

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.021

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190325.0939.010.html(2019-03-25)

呼吸道合胞体病毒感染患儿鼻黏膜拭子样品微 RNA 表达*

张 伟,王 燕,曾毅文,邹国涛,罗 勇[△]

(重庆医科大学附属永川医院儿科 402160)

[摘要] **目的** 研究呼吸道合胞体病毒(RSV)感染患儿鼻黏膜拭子样品微 RNA(miRNA)表达及与症状轻重间的关系。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2018 年 2 月该院收治的 26 例确诊为 RSV 感染阳性患儿作为试验组,按临床症状分轻度 17 例,重度 9 例。选择同期来院儿保门诊就诊的 12 例健康儿童作为对照组。采集鼻黏膜上皮脱落细胞样品,通过 miRNAs 微阵列芯片分析其中 2 例重度、2 例轻度和 2 例健康儿童的 miRNA 表达谱,通过 qPCR 对微阵列芯片筛选出的差异表达的 24 个 miRNA 进行验证。**结果** 与对照组比较,试验组患儿 miR-320d、miR-34b、miR-125a 和 miR-429 表达下调,而 miR-155、miR-203a 和 miR-106b 表达上调;miR-125a 在轻度患儿中的表达水平低于重度患儿($t=6.48, P<0.05$)。**结论** RSV 感染阳性患儿鼻黏膜脱落细胞差异表达 miRNA 与免疫系统密切相关,而与 NF- κ B 信号通路相关的 miR-125a 能够解释 RSV 感染患儿疾病严重程度的差异。

[关键词] 呼吸道合胞体病毒;微 RNAs;鼻黏膜;儿童;芯片分析技术

[中图法分类号] R725.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)08-1344-04

Expression of microRNAs in nasal mucosal swab samples from children with respiratory syncytial virus infection*

ZHANG Wei, WANG Yan, ZENG Yiwen, ZOU Guotao, LUO Yong[△]
(Department of Pediatrics, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Yongchuan, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective** To study the expression of microRNAs in nasal mucosal swab samples of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection and its relationship with the severity of symptoms. **Methods** Twenty-six cases of children with a diagnosis of RSV infection from September 2017 to February 2018 were regarded as experimental group, in which 17 cases were referred as mild subgroup and 9 cases were severe subgroup according their clinical symptoms. Twelve healthy children who came to the hospital for outpatient visits at the same time were selected as the control group. Nasal mucosa specimens were collected, and the microRNAs expression profile for 2 cases of severe subgroup, 2 cases of mild subgroup and 2 cases of healthy children were analyzed by microRNAs microarray. 24 microRNAs screened out from microRNAs microarray were verified by qPCR. **Results** Compared with the control group, the expression of miR-320d, miR-34b, miR-125a and miR-429 were down-regulated in the experimental group, while the expression of miR-155, miR-203a and miR-106b were up-regulated. For subgroups analysis, miR-125a expression level in the mild subgroup was significantly lower than that in the severe subgroup ($t=6.48, P<0.05$). **Conclusion** The different expression microRNAs in nasal mucosa specimens for RSV positive infants shows a close association with the immune system, especially for miR-125a, which is associated with NF- κ B pathway, it might explain the mechanism for difference disease severity in children with RSV infections.

[Key words] respiratory syncytial virus; microRNAs; nasal mucosa; children; microchip analytical procedures

呼吸道合胞体病毒(respiratory syncytial virus, RSV)为包膜负单链 RNA 病毒,RSV 感染好发于婴

* 基金项目:重庆市永川区自然科学基金(Ycstc2014nc5023)。 作者简介:张伟(1981-),主治医师,硕士,主要从事儿童呼吸和神经方向研究。 [△] 通信作者,E-mail:767832811@qq.com。

儿期儿童,大部分患儿呈轻微上呼吸症状,而部分患儿将通过宿主免疫应答发展为更严重的支气管炎或肺炎^[1]。因此,阐明 RSV 感染后患儿免疫应答机制对于 RSV 预防和治疗具有重要意义。微 RNA(miRNA, miRNA)分子是一种长度为 18~25 个核苷酸的非编码小 RNA 序列,它通过与特异性靶 RNA 接合抑制信使 RNA(mRNA)向蛋白翻译,实现基因转录后水平调节蛋白质表达,进而控制炎症反应和疾病进展^[2-3]。近年来,大量研究通过体外培养细胞株和临床外周血液样品均证实 miRNA 能够调节 RSV 感染相关的免疫应答^[4-5],但针对 RSV 感染后鼻黏膜上皮脱落细胞的 miRNA 表达研究较少^[6],而事实上 RSV 优先感染对象为呼吸道黏膜上皮细胞^[7]。因此,本研究将以 RSV 感染阳性患儿鼻黏膜拭子样品作为研究对象,分析 RSV 感染患儿鼻黏膜上皮脱落细胞 miRNA 表达谱,并进一步分析 miRNA 差异表达与 RSV 感染导致的疾病严重程度间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2018 年 2 月 RSV 感染季来本院儿科门诊就诊儿童。试验组纳入标准:年龄 6~12 个月,初次就诊,临床表现咳嗽、气促和喘息;体格检测显示心率、呼吸频率加快,肺部听诊出现哮鸣音或湿罗音;间接免疫荧光试剂盒检测鼻黏膜拭子样品呼吸道 RSV 抗原阳性;其中,将胸部 X 线片提示支气管炎或支气管肺炎的 RSV 感染阳性患儿作为 RSV 感染重度组,无影像学特征的作为 RSV 感染轻度组。对照组纳入标准:相同时间段来本院进行儿保的健康儿童,年龄 6~12 个月,体温和发育正常,无既往 RSV 感染史和哮喘史,呼吸音清晰,RSV 抗原阴性。排除标准:妊娠期小于 34 周;支气管/肺发育不良;慢性肺疾病;唐氏综合征;神经系统疾病;其他可能导致严重免疫反应的疾病类型。本研究经本院伦理委员会批准后实施,入选患儿和对照组儿童均告知监护人并签署知情同意书。研究共纳入 26 例 RSV 阳性患儿作为试验组(其中 17 例为轻度,9 例为重度),12 例健康儿童作为对照组。试验组和对照组之间、RSV 重度组和 RSV 轻度组之间在性别、年龄、身高、体质量,差异均无统计学意义($P>0.05$),RSV 重度组和 RSV 轻度组病程周期差异也无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 采样 移除呼吸道分泌物后,将专用 Miraclean 鼻咽植绒拭子(深圳市麦瑞科林科技有限公司)插入两侧鼻腔中旋转 3~5 圈采集鼻黏膜上皮细胞。随后将拭子放入 RNA 稳定试剂中,冲洗拭子使上皮细胞分离,-80℃保存待进行 miRNA 分析。选择 5

例对照组儿童和 5 例试验组患儿的鼻咽植绒拭子在载玻片上制成细胞涂片,用于细胞学分析。

1.2.2 RNA 纯化分离 将-80℃保存的上皮细胞离心后通过 TRIpure 试剂(BioTeke)裂解上皮细胞,随后使用氯仿和 70%乙醇提取细胞样品总 RNA,使用 mirVana™ miRNA Isolation Kit(Ambion, Austin)纯化,最后采用 NanoDrop 2000(Thermo)对获得的 RNA 纯度和完整度进行分析。

1.2.3 miRNA 微阵列芯片分析 选择 2 例重度,2 例轻度 RSV 感染阳性患儿鼻黏膜样品和 2 例健康儿童样品进行 miRNA 微阵列芯片杂交。微阵列芯片使用 Agilent Human miRNA 芯片(V12.0),覆盖 886 种人类相关 miRNA。按照试剂盒提供的实验方案完成标记、杂交反应和清洗后,通过 Agilent G2565BA 微阵列扫描仪(美国)扫描芯片,并使用 Agilent Feature extraction software v8.5 对扫描数据进行整理和评价芯片的杂交质量。每个 miRNA 探针的信号强度采用与内参基因信号强度比值表示。

1.2.4 qPCR 分析 通过 miRNA 微阵列分析选择出对照组和试验组样品中差异表达的 miRNA,并对 26 例试验组和 12 例对照组样品进行 qPCR 验证。将样品提取的总 RNA 分别用 Ambion mirVana™ miRNA 和 mirVana™ qRT-PCR miRNA 检测试剂盒进行分离和扩增。采用 7900 HT Fast RealTime PCR 系统(Applied Biosystems, CA)进行 qPCR 扩增实验,所有引物(RT 引物和 PCR 引物)均由 Invitrogen(Thermo Fisher Scientific Corp., CA)公司合成。qPCR 反应条件如下:95℃ 3 min 变性;95℃ 15 s, 60℃ 30 s 循环,共 40 个循环,每个样品重复 3 次。采用 ABI Prism SDS2.4 软件分析,以内源性管家基因 U6 校准转录后表达水平,并采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行标准化和计算。miRNA 微阵列芯片结果通过 R 语言分析,miRNA 的差异表达用倍数变化方法进行评估。以倍数变化大于或等于 2 视作 miRNA 表达上调,以倍数变化小于或等于 0.5 视作 miRNA 表达下调。miRNA 微阵列芯片结果聚类分析使用分层聚类分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件分析数据,试验组和对照组之间一般资料学统计采用 Mann-Whitney 法检验。miRNA 相对表达水平采用箱图表示,试验组和对照组之间、RSV 感染重度组和 RSV 感染轻度组之间 miRNA 表达差异比较通过完全随机设计 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

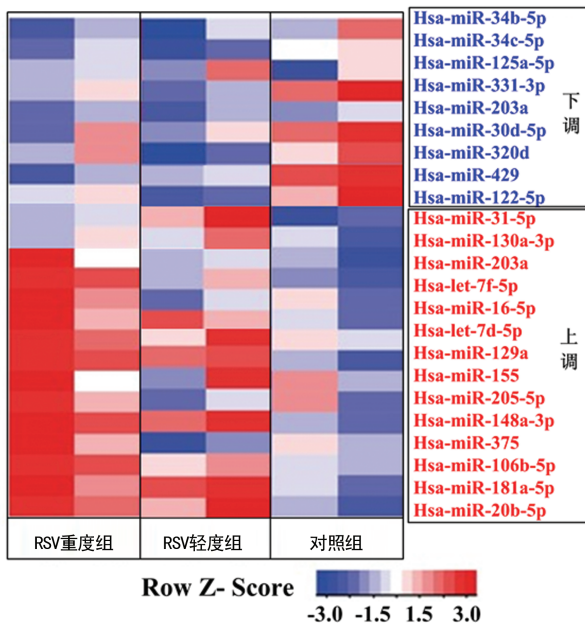
2.1 一般资料比较 38 例样品总 RNA 质量和数量均满足 qPCR 分析需要。脱落细胞学镜检发现 5 例对照组儿童和 5 例 RSV 感染阳性患儿样品中均含有

表1 RSV 重度组和 RSV 轻度组患儿 miRNA 表达差异的 qPCR 验证 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-34c	miR-125a	miR-31	miR-130a	miR-375	miR-205	miR-203a	miR-let-7f
RSV 重度组	9	0.62±0.08	0.83±0.03	1.13±0.08	1.24±0.26	2.62±0.38	1.82±0.58	1.63±0.38	2.02±0.78
RSV 轻度组	17	0.68±0.13	0.51±0.07	0.19±0.11	1.32±0.16	2.29±0.56	1.76±0.43	1.78±0.54	2.22±0.64
t		3.42	6.48	2.61	3.26	3.21	1.66	3.64	4.98
P		0.31	0.03	0.28	0.38	0.16	0.52	0.48	0.37

大量鳞状和纤毛状上皮细胞,同时含有部分粒细胞。对照组和试验组两组样品所含细胞类型无明显差异。

2.2 miRNA 微阵列芯片分析结果 2例 RSV 重度患儿,2例 RSV 轻度患儿和2例健康儿童 miRNA 差异化表达热图如图1所示。结果显示试验组和对照组中存在24个差异表达 miRNA,其中15个 miRNA 表达上调,9个 miRNA 表达下调;RSV 轻度组患儿和 RSV 重度组患儿间有8个差异表达 miRNA,其中 RSV 重度组患儿有4个 miRNA 表达下调,4个 miRNA 表达上调。表达下调 miRNA 包括 miR-34c、miR-125a、miR-31、miR-130a,表达上调 miRNA 包括 miR-375、miR-205、miR-203a 和 miR-let-7f。



纵列代表不同分析样品,横排代表差异表达探针,红色代表较高表达水平,蓝色代表较低表达水平,白色代表相似表达水平

图1 RSV 感染导致鼻黏膜拭子样品 miRNA 差异化表达热图

2.3 qPCR 验证结果 24个差异表达 miRNA qPCR 验证结果如图2所示。结果显示,与对照组比较,miR-320d、miR-34b、miR-125a 和 miR-429 表达显著下调,miR-155、miR-203a 和 miR-106b 表达显著上调;RSV 轻度组患儿和 RSV 重度组患儿间差异表达的8个 miRNAs 的 qPCR 验证结果如表1所示。结果显示 RSV 重度组患儿 miR-125a 表达较 RSV 轻度

组患儿显著下调($P < 0.05$),其余7个 miRNA 表达水平在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

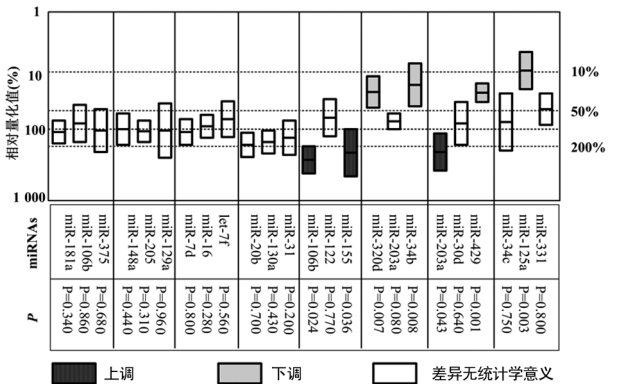


图2 RSV 感染患儿鼻黏膜拭子样品 miRNA 的 qPCR 验证

3 讨论

本研究首先通过 miRNA 微阵列芯片分析了 RSV 感染患儿鼻黏膜拭子样品 miRNA 表达谱。通过与对照组进行比较,发现24个差异表达 miRNA。进一步通过对筛选出的24个 miRNA 进行 qPCR 验证,证实有7个差异表达的 miRNA 具有统计学意义($P < 0.05$)。其中 miR-320d、miR-34b、miR-125a 和 miR-429 表达显著下调,而 miR-155、miR-203a、miR-106b 表达显著上调。前期研究分析 RSV 感染患儿外周血 miRNA 表达谱,显示 RSV 感染患儿外周血 miR-106b-5p、miR-20b-5p 和 miR-342-3p 表达上调,而 miR-320e、miR-320d、miR-877-5p、miR-122-5p 和 miR-92b-5p 表达下调^[5,8];采用鼻黏膜拭子样品,INCHLEY 等^[6]发现 RSV 阳性患儿 miR-34b、miR-34c、miR-125b、miR-29c、miR-125a、miR-429 和 miR-27b 表达下调,而 miR-155、miR-31、miR-203a、miR-16 和 let-7d 表达上调。通过对比发现,本研究能够验证部分 RSV 感染阳性患儿的 miRNA 表达,但也存在差异,推测其原因可能与分析样品不同及不同生物学个体间存在 miRNA 表达高度异质性有关。此外,与 INCHLEY 等^[6]研究不同的是,本研究进一步比较不同疾病严重程度患儿的 miRNA 表达差异,结果显示 miRNA-125a 在轻、重度 RSV 感染阳性患儿间表达水平比较差异有统计学意义。

本研究显示 RSV 感染患儿差异表达 miRNAs 与

宿主免疫系统调节密切相关。与对照组相比,miR-320d、miR-34b、miR-125a 和 miR-429 表达下调均超过 2 倍,提示这些 miRNAs 表达降低与 RSV 感染引起的宿主响应密切相关。其中,miR-34b 可能与炎症诱导的呼吸道上皮细胞分化有关。有研究显示当 IL-13 和糖皮质激素刺激培养的支气管上皮细胞时,能够调控 miR-34b,且哮喘患者中支气管上皮脱落细胞中 miR-34b 表达下调^[9]。在注射脂多糖时,小鼠肺组织中 miR-34b 表达上调^[10];miR-125a 已被多个研究证实与免疫系统中多个调控信号通路有关,包括对核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的正向调控^[11],抑制趋化因子 5(CCL5)产生^[12],巨噬细胞激活^[13]等。miR-320d 在免疫系统报道较少,有研究显示单纯疱疹病毒 1(HSV-1)感染能够下调宿主细胞编码的 miR-320d,miR-320d 通过靶向转录激活因子(RTA)调控 HSV-1 诱导的肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)下调细胞表达^[14];miR-429 被证实能够重新激活 B 细胞中静默的 EB 病毒^[15]。INCHLEY 等^[6]报道 RSV 感染患儿 miR-429 表达下调。然而,miR-429 在宿主免疫系统中的其他功能目前报道较少,其具体作用机制亟待进一步证实。在表达上调的 miRNA 中,miR-106b 属于 miR-17-92 家族,被预测能够靶向 Tgfbr2 mRNA 影响 iNKT 细胞发育。miR-17-92 家族表达上调可抑制转化生化因子- β (TGF- β)信号通路,进而调节免疫系统反应^[16];miR-155 常在树突状细胞、T 和 B 淋巴细胞中高表达,并调控着这类细胞功能。miR-155 由 Toll 样受体 4(TLR4)介导的 NF- κ B 活化产生,正向调节髓细胞增殖和树突状细胞成熟,进而调控树突状细胞向淋巴结迁移和抗原呈递。因此,miR-155 表达上调总伴随着急性的免疫反应^[17]。

当 RSV 抗原与识别受体 TLR4 和视黄酸诱导基因蛋白 1(RIG-1)结合时,激活 NF- κ B,进而启动宿主对 RSV 的免疫响应^[18]。然而,过量 NF- κ B 激活将对宿主造成有害效应,因此对 NF- κ B 负调控将变得十分重要。通过对 RSV 阳性患儿 miRNA 表达进行分析,发现有 4 个与 NF- κ B 调控密切相关的 miRNAs,包括 miR-34b、miR-125a、miR-155、miR-203a。该结果进一步证实 RSV 感染后,miRNA 对 NF- κ B 的精确正、负调控在宿主免疫响应中扮演重要作用。当儿童感染 RSV 后,大多数儿童症状较轻,而部分患儿将进一步进展为支气管炎或肺炎。因此研究 RSV 感染后影响病情发展相关因素具有重要意义。因此,本研究进一步鉴别轻度和重度 RSV 感染阳性患儿间 miRNA 表达差异,结果显示 miR-125a 表达在两组 RSV 患儿间存在差异,且轻度患儿表达低于重度患儿。研究显示,miR-125a 通过对 TNFAIP3 抑制蛋白的负调控成

为 NF- κ B 的正向调节因子,而 TNFAIP3 抑制蛋白为 CCL5 的负调控因子,也是天然免疫和获得性免疫系统中的一个重要细胞因子。当 NF- κ B 活化后,miR-125a 将在激活的人巨噬细胞中过表达^[19]。本研究中,RSV 感染轻度患儿鼻黏膜脱落细胞中 miR-125a 下调可能提示巨噬细胞活化减弱或/和 NF- κ B 信号通路被抑制,从而抑制过度的先天性免疫应答,避免向肺炎或支气管炎等更严重的临床重度症状发展。

本研究通过 miRNA 微阵列芯片和 qPCR 对 RSV 感染患儿的鼻黏膜上皮脱落细胞 miRNA 表达谱进行分析,发现 RSV 患儿 miRNA 谱表达模式与宿主免疫系统调节密切相关,尤其包含了一系列与 NF- κ B 调控密切相关的 miRNA。其中,通过对轻、重度 RSV 患儿 miRNA 表达谱的分析,发现 miR-125a 在轻度患者中表达显著下调,提示 miR-125a 为经 NF- κ B 通路的 RSV 免疫反应的一个重要调节因子,其功能还待进一步研究。此外,RSV 感染患儿鼻黏膜样品中与固有免疫反应有关 miRNA 的表达动态模式也将 在下一步工作中进行研究。

参考文献

- [1] MUNOZ F M. Respiratory syncytial virus in infants; is maternal vaccination a realistic strategy? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(3): 221-224.
- [2] O'CONNELL R M, RAO D S, BALTIMORE D. microRNA regulation of inflammatory responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 295-312.
- [3] 杨若聪, 段飞鹏, 曹佳红, 等. microRNA 在固有免疫中的作用研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2017, 48(4): 396-406.
- [4] OTHUMPANGAT S, WALTON C, PIEDIMONTE G. MicroRNA-221 modulates RSV replication in human bronchial epithelium by targeting NGF expression [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30030.
- [5] 王寿懿. 呼吸道合胞病毒感染儿童外周血 MicroRNAs 表达的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [6] INCHLEY C S, SONERUD T, FJRLI H O, et al. Nasal mucosal microRNA expression in children with respiratory syncytial virus infection [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 150.
- [7] VILLENAVE R, SHIELDS M D, POWER U F. Respiratory syncytial virus interaction with human airway epithelium [J]. *Trends Microbiol*, 2013, 21(5): 238-244.
- [8] WANG S, LIU P, YANG P, et al. Peripheral blood microRNAs expression is associated with infant respiratory syncytial virus infection [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 96627-96635.
- [9] SOLBERG O D, OSTRIN E J, LOVE (下转第 1353 页)

- presses proliferation, migration and invasion of urothelial cancer cell lines [J]. *Oncology Letters*, 2016, 12 (3): 1693-1700.
- [4] PIAO J, CHEN L, QUAN T, et al. Superior efficacy of co-treatment with the dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 and histone deacetylase inhibitor trichostatin A against NSCLC: [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60169-60180.
- [5] QUINONEZ S C, INNIS J W. Human HOX gene disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(1): 4-15.
- [6] BHATLEKAR S, FIELDS J Z, BOMAN B M. HOX genes and their role in the development of human cancers [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(8): 811-823.
- [7] 周薇, 赵龙凤, 徐恩伟. 同源盒基因家族与肿瘤关系的研究进展 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(4): 532-535.
- [8] SONG J, WANG T, XU W, et al. HOXB9 acetylation at K27 is responsible for its suppression of colon cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2018, 426: 63-72.
- [9] ZHAN J, WANG P, NIU M, et al. High expression of transcriptional factor HoxB9 predicts poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Histopathology*, 2015, 66 (7): 955-965.
- [10] KELLY Z, MOLLER-LEVET C, MCGRATH S, et al. The prognostic significance of specific/r, HOX/r, gene expression patterns in ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (7): 1608-1617.
- [11] WANG S S, WUPUTRA K, LIU C J, et al. Oncogenic function of the homeobox A13-long noncoding RNA HOTTIP-insulin growth factor-binding protein 3 axis in human gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36049-36064.
- [12] LEE J Y, HUR H, YUN H J, et al. HOXB5 Promotes the Proliferation and Invasion of Breast Cancer Cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(6): 701-711.
- [13] WANG J, SANG D, XU B, et al. Value of breast cancer molecular subtypes and Ki67 expression for the prediction of efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in a Chinese population [J]. *Medicine*, 2016, 95(18): e3518.
- [14] TAO M, CHEN S, ZHANG X, et al. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; a Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9384.
- [15] ZHUSSUPOVA A, HAYASHIDA T, TAKAHASHI M, et al. An E2F1-HOXB9 transcriptional circuit is associated with breast cancer progression [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e105285.
- [16] CHANG Q, ZHANG L, HE C, et al. HOXB9 induction of mesenchymal-to-epithelial transition in gastric carcinoma is negatively regulated by its hexapeptide motif [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 42838-42853.
- [17] VEGI N M, KLAPPACHER J, OSWALD F, et al. MEIS2 is an Oncogenic partner in AML1-ETO-positive AML [J]. *Cell Reports*, 2016, 16(2): 498-507.
- [18] GUO Y B, SHAO Y M, CHEN J, et al. Effect of overexpression of HOX genes on its invasive tendency in cerebral glioma [J]. *Oncology Lett*, 2016, 11(1): 75-80.
- (收稿日期: 2018-12-18 修回日期: 2019-02-26)
-
- (上接第 1347 页)
- M I, et al. Airway epithelial miRNA expression is altered in asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(10): 965-974.
- [10] HSIEH C H, RAU C S, JENG J C, et al. Whole blood-derived microRNA signatures in mice exposed to lipopolysaccharides [J]. *J Biomed Sci*, 2012, 19: 69.
- [11] KIM S W, RAMASAMY K, BOUAMAR H, et al. MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF-kappaB pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(20): 7865-7870.
- [12] ZHAO X, TANG Y, QU B, et al. MicroRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3425-3435.
- [13] BANERJEE S, CUI H, XIE N, et al. miR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(49): 35428-35436.
- [14] YAN Q, LI W, TANG Q, et al. Cellular MicroRNAs 498 and 320d regulate herpes simplex virus 1 induction of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication by targeting RT [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55832.
- [15] LIN Z, WANG X, FEWELL C, et al. Differential expression of the miR-200 family microRNAs in epithelial and B cells and regulation of Epstein-Barr virus reactivation by the miR-200 family member miR-429 [J]. *J Virol*, 2010, 84(15): 7892-7897.
- [16] FEDELI M, RIBA M, GARCIA MANTEIGA J M, et al. miR-17~92 family clusters control iNKT cell ontogenesis via modulation of TGF-beta signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(51): E8286-8295.
- [17] RODRIGUEZ A, VIGORITO E, CLARE S, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function [J]. *Science*, 2007, 316(5824): 608-611.
- [18] OSHANSKY C M, ZHANG W, MOORE E, et al. The host response and molecular pathogenesis associated with respiratory syncytial virus infection [J]. *Future Microbiol*, 2009, 4 (3): 279-297.
- [19] GRAFF J W, DICKSON A M, CLAY G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(26): 21816-21825.
- (收稿日期: 2018-12-10 修回日期: 2019-01-25)