

α 干扰素治疗呼吸道病毒感染的研究进展

杨依兰 李兴旺

【关键词】 病毒；呼吸系统；干扰素 α ；雾化吸入

基金项目：北京市科技计划课题（D151100002115002）；北京市医院管理局重点医学专业发展计划（ZYLX201602）

干扰素（interferon, IFN）作为一类具有广谱抗病毒、抗肿瘤及免疫调节功能的药物，临床上主要用于治疗慢性乙型肝炎及慢性丙型肝炎、恶性肿瘤、自身免疫疾病及呼吸道疾病等^[1-2]。全球每年约有 2 亿人发生病毒性肺炎，其中成年人和儿童各约占 1 亿。抗呼吸道病毒感染的治疗药物中，除了神经氨酸酶抑制剂被证实对流行性感病毒（简称“流感病毒”）确切有效外，针对其他病毒感染均无特异有效的药物。IFN- α 属于 I 型干扰素，在我国批准上市的有 IFN- α 1b、IFN- α 2b 和 IFN- α 2a 等 3 种亚型。有学者正在研究 IFN- α 治疗呼吸道病毒感染的疗效，并对其有效性及安全性进行了系统评价。本文对 IFN- α 治疗呼吸道病毒感染的研究进展及现状进行了综述。

1 呼吸道感染及治疗现状

1.1 呼吸道感染特点及危害

病毒性肺炎的流行存在季节性、地域性和年龄差异，全球不同地区的统计数据结果不尽相同。2016 年发表的 1 篇荟萃分析统计了 2000—2015 年国内外共 15 篇成年人社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia, CAP）病原学研究资料，在全球范围内被监测的 10 691 例患者中，病原体的检出率为 47%，病毒居首位，检出率为 23.30%，所有病毒中占比最高的为流感病毒，检出率为 8.70%^[3]。流感绝大多数为自限性，但仍有部分患者可发展为重症流感肺炎或出现严重并发症，最终因急性呼吸窘迫综合征或多器官功能衰竭导致死亡。重症流感常见于老年人、婴幼儿、孕产妇或并发慢性基础疾病等高危人群中。国内一项成年人 CAP 多中心调查共统计 2010 年 11 月至 2012 年 4 月北京 12 家综合医院的患者资料，结果显示，呼吸道病毒检出率为 27.5%，其中各种病毒的检出率依次为：甲型流感病毒（9.9%，其中 H1N1 占 6.7%，季节性 H3N2 占 3.5%）、副流感病毒（4.4%）、人鼻病毒（4.3%）、腺病毒（4.2%）、人偏肺病毒（1.8%）；乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒等检出率小于 1.0%^[4]。另外，2014—2015 年国内一项单中心儿童 CAP 研究中，病毒性肺炎检出率为 41.84%，呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus,

RSV）占首位，阳性率为 25.98%^[5]。婴幼儿时期 RSV 引起的严重下呼吸道感染会干扰免疫平衡，促使远期喘息发作。

近年来，全球范围内逐渐出现一些引起呼吸道感染的新高致病性病毒，病死率普遍较高，如 2003 年引起世界大流行的严重急性呼吸综合征（middle east respiratory syndrome, MERS）对全球公共卫生构成了巨大威胁。截至 2017 年 7 月 28 日，WHO 报道共有 27 个国家和地区报告了 2 040 例确诊病例，死亡 712 例，病死率 34.9%^[6]。2013 年我国东部暴发 H7N9 疫情，实验室确诊病例 1 557 例，死亡 605 例，病死率高达 38.9%^[7]。此外还间断有人感染新型流感病毒 H5N6、H5N1、H10N8 等的报道，病死率都极高。

1.2 治疗现状及面临的问题

流感的防治已成为公共卫生和人类健康的重要课题。目前，临床应用最广泛的药物是神经氨酸酶抑制剂（neuraminidase inhibitor, NAI），代表药物有奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦。肺炎是流感最常见的并发症，可分为原发性流感病毒性肺炎、继发性细菌性肺炎或混合性肺炎，通常在流感起病后 2~4 d 病情进一步加重，或在流感恢复期后病情反而加重，出现高热、咳嗽、咳脓痰、呼吸困难等症状。NAI 推荐的最佳使用时间为发病 48 h 内，但有研究表明从发病到影像学确诊肺炎的中位时间为 4 d，83.4% 的成年人和 86.0% 的儿童开始抗病毒治疗大于 48 h。因此，流感流行季节对无病原学结果的疑似病例即使超过发病 48 h 也可使用^[8]。Louie 等^[9]研究显示，与未治疗组相比，发病 \leq 5 d 使用抗病毒药物都对生存率有益。但对于症状出现大于 5 d、重症患者和有流感并发症风险的患者，NAI 的使用还缺乏相应的指导意见。同时，NAI 的广泛应用加速了耐药株的出现，其中 N1 亚型多见，人季节性 H1N1、A (H1N1) pdm09、H5N1 中均已检测出 NAI 耐药毒株，以奥司他韦耐药最为常见^[10]。国外已有报道发现 1 株对奥司他韦及扎那米韦均耐药的具有 NAR371K 突变的乙型流感病毒株^[11]。近年来，一些新型抗流感病毒药物的研发取得了巨大的进展。法匹拉韦是一种新型 RNA 聚合酶抑制剂，具

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2018.06.018

作者单位：100015 首都医科大学附属北京地坛医院感染二科

通信作者：李兴旺，Email: ditanlxw@163.com

有广谱抗病毒作用, 国际多中心 III 期临床试验结果表明, 法匹拉韦与奥司他韦疗效相当, 该药已于 2014 年 3 月在日本上市, 被批准用于新发或复发流感的治疗^[12]。血凝素抑制剂中, 噻唑类广谱抗病毒药硝唑尼特也被证实对甲、乙型流感有效, 正在美国进行 III 期临床试验^[13]。

目前, 对于其他常见呼吸道病毒感染均无明确的特效药物。成年人 CAP 诊疗指南中推荐腺病毒肺炎首选西多福韦治疗, RSV 感染使用静脉利巴韦林治疗, 但证据级别均为 IIB^[14]。西多福韦有潜在肾毒性, 利巴韦林有易引起骨髓抑制和溶血性贫血等药物不良反应的缺点。

中草药的抗病毒作用逐渐成为医学研究领域的热点。目前文献报道具有抗病毒作用的单味中药主要有金银花、黄芩、板蓝根等; 复方中药主要有炎琥宁、痰热清等。中草药类抗病毒药物的不良反应尚不确定, 相关药物的安全性还需要进一步研究。

已有文献报道了 IFN- α 治疗儿童病毒性感染疾病的有效性, IFN- α 1b 注射液在儿科的临床应用已达成专家共识^[15]。

2 IFN 的抗病毒机制及免疫调节作用

IFN 的作用机制主要是通过启动酪氨酸激酶-信号转导子和转录激活子 (JAK-STAT) 通路, 诱导以干扰素刺激基因 (interferon-stimulated genes, ISG) 为主的一系列影响 IFN 调控基因的表达, 生成多种直接作用于病毒的蛋白质和酶, 从而达到使机体免受病毒感染的目的^[16]。ISG 在病毒生命周期的每个阶段均可以发挥抗病毒作用。抗黏液病毒 1 蛋白 (myxovirus resistance 1, Mx1) 是最早发现的抑制病毒入胞的效应分子。I 型 IFN 与 IFN 受体结合, 激活 JAK-STAT 通路诱导生成 IFN 刺激基因因子 3 (interferon-stimulated factor 3, ISGF3) 三联复合体, ISGF3 进入细胞核内与 IFN 刺激反应元件 (interferon-stimulated response elements, ISRE) 结合, 从而启动 Mx 基因转录, 合成抗病毒蛋白 Mx, Mx1 可以抑制流感病毒的转录和翻译。干扰素诱导跨膜蛋白 (interferon inducible transmembrane proteins, IFITM) 分为 3 类 5 种亚型, 第 1 类 IFITM 有广谱抗病毒活性, 包括 3 种亚型: IFITM1、IFITM2、IFITM3, 不同亚型对同一种病毒的抑制作用不同, 其中 IFITM3 能更有效地拮抗流感病毒。甲型流感病毒属于包膜病毒, 包膜表面的糖蛋白血凝素与宿主细胞表面的 α -2, 6-唾液酸聚糖蛋白结合, 启动胞吞过程^[17]。IFITM 能够作用于胞内体途径, 减少网格蛋白的产生, 抑制液泡 ATP 酶 (vacuolar ATPase, v-ATPase) 活性, 改变胞内体酸性环境, 破坏胆固醇平衡, 影响病毒包膜与胞内体膜的融合, 从而抑制病毒 RNA 释放到被感染细胞胞质内。另外, 在非胞内途径, IFITM 能够影响感染细胞与正常细胞的半融合, 达到抑制病毒扩散的目的。Viperin 是一种能被 IFN 诱导的抗病毒蛋白, 对多种 DNA 和 RNA 病毒有抑制作用, 如丙型肝炎病毒、流感病毒及人类免疫缺陷病毒等。Viperin 蛋白可通过扰乱细胞膜上的脂筏来抑制流感病毒的释放^[18]。

IFN 在调控固有免疫反应和激活适应性免疫反应中也

扮演着重要的角色。刘瑞清等^[19]通过小鼠动物实验证明, IFN- α 1b 雾化吸入不仅有效调节 RSV 感染小鼠的外周血 T 淋巴细胞亚群的失衡, 减轻炎症反应, 还对血清 IFN- γ 、白细胞介素 (IL)-4 和 IL-17 水平具有良好的调节作用, 且存在一定的剂量-效应关系。

3 IFN 雾化吸入

目前, IFN- α 的给药途径有多种方式, 包括皮下和肌肉注射, 以及雾化吸入等。注射 IFN- α 可能会引起一过性流感样症状、骨髓抑制、精神异常等不良反应。雾化吸入可以有效避免上述不良反应, 提高耐受性。

3.1 IFN 雾化吸入的药代动力学-体内分布

雾化吸入是呼吸道疾病局部治疗的方式之一, 不仅可以提高肺部药物浓度, 还可以避免全身用药的不良反应。已有研究证实, IFN 能在肺内分布并吸收起效。Giosuè 等^[20]研究发现, 雾化吸入 IFN (每天每次 300 万 IU) 后, 受试者支气管肺泡灌洗液和血清中的 2'-5' 寡腺苷酸合成酶水平均较用药前明显增多, 证明 IFN 可以与呼吸道黏膜细胞和免疫细胞表面的受体结合, 发挥抗病毒作用。刘栾峰等^[21]利用同位素示踪技术及小动物活体成像技术, 研究雾化吸入及肌肉注射 IFN 后其在肺组织中药物分布情况和主要代谢脏器中的药物含量, 得出结论: (1) 与肌肉注射相比, 雾化吸入 2 h 后肺组织中就有 IFN 分布, 12 h 时 IFN 在肺内分布普遍高于肌肉注射组 4 倍以上。(2) IFN 经肝肾双通道代谢, 肾代谢占 80%。雾化给药 12 h 之内肾内药物浓度稳定, 肌肉注射组 4 h 高于雾化组 5 倍, 12 h 仅为雾化组的 1/12。(3) IFN 血药浓度 8 h 达到峰值, 体内循环时间可长达 12 h。实验证明, 与肌肉注射相比, 雾化吸入途径具有提高肺组织浓度, 延迟血药浓度达峰时间, 延长药物代谢时间的优势。

3.2 IFN 雾化吸入治疗呼吸道病毒感染的基础研究

动物实验证明, 雾化吸入 IFN 的疗效优于其他抗病毒药物。黄可飞等^[22]在通过小鼠实验对比 IFN- α 1b 腹腔注射、IFN- α 1b 雾化吸入 (12.5 μ g 与 25.0 μ g)、利巴韦林腹腔注射、喜炎平腹腔注射、炎琥宁腹腔注射 5 组的疗效中发现, 雾化吸入组可有效减轻小鼠肺组织病理学炎症损伤程度和降低 RSV 病毒载量, 其中 25.0 μ g 亚组疗效好于其他组, 证实雾化吸入 IFN- α 1b 具有更显著的抗病毒作用。刘瑞清等^[19]采用随机对照方式使用不同剂量 IFN- α 1b 注射液 (3.125、12.5、25、50 μ g) 对 RSV 小鼠进行干预, 结果发现随着吸入剂量的增加, 小鼠肺组织的 RSV 病毒载量呈下降趋势, 提示雾化吸入 IFN- α 1b 不仅可以直接降低肺部 RSV 载量, 两者还存在剂量-效应关系。

3.3 IFN 雾化吸入治疗呼吸道病毒感染的临床应用

3.3.1 流感病毒肺炎 IFN 抗流感病毒的有效性在基础实验中已经被证实。20 世纪 90 年代, 李玉琴等^[23]在 IFN- α 雾化吸入治疗甲型流感的研究中发现 CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8 升高明显, CD8 及淋巴细胞转化率下降明显, 推测 IFN- α 雾化吸入可改善甲型流感患者的免疫功能。孙玲玲等^[24]研究 IFN 协同奥司他韦治疗甲型流感的疗

效中发现, 相较于单用奥司他韦, 研究组(奥司他韦联合 IFN)的咳嗽、发热、咽喉肿痛、冷汗等症状缓解时间缩短; 且研究组在病程第 3、4 天甲流病毒抗原转阴率明显高于对照组。表明奥司他韦与 IFN 具有协同作用, 两种药物联合使用可促进改善症状、提高疗效及增加抗原转阴率。

3.3.2 呼吸道合胞病毒性肺炎 RSV 是 RNA 病毒, 属副黏液病毒科。RSV 多感染 2 岁以下婴幼儿, 可引起毛细支气管炎、肺炎, 重症可导致死亡, 也是诱发儿童哮喘的重要危险因素。尚云晓等^[25]通过国内多中心临床随机对照试验, 将 11 家医院共 330 例细支气管炎患儿随机分为对照组(常规治疗)、低剂量组(常规治疗+IFN- α 1b 注射液 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 雾化吸入)、高剂量组(常规治疗+IFN- α 1b 注射液 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 雾化吸入)。结果显示: 与常规治疗组比, 低剂量组和高剂量组的总改善率明显优于对照组, 高剂量组中喘息、喘鸣音及三凹征这三项主要疗效指标改善率优于低剂量组, 症状体征的消失时间明显缩短, 其中三凹征消失时间缩短最明显。同一研究还观察到, 在治疗第 3~4 天时, 观察组疗效指标改善最明显, 且在治疗结束时仍高于对照组。此外, 以发病到就诊治疗 72 h 为界, 对总体改善率进行分层分析发现, 早期治疗(发病 72 h 内)的观察组改善率更好。RSV 阳性患儿的总改善率优于 RSV 阴性者。该临床试验中的 330 例患儿均无严重不良反应。另有研究发现, IFN 可改善下呼吸道感染患儿的远期喘息发作及呼吸道感染发病情况, 并且降低因呼吸道感染的住院率。

3.3.3 MERS MERS 是由中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)引起的病毒性呼吸道疾病。临床上尚无有效的治疗方法, 除了对症支持治疗, 绝大多数患者还需要辅助机械通气或 ECMO 支持。动物实验发现, IFN- α 2b 与利巴韦林联合可抑制 MERS-CoV 复制, 明显减轻肺部损害。近期一项回顾性研究表明, 联合疗法可能仅对早期诊断的患者有效, 而对伴有并发症的重症患者无明显疗效^[26-27]。另有研究显示, 利巴韦林和 IFN- α 2a 的联合治疗可明显提高 MERS-CoV 重症患者的早中期生存率, 但对后期生存率没有明显提高作用^[28]。但上述研究样本量较小, 其药物有效性仍缺乏充足的循证医学证据。

3.3.4 病毒性肺炎相关喘息 病毒性肺炎可引起毛细支气管炎, 在对症治疗基础上联合雾化吸入 IFN 可有效改善临床症状, 且不良反应小。Meta 分析结果显示, 雾化吸入 IFN 治疗毛细支气管炎治愈率及有效率均高于对照组, 能明显缩短患者住院时间和喘憋、肺部湿啰音、咳嗽持续时间^[29]。孙薇等^[30]对 IFN 雾化吸入治疗病毒性肺炎进行了 I 期临床试验, 同时也是国内首次对病毒性肺炎恢复期患儿雾化吸入重组人 IFN- α 1b 进行耐受性测试, 结果表明: 病毒性肺炎恢复期患儿雾化吸入重组人 IFN- α 1b 注射液在 0.3~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 范围内是安全的, 且耐受性良好, 无明显不良反应。

4 总结

多项临床研究已经证实, IFN- α 作为一种广谱的抗病毒药物, 可用于儿童及成年人呼吸道感染疾病的治疗。

雾化吸入的给药方式可使药物直接作用于肺部降低病毒载量, 不仅提高肺内浓度、延长药物代谢时间, 还可以快速的缓解临床症状、改善预后。且药物剂量与疗效在一定范围内存在剂量-效应关系。由于雾化吸入能避免全身用药可能带来的一系列全身不良反应, 因此提高了患者的耐受性及依从性。IFN 雾化吸入临床应用的前景可观, 可成为 IFN- α 注射液治疗呼吸道病毒感染更为便捷有效的给药途径。

参考文献

- [1] 万谟彬. 再谈聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙型肝炎个体化治疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 930-933. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.004.
- [2] 王琴, 罗碧芬, 魏来. 慢性丙型肝炎清除病毒后疾病进展风险评估[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 227-228. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.001.
- [3] 邓紫薇, 仇成凤, 李茂作, 等. 成人社区获得性肺炎主要病原体分布的 Meta 分析[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(12): 950-955. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2016.12.013.
- [4] Qu JX, Gu L, Pu ZH, et al. Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 89. DOI: 10.1186/s12879-015-0808-0.
- [5] 李权恒, 高文杰, 李金英, 等. 5150 例急性下呼吸道感染儿童呼吸道病毒检测结果分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(1): 51-54. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.01.011.
- [6] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(8): 523-534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- [7] Kile JC, Ren R, Liu L, et al. Update: increase in human infections with novel Asian lineage avian influenza A(H7N9) viruses during the fifth epidemic—China, October 1, 2016–August 7, 2017[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66(35): 928-932. DOI: 10.15585/mmwr.mm6635a2.
- [8] Yang SG, Cao B, Liang LR, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29652. DOI: 10.1371/journal.pone.0029652.
- [9] Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A(H1N1) pdm09[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(9): 1198-1204. DOI: 10.1093/cid/cis636.
- [10] 黄兰, 周剑芳, 韦红, 等. 流感病毒神经氨酸酶抑制剂药物耐药现状及机制研究进展[J]. 病毒学报, 2012, 28(5): 572-576. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.002324.
- [11] Sheu TC, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(9): 3284-3292. DOI: 10.1128/AAC.00555-08.
- [12] 魏娜, 王彩霞, 刘喜宝, 等. 抗病毒新药法匹拉韦研究进展[J]. 医药导报, 2016, 35(2): 168-170. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.02.016.
- [13] Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b/3 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(7): 609-618. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70717-0.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):

- 241-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [15] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1214-1219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.16.006.
- [16] Diebold SS, Montoya M, Unger H, et al. Viral infection switches non-plasmacytoid dendritic cells into high interferon producers[J]. Nature, 2003, 424(6946): 324-328. DOI: 10.1038/nature01783.
- [17] 陈敏, 李怡芳, 何蓉蓉, 等. 干扰素诱导跨膜蛋白抗甲型流感病毒的研究进展[J]. 国际药理学研究杂志, 2013, 40(6): 757-764. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2013.06.030.
- [18] 白思宇, 杨倩, 仇华吉. 干扰素刺激基因的抗病毒机制[J]. 微生物学报, 2018, 58(3): 361-371. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20170189.
- [19] 刘瑞清, 张国成, 黄可飞, 等. 重组人干扰素 α 1b 对呼吸道合胞病毒感染小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群及肺组织病理学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(9): 1639-1644. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.09.051.
- [20] Giosuè S, Casarini M, Ameglio F, et al. Minimal dose of aerosolized interferon- α in human subjects: biological consequences and side-effects[J]. Eur Respir J, 1996, 9(1): 42-46. DOI: 10.1183/09031936.96.09010042.
- [21] 刘鉴峰, 刘金剑, 褚丽萍, 等. 雾化吸入干扰素 α 1b 在兔体内的分布及代谢途径[J]. 医药导报, 2013, 32(1): 1-5. DOI: 10.3870/yydb.2013.01.001.
- [22] 黄可飞, 张国成, 刘瑞清, 等. 重组人干扰素 α 1b 与炎琥宁和喜炎平抗呼吸道合胞病毒感染的对照研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(6): 810-815. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.004.
- [23] 李玉琴, 彭韶, 李泳, 等. IFN- α 雾化吸入治疗甲型流感病毒性肺炎[J]. 实用儿科临床杂志, 1995, 10(2): 87-89.
- [24] 孙玲玲, 陈运生, 杨方华. 干扰素协同奥司他韦治疗甲型流感的疗效观察[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(1): 65-66. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2018.01.022.
- [25] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α 1b 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(11): 840-844. DOI: 10.7504/ek2014110611.
- [26] Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques[J]. Nat Med, 2013, 19(10): 1313-1317. DOI: 10.1038/nm.3362.
- [27] Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study[J]. Int J Infect Dis, 2014, 20: 42-46. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.003.
- [28] Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(11): 1090-1095. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
- [29] 邓远杰, 王亚亭, 李长春. 干扰素雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效及安全性 Meta 分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1165-1169. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.06.043.
- [30] 孙薇, 乔逸, 郭丽, 等. 小儿注射重组人干扰素 α 1b 治疗病毒性肺炎的耐受性及安全性[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(23): 2340-2344.

(收稿日期: 2018-08-13)

(本文编辑: 田祯)

· 综述 ·

基于 microRNA 的抗病毒研究进展

非成瑞 李卫东

【关键词】 微小 RNA; 病毒; 宿主细胞

基金项目: 云南省创新团队(2015HC027); 云南省科技计划(2017IB008)

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是广泛存在于动植物和病毒中的大小为 20~22 nt 的 RNA 分子, 最早被确认的 miRNA 是 1993 年在线虫中发现的 Lin-4, 该基因不编码蛋白质, 它对某些特定的基因表达能够产生抑制作用^[1]。截至 2018 年 4 月, 在 miRBase 数据库第 21 版中收录了 28 645 个具有发夹结构的前体 miRNA, 在 223 个不同物种表达 35 828 个成熟 miRNA 产物。miRNA 在病毒和宿主细胞中的关系错综复杂, 病毒 miRNA 可以在病毒感染宿主细胞后对宿主发挥基因调控作用, 为病毒生存创造条件; 同时, 宿主中的 miRNA 也会因为病毒的入侵发生变化, 对病毒基因进行调控。研究发现, miRNA 在抗病毒中发挥着重要作用, 包括很多基于 miRNA 的抗病毒靶点。干扰素是

对抗病毒的有效细胞因子, O'Connell 等^[2]于 2007 年发现 miRNA-155 在巨噬细胞炎症反应期间被诱导表达, 证明了 miRNA 和干扰素相互协调, 共同发挥抗病毒的作用。此外, 利用 miRNA 减毒作用研究减毒活疫苗也是一种抗病毒策略。因此, 本文对基于 miRNA 的抗病毒研究进展做一综述。

1 miRNA 的主要作用机制

miRNA 通过与 mRNA 和基因组中的 miRNA 靶位点结合来发挥功能。miRNA 5' 端的 7-8 核苷酸“种子序列”与靶序列的完全核苷酸互补可导致 mRNA 切割, 而具有部分或不完全互补性的 miRNA 分子会引起 mRNA 的翻译抑制^[3]。在病毒基因组中的 miRNA 结合位点通常位于 5' 和 3' 端的非编码区域^[4], 但最近在病毒的蛋白编码区发现也有

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2018.06.019

作者单位: 650118 昆明, 中国医学科学院北京协和医学院医学微生物研究所

通信作者: 李卫东, Email: adong1183@126.com