

微小 RNA 与肿瘤微环境

葛曙雄 王涌

【摘要】 微小 RNA 是小的非编码 RNA，能调节肿瘤的发生、转移和侵袭。微小 RNA 不仅表达于不同的肿瘤细胞，而且也表达于肿瘤的微环境中。随着人们对肿瘤微环境的不断探究，微小 RNA 在肿瘤微环境中的作用也逐渐明确。肿瘤微环境由细胞外基质和基质细胞构成，其参与肿瘤的生长、转移和血管生成，这些过程均有微小 RNA 的参与。对微小 RNA 和肿瘤微环境关系的剖析有助于进一步了解肿瘤发生的病理和生理机制。该文就微小 RNA 在肿瘤微环境中的作用的相关研究作一综述。

【关键词】 微小 RNA；肿瘤微环境；免疫细胞

MicroRNAs and tumor microenvironment Ge Shuxiong, Wang Yong. Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China

Corresponding author, Wang Yong, E-mail: robinwang9401@sina.com

【Abstract】 MicroRNAs (miRNAs) are a class of small non-coding RNAs which regulate the incidence, metastasis and invasion of malignant tumors. MiRNAs are not only expressed in different tumor cells, but also in tumor microenvironment. Along with deeper exploration of tumor microenvironment, the role of miRNAs in tumor microenvironment has been gradually identified. Tumor microenvironment consists of extracellular matrix and stromal cells, which is involved in tumor growth, metastasis and angiogenesis. MiRNAs participate in all these events. Understanding the miRNAs and tumor microenvironment contributes to identifying the pathological and physiological mechanisms of tumor occurrence. In this review, relevant studies about the role of miRNAs in tumor microenvironment were summarized.

【Key words】 MicroRNAs; Tumor microenvironment; Immunocyte

微小 RNA 是一组无编码功能的 RNA，约为 22 个核苷酸长度，它通过逆向互补结合 mRNA 的 3'-非转录区调节基因的表达^[1]。微小 RNA 在细胞增殖、细胞分化、细胞周期、细胞凋亡、细胞信号转导、器官的形成、造血细胞的分化和肿瘤的形成、转移等过程中扮演着重要的角色^[2]。据不完全统计，微小 RNA 调节人类三分之一的基因翻译^[3]。其可以作为原癌基因或抑癌基因存在于不同的肿瘤中，例如直肠癌、伯基特淋巴瘤、肺癌、大细胞淋巴瘤、胶质母细胞瘤和 B 细胞淋巴瘤等^[3]。最近的研究表明，微小 RNA 在肿瘤的微环境中表达异常。肿瘤微环境中的微小 RNA 可来源于循环中的微小 RNA、肿瘤细胞分泌的微小 RNA 或趋化因子招募的微小 RNA。细胞外的微小 RNA 作为联系细胞与细胞之间的信使，在血管的形成、基质的降解

和重塑等肿瘤微环境相关的进程中扮演不可或缺的重要角色^[4]。研究微小 RNA 与肿瘤微环境的相互作用机制可以拓宽对肿瘤发病机制的认识，从而为肿瘤的预防和治疗提供新的方向。

肿瘤微环境是复杂多元的，其由细胞外基质和基质细胞构成，其中基质细胞包括免疫细胞、纤维母细胞、内皮细胞、骨髓诱导细胞和干细胞。细胞外基质主要通过细胞以旁分泌和自分泌方式释放的细胞外分子影响肿瘤的发展。对于基质细胞，其不具有维持细胞正常结构和功能的能力，但是，通过细胞的联系或肿瘤细胞分泌的细胞因子，正常的基质细胞获得变异的表型和支持肿瘤细胞生长的特性^[5-7]。在细胞外基质和基质细胞功能失调的状态下，纤维母细胞和免疫细胞生产趋化因子和生长因子促进细胞的侵袭和生长，并且招募其它细胞到肿

瘤细胞中（如间充质干细胞）^[7]。肿瘤微环境在肿瘤发生和发展中的潜在作用引起了研究者的持续关注。肿瘤微环境不但通过营养支持有助于肿瘤细胞的生存，而且有助于肿瘤细胞的转移和侵袭。

一、微小 RNA 对肿瘤微环境中肿瘤转移的作用

1. 调节上皮间质转化（EMT）

肿瘤细胞要实现远处转移，先要从原发灶脱落进入周围组织，然后进入血管或淋巴管，通过循环系统到达其他器官。研究表明微小 RNA 通过改变转录信号表达参与 EMT 的过程。肿瘤细胞主要通过改变细胞黏附分子的表达，实现 EMT，从而发生转移。肿瘤细胞 EMT 活动受 3 组核心转录因子的调节，这些转录因子均直接或间接抑制 E-钙黏素的表达^[7]。调控启动 EMT 的转录因子包括 Snail 锌指家族转录因子（SNAIL 和 SNAI2）、锌指 E-box 绑定的同源家族蛋白（ZEB1 和 ZEB2）和基本螺旋-环-螺旋家族转录因子（TWIST1、TWIST2 和 E12/E47）^[8]。微小 RNA-138 通过和波形蛋白、ZEB2、EZH2 等靶向结合来调节 EMT 活动^[9]。与此类似，在 NCI60 细胞中，微小 RNA-200 则通过和 E-钙黏素、ZEB1 和 ZEB2 的靶向结合抑制细胞的转录活动进而抑制肿瘤细胞的 EMT。微小 RNA-30a 和 SNAIL 靶向结合，进而激活下游的转录生长因子- β （TGF- β ）促进 EMT 的活动，下调的微小 RNA-30a 能抑制 EMT^[10]。微小 RNA 还通过调控编码黏附连接极性复合蛋白和信号调节蛋白等靶基因的表达，参与决定上皮细胞或间质细胞的表型。微小 RNA-661 能抑制黏连蛋白 1 的表达，促进 EMT^[11]。另外，肿瘤细胞受肿瘤微环境中的许多细胞外信号的刺激而发生 EMT。TGF- β 、Wnt 信号和生长因子受体在肿瘤细胞的 EMT 中扮演不可或缺的角色，与微小 RNA 的作用相关，可见，微小 RNA 的激活呈现一个广泛的调节网络，其可通过控制基因的表达进而影响细胞的 EMT^[12-14]。

2. 调节基质金属蛋白酶（MMPs）的表达

肿瘤的进展不仅依靠癌细胞的内部因素，而且与外部因素（细胞外基质蛋白）密切相关。细胞外基质蛋白是基底膜组成的特异成分，作为一道屏障其能防止细胞的侵袭。而基底膜的层黏连蛋白和 IV 型胶原蛋白具有抗转移作用。另外，基底膜降解释放的大量生长因子能促进肿瘤生长、转移、血管生成^[15]。MMPs 作为细胞外基质降解的酶在基底膜降解的过程中扮演重要角色。MMPs 的转移机制

可能与蛋白酶激活受体（PARs）有关，MMP1 能激活 PAR-1 进而促进肿瘤的转移^[16]。MMPs 还可以激活肿瘤干细胞中的 TGF- β 和 Wnt 信号从而调节肿瘤干细胞的增殖和转移^[17]。MMPs 来源于基质细胞中的巨噬细胞，肥大细胞和纤维母细胞，此外一些内皮细胞在适当条件的刺激下也能产生 MMPs^[18]。研究表明一些微小 RNA 可以抑制 MMPs 的表达。有研究者通过荧光素酶活性序列分析得出微小 RNA-152 能通过绑定 MMP3 的转录物而减少 MMP3 的表达^[19]。另外，微小 RNA-200c 的过表达会下调 MMP14 的表达；相反，敲除微小 RNA-200c 能增加 MMP14 的表达进而增加肿瘤细胞的侵袭性^[20]。此外，微小 RNA 可以同时与多种 MMPs 的亚群结合进而抑制 MMPs。在胰腺癌 Panc-1 细胞中，微小 RNA-143 明显减少 MMP2 和 MMP9 的表达，同时抑制 Panc-1 细胞的生长、侵袭、肝转移和体内种植瘤的生长^[21]。由此可见，不同的微小 RNA 可以调节不同的 MMPs 进而影响肿瘤细胞的转移和侵袭。

3. 介导血管的形成

肿瘤的生长需要新的血管以满足其高代谢和营养需求。当细胞处于缺氧状态时，缺氧诱导因子（HIF）会转录上调大量肿瘤微环境和肿瘤细胞中的血管生长因子，包括内皮生长因子、血管生成素 2、基质诱导因子 1 和干细胞因子^[22-23]。当这些因子与特殊受体结合表达于血管内皮细胞和平滑肌细胞表面，就会形成新的毛细血管作为血管形成的起始。抑制线粒体的功能和通过抑制泛素连接酶的功能进而抑制 HIF 的降解可以促进血管的形成。此外，血管的形成需要多种信号通路的参与，血管生成素与其受体 Tie 结合，激活磷脂酰 3 肌醇，进而激活下游的蛋白激酶、活性氧和丝裂原蛋白激酶通路，促进内皮细胞和一氧化氮的合成，从而促进血管的形成。另外 Tie 信号的激活还可以通过核因子 κ B 参与血管的合成^[24]。微小 RNA 能调节血管形成因子，微小 RNA-210 介导的内皮细胞血管的形成与微小 RNA-210 诱导的线粒体新陈代谢有关，过度表达的微小 RNA-210 会增加葡萄糖转运蛋白（GLUT-1），上调的 GLUT-1 能增加血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子水平，成为血管形成的起点^[25]。另外，微小 RNA-210 通过靶向结合肝配蛋白 A3 和蛋白酪氨酸磷酸化酶 1B 减少细胞血管内皮生长因子的水平进而抑制血管的生成^[26]。微小 RNA 介导的血管形成为肿瘤转移提供了通路。

二、微小 RNA 对肿瘤微环境中免疫细胞的作用

免疫细胞是一群异源的细胞,在不同的肿瘤中代表不同的特性。肿瘤起始细胞(M2 巨噬细胞,骨髓诱导的抑制细胞)、肿瘤抑制细胞(M1 巨噬细胞, CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞)和调节性 T 细胞等免疫细胞存在于肿瘤微环境中,这些免疫细胞的平衡将决定着肿瘤的免疫逃避或清除。这个平衡是一个复杂的过程,同时它又涉及来源于肿瘤微环境中细胞因子的整合调节。此外,这个平衡的调节也受一部分微小 RNA 的影响。微小 RNA 通过与免疫细胞的联系参与肿瘤进展的机制包括:①通过改变免疫细胞的免疫识别能力进而参与肿瘤细胞的免疫逃避;②招募相关的细胞信号和细胞趋化因子参与免疫细胞的活动;③转化免疫细胞的形式进而改变免疫细胞的功能^[27]。微小 RNA-9 有下调主要组织相容性复合体 I 的能力,从而阻止免疫系统对肿瘤细胞的辨认^[28]。另一方面,肿瘤中下调的微小 RNA-9 会导致转录基因 B7-H3 的上调,进而使其表达于肿瘤细胞的表面^[29]。随后 B7-H3 传递抑制信号给 T 细胞和自然杀伤细胞,从而抑制这些免疫细胞的抗肿瘤作用。微小 RNA-21 和微小 RNA-126/126* 有助于调节肿瘤微环境,他们不仅调节基质细胞,而且对可溶性因子和信号分子也有调节作用。调节性 T 细胞是重要的基质组成成分和有免疫抑制效应的免疫细胞^[30]。在恶性胸膜渗出的非小细胞肺癌患者中,微小 RNA-141 减少趋化因子的表达,趋化性分析表明微小 RNA-141-趋化因子 1-趋化因子 2 信号通路能减少调节性 T 细胞转移到恶性胸膜渗出液从而发挥其抗肿瘤作用。在动物模型中微小 RNA-141 抑制肿瘤的生长和转移,这个抑制功能是通过微小 RNA-141-趋化因子 1-趋化因子 2 信号通路减少招募调节性 T 细胞实现的^[31]。一些微小 RNA 还能调节巨噬细胞,绑定在 Tnfa 3'UTR 的微小 RNA-125b 抑制 TNF- α 的产生和通过靶向干扰素调节因子 4 维持 M1 巨噬细胞的表型^[32]。巨噬细胞-146 通过核转录因子- κ B 通路直接抑制 TNF 受体相关因子 6 和 IL-1 受体相关激酶 1,减少促炎性细胞因子的释放和促进转化了的 M2 巨噬细胞的激活。大量的研究已经表明微小 RNA 与肿瘤微环境中免疫细胞的联系与肿瘤的生长和免疫逃避有关。

三、微小 RNA 在肿瘤微环境中的治疗作用

过去,肿瘤药物的研究主要集中在肿瘤细胞的生物学特性,但肿瘤细胞的生物学特性并不能完全

解释肿瘤的复杂性和特殊性。最近研究者们研究重点已经从肿瘤细胞的生物学特性转到肿瘤的微环境。微小 RNA 作为基质细胞的一部分,在肿瘤的发生和发展中具有重要的作用。肿瘤的靶向治疗能减轻药物的不良反应和提高治疗的效果,目前对靶向治疗有效的癌基因有表皮生长因子受体和人类表皮生长因子受体 2。微小 RNA 也在肿瘤的发生、转移和侵袭中扮演着不可或缺的角色。对微小 RNA 的靶向治疗可能会给肿瘤的治疗带来新的突破。Cheng 等^[33]克服了微小 RNA 难以跨膜的难点,利用酸性肿瘤微环境,绑定反义 RNA 于低 pH 诱导的跨膜结构的肽(pHLIP),从而使微小 RNA 顺利进入肿瘤细胞中。pHLIP-anti155 和传统的盐酸强力霉素加抗炎类固醇具有相似的化学治疗作用,但 pHLIP-anti155 的抗肿瘤治疗剂量小,此外,pHLIP-anti155 能抑制肿瘤细胞的远处转移。

微小 RNA 模拟物和反义微小 RNA (anti-miRs) 可用于治疗癌症,但微小 RNA 很难跨膜进入细胞内,对其进行化学修饰和纳米粒载体传递能大大地增加寡核苷酸的治疗效果和减少其毒性作用。微小 RNA 和小分子药物的共纳米粒传递可将两者转载到相同的肿瘤细胞从而发挥共同的抗肿瘤作用。在吉西他滨抵抗的胰腺癌细胞 MIA PaCa-2R 和 CAPAN-1R 中,微小 RNA-205/吉西他滨的模拟物能减少 ZEB-1、Smad 联系蛋白 1、脂蛋白受体相关蛋白 1 和人类大鼠肉瘤蛋白同源蛋白的表达,上调 E-钙黏素和微囊蛋白的表达,从而减少肿瘤细胞的转移和侵袭,并能恢复吉西他滨的化学治疗敏感性。另外在接种 MIA PaCa-2R 细胞的转移瘤模型中,微小 RNA-205/吉西他滨组肿瘤细胞的生长处于停滞状态,而无吉西他滨组和单独吉西他滨组只能达到中等的治疗效果^[34]。在人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中,相比于单独用微小 RNA-34a 或阿霉素,采用含有微小 RNA-34a 及阿霉素的纳米粒更能减少 BCL-2 的表达,抑制细胞的转移,并能引起大量细胞凋亡。微小 RNA-34a 及阿霉素结合治疗的优越性同样能体现在皮下接种 MDA-MB-231 细胞的小鼠身上^[35]。但是纳米粒的共传递也并非只有优点,药物的累积作用会增加肝脏的负担,另外循环中的微小 RNA 作为配体可以和 toll 样受体结合引起炎性反应促进肿瘤的生长和转移^[36]。

四、展望

微小 RNA 在肿瘤微环境中通过 EMT、MMPs

和血管生成影响肿瘤的转移, 其也通过免疫细胞调节肿瘤的进展。尽管我们对肿瘤微环境的认识还处于基础阶段, 但是针对肿瘤微环境中微小 RNA 的治疗已经初见成效。对微小 RNA 和肿瘤微环境的深入研究, 有助于我们提高肿瘤的治疗效果和改善预后。但是, 微小 RNA 和肿瘤微环境的联系是一个复杂的过程, 需要我们进一步探索微小 RNA 的上游和下游信号, 它们相互作用需要的背景环境, 以及相关治疗的不良反应。

参 考 文 献

- [1] Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat Rev Genet*, 2011, 12 (2): 99-110.
- [2] Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res*, 2003, 1 (12): 882-891.
- [3] 李文, 胡喆, 林智君, 杨玥, 陈煜森, 钟望涛, 林春霞, 赵斌, 冯杜. miRNA-137 对 Parkin 诱导的线粒体自噬的影响. *新医学*, 2015, 46 (5): 283-288.
- [4] Su Y, Li X, Ji W, Sun B, Xu C, Li Z, Qian G, Su C. Small molecule with big role: MicroRNAs in cancer metastatic microenvironments. *Cancer Lett*, 2014, 344 (2): 147-156.
- [5] Lee TH, D'Asti E, Magnus N, Al-Nedawi K, Meehan B, Rak J. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer—the emerging science of cellular ‘debris’. *Semin Immunopathol*, 2011, 33 (5): 455-467.
- [6] Calvo F, Sahai E. Cell communication networks in cancer invasion. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23 (5): 621-629.
- [7] Erez N, Truitt M, Olson P, Arron ST, Hanahan D. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an nf-kappab-dependent manner. *Cancer Cell*, 2010, 17 (2): 135-147.
- [8] Cao H, Xu E, Liu H, Wan L, Lai M. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: a system review. *Pathol Res Pract*, 2015, 211 (8): 557-569.
- [9] Liu X, Wang C, Chen Z, Jin Y, Wang Y, Kolokythas A, Dai Y, Zhou X. MicroRNA-138 suppresses epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma cell lines. *Biochem J*, 2011, 440 (1): 23-31.
- [10] Zhang J, Zhang H, Liu J, Tu X, Zang Y, Zhu J, Chen J, Dong L, Zhang J. miR-30 inhibits TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocyte by targeting Snail1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417 (3): 1100-1105.
- [11] Vetter G, Saumet A, Moes M, Vallar L, Le Bécheq A, Laurini C, Sabbah M, Arar K, Theillet C, Lecellier CH, Friederich E. miR-661 expression in SNAI1-induced epithelial to mesenchymal transition contributes to breast cancer cell invasion by targeting Nectin-1 and StarD10 messengers. *Oncogene*, 2010, 29 (31): 4436-4448.
- [12] Papadimitriou E, Vasilaki E, Vorvis C, Iliopoulos D, Moustakas A, Kardassis D, Stourmaras C. Differential regulation of the two RhoA-specific GEF isoforms Net1/Net1A by TGF-beta and miR-24: role in epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncogene*, 2012, 31 (23): 2862-2875.
- [13] Siemens H, Neumann J, Jackstadt R, Mansmann U, Horst D, Kirchner T, Hermeking H. Detection of miR-34a promoter methylation in combination with elevated expression of c-Met and beta-catenin predicts distant metastasis of colon cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (3): 710-720.
- [14] Zheng F, Liao YJ, Cai MY, Liu YH, Liu TH, Chen SP, Bian XW, Guan XY, Lin MC, Zeng YX, Kung HF, Xie D. The putative tumour suppressor microRNA-124 modulates hepatocellular carcinoma cell aggressiveness by repressing ROCK2 and EZH2. *Gut*, 2012, 1 (2): 278-289.
- [15] Trivedi V, Boire A, Tchernychev B, Kaneider NC, Leger AJ, O'Callaghan K, Covic L, Kuliopulos A. Platelet matrix metalloprotease-1 mediates thrombogenesis by activating PAR1 at a cryptic ligand site. *Cell*, 2009, 137 (2): 332-343.
- [16] Kessenbrock K, Dijkgraaf GJ, Lawson DA, Littlepage LE, Shahi P, Pieper U, Werb Z. A role for matrix metalloproteinases in regulating mammary stem cell function via the Wnt signaling pathway. *Cell Stem Cell*, 2013, 13 (3): 300-313.
- [17] Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3 (6): 422-433.
- [18] Overall CM, Kleinfeld O. Tumour microenvironment-opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6 (3): 227-239.
- [19] Zheng X, Chopp M, Lu Y, Buller B, Jiang F. MiR-15b and miR-152 reduce glioma cell invasion and angiogenesis via NRP-2 and MMP-3. *Cancer Lett*, 2013, 329 (2): 146-154.
- [20] Soubani O, Ali AS, Logna F, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. Re-expression of miR-200 by novel approaches regulates the expression of PTEN and MT1-MMP in pancreatic cancer. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (8): 1563-1571.
- [21] Hu Y, Ou Y, Wu K, Chen Y, Sun W. miR-143 inhibits the metastasis of pancreatic cancer and an associated signaling pathway. *Tumour Biol*, 2012, 33 (6): 1863-1870.
- [22] Simon MP, Tournaire R, Pouyssegur J. The angiopoietin-2 gene of endothelial cells is up-regulated in hypoxia by a HIF binding site located in its first intron and by the central factors GATA-2 and Ets-1. *J Cell Physiol*, 2008, 217 (3): 809-818.
- [23] Tadros A, Hughes DP, Dunmore BJ, Brindle NP. ABIN-2 protects endothelial cells from death and has a role in the antiapoptotic effect of angiopoietin-1. *Blood*, 2003, 102 (13): 4407-4409.
- [24] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, Capla JM, Galiano RD, Levine JP, Gurtner GC. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*, 2004, 10 (8): 858-864.

- [25] Cui H, Grosso S, Schelter F, Mari B, Krüger A. On the pro-metastatic stress response to cancer therapies: evidence for a positive co-operation between TIMP-1, HIF-1 α , and miR-210. *Front Pharmacol*, 2012, 3 (1): 134.
- [26] Eljaszewicz A, Wiese M, Helmin-Basa A, Jankowski M, Gackowska L, Kubiszewska I, Kaszewski W, Michalkiewicz J, Zegarski W. Collaborating with the enemy: function of macrophages in the development of neoplastic disease. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 831387.
- [27] Gee HE, Ivan C, Calin GA, Ivan M. HypoxamiRs and cancer: from biology to targeted therapy. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21 (8): 1220-1238.
- [28] Gao F, Zhao ZL, Zhao WT, Fan QR, Wang SC, Li J, Zhang YQ, Shi JW, Lin XL, Yang S, Xie RY, Liu W, Zhang TT, Sun YL, Xu K, Yao KT, Xiao D. miR-9 modulates the expression of interferon-regulated genes and MHC class I molecules in human nasopharyngeal carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431 (3): 610-616.
- [29] Xu H, Cheung IY, Guo HF, Cheung NK. MicroRNA miR-29 modulates expression of immunoinhibitory molecule B7-H3: potential implications for immune based therapy of human solid tumors. *Cancer Res*, 2009, 69 (15): 6275-6281.
- [30] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int J Cancer*, 2010, 127 (4): 759-767.
- [31] Lv M, Xu Y, Tang R, Ren J, Shen S, Chen Y, Liu B, Hou Y, Wang T. miR141-CXCL1-CXCR2 signaling-induced treg recruitment regulates metastases and survival of non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13 (12): 3152-3162.
- [32] Chaudhuri AA, So AY, Sinha N, Gibson WS, Taganov KD, O'Connell RM, Baltimore D. MicroRNA-125b potentiates macrophage activation. *J Immunol*, 2011, 187 (10): 5062-5068.
- [33] Cheng CJ, Bahal R, Babar IA, Pincus Z, Barrera F, Liu C, Svoronos A, Braddock DT, Glazer PM, Engelman DM, Saltzman WM, Slack FJ. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment. *Nature*, 2015, 518 (7537): 107-110.
- [34] Mittal A, Chitkara D, Behrman SW, Mahato RI. Efficacy of gemcitabine conjugated and miRNA-205 complexed micelles for treatment of advanced pancreatic cancer. *Biomaterials*, 2014, 35 (25): 7077-7087.
- [35] Deng X, Cao M, Zhang J, Hu K, Yin Z, Zhou Z, Xiao X, Yang Y, Sheng W, Wu Y, Zeng Y. Hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for co-delivery of MiR-34a and doxorubicin in therapy against triple negative breast cancer. *Biomaterials*, 2014, 35 (14): 4333-4344.
- [36] Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, Lovat F, Fadda P, Mao C, Nuovo GJ, Zanesi N, Crawford M, Ozer GH, Wernicke D, Alder H, Caligiuri MA, Nana-Sinkam P, Perrotti D, Croce CM. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (31): E2110-E2116.

(收稿日期: 2015-07-31)

(本文编辑: 洪悦民)

