(2):116—120.
- [32] 刘涛,杨亦鸣,张辉,等. 语法语境下汉语名动分离的ERP研究[J]. 心理学报,2008,40(6):671—680.
- [33] Bird H, Howard D, Franklin S. Noun-verb differences? a question of semantics: a response to shapiro and caramazza [J]. Brain and Language, 2001, 76(2):213—222.
- [34] 邵爱惠. 词类信息表征的语法机制:来自一例动词特异性损伤个案的证据[A]. 中国心理学会. 第十一届全国心理学学术会议论文摘要集[C]. 中国心理学会:2007:2
- [35] 冯骏. 影响名动分离的超语言因素[J]. 浙江社会科学,2015, (10): 97—102+158—159.
- [36] 陈巍,郭本禹,单春雷. 从言语的知觉运动理论到具身语义学:来自镜像神经系统的证据[J]. 山东师范大学学报(人文社会科学版),2012,(5):144—150.
- [37] 张金桥. 汉语双字复合词识别中语义、词类和构词法信息的激活[J]. 心理科学,2011,(1):63—66.
- [38] Marshall, Jane. Doing something about a verb impairment: Two therapy approaches. The Aphasia Therapy File[M]. 1. Hove: Psychology Press, 1999. 111—130.
- [39] Anastasia M. Raymer, Tina A. Ellsworth. Response to contrasting verb retrieval treatments: A case study[J]. Aphasiology, 2002, 16(10—11):1031—1045.
- [40] 单春雷. 基于镜像神经系统理论的失语症康复:新方法、作用与脑机制[A]. 中华医学会、中华医学会物理医学与康复学分会. 中华医学会第十五次全国物理医学与康复学学术会议论文集[C]. 中华医学会、中华医学会物理医学与康复学分会., 2014:2.
- [42] Collins AM, Loftus EF. A spreading-activation theory of semantic processing[J]. Readings in Cognitive Science, 1988, 82 (6):126—136.

· 综述 ·

肌肉生长抑制素对骨骼肌的调控作用及其临床价值*

赵淋淋¹ 刘晓光¹ 陈佩杰¹ 肖卫华^{1,2}

肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)是转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)超家族的一个分泌型生长因子,因其对骨骼肌质量的负调控作用而得名。研究表明,肌肉生长抑制素除了对骨骼肌的负调节作用外^[1-2],还参与了脂肪细胞的生长、分化和代谢调控。此外,还可以调节哺乳动物骨骼肌生长发育及参与损伤再生^[3-4]。近年来,MSTN作为一种新的治疗靶标,引起了越来越多人的重视^[5-6]。在骨骼肌萎缩过程中,肌肉生长抑制素起着重要的负调节作

用,长期训练者骨骼肌中肌肉生长抑制素分泌减少,肌肉生长不受抑制,表现为肌肉发达,而长期不训练者却反之,表现为肌肉萎缩^[7-9]。有实验证明较大强度的跑步训练及急性抗阻训练都会减少啮齿类动物和人类的MSTN mRNA表达,而抗阻训练会对MSTN产生更显著的长期抑制作用^[10-12]。因此,通过运动训练抑制MSTN是抵抗肌肉萎缩的重要方法。然而,对于一些自身活动受限或者先天性遗传肌病患者,无法实现有效的运动训练,此时采用一种有效的生物技

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.05.025

*基金项目:国家自然科学基金项目(31300975;31271273);教育部博士点基金项目(20133156120004);上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(11DZ2261100)

1 上海体育学院运动科学学院,上海,200438; 2 通讯作者

作者简介:赵淋淋,女,硕士研究生; 收稿日期:2016-11-16

术干预方法很有必要。使用转基因方式或拮抗剂抑制 MSTN 功能,发现可提高骨骼肌质量,抵抗骨骼肌的萎缩,对病情有较明显改善作用^[13-15]。但是,MSTN 对各种肌肉肌病的改善作用都只在动物模型中得以验证,在人类骨骼肌疾病的应用中少之又少。因此,为追踪国内外最新进展,本文对骨骼肌中 MSTN 的作用进行了系统总结,这将为骨骼肌相关疾病的临床治疗提供新的思路和有价值的参考。

1 肌肉生长抑制素的结构特点

McPherron 等^[16]在 1997 年根据 TGF- β 超家族的保守区设计了一对引物,用 PCR 的方法扩增出一个约 280bp 的新产物,用该产物作为探针筛选小鼠骨骼肌 cDNA 文库,得到一个 cDNA 序列。分析表明该 cDNA 中只有一个开放读码框 (open reading frame, ORF),共编码 376 个氨基酸,当时称它为生长分化因子 8 (growth and differentiation factor-8, GDF-8)。随后越来越多的研究人员关注于 GDF-8 基因,发现 GDF-8 因子对骨骼肌生长具有抑制作用,后来人们将其正式命名为肌肉生长抑制素 (Myostatin, MSTN)^[16]。

MSTN 主要在骨骼肌中表达,在其他组织中也有少量表达,通过释放到循环系统中而发挥其生理功能。MSTN 基因全长 6.7kb,由 3 个外显子和 2 个内含子组成,在不同的物种中具有很高的同源性。MSTN 是 TGF- β 超家族的一个新成员,与其他家族成员间有很低的同源性(最高为 45%),但与 TGF- β 超家族的其他成员一样,MSTN 编码的前体蛋白由三部分组成:N 端信号肽,N 端前导肽和 C 端成熟肽。N 端信号肽可以引导 MSTN 蛋白以自分泌的方式分泌到胞外,由于 N 端前导肽与 MSTN 蛋白以非共价的形式相结合,MSTN 蛋白在血液中通常处于失活状态,但金属蛋白酶可以切掉 N 端前导肽,使 MSTN 蛋白激活。MSTN 前体蛋白要经过两次水解作用才能形成成熟的 MSTN 蛋白;第一次水解去掉 N 端信号序列,第二次水解形成具有与受体结合能力的 C 端片段。水解后,前导肽和双硫键连接的 C 端二聚体仍然以非共价形式结合,蛋白处于失活状态。金属蛋白酶的骨形态发生蛋白 1^[17]切掉 N 端前导肽后,才产生由 109 个氨基酸组成的成熟 MSTN 蛋白,它可与细胞膜受体结合,从而调节骨骼肌功能^[18]。

2 肌肉生长抑制素对骨骼肌的调控作用

2.1 肌肉生长抑制素可调控骨骼肌质量

啮齿类动物研究发现,肌肉生长抑制素主要在骨骼肌、肌节发育阶段显著表达。这种独特的表达模式表明,肌肉生长抑制素可能参与了骨骼肌发育过程并参与其功能调节。研究发现,与野生型小鼠相比,肌肉生长抑制素基因敲除小鼠骨骼肌质量显著增加^[16,19],且肌肉质量的增加主要是由肌纤维肥大和增生引起的。敲除 MSTN 基因引起骨骼肌质量

增加这一现象在雌性和雄性动物中都能观察到^[20-24]。此外,通过转基因手段使 MSTN 结合蛋白过表达或诱导 MSTN 突变,都可增加骨骼肌质量^[24],并且发现这些小鼠骨骼肌质量增加是因为肌肉增生导致的,而非骨骼肌肥大^[19]。这些转基因动物数据表明,肌肉生长抑制素在骨骼肌发育过程中发挥了重要的调节作用。

MSTN 对肌肉质量的影响是持久的,甚至贯穿动物的整个生命周期^[20,22]。MSTN 除了在胚胎发育阶段发挥作用,它还能调控成年动物骨骼肌质量。如通过给予 MSTN 拮抗剂或部分敲除出生后小鼠的肌肉生长抑制素^[20],发现这些方法使肌肉质量增加是由于骨骼肌肥大引起的,而非骨骼肌增生^[19-20]。这些数据表明,肌肉生长抑制素可以在动物的胚胎发育阶段和成年阶段发挥作用,并且主要通过影响肌纤维肥大或增生来调节骨骼肌质量。

抑制 MSTN 功能使骨骼肌质量增加这一现象不仅在啮齿类动物、牛等动物中广泛存在^[25],而且第一例 MSTN 基因突变的人类小孩也已被报道^[26]。在出生时,该小孩即拥有异常的肌肉。遗传分析表明,他的 MSTN 基因中有一个突变点,该突变导致 MSTN 基因 mRNA 发生错误剪接,以致检测不到 MSTN 蛋白。报道显示,小孩 4 岁时仍然保持健康,肌肉质量增加明显并且异常强壮。因此这些结果表明,肌肉生长抑制素在调节人类骨骼肌质量中起着与其他物种类似的作用。

2.2 肌肉生长抑制素调节骨骼肌纤维化

近期研究表明,除了可调节骨骼肌质量,肌肉生长抑制素还可以诱导成纤维细胞增殖并调节骨骼肌纤维化^[27]。骨骼肌纤维化是包括肌营养不良症在内的骨骼肌慢性退行性疾病的主要特征之一。在这些疾病中,肌纤维在变性和再生的连续作用下,由成纤维细胞所产生的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积增多。细胞外基质的过度积累导致肌纤维与毛细血管以及其他肌细胞分离,肌纤维收缩和再生减少^[28]。在急性肌肉损伤中,成纤维细胞被激活从而进行增殖并产生细胞外基质,并伴随着损伤的消退而发生凋亡^[29]。然而,在慢性肌肉疾病中,损伤修复过程是失调的。活化的成纤维细胞继续增殖和重塑细胞外基质,通过释放各种细胞因子形成了一个渐进性并自我延续的过程^[30-31],因此就形成了所谓的骨骼肌纤维化,而纤维化治疗则是治疗肌营养不良的重要一环。

肌肉生长抑制素,是肌肉生长的内源性调节器,体内及体外的研究发现^[27,32],它可以直接刺激成纤维细胞的增殖和细胞外基质蛋白的表达。研究表明,肌成纤维细胞分泌功能性肌肉生长抑制素,通过 ActRIIB 受体诱导增殖。这一过程和其他 TGF- β 家族成员一样通过激活 Smad 信号通路,以及延迟 p38 MAPK、PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活,来调节

成纤维细胞的增殖^[27]。在虎蛇毒素注射引起的胫骨前肌损伤和腓肠肌撕裂伤模型中, MSTN 敲除小鼠与野生型小鼠相比不仅肌肉再生更快、更彻底, 而且纤维化面积更小^[23,33]。用肌肉生长抑制素中和抗体和修饰后的肌肉生长抑制素前肽对 MDX 小鼠进行治疗, 肌肉纤维化面积也明显减少^[34]。这些急慢性损伤的模型中, 在肌肉生长抑制素缺失的情况下都观察到了骨骼肌纤维化减少, 表明肌肉生长抑制素可以调节骨骼肌纤维化^[35]。

2.3 肌肉生长抑制素调控骨骼肌脂肪生成

肌肉生长抑制素除了调控骨骼肌的生长外, 还能够调控脂肪的形成。虽然发现 MSTN 主要存在于骨骼肌中, 但在对脂肪组织的研究中也发现 MSTN 的存在, 且对前体脂肪细胞的分化有负调节作用^[36]。以 C3H10T(1/2) 为代表的多能干细胞系以及 3T3-L1 为代表的前体脂肪细胞系常用于肌肉生长抑制素调控脂肪细胞增殖与分化的研究。研究表明肌肉生长抑制素可能会诱导 C3H10T 1/2 干细胞系前期向脂肪前体细胞分化, 但后期却抑制其向成熟脂肪细胞分化。而肌肉生长抑制素则抑制 3T3-L1 前体脂肪细胞系向成熟脂肪细胞分化^[37]。

然而, 肌肉组织中的脂肪细胞来自肌肉中不同干细胞的分化, 其中包括脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)以及肌卫星细胞(muscle satellite cells, MSCs), 并且两者都具有成脂分化能力^[38]。Deng 等^[39]研究证明 MSTN 抑制肌卫星细胞的脂肪形成能力而不是脂肪干细胞^[39]。然而, MSTN 在这两种细胞类型中调节脂肪生成的不同机制还不得而知。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ)和成肌分化因子(myogenic differentiation, MyoD)是脂肪和肌肉细胞形成过程中影响脂肪形成的两个关键转录因子。PPAR γ 是 PPARs 家族中最具有脂肪专一的亚型, 是体内脂肪形成的必需转录因子。目前为止, 在 PPAR γ 缺失的情况下, 并未发现其他任何可以促进脂肪形成的转录因子^[40]。在肌肉组织中, MSTN 则负调节 MyoD, 通过下调 MyoD 来调节肌卫星细胞的增殖以及阻止成肌细胞向肌管的分化^[41]。最新体外实验表明, 通过 MSTN 对 MSCs 和 ADSCs 进行诱导, 并对两种细胞中 PPAR γ 和 MyoD 的 mRNA 表达、蛋白水平以及 CpG 岛甲基化水平进行分析, 得出在脂肪形成以及 MSTN 分泌的环境中, 因为 MSTN 诱导 PPAR γ 和 MyoD 的表达而使 ADSCs 具有形成脂肪的能力。相反地, 在 MSCs 中, MSTN 抑制 PPAR γ 和 MyoD 的表达, 因此抑制脂肪形成。由此推测, MSTN 在调控 MSCs 和 ADSCs 成脂分化中具有不同的作用可能是通过差异调节 PPAR γ 和 MyoD 来实现的^[37]。

2.4 肌肉生长抑制素影响骨骼肌能量代谢和运动能力

作为重要的代谢平衡调控因子, 肌肉生长抑制素不仅影

响骨骼肌能量代谢, 而且对骨骼肌肌力以及肌纤维类型的改变也有一定的作用。研究表明, 肌肉生长抑制素敲除小鼠趾长伸肌以及比目鱼肌中 II a 型肌纤维含量均减少, 而 II b 型肌纤维含量增多, 这可能是因为肌肉生长抑制素敲除抑制肌细胞增强因子 2C(myocyte enhancer factor 2c, MEF2C)的同时增加 MyoD 的表达造成的^[42]。与观察到的骨骼肌结构变化相对应的是, 骨骼肌中线粒体数目、琥珀酸脱氢酶的活性均降低, 运动过程中耗氧量以及能量消耗增加, 并且极易疲劳, 骨骼肌的代谢由有氧化类型向糖酵解类型转变^[43-44]。

在肌肉生长抑制素缺乏的情况下, 观察到的骨骼肌代谢失调的分子机制可能是肌肉生长抑制素在 PPAR 转录调节的信号级联上游起作用, 由于肌肉生长抑制素的缺失, 从而导致骨骼肌氧化代谢类型的转变。实验表明, 在野生小鼠中, 具有显著氧化特性的比目鱼肌要比具有显著糖酵解型的趾长伸肌的 PPAR β/δ , PPAR α 以及 PPAR γ 的 mRNA 表达水平高 2—3 倍。而无论是肌肉生长抑制素敲除小鼠, 还是通过转基因方法使骨骼肌中肌肉生长抑制素过表达的成年野生小鼠, 其比目鱼肌都出现迅速疲劳这一现象, 并且比目鱼肌 PPAR mRNA 水平降到野生型小鼠趾长伸肌的水平。同时, 趾长伸肌的 PPAR mRNA 水平降到比野生型小鼠趾长伸肌更低的水平^[45]。因此, 这些研究表明, 抑制肌肉生长抑制素可降低骨骼肌氧化代谢水平, 且这一作用跟肌纤维类型变化无关^[46-47], 而可能是通过 PPAR 信号通路发挥作用^[48]。总之, 肌肉生长抑制素赋予骨骼肌高的有氧代谢能力抗疲劳能力, 并能影响肌肉质量和肌肉力量, 即参与调节骨骼肌能量代谢与耐力之间的微妙平衡^[48]。

3 肌肉生长抑制素的临床价值

骨骼肌可以对不断变化的环境刺激做出反应, 逐步产生一系列的代谢变化和形态适应, 使其本身能够更好地满足持续体力活动的需求。研究表明, 肌肉萎缩与骨骼肌分解代谢状态紧密相连, 其特点是肌原纤维蛋白含量减少, 这不仅引起骨骼肌质量下降, 而且导致骨骼肌功能衰退^[49-50]。目前公认的观点是肌肉生长抑制素在骨骼肌萎缩中具有重要作用, 对骨骼肌质量的控制已被大量实验证明。而越来越多的研究表明, 抑制肌肉生长抑制素可以增加骨骼肌质量, 因此肌肉生长抑制素已成为治疗骨骼肌相关疾病的新的靶标。

3.1 抑制肌肉生长抑制素治疗肌肉退行性疾病

与年龄相关的骨骼肌肌肉减少症常引起跌倒、骨折, 甚至死亡的严重后果。增加肌肉质量可能是治疗肌肉减少症等肌肉退行性疾病的有效策略, 而抑制肌肉生长抑制素功能是行之有效的手段之一。研究表明, 中年男性和女性血清中肌肉生长抑制素水平比年轻的男性和女性更高, 肌肉质量与血清中肌肉生长抑制素蛋白浓度呈负相关^[18]。在人类中, 与

年龄相关的肌肉流失可能涉及多个信号转导通路,其机制尚未明确。同样在老年大鼠中,肌肉生长抑制素 mRNA 及蛋白水平均明显升高。这些研究表明肌肉生长抑制素参与了年龄相关的肌肉萎缩^[21,51]。而且无论是成年小鼠还是已经21个月的老年小鼠^[52],对其进行肌肉生长抑制素敲除或者采用肌肉生长抑制素中和抗体或者肌肉生长抑制素抑制剂都可以增加肌肉质量,并且有利于提高肌肉再生能力及减缓肌肉功能的衰退,这为通过抑制肌肉生长抑制素治疗肌肉减少症提供了理论依据^[18,21]。当前已有多种用来阻断抑制肌肉生长抑制素功能的方法:如 MSTN 基因敲除、MSTN 中和抗体、借助 AVV8 介导的 MSTN 前肽基因,以及 MSTN 前肽通过融合到 IgG-Fc 上而使之失活的药理学阻断方法等^[53],这些方法在治疗肌减少症方面具有广阔的应用前景。

3.2 抑制肌肉生长抑制素治疗遗传性肌病

Duchenne 型肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)与肌肉减少症不同,是由于抗肌萎缩蛋白突变而导致的一种隐性遗传病,其治疗在医学上还是一个难题,对其治疗已有多种尝试。研究表明,成肌细胞移植可以促进肌营养不良肌肉纤维内抗肌萎缩蛋白基因表达,成肌细胞移植成功的增加是通过拮抗剂卵泡素阻断肌肉生长抑制素信号。但成肌细胞移植后,成肌细胞持续再生时间较短,使细胞移植的成功率大大下降,混合肌纤维的数量也减少^[54]。而 ActR II B 作为 MSTN 的高亲和力受体,在 Mdx 小鼠中利用携带 ActR II B 显性负突变体(dnActR II B)的慢病毒阻断肌肉生长抑制素的活性,增加了成肌细胞的增殖和融合,从而提高了成肌细胞移植的成功率^[55]。

此外,纤维化是肌营养不良症的重要标志,在以往的试验中,如 MDX 小鼠,作为 Duchenne 和 Becker 肌营养不良模型,在肌肉生长抑制素缺失或者后天抑制肌肉生长抑制素的情况下,发现 MSTN 敲除的 MDX 小鼠与 MDX 同窝幼畜相比,表现为肌肉质量增加,膈肌较少出现纤维化^[27]。新的研究表明,肌肉生长抑制素可以调节肌营养不良模型中成纤维细胞的增殖,并通过 Smad 和 MAPK 信号减弱成纤维细胞凋亡。在衰老的 Mdx 小鼠中,通过 ActR II B.mFc 药理学抑制肌肉生长抑制素可以显著增加肌成纤维细胞凋亡的数量,并可逆转骨骼肌纤维化^[18]。这一发现不仅有利于理解肌营养不良症的发病机制,也有利于开发治疗这些疾病的新疗法。总之,有效抑制肌肉生长抑制素可能是治疗肌营养不良症等遗传性肌病的一个很有前途的治疗方法。

3.3 抑制肌肉生长抑制素治疗其他恶病质造成的肌肉流失

除了肌肉退行性疾病,其他造成肌肉流失的相关疾病,如癌症、艾滋病、慢性阻塞性肺病和慢性心力衰竭等可能也与肌肉生长抑制素的表达相关^[18]。这些恶病质的共同的特点就是肌肉生长抑制素表达上调,骨骼肌流失严重^[56-58]。在

这些造成肌肉流失的相关恶病质中,通过抑制肌肉生长抑制素的表达,都能起到减少肌肉损失的作用。例如,在恶病质肿瘤小鼠中,利用药理学方法阻断 ActR II B 通道从而阻断肌肉生长抑制素信号,不仅减少了肌肉损失,而且延长了恶病质肿瘤小鼠的生存时间^[59]。最近对越来越多的人类恶病质患者的研究表明,无论是通过药理学方法阻断肌肉生长抑制素^[60],还是通过运动的方法减少肌肉生长抑制素的表达^[61],都能够对恶病质造成的肌肉损失产生积极影响。

综上所述,阻断肌肉生长抑制素的治疗方法对于治疗肌肉损失相关疾病有积极影响。同时,肌肉生长抑制素也有抑制肌卫星细胞脂肪形成的能力,以及增加骨骼肌氧化代谢,从而提高机体运动耐力的作用。因此,在研究肌肉生长抑制素阻断疗法时,应考虑肌肉生长抑制素对骨骼肌能量代谢和运动能力的影响。

4 小结

MSTN 是 TGF- β 超家族的一员,主要在骨骼肌中表达,对其功能的研究表明,MSTN 具有抑制骨骼肌质量、促进骨骼肌纤维化及调节骨骼肌中脂肪组织形成、影响骨骼肌能量代谢及运动能力等多重作用。近年来,用转基因或阻断剂的方法抑制骨骼肌中 MSTN 的功能,用来治疗肌肉退行性疾病、遗传性肌病、其他恶病质造成的肌肉流失等多种肌病,取得了较理想的效果,表现为骨骼肌质量增加、纤维化减少、生存时间延长等。但其作用机制仍未阐明,在人身上是否有同样效应也不得而知。总之,肌肉生长抑制素已经成为了治疗骨骼肌相关疾病的新靶标,在治疗骨骼肌相关疾病上具有广阔的应用前景,深入研究其作用机制及开展临床干预是后续工作的重点。

参考文献

- [1] Tsuchida K. Targeting myostatin for therapies against muscle-wasting disorders[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2008, 11(4):487-494.
- [2] Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(22):4361-4371.
- [3] Kollias HD, McDermott JC. Transforming growth factor-beta and myostatin signaling in skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2008, 104(3):579-587.
- [4] Miroshnychenko O, Chang WT, Drago J. The use of platelet-rich and platelet-poor plasma to enhance differentiation of skeletal myoblasts: implications for the use of autologous blood products for muscle regeneration[J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(4):945-953.
- [5] Elliott B, Renshaw D, Getting S, et al. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis

- [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2012, 205(3):324—340.
- [6] Jan AT, Lee EJ, Ahmad S, et al. Meeting the meat: delineating the molecular machinery of muscle development[J]. *J Anim Sci Technol*, 2016, (58):18.
- [7] Roth SM, Martel GF, Ferrell RE, et al. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: a brief communication[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, 228(6):706—709.
- [8] Han DS, Huang CH, Chen SY, et al. Serum reference value of two potential doping candidates-myostatin and insulin-like growth factor-I in the healthy young male[J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2017, (14):2.
- [9] Feng BO, Wu W, Wang H, et al. Interaction between muscle and bone, and improving the effects of electrical muscle stimulation on amyotrophy and bone loss in a denervation rat model via sciatic neurectomy[J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(5): 589—594.
- [10] Louis E, Raue U, Yang Y, et al. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2007, 103(5):1744—1751.
- [11] Murach KA, Walton RG, Fry CS, et al. Cycle training modulates satellite cell and transcriptional responses to a bout of resistance exercise[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(18): e12973.
- [12] MacKenzie MG, Hamilton DL, Pepin M, et al. Inhibition of myostatin signaling through Notch activation following acute resistance exercise[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68743.
- [13] Bogdanovich S, McNally EM, Khurana TS. Myostatin blockade improves function but not histopathology in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy 2C[J]. *Muscle Nerve*, 2008, 37(3):308—316.
- [14] Bish LT, Sleeper MM, Forbes SC, et al. Long-term systemic myostatin inhibition via liver-targeted gene transfer in golden retriever muscular dystrophy[J]. *Hum Gene Ther*, 2011, 22(12):1499—1509.
- [15] Liu M, Hammers DW, Barton ER, et al. Activin receptor type IIB inhibition improves muscle phenotype and function in a mouse model of spinal muscular atrophy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166803.
- [16] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member[J]. *Nature*, 1997, 387(6628):83—90.
- [17] Lee SJ. Regulation of muscle mass by myostatin[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, (20):61—86.
- [18] Argilés JM, Orpí M, Busquets S, et al. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass[J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(13—14):702—709.
- [19] Pasteuning-Vuhman S, Boertje-van der Meulen JW, van Putten M, et al. New function of the myostatin/activin type I receptor (ALK4) as a mediator of muscle atrophy and muscle regeneration[J]. *FASEB J*, 2017, 31(1):238—255.
- [20] Tobin JF, Celeste AJ. Myostatin, a negative regulator of muscle mass: implications for muscle degenerative diseases [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(3):328—332.
- [21] Fougère B, Vellas B, van Kan GA, et al. Identification of biological markers for better characterization of older subjects with physical frailty and sarcopenia[J]. *Transl Neurosci*, 2015, 6(1):103—110.
- [22] Camporez JP, Petersen MC, Abudukadier A, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8):2212—2217.
- [23] Ohno Y, Matsuba Y, Hashimoto N, et al. Suppression of Myostatin Stimulates Regenerative Potential of Injured Antigravitational Soleus Muscle in Mice under Unloading Condition[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(9):680—685.
- [24] Ma D, Gao P, Qian L, et al. Over-expression of porcine myostatin missense mutant leads to A gender difference in skeletal muscle growth between transgenic male and female mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8):20020—20032.
- [25] Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2010, 10(1):56—63.
- [26] Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(26):2682—2688.
- [27] Li ZB, Kollias HD, Wagner KR. Myostatin directly regulates skeletal muscle fibrosis[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(28):19371—19378.
- [28] Moyer AL, Wagner KR. Regeneration versus fibrosis in skeletal muscle[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(6):568—573.
- [29] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. The myofibroblast: one function, multiple origins[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6):1807—1816.
- [30] Alexakis C, Partridge T, Bou-Gharios G. Implication of the satellite cell in dystrophic muscle fibrosis: a self-perpetuating mechanism of collagen overproduction[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(2):C661—669.
- [31] Serrano AL, Muñoz-Cánoves P. Regulation and dysregulation of fibrosis in skeletal muscle[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(18):3050—3058.
- [32] Zhu J, Li Y, Shen W, et al. Relationships between transforming growth factor-beta1, myostatin, and decorin: implications for skeletal muscle fibrosis[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(35):25852—25863.
- [33] Cholok D, Lee E, Lisiecki J, et al. Traumatic muscle fibro-

- sis: From pathway to prevention[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 82(1):174—184.
- [34] Lee SJ. Extracellular regulation of myostatin: A molecular rheostat for muscle mass[J]. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*, 2010, (10):183—194.
- [35] Tsao J, Vernet DA, Gelfand R, et al. Myostatin genetic inactivation inhibits myogenesis by muscle-derived stem cells in vitro but not when implanted in the mdx mouse muscle [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(1):4.
- [36] Li N, Yang Q, Walker RG, et al. Myostatin attenuation in vivo reduces adiposity, but activates adipogenesis[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1):282—291.
- [37] Zhang F, Deng B, Wen J, et al. PPAR γ and MyoD are differentially regulated by myostatin in adipose-derived stem cells and muscle satellite cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(2):375—380.
- [38] Zhou X, Li D, Yin J, et al. CLA differently regulates adipogenesis in stromal vascular cells from porcine subcutaneous adipose and skeletal muscle[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(8):1701—1709.
- [39] Deng B, Wen J, Ding Y, et al. Different regulation role of myostatin in differentiating pig ADSCs and MSCs into adipocytes[J]. *Cell Biochem Funct*, 2012, 30(2):145—150.
- [40] Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 289—312.
- [41] Gao F, Kishida T, Ejima A, et al. Myostatin acts as an autocrine/paracrine negative regulator in myoblast differentiation from human induced pluripotent stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(2):309—314.
- [42] Hennebry A, Berry C, Siriott V, et al. Myostatin regulates fiber-type composition of skeletal muscle by regulating MEF2 and MyoD gene expression[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(3):C525—534.
- [43] Amthor H, Macharia R, Navarrete R, et al. Lack of myostatin results in excessive muscle growth but impaired force generation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(6): 1835—1840.
- [44] Baligand C, Gilson H, Ménard JC, et al. Functional assessment of skeletal muscle in intact mice lacking myostatin by concurrent NMR imaging and spectroscopy[J]. *Gene Ther*, 2010, 17(3):328—337.
- [45] Agbulut O, Vignaud A, Hourde C, et al. Slow myosin heavy chain expression in the absence of muscle activity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(1):C205—214.
- [46] Giannesini B, Vilmen C, Amthor H, et al. Lack of myostatin impairs mechanical performance and ATP cost of contraction in exercising mouse gastrocnemius muscle in vivo [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(1):E33—40.
- [47] Matsakas A, Mouisel E, Amthor H, et al. Myostatin knockout mice increase oxidative muscle phenotype as an adaptive response to exercise[J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2010, 31(2):111—125.
- [48] Mouisel E, Relizani K, Mille-Hamard L, et al. Myostatin is a key mediator between energy metabolism and endurance capacity of skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(4):R444—454.
- [49] Glass D, Roubenoff R. Recent advances in the biology and therapy of muscle wasting[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, (1211):25—36.
- [50] Puthuchery Z, Montgomery H, Moxham J, et al. Structure to function: muscle failure in critically ill patients[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 23):4641—4648.
- [51] Zoico E, Corzato F, Bambace C, et al. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 57(3):411—416.
- [52] Murphy KT, Koopman R, Naim T, et al. Antibody-directed myostatin inhibition in 21-mo-old mice reveals novel roles for myostatin signaling in skeletal muscle structure and function[J]. *FASEB J*, 2010, 24(11):4433—4442.
- [53] 王荣国,肖诚,王云亭.TGF- β /Myostatin在骨骼肌再生与纤维化中的作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, (5):579—582.
- [54] Benabdallah BF, Bouchentouf M, Rousseau J, et al. Inhibiting myostatin with follistatin improves the success of myoblast transplantation in dystrophic mice[J]. *Cell Transplant*, 2008, 17(3):337—350.
- [55] Fakhfakh R, Michaud A, Tremblay JP. Blocking the myostatin signal with a dominant negative receptor improves the success of human myoblast transplantation in dystrophic mice[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(1):204—210.
- [56] Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, et al. Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(7):531—538.
- [57] Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, et al. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure[J]. *Circulation*, 2010, 121(3):419—425.
- [58] Hayot M, Rodriguez J, Vernus B, et al. Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 332(1—2):38—47.
- [59] Zhou X, Wang JL, Lu J, et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival[J]. *Cell*, 2010, 142(4):531—543.
- [60] Aversa Z, Bonetto A, Penna F, et al. Changes in myostatin signaling in non-weight-losing cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(4):1350—1356.
- [61] Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, et al. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(6):H1973—1982.