

DOI:10.13350/j.cjpb.241024

• 综述 •

miRNA 在新型冠状病毒肺炎中的研究进展*

张若阳, 舒强**

(浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 国家儿童区域医疗中心, 浙江杭州 310052)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎是一种由新型冠状病毒引起的疾病,因其强大的传播能力,疫情波及了200多个国家和地区,已导致超过五百万人死亡。目前针对新型冠状病毒肺炎尚无特效疗法。已有研究发现机体微小核糖核酸(microRNA, miRNA)的水平在新型冠状病毒肺炎或疫苗接种后发生变化,这使基于miRNA进行诊疗成为可能。本文拟就miRNA在新型冠状病毒肺炎的诊断、治疗、预后判断和预防中的研究进展进行综述。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;微小核糖核酸;诊断;治疗;预后判断;预防;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)10-1234-05

[Journal of Pathogen Biology, 2024 Oct.;19(10):1234-1238.]

Research progress of miRNA in COVID-19

ZHANG Ruoyang, SHU Qiang (Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, National Regional Medical Center for Children, Hangzhou 310052, China)

【Abstract】 Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by SARS-CoV-2. Due to its strong dissemination ability, it has affected more than 200 countries and continents, resulting in over 5 million deaths. There is currently no specific therapy for the constantly mutating virus. It has been found that the level of microRNA (miRNA) alters after infection or vaccination, which makes miRNA based diagnosis and treatment possible. This article reviews the potential role of miRNA in the diagnosis, treatment, prognosis and prevention of COVID-19.

【Keywords】 COVID-19; SARS-CoV-2; miRNA; vaccine; diagnosis; treatment; prognosis; prevention; review

自2019年年末以来,新型冠状病毒肺炎疫情已在全球范围内传播,给许多国家医疗系统带来了过重负担,造成了巨大的经济损失^[1]。新型冠状病毒通常通过呼吸道飞沫传播,平均潜伏期6.4 d,可以导致多个器官感染,伴有肺部受累伴弥漫性肺泡损伤、透明膜形成和肺微栓子产生为最突出急性组织病理学表现,临床以发烧、咳嗽、呼吸困难、肌肉疼痛和疲劳为其主要症状。目前主要通过核酸检测诊断新型冠状病毒肺炎,通过对症支持和抗病毒疗法对疾病进行治疗,尚无特效疗法^[2-3]。***

研究发现,新型冠状病毒的感染或疫苗的接种可以改变机体miRNA的水平,进而影响机体的免疫功能。miRNA是一种内源性非编码小分子核糖核酸,长度约为18~22个核苷酸,在转录后调节基因表达,在炎症、免疫、肿瘤、分化、凋亡等多种生理和病理的过程中发挥着重要的作用^[4]。miRNA可以和目标mRNA不完全或互补结合,通过阻止mRNA的翻译和诱导其降解发挥调控功能^[5]。miRNA是基因表达的关键调节因子,也是生物标志物开发的有希望的候选者,目前临床正在开发的miRNA模拟物和miRNA抑制剂已显示出作为包括新型冠状病毒肺炎在内等多种疾病诊疗靶点的前景^[6]。本文综述了miRNA在新型冠状病毒感染的诊断、治疗、预后判断和预防中的研究进展。

1 新型冠状病毒感染概述

新型冠状病毒属于冠状病毒属,拥有27-32千碱基的单链RNA基因组。其颗粒由刺突蛋白(spike, S)、小包膜蛋白(envelope, E)、囊膜蛋白(membrane, M)、核衣壳蛋白

(nucleocapsid, N)组成,为新型冠状病毒的结构蛋白^[7]。S蛋白是I型膜糖蛋白,它构成病毒蛋白团;N蛋白有助于结合病毒RNA基因组,同时保持RNA的稳定性;E蛋白在病毒的释放和组装过程中起着重要作用^[8-9]。病毒颗粒附着细胞膜并和其融合的步骤由S蛋白介导,依赖血管紧张素转换酶2(Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2),鼻腔中富含ACE2的肺泡上皮细胞是新型冠状病毒入侵的主要部位^[10]。

新型冠状病毒感染的患者以呼吸道症状如咳嗽、喉痛和发热乏力为主要表现,也存在部分数量的无症状感染者。一些患者会出现味觉嗅觉功能减退、腹痛腹泻等症状。重症感染患者常常出现呼吸困难、低氧血症并可快速进展为急性呼吸窘迫综合征^[11]。目前针对新型冠状病毒肺炎的主要治疗方法为对症支持治疗,开发新的特效疗法,可能可以有效降低新型冠状病毒肺炎的重症率和死亡率。

2 miRNA 概述

miRNA是一类含有18-25个核苷酸的非编码单链RNA,可以在转录后调节基因的表达,是固有免疫和适应性免疫反应关键的调节因子。在哺乳动物的细胞中,有高达60%的蛋白质编码基因受其调控^[12]。miRNA的基因通常存在于蛋白质编码基因的内含子和基因间,其表达由其宿主基因和自身的启动

* **【基金项目】** 国家自然科学基金(No. 82370080)。

** **【通讯作者】** 舒强, E-mail: shuqiang@zju.edu.cn

【作者简介】 张若阳(1998-),女,山东济宁人,硕士在读,主要研究方向:重症感染。E-mail: ruoyangzhang@zju.edu.cn

子共同调节^[13]。miRNA 可以与靶 mRNA 结合,通过诱发翻译抑制和降解 mRNA 来对靶 mRNA 发挥调控作用^[14]。人类的组织和细胞中大约有 2300 种特异性表达的成熟 miRNA^[15]。一个基因可以被多种 miRNA 调控,一个 miRNA 也可以调控多种靶基因^[16]。

循环 miRNA 为传染性疾病和免疫反应的生物标志物。自第一个 miRNA 被发现以来的 20 多年,miRNA 的生物学领域已经得到广泛应用,它与包括心脑血管疾病、呼吸道疾病、肿瘤在内的许多疾病的发生发展有关,对 miRNA 在疾病的发生发展中,特别是在癌症中的作用的深入研究,使 miRNA 在辅助诊断、作为治疗靶点、辅助预后判断、预防疾病发生等多方面的发挥重要作用^[17-18]。

3 miRNA 在新型冠状病毒肺炎诊断中的应用

目前诊断新型冠状病毒肺炎的方法主要基于病毒基因检测、人类抗体检测和病毒抗原检测三种原理,其中通过 RT-PCR 检测病毒基因是较可靠的技术^[19]。新型冠状病毒感染的诊断标准为具有新型冠状病毒感染相关症状,病原学或血清学检测结果为阳性^[20]。miRNA 体现了宿主对感染的反应,也可以在提供感染证据,以降低 PCR 检测的假阴性率^[21]。

新型冠状病毒的感染可以使机体的 miRNA 水平发生变化,有研究比较了新型冠状病毒肺炎患者和健康人外周血 miRNA 水平,发现新型冠状病毒肺炎患者中有 35 个 miRNA 水平上调,38 个 miRNA 水平下调,其中 miR-16-2-3p、miR-6501-5p 和 miR-618 是上调幅度最大的 miRNA,miR-627-5p 是下调幅度最大的 miRNA^[22]。肺中表达水平最高的 miRNA 之一 miR-1246 在新型冠状病毒感染时的下调,miR-127-3p 是潜在的可以通过 BCL6 和细胞因子 38 调节新型冠状病毒感染的因子,其水平在新型冠状病毒感染时下降^[23]。miR-34c-3p 在感染了新型冠状病毒的 Vero 细胞中表达水平有所下降^[24]。miR-15b-5p 和 miR-195-5p 在新型冠状病毒感染前后的表达水平差异很大^[25]。

水平变化的 miRNA 具有成为诊断新型冠状病毒感染、确定病程、发现并发症和鉴别诊断的生物标志物的潜力,通过检测鼻拭子 miR-30c-2-3p、miR-628-3p 和 miR-93-5p 的水平,可以精准诊断新型冠状病毒的感染^[26]。PBMCs 中的 miR-146a-5p、miR-21-5p 和 miR-142-3p 是潜在的新型冠状病毒感染的生物标志物^[27]。PBMCs 中的 miR-29a-3p、miR146a-3p 和 miR-155-5p 是潜在的诊断新型冠状病毒感染急性期的生物标志物,miR-29a-2p 和 miR-146a-3p 是新型的区分新型冠状病毒感染急性期和急性期过后的生物标志物^[28]。miRNA 具有作为诊断新型冠状病毒 mRNA 疫苗诱导的心肌炎的生物标志物的潜力^[29]。与健康对照组相比,miRNA (包括 miR-21、miR-126、miR-155、miR-208a 和 miR-499)在新型冠状病毒肺炎的患者中显著升高。其中,miR-155、miR-208a 和 miR-499 可以帮助区分新型冠状病毒肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 和流行性感胃引起的 ARDS^[30]。

miRNA 也具有辅助诊断新型冠状病毒肺炎严重程度的潜在价值,与健康对照相比,仅在重症新型冠状病毒肺炎患者中 miR-15b-5p、iR-486-3p 和 miR-486-5p 的水平上调,miR-181a-2-3p、miR-31-5p 和 miR-99a-5p 的水平下调,说明 miRNA 是判

断新型冠状病毒肺炎严重程度的潜在指标^[27]。在重症新型冠状病毒肺炎患者中,中枢神经系统中 miR-124 的表达水平降低^[31]。外周血循环 miR-200c 的水平可能是早期识别重症新型冠状病毒肺炎风险人群的潜在生物标志物^[32]。住院新型冠状病毒肺炎患者其循环 miR-148a-3p、miR-451a 和 miR-486-5p 的水平可以辅助鉴别在重症加强护理病房和在普通病房的患者,而 miR-192-5p 和 miR-323a-3p 的水平可以辅助鉴别普通病房的患者和没有感染新型冠状病毒的其他患者^[33]。在感染新型冠状病毒的人群中,miR-10b 的水平与新型冠状病毒感染患者的年龄呈负相关,与年龄相当的健康对照组相比,新型冠状病毒感染患者的 miR-10b 表达下调,这表明 miR-10b 较大的下降幅度可能与新型冠状病毒感染老年患者较高的炎症反应水平有关^[34]。

4 miRNA 作为新型冠状病毒感染潜在治疗靶点

目前治疗新型冠状病毒感染的方法主要包括一般治疗,抗病毒治疗,免疫治疗,抗凝治疗,俯卧位治疗,心理干预和重型、危重症的支持治疗等。其中,抗病毒治疗多使用奈玛特韦、利托那韦、阿兹夫定片、莫诺拉韦、单克隆抗体、COVID-19 人免疫球蛋白和康复者恢复期血浆。免疫治疗经常使用糖皮质激素或白细胞介素 6 抑制剂^[20]。但是目前尚无能够特效治疗的方法。

miRNA 作为潜在治疗靶点,已经在其他疾病中有所体现:程序性死亡因子 4 是乳腺癌细胞中 miR-21 功能的重要靶点,抑制 MCF-7 乳腺癌细胞中的 miR-21 可以抑制乳腺癌细胞的生长^[35]。静脉注射携带 miR-634 的脂质纳米颗粒可以显著降低小鼠中 BxPC-3 胰腺癌细胞的生长^[36]。敲除 miR-155 的哮喘小鼠嗜酸性粒细胞和 Th2、IL-4、IL-5 和 IL-13 的数目都显著下降,说明 miR-155 的缺失可以抑制 Th2 的活化^[37]。诱导 miR-218 过表达可能可以有效对抗吸烟导致的慢性阻塞性肺疾病中的细支气管炎^[38]。miR-21 在过敏性气道的炎症反应中上调并且可以调节 IL-12p35 的表达^[39]。使用腺相关病毒递送 miR-19a/19b,可以有效治疗心肌梗死模型小鼠,说明 miR-19a/19b 可以增强心肌细胞增殖的能力,促进心肌梗死后的再生,对心脏有重要的保护作用,有治疗心力衰竭的潜在作用^[40]。miR-29a 可以下调病毒 Nef 蛋白的表达和 HIV-1 的复制^[41]。聚乙二醇干扰素 α 的治疗提高了乙型肝炎病毒患者 EVs 中 miR-25-5p 的水平,抑制了病毒的复制和转录^[42]。抑制 miR-34a-5p 可以减少弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 中的细胞自噬和细胞凋亡的发生,为治疗 DIC 提供新的思路^[43]。miR-125a 可以通过稳定 Treg 细胞的免疫调控能力,调控免疫耐受与自身免疫的平衡,防止自身免疫疾病的发生^[44]。miR-206 可以诱导肝脏巨噬细胞的 M1 极化和 CD8⁺ T 细胞向肝脏的募集^[45]。miR-206 通过使 Th17/Treg 失衡而促进骨关节炎的进展^[46]。

目前已经有多种 miRNA 相关治疗制剂进展到了临床试验的阶段,Miravirsin 通过和 miR-122 杂交来阻断其和丙型肝炎病毒 RNA 的相互作用,可以用于治疗丙型肝炎病毒的感染^[47]。INT-1B3 作为 miR-193a-3p 的模拟物,在癌症小鼠模型中体现了显著的抗肿瘤活性,正在进行临床试验^[48]。MRX-34 是第一个进入临床试验的 miRNA 模拟物,在许多癌症的治疗中都出现了较强的效果,但是因为免疫相关的严重不

良事件,临床试验最终被终止^[49]。

miRNA在新型冠状病毒肺炎作为治疗靶点,新型冠状病毒病毒依赖ACE2受体进入心肌细胞,而miR-200c的过表达可以降低ACE2的mRNA和蛋白表达,说明miR-200c可以作为预防新型冠状病毒感染引起的心血管并发症的候选靶点^[50]。跨膜丝氨酸蛋白酶2是新型冠状病毒进入细胞所需要的主要分子之一,而miR-98-5p可以抑制跨膜丝氨酸蛋白酶2在内皮细胞中的表达,说明可能可以通过miRNA抑制跨膜丝氨酸蛋白酶2来治疗新型冠状病毒肺炎^[51]。miR-223在感染和其他炎症性疾病期间,抑制炎症、防止组织损伤和抗氧化抗病毒的作用,表明这种miRNA是新型冠状病毒感染过程中的潜在调节因子,有成为治疗靶点的可能^[52]。miR-20b-5p在冠状病毒和新型冠状病毒感染的患者体内发挥抗病毒作用^[53]。miR-510-3p和miR-624-5p可以与病毒刺突mRNA的开放阅读框蛋白相互作用,而且miR-624-5p比miR-510-3p更能有效的抑制病毒刺突RNA的翻译^[54]。宿主细胞中存在的miRNA也具有重要的抗病毒的功能,其作为免疫反应的关键调节因子,在病毒感染期间靶向病毒基因的复制和表达,6种对SARS-CoV-2特异性的抗病毒的宿主细胞的miRNA:let 7a(靶向非结构蛋白)、miRNA 101(靶向无结构蛋白),miRNA126(靶向核衣壳)、miRNA23b(靶向刺突蛋白)、miRNA378(靶向核衣壳)和miRna98(靶向棘突蛋白)^[55]。新型冠状病毒肺炎的患者循环miR-2392的水平较阴性对照组显著提高,miR-2392可以抑制线粒体基因的表达,增强炎症反应,促进疾病进展^[56]。新型冠状病毒感染期间,miRNA影响病毒进入的过程,发挥包括抗病毒、增强或抑制炎症反应等多种作用,为以miRNA为靶点进行理论提供了理论基础。

5 miRNA与新型冠状病毒感染预后判断的关系

miRNA在判断疾病预后中同样存在潜在价值,与正常组织相比,肝细胞癌组织的miR-26表达水平降低,表明miR-26的表达水平与肝细胞癌有关,且miR-26a的低水平与患者的低生存率具有相关性^[57]。癌组织免疫组织化学检查结果为雌激素受体、孕激素受体和原癌基因Her-2均为阴性的乳腺癌预后极差,miR-21在三阴性乳腺癌的标本中普遍上调,miR-21在体外可以促进肿瘤增殖并抑制其凋亡,这与三阴性乳腺癌患者的不良预后有关^[58]。基于miR-584-5p、miR-31-3p、miR-490-3、miR-4661-5p、miR-30e-5p、miR-582-5p和miR-148a-3p的7-miRNA标记法来预测肺腺癌患者的总生存期,发现7-miRNA标记法可以准确预测肺腺癌患者的存活率^[59]。

miRNA在辅助判断患者的预后中,同样存在潜在价值,新型冠状病毒感染会影响机体血浆miRNA表达谱,可能可以辅助预测疾病的严重程度和死亡率^[60]。miR-16-2-3P、miR-618水平的变化与患者需要入院的概率呈正相关,检测miR-16-2-3P和miR-618的水平可以辅助判断新型冠状病毒肺炎患者的预后^[61]。

6 miRNA在预防新型冠状病毒感染中的潜在价值

接种疫苗是减少新型冠状病毒感染率、降低新型冠状病毒感染重症率和死亡率最重要的方法之一。研究报道接种疫苗后,与免疫反应有关的miRNA的水平发生了变化,比较衣原体感染和基于树突状细胞的疫苗或基于霍乱弧菌的疫苗免疫后,小鼠上生殖道中的miRNA表达谱,发现与炎症和免疫病理学

相关的miR-146a在感染组和免疫组中普遍表达^[62]。miR-451a在血清外泌体中的表达水平与流行性感疫苗接种后局部症状如疼痛、瘙痒、肿胀和发红等的数量呈负相关,说明血清外泌体中的免疫调节性miRNA水平可以用作评估流感疫苗接种后局部症状的生物标志物^[63]。接种沙氏疟原虫疫苗的小鼠有18种miRNA的水平上调和14种miRNA的水平下调超过50%,疫苗激活了miRNA调节的肝脏重塑过程^[64]。接种埃博拉疫苗后,miR-6810和miR-4426的表达与抗体滴度密切相关,可以辅助区分高抗体和低抗体水平^[65]。接种乙型肝炎疫苗后,miR-18a和miR-17的水平与循环PD-1⁺ICOS⁺卵泡辅助T细胞的比例呈正相关^[66]。

新型冠状病毒mRNA疫苗接种前,循环外泌体的miR-92a-2-5p表达水平与疫苗接种后的不良反应呈负相关,miR-148a表达水平与抗体的产生相关^[67]。研究孕妇及新生儿接种不同剂量新型冠状病毒疫苗后miRNA谱的变化发现,不同剂量的新型冠状病毒疫苗均会使miR-451a和miR-1972的水平出现显著下降,miR-223-3p的表达水平随着疫苗剂量的增加而下降,miR15a-5p、miR-16-5p和miR-423-5p的表达水平随疫苗剂量的增加而上升^[68]。自然感染新型冠状病毒和接种新型冠状病毒疫苗可以诱导产生类似的免疫反应^[69]。因此,miRNA可用于代表新型冠状病毒疫苗接种的标志物,针对与免疫反应相关的miRNA进行疫苗研发,可能为未来研发新型冠状病毒疫苗,降低新型冠状病毒的感染率、减轻损伤,预防重症,改善患者预后,提供新的思路。

7 展望

新型冠状病毒肺炎大流行,给全球带来了巨大的损失。面对现如今仍然不断变异的新型冠状病毒和其他可能出现的病原体,亟需对疾病更精准的诊断方法、针对性更强的治疗方法和对预后更准确的判断。由于参与了包括炎症、免疫、肿瘤、分裂、分化、凋亡在内的多种至关重要的生理和病理过程,miRNA在包括新型冠状病毒在内的各种疾病的早期诊断、病情评估、特效治疗和预后监控等各方面的应用潜力巨大。由于miRNA的种类繁多、来源复杂、一种miRNA可以靶向多个基因或信号传导通路,靶向miRNA进行治疗可能会导致意料之外的副作用,目前许多miRNA相关的临床试验尚不成功,但使用miRNA模拟物或精确递送也在不断丰富,可为未来对miRNA的研究探索提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] Peng XL, Cheng JS, Gong HL, et al. Advances in the design and development of SARS-CoV-2 vaccines[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1):67.
- [2] Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management[J]. Infez Med, 2021, 29(1):20-36.
- [3] To KK, Sridhar S, Chiu KH, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic [J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1):507-535.
- [4] Gottschlich A, Gondara L, Smith LW, et al. Human papillomavirus-based screening at extended intervals missed fewer cervical precancers than cytology in the HPV for cervical cancer (HPV

- FOCAL) trial[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(6):897-905.
- [5] Michlewski G, Caceres JF. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis[J]. *RNA*, 2019, 25(1):1-16.
- [6] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1202-1207.
- [7] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):265-269.
- [8] Kim D, Lee JY, Yang JS, et al. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome[J]. *Cell*, 2020, 181(4):914-921.
- [9] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(10):2249.
- [10] Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel B. COVID-19; angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(5):905-919.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [12] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009, 19(1):92-105.
- [13] Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(3):540-545.
- [14] Bartel DP. Metazoan MicroRNAs[J]. *Cell*, 2018, 173(1):20-51.
- [15] Alles J, Fehlmann T, Fischer U, et al. An estimate of the total number of true human miRNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7):3353-3364.
- [16] Xu P, Wu Q, Yu J, et al. A systematic way to infer the regulation relations of mirnas on target genes and critical mirnas in cancers[J]. *Front Genet*, 2020, 11:278.
- [17] Tan BW, Sim WL, Cheong JK, et al. MicroRNAs in chronic airway diseases: Clinical correlation and translational applications[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160:105045.
- [18] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3):203-222.
- [19] Yuce M, Filiztekin E, Ozkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 172:112752.
- [20] Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19[J]. *AAPS J*, 2021, 23(1):14.
- [21] Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4):262-267.
- [22] Li C, Hu X, Li L, et al. Differential microRNA expression in the peripheral blood from human patients with COVID-19 [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(10):e23590.
- [23] Gao L, Kyubwa EM, Starbird MA, et al. Circulating miRNA profiles in COVID-19 patients and meta-analysis; implications for disease progression and prognosis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):21656.
- [24] Arisan ED, Dart DA, Grant GH, et al. microRNA 1307 Is a Potential Target for SARS-CoV-2 Infection: An in Vitro Model [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(42):38003-38014.
- [25] Kim WR, Park EG, Kang KW, et al. Expression analyses of microRNAs in hamster lung tissues infected by SARS-CoV-2 [J]. *Mol Cells*, 2020, 43(11):953-963.
- [26] Farr RJ, Rootes CL, Stenos J, et al. Detection of SARS-CoV-2 infection by microRNA profiling of the upper respiratory tract [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4):e0265670.
- [27] Tang H, Gao Y, Li Z, et al. The noncoding and coding transcriptional landscape of the peripheral immune response in patients with COVID-19 [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(6):e200.
- [28] Donyavi T, Bokharaei-Salim F, Baghi HB, et al. Acute and post-acute phase of COVID-19: Analyzing expression patterns of miRNA-29a-3p, 146a-3p, 155-5p, and let-7b-3p in PBMC [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97:107641.
- [29] AbdelMassih A, Agha H, El-Saiedi S, et al. The role of miRNAs in viral myocarditis, and its possible implication in induction of mRNA-based COVID-19 vaccines-induced myocarditis[J]. *Bull Natl Res Cent*, 2022, 46(1):267.
- [30] Garg A, Seeliger B, Derda AA, et al. Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3):468-475.
- [31] Bellae Papannarao J, Schwenke DO, Manning P, et al. Upregulated miR-200c is associated with downregulation of the functional receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ACE2 in individuals with obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46(1):238-241.
- [32] Keikha R, Hashemi-Shahri SM, Jebali A. The miRNA neuroinflammatory biomarkers in COVID-19 patients with different severity of illness[J]. *Neurologia*, 2023, 38(6):e41-e51.
- [33] de Gonzalo-Calvo D, Ben tez ID, Pinilla L, et al. Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients[J]. *Transl Res*, 2021, 236:147-159.
- [34] Bagheri-Hosseinabadi Z, Ostad Ebrahimi H, Bahrehmand F, et al. The relationship between serum levels of interleukin-2 and IL-8 with circulating microRNA-10b in patients with COVID-19 [J]. *Iran J Immunol*, 2021, 18(1):65-73.
- [35] Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, et al. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(2):1026-1033.
- [36] Gokita K, Inoue J, Ishihara H, et al. Therapeutic potential of LNP-mediated delivery of mir-634 for cancer therapy[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:330-338.
- [37] Malmh Il C, Alawieh S, Lu Y, et al. MicroRNA-155 is essential for T(H)2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5):1429-38, 1438.
- [38] Xu H, Sun Q, Lu L, et al. TNFR1-mediated activation of NF- κ B, which is involved in MUC5AC hyper-production and inflammation in smoking-induced bronchiolitis of COPD [J].

- Toxicol Lett, 2017, 280:171-180.
- [39] Lu TX, Munitz A, Rothenberg ME. MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression[J]. J Immunol, 2009, 182(8):4994-5002.
- [40] Gao F, Kataoka M, Liu N, et al. Therapeutic role of miR-19a/19b in cardiac regeneration and protection from myocardia infarction[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1802.
- [41] Ahluwalia JK, Khan SZ, Soni K, et al. Human cellular microRNA hsa-miR-29a interferes with viral nef protein expression and HIV-1 replication[J]. Retrovirology, 2008, 23:5:117.
- [42] Wu W, Wu D, Yan W, et al. Interferon-induced macrophage-derived exosomes mediate antiviral activity against hepatitis b virus through miR-574-5p[J]. J Infect Dis, 2021, 223(4):686-698.
- [43] Zhong Z, Gao Y, Zhou J, et al. Inhibiting mir-34a-5p regulates doxorubicin-induced autophagy disorder and alleviates myocardial pyroptosis by targeting Sirt3-AMPK pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168:115654.
- [44] Pan W, Zhu S, Dai D, et al. MiR-125a targets effector programs to stabilize Treg-mediated immune homeostasis. Nat Commun, 2015, 6:7096.
- [45] Liu N, Wang X, Steer CJ, et al. MicroRNA-206 promotes the recruitment of CD8(+) T cells by driving M1 polarization of Kupffer cells[J]. Gut, 2022, 71(8):1642-1655.
- [46] Ye X, Lu Q, Yang A, et al. MiR-206 regulates the Th17/Treg ratio during osteoarthritis[J]. Mol Med, 2021, 27(1):64.
- [47] Gebert LF, Rebhan MA, Crivelli SE, et al. Miravirsen (SPC3649) can inhibit the biogenesis of miR-122[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(1):609-21.
- [48] Telford BJ, Yahyanejad S, de Gunst T, et al. Multi-modal effects of 1B3, a novel synthetic miR-193a-3p mimic, support strong potential for therapeutic intervention in oncology. Oncotarget, 2021, 12(5):422-439.
- [49] Menon A, Abd-Aziz N, Khalid K, et al. miRNA: A promising therapeutic target in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19):11502.
- [50] Lu D, Chatterjee S, Xiao K, et al. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 148:46-49.
- [51] Matarese A, Gambardella J, Sardu C, et al. miR-98 Regulates TMPRSS2 expression in human endothelial cells; key implications for COVID-19[J]. Biomedicines, 2020, 8(11):462.
- [52] Houshmandfar S, Saeedi-Boroujeni A, Rashno M, et al. miRNA-223 as a regulator of inflammation and NLRP3 inflammasome, the main fragments in the puzzle of immunopathogenesis of different inflammatory diseases and COVID-19 [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(11):2187-2195.
- [53] Khan MA, Sany MRU, Islam MS, et al. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19[J]. Front Genet, 2020, 10:11:765.
- [54] Gallicano GI, Casey JL, Fu J, et al. Molecular targeting of vulnerable RNA sequences in SARS CoV-2: identifying clinical feasibility[J]. Gene Ther, 2022, 29(5):304-311.
- [55] Sardar R, Satish D, Birla S, et al. Integrative analyses of SARS-CoV-2 genomes from different geographical locations reveal unique features potentially consequential to host-virus interaction, pathogenesis and clues for novel therapies [J]. Heliyon, 2020, 6(9):e04658.
- [56] McDonald JT, Enguita FJ, Taylor D, et al. Role of miR-2392 in driving SARS-CoV-2 infection [J]. Cell Rep, 2021, 37(3):109839.
- [57] Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361(15):1437-47.
- [58] Dong G, Liang X, Wang D, et al. High expression of miR-21 in triple-negative breast cancers was correlated with a poor prognosis and promoted tumor cell in vitro proliferation[J]. Med Oncol, 2014, 31(7):57.
- [59] Liu R, Guo Z, Huang J, et al. Identification of a 7-miRNA signature for predicting the prognosis of patients with lung adenocarcinoma[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2022, 247(8):641-657.
- [60] Fernandez-Pato A, Virseda-Berdices A, Resino S, et al. Plasma miRNA profile at COVID-19 onset predicts severity status and mortality[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1):676-688.
- [61] Hassan NE, Moselhy WA, Eldomany EB, et al. Evaluation of miRNA-16-2-3P, miRNA-618 levels and their diagnostic and prognostic value in the regulation of immune response during SARS Cov-2 infection[J]. Immunogenetics, 2023, 75(4):403-410.
- [62] Howard S, Richardson S, Benyeogor I, et al. Differential miRNA profiles correlate with disparate immunity outcomes associated with vaccine immunization and chlamydial infection[J]. Front Immunol, 2021, 12:625318.
- [63] Nakaya HI, Hagan T, Duraisingham SS, et al. Systems analysis of immunity to influenza vaccination across multiple years and in diverse populations reveals shared molecular signatures[J]. Immunity, 2015, 43(6):1186-1198.
- [64] Dkhil MA, Al-Quraishy SA, Abdel-Baki AS, et al. Differential miRNA expression in the liver of Balb/c mice protected by vaccination during crisis of *Plasmodium chabaudi* blood-stage malaria[J]. Front Microbiol, 2017, 7:2155.
- [65] Vianello E, Persson J, Andersson B, et al. Global blood miRNA profiling unravels early signatures of immunogenicity of Ebola vaccine rVSVΔG-ZEBOV-GP [J]. iScience, 2023, 26(12):108574.
- [66] Xu X, Li Y, Liang Y, et al. MiR-18a and miR-17 are positively correlated with circulating PD-1+ICOS+ follicular helper T cells after hepatitis B vaccination in a chinese population[J]. BMC Immunol, 2018, 19(1):25.
- [67] Miyashita Y, Yoshida T, Takagi Y, et al. Circulating extracellular vesicle microRNAs associated with adverse reactions, proinflammatory cytokine, and antibody production after COVID-19 vaccination[J]. NPJ Vaccines, 2022, 7(1):16.
- [68] Chen W, Hu S, Shen C, et al. COVID-19 Vaccination in pregnancy: pilot study for maternal and neonatal microrna profiles[J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(12):1814.
- [69] Samanovic MI, Oom AL, Cornelius AR, et al. Vaccine-acquired SARS-CoV-2 immunity versus infection-acquired immunity: a comparison of three COVID-19 vaccines[J]. Vaccines (Basel), 2022, 10(12):2152.