

miRNA 在开发抗流感病毒药物中的研究进展^Δ

李日婵*, 杨 洁[#](南方医科大学药学院, 广州 510515)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0554-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.34

摘要 目的:为开发新型抗流感病毒药物提供参考。方法:以“流感”“抗病毒”“microRNA(miRNA)”“Influenza”“Anti-virus”等为关键词,组合查询2001年1月—2016年3月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中有关miRNA在抗流感病毒方面的文献,对内源性miRNA和外源性植物miRNA的抗流感病毒作用及其机制进行综述。结果与结论:共检索到相关文献265篇,其中有效文献37篇。抗流感病毒的内源性miRNA和外源性植物miRNA对病毒基因的表达具有调控作用。这些miRNA能靶向流感病毒的基因,如PB1、PB2、NP、M1、NS1等,抑制相应蛋白的表达,影响病毒的复制与转录,从而发挥抗病毒作用。miRNA在抗流感病毒中发挥着重要作用,但存在很多未知领域,更多的抗病毒miRNA有待发现。为进一步了解miRNA在病毒与宿主间所充当的角色以及开发新型抗流感病毒药物,还需深入研究miRNA的作用机制、调控途径以及生物学功能。

关键词 miRNA; 流感病毒; 抗病毒药物

MicroRNA(miRNA)是一类长度约为19~25个核苷酸的非编码RNA小分子,参与后转录水平基因表达的调控,介导靶基因的降解或抑制靶基因的表达,是大多数真核生物生命进程中必不可少的调节因子^[1-2]。甲型流感病毒是人类呼吸道疾病的主要病原体,容易造成季节性流感和周期性大流行^[3]。迄今为止,抗流感病毒的策略主要是研究开发新的疫苗和抗流感病毒药物。miRNA在抗流感病毒中发挥着重要作用,除了宿主中的miRNA能靶向病毒的基因、调控病毒的复制之外^[4],植物miRNA还可作为外源性miRNA,被人体通过日常饮食摄取,在体内积累^[5];且这些植物miRNA与宿主细胞基因表达有关,参与疾病的治疗^[6-9]。笔者以“流感”“抗病毒”“microRNA(miRNA)”“Influenza”“Anti-virus”等为关键词,组合查询2001年1月—2016年3月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中有关miRNA在抗流感病毒方面的文献。结果,共检索到相关文献265篇,其中有效文献37篇。现就内源性miRNA和外源性植物miRNA的抗流感病毒作用及其机制进行综述,以期能为开发新型抗流感病毒药物提供参考。

1 流感病毒及抗流感病毒药物

流感病毒属于正黏病毒科的单股负链RNA病毒,分为甲、乙、丙3种亚型。甲型流感病毒容易发生抗原变异、适应和重组,会形成新的高致命性毒株而引起世界性大流行。而流感暴发波及范围广,发病率和病死率高,如1918—1919年的流感大流行造成了全球5 000万到1亿人口的死亡^[10];2009年新型的甲型流感病毒席卷了全球214个国家,引起的死亡病例至少有1.8万^[11]。2012年的两项研究表明,H5N1禽流感病毒的血凝素蛋白仅需发生4个位点的突变(N1581D/N2241K/Q2261L/T3181I),就能在雪貂间进行空气传播^[12-13]。雪貂是常用的预测流感人与人传播的动物模型,若这种具有高致死率的H5N1禽流感发生突变后导致人传人,后果将不堪设想。

目前流感的防治形势不容乐观。甲型流感病毒的抗原容易发生变异,从而难以在流感暴发期间研发并生产及时、有效的疫苗。因此,抗流感病毒药物仍然是应对流感大暴发、治疗流感的重要手段^[14-16]。目前,美国FDA批准上市的抗流感病毒药物主要有两类,一类是

- [23] 张洁,段宏泉.紫外分光光度法测定雷公藤多苷片和不同产地药材中生物碱的含量[J].天津医科大学学报,2009,15(3):354-356.
- [24] 邱明生.雷公藤多苷联合低分子肝素治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中国现代药物应用,2014,8(22):127-128.
- [25] 常保超,陈卫东,张燕,等.雷公藤多苷联合黄芪颗粒治疗2型糖尿病肾病疗效观察[J].中成药,2014,36(9):1827-1830.
- [26] 鲍丽霞.地氯雷他定联合雷公藤多苷治疗慢性荨麻疹疗效观察[J].中国麻风皮肤病杂志,2008,24(7):568-569.

Δ 基金项目:广州市科技计划项目(No. 2014J2200033)

* 硕士研究生。研究方向:抗病毒药物与分子病毒学。电话:020-61648590。E-mail:levine091@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:抗病毒药物与分子病毒学。电话:020-61648590。E-mail:yj528@smu.edu.cn

- [27] 王倩.观察雷公藤多苷片联合地氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹的效果[J].中国现代药物应用,2014,8(24):98-99.
- [28] 韦金燕.雷公藤多苷联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的效果观察[J].北方药学,2014,11(1):23.
- [29] 高宗银,金敏,朱云喜.火把花根片联合糖皮质激素治疗89例虹膜睫状体炎临床分析[J].国际眼科杂志,2010,10(5):971-972.
- [30] 唐志浩.火把花根片联合常规疗法治疗甲状腺功能亢进浸润性突眼疗效观察[J].临床合理用药杂志,2009,2(6):36.
- [31] 夏炎,段宏泉,张铁军,等.雷公藤属药用植物的研究进展[J].中草药,2005,36(7):1093-1096.
- [32] 韩玉,万屏.昆明山海棠药理作用研究进展[J].国外医学中医中药分册,2005,27(5):272-275.

(收稿日期:2016-06-01 修回日期:2016-10-15)

(编辑:刘明伟)

M2离子通道抑制剂,包括金刚烷胺和金刚烷乙胺;另一类为神经氨酸酶抑制剂,主要有扎那米韦和奥司他韦,此外还有一个静脉注射剂型的神经氨酸酶抑制剂帕拉米韦于2010年1月和2013年4月分别在日本和中国获批。奥司他韦仍然是目前抗流感病毒的首选药。然而,甲型流感病毒的不断演变和极速产生的耐药性,尤其是对金刚烷胺和奥司他韦的耐药,限制了这两类药物的使用^[17-19]。因此,研究新型的抗流感病毒药物和寻找有效的预防措施控制禽流感或人类大流行的甲型流感成为了当今社会亟待解决的问题。

2 抗流感病毒的内源性 miRNA

人体内存在着大量的 miRNA,这些 miRNA 能在机体被病毒入侵时调节病毒生命周期和宿主细胞内的复制转录过程,在病毒和宿主相互作用中发挥着重要作用。miRNA 介导的 RNA 干扰(RNAi)提供了一种新型的抗病毒策略,已应用到非典病毒^[20]、人类免疫缺陷病毒^[21]、丙型肝炎病毒^[22]等多种病毒的临床试验。随着 RNAi 研究的深入,已逐渐发现人体内存在着抗流感病毒的 miRNA。

流感病毒感染引起机体免疫损伤的同时还可激发机体产生免疫应答,这一系列免疫应答的形成包括多种分子及细胞的参与,涉及多种信号通路。Li Y 等^[23]通过比较感染致命性重组 1918 流感病毒与感染非致命性季节流感病毒 A/Texas/36/91 的两组小鼠肺细胞中 miRNA 的表达谱,发现 130 多种 miRNA 的表达模式有差异,其中许多 miRNA 参与调节免疫反应、中性粒细胞活化及其介导的杀伤作用和核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路,首次提出了 miRNA 可能调控流感病毒感染小鼠的基因表达。

2.1 靶向流感病毒 RNA 聚合酶的 miRNA

流感病毒 RNA 聚合酶是由 PB1、PB2、PA 3 个亚基组成,因其是病毒转录与翻译的关键性酶,且具有高保守性及低突变率,已成为抗流感病毒药物研究和开发的新靶标。其中, PB1 亚基是 RNA 聚合酶的核心部分,可与病毒 RNA(vRNA)的启动子和互补 RNA(cRNA)结合,帮助 RNA 聚合酶完成病毒基因组的转录与复制^[24]。PB1-PB2 复合物连接区的涡轮状结构对 RNA 聚合酶的活性较为重要,相应碱基的突变会大大降低酶的转录活性^[25]。因靶向 PB1 既能影响病毒的转录又能影响病毒的复制,故 PB1 亚基已成为研究抗流感病毒药物的新方向。

目前,已有研究发现宿主细胞内的 miRNA 能靶向流感病毒的 PB1 基因,抑制流感病毒的复制。如 miR323、miR491 和 miR654 均包含相同的核苷酸序列,能结合到甲型流感病毒 H1N1(A/WSN/33)PB1 基因的保守区域^[26]。当 miRNA 与靶基因完全匹配时,能降解 mRNA;不完全匹配时,则可抑制 mRNA 的翻译。然而,这 3 个 miRNA 与 PB1 基因之间是不完全配对关系,不是抑制 PB1 基因 mRNA 翻译,而是通过降解 mRNA 来下调 PB1 基因的表达,从而抑制病毒在细胞中的复制。因为不断有新演变流感病毒的出现,因此急需寻找新型的可

针对多种亚型流感病毒的抗病毒药物。近年来,研究发现了另一种 miRNA——miR3145,其能抑制 H1N1、H5N1、H3N2 这 3 种亚型的甲型流感病毒的复制,其作用机制是引起病毒 PB1 基因的沉默、降低基因的表达,从而影响病毒的转录与复制^[27]。但是,该研究亦发现,miR3145 在非感染或者感染病毒的人肺癌细胞 A549 中表达量均较低,说明 miR3145 在正常的呼吸道上皮细胞或者感染病毒的细胞中不能持续表达。因此,不管是 miR3145 还是其他的 miRNA,了解其在机体中产生的机制,将有助于研究和开发新型抗流感病毒药物。

2.2 靶向流感病毒 M1 基因的 miRNA

流感病毒的基质蛋白(M)是由病毒基因组片段 7 编码的,该片段可转录出 2 个 mRNA,分别翻译成 M1 蛋白和 M2 蛋白。M1 蛋白是流感病毒的主要结构蛋白之一,具有多种功能,除了维持病毒的形态结构和完整性之外,还参与病毒转录复制的多个环节,协助被感染细胞的细胞浆与细胞核之间的物质运输,以及在子代病毒的装配出芽过程中发挥重要作用^[28]。因此,阻断 M1 蛋白基因的表达可有效地抑制病毒的复制。

Ma YJ 等^[29]在感染流感病毒的 A549 细胞中发现了 miR-let-7 的表达明显上调。生物信息学研究以及荧光报告发现,miR-let-7 的靶基因是病毒 M1 基因,可直接靶向 M1 基因 cRNA 的 3'非翻译区(3'-UTR),抑制 M1 基因 vRNA 的合成,下调 M1 蛋白在细胞中的表达,进而发挥抗病毒作用。此外,Nadiminty N 等^[30-31]研究发现,抑制前列腺癌细胞中 miR-let-7 的表达可增强雄激素敏感性癌细胞生长的能力,即 miR-let-7 相当于一个肿瘤抑制因子,可抑制前列腺癌细胞的生长。因此,miR-let-7 在宿主细胞内可能存在着多种生理作用,深入了解 miR-let-7 在宿主细胞中的作用,有助于充分挖掘其抗流感病毒的作用。

2.3 靶向流感病毒 NP 基因的 miRNA

流感病毒的基因组为单股负链 RNA,这些 RNA 与核蛋白(NP)、RNA 聚合酶共同构成了核糖核蛋白复合物(vRNP)。病毒感染细胞后,vRNP 被释放进细胞质中,随后进入细胞核,在核内进行复制与转录后,出核,与基质蛋白一起组装成子代病毒释放到胞外。在这个过程中,NP 蛋白是 vRNP 核运输的决定因素,因其高度保守已成为抗流感病毒药物研究和开发的新靶点。

郭振东等^[32]研究发现了靶向流感病毒 NP 基因的 miRNA,即 miR-769-3p。该研究通过构建 NP 基因萤光素酶报告基因与 miR-769-3p 真核表达载体,采用双萤光素酶报告基因与 Western blot 法检测 miR-769-3p 对 NP 蛋白表达的影响,发现 miR-769-3p 可靶向结合在 NP 基因 mRNA 上,抑制 NP 蛋白的表达,从而抑制病毒的复制。尽管尚未报道 miR-769-3p 抑制甲型流感病毒的作用效果与机制,但是这为研究和开发抗流感病毒的 miRNA 药物提供了依据以及潜在的药物作用靶点。

Hu Y 等^[33]研究发现,miR33a 是流感病毒复制的抑制因子,能靶向外壳蛋白 I(COPI)复合物亚基 ARCN1

基因的3'-UTR,降低ARCN1基因表达,抑制vRNP的活性,进而影响病毒的复制。综上所述,内源性的miRNA具有直接或者间接的抗流感病毒作用。因此,从miRNA出发,研究和开发新型抗流感病毒药物将会成为抗病病毒的新策略。

3 抗流感病毒的外源性植物 miRNA

当流感病毒感染宿主细胞时,细胞会产生miRNA来抵抗病毒的侵染,这是内源性miRNA发挥的抗病病毒作用。Zhou Z等^[34]从金银花中提取出来的miR2911能直接靶向多种甲型流感病毒,能有效抑制病毒对宿主细胞的感染。

3.1 植物 miRNA 的吸收代谢途径

Zhou Z等^[34]在阐明miR2911具有抗流感病毒的作用时,亦研究了小鼠体内miR2911的分布状况。miR2911在金银花煎剂中稳定存在,小鼠连续饮用或者灌胃给予煎剂后,小鼠外周血和肺中miR2911的浓度显著上升。由此提示,金银花中的miR2911也许是通过消化道系统,重新包装进入肠道上皮细胞的微泡,最后进入体内循环。而这种植物miRNA被哺乳动物(包括人类)从食物中摄取,通过胃肠道进入血液循环和器官,而在动物体内积累的现象并不是首次被报道。

Zhang L等^[35]研究发现,人的血清中积累了富含于大米中的miR168a,体内外研究均显示miR168a能结合表达低密度脂蛋白受体衔接蛋白1(LDLRAP1)的mRNA,抑制LDLRAP1在肝中的表达,减少低密度脂蛋白在血浆中的清除,而低密度脂蛋白过量能引起动脉粥样硬化。Wang K等^[36]也在人血浆中发现了大量外源miRNA,这些miRNA大多数来源于膳食植物,包括玉米、大米、大豆、番茄和葡萄。这些都表明了植物miRNA能够在动物体内积累。假如植物miRNA在发挥活性时能在动物体内积累,从植物食品转移到动物,并调控动物基因的表达,即miRNA在植物界和动物界之间可以实现“跨界基因调控”,是否可用此途径来研制口服抗流感病毒新药值得进一步深入研究。

3.2 miR2911的作用机制

生物信息学的预测和荧光报告结果显示,miR2911能靶向多种甲型流感病毒,包括H1N1、H5N1、H7N9,其靶点是PB2和NS1基因。体内外研究均证实,miR2911能抑制甲型流感病毒H1N1、H5N1、H7N9的复制,能抑制H1N1 PB2和NS1蛋白的表达,降低病毒侵染引起的小鼠体质量减少,从而降低感染小鼠的病死率。

从这一研究结果来看,体外引入的miRNA具有抗流感病毒的作用,那么感染病毒之后,机体产生的内源性miRNA与外源性miRNA是如何达到平衡,共同抵抗流感病毒的侵染的呢?此外,既然在机体感染流感病毒时,内源性的多个miRNA共同调节病毒基因的表达,那么从食物中摄取的miRNA是否也存在着多个外源性miRNA共同发挥抗病病毒作用的情况呢?两个或者两个以上的miRNA之间的作用是协同还是拮抗呢?这些miRNA在发挥作用时的摄取量是如何调节的呢?过多

的这些miRNA是否会对机体造成损害?显然,从miRNA出发研究新型的抗流感病毒药物还需要解决许多问题。但是,随着生物信息学的发展和测序技术的进步,从传统中药发现的miRNA将会持续快速地增加,这使得开发出类似于miR2911这种能在动物体内稳定存在且积累的新型抗流感病毒药物成为了可能。

4 结语

流感病毒引起的流行性感冒是一种传染性强、传播速度快的疾病,极易发生大范围流行。开发出新型的抗流感病毒药物解决病毒变异耐药的问题成为人们最为关心的事情之一。miRNA通过结合靶基因,导致靶基因的降解或阻断靶基因的转录,进而特异性地影响相应基因的表达,从而在许多细胞生命历程中发挥着重要作用,其中包括细胞增殖、凋亡、体内平衡和肿瘤形成^[36]。在宿主抵抗病毒感染过程中,细胞miRNA能调节细胞的免疫应答,参与细胞的炎症反应,还可直接介导病毒基因的表达^[37]。植物miRNA只靶向病毒基因,而对人类的基因组无影响,并且一个miRNA能抑制多个基因的表达,这样的特点使得植物miRNA可能成为副作用小、无耐药性的抗流感病毒药物,且比M2离子通道抑制剂和神经氨酸酶抑制剂更有优势。然而,将miRNA开发成为抗病病毒药物还存在着很多问题。流感病毒的8个单股负链RNA片段共编码10种蛋白,除了文章涉及的基因之外,靶向其他病毒基因的miRNA还有待发现。此外,内源性miRNA和外源性植物miRNA的产生与代谢机制、多种生物学功能还有待研究,内源性miRNA和外源性植物miRNA之间是否存在着协同抵抗病毒入侵的研究未见报道,植物miRNA的功能是否受到内源性miRNA的影响也未得知。因此,miRNA的研究还存在着许多未知的领域,这需要深入研究miRNA的作用机制、调控途径以及生物学功能,为进一步了解miRNA在病毒与宿主相互作用间所充当的角色以及开发新型抗流感病毒药物提供参考。充分开发miRNA的使用价值将有望成为基因药物和减毒活疫苗研发的重要突破口。

参考文献

- [1] Mallory AC, Vaucheret H. Functions of microRNAs and related small RNAs in plants[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(Suppl):31-36.
- [2] Perez JT, Pham AM, Lorini MH, et al. MicroRNA-mediated species-specific attenuation of influenza A virus[J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(6):572-576.
- [3] Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections[J]. *Annu Rev Pathol*, 2008, doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316.
- [4] 刘鹤,宋丽萍,黄文林. miR26a和miR939调控H1N1型流感病毒在MDCK细胞中的复制[J]. *微生物学报*, 2010, 50(10):1399-1405.
- [5] Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA[J]. *Cell Res*, 2012, 22(1):107-126.

- [6] 张星星,李杨,周见至,等. 3T3-L1 前脂肪细胞分化过程中 miRNAs 基因的表达变化[J]. 中国药房, 2013, 24(5): 401-404.
- [7] Rameshwari R, Singhal D, Narang R, *et al.* In silico prediction of miRNA in *Curcuma longa* and their role in human metabolomics[J]. *Int J Adv Biotechnol Res*, 2013, 4(2): 253-259.
- [8] Dubey A, Kalra SS, Trivedi N. Computational prediction of miRNA in *Gmelina arborea* and their role in human metabolomics[J]. *Amer J Biosci Bioeng*, 2013, 1(5): 62-74.
- [9] Ju S, Mu J, Dokland T, *et al.* Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1345-1357.
- [10] Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(7): 1018-1028.
- [11] Cheng VC, To KK, Tse H, *et al.* Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned?[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(2): 223-263.
- [12] Imai M, Watanabe T, Hatta M, *et al.* Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets [J]. *Nature*, 2012, doi: 10.1038/nature10831.
- [13] Russell CA, Fonville JM, Brown AE, *et al.* The potential for respiratory droplet transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host[J]. *Science*, 2012, doi: 10.1126/science.1222526.
- [14] De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(12): 1015-1025.
- [15] Hurt AC, Selleck P, Komadina N, *et al.* Susceptibility of highly pathogenic A (H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes[J]. *Antiviral Res*, 2007, 73(3): 228-231.
- [16] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(13): 1363-1373.
- [17] Bright RA, Medina MJ, Xu X, *et al.* Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern[J]. *Lancet*, 2005, doi: 10.1016/s0140-6736(05)67338-2.
- [18] de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, *et al.* Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(25): 2667-2672.
- [19] Leang SK, Deng YM, Shaw R, *et al.* Influenza antiviral resistance in the Asia-Pacific region during 2011[J]. *Antiviral Res*, 2013, 97(2): 206-210.
- [20] Zhang Y, Li T, Fu L, *et al.* Silencing SARS-CoV spike protein expression in cultured cells by RNA interference [J]. *FEBS Lett*, 2004, 560(1/2/3): 141-146.
- [21] Huang J, Wang F, Argyris E, *et al.* Cellular microRNAs contribute to HIV-1 latency in resting primary CD4⁺ T lymphocytes[J]. *Nat Med*, 2007, 13(10): 1241-1247.
- [22] Sarasin-Filipowicz M, Krol J, Markiewicz I, *et al.* Decreased levels of microRNA miR-122 in individuals with hepatitis C responding poorly to interferon therapy[J]. *Nat Med*, 2009, 15(1): 31-33.
- [23] Li Y, Chan EY, Li J, *et al.* MicroRNA expression and virulence in pandemic influenza virus-infected mice[J]. *J Virol*, 2010, 84(6): 3023-3032.
- [24] Kerry PS, Willsher N, Fodor E. A cluster of conserved basic amino acids near the C-terminus of the PB1 subunit of the influenza virus RNA polymerase is involved in the regulation of viral transcription[J]. *Virology*, 2008, 373(1): 202-210.
- [25] Poole EL, Medcalf L, Elton D, *et al.* Evidence that the C-terminal PB2-binding region of the influenza A virus PB1 protein is a discrete α -helical domain[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(27): 5300-5306.
- [26] Song L, Liu H, Gao S, *et al.* Cellular microRNAs inhibit replication of the H1N1 influenza A virus in infected cells [J]. *J Virol*, 2010, 84(17): 8849-8860.
- [27] Khongnomnan K, Makkoch J, Poomipak W, *et al.* Human miR-3145 inhibits influenza A viruses replication by targeting and silencing viral PB1 gene[J]. *Exp Biol Med*, 2015, 240(12): 1630-1639.
- [28] Huang X, Liu T, Muller J, *et al.* Effect of influenza virus matrix protein and viral RNA on ribonucleoprotein formation and nuclear export[J]. *Virology*, 2001, 287(2): 405-416.
- [29] Ma YJ, Yang J, Fan XL, *et al.* Cellular microRNA let-7c inhibits M1 protein expression of the H1N1 influenza A virus in infected human lung epithelial cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(10): 2539-2546.
- [30] Nadiminty N, Tummala R, Lou W, *et al.* MicroRNA let-7c is downregulated in prostate cancer and suppresses prostate cancer growth[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32832.
- [31] Nadiminty N, Tummala R, Lou W, *et al.* MicroRNA let-7c suppresses androgen receptor expression and activity via regulation of Myc expression in prostate cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(2): 1527-1537.
- [32] 郭振东,侯小强,何涛,等. miR-769-3p 对甲型 H1N1 流感病毒核蛋白表达的调控[J]. 生物技术通讯, 2013, 24(2): 147-152.
- [33] Hu Y, Jiang L, Lai W, *et al.* MicroRNA-33a disturbs influenza A virus replication by targeting ARCN1 and inhibiting viral ribonucleoprotein activity[J]. *J Gen Virol*, 2016, 97(1): 27-38.
- [34] Zhou Z, Li X, Liu J, *et al.* Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses[J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- [35] Wang K, Li H, Yuan Y, *et al.* The complex exogenous RNA spectra in human plasma: an interface with human gut biota[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51009.
- [36] Scaria V, Hariharan M, Maiti S, *et al.* Host-virus interaction: a new role for microRNAs[J]. *Retrovirology*, 2006, doi: 10.1186/1742-4690-3-68.
- [37] Haneklaus M, Gerlic M, O'Neill LA, *et al.* miR-223: infection, inflammation and cancer[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(3): 215-226.

(收稿日期:2016-06-14 修回日期:2016-09-09)
(编辑:余庆华)