

997-1000.

- [18] 苏健, 白杰, 尤瑞红. 针药结合治疗对肥胖型多囊卵巢综合征瘦素及胰岛素抵抗的影响 [J]. 四川中医, 2014, 32 (1): 86-88.
- [19] 潘丽, 卢晔, 庞丽萍. 补肾祛痰化瘀方联合二甲双胍治疗多囊

卵巢综合征 40 例疗效观察 [J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31 (6): 47-48.

- [20] 蒋雪霞, 孟君. 穴位埋线联合盐酸二甲双胍片治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗 50 例临床观察 [J]. 河北中医, 2014, 36 (2): 171-174.

## • 综 述 •

# 头颈部鳞状细胞癌与自噬关系的研究进展

福建医科大学口腔医学院 (福州 350004) 林宇涵 汪 涛<sup>1</sup> 综述 吴 烨<sup>1</sup> 审校

【关键词】头颈部鳞状细胞癌; 自噬; 机制; 治疗

【中图分类号】R73 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2022)03-0125-03

头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 是全世界第七位常见的恶性肿瘤 (931661 例新增病例以及 467125 例死亡病例)<sup>[1]</sup>, 其五年生存率 < 50%, 预后较差<sup>[2]</sup>。HNSCC 主要发生于四种黏膜表面: 口腔、鼻窦腔、咽和喉, 与吸烟、饮酒和 HPV 感染等密切相关<sup>[3]</sup>。目前, 针对 HNSCC 的治疗方法主要包括: 外科手术、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗或联合治疗模式<sup>[4]</sup>。现有研究证实自噬与恶性肿瘤的发病、进展密切相关<sup>[5]</sup>。自噬是一把“双刃剑”, 一方面, 自噬可以清除肿瘤细胞内错误折叠的蛋白质和功能失调的细胞器如线粒体, 抑制细胞应激反应, 最终防止基因组损伤, 从而抑制癌症的发生发展。另一方面, 在肿瘤生长过程中, 肿瘤细胞可以利用自噬在营养缺乏或缺氧等条件下生存<sup>[5-7]</sup>。本文就近年来 HNSCC 与自噬关系的研究进展作一综述。

## 1 自噬的机制

自噬, 又称细胞自我消化, 是一种吞噬并降解蛋白质和细胞器的细胞代谢途径, 与人类的病理、生理有着非常紧密的联系<sup>[5]</sup>。自噬具有严格的调控机制, 可以被多种形式的细胞应激所激活, 包括营养或生长因子缺乏、缺氧、活性氧 (ROS) 积累、DNA 损伤、细胞器损伤以及细胞内病原体的刺激等<sup>[6]</sup>。根据自噬的生理功能和转运方式的不同, 可将其分为三种形式——巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。其中, 以巨自噬 (以下简称自噬) 为最典型的形式<sup>[5]</sup>。自噬的过程依赖自噬体的形成, 可总结为五个步骤: 起始、成核、成熟、融合和降解<sup>[8]</sup>。

**1.1 自噬过程受大量基因、蛋白质等核心分子的调控:** 自噬相关基因 (ATG) 在自噬中起着关键作用。到目前为止, 已在酵母中鉴定出超过 35 个 ATG<sup>[9]</sup>。其中, ATG1-10、12-14、16-18、29 和 31 是典型自噬体形成的关键<sup>[8]</sup>。由这些基因编码的 ATG 蛋白传统上分为不同的生化功能组, 它们在自噬体形成过程发挥作用<sup>[5]</sup>。

Unc-51 样自噬激活蛋白激酶 1 (ULK1) 在自噬起始中起主导作用。ULK1 是酵母自噬相关蛋白 1 (ATG1) 的哺乳动物同源物, 其与 200 kDa 的家族相互作用蛋白

(FIP200)、ATG13 和 ATG101 组成复合物, 在促进自噬体的形成中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

自噬相关蛋白 Beclin1 促进成核过程。Beclin1 是酵母 ATG6 的哺乳动物同源物。磷酸化 Beclin1 可促进其介导的膜转运, 从而促进自噬体的形成<sup>[5]</sup>。

ATG12 系统介导自噬体膜的扩展延伸。ATG12 在酶的催化下先后与 ATG5、自噬相关蛋白 16 样蛋白 (ATG16L) 结合形成 ATG12-ATG5-ATG16L 复合物, 进而介导自噬体的延伸<sup>[7]</sup>。

ATG8/微管相关蛋白轻链 3 (LC3) 系统可作为自噬水平的评判指数。LC3 是酵母 ATG8 的哺乳动物同源物。LC3 可转化为微管相关蛋白轻链 3-II (LC3-II), 并附着于自噬体膜上, LC3-II 的增加意味着自噬水平的提高<sup>[8]</sup>。

**1.2 自噬过程中的信号通路:** 涉及自噬的几条重要的信号通路有磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等, 这些通路的激活可介导自噬信号的下调<sup>[10-11]</sup>。

**1.2.1 PI3K/AKT/mTORC1:** mTORC1 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物<sup>[10]</sup>。研究表明, mTORC1 主要通过 PI3K/AKT/mTORC1 信号通路发挥作用。PI3K 被刺激因素激活后, 可使磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 (PIP2) 磷酸化形成磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (PIP3), 随后, PIP3 将 AKT 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 和 2 (PDK1/2) 招募到自噬体膜, 其中 PDK1 可激活 AKT, 进而激活 mTORC1, mTORC1 水平的上调能起到抑制自噬的作用<sup>[11]</sup>。

**1.2.2 MAPK:** MAPK 信号通路与 PI3K/AKT/mTORC1 通路存在一定的平行关系, 激活后可使 mTORC1 活性增加, 进而抑制自噬<sup>[11]</sup>。

## 2 自噬在 HNSCC 进展中的作用

**2.1 缺氧介导自噬维持 HNSCC 的存活:** 研究表明, 肿瘤微环境 (TME) 诱导的自噬在肿瘤发展中起着关键的作用, 有助于肿瘤的异常增殖、血管生成、转移和耐药。肿瘤快

速、不受控制的增殖会导致氧气供不应求,因此血液供应不足及缺氧几乎是所有 HNSCC 的典型 TME 特征<sup>[7]</sup>。而这样的生存环境通过信号调控将使 mTORC1 解除对自噬抑制,使肿瘤细胞的自噬水平上调,这有利于肿瘤细胞快速适应 TME<sup>[10]</sup>。

**2.2 自噬维持肿瘤干细胞 (CSCs) 存活:** CSCs 是一种长寿命的休眠干细胞,在肿瘤的更新、分化、侵袭、复发、转移和耐药中起着促进作用,因此,肿瘤中 CSCs 特征的增加表明肿瘤恶性程度升高。自噬可以使 CSCs 抵抗凋亡,被认为是促进 CSCs 生存的主要原因<sup>[12]</sup>。研究表明,自噬可激活信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路,进而增加多向性细胞因子白细胞介素 6 (IL-6) 的表达,而 IL-6 又可作用于 STAT3 信号通路形成一个正反馈途径促进 CSCs 的存活<sup>[13]</sup>。

**2.3 自噬与上皮-间充质转化 (EMT) 相互作用介导 HNSCC 转移:** 研究显示,绝大多数与癌症相关的死亡病例(约 90%)是由转移性疾病而非原发肿瘤引起的<sup>[14]</sup>。EMT 被证实是 HNSCC 转移的中心过程。EMT 是一种发育程序,通常见于胚胎发生过程。然而,在恶性肿瘤中也可存在 EMT,其赋予了肿瘤细胞多种恶性特征<sup>[14-15]</sup>。据报道,EMT 相关的信号通路可以对自噬产生影响,同时,自噬激活也可以通过调节各种信号通路来抑制或增强 EMT。一方面,自噬激活为 EMT 转移扩散提供能量和营养,帮助细胞在一定压力条件下生存;另一方面,自噬作为一种抑制癌症的功能,在早期阶段通过选择性下调 EMT 的关键转录因子来阻止转移<sup>[15]</sup>。

### 3 自噬在 HNSCC 抑制中的作用

**3.1 自噬抑制炎症发展:** 癌症发展早期的一个共同特征是慢性炎症。研究表明,自噬的激活可以导致中性粒细胞死亡,从而导致炎症水平的下调,最终抑制肿瘤细胞的增殖发育<sup>[6]</sup>。

**3.2 自噬限制染色体的不稳定性:** Mathew 等<sup>[16]</sup>的研究表明,自噬水平的下调促进了染色体的不稳定性,这与抑制自噬导致的 DNA 损伤、基因扩增等有关,这种基因组的不稳定性可能促进肿瘤的发生。这为自噬通过保护基因组进而抑制肿瘤进展提供了理论基础。

**3.3 自噬清除 ROS:** 有研究发现,通过敲除必需的自噬相关基因如 ATG5、ATG7、ATG12 和 FIP200 导致细胞无法去除功能失调的线粒体,引起有丝分裂吞噬功能下调,这会使得 ROS 水平增加。而 ROS 的持续积累会破坏蛋白质、脂肪酸和 DNA,从而导致肿瘤发生<sup>[17]</sup>。这说明了上述自噬相关基因介导的自噬在维持细胞稳态方面发挥重要作用,可以在一定程度上阻止肿瘤的发生。

### 4 自噬与 HNSCC 的治疗

**4.1 植物化学物质诱导自噬抑制 HNSCC 的生长:** Chen 等<sup>[18]</sup>的研究发现,用毛兰素处理可以显著降低不同口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 细胞系的活力,其通过调控 MAPK 信号通路诱导细胞凋亡和自噬,表明了毛兰素在抑制 OSCC 中发挥着重要的作用。选择性自噬接头蛋白 1 (p62/SQSTM1) 是一种自噬相关蛋白,Wei 等<sup>[19]</sup>发现京尼平可以降低 OSCC 中 p62 的表达,上调自噬相关标记物 Beclin1 和 LC3II 的表

达,通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 途径诱导细胞自噬,并抑制细胞生长。Lin 等<sup>[20]</sup>发现熊果酸能以剂量和时间依赖性的方式抑制 OSCC 的增殖,并且熊果酸可以下调 AKT/mTOR 通路,诱导细胞凋亡和自噬,这为熊果酸等三萜类化合物治疗 OSCC 提供了理论依据。

上述物质均属于天然植物产品,具有非常小的不良反应及优异的生物活性,为治疗 HNSCC 提供了一种潜在方案。

**4.2 自噬与化疗药物的协同作用:** 目前,治疗 HNSCC 所用的化疗药物,特别是顺铂、紫杉醇和 5-氟尿嘧啶等会引起较为严重的不良反应,如严重的脱发、恶心、呕吐、肾功能减退等。因此,研发出既能有效治疗 HNSCC 又能减少不良反应的药物一直是人们所关注的。

Go 等<sup>[21]</sup>分析了大麻二酚 (CBD) 对 HNSCC 的细胞毒性,并测定 CBD 与化疗药物联合使用的疗效。他们的研究发现 CBD 通过诱导细胞自噬与凋亡抑制 HNSCC 的活性。此外,将化疗药物与 CBD 联合运用既能提高化疗药物的疗效,又可减少药物的不良反应。这提示诱导自噬与使用化疗药物间存在一定的协同关系,可能是研究的重点。

**4.3 自噬在放射抵抗 HNSCC 中的双重作用:** 放射治疗是治疗 HNSCC 的主要手段,尤其是晚期或终末期的 HNSCC。尽管在这一领域取得了重大进展,但放射抵抗仍然是大多数治疗失败的原因。而通过调节自噬水平可改变 HNSCC 的放射敏感性,进而影响放疗疗效,这将成为肿瘤放射治疗研究的重点。

细胞质高迁移率蛋白 1 (HMGB1) 和 HMGB1-Beclin1 复合物是自噬的主要调节因子,Min 等<sup>[22]</sup>的研究发现,抗辐射 OSCC 中细胞质 HMGB1 和 HMGB1-Beclin1 复合物的含量以及二者诱导的自噬水平增加。这提示我们细胞质 HMGB1 可能通过诱导保护性自噬来增强 OSCC 的放射抵抗。Jing 等<sup>[23]</sup>表明无翅型 MMTV 病毒整合位点家族 3a (Wnt3a) 能与 HNSCC 细胞膜上的受体结合,激活 Wnt 信号通路,增强自噬标记物 Beclin1 的表达。Beclin1 的增加可促进保护性自噬,从而防止暴露于辐射后的 DNA 损伤,最终诱导辐射抗性。Simonet 等<sup>[24]</sup>发现了一种新的钆基纳米颗粒——AGuIX,其通过诱导自噬降低 HNSCC 的辐射抗性,并可造成复杂的 DNA 损伤,增加自噬性细胞死亡的特异性。Ho 等<sup>[25]</sup>报道了虫草素通过阻滞细胞周期诱导口腔鳞癌 SCC-9、SAS 和 SCC-25 细胞自噬和自噬性细胞死亡,从而增强 OSCC 的放射敏感性。

上述研究提示自噬在 HNSCC 中一方面能起到帮助 HNSCC 抵抗放射的作用,另一方面又可以增加其放射敏感性,因此,清楚认识自噬在其中的作用对于我们把握药物应用的指征十分重要。

**4.4 精准靶向治疗诱导自噬性细胞死亡抑制 HNSCC 的发展:** Wang 等<sup>[26]</sup>的研究发现,甲基氨基乙酰丙酸光动力疗法 (MAL-PDT) 可使 DOK 口腔癌前细胞中的自噬相关标记物 LC3II、p62 和自噬体形成增加,并诱导细胞自噬性死亡。同时, MAL-PDT 治疗可抑制仓鼠颊囊肿瘤的生长。这样的治疗手段避免了外科手术造成的颌面部畸形和功能障碍,可能是一种潜在的无创、耐受性良好的治疗策略。

## 5 总结与展望

自噬作为人体内极其复杂的分解代谢机制,在肿瘤发生、发展、诊断、治疗和预后中起着至关重要的作用。目前的研究表明,由缺氧诱导的自噬能使肿瘤适应恶劣的生存环境,有助于肿瘤的生存,此外,自噬还可以通过多种信号通路作用于肿瘤干细胞、EMT 促进肿瘤转移、耐药等。而在一定条件下,自噬可以清除肿瘤细胞内错误折叠的蛋白质和功能失调的细胞器,抑制细胞应激反应,防止基因组损伤,从而抑制肿瘤的发生发展。因此,自噬具有“双刃剑”的作用,这种作用与肿瘤的类型、分期、驱动突变等因素密切相关<sup>[27]</sup>。同时,自噬也为我们提供了一个新的治疗方向,目前,自噬作为一种新兴的癌症治疗策略受到了许多的关注。由于自噬机制的复杂,需要通过正确判断自噬的状态来制定个体化的治疗方案。而如今对自噬的相关机制及靶点的研究尚未完善,这需要进行更深入、更广泛的研究,相信未来自噬可以在头颈部鳞状细胞癌的治疗中取得重大突破。

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Leemans C R, Snijders P J F, Brakenhoff R H. The molecular landscape of head and neck cancer [J]. Nature Reviews Cancer, 2018, 18 (5): 269.
- [3] Chow L Q M. Head and neck cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382 (1): 60-72.
- [4] Kaidar-Person O, Gil Z, Billan S. Precision medicine in head and neck cancer [J]. Drug Resistance Updates, 2018, 40: 13-16.
- [5] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. Cell, 2019, 176 (1-2): 11-42.
- [6] Adhailiya N, Kalappanavar A N, Ali I M, et al. Autophagy: A boon or bane in oral cancer [J]. Oral oncology, 2016, 61: 120-126.
- [7] Jing X, Yang F, Shao C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment [J]. Molecular cancer, 2019, 18 (1): 1-15.
- [8] Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation [J]. Annual review of cell and developmental biology, 2011, 27: 107-132.
- [9] Li W, Zhang L. Regulation of ATG and autophagy initiation [J]. Advances in experimental medicine and biology, 2019, 1206: 41-65.
- [10] Liu G Y, Sabatini D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21 (4): 183-203.
- [11] Murugan A K. mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance [J]. Seminars in cancer biology, Academic Press, 2019, 59: 92-111.
- [12] Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers [J]. Life sciences, 2019, 234: 116781.
- [13] Babaei G, Aziz S G G, Jaghi N Z Z. EMT, cancer stem cells and autophagy: The three main axes of metastasis [J]. Bio-medicine & Pharmacotherapy, 2021, 133: 110909.
- [14] Lambert A W, Pattabiraman D R, Weinberg R A. Emerging biological principles of metastasis [J]. Cell, 2017, 168 (4): 670-691.
- [15] Chen H T, Liu H, Mao M J, et al. Crosstalk between autophagy and epithelial-mesenchymal transition and its application in cancer therapy [J]. Molecular cancer, 2019, 18 (1): 1-19.
- [16] Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability [J]. Genes & development, 2007, 21 (11): 1367-1381.
- [17] Folkerts H, Hilgendorf S, Vellenga E, et al. The multifaceted role of autophagy in cancer and the microenvironment [J]. Medicinal research reviews, 2019, 39 (2): 517-560.
- [18] Chen Y T, Hsieh M J, Chen P N, et al. Erianin induces apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma cells [J]. The American journal of Chinese medicine, 2020, 48 (1): 183-200.
- [19] Wei M B, Wu Y L, Liu H, et al. Genipin induces autophagy and suppresses cell growth of oral squamous cell carcinoma via PI3K/AKT/MTOR pathway [J]. Drug design, development and therapy, 2020, 14: 395-405.
- [20] Lin C W, Chin H K, Lee S L, et al. Ursolic acid induces apoptosis and autophagy in oral cancer cells [J]. Environmental toxicology, 2019, 34 (9): 983-991.
- [21] Go Y Y, Kim S R, Chae S W, et al. Cannabidiol enhances cytotoxicity of anti-cancer drugs in human head and neck squamous cell carcinoma [J]. Scientific Reports, 2020, 10 (1): 1-11.
- [22] Min H J, Suh K D, Lee Y H, et al. Cytoplasmic HMGB1 and HMGB1-Beclin1 complex are increased in radioresistant oral squamous cell carcinoma [J]. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2019, 57 (3): 219-225.
- [23] Jing Q, Li G, Chen X, et al. Wnt3a promotes radioresistance via autophagy in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2019, 23 (7): 4711-4722.
- [24] Simonet S, Rodriguez-Lafrasse C, Beal D, et al. Gadolinium-based nanoparticles can overcome the radioresistance of head and neck squamous cell carcinoma through the induction of autophagy [J]. Journal of biomedical nanotechnology, 2020, 16 (1): 111-124.
- [25] Ho S Y, Wu W S, Lin L C, et al. Cordycepin enhances radio-sensitivity in oral squamous carcinoma cells by inducing autophagy and apoptosis through cell cycle arrest [J]. International journal of molecular sciences, 2019, 20 (21): 5366.
- [26] Wang Y Y, Chen Y K, Hu C S, et al. MAL - PDT inhibits oral precancerous cells and lesions via autophagic cell death [J]. Oral diseases, 2019, 25 (3): 758-771.
- [27] Yamazaki T, Pedro B S, Galluzzi L, et al. Autophagy in the cancer-immunity dialogue [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2021, 169: 40-50.