基础研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001404

STARS在棕榈酸诱导的肌细胞胰岛素抵抗中的作用

张　柳，马慧娟，邢邯英，牛尚梅，吕秀芹，宋光耀
（河北医科大学研究生学院、河北省人民医院内分泌科、河北省老年医学重点实验室，石家庄　050000）

【摘　要】目的：研究 Rho 信号横纹肌激活剂（the striated muscle activator of Rho signaling，STARS）在棕榈酸诱导的肌细胞胰岛素抵抗中的作用及其机制。**方法**：采用棕榈酸（palmitic acid，PA）孵育 L6 成肌细胞构建胰岛素抵抗模型，包括对照组和棕榈酸组，并通过质粒上调 STARS 的表达，包括对照组，空质粒组（pcDNA），STARS 过表达组（pcDNA/STARS），棕榈酸组（PA），棕榈酸空质粒组（PA+pcDNA），棕榈酸 STARS 过表达组（PA+pcDNA/STARS），以及 siRNA 下调肌细胞中 STARS 的表达，包括对照组，siRNA 阴性对照组（NC-siRNA），STARS 敲低组（si-STARS），棕榈酸组（PA），棕榈酸 siRNA 阴性对照组（PA+NC-siRNA），棕榈酸 STARS 敲低组（PA+si-STARS）研究 STARS 在骨骼肌胰岛素抵抗中的作用以及其下游信号通路。采用 RT-PCR 及 Western blot 方法检测各组 STARS、血清应答因子（serum response factor，SRF）、巨核细胞白血病因子 1（megakaryoblastic leukemia 1，MKL1）、AKT、IRS-1，以及 GLUT4 mRNA 和蛋白表达水平。**结果**：与对照组相比，PA 组 STARS mRNA 和蛋白的表达明显增加（均 P=0.000）；STARS 上调组肌细胞 STARS mRNA 和蛋白表达均明显增加（均 P=0.000），IRS-1（P=0.000）、GLUT4（P=0.000）和 AKT mRNA（P=0.000）表达明显下降，AKT 丝氨酸磷酸化水平（P=0.000）和 GLUT4（P=0.000）蛋白的表达显著降低，IRS-1 丝氨酸磷酸化水平显著增加。下调 STARS 的表达后出现了与上述相反的结果。经上述干预后，SRF 和 MKL1 基因和蛋白水平均没有明显变化。**结论**：STARS 与胰岛素敏感性密切相关，但其下游靶点 MKL1 和 SRF 没有变化。可能通过影响其修饰后翻译，也可能通过其他信号通路在胰岛素抵抗中发挥作用，需要进一步研究。

【关键词】胰岛素抵抗；肌细胞；Rho 信号横纹肌激活剂；血清应答因子；巨核细胞白血病因子 1；胰岛素信号通路
【中图分类号】R587.1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-06-20

Role of STARS in insulin resistance induced by palmitic acid in muscle cells

Zhang Liu, Ma Huijuan, Xing Hanying, Niu Shangmei, Lü Xiuqin, Song Guangyao
(*Graduate Institute of Hebei Medical University; Department of Endocrinology, Hebei General Hospital; Hebei Key Laboratory of Geriatrics*)

【Abstract】*Objective*: To study the role of the striated muscle activator of Rho signaling (STARS) in insulin resistance induced by palmitic acid in muscle cells as well as the potential mechanisms modulating STARS expression. ***Methods***: L6 myoblasts were incubated with palmitic acid to establish a model for insulin resistance. The effects of STARS on insulin resistance in L6 muscle cells were observed and its potential mechanisms of action were further explored by inducing its over-expression and knockdown. Levels of STARS, SRF, MKL1, AKT, IRS-1 and GLUT4 mRNA and protein were detected by RT-PCR and Western blot, respectively. ***Results***: Compared with those in the control group, STARS mRNA and protein levels were significantly increased in muscle cells in the PA (palmitic acid) and pcDNA/STARS (STARS over-expression) groups. Levels of IRS-1, GLUT4 and AKT mRNA were significantly decreased in the pcDNA/STARS group. In addition, serine phosphorylation of AKT and GLUT4 protein levels were decreased and serine phosphorylation of IRS-1 was increased. In contrast, STARS knockdown produced the opposite results in above parameters. MKL1 and SRF mRNA and protein levels were unaffected by these interventions. ***Conclusion***: STARS is closely related with insulin sensitivity, while without significant changes of its downstream target MKL1 and SRF. It might play a role in insulin resistance by modulating post-translational modification of MKL1 and SRF or through other signaling pathways. Further investigations are thus needed.

【Key words】insulin resistance; muscle cells; the striated muscle activator of Rho signaling; serum response factor; megakaryoblastic leukemia 1; insulin signaling pathway

作者介绍：张　柳，Email：zhangliuhbyk@163.com，研究方向：胰岛素抵抗。
通信作者：马慧娟，Email：huijuanma76@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81200638）；河北省国际科技合作资助项目（编号：15397750D）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170919.1600.012.html（2017-09-19）

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的重要的发病机制，具体机制尚不清楚，而高脂是诱发胰岛素抵抗的重要危险因素。骨骼肌是机体摄取和利用葡萄糖的重要器官之一，也是机体胰岛素发挥作用的重要器官之一。Rho 信号横纹肌激活剂（the striateld muscle activator of Rho signalling，STARS）是一种肌动结合蛋白，在心肌、骨骼肌和平滑肌特异性表达[1-2]，主要与肌节的 I 蛋白和肌丝结合。近年来研究发现，2 型糖尿病患者以及糖耐量正常但有胰岛素抵抗的一级亲属其骨骼肌中 STARS 表达增加并与胰岛素敏感性呈负相关，同时血清应答因子（serum response factor，SRF）和巨核细胞白血病因子 1（megakaryoblastic leukemia 1，MKL1）表达亦发生变化[3]。动物实验发现高脂饮食喂养的小鼠骨骼肌 STARS 表达增加，下调 STARS 的表达可以改善胰岛素敏感性[3]。SRF 和 MKL1 作为 STARS 的下游靶点，是否在 STARS 调节胰岛素敏感性中发挥作用尚不清楚。因此，本研究试图探索 STARS 在棕榈酸（palmitic acid，PA）诱导的肌细胞胰岛素抵抗中的作用及其机制，寻找新的胰岛素抵抗或 2 型糖尿病的治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 细胞及主要试剂

1.1.1 L6 细胞 大鼠 L6 成肌细胞购自上海生命科学院。

1.1.2 主要试剂 胎牛血清购自美国 ScienCell 公司；DMEM 培养基购自美国 Hyclone 公司；Opti-MEM、lipofectamine2000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司；STARS 质粒购自北京普如汀生物技术有限公司；STARS siRNA 购自美国 Sigma 公司；PA 购自美国 Sigma 公司；TRIzol 试剂、哺乳动物蛋白抽提试剂盒购自北京康为世纪生物科技公司；RT-PCR 逆转录试剂盒购自北京 TransGen 技术公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 PA 干预的实验分组：对照组（共 6 个样本，只加培养基，不加任何干预），PA 干预组（PA，共 6 个样本，加入培养基和棕榈酸）。上调 STARS 表达的实验分组：对照组（共 6 个样本，只加培养基，不加任何干预），空质粒组（pcDNA，共 6 个样本，加入培养基和不影响 STARS 表达的空质粒），STARS 过表达组（pcDNA/STARS，共 6 个样本，加入培养基和上调 STARS 表达的目的质粒），棕榈酸组（PA，共 6 个样本，只加培养基和棕榈酸），棕榈酸空质粒组（PA+pcDNA，共 6 个样本，加入培养基、棕榈酸和不影响 STARS 表达的空质粒），棕榈酸 STARS 过表达组（PA+pcDNA/STARS，共 6 个样本，加入培养基、棕榈酸和上调 STARS 表达的目的质粒）；下调 STARS 表达的实验分组：对照组（共 6 个样本，只加培养基，不加任何干预），siRNA 阴性对照组（NC-siRNA，共 6 个样本，加入培养基和不影响 STARS 表达的阴性对照小干扰 RNA），STARS 敲低组（si-STARS），棕榈酸组（PA，共 6 个样本，只加培养基和棕榈酸），棕榈酸 siRNA 阴性对照组（PA+NC-siRNA，共 6 个样本，加入培养基、棕榈酸和不影响 STARS 表达的阴性对照小干扰 RNA），棕榈酸 STARS 敲低组（PA+si-STARS，共 6 个样本，加入培养基、棕榈酸和下调 STARS 表达的小干扰 RNA）。PA 组用 0.5 mmol/L 棕榈酸的培养基干预。

1.2.2 胰岛素抵抗模型的鉴定 按照参考文献[4]进行，弃去细胞培养液，用含有 1 nmol/L 胰岛素的正常培养基孵育对照组和棕榈酸组细胞 24 h 后，用葡萄糖氧化酶法测定培养基中的葡萄糖含量及用 RT-PCR 方法测定 AKT、IRS-1 及 GLUT4 mRNA 的表达。

1.2.3 RT-PCR 测定 STARS、SRF、MKL1、AKT、IRS-1 及 GLUT4 mRNA 的表达：细胞总 RNA 的提取按照说明书进行。总 RNA 逆转录成单链 cDNA 后进行 PCR 检测。引物合成由上海生物工程有限公司用美国 PE 公司 391 型的 DNA 自动合成仪合成。引物序列见表 1。反应条件：95 ℃预变性 10 min，94 ℃变性 30 s，58 ℃退火 30 s，72 ℃延伸 30 s，反复 40 个循环。

表 1 引物序列

Tab.1 Primer sequences

基因	扩增片段长度(bp)	5'-3'	引物序列
STARS	170	上游	AGACACGGTTGCTTCGGAA
		下游	TCTGAGTATCTGTTTGCCTGG
GLUT4	147	上游	TTCTGTTGCCCTTCTGTCC
		下游	ACTTCCGTTTCTCATCCTTCAG
MKL1	91	上游	AACCCTCGCCTTTGAGTGA
		下游	TTCCACACCACTCCTCCGAC
SRF	145	上游	CACAATCCAAACAGCACCC
		下游	ACTCTTGAGCACAGTCCCGT
AKT	83	上游	GTGTGGCAAGATGTGTATGAG
		下游	TCAAAATACCTGGTGTCGGTC
IRS-1	111	上游	GCATGAAACGCCCTTAAACTC
		下游	ATCCTGACTCCGAAATTCACG
GAPDH	120	上游	TGAACGGGAAGCTCACTGG
		下游	GCTTCACCACCTTCTTGATGTC

1.2.4 Western blot 检测 测定 STARS、SRF、MKL1、AKT、IRS-1 及 GLUT4 蛋白表达：细胞总蛋白的提取按照说明书进行。Western blot 经胶版的配置、上样、电泳、转膜、封闭、一抗孵育、二抗孵育、化学发光、显影、定影一系列操作完成，具体操作在河北省人民医院临床医学研究中心进行。

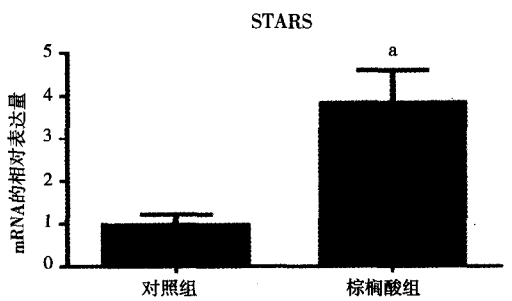
1.3 统计学处理

数据处理采用 SPSS 13.0 统计软件，结果以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。多样本均数比较采用单因素方差分析，两样本均数比较采用 t 检验，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 PA 干预后结果

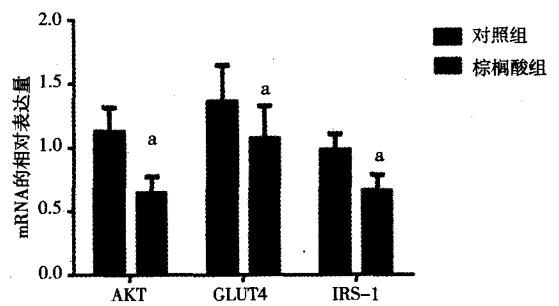
与对照组相比，PA 组 STARS mRNA 表达明显增加（t=−14.887，P=0.000，图 1）。IRS-1、AKT、GLUT4 mRNA 表达均明显下降，表明胰岛素抵抗模型构建成功（IRS-1：t=−3.583，P=0.005；AKT：t=−5.169，P=0.000；GLUT4：t=2.669，P=0.024，图 2）。



a：与对照组比较，P < 0.05

图 1 PA 干预后肌细胞 STARS mRNA 表达的变化（n=6）

Fig.1 The mRNA expression level of STARS was assayed by Real-time PCR after treatment with palmitic acid(n=6)



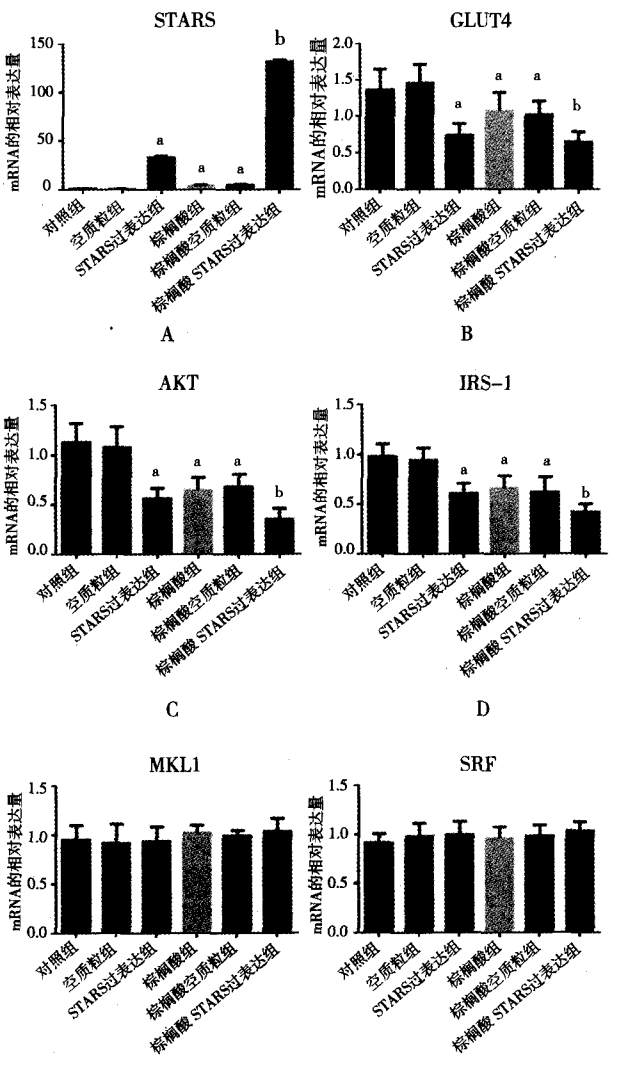
a：与对照组比较，P < 0.05

图 2 PA 干预后 AKT、GLUT4、IRS-1 mRNA 表达的变化（n=6）

Fig.2 The mRNA expression level of AKT, GLUT4, IRS-1 was assayed by real-time PCR after treatment with PA(n=6)

2.2 上调 STARS 表达对各组相关指标表达的影响

与对照组相比，pcDNA/STARS 组肌细胞 STARS mRNA 和蛋白表达明显增加，AKT、IRS-1 和 GLUT4 mRNA 以及 AKT 磷酸化水平和 GLUT4 蛋白表达均显著降低，IRS-1 丝氨酸磷酸化（ser307）水平明显增加，SRF、MKL1 基因和蛋白以及 AKT、IRS-1 蛋白的表达均没有明显变化，pcDNA 组肌细胞各指标表达没有明显变化。与 PA 组相比，PA+pcDNA/STARS 组肌细胞 STARS mRNA 和蛋白表达明显增加，AKT、IRS-1 和 GLUT4 基因以及 AKT 磷酸化水平和 GLUT4 蛋白表达均显著降低，IRS-1 丝氨酸磷酸化（ser307）水平明显增加，SRF、MKL1 基因和蛋白以及 AKT 和 IRS-1 蛋白的表达均没有明显变化，PA+pcDNA 组肌细胞各指标表达没有明显变化（各组 mRNA 结果比较：STARS：F=16934.86，P=0.000；SRF：F=0.760，P=0.586；MKL1：F=0.764，P=0.583；AKT：F=25.202，P=0.000；IRS-1：F=16.623，P=0.000；GLUT4：F=13.247，P=0.000；各组蛋白结果比较：STARS：F=25.138，P=0.000；SRF：F=0.044，P=0.999；MKL1：F=0.509，P=0.767；p-AKT：F=9.729，P=0.000；p-IRS-1：F=12.269，P=0.000；GLUT4：F=9.380，P=0.000；图 3，图 4）。

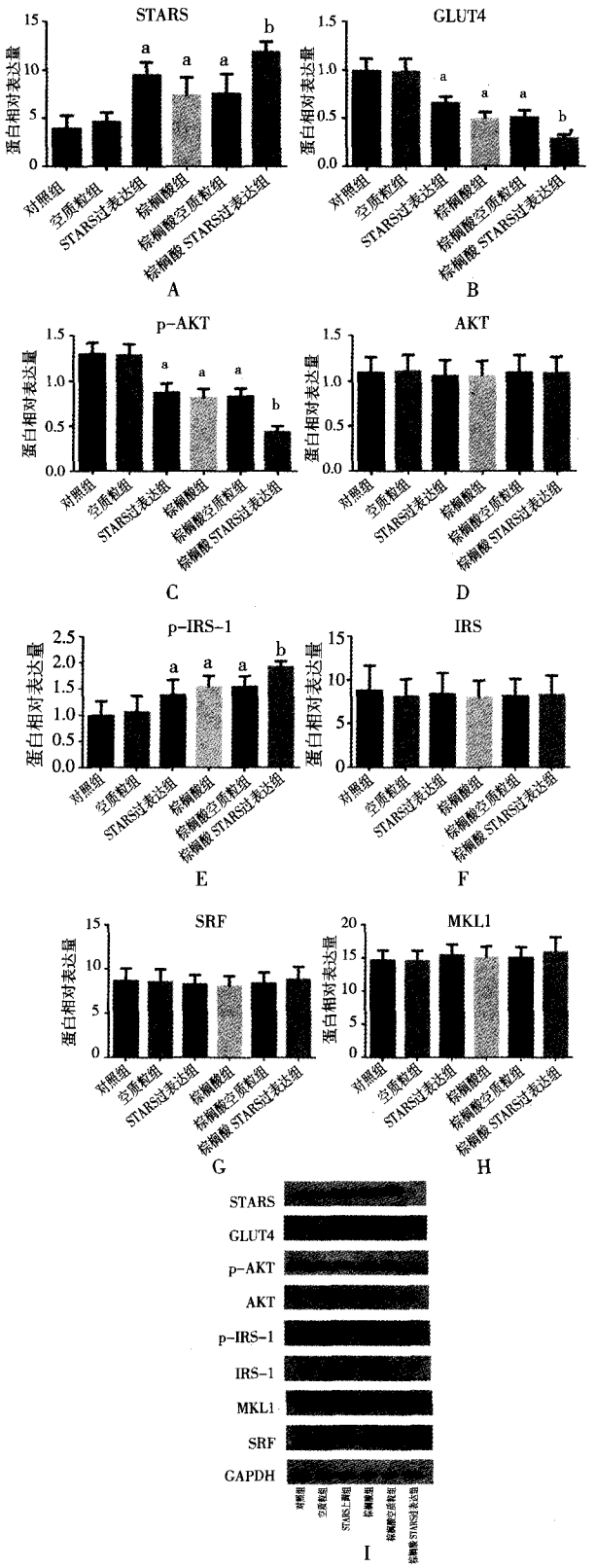


a，与正常组比较，P < 0.05；b，与棕榈酸干预组比较，P < 0.05

STARS：n=6，P=0.000；GLUT4：n=6，P=0.000；AKT：n=6，P=0.000；IRS-1：n=6，P=0.000；MKL1：n=6，P=0.583；SRF：n=6，P=0.586

图 3 STARS 上调组 PA 干预和质粒转染后 mRNA 表达的变化

Fig.3 The relative mRNA expression level of STARS assayed by RT-PCR after treatment with PA and plasmid transfection



a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与棕榈酸干预组比较，$P<0.05$

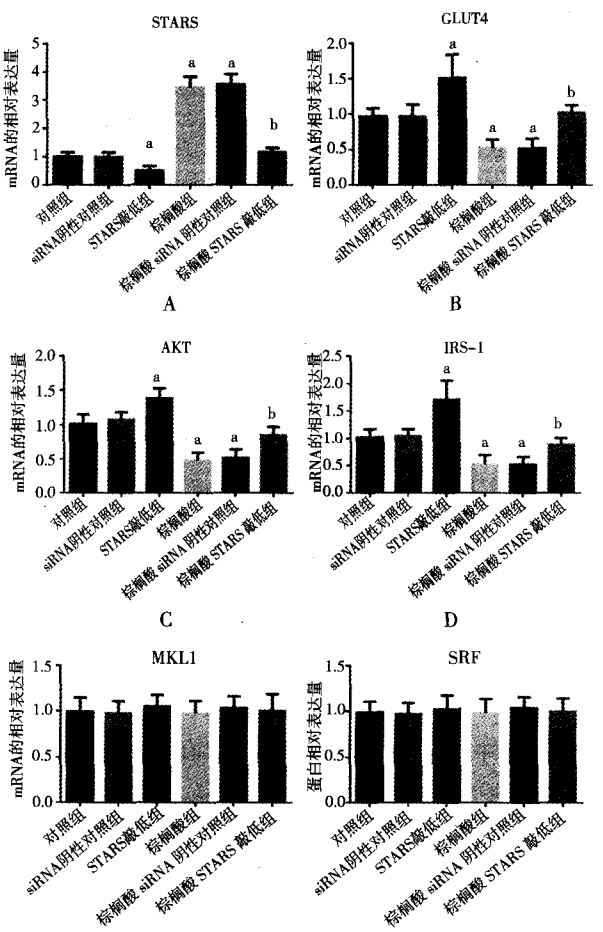
STARS：$n=6$，$P=0.000$；GLUT4：$n=6$，$F=0.000$；p-AKT：$n=6$，$P=0.000$；AKT：$n=6$，$P=0.996$；p-IRS-1：$n=6$，$F=0.000$；IRS-1：$n=6$，$F=0.992$；MKL1：$n=6$，$P=0.767$；SRF：$n=6$，$P=0.999$

图 4　STARS 上调组 PA 干预和质粒转染后蛋白表达的变化

Fig.4　The expression of STARS protein assayed by Western blot after treatment with PA and plasmid transfection

2.3　下调 STARS 表达对各组相关指标表达的影响

与对照组相比，si-STARS 组肌细胞 STARS mRNA 和蛋白表达明显降低，AKT、IRS-1 和 GLUT4 基因以及 AKT 磷酸化水平和 GLUT4 蛋白表达均显著增加，IRS-1 丝氨酸磷酸化(ser307)水平明显下降，SRF、MKL1 基因和蛋白以及 AKT 和 IRS-1 蛋白表达均没有明显变化；NC-si-RNA 组肌细胞各指标表达没有明显变化。与 PA 组相比，PA+si-STARS 组肌细胞 STARS mRNA 和蛋白表达明显降低，AKT、IRS-1 和GLUT4 基因以及 AKT 磷酸化水平和 GLUT4 蛋白水平明显增加，IRS-1 丝氨酸磷酸化(ser307)水平明显下降，SRF、MKL1 基因和蛋白以及 AKT、IRS-1 蛋白的表达均没有明显变化；PA+NC-si-RNA 组肌细胞各指标表达没有明显变化(各组 mRNA 结果比较：STARS：$F=183.694$，$P=0.000$；SRF：$F=0.234$，$P=0.948$；MKL1：$F=0.26$，$P=0.94$；AKT：$F=46.543$，$P=0.000$；IRS-1：$F=31.974$，$P=0.000$；GLUT4：$F=25.918$，$P=0.000$；各组蛋白结果比较：STARS：$F=20.83$，$P=0.000$；SRF：$F=0.155$，$P=0.977$；MKL1：$F=0.811$，$P=0.551$；p-AKT：$F=14.512$，$P=0.000$；p-IRS-1：$F=11.091$，$P=0.000$；GLUT4：$F=10.457$，$P=0.000$；图 5，图6)。

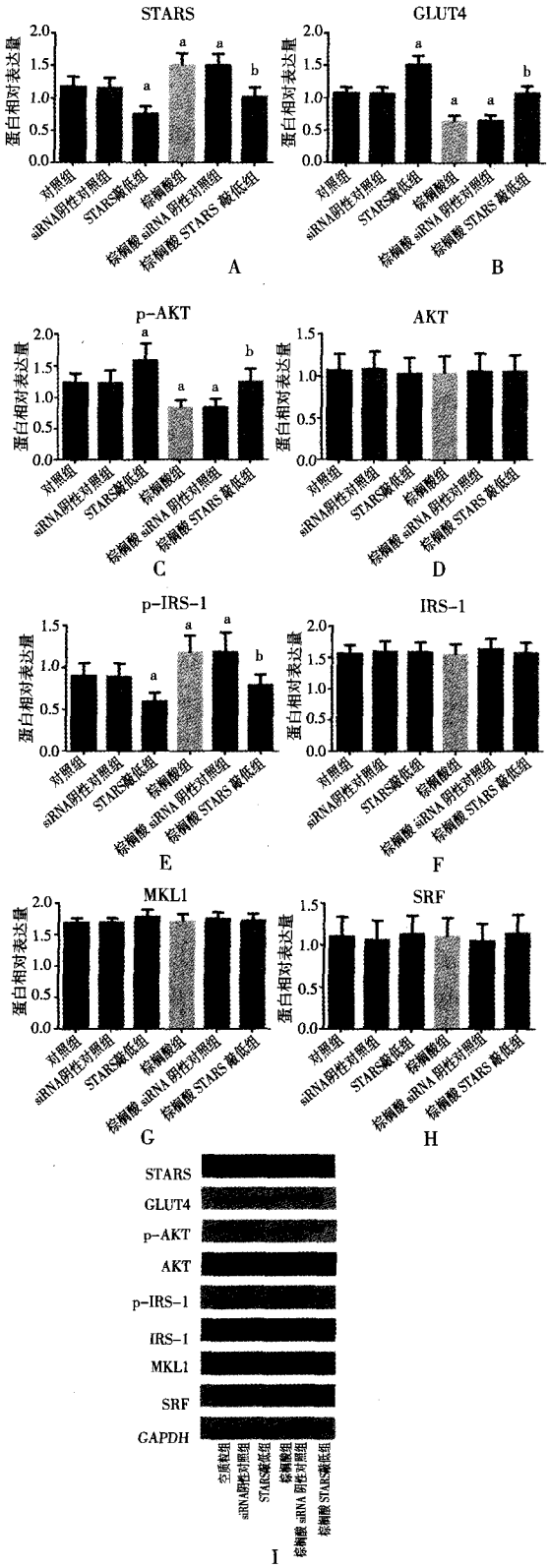


a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与棕榈酸干预组比较，$P<0.05$

STARS：$n=6$，$P=0.000$；GLUT4：$n=6$，$P=0.000$；AKT：$n=6$，$P=0.000$；IRS-1：$n=6$，$P=0.000$；MKL1：$n=6$，$P=0.583$；SRF：$n=6$，$P=0.586$

图 5　STARS 下调组 PA 干预和 siRNA 转染后 mRNA 表达的变化

Fig.5　The relative mRNA expression level of STARS assayed by RT- PCR after treatment with PA and si-STARS transfection



a:与正常组比较，$P<0.05$；b:与棕榈酸干预组比较，$P<0.05$
STARS:$n=6$，$P=0.000$；GLUT4:$n=6$，$F=0.000$；p-AKT:$n=6$，$P=0.000$；AKT:$n=6$，$P=0.996$；p-IRS-1:$n=6$，$F=0.000$；IRS-1:$n=6$，$P=0.945$；MKL1:$n=6$，$P=0.767$；SRF:$n=6$，$P=0.999$

图 6 STARS 下调组 PA 干预和质粒转染后蛋白表达的变化

Fig.6 The expression of STARS protein assayed by Western blot after treatment with PA and plasmid transfection

3 讨 论

2型糖尿病的病因和发病机制十分复杂，目前尚未完全阐明，其中胰岛素抵抗在 2 型糖尿病的发生发展中发挥着最重要的作用。胰岛素作用的主要靶器官是肝脏、肌肉和脂肪组织。骨骼肌是摄取和利用葡萄糖和脂质的重要器官之一，在全身胰岛素抵抗中发挥着重要作用。随着生活水平的提高，人们饮食中的脂肪含量也明显增加，过量的脂肪摄入会导致肥胖和胰岛素抵抗。之前的研究发现脂质沉积与骨骼肌胰岛素抵抗的发生密切相关[5]。因此，本研究应用高脂孵育大鼠骨骼肌细胞构建胰岛素抵抗模型进行研究。

本研究采用棕榈酸干预已分化的 L6 成肌细胞后，测定培养基中葡萄糖含量较对照组明显升高，说明葡萄糖摄取减少，并且 AKT、IRS-1 和 GLUT4 基因表达水平明显降低，提示肌细胞胰岛素抵抗模型构建成功。

STARS 是一种肌动结合蛋白，它在心肌、骨骼肌和平滑肌中特异性表达[6]。主要与肌动蛋白结合，只有一小部分定位在细胞核中，之前人们对 STARS 的研究大多集中在其对心脏结构及功能方面的影响，发现其对胎儿以及产后婴儿的心脏发挥着重要的作用[7-8]。近来人们发现其在骨骼肌中也发挥着重要作用，例如参与肌肉的肥大与萎缩，以及骨骼肌的结构和代谢[2,9-10]。Jin 等[3]发现，2 型糖尿病以及有胰岛素抵抗但糖耐量正常的一级亲属，其骨骼肌中STARS的表达增加，而且与胰岛素抵抗呈负相关。高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠，其肌肉中 STARS 表达明显增加，而且 STARS 的增加能用罗格列酮纠正，降低骨骼肌 STARS 的表达后，能够增加胰岛素刺激的 AKT 磷酸化和骨骼肌葡萄糖的吸收[3,11-12]。本研究采用棕榈酸孵育 L6 肌细胞，发现葡萄糖摄取减少，而且 STARS 表达明显升高，同时伴有GLUT4、AKT、IRS-1 mRNA 表达以及 AKT 酪氨酸磷酸化水平的明显下降，IRS-1 丝氨酸磷酸化水平的增加。以上研究说明 STARS 与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病有关，但是具体的关系以及作用机制尚不十分明确。

研究发现 AKT 敲除导致的胰岛素抵抗小鼠，其骨骼肌 STARS 表达明显增加，下调 STARS 的表达

后，能够增加 AKT 信号，使 AKT 磷酸化增加，并且能增加葡萄糖的吸收[1,12]和 GLUT4 的膜定位[11]。因此，为了研究 STARS 表达变化与胰岛素信号通路的关系，本研究采用质粒上调肌细胞 STARS 的表达，发现 AKT、IRS-1、GLUT4 基因的表达均明显降低，AKT 磷酸化水平也明显下降，IRS-1 丝氨酸磷酸化水平明显增加，GLUT4 蛋白的表达也明显下降。进一步采用 siRNA 下调肌细胞 STARS 的表达，出现相反的结果，肌细胞 AKT、IRS-1、GLUT4 mRNA 的表达均明显升高，AKT 磷酸化水平明显升高，IRS-1 丝氨酸磷酸化水平明显降低，GLUT4 蛋白的表达也明显增加，表明 STARS 的变化可能调节了胰岛素信号通路的表达，说明 STARS 与胰岛素抵抗密切相关。但是，STARS 如何调控胰岛素信号通路，其下游靶点是什么尚不清楚。

SRF 是一个重要的细胞转录调控因子，MKL1 是一种单项调节的辅因子，它们都是 STARS 的下游因子。过表达 MKL1 也能够增加胰岛素刺激的 AKT 磷酸化[1]，SRF 抑制剂 CCG-1423 能够改善高脂饮食喂养小鼠的糖耐量，还能够增加 AKT 的磷酸化和 IRS-1 酪氨酸磷酸化水平[3]。有研究报道，STARS 表达上调能够增加 SRF mRNA 的水平[9]，但本研究中 PA 干预以及调节 STARS 的表达后，MKL1 和 SRF mRNA 和蛋白的表达均没有明显的变化。也有研究表明 2 型糖尿病以及糖耐量正常但有胰岛素抵抗的一级亲属 SRF 和 MKL1 的表达并没有增加[1]，而且有报道指出骨骼肌中 STARS 可通过诱导 MKL1 迁移到细胞核以及增加 SRF 的核定位发挥其对下游基因的调节作用[10]。造成上述研究结果不一致的原因尚不清楚，体外研究与在体实验的不同可能是原因之一。此外，STARS 也可能通过其他下游靶点调节胰岛素信号通路的表达，从而导致胰岛素抵抗，这些尚需进一步的研究证实。

综上所述，本研究发现高脂孵育可以导致骨骼肌细胞胰岛素抵抗，以及 STARS 表达增加，同时伴有胰岛素信号通路的变化。通过质粒转染和小干扰 RNA 调节 STARS 的表达，胰岛素信号通路中 AKT、IRS-1 和 GLUT4 的表达也发生相应变化。说明 STARS 与胰岛素抵抗密切相关，可能作为未来治疗胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的治疗靶点。但 STARS 的下游靶点是什么，它通过什么途径调节胰岛素信号通路的表达，从而导致胰岛素抵抗，还需要进一步研究。

参 考 文 献

[1] Troidl K, Rüding I, Cai WJ, et al. Actin-binding rho activating protein(Abra) is essential for fluid shear stress-induced arteriogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(12): 2093-2101.

[2] Vissing K, Rahbek SK, Lamon S, et al. Effect of resistance exercise contraction mode and protein supplementation on members of the STARS signalling pathway[J]. J Physiol, 2013, 591(15): 3749-3763.

[3] Jin W, Goldfine AB, Boes T, et al. Increased SRF transcriptional activity in human and mouse skeletal muscle is a signature of insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2011, 121(3): 918-929.

[4] Nikolić N, Rhedin M, Rustan AC, et al. Over-expression of PGC-1α increases fatty acid oxidative capacity of human skeletal muscle cells[J]. Biochem Res Int, 2012, 2012: 1-12.

[5] Lantier L, Fentz J, Mounier R, et al. AMPK controls exercise endurance, mitochondrial oxidative capacity, and skeletal muscle integrity [J]. FASEB J, 2014, 28(7): 3211-3224.

[6] Wallace MA, Hock MB, Hazen BC, et al. Striated muscle activator of Rho signalling(STARS) is a PGC-1alpha/oestrogen-related receptor-alpha target gene and is upregulated in human skeletal muscle after endurance exercise[J]. J Physiol, 2011, 589(Pt 8): 2027-2039.

[7] Ounzain S, Kobayashi S, Peterson RE, et al. Cardiac expression of ms1/STARS, a novel gene involved in cardiac development and disease, is regulated by GATA4[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(10): 1830-1843.

[8] Kuwahara K, Teg PG, McAnally J, et al. Modulation of adverse cardiac remodeling by STARS, a mediator of MEF2 signaling and SRF activity[J]. J Clin Invest, 2007, 117(5): 1324-1334.

[9] Wallace MA, Russell AP. Striated muscle activator of Rho signaling is required for myotube survival but does not influence basal protein synthesis or degradation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305(4): 414-426.

[10] Lamon S, Wallace MA, Russell AP. The STARS signaling pathway: a key regulator of skeletal muscle function[J]. Pflugers Arch, 2014, 466(9): 1659-1671.

[11] Wallace MA, Lamon S, Russell AP. The regulation and function of the striated muscle activator of rho signaling(STARS) protein[J]. Front Physiol, 2012, 3: 469.

[12] Reynolds TT, Merrell E, Cinquino N, et al. Disassociation of insulin action and Akt/FOXO signaling in skeletal muscle of older Akt-deficient mice[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2012, 303(11): 1186-1194.

（责任编辑：唐秋姗）