微生物学通报
Microbiology China
tongbao@im.ac.cn
http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn

Feb. 20, 2026, 53(2): 570-582
CSTR: 32113.14.j.MC.250650
DOI: 10.13344/j.microbiol.china.250650

专论与综述

MicroRNA 调控猪繁殖与呼吸综合征病毒复制机制的研究进展

冯铄[1]，裴怡雯[1]，张志东[1]，杨丹娇[2]，张敏[2*]，周泷[1*]

1 西南民族大学 畜牧兽医学院，四川 成都 610041
2 四川省甘孜藏族自治州畜牧业科学研究所，四川 康定 626000

冯铄, 裴怡雯, 张志东, 杨丹娇, 张敏, 周泷. MicroRNA 调控猪繁殖与呼吸综合征病毒复制机制的研究进展[J]. 微生物学通报, 2026, 53(2): 570-582.
FENG Shuo, PEI Yiwen, ZHANG Zhidong, YANG Danjiao, ZHANG Min, ZHOU Long. Research progress in the mechanisms of microRNA-mediated regulation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication[J]. Microbiology China, 2026, 53(2): 570-582.

摘　要：猪繁殖与呼吸综合征(porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS)作为生猪养殖业的重要传染病，严重威胁着全球生猪养殖的健康发展。宿主微小 RNA (microRNA, miRNA)是一类宿主内源性表达的非编码单链小 RNA，通过与特定靶基因结合，影响宿主细胞发育、代谢凋亡、免疫反应等多种生命进程。目前多项研究表明 miRNA 可通过直接作用和间接作用参与调控病毒感染和复制的过程，本文就 miRNA 对猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)感染期间在调控病毒复制和宿主先天免疫反应的分子机制进行综述，旨在为 miRNA 的开发应用和 PRRS 的防治提供参考。

关键词：microRNA；猪繁殖与呼吸综合征病毒；病毒复制；先天免疫

资助项目：国家重点研发计划(2024YFD1800503)；四川省自然科学基金(2025ZNSFSC0192)；甘孜藏族自治州重点研发计划(24kjjh00018, 25kjjh0013)
This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2024YFD1800503), the Natural Science Foundation of Sichuan Province (2025ZNSFSC0192), and the Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture Key Research and Development Program (24kjjh00018, 25kjjh0013).
*Corresponding authors. E-mail: ZHOU Long, zhoulongscu@163.com; ZHANG Min, 18227467016@163.com
Received: 2025-07-03; Accepted: 2025-09-05; Published online: 2025-09-29

Research progress in the mechanisms of microRNA-mediated regulation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication

FENG Shuo[1], PEI Yiwen[1], ZHANG Zhidong[1], YANG Danjiao[2], ZHANG Min[2*], ZHOU Long[1*]

1 College of Animal Science and Veterinary Medicine, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, Sichuan, China
2 Institute of Animal Husbandry Science of Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture, Kangding 626000, Sichuan, China

Abstract: Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) is a major infectious disease in the swine industry, posing a severe threat to global pig farming. Host microRNAs (miRNAs) are endogenous small non-coding single-stranded RNAs that regulate various biological processes, including cell development, metabolism, apoptosis, and immune responses, by binding to specific target genes. Studies have demonstrated that miRNAs participate in the regulation of viral infection and replication through both direct and indirect mechanisms. This review focuses on the molecular mechanisms by which miRNAs modulate porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) replication and host innate immune responses during infection, aiming to provide insights for the development of miRNA-based applications and strategies for PRRS control.
Keywords: microRNA; porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV); virus replication; innate immunity

猪繁殖与呼吸综合征(porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS)，俗称猪“蓝耳病”，其特征为母猪繁殖障碍及各年龄段猪的呼吸系统疾病，是危害全球生猪养殖业的重要传染病之一。其病原猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)属于套氏病毒目(Nidovirales)、动脉炎病毒科(Arteriviridae)、β 动脉炎病毒属(Betaarterivirus)，其基因组为单股正链 RNA，大小约为 15 kb，含有至少 12 个开放阅读框[1]。PRRSV 分为 PRRSV-1 和 PRRSV-2 这 2 个基因型，国际病毒分类委员会(2020)将二者分别命名为 β 动脉炎病毒 1 型(Betaarterivirus suid 1)和 β 动脉炎病毒 2 型(Betaarterivirus suid 2)[2]。目前，我国以 PRRSV-2 为主，全国各个省、地区均有 PRRSV-2 毒株的报道，呈广泛流行的现状。由于 PRRSV 基因组变异大、重组频繁，造成感染猪只的临床表现和严重程度呈现多样性[3-4]，因此，我国猪繁殖与呼吸综合征的防控仍然面临着极大困难。

宿主微小 RNA (microRNA, miRNA)对调节 RNA 病毒感染和致病过程有重要作用。miRNA 是一类进化上保守的非编码小分子 RNA，通常长度为 21−23 个核苷酸，具有在翻译水平调控基因表达的功能。miRNA 在细胞核中通过 RNA 聚合酶 II (polymerase II, Pol II)转录为初始 miRNA (primary miRNA, pri-miRNA)，由 Drosha 酶切割产生 miRNA 前体(precursor miRNA, pre-miRNA)；pre-miRNA 从细胞核输出到细胞质后，由 Dicer 酶切成 miRNA 双链；miRNA 双链的一条链被精氨酸蛋白识别，形成 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)[5]。研究表明，miRNA 已成为影响病毒感染结果的基因表达的重要调节因子[6]，其对病毒增殖的影响存在

2 种可能：一种是促进病毒增殖，另一种则是抑制病毒增殖。病毒感染宿主后，会改变 miRNA 的表达谱，从而直接或间接地影响病毒复制。

本文主要从 miRNA 形成过程及其参与 PRRSV 复制和宿主先天免疫反应中的调控机制进行概述，为研究 PRRSV 感染复制机制和研发新型抗 PRRSV 药物提供新的思路和策略。

1 miRNA 的形成过程

miRNA 在真核细胞中的形成是一个复杂的过程，miRNA 在细胞核中首先通过 RNA Pol II 转录为 pri-miRNA，这种 pri-miRNA 具有茎环结构，是一种双链 RNA，然后 pri-miRNA 折叠成发卡结构，再经 RNase III Drosha 核酸酶切割产生 pre-miRNA。pre-miRNA 在核质转运蛋白 Exportin-5 的作用下出核进入细胞质，并由 Dicer 酶切成长度约为 22 bp 的 miRNA 双链体，该双链 RNA 分子与 argonaute (AGO)蛋白结合，其中一条链被分解，另一条链作为最终成熟的 miRNA 被精氨酸蛋白(arginine-rich protein)识别，形成 RISC，发挥其相关作用(图 1)[7]。

2 miRNA 调控病毒复制的机制

目前已经有大量 miRNA 调控病毒复制的相关研究报道，其通过靶向病毒基因组或病毒自身编码的 miRNA 来调控病毒的复制，miRNA 还可与 RNA 病毒基因组结合，调节其翻译和复制并改变病毒发病机制，病毒感染影响细胞 miRNA 的表达，miRNA 介导蛋白质的表达从而改变宿主的抗病毒免疫反应，目前 miRNA 与病毒的互作研究主要有 2 种结果：抑制病毒复制以及增强病毒复制。如 miRNA 可与靶基因

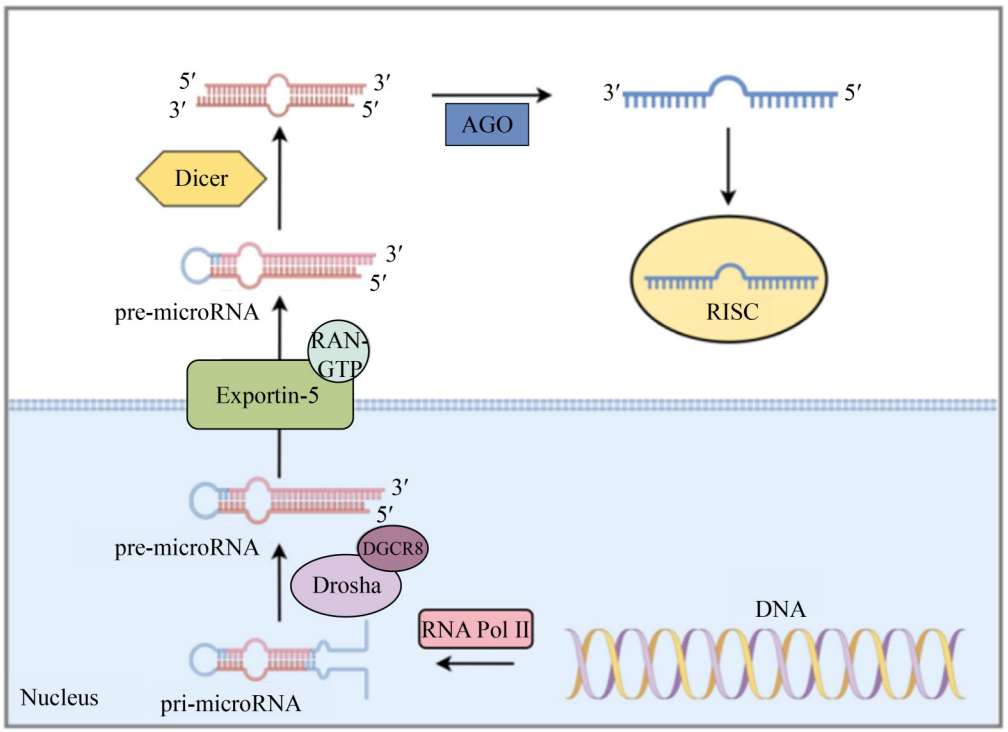

图1 微小RNA生成过程 RNA Pol II：RNA聚合酶II；AGO：Argonaute 结合蛋白；RISC：RNA诱导沉默复合体。利用Figdraw绘制。

Figure 1 The process of microRNA (miRNA) generation. RNA Pol II: RNA polymerase II; AGO: Argonaute; RISC: RNA-induced silencing complex. Using Figdraw to create figures.

mRNA 的 3′非编码区(untranslated region, UTR)不完全互补结合，阻断核糖体结合或延伸，抑制蛋白质合成，从而抑制病毒基因组的翻译过程，或通过调节宿主因子间接影响病毒增殖。如肝特异性 miRNA-122 通过结合丙型肝炎病毒 RNA 的 5′UTR，促进病毒复制[8]；ssc-miR-19b 通过其下游靶基因 ID 对 PRRSV 的复制起抑制作用[9]；miR-324-5p 通过靶向禽流感病毒(avian influenzavirus, AIV) 的 PB1 基因抑制病毒复制等[10]。

3 miRNA 调控 PRRSV 复制研究进展

近年来，研究发现多种 miRNAs 在参与调控 PRRSV 复制的过程中起重要作用，其作用机制是通过直接和间接 2 种方式调节宿主的抗病毒反应(表 1)。miRNA 直接方式为通过直接靶向 PRRSV 基因组 mRNA，遏制病毒核酸复制，从而抑制 PRRSV 复制，例如 miR-130b、miR-331-3p、miR-23 等；间接方式则通过靶向 PRRSV 相关受体或影响宿主抗 PRRSV 免疫反应，从而调控 PRRSV 复制过程，例如 miR-181、miR-506、miR-23、miR-331-3p 等。因此，miRNA 可通过直接结合病毒基因组或通过病毒介导的 miRNA 调控宿主转录组水平来影响病毒的复制。

3.1 miRNA 直接靶向识别 PRRSV 基因组抑制病毒复制

PRRSV 基因组包含两端的 5′UTR 和 3′UTR, 以及中间的开放阅读框(open reading frame, ORF), PRRSV 约有 12 个 ORF，主要包括 ORF1a、ORF1b、ORF2a、ORF2b、ORF3、ORF4、ORF5、ORF6、ORF7 等。RNA 病毒感染细胞后，病毒基因组释放到细胞质中，其中载有 miRNA 的 RISC 通过 miRNA 种子(seed)序列可与病毒 5′UTR、3′UTR 区域或编码区中的互补核苷酸序列结合(图 2)。PRRSV 基因组的 5′UTR 和 3′UTR 在 PRRSV 感染宿主细胞的过程中发挥关键作用，研究发现，多种 miR-130 家族模拟物，尤其是 miRNA-130b 可以直接靶向 PRRSV 的 5′UTR，抑制 PRRSV 复制，并且在仔猪试验中表现出体内抗病毒活性[11]。miRNA-let7 家族通过直接靶向 PRRSV 基因组的 3′UTR，在抑制 PRRSV 复制和肺损伤中起重要作用，显著降低了 PRRSV 感染仔猪的病毒载量，减轻病理损伤[19]。miRNA-23、miRNA-150 可直接靶向 PRRSV 基因组的 3′UTR，抑制 PRRSV 复制[13-14]。

miR-339-5p 可靶向 PRRSV 基因组特定的 ORF 区阻止病毒复制[13]。miR-10a-5p 显著降低了细胞内 PRRSV ORF7 的表达水平，并且以序列特异性的方式直接靶向宿主信号识别粒子 14 (signal recognition particle, SRP14)，通过抑制 SRP14 的表达来抑制 PRRSV 的复制[15]。此外，研究表明，miR-331-3p 可靶向 PRRSV-2 的 ORF1b[12]，miR-320 可靶向 PRRSV 的 ORF6[14]，miR-361-3p 则通过直接靶向 PRRSV ORF1b 和 ORF1a 基因组[16]，对 PRRSV 复制起抑制作用。

3.2 miRNA 靶向作用宿主基因间接影响 PRRSV 复制

病毒 RNA 被模式识别受体 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3)、TLR7、视黄酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)和黑色素瘤分化相关蛋白 5 (melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5)识别，导致干扰素(interferon, IFN)信号级联的诱导，IFN-α/β 及 IFN-刺激基因(interferon stimulated genes, ISG)上调，进而抑制 RNA 病毒复制[38]。miRNA 通过靶向这些参与宿主免疫调节的相关因子，或靶向 PRRSV 相关的宿主受体，进一步影响 PRRSV 的增殖(图 3)。miR-382-5p、miR-541-3p、miR-novel-216、miR-10a、miR10a-5p、miR-30c、miR-373、miR-24-3p、miR-22、miR-376b-3p 等 miRNA 主要间接抑制 PRRSV 复制，miR-23、miR-26a、miR-451、miR-331-3p、miR-218、

表1 微小RNA调控猪繁殖与呼吸综合征病毒感染宿主的通路

Table 1 microRNA (miRNA) regulates the pathway of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRSV) infection in hosts

Type of interaction	Inhibition of increase	miRNA	Targets or signaling pathway	Reference
Direct interaction	Inhibit translation	miR-130b[a i 1 2]	Virus genome 5′UTR	[11]
		miR-331-3p[a j 2], miR-339-5p[a 2], miR-320[a j 2], miR-10a-5p[a 2], miR-361-3p[b 2]	Virus genome ORF	[12-16]
		miR-23[c 2], miR-150[a 2], miR-let7[a j 2]	Virus genome 3′UTR	[17-19]
Indirect interaction	Inhibit virus replication	miR-181[d 2], miR-506[e 2], miR-124a[f 2], miR-let-7f-5p[a 2]	Receptor	[19-22]
		miR-23[c 2], miR-26a[e 2], miR-451[f 2]	Host TLR3/7	[17,23-24]
		miR-125b[a 2], miR let-7[a j 2]	Host RIG-I/MDA5	[19,25]
		miR-331-3p[a j 2], miR-218[f 2], miR-122[f 2], miR-150[g 2]	Host JAK/STAT	[12,18,26-27]
		miR-142-3p[h 2], miR-320[a 1 2], miR-10a[f 2], miR-10a-5p[a 2]	Other cytokines	[14-15,28-29]
	Increase virus replication	miR-541-3p[b 2]	Host TLR3/7	[30]
		miR-373[f 2], miR-novel-216[f 2]	Host RIG-I/MDA5	[31-32]
		miR-30c[f 2]	Host JAK/STAT	[33]
		miR-382-5p[a 2], miR-24-3p[a 2], miR-22[b 2], miR-376b-3p[b 2]	Other cytokines	[34-37]

a−j：体外细胞试验及体内试验(a：在marc-145及猪肺泡巨噬细胞(PAM)上进行试验；b：在marc-145和HEK 293T细胞上进行试验；c：在marc-145、PAM及CRL-2843细胞上进行试验；d：在PAM细胞上进行试验；e：在maec-145细胞上进行试验；f：在marc-145、PAM及HEK293T细胞上进行试验；g：在maec-145、PAM、猪肺巨噬细胞(PPM)和外周血单个核细胞(PBMC)上进行试验；h：在PAM、PPM、外周血单核细胞(BMO)及CRL-2843细胞上进行试验；i：12头4周龄无PRRSV仔猪，miR-130b或NC模拟物每剂6 mg与转染试剂混合，最终体积2.5 mL鼻内接种仔猪，并鼻内接种3 mL稀释的vJX143毒株；j：6头4周龄仔猪，miRNA转染剂量为2.5 mg/kg体重，并将1.5 mL的PRRSV-2菌株肌肉注射接种仔猪)。1−2：PRRSV基因组类型(1：PRRSV-1；2：PRRSV-2)。

a−j: *In vitro* and *in vivo* experiments (a: Assays in marc-145 and porcine alveolar macrophages (PAM) cells; b: Assays in marc-145 and HEK 293T cells; c: Assays in marc-145, PAM, and CRL-2843 cells; d: Assays in PAM cells; e: Assays in marc-145 cells; f: Assays in marc-145, PAM, and HEK 293T cells; g: Assays in marc-145, PAM, porcine pulmonary macrophage (PPM), and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) cells; h: Assays in PAM, PPM, peripheral blood monocytes (BMO), and CRL-2843 cells; i: Twelve 4-week-old PRRSV-naïve piglets were inoculated intranasally with 6 mg per dose of miR-130b or NC mimic mixed with transfection reagent in a final volume of 2.5 mL, followed by intranasal challenge with 3 mL of diluted PRRSV strain vJX143; j: Six 4-week-old piglets were administered miRNA at a transfection dose of 2.5 mg/kg body weight and challenged *via* intramuscular injection with 1.5 mL of PRRSV-2 strain). 1−2: PRRSV genotype (1: PRRSV-1; 2: PRRSV-2).

miR-122、miR-150、miR-125b、miR let-7、miR-142-3p、miR-320 等 miRNA 间接促进 PRRSV 复制。

3.2.1 miRNA 靶向作用宿主细胞的 PRRSV 受体抑制 PRRSV 复制

PRRSV 进入宿主靶细胞主要是受体介导的内吞作用，目前已鉴定出几种重要 PRRSV 受体，如硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)、唾液酸黏附蛋白(sialoadhesin, Sn)、血红蛋白清道夫受体分化簇(cluster of differentiation 163, CD163)、热休克蛋白成员 8 (heat shock protein family A member 8, HSPA8)、CD151、非肌肉肌球蛋白重链 9 (myosin heavy chain 9, MYH9)等共 9 种相关受体，其通过参与病毒附着、内化或脱壳在 PRRSV 感染宿主细胞中发挥重要作用[39]。

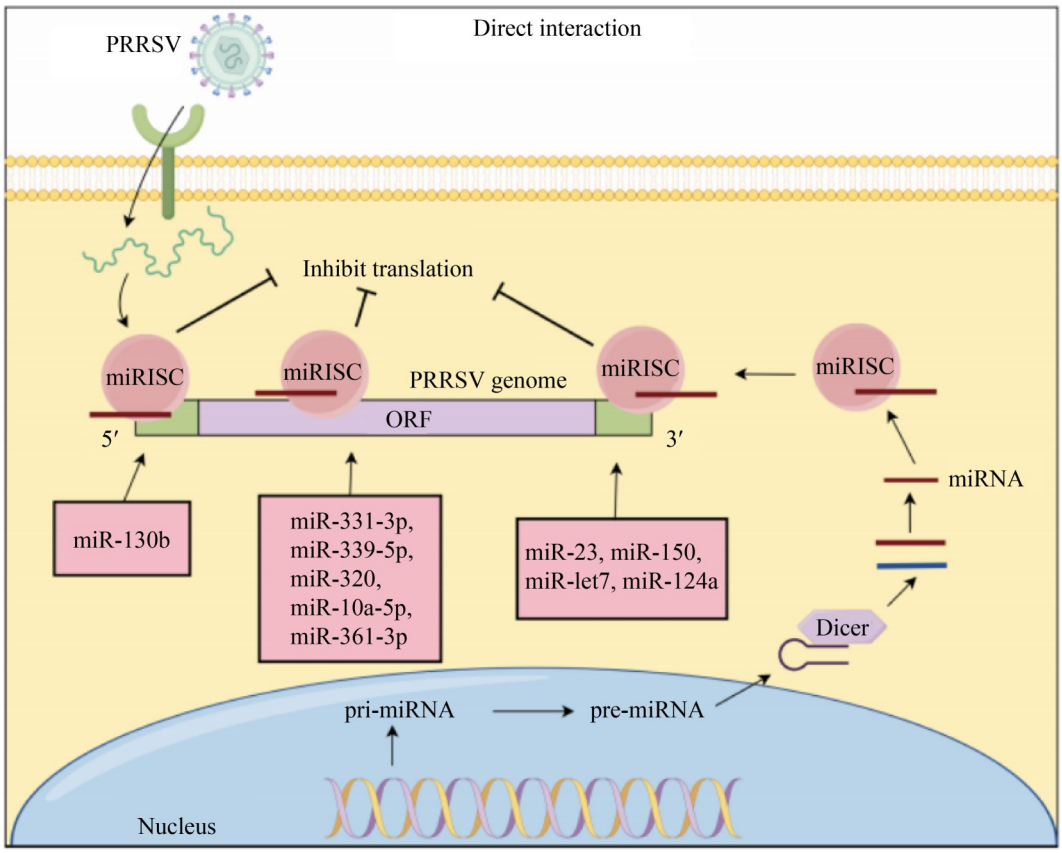

图2 微小RNA直接靶向识别猪繁殖与呼吸综合征病毒基因组抑制病毒复制 Dicer：核酸内切酶；RISC：RNA诱导沉默复合体。利用Figdraw绘制。

Figure 2 Direct targeting of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRSV) genome by microRNA (miRNA) inhibits viral replication. Dicer: Endoribonuclease Dicer; RISC: RNA-induced silencing complex. Using Figdraw to create figures.

目前已发现 3 种 miRNA 通过靶向宿主细胞受体来抑制 PRRSV 的进入。例如，miRNA-181 和 miRNA-124a 可以通过靶向 CD163 的 3′UTR 来下调猪肺泡巨噬细胞(porcine alveolar macrophages, PAM)细胞的受体 CD163[20,22,40]，从而抑制 PRRSV；miRNA-506 通过直接靶向 CD151 的 3′UTR 降低 CD151 的表达[21]，来抑制 PRRSV 的复制；miRNA-let-7f-5p 通过抑制受体 MYH9 来抑制 PRRSV 的复制[19]。这些 PRRSV 感染相关受体使 PRRSV 对宿主细胞的感染具有严格的细胞嗜性，miRNA 对宿主细胞受体的靶向作用，为防控 PRRSV 感染提供了新思路。

3.2.2 miRNA 靶向作用 RIG-I/MDA5 信号通路影响 PRRSV 复制

miRNA 除了靶向宿主受体外，还可参与调节宿主免疫应答的相关分子，影响宿主抗 PRRSV 免疫反应，从而影响 PRRSV 复制。

RIG-I 和 MDA5 是宿主细胞识别病毒 RNA 的关键模式识别受体，其结构相似，包括 N 端串联半胱天冬酶募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD)、中间的解旋酶域和 C 端调控结构域。CARD 通过与线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)结合激活下游信号；中间的解旋

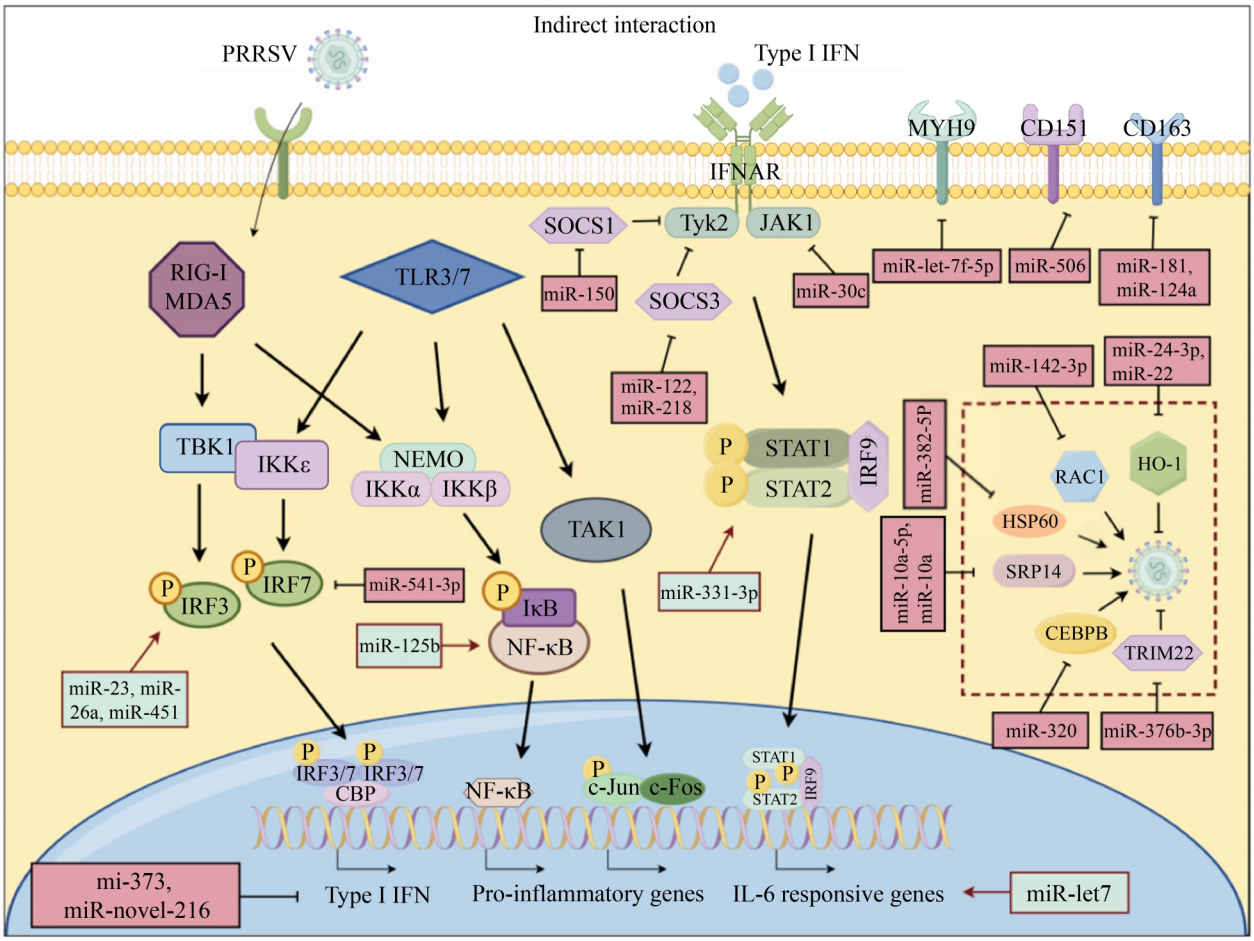

图3 miRNA靶向作用宿主基因间接影响PRRSV复制 TRL3/7：Toll样受体3/7；MDA5：黑色素瘤分化相关蛋白5；RIG-I：视黄酸诱导基因I；JAK/STAT：Janus激酶/信号传导和转录激活蛋白；HO-1：血红素氧合酶1；TRIM22：三结构域蛋白22；CD163/151：分化簇163/151；NF-κB：核因子κB；STAT3：信号传导及转录激活蛋白3；CBP：环磷腺苷效应元件结合蛋白；IL-6：白介素-6；MYH9：肌球蛋白重链9；TBK1：TANK结合激酶1；IKKε：Kappa B抑制因子激酶；IRF3/7/9：干扰素调节因子3/7/9；SOCS1/3：细胞因子信号抑制物1/3；RAC1：Ras相关C3肉毒毒素底物1；CEBPB：增强子结合蛋白β-6；TAK1：转化生长因子-β活化激酶1；Tyk2：酪氨酸激酶2；IFNAR：干扰素-α/β受体。利用Figdraw绘制。

Figure 3 miRNA targeting of host genes indirectly affects PRRSV replication. TRL3/7: Toll-like receptor 3/7; MDA5: Melanoma differentiation-associated protein 5; RIG-I: Retinoic acid-inducible gene I; JAK/STAT: Janus kinase-signal transducer and activator of transcription; HO-1: Heme oxygenase-1; TRIM22: Tripartite motif containing 22; CD163/151: Cluster of differentiation 163/151; NF-κB: Nuclear factor kappa-B; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3; CBP: CREB binding protein; IL-6: Interleukin-6; MYH9: Myosin heavy chain 9; TBK1: TANK binding kinase 1; IKKε: Inhibitor of kappa B kinase; IRF3/7/9: Interferon regulatory factor 3/7/9; SOCS1/3: Suppressor of cytokine signaling 1/3; RAC1: Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; CEBPB: CCAAT enhancer binding protein beta; TAK1: Transforming growth factor-β-activated kinase 1; Tyk2: Tyrosine kinase 2; IFNAR: Interferon alpha and beta receptor subunit 1. Using Figdraw to create figures.

酶域，具有 RNA 解旋酶活性，可结合或识别 RNA；C 端调控结构域，具有识别 RNA 的作用。但 RIG-I通常特异性识别短链 dsRNA 或 5′ppp RNA，MDA5 则对长链 dsRNA 更敏感。RIG-I/MDA5 信号通路通过激活下游信号通路触发 IFN-I和促炎细胞因子的产生，在机体抗病毒免疫反应中发挥重要作用[41-42]。IFN 作为宿主免疫应答的重要细胞因子，在抗病毒、调节免疫、抗肿瘤等方面具有重要作用。

PRRSV 感染宿主细胞后，RIG-I和 MDA5 通过刺激 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 和 kappa B 抑制因子激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK)，激活干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 和 IRF7 磷酸化，促进 IFN-I的生成。PRRSV 通过上调 miRNA-373 的表达，抑制 IFN-I的产生[32]，从而促进 PRRSV 的复制。抑制病毒复制方面，miRNA-125b 则通过抑制核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)的激活，成为抑制 PRRSV 的抗病毒宿主因子[25]。miRNA-let7 家族通过直接靶向 IFN-β 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6)[19]，显著抑制 PRRSV 复制，并且越来越多的研究表明，let7 家族在免疫调节中起着至关重要的作用。MAVS 是连接病毒识别与干扰素产生的关键线粒体信号蛋白，其接收 RIG-I/MDA5 信号后激活下游 IFN 表达，miRNA-novel-216 通过负调控 MAVS 来促进 PRRSV 复制[31]。综上所述，miR-125b、miR let-7 靶向作用 RIG-I/MDA5 信号通路抑制 PRRSV 复制，miR-373、miR-novel-216 靶向作用 RIG-I/MDA5 信号通路促进 PRRSV 复制。

3.2.3 miRNA 靶向作用 JAK/STAT 信号通路影响 PRRSV 复制

JAK/STAT 通路主要包括 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)、信号传导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)、受体 3 个部分，是细胞因子刺激的信号通路。JAK 家族由非受体酪氨酸蛋白激酶组成，主要包括 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2) 4 个部分，STAT 家族由 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6 组成[43]。

PRRSV 感染宿主后，通过泛素-蛋白酶体途径激活 JAK/STAT 信号通路，引起宿主免疫反应。PRRSV 通过与 miRNA-30c 结合显著降低 JAK1 的表达[33]，逃避宿主抗病毒免疫反应，促进病毒复制；miRNA-331-3p 则通过结合和下调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF-α)/STAT1 表达[12]，抑制 PRRSV 复制。细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS)是一种重要的胞内蛋白，在细胞因子信号传导过程中起着重要的负反馈调节作用，SOCS 家族包含多个成员，其中 SOCS1 具有抑制 IFN 信号传导的功能，可以通过与相应受体结合抑制 JAK 的激活，miRNA-150 通过靶向 SOCS1 的抑制子，负向调节 SOCS1，促进 IFN 传导[18]，抑制 PRRSV 的复制。SOCS3 则主要通过负调控 JAK/STAT 信号通路及下游基因的表达，参与机体免疫反应。miRNA-122 和 miRNA-218 都通过靶向 SOCS3，降低其表达，促进 IFN 的产生[26-27]，从而抑制 PRRSV 的复制。综上所述，miR-331-3p、miR-218、miR-122、miR-150 通过靶向作用 JAK/STAT 信号通路抑制 PRRSV 复制，miR-30c 通过靶向作用 JAK/STAT 信号通路促进 PRRSV 复制。

3.2.4 miRNA 靶向作用 Toll 样受体途径影响 PRRSV 复制

Toll 样受体广泛分布在巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞中，以同源或异二聚体形式与血浆或细胞器膜上的相应配体结合，主要通过 2 种衔接蛋白参与下游信号传导，TLR 尤其是 TLR3/7 介导的先天免疫在宿主抗 PRRSV 感染中发挥重要作用[44]。

研究表明，miRNA-23 和 miRNA-26a 在 PRRSV 感染期间通过 IRF3/IRF7 激活诱导 IFN 表达，抑制病毒感染，其中 miRNA-26a 通过激活 IFN 信号通路和促进 IFN 刺激基因 MX1 和干

扰素刺激基因 15 (interferon-stimulated gene 15, ISG15)的表达[17,23]，而 miRNA-451 则通过靶向蛋白酶体亚基 β 8 (proteasome subunit beta 8, PSMB8)增强 IFN-I 的产生[24]，从而抑制 PRRSV 复制。研究表明，部分 miRNA 通过抑制该免疫通路中的相关免疫调节因子对 PRRSV 的增殖起到促进作用，如 miRNA-541-3p 通过直接靶向 TLR7 负调节 IFN-I的转录[30]，从而促进 PRRSV 的复制。综上所述，miR-541-3p 通过靶向作用 Toll 样受体途径促进 PRRSV 复制，miR-23、miR-26a、miR-451 通过靶向作用 Toll 样受体途径抑制 PRRSV 复制。

3.2.5 miRNA 靶向作用宿主因子相关信号通路影响 PRRSV 复制

病毒侵入机体后，多种宿主因子对病毒增殖产生影响，miRNA 通过作用于其他宿主蛋白，影响 PRRSV 复制。Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, RAC1)是 Rho 家族 G 蛋白成员，在多种细胞活动中发挥作用，miRNA-142-3p 直接靶向 RAC1，通过下调 RAC1 的表达抑制 PRRSV 的感染[29]。血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)是一种重要的抗氧化酶，其中 HO-1 和 HO-2 都可催化血红素降解，HO-1 在抗炎、抗氧化及抗微生物感染中发挥重要作用，是一种重要的细胞保护酶。miRNA-24-3p 和 miRNA-22 都可以通过直接靶向 HO-1 的 3′非翻译区来下调 HO-1 的表达[35-36]，从而促进 PRRSV 的复制。CEBPB 又叫 CCAAT 增强子结合蛋白 β，是一种重要的转录因子，研究表明 CEBPB 可以调节 HIV 在巨噬细胞中的复制，miR-320 通过靶向 CEBPB 的 3′UTR，调节 CEBPB 的表达，抑制 PRRSV 复制[45-47]。肌内注射 pEGFP-N1-miR-320 也可缓解仔猪 PRRSV 感染的症状[14]。含有三基序的蛋白质 22 (tripartite motif containing 22, TRIM22)属于 TRIM 蛋白家族，是一种泛素连接酶，参与机体细胞增殖分化及抗病毒过程，可以通过与 LC3 相互作用诱导 N 蛋白的溶酶体降解来增强溶酶体途径的激活，miRNA-376b-3p 可以通过直接靶向 TRIM22，损伤其抗病毒作用[37]，促进 PRRSV 的表达。SRP14 是信号识别粒子(signal recognition particle, SRP)，有参与蛋白质合成的作用，miRNA-10a-5p 通过抑制 SRP14 的表达来抑制 PRRSV 的复制[15]。干扰素调节因子 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8)，也称为干扰素共识序列结合蛋白，是 IFN-I 信号通路中的重要组成部分。PRRSV 通过降低 IRF8 的表达水平来上调 miR-10a 的表达，miR-10a 则通过靶向 SRP14 抑制 PRRSV 复制[28]。HSP60 是热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)家族中的一员，是一种参与胞内基本代谢，具有细胞保护功能和免疫调节作用的内源性分子[48]，miRNA-382-5p 通过靶向 HSP60 抑制 IFN 的产生[34]，从而促进 PRRSV 复制。综上所述，miR-24-3p、miR-22、miR-376b-3p、miR-382-5p 通过靶向作用宿主因子相关信号通路促进 PRRSV 复制，miR-142-3p、miR-320、miR-10a-5p、miR-10a 通过靶向作用宿主因子相关信号通路抑制 PRRSV 复制。

4 展望

目前，PRRS 防控主要以疫苗免疫为主，研究发现，疫苗出现交叉保护性差、疫苗样变异毒株出现以及与野毒株重组等诸多问题[49]，导致防控难度加大。近年来，我国各地开始开展“蓝耳病”净化工作，因此，亟需研发抗 PRRSV 治疗药物。研究表明，miRNA 参与宿主多种生理过程，也在调节宿主和病毒的相互作用中起着重要作用，关于 miRNA 在调控 PRRSV 复制和宿主免疫反应中发挥作用的研究不断增加，越来越多的研究表明，宿主 miRNA 在参与调节 PRRSV 复制中发挥重要作用，丰富了 miRNA 在宿主和病毒的相互作用中的理论基础，有助于更好地了解 PRRSV 的免疫逃避策略。Zhang 等[16]的研究表明，miR-361-3p 可以靶向 PRRSV 的 Nsp12 和 Nsp11 基因区域，从而抑制病毒复制，并且该研究验证了 ssc-miR-361-3p 质粒在小

鼠体内的有效表达为后续治疗猪病的临床应用提供了研究基础。You 等[19]将感染 PRRSV-2 的仔猪注射质粒 pEGFP-N1-let-7，发现其抑制了仔猪的病毒感染，并减轻了肺部损伤以及相关的病理变化。目前，miRNA 对影响 PRRSV 复制的研究大部分集中于 PRRSV-2 毒株，对单一毒株进行验证，并未对不同谱系毒株进行临床保护评估。仅 Li 等[11]用 miR-130b 对仔猪进行鼻内接种可在体内表现出抗病毒活性，可有效减轻 PRRSV-2 vJX143 的临床表现，进一步试验证实 miR-130b 对 PRRSV-1 无抑制效果，表明 miRNA 对 2 种基因型毒株的保护效果表现出显著差异。2022 年，You 等[19]从梅山猪、长白猪、皮特兰猪和清平猪的 PRRSV 感染 PAM 中构建了 miRNA 文库，测序结果表明在不同时间点 let-7 家族 miRNA 在不同猪种中表达存在显著差异。本研究团队前期发现，PRRSV 在不同品种的猪体内的分布规律和器官嗜性均存在明显差异，并且相同感染时间 JXA1 分离株病毒载量和分布器官在藏猪体内均小于藏梅猪和大约克夏体，表明藏猪对 PRRSV 具有不易感的特性[50]。进一步通过对感染藏猪原代 PAMs 细胞 miRNAs 测序分析，发现多个藏猪感染 PRRSV 后特有表达差异的 miRNAs，并通过体外试验证实了 miRNA-222 等多个 miRNAs 对 PRRSV 复制具有显著的负调控作用，其抗病毒机制仍在进一步研究。miRNA 的产生机制目前已基本明确，但其与病毒的互作机制尚在研究中，当前 miRNA 用于相关临床治疗手段仍存在诸多问题，如：miRNA 模拟物(mimics)或抑制剂(antagonists)在体内易被血液和组织中的核酸酶迅速降解，失去活性，导致药物失效；miRNA 靶向性差，不易递送到目标器官或组织；miRNA 递送载体可能引发机体的免疫反应，导致炎症或载体失效，甚至带来风险。上述研究表明 miRNA 在 PRRSV 的临床治疗方向的可应用性，丰富了宿主抗 PRRSV 感染的免疫机制，但也暴露了未来临床应用中可能存在的问题，为未来研究提供了更多的改进思路。

宿主 miRNA 和 PRRSV 相互作用机制复杂，研究表明，多种 miRNA 可靶向 PRRSV 基因组直接抑制病毒复制，或通过靶向宿主基因调节宿主先天免疫通路，从而间接抑制 PRRSV 在细胞内的增殖。因此，未来抗 PRRSV miRNA 药物研发可根据靶向 PRRSV 基因、病毒受体或抗 PRRSV 天然免疫通路等不同方面进行设计和筛选，结合临床抗病毒治疗手段，在疫苗或药物等方面不断研究创新，为 PRRS 的有效治疗提供了一种新的手段。随着研究的不断深入，丰富相关 miRNA 数据库，为以 miRNA 为靶点研究和预防猪源病毒性传染病提供了更多思路和方向，也为研究基于 miRNA 的临床治疗方法提供了理论基础，对 PRRS 的防控起到重要作用。

作者贡献声明

冯铄：撰写文章，绘制图表，数据分析；裴怡雯：miRNA 调控 PRRSV 感染数据分析；张志东：监督指导；杨丹娇：审阅；张敏：获取基金；周泷：审阅，修订。

作者利益冲突公开声明

作者声明绝无任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

REFERENCES

[1] LUNNEY JK, FANG Y, LADINIG A, CHEN N, LI Y, ROWLAND B, RENUKARADHYA GJ. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV): pathogenesis and interaction with the immune system[J]. Annual Review of Animal Biosciences, 2016, 4: 129-154.

[2] MURTAUGH MP, ELAM MR, KAKACH LT. Comparison of the structural protein coding sequences of the VR-2332 and Lelystad virus strains of the PRRS virus[J]. Archives of Virology, 1995, 140(8): 1451-1460.

[3] ZHOU L, KANG RM, ZHANG Y, YU JF, XIE B, CHEN CY, LI XY, CHEN B, LIANG LQ, ZHU JW, TIAN YM, YANG X, WANG HN. Emergence of two novel recombinant porcine reproductive and respiratory syndrome viruses 2 (lineage 3) in Southwestern China[J]. Veterinary Microbiology, 2019, 232: 30-41.

[4] ZHOU L, YU JF, ZHOU J, LONG YP, XIAO L, FAN YD, YANG DJ, ZHANG B, ZHANG ZD, LIU J. A novel NADC34-like porcine reproductive and respiratory syndrome virus 2 with complex genome recombination is highly pathogenic to piglets[J]. Infection, Genetics and Evolution, 2023, 112: 105436.
[5] GIRARDI E, LÓPEZ P, PFEFFER S. On the importance of host microRNAs during viral infection[J]. Frontiers in Genetics, 2018, 9: 439.
[6] CARTHEW RW, SONTHEIMER EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 642-655.
[7] SHANG RF, LEE S, SENAVIRATHNE G, LAI EC. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation[J]. Nature Reviews Genetics, 2023, 24(12): 816-833.
[8] SCHULT P, ROTH H, ADAMS RL, MAS C, IMBERT L, ORLIK C, RUGGIERI A, PYLE AM, LOHMANN V. microRNA-122 amplifies hepatitis C virus translation by shaping the structure of the internal ribosomal entry site[J]. Nature Communications, 2018, 9: 2613.
[9] 王国伟. ssc-miR-19b及其互作分子circUSP18、circASH1L、ID2对猪繁殖与呼吸综合征病毒复制的调控研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2022.
WANG GW. Study on the regulation of ssc-miR-19b and its interacting molecules circUSP18, circASH1L, and ID2 on replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2022 (in Chinese).
[10] KUMAR A, KUMAR A, INGLE H, KUMAR S, MISHRA R, VERMA MK, BISWAS D, KUMAR NS, MISHRA A, RAUT AA, TAKAOKA A, KUMAR H. microRNA hsa-miR-324-5p suppresses H5N1 virus replication by targeting the viral PB1 and host CUEDC2[J]. Journal of Virology, 2018, 92(19): e01057-18.
[11] LI LW, GAO F, JIANG YF, YU LX, ZHOU YJ, ZHENG H, TONG W, YANG S, XIA TQ, QU ZH, TONG GZ. Cellular miR-130b inhibits replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus *in vitro* and *in vivo*[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 17010.
[12] YOU XB, QU YL, ZHANG Y, HUANG JS, GAO XX, HUANG CY, LUO G, LIU Q, LIU M, XU DQ. miR-331-3p inhibits PRRSV-2 replication and lung injury by targeting PRRSV-2 ORF1b and porcine TNF-α[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 547144.
[13] YE CF, CAO XY, SHENG JL, SUN YM, LI G, FANG WB, ZHANG YB. miR-339-5p inhibits replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by targeting viral gene regions[J]. Virus Genes, 2024, 60(2): 186-193.
[14] GAO XX, YOU XB, WANG GW, LIU MT, YE LL, MENG YF, LUO G, XU DQ, LIU M. miR-320 inhibits PRRSV replication by targeting PRRSV ORF6 and porcine CEBPB[J]. Veterinary Research, 2024, 55(1): 61.
[15] ZHAO GW, HOU JY, XU GX, XIANG AQ, KANG YM, YAN YH, ZHANG XB, YANG GS, XIAO SQ, SUN SD. Cellular microRNA miR-10a-5p inhibits replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by targeting the host factor signal recognition particle 14[J]. The Journal of General Virology, 2017, 98(4): 624-632.
[16] ZHANG QC, ZHANG MY, QI X, SHENG JL, SUN YM, ZHANG YB. Ssc-miR-361-3p suppresses porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) replication and its *in vivo* expression in mice[J]. Biochemical Genetics, 2025.
[17] ZHANG Q, GUO XK, GAO L, HUANG C, LI N, JIA XJ, LIU WJ, FENG WH. microRNA-23 inhibits PRRSV replication by directly targeting PRRSV RNA and possibly by upregulating type I interferons[J]. Virology, 2014, 450: 182-195.
[18] LI SH, ZHANG X, YAO Y, ZHU YQ, ZHENG XJ, LIU F, FENG WH. Inducible miR-150 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by targeting viral genome and suppressor of cytokine signaling 1[J]. Viruses, 2022, 14(7): 1485.
[19] YOU XB, LIU M, LIU Q, LI HJ, QU YL, GAO XX, HUANG CY, LUO G, CAO G, XU DQ. miRNA let-7 family regulated by NEAT1 and ARID3A/NF-κB inhibits PRRSV-2 replication *in vitro* and *in vivo*[J]. PLoS Pathogens, 2022, 18(10): e1010820.
[20] GAO L, GUO XK, WANG LH, ZHANG Q, LI N, CHEN XX, WANG YQ, FENG WH. microRNA 181 suppresses porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection by targeting PRRSV receptor CD163[J]. Journal of Virology, 2013, 87(15): 8808-8812.
[21] WU JJ, PENG XW, ZHOU A, QIAO M, WU HY, XIAO HW, LIU GS, ZHENG XM, ZHANG SJ, MEI SQ. miR-506 inhibits PRRSV replication in MARC-145 cells *via* CD151[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2014, 394(1/2): 275-281.
[22] LI N, HUANG K, CHEN YJ, HUANG ZY, ZHANG YY, LENG CL, LIU YK, SHI JZ, XIAO SQ, YAO LG. microRNA ssc-miR-124a exhibits antiviral activity against porcine reproductive and respiratory syndrome virus *via* suppression of host genes *CD163*[J]. Veterinary Microbiology, 2021, 261: 109216.
[23] JIA XJ, BI YH, LI J, XIE Q, YANG HC, LIU WJ. Cellular microRNA miR-26a suppresses replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by activating innate antiviral immunity[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 10651.
[24] LI SH, GUO SY, LIU F, YAO Y, ZHU YQ, FENG WH. miR-451-targeted PSMB8 promotes PRRSV infection by degrading IRF3[J]. Journal of Virology, 2024, 98(9): e0078424.
[25] WANG D, CAO L, XU Z, FANG LR, ZHONG Y, CHEN QG, LUO R, CHEN HC, LI K, XIAO SB. miR-125b reduces porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by negatively regulating the NF-κB pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55838.
[26] ZHANG L, ZHANG L, PAN Y, GAO JX, XU YF, LI X,

TIAN ZJ, CHEN HY, WANG Y. Downregulation of miR-218 by porcine reproductive and respiratory syndrome virus facilitates viral replication *via* inhibition of type I interferon responses[J]. Journal of Biological Chemistry, 2021, 296: 100683.

[27] ZHANG J, LI FJ, SUN P, WANG J, LI K, ZHAO ZX, BAI XW, CAO YM, BAO HF, LI D, ZHANG J, LIU ZX, LU ZJ. Downregulation of miR-122 by porcine reproductive and respiratory syndrome virus promotes viral replication by targeting SOCS3[J]. Veterinary Microbiology, 2022, 275: 109595.

[28] ZHENG ZF, FU XL, LING X, SUN HH, LI Y, MA ZQ, WEI BJ, ZHENG HX, XIAO SQ. Host cells actively resist porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection *via* the IRF8-MicroRNA-10a-SRP14 regulatory pathway[J]. Journal of Virology, 2022, 96(7): e0000322.

[29] YAO Y, ZHANG X, LI SH, ZHU YQ, ZHENG XJ, LIU F, FENG WH. miR-142-3p suppresses porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection by directly targeting Rac1[J]. Veterinary Microbiology, 2022, 269: 109434.

[30] SHI XB, YANG YH, ZHANG XZ, CHANG XB, CHEN J, WANG C, WANG AP, WANG JH, QIN JR, YE XL, JIN W, ZHANG GP. miR-541-3p promoted porcine reproductive and respiratory syndrome virus 2 (PRRSV-2) replication by targeting interferon regulatory factor 7[J]. Viruses, 2022, 14(1): 126.

[31] LUO XG, XIE S, XU XS, ZHANG Y, HUANG Y, TAN DM, TAN Y. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection induces microRNA novel-216 production to facilitate viral-replication by targeting MAVS 3′UTR[J]. Veterinary Microbiology, 2024, 292: 110061.

[32] CHEN J, SHI XB, ZHANG XZ, WANG AP, WANG L, YANG YY, DENG RG, ZHANG GP. microRNA 373 facilitates the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by its negative regulation of type I interferon induction[J]. Journal of Virology, 2017, 91(3): e01311-16.

[33] ZHANG Q, HUANG C, YANG Q, GAO L, LIU HC, TANG J, FENG WH. microRNA-30c modulates type I IFN responses to facilitate porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection by targeting JAK1[J]. The Journal of Immunology, 2016, 196(5): 2272-2282.

[34] CHANG XB, SHI XB, ZHANG XZ, CHEN J, FAN XM, YANG YH, WANG L, WANG AP, DENG RG, ZHOU EM, ZHANG GP. miR-382-5p promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) replication by negatively regulating the induction of type I interferon[J]. The FASEB Journal, 2020, 34(3): 4497-4511.

[35] XIAO SQ, WANG X, NI HB, LI N, ZHANG AK, LIU HL, PU FX, XU LL, GAO JM, ZHAO Q, MU Y, WANG CB, SUN YN, DU TF, XU XG, ZHANG GP, HISCOX JA, GOODFELLOW IG, ZHOU EM. microRNA miR-24-3p promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication through suppression of heme oxygenase-1 expression[J]. Journal of Virology, 2015, 89(8): 4494-4503.

[36] XIAO SQ, DU TF, WANG X, NI HB, YAN YH, LI N, ZHANG C, ZHANG AK, GAO JM, LIU HL, PU FX, ZHANG GP, ZHOU EM. miR-22 promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by targeting the host factor HO-1[J]. Veterinary Microbiology, 2016, 192: 226-230.

[37] CHEN J, ZHAO SJ, CUI ZY, LI W, XU PL, LIU HM, MIAO XY, CHEN Y, HAN FF, ZHANG HY, XIA PG, ZHANG YN. microRNA-376b-3p promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by targeting viral restriction factor TRIM22[J]. Journal of Virology, 2022, 96(2): e0159721.

[38] TROBAUGH DW, KLIMSTRA WB. microRNA regulation of RNA virus replication and pathogenesis[J]. Trends in Molecular Medicine, 2017, 23(1): 80-93.

[39] SHI CX, LIU YL, DING YZ, ZHANG YG, ZHANG J. PRRSV receptors and their roles in virus infection[J]. Archives of Microbiology, 2015, 197(4): 503-512.

[40] 吴俊静, 乔木, 武华玉, 彭先文, 梅书棋. 调控CD163基因表达的miRNA鉴定及其在PRRSV感染中的作用分析[J]. 江苏农业科学, 2017, 45(13): 16-19.
WU JJ, QIAO M, WU HY, PENG XW, MEI SQ. Identification of miRNAs regulating CD163 gene expression and analysis of their role in PRRSV infection[J]. Jiangsu Agricultural Sciences, 2017, 45(13): 16-19 (in Chinese).

[41] YONEYAMA M, KIKUCHI M, NATSUKAWA T, SHINOBU N, IMAIZUMI T, MIYAGISHI M, TAIRA K, AKIRA S, FUJITA T. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses[J]. Nature Immunology, 2004, 5(7): 730-737.

[42] YONEYAMA M, KIKUCHI M, MATSUMOTO K, IMAIZUMI T, MIYAGISHI M, TAIRA K, FOY E, LOO YM, GALE M, AKIRA S, YONEHARA S, KATO A, FUJITA T. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity[J]. The Journal of Immunology, 2005, 175(5): 2851-2858.

[43] HU XY, LI J, FU MR, ZHAO X, WANG W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6: 402.

[44] XU YL, DING LG, ZHANG YY, REN SF, LI JD, LIU F, SUN WB, CHEN Z, YU J, WU JQ. Research progress on the pattern recognition receptors involved in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024, 14: 1428447.

[45] HONDA Y, ROGERS L, NAKATA K, ZHAO BY, PINE R, NAKAI Y, KUROSU K, ROM WN, WEIDEN M. Type I interferon induces inhibitory 16-kD CCAAT/

enhancer binding protein (C/EBP) beta, repressing the HIV-1 long terminal repeat in macrophages: pulmonary tuberculosis alters C/EBP expression, enhancing HIV-1 replication[J]. Journal of Experimental Medicine, 1998, 188(7): 1255-1265.

[46] WEIDEN M, TANAKA N, QIAO Y, ZHAO BY, HONDA Y, NAKATA K, CANOVA A, LEVY DE, ROM WN, PINE R. Differentiation of monocytes to macrophages switches the *Mycobacterium tuberculosis* effect on HIV-1 replication from stimulation to inhibition: modulation of interferon response and CCAAT/enhancer binding protein beta expression[J]. Journal of Immunology, 2000, 165(4): 2028-2039.

[47] HENDERSON AJ, ZOU X, CALAME KL. C/EBP proteins activate transcription from the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat in macrophages/monocytes[J]. Journal of Virology, 1995, 69(9): 5337-5344.

[48] POCKLEY AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response[J]. The Lancet, 2003, 362(9382): 469-476.

[49] GAO X, ZHOU J, KANG RM, LU HH, FENG S, PEI YW, LIU J, ZHANG ZD, ZHOU L. A novel L1C. 5 RFLP-1-4-4 recombinant porcine reproductive and respiratory syndrome virus between wild-type virus and a modified-live virus vaccine is highly pathogenic to piglets[J]. Frontiers in Veterinary Science, 2025, 12: 1627238.

[50] 康润敏, 姬高升, 周泷, 殷明郁, 曾凡亚, 王红宁. 荧光定量 RT-PCR 方法检测 HP-PRRSV JXA1 分离株在藏猪、藏梅猪和大约克夏猪体内的动态分布[J]. 畜牧与兽医, 2018, 50(3): 87-92.
KANG RM, JI GS, ZHOU L, YIN MY, ZENG FY, WANG HN. Dynamic distribution of HP-PRRSV JXA1 isolate in Tibetan, ZangMei black and Yorkshire pigs after infection tested by real-time quantitative PCR[J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2018, 50(3): 87-92 (in Chinese).