

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.017

· 综述 ·

## 口腔鳞状细胞癌铂类药物耐药分子机制研究进展

### Advances in molecular mechanisms of platinum drug resistance in oral squamous cell carcinoma

周建军 综述, 王国栋 审阅(第二军医大学 长征医院 口腔科, 上海 200003)

**[摘要]** 口腔鳞状细胞癌是头颈部常见的恶性肿瘤, 化疗是其常规治疗手段之一, 铂类化疗药物作为一线化疗药物应用于口腔鳞状细胞癌的治疗中。然而化疗耐药极大地限制了铂类化疗药物的临床应用, 因此阐明口腔鳞状细胞癌铂类化疗耐药的分子机制具有重要的临床意义。本文从药物转运蛋白、DNA 损伤修复、细胞凋亡、自噬、上皮间质转化和 miRNA 等方面综述了口腔鳞状细胞癌铂类化疗耐药的分子机制, 以期逆铂类耐药及相关肿瘤的生物治疗靶点的开发提供新的思路。

**[关键词]** 口腔鳞状细胞癌; 化疗; 耐药; 分子机制

**[中图分类号]** R739.8; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)11-1288-05

口腔颌面部恶性肿瘤是头颈部常见的恶性肿瘤, 其中约 90% 以上为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC), 其是全球第八大恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。早期 OSCC 患者以接受手术治疗为主, 而对于不能局部切除病变的晚期 OSCC 患者以及复发转移患者, 联合放化疗是当前的主要治疗方法<sup>[2]</sup>。铂类药物是目前临床应用中对多种癌症具有较高活性的抗肿瘤药物, 也是 OSCC 的一线化疗药物。然而, 近年来随着铂类化疗药物的广泛使用, 许多患者出现严重的毒副作用, 特别是化疗耐药的产生, 极大地限制了铂类化疗药物的临床应用<sup>[3]</sup>。因此, 阐明 OSCC 患者产生铂类化疗耐药的机制具有重要的临床意义。本文基于目前已有的研究结果, 对 OSCC 铂类化疗耐药的分子机制进行综述。

#### 1 药物转运蛋白的药物促排作用

多药转运蛋白是一类穿膜蛋白, 通过增加药物排出来降低胞内药物水平, 在多药耐药(multidrug resistance, MDR)中发挥着重要作用。ABC 转运体(ATP-binding cassette transporter)家族是研究最广泛的多药转运蛋白, 根据其序列和结构特征共分为 7 个亚族, 目前研究较多的是 ABCB1(MDR1/P-gp)、ABCC1(MRP1)和 ABCG2(BCRP/MXR)<sup>[4-5]</sup>。P-gp 是一种由 MDR1 基因编码的穿膜磷酸糖蛋白, 是 ABC 转运体家族中最先被发现的, 它在正常组织细胞中均有表达, 负责将胞内代谢产物排出细胞, 从而维持胞内的稳态。KIM 等<sup>[6]</sup>发现, 在 OSCC 患者肿瘤组织中 P-gp 的表达较正常口腔黏膜有所增加, 且 P-gp 的表达水平与患者预后密切相关。而顺铂可诱导 OSCC 细胞激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路过表达 P-gp, 抑制

Wnt/ $\beta$ -catenin 通路则可增加 OSCC 细胞对顺铂的敏感性<sup>[7]</sup>。

MRP1 是 ABC 亚家族中一个特征明显的成员, 于 1992 年首次在肺癌细胞系中被发现<sup>[8]</sup>, 对依托泊苷、长春新碱以及甲氨蝶呤等多种药物耐药的肿瘤细胞往往高表达 MRP1。研究<sup>[9]</sup>发现, OSCC 患者肿瘤组织比癌旁组织 MRP1 表达增加, 同时 MRP1 的表达水平与患者预后密切相关。NAKAMURA 等<sup>[10]</sup>研究表明, 顺铂诱导化疗后的 OSCC 细胞中 MRP1 表达水平上升, 抑制 MRP1 的表达可部分提高 OSCC 细胞对顺铂的敏感性。

BCRP 是另一个重要的药物转运体, 同时也是肿瘤干细胞潜在的生物标志之一<sup>[11]</sup>。在 OSCC 中, 高表达 BCRP 的侧群细胞具有肿瘤干细胞样特性, 并表现出对卡铂和依托泊苷等多药耐药的表型<sup>[12]</sup>。总之 P-gp、MRP1 和 BCRP 等药物转运蛋白在 OSCC 的铂类化疗耐药中发挥着重要作用。

#### 2 DNA 损伤修复能力的增强

OSCC 常用的化疗药物包括顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶等, 它们作用机制都是与 DNA 结合从而损伤 DNA。当 DNA 损伤修复能力增强时, 耐药也随之产生。正常生理状态下, DNA 修复途径主要包括核苷

**[基金项目]** 上海市自然科学基金资助项目(No. 17ZR1439200)。Project supported by Natural Science Funding of Shanghai (No. 17ZR1439200)

**[作者简介]** 周建军(1992-), 男, 住院医师, 硕士, 主要从事头颈部肿瘤化疗的研究, E-mail:grimm1992@163.com

**[通信作者]** 王国栋(WANG Guodong, corresponding author), 博士, 副教授, 研究生导师, 主要从事头颈部肿瘤的手术与放化疗的研究, E-mail:louis\_w@126.com

酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、链间交联物的修复(interstrand cross-link, ICR)、错配修复(mis-match repair, MMR)、DNA的同源重组修复(homologous recombination, HR)、碱基切除修复(base-excision repair, BER)、跨损伤DNA合成(translesion synthesis, TLS)和非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)<sup>[13]</sup>。

NER可以修复由铂类化疗药物引起的DNA损伤,是参与调节铂类化疗药物敏感性的一个关键通路,其中核苷酸切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1, ERCC1)在NER通路中起着关键的作用。相较于敏感细胞系,耐卡铂的OSCC细胞系中ERCC1的表达增强。在OSCC细胞中通过过表达p21激活激酶1(p21 protein activated kinase 1, PAK1)上调ERCC1的表达,可降低OSCC细胞对顺铂的敏感性<sup>[14]</sup>。同时,研究<sup>[15]</sup>发现,在以顺铂为基础化疗的头颈部鳞癌患者中,ERCC1高表达患者比低表达患者预后更差;NHEJ途径也参与了OSCC的化疗耐药。BANERJEE等<sup>[16]</sup>发现,TRIP13在OSCC中表达水平上升,并通过NHEJ途径诱导化疗耐药;DNA的HR途径可修复铂类化疗药物诱导的DNA双链断裂。多种基因参与了HR途径,其中BRCA1是该途径中研究最多的与铂类化疗药物耐药相关的基因。OLIVEIRA-COSTA等<sup>[17]</sup>研究发现,BRCA1的表达与OSCC患者预后密切相关,BRCA1低表达的OSCC患者在接受铂类和紫杉醇联合化疗后总体生存期延长。

### 3 细胞凋亡的抑制

顺铂等化疗药物主要通过诱导肿瘤细胞凋亡从而实现抗肿瘤作用。如果肿瘤细胞凋亡受到抑制,那么化疗药物在常规浓度下将无法诱导肿瘤细胞凋亡。因此与凋亡相关的基因和通路(如p53、Bcl-2家族和survivin)的异常调控也与肿瘤的化疗耐药密切相关<sup>[18-20]</sup>。

Bcl-2蛋白家族主要由抗凋亡蛋白(如Bcl-2、Bcl-xL和Mcl-1)和促凋亡蛋白(如BAX、Bak和Bid)组成。有研究发现,抗凋亡蛋白(Bcl-2和Bcl-xL)表达增加和促凋亡蛋白(BAX)表达减少有助于OSCC的发展,同时在多药耐药OSCC细胞株中发现Bcl-2和Bcl-xL的表达上调<sup>[21,22]</sup>。将Bcl-2和Bcl-xL表达下调后可增强OSCC对卡铂的敏感性<sup>[23]</sup>。另有研究发现,在OSCC细胞中下调Mcl-1的表达后,不仅可以上调Bak的表达促进OSCC凋亡,同时也激活了Bnip3介导的线粒体自噬<sup>[24]</sup>。

Survivin是凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apop-

toxis protein, IAPs)的重要成员,被认为是决定耐药性的重要生物标志物之一<sup>[25-27]</sup>。Survivin可直接与caspase结合,阻滞肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖,从而产生化疗耐药<sup>[28-29]</sup>。研究<sup>[30]</sup>发现,顺铂诱导的OSCC细胞凋亡是caspase-3相关的,当survivin表达上调时,通过与caspase-3结合阻滞OSCC细胞凋亡,从而产生OSCC顺铂耐药,而通过shRNA下调survivin的表达后,则可增加OSCC细胞对顺铂的敏感性。

肿瘤抑制基因p53是与人类肿瘤密切相关的基因之一,p53突变在多种肿瘤中均有发生<sup>[31]</sup>。p53突变后将无法诱导OSCC细胞凋亡,因而也参与了OSCC铂类化疗耐药<sup>[32-33]</sup>。研究<sup>[34]</sup>发现,p53突变的OSCC细胞异种移植瘤对顺铂耐药。同时,临床研究<sup>[35]</sup>发现,在新辅助化疗中对铂类化疗药物无明显反应的OSCC患者p53突变率明显高于应答组患者的p53突变率。

### 4 上皮间质转化的增强

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程<sup>[36]</sup>。E-cadherin表达下调是EMT最重要的特征之一。目前,越来越多证据表明EMT与OSCC铂类化疗耐药之间存在着复杂联系。研究<sup>[37-39]</sup>发现,顺铂、EGFR抑制剂等多种化疗药物诱导的多药耐药肿瘤细胞株往往具有EMT表型。KITAHARA等<sup>[37]</sup>报道,耐西妥昔单抗OSCC中EGFR表达缺失,并表现出EMT表型。HARADA等<sup>[38]</sup>发现,在耐5-氟尿嘧啶OSCC细胞株中E-cadherin表达下调, Twist和N-cadherin表达上调,表现为EMT的改变。同时,GHOSH等<sup>[38-39]</sup>于体外培养出耐顺铂OSCC细胞株,发现耐顺铂OSCC细胞株与其亲代细胞相比具有更高的间充质表型,这些都显示了耐药OSCC往往具有EMT表型。但反之,通过诱导EMT促进肿瘤干细胞表型也是导致铂类化疗耐药的原因。LIN等<sup>[40]</sup>发现,在OSCC中过表达p21激活激酶1(PAK1)来诱导EMT后,OSCC细胞表现出了顺铂耐药表型,这显示了EMT也可促进OSCC铂类化疗耐药。因而,OSCC的EMT与铂类化疗耐药常共存,并且相互促进,这可能与两者有着共同的通路和信号分子有关。

### 5 miRNA的失调

MicroRNAs(miRNAs)是一类长度约为20~24个核苷酸的单链RNA分子,调控着人类约三分之一的基因,miRNA在OSCC铂类化疗耐药中也发挥着重要作用。与亲代细胞相比,耐顺铂OSCC细胞株共有

19种变化明显的miRNAs(17个表达上调,2个表达下调)<sup>[40]</sup>。将miR-213、miR-23a表达下调或过表达miR-21可部分恢复OSCC对顺铂敏感性,这提示miR-21可能是一种化疗敏感性miRNA,而miR-213和miR-23a是耐药性miRNA。miRNA-21本身是一种致瘤性miRNA(oncomiRNA),是OSCC患者独立的不良预后因子之一,参与了OSCC铂类化疗耐药<sup>[41-42]</sup>。ZHOU等<sup>[43]</sup>研究发现,在OSCC组织和Tca8113/cisplatin细胞中,STAT3/miR-21表达显著上调,STAT3通过上调miR-21和下调miR-21下游靶标(包括PTEN、TIMP3和PDCD4)促进OSCC顺铂耐药。LU等<sup>[44]</sup>通过体内、体外实验发现,miR-654-5p可促进OSCC化疗耐药,并与OSCC患者预后有着密切联系。miR-654-5p通过靶向Grb-2相关衔接蛋白(Grb-2-related adaptor protein, GRAP)激活Ras/MAPK信号通路并诱导EMT从而促进OSCC化疗耐药。而miR-485-5p则可通过靶向PAK1逆转OSCC的EMT表型,提高OSCC对顺铂的敏感性<sup>[44]</sup>。这些研究结果表明,miRNAs的表达失调在OSCC铂类化疗耐药中也起着关键作用。

## 6 自噬的影响

细胞通过自噬(autophagy)可以实现自身的代谢需要和某些细胞器的更新。一方面自噬可对不良环境作出反应,清除受损的细胞器;另一方面,过量或持续的自噬可诱导细胞死亡。因而自噬是肿瘤发展的一把双刃剑,在化疗中也具有双重作用。有研究<sup>[45]</sup>发现,顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶等DNA损伤化疗药物可诱导自噬,保护肿瘤细胞,产生化疗耐药。耐顺铂OSCC细胞株比亲代细胞有着更低水平的线粒体分裂和细胞凋亡,同时自噬体形成增强,而抑制自噬可提高OSCC对顺铂敏感性。LIN等<sup>[46]</sup>报道,在OSCC中通过激活KPNA2/p53通路增强自噬可促进OSCC化疗耐药和转移,而在自噬抑制剂加入后能部分恢复OSCC对顺铂敏感性。这些研究结果提示自噬增强可能导致了OSCC铂类化疗耐药,抑制自噬可能是逆转OSCC铂类化疗耐药的潜在靶点;然而,在OSCC中也可通过增强自噬诱导肿瘤细胞死亡。有研究<sup>[47]</sup>发现,通过靶向抑制PI3K/mTOR通路可增加肿瘤细胞凋亡和自噬死亡,从而有利于头颈部鳞癌的治疗。这表明诱导肿瘤细胞自噬死亡也是一种杀死肿瘤细胞的替代方法。总之,了解如何克服细胞保护性自噬也是提高OSCC对铂类化疗敏感性的一个方向。

## 7 结语

逆转肿瘤耐药仍然是提高肿瘤化疗效果的一大挑战。基于目前的认识,包括细胞凋亡、药物转运、

DNA损伤修复、miRNA、EMT和自噬在内的多种因素都参与了OSCC铂类化疗耐药,同时一些新的因素也引起了越来越多的关注,如代谢重编程、外泌体、circRNA和ceRNA等。未来一方面可以寻找药物佐剂,以激活或者抑制相关信号通路,达到增加OSCC对铂类化疗药物敏感性改善临床效果的目的;另一方面,通过分子生物学手段发现与铂类化疗药物作用机制相关的新的蛋白或者信号通路,从而为研发新的药物提供理论基础。如全基因组敲除文库的出现,使得部分化疗药物新的耐药靶点在相应耐药模型中得到筛选。因而,也可以利用相应全基因组敲除文库联合转录组测序或单细胞测序的方法在OSCC中筛选出相应的耐药靶点,逐步阐明其耐药机制,最终开发出有效的逆转OSCC铂类化疗耐药和提高化疗效果的特效药物。

## [参考文献]

- [1] CARNIELLI C M, MACEDO C C S, DE ROSSI T, et al. Combining discovery and targeted proteomics reveals a prognostic signature in oral cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3598[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6125363/>. DOI:10.1038/s41467-018-05696-2.
- [2] BULSARA V M, WORTHINGTON H V, GLENNY A M, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12: CD006205[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517307/>. DOI:10.1002/14651858.CD006205.pub4.
- [3] BIDDLE A, GAMMON L, LIANG X, et al. Phenotypic plasticity determines cancer stem cell therapeutic resistance in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *EBioMedicine*, 2016, 4: 138-145[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776071/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.01.007.
- [4] FLETCHER J I, WILLIAMS R T, HENDERSON M J, et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 26: 1-9. DOI:10.1016/j.drug.2016.03.001.
- [5] CHOI H S, KIM Y K, YUN P Y. Upregulation of MDR- and EMT-related molecules in cisplatin-resistant human oral squamous cell carcinoma cell lines[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): E3034 [2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627081/>. DOI:10.3390/ijms20123034.
- [6] KIM J W, PARK Y, ROH J L, et al. Prognostic value of glucosylceramide synthase and P-glycoprotein expression in oral cavity cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(5): 883-889. DOI:10.1007/s10147-016-0973-1.
- [7] LI L, LIU H C, WANG C, et al. Overexpression of  $\beta$ -catenin induces cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5378567[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4978817/>. DOI:10.1155/2016/5378567.
- [8] COLE S P, BHARDWAJ G, GERLACH J H, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line[J]. *Science*, 1992, 258(5088): 1650-1654. DOI:10.1126/sci-

- ence.1360704.
- [9] ZHANG B, LIU M, TANG H K, et al. The expression and significance of MRP1, LRP, TOPOII $\beta$ , and BCL2 in tongue squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(2): 141-148. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01066.x.
- [10] NAKAMURA M, NAKATANI K, UZAWA K, et al. Establishment and characterization of a cisplatin-resistant oral squamous cell carcinoma cell line, H-1R[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(5): 1281-1286.
- [11] LIU Y T, CUI P P, CHEN J M, et al. Isolation and phenotypic characterization of side population cells in oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3642-3646. DOI: 10.3892 / mmm. 2014.3133.
- [12] SONG J, CHANG I, CHEN Z, et al. Characterization of side populations in HNSCC: highly invasive, chemoresistant and abnormal Wnt signaling[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11456[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897893/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0011456.
- [13] TIAN H, GAO Z, LI H Z, et al. DNA damage response—a double-edged sword in cancer prevention and cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(1): 8-16. DOI:10.1016/j.canlet.2014.12.038.
- [14] LIN X J, HE C L, SUN T, et al. Hsa-miR-485-5p reverses epithelial to mesenchymal transition and promotes cisplatin-induced cell death by targeting PAK1 in oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(1): 83-89. DOI: 10.3892 / ijmm. 2017.2992.
- [15] CIAPARRONE M, CASPIANI O, BICCILOLO G, et al. Predictive role of ERCC1 expression in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with surgery and adjuvant cisplatin-based chemoradiation[J]. *Oncology*, 2015, 89(4): 227-234. DOI: 10.1159 / 000430447.
- [16] BANERJEE R, RUSSO N, LIU M, et al. TRIP13 promotes error-prone nonhomologous end joining and induces chemoresistance in head and neck cancer[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4527. DOI: 10. 1038/ncomms5527.
- [17] OLIVEIRA-COSTA JP, OLIVEIRA LR, ZANETTI R, et al. BRCA1 and  $\gamma$ H2AX as independent prognostic markers in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncoscience*, 2014, 1(5): 383-391. DOI: 10.18632/oncoscience.47.
- [18] LEHMAN C E, MENDEZ R E, DOUGHERTY M I, et al. Survivin in insulin-like growth factor-induced resistance to lapatinib in head and neck squamous carcinoma cells[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 13 [2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351440/>. DOI:10.3389/fonc.2019.00013.
- [19] ZHANG X F, QI Z H, YIN H J, et al. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4- and HIF-1 $\alpha$ -mediated regulation of apoptosis and autophagy[J/OL]. *Theranostics*, 2019, 9(4): 1096-1114. DOI:10.7150/thno.29673.
- [20] SIU K T, HUANG C, PANARONI C, et al. BCL2 blockade overcomes MCL1 resistance in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2019, 33(8): 2098-2102. DOI:10.1038/s41375-019-0421-0.
- [21] NOUTOMI T, CHIBA H, ITOH M, et al. Bcl-x(L) confers multi-drug resistance in several squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Oral Oncol*, 2002, 38(1): 41-48. DOI: 10.1016 / s1368-8375(00) 00098-1.
- [22] COUTINHO-CAMILLO C M, LOURENÇO S V, NISHIMOTO I N, et al. Expression of Bcl-2 family proteins and association with clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma [J]. *Histopathology*, 2010, 57(2): 304-316. DOI: 10.1111 / j. 1365- 2559.2010.03621.x.
- [23] ITOH M, NOUTOMI T, CHIBA H, et al. Bcl-xL antisense treatment sensitizes Bcl-xL-overexpressing squamous cell carcinoma cells to carboplatin[J]. *Oral Oncol*, 2002, 38(8): 752-756. DOI: 10.1016/s1368-8375(02)00047-7.
- [24] MAJI S, SAMAL S K, PATTANAIK L, et al. Mcl-1 is an important therapeutic target for oral squamous cell carcinomas[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 16623-16637. DOI:10.18632/oncotarget.3932.
- [25] GARG H, SURI P, GUPTA J C, et al. Survivin: a unique target for tumor therapy[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2016, 16: 49[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917988/>. DOI: 10.1186/s12935-016-0326-1.
- [26] WANG W, ZHANG B, MANI A M, et al. Survivin inhibitors mitigate chemotherapeutic resistance in breast cancer cells by suppressing genotoxic nuclear factor- $\kappa$ B activation[J/OL]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(1): 184-193. DOI:10.1124/jpet.118.249151.
- [27] MARTÍNEZ-GARCÍA D, MANERO-RUPÉREZ N, QUESADA R, et al. Therapeutic strategies involving survivin inhibition in cancer [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(3): 887-909. DOI:10.1002/med.21547.
- [28] SHOJAEI F, YAZDANI-NAFCHI F, BANITALEBI-DEHKORDI M, et al. Trace of survivin in cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28 (4): 365-372. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000453.
- [29] JU X Y, YU H S, LIANG D H, et al. LDR reverses DDP resistance in ovarian cancer cells by affecting ERCC-1, Bcl-2, Survivin and Caspase-3 expressions[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 102: 549-554. DOI:10.1016/j.biopha.2018.03.092.
- [30] SANTARELLI A, MASCITTI M, LO RUSSO L, et al. Survivin-based treatment strategies for squamous cell carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E971[2019-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979467/>. DOI:10.3390/ijms19040971.
- [31] YANG R Z, HUANG B, ZHU Y T, et al. Cell type-dependent bimodal p53 activation engenders a dynamic mechanism of chemoresistance[J/OL]. *Sci Adv*, 2018, 4(12): eaat5077[2019-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300403/>. DOI: 10.1126 / sciadv.aat5077.
- [32] ALAM M, KASHYAP T, MISHRA P, et al. Role and regulation of proapoptotic BAX in oral squamous cell carcinoma and drug resistance[J]. *Head Neck*, 2019, 41(1): 185-197. DOI: 10.1002 / hed.25471.
- [33] LINDEMANN A, TAKAHASHI H, PATEL A A, et al. Targeting the DNA damage response in OSCC with TP53 mutations[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(6): 635-644. DOI:10.1177/0022034518759068.
- [34] HENRIKSSON E, BALDETORP B, BORG A, et al. P53 mutation and cyclin D1 amplification correlate with cisplatin sensitivity in xenografted human squamous cell carcinomas from head and neck [J]. *Acta Oncol*, 2006, 45(3): 300-305. DOI: 10.1080 / 02841860600547380.
- [35] LÓPEZ-VERDÍN S, LAVALLE-CARRASCO J, CARREÓN-BURCIAGA R G, et al. Molecular markers of anticancer drug resistance in head and neck squamous cell carcinoma: A literature review[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10): E376[2019-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6210289/>. DOI: 10.3390/

- cancers10100376.
- [36] WANGMO, CHAROEN N, JANTHARAPATTANA K, et al. Epithelial-mesenchymal transition predicts survival in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Pathol Oncol Res*, 2019, Epub ahead of print [2019-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31471883/>. DOI:10.1007/s12253-019-00731-z.
- [37] KITAHARA H, HIRAI M, KATO K, et al. Eribulin sensitizes oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab via induction of mesenchymal-to-epithelial transition[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3139-3144. DOI:10.3892/or.2016.5189.
- [38] XIE S L, FAN S, ZHANG S Y, et al. SOX8 regulates cancer stem-like properties and cisplatin-induced EMT in tongue squamous cell carcinoma by acting on the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6): 1252-1265. DOI:10.1002/ijc.31134.
- [39] GHOSH R D, GHUWALEWALA S, DAS P, et al. MicroRNA profiling of cisplatin-resistant oral squamous cell carcinoma cell lines enriched with cancer-stem-cell-like and epithelial-mesenchymal transition-type features[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23932[2019-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4820705/>. DOI:10.1038/srep23932.
- [40] WANG C, LIU X Q, HOU J S, et al. Molecular mechanisms of chemoresistance in oral cancer[J]. *Chin J Dent Res*, 2016, 19(1): 25-33. DOI:10.3290/j.cjdr.a35694.
- [41] YU E H, TU H F, WU C H, et al. MicroRNA-21 promotes perineural invasion and impacts survival in patients with oral carcinoma[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(6): 383-388. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.01.003.
- [42] LIU B Y, CAO G, DONG Z, et al. Effect of microRNA-27b on cisplatin chemotherapy sensitivity of oral squamous cell carcinoma via FZD7 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 667-673. DOI: 10.3892/ol.2019.10347.
- [43] ZHOU X, REN Y, LIU A Q, et al. STAT3 inhibitor WP1066 attenuates miRNA-21 to suppress human oral squamous cell carcinoma growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2173-2180. DOI:10.3892/or.2014.3114.
- [44] LU M, WANG C Y, CHEN W H, et al. MiR-654-5p targets GRAP to promote proliferation, metastasis, and chemoresistance of oral squamous cell carcinoma through ras / MAPK signaling[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(4): 381-388. DOI:10.1089/dna.2017.4095.
- [45] LI S J, WU Y G, DING Y P, et al. CerS6 regulates cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma by altering mitochondrial fission and autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9416-9425. DOI:10.1002/jcp.26815.
- [46] LIN F, GAO L, SU Z Y, et al. Knockdown of KPNA2 inhibits autophagy in oral squamous cell carcinoma cell lines by blocking p53 nuclear translocation[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(1): 179-194. DOI: 10.3892/or.2018.6451.
- [47] WANG Z Y, VALERA J C, ZHAO X F, et al. Correction to: mTOR co-targeting strategies for head and neck cancer therapy[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(1/2): 327. DOI:10.1007/s10555-018-9765-6.

[收稿日期] 2019-08-15

[修回日期] 2019-11-05

[本文编辑] 黄静怡