

肝炎病毒感染相关microRNA调控作用的研究进展

鲍春阳, 李军锋, 周育森

■背景资料

肝炎病毒HBV和HCV感染所致的慢性肝病严重威胁人类健康。目前, 两者的致病机制还不清楚, 临床上亦缺乏理想的治疗药物。miRNA在多种病毒的感染和致病方面都发挥了重要作用, 并极有可能成为新一代抗病毒药物的候选靶标。

鲍春阳, 李军锋, 周育森, 北京微生物流行病学研究所 病原微生物生物安全国家重点实验室 北京市 100071
国家高技术研究发展计划资助项目(863计划), No. 2006AA02A410
国家自然科学基金资助项目, No. 30900753
作者贡献分布: 本文综述由鲍春阳完成; 李军锋与周育森审核。
通讯作者: 周育森, 研究员, 100071, 北京市, 北京微生物与流行病学研究所, 病原微生物生物安全国家重点实验室。
yszhou@nic.bmi.ac.cn
电话: 010-63850145
收稿日期: 2010-10-10 修回日期: 2010-11-11
接受日期: 2010-11-17 在线出版日期: 2010-12-18

Advances in understanding the roles of microRNA in hepatitis virus infection

Chun-Yang Bao, Jun-Feng Li, Yu-Sen Zhou

Chun-Yang Bao, Jun-Feng Li, Yu-Sen Zhou, State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China
Supported by: the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2006AA02A410; and the National Natural Science Foundation of China, No. 30900753
Correspondence to: Yu-Sen Zhou, State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China. yszhou@nic.bmi.ac.cn
Received: 2010-10-10 Revised: 2010-11-11
Accepted: 2010-11-17 Published online: 2010-12-18

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) can cause viral hepatitis. HBV or HCV infection is the major risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). MicroRNAs (miRNAs) can regulate post-transcriptional gene expression and participate in the control of diverse biological processes. Recent studies have identified the important roles of miRNAs in multiple aspects of hepatitis viruses, including replication, gene expression and pathogenesis. MiRNA-based drugs may shed light on the treatment of hepatitis virus infection. In this review, we discuss the latest advances in the research of miRNAs involved in hepatitis virus infection.

Key Words: Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; MicroRNA

Bao CY, Li JF, Zhou YS. Advances in understanding the roles of microRNAs in hepatitis virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(35): 3756-3760

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是导致肝硬化和肝细胞癌的高危险因素。microRNA(miRNA)在转录后水平调控基因表达, 参与多种生物学进程的调控。近期研究表明, miRNA在肝炎病毒的复制、基因表达和致病性等方面都起到了重要的作用, 基于miRNA的药物研发为抗肝炎病毒的治疗带来新的曙光。本文对肝炎病毒相关miRNA的最新研究进展进行了综述。

关键词: 乙型肝炎病毒; 丙型肝炎病毒; MicroRNA

鲍春阳, 李军锋, 周育森. 肝炎病毒感染相关microRNA调控作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(35): 3756-3760
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3756.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染所致的病毒性肝炎严重威胁着人类健康。在全世界范围内, 约4亿人为慢性HBV感染者, 约1.3亿人为慢性HCV感染者。这两种病毒的慢性感染者以后发展为肝硬化(cirrhosis)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险极高。病毒性肝炎的致病机制仍未得到完全阐明。目前, 临床上广泛使用的抗肝炎病毒药物是干扰素(interferon, IFN)和核苷类似物, 但两者都存在停药后复发和副作用大的问题^[1,2]。上述问题的存在需要病毒基础研究和药物开发的新思路。

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类长度只有21 nt左右的内源性非编码单链RNA, 在转录后水平调控基因的表达。现已证实, miRNA不仅能够调控机体的正常生理过程^[3], 而且也能够调控病毒感染^[4]和肿瘤发生发展^[5]等病理过程。近年来, miRNA在肝炎病毒相关领域的研究取得了很大进展^[6,7]。本综述着重论述miRNA

■同行评议者

任浩, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学微生物学教研室

在HBV和HCV的感染和致病过程中的作用, 以及作为抗病毒治疗手段的研究进展.

1 miRNA的概念

1.1 miRNA的发现、形成及功能 miRNA是一种重要的调控因子, 其发现是近年来分子生物学领域中的一项突破性成就. miRNA最早发现于秀丽隐杆线虫(*caenorhabditis elegans*, 简称线虫)体内^[8-10]. 自2001年3篇论文同时报道在不同生物中发现了为数众多的miRNA以后, miRNA才开始逐渐得到人们的重视^[11-13]. miRNA广泛存在于真核生物和病毒中, 并且具有高度保守性^[14,15]. 最近发布的miRNA数据库miRBase(release 16; <http://microrna.sanger.ac.uk>)中包含了15 172种已注释的miRNA, 其中含有1 048种人类的miRNA^[16-18]. 随着研究的深入, 这些数字仍在持续地增长.

miRNA的形成过程和功能已得到详细阐明^[3]. 简要概括如下: 位于基因组中的miRNA基因首先转录成较长的初级转录本, 初级转录本经过一系列剪切和加工后形成miRNA成熟体. 大多数情况下, miRNA成熟体可识别靶mRNA的3'非翻译区(untranslated regions, UTR), 并与之互补结合, 介导其翻译抑制, 从而实现转录后基因沉默. 在少数情况下, miRNA成熟体可以识别靶mRNA的5'UTR, 对其进行转录后调控^[19,20]. 位于miRNA成熟体5'末端的7-8个核苷酸被称为种子区域(seed region), 在miRNA对靶序列的识别中的作用至关重要, 是预测miRNA靶基因的主要依据^[21-25]. 单独一个miRNA能够以多个基因的mRNA转录本作为靶标, 相反地, 不同的miRNA也可以控制一个共同的靶标^[26]. 因此, miRNA与靶基因构成了复杂的调控网络^[21]. 生物信息学预测表明, miRNA能够靶向调控1/3的人类基因^[14,26].

1.2 miRNA在病毒增殖中的调控作用 病毒是一种专性寄生于动植物细胞内的病原体. 病毒能够感染宿主细胞并在其中不断繁殖, 其关键在于病毒对宿主基因表达的有效控制. 尽管病毒可以通过编码一些具有生物学功能的蛋白以维持其生存和繁殖, 但是要实现了对宿主细胞的这种控制, 其基因组的编码容量还十分有限. 因此, 长度短小且功能灵活的miRNA对于病毒来说是一种非常简便而有效的工具^[27]. 病毒对miRNA的利用体现在以下两方面: (1)病毒可以利用宿主细胞内miRNA来改变宿主的细胞环境以使其有利于病毒存活; (2)病毒自身可以编码miRNA来协助其生存和繁殖. 这两种情况在肝炎病毒

与宿主相互作用的过程中都有着重要意义^[28,29].

2 miRNA与肝炎病毒

2.1 miRNA与HBV HBV属嗜肝DNA病毒科, 是一种部分环化的双链DNA病毒. HBV的感染可以引起乙型(病毒性)肝炎, 其致病的分子机制至今仍未得到完全揭示. 虽然, 抗HBV疫苗已经成功应用于临床, 但尚无治疗乙型肝炎的特效药物^[1]. 近年来, 越来越多的学者开始关注miRNA, 希望通过研究与HBV相关的miRNA来进一步揭示其致病机制, 并提出抗HBV治疗的新策略.

2.1.1 HBV复制和基因表达相关的miRNA: 检测HBV复制相关的miRNA, 为深入探讨HBV复制的分子机制提供平台. Liu等^[30]通过miRNA芯片筛选结合核酸印记(Northern blot)验证的方法, 以人肝癌细胞系HepG2及其经稳定转染HBV全基因组而衍生的能产生HBV病毒颗粒的HepG2.2.15细胞系作为研究模型, 分析HBV复制引起的肝细胞miRNA表达谱的变化. 经验证, 差异表达的miRNA共5种, 包括4种显著上调, 分别为: miR-181a、miR-181b、miR-200b和miR-146a; 1种显著下调: miR-15a. 进一步研究发现, miR-181a可能靶向抑制人类白细胞抗原A(human leucocyte antigen A, HLA-A)的表达, 推测该现象很可能与HBV建立的持续感染有关.

探讨肝脏内源性miRNA对HBV复制与基因表达的影响可以为乙型肝炎的抗病毒治疗开辟新的途径. 血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)是血红素降解为Fe²⁺、CO和胆绿素(biliverdin, BV)这一过程的关键酶, 在细胞内发挥抗氧化的作用^[31]. 有报道证实, HO-1可以降低HBV核心蛋白(core)的稳定性从而抑制HBV的复制^[32]. Qiu等^[33]发现肝组织特异表达的miR-122可以负调控HBsAg和HBeAg的表达, 但是对HO-1有下调的作用. 因此, miR-122下调HO-1的表达也一定程度上削弱了miR-122对HBV的抑制作用. 该研究指出, 同时上调miR-122和HO-1有可能成为一种限制HBV复制的有效策略.

HBV的基因组也可以编码miRNA用来调控自身的基因表达. Jin等^[34]利用计算生物学预测结合Northern blot验证的实验手段, 发现了一个由HBV基因组编码的miRNA. 该miRNA的潜在靶序列分别位于S蛋白(HBs)、聚合酶(polymerase)和X蛋白(HBx)的基因编码区, 而在人类基因组的转录本上却未发现其靶序列.

2.1.2 miRNA调控HBV的致病性: HBx所调控的

■研发前沿

目前针对HCV相关miRNA的研究正不断展开, miRNA很有可能成为新一代抗HCV药物研发的热点.

■相关报道

Qiu等发现肝组织特异表达的miR-122可以负调控HBsAg和HBeAg的表达,但是对HO-1有下调的作用。

信号通路在HBV相关性肝癌(HBV-HCC)中的重要作用已得到证实^[35]。最新研究表明,miRNA参与了HBx对部分癌基因的调控。Zhang等^[36]发现在HBV-HCC中,HBx可以通过核转录因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)上调miR-143的表达,而miR-143能够通过抑制其靶基因含3B的纤维连接蛋白III型结构域(fibronectin type III domain containing 3B, FNDC3B)的表达从而推动肿瘤的侵袭和转移。Huang等^[37]发现在HBV-HCC中miR-152的表达水平是下调的。进一步研究证实,HBx可以下调miR-152的表达,而miR-152能够抑制其靶基因DNA甲基化酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的表达。因此,HBx对miR-152的抑制导致DNA的全局甲基化水平提高,其中包括两种抑癌基因启动子区域的甲基化水平。这两种抑癌基因分别是谷胱甘肽S转移酶P1(glutathione S-transferase P1, GSTP1)和钙粘蛋白1(cadherin 1, CDH1)。

Ura等^[38]利用RT-PCR和微阵列芯片技术比较HBV-HCC和HCV-HCC两种病毒相关性肝癌患者的肝组织中miRNA表达谱的差异。结果显示,有6种miRNA在HBV组是下调的。利用生物信息学手段对这些miRNA的靶基因进行通路分析,结果发现:在HBV-HCC中,激活的通路有细胞死亡、DNA损伤和重组、信号转导等。

2.1.3 基于miRNA的抗HBV策略:虽然miRNA和小干扰RNA(small interference RNA, siRNA)有着相似的转录后沉默功能,但miRNA作为一类抗病毒药物有其自身优势。首先,miRNA对靶序列的识别不需要完全的碱基互补配对,这可以有效对病毒的突变逃逸;其次,单链miRNA对IFN应答不敏感,这避免了双链的siRNA由于IFN应答而引起的凋亡和双链RNA的非特异性剪切等细胞毒作用^[39]。很多研究小组尝试用人工合成miRNA来特异地抑制HBV复制并已取得初步进展。Ely等^[40]以miR-31前体作为骨架,构建由Pol II启动子控制的可表达3种不同抗HBV-miRNA的表达系统,在Huh7细胞中可以显著抑制HBV的复制。另外,在HepG2.2.15细胞中,人工合成的靶向结合HBs基因编码区的miRNA也取得了良好的抗HBV效果^[41]。

对于HBV相关miRNA的研究尚处于初级阶段,很多miRNA所参与的致病机制尚待明确。但是,miRNA这种调控因子已经在HBV研究领域显示出巨大的潜力,并极有可能成为研究HBV致病机制的热门领域,为抗HBV药物的研

发提供理论基础。

2.2 miRNA与HCV HCV是一种嗜肝正链RNA病毒。HCV的感染可以引起丙型(病毒性)肝炎,丙型肝炎极易慢性化,导致罹患肝硬化和肝细胞癌的风险提高。目前,既没有疫苗预防HCV的感染,也没有效果令人满意的特异性药物治疗丙型肝炎^[2]。miRNA的发现为找到有效的抗HCV治疗策略开辟了新的领域。

2.2.1 HCV复制和基因表达相关的miRNA:miR-122能够显著地促进HCV在宿主细胞内的复制。miR-122特异性且高丰度地表达于肝组织和肝癌细胞系Huh7(Huh7是HCV的易感性细胞系)中,其表达情况与HCV的生命周期的维持有着密切联系^[42]。miR-122对HCV的增殖有促进作用,主要体现在HCV RNA的复制和翻译这两方面。(1)miR-122促进HCV RNA的复制:Jopling等^[20,43]发现在HCV RNA的5'UTR上存在着两个miR-122的结合位点,miR-122能够同时靶向结合这两个位点以促进HCV RNA的复制,并且这种促进作用与靶序列所在位置密切相关;(2)miR-122促进HCV RNA的翻译:在HCV RNA翻译的起始阶段,miR-122能够靶向结合HCV RNA的5'UTR,使该区域的空间构象由原来的“关闭”(closed)状态转换为“开放”(open)状态,而这种“开放”的空间构象有利于HCV RNA与核糖体小亚基之间的结合,进而促进HCV RNA的翻译^[44,45]。从以上两点可以看出,miR-122对HCV RNA的调控方式不同于大多数miRNA,是通过作用于HCV RNA的5'UTR来实现。那么,这种特殊的调控方式是否具有普遍意义?有待于进一步探索。

miR-199a*能够负调控HCV的复制,其靶序列位于HCV RNA的5'UTR,在miR-122的两个结合位点的下游^[46]。这种对HCV有抑制作用的miR-199a*在其他组织中呈中等水平表达,而在肝组织中却呈低水平表达^[47],这种表达模式为解释HCV的嗜肝性提供了依据。

2.2.2 miRNA调控HCV的致病性:Varnholt等^[48]应用RT-PCR的方法检测了52例原发性肝癌患者肝组织的miRNA表达谱,这些患者包括恶化前的肝脏发育不良结节(dysplastic nodule, DN)及HCC患者,且都伴随HCV感染。研究发现,与正常肝组织相比,HCC组织中的上调的miRNA有10个,下调的有19个。经进一步验证发现,在DN和HCC组织中,miR-122、miR-100和miR-10a不同程度的上调,而miR-198和miR-145则不同

程度的下调. 如2.1.2所述, Ura等^[38]对HBV-HCC和HCV-HCC中miRNA表达谱的比较发现, 13种miRNA在HCV组是下调的. 对这些miRNA的靶基因进行通路分析发现, 激活的通路有免疫应答、抗原递呈、细胞周期、蛋白酶体和脂类代谢等.

HCV的感染可以引起肝细胞的氧化应激反应, 具有抗氧化功能的HO-1与这一致病机制有密切联系. Shan等^[49]用miRNA的反义抑制寡核苷酸(antagomir)在Huh7细胞内靶向抑制miR-122的表达, 结果导致HO-1的上调及其上游抑制物BTB-CNC异体同源体1(BTB and CNC homology 1, Bach1)的下调, 同时HCV RNA水平也有所减少. 综合前面的报道, 虽然miR-122可以通过HO-1对HBV和HCV发挥间接的抗病毒作用, 但是miR-122对两者的直接调控情况则有所不同. 一方面, miR-122直接下调HBV的HBsAg和HBeAg两种蛋白的表达; 另一方面, miR-122直接地增强HCV RNA的复制和翻译. 可见, 肝组织特异性表达的miR-122对肝炎病毒的调控具有一定复杂性.

2.2.3 基于miRNA的抗HCV治疗: miRNA的研究也在抗HCV的临床治疗及药物研发等方面起到了积极作用. Pedersen等^[50]发现, 用IFN β 刺激细胞可诱导近30种miRNA的表达发生改变. 其中, 8种miRNA的种子区域与HCV基因组完全互补, 提示这些miRNA可能靶向调控HCV. 进而实验证实, 这些miRNA对HCV RNA水平具有显著下调的作用. 因此证明, IFN系统可以利用细胞内的miRNA来对抗病毒的感染. Lanford等^[51]以感染了HCV的黑猩猩作为研究对象, 利用锁定核酸(locked nucleic acid, LNA)修饰的反义寡核苷酸SPC3649下调其体内的miR-122. 结果发现HCV RNA水平显著下降, 病毒对此未产生抵抗力, 被处理的动物也未发现明显不良反应. 这为基于miRNA的新一代抗HCV药物研发带来了希望.

无论在研究HCV的生命周期还是其致病机制方面, miRNA都具有重要作用. 目前针对HCV相关miRNA的研究正不断展开, miRNA很有可能成为新一代抗HCV药物研发的热点.

3 结论

对肝炎病毒相关miRNA进行研究, 为揭示肝炎病毒的致病机制并且寻找抗病毒的有效策略提

供了新的线索. 随着人们对肝炎病毒感染过程中miRNA调控机制的不断探索, 利用miRNA来诊断并治疗病毒性肝炎会逐渐成为一种有效的手段. miRNA以其自身强大的优势为今后抗肝炎病毒的靶向药物研发开辟了新方向.

4 参考文献

- Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B--new goals, new treatment. *N Engl J Med* 2008; 359: 2488-2491
- Sklan EH, Charuworn P, Pang PS, Glenn JS. Mechanisms of HCV survival in the host. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 217-227
- Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205
- Sarnow P, Jopling CL, Norman KL, Schütz S, Wehner KA. MicroRNAs: expression, avoidance and subversion by vertebrate viruses. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 651-659
- Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 199-227
- Bala S, Marcos M, Szabo G. Emerging role of microRNAs in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5633-5640
- Chen XM. MicroRNA signatures in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1665-1672
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993; 75: 855-862
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858
- Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; 294: 858-862
- Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; 294: 862-864
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20
- Rajewsky N. microRNA target predictions in animals. *Nat Genet* 2006; 38 Suppl: S8-S13
- Griffiths-Jones S. The microRNA Registry. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: D109-D111
- Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D140-D144
- Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: D154-D158
- Sunkar R, Zhu JK. Novel and stress-regulated microRNAs and other small RNAs from *Arabidopsis*.

■应用要点

本文系统地阐述了miRNA在HBV和HCV致病中作用的基础上, 介绍了基于miRNA的抗肝炎病毒药物研发进展, 指出了一些有望成为新一代抗病毒药物发展方向的miRNA, 为致力于抗肝炎病毒药物研发的学者提供了参考.

■同行评价

本文学术价值较高,有助于研究人员对HBV和HCV致病机制的深入研究,同时也为两种肝炎病毒的治疗提供了新的思路。

- 20 Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005; 309: 1577-1581
- 21 Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003; 115: 787-798
- 22 Doench JG, Sharp PA. Specificity of microRNA target selection in translational repression. *Genes Dev* 2004; 18: 504-511
- 23 Kiriakidou M, Nelson PT, Kouranov A, Fitziev P, Bouyioukos C, Mourelatos Z, Hatzigeorgiou A. A combined computational-experimental approach predicts human microRNA targets. *Genes Dev* 2004; 18: 1165-1178
- 24 Kloosterman WP, Wienholds E, Ketting RF, Plasterk RH. Substrate requirements for let-7 function in the developing zebrafish embryo. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 6284-6291
- 25 Brennecke J, Stark A, Russell RB, Cohen SM. Principles of microRNA-target recognition. *PLoS Biol* 2005; 3: e85
- 26 Krek A, Grün D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, MacMenamin P, da Piedade I, Gunsalus KC, Stoffel M, Rajewsky N. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet* 2005; 37: 495-500
- 27 Cullen BR. Viruses and microRNAs. *Nat Genet* 2006; 38 Suppl: S25-S30
- 28 Gottwein E, Cullen BR. Viral and cellular microRNAs as determinants of viral pathogenesis and immunity. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 375-387
- 29 Ghosh Z, Mallick B, Chakrabarti J. Cellular versus viral microRNAs in host-virus interaction. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: 1035-1048
- 30 Liu Y, Zhao JJ, Wang CM, Li MY, Han P, Wang L, Cheng YQ, Zoulim F, Ma X, Xu DP. Altered expression profiles of microRNAs in a stable hepatitis B virus-expressing cell line. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 10-14
- 31 Pae HO, Chung HT. Heme oxygenase-1: its therapeutic roles in inflammatory diseases. *Immune Netw* 2009; 9: 12-19
- 32 Protzer U, Seyfried S, Quasdorff M, Sass G, Svorcova M, Webb D, Bohne F, Hösel M, Schirmacher P, Tiegs G. Antiviral activity and hepatoprotection by heme oxygenase-1 in hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2007; 133: 1156-1165
- 33 Qiu L, Fan H, Jin W, Zhao B, Wang Y, Ju Y, Chen L, Chen Y, Duan Z, Meng S. miR-122-induced down-regulation of HO-1 negatively affects miR-122-mediated suppression of HBV. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 771-777
- 34 Jin WB, Wu FL, Kong D, Guo AG. HBV-encoded microRNA candidate and its target. *Comput Biol Chem* 2007; 31: 124-126
- 35 Koike K. Hepatitis B virus X gene is implicated in liver carcinogenesis. *Cancer Lett* 2009; 286: 60-68
- 36 Zhang X, Liu S, Hu T, Liu S, He Y, Sun S. Up-regulated microRNA-143 transcribed by nuclear factor kappa B enhances hepatocarcinoma metastasis by repressing fibronectin expression. *Hepatology* 2009; 50: 490-499
- 37 Huang J, Wang Y, Guo Y, Sun S. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1. *Hepatology* 2010; 52: 60-70
- 38 Ura S, Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Sunakozaka H, Sakai Y, Horimoto K, Kaneko S. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 1098-1112
- 39 Ying SY, Lin SL. Current perspectives in intronic micro RNAs (miRNAs). *J Biomed Sci* 2006; 13: 5-15
- 40 Ely A, Naidoo T, Arbuthnot P. Efficient silencing of gene expression with modular trimeric Pol II expression cassettes comprising microRNA shuttles. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: e91
- 41 Gao YF, Yu L, Wei W, Li JB, Luo QL, Shen JL. Inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by artificial microRNA. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4684-4689
- 42 Girard M, Jacquemin E, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Caude A. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol* 2008; 48: 648-656
- 43 Jopling CL, Schütz S, Sarnow P. Position-dependent function for a tandem microRNA miR-122-binding site located in the hepatitis C virus RNA genome. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 77-85
- 44 Henke JI, Goergen D, Zheng J, Song Y, Schüttler CG, Fehr C, Jünemann C, Niepmann M. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA. *EMBO J* 2008; 27: 3300-3310
- 45 Díaz-Toledano R, Ariza-Mateos A, Birk A, Martínez-García B, Gómez J. In vitro characterization of a miR-122-sensitive double-helical switch element in the 5' region of hepatitis C virus RNA. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: 5498-5510
- 46 Murakami Y, Aly HH, Tajima A, Inoue I, Shimotohno K. Regulation of the hepatitis C virus genome replication by miR-199a. *J Hepatol* 2009; 50: 453-460
- 47 Niepmann M. Activation of hepatitis C virus translation by a liver-specific microRNA. *Cell Cycle* 2009; 8: 1473-1477
- 48 Varnholt H, Drebber U, Schulze F, Wedemeyer I, Schirmacher P, Dienes HP, Odenthal M. MicroRNA gene expression profile of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 1223-1232
- 49 Shan Y, Zheng J, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Reciprocal effects of micro-RNA-122 on expression of heme oxygenase-1 and hepatitis C virus genes in human hepatocytes. *Gastroenterology* 2007; 133: 1166-1174
- 50 Pedersen IM, Cheng G, Wieland S, Volinia S, Croce CM, Chisari FV, David M. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism. *Nature* 2007; 449: 919-922
- 51 Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, Kauppinen S, Ørum H. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010; 327: 198-201

编辑 李薇 电编 何基才