

MiRNA 在肿瘤血管生成中的研究进展

朱 岩, 樊根涛, 曹莉莉, 王 振, 张军良, 周 幸, 周光新
(东部战区总医院, 江苏 南京 210002)

摘 要: 肿瘤血管生成在肿瘤的生长和转移过程中发挥重要的作用。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类内源性单链非编码 RNA 分子, 通过转录后水平调控广泛参与肿瘤相关生物学过程。MiRNA 通过调控促血管生成因子、血管生成抑制因子及血管生成相关信号通路来促进或抑制肿瘤血管生成, 并介导肿瘤细胞和血管内皮细胞间细胞通讯。全文对 miRNA 在肿瘤血管生成中的调控作用进行总结, 并对 miRNA 作为抗肿瘤血管生成新的治疗手段及抗血管生成治疗效果生物标志物的临床意义进行讨论。

主题词: 肿瘤血管生成; miRNA; 细胞外囊泡

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)06-0480-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.06.B012

Research Progress of MiRNA in Tumor Angiogenesis

ZHU Yan, FAN Gen-tao, CAO Li-li, WANG Zhen, ZHANG Jun-liang, ZHOU Xin, ZHOU Guang-xin

(Eastern Theater General Hospital, Nanjing 210002, China)

Abstract: Angiogenesis is essential for tumor growth and metastasis. MicroRNAs(miRNAs) are single stranded, non-coding RNA molecules generated endogenously that function in diverse biological processes via post-transcriptional regulation. miRNA promotes or inhibits tumor angiogenesis by regulating pro-angiogenesis factors, angiogenesis inhibitors and angiogenesis-related signaling pathways. In addition, miRNA mediates intercellular communication between tumor cells and vascular endothelial cells. In this review, the regulatory roles of miRNA in tumor angiogenesis are summarized, and clinical implications of miRNAs as therapeutic interventions against tumor angiogenesis and as biomarkers for response of anti-angiogenic therapy are discussed.

Subject words: tumor angiogenesis; miRNA; extracellular vesicle

肿瘤血管生成是指肿瘤细胞或肿瘤微环境引发的促血管生成信号被激活或抗血管生成信号被抑制, 导致原有血管萌芽, 重塑和扩张, 形成异常的新生血管过程^[1]。血管生成成为肿瘤生长提供营养和氧气, 同时也在肿瘤转移、肿瘤微环境塑造、异常代谢等肿瘤生物学中发挥着关键作用^[2]。目前, 部分抗血管生成靶标的单抗或酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)已经广泛应用于临床, 并在治疗晚期恶性肿瘤中取得优秀的效果。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是目前研究最广泛的非编码 RNA 分子, 在转录后水平负性调节基

因表达。目前大量研究表明 miRNA 在肿瘤的生长、转移、耐药和异常代谢等生物学过程中发挥关键作用, 其在肿瘤血管生成过程中也扮演重要角色^[3]。除此以外, 其他非编码 RNA 如环状 RNA (circRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA) 中, 往往也是通过对 miRNA 行使 sponge“海绵”功能发挥肿瘤血管生成调控作用。因此, 基于 miRNA 在肿瘤血管生成机制中的重要作用以及其在组织、体液循环中的稳定表达, miRNA 可能成为未来靶向肿瘤血管生成新的治疗手段和抗血管生成治疗效果的生物标志物。目前关于 miRNA 的产生、成熟和负性调节基因表达的机制已被大量文献描述, 本文不再阐述。本文着重于对 miRNA 在调控肿瘤血管生成的研究进展进行综述, 以探讨其在抗血管生成治疗及作为生物标记物的临床潜力。

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81802693)

通信作者: 周光新, 主任助理, 副教授, 硕士生导师, 博士后; 东部战区总医院骨科, 江苏省南京市玄武区中山东路 305 号 (210002); E-mail: zhougxnj1@163.com

收稿日期: 2020-10-19; **修回日期:** 2021-01-20

1 MiRNA 促进肿瘤血管生成

调控血管生成的内源性因子有很多,如血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血管生成素(Ang)、肝细胞生长因子(HGF)和转化生长因子(TGF- β)等,miRNA 主要通过调控内源刺激因子的上游抑制因子来促进其表达,从而促进血管生成。血管内皮生长因子(VEGF)是最主要的血管生成生长因子,其中 VEGF-A 通过与受体 VEGFR-2 结合后激活相关信号通路,刺激血管内皮细胞增殖、迁移以及成管,在调节肿瘤血管生成方面研究最为广泛^[4]。正

常组织中,VEGF 抑制因子与刺激因子形成平衡,使得正常血管活动稳定,而在肿瘤细胞中,失调的 miRNA 降低 VEGF 抑制因子的表达促使产生异常血管生成活动。如在前列腺癌细胞中,过表达的 miR-21 靶向 PTEN 激活 AKT 和 ERK 信号转导,增强前列腺癌细胞中缺氧诱导因子 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,从而促进肿瘤血管生成^[5]。同样,转移性乳腺癌中 miR-9 下调上皮钙黏附素 E-cadherin 后激活 β -catenin 信号转导,进而促进 VEGF 表达,激发肿瘤血管生成^[6]。除降低 VEGF 抑制因子的表达外,miRNA 还能通过降低肿瘤细胞内血管抑素、内皮抑素和血小板反应素-1(TSP-1)等其他内源性抗血管生成因子的表达来促进血管生成。以 TSP-1 而言,包括 miR-17 家族^[7]、miR-182^[8]和 miR-194^[9]等报道均可以负性调控肿瘤细胞中的 TSP-1,促进肿瘤血管生成。

不仅 miRNA 调控肿瘤细胞促血管生成因子的释放,在血管内皮细胞中,高表达的 miRNA 也能通过靶向血管生成信号通路中的负调控因子来促进内皮细胞增殖、迁移和成管。miR-130a 可以靶向抗血管生成同源盒结构基因 *GAX* 和 *HOXA5* 来促进内皮细胞的成血管功能^[10]。正常血管内皮细胞中低表达的 miR-132 在肿瘤组织和血管瘤的内皮细胞中高表达,进一步的实验证明 miR-132 抑制 p120Ras-GAP 的表达诱导内皮细胞内 RAS 通路活化,刺激内皮细胞增殖及迁移^[11]。随着系统研究的深入,细胞外囊泡研究的发展,大量研究表明调控血管内皮细胞

的 miRNA 主要来自肿瘤细胞或肿瘤微环境间质细胞分泌的细胞外囊泡。促进肿瘤血管生成的 miRNA 总结见表 1(Table 1)。

Table 1 MiRNA promoting tumor angiogenesis

MiRNA	Targets	Cancer	Ref
MiR-21	PTEN	Prostate cancer	[5]
MiR-9	E-cadherin	Breast cancer	[6]
MiR-17/182/194	TSP-1	Colon cancer	[7-9]
MiR-155	VHL	Breast cancer	[12]
MiR-210	FGFRL1	Hepatocellular cancer	[13]
MiR-494	PTEN	Non-small cell lung cancer	[14]
MiR-182	FBXW7	Breast cancer	[15]
MiR-24	BIM	Pancreatic cancer	[16]
MiR-221	THBS2	Cervical squamous cell cancer	[17]
MiR-378	EHD1、ELK3、TLN1	Ovarian cancer	[18]

2 MiRNA 抑制肿瘤血管生成

与上述作用机制相同,当 miRNA 与血管生成刺激因子特异性结合发挥负性转录前调控时,miRNA 便抑制相关血管生成。但是在肿瘤组织中,这部分发挥抑制血管生成作用的 miRNA 通常低表达,这些 miRNA 一旦上调后,便抑制肿瘤细胞血管生成,这些 miRNA 也可能成为日后抗肿瘤血管生成的潜在治疗选择。目前关于直接靶向 VEGF-A 的 miRNA 的研究最为广泛,在不同类型的肿瘤中,miR-20^[19],miR-29b^[20],miR-93^[21],miR-190^[22],miR-195^[23],miR-200^[24]等 miRNA 通过直接靶向 VEGF-A 的 3'UTR 端抑制其表达。最近研究发现 VEGF-C 可以作为 VEGF-A 的辅助因子启动和增强新生血管生成^[25],在结肠癌中,miR-27b 和 miR-182-5p 也可以通过靶向 VEGF-C 抑制肿瘤的血管及淋巴管生成^[26-27]。在非小细胞肺癌中,miR-128 也可以通过靶向 VEGF-C 发挥抑制肿瘤进展和血管生成的作用^[28]。除了直接靶向 VEGF 外,少数 miRNA 还通过靶向 VEGF 激活通路来调节 VEGF 依赖性的肿瘤血管生成,如 HIF 通路(miR-22^[29]、miR-107^[30]等)、PI3K/AKT 通路(miR-26a^[31]、miR-145^[32]等)、mTOR 通路(miR-18a^[33]、miR-128^[34]等)。除此以外,VEGF 上游转录因子 STAT3、BMI-1、E2F3,以及 NF90 同样是抑血管生成 miRNA 的功能靶点^[35-36]。

同上所述,miRNA 可以靶向其他几种生长因子,例如 FGF(miR-503^[37]等)、HDGF(miR-214^[38]等)、

血管生成素(miR-409-3p^[39]等)发挥抑制肿瘤血管生成作用。此外,某些 miRNAs 展现出同时靶向多个血管生成因子的能力,如 miR-190 通过靶向 VEGF、HGF 和 IGF1 显著抑制肿瘤血管生成,改善肿瘤微环境,调节邻近血管内皮细胞^[22]。上述 miRNA 可能成为日后抗肿瘤血管生成治疗中的潜在靶点。

在血管内皮细胞中,血管内皮生长因子 VEGFR 和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)主要位于内皮细胞表面,VEGF-A 和 PDGF 与上述受体结合后启动一系列下游信号通路,促进内皮细胞的增殖和迁移。MiR-128 和 miR-497 可以抑制 VEGFR-2 的表达,阻断其下游信号以抑制肿瘤血管生成^[40]。内皮细胞中的 miRNA 通过靶向内皮细胞中血管生成通路关键分子来抑制内皮细胞形成促血管生成表型。如 miR-125b 通过抑制 VE-cadherin 翻译来抑制内皮细胞的管形成^[41]。MiR-34a 通过下调 E2F3、SIRT1、Survivin 和 CDK4 等关键蛋白抑制内皮细胞的增殖、迁移和管状形成^[42]。除了在肿瘤细胞或内皮细胞中发挥调控外,miRNA 还可以通过作用于肿瘤微环境的其他细胞如肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)、肿瘤相关骨髓间充质细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、T 细胞等来促进血管生成。在乳腺癌中,miR-205 抑制能将正常成纤维细胞转化为 CAF 的 YAP1 的表达,来抑制 CAFs 对内皮细胞成血管的促进作用^[43]。大量的研究通过以促进血管生成的基因为靶点在 miR-Base、Targetscan、miTarget 等 miRNA 靶互作用数据库中预测基因相关的 miRNA。由于 miRNA 的保守性和多样化的结合位点,通常一个靶基因将对应众多的可结合的 miRNA,因此对于上述可以抑制肿瘤

血管生成的 miRNA 不再列表赘述。相应地,在数据库中,一个 miRNA 也可以与数十、甚至上百个靶基因互补配对,这些相互作用展现出强大的 miRNA-血管生成相关基因的网络。

综上,利用 miRNA 抑制肿瘤血管生成具有非常好的应用前景,尤其是部分可以靶向多个

基因发挥调控作用的 miRNA 具有强大的潜力。但是在上述众多 miRNA 调控网络中如何筛选有效靶仍值得进一步研究。

3 细胞外囊泡 miRNA 调控血管生成

近年来,随着细胞外囊泡研究的深入,大量研究发现其在肿瘤微环境中介导细胞间通讯,从而在诱发内皮细胞血管生成具有重要作用。MiRNA 是细胞外囊泡中丰度含量最高的非编码 RNA,肿瘤细胞可以通过分泌含有促血管生成相关 miRNA 的细胞外囊泡至血管内皮细胞中,激活不同的信号通路诱发其血管生成表型^[44]。Mao 等^[14]发现在非小细胞肺癌中,包裹 miR-494 的肿瘤细胞分泌的囊泡被内皮细胞摄取后抑制 PTEN 表达并激活 Akt/eNOS 途径促进内皮细胞的迁移。这一现象在乳腺癌中也同样被观察到^[45]。在结直肠癌中,肿瘤细胞分泌富含 miR-1246 的囊泡通过靶向内皮细胞 PML 激活 Smad1/5/8 信号通路,促进血管生成活性^[46]。除此以外,特殊的肿瘤微环境因素如缺氧等,也能够促进血管生成相关外泌体 miRNA 的释放。Hsu 等^[47]发现肺癌细胞在低氧条件下比常氧条件下产生更多的外泌体。外泌体内 miR-23a 直接抑制 Phd1/2 的表达,导致 HIF-1 α 在内皮细胞中积聚,促进血管生成。Tadokoro 等^[48]发现白血病细胞在缺氧状态下产生的外泌体 miR-210 下调内皮细胞受体酪氨酸激酶配体 Ephrin-A3 的表达,从而诱导血管生成。目前关于调控肿瘤血管生成的有关细胞外囊泡 miRNA 的研究见表 2 (Table 2)。

Table 2 Extracellular vesicle miRNA promoting tumor angiogenesis

MiRNA	Targets	Cancer	Reference
MiR-181b-5p	PTEN	Esophageal squamous cell cancer	[49]
MiR-9	SOCS5	Multiple cancers	[50]
MiR-1246	PML	Colorectal cancer	[46]
MiR-23a	PHD1, PHD2, ZO-1	Lung cancer, nasopharyngeal cancer	[47, 51]
MiR-105	ZO-1	Breast cancer	[45]
MiR-210	Ephrin-A3	Leukemia	[48]
MiR-183-5p; miR-135b	FOXO1	Colorectal cancer, gastric cancer	[52, 53]
MiR-130a	C-MYB	Gastric cancer	[54]
MiR-1229	HIPK2	Colorectal cancer	[55]
MiR-221-3p	THBS2	Cervical squamous cell cancer	[56]
MiR-17-5p	BAMBI	Nasopharyngeal cancer	[57]
MiR-619-5p	RCAN1.4	Non-small cell lung cancer	[58]

4 MiRNA 作为抗血管生成治疗反应的生物标志物

作为抗癌治疗方案的一部分,尤其是进展期和晚期癌症的治疗,抗血管生成治疗目前占据重要地位。针对肿瘤血管生成相关信号通路重要靶点的单抗类如贝伐单抗等和酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)如阿帕替尼等药物已经广泛应用于临床,但是上述药物的效果在不同人群中不尽相同。因此,筛选出能从抗血管生成治疗中获益的患者,将有助于确定治疗方案,筛选敏感病例,提高治疗效果,避免不必要的副作用以及成本。由于 miRNA 的高度组织特异性、稳定性及其在肿瘤血管生成中的机制,miRNA 有望成为预测抗血管生成治疗反应的生物标志物。

贝伐单抗是一种人源化的抗 VEGF-A 单克隆抗体,已被批准用于包括转移性结直肠癌、转移性肾细胞癌、转移性宫颈癌和转移性卵巢癌等晚期恶性肿瘤的一线 and 二线治疗。根据 TCGA 的数据显示,接受贝伐单抗治疗的晚期卵巢癌患者肿瘤组织中 miR-378 高表达可能与较差的无进展生存期相关,进一步的多变量分析表明,miR-378 表达是晚期卵巢癌抗血管生成治疗后疾病进展的独立预测因子^[18]。Boisen 等^[59]发现贝伐单抗联合卡培他滨和奥沙利铂治疗转移性结直肠癌的效果评价中,肿瘤组织中 miR-664-3p 表达水平较高和 miR-455-5p 表达水平较低的转移性结直肠癌患者,对贝伐单抗联合卡培他滨和奥沙利铂化疗具有较好的敏感性。同样,在接受索拉非尼治疗的肝癌患者中,miR-425-3p 高表达与较长的无进展生存期相关^[60]。这提示临床上对肿瘤活检样本中 miRNA 水平的评估有助于对进展期恶性肿瘤患者进行相关药物的分层治疗。

虽然组织 miRNA 的表达可以作为临床预后的分子标志物,但它仍存在部分缺点,如肿瘤组织取材难度大,无法重复活检,无法动态监控 miRNA 变化等。相比于组织 miRNA,血液循环中 miRNA 由于囊泡的保护以及形成 miRNA-蛋白复合物而稳定存在,同时血液标本的取材成本低廉,为癌症的早期诊断、预后评估和药物反应预测提供了无创性的机会。Hansen 等^[61]分别在治疗前、治疗后 3 周和病情进展时采集一线化疗联合贝伐单抗治疗转移性结直肠癌患者的血样,结果表明,治疗过程中循环 miR-126 的

变化可能是抗血管生成药物治疗反应的生物标志物。Joerger 等^[62]评估了循环 miRNA 在一线化疗联合贝伐单抗和厄洛替尼治疗非鳞状非小细胞肺癌患者中的预测潜力。治疗前后血液中的 miRNA 图谱显示,12 个 miRNA 与贝伐单抗联合厄洛替尼治疗后的肿瘤缩小显著相关,其中 miR-665 是最强的预测标志物。高表达循环 miR-665 患者对该治疗方案可能更敏感。此外,还发现 miR-223 与贝伐单抗联合厄洛替尼治疗后的疾病进展时间有关^[62]。除血液外,miRNA 在包括唾液、尿液和母乳在内的细胞外生物体液中以稳定、无细胞形式循环,因此细胞外 miRNA 有潜力成为肿瘤预后评估和抗血管生成疗效预测的疾病诊断生物标志物^[63]。但是目前已有的候选 miRNA 生物标志物均从小规模研究中筛选,还需要在大样本前瞻性实验中继续验证。

5 小 结

MiRNA 广泛参与肿瘤血管生成及相关肿瘤微环境的调控过程,部分 miRNA 可以靶向多个基因发挥调控作用,甚至 miRNA 可以在抗血管生成治疗的同时成为预测疗效的生物标志物。但是,目前 miRNA 的临床应用中仍存在许多问题,如 miRNA 也可能参与正常血管生成,系统地靶向 miRNA 可能会影响正常的血管生成以及其他生理功能,如何筛选目标 miRNA 从而达到更特异的治疗效果并减少副作用应成为日后的研究重点;其次,miRNA 运送到体内特定细胞的技术还较为有限,虽然目前工程化细胞源性囊泡展现出巨大潜力,但是如何提高囊泡丰度以及递送系统对目标组织的靶向性仍有待进一步探索;最后,除参与血管生成外,miRNA 在血管形态如通透性、周细胞覆盖等机制仍缺乏全面研究。

总而言之,目前大量研究探索 miRNA 在肿瘤血管生成调控网络中的作用,为 miRNA 在肿瘤相关新生血管的生物学过程提供了新的见解,这些发现提示未来 miRNA 在成为抗血管生成治疗的预测性生物标志物和抗肿瘤血管生成治疗策略拥有巨大潜力。

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.
- [2] Madu CO, Wang S, Madu CO, et al. Angiogenesis in breast cancer progression, diagnosis, and treatment[J]. J Cancer, 2020, 11(15):4474–4494.
- [3] Wang D, Cai L, Tian X, et al. MiR-543 promotes tumorigenesis and angiogenesis in non-small cell lung cancer via modulating metastasis associated protein 1[J]. Mol Med, 2020, 26(1):44.
- [4] Yang JG, Wang LL, Ma DC. Effects of vascular endothelial growth factors and their receptors on megakaryocytes and platelets and related diseases[J]. Br J Haematol, 2018, 180(3):321–334.
- [5] Liu LZ, Li C, Chen Q, et al. MiR-21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF-1 α expression [J]. PLoS One, 2011, 6(4):e19139.
- [6] Ma L, Young J, Prabhala H, et al. MiR-9, a MYC/MYCIN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(3):247–256.
- [7] Dews M, Homayouni A, Yu D, et al. Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster[J]. Nat Genet, 2006 38(9):1060–1065.
- [8] Amodeo V, Bazan V, Fanale D, et al. Effects of anti-miR-182 on TSP-1 expression in human colon cancer cells: there is a sense in antisense? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(11):1249–1261.
- [9] Sundaram P, Hultine S, Smith LM, et al. p53-responsive miR-194 inhibits thrombospondin-1 and promotes angiogenesis in colon cancers[J]. Cancer Res, 2011, 71(24):7490–7501.
- [10] Chen Y and Gorski DH. Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes GAX and HOXA5[J]. Blood, 2008, 111(3):1217–1226.
- [11] 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.
- [12] Kong W, He L, Richards EJ, et al. Upregulation of miR-NA-155 promotes tumour angiogenesis by targeting VHL and is associated with poor prognosis and triple-negative breast cancer[J]. Oncogene, 2014, 33(6):679–689.
- [13] Yang Y, Zhang J, Xia T, et al. MicroRNA-210 promotes cancer angiogenesis by targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5):2553–2562.
- [14] Mao G, Liu Y, Fang X, et al. Tumor-derived microRNA-494 promotes angiogenesis in non-small cell lung cancer [J]. Angiogenesis, 2015, 18(3):373–382.
- [15] Chiang CH, Chu PY, Hou MF, et al. MiR-182 promotes proliferation and invasion and elevates the HIF-1 α -VEGF-A axis in breast cancer cells by targeting FBXW7[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(8):1785–1798.
- [16] Liu R, Zhang H, Wang X, et al. The miR-24-Bim pathway promotes tumor growth and angiogenesis in pancreatic carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(41):43831–43842.
- [17] Wu XG, Zhou CF, Zhang YM, et al. Cancer-derived exosomal miR-221-3p promotes angiogenesis by targeting THBS2 in cervical squamous cell carcinoma[J]. Angiogenesis, 2019, 22(3):397–410.
- [18] Chan JK, Kiet TK, Blansit K, et al. MiR-378 as a biomarker for response to anti-angiogenic treatment in ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(3):568–574.
- [19] Lei Z, Li B, Yang Z, et al. Regulation of HIF-1 α and VEGF by miR-20b tunes tumor cells to adapt to the alteration of oxygen concentration [J]. PLoS One, 2009, 4(10):e7629.
- [20] Chou J, Lin JH, Brenot A, et al. GATA3 suppresses metastasis and modulates the tumour microenvironment by regulating microRNA-29b expression[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(2):201–213.
- [21] Ashrafizadeh M, Najafi M, Mohammadinejad R, et al. Flaming the fight against cancer cells; the role of microRNA-93[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:277.
- [22] 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.
- [23] Wang R, Zhao N, Li S, et al. MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42 [J]. Hepatology, 2013, 58(2):642–653.
- [24] Zhang HF, Xu LY and Li EM. A family of pleiotropically acting microRNAs in cancer progression, miR-200: potential cancer therapeutic targets[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(11):1896–1903.
- [25] Kumar B, Chile SA, Ray KB, et al. VEGF-C differentially regulates VEGF-A expression in ocular and cancer cells; promotes angiogenesis via RhoA mediated pathway [J]. Angiogenesis, 2011, 14(3):371–380.
- [26] Ye J, Wu X, Wu D, et al. miRNA-27b targets vascular endothelial growth factor C to inhibit tumor progression and angiogenesis in colorectal cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(4):e60687.
- [27] Yan S, Wang H, Chen X, et al. MiR-182-5p inhibits colon

- cancer tumorigenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis by directly downregulating VEGF-C[J]. *Cancer Lett*, 2020, 488: 18–26.
- [28] Hu J, Cheng Y, Li Y, et al. microRNA-128 plays a critical role in human non-small cell lung cancer tumorigenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis by directly targeting vascular endothelial growth factor-C[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13): 2336–2350.
- [29] Yamakuchi M, Yagi S, Ito T, et al. MicroRNA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20291.
- [30] Yamakuchi M, Lotterman CD, Bao C, et al. P53-induced microRNA-107 inhibits HIF-1 and tumor angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(14): 6334–6339.
- [31] Chai ZT, Kong J, Zhu XD, et al. MicroRNA-26a inhibits angiogenesis by down-regulating VEGFA through the PIK3C2 α /Akt/HIF-1 α pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013 8(10): e77957.
- [32] Xu Q, Liu LZ, Qian X, et al. MiR-145 directly targets p70S6K1 in cancer cells to inhibit tumor growth and angiogenesis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(2): 761–774.
- [33] Zheng Y, Li S, Ding Y, et al. The role of miR-18a in gastric cancer angiogenesis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(127): 1809–1813.
- [34] Shi ZM, Wang J, Yan Z, et al. MiR-128 inhibits tumor growth and angiogenesis by targeting p70S6K1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32709.
- [35] Zhang X, Tang J, Zhi X, et al. miR-874 functions as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis through STAT3/VEGF-A pathway in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(3): 1605–1617.
- [36] Zhou Q, Zhu Y, Wei X, et al. MiR-590-5p inhibits colorectal cancer angiogenesis and metastasis by regulating nuclear factor 90/vascular endothelial growth factor A axis [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(10): e2413.
- [37] 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.
- [38] Shih TC, Tien YJ, Wen CJ, et al. MicroRNA-214 downregulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3): 584–591.
- [39] Weng C, Dong H, Chen G, et al. miR-409-3p inhibits HT1080 cell proliferation, vascularization and metastasis by targeting angiogenin[J]. *Cancer Lett*, 2012, 323(2): 171–179.
- [40] Tu Y, Liu L, Zhao D, et al. Overexpression of miRNA-497 inhibits tumor angiogenesis by targeting VEGFR2 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13827.
- [41] Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, et al. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin[J]. *Oncogene*, 2013, 32(4): 414–421.
- [42] Kumar B, Yadav A, Lang J, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression in head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor growth and tumor angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37601.
- [43] Du YE, Tu G, Yang G, et al. MiR-205/YAP1 in activated fibroblasts of breast tumor promotes VEGF-independent angiogenesis through STAT3 signaling [J]. *Theranostics*, 2017, 7(16): 3972–3988.
- [44] 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.
- [45] Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501–515.
- [46] Yamada N, Tsujimura N, Kumazaki M, et al. Colorectal cancer cell-derived microvesicles containing microRNA-1246 promote angiogenesis by activating Smad 1/5/8 signaling elicited by PML down-regulation in endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(11): 1256–1272.
- [47] 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.
- [48] Tadokoro H, Umezu T, Ohyashiki K, et al. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(48): 34343–34351.
- [49] Wang Y, Lu J, Chen L, et al. Tumor-derived EV-encapsulated miR-181b-5p induces angiogenesis to foster tumorigenesis and metastasis of ESCC[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 421–437.
- [50] Zhuang G, Wu X, Jiang Z, et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway[J]. *EMBO J*, 2012, 31(17): 3513–3523.
- [51] Bao L, You B, Shi S, et al. Metastasis-associated miR-23a from nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes medi-

- ates angiogenesis by repressing a novel target gene TSGA10[J]. *Oncogene*, 2018, 37(21):2873–2889.
- [52] Shang A, Wang X, Gu C, et al. Exosomal miR-183-5p promotes angiogenesis in colorectal cancer by regulation of FOXO1[J]. *Aging*, 2020, 12(9):8352–8371.
- [53] Bai M, Li J, Yang H, et al. MiR-135b delivered by gastric tumor exosomes inhibits FOXO1 expression in endothelial cells and promotes angiogenesis[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10):1772–1783.
- [54] Yang H, Zhang H, Ge S, et al. Exosome-derived miR-130a activates angiogenesis in gastric cancer by targeting C-MYB in vascular endothelial cells[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(10):2466–2475.
- [55] Hu HY, Yu CH, Zhang HH, et al. Exosomal miR-1229 derived from colorectal cancer cells promotes angiogenesis by targeting HIPK2[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132:470–477.
- [56] Wu XG, Zhou CF, Zhang YM, et al. Cancer-derived exosomal miR-221-3p promotes angiogenesis by targeting THBS2 in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(3):397–410.
- [57] Duan B, Shi S, Yue H, et al. Exosomal miR-17-5p promotes angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma via targeting BAMBI[J]. *J Cancer*, 2019 10(26):6681–6692.
- [58] Kim DH, Park S, Kim H, et al. Tumor-derived exosomal miR-619-5p promotes tumor angiogenesis and metastasis through the inhibition of RCAN1. 4[J]. *Cancer Lett*, 2020, 475:2–13.
- [59] Boisen MK, Dehlendorff C, Linnemann D, et al. Tissue microRNAs as predictors of outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first line Capecitabine and Oxaliplatin with or without Bevacizumab[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109430.
- [60] Vaira V, Roncalli M, Carnaghi C, et al. MicroRNA-425-3p predicts response to sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2015, 35(3):1077–1086.
- [61] Hansen TF, Carlsen AL, Heegaard NH, et al. Changes in circulating microRNA-126 during treatment with chemotherapy and bevacizumab predicts treatment response in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(4):624–629.
- [62] Joerger M, Baty F, Früh M, et al. Circulating microRNA profiling in patients with advanced non-squamous NSCLC receiving bevacizumab/erlotinib followed by platinum-based chemotherapy at progression (SAKK 19/05)[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2):306–313.
- [63] Nazimek K, Bryniarski K. Perspectives in manipulating EVs for therapeutic applications: focus on cancer treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4623.