

手术器械、耗材必须在有效期内使用。

1.2.5 术后护理 术后由当地医务人员严密观察患者病情变化,术后第1天给予妥布霉素地塞米松眼药水进行局部抗炎抗感染治疗。对当地护理人员进行眼内感染风险和眼科手术后护理相关知识培训。术后第1天由手术医生行眼部裂隙灯检查,观察结膜、角膜及前房情况。

2 结果

本组1 817例白内障手术全部获得成功,视力均获得不同程度恢复,无一例出现术后眼内感染。

3 讨论

柬埔寨磅湛省属于热带地区,旱季时磅湛省当地最高气温42℃,天气炎热且术后部分患者不注重眼部卫生,极易导致术后眼内发生感染。又因当地交通及医疗条件限制,无法按时复诊,增加了术后眼内感染风险。我们根据柬埔寨磅湛省当地的实际情况,评估白内障复明手术过程中有可能导致眼内感染的危险因素,制定科学、合理的护理风险防范措施。通过术前术后专业指导和健康宣教,使手术成功率大大提高。为了加强术后的有效护理,我们通过带教、培训当地眼科护士,使他们掌握了超声乳化仪的使用、人工晶状体度数测定、眼科A/B超检查、

术前泪道冲洗、冲洗结膜囊等基本技能以保证术后基本护理工作及时到位。我科至今共派出4批眼科医疗队26人次,共完成1 817例白内障复明手术,全部获得成功,无一例患者发生术后眼内感染,所有患者术后视力均有提高(大部分为0.5以上)。通过此项活动为今后执行援外白内障手术复明工作提供了一些科学、合理的工作经验。

参考文献

- 1 Kessel L, Flesner P, Andresen J, et al. Antibiotic prevention of post-cataract end-ophthalmitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(4): 303-317.
 - 2 Fang YT, Chien LN, Ng YY, et al. Association of hospital and surgeon operation volume with the incidence of postoperative endophthalmitis: Taiwan experience[J]. Eye, 2006, 20(8): 900-907.
 - 3 Durand ML. Endophthalmitis[J]. Chin Microbiol Infect, 2013, 19(13): 227-234.
 - 4 鲁为凤, 彭洁, 曹勃, 等. 白内障术后患者发生感染性眼内炎的相关因素分析及围术期护理的预防效果研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(23): 5437-5440.
 - 5 Yao K, Zhu Y, Zhu Z, et al. The incidence of postoperative endophthalmitis after cataract surgery in China: a multicenter investigation of 2006-2011[J]. Br J Ophthalmol, 2003, 97(10): 1312-1317.
- [收稿日期 2019-09-12][本文编辑 刘京虹 潘洪平]

新进展综述

miRNA 与肿瘤转移调控机制的研究进展

黄永塔(综述), 莫祥兰(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81360355); 广西卫健委科研课题(编号:Z2013355, Z2016590)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院病理科

作者简介: 黄永塔(1982-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 头颈肿瘤、淋巴造血系统肿瘤的诊断。E-mail: huangyongta@126.com

通讯作者: 莫祥兰(1966-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 淋巴造血系统肿瘤的诊断及分子遗传学。E-mail: binglike86131@163.com

【摘要】 转移是恶性肿瘤的基本特征和重要标志,也是癌症患者治疗失败或死亡的首要原因。微小核糖核酸[micro ribonucleic acid(microRNA, miRNA)]是一类具有调控功能的非编码RNA片段,通过调控下游靶基因的转录和翻译,在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用。miRNA参与恶性肿瘤侵袭及转移生物学行为中的多个重要环节,阐明肿瘤转移相关miRNA的转移调控机制,将为我们认识肿瘤发生发展提供新视角,给癌症的诊断和治疗带来新突破。该文对miRNA与肿瘤转移调控机制的研究进展进行综述。

【关键词】 微小核糖核酸; 肿瘤; 转移; 调控机制

【中图分类号】 R 73-37 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2020)01-0094-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.01.25

Research progress of regulation mechanisms in miRNA and tumor metastasis HUANG Yong-ta, MO Xiang-lan. Department of Pathology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Metastasis is the basic characteristics and important signs of malignant tumors, and also the primary cause of treatment failure or death of cancer patients. Micro ribonucleic acid (microRNA, miRNA) is a kind of non-coding RNA fragments with regulatory function. It plays an important role in tumorigenesis and development by regulating the transcription and translation of downstream target genes. miRNA plays an important role in the multiple important links in biological behavior of invasion and metastasis of malignant tumors. Elucidating the mechanisms of metastasis regulation of miRNA related to tumor metastasis will provide us with a new perspective on the occurrence and development of tumors and bring about a new breakthrough in the diagnosis and treatment of cancers. In this paper, we review the research progress of the regulation mechanisms in miRNA and tumor metastasis.

[Key words] Micro ribonucleic acid (microRNA, miRNA); Tumors; Metastasis; Regulation mechanisms

转移是指恶性肿瘤细胞脱离原发病灶,穿破脉管进入宿主血液循环及淋巴循环,或通过体腔直接播散等途径,到达远处部位继续增殖生长,最终形成与原发灶相同类型肿瘤的过程。肿瘤转移是一个涉及多步骤、多基因及其产物的复杂过程,包括细胞黏附力下降、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解、凋亡抑制、迁移能力增强、血管生成和免疫逃逸等多个环节。微小核糖核酸 [micro ribonucleic acid (microRNA, miRNA)] 在肿瘤转移过程各个关键步骤中均起到重要作用。近年来,miRNA 与肿瘤转移关系已成为研究关注的热点。本文就 miRNA 和肿瘤转移调控机制的最新研究进展进行综述。

1 miRNA 的生物学特性

miRNA 是一类长度为 21 ~ 30 nt,高度保守的、内源性非编码的单链小分子 RNA。成熟 miRNA 通过介导特异性靶基因沉默,导致靶信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 降解,抑制蛋白质合成,从而调控转录后基因表达水平。miRNA 的调控网络十分复杂,一个 miRNA 可以与一个或多个 mRNA 结合,一些 mRNA 有多个与同一家族中不同 miRNA 结合的位点。超过半数的 miRNA 基因位于染色体脆性区域,容易受到基因扩增、缺失或易位的影响。目前,已发现人类 miRNA 有 700 多种。miRNA 调节人类约 1/3 基因,不仅参与个体发育、器官形成和物质代谢等生理过程,还与病毒感染及肿瘤发生发展等病理过程密切相关。

2 miRNA 与肿瘤转移的关系

恶性肿瘤转移是个连续性过程,肿瘤细胞逃离原发灶,降解 ECM,穿透基底膜,进入血液或淋巴循环形成瘤栓,穿出血管壁到达靶器官,促进新生血管形成,进一步增殖形成转移灶。研究^[1,2]证实,几乎所有的肿瘤都存在 miRNA 表达失调,且 miRNA 在

恶性肿瘤原发病灶和转移灶中的表达水平也不一致。研究结果提示,miRNA 与肿瘤转移有密切关系,是启动肿瘤细胞侵袭、转移级联过程的重要因素。miRNA 调控环节几乎涵盖已知的所有肿瘤转移关键步骤,参与调控细胞上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transitions, EMT)、细胞表面分子表达、ECM 降解、新生血管形成、细胞骨架蛋白重构、肿瘤微环境改变等多个转移过程的相关环节。

2.1 miRNA 与细胞 EMT EMT 被认为是许多癌细胞侵袭和转移的先决条件,是指具有极性的上皮细胞在形态学上发生向具有活动能力的成纤维细胞或间充质细胞表型转变,并获得侵袭和迁移能力的过程。EMT 导致细胞形态改变,减少细胞间黏附、解除接触性抑制,显著提高恶性肿瘤细胞的侵袭力和转移活性。转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 途径是经典的 EMT 调节途径,miRNA 通过此途径调节 EMT,促进肿瘤细胞远处转移。上皮细胞钙黏蛋白 (epithelial-cadherin, E-cadherin) 是维持上皮表型的重要分子,它的丢失程度与浸润转移能力直接相关。Wang 等^[3]发现,TGF- β 在包括非小细胞肺癌在内的上皮性肿瘤的 EMT 中起着重要作用。与邻近正常组织相比,非小细胞肺癌组织中的 miRNA 成熟体-9 (miR-9) 表达显著上调。使用 miR-9 抑制剂能够逆转 TGF- β 介导的 E-cadherin 表达抑制和间质标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 表达上调,进而有效抑制肺癌细胞 EMT。Huang 等^[4]发现,TGF- β 能够诱导 EMT,增强鼻咽癌细胞的侵袭和迁移能力。然而,miRNA-34a 在鼻咽癌过度表达,通过下调 TGF- β 通路的重要成员 Sma 和 Mad 相关蛋白 4 (Sma- and Mad-related protein 4, SMAD4) 的表达,逆转 TGF- β 诱导的 EMT,继而抑制肿瘤侵袭和迁移。miRNA 还可以通过其他途径影

响 EMT。miR-197 可直接靶向 Axis 抑制蛋白 2 (Axis inhibition protein 2, Axin2)、裸表皮同系物 1 (naked cuticle homolog 1, NKD1) 和 Dickkopf 相关蛋白 2 (Dickkopf-related protein 2, DKK2), 从而抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号转导, 促进肝细胞癌 EMT, 增强肿瘤的侵袭能力^[5]。Zhao 等^[6]研究证实, miR-543 在食管癌中表达上调, 继而抑制磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 的表达, 降低 E-cadherin 的水平, 最终导致癌细胞 EMT 发生, 促进肿瘤转移。miR-30a 可作用于锌指转录抑制因子, 促进间叶标志物 N-钙黏蛋白和波形蛋白表达上升, 诱导乳腺癌 EMT 发生^[7]。

2.2 miRNA 与细胞表面分子表达 细胞分化抗原 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 是透明质酸受体, 在上皮细胞、内皮细胞中表达, 可与透明质酸、纤连蛋白及胶原结合, 介导细胞与 ECM 之间的黏附。CD44 在很多种肿瘤细胞的表达较相应正常组织升高, 与肿瘤组织向周围正常组织或远处侵袭、转移密切相关。von Frowein 等^[8]研究证明, miR-492 可直接调节 CD44 表达, 促进肝母细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭。miR-492 在口腔鳞状细胞癌中异常表达, 抑制靶基因程序性细胞死亡 7 (programmed cell death, PDCD7), 下调 E-cadherin 的表达, 导致细胞黏附力降低, 利于肿瘤细胞迁移^[9]。miR-9 表达失调导致卵巢癌细胞间黏附降低, 同时促进 N-钙黏蛋白、波形蛋白表达, 增强肿瘤细胞与间质细胞及基质黏附力, 促进肿瘤远处转移^[10]。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一种细胞跨膜蛋白, 广泛分布于哺乳动物上皮细胞、角质细胞等细胞表面, EGFR 信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程起到重要作用。Qu 等^[11]用荧光素酶报告法验证了 miR-520a-3p 对 EGFR 具有直接靶向作用, 继而诱导癌细胞凋亡和抑制癌细胞增殖、迁移。食管鳞状细胞癌 miR-133b 下调直接导致 EGFR 高表达, 显著增加了磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3 kinase, PI3K)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, AKT) 的磷酸化, 抑制细胞凋亡, 促进肿瘤增殖和侵袭^[12]。

2.3 miRNA 与 ECM 降解 肿瘤细胞解除接触性抑制后, 进一步通过多种途径降解 ECM 形成通道, 使细胞脱离原发病灶向远处转移。ECM 的降解是肿瘤侵袭和转移的关键步骤之一, 利于肿瘤细胞穿透间质组织进入血液或淋巴循环到达转移部位。降解 ECM 的蛋白水解酶主要包括基质金属蛋白酶 (matrix

metalloproteinase, MMP)、血纤维蛋白溶解酶原激活剂、组织蛋白酶 B 等, 其中 MMP 最为重要。Li 等^[13]利用 miRNA 芯片分析表明, 喉鳞状细胞癌高水平表达 miR-744-3p 与区域淋巴结转移呈正相关。其可能机制为 miR-744-3p 直接靶向细胞 PDCD4 和磷酸酶和紧张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homologues, PTEN), 诱导 AKT 激活, 最终上调 MMP 表达。然而, 越来越多研究^[14,15]表明, miR-34a、miR-124 分别针对编码区和 3'-未翻译区, 抑制 MMP 的表达水平, 进而减弱细胞迁移和侵袭能力, 在抑制肿瘤转移中发挥重要作用。外源性过度表达 miR-637 能抑制胆管癌细胞增殖、迁移和侵袭能力, 其抗肿瘤机制主要是显著抑制组织蛋白酶 B 表达, 阻断细胞在静止/快速增长 (G_0/G_1) 期的转换, 导致细胞凋亡率显著升高^[16]。

2.4 miRNA 与新生血管形成 血管生成是肿瘤生长和转移的关键。维持肿瘤持续生长有赖于新生血管对其营养与代谢支持, 新生血管进入肿瘤组织后, 肿瘤则呈指数性增长。血管生成是肿瘤远处转移的必由之路, 也是肿瘤转移的通道之一。癌细胞通过新生血管被携带到大循环中, 并进一步转移到靶器官。血管生成过程是血管生成刺激因子通过不同信号转导途径来启动相关基因表达实现的。差异表达的 miRNA 能够参与肿瘤新生血管生成的调控。Bao 等^[17]发现, 在转移或转移前阶段, 鼻咽癌组织中的 miR-23a 高度富集, 其水平与微血管密度有关。随后, 体外研究结果显示, miR-23a 直接靶向睾丸特异性基因抗原, 调节血管内皮细胞生长、迁移, 介导血管腔形成。肝细胞癌患者血清的 miR-210 水平较正常人显著增加, 与较高的微血管密度相关。研究^[18]表明, miR-210 通过直接抑制血管内皮细胞 SMAD4 和信号转导转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 的表达, 从而刺激新生血管生成, 利于肿瘤生长和转移。miR-135a 是肿瘤抑制基因 p53 的下游基因, 通过靶向黏附激酶途径, 也对胃癌细胞生长、迁移和血管生成有明显调控作用^[19]。

2.5 miRNA 与细胞骨架蛋白重构 细胞骨架蛋白是一种存在细胞质中的纤维网架结构体系, 具有维持细胞形态及细胞运动的功能, 是细胞迁移和黏附的必要成分。骨架蛋白表达水平的变化会影响细胞的形态和运动性, 与肿瘤侵袭及转移密切相关。丝切蛋白是一种肌动蛋白结合蛋白, 在一定条件下可使肌动蛋白微丝解聚, 是调控细胞骨架肌动蛋白解聚和重构的重要蛋白。miR-23a 通过 p21 活化激酶 6-丝切蛋白信号通路, 可以减弱 AKT 的磷酸化水平,

进而减弱丝切蛋白磷酸化水平,诱导细胞骨架的应力纤维减少,导致肌动蛋白形态皱缩,影响前列腺癌细胞骨架重构,抑制癌细胞迁移及侵袭能力^[20]。侵袭和转移的肿瘤细胞持续运动需依靠张力纤维收缩和肌动蛋白丝的延长提供动力。Rho 家族小分子鸟苷酸三磷酸酶(small GTPases of Rho family, Rho GTPases)是一种单体 G 蛋白,可通过调节细胞骨架蛋白的重组,为细胞迁移运动提供动力。研究^[21]表明,结肠癌 miR-155-5p 能够影响 ras 同源基因家族成员 A(ras homolog gene family member A, RhoA) mRNA 水平和翻译,对肿瘤细胞迁移具有调节作用。Wan 等^[22]研究证实,miR-145 通过介导 RhoA/Rho 相关激酶(Rho-associated kinases, ROCK)信号通路,降低肌球蛋白轻链的磷酸化水平,抑制肌动蛋白细胞骨架重组及肌动-肌球蛋白收缩力,阻滞细胞迁移,最终减弱胶质瘤细胞向周围组织侵袭能力。

2.6 miRNA 与肿瘤微环境改变 肿瘤转移是一个极其复杂的过程,涉及多方面因素,肿瘤微环境变化也是其中因素之一^[23-25]。肿瘤微环境是一个动态网络,它包括占主体地位的肿瘤实质细胞和淋巴细胞、间质细胞及其分泌的活性因子。肿瘤细胞能够在转移部位定植和增殖,不仅取决于肿瘤细胞本身异质性,还取决于肿瘤微环境平衡破坏。miRNA 可以通过改变肿瘤微环境,影响肿瘤侵袭及转移过程^[26,27]。有研究^[28]在小鼠异种移植模型中发现,miR-126 能抑制间充质干细胞和炎症单核细胞向肿瘤基质的连续招募,维持肿瘤微环境的稳定,从而抑制乳腺癌细胞的肺转移。其下游的可能主要机制:miR-126 能直接降低基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)的水平,间接抑制癌细胞趋化因子配体 2[chemokine (C-X-C motif) ligand 2, CXCL2]的表达。环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX2)是前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)合成的主要限速酶,分布于人体多种类型细胞,主要在细胞因子、生长因子等促炎症因素作用下产生。COX2 在多种类型肿瘤细胞中均呈高表达趋势。COX2 通过多个途径促进肿瘤细胞增殖和转移,影响肿瘤进展,与患者预后密切相关。Jia 等^[29]发现,miR-136 在肝癌组织表达水平明显下降,并且与 COX2 的 mRNA 表达呈负相关。miR-136 以 COX2 为直接靶点,对肝癌细胞的增殖和转移具有重要的调控作用。Yang 等^[30]在小鼠胶质瘤模型中发现,敲除 miR-15a/16 基因,能够抑制胶质瘤细胞增殖,逆转胶质瘤进展,并延长了小鼠存活时间。其机制可能与 miR-15a/16 对免

疫功能具有负性调节作用有关。沉默 miR-15a/16 后,肿瘤微环境中的 CD8⁺ T 细胞能够持续分泌 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白介素 2(interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α),并下调程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3, Tim-3)和淋巴细胞激活基因-3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)的表达,最终有效发挥对肿瘤细胞免疫杀伤功能。

3 结语

综上所述,miRNA 调控环节几乎涉及所有转移步骤,miRNA 可通过不同途径在肿瘤转移中发挥重要作用。miRNA 对肿瘤转移调控呈错综复杂网络式,某些 miRNA 可以同时影响多个肿瘤转移步骤,而某个转移步骤也可能受到不同 miRNA 的直接调控。这些肿瘤相关 miRNA 表达失调,一方面促进细胞自身蛋白表达变化及细胞骨架蛋白重构,另一方面破坏肿瘤微环境平衡,并降解 ECM,促进新生血管形成,最终改变肿瘤细胞形态,减弱细胞间黏附力,抑制细胞凋亡,诱导肿瘤细胞增殖,提高肿瘤细胞活性和侵袭能力,从而利于肿瘤细胞向远处组织转移播散。然而,关于 miRNA 与肿瘤转移的关系仍知之甚少,如何更详尽、更系统地阐明 miRNA 在肿瘤转移中的功能及其作用机制仍待进一步深入探讨。

参考文献

- 1 黄永塔,叶秋容,翁敬锦,等. miR-155-5p 表达水平与鼻咽癌远处转移及预后的关系[J]. 中国临床新医学,2018,11(9):851-854.
- 2 王时梅,黄永塔,叶秋容,等. miR-584-5p 对鼻咽癌远处转移及临床预后的预测作用[J]. 广东医学,2018,39(18):2746-2749.
- 3 Wang H, Wu Q, Zhang Y, et al. TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells involves upregulation of miR-9 and downregulation of its target, E-cadherin[J]. Cell Mol Biol Lett, 2017,22:22.
- 4 Huang G, Du MY, Zhu H, et al. MiRNA-34a reversed TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition via suppression of SMAD4 in NPC cells[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106:217-224.
- 5 Hu Z, Wang P, Lin J, et al. MicroRNA-197 Promotes Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Activating Wnt/ β -Catenin Signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1):470-486.
- 6 Zhao H, Diao C, Wang X, et al. MiR-543 Promotes Migration, Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition of Esophageal Cancer Cells by Targeting Phospholipase A2 Group IVA[J]. Cell Physiol Biochem, 2018,48(4):1595-1604.
- 7 Xiao B, Shi X, Bai J. miR-30a regulates the proliferation and invasion

- of breast cancer cells by targeting Snail[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 406 – 413.
- 8 von Frowein J, Hauck SM, Kappler R, et al. MiR-492 regulates metastatic properties of hepatoblastoma via CD44[J]. *Liver Int*, 2018, 38(7): 1280 – 1291.
 - 9 Peng SY, Tu HF, Yang CC, et al. miR-134 targets PDCD7 to reduce E-cadherin expression and enhance oral cancer progression[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(11): 2892 – 2904.
 - 10 Zhou B, Xu H, Xia M, et al. Overexpressed miR-9 promotes tumor metastasis via targeting E-cadherin in serous ovarian cancer[J]. *Front Med*, 2017, 11(2): 214 – 222.
 - 11 Qu X, Yang L, Shi Q, et al. Lidocaine inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells by upregulating mir-520a-3p and targeting EGFR[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12): 1974 – 1979.
 - 12 Zeng W, Zhu JF, Liu JY, et al. miR-133b inhibits cell proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by targeting EGFR[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 476 – 484.
 - 13 Li JZ, Gao W, Lei WB, et al. MicroRNA 744-3p promotes MMP-9-mediated metastasis by simultaneously suppressing PDCD4 and PTEN in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58218 – 58233.
 - 14 Yang L, Song X, Zhu J, et al. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 378 – 388.
 - 15 Wang P, Zhang LD, Sun MC, et al. Over-expression of mir-124 inhibits MMP-9 expression and decreases invasion of renal cell carcinoma cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6308 – 6314.
 - 16 Li JX, Ding XM, Han S, et al. miR-637 inhibits the proliferation of cholangiocarcinoma cell QBC939 through interfering CTSB expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1265 – 1276.
 - 17 Bao L, You B, Shi S, et al. Metastasis-associated miR-23a from nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes mediates angiogenesis by repressing a novel target gene TSGA10 [J]. *Oncogene*, 2018, 37(21): 2873 – 2889.
 - 18 Lin XJ, Fang JH, Yang XJ, et al. Hepatocellular Carcinoma Cell-Secreted Exosomal MicroRNA-210 Promotes Angiogenesis In Vitro and In Vivo[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 243 – 252.
 - 19 Cheng Z, Liu F, Zhang H, et al. miR-135a inhibits tumor metastasis and angiogenesis by targeting FAK pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31153 – 31168.
 - 20 蔡松旺, 黄怀球, 李小娟, 等. 微小 RNA-23a 调节前列腺癌细胞骨架蛋白的分子机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(8): 1572 – 1573.
 - 21 Al-Haidari AA, Syk I, Thorlacius H. MiR-155-5p positively regulates CCL17-induced colon cancer cell migration by targeting RhoA [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14887 – 14896.
 - 22 Wan X, Cheng Q, Peng R, et al. ROCK1, a novel target of miR-145, promotes glioma cell invasion[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1877 – 1882.
 - 23 Eccles SA. Metastasis and the Tumor Microenvironment: A Joint Metastasis Research Society-AACR Conference – Research on Metastasis: part 2[J]. *IDrugs*, 2010, 13(11): 768 – 771.
 - 24 Autenshlyus AI, Dayletova KI, Studenikina AA, et al. Cytokine production by blood immune cells, tumor and its microenvironment, characteristic of extracellular matrix in patients with invasive ductal carcinoma of no special type[J]. *Biomed Khim*, 2019, 65(5): 424 – 431.
 - 25 Di Martino JS, Mondal C, Bravo-Cordero JJ. Textures of the tumour microenvironment[J]. *Essays Biochem*, 2019, 63(5): 619 – 629.
 - 26 Lukianova NY, Borikun TV, Chekhun VF. Tumor microenvironment-derived miRNAs as prognostic markers of breast cancer[J]. *Exp Oncol*, 2019, 41(3): 242 – 247.
 - 27 Cheng WC, Liao TT, Lin CC, et al. RAB27B-activated secretion of stem-like tumor exosomes delivers the biomarker microRNA-146a-5p, which promotes tumorigenesis and associates with an immunosuppressive tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(8): 2209 – 2224.
 - 28 Zhang Y, Yang P, Sun T, et al. miR-126 and miR-126* repress recruitment of mesenchymal stem cells and inflammatory monocytes to inhibit breast cancer metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(3): 284 – 294.
 - 29 Jia H, Wang H, Yao Y, et al. miR-136 Inhibits Malignant Progression of Hepatocellular Carcinoma Cells by Targeting Cyclooxygenase 2 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(6): 967 – 976.
 - 30 Yang J, Liu R, Deng Y, et al. MiR-15a/16 deficiency enhances anti-tumor immunity of glioma-infiltrating CD8 + T cells through targeting mTOR[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(10): 2082 – 2092.

[收稿日期 2019-02-28][本文编辑 潘洪平 韦颖]