

DOI: 10.13376/j.cbls/2019149

文章编号: 1004-0374(2019)12-1207-07

· 评述与综述 ·

## miRNA跨物种调节的研究进展

张 璞, 陆余香, 李地艳\*

(四川农业大学畜禽品种资源发掘与利用省重点实验室, 四川 611130)

**摘 要:** miRNA (microRNA) 作为一种非编码 RNA, 在细胞增殖、分裂、凋亡以及免疫反应和肿瘤发生等多种生理过程中起着重要的调控作用。研究表明, 一些生物产生的部分 miRNA 不仅可以作用于自身, 也可以通过某些方式对其他物种基因起着一定的调控作用。该文将从寄生与共生关系中生物与宿主间 miRNA- 基因的互作调控, 以及植物 miRNA 的跨物种调节两个方面概述 miRNA 的跨物种调节, 并对目前研究中具有争议的地方及未来研究方向进行阐述。

**关键词:** miRNA; 基因表达调控; 跨物种调节

**中图分类号:** Q52; Q786 **文献标志码:** A

## Advances in the cross species regulation of miRNA

ZHANG Pu, LU Yu-Xiang, LI Di-Yan\*

(Provincial Key Laboratory for Farm Animal Genetic Resource Exploration and Innovation,  
Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China)

**Abstract:** As a kind of non-coding RNA, miRNA plays a key role in the regulation of miscellaneous biological processes, such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, immune response and tumorigenesis. Researches show that some kinds of miRNAs not only target their own genes, but also regulate other species' genes. In this review, we first described the interaction between parasites, mutualist and their hosts, summarized the cross species regulation of floristic miRNAs, and further elaborated on the current controversial areas of research and future research directions.

**Key words:** miRNA; regulation of gene expression; cross species regulation

miRNA 属于小的非编码 RNA (small non-coding RNA), 其长度约为 18~25 nt, 主要通过识别特定 mRNA 3' UTR 上的位点而发挥转录后调控作用<sup>[1]</sup>。miRNA 在多种生物学过程中起着重要的调控作用, 如机体生长发育、细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡、免疫反应、生殖系统发育、配子发生和器官发生等<sup>[2-5]</sup>。此外, 部分 miRNAs 在不同时期或不同生理状态下存在差异性表达, 正是这种表达差异使得这些小分子具有成为疾病检测生物标志物的潜力<sup>[6-9]</sup>, 并可能成为疾病治疗的潜在靶点<sup>[10-11]</sup>。

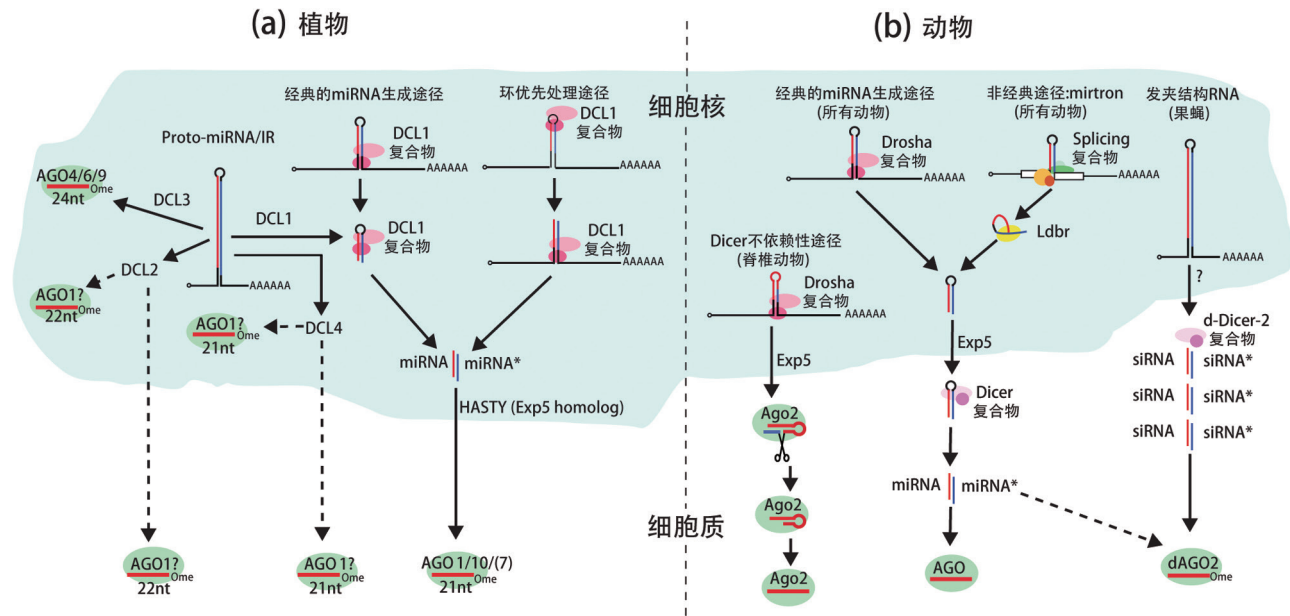
在动植物中, miRNA 的形成方式有所不同 (图 1)。动物 miRNA 形成时, 首先在细胞核中被剪切成 miRNA 前体, 然后在细胞质中被剪切为成熟 miRNA<sup>[12]</sup>。而大部分植物 miRNA 在细胞核中就已

加工成成熟体, 同时, 植物 miRNA 3' 末端会被 RNA 甲基转移酶 HEN1 增添甲基化修饰<sup>[13]</sup>, HEN1 的突变会使植物 miRNA 丢失甲基化修饰并导致其 3' 末端被增添一到数个尿苷化尾<sup>[14]</sup>。多种核苷酸转移酶具有给未甲基化的植物 miRNA 增添尿苷化尾的能力<sup>[15]</sup>, 并且 miRNA 尿苷化会导致植物 miRNA 的降解<sup>[16]</sup>。部分植物 miRNA 抗逆性 (耐酸性、高温耐性等) 要优于动物 miRNA<sup>[17-18]</sup>, 这可能与植物 miRNA 的甲基化保护有关。

收稿日期: 2019-08-02; 修回日期: 2019-09-30

基金项目: 四川省青年科技创新研究团队专项计划项目(2019JDTD0009)

\*通信作者: E-mail: diyanli@sicau.edu.cn



DCL: Dicer-like; AGO: Argonaute; nt: nucleotide; Exp5: Exportin5; IR: inverted repeat; siRNAs: small interfering RNAs  
图1 植物和动物小RNA主要生物学合成方式<sup>[12]</sup>

在自然界中,病毒、细菌、真菌、寄生虫等寄生或共生生物在动、植物体表或体内广泛存在,在与机体(如宿主动植物)的亲密接触中,机体与这些生物之间存在极其复杂的基因表达调控关系,这其中就不乏 miRNA 跨物种调节现象的存在。随着对 miRNA 研究的深入,研究者发现一些特定环境中的 miRNA 具有很强的稳定性。南京大学张辰宇教授实验室发现,在哺乳动物血清中可检测到 miRNA,这些 miRNA 的种类与表达丰度在生理状态相近的受试者的血清中相对稳定,并且它们比 18S rRNA、28S rRNA 等更耐 RNase A 处理<sup>[19]</sup>。随后,研究发现一些血清 miRNA 在病理状态下表达异常,可作为疾病诊断的生物标志物<sup>[7,20]</sup>。张辰宇实验室之后的研究证实,在这些血清循环 miRNA 中,部分是植物性来源的 miRNA,它们可能通过靶向动物体基因从而发挥跨物种调控作用<sup>[17]</sup>。目前,已有较多研究报道了 miRNA 跨物种调节的现象(表 1)<sup>[17-18,21-34]</sup>。

## 1 miRNA跨物种调节的研究

### 1.1 寄生和共生关系中的miRNA跨物种调节

2004年,Pfeffer等<sup>[35]</sup>发现了EBV病毒(Epstein-Barr virus)可以编码 miRNA,随后人们陆续在人疱疹病毒基因组中鉴定到上百种 miRNA。Pan等<sup>[27]</sup>通过对人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)

潜伏期及感染激活状态的研究发现, HCMV 表达的 miR-UL148D 可以通过靶向作用于宿主细胞即刻早期应答基因 5 (*immediate early response gene 5, IER5*), 继而调节细胞分裂周期蛋白 (cell division cycle 25B, CDC25B), 最终引起病毒即刻早期基因 (*Immediate early genes, IE*) 表达下降, 从而抑制病毒复制并进入和维持潜伏感染状态。Liu 等<sup>[30]</sup>发现卡波西肉瘤相关疱疹病毒编码的 miR-k9 通过靶向作用于被感染细胞的生长阻滞 DNA 损伤诱导基因 45β (*growth arrest DNA damage-inducible gene 45 beta, GADD45β*), 从而阻止被感染细胞凋亡并维持病毒感染状态。有较多的研究发现, 病毒的 miRNA 可调控宿主基因表达, 从而影响自身复制、改变自身感染状态、影响宿主免疫系统且可能限制宿主细胞凋亡<sup>[36-38]</sup>。

对寄生植物的研究也证实了 miRNA 跨物种调节现象的存在。Shahid 等<sup>[32]</sup>研究发现, 菟丝子 (*Cuscuta campestris*) 寄生于拟南芥 (*Arabidopsis thaliana*) 时, 在菟丝子吸器与拟南芥接触处存在一些特异表达的 miRNA, 其中部分与拟南芥基因组不匹配; 进一步实验证明, 这些 miRNA 来源于菟丝子, 它们靶向拟南芥基因, 这可能跟菟丝子适应寄生生活有关, 同时, 这些菟丝子 miRNA 靶向的拟南芥基因的同源基因在双子叶植物中广泛存在, 这或许是菟丝子可寄生于多种植物中的原因。

除此之外, 也有研究表明宿主细胞产生的

表1 miRNA跨物种调节的研究

miRNA来源	作用对象	靶向效果	参考文献
人巨细胞病毒	人体细胞	减弱自然杀伤细胞消灭病毒的能力	[21]
人体细胞	疟原虫	表现出镰刀状红细胞对疟疾的固有抗性, 抑制疟原虫生长	[22]
水稻	哺乳动物肝脏细胞	抑制肝细胞 <i>LDLRAP1</i> 基因表达, 影响血液胆固醇向肝脏转移	[17]
EBV病毒	BL2、BJAB等细胞系	靶向于 <i>MAP3K2</i> 基因, 调节病毒自身潜伏期感染状态	[23]
金银花	多种甲型流感病毒	影响病毒活力, 改善被感染动物存活状态	[18]
Huh-7、Huh-7.5细胞系	丙型肝炎病毒	促进病毒复制	[24]
人体细胞	肠病毒	抑制病毒复制	[25]
西兰花等植物	乳腺癌细胞	抑制乳腺癌细胞生长	[26]
人巨细胞病毒	人体细胞	抑制病毒自身复制, 调节其潜伏期感染状态	[27]
棉花等植物	大丽轮枝菌	减弱病原微生物毒力	[28]
小鼠肠上皮细胞、潘氏细胞等	肠道微生物	影响肠道菌群生长状态	[29]
卡波西肉瘤相关疱疹病毒	人体细胞	抑制受感染细胞凋亡	[30]
花粉蜜 (来源于植物)	蜜蜂幼虫	影响幼虫体型生长与卵巢发育	[31]
菟丝子	拟南芥等	与自身寄生生活相关	[32]
寄生蜂及其相关病毒	小菜蛾	抑制宿主生长	[33]
生姜	肠道微生物	间接影响结肠炎的发展	[34]

miRNA 可以靶向调控寄生生物的基因, 这种现象在高等植物抗病毒研究中尤为常见。人工小 RNA (artificial microRNA, amiRNA) 是指利用机体内源性 pre-miRNA, 更改其中 miRNA-miRNA\* 序列, 使得产生的成熟 miRNA 可以抑制特定靶基因的一种技术。amiRNA 常作为一种抗病毒策略运用在作物培育上, 被改造的作物产生特定 miRNA 靶向沉默病毒基因, 从而起到抗病毒作用<sup>[39-40]</sup>, 其本质是植物产生的 miRNA 靶向调控病毒基因。在棉花中也存在通过输出 miRNA 靶向作用于致病菌基因的机制<sup>[28]</sup>, 研究者在感染了棉花的大丽轮枝菌 (*Verticillium dahliae*) 中检测到大量不能比对到真菌基因组的小 RNA (small RNA, sRNA) 序列, 其中就包括棉花的 miRNA, 并且棉花 miR-166 与 miR-159 在大丽轮枝菌中的表达水平甚至比在棉花中还要高。这种 miRNA 反向输出现象同样存在于拟南芥中。miR-166 与 miR-159 分别靶向作用于大丽轮枝菌钙离子依赖性半胱氨酸蛋白酶基因 *Cpl-1* 和 C-15 羟化酶基因 *HiC-15*, 这两个基因对真菌微菌核的形成和菌丝生长至关重要, 其突变会导致真菌毒力减弱, 棉花或以输出 miRNA 沉默大丽轮枝菌致病基因从而抵抗病菌入侵。有研究发现, 在哺乳动物中也存在宿主 miRNA 靶向调节寄生生物基因的现象, miR-451 和 let-7i 在镰刀型贫血症患者的红细胞中高度富集, 这两个 miRNA 可以靶向沉默疟原虫 mRNA, 从而表现出镰刀状红细胞对疟疾的固有抗性<sup>[22]</sup>。同样的,

机体可以通过输出 miRNA 对肠道菌群产生极大影响, 宿主肠上皮细胞、潘氏细胞等可向肠道中分泌 miRNA, 这些 miRNA 可调节肠道微生物的生长, 从而影响肠道菌群结构<sup>[29]</sup>。

## 1.2 食源性植物miRNA的跨物种调节

2012年, 南京大学张辰宇教授实验室的研究表明, 部分植物 miRNA 相较于动物 miRNA 在哺乳动物的消化道中具有更强的稳定性, 它们可以在消化液中稳定存在, 并通过某种方式进入动物体循环系统。该实验室在人的血清中检测到多种植物 miRNA, 其中稻米 miR-168a 被发现可沉积在小鼠肝脏组织, 并对其低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1 (*Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1, LDLRAP1*) 基因存在靶向调控作用, 从而影响小鼠血液胆固醇向肝脏的转运<sup>[17]</sup>。研究发现, 不同种类的植物 miRNA 之间的稳定性也存在较大差异, 金银花经过水煮之后, 大部分的 miRNA 降解了, 但 miR-2911 仍然稳定且可被小鼠吸收进入循环系统, 最终在肺部沉积。miR-2911 可以靶向多种甲型流感病毒的基因, 抑制其复制, 具有抗病毒作用, 而金银花作为一味传统中药材, 外感风热常用之, 这或许是金银花具有抗病毒作用的原因之一<sup>[18]</sup>。有研究表明食源性植物 miRNA 在哺乳动物机体中起着一定的抗癌作用, 乳腺癌患者血清中的植物 miR-159 的相对丰度显著低于正常人, 进一步的研究发现 miR-159 可以通过靶向转录因子 7 (*transcription factor 7,*

*TCF7*) 抑制乳腺癌细胞生长, 在小鼠异种移植肿瘤模型中的实验也表明 miR-159 可以抑制肿瘤生长<sup>[26]</sup>。

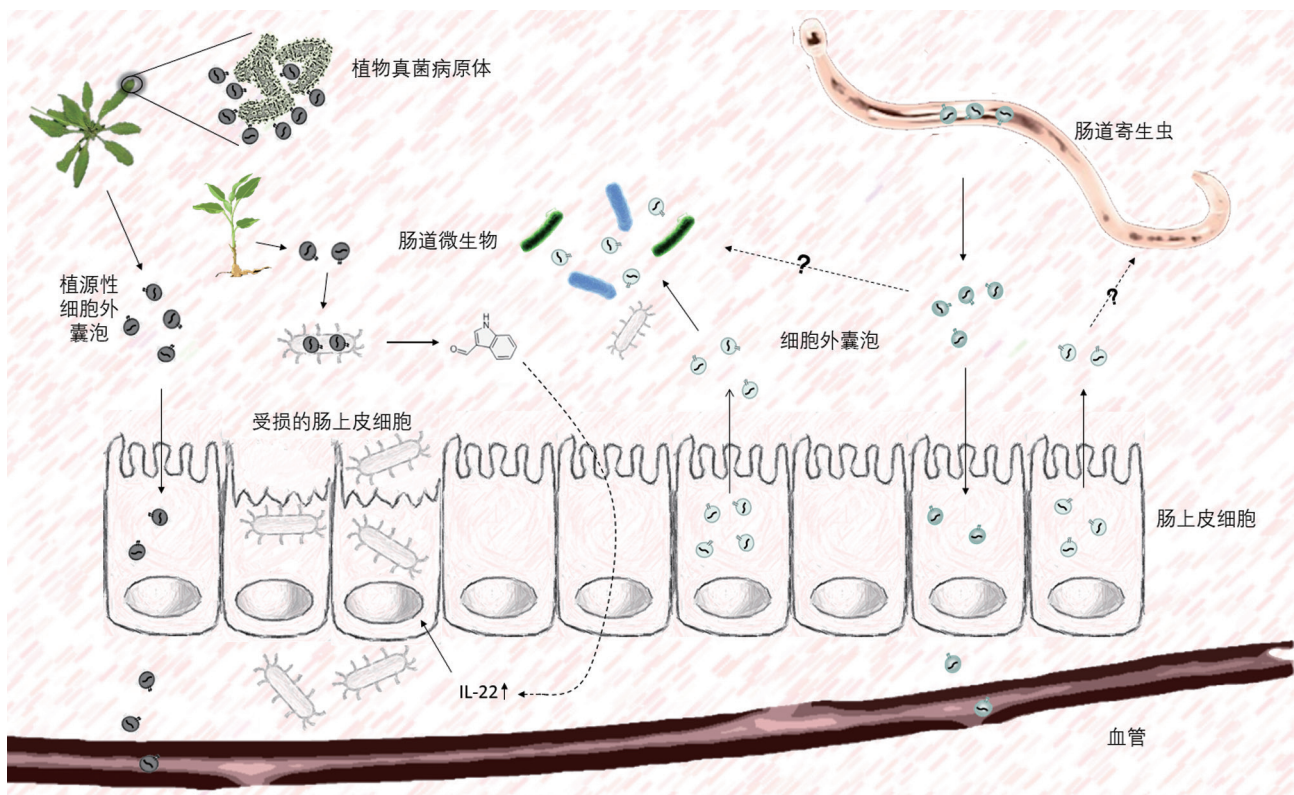
## 2 异源miRNA跨物种运输方式

寄生生物由于其寄生的生活方式, 可以在某个时期入侵宿主体, 并与宿主组织、细胞直接接触; 处于共生关系的微生物, 如一些肠道微生物, 在生活周期中也会与宿主组织、细胞直接接触; 植物 miRNA 通常是由于被摄食进入动物消化道而与动物体组织直接接触。在这样的接触过程中, miRNA 是如何分泌到外界并进入其他生物中的, 仍困扰着研究人员。

血清中的循环 miRNA 的研究在一定程度上提示着这些异源 miRNA 的运输方式。研究者发现, 尽管动物体血清中存在大量的核糖核酸酶, 但是其中仍存在 miRNA, 进一步研究表明这些 miRNA 包裹在一些脂质体中<sup>[41]</sup>, 这些脂质体可以随血液运输到身体各处。早期的研究发现, 肿瘤组织很容易产生这样的脂质体并可进入循环系统, 外周血脂质小泡中的 miRNA 表达图谱也与肿瘤组织 miRNA 表达图谱类似<sup>[42]</sup>。这些脂质体主要是细胞外囊泡

(extracellular vesicles), 包括外泌体 (exosome) 与细胞微泡 (microvesicle), 是纳米级的微分子, 其内部包含了 mRNA、miRNA 和蛋白质等信号分子, 因此细胞外囊泡在信号分子远距离运输中起着重要作用<sup>[43-44]</sup>。

除了动物组织外, 在植物<sup>[45-47]</sup>和微生物中<sup>[48-50]</sup>也检测到了细胞外囊泡的存在。有研究表明异源的信号分子, 如外源 miRNA (图 2) 可以借助细胞外囊泡进行跨界传递<sup>[34,51]</sup>。胃肠道线虫 (*Heligmosomoides polygyrus*) 分泌的细胞外囊泡含有 miRNA, 这些细胞外囊泡可被小鼠吸收并进入循环系统<sup>[52]</sup>。张辰宇实验室的研究提示了细胞微泡或许是植物 miRNA 进入哺乳动物体内到达组织的一个关键载体<sup>[17]</sup>。生姜中的类外泌体颗粒可以被肠道细菌吸收, 其中 miRNA 可靶向特定细菌基因并通过与宿主细胞互动, 影响结肠炎的发展<sup>[34]</sup>。不仅如此, 细胞外囊泡作为载体在机体的 sRNA 反向输出中也起着重要作用, 拟南芥细胞以细胞外囊泡为载体将 sRNA 运输到一些真菌病原体所在位置, 这些细胞外囊泡在感染部位累积并被真菌细胞吸收, 而其中 sRNA 可沉默真菌基因<sup>[53]</sup>。小鼠肠上皮细胞也可以向肠道分泌



图示非真实比例, 实线指直接影响, 虚线指间接影响, 问号指证据不足, 在细胞外囊泡中的小波浪号指 miRNA 分子

图2 细胞外囊泡在小RNA分子跨物种运输中的载体作用

细胞外囊泡, 通过其中的 miRNA 对肠道微生物的生长产生影响<sup>[29]</sup>。

### 3 其他植源性miRNA跨物种调节研究中的问题

植源性 miRNA 异位到动物体内并起调控作用的参考文献并不多, 相关研究的缺少使得植物 miRNA 的跨物种调节的真实性遭到了诸多研究者的质疑: 一方面研究者质疑这种现象的普遍性, 另一方面也是由于现有研究未探明异源 miRNA 具体的跨物种运输机制。一些研究者表示无法做出重复实验, 怀疑之前研究发现的动物体中的植源性 miRNA 可能是生物源污染或者测序错误导致, 也有研究者表示缺少植物 miRNA 可通过饮食被哺乳动物摄入的证据<sup>[54-58]</sup>。但同样也有实验者证实了植源性 miRNA 异位表达现象的存在: Liang 等<sup>[59]</sup>通过饲喂小鼠甘蓝 RNA 提取物, 在小鼠血清、粪便和部分器官组织中均检测到了不同浓度的甘蓝 miRNA; 志愿者在进食多种水果后, 部分水果 miRNA 在其血清中表达升高<sup>[60]</sup>。随着越来越多研究者的关注, 植源性 miRNA 跨物种调节的分子机理将得以阐明。

同时, 有研究者在进食过新鲜玉米和玉米粉的猪血清中检测到丰富的外源植物 miRNA, 但这些 miRNA 仅有很少一部分会沉积在组织中<sup>[61]</sup>。同样的, 通过给小鼠喂食甘蓝 RNA, 甘蓝 miR-172 可以在小鼠体内检测到, 但与摄入的量相比, 只有很少比例的 miR-172 沉积在小鼠组织中<sup>[59]</sup>。这些实验表明, 即便部分植源性 miRNA 可以跨物种运输, 并且这些异源 miRNA 对机体基因存在靶向作用, 但是由于这些异源 miRNA 进入动物体的含量及其在动物组织中的沉积率很低, 这种靶向调控作用可能并不足以对动物体产生严重影响。不过, 具体的外源性 miRNA 组织沉积机制和靶向效果仍需要更多的研究数据来揭露, 这也应成为以后研究的一个关注点。

### 4 结语与展望

自然界中的生物并非相互独立, 而是密切联系。miRNA 跨物种调节现象的发现及发展丰富了人们对自然界生物之间相互作用关系的认识。在人类的日常生活环境中充斥着各种各样的病原微生物, 部分病原微生物在入侵机体之后可以通过输出 miRNA 调节机体基因从而影响病原自身感染状态, 同时宿主的 miRNA 也可能靶向作用于病原体基因。这为人们提供了一个新的切入点去深入了解病原微生物

生理, 以及病原体与宿主之间的相互作用, 这些研究也必然会为抗病原入侵及相应的疾病治疗提供新思路、新方向。

食源性植物 miRNA 存在跨物种调节现象同样值得学者们深入研究与探索: 人类属于杂食动物, 日常生活中摄入植物性食物是必不可少的。近年来随着国民物质生活水平的提高, 大家开始追求健康的生活方式, 蔬菜、粗粮等也越来越受到关注, 生食或是简易烹饪蔬菜的吃法也越来越流行。而对其他杂食性或是植食性动物而言, 由于缺少烹饪手段, 动物通常是吃生食, 这些动物更容易接触并吸收到异源的植物 miRNA。因此, 深入研究异源植物 miRNA 的跨物种调节现象对理解这些植源性食物给动物体造成的影响, 以及对人类健康生活的要求都是具有重要意义的。

除此之外, miRNA 的跨物种运输机制也有待更多研究以揭示。在动物皮肤、肠道、生殖道等部位充斥着大量的真菌和细菌微生物<sup>[62-63]</sup>。有研究表明, 在真菌与宿主的相互作用中存在广泛的 sRNA 跨界调控现象<sup>[64]</sup>。同时, sRNA 的跨物种调节现象在植物抗病原微生物研究中有被报道<sup>[65-67]</sup>。研究指出, 细胞外囊泡可能是这些 sRNA 实现跨界调控的关键介质, 这也侧面印证了 miRNA 利用细胞外囊泡实现跨界运输的可能。但是这其中仍有许多疑问有待解答, 如在植物中产生的细胞外囊泡中包裹的信号分子是复杂多样的, 但是进入动物血液及沉积在动物组织中的植源性 miRNA 种类并不丰富, 在这其中或许还存在一定的选择机制有待进一步研究揭示。

miRNA 跨物种调节现象广泛存在于自然界中, 全面研究 miRNA 跨物种调节机制, 深入探索异源 miRNA 对机体带来的影响, 必然会为部分植物病害与动物疾病的治疗提供新方向, 同时也为创建国民健康生活环境提供支持。

### [参 考 文 献]

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136: 215-33
- [2] Mansfield JH, Harfe BD, Nissen R, et al. MicroRNA-responsive 'sensor' transgenes uncover Hox-like and other developmentally regulated patterns of vertebrate microRNA expression. *Nat Genet*, 2004, 36: 1079-83
- [3] Niu Z, Goodyear SM, Rao S, et al. MicroRNA-21 regulates the self-renewal of mouse spermatogonial stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 12740-5
- [4] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide

- let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2000, 403: 901-6
- [5] Han H, Peng J, Hong Y, et al. MicroRNA expression profile in different tissues of BALB/c mice in the early phase of *Schistosoma japonicum* infection. *Mol Biochem Parasitol*, 2013, 188: 1-9
- [6] Wang C, Ding M, Xia M, et al. A five-miRNA panel identified from a multicentric case-control study serves as a novel diagnostic tool for ethnically diverse non-small-cell lung cancer patients. *Ebiomedicine*, 2015, 2: 1377-85
- [7] Armand-Labité V, Pradines A. Circulating cell-free microRNAs as clinical cancer biomarkers. *Biomol Concepts*, 2017, 8: 61-81
- [8] Toiyama Y, Tanaka K, Inoue Y, et al. Circulating cell-free microRNAs as biomarkers for colorectal cancer. *Surg Today*, 2016, 46: 13-24
- [9] Batistela MS, Josviak ND, Sulzbach CD, et al. An overview of circulating cell-free microRNAs as putative biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Int J Neurosci*, 2017, 127: 547-58
- [10] Jiang X, Hu C, Arnovitz S, et al. miR-22 has a potent anti-tumour role with therapeutic potential in acute myeloid leukaemia. *Nat Commun*, 2016, 7: 11452
- [11] Zhang X, Li Y, Chen YE, et al. Cell-free 3D scaffold with two-stage delivery of miRNA-26a to regenerate critical-sized bone defects. *Nat Commun*, 2016, 7: 10376
- [12] Axtell MJ, Westholm JO, Lai EC. Vive la difference: biogenesis and evolution of microRNAs in plants and animals. *Genome Biol*, 2011, 12: 221
- [13] Yu B, Yang Z, Li J, et al. Methylation as a crucial step in plant microRNA biogenesis. *Science*, 2005, 307: 932-5
- [14] Li J, Yang Z, Yu B, et al. Methylation protects miRNAs and siRNAs from a 3'-end uridylation activity in *Arabidopsis*. *Curr Biol*, 2005, 15: 1501-7
- [15] Tu B, Liu L, Xu C, et al. Distinct and cooperative activities of HESO1 and URT1 nucleotidyl transferases in microRNA turnover in *Arabidopsis*. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005119
- [16] Zhao Y, Yu Y, Zhai J, et al. The *Arabidopsis* nucleotidyl transferase HESO1 uridylylates unmethylated small RNAs to trigger their degradation. *Curr Biol*, 2012, 22: 689-94
- [17] Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res*, 2012, 22: 107-26
- [18] Zhou Z, Li X, Liu J, et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses. *Cell Res*, 2015, 25: 39-49
- [19] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008, 18: 997-1006
- [20] Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2008, 141: 672-5
- [21] Stern-Ginossar N, Elefant N, Zimmermann A, et al. Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science*, 2007, 317: 376-81
- [22] LaMonte G, Philip N, Reardon J, et al. Translocation of sickle cell erythrocyte microRNAs into *Plasmodium falciparum* inhibits parasite translation and contributes to malaria resistance. *Cell Host Microbe*, 2012, 12: 187-99
- [23] Qiu J, Thorley-Lawson DA. EBV microRNA BART 18-5p targets MAP3K2 to facilitate persistence *in vivo* by inhibiting viral replication in B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11157-62
- [24] Masaki T, Arend KC, Li Y, et al. miR-122 stimulates hepatitis C virus RNA synthesis by altering the balance of viral RNAs engaged in replication versus translation. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 217-28
- [25] Ho BC, Yang PC, Yu SL. MicroRNA and pathogenesis of enterovirus infection. *Viruses*, 2016, 8: 11
- [26] Chin AR, Fong MY, Somlo G, et al. Cross-kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR159. *Cell Res*, 2016, 26: 217-28
- [27] Pan C, Zhu D, Wang Y, et al. Human cytomegalovirus miR-UL148D facilitates latent viral infection by targeting host cell immediate early response gene 5. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1006007
- [28] Zhang T, Zhao YL, Zhao JH, et al. Cotton plants export microRNAs to inhibit virulence gene expression in a fungal pathogen. *Nat Plants*, 2016, 2: 16153
- [29] Liu S, da Cunha AP, Rezende RM, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 32-43
- [30] Liu X, Happel C, Ziegelbauer JM. Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus microRNAs target GADD45B to protect infected cells from cell cycle arrest and apoptosis. *J Virol*, 2017, 91: e02045-16
- [31] Zhu K, Liu M, Fu Z, et al. Plant microRNAs in larval food regulate honeybee caste development. *PLoS Genetics*, 2017, 13: e1006946
- [32] Shahid S, Kim G, Johnson NR, et al. MicroRNAs from the parasitic plant *Cuscuta campestris* target host messenger RNAs. *Nature*, 2018, 553: 82-5
- [33] Wang ZZ, Ye XQ, Shi M, et al. Parasitic insect-derived miRNAs modulate host development. *Nat Commun*, 2018, 9: 2205
- [34] Teng Y, Ren Y, Sayed M, et al. Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota. *Cell Host Microbe*, 2018, 24: 637-52.e8
- [35] Pfeffer S, Zavolan M, Grässer FA, et al. Identification of virus-encoded microRNAs. *Science*, 2004, 5671: 734-6
- [36] Boss IW, Plaisance KB, Renne R. Role of virus-encoded microRNAs in herpesvirus biology. *Trends Microbiol*, 2009, 17: 544-53
- [37] Hook L, Hancock M, Landais I, et al. Cytomegalovirus microRNAs. *Curr Opin Virol*, 2014, 7: 40-46
- [38] Skalsky RL, Cullen BR. Viruses, microRNAs, and host interactions. *Annu Rev Microbiol*, 2010, 64: 123-41
- [39] Ali I, Amin I, Briddon RW, et al. Artificial microRNA-mediated resistance against the monopartite begomovirus Cotton leaf curl Burewala virus. *Virol J*, 2013, 10: 231
- [40] Fahim M, Millar AA, Wood CC, et al. Resistance to

- Wheat streak mosaic virus generated by expression of an artificial polycistronic microRNA in wheat. *Plant Biotechnol J*, 2012, 10: 150-63
- [41] Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One*, 2010, 5: e3694
- [42] Rabinowits G, Gercel-Taylor C, Day JM, et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10: 42-6
- [43] De LL, D'Arena G, Simeon V, et al. Characterization and prognostic relevance of circulating microvesicles in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2016, 58: 1424-32
- [44] Skog J, Würdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 1470-6
- [45] Rome S. Biological properties of plant-derived extracellular vesicles. *Food Funct*, 2019, 10: 529-38
- [46] Baldrich P, Rutter BD, Karimi HZ, et al. Plant extracellular vesicles contain diverse small RNA species and are enriched in 10- to 17-nucleotide "tiny" RNAs. *Plant Cell*, 2019, 31: 315-24
- [47] Rutter BD, Innes RW. Extracellular vesicles isolated from the leaf apoplast carry stress-response proteins. *Plant Physiol*, 2017, 173: 728-41
- [48] Macdonald IA, Kuehn MJ. Stress-induced outer membrane vesicle production by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*, 2013, 195: 2971-81
- [49] Schertzer JW, Whiteley M. Bacterial outer membrane vesicles in trafficking, communication and the host-pathogen interaction. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2013, 23: 118-30
- [50] Vargas G, Rocha JD, Oliveira DL, et al. Compositional and immunobiological analyses of extracellular vesicles released by *Candida albicans*. *Cell Microbiol*, 2015, 17: 389-407
- [51] Koeppen K, Hampton TH, Jarek M, et al. A novel mechanism of host-pathogen interaction through sRNA in bacterial outer membrane vesicles. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005672
- [52] Buck AH, Coakley G, Simbari F, et al. Exosomes secreted by nematode parasites transfer small RNAs to mammalian cells and modulate innate immunity. *Nat Commun*, 2014, 5: 5488
- [53] Cai Q, Qiao L, Wang M, et al. Plants send small RNAs in extracellular vesicles to fungal pathogen to silence virulence genes. *Science*, 2018, 360: 1126-9
- [54] Zhang Y, Wiggins BE, Lawrence C, et al. Analysis of plant-derived miRNAs in animal small RNA datasets. *BMC Genomics*, 2012, 13: 381
- [55] Dickinson B, Zhang Y, Petrick JS, et al. Lack of detectable oral bioavailability of plant microRNAs after feeding in mice. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 965-7
- [56] Snow JW, Hale AE, Isaacs SK, et al. Ineffective delivery of diet-derived microRNAs to recipient animal organisms. *RNA Biol*, 2013, 10: 1107-16
- [57] Tosar JP, Rovira C, Naya H, et al. Mining of public sequencing databases supports a non-dietary origin for putative foreign miRNAs: underestimated effects of contamination in NGS. *RNA*, 2014, 20: 754-7
- [58] Witwer KW, McAlexander MA, Queen SE, et al. Real-time quantitative PCR and droplet digital PCR for plant miRNAs in mammalian blood provide little evidence for general uptake of dietary miRNAs: limited evidence for general uptake of dietary plant xenomiRs. *RNA Biol*, 2013, 10: 1080-6
- [59] Liang G, Zhu Y, Sun B, et al. Assessing the survival of exogenous plant microRNA in mice. *Food Sci Nutr*, 2014, 2: 380-8
- [60] Liang H, Zhang S, Fu Z, et al. Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma. *J Nutr Biochem*, 2015, 26: 505-12
- [61] 母志平. 猪体内实物源性植物miRNA的鉴定[D]. 雅安: 四川农业大学, 2013
- [62] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*, 2007, 449: 804-10
- [63] Reid G, Brigidi P, Burton JP, et al. Microbes central to human reproduction. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 73: 1-11
- [64] Hua CL, Zhao JH, Guo HS. Trans-kingdom RNA silencing in plant-fungal pathogen interactions. *Mol Plant*, 2018, 11: 235-44
- [65] Wang M, Weiberg A, Lin FM, et al. Bidirectional cross-kingdom RNAi and fungal uptake of external RNAs confer plant protection. *Nat Plants*, 2016, 2: 16151
- [66] Wang M, Weiberg A, Dellota E Jr, et al. Botrytis small RNA Bc-siR37 suppresses plant defense genes by cross-kingdom RNAi. *RNA Biol*, 2017, 14: 421-8
- [67] Weiberg A, Jin H. Small RNAs--the secret agents in the plant-pathogen interactions. *Curr Opin Plant Biol*, 2015, 26: 87-94