

胥锡瑶,马胜彩,席小霞,等. 外泌体在胃癌抗血管生成治疗中的应用前景 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 162-168.

Xu XY, Ma SC, Xi XX, et al. Application prospects of exosomes in anti-angiogenic therapy for gastric cancer [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 162-168.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.015

外泌体在胃癌抗血管生成治疗中的应用前景

胥锡瑶^{1,2}, 马胜彩¹, 席小霞², 石定^{2*}

(1.河南中医药大学第一附属医院,郑州 450000;2.宁波市第二医院
(中国科学院大学宁波华美医院)消化内科,浙江 宁波 315000)

【摘要】 胃癌作为全球常见的恶性肿瘤之一,其治疗面临着诸多挑战,尤其在晚期治疗和高复发率方面。而胃癌血管生成是胃癌生长转移的关键过程,因此研究和开发抗血管生成治疗的方法对胃癌治疗具有重要意义。外泌体是一种细胞释放的纳米级囊泡,作为细胞间通讯的重要信使,通过转运特有的外泌体成分来调节局部和远处的细胞通讯,还可以通过调节肿瘤细胞的生长、增殖和肿瘤血管生成来促进或抑制胃癌的发展和进展。外泌体将生物活性分子从供体细胞运输到受体细胞,导致靶细胞的重编程和分子的级联反应。在这篇综述中,我们描述了胃癌中外泌体与肿瘤血管生成的关系以及外泌体在抗血管疗法中的研究现状。由于外泌体的生理结构和功能对胃癌血管的生成具有重要作用,外泌体与抗血管疗法联合治疗胃癌的前景令人期待。

【关键词】 胃癌;外泌体;血管形成;抗血管生成疗法

【中图分类号】 R735.2;R-33;R329.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 07-0162-07

Application prospects of exosomes in anti-angiogenic therapy for gastric cancer

XU Xiyao^{1,2}, MA Shengcai¹, XI Xiaoxia², SHI Ding^{2*}

(1. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.

2. Gastroenterology Department of Ningbo Second Hospital (Ningbo Huamei Hospital, Chinese Academy of Sciences University), Ningbo 315000)

【Abstract】 Gastric cancer is one of the most common malignant tumors worldwide and presents many treatment challenges, especially in relation to late-stage treatment and its high recurrence rate. Angiogenesis is a key process in the growth and metastasis of gastric cancer, and studies aimed at researching and developing anti-angiogenesis therapies are therefore important for the treatment of gastric cancer. Exosomes are nanoscale vesicles released by cells, which serve as important messengers for intercellular communication. They regulate local and distant cell communication by transporting specific exosomes components, and it can also promote or inhibit the development and progression of gastric cancer by regulating the growth, proliferation, and angiogenesis of tumor cells. Exosomes transport bioactive molecules from donor cells to recipient cells, leading to reprogramming of target cells and cascade molecular reactions. This review summarizes the relationship between exosomes and tumor angiogenesis in

【基金项目】 浙江省医药卫生(2024KY1548,2020KY836)。

【作者简介】 胥锡瑶(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:外泌体与胃癌免疫治疗、肿瘤免疫。E-mail:17623625791@163.com

【通信作者】 石定(1969—),男,主任医师,研究方向:胃癌免疫治疗、静脉曲张。E-mail:shidingyuhang@163.com

gastric cancer, and the current research status of exosomes in anti-angiogenic therapy. The importance of the physiological structure and function of exosomes in gastric cancer angiogenesis indicates the potential importance of combining exosomes with anti-angiogenic therapy for the treatment of gastric cancer.

【Keywords】 gastric cancer; exosomes; angiogenesis; anti-angiogenic therapy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胃癌(gastric cancer, GC)是源自胃的主要上皮恶性肿瘤,是全球第五大最常见的恶性肿瘤和第四大癌症死亡的原因^[1,2],早期 GC 由于其无症状或与胃炎相似的症状带来了诊断上的挑战,导致大多数患者诊断出胃癌时已是进展期,患者的预后不佳及生存期短,死亡率高^[3]。由于胃癌血管生成与胃癌生长息息相关,胃癌的生长是二者互相促进、共同改造的结果,因而抑制胃癌的血管生长对提高胃癌的治疗效果及预后至关重要。目前已有多种抗血管生成治疗的方法。由于抗血管生成药物的长期使用会导致肿瘤产生耐药性,以及药物难以准确到达靶组织而影响正常组织的血供,因此提升抗血管生成治疗方法的疗效对胃癌治疗至关重要。而外泌体是纳米级的细胞外囊泡,作为细胞间通讯的工具,在胃癌血管生成的过程中,参与调控的各种活性小分子均通过外泌体运输。根据外泌体的结构及复杂的生物学功能,我们可以利用外泌体生产及包装肿瘤治疗药物。最新的研究已经证实纳米药物递送系统可以将抗血管生成药物用纳米级脂质体包裹,脂质体表面设计插入靶点特殊的配体,通过个体化给药方法,实现了药物的精准递送,大大降低了药物的耐药性,延长了患者的生存期^[4]。针对传统治疗存在的弊端,开发外泌体的应用成为胃癌治疗领域的热点,其中外泌体在抗血管疗法上的应用已显现出明显的成效。

1 外泌体来源及生物学作用

外泌体由内体系统形成,起源于不同组织的不同细胞,可以在各种体液中发现。细胞分泌形成细胞外小囊泡(extracellular vesicles, sEV),包括微囊泡(microvesicle, MVs, 100~1000 nm)和凋亡小体(>1000 nm),外泌体就是 sEV 中的一个亚类。为了特异性递送小分子物质,细胞将生物分子包装在外泌体的 40~180 nm 膜结合囊泡中^[5,6],例如,胞质蛋白、micro RNA、circRNA、

lncRNA、DNA、脂质、细胞因子、转录因子受体等。其外层由磷脂双分子层封闭包裹,由磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、鞘磷脂、神经酰胺和胆固醇组成,这种双层脂质包裹保护了内部的生物分子^[7,8],并在细胞间的传递中发挥重要作用,涉及细胞间通讯的自分泌和旁分泌是调节组织或器官乃至生物体功能的关键。外泌体膜表面通常富含多种膜蛋白,如四跨膜蛋白 CD63、CD9 和 CD81^[9],这些膜蛋白影响着外泌体的靶向识别和受体细胞的摄取^[10]。同时细胞也进化出一种机制来调节外泌体的释放,用于长程通信,例如,趋化性期间的信号传递^[11];或用于短程信号传导,例如免疫突触上的 MHC II 呈递^[12]。这提示我们药物递送系统也可以利用这些特点,在延长药物释放时间以及维持药物浓度等条件下提升药物疗效。

2 外泌体与血管生成的关系

2.1 外泌体促进肿瘤血管生成

肿瘤是一种增殖迅速、代谢旺盛、生命力顽强的生物组织,对氧气和营养的需求远远超过正常组织细胞,而这些营养和氧气主要通过血管输送到肿瘤组织^[13,14]。血管一方面提供营养物质和氧气,另一方面也提供肿瘤转移的途径,即血管通透性的提高及新生血管基底膜的不完整促进了肿瘤的侵袭、转移。而外泌体在肿瘤血管生成过程中处于不可替代的位置,血管生成需要肿瘤细胞和肿瘤基质细胞及其外泌体的帮助,外泌体中作用最广泛的是血管内皮生长因子(VEGF)。外泌体中 VEGF 及其信号通路在肿瘤血管的发展过程中起着重要作用,VEGF 信号通路由 VEGF 配体及受体组成,配体包括 VEGF-A/B/C/D/E/F 等,受体包括 VEGFR1/2/3 等,它们能够促进血管内皮细胞(endothelial cells, EC)的增殖和迁移^[15,16],是血管生成过程的主要驱动因素。其中 VEGF-A 是促进 EC 活化进行血管生成

的始动因素, VEGF-A 与 EC 表面的 VEGFR2 结合, 促使其胞内磷酸化并活化下游 PI3K/AKT 以及 MAPK/ERK 等信号通路, 促进 EC 的增殖、迁移等过程, 从而促使新生血管生成^[17-19]。迁移和增殖的 EC 会逐渐形成管腔结构, 形成新的血管通道, 这一过程依赖外泌体介导的 occludin、Claudin5 等细胞间连接蛋白的调控^[20], 以确保新血管的结构完整性。这些新形成的血管为肿瘤提供了足够的氧气和营养物质, 有助于其生长和转移。同时, 为了使新血管能够穿过周围组织并扎根, 周围的肿瘤细胞和 EC 会释放外泌体, 如肿瘤细胞释放的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs)^[21], 能够促进周围基底膜的降解和重塑, 为新血管的形成提供通道, 周围的支持细胞 (包括肿瘤上皮细胞和各种支持肿瘤的细胞, 如免疫细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、EC 等) 会逐渐包围新血管^[22], 支撑血管壁, 从而保证新形成的血管的稳定性和持久性。研究表明, 外泌体 VEGF 还能够增加 EC 之间的间隙, 增加血管通透性, 这样有助于癌细胞外泌体递送到周围组织, 从而促进肿瘤的生长和扩散^[23]。在 SU 等^[24]的研究中发现, Smad 通路中癌细胞来源的外泌体 TGF- β -SMAD 和 RREB1 能直接驱动 SNAIL 和纤维化因子的表达, 刺激肌成纤维细胞, 促进肿瘤内纤维化和加强肿瘤新生血管的稳定

性。这些通路中的小分子通过外泌体的释放和传递, 调节肿瘤周围血管的形成和稳定性, 以为肿瘤提供足够的血液供应, 进而影响胃癌的生长、侵袭和转移。外泌体通过对肿瘤血管生成的调节直接或间接影响着肿瘤的发展。外泌体与肿瘤血管生成的关系见图 1。

2.2 外泌体与胃癌血管生成的关系

GC 血管生成可以促进 GC 的增殖、转移, 是胃癌生长过程中最重要的临床特征之一。GC 血管生长是由 EC 与胃癌的肿瘤微环境所共同决定的, 而外泌体通过影响 GC 的肿瘤微环境从而促进 GC 的血管生成, 在肿瘤微环境的形成过程中是功不可没的。胃癌的生长过程也是外泌体与胃癌血管互相促进、互相反馈的过程。近几年的研究证实, 胃癌外泌体通过调控胃癌周围多种细胞的生物学行为, 促进胃癌的血管生成, 参与到胃癌发展的过程中^[25]。

已有研究证明, 与胃癌血管生成相关的外泌体成分中可能包含一些特别的蛋白质、miRNA、lncRNA 等, 这些小分子可以影响胃癌血管生成的调节。XIE 等^[26]发现 GC 细胞来源的外泌体环状 RNA SH3 结构域激酶结合蛋白 1 (circSHKBP1) 通过促进 miR-582-3p/HUR/VEGF 轴, 增强 VEGF mRNA 的稳定性, 同时 circSHKBP1 可以直接与 HSP90 结合, 阻碍 HSP90 的分子伴侣、周期调控

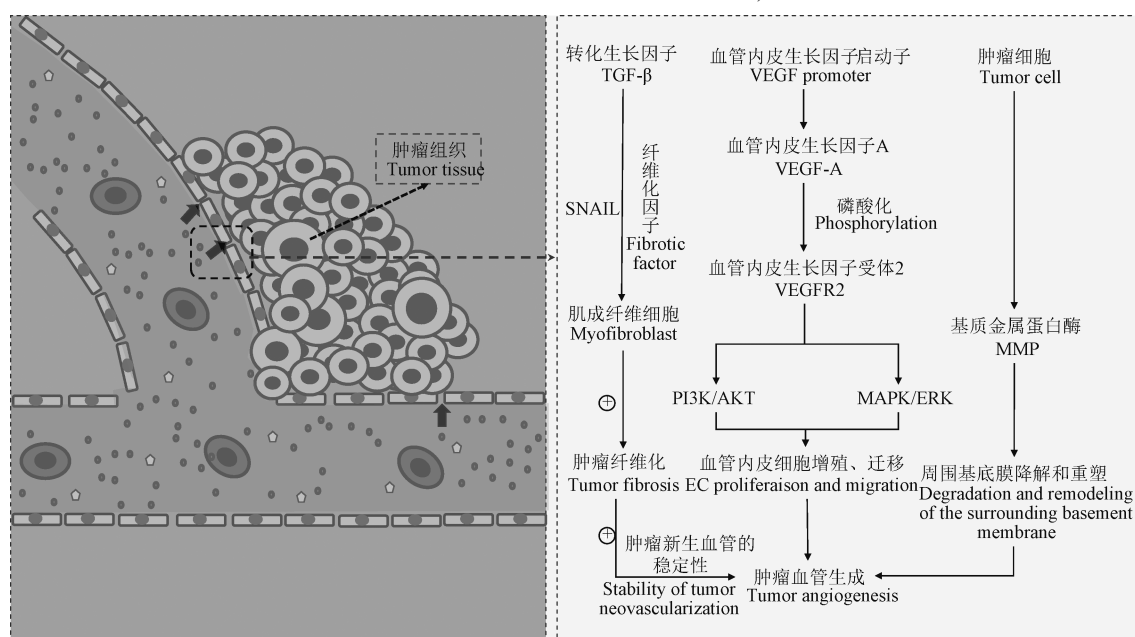


图 1 外泌体与肿瘤血管生成的关系 (由 Figdraw 绘制)

Figure 1 Relationship between extracellular vesicles and tumor angiogenesis (by Figdraw)

等作用并抑制其降解从而促进胃癌的血管生成,以促进胃癌的发展。另一研究显示,GC 细胞分泌的促血管生成的外泌体 circATP8A1 能够诱导巨噬细胞 M2 极化,从而促进肿瘤血管生成^[27]。ABOUELNAR 等^[28]的检测结果表明外泌体婆罗双树样基因-4(SALL4)可以直接与 VEGF-A、B 和 C 基因的启动子结合,并通过激活转录激活其下游通路,促进 EC 的增殖及管腔的形成等过程。DOU 等^[29]发现外泌体中 H19 的高表达与胃癌细胞的血管生成密切相关, H19 通过 YTHDF1/SCARB1 轴促进 GC 细胞增殖、迁移的同时还能通过调控 VEGF 相关的信号通路促进血管生成^[30]。类似的研究,外泌体 miR-155 通过抑制 c-MYB、增加 VEGF 的表达,促进血管细胞的生长、转移和管腔形成,从而促进胃癌的发生和发展^[31]。在 HU 等^[32]的研究中发现人类静脉内皮细胞摄取 GC 细胞衍生的外泌体 NOS3 后,会表现出更高的 NO 水平,从而诱发血管生成及胃癌肝转移的发生。而外泌体 miR-605-3p 可以通过抑制囊泡相关膜蛋白 3(VAMP3)的表达减少外泌体分泌,同时抑制细胞内一氧化氮合成酶 3(NOS3)的表达来降低外泌体的 NOS3 水平,从而抑制其诱发的血管新生和 GC 转移。上述这些通路均通过外泌体在血管生成过程中调节基因表

达,影响血管内皮细胞的增殖和迁移,在胃癌血管生成中发挥着重要的调节作用。新生的血管不仅将营养物质递送至胃癌细胞,也将胃癌细胞及其相关免疫细胞的外泌体转移至其他器官或组织^[33],从而促进胃癌发展。外泌体与胃癌血管生成关系见图2。

3 外泌体在胃癌抗血管生成疗法中的应用

外泌体膜表面富含的膜蛋白中有一些是外泌体的标志物,这些膜蛋白不仅影响外泌体的靶向识别和受体细胞的摄取,也用于外泌体的鉴定和分离^[10]。此外,外泌体也携带有肿瘤独特的生物标志物,在临床上可以作为肿瘤靶向治疗的靶点^[34]。例如,YANG等^[35]发现抑制N4-乙酰胞苷(Ac4C)的药物雷莫德林(Remodelin)可能会抑制血管生成,增强阿帕替尼的抗肿瘤疗效。也有研究发现FOXO转录因子^[36,37]、基质金属蛋白酶(MMPs)^[38]、miR-128-3p^[39]等是胃癌抗血管生成治疗的潜在靶点。尽管胃癌的抗血管生成治疗有多种药物或靶点,但是对这些药物的递送和靶点的抑制则面临新的挑战。而外泌体作为一种胞外囊泡,其膜内包裹着各种生物分子,通过调控基因表达、信号通路以及细胞间通讯^[40]、调节

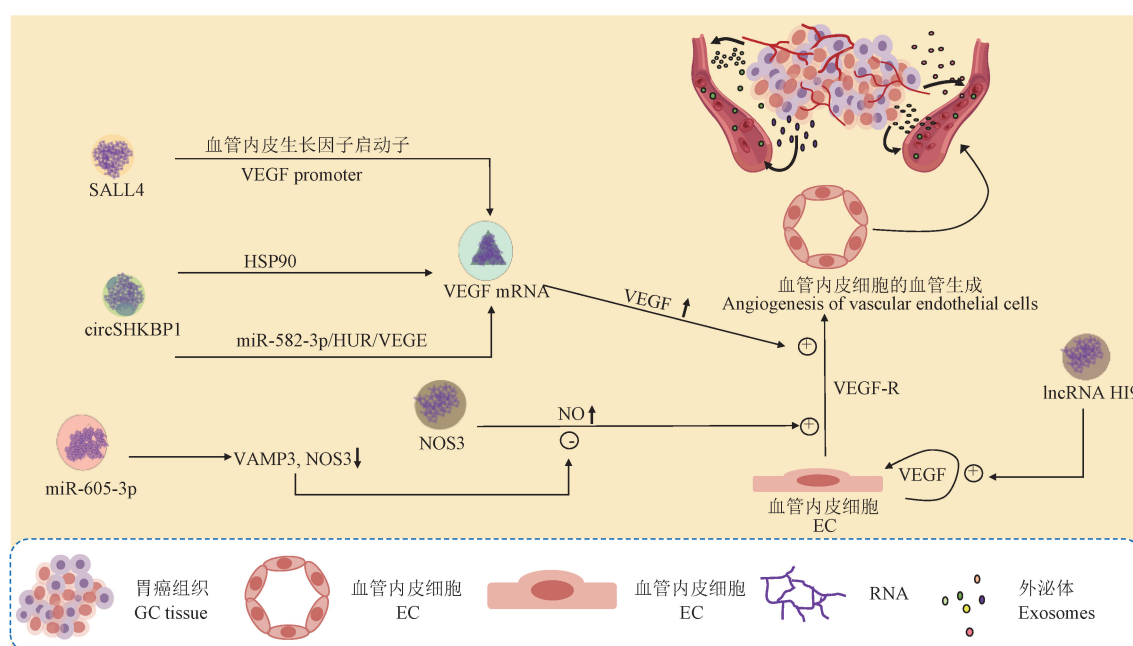


图 2 外泌体与胃癌血管生成的关系(由 Figdraw 绘制)

Figure 2 Relationship between extracellular vesicles and gastric cancer angiogenesis (by Figdraw)

血管内皮细胞的生长、迁移、管腔形成等关键生物过程,参与了 GC 血管生成的调控。这提示我们利用外泌体阻断或抑制胃癌的血管生成,是治疗胃癌的关键。

由于天然来源的外泌体本身就能携带抗血管活性成分,因此阻断促血管生成外泌体的分泌就能抑制胃癌血管形成。例如外泌体 miRNA-605-3p、VAMP3^[32]等可以通过直接或间接地抑制肿瘤细胞的 VEGF 启动子改变内皮细胞的功能和活性,影响血管生成的速率和稳定性,进而影响胃癌的营养供应和生长。同时,由于其天然的生物相容性、低免疫原性和靶向性,外泌体可被人工改造为高效递送抗血管生成药物的载体,通过装载抗血管生成分子并修饰靶向分子,精准作用于肿瘤血管内皮细胞。间充质干细胞(MSCs)是产生外泌体最多的细胞之一^[41],且具有较强的迁移和归巢能力,因此,MSCs 来源的载药纳米颗粒(NPs)可以增加递送到肿瘤部位的药物有效载荷^[42],更适合大规模生产用于药物递送的外泌体。为逆转胃癌血管生成这一过程,研究者通过工程化改造 MSCs 来源的外泌体,装载抗 miR-21 或 miR-210 的反义寡核苷酸(ASOs),阻断其与靶基因 STAT6、Ephrin-A3 的结合,显著抑制 VEGF 信号通路并减少血管生成^[27]。除此之外,外泌体还可以用于调节肿瘤低氧微环境,通过整合低氧敏感元件或递送 HIF-1 α 抑制剂,在局部精准释放抗血管药物,实现微环境适配性治疗。例如,在 SINGH 等^[43]设计的肿瘤模型中,外泌体可被作为智能响应载体,通过外泌体递送 HIF-1 α siRNA,能够抑制 HIF-1 α 信号通路减少 VEGF 表达。这显示外泌体可被改造为递送 VEGF siRNA 的载体,从而阻断胃癌血管的生成。

外泌体还可以应用在联合治疗中,使用其同时携带化疗药、免疫抑制剂等多种药物,以提高药物效率。临床研究表明,一些患者被确证受益于抗 VEGF/VEGFR 治疗^[44]。例如外泌体融合抗体 α -VEGFR2-MICA 可以增强免疫治疗效果,并有与 PD-1 阻断协同的作用^[45]。当外泌体与抗 VEGF 药物和免疫检查点抑制剂协同作用时,既可增强血管抑制效果,又能克服肿瘤微环境的免疫抑制。类似的,ABOUELNAZAR 等^[28]也发现同时载有 si-SALL4-B 和沙利度胺的外泌体可被胃

癌细胞有效摄取,进而显著降低胃癌细胞中 SALL4-B 和 VEGF 的表达水平,从而抑制其促血管生成作用。还有一些关于新型药物的研究,如中药丹参的成分提取物二萜类丹参酮^[46]可能通过 PI3K/Akt/mTOR 途径下调血管生成因子 VEGF 的表达,从而抑制胃癌血管生成。如果将外泌体与中药相结合,实现中药纳米化,就可以在使用中药的最小剂量的条件下发挥中药最大的作用。

目前的治疗中仍有部分肿瘤患者疗效不佳^[47],可能是由于这些药物的快速代谢和肿瘤间质高压所致,同时部分单抗类药物因分子量大难以穿透血管屏障,又易被巨噬细胞吞噬降解,导致药物难以有效渗透至深部病灶,因此肿瘤极易复发和耐药。而外泌体的独特生物结构可能为解决这一问题带来希望,作为靶向药物载体它具有较高的载药能力、可调节的治疗剂释放、增强的渗透和滞留效果、显著的生物降解性、优良的生物相容性和低毒性等广泛优势。如果将外泌体应用于胃癌治疗中,通过主动靶向肿瘤血管内皮细胞或胃癌细胞,可显著提高药物在肿瘤局部的浓度,减少全身毒性及其它副作用。

4 结语与展望

随着近年来外泌体基础研究的迅速发展,外泌体在胃癌抗血管生成疗法中展现出了多方面的应用潜力。作为药物递送系统,外泌体的膜结构能够保护药物免受降解,且具有相对非免疫原性,不会引发免疫排斥反应,能够轻松穿越生物屏障,并能通过表面整合素等器官亲和因子将药物特异性地递送到特定组织^[48,49]。但是外泌体的递送能力受到脂质双层的数量和刚性、大小、表面电荷、脂质组织和表面修饰的影响,因此提高人工外泌体的制造与天然外泌体的分离提纯技术是治疗的关键。外泌体还拥有递送多种有效载荷的潜力^[50],包括 miRNA 抑制剂、VEGF siRNA 或小分子药物、免疫调节剂等,能够协同增强药物作用,预防胃癌的复发和耐药性;如果其在临床中使用,则可以减少用药,增强病人的依从性,便于医生对病人进行管理。作为血管生成的关键调控因素,外泌体的独特结构与功能决定了其在未来胃癌治疗中的重要地位,也让我们在

治疗胃癌上看到了希望,其与抗血管疗法联合治疗胃癌的前景是令人期待的。

参考文献:

- [1] BRAGA L L B C, RAMOS A N Jr, NETO M B B, et al. Unequal burden of mortality from gastric cancer in Brazil and its regions, 2000–2015 [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 675–683.
- [2] NEMATOLLAHI S, JENABI E, SAATCHI M, et al. National distribution of stomach cancer incidence in Iran: a population-based study [J]. *Adv Hum Biol*, 2019, 9(1): 89.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [4] AHMAD S, LAMBUK L, AHMED N, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel in metastatic gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2023, 18(24): 1733–1744.
- [5] LEE Y J, SHIN K J, CHAE Y C. Regulation of cargo selection in exosome biogenesis and its biomedical applications in cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 877–889.
- [6] TKACH M, THÉRY C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go [J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226–1232.
- [7] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [8] YINHUA ZHAO M M, YANYU SHI M M, LIN H. Extracellular vesicles from hypoxia-pretreated adipose-derived stem cells regulate hypoxia/reoxygenation-induced human dermal microvascular endothelial apoptosis and autophagy *in vitro* [J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13315.
- [9] BARRANCO I, PADILLA L, PARRILLA I, et al. Extracellular vesicles isolated from porcine seminal plasma exhibit different tetraspanin expression profiles [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11584.
- [10] BHAGWAN VALJEE R, MACKRAJ I, MOODLEY R, et al. Investigation of exosomal tetraspanin profile in sepsis patients as a promising diagnostic biomarker [J]. *Biomarkers*, 2024, 29(2): 78–89.
- [11] MAJUMDAR R, TAVAKOLI TAMEH A, ARYA S B, et al. Exosomes mediate LTB₄ release during neutrophil chemotaxis [J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(7): e3001271.
- [12] LINDENBERGH M F S, WUBBOLTS R, BORG E G F, et al. Dendritic cells release exosomes together with phagocytosed pathogen; potential implications for the role of exosomes in antigen presentation [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1798606.
- [13] ZHANG K, YANG P P, HE P P, et al. Peptide-based nanoparticles mimic fibrillogenesis of laminin in tumor vessels for precise embolization [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(6): 7170–7180.
- [14] CHEN X, JIN R, JIANG Q, et al. Delivery of siHIF-1 α to reconstruct tumor normoxic microenvironment for effective chemotherapeutic and photodynamic anticancer treatments [J]. *Small*, 2021, 17(25): e2100609.
- [15] CUI Y, LIU H, WANG Z, et al. Fructose promotes angiogenesis by improving vascular endothelial cell function and upregulating VEGF expression in cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 184.
- [16] WANG X, HUANG J, CHEN W, et al. The updated role of exosomal proteins in the diagnosis, prognosis, and treatment of cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(9): 1390–1400.
- [17] MALEKAN M, HAASS N K, ROKNI G R, et al. VEGF/VEGFR axis and its signaling in melanoma: Current knowledge toward therapeutic targeting agents and future perspectives [J]. *Life Sci*, 2024, 345: 122563.
- [18] RUAN G X, KAZLAUSKAS A. Axl is essential for VEGF-A-dependent activation of PI3K/Akt [J]. *EMBO J*, 2012, 31(7): 1692–1703.
- [19] SHEN J, ROSSATO F A, CANO I, et al. Novel engineered, membrane-tethered VEGF-A variants promote formation of filopodia, proliferation, survival, and cord or tube formation by endothelial cells *via* persistent VEGFR2/ERK signaling and activation of CDC42/ROCK pathways [J]. *FASEB J*, 2021, 35(12): e22036.
- [20] ZENG Z, LI Y, PAN Y, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5395.
- [21] YU X, YE F. Role of angiopoietins in development of cancer and neoplasia associated with viral infection [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 457.
- [22] CHENG H S, LEE J X T, WAHLI W, et al. Exploiting vulnerabilities of cancer by targeting nuclear receptors of stromal cells in tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 51.
- [23] UEMURA A, FRUTTIGER M, D'AMORE P A, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84: 100954.
- [24] SU J, MORGANI S M, DAVID C J, et al. TGF- β orchestrates fibrogenic and developmental EMTs *via* the RAS effector RREB1 [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 566–571.
- [25] WU H, FU M, LIU J, et al. The role and application of small extracellular vesicles in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 71.

- [26] XIE M, YU T, JING X, et al. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression *via* regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 112.
- [27] DENG C, HUO M, CHU H, et al. Exosome circATP8A1 induces macrophage M2 polarization by regulating the miR-1-3p/STAT6 axis to promote gastric cancer progression [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 49.
- [28] ABOUELNAZAR F A, ZHANG X, ZHANG J, et al. SALL4 promotes angiogenesis in gastric cancer by regulating VEGF expression and targeting SALL4/VEGF pathway inhibits cancer progression [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 149.
- [29] DOU L, YOU W, CHAI Y, et al. LncRNA H19 promotes angiogenesis in mouse pulmonary artery endothelial cells by regulating the HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Biochem Genet*, 2024.
- [30] BAI R, SUN M, CHEN Y, et al. H19 recruited N₆-methyladenosine (m⁶A) reader YTHDF1 to promote SCARB1 translation and facilitate angiogenesis in gastric cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(14): 1719–1731.
- [31] ABDULLAH M, NAKAMURA T, FERDOUS T, et al. Cholesterol regulates exosome release in cultured astrocytes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 722581.
- [32] HU Y, ZANG W, FENG Y, et al. miR-605-3p prevents liver premetastatic niche formation by inhibiting angiogenesis *via* decreasing exosomal nos3 release in gastric cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 184.
- [33] GAO J, LI S, XU Q, et al. Exosomes promote pre-metastatic niche formation in gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 652378.
- [34] JI Y, MI L, ZHAO M, et al. Innovative diagnosis and therapeutic modalities: engineered exosomes in autoimmune disease [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 3943–3956.
- [35] YANG Q, LEI X, HE J, et al. N4-acetylcytidine drives glycolysis addiction in gastric cancer *via* NAT10/SEPT9/HIF-1 α positive feedback loop [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): e2300898.
- [36] FARHAN M, SILVA M, XING X, et al. Role of FOXO transcription factors in cancer metabolism and angiogenesis [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1586.
- [37] KIM S Y, YOON J, KO Y S, et al. Constitutive phosphorylation of the FOXO1 transcription factor in gastric cancer cells correlates with microvessel area and the expressions of angiogenesis-related molecules [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 264.
- [38] CHEN H Y, YANG M D, CHOU Y C, et al. Ouabain suppresses cell migration and invasion in human gastric cancer AGS cells through the inhibition of MMP signaling pathways [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(9): 4365–4375.
- [39] YAN H, CAI X, ZHANG J, et al. Gastric cancer cell-derived exosomal miRNA-128-3p promotes angiogenesis by targeting SASH1 [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1440996.
- [40] BANDARI S K, PURUSHOTHAMAN A, RAMANI V C, et al. Chemotherapy induces secretion of exosomes loaded with heparanase that degrades extracellular matrix and impacts tumor and host cell behavior [J]. *Matrix Biol*, 2018, 65: 104–118.
- [41] YEO R W, LAI R C, ZHANG B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(3): 336–341.
- [42] DE LA TORRE P, PÉREZ-LORENZO M J, ALCÁZAR-GARRIDO Á, et al. Cell-based nanoparticles delivery systems for targeted cancer therapy: lessons from anti-angiogenesis treatments [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 715.
- [43] SINGH J, YADAV S, SONKAR A B, et al. Design, synthesis, molecular dynamics and gene silencing studies of novel therapeutic HIF-1 α siRNAs in hypoxic cancer cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282: 136943.
- [44] LUO Q, DONG Z, XIE W, et al. Apatinib remodels the immunosuppressive tumor ecosystem of gastric cancer enhancing anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(5): 112437.
- [45] PAN M, WANG F, NAN L, et al. α VEGFR2-*MICA* fusion antibodies enhance immunotherapy effect and synergize with PD-1 blockade [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(4): 969–984.
- [46] YU J R, LIU Y Y, GAO Y Y, et al. Diterpenoid tanshinones inhibit gastric cancer angiogenesis through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117791.
- [47] CHEN W, MIAO J, WANG Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of first-line treatments for of advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer in Asian populations; a systematic review and network meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1212313.
- [48] ZHU L, SUN H T, WANG S, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 152.
- [49] JIANG K, DONG C, YIN Z, et al. The critical role of exosomes in tumor biology [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 6820–6832.
- [50] FAN L, WANG W, WANG Z, et al. Gold nanoparticles enhance antibody effect through direct cancer cell cytotoxicity by differential regulation of phagocytosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6371.

[收稿日期]2024-12-27