

## 自噬与血管新生相关细胞因子

巩彦龙<sup>1)</sup>, 董万涛<sup>2)</sup>, 宋敏<sup>1)\*</sup>

(<sup>1)</sup>甘肃中医药大学 中医临床学院, 兰州 730000; <sup>2)</sup>甘肃中医药大学附属医院 关节外科 兰州 730020)

**摘要** 血管新生发生于机体多种生理病理过程中,已成为诸多病理过程的标志之一。自噬参与调节机体血管新生。在病变组织中,自噬不仅与血管形成密切相关,而且经调节血管新生向病理组织提供必要的氧与能量。通过抑制自噬可以抑制缺氧、能量缺乏等刺激诱导的血管新生。血管新生过程中相关细胞因子参与调节自噬而影响新生血管的形成。通过二者的作用,既可以促进血管新生,也可抑制血管新生,这种机制在机体生理和病理过程中具有重要的作用。本文从自噬通过血管新生细胞因子促进血管新生以及自噬通过血管新生细胞因子抑制血管新生两个方面概述了自噬在血管新生过程中的作用,为疾病的治疗提供新的思路与方法。

**关键词** 自噬; 血管新生; 细胞因子

**中图分类号** R543

## Autophagy and Angiogenesis-Related Cytokines

GONG Yan-Long<sup>1)</sup>, DONG Wan-Tao<sup>2)</sup>, SONG Min<sup>1)\*</sup>

(<sup>1)</sup> Clinical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

<sup>2)</sup> Department of Joint Surgery, the Affiliated hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China)

**Abstract** Angiogenesis occurs in many physiological and pathological processes, and has become a common sign of many pathological changes. Autophagy is involved in the formation and regulation of new blood vessels. Autophagy also provides oxygen and energy to pathological tissues during angiogenesis. On one side, decreasing autophagic activity could inhibit angiogenesis induced by hypoxia and insufficient energy. On the other side, relevant cytokines in angiogenesis could affect the formation of new blood vessels by regulating autophagy. The interaction of these two processes can inhibit or promote angiogenesis, thus play an important bilateral role in the physiological and pathological processes. In this paper, both promotion and inhibition roles of autophagy during angiogenesis has been summarized, which helps to outline relative new ideas and methods for the treatment of diseases.

**Key words** autophagy; angiogenesis; cytokines

血管新生(angogenesis)发生于机体多种生命过程中。在生理过程中,血管新生有助于胚胎发育、机体成长及创伤愈合等。在病理过程中,其又有助于癌变和炎症等病理产物的形成。血管新生已成为诸多病理过程的标志之一。在疾病发生发展变化时,其经过“萌芽”阶段从已有的血管中形成新的血管,促血管生成因子的过度表达驱动了血管生成,这造成了促血管生成和抗血管生成因子之间的局部失衡,从而导致新的血管生成<sup>[1]</sup>。与生理状态不同,这种血管新生在病理改变的局部组织中异常地生长,因为其需要足够的血管为局部组织细胞提供必要的营养和氧气<sup>[2]</sup>。

收稿日期: 2019-04-17; 修回日期: 2019-06-09; 接受日期: 2019-06-14

国家自然科学基金(No.81760876); 甘肃省自然科学基金(No.1610RJZA069); 甘肃省高等学校科研项目(No.2017A-053); 甘肃省现代制药工程研究院项目(No.2305083306)

\* 通讯作者 Tel: 17789669351; E-mail: 1096016311@qq.com

Received: April 17, 2019; Revised: June 9, 2019; Accepted: June 14, 2019

Supported by National Natural Science Foundation of China (No.81760876); Gansu Natural Science Foundation (No.1610RJZA069); Scientific Research Projects of Colleges and Universities in Gansu Province (No.2017A-053); Project of Gansu Institute of Modern Pharmaceutical Engineering (No.2305083306)

\* Corresponding author Tel: 17789669351; E-mail: 1096016311@qq.com

自噬 (autophagy) 是一种进化上高度保守的动态细胞代谢过程<sup>[3]</sup>, 通过自噬不仅可清除细胞内受损的和功能紊乱的细胞器, 还能回收细胞代谢后的氨基酸和其他底物, 用于新蛋白质合成和能量生成<sup>[4]</sup>。适度自噬有益于机体正常细胞的存活, 而过度自噬会导致细胞死亡。在机体病变的病理组织中, 血管原位细胞增生并迁移形成新的血管, 以提供其所需氧和能量。研究<sup>[5]</sup>发现, 在此过程中自噬不仅与新生血管形成密切相关, 而且可经自噬为病理组织提供充足的氧与能量而促进新生血管形成。自噬与血管新生相关细胞因子的关系密切, 通过二者的作用, 既可以促进血管新生, 也可抑制血管新生<sup>[6]</sup>。本文对自噬与血管新生相关细胞因子的关系给予综述。

## 1 自噬通过细胞因子促进血管新生

功能性血管形成过程包括新血管形成和重塑。当此过程中氧供应不足时, 氧平衡和缺氧刺激诱导血管新生细胞因子的产生<sup>[7]</sup>, 如血管生成因子-1 (angiogenic factor with G-patch and FHA domain-1, AGGF-1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素 2 (angiopoietin2, Ang2)、基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1)、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2)。这些细胞因子能与内皮细胞上的同源受体结合, 刺激细胞促进血管生成。尽管这些细胞因子在血管形成中的关键作用及机制已被初步阐明, 但血管形成中细胞自噬与上述血管因子间的相互作用机制才初步揭示。适度的自噬对于机体生理与病理发展过程中的血管生成是必不可少的。研究显示, 在新生的血管丛中, 有 ATG7、ATG8 和 Beclin1 的表达, 用自噬诱导剂或抑制剂干预自噬过程会影响血管生成<sup>[8]</sup>, 这与血管生成相关基因表达紊乱相关。

### 1.1 血管生成因子-1 与自噬

血管生成因子-1 (AGGF-1) 可诱导血管生成甚至过度生成。AGGF-1 是静脉的特异性标志物, 其能在多潜能血管母细胞和血管炎症过程中特异性表达, 其表达增加是引起 Klippel-Trenaunay 综合征 (KTS) 的病理基础<sup>[9]</sup>。研究发现, AGGF-1 具有治疗冠心病和心肌梗死的潜力<sup>[10]</sup>。Lu 等<sup>[11]</sup>研究显示, 在心肌梗塞模型小鼠中, AGGF-1 通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 以启动自噬后, 激活了 vps34 脂质激酶和参与自噬的

becn1-vps34-atg14 复合体的组装, 使血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs)、HL1 心肌细胞、H9C2 心肌细胞和血管平滑肌细胞发生自噬。AGGF-1 介导的细胞自噬在血管内皮细胞增殖、迁移、毛细血管形成和主动脉环血管生成中具有重要的作用。在 AGGF-1<sup>-/-</sup> 敲除 (knockout, KO) 小鼠中表现出自噬减少, 这与心肌梗死后血管生成抑制、梗死面积增大和收缩功能障碍有关。用 AGGF-1 蛋白治疗后, 可促进梗死区血管生成, 恢复心肌收缩功能、心脏射血分数、减少梗死面积、抑制心肌细胞凋亡和纤维化, 从而增加了小鼠存活率。由此可见, AGGF-1 通过自噬诱导血管新生的作用在治疗心血管疾病中意义重大。

### 1.2 血管内皮生长因子与自噬

神经血管单元 (neurovascular units, NVUs) 能调节神经变性疾病, 异常的神经血管功能在帕金森病发病机制中发挥重要作用。神经血管单元分泌的血管内皮生长因子 (VEGF) 不仅是调节神经细胞存活的关键成分, 而且还可以维持血管内平衡、促进血管生成和促进神经元存活, 自噬可调节脑神经血管单元形成<sup>[12]</sup>。Zou 等<sup>[13]</sup>研究发现, 胱抑素-C (cystatin-C, Cys-C) 在 A53 t-snca 转基因小鼠不同脑区的 VEGF、自噬标记物 LC-3b 表达水平增加, 这种途径是经 Cys-C 诱导的 VEGF, 通过调节 p-PCK- $\alpha$ /p-ERK1/2-Nurr1 信号传导后增强了血管自噬作用而实现的; 在 6-羟基多巴胺损伤的神经细胞中, 过度表达的胱抑素-C 通过 VEGF 激活细胞自噬显著增加了血管生成, 而用 3-甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA) 阻断自噬后显著降低了 VEGF 表达和 VEGF 介导的血管生成。可见胱抑素-C 可能通过与 VEGF 和自噬途径的相互作用参与神经血管单元的活性。mTOR 是自噬的负调节因子, 也是血管生成的主调节因子。在癌组织中, 血管生成成为癌细胞提供必须的氧和营养, 使肿瘤快速发展。因此, 靶向血管生成以预防癌症是一种积极的治疗策略。Yen 等<sup>[14]</sup>研究显示, 吡啶拉林 (indatraline) 介导的自噬诱导, 是通过抑制 mTOR 的表达来实现的, 吡啶拉林可能通过下调 HIF-1 $\alpha$  介导的 VEGF 的表达来抑制肿瘤组织中血管生成。另外, 自噬诱导胶质瘤干细胞源性 VEGF 激活后可促进形成血管<sup>[15]</sup>。VEGF 对自噬和血管生成的影响可能使其成为神经、癌症等病变治疗潜在的候选靶点。

### 1.3 血管生成素 2 与自噬

肿瘤细胞的侵袭、转移和抗药性需要血管生成, VEGF 和血管生成素 2 被认为是抗血管生成靶点治

疗的关键因子<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>显示,在人肺血管内皮细胞中,肿瘤抑素活性 T7 片段(T7)可诱导血管内皮细胞自噬,从而抑制缺氧条件下 Akt 的磷酸化后下调 Ang2 蛋白的表达,最终抑制了人血管内皮细胞的存活和成管,并诱导血管内皮细胞凋亡,延缓了人肺血管内皮细胞的迁移和人肝癌细胞(HepG2)的侵袭。T7 肽通过抑制 Ang2、Akt 磷酸化和 Ang2 调节的基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2),抑制血管生成并发挥其抗肿瘤作用,抑制自噬可显著增强 T7 肽的抗血管生成活性。血管生成在大段骨缺损修复过程中发挥关键作用。为了研究 Ang2 和自噬在组织工程骨血管生成中的作用机制,Yin 等<sup>[18]</sup>构建了新西兰白兔桡骨缺损模型,在骨缺损处注射不同浓度的 Ang2。结果显示,随着 Ang2 浓度的增加,愈合组织中 LC3-I/LC3-II、Beclin-1、VEGF 和 CD31 的表达增加,而 SQSTM1/P62 则呈剂量依赖性下降。高浓度 Ang2 处理后,新骨痂生长良好,血管生成显著,骨缺损修复良好,表明高浓度的 Ang2 通过诱导自噬促进骨缺损处骨的血管生成,以改善骨缺损的修复。

此外,有研究<sup>[19]</sup>显示,间充质干细胞疗法(mesenchymal stem cell therapy, MSCT)联合体外冲击波治疗(extracorporeal shockwave therapy, ESWT)能改善勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)。经治疗后,通过激活 PI3K/AKT/MTOR 信号通路而诱发了海绵体血管自噬并减少了凋亡,并诱导 MSC 在体内外表达更多的 SDF-1 和 VEGF。成纤维细胞生长因子-2 是一种重要的神经营养因子,能刺激神经发生和血管生成。在脑损伤后具有神经保护、促进损伤微血管新生作用。FGF2 的神经保护作用与其调节自噬功能有关。FGF2 还可以通过抑制自噬作用保护神经、血管细胞免受凋亡或坏死等多种形式的死亡<sup>[20]</sup>。

## 2 自噬通过细胞因子抑制血管新生

在肿瘤等疾病过程中,血管生成是肿瘤生长和转移的重要条件,血管新生促进肿瘤生长并转移,该过程必须经历“血管生成开关—细胞因子”才能发生血管新生<sup>[21]</sup>。新生后的血管为病变组织提供氧及营养,抗病理性血管新生已成为抗肿瘤治疗的新理念,而抗血管新生细胞因子为抗病理性血管新生提供了治疗靶点。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、血小板反应蛋白-

1(thrombospondin 1, TSP-1)、色素上皮衍生生长因子(pigment epithelium derived growth factor, PEDF)、血管生成抑制因子(vascular endothelial cell growth inhibitor, VEGI)、血管抑素等抗血管新生细胞因子,能通过激活自噬等方式抑制血管内皮分裂和迁移,与诱导血管新生细胞因子相拮抗,阻止完整毛细血管形成,而抑制血管新生<sup>[22]</sup>。

### 2.1 丝裂原活化蛋白激酶与自噬

MAPK 是细胞内外信号传递的关键因子,在血管内皮细胞分化、增殖、迁移和凋亡中发挥重要的作用。p38 MAPK 被认为是“应激激活”激酶,能通过磷酸化 Atg5 对自噬具有负调节作用<sup>[23]</sup>。Roy 等<sup>[24]</sup>研究显示,在前列腺癌(carcinoma prostate, PCa)细胞系中,维甲酸受体(retinoic acid receptors, RARs)效应器的过度表达抑制了 MAPK 的激活,诱导自噬发生和内质网应激,进而抑制血管生成。Chen 等<sup>[25]</sup>研究认为,抑制 p38 MAPK 可使肺癌 CL1-5 细胞自噬减低,抑制了肺癌组织血管生成,进而延缓了肿瘤的生长。

### 2.2 基质金属蛋白酶与自噬

心血管系统疾病引起的血管重构,以及肾血管系统疾病引起血管改变均引发 MMPs/TIMPs 系统的失衡。其中,尤以 MMP-9 在两种疾病中扮演重要的角色,而 MMP-9 能通过下调自噬水平减轻缺血再灌注损伤<sup>[26]</sup>。MMPs 的异常表达显著促进了骨肉瘤(osteosarcoma, OS)的复发和转移。在骨肉瘤快速增长的组织形成了局部低氧环境,低氧能刺激特定基因的表达,增强肿瘤血管生成的作用。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )在缺氧时表达上调后,调节 MMPs 的表达,促进血管形成,增加肿瘤转移和侵袭。自噬能逆转间充质干细胞功能,在四氢汞(THC)治疗骨肉瘤中,四氢汞介导的自噬以 HIF-1 $\alpha$  依赖的方式下调 MMPs 的表达,而促进间充质干细胞增殖和抑制血管生成,抑制了骨肉瘤的生长、复发和转移<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28]</sup>显示,在人胰腺癌 MMP9 表达的下调能诱导细胞自噬,而抑制癌细胞组织中心血管的生成。

### 2.3 血小板反应蛋白-1 与自噬

血小板反应蛋白-1(TSP-1)是一种重要的内源性血管新生抑制因子,能通过触发凋亡信号通路发挥其抗血管生成活性的功能<sup>[29]</sup>。在机体循环中,缺氧、缺血再灌注损伤、高糖和代谢紊乱等刺激下,可激活细胞自噬,促进血管内皮细胞氧化代谢和凋亡。研究<sup>[30]</sup>显示,在肿瘤组织中,印记基因父系表达基



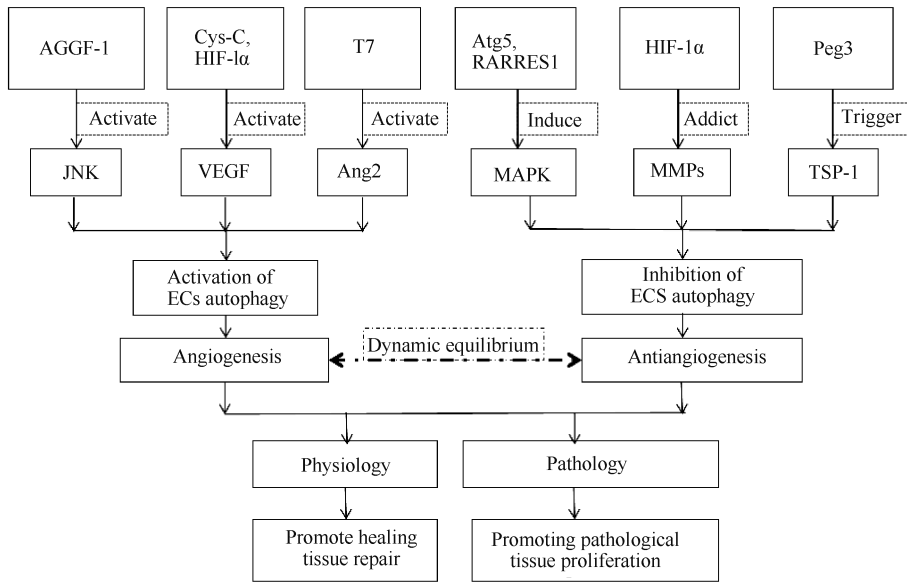
因 3 (paternally expressed gene-3, Peg3) 能诱发 TSP-1 的分泌,从而促进了内皮细胞自噬,抑制了血管内皮细胞从血管基质的迁移和增殖,抑制了新血管的生成,延缓肿瘤组织的增生和转移。Kalas 等<sup>[31]</sup> 研究显示,抑制 TSP-1/CD47 通路能抑制肿瘤细胞自噬,这有助于减低肿瘤组织中血管生成。

2.4 色素上皮衍生生长因子与自噬

色素上皮衍生生长因子 (PEDF) 作为一种内源分泌性多功能蛋白质,多表达于心血管组织中,并与许多心血管疾病有关。在缺氧-葡萄糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 模型的血管内皮细胞中, PEDF 的表达增加,其通过自噬调节因子 MAPK 激活自噬,增加了蛋白激酶 Cα (protein kinase Cα,

PKCα) 和磷酸化 PKCα (p-PKCα) 的含量,抑制了血管内皮细胞核的有丝分裂,进而抑制血管新生<sup>[32]</sup>。PEDF 激活自噬以抑制有丝分裂途径,为靶点治疗急性心肌梗死后保护心肌细胞活力和抗其他心血管疾病治疗提供了新的策略。Huang 等<sup>[33]</sup> 在研究 PEDF 对大脑中动脉阻塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 再灌注损伤时发现,给予 PEDF 干预后,通过激活自噬进一步促进了对 MCAO 损伤诱导凋亡后的脑细胞保护作用,而阻断自噬则降低了这种作用。研究<sup>[34]</sup> 表明, PEDF 诱导的自噬可刺激脂质降解。

血管生成相关细胞因子对自噬作用的影响见 Fig.1。



**Fig.1 Diagram of the effect of angiogenesis-related cytokines on autophagy** The left panel shows that vascular endothelial cytokines activate autophagy in ECs through related signals, promote angiogenesis, tissue repair and healing. The right panel shows that vascular endothelial cytokines inhibit ECs autophagy, angiogenesis, and pathological hyperplasia through related signals. But in normal situation, the two processes exist in a dynamic equilibrium.

3 问题与展望

随着对自噬与血管新生相互影响机制的不断深入研究,血管新生相关细胞因子通过调控自噬在疾病中影响新生血管形成的机制也进一步被阐明。在疾病过程中,通过血管新生相关细胞因子影响自噬。一方面,可以促进对机体有益的新血管生成,如在机体创伤修复和骨折等愈合过程中,新血管生成有助于提供创面血供、新鲜肉芽生成、骨折断端微血管连接、髓腔贯通和促进骨折愈合;另一方面,可以抑制对机体无益的新血管生成,如在肿瘤的治疗过程中,抗血管生成疗法可加重肿瘤组织内缺氧和抑制

VEGF 活性,降低肿瘤细胞的侵袭和转移。随着科学技术的进步,药物靶向干预血管新生相关细胞因子影响自噬而调节血管新生,进而防治疾病已成为一种崭新的防治疾病的手段。但是,影响血管新生的细胞因子和信号等因素繁多,且各因素间又相互影响,这也是未来研究血管新生相关细胞因子与自噬关系面临的挑战,在未来随着这些机制的阐明,将为疾病的治疗提供新的思路与方法。

参考文献 (References)

[ 1 ] Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. Angiogenesis, 2017, 20(2): 185-204

- [ 2 ] Deng F, Zhou R, Lin C, *et al.* Tumor-secreted dickkopf2 accelerates aerobic glycolysis and promotes angiogenesis in colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2019, **9**(4): 1001-1014
- [ 3 ] 王懿峥,陈扬,俞立. 自噬的前世今生[J]. *中国生物化学与分子生物学报* (Wang YZ, Chen Y, Yu L. The discovery and rResearch of autophagy[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2018, **34**(3): 229-239
- [ 4 ] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, **20**(3): 460-473
- [ 5 ] Park SK, La Salle DT, Cerbie J, *et al.* Elevated arterial shear rate increases indexes of endothelial cell autophagy and nitric oxide synthase activation in humans[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, **316**(1): H106-H112
- [ 6 ] Chen SH, Zhang BY, Zhou B, *et al.* Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, **9**(1): 1-21
- [ 7 ] Wang J, Yang L, Liang F, *et al.* Integrin alpha x stimulates cancer angiogenesis through PI3K/Akt signaling-mediated VEGFR2/VEGF-A overexpression in blood vessel endothelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(2): 1807-1818
- [ 8 ] Lu WH, Shi YX, Ma ZL, *et al.* Proper autophagy is indispensable for angiogenesis during chick embryo development [J]. *Cell Cycle*, 2016, **15**(13): 1742-1754
- [ 9 ] Kashiwada T, Fukuhara S, Terai K, *et al.* beta-Catenin-dependent transcription is central to Bmp-mediated formation of venous vessels[J]. *Development*, 2015, **142**(3): 497- 509
- [ 10 ] Si W, Xie W, Deng W, *et al.* Angiotensin II increases angiogenesis by NF- $\kappa$ B-mediated transcriptional activation of angiogenic factor AGGF1 [J]. *FASEB J*, 2018, **32**(9): 5051-5062
- [ 11 ] Lu Q, Yao Y, Hu Z, *et al.* Angiogenic factor AGGF1 activates autophagy with an essential role in therapeutic angiogenesis for heart disease[J]. *PLoS Biol*, 2016, **14**(8): e1002529
- [ 12 ] Okabe K, Kobayashi S, Yamada T, *et al.* Neurons limit angiogenesis by titrating VEGF in retina [J]. *Cell*, 2014, **159**(3): 584-596
- [ 13 ] Zou J, Chen Z, Wei X, *et al.* Cystatin C as a potential therapeutic mediator against Parkinson's disease via VEGF-induced angiogenesis and enhanced neuronal autophagy in neurovascular units[J]. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(6): e2854
- [ 14 ] Yen CN, Cho YS, Kwon HJ. The effect of indatraline on angiogenesis suppression through HIF-1 $\alpha$ -mediated VEGF inhibition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **485**(2): 349-354
- [ 15 ] Wu HB, Yang S, Weng HY, *et al.* Autophagy-induced KDR/VEGFR-2 activation promotes the formation of vasculogenic mimicry by glioma stem cells [J]. *Autophagy*, 2017, **13**(9): 1528- 1542
- [ 16 ] Tang KD, Liu J, Russell PJ, *et al.* Gamma-tocotrienol induces apoptosis in prostate cancer cells by targeting the Ang-1/Tie-2 signalling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(5). pii: E1164
- [ 17 ] Wang F, Dong X, Xiu P, *et al.* T7 peptide inhibits angiogenesis via downregulation of angiopoietin-2 and autophagy [J]. *Oncol Rep*, 2015, **33**(2): 675-684
- [ 18 ] Yin J, Gong G, Sun C, *et al.* Angiopoietin 2 promotes angiogenesis in tissue-engineered bone and improves repair of bone defects by inducing autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, **105**: 932-939
- [ 19 ] Zhu GQ, Jeon SH, Bae WJ, *et al.* Efficient promotion of autophagy and angiogenesis using mesenchymal stem cell therapy enhanced by the low-energy shock waves in the treatment of erectile dysfunction[J]. *Stem Cells Int*, 2018, **2018**: 1302672
- [ 20 ] Tang C, Shan Y, Hu Y, *et al.* FGF2 attenuates neural cell death via suppressing autophagy after rat mild traumatic brain injury [J]. *Stem Cells Int*, 2017, **2017**: 2923182
- [ 21 ] Zanjani SB, Chodari L, Bafil FM, *et al.* Effect of voluntary exercise on intracellular signalling pathways of angiogenesis in the sciatic nerve of type 1 diabetic castrated male rats [J]. *Physiol Int*, 2019, **106**(1): 39-47
- [ 22 ] Gogiraju R, Hubert A, Fahrner J, *et al.* Endothelial leptin receptor deletion promotes cardiac autophagy and angiogenesis following pressure overload by suppressing Akt/mTOR Signaling [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, **12**(1): e005622
- [ 23 ] Zhou YY, Li Y, Jiang WQ, *et al.* MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway [J]. *Biosci Rep*, 2015, **35**(3). pii: e00199
- [ 24 ] Roy A, Ramalinga M, Kim OJ, *et al.* Multiple roles of RARRES1 in prostate cancer: Autophagy induction and angiogenesis inhibition [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(7): e0180344
- [ 25 ] Chen CC, Kao CP, Chiu MM, *et al.* The anti-cancer effects and mechanisms of Scutellaria barbata D. Don on CL1-5 lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(65): 109340-109357
- [ 26 ] 石秋艳,刘冰,张春阳,等. 缺血预处理对大鼠脑缺血再灌注自噬的影响[J]. *疑难病杂志* (Shi QY, Liu B, Zhang CY, *et al.* The effect of ischemic preconditioning on the autophagy of cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. *J Diffic Complicat Case*), 2014, **13**(7): 721-723, 727
- [ 27 ] Zhang Y, Liu Y, Zou J, *et al.* Tetrahydrocurcumin induces mesenchymal-epithelial transition and suppresses angiogenesis by targeting HIF-1 $\alpha$  and autophagy in human osteosarcoma [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(53): 91134-91149
- [ 28 ] Wu J, Wang J, Su Q, *et al.* Traditional Chinese medicine Astragalus polysaccharide enhanced antitumor effects of the angiogenesis inhibitor apatinib in pancreatic cancer cells on proliferation, invasiveness, and apoptosis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, **11**: 2685-2698
- [ 29 ] Lyu T, Jia N, Wang J, *et al.* Expression and epigenetic regulation of angiogenesis-related factors during dormancy and recurrent growth of ovarian carcinoma[J]. *Epigenetics*, 2013, **8**(12): 1330-1346
- [ 30 ] Torres A, Gubbiotti MA, Iozzo RV. Decorin-inducible Peg3 Evokes Beclin 1-mediated Autophagy and Thrombospondin 1-mediated Angiostasis [J]. *J Biol Chem*, 2017, **292**(12): 5055-5069
- [ 31 ] Kalas W, Swiderek E, Switalska M, *et al.* Thrombospondin-1 receptor mediates autophagy of RAS-expressing cancer cells and triggers tumour growth inhibition[J]. *Anticancer Res*, 2013, **33**(4): 1429-1438
- [ 32 ] Miao H, Qiu F, Huang B, *et al.* PKC $\alpha$  replaces AMPK to regulate mitophagy: Another PEDF role on ischaemic cardioprotection [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, **22**(11): 5732-5742
- [ 33 ] Huang X, Ding J, Li Y, *et al.* Exosomes derived from PEDF modified adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cerebral ischemia-reperfusion injury by regulation of autophagy and apoptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2018, **371**(1): 269-277
- [ 34 ] Zhang Y, Li Y, Liu Z, *et al.* PEDF regulates lipid metabolism and reduces apoptosis in hypoxic H9c2 cells by inducing autophagy related 5-mediated autophagy via PEDF-R [J]. *Mol Med Rep*, 2018, **17**(5): 7170-7176