

放射肿瘤学专题

• 综述 •

自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展*

陈莉 综述, 朱小东[△] 审校

530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院 放疗科

[摘要] 自噬是细胞对环境变化的有效反应,在机体的生理和病理过程中都能观察到。自噬在肿瘤的发生发展及治疗的过程中发挥着重要的作用。肿瘤血管形成是指肿瘤细胞诱导的微血管生成及肿瘤中血液循环建立,是肿瘤发生、发展及侵袭与转移的重要条件。自噬和肿瘤血管形成作为肿瘤进展的重要影响因素,两者之间存在着复杂的联系。放射治疗是肿瘤的治疗方案之一,放疗效果受多种因素影响,有研究表明自噬在肿瘤的放射敏感性中起着极其重要的作用。现就自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展进行更深入的探讨,以期为肿瘤的治疗提供新的研究方向。

[关键词] 自噬;血管形成;放射敏感;肿瘤

[中图分类号] R730.231;R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.013

引文格式:Chen L, Zhu XD. Advances in role of autophagy in tumor angiogenesis and radiosensitivity[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 75-80. [陈莉,朱小东.自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 75-80.]

Advances in Role of Autophagy in Tumor Angiogenesis and Radiosensitivity

Chen Li, Zhu Xiaodong

Department of Radiation Oncology, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital & Oncology Medical College, Guangxi Cancer Institute & Tumor Hospital & Cancer Center, Nanning 530021, Guangxi, China

Corresponding author: Zhu Xiaodong, E-mail: zhuxdongxmu@126.com

This study was supported by grants from Guangxi Medical University (NO. GK2018-06, NO. GX-MUYSF201720 and NO. YCSW2018108).

[Abstract] **Objective:** Autophagy is an effective response of cells to environmental changes, and can be seen in the physiological and pathological processes of the body. Autophagy plays an important role in the development and treatment of tumors. Tumor angiogenesis refers to microangiogenesis induced by tumor cells and the establishment of blood circulation in tumors. It is an important condition for the occurrence, development, invasion and metastasis of tumors. There is a complex relationship between autophagy and tumor angiogenesis as important influencing factors for tumor progression. Radiation therapy is one of the treatment options for tumors. The effect of radiotherapy is affected by many factors. Studies have shown that autophagy plays an extremely important role in the radiosensitivity of tumors. The research progress of the role of autophagy in tumor angiogenesis and radiosensitivity is further discussed in order to provide a new therapy for tumors.

[Key words] Autophagy; Angiogenesis; Radiosensitivity; Tumor

[收稿日期] 2019-03-21 **[修回日期]** 2019-11-04

[基金项目] * 广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室课题(编号:GK2018-06);广西医科大学青年科学基金项目(编号:GXMUYSF201720);广西医科大学研究生创新课题(编号:YCSW2018108)

[通讯作者] [△]朱小东, E-mail: zhuxdongxmu@126.com

自噬是近年来肿瘤研究的热门话题,关于自噬在肿瘤的发生发展及治疗中作用的研究备受重视。肿瘤的血管生成是肿瘤生长、转移的关键过程之一^[1],因此自噬在肿瘤血管形成中起到的作用也受到关注。肿瘤的放疗效果受很多因素影响,细胞乏

氧、细胞周期、DNA 损伤修复和细胞凋亡等是常见的影响因素;自噬作为影响肿瘤放射敏感性的重要因素之一也得到了广泛的认可^[2]。本文主要综述自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展。

1 自噬

自噬是生命进化过程中一种非常古老的现象,是真核细胞中高度保守的分解代谢途径。它是细胞维持完整性和基因组稳定性的重要机制。自噬的主要功能是降解受损的细胞器和长寿蛋白,对维持细胞内稳态至关重要。当遇到营养不足、缺氧或其他压力时,细胞可以通过各种途径上调自噬活性,维持正常的能量需求。自噬在调节机体的生物过程中发挥着基本作用,同样,在癌症的发生发展中也发挥着重要作用。因此,探索自噬作用的潜在机制,不仅可以揭开肿瘤发生的神秘面纱,而且可能有助于发现癌症自噬治疗的新靶点^[3]。肿瘤细胞自噬发生的相关细胞生物学通路主要有:PI3K/AKT/mTOR 信号通路、LKB1/AMPK/mTOR 信号通路、RAS/PAF/MEK/ERK 信号通路等。雷帕霉素的作用靶位点(mTOR)是氨基酸、ATP 和激素的感受器,是自噬关键的调控因子^[4],激活 mTOR 可以抑制自噬的发生^[5]。

放疗、化疗等抗肿瘤治疗可诱导肿瘤细胞发生自噬^[6]。据报道,自噬功能障碍与肿瘤、神经元变性、心肌病密切相关^[7],然而自噬在肿瘤的发生发展中起着相反的两种作用^[8]。有研究表明,自噬在抑制肿瘤的发生中起着非常重要的作用。人类的大多数癌症,如乳腺癌和前列腺癌,经常伴随自噬相关基因 *Atg4* 和 *Beclin 1* 的缺失^[9-10]。但是也有证据表明上调自噬活性可以保护肿瘤细胞抵抗各种代谢压力,如缺氧、化疗药物和放疗等,并且还能诱导肿瘤细胞产生耐药性^[11]。此外,自噬的矛盾作用还体现在以下情况,例如:自噬可以保护宫颈癌 HeLa 细胞不受营养缺乏的影响,但也促进了 c-干扰素诱导的细胞死亡;衣霉素诱导的自噬可增强结肠癌细胞的活力,但自噬活性的升高也能促进小鼠胚胎成纤维细胞的死亡^[12];在口腔鳞状细胞癌中,自噬可以介导肿瘤细胞的凋亡,从而抑制肿瘤的生长^[13]。因此,自噬在肿瘤发生发展过程中的作用还需进一步的研究与探讨。

2 肿瘤血管形成

血管生成是一个复杂的多步骤生物学过程,在

这个过程中,新的毛细血管从先前存在的血管中生长出来,为组织提供氧气和营养^[14]。血管形成主要包括四个步骤:(1)蛋白水解酶降解血管周围细胞外基质的基底膜糖蛋白等成分;(2)内皮细胞的活化和迁移;(3)内皮细胞增殖;(4)内皮细胞转化为管状结构形成毛细血管,发展为新型基底膜^[15]。正常的血管生成一般只发生在胚胎发育、女性生殖周期和创伤修复过程中,而异常的血管生成却是肿瘤发生发展的关键。肿瘤组织相比正常组织而言,其重要特征之一是血供非常丰富,这也是肿瘤细胞转移和无限增殖的关键因素^[16]。肿瘤内新血管的生成失调形成了一种肿瘤微环境,其特点是间质增压、缺氧和酸中毒^[17]。这些新生血管通常是曲折和扩张的,并且有许多分支和分流,这些血管的周细胞可以稳定血管和调节血液流动,促进内皮细胞增殖,进而促进血液循环^[18]。

正常的血管生成处于一种动态平衡中,受促血管生成因子和抗血管生成因子的严格控制。常见的促血管生成因子包括血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子、转化生长因子- α 、转化生长因子- β 、白细胞介素 1、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子 α 、前列腺素 *E1/E2* 等^[19]。这种动态平衡一旦被破坏,“血管生成的开关”将变得非常活跃,并启动血管生成^[20]。各种各样的生物活动都可以触发这种血管生成开关:基因突变(致癌基因的激活或肿瘤抑制基因的丢失,这些基因控制血管生成调节因子的产生)、代谢应激(缺氧、低 pH 值或低血糖)、机械应激(细胞增殖所产生的压力)和免疫/炎症反应(浸润组织的免疫/炎症细胞)等。其中 VEGF 具有促血管形成、增加血管通透性的作用,并且还以自分泌的形式促进肿瘤细胞的生长^[21]。因此,抗血管生成治疗也是目前肿瘤治疗研究的热点。

3 肿瘤放射敏感性

放射治疗是大部分实体肿瘤的主要治疗方案之一,它可以通过外部照射 x、 γ 射线或内部使用放射性同位素的方法摧毁恶性肿瘤。放疗作为癌症治疗手段之一,可抑制肿瘤生长,延长患者生存时间^[22],也是一种非常有效的辅助治疗方式,可以减轻癌症患者的症状。然而,局部或转移性复发仍然是提高癌症患者生存率的障碍之一^[23-24],同时放射抗拒也是其中的障碍^[25],在鼻咽癌^[26]、食管癌^[27]、前列腺癌^[28]等肿瘤中均有类似的报道。一些研究发现,辐

射可能促进癌症转移, Guerra 等^[29]证明接受照射的患者与未接受照射的患者相比, 肿瘤的侵袭性复发率更高。以前的研究也发现辐射促进了许多肿瘤细胞的侵袭和迁移, 包括胶质瘤细胞^[30]、肝癌细胞^[31]和乳腺癌细胞^[32]。因此, 目前需要有效的策略来提高肿瘤细胞的放射敏感性, 阻断放射诱导的细胞迁移和侵袭。但是, 放射诱导细胞迁移和侵袭的潜在机制目前尚未完全了解, 仍需进一步探索。

4 自噬与肿瘤血管形成

自噬是亚细胞降解的动态过程, 是维持细胞在营养缺乏条件下生存的关键所在^[33]。自噬发生时, 部分细胞成分被隔离在自噬体的双层膜结合囊泡中, 随后与溶酶体融合降解, 为维持细胞代谢提供必要元素^[34]。但是抑制营养不足导致的血管生成会诱导自噬的发生^[35], 同样, Liu 等^[12]研究发现, 抑制血管生成即使在没有营养应激或缺氧的情况下同样也会诱导自噬。Du 等^[36]发现诱导自噬促进血管生成, 而抑制自噬可以抑制血管生成。在增殖性视网膜病变期间, 自噬相关蛋白的缺失也会导致血管生成的减弱^[37]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生可能是自噬介导血管生成的重要机制, 细胞内的 ROS 主要由线粒体产生, 缺氧会导致线粒体释放大量的 ROS, 增加线粒体的通透性而导致细胞的死亡, 经研究表明 ROS 可以激活自噬^[38], Zou 等^[39]的研究表明, ROS 引发的自噬可以介导 VEGF 血管生成。

研究表明, Beclin1/Bcl-2 复合物可能作为一种调节自噬能力的变阻器来调节体内平衡^[40]。Bcl-2 通过维持癌细胞中的有丝分裂活性或者增强肿瘤血管生成, 使肿瘤生长具有优势^[41]。Bcl-2 被证明可以抑制 Beclin1 依赖的自噬, Nguyen 等^[42]研究发现 rK5 (人纤溶酶原的水解片段 kringles, 目前发现的活性较强的血管增生抑制剂之一) 通过上调 Beclin 1 的表达, 破坏 Beclin 1 与 Bcl-2 之间的平衡, 诱导内皮细胞发生自噬, 然后再通过增加 VEGF 可以减弱 rK5 引起的自噬, Bcl-2 水平的增加可能导致 Beclin1 更大的削减, 而这种减弱反过来又解释了 VEGF 介导的自噬抑制。Li 等^[43]发现, 脂联素可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来抑制自噬, 进而抑制血管形成, PI3K/AKT/mTOR 通路是细胞中常见的信号通路之一。并且在内皮细胞中, 自噬也可以通过 AMPK/AKT/mTOR 信号通路来促进血管的形成^[44]。雷公藤甲素也可以通过抑制 Wnt/ β -Catenin

通路来诱导自噬, 进而抑制骨肉瘤细胞的血管形成, 导致肿瘤细胞的死亡^[45]。可见, 不同的药物作用对细胞中自噬与血管形成之间关系的影响也是不同的。

目前临床上常用的 VEGF 抑制剂是贝伐珠单抗, 有研究发现, 用贝伐珠单抗治疗一段时间(约 3~4 周)后, 肿瘤微环境中新生血管的形成明显减少, 肿瘤组织缺氧加重; 随后, 自噬活性被上调, 肿瘤对抗血管生成的治疗更具抵抗力^[46-48]。其他抗血管生成药物, 如小分子酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼和舒尼替尼, 也可以上调肿瘤细胞自噬活性。自噬通常是在缺氧环境下被激活的, 但在缺氧环境下, 自噬激活的确切机制尚不清楚^[49]。虽然抗血管生成治疗导致血运断流, 可以限制肿瘤生长, 然而, 血管生成抑制剂的益处通常是短暂的, 常常产生耐药性, 由抗血管生成治疗导致缺氧而引起的自噬被认为是引起耐药性的重要原因^[12]。由此可见, 在抗血管生成治疗中联合使用自噬抑制剂也许可以对抗耐药性, 更好地控制肿瘤的生长。

5 自噬与放射敏感性

在营养缺乏、生长因子的减少、缺氧等一些不利环境条件下均可激活自噬。自噬作为一种基因调控的应激反应, 常见于一些暴露于电离辐射的人类癌细胞系中。与凋亡相比, 任何细胞系经电离辐射后均可观察到自噬的变化。与自噬会促进还是抑制肿瘤发生发展的争论类似, 癌细胞对辐射的自噬反应在放射治疗方面显示出一些不同的效果。放射治疗会诱导正常细胞和癌细胞均发生自噬。已有报道, 在恶性胶质瘤、乳腺癌和前列腺癌细胞中, 放疗诱导自噬会导致细胞的死亡^[50]。其中放疗会导致癌细胞以 DNA 损伤为主的死亡, 脱氧核糖核酸的损伤被认为是最有害的 DNA 辐射损伤。脱氧核糖核酸可以通过两种不同的分子通路修复: 非同源端连接和同源端连接, 这些修复通路在癌细胞中被异常激活, 这种异常的脱氧核糖核酸修复基因激活是化疗和放疗抵抗的原因之一^[51]。而根据自噬介导放疗抗拒理论, 射线照射后引起的细胞应激状态能够扰乱肿瘤细胞内蛋白质的加工过程, 导致大量错误折叠的蛋白质积聚在内质网腔内, 而肿瘤细胞为了从这种应激状态生存下来, 必须通过自噬的发生及时将这些折叠错误的蛋白质清除, 因此, 这是肿瘤产生放疗抗拒的一种重要机制^[52]。

有研究表明, 诱导自噬可能是提高放疗抗癌效

果的有利策略,化疗药物诱导自噬可使细胞对辐射敏感,提高放疗的抗癌效果^[53]。特别是胶质母细胞瘤细胞对辐射诱导的细胞死亡具有相当大的易感性,这是由于自噬而不是细胞凋亡造成的。抑制自噬也可以调节恶性胶质瘤细胞的放射增敏比^[54]。另一方面,自噬已被发现有助于某些癌症的放疗抵抗^[55]。在放射敏感和放射抗拒的细胞系中,雷帕霉素治疗后自噬的上调是有记录的。据 Wepler 等^[56]报道,雷帕霉素可以通过阻断 mTOR 通路来刺激自噬。经研究发现,自噬在鼻咽癌 CNE-2R 细胞中与放射抗拒相关^[57];在前列腺癌中,PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂可以通过诱导细胞凋亡和减少自噬,增强耐辐射前列腺癌细胞的放射敏感性^[28];经 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)处理的乳腺癌细胞可抑制电离辐射诱导的自噬,导致肿瘤细胞死亡,并且,3-MA 或氯喹抑制自噬显著降低了放射抗拒细胞的存活率^[58];Tai 等^[59]发现通过 3-MA 抑制自噬可以通过促进细胞凋亡和下调血管新生,显著增强头颈部肿瘤的放疗效果。这些研究表明,辐射诱导的自噬可能是肿瘤细胞的一种保护机制,其原因可能是由于自噬及时去除辐射导致的错误折叠的蛋白质和细胞器。因此,抑制自噬的发生可能对增强肿瘤的放射敏感性具有重要的意义。同时随着研究的深入,越来越多的结果显示了 miRNA 参与了肿瘤放射治疗诱发的自噬调节网络^[60],这为我们改善放射治疗效果也提供了新的潜在靶点。

6 小 结

综上所述,自噬与肿瘤血管形成、放射抗拒在临床与基础方面的研究有了部分的进展,尤其是在肿瘤治疗过程中放射抗拒与自噬之间联系的研究,为肿瘤的放射治疗提供了可参考价值。此外,对自噬和肿瘤血管形成的研究,也有助于对肿瘤放射抗拒机制的进一步探讨,通过对自噬及肿瘤血管形成的调节有助于对肿瘤发生发展的控制。以自噬为靶点调节肿瘤血管形成进而影响肿瘤的放射抗拒,在临床和基础研究中具有重要意义。但大多数研究仍处在初级阶段,还需要进行更深入的研究。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中

国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Schaaf MB, Houbaert D, Mece O, et al. Autophagy in endothelial cells and tumor angiogenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 665-679.
- [2] Xin Y, Jiang F, Yang C, et al. Role of autophagy in regulating the radiosensitivity of tumor cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(11): 2147-2157.
- [3] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542.
- [4] Reiling JH, Sabatini DM. Stress and mTOR signaling[J]. *Oncogene*, 2006, 25(48): 6373-6383.
- [5] Paquette M, El-Houjeiri L, Pause A. mTOR Pathways in Cancer and Autophagy[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(1): E18.
- [6] Wu X, Wu Y, Wang Z, et al. A cascade-targeting nanocapsule for enhanced photothermal tumor therapy with aid of autophagy inhibition[J]. *Adv Health Mater*, 2018, 7(11): e1800121.
- [7] 李小红, 杨沁, 李荣庆, 等. 动脉粥样硬化病变进程中血管细胞自噬的改变及低剪切应力对血管内皮细胞自噬的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1800.
- [8] He R, Xiong D, Ma J, et al. The clinicopathological significance and correlative signaling pathways of an autophagy-related gene, *ambra1*, in breast cancer: A study of 25 microarray RNA-Seq datasets and in-house gene silencing[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1027-1040.
- [9] Hamurcu Z, Delibasi N, Nalbantoglu U, et al. FOXM1 plays a role in autophagy by transcriptionally regulating Beclin-1 and LC3 genes in human triple-negative breast cancer cells[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(4): 491-508.
- [10] Chen HE, Lin JF, Tsai TF, et al. Allyl isothiocyanate induces autophagy through the up-regulation of beclin-1 in human prostate cancer cells[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(7): 1625-1643.
- [11] Chen S, Rehman SK, Zhang W, et al. Autophagy is a therapeutic target in anticancer drug resistance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1806(2): 220-229.
- [12] Liu J, Fan L, Wang H, et al. Autophagy, a double-edged sword in anti-angiogenesis therapy[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(1): 10.
- [13] Yang Y, Chen D, Liu H, et al. Increased expression of lncRNA CASC9 promotes tumor progression by suppressing autophagy-mediated cell apoptosis via the AKT/mTOR pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 41.
- [14] Kanazawa M, Takahashi T, Ishikawa M, et al. Angiogenesis in the ischemic core: A potential treatment target? [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(5): 753-769.

- [15] Yehya AHS, Asif M, Petersen SH, et al. Angiogenesis: Managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2018, 54(1): E8.
- [16] Okamoto T, Usuda H, Tanaka T, et al. The functional implications of endothelial gap junctions and cellular mechanics in vascular angiogenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): E237.
- [17] Cohen-Jonathan Moyal E. Angiogenic inhibitors and radiotherapy: From the concept to the clinical trial [J]. *Cancer Radiother*, 2009, 13(6-7): 562-567.
- [18] Sajib S, Zahra FT, Lionakis MS, et al. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(1): 1-14.
- [19] Ribatti D, Tamma R. Hematopoietic growth factors and tumor angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2019, 440-441: 47-53.
- [20] Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1231-1244.
- [21] Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.
- [22] Baskar R, Lee KA, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(3): 193-199.
- [23] Alamanda VK, Song Y, Shinohara E, et al. Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2014, 58(5): 633-640.
- [24] Cao CN, Luo JW, Gao L, et al. Recurrence of nasopharyngeal carcinoma in the parotid region after definitive intensity-modulated radiotherapy [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(11): 1993-1997.
- [25] Kim BM, Hong Y, Lee S, et al. Therapeutic implications for overcoming radiation resistance in cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26880-26913.
- [26] Chen KH, Guo Y, Li L, et al. Cancer stem cell-like characteristics and telomerase activity of the nasopharyngeal carcinoma radioresistant cell line CNE-2R [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4755-4764.
- [27] 郭亚, 马红兵, 王中卫, 等. 基于 GEO 数据库及生物信息学方法筛选食管癌放射抗拒关键基因及通路 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(4): 242-247.
- [28] Chang L, Graham PH, Hao J, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors enhance radiosensitivity in radioresistant prostate cancer cells through inducing apoptosis, reducing autophagy, suppressing NHEJ and HR repair pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1437.
- [29] Guerra LE, Smith RM, Kaminski A, et al. Invasive local recurrence increased after radiation therapy for ductal carcinoma in situ [J]. *Am J Surg*, 2008, 196(4): 552-555.
- [30] Rizzo AE, Yu JS. Radiation therapy for glioma stem cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 853: 85-110.
- [31] Tao C, Yang LX. Improved radiotherapy for primary and secondary liver cancer: Stereotactic body radiation therapy [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(2): 649-655.
- [32] Moran MS. Advancements and personalization of breast cancer treatment strategies in radiation therapy [J]. *Cancer Treat Res*, 2018, 173: 89-119.
- [33] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: Cellular and molecular mechanisms [J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3-12.
- [34] Gottlieb RA, Mentzer RM. Autophagy during cardiac stress: Joys and frustrations of autophagy [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 45-59.
- [35] Baumann R, Depping R, Delaperriere M, et al. Targeting hypoxia to overcome radiation resistance in head & neck cancers: Real challenge or clinical fairytale? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(7): 751-758.
- [36] Du J, Teng RJ, Guan T, et al. Role of autophagy in angiogenesis in aortic endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(2): C383-C391.
- [37] Sprott D, Poitz DM, Korovina I, et al. Endothelial-specific deficiency of ATG5 (autophagy protein 5) attenuates ischemia-related angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1137-1148.
- [38] Meng N, Mu X, Lv X, et al. Autophagy represses fascaplysin-induced apoptosis and angiogenesis inhibition via ROS and p8 in vascular endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108866.
- [39] Zou J, Fei Q, Xiao H, et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17690-17703.
- [40] Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy [J]. *Cell*, 2005, 122(6): 927-939.
- [41] Levenson JD, Cojocari D. Hematologic tumor cell resistance to the BCL-2 inhibitor venetoclax: A product of its microenvironment? [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 458.
- [42] Nguyen TM, Subramanian IV, Kelekar A, et al. Kringle 5 of human plasminogen, an angiogenesis inhibitor, induces both autophagy and apoptotic death in endothelial cells [J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4793-4802.
- [43] Li R, Du J, Yao Y, et al. Adiponectin inhibits high glucose-induced angiogenesis via inhibiting autophagy in RF/6A cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20566-20576.
- [44] Liang P, Jiang B, Li Y, et al. Autophagy promotes angiogenesis via AMPK/Akt/mTOR signaling during the recovery of heat-denatured endothelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1152.
- [45] Li X, Lu Q, Xie W, et al. Anti-tumor effects of triptolide on angiogenesis and cell apoptosis in osteosarcoma cells by inducing autophagy via repressing Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 443-449.
- [46] Hu YL, DeLay M, Jahangiri A, et al. Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1773-1783.
- [47] Guo XL, Li D, Sun K, et al. Inhibition of autophagy enhances anticancer effects of bevacizumab in hepatocarcinoma [J]. *J Mol*

- Med (Berl), 2013, 91(4): 473-483.
- [48] Selvakumaran M, Amaravadi RK, Vasilevska IA, et al. Autophagy inhibition sensitizes colon cancer cells to antiangiogenic and cytotoxic therapy [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(11): 2995-3007.
- [49] Rouschop KM, van den Beucken T, Dubois L, et al. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5 [J]. J Clin Invest, 2010, 120(1): 127-141.
- [50] Paglin S, Hollister T, Delohery T, et al. A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles [J]. Cancer Res, 2001, 61(2): 439-444.
- [51] Chaurasia M, Bhatt AN, Das A, et al. Radiation-induced autophagy: Mechanisms and consequences [J]. Free Radic Res, 2016, 50(3): 273-290.
- [52] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. Nature, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [53] Wu SY, Liu YW, Wang YK, et al. Ionizing radiation induces autophagy in human oral squamous cell carcinoma [J]. J BUON, 2014, 19(1): 137-144.
- [54] Jo GH, Bogler O, Chwae YJ, et al. Radiation-induced autophagy contributes to cell death and induces apoptosis partly in malignant glioma cells [J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(2): 221-241.
- [55] Yuan X, Du J, Hua S, et al. Suppression of autophagy augments the radiosensitizing effects of STAT3 inhibition on human glioma cells [J]. Exp Cell Res, 2015, 330(2): 267-276.
- [56] Wepler SA, Krause M, Zyromska A, et al. Response of U87 glioma xenografts treated with concurrent rapamycin and fractionated radiotherapy: Possible role for thrombosis [J]. Radiother Oncol, 2007, 82(1): 96-104.
- [57] Liang ZG, Lin GX, Yu BB, et al. The role of autophagy in the radiosensitivity of the radioresistant human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 4125-4134.
- [58] Chaachouay H, Ohneseit P, Toulany M, et al. Autophagy contributes to resistance of tumor cells to ionizing radiation [J]. Radiother Oncol, 2011, 99(3): 287-292.
- [59] Tai G, Zhang H, Du J, et al. TIGAR overexpression diminishes radiosensitivity of parotid gland fibroblast cells and inhibits IR-induced cell autophagy [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 4823-4829.
- [60] Li H, Jin X, Chen B, et al. Autophagy-regulating microRNAs: Potential targets for improving radiotherapy [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(9): 1623-1634.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台

为进一步提高期刊学术影响力,缩短出版周期,加快学术文献发表速度,提高作者学术成果的认可、传播和利用价值,本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台。

优先数字出版,是指文章在正式按照卷期印刷出版前,在网络上优先发表。作者所投本刊文章在通过外审,及作出相应修改并达到本刊用要求后,即可在“中国知网”优先发表,此举使得作者研究成果的首发权可以及时得到确认。

如果作者同意所投本刊文章于期刊印刷出版前在中国学术期刊(光盘版)电子杂志社主办的“中国知网”(网址:www.cnki.net)上予以优先数字出版,并许可该社在全球范围内使用该文的信息网络传播权、数字化复制权、数字化汇编权、发行权、翻译权,请于本刊网站(www.zlyfyzl.cn)首页“下载中心”下载授权书签字后寄回。

本刊编辑部