

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

自噬相关基因及信号通路在口腔肿瘤发生发展中的影响

薛瑞, 高继萍, 闫晓如, 续国强, 宋国华

引用本文:

薛瑞, 高继萍, 闫晓如, 等. 自噬相关基因及信号通路在口腔肿瘤发生发展中的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(5): 514–518.

XUE Rui, GAO Jiping, YAN Xiaoru, et al. Effects of Autophagy-related Genes and Signal Pathways on Occurrence and Development of Oral Tumors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(5): 514–518.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1377>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肿瘤源性外泌体与白血病关系的研究进展

Advances in Relation Between Tumor-derived Exosomes and Leukemia

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 639–643 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1961>

自噬在视网膜母细胞瘤Y79细胞顺铂耐药中的作用及其机制

Role of Autophagy in Cisplatin Resistance of Retinoblastoma Y79 Cells and Its Mechanism

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 517–522 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1438>

Atg3及自噬对非小细胞肺癌A549细胞迁移的影响

Effect of Atg3 and Autophagy on Migration of Non-small Cell Lung Cancer A549 Cells

肿瘤防治研究. 2017, 44(8): 525–529 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1017>

基于能量代谢的抗肿瘤药物研究进展

Research Progress of Tumor Metabolism for Antitumor Drugs

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 231–235 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.015>

自噬与骨肉瘤的研究进展

Advances of Autophagy in Osteosarcoma

肿瘤防治研究. 2017, 44(2): 153–156 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.02.015>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1377

• 综述 •

自噬相关基因及信号通路在口腔肿瘤发生发展中的影响

薛瑞¹, 高继萍¹, 闫晓如¹, 续国强¹, 宋国华^{1,2}

Effects of Autophagy-related Genes and Signal Pathways on Occurrence and Development of Oral Tumors

XUE Rui¹, GAO Jiping¹, YAN Xiaoru¹, XU Guoqiang¹, SONG Guohua^{1,2}

1. Experimental Animal Center of Shanxi Medical University, Key Laboratory of Experimental Animals and Animal Models of Human Diseases in Shanxi Province, Taiyuan 030001, China;

2. Key Laboratory of Biological Psychiatry, Mental Health Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding Author: SONG Guohua, E-mail: ykdsgh@163.com

Abstract: Autophagy is a highly conservative cellular self-protective behavior dependent on lysosomes, and can be used as an important factor in promoting or preventing cancer, and its effect is related to the type and development of tumors. A full understanding of autophagy pathway is helpful to improve the diagnosis and treatment of tumors. Studies have shown that autophagy is closely related to the occurrence and development of oral tumors. Autophagy-related genes and signal pathways play a dual regulatory role on oral tumors. This article reviews the latest progress in the regulatory mechanism and therapeutic effect of autophagy on oral tumors.

Key words: Autophagy-related gene; Signaling pathway; Oral carcinoma

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 31772551, 31970513)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 自噬是依赖溶酶体进行的一种高保守的细胞自我保护行为, 可作为促进或预防癌症的重要因素。自噬作用与肿瘤的类型及发展程度相关, 对自噬途径的了解有助于提高肿瘤的诊断和治疗。研究表明自噬与口腔肿瘤的发生发展密切相关, 自噬相关基因及信号通路对口腔肿瘤起着双重调节作用。本文综述了在口腔肿瘤中自噬相关调节机制及治疗作用的最新进展。

关键词: 自噬相关基因; 信号通路; 口腔肿瘤

中图分类号: R739.8

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

口腔癌是发生在患者口腔的常见恶性肿瘤, 多数属于鳞状上皮细胞癌, 好发部位为下唇、舌、软腭和口底, 对人类健康构成严重威胁。近年来口腔癌发病率逐年上升且预后不佳。相关研究发现, 自噬影响口腔肿瘤的发生发展, 可通过不同的自噬信号通路调节口腔肿瘤的进程, 并且多种自噬相关基因对肿瘤有着双重调节作用。自噬相关基因的差异

表达直接影响口腔肿瘤发生发展进程。靶向自噬通路的肿瘤治疗剂的研发也为治疗口腔癌提供了新的思路。本文就自噬相关基因及信号通路在口腔肿瘤中的调控作用进行综述。

1 自噬的基本概况

自噬 (autophagy) 是细胞对环境的一种应激反应, 在细胞应激、损伤、营养饥饿、衰老和病原体感染期间, 自噬积极地调节细胞的生存或死亡过程, 使细胞维持在较为稳定的生理环境中^[1]。它可能通过在肿瘤形成阶段保护蛋白质免受损害而抑制肿瘤的形成, 而在肿瘤生长方面, 自噬可能通过分配代谢平衡的底物而促进肿瘤的发展^[2]。自噬是一个多分子调节的复杂过程, 自噬相关基因编码的蛋白组装成自噬复合体参与整个自噬过程, ULK复合物负责自噬的启动, Vps34复合物负

收稿日期: 2020-11-27; 修回日期: 2021-02-23

基金项目: 国家自然科学基金 (31772551, 31970513)

作者单位: 1. 030001 太原, 山西医科大学实验动物中心, 实验动物与人类疾病动物模型山西省重点实验室; 2. 030001 太原, 山西医科大学附属精神卫生医院生物精神病学重点实验室

通信作者: 宋国华 (1973-), 女, 博士, 教授, 主要从事人类疾病动物模型的研究, E-mail: ykdsgh@163.com

作者简介: 薛瑞 (1994-), 女, 硕士在读, 主要从事人类疾病动物模型的研究

责自噬膜的成核。

自噬通过多条信号通路调控肿瘤发生发展, 自噬的调控通路主要有PI3K-AKT-mTOR、NF- κ B/Bcl-2和MAPK。PI3K-AKT-mTOR信号通路中AKT可以接受PI3K的信号并下传到哺乳动物雷帕霉素靶蛋白mTOR^[3]。在正常营养条件下, mTOR抑制自噬, 而饥饿增加自噬。NF- κ B/Bcl-2信号通路中核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)可以沉默细胞凋亡信号使肿瘤细胞存活。NF- κ B途径与肿瘤进展和细胞迁移增加有关^[4]。MAPK信号通路通过酶促级联反应传递细胞内外信号。

2 自噬对口腔肿瘤发生发展的促进作用及其机制

2.1 自噬促进口腔肿瘤的发展

参与自噬的蛋白质被称为自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG)。ATG8被称为微管相关蛋白1轻链3 (MAP1LC3或简称LC3), 对自噬机制至关重要。口腔鳞癌细胞中, ATG7作为E1样泛素化活化酶, 在自噬体膜延伸阶段参与ATG5与ATG12的共价结合, 下调ATG7, 抑制自噬增强肿瘤细胞的迁移。mTOR蛋白激酶是自噬的主要负调控因子, 参与了许多控制细胞生长的信号通路, 主要是具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体下游。这些受体的结构性激活、RAS、PI3K、AKT的激活突变和负调控因子 (如PTEN) 的失活突变常发生在癌症发展过程中, 这表明抑制自噬可能会促进肿瘤生长^[5]。有研究指出, 中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白 (NGAL) 基因敲除可诱导mTOR激活, 从而抑制自噬促进口腔肿瘤发展^[6]。在肿瘤进化的后期, 激活的自噬通过向代谢应激的肿瘤细胞提供营养物质促进肿瘤生长。在口腔癌的早期阶段, 长链非编码RNA FLJ22447抑制肿瘤相关成纤维细胞 (CAF) 的自噬, 损害IL33的自噬降解。CAF释放高水平的IL33, 诱导口腔鳞癌细胞增殖^[7]。

2.2 依赖ROS的NUPR1介导自噬与口腔肿瘤

NUPR1是一种应激诱导的染色质相关因子, 在肿瘤组织中特别是预后不良和高耐药性的肿瘤组织中过表达。NUPR1也是代谢应激反应相关基因表达所必需的, 特别是涉及DNA修复、细胞周期调节、凋亡、齿状分裂和自噬的基因^[8-9], 抑制ROS/NUPR1依赖的自噬可以阻止反复镉暴露诱导的口腔鳞癌细胞的迁移和侵袭。Fan等^[10]证明了依赖ROS的NUPR1介导的自噬在重复镉暴露中诱导口腔肿瘤细胞的增殖。

2.3 miRNA介导的自噬与口腔肿瘤

MicroRNAs (miRNAs) 是一组没有蛋白质编码能力的内源性RNA, miRNA通过行使癌基因或肿瘤抑制因子的作用影响肿瘤生长。miRNA可通过靶向自噬相关基因, 达到抑制自噬的效果, 从而促进口腔肿瘤的发生。Pang等^[11]用透射电子显微镜观察人舌鳞癌细胞CAL-27细胞缺氧诱导的自噬, 结果显示, miR-17-5p过表达抑制CAL-27细胞Beclin-1 mRNA和蛋白的表达, 从而抑制自噬, 促进肿瘤发生。梁建锋等^[12]利用脂质体转染技术, 将内源性miRNA-30a模拟物和抑制物转染至舌鳞状癌细胞, 发现在miRNA-30a mimic组中Beclin1和LC3- II 表达下降, 在抑制组中表达上升。表明miRNA-30a对Beclin1表达的具有负调控作用, 可通过抑制癌细胞的自噬, 促进癌症发生发展。

2.4 长链非编码RNA (lncRNA) 与口腔肿瘤

根据对肿瘤的作用, lncRNA分为致癌lncRNA和抑癌lncRNA^[13]。在自噬调节中lncRNA通过多条通路之间相互作用和联系形成网络, 共同调控肿瘤细胞的生长和死亡。杨轶昕等^[14]发现, lncRNA CASC9过表达可以激活AKT/mTOR信号通路, 从而抑制自噬及自噬介导的凋亡促进口腔肿瘤疾病的发生发展, 提示CASC9可能成为口腔肿瘤诊断的潜在生物标志物和靶向治疗位点。

3 自噬对口腔肿瘤发生发展的抑制作用机制

自噬在口腔肿瘤中具有双重作用, 既能抑制自噬, 促进口腔癌细胞增殖、侵袭及迁移, 从而促进口腔癌的发生发展; 也可通过化疗、放疗等治疗手段, 利用靶向药物增加口腔癌细胞发生自噬, 从而抑制口腔癌的发生和发展。

AKT/mTOR通路上调或过度表达通过影响自噬的方式引发肿瘤生长并导致不良预后^[15]。MAPK信号通路参与肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、血管生成、侵袭和转移, 在口腔癌中发挥重要作用。MAPK信号通路的激活使正常细胞趋向癌细胞, 因此, 抑制该通路的激活可抑制口腔癌的发生。研究发现蕨二烯通过调节Akt和MAPK途径诱导人口腔癌细胞自噬^[16]。MAPK信号通路的下游靶点的特异性抑制剂BI-D1870通过调节p21等细胞周期调控因子的表达和诱导细胞周期阻滞于G2/M期达到抑制口腔肿瘤的作用^[17]。

已发现控制自噬途径的抑癌基因有PTEN、Beclin-1和DAPK。激活的PTEN可诱导PI3K/AKT通路下调, 从而刺激自噬, 影响肿瘤的生长。

Beclin-1是最重要的自噬调节因子之一，在哺乳动物细胞中发挥肿瘤抑制作用。DAPK是一种磷酸化Beclin-1的激酶，被称为死亡相关蛋白激酶，破坏Beclin-1/bcl-2复合体。已发现DAPK基因是一种自噬诱导剂，在不同类型的人类癌症中沉默表达，可以通过抑制自噬的发生而诱导癌症的发展^[5]。此外，有研究发现Beclin-1是吞噬细胞成核的重要调节剂，在肿瘤抑制分子机制中发挥重要作用。口腔鳞癌细胞释放的大多数分子，如IL8和IL6会由于应激性刺激而激活自噬。与间质癌相关成纤维细胞（CAF）释放的抗炎分子相似，IL8和IL6是以NF- κ B依赖的方式产生的，提示抑制NF- κ B通路可能适用于口腔鳞癌的治疗^[18]。激活NF- κ B可诱导自噬相关基因如BECN1、ATG5和LC3的表达，导致自噬增加，抑制口腔肿瘤的形成。在口腔鳞癌晚期，口腔癌细胞释放核因子 κ B受体激活剂配体（RANKL），诱导口腔鳞癌细胞自噬，最终诱导肿瘤转移^[19]。

张泽兵等^[20]对口腔癌细胞Tca8113的研究结果显示，顺铂作用于Tca8113细胞后可发生明显自噬现象，导致细胞凋亡率显著升高。Wang等^[21]研究表明可以通过沉默lncRNA HOTAIR，抑制LC3-II、ATG3和ATG7的表达，高表达mTOR增强口腔癌细胞自噬，抑制口腔癌增殖。Beclin1是miR-30a的靶标，其在顺铂耐药的口腔鳞癌细胞中具高表达效果，提示其可能受miR30a的负调控。Kulkarni等^[22]研究证实了胞外体介导的miR-30a转移通过Beclin1和Bcl2调节在OSCC顺铂耐药细胞恢复敏感度中的作用，从而提示其潜在的治疗靶点。王斌等^[23]发现抑制lncRNANEAT1、过表达miR-520b可抑制口腔鳞癌细胞增殖，促进癌细胞的凋亡和自噬。

4 自噬在口腔癌治疗中的应用

自噬是一种动态平衡、分解代谢的降解过程，细胞蛋白和细胞器被自噬小体吞噬，被溶酶体消化，再循环以维持细胞新陈代谢。口腔癌细胞自噬能力越低，肿瘤恶性程度越高，对化疗的抵抗力越强。通过联合化疗和自噬抑制剂可以提高对细胞死亡的敏感度，这表明口腔鳞癌对基于自噬的治疗有更好的反应。口腔肿瘤细胞在放射线照射时发生自噬性死亡。同时，一些药物也可以通过诱导口腔肿瘤细胞发生自噬来达到治疗口腔肿瘤目的。与自噬相关的诸多研究为口腔肿瘤的治疗提供了良好的实验基础，其中利用自噬途径来治疗口腔肿

瘤已成为现阶段研究的主要热点。

4.1 CerS6增强顺铂化疗敏感度治疗口腔肿瘤

为了确定自噬是否在口腔肿瘤的化疗耐药性中起调节作用，Li等^[24]通过对顺铂耐药的OSCC细胞和裸鼠异种移植模型，探讨了CerS6对化疗耐药性的自噬和线粒体融合的影响。研究表明，高表达CerS6增强了顺铂耐药口腔鳞状癌细胞的线粒体裂解和凋亡，并减弱了顺铂诱导的自噬。CerS6可能通过改变钙蛋白酶的表达来增强顺铂敏感度。异种移植到裸鼠模型的顺铂耐药口腔鳞癌细胞证实CerS6增加了顺铂化疗敏感度，以减少肿瘤体积。

4.2 调控与细胞自噬相关基因进而抑制口腔肿瘤的发展

G9a是组蛋白甲基转移酶，与DNA的甲基化密切相关。近年来研究发现G9a可通过调控自噬反应等对口腔肿瘤发挥作用，并且G9a可与转录因子相互结合，进而参与多种疾病的发生。Ren等^[25]发现抑制H3K9甲基转移酶G9a可诱导口腔鳞癌细胞自噬，抑制口腔癌的发展。Sambandam等^[26]发现在口腔肿瘤细胞中RANKL高表达，并且显著增加了自噬相关基因LC3、ATG5、BECN1和PI3KC3的表达。进一步研究表明RANKL具有诱导自噬小体形成的功能，为口腔肿瘤的靶向治疗提供依据。Chen等^[27]通过Erianin处理口腔肿瘤细胞增加了口腔肿瘤细胞的自噬，结果表明Erianin可以降低口腔癌细胞活力，因此可以认为是一种潜在的抗癌药物。Qiu等^[28]在研究丹参对OSCC生存率的实验中，发现丹参可抑制PI3K-Akt-mTOR信号通路等途径，从多个渠道通过自噬作用诱导口腔肿瘤细胞死亡。Utaipan等^[29]研究证实异麦芽碱能诱导内质网应激并触发p38MAPK介导的口腔鳞状细胞癌的耐药细胞凋亡和相关自噬细胞死亡。异麦芽碱潜在的细胞毒性作用可为多药耐药口腔肿瘤提供潜在的抗肿瘤候选药物。

4.3 调控自噬相关非编码RNA抑制口腔肿瘤的发展

非编码miRNA与靶基因的3'UTR结合，使翻译抑制或mRNA降解^[30]，表明通过miRNAs以自噬为靶向通路来治疗口腔肿瘤疾病成为可能。研究表明miRNA-137在口腔鳞癌组织中低表达，与肿瘤分化程度有关。miRNA-137有望成为口腔鳞癌早期诊断的潜在标志物^[31]。Wang等^[32]研究发现miRNA-504可通过靶向CDK6抑制细胞增殖、迁移和侵袭，在口腔鳞状细胞癌中发挥肿瘤抑制作

用,表明miRNA-504可能成为口腔鳞癌治疗的新靶点。

4.4 调节p53介导自噬治疗口腔肿瘤

p53是存在于动物细胞的抑癌基因,被称为“基因的守护者”,p53控制自噬相关通路AMPK/mTOR和Bmf/Beclin-1,可以通过调节p53介导自噬过程来治疗口腔肿瘤。Lin等^[33]研究探讨了核转运蛋白 $\alpha 2$ (KPNA2)在口腔鳞癌自噬过程中的影响,证实KPNA2可能在p53核质转运中发挥效应。另外,KPNA2在自噬过程中的作用可能是依赖于p53,KPNA2可以通过调节p53的易位来支持自噬,从而促进口腔鳞癌细胞转移并加强其耐药性。Chang等^[34]使用了人类口腔鳞癌来源的SAS和HSC-3细胞,这两种细胞在p53功能上存在差异;同时发现辣椒素通过肿瘤相关NADH氧化酶(tNOX、ENOX2)诱导p53突变的HSC-3细胞自噬凋亡,但在p53功能正常的SAS口腔癌细胞中仅发生自噬。因此,探究p53与自噬之间的双重效应有望为临床上抗口腔肿瘤提供有效方案。

5 小结

自噬可以保护细胞免受因各种生理病理的变化而导致的体内平衡破坏。自噬对口腔肿瘤有双重影响:一方面,自噬通过消除受损的细胞器和蛋白质,减轻细胞损伤并确保新陈代谢的稳定性,从而在早期阶段抑制癌变;另一方面,一旦癌症形成,自噬提高了肿瘤细胞在压力环境下的存活率,从而发挥了促进肿瘤的作用。自噬对口腔肿瘤发生发展的影响主要是通过自噬相关基因来发挥作用。自噬途径治愈口腔肿瘤成为现阶段研究的热点。目前主要通过对自噬机制的进一步研究和人为调控自噬水平,诱导口腔肿瘤细胞死亡。因此,探究自噬的机制、阐明自噬的信号通路与口腔肿瘤的关系可能为口腔肿瘤的治疗带来新发展,是否能根据口腔肿瘤自身所具有的自噬活性来选择自噬激动剂或自噬抑制剂治疗口腔肿瘤将是未来研究的重要方向。

参考文献:

[1] Wong, Kumar AV, Mills J, *et al.* Autophagy in aging and longevity[J]. Hum Genet, 2020, 139(3): 277-290.
 [2] Yu SB, Kang HM, Park DB, *et al.* Cudraxanthone D Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition by Autophagy Inhibition in Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Lines[J]. EvidBased Complement Alternat Med, 2019, 2019: 5213028.
 [3] Ghoneum A, Said N. PI3K-AKT-mTOR and NF κ B Pathways

in Ovarian Cancer: Implications for Targeted Therapeutics[J]. Cancers(Basel), 2019, 11(7): 949.
 [4] Zhao S, Wang JM, Yan J, *et al.* BAG3 promotes autophagy and glutaminolysis via stabilizing glutaminase[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4): 284.
 [5] Alexandra T, Marina IM, Daniela M, *et al.* Autophagy-A Hidden but Important Actor on Oral Cancer Scene[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9325.
 [6] MonishaJ, Roy NK, PadmavathiG, *et al.* NGAL is Downregulated in Oral Squamous Cell Carcinoma and Leads to Increased Survival, Proliferation, Migration and Chemoresistance[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(7): 228.
 [7] Ding L, Ren J, Zhang D, *et al.* A novel stromal lncRNA signature reprograms fibroblasts to promote the growth of oral squamous cell carcinoma via lncRNA-CAF/interleukin-33[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(3): 397-406.
 [8] Webber JL.Regulation of autophagy by p38alpha MAPK[J]. Autophagy, 2010, 6(2): 292-293.
 [9] Santofimia-Castaño P, Xia Y, Lan W, *et al.* Ligand-based design identifies a potent NUPR1 inhibitor exerting anticancer activity via necroptosis[J]. J Clin Invest, 2019, 129(6): 2500-2513.
 [10] Fan T, Chen Y, He Z, *et al.* Inhibition of ROS/NUPR1-dependent autophagy antagonises repeated cadmium exposure -induced oral squamous cell carcinoma cell migration and invasion[J]. Toxicol Lett, 2019, 314: 142-152.
 [11] Pang F, Liu C, Cui Y, *et al.* miR-17-5p promotes proliferation and migration of CAL-27 human tongue squamous cell carcinoma cells involved in autophagy inhibition under hypoxia[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 2084-2091.
 [12] 梁建锋, 王成, 翁军权, 等. 微小RNA-30a靶向Beclin1抑制舌鳞状细胞癌细胞自噬活性的研究[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2015, 9(2): 95-99. [Liang JF, Wang C, Weng JQ, *et al.* Beclin1-targeted microRNA-30a inhibits autophagic activity in tongue squamous cell carcinoma cell lines[J]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Yan Jiu Za Zhi (Dian Zi Ban), 2015, 9(2): 95-99.]
 [13] 袁正泰, 王永恒, 黄湘俊. 长链非编码RNA FOXD2-AS1对胃癌细胞增殖、侵袭和转移的影响及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(8): 583-589. [Yuan ZT, Wang YH, Huang XJ. Effect and Mechanism of lncRNA FOXD2-AS1 on Proliferation, Invasion and Metastasis of Gastric Cancer Cells[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2020, 47(8): 583-589.]
 [14] Yang YX, 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.
 [15] Ferreira DM, Neves TJ, Lima LGCA, *et al.* Prognostic implications of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in oral squamous cell carcinoma: overexpression of p-mTOR indicates an adverse prognosis[J]. Appl Cancer Res, 2017, 37(1): 41.
 [16] Ko CP, Lin CW, Chen MK, *et al.* Pterostilbene induce autophagy on human oral cancer cells through modulation of Akt and

- mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(6): 593-601.
- [17] Chiu CF, Bai LY, Kapuriya N, *et al.* Antitumor effects of BI-D1870 on human oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(2): 237-247.
- [18] Tsunoda K, Tsujino I, KoshiR, *et al.* Nicotine-Mediated Ca(2+)-Influx Induces IL-8 Secretion in Oral Squamous Cell Carcinoma Cell[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(4): 1009-1015.
- [19] Peña-Oyarzún D, Reyes M, Hernández-Cáceres MP, *et al.* Role of Autophagy in the Microenvironment of Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 602661.
- [20] 张泽兵, 全海英, 张桐菲, 等. 自噬在Tca833细胞中的作用及自噬相关基因的表达[J]. *中华口腔医学杂志*, 2012, 47(z1): 233-238. [Zhang ZB, QuanHY, Zhang TF, *et al.* Expression of autophagy in oral squamous cell carcinoma and its effect on Tca83 cell line[J]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2012, 47(z1): 233-238.
- [21] Wang X, Li S, Wu S, *et al.* Silence of Beclin1 in oral squamous cell carcinoma cells promotes proliferation, inhibits apoptosis, and enhances chemosensitivity[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(8): 8424-8433.
- [22] Kulkarni B, GondaliyaP, KiraveP, *et al.* Exosome-mediated delivery of miR-30a sensitize cisplatin-resistant variant of oral squamous carcinoma cells via modulating Beclin1 and Bcl2[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(20): 1832-1845.
- [23] 王斌, 吕锦, 孔敏, 等. LncRNA NEAT1靶向miR-520b调控口腔鳞癌细胞增殖、凋亡及自噬的分子机制[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(16): 4045-4049. [Wang B, Lyu J, Kong M, *et al.* Molecular mechanism of LncRNA NEAT1 regulating proliferation, apoptosis and autophagy of oral squamous cell carcinoma by targeting miR-520 b[J]. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2019, 39(16): 4045-4049.]
- [24] Li S, Wu Y, Ding Y, *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.
- [25] Ren A, Qiu Y, Cui H, *et al.* Inhibition of H3K9 methyltransferase G9a induces autophagy and apoptosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(1): 10-17.
- [26] SambandamY, SakamuriS, BalasubramanianS, *et al.* RANK Ligand Modulation of Autophagy in Oral Squamous Cell Carcinoma Tumor Cells[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(1): 118-125.
- [27] Chen YT, Hsieh MJ, Chen PN, *et al.* Eriatin Induces Apoptosis and Autophagy in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(1): 183-200.
- [28] Qiu Y, Li C, Wang Q, *et al.* Tanshinone II A induces cell death via Beclin-1-dependent autophagy in oral squamous cell carcinoma SCC-9 cell line[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2): 397-407.
- [29] UtaipanT, Athipornchai A, SuksamrarnA, *et al.* Isomahanine induces endoplasmic reticulum stress and simultaneously triggers p38 MAPK-mediated apoptosis and autophagy in multidrug-resistant human oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 1243-1252.
- [30] 沈冰蕾, 王宇轩, 韩硕, 等. 非编码RNA在细胞自噬中的研究进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2019, 39(12): 56-63. [Shen BL, Wang YX, Han S, *et al.* Research progress of non-coding RNA in autophagy[J]. *Zhongguo Sheng Wu Gong Cheng Za Zhi*, 2019, 39(12): 56-63.
- [31] Sun C, Li J. Expression of MiRNA-137 in oral squamous cell carcinoma and its clinical significance[J]. *J BUON*, 2018, 23(1): 167-172.
- [32] Wang X, Chang K, Gao J, *et al.* MicroRNA-504 functions as a tumor suppressor in oral squamous cell carcinoma through inhibiting cell proliferation, migration and invasion by targeting CDK6[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 119: 105663.
- [33] Lin F, Gao L, Su Z, *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.
- [34] Chang CF, Islam A, Liu PF, *et al.* Capsaicin acts through tNOX (ENOX2) to induce autophagic apoptosis in p53-mutated HSC-3 cells but autophagy in p53-functional SAS oral cancer cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3230-3247.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 刘红武]

作者贡献:

薛 瑞: 查阅文献及撰写论文

高继萍、闫晓如、续国强: 指导论文

宋国华: 论文选题及思路设计