

溶酶体-自噬与头颈鳞状细胞癌细胞凋亡的关系*

屈倩倩¹ 张世文¹ 李晓江¹

[关键词] 溶酶体;自噬;细胞凋亡;头颈部肿瘤

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.24.022

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] A

The relationship between lysosome-autophagy and the head and neck squamous cancer cell apoptosis

Summary Autophagy can be used as both a protective mechanism of cell survival and a mechanism of cell death. The dual mechanism has been the emphases and difficulties of our research. The latest research shows that autophagy plays an important role in occurrence, development, transfer and treatment of the cancer. Head and neck cancer is usually derived from the upper respiratory tract's. The upper digestive tract's malignant tumor, because of its complex anatomic structure, low 5 years of survival rate, to study the prevention and treatment has the extremely important significance. The purpose of this paper is to clarify the role of lysosome-autophagy, mitochondria-autophagy in the treatment of head and neck cancers and the relationship between autophagy and apoptosis, which will be contribute to the prevention and treatment of head and neck squamous cell carcinomas for us. Autophagy as a cellular lysosomal degradation pathway that can be used as a kind of dynamic monitoring index of the tumor.

Key words lysosomes; autophagy; apoptosis; head and neck neoplasms

头颈部肿瘤是世界上常见的肿瘤之一,每年全世界约有60万新发病例,约90%为头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)^[1]。外科手术结合放、化疗是HNSCC的标准治疗方法,但即使是最先进的外科治疗结合放、化疗也并没有使HNSCC患者的存活率明显提高,5年生存率仍低于50%。自噬是维持细胞内环境稳态的重要过程,可在缺氧、营养缺乏及抗肿瘤治疗等应激条件下产生。有研究表明自噬与治疗抵抗有关,而且越来越多的证据支持自噬活动在HNSCC治疗中的作用。我们总结了新发现的由缺氧、抗癌治疗及自噬基本机制诱导的在自噬过程中所产生的分子来阐明其在HNSCC发展中的作用^[2]。

1 溶酶体

溶酶体为真核细胞中的单细胞膜细胞器。1959年de Duve将其命名为“自杀包”来强调其可降解的属性^[3]。它是由单层膜包围的含有酸性水解酶的小泡,包括酯酶、蛋白酶、核酸酶、糖苷酶等多种水解酶,可分别降解脂肪、蛋白质、核酸成为小分子物质。溶酶体与癌症的恶化、转移及抗药有关^[4-5]。

1.1 溶酶体和细胞凋亡

由溶酶体膜的透化作用(lysosomal membrane permeabilization, LMP)^[6]诱发的细胞死亡方式在疾病的发生发展中有着重要作用。膜的通透性增强导致溶酶体内的某些水解酶释放进入细胞质,在某些情况下,溶酶体酶可以激活凋亡酶,从而导致细胞凋亡或细胞坏死。介导溶酶体膜通透性的酶有溶酶体组织蛋白酶、TNF- α 等。溶酶体组织蛋白酶类家族主要有两类,一是半胱氨酸类,另一类是天门冬氨酸类。随着目标溶酶体的去稳定化作用,组织蛋白酶释放进入细胞质基质并通过Bid破裂口及抗凋亡Bcl-2同系物的降解来诱发溶酶体途径的细胞凋亡,对甲苯磺酰胺(Para-toluenesulfonamide)正是通过活化溶酶体组织蛋白酶B提高溶酶体膜的透化作用影响溶酶体的稳定性进而诱导舌鳞状细胞癌细胞死亡^[7]。此外,溶酶体酶作用于线粒体,促其生成过氧化氢(H₂O₂),H₂O₂反作用于溶酶体导致更多酶的释放。许多可致细胞凋亡的刺激因素和分子可造成溶酶体膜的通透性增加,如小分子物质:活性氧(reactive oxygen species, ROS)、鞘氨醇、游离脂肪酸、胆固醇的氧化产物等,其中ROS引起的溶酶体膜的改变早于引起线粒体膜的改变。

1.2 溶酶体-自噬

自噬是一个主要的细胞内降解途径,涉及细胞质基质材料的降解和再利用,包含细胞器、长

*基金项目:国家自然科学基金(No:2010ZC119、81560496)、昆医联合项目(No:2013FZ278)、云南省面上项目(No:BSJJ201403)资助

¹昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院头颈外科
通信作者:张世文, E-mail: zhangshiwen_3@163.com

寿蛋白、核糖体等。自噬过程由一系列被称为自噬相关蛋白 (autophagy-related gene product, Atg) 的蛋白质调控, Atg 蛋白及其组成的相关连接系统即为调节细胞自噬的关键。在低氧、饥饿、应激等压力条件下, 在 Atg6 (Beclin1) 作用下细胞胞质内形成隔离膜, 隔离膜延长依赖于 Atg7 作用, 随即招募蛋白质或细胞器等形成自噬体, 在此过程中, Atg8 (MAP1LC3D) 发生裂解和脂化形成 LCII 随即黏附于自噬体膜表面, 折叠的自噬体在自身酸化、mTORC1 信号、微管等介导下与溶酶体融合形成自噬溶酶体^[8], 最终由溶酶体酶降解其捕获的蛋白质或细胞器等^[9-10]。所以, 自噬发生是依赖于溶酶体的正常功能实现的。Beclin1 是与哺乳动物 Atg6 同源的自噬相关基因, MAP1LC3 是与酵母 Atg8 同源的自噬基因。诱导自噬发生所涉及到的信号转导途径主要有 mTOR 和 PI3K/PKB 途径。

2 自噬和凋亡

细胞死亡包括细胞坏死和程序性细胞死亡。新近研究发现, 程序性细胞死亡又分为细胞凋亡、自噬和程序性坏死^[11]。

自噬与凋亡共有几个调节系统和共同通路, 且密切相关, 在一定的条件下甚至可以相互转化。自噬和凋亡之间复杂的交错, 通常是由相似的刺激引起。越来越多的证据表明, 自噬和凋亡既可以相互合作又可以相互抵抗, 从而影响着细胞不同的命运。Beclin1 和自噬相关基因对自噬体的形成和延长至关重要并与凋亡相关基因如 bcl-2, bcl-xl 和生存素相互作用^[12], 最近研究表明, 抗凋亡蛋白 bcl-2 同系物 MCL1 作为压力感受器协同调节自噬和凋亡^[13]。自噬相关蛋白 Atg5、12 在凋亡的起始阶段起着关键作用, 非共轭形式的 Atg5、12 会感应凋亡, 在凋亡细胞中钙调节酶将 Atg5 裂解并导致其 N 末端碎片易位到线粒体上, 与 bcl-xl 相互作用介导细胞色素 c 的释放^[14], 最终导致细胞凋亡。在三氧化二砷^[15] 诱导神经胶质瘤细胞、喉鳞状细胞癌细胞的自噬实验中观察到自噬和凋亡相互转化的现象。有研究表明, 知母皂苷 A III 在黑色素瘤细胞 A357-S2 中可诱导凋亡和自噬, 并且自噬抑制凋亡, A III 通过 JNK 或 ERK 信号通路诱导凋亡并产生 NO, 然而 JNK 或 ERK 抑制自噬活动, NO 对自噬无影响^[16]。在前列腺癌细胞中, 阿霉素通过增加 ROS 的产生来抑制自噬、促进癌细胞凋亡增加其抗肿瘤效应^[17-18]。一些研究表明, 自噬和凋亡的发展与细胞内 ROS 的产生密切相关, ROS 可调节自噬和凋亡^[19-21], 在人宫颈癌细胞中, 自噬蛋白 UIK1 可通过 ROS 产生而促进线粒体凋亡事件的发生^[22]。事实上, 缺氧和营养匮乏使得 AMP : ATP 比例上调进而活化 AMPK、抑制 mTORc1 并诱导产生自噬^[23]。自噬也可以和其他的细胞途径

相互作用对细胞内外刺激做出应答^[6]。绝大部分研究表明自噬前于凋亡发生并可上调凋亡活性, 但是在某些细胞内自噬可抑制凋亡因子的释放而抑制凋亡^[24], 自噬有时伴随着凋亡发生。有研究表明, 在 HNSCC 中, 自噬可以削弱细胞凋亡, 通过抑制自噬和 STAT3 将可能成为 HNSCC 的一种有前景的治疗方法^[25]。

3 自噬和肿瘤

自噬在肿瘤发生发展中的双重作用一直是人们探究的难点、重点。自噬既可以作为细胞生存的保护性机制而存在, 也可以作为细胞死亡的机制而存在^[26]。自噬已被证实在肿瘤形成早期起着抑制性作用, 在晚期可以通过自噬降解的细胞器、蛋白质等形成的氨基酸等为肿瘤细胞的生长提供底物起着保护性作用^[27], 并且可以控制肿瘤细胞的代谢^[28]。通过使溶酶体功能丧失来削弱自噬活动已成为治疗敏感癌细胞的一种重要辅助治疗方法。此外, 自噬与肿瘤的转移、耐药、放疗抵抗等^[29] 有一定的关系, 尚不能给出明确解释。相关文献报道, 巴黎皂素 II (Paris Saponin II) 可通过激活自噬来诱导人肺癌细胞凋亡, 可能与活化 JNK 或抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关^[30]; 在人骨肉瘤细胞中, 低氧可以通过活化自噬来加速清除 ROS 产物使细胞产生放射抵抗^[31], 我们在具有放射抵抗的治疗方案中加入自噬抑制剂并取得了良好的疗效。自噬通过抑制糖酵解途径作为决定白血病细胞存活的重要代谢途径^[32-33]; 原花青素类物质可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来诱发自噬从而导致肝癌细胞凋亡^[34]; 在套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 中, 磷脂混杂酶 1 (Phospholipid Scramblase 1, PLSCR1) 过表达使其对 RA/IFN- α 诱导的自噬敏感性降低, 然而 PLSCR1 可使 ATG12/5 结合并阻止 ATG16L1 的招募和全部激活, 结合了阿霉素或硼替佐米的 RA/IFN- α 使 PLSCR1 表达上调并增加了 MCL 细胞的凋亡^[35]; 前列腺雄激素诱导的跨膜蛋白 (transmembrane prostate androgen-induced protein, TMEPAI) 可通过上调 Beclin1 的表达来增加溶酶体的稳定性并促进自噬, 最新研究表明减少 TMEPAI 使得肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增强^[36-37]。由此, 通过调节自噬并将其应用于 HNSCC 的治疗中也会变得可能。

3.1 自噬和 HNSCC

HNSCC 是一种严重威胁人类生命的恶性上皮肿瘤, 已成为全世界第六大常见的肿瘤。头颈部特殊的解剖部位和复杂的功能, 给头颈部肿瘤的诊断与治疗带来了很大的挑战。酪氨酸受体激酶-表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在绝大多数头颈癌中高表达^[38]。在

HNSCC 的异种移植物中, EGFR 和自噬标记物 LC3b 的相关性已被证实。这个发现同样出现在细胞株中, EGFR 高表达的细胞株对氯喹(chloroquine, 自噬抑制剂)更敏感而表现出降低的增殖率、生存率和自噬流^[39]。EGFR 抑制剂埃罗替尼可通过 NOX4 增强 HNSCC 的自噬作用而作为一种保护性机制^[40]。生存素广泛表达于 HNSCC 患者中并与低存活率和化疗抵抗有关, YM115 (sepantronium bromide) 为一种生存素抑制剂, 体外实验研究表明其可通过上调 Beclin1 增强自噬而导致细胞死亡, 抑制促活通路; 在鼻咽癌中, 自噬可能作为一种生存机制而存在, 经自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤、氯喹等预处理的鼻咽癌细胞株可增强其放疗敏感性^[41-42] 以及在顺铂抵抗的鼻咽癌细胞中, 抑制自噬可以提高奈达铂的抗癌效应^[43-44], 所以自噬抑制剂可作为增强鼻咽癌疗效的一种策略应用于临床实践中; 在喉癌细胞中, 抑制自噬可以提高顺铂诱导的细胞死亡效果^[45], 然而, 在下咽癌中, 抑制自噬却得到了与此相反的结果^[46], 所以, 自噬在肿瘤发生发展中的作用要根据不同的疾病类型进行特定分析, 以便指导我们更好地将其应用于临床治疗中。白花丹素(plumbagin) 通过 GS3K β 和 ROS 的产生调节 P38MAPK-和 PI3K/Akt/mTOR 信号途径促进舌鳞状细胞癌的凋亡和自噬达到治疗目的^[47]; 汉防己碱可触发口腔癌细胞 CAL27 中 LC3B 的表达并诱导自噬发生发挥其抗癌效应^[48]; 有报道指出, 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT) 诱导 HNSCC 细胞死亡的方式主要有自噬和凋亡, 并且自噬在 PDT 抵抗和细胞死亡之间起着平衡作用^[49]。越来越多的证据表明, 通过调节自噬来治疗头颈部肿瘤已经成为可能。

3.2 线粒体自噬

受损的线粒体可作为程序性细胞死亡、炎症和老化的标志。研究发现, 功能紊乱的线粒体可被一种特殊的自噬模型—线粒体自噬来发现和靶向降解。线粒体是一个高度动态的细胞器, 其动力学特征决定线粒体的形态和功能。在线粒体裂变早期, GTP 酶 Mfn1、2 介导线粒体外膜融合, GTP 酶 OPA1 介导线粒体内膜融合, 抑制其裂变或加强融合都会抑制线粒体自噬。线粒体自噬包含带核吞噬泡的自噬体形成, 并与内体性溶酶体融合形成自噬溶酶体, 随即由溶酶体酶降解自噬体及其内容物^[50-51]。苏尔特 3(Sirt3) 为一种线粒体脱乙酰酶, 通过对蛋白质进行乙酰化参与调节多种细胞途径, 有研究表明 Sirt3 介导的线粒体自噬在低氧条件下可增加 VDAC1(一种位于线粒体外膜上的蛋白质) 和 Parkin(与前者靶向结合的蛋白质) 之间的相互作用来保护肿瘤细胞避免其凋亡^[52]。

功能紊乱的线粒体可通过 AMPK 途径诱导自

噬促进细胞生存, AMPK 和自噬可感知线粒体功能紊乱并作为细胞的一种生存机制, 此外线粒体可经线粒体自噬途径进行质量控制^[53], 即受损的线粒体可经线粒体自噬途径进行降解^[54]。强有力的证据表明线粒体分裂参与细胞凋亡, 线粒体分裂可下调 miR-593-5p 的水平并增加顺铂在舌鳞状细胞癌中的敏感性^[55]。线粒体功能紊乱几乎与所有的疾病有关, 许多疾病的发病机制与线粒体质量控制降低有关, 例如线粒体功能障碍和基因突变。线粒体 DNA(mtDNA) 是真核动物中唯一的核外遗传物质, 其 D 环突变、片段缺失、微卫星不稳定性增加以及质量变化与 HNSCC 有一定的关系^[56-57]。线粒体在生物体生长代谢的调控机制中扮演着极为重要的角色, 以线粒体为药物靶点的设计在治疗癌症方面有重要的意义, 有利于突破传统抗肿瘤药物产生的耐药性等。

4 总结和展望

综上所述, 不管是线粒体介导的细胞死亡途径还是自噬途径, 各种途径之间存在着一些串扰。即使是来自同一个体、相同起源的肿瘤也存在一定量的突变^[58], 所以我们不可能针对某一基因或信号转导通路来有效地治疗肿瘤。各种凋亡因素作用于溶酶体, 引起溶酶体膜通透性发生改变, 溶酶体膜通透性的改变能通过铁依赖方式、脂褐素相关方式等而影响线粒体膜通透性的改变, 进而诱导细胞凋亡, 而线粒体膜通透性的改变又能通过 ROS 依赖的方式再次作用于溶酶体膜并招募 LC3 活化自噬体而影响自噬活动, 最终导致细胞死亡。这就是溶酶体-线粒体轴理论, 这一理论对细胞死亡又有了新的认识, 但仍有许多新的问题亟需解决。获得性的治疗抵抗是成功治疗癌症的主要障碍之一, 所以探究新的治疗方法迫在眉睫, 针对自噬、线粒体自噬的治疗方法将是很有前景的探究重点。

参考文献

- [1] WU H, HUANG S Y, ZHANG D S. Autophagic responses to hypoxia and anticancer therapy in head and neck cancer[J]. *Patho Res Pract*, 2015, 211: 101-108.
- [2] SIMPSON D R, MELL L K, COHEN E E. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51: 291-298.
- [3] WARTOSCH L, BRIGHT N A, LUZIO J P. Lysosomes[J]. *Curr Biol*, 2015, 25: 315-316.
- [4] ZHITOMIRSKY B, ASSARAF Y G. Lysosomes as mediators of drug resistance in cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 24: 23-33.
- [5] HÄMÄLISTÖ S, JÄÄTTELÄ M. Lysosomes in cancer—living on the edge (of the cell)[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 69-76.

- [6] PARENT N, WINSTALL E, BEAUCHEMIN M, et al. Proteomic analysis of enriched lysosomes at early phase of camptothecin-induced apoptosis in human U-937 cells[J]. *J Proteomics*, 2009, 72: 960–973.
- [7] LI Z, LIANG C Y, ZHANG Z Y, et al. Para-toluene-sulfonamide induces tongue squamous cell carcinoma cell death through disturbing lysosomal stability[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26: 1026–1033.
- [8] SINHA D, VALAPALA M, SHANG P, et al. Lysosomes: Regulators of autophagy in the retinal pigmented epithelium[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 144: 46–53.
- [9] TAI S, HU X Q, PENG D Q, et al. The roles of autophagy in vascular smooth muscle cells[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 211: 1–6.
- [10] KOBAYASHI S, LIANG Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852: 252–261.
- [11] OUYANG L, SHI Z, ZHAO S, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis[J]. *Cell Prolif*, 2012, 45: 487–498.
- [12] ZHANG L, ZHANG W, WANG Y F, et al. Dual induction of apoptotic and autophagic cell death by targeting survivin in head neck squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: 1–11.
- [13] NIKOLETOPOULOU V, MARKAKI M, PALIKARAS K, et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833: 3448–3459.
- [14] BOOTH L A, TAVALLAI S, HAMED H A, et al. The role of cell signalling in the crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. *Cell Signal*, 2014, 26: 549–555.
- [15] PEREIRA D L, DOS SANTOS FERREIRA A C, DE FARIA G P, et al. Autophagy interplays with apoptosis and cell cycle regulation in the growth inhibiting effect of Trisenox in HEP-2, a laryngeal squamous cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21: 103–111.
- [16] WANG Y, XU L, LOU L L, et al. Timosaponin AIII induces apoptosis and autophagy in human melanoma A375-S2 cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, [Epub ahead of print]
- [17] WANG J Z, TAN X P, YANG Q, et al. Inhibition of autophagy promotes apoptosis and enhances anticancer efficacy of adriamycin via augmented ROS generation in prostate cancer cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77: 80–90.
- [18] KIM S H, KIM K Y, YU S N, et al. Autophagy inhibition enhances silibinin-induced apoptosis by regulating reactive oxygen species production in human prostate cancer PC-3 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468: 151–156.
- [19] HUI K F, YEUNG P L, CHIANG A K. Induction of MAPK- and ROS-dependent autophagy and apoptosis in gastric carcinoma by combination of romidepsin and bortezomib[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 54–67.
- [20] KUMAR B, IQBAL M A, SINGH R K, et al. Resveratrol inhibits TIGAR to promote ROS induced apoptosis and autophagy[J]. *Biochimie*, 2015, 118: 26–35.
- [21] WU H, LIN J, LIU P D. Reactive oxygen species acts as executor in radiation enhancement and autophagy inducing by AgNPs[J]. *Biomaterials*, 2016, 101: 1–9.
- [22] MUKHOPADHYAY S, DAS D N, PANDA P K, et al. Autophagy protein Ulk1 promotes mitochondrial apoptosis through reactive oxygen species[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 311–321.
- [23] POILLET-PEREZ L, DESPOUY G, DELAGE-MOURROUX R, et al. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 184–192.
- [24] BOUSMAN C A, CHANA G, GLATT S J, et al. Preliminary evidence of ubiquitin proteasome system dysregulation in schizophrenia and bipolar disorder: convergent pathway analysis findings from two independent samples[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B: 494–502.
- [25] FAN T F, BU L L, WANG W M, et al. Tumor growth suppression by inhibiting both autophagy and STAT3 signaling in HNSCC[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 43581–43593.
- [26] RIKIISHI H. Autophagic action of new targeting agents in head and neck oncology[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13: 978–991.
- [27] DE BRUIN E C, MEDEMA J P. Apoptosis and non-apoptotic deaths in cancer development and treatment response[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34: 737–749.
- [28] KENIFIC C M, DEBNATH J. Cellular and metabolic functions for autophagy in cancer cells[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25: 37–45.
- [29] ONDREJ M, CECHAKOVA L, DURISOVA K, et al. To live or let die: Unclear task of autophagy in the radiosensitization battle[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 119: 265–275.
- [30] ZHANG L L, MAN S L, WANG Y S, et al. Paris Saponin II induced apoptosis via activation of autophagy in human lung cancer cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 253: 125–133.
- [31] FENG H L, WANG J, CHEN W, et al. Hypoxia-induced autophagy as an additional mechanism in human osteosarcoma radioresistance[J]. *J Bone Oncol*, 2016, 5: 67–73.
- [32] KAWAGUCHI M, AOKI S, HIRAO T, et al. Autophagy is an important metabolic pathway to determine leukemia cell survival following suppression of the glycolytic pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*

- mun, 2016,474:188-192.
- [33] DONG Z W, LIANG S, HU J, et al. Autophagy as a target for hematological malignancy therapy [J]. *Blood Rev*, 2016, 30: 369-380.
- [34] ZHANG H H, LUO X P, KE J J, et al. Procyanidins, from *Castanea mollissima* Bl. shell, induces autophagy following apoptosis associated with PI3K/AKT/mTOR inhibition in HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 15-24.
- [35] MASTORCI K, MONTICO B, FAÈ D A, et al. Phospholipid scramblase 1 as a critical node at the crossroad between autophagy and apoptosis in mantle cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 41913-41928.
- [36] LEFORT S, JOFFRE C, KIEFFER Y, et al. Inhibition of autophagy as a new means of improving chemotherapy efficiency in high-LC3B triple-negative breast cancers [J]. *Autophagy*, 2014, 10: 2122-2142.
- [37] LUO S H, YANG M, LV D, et al. TMEPAI increases lysosome stability and promotes autophagy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 76: 98-106.
- [38] STADLER M E, PATEL M R, COUCH M E, et al. The molecular biology of head and neck cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2008, 22: 1099-1124.
- [39] JUTTEN B, KEULERS T G, SCHAAF M B, et al. EGFR overexpressing cells and tumors are dependent on autophagy for growth and survival [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108: 479-483.
- [40] SOBHAKUMARI A, SCHICKLING B, LOVE-HOMAN L, et al. NOX4 mediates cytoprotective autophagy induced by the EGFR inhibitor erlotinib in head and neck cancer cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272: 736-745.
- [41] COSWAY B, LOVAT P. The role of autophagy in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Oral Oncol*, 2016, 54: 1-6.
- [42] CHEN Z T, ZHAO W, QU S, et al. PARP-1 promotes autophagy via the AMPK/mTOR pathway in CNE-2 human nasopharyngeal carcinoma cells following ionizing radiation, while inhibition of autophagy contributes to the radiation sensitization of CNE-2 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 1868-1876.
- [43] LIU Z Y, LIU J, LI L, et al. Inhibition of Autophagy Potentiated the Antitumor Effect of Nedaplatin in Cisplatin Resistant Nasopharyngeal Carcinoma Cells [J]. *PloS One*, 2015, 10: 1-16.
- [44] GU J J, YIN L, WU J, et al. Cetuximab and Cisplatin Show Different Combination Effect in Nasopharyngeal Carcinoma Cells Lines via Inactivation of EGFR/AKT Signaling Pathway [J]. *Biochem Res Int*, 2016, 2016: 7016907.
- [45] KANG R, WANG Z H, WANG B Q. Inhibition of autophagy-potentiated chemosensitivity to cisplatin in laryngeal cancer Hep-2 cells [J]. *Am J Otolaryngol*, 2012, 33: 678-684.
- [46] COSWAY B, LOVAT P. The role of autophagy in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Oral Oncol*, 2016, 54: 1-6.
- [47] PAN S T, QIN Y R, ZHOU Z W, et al. Plumbagin induces G2/M arrest, apoptosis, and autophagy via p38 MAPK - and PI3K/Akt/mTOR-mediated pathways in human tongue squamous cell carcinoma cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 1601-1626.
- [48] LIEN J C, LIN M W, CHANG S J, et al. Tetrandrine induces programmed cell death in human oral cancer CAL 27 cells through the reactive oxygen species production and caspase-dependent pathways and associated with beclin-1-induced cell autophagy [J]. *Environ Toxicol*, 2016, [Epub ahead of print]
- [49] KIM J, LIM H, KIM S, et al. Effects of HSP27 downregulation on PDT resistance through PDT-induced autophagy in head and neck cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35: 2237-2245.
- [50] HAMACHER-BRADY A, BRADY N R. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 775-795.
- [51] MCEWAN D G, POPOVIC D, GUBAS A, et al. PLEKHM1 regulates autophagosome-lysosome fusion through HOPS complex and LC3/GABARAP proteins [J]. *Mol Cell*, 2015, 57: 39-54.
- [52] QIAO A, WANG K S, YUAN Y S, et al. Sirt3-mediated mitophagy protects tumor cells against apoptosis under hypoxia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 43390-43400.
- [53] ZHAO B Z, QIANG L, JOSEPH J, et al. Mitochondrial dysfunction activates the AMPK signaling and autophagy to promote cell survival [J]. *Genes Dis*, 2016, 3: 82-87.
- [54] MAES H, AGOSTINIS P. Autophagy and mitophagy interplay in melanoma progression [J]. *Mitochondrion*, 2014, 19: 58-68.
- [55] YOSHII S R, MIZUSHIMA N. Autophagy machinery in the context of mammalian mitophagy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 2797-2801.
- [56] FAN S, LIU B, SUN L J, et al. Mitochondrial fission determines cisplatin sensitivity in tongue squamous cell carcinoma through the BRCA1-miR-593-5p-MFF axis [J]. *Oncotarget*, 2016, 6: 14885-14904.
- [57] POETSCH M, PETERSMANN A, LIGNITZ E, et al. Relationship between mitochondrial DNA instability, mitochondrial DNA large deletions, and nuclear microsatellite instability in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Diagn Mol Pathol*, 2004, 13: 26-32.
- [58] GORLACH S, FICHNA J, LEWANDOWSKA U. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs [J]. *Cancer Lett*, 2015, 366: 141-149.