

缺氧时外泌体在消化道肿瘤血管生成中的作用与研究进展

高敏¹, 乌新林^{2*}

1. 内蒙古医科大学第一临床学院, 内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古医科大学附属医院 胃肠外科, 内蒙古 呼和浩特 010050

【摘要】 缺氧是肿瘤微环境中的一个关键特征, 可促进真核细胞分泌外泌体——一类具有脂质双层膜结构的细胞外囊泡。外泌体作为细胞间通信的介质, 携带核酸、蛋白质等生物分子, 影响肿瘤细胞的生长、迁移和血管生成。在缺氧条件下, 外泌体在消化道肿瘤中扮演着重要角色, 可直接作用于血管内皮细胞或通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞和基质细胞来间接影响血管生成。本文总结了当前关于缺氧条件下外泌体在消化道肿瘤血管生成中的作用及研究进展, 并探讨了其潜在的临床应用前景, 旨在为开发新的治疗策略提供重要的靶点, 以改善患者的预后。

【关键词】 缺氧; 消化道肿瘤; 外泌体; 血管生成

Role and research progress on exosomes in angiogenesis of digestive tract tumors under hypoxia

Gao Min¹, Wu Xinlin^{2*}

1. Affiliated First Clinical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia, China

*Corresponding author: Wu Xinlin, E-mail: wuxinlin@126.com

【Abstract】 Hypoxia is a key feature of the tumor microenvironment, which promotes the release of exosomes—extracellular vesicles with lipid bilayer membrane derived from eukaryotic cells that serve as mediators of intercellular communication. These exosomes, carrying biomolecules such as nucleic acids and proteins, further affect the growth, migration, and angiogenesis of tumor cells. Under hypoxic conditions, exosomes play important roles in digestive tract tumors. They can directly affect vascular endothelial cells, and indirectly affect angiogenesis by regulating immune cells and stromal cells in the tumor microenvironment. This article summarizes the latest understanding of the role and research advances of exosomes in the angiogenesis of digestive tract tumors under hypoxic conditions, and discusses their potential clinical applications, aiming to provide important targets for the development of new treatment strategies to improve patient prognosis.

【Key words】 Hypoxia; Digestive tract tumors; Exosome; Angiogenesis

外泌体是由绝大多数真核细胞(包括肿瘤细胞)分泌的细胞外囊泡, 其直径介于30~100 nm, 广泛存在于血液、尿液、唾液、精液、汗液和脑脊

液等多种生物体液中^[1]。外泌体携带环状RNA(circular RNA, circRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和蛋白质等多种物质从供体细胞转移到受体细胞, 促进细胞间的信息交流^[2]。研究发现, 外泌体能促进血管生成, 即从现有血管中形成新血管, 为肿瘤细胞提供营养和氧气, 并为肿瘤细胞转移创造新的途径^[3]。值得注意的是, 缺氧可显著

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2022MS08006); 内蒙古自治区公立医院科研联合基金项目(2024GLLH0300)

*通信作者: 乌新林, E-mail: wuxinlin@126.com

增加肿瘤细胞外泌体的分泌,而外泌体反过来又可以调节肿瘤微环境,进一步加剧缺氧^[4]。缺氧是实体肿瘤的一个重要特征,由于肿瘤细胞的快速增殖导致局部供血不足,无法满足肿瘤细胞对氧气的需求,从而使肿瘤处于缺氧状态^[5]。在缺氧条件下,外泌体在消化道肿瘤中参与了多种生物学过程,包括肿瘤细胞增殖、血管生成、上皮-间充质转化和免疫逃逸等^[6]。其中,关于血管生成,最近研究发现,缺氧环境诱导的外泌体不仅能够直接作用于血管内皮细胞,促进血管新生,还能够通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞和基质细胞,间接影响血管生成^[7-8]。因此,深入研究缺氧条件下外泌体在消化道肿瘤血管生成中的作用机制,不仅有助于我们更好地理解肿瘤的生物学行为,还可以为开发新的抗血管生成治疗方式提供重要的靶点。本文重点总结了缺氧条件下外泌体在消化道肿瘤血管生成中的作用和研究进展,探讨其潜在的临床应用前景。

1 食管癌

食管癌作为一种常见的消化道恶性肿瘤,其侵袭和转移与缺氧诱导的血管异常增生密切相关。研究表明,缺氧条件下食管癌细胞释放的外泌体数量显著增加,且与常氧条件下的外泌体相比,这些缺氧条件下释放的外泌体更能促进肿瘤细胞的增殖和血管形成。例如,Mao等^[4]通过体内及体外实验首次揭示了外泌体 circ-ZNF609 的双重作用机制:一方面通过吸附 miR-150-5p 诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) A 表达失调,另一方面通过抑制人类抗原 R 与 Claudin-1、闭合蛋白、紧密连接蛋白-1(zona occludens 1, ZO-1)信使 RNA 的结合,有效破坏血管屏障、削弱黏附连接分子,从而诱导原发灶与转移灶的新血管生成和血管渗漏。这一发现通过 Matrigel 管形成实验得到了验证:缺氧微环境下诱导的外泌体在体外和体内均显示出更强的内皮细胞招募和血管网络构建能力^[9]。此外,缺氧微环境中的食管癌细胞产生的外泌体可使肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)激活为 M2 型,进而促进食管癌细胞的恶性行为。如外泌体 miR-301a-3p 可通过抑制 *PTEN* 和激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路诱导

巨噬细胞极化为 M2 型,随后 M2 型巨噬细胞通过分泌 VEGFA 和基质金属蛋白酶 9,促进血管生成^[10]。类似地,在缺氧环境下,食管癌细胞分泌的外泌体 circ0048117 表达上调, circ0048117 作为 miR-140 的海绵,可以解除 miR-140 对 Toll 样受体 4 的抑制,导致 Toll 样受体 4 表达上调,进而促进 M2 型巨噬细胞的极化^[11]。而且研究也发现,食管癌患者血清中外泌体 miR-301a-3p 和 circ0048117 的表达水平显著高于健康志愿者,并与 TNM 分期呈正相关^[10-11]。而 PI3K/AKT 信号通路可控制细胞生长和存活,其持续激活与细胞转化、肿瘤发生、肿瘤转移和血管生成密切相关。如 Zheng 等^[12]发现外泌体 miR-21 通过抑制磷酸酶和 *PTEN*,从而靶向激活 PI3K/AKT 信号通路促进血管生成。综上所述,在缺氧条件下,外泌体可通过调控肿瘤血管新生促进食管癌的转移,因此,以相关外泌体作为靶点,有望降低食管癌的转移风险,并提高化疗疗效。

2 胃癌

TAMs 在胃癌血管生成过程中也扮演着至关重要的角色,其作为肿瘤微环境中最主要的免疫细胞类型之一,具有显著的可塑性,主要分为 M1 型和 M2 型。其中, M1 型巨噬细胞以促炎和抗肿瘤特性为主,而 M2 型巨噬细胞则具有抗炎和免疫抑制特性,能够促进肿瘤的侵袭和转移^[3]。在缺氧下,胃癌细胞来源的外泌体 miR-519a-3p 主要在肝脏中积累,其被肝内巨噬细胞内化,通过靶向双特异性磷酸酶 2 激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路,诱导巨噬细胞向 M2 表型极化^[8]。随后, M2 型巨噬细胞分泌血管生成素 2、白介素-8 和基质金属蛋白酶 9 等多种血管生成因子,促进肿瘤血管生成与进展^[13]。因此,外泌体 miR-519a-3p 的高表达可能提示胃癌患者较差的预后,靶向抑制 MAPK/ERK 通路可能是治疗胃癌肝转移的重要策略。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 介导的信号通路同样在胃癌血管生成中发挥重要作用。Xia 等^[14]发现,缺氧时胃癌细胞释放的外泌体 miR-301a-3p 与 HIF-1 α 通过协同正反馈回路抑制内皮细胞的凋亡,从而促进血管生成,其主要机制是外泌体 miR-301a-3p 通过靶向脯氨酰羟化酶 3 以增强 HIF-1 α 的稳定性并抑制

其降解,而 HIF-1 α 又可促进 miR-301a-3p 的外泌体富集。该研究还发现,患者血清中外泌体 miR-301a-3p 的水平与腹膜转移呈正相关。由此可见,外泌体 miR-301a-3p/HIF-1 α 信号轴可能作为胃癌转移的预测指标和潜在治疗靶点。此外, HIF-1 α 的持续激活还增强了胃癌细胞对缺氧微环境的适应性,有利于肿瘤的进一步生长和扩散^[15]。值得关注的是,在这些肿瘤血管生成的调控过程中,外泌体中的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 发挥着核心作用,如 Li 等^[16]发现,外泌体 circ_0044366 在胃癌中呈现高表达状态,其作为 miR-29a 的海绵,可通过对血管内皮因子通路的调节来促进血管生成。

3 胰腺癌

在缺氧环境下,胰腺癌细胞衍生的外泌体 ncRNA 也可以增强内皮细胞的通透性并调节某些基因的表达,导致血管重塑并提供足够的营养物质来满足肿瘤细胞的代谢需求。例如,缺氧时胰腺癌细胞来源的外泌体通过将 miR-30b-5p 转移至内皮细胞,抑制间隙连接蛋白 α 1 的表达,从而促进血管生成^[17]。另一研究则发现,在缺氧环境下,胰腺癌细胞会释放含有 lncRNA UCA1 的外泌体,UCA1 可与 *AMOTL2* 竞争性结合 miR-96-5p,解除 miR-96-5p 对 *AMOTL2* 的抑制作用,使其表达量增加;高表达的 *AMOTL2* 通过激活下游 MAPK/ERK1/2 信号通路,促进内皮细胞增殖、迁移及管状结构形成,加速肿瘤血管生成^[18]。此外,在缺氧条件下,胰腺癌细胞通过 HIF-1 通路激活 miR-210,miR-210 经由外泌体进入内皮细胞中,靶向抑制脯氨酰羟化酶 2 和死亡相关蛋白激酶 1 的表达,使 HIF-1 α 稳定性增加并上调 VEGF 表达,同时引起内皮细胞的细胞骨架重组,从而增加内皮细胞的通透性和促进血管生成^[19]。研究还发现,与健康人群相比,含 miR-30b-5p、lncRNA UCA1 及 miR-210 的外泌体水平在胰腺癌患者血清中显著升高^[17-19],表明它们有可能作为胰腺癌早期检测和诊断的生物标志物。而 Natarajan 等^[20]则通过体外共培养实验发现,胰腺癌细胞衍生的外泌体能够诱导周细胞中异位 α -平滑肌肌动蛋白的表达,从而加剧肿瘤内部缺氧和增强内皮细胞通透性。然而,需要注意的是,并非所有来自胰腺癌细胞的外泌体都能促进血管生成。例如,缺氧时,miR-29b

在胰腺癌 BxPC3 和 AsPC-1 细胞中显著下调,将 miR-29b 模拟物转染到 BxPC3 和 AsPC-1 细胞后,外泌体 miR-29b 可以通过靶向 *ROBO1* 和 *SRGAP2* 基因从而抑制血管生成,这为胰腺癌的抗血管生成治疗提供了可利用的新靶点^[21]。

4 结直肠癌

结直肠癌是全球最常见的消化道肿瘤之一,其致死率排名第三,对人类健康构成了严重威胁^[22]。在结直肠癌等恶性肿瘤的发展过程中,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)衍生的外泌体可通过转移功能性 circRNA,显著促进肿瘤血管生成和细胞迁移,进而调控肿瘤细胞的侵袭能力。具体而言,在缺氧条件下,CAF 分泌的富含 circEIF3K 的外泌体可被结直肠癌细胞系 HCT116 和 SW620 摄取,circEIF3K 通过竞争性海绵吸附作用特异性结合 miR-214,解除后者对程序性死亡受体配体 1 的转录后抑制效应,从而上调程序性死亡受体配体 1 表达,最终增强了肿瘤细胞的增殖能力、侵袭迁移活性及血管生成能力^[7]。另一项研究表明,CAF 衍生的 circ_0084043 外泌体可进入内皮细胞,circ_0084043 通过与 miR-140-3p 结合,抑制 miR-140-3p 对 HIF-1 α 的负向调控作用,导致 HIF-1 α 表达升高,进而促进 VEGF 的转录激活^[23]。因此,抑制 CAFs 中外泌体 circEIF3K 和 circ_0084043 的分泌,可以减缓由缺氧诱导的结直肠癌进展和血管生成。而在蛋白质介导的跨细胞信号传递中,磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican, GPC)1 的缺氧响应机制备受关注。在缺氧条件下,HIF-2 α 信号通路的激活可下调 *SLIT2* 基因转录,减少 *SLIT2* 与 GPC1 的结合,进而促进 GPC1 外泌体的生成与释放;释放的 GPC1 外泌体通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进结直肠癌细胞的增殖、血管生成和肝转移进程^[24]。ZO-1 是一种关键的紧密连接蛋白,对于维持细胞间的紧密连接起着至关重要的作用。研究表明,在缺氧的环境下,细胞朊病毒蛋白(prion protein, PrP)能够经由外泌体从结直肠癌细胞迁移到内皮细胞中从而导致 ZO-1 水平下降;而随着 ZO-1 水平的下降,细胞之间的紧密连接受到严重破坏,进而增加了肿瘤血管生成和内皮细胞的通透性^[25]。该研究的功能验证实验显示,靶向 PrP 的 5-氟尿嘧啶偶联抗体可有效抑制小鼠异种移植模型中的结直肠

癌进展,为结直肠癌提供了新的有效治疗手段^[25]。

5 肝癌

肝细胞癌是一种高度血管恶性肿瘤,其生长和播散主要受到肿瘤衍生的外泌体的调节和驱动。与常氧条件相比,在缺氧条件下,肿瘤来源的外泌体富含更多的 miRNA。例如,Jia 等^[26]发现,相较于常氧条件,缺氧条件可诱导肝癌细胞释放更多的外泌体 miR-4508,其通过下调调控因子 X1 从而激活 CAFs 中的 p38/MAPK/核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路,这一信号通路的激活对于促进肝癌的肺转移以及血管生成具有显著影响。此外,缺氧会诱导肝癌细胞分泌含有 miR-1273f 和 miR-155 的外泌体,它们分别通过 Wnt/ β -catenin 和 VEGF 信号通路增加了肝癌细胞的转移和血管生成^[27-28]。最新研究也发现,在缺氧条件下,肝癌细胞释放的外泌体 miR-3174 增加,这些外泌体被人脐静脉内皮细胞摄取后,通过抑制同源结构域相互作用蛋白激酶 3 (homeodomain-interacting protein kinase 3, HIPK3)/p53 和 HIPK3/Fas 信号通路,在体外和体内促进肝癌的血管生成和转移^[29]。Lin 等^[30]则发现,缺氧时来自肝癌细胞的外泌体 miR-4454 通过靶向液泡蛋白分选 4 同系物 A 和 Rab 蛋白家族中的 Rab27A,可以促进肿瘤细胞的迁移、侵袭和血管生成。因此,缺氧诱导的这些外泌体在肝癌的血管生

成和转移中发挥着重要作用,可能成为肿瘤治疗的新靶点。此外,肝内胆管癌的研究也发现,外泌体 miR-30a-5p 会以程序性细胞死亡分子 10 为依赖途径,调节与内皮细胞相关的表型特征从而促进血管生成,这一作用在缺氧环境下尤为显著;而联合使用外泌体 miR-30a-5p 抑制剂和阿帕替尼可提高在肝内胆管癌中的抗血管生成效果,提示外泌体 miR-30a-5p 可能是治疗和监测肝内胆管癌的潜在指标^[31]。除 miRNA 外,外泌体中含有的蛋白质在缺氧条件下也可显著促进肝细胞癌的血管生成和内皮细胞迁移,如与外泌体相关的 GPC3 和血小板反应蛋白 1 等^[6,32]。

6 总结与展望

消化道恶性肿瘤种类繁多,对人类的健康构成了严重威胁。在肿瘤的发展与转移过程中,血管生成扮演着至关重要的角色。缺氧诱导产生的外泌体在消化道肿瘤新生血管的形成中起着关键作用(图 1),通过靶向抑制缺氧诱导的外泌体,可以预防血管生成,可能成为治疗消化道肿瘤的新途径,在临床应用中具有巨大的潜力。然而,在消化系统中,特异性外泌体在缺氧状态下所引起的血管生成的具体机制仍不十分明确,当前外泌体在抗血管生成治疗的临床应用也较为有限。因此,深入研究缺氧条件下外泌体具体调控血管生成的机制,有助于更好地理解消化道肿瘤的发病和进展

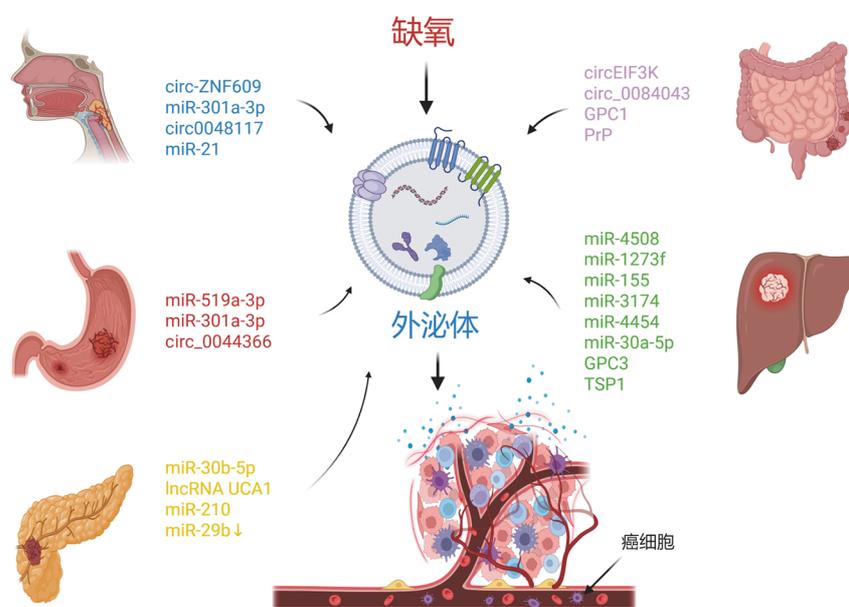


图 1 缺氧条件下消化道肿瘤血管生成中的主要外泌体

注:GPC1,磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1;GPC3,磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3;PrP,朊病毒蛋白;TSP1,血小板反应蛋白 1。

过程,并以此为靶点开发出新的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图片进行处理

参考文献

- [1] 蔡修成, 刘永刚, 闫瑞娟, 等. 肝肿瘤细胞分泌的微泡在肝癌中作用机制的研究进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(3): 248-251.
- [2] TOPIWALA IS, RAMACHANDRAN A, A MS, et al. Exosomes and tumor virus interlink: A complex side of cancer[J]. Pathol Res Pract, 2025, 266:155747.
- [3] ZHAO W, WU Y, WANG Y, et al. Exosomal miR-92a-3p modulates M2 macrophage polarization in colorectal cancer: implications for tumor migration and angiogenesis [J]. Med Oncol, 2025, 42(4):96.
- [4] MAO Y, WANG J, WANG Y, et al. Hypoxia induced exosomal Circ-ZNF609 promotes pre-metastatic niche formation and cancer progression via miR-150-5p/VEGFA and HuR/ZO-1 axes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1):133.
- [5] MORTEZAEE K, MAJIDPOOR J. The impact of hypoxia on extracellular vesicle secretome profile of cancer [J]. Med Oncol, 2023, 40(5):128.
- [6] PEPPICELLI S, CALORINI L, BIANCHINI F, et al. Acidity and hypoxia of tumor microenvironment, a positive interplay in extracellular vesicle release by tumor cells[J]. Cell Oncol (Dordr), 2024, 48(1):27-41.
- [7] YANG K, ZHANG J, BAO C. Exosomal circEIF3K from cancer-associated fibroblast promotes colorectal cancer (CRC) progression via miR-214/PD-L1 axis [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):933.
- [8] QIU S, XIE L, LU C, et al. Gastric cancer-derived exosomal miR-519a-3p promotes liver metastasis by inducing intrahepatic M2-like macrophage-mediated angiogenesis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):296.
- [9] MAO Y, WANG Y, DONG L, et al. Hypoxic exosomes facilitate angiogenesis and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma through altering the phenotype and transcriptome of endothelial cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):389.
- [10] SHOU Y, WANG X, CHEN C, et al. Exosomal miR-301a-3p from esophageal squamous cell carcinoma cells promotes angiogenesis by inducing M2 polarization of macrophages via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1):153.
- [11] LU Q, WANG X, ZHU J, et al. Hypoxic Tumor-Derived Exosomal Circ0048117 Facilitates M2 Macrophage Polarization Acting as miR-140 Sponge in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:11883-11897.
- [12] ZHENG S, LIAO J, SUN M, et al. Extracellular shuttling miR-21 contributes to esophageal cancers and human umbilical vein endothelial cell communication in the tumor microenvironment and promotes tumor angiogenesis by targeting phosphatase and tensin homolog [J]. Thorac Cancer, 2023, 14(31):3119-3132.
- [13] LUDWIG N, YERNENI SS, AZAMBUJA JH, et al. Tumor-derived exosomes promote angiogenesis via adenosine A (2B) receptor signaling [J]. Angiogenesis, 2020, 23(4):599-610.
- [14] XIA X, WANG S, NI B, et al. Correction to: Hypoxic gastric cancer-derived exosomes promote progression and metastasis via MiR-301a-3p/PHD3/HIF-1 α positive feedback loop[J]. Oncogene, 2021, 40(41):6058.
- [15] TANG L, ZHANG W, QI T, et al. Exosomes play a crucial role in remodeling the tumor microenvironment and in the treatment of gastric cancer [J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1):82.
- [16] LI S, LI J, ZHANG H, et al. Gastric cancer derived exosomes mediate the delivery of circRNA to promote angiogenesis by targeting miR-29a/VEGF axis in endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 560:37-44.
- [17] CHEN K, WANG Q, LIU X, et al. Hypoxic pancreatic cancer derived exosomal miR-30b-5p promotes tumor angiogenesis by inhibiting GJA1 expression [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3):1220-1237.
- [18] GUO Z, WANG X, YANG Y, et al. Hypoxic Tumor-Derived Exosomal Long Noncoding RNA UCA1 Promotes Angiogenesis via miR-96-5p/AMOTL2 in Pancreatic Cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22:179-195.
- [19] WU G, DING X, QUAN G, et al. Hypoxia-Induced miR-210 Promotes Endothelial Cell Permeability and Angiogenesis via Exosomes in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Biochem Res Int, 2022, 2022:7752277.
- [20] NATARAJAN V, HA S, DELGADO A, et al. Acquired α SMA Expression in Pericytes Coincides with Aberrant Vascular Structure and Function in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(10):

- 2448.
- [21] WANG L, YANG L, ZHUANG T, et al. Tumor-Derived Exosomal miR-29b Reduces Angiogenesis in Pancreatic Cancer by Silencing ROBO1 and SRGAP2 [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:4769385.
- [22] 程思, 李文星. 纳米材料在结直肠癌治疗中的研究进展[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(1): 72-77.
- [23] PAYERVAND N, PAKRAVAN K, RAZMARA E, et al. Exosomal circ_0084043 derived from colorectal cancer-associated fibroblasts promotes in vitro endothelial cell angiogenesis by regulating the miR-140-3p/HIF-1 α /VEGF signaling axis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11):e31584.
- [24] LI J, CHEN Y, YU S, et al. The mechanisms underlying the enrichment and action of glypican-1-positive exosomes in colorectal cancer cells [J]. *Transl Oncol*, 2023, 32:101655.
- [25] YUN CW, LEE JH, GO G, et al. Prion Protein of Extracellular Vesicle Regulates the Progression of Colorectal Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2144.
- [26] JIA W, LIANG S, LIN W, et al. Hypoxia-induced exosomes facilitate lung pre-metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma through the miR-4508-RFX1-IL17A-p38 MAPK-NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15):4744-4762.
- [27] YU Y, MIN Z, ZHOU Z, et al. Hypoxia-induced exosomes promote hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis via miR-1273f transfer[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 385(1):111649.
- [28] MATSUURA Y, WADA H, EGUCHI H, et al. Exosomal miR-155 Derived from Hepatocellular Carcinoma Cells Under Hypoxia Promotes Angiogenesis in Endothelial Cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(3):792-802.
- [29] YANG X, WU M, KONG X, et al. Exosomal miR-3174 induced by hypoxia promotes angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting HIPK3 [J]. *iScience*, 2024, 27(2):108955.
- [30] LIN H, ZHANG R, WU W, et al. miR-4454 Promotes Hepatic Carcinoma Progression by Targeting Vps4A and Rab27A [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9230435.
- [31] JIANG W, SHI X, SUN L, et al. Exosomal miR-30a-5p promoted intrahepatic cholangiocarcinoma progression by increasing angiogenesis and vascular permeability in PDCD10 dependent manner[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(14):4571-4587.
- [32] WANG P, TONG K, LI Y, et al. The role and mechanism of HIF-1 α -mediated glypican-3 secretion in hypoxia-induced tumor progression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Signal*, 2024, 114:111007.

收稿日期:2025-04-02