

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002135

肿瘤血管正常化微小 RNA 调节肿瘤免疫应答的研究进展

任美萍, 谭宏伟, 黄家虎, 罗 茂

(西南医科大学药物研究中心、心血管药理系, 泸州 646000)

【摘 要】血管稳态失衡与血管重构是肿瘤血管病变的关键。肿瘤血管正常化是对传统肿瘤抗血管修复的全新阐述, 可有效改善血管异常造成的化疗耐药和局部乏氧诱导的放疗耐受, 从而提高综合治疗效果。研究显示, 血管渗漏致使肿瘤细胞溢出进而逃过抗肿瘤免疫监视。另外, 低氧分压造成的肿瘤缺氧微环境能够进一步提高免疫耐受, 从而消除肿瘤免疫, 提示恢复肿瘤氧含量、修复异常血管联合化学疗法是未来抗肿瘤治疗的新希望。最近研究发现部分血管功能相关 miRNAs 参与调节肿瘤免疫和肿瘤转移。据此, 本文综述了 miRNA 调节异常血管发生和肿瘤免疫应答的研究进展, 以及肿瘤血管正常化过程关键 miRNA 靶点在抗肿瘤免疫应答中的作用。

【关键词】miRNA; 缺氧; 血管发生; 肿瘤; 肿瘤免疫应答

【中图分类号】R730.23

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-03

Research advances in the regulation of anti-tumor immune response by tumor vasculature normalization and microRNAs

Ren Meiping, Tan Hongwei, Huang Jiahu, Luo Mao

(Drug Discovery Research Center, Department of Cardiovascular Medicine, Southwest Medical University)

【Abstract】Imbalance of vascular homeostasis and vascular remodeling play a key role in tumor-line specific vascular abnormalities. Tumor vasculature normalization develops new anti-vascular therapies in conventional tumor therapy, and it can effectively improve chemotherapy resistance due to vascular abnormality and radiotherapy tolerance caused by local hypoxia and thus increases the effectiveness of multimodality therapy. Recent studies have shown that vascular leakage allows tumor cells to escape antitumor immunological surveillance. Moreover, hypoxic tumor microenvironment caused by low oxygen partial pressure can further improve immune tolerance and eliminate tumor immunity, suggesting that recovery of oxygen content in tumor and repair of abnormal vessels, combined with chemotherapy, may bring new hope to antitumor therapies in future. Recent studies have found that some vascular microRNAs are involved in the regulation of tumor immunity and metastasis. This article reviews the recent advances in microRNAs in regulating abnormal angiogenesis and tumor immune response, as well as the role of key microRNA targets involved in tumor vasculature normalization in antitumor immune response.

【Key words】miRNA; hypoxia; angiogenesis; tumor; tumor immune response

作者简介:任美萍, Email: renmeiping@163.com,

研究方向: 肿瘤血管生物学。

通信作者:罗 茂, Email: luomao20050908@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81800434); 国家大学生创新创业训练计划资助项目(编号:201710632043、2018154); 四川省教育厅资助项目(编号:18ZB0632); 泸州市科技局资助项目(编号:2017LZXNYD-T05, 2016LZXNYD-J24, 2017LZXNYD-J17); 西南医科大学校级资助项目(编号:2016035)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190510.1501.034.html>
(2019-05-13)

血管生成与血管新生是整体生理和疾病状态下十分密切但又可相互区分的过程。正常生理条件下, 胚胎发育过程伴随丰富血管生成, 除了伤口愈合、女性月经期和怀孕期呈现活跃的血管生成变化外, 成人血管基本保持高度稳定性, 血管生成变化很少。然而, 疾病条件如肿瘤也可诱导发生丰富的血管生成与血管新生。血管生成对肿瘤的生长、转移和预后都有着极其重要的意义。肿瘤新生血管生成是肿瘤生长的前提, 是肿瘤生长、复发和转移过程的关键。缺氧在肿瘤新生血管发生发展过程中发挥着关键作用。缺氧依赖的生长因子[如缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)]和促血

管生成因子能够激活静息状态内皮细胞,诱导促炎性因子生成,降解细胞外基质,进而增加肿瘤细胞侵袭与迁移,同时还可引起肿瘤异常血管形成,进一步导致抗肿瘤免疫反应,致使肿瘤细胞对化疗药物敏感性减弱以及放射治疗的无效^[1]。

血管稳态失衡与血管重构是肿瘤血管病变的关键,提示抗肿瘤血管修复治疗是临床肿瘤治疗的重点。肿瘤血管正常化是对传统肿瘤抗血管修复的全新阐述,能够改善血管异常造成的化疗耐药和局部乏氧诱导的放疗耐受,从而提高综合治疗效果,具有广阔的临床应用前景。临床上用抗血管生成药来预防和治疗肿瘤,但这一治疗会使多数肿瘤变得更顽固。抗血管生成治疗可引起含氧量进一步降低,进而引起肿瘤细胞对于常规治疗进行性抵抗。肿瘤血管正常化以增加药物分布有一定的发展前景。抗血管生成治疗可使血管恢复其标准结构,降低其渗透性,使药物更好地穿透,为抗肿瘤治疗提供了一个新的发展方向。

微小 RNAs (microRNAs, miRNAs, miRs) 由 19~25 个单链 mRNA 组成,它们在转录后水平参与调节细胞的生长、增殖、分化、凋亡等。目前已发现人类约 1 400 多个 miRs,其中部分 miRs 参与影响肿瘤的发生发展,包括血管发生、异常免疫反应等^[2-3]。近年来,针对 miR 在肿瘤和免疫细胞之间联系的深入研究较为详尽地阐明了 miR 在血管形成及修复中的重要调节作用^[4],进一步提出部分血管 miRs 可能是潜在的临床诊治重大疾病,如肿瘤等的新靶点及新治疗方案。据此,本文将综述 miRs 在调控肿瘤血管生成和抗肿瘤免疫反应中的潜在调节作用及可能机制。

1 血管正常化模式

肿瘤缺氧环境使血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其他促血管生成因子的分泌显著增加,进一步促进血管生成,从而组成异常的血管网。肿瘤血管是高度不规则的,其内皮细胞和结缔组织细胞之间联系明显松弛,导致其血管结构易渗漏。高渗透现象使转移瘤细胞易于逃逸,并阻止抗肿瘤药物渗透到肿瘤内^[5]。临床上,以切断血液供应的抗 VEGF 的单一疗法并不成功。化疗加上直接的靶向 VEGF 治疗可提高病人愈后^[6]。抗血管形成治疗使血管正常化,逆转异常血管生成,减少血管渗漏和缺氧^[5]。抗血管生成治疗调节促血管生成和抗血管生成之间的平衡,维持正常的血管生成。直接的抗血管生成治疗除了控制 VEGF 的水平外,还调节血管生成素-Tie2 通路,胎盘生长因子 (placenta growth factor, PlGF)、内皮细胞整合素和丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH)、肿瘤氧感受蛋白^[7-8]。使血管正常化的目标是使促血管生成因子如 VEGF、b 成纤维细胞生长因子 (b fibroblast growth factor, bFGF)、血管生成素

2 (angiopoietin-2, Ang-2) 和抗血管生成因子如血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1) 和血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1) 之间相平衡。近来通过调节肿瘤内的氧分压使血管正常化。碳水化合物肌醇三焦磷酸 (myo-inositol trisphosphate, ITPP) 也就是血红蛋白异构体,在体内外可引起氧释放,阻止缺氧引起的血管发生。在肿瘤中 ITPP 使氧分压正常化的研究还在进行中^[9]。

2 肿瘤血管正常化在抗肿瘤免疫应答中的作用

肿瘤转移和新生血管形成与肿瘤细胞和微环境之间的相互影响有密切的关系。由 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞组成的免疫应答在根除肿瘤中发挥十分重要的作用。随着肿瘤的不断生长以及缺氧环境的影响,肿瘤细胞逐渐出现免疫耐受。近年来,免疫治疗不断发展,包括疫苗接种和细胞移植以增加抗肿瘤免疫。靶向肿瘤新生血管的疫苗显示出抗肿瘤效应,增加抗肿瘤免疫^[10]。然而这种治疗结果并不理想。一些临床前研究显示免疫疗法和抗血管生成相结合时可增加抗肿瘤免疫^[11]。这些治疗的可能机制之一是取消 VEGF 的免疫抑制。血管正常化可直接提高免疫感受态细胞的渗透。而 VEGF 在免疫抑制中的作用还不是很清楚。有报道显示 VEGF 上调黏附分子对新生血管的作用,减少 NK 细胞粘附、滚动。相反,还有研究显示 VEGF 抑制白细胞黏附分子表达,抑制白细胞向肿瘤的渗透。还有研究表明 VEGF 通过诱集 T 细胞和 Gr1⁺骨髓抑制细胞来发挥免疫抑制作用^[12]。缺失骨髓细胞 VEGF- α 可导致肿瘤生长加速。近来,Shrimali 等^[13]研究发现在黑色素瘤模型通过注入抗肿瘤细胞毒性 T 细胞使抗 VEGF- α 抗体治疗和免疫治疗相结合可提高疗效。血管稳定性和正常化也可通过 Ang-Tie2 途径来实现。Ang-1 由血管周细胞分泌,促进血管成熟。Ang-2 由内皮细胞分泌使血管失稳态。两种生长因子竞争 Tie-2 受体。异常的肿瘤血管表型调节可影响肿瘤微环境中适当的免疫应答恢复^[14]。

3 Angiomirs 调节血管发生和内皮细胞的功能

调节内皮细胞功能和调节血管完整性尤其是血管发生的 miRs 被称为 Angiomirs^[15]。先前对血管生成的 miRs 的研究主要来自对 Dicer 和 Drosha 这 2 个生物合成酶的研究。在内皮细胞 Dicer 和 Drosha 沉默可抑制内皮细胞迁移和小管形成,而在体内 Dicer 沉默只对血管发生有影响^[16]。随后的一些体外研究表明,人内皮细胞 Dicer 和 Drosha 敲除,抑制血管发生作用,如增殖、迁移、毛细血管萌芽^[17]。一些血管生成的关键调节因子如 VEGF 及其受体 VEGFR1 和 VEGFR2, Ang-2 及其受体 Tie1、内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide

synthase, eNOS)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)等均受 Dicer 敲除的影响^[18]。最近发现有新的不依赖 Dicer 的 miRs 合成通路^[19]。在 Dicer 敲除鼠, miR-17-92 簇尤其是 miR-18a 过表达可促进内皮细胞增殖和形态发生。在哺乳动物 miR-17-92 簇是第 1 个发现的致癌 miR。MiR-17-92 和 MiR-155 可引起肿瘤发生^[20]。体内研究显示 miR-126、-24 和 23a 在微血管内皮细胞表达, miR-145 在周细胞表达占优势。最近研究表明 miR-145 在脐静脉内皮细胞表达, 并且调控平滑肌表型及动脉粥样硬化^[21]。miR-126 是脐静脉内皮细胞表达的 miR, 是血管完整性和血管发生的主要调节子, 还可抑制肿瘤生长和侵袭。它调节下游的生长因子如 VEGF、bFGF 和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)。抑制 miR-126 可抑制肿瘤新生血管形成。除 miR-126 外, 其他典型的血管 miRs 有 miR-221/222、miR-23-27 和 miR-17-92 簇。miR-221/222 调节 HUVEC 的血管生成能力^[22]。他们主要靶向干细胞因子受体和 c-kit, 通过减少内皮细胞迁移和增殖抑制血管生成。miRs 和血管生成因子之间的交互作用是双向的。肿瘤细胞产生的血管生成因子可改变 miR 的分布。如 miR-378 除了诱导 VEGF 表达外, 在肿瘤模型可促进血管发生且通过抑制细胞分化有致癌作用。miR-296 通过靶向肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶的 mRNA, 减少 VEGFR2 和血小板源性生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β) 的降解作用于血管生成。属于 miR17-92 簇的 miRs 是癌基因, 且和调节肿瘤生长的分子途径的组成有关。肿瘤发生发展的决定性因素, 如肿瘤无限增殖、凋亡抑制、肿瘤血管发生都由这些 miRs 调控。miR-17-92 簇有肿瘤血管生成的刺激作用。miR-17-92 簇属于缺氧 miRs, 可不依赖缺氧而影响 HIF^[23]。miRs 家族有着错综复杂的通路。最近的研究发现 miR-17-92 簇中的一员 miR-92a, 对于新生血管形成有负向调节作用。MiR-21 和 miR-31 有促血管形成作用, 在肿瘤中上调, 可促进肿瘤侵袭和转移。由肿瘤细胞分泌的 VEGF 对血管形成很重要, 可被一些 miRs 所抑制, 如 miR-15b、-16、-20a、-20b。miR-23-27 簇的成员 miR-27a、-27b 在内皮细胞高表达, 在体外抑制 miR-27b 可减少内皮萌芽。研究发现这一家族也可调节血管发生^[24]。另一个有效的血管形成调节子是 miR-130a, 通过下调抗血管形成基因 GAX 和 HOXA5 可诱导异常的血管形成。

4 缺氧 miRs 是血管正常化的有效靶点

动脉氧分压减少到一定低水平叫缺氧, 缺氧引起基因改变直接导致血管形成应答。缺氧还控制其他和增殖、凋亡、代谢有关的细胞功能。缺氧状态是肿瘤环境的一个标志。肿瘤细胞在缺氧环境下表现为对治疗抵抗、预后差。持续的缺氧

和转移相关, 并减少病人存活时间。在肿瘤微环境通过调节氧分压和直接的靶向缺氧治疗还在发展中, 这也许会引起新的临床应用。“hypoxamir”最初由 Chan^[25]和 Loscalzo^[26]提出。一些 miRs 根据他们是被缺氧诱导还是抑制属于 2 个不同的范畴。缺氧主要影响的 miRs 是 miR-210。抑制 miR-210 可抑制缺氧时毛细血管结构的形成, 减少细胞迁移对 VEGF 的应答。内皮 miR-210 的表达可被 HIF-1 α 诱导。缺氧时, miR-210 是内皮细胞存活、迁移、分化的关键调节因子^[27]。另一个缺氧 miR 是 miR-424, 在缺氧时内皮细胞可特异性表达。VEGF- α 、VEGFR2 和 FGFR1SHI 为 miR-424 在内皮细胞的靶目标。另一系列癌基因; miR-210 和 miR-373 的表达依赖于 HIF。癌基因 miR-373 在通过调节 RAB22A 基因表达诱导结肠癌中发挥重要作用。另有研究表明在乳腺癌雌激素受体, 通过靶向核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 信号通路, miR-373 发挥肿瘤抑制基因的作用^[28]。从乳腺癌和结肠癌的研究发现, 很多 miRs 包括 miR-210、-26 和 -181 均被低氧水平调节。人们越来越清楚地认识到 miRs 被牵涉到缺氧的不同方面的调节, 包括血管发生和肿瘤的新颖治疗方法。

5 miRs 可调节免疫应答

肿瘤发生的前期条件是持续的炎症反应最终导致组织损害, 金属蛋白酶、促炎性细胞因子和炎症趋化因子释放。持续的炎性反应可激活内皮细胞、血管发生、细胞增殖、运动、干细胞结合。癌症最初的免疫应答以这些免疫效应器的汇聚为特点, 包括中性白细胞和 NK 细胞。这个复杂网络由数个不同的有免疫活性的细胞构成, 如树突细胞、B 细胞、细胞毒性 CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 NK 细胞联合细胞因子、炎症趋化因子和其他免疫介质, 形成有效的免疫反应对抗癌症。miRs 对免疫功能特殊的调节在肿瘤免疫学中发挥特殊作用。在生理条件下, 免疫系统被复杂的 miRs 调节而稳定^[29]。miRs 在先天的和后天的免疫之间构成一个重要的连接。免疫细胞可通过一系列特殊的 miRs 识别。例如, 造血细胞主要是以下 miRs: miR-142、-144、-150、-155、-223。miR-150、-155、-223 和 miR-17-92 簇以及 miR-181 参与骨髓和淋巴系统的成熟与分化。不同的免疫细胞也可表达相同的 miRs, 但他们表达的量有所不同, 如 miR-342 在 T 细胞的表达是 B 细胞中的 10 倍。miR-155 在免疫系统的发展、维持中发挥重要作用。它组成对各种炎症介质的固有应答, 对 T 细胞固有应答也很重要。MiR-155 作为肿瘤 miR 直接将免疫反应与肿瘤形成和促分裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号连接。造血细胞 miR-155 失调在鼠可导致恶性肿瘤、骨髓增生, 在人类可导致白血病^[30]。miR-

155 功能失常导致对 Th2 表型的免疫应答和 IL-4、IL-5、IL-10 细胞因子的产生出现异常^[31]。与 miR-155 比较,miR-146a 是炎症的反向调节子。miR-146a 敲除鼠出现自身免疫和免疫增生紊乱。miR-146a 敲除鼠 NF- κ B 失调引起骨髓恶性肿瘤的发生。miR-146a 是干扰素(interferon, IFN)通路靶向 toll 样受体(toll like receptor, TLR)和信号转导和转录活化蛋白-5(signal transducer and activator of transcription-5, STAT-5)的负向调节子^[32]。靶向 T 细胞的 miRs 包括 miR-181a 和 miR-17-92 家族。miR-181a 控制胸腺 T 细胞的正向和负向选择,并且他的过表达可引起成熟 T 细胞抗原敏感性增加。在激活的 T 细胞 miR-17-92 的表达可促进 1 型 T 辅助细胞(T helper cell type 1, Th1)应答,如增加 IFN- γ 的产生^[33]。miR-223 和 miR-150 被 B 细胞和 T 细胞选择性表达。miR-223 促进骨髓中骨髓干细胞的分化,调节粒细胞活化。miR-222 和 miR-339 是肿瘤 miRs,通过抑制胞内细胞黏附分子 1 直接影响肿瘤免疫应答,减弱癌细胞对细胞毒性 T 细胞的敏感性^[34]。多数 miRs 调节 NK 细胞的功能,而 miR-21 调节 NK 细胞的生存。最近研究发现,在 NK 细胞生长和成熟中发挥主要角色的是 miR-150,通过靶向 c-Myb 微控制 NK 细胞和 NKT 细胞谱系的生长^[35]。另外,miR-378 和 miR-30e 抑制人类 NK 细胞的细胞毒性。除外 miR-223 和 miR-146,在 Tregs 和激活的 T 细胞之间有严重的 miR 表达叠加。

6 结 语

随着 miR 研究的迅速发展,大量研究陆续揭示 miR 在肿瘤发生发展和转移中既可扮演致癌基因角色,也能发挥重要抑癌基因作用。这些 miR 为临床对肿瘤的诊断及治疗提供了新型治疗靶点。研究发现,miR 能够参与血管生成、肿瘤的生长和转移等过程,部分血管功能相关的 miR 还可能通过对血管生成作用的影响进而调节肿瘤的增殖、粘附、侵袭、转移以及肿瘤血管形成等过程,在肿瘤血管异常和肿瘤免疫应答过程中发挥重要作用。

本文综述 miR 调节异常血管发生和肿瘤免疫应答的研究进展,以及肿瘤血管正常化过程关键 miR 靶点在抗肿瘤免疫应答中的作用,展望部分血管功能性 miR 作为肿瘤临床早期诊断、预后和治疗结果预测等分子标志物的研究进展。然而,当前具有临床实用价值的肿瘤 miRNA 生物标志物仍较少,如要将其应用于临床诊断及治疗,还需进一步深入研究。另外,部分研究推测部分循环系统 miR 中可能包含高特异性、高敏感度及再现性的肿瘤生物诊治标志物,但循环 miR 研究仍处于初期,推测肿瘤循环 miR 的研究,势必成为未来探讨肿瘤复杂分子机制的热点。

miRs 在肿瘤中有不同的表达,并且有组织特异性,可作

为新的肿瘤诊治生物标记物。在肿瘤微环境中寻找调整血管发生发育阶段、免疫细胞功能相似的 miR,将为研究肿瘤的复杂性提供一个新方案。并且,深入探讨部分利于逆转异常的血管发生和促进抗肿瘤免疫的 miRs 的调控网络及作用途径具有重要的临床意义。例如,临床干预部分肿瘤 miRs 水平如 miR-17-92、-155、-181a 等,进而通过以 T 细胞为基础的免疫治疗来提高抗肿瘤免疫应答,为肿瘤治疗呈现另一种新的治疗途径。然而,这些特殊的肿瘤 miRs 在不同的细胞有着不同的功能,提示这些新的策略给我们带来希望的同时也存在潜在的缺陷。

综上提示,研发基于一系列特殊 miRs 与血管正常化策略、常规化学治疗相结合的新型抗肿瘤基因药物将极具广阔的临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] Jordan BF, Sonveaux P. Targeting tumor perfusion and oxygenation to improve the outcome of anticancer therapy[J]. *Frontiers Pharmacol*, 2012, 3: 94.
- [2] Matejuk A, Collet G, Nadim M, et al. MicroRNAs and tumor vasculature normalization; impact on anti-tumor immune response[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2013, 61(4): 285-299.
- [3] Hartmann D, Thum T. MicroRNAs and vascular (dys)function[J]. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55(4): 92-105.
- [4] Caporali A, Emanuelli C. MicroRNA regulation in angiogenesis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55(4): 79-86.
- [5] Zhou K, Zhang JW, Wang QZ, et al. Apatinib, a selective VEGFR2 inhibitor, improves the delivery of chemotherapeutic agents to tumors by normalizing tumor vessels in LoVo colon cancer xenograft mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41401-018-0058-y.
- [6] Yang Y, Meng Y, Ye J, et al. Sequential delivery of VEGF siRNA and paclitaxel for PVN destruction, anti-angiogenesis, and tumor cell apoptosis procedurally via a multi-functional polymer micelle[J]. *J Control Release*, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.08.028.
- [7] Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1): 9-22.
- [8] Harney AS, Karagiannis GS, Pignatelli J, et al. The selective Tie2 inhibitor rebastinib blocks recruitment and function of Tie2^{hi} macrophages in breast cancer and pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2486-2501.
- [9] Kieda C, El Hafny-Rahbi B, Collet G, et al. Stable tumor vessel normalization with pO₂ increase and endothelial PTEN activation by inositol trispyrophosphate brings novel tumor treatment[J]. *J Mol Med*

- (Berl), 2013, 91(7):883-899.
- [10] Matejuk A, Leng Q, Chou ST, et al. Vaccines targeting the neo-vasculature of tumors[J]. Vasc Cell, 2011, 3(1):7.
- [11] Kandalaft LE, Powell DJ Jr, Chiang CL, et al. Autologous lysate-pulsed dendritic cell vaccination followed by adoptive transfer of vaccine-primed ex vivo co-stimulated T cells in recurrent ovarian cancer[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(1):e22664.
- [12] Fujisawa T, Wang K, Niu XL, et al. Angiopoietin-1 promotes atherosclerosis by increasing the proportion of circulating Gr1⁺ monocytes[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(1):81-89.
- [13] Shrimali RK, Yu Z, Theoret MR, et al. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(15):6171-6180.
- [14] Silvestris N, Danza K, Longo V, et al. Angiogenesis in adenocarcinoma of pancreas[J]. Oncotarget, 2017, 27(8):95773-95779.
- [15] Wang S, Olson EN. AngiomiRs—key regulators of angiogenesis[J]. Curr Opin Genet Dev, 2009, 19(3):205-211.
- [16] Beltrami C, Besnier M, Shantikumar S, et al. Human pericardial fluid contains exosomes enriched with cardiovascular-expressed MicroRNAs and promotes therapeutic angiogenesis[J]. Mol Ther, 2017, 25(3):679-693.
- [17] Chen YS, Meng F, Li HL, et al. Dicer suppresses MMP-2-mediated invasion and VEGFA-induced angiogenesis and serves as a promising prognostic biomarker in human clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(51):84299-84313.
- [18] Ho JJ, Metcalf JL, Yan MS, et al. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia[J]. J Biol Chem, 2012, 287(34):29003-29020.
- [19] Cifuentes D, Xue H, Taylor DW, et al. A novel miRNA processing pathway independent of Dicer requires Argonaute2 catalytic activity[J]. Science, 2010, 328(5986):1694-1698.
- [20] Jurkovicova D, Smolkova B, Magyerkova M, et al. Down-regulation of traditional oncomiRs in plasma of breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(44):77369-77384.
- [21] Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(3):249-256.
- [22] Khella HWZ, Butz H, Ding Q, et al. miR-221/222 are involved in response to sunitinib treatment in metastatic renal cell carcinoma[J]. Mol Ther, 2015, 23(11):1748-1758.
- [23] Chen T, Zhou Q, Tang H, et al. miR-17/20 controls prolyl hydroxylase 2 (PHD2)/hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) to regulate pulmonary artery smooth muscle cell proliferation[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(12):e004510.
- [24] Zhou Q, Gallagher R, Ufret-Vincenty R, et al. Regulation of angiogenesis and choroidal neovascularization by members of microRNA-23~27~24 clusters[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(20):8287-8292.
- [25] Chan SY, Loscalzo J. MicroRNA-210: a unique and pleiotropic hypoxamir[J]. Cell Cycle, 2010, 9(6):1072-1083.
- [26] Loscalzo J. The cellular response to hypoxia: tuning the system with microRNAs[J]. J Clin Invest, 2010, 120(11):3815-3817.
- [27] Wang Z, Deng M, Liu Z, et al. Hypoxia-induced miR-210 promoter demethylation enhances proliferation, autophagy and angiogenesis of schwannoma cells[J]. Oncol Rep, 2017, 37(5):3010-3018.
- [28] Keklikoglou I, Koerner C, Schmidt C, et al. MicroRNA-520/373 family functions as a tumor suppressor in estrogen receptor-negative breast cancer by targeting NF- κ B and TGF- β signaling pathways[J]. Oncogene, 2012, 31(37):4150-4163.
- [29] Wuchty S, Arjona D, Bauer PO. Important miRs of pathways in different tumor types[J]. PLoS Comput Biol, 2013, 9(1):e1002883.
- [30] Tili E, Chiabai M, Palmieri D, et al. Quaking and miR-155 interactions in inflammation and leukemogenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6(28):24599-24610.
- [31] Yang L, Zhang X, Peng W, et al. MicroRNA-155-induced T lymphocyte subgroup drifting in IgA nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(2):353-361.
- [32] Magilnick N, Reyes EY, Wang WL, et al. miR-146a-Traf6 regulatory axis controls autoimmunity and myelopoiesis, but is dispensable for hematopoietic stem cell homeostasis and tumor suppression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(34):E7140-7149.
- [33] Wu T, Wieland A, Lee J, et al. miR-17-92 is required for both CD4 Th1 and TFH responses during viral infection[J]. J Immunol, 2015, 195(6):2515-2519.
- [34] Mosakhani N, Missiry ME, Vakkila E, et al. Low expression of miR-18a as a characteristic of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(8):585-588.
- [35] Chen W, Han C, Zhang J, et al. miR-150 deficiency protects against FAS-induced acute liver injury in mice through regulation of AKT[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132734.

(责任编辑: 冉明会)