

脑胶质瘤中 miRNA 与肿瘤相关巨噬细胞关系的研究进展

李林星¹ 朱淑霞²▲

1. 山东医药大学第一临床医学院，山东滨州 256603；2. 山东医药大学附属医院儿童神经科，山东滨州 256603

【摘要】 脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤，肿瘤相关巨噬细胞

（tumor-associated macrophages, TAMs）作为肿瘤免疫微环境中的重要组成部分，最初在肿瘤组织中发挥抗肿瘤的作用，而随着肿瘤进展，巨噬细胞逐渐从抗肿瘤作用的 M1 型向促肿瘤作用的 M2 型转化，M2 型巨噬细胞进一步促进肿瘤进展，形成正反馈调节系统。近年来微小 RNA（microRNA, miRNA）被证实在胶质瘤的发生发展及免疫调节中扮演重要角色。然而，miRNA 与 TAMs 之间复杂的双向调控关系尚未完全阐明。一方面，胶质瘤细胞通过分泌 miRNA 调控 TAMs 的极化，可能与缺氧、信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）等相关；另一方面，TAMs 来源的 miRNA 亦可以反向调控胶质瘤细胞的生物学行为。本文系统综述了胶质瘤微环境中 miRNA 与 TAMs 相互作用的分子机制与研究进展，为开发靶向 TAMs 或 miRNA 的新型治疗策略提供了理论依据。

【关键词】 脑胶质瘤；miRNA；肿瘤相关巨噬细胞

【中图分类号】 R739.41 【文献标识码】 A

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤之一，我国每年每 10 万人中约有 5~8 例新发脑胶质瘤病例，死亡率仅次于胰腺癌和肺癌^[1]。世界卫生组织（world health organization, WHO）将脑胶质瘤划分为 4 级^[2]，2 级胶质瘤、3 级胶质瘤和胶质母细胞瘤（glioblastoma, GBM）（WHO 4 级）患者的中位生存期分别约为 78.1、37.6 和 14.4 个月^[3]，级别越高，患者的生存预后越差。最大范围安全切除肿瘤，术后辅以放疗、化疗仍是目前主要的治疗方案。新兴疗法如：肿瘤电场治疗、分子靶向治疗、免疫治疗、中医药治疗等不断涌现^[4]，但无论是从临床反应率还是长期生存获益来看，治疗效果均无明显改善。值得关注的是，免疫疗法已经在黑色素瘤、肺癌和肾细胞癌的治疗中取得了突破性进展^[5]，但其在脑胶质瘤的治疗中尚未有效果确切的方案，其根源在于肿瘤免疫微环境的复杂性。因此探究肿瘤免疫微环境的构成特点及免疫逃逸机制对于探索新型治疗策略具有指导意义。

1 肿瘤相关巨噬细胞

肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）是一个由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞、血管和细胞外基质等多种成分组成的动态网络，随着疾病进展各组分之间相互作用促进肿瘤进展及治疗耐药。在 TME 中的各种免疫细胞中，肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）数量最为丰富，约占脑胶质瘤组织的 25%~45%^[6]。在脑胶质瘤中，局

通讯作者：朱淑霞，电子信箱：zhuxs2003@163.com

部的小胶质细胞和外周来源的单核细胞衍生巨噬细胞先后被募集至 TME 中共同构成胶质瘤相关巨噬细胞，通过分泌多种细胞因子增强肿瘤的侵袭能力、促进血管生成并诱导免疫逃逸^[7]。TAMs 具有高度可塑性，依据其活化状态通常分为经典活化的巨噬细胞（M1 型）和替代性活化的巨噬细胞（M2 型）。M1 型巨噬细胞通常由脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）和干扰素（interferon, IFN）诱导活化，产生大量炎症因子，如白细胞介素（interleukin, IL）家族的 IL-6、IL-12 以及肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等发挥抗肿瘤作用，并高表达 CD68、CD80 和 CD86 等^[8]。M2 型巨噬细胞通常被 IL-4、IL-10、IL-13、集落刺激因子-1（colony-stimulating factor-1, CSF-1）等激活，以分泌 IL-10 和转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）及表达 CD163、CD206 和精氨酸酶 1（arginase 1, Arg1）为特征，主要发挥促进组织修复、血管生成和转移的作用，促进免疫抑制性 TME 形成^[9]。大量研究表明，在脑胶质瘤不同时期 TME 中，M1 型和 M2 型巨噬细胞存在动态转化，M2 型巨噬细胞在逐渐成为主要细胞群，并进一步促进脑胶质瘤的进展及耐药。因此，诱导 TAMs 从促肿瘤表型向抗肿瘤表型转化为脑胶质瘤的免疫治疗提供了新方向。

2 微小 RNA

微小 RNA（microRNA, miRNA）是一类调节性非编码双链小分子 RNA，其功能主要是通过通过与 mRNA 分子上的互补序列结合，从而在转录后水平调控基因表达^[10]。近 60% 的蛋白质编码基因由 miRNA 调控，单个 miRNA 通常能够与多个 mRNA 相结合，同时协调多条信号通路，构成复杂的调控网络^[11]。在脑胶质瘤中，miRNA 可以大致被分为致癌型和抑癌型^[12]。当致癌型 miRNA 过表达时，可以促进肿瘤增殖，而抑癌型 miRNA 表达下调时，其对肿瘤的抑制作用被削弱。因此，通过 miRNA 抑制剂来抑制致癌型 miRNA 或通过 miRNA 模拟物来恢复抑癌型 miRNA 的表达水平有望成为胶质瘤治疗的潜在靶点。但其仍面临诸多挑战，难点之一在于选择理想 miRNA。miR-124 主要在小胶质细胞中表达，但不受 IL-4 和 IL-13 的刺激进一步上调表达；相反，外周血单核细胞及巨噬细胞中几乎不表达 miR-124，同样刺激却可显著上调 miR-124 的表达^[13]。这一差异提示不同巨噬细胞对同一 miRNA 的调控应答截然不同，因此目前基于单一来源巨噬细胞筛选 miRNA 靶向药物可能使治疗效应产生偏差。此外，单个 miRNA 或许很难逆转整体的免疫抑制微环境，但多个 miRNA 的协同网络会更加稳定。有研究发现可以通过联合多种 miRNA 来提升抗肿瘤效果，例如：联合转染 miR-135a-2、miR-124-2 和 let-7i 与转染单个 miRNA 相比，可使细胞存活率进一步下降约 40%，且三种 miRNA 联合治疗的小鼠中位生存期最长^[14]。另一难点是 miRNA 的体内稳定性差，且难以穿过血脑屏障，存在脱靶效应。近年来，化学修饰、病毒载体、脂质载体、聚合物载体、无机载体、工程化外泌体等技术的快速发展^[15]，在一定程度上为 miRNA 更好的靶向肿瘤细胞提供了可行路径。然而，这些载体本身存在局限性，外源性载体引起的机体免疫反应、在靶组织内维持合适的 miRNA 浓度、大规模生产与长期稳定储存等问题仍需进一步系统研究。将 miRNA 药物直接注入肿瘤组织或术后残腔是目前绕过血脑屏障，提高局部生物利用度并降低全身毒性的有效策略^[16]。

TAMs 与 miRNA 之间存在复杂的双向调控网络。一方面，miRNA 可调控 TAMs 的极化状态和功能表达；另一方面，TAMs 可通过分泌特定 miRNA 影响肿瘤细胞的生物学行为，促进肿瘤的免疫逃逸。因此，探究 TAMs 与 miRNA 之间的调控机制，可以为胶质瘤的 miRNA 疗法与免疫疗法联合治疗提供新的思路。

3 外泌体

外泌体广泛分布在血液、脑脊液和尿液中，是一类直径约为 30~100 纳米的细胞外囊泡（extracellular vesicles, EVs），可以将蛋白质、脂质、DNA、miRNA、mRNA 等多种物质运送到受体细胞进行细胞间通讯^[17]，从而在肿瘤的生长和转移、血管生成、炎症反应、免疫抑制、治疗耐药等方面发挥关键作用^[18]。外泌体作为 miRNA 的天然载体，是 TAMs 和肿瘤细胞的重要通讯工具。

4 miRNA 对 TAMs 的调控

4.1 缺氧重塑外泌体 miRNA 谱调控 TAMs

胶质瘤的快速增殖导致代谢亢进，从而诱发局部缺氧微环境，TAMs 通常优先聚集在缺氧区域。大量研究表明，低氧胶质瘤源性外泌体（hypoxic glioma-derived exosomes, H-GDEs）通过高表达特定 miRNA，诱导巨噬细胞 M2 型极化，抑制 M1 型极化，形成免疫抑制性 TME。miR-1246 是 H-GDEs 中最丰富的 miRNA 之一，其通过抑制 TERF2IP 的表达，进一步激活信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）并抑制核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）信号通路，促进巨噬细胞向 M2 型极化^[19]。另有研究发现，巨噬细胞内化 H-GDEs 中高表达的 miR-25-3p 后，通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）通路，促进小胶质细胞和巨噬细胞呈现 M2 样极化^[20]。通过递送 miR-155 可将小胶质细胞和巨噬细胞从 M2 表型重编程为 M1 表型^[21]。然而，一项相反的研究指出 H-GDEs 中的 miR-155-3p 通过诱导自噬激活 STAT3 通路促进 M2 型巨噬细胞的极化^[22]。因此在更贴近临床的模型中系统分析 miRNA 的功能异质性是未来走向临床转化的重要一步。另外，Tankov^[23]等提出缺氧环境可以促进 GBM 细胞的外泌体释放，其中 miR-25 和 miR-93 的表达明显上调，诱导巨噬细胞下调 IFN 的表达来抑制 M1 表型极化。神经元的活动是胶质瘤发生、进展的一个强力驱动因素，缺氧使胶质瘤干细胞（glioma stem cells, GSCs）分泌大量的谷氨酸，被激活的神经元分泌含 miR-200c-3p 的外泌体促进小胶质细胞向 M2 型极化^[24]。

4.2 TME 中 miRNA 网络对 TAMs 的双向调控

miRNA 通过程序性死亡配体（programmed death-ligand, PD-L）/程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1, PD-L1）、STAT3、PI3K/AKT/mTOR 等多条信号通路形成调控 TAMs 的复杂网络，部分 miRNA 甚至展现出将 M2 型 TAMs 重塑为 M1 型的潜力。

TME 中的多种 miRNA 可诱导巨噬细胞极化为促肿瘤的 M2 型。PD-L1 的高表达与巨噬细胞的 M2 极化密切相关，PD-L1 不仅可以在肿瘤细胞膜上表达，还可以分泌至 TME 中。胶质瘤细胞分泌大量 PD-L1 与小胶质细胞上 PD-1 结合促进小胶质细胞极化为 M2 型^[25]。miR-182-5p 通过抑制 Rab27B 增加胶质瘤细胞源性 EV 中 PD-L1 的表达，进而促进小胶质细胞的 M2 极化^[26]。STAT3 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 TAMs 的极化中起着中枢调节的作用，可促进 TAMs 向 M2 型极化，抑制效应 T 细胞浸润、增殖和活化，形成免疫抑制性 TME。研究发现，在胶质瘤中过表达 miR-3591-3p 能促进细胞肿瘤凋亡，发挥抑癌作用。然而胶质瘤细胞会主动分泌 miR-3591-3p 并靶向巨噬细胞，通过激活 PI3K/Akt/mTOR 和 STAT3 信号通路诱导 TAMs 向 M2 样极化，加速肿瘤的恶性进展^[27]。同一 miRNA 靶向不同细胞时产生相反的生物学结局，为理解免疫逃逸提供了全新视角。另有研究表明，GSCs 分泌体中的 miR-6733-5p 通过靶向 IGF2BP3/AKT 信号通路促进巨噬细胞向 M2 型极化，而极化后的巨噬细胞可以反向促进 GSCs 的自我更新，形成正反馈，进一步促进胶质瘤进展^[28]。此外，磷酸酶和张力蛋白同源物（Phosphatase and tensin homolog, PTEN）作为肿瘤抑制基因，可以通过拮抗 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化。GSCs 分泌体分泌的 miR-374b-3p 通过下调 PTEN 表达诱导巨噬细胞向 M2 型极化并促进肿瘤血管生成，促进脑胶质瘤的恶性进展^[29]。上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）与 TAMs 的 M2 型极化相互促进形成正反馈，进一步促进肿瘤的持续恶化，miR-192 通过抑制 EGR1-HOXB9 轴来减少胶质瘤细胞的 EMT，进而减少 TAMs 的浸润并抑制其 M2 型极化^[30]。

此外，有研究表明 miRNA 能逆转 M2 型巨噬细胞的免疫抑制表型，促使其向 M1 型极化。miR-138 模拟物转染 M2 型巨噬细胞后，其表面 CD68、CD86 标志物表达显著增高，提示 miR-138 可以将 M2 型巨噬细胞重塑为 M1 型；且在动物实验中递送富含 miR-138 的 EVs 可以使 M2 型巨噬细胞明显减少^[31]。在 GSCs 中过表达 miR-504 后，研究发现共培养的小胶质细胞中 M1 标志物 CD86 和 TNF- α 的相对表达量上调，进而消除了 GSCs 诱导的 M2 型巨噬细胞的极化^[32]。另有研究发现，M2 型小胶质细胞摄入含 miR-124 的 EV 后靶向抑制 STAT3 信号通路，促进 IL-6 的表达并下调 TGF- β 和 Arg1 的表达，完成小胶质细胞向 M1 型的极化^[33]。鞘氨醇激酶 2（sphingosine kinase 2, SPHK2）的高表达可能是驱动 TAMs 募集并促使其向 M2 型极化的关键因素，miR-137 靶向抑制 SPHK2 进而减少 IL-13 的释放并促进 TNF- α 和 IFN- γ 的产生，诱导 TAMs 向抗肿瘤的 M1 型转化^[34]。

以上研究表明，TME 中的 miRNA 谱不断变化，促进 M2 型极化的 miRNA 逐渐占据主导地位，驱动巨噬细胞向 M2 表型重编程，而人为调控某些 miRNA 后，能够逆转这种趋势。因此，通过干预 miRNA 来阻断 M2 型极化或逆转 M2 型极化来重塑肿瘤的免疫抑制微环境，为胶质瘤的治疗提供了一个可操作的干预靶点。

5 TAMs 分泌 miRNA 对肿瘤的作用

研究发现，M2 型巨噬细胞通过释放含有 miR-27a-3p、miR-22-3p 和 miR-221-3p 的 EV 诱导 GSCs 的 EMT，促进肿瘤细胞的增殖及自我更新^[35]。另有研究表明，miR-27b-3p 在 M2 型巨噬细胞外泌体中富集，抑制 miR-27b-3p 可以抑制 GSCs 的干细胞特性，延长 GBM 小鼠的生存期^[36]。M2 型小胶质细胞外泌体中 miR-7239-3p 的表达显著上调，其作用于胶质瘤细胞并抑制 Bmal1 的表达，进一步促进胶质瘤的增殖和迁移^[37]。研究显示，在 M2 型巨噬细胞外泌体中过表达 miR-15a 和 miR-92a，可通过阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，抑制胶质瘤的进展^[38]。这一发现与 M2 巨噬细胞具有促肿瘤作用的观点相悖，提示 M2 巨噬细胞来源的 miRNA 亦可能发挥抑癌作用，说明同一细胞群体借助不同的 miRNA 分子可对肿瘤细胞产生不同的调控作用。来自 M1 型巨噬细胞的外泌体通常通过递送抑癌型 miRNA，例如，M1 型巨噬细胞外泌体高表达 miR-142-3p，在胶质瘤细胞中通过 HMGB1/STAT3 通路抑制 PD-1/PD-L1 以阻止免疫逃逸^[39]。由此可见，不同表型的巨噬细胞通过表达差异化 miRNA 影响肿瘤的进展，靶向 miRNA 打破动态平衡或将成为逆转免疫抑制微环境的关键。

6 小结与展望

近年来，胶质瘤治疗策略不断更新，但患者的预后并无明显改善。TAMs 的重要性逐渐被认识到，深入研究调节巨噬细胞极化的机制有助于制定更有效的治疗策略。miRNA 作为重要的信号分子，参与了肿瘤细胞与 TAMs 之间双向通讯，靶向 miRNA 来调控 TAMs 的极化，并抑制肿瘤进展，为胶质瘤的治疗提供了新的可能。未来仍需系统解析 miRNA 在不同细胞类型和微环境条件下的功能异质性，在载体工程、药代动力学和个性化用药上协同突破，将 miRNA 从不可控风险重塑为可编程的治疗窗口，实现 miRNA 治疗的临床转化。

参考文献

- [1]国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南 (2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777.
- [2]Louis D N, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [3]Zhang K, Liu X, Li G, et al. Clinical management and survival outcomes of patients with different molecular subtypes of diffuse gliomas in China (2011-2017): a multicenter retrospective study from CGGA[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(10): 1460-1476.
- [4]中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊疗指南 (2024 更新版) [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2025, 29(11): 631-642.
- [5]Sung J, Hwang K. Glioblastoma: epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, management, and therapeutic resistance[J]. Mol Biomed, 2026, 7(1): 63.
- [6]Liu L, Wang R, Alifu A, et al. Hypoxia-driven M2-polarized macrophages facilitate the epithelial-mesenchymal transition of glioblastoma via extracellular vesicles[J]. Theranostics, 2024, 14(16): 6392-6408.
- [7]Zhou F, Mukherjee P, Mu J, et al. Therapeutic potential of targeting macrophages and microglia in glioblastoma[J]. Trends Pharmacol Sci, 2025, 46(9): 848-862.
- [8]Dahri M, Rezaeian M, Sadeghzadeh H, et al. Nanomaterial-driven macrophage polarization: emerging strategies for immunomodulation and regenerative medicine[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 190: 118360.
- [9]Cao J, Liu C. Mechanistic studies of tumor-associated macrophage immunotherapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1476565.
- [10]Di Martino M T, Tagliaferri P, Tassone P. MicroRNA in cancer therapy: breakthroughs and challenges in early clinical applications[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 126.
- [11]Cui Y, Qi Y, Ding L, et al. MiRNA dosage control in development and human disease[J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(1): 31-47.

- [12]Manickasamy M K, Vishwa R, Sajeew A, et al. The dual facets of miRNA in modulating NF- κ B in breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 26(1): 55.
- [13]Veremeyko T, Siddiqui S, Sotnikov I, et al. IL-4/IL-13-dependent and independent expression of miR-124 and its contribution to M2 phenotype of monocytic cells in normal conditions and during allergic inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81774.
- [14]McDonald M F, Hossain A, Momin E N, et al. Tumor-specific polycistronic miRNA delivered by engineered exosomes for the treatment of glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(2): 236-250.
- [15]Wang Z, Peng Y, Zhou H, et al. MiRNA-based drugs: challenges and delivery strategies[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2025, 109(1): 247.
- [16]Priya Dharshini L C, Gaïamova E, Serreau R, et al. Locoregional delivery of miRNAs for glioblastoma treatment: a systematic review of advances in delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2026, 18(4): 470.
- [17]Chen Y, Luh F, Ho Y, et al. Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials[J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 67.
- [18]Saad S H, Kashanchi A, Zadeh M A, et al. Exosome-mediated crosstalk between cancer cells and tumor microenvironment[J]. *Cells*, 2025, 14(22): 1750.
- [19]Qian M, Wang S, Guo X, et al. Hypoxic glioma-derived exosomes deliver microRNA-1246 to induce M2 macrophage polarization by targeting TERF2IP via the STAT3 and NF- κ B pathways[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 428-442.
- [20]Xue Z, Liu J, Xing W, et al. Hypoxic glioma-derived exosomal miR-25-3p promotes macrophage M2 polarization by activating the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 628.
- [21]Gao X, Li S, Ding F, et al. A virus-mimicking nucleic acid nanogel reprograms microglia and macrophages for glioblastoma therapy[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(9): e2006116.
- [22]Xu J, Zhang J, Zhang Z, et al. Hypoxic glioma-derived exosomes promote M2-like macrophage polarization by enhancing autophagy induction[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 373.
- [23]Tankov S, Petrovic M, Lecoultré M, et al. Hypoxic glioblastoma-cell-derived extracellular vesicles impair cGAS-STING activity in macrophages[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 144.
- [24]Guo X, Qiu W, Li B, et al. Hypoxia-induced neuronal activity in glioma patients polarizes microglia by potentiating RNA m6A demethylation[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(6): 1160-1174.
- [25]Wang X, Guo W, Chen Y, et al. PD-1/PD-L1 axis is involved in the interaction between microglial polarization and glioma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112074.
- [26]Hu S, Chen G, Luo A, et al. Mechanism of LINC01018/miR-182-5p/Rab27B in the immune escape through PD-L1-mediated CD8(+) T cell suppression in glioma[J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1): 61.
- [27]Li M, Xu H, Qi Y, et al. Tumor-derived exosomes deliver the tumor suppressor miR-3591-3p to induce M2 macrophage polarization and promote glioma progression[J]. *Oncogene*, 2022, 41(41): 4618-4632.
- [28]Huang S, Liu L, Xu Z, et al. Exosomal miR-6733-5p mediates cross-talk between glioblastoma stem cells and macrophages and promotes glioblastoma multiform progression synergistically[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12): 3756-3773.
- [29]Huang S, Zhang P, Yin N, et al. Glioblastoma stem cell-derived exosomal miR-374b-3p promotes tumor angiogenesis and progression through inducing M2 macrophages polarization[J]. *iScience*, 2024, 27(3): 109270.
- [30]Li G W, Jin Y P, Sheng M F. The miR-192/EGR1-HOXB9 loop inhibits immune evasion in glioma by arresting their NSC phenotypes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152: 114453.
- [31]Nguyen G H, Noh M, Kang J M, et al. Simultaneous targeting of tumor cells and tumor-associated macrophages to reprogram glioblastoma using trypsinized extracellular vesicles carrying tumor suppressive microRNA[J]. *Nano Lett*, 2025, 25(20): 8414-8422.
- [32]Bier A, Hong X, Cazacu S, et al. miR-504 modulates the stemness and mesenchymal transition of glioma stem cells and their interaction with microglia via delivery by extracellular vesicles[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 899.
- [33]Hong S, You J Y, Paek K, et al. Inhibition of tumor progression and M2 microglial polarization by extracellular vesicle-mediated microRNA-124 in a 3D microfluidic glioblastoma microenvironment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9687-9704.
- [34]Liu J, Xu Y, Tang H, et al. miR-137 is a diagnostic tumor-suppressive miRNA that targets SPHK2 to promote M1-type tumor-associated macrophage polarization[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(2): 397.
- [35]Zhang Z, Xu J, Chen Z, et al. Transfer of microRNA via macrophage-derived extracellular vesicles promotes proneural-to-mesenchymal transition in glioma stem cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(7): 966-981.
- [36]Zhao G, Ding L, Yu H, et al. M2-like tumor-associated macrophages transmit exosomal miR-27b-3p and maintain glioblastoma stem-like cell properties[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 350.
- [37]Li X, Guan J, Jiang Z, et al. Microglial exosome miR-7239-3p promotes glioma progression by regulating circadian genes[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(4): 497-510.

- [38] Yao J, Wang Z, Cheng Y, et al. M2 macrophage-derived exosomal microRNAs inhibit cell migration and invasion in gliomas through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 99.
- [39] Wei Y, Zhou K, Wang C, et al. Exosomal miR-142-3p from M1-polarized macrophages suppresses cell growth and immune escape in glioblastoma through regulating HMGB1-mediated PD-1/PD-L1 checkpoint[J]. *J Neurochem*, 2025, 169(1): e16224.