

## · 综述 ·

## 微小 RNA 对肿瘤血管生成的调控作用及其靶向治疗

杨婧研 综述 魏文斌 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与眼视光学重点实验室  
眼内肿瘤诊治研究北京市重点实验室 100730

通信作者：魏文斌，Email:weiwenbin@163.com

**【摘要】** 血管生成是由多种因子参与调控的复杂过程，在肿瘤生长和转移中起着重要的作用。在所有血管生成因子中，血管内皮生长因子(VEGF)起主要作用，并逐渐成为肿瘤靶向治疗中的研究热点。微小 RNA(miRNA)是一类小型非编码 RNA，其通过转录后调节在血管生成及肿瘤生长和转移中起着至关重要的作用，它们可以作用于 VEGF 等多个信号通路，从而促进或抑制肿瘤血管生成。葡萄膜黑色素瘤(UM)是成年人发生率最高的原发性眼内恶性肿瘤，严重威胁患者的视力、眼球乃至生命。由于多种 UM 细胞系均可表达 VEGF，血管生成在 UM 肿瘤生长、侵袭和转移中起着重要的作用。目前 UM 的治疗方法十分有限，了解肿瘤血管生成的调控机制对靶向治疗至关重要。本文就 miRNA 在 UM 及其他肿瘤血管生成中的主要调控机制及其作用靶点，以及 miRNA 在体内肿瘤血管生成治疗干预措施中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 微小 RNA；肿瘤血管生成；葡萄膜黑色素瘤；血管内皮生长因子

**基金项目：**国家自然科学基金项目(81570891)；北京市自然科学基金项目(7151003)；北京市医院管理局“登峰”人才培养计划项目(DFL20150201)；北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2014-2-003)；首都卫生发展科研专项项目(首发 2016-1-2051)；北京市医院管理局临床医学发展专项经费(扬帆计划)项目(ZYLYX201307)；北京市科学技术委员会科技计划项目(Z181100001818003、Z151100001615052)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.018

### MicroRNA in tumor angiogenesis and target therapy

Yang Jingyan, Wei Wenbin

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Beijing Ophthalmology and Visual Science Key Laboratory, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Intraocular Tumor Diagnosis and Treatment, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Wei Wenbin, Email: weiwenbin@163.com

**[Abstract]** Angiogenesis is a complex process and plays an important role in tumor growth and metastasis. Among the factors of angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF) is most widely studied factor in the regulation of tumor angiogenesis. MicroRNAs (miRNAs) are a class of small non-coding RNAs that play a vital role in tumor angiogenesis and metastasis through post-transcriptional regulation. They can function in diverse biological processes via regulating multiple pathways, such as VEGF, to promote or inhibit tumor angiogenesis. Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignant tumor. It seriously threatens vision, eyeballs and even life of patient. Since angiogenesis plays an important role in UM tumor growth, invasion and metastasis, understanding the regulation of tumor angiogenesis has become important for tumor therapy. In this review, we summarized the regulatory role of miRNAs and their targets in tumor angiogenesis and discussed the potential therapeutic interventions of miRNAs for tumor angiogenesis, including nanoparticles and cell-derived membrane vesicles.

**[Key words]** MicroRNAs; Tumor angiogenesis; Uveal melanoma; Vascular endothelial growth factor

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81570891); Beijing Natural Science Foundation (7151003); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20150201); Advanced Health Care Professionals Development Project of Beijing Municipal Health Bureau (2014-2-003); The Capital Health Research and Development of Special (2016-1-2051); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding (ZYLYX201307); Science & Technology Project of Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z181100001818003, Z151100001615052)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.018

新生血管生成对肿瘤的发生和发展至关重要,已成为肿瘤治疗的主要干预靶点<sup>[1]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是主要的血管生成因子,其通过与血管内皮细胞上特异的VEGF受体结合,促进内皮细胞增生,提高血管通透性,促使肿瘤血管生成<sup>[2]</sup>。微小RNA(micro RNA, miRNA)是一类小型非编码RNA,通过作用在mRNA的3'非翻译区(untranslated regions, UTR)来抑制蛋白质的翻译或促进mRNA的降解,从而抑制基因的表达<sup>[3]</sup>。多项研究报道了miRNA在肿瘤的多种生物过程中发挥关键作用,包括肿瘤细胞的增生、转移、血管生成和肿瘤耐药性<sup>[4]</sup>。研究表明,肿瘤细胞中的miRNA可以通过调节促血管生成因子或抗血管生成因子的表达来调节非细胞自主调节内皮细胞的增生和迁移<sup>[5]</sup>。葡萄膜黑色素瘤(veal melanoma, UM)是一种成年人多见的原发性眼内恶性肿瘤,严重威胁患者的视力、眼球,甚至生命。由于多种UM细胞系均可表达VEGF,因此血管生成在UM肿瘤生长和转移中起着重要的作用<sup>[6]</sup>。随着纳米粒子等技术的发展,miRNA可以作为靶向干预肿瘤血管生成的新型治疗手段。本文就miRNA在肿瘤血管生成中的调控作用及其靶向治疗研究进展进行综述。

## 1 miRNA对UM血管生成的调控机制

### 1.1 miRNA直接作用于VEGF信号通路

VEGF由VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)组成<sup>[7]</sup>。所有VEGF-A均可结合VEGF受体-1(VEGF receptor-1, VEGFR-1)和VEGFR-2。尽管VEGF与VEGFR-1结合的亲和力比VEGFR-2高约10倍,但VEGFR-2介导内皮细胞中的VEGF信号传导是触发血管生成的主要方式<sup>[8]</sup>。VEGF-B特异性调节心肌组织的血管生成<sup>[9]</sup>;VEGF-C通过与VEGFR-2和/或VEGFR-3结合来增强淋巴管内皮细胞和血管内皮细胞的增生和迁移,从而诱导淋巴管生成或血管生成<sup>[10]</sup>。因此,VEGF-A在肿瘤血管生成的调节中为主要研究热点。雷珠单抗(ranibizumab)是一种人源性VEGF亚型单克隆抗体片段的重组体,能非特异性结合多个具有生物学活性的VEGF-A异构体,抑制其与同源受体结合。雷珠单抗可显著降低原发性和转移性UM细胞系中VEGF-A的表达水平和血管生成潜力,并有较为持久和强效的抑制细胞增生能力<sup>[11]</sup>。许多miRNA已被证实参与了VEGF的表达。Li等<sup>[12]</sup>研究发现,UM组织中miR-145-5p的表达显著降低;其过表达可以降低胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)以及VEGF的生成,从而抑制肿瘤的增生、血管生成和肝转移。此外,有研究表明miR-93、miR-126、miR-134、miR-140、miR-190、miR-200、miR-203和miR-503可直接靶向VEGF-A的3'-UTR区域,这些miRNA通常在恶性肿瘤中表达下调<sup>[13-20]</sup>。

### 1.2 miRNA对受体酪氨酸激酶信号通路的调控作用

受体酪氨酸激酶可以通过与生长因子配体结合来激活AKT/ERK信号通路,从而启动血管生成<sup>[21-22]</sup>,其信号级联包括PI3K-Akt-mTOR和PLCγ-PKC-RAF激酶-EKR途径。miR-126是一种内皮细胞限制性miRNA,通过抑制Spred-1和

PIK3R2的表达可增强VEGF和FGF的促血管生成作用<sup>[23]</sup>。与正常组织相比,UM组织中的miR-224-5p表达水平较低,而PIK3R3和Akt3的表达水平较高。miR-224-5p的上调显著抑制了UM细胞的增生、侵袭和迁移能力,并降低了PIK3R3和Akt3的表达水平<sup>[24]</sup>。另一项研究表明,miR-29b可以通过作用于Akt3抑制血管生成,在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中,miR-29b可以减少内皮细胞的增生、迁移和血管的形成<sup>[25]</sup>。此外,在UM细胞中,miR-454的过表达可以直接靶向作用于PTEN基因的3'-UTR,上调Akt蛋白的表达水平,从而显著促进UM细胞的增生和侵袭能力<sup>[26]</sup>。

### 1.3 miRNA对受体酪氨酸激酶信号通路的调控作用

核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)是一种转录因子,在细胞增生、凋亡、分化以及肿瘤血管生成和转移中起重要作用。UM的侵袭和转移与NF-κB密切相关。在UM细胞中,miR-9可以直接靶向作用于NF-κB基因的3'-UTR,miR-9的过表达使得NF-κB下游通路MMP-2、MMP-9和VEGFA的表达降低,从而高度抑制UM细胞的迁移、侵袭和血管生成<sup>[27]</sup>。此外,研究表明,MMP-2或MMP-9的过表达与UM的血管生成和肿瘤转移相关。与正常葡萄膜黑素细胞相比,UM组织和C918细胞中MMP-2和MMP-9的表达均显著增加。在UM C918细胞系中,miR-296-3p通过部分靶向作用于MMP-2和MMP-9来抑制UM的血管生成和迁移<sup>[28-29]</sup>。

## 2 miRNA在其他肿瘤血管生成中的调控机制

### 2.1 miRNA作用于低氧诱导因子

低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是低氧诱导结合蛋白,由α亚基和β亚基构成。HIF-1α是一种关键的转录因子,通过诱导VEGF、白细胞介素-8和碱性成纤维细胞生长因子的表达来调节血管生成。HIF的表达对于肿瘤的血管形成至关重要。过表达的miR-519c可以导致HIF-1α蛋白水平显著降低并减少HUVECs管腔样结构的形成,从而抑制HIF-1α介导的血管生成作用<sup>[30]</sup>。与正常结肠组织相比,miR-22在人结肠癌中呈低表达。过表达的miR-22可以通过抑制HIF-1α的表达来降低缺氧期间VEGF的产生,从而起到抗VEGF的作用<sup>[31]</sup>。Zhang等<sup>[32]</sup>研究表明,miR-145可以直接靶向作用于HIF-2α,从而抑制神经母细胞瘤的血管生成和转移。此外,miR-145还可通过抑制Ets-1转录因子来负向调节胃癌血管生成和转移<sup>[33]</sup>。

### 2.2 miRNA作用于活性氧簇

VEGF或缺血缺氧可以激活NADPH氧化酶从而诱导活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生。ROS与miRNA之间的相互作用可能是血管生成的关键因素。Pathi等<sup>[34]</sup>研究表明,结肠癌细胞中ROS增加可以抑制miR-27a的表达。miR-27a的下调可以诱导特异性蛋白Sp抑制因子ZBTB10的表达,进而抑制Sp和Sp调节的基因产物的表达。此外,在VEGF高表达的乳腺癌细胞(breast cancer stem like cells, BCSCs)中miR-27a表达显著增加;miR-27a的高表达可以抑制BCSCs中ZBTB10的生成,从而促进血管生成和肿瘤转移<sup>[35]</sup>。miR-210

是一种线粒体 miRNA，在线粒体代谢中发挥关键作用，可调节 ROS 的产生<sup>[36]</sup>。在低氧诱导的肝细胞癌细胞系中，miR-210 可直接靶向作用于液泡膜蛋白 1，从而介导由血管生成导致的癌细胞迁移和侵袭。同时，癌细胞释放的外泌体可将 miR-210 转运到内皮细胞中，从而诱导血管生成<sup>[37]</sup>。

### 2.3 miRNA 作用于细胞外囊泡

细胞外囊泡是指从细胞膜上脱落或者由细胞分泌的双层膜结构囊泡状小体，主要由微囊泡和外泌体组成。癌细胞衍生的细胞外囊泡可以诱导血管生成<sup>[38]</sup>。Hsu 等<sup>[39]</sup>研究发现，缺氧可引起肺癌细胞中含 miR-23a 外泌体的分泌。这些外泌体可被内皮细胞捕获并内化，导致 miR-23a 在内皮细胞中累积。外泌体 miR-23a 通过与脯氨酰羟化酶 (prolyl-hydroxylase, PHD) 的 3'-UTR 结合可直接抑制 PHD1 和 PHD2 蛋白的表达。PHD 减少使 HIF-1α 在内皮细胞中不断累积。升高的 HIF-1α 通过诱导 VEGF 和血小板衍生生长因子-β 的表达，促进内皮细胞的增生和迁移。缺氧是多发性骨髓瘤微环境中的重要因素，并且与转移相关。在抗缺氧的多发性骨髓瘤细胞中，miR-135b 可以包装到外泌体中并转运至内皮细胞<sup>[40]</sup>。外泌体 miR-135b 通过抑制 HIF-1 的表达来增强 HIF-1α 的转录活性。HIF-1 为与 HIF-1α 结合的天冬酰胺酰羟化酶，由于 HIF-1α 的活性过度增强，从而导致肿瘤组织中异常血管的生成。

## 3 miRNA 在抗肿瘤血管生成靶向治疗中的应用

### 3.1 基于纳米颗粒传输系统的 miRNA 靶向治疗

miRNA 在肿瘤血管生成中起着重要的调控作用，基于 miRNA 的靶向治疗具有重要的临床意义。然而，由于 miRNA 具有亲水性，不能通过细胞膜，并且易被血清中的核糖核酸酶降解，因此必须应用特殊的运输系统将 miRNA 的抑制剂或激动剂递送到肿瘤细胞或内皮细胞中<sup>[41]</sup>。纳米粒子运输系统包括病毒和非病毒传输系统，可避免 miRNA 被血清中的核糖核酸酶降解。与病毒传输相比，非病毒传输方法的优点是可以避免产生毒性免疫应答。非病毒传输系统主要应用脂质体、脂质复合物和聚合物作为 miRNA 载体<sup>[42]</sup>。Muramatsu 等<sup>[43]</sup>使用由阳离子聚合物聚乙烯亚胺组成的非病毒载体将 miR-125b 直接注射到皮下肿瘤中，结果提示 miR-125b 通过靶向作用于血管内皮-钙黏蛋白来诱导非功能性血管的形成，从而抑制体内肿瘤生长。最新的一项研究评估了携带 miR-29b 的黏蛋白 1-受体杂合纳米颗粒在肺癌 SCID 小鼠中的治疗效果，结果表明该纳米颗粒增强了 miRNA-29b 向肿瘤细胞和组织的选择性递送，抑制了肿瘤增生<sup>[44]</sup>。多项研究报道，使用 cRGD 修饰的纳米粒子将 miR-296、miRNA-132 或 miR-7 抑制剂递送至小鼠体内可显著减少血管的生成<sup>[45-46]</sup>，这为进一步进行基于 miRNA 抗肿瘤靶向治疗提供了实验基础。

### 3.2 基于细胞衍生质膜囊泡传输系统的 miRNA 靶向治疗

细胞衍生质膜囊泡 (cell-derived membrane vesicles, CMVs) 是一种可以由多种细胞主动分泌的小的膜性结构，包括外泌体和微囊泡。CMVs 可以携带多种生物活性物质，如蛋白质、mRNA 及 miRNA 等，可以作为细胞之间信息传递及信号传导

的一种新途径。Zhang 等<sup>[47]</sup>研究表明，来源于 HEK293T 细胞的 CMVs 可以将 miR-29a/c 稳定地传递到小鼠胃癌细胞中，通过直接靶向作用于 VEGF 发挥抗血管生成作用，装载有 miR-29a/c 的 CMVs 可显著降低小鼠体内脉管系统和肿瘤的生长速率。Liu 等<sup>[48]</sup>将载有 miR-150 抑制剂的 CMVs 传递到已接种肉瘤细胞的小鼠体内，下调了 VEGF 水平，从而抑制了小鼠体内的血管生成和肿瘤生长，提示基于 CMVs 传输系统的 miRNA 可以作为靶向抑制肿瘤血管生成治疗的新策略。

## 4 小结

miRNA 对于肿瘤血管生成起着重要的调控作用，其通过作用于不同信号通路来促进或者抑制 VEGF 的表达，从而调控肿瘤的生长和转移。UM 的抗血管生成靶向治疗取得了一些进展，然而传统的抗血管生成治疗方式并不能达到满意的治疗效果。因此，新的药物传递系统的出现将会使靶向抗血管生成治疗策略成为未来的研究热点。此外，关于 miRNA 在 UM 血管生成及肿瘤转移中的作用机制仍有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Herbert SP, Stainier DY. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(9): 551–564. DOI: 10.1038/nrm3176.
- [2] Wahl ML, Moser TL, Pizzo SV. Angiostatin and anti-angiogenic therapy in human disease [J]. Recent Prog Horm Res, 2004, 59: 73–104.
- [3] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2): 215–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
- [4] Wang W, Zhang E, Lin C. MicroRNAs in tumor angiogenesis [J]. Life Sci, 2015, 136: 28–35. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.025.
- [5] Goradel NH, Mohammadi N, Hagh-Aminjan H, et al. Regulation of tumor angiogenesis by microRNAs: State of the art [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1099–1110. DOI: 10.1002/jcp.27051.
- [6] el Filali M, Missotten GSOA, Maat W, et al. Regulation of VEGF-A in uveal melanoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(5): 2329–2337. DOI: 10.1167/iovs.09-4739.
- [7] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nat Med, 2003, 9(6): 669–676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
- [8] Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth [J]. Eur Cytokine Netw, 2009, 20(4): 158–163. DOI: 10.1684/ecn.2009.0170.
- [9] Claesson-Welsh L. VEGF-B taken to our hearts: specific effect of VEGF-B in myocardial ischemia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(9): 1575–1576. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.170878.
- [10] Ishii M, Takahashi M, Murakami J, et al. Vascular endothelial growth factor-C promotes human mesenchymal stem cell migration via an ERK- and FAK-dependent mechanism [J]. Mol Cell Biochem, 2019, 455(1–2): 185–193. DOI: 10.1007/s11010-018-3481-y.
- [11] Tura A, Pawlik VE, Rudolf M, et al. Uptake of ranibizumab but not bevacizumab into uveal melanoma cells correlates with a sustained decline in VEGF-A levels and metastatic activities [J/OL]. Cancers (Basel), 2019, 11(6): pii: E868 [2019-01-22]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31234419. DOI: 10.3390/cancers11060868.
- [12] Li Y, Huang Q, Shi X, et al. MicroRNA 145 may play an important role in uveal melanoma cell growth by potentially targeting insulin receptor substrate-1 [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(8): 1410–1416.
- [13] Li F, Liang X, Chen Y, et al. Role of microRNA-93 in regulation of angiogenesis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(11): 10609–10613. DOI: 10.1007/s13277-014-2605-6.

- [14] Sasahira T, Kurihara M, Bhawal UK, et al. Downregulation of miR-126 induces angiogenesis and lymphangiogenesis by activation of VEGF-A in oral cancer [J]. Br J Cancer, 2012, 107(4): 700–706. DOI: 10.1038/bjc.2012.330.
- [15] Zhang L, Lv Z, Xu J, et al. MicroRNA-134 inhibits osteosarcoma angiogenesis and proliferation by targeting the VEGFA/VEGFR1 pathway [J]. FEBS J, 2018, 285(7): 1359–1371. DOI: 10.1111/febs.14416.
- [16] Lu Y, Qin T, Li J, et al. MicroRNA-140-5p inhibits invasion and angiogenesis through targeting VEGF-A in breast cancer [J]. Cancer Gene Ther, 2017, 24(9): 386–392. DOI: 10.1038/cgt.2017.30.
- [17] Hao Y, Yang J, Yin S, et al. The synergistic regulation of VEGF-mediated angiogenesis through miR-190 and target genes [J]. RNA, 2014, 20(8): 1328–1336. DOI: 10.1261/rna.044651.114.
- [18] Choi YC, Yoon S, Jeong Y, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor signaling by miR-200b [J]. Mol Cells, 2011, 32(1): 77–82. DOI: 10.1007/s10059-011-1042-2.
- [19] Liu F, Wu W, Wu K, et al. MiR-203 participates in human placental angiogenesis by inhibiting VEGFA and VEGFR2 expression [J]. Reprod Sci, 2018, 25(3): 358–365. DOI: 10.1177/1933719117725817.
- [20] Zhou B, Ma R, Si W, et al. MicroRNA-503 targets FGF2 and VEGFA and inhibits tumor angiogenesis and growth [J]. Cancer Lett, 2013, 333(2): 159–169. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.028.
- [21] Jiang BH. PI3K/AKT Signaling in tumorigenesis and angiogenesis [J]. Biomed Pharmacotherapy, 2008, 62(7): 422–423. DOI: 10.1016/j.bioph.2008.06.007.
- [22] Forough R, Weylie B, Patel C, et al. Role of AKT/PKB signaling in fibroblast growth factor-1 (FGF-1)-induced angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane (CAM) [J]. J Cell Biochem, 2005, 94(1): 109–116. DOI: 10.1002/jcb.20274.
- [23] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity [J]. Dev Cell, 2008, 15(2): 272–284. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
- [24] Li J, Liu X, Li C, et al. miR-224-5p inhibits proliferation, migration, and invasion by targeting PIK3R3/AKT3 in uveal melanoma [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8): 12412–12421. DOI: 10.1002/jcb.28507.
- [25] Li Y, Cai B, Shen L, et al. MiRNA-29b suppresses tumor growth through simultaneously inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by targeting Akt3 [J]. Cancer Lett, 2017, 397: 111–119. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.032.
- [26] Sun L, Wang Q, Gao X, et al. MicroRNA-454 functions as an oncogene by regulating PTEN in uveal melanoma [J]. FEBS Lett, 2015, 589(19 Pt B): 2791–2796. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.08.007.
- [27] Liu N, Sun Q, Chen J, et al. MicroRNA-9 suppresses uveal melanoma cell migration and invasion through the NF-κB1 pathway [J]. Oncol Rep, 2012, 28(3): 961–968. DOI: 10.3892/or.2012.1905.
- [28] Wang X, Hu Y, Cui J, et al. Coordinated targeting of MMP-2/MMP-9 by miR-296-3p/FOXCUT exerts tumor-suppressing effects in choroidal malignant melanoma [J]. Mol Cell Biochem, 2018, 445(1–2): 25–33. DOI: 10.1007/s11010-017-3248-x.
- [29] 徐强, 赵桂秋, 赵洁, 等. 血管生成相关因子在脉络膜黑色素瘤中的表达 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(7): 598–602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.07.007.  
Xu Q, Zhao GQ, Zhao J, et al. Expressions of angiogenic factors in choroidal melanoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(7): 598–602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.07.007.
- [30] Cha ST, Chen PS, Johansson G, et al. MicroRNA-519c suppresses hypoxia-inducible factor-1alpha expression and tumor angiogenesis [J]. Cancer Res, 2010, 70(7): 2675–2685. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2448.
- [31] Yamakuchi M, Yagi S, Ito T, et al. MicroRNA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(5): e20291 [2019-01-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629773>. DOI: 10.1371/journal.pone.0020291.
- [32] Zhang H, Pu J, Qi T, et al. MicroRNA-145 inhibits the growth, invasion, metastasis and angiogenesis of neuroblastoma cells through targeting hypoxia-inducible factor 2 alpha [J]. Oncogene, 2014, 33(3): 387–397. DOI: 10.1038/onc.2012.574.
- [33] Zheng L, Pu J, Qi T, et al. miRNA-145 targets v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 to suppress the invasion, metastasis, and angiogenesis of gastric cancer cells [J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(2): 182–193. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0534.
- [34] Pathi SS, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. GT-094, a NO-NSAID, inhibits colon cancer cell growth by activation of a reactive oxygen species-microRNA-27a; ZBTB10-specificity protein pathway [J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(2): 195–202. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0363.
- [35] Tang W, Yu F, Yao H, et al. miR-27a regulates endothelial differentiation of breast cancer stem like cells [J]. Oncogene, 2014, 33(20): 2629–2638. DOI: 10.1038/onc.2013.214.
- [36] Qin Q, Furong W, Baosheng L. Multiple functions of hypoxia-regulated miR-210 in cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33: 50. DOI: 10.1186/1756-9966-33-50.
- [37] Ying Q, Liang L, Guo W, et al. Hypoxia-inducible microRNA-210 augments the metastatic potential of tumor cells by targeting vacuole membrane protein 1 in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2011, 54(6): 2064–2075. DOI: 10.1002/hep.24614.
- [38] Grange C, Tapparo M, Collino F, et al. Microvesicles released from human renal cancer stem cells stimulate angiogenesis and formation of lung premetastatic niche [J]. Cancer Res, 2011, 71(15): 5346–5356. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0241.
- [39] Hsu YL, Hung JY, Chang WA, et al. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1 [J]. Oncogene, 2017, 36(34): 4929–4942. DOI: 10.1038/onc.2017.105.
- [40] Umezawa T, Tadokoro H, Azuma K, et al. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1 [J]. Blood, 2014, 124(25): 3748–3757. DOI: 10.1182/blood-2014-05-576116.
- [41] Fang Y, Jiang Y, Zou Y, et al. Targeted glioma chemotherapy by cyclic RGD peptide-functionalized reversibly core-crosslinked multifunctional poly(ethylene glycol)-b-poly( $\epsilon$ -caprolactone) micelles [J]. Acta Biomater, 2017, 50: 396–406. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.01.007.
- [42] Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(10): 775–789. DOI: 10.1038/nrd3179.
- [43] Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, et al. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VECadherin [J]. Oncogene, 2013, 32(4): 414–421. DOI: 10.1038/onc.2012.68.
- [44] Perepelnyuk M, Sacko K, Thangavel K, et al. Evaluation of MUC1-aptamer functionalized hybrid nanoparticles for targeted delivery of miRNA-29b to nonsmall cell lung cancer [J]. Mol Pharm, 2018, 15(3): 985–993. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00900.
- [45] Liu XQ, Song WJ, Sun TM, et al. Targeted delivery of antisense inhibitor of miRNA for antiangiogenesis therapy using cRGD-functionalized nanoparticles [J]. Mol Pharm, 2011, 8(1): 250–259. DOI: 10.1021/mp100315q.
- [46] Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, et al. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis [J]. Nat Med, 2010, 16(8): 909–914. DOI: 10.1038/nm.2186.
- [47] Zhang H, Bai M, Deng T, et al. Cell-derived microvesicles mediate the delivery of miR-29a/c to suppress angiogenesis in gastric carcinoma [J]. Cancer Lett, 2016, 375(2): 331–339. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.026.
- [48] Liu Y, Zhao L, Li D, et al. Microvesicle-delivery miR-150 promotes tumorigenesis by up-regulating VEGF, and the neutralization of miR-150 attenuates tumor development [J]. Protein Cell, 2013, 4(12): 932–941. DOI: 10.1007/s13238-013-3092-z.

(收稿日期: 2019-03-29 修回日期: 2019-08-07)

(本文编辑: 张宇)