

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2022.03.009

· 综述 ·

线粒体功能与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展

唐笑怡¹, 张攀¹, 王凯燕², 牛丽娜², 焦凯³, 肖玉鸿¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院口腔外科 昆明医科大学教学医院, 云南 昆明(650032); 2. 军事口腔医学国家重点实验室 口腔疾病国家临床医学研究中心 陕西省口腔疾病重点实验室 第四军医大学口腔医院修复科, 陕西 西安(710032); 3. 军事口腔医学国家重点实验室 口腔疾病国家临床医学研究中心 陕西省口腔疾病国际联合研究中心 第四军医大学口腔医院黏膜病科, 陕西 西安(710032)

【摘要】 口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是头颈部常见的恶性肿瘤, 近来发病率呈逐年上升的趋势。线粒体是真核细胞中参与多种细胞行为的动态细胞器, 线粒体功能障碍与肿瘤发展关系密切, 作为决定癌细胞死亡的开关, 靶向线粒体已成为OSCC治疗的重点。本文对线粒体与肿瘤发生发展、OSCC治疗以及顺铂耐药性OSCC的关系进行综述。目前研究发现: 线粒体功能障碍促进细胞癌变, 癌细胞的线粒体形态及功能均发生显著改变; 线粒体裂变的增加提高癌细胞的侵袭性, 线粒体自噬功能失调可诱导癌细胞凋亡; 新型药物的出现以及定向药物递送系统纳米技术的发展开拓了靶向线粒体治疗OSCC的新方法, 降低了全身用药的副作用; OSCC的顺铂耐药性通过线粒体途径产生, 明确线粒体功能及线粒体DNA的突变机制, 为靶向线粒体治疗顺铂耐药性OSCC提供新思路。

【关键词】 口腔鳞状细胞癌; 肿瘤; 线粒体; 线粒体DNA; 线粒体功能障碍; 线粒体自噬; 细胞凋亡; 顺铂耐药性

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)03-0212-05

【引用著录格式】 唐笑怡, 张攀, 王凯燕, 等. 线粒体功能与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(3): 212-216. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.03.009.

Research progress on the relationship between mitochondrial function and oral squamous cell carcinoma

TANG Xiaoyi¹, ZHANG Pan¹, WANG Kaiyan², NIU Lina², JIAO Kai³, XIAO Yuhong¹. 1. Department of Oral Surgery, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force/Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Key Laboratory of Stomatology, Department of Prosthodontics, School of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Shaanxi 710032, China; 3. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Key Laboratory of Stomatology, Department of Oral Mucosa, School of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Shaanxi 710032, China

Corresponding author: XIAO Yuhong, Email: xiaoyuhong56@126.com, Tel: 86-871-64774939; JIAO Kai, Email: kjiao1@163.com, Tel: 86-29-84776329; NIU Lina, Email: niulina831013@126.com, Tel: 86-15114838176

【Abstract】 Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a common malignant tumor of the head and neck. In recent years, the incidence rate has been increasing. Mitochondria are dynamic organelles involved in various cell behaviors in eukaryotic cells. Mitochondrial dysfunction is closely related to tumor development. As a switch that determines cancer cell death, targeting mitochondria has become the focus of OSCC treatment. This article reviews the relationship between mitochondria and tumorigenesis and development, OSCC treatment, and cisplatin resistant OSCC. Current studies

【收稿日期】 2021-02-03; **【修回日期】** 2021-03-13

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81870787)

【作者简介】 唐笑怡, 硕士研究生, Email: 670075980@qq.com

【通信作者】 肖玉鸿, 教授, 博士, Email: xiaoyuhong56@126.com, Tel: 86-871-64774939; 焦凯, 教授, 博士, Email: kjiao1@163.com, Tel: 86-29-84776329; 牛丽娜, 教授, 博士, Email: niulina831013@126.com, Tel: 86-15114838176



微信公众号

have found that mitochondrial dysfunction promotes cell carcinogenesis, and the mitochondrial morphology and function of cancer cells are significantly changed. The increase of mitochondrial fission improves the invasiveness of cancer cells, and mitophagy dysfunction can induce cancer cell apoptosis. The emergence of drugs and the development of nanotechnology in targeted drug delivery systems have opened up new methods for targeting mitochondria to treat OSCC, reducing the side effects of systemic medication. The cisplatin resistance of OSCC is generated through the mitochondrial pathway, and the mitochondrial function and mutation mechanism of mitochondrial DNA are clarified in order to provide new ideas for targeting mitochondria to treat cisplatin resistant OSCC.

【Key words】 oral squamous cell carcinoma; tumor; mitochondria; mitochondrial DNA; mitochondrial dysfunction; mitophagy; cell apoptosis; cisplatin resistance

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(3): 212-216.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81870787).

1 口腔鳞状细胞癌

口腔癌是十种最常见的癌症之一,在所有人类恶性肿瘤中排名第六,口腔鳞状细胞癌(Oral squamous cell carcinoma, OSCC)占口腔癌的90%以上^[1]。OSCC易侵犯附近的腺体、肌肉和骨骼,常见早期淋巴结转移。虽然目前包括外科手术、放射治疗和化学治疗在内的多种治疗手段和技术飞速发展,但OSCC的病死率仍然居高不下,接受治疗的患者预后不佳,术后生活质量仍不理想^[2]。通过外科手术切除肿瘤通常会导致面部组织缺损,给患者带来巨大的身心创伤;放射疗法和化学疗法可在杀死肿瘤细胞的同时破坏正常细胞,引起严重的并发症,例如肝肾损伤、骨髓抑制、免疫功能下降甚至死亡^[3]。

2 线粒体

线粒体在真核细胞中饰演调节细胞生命活动的重要角色,参与众多生理机制的调控,例如细胞代谢与增殖、细胞死亡以及Ca²⁺稳态的维持等。同时线粒体也是重要反应发生的主要部位,包括脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)、三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环、氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)、糖异生、酮体生成、和血红素生物合成等^[4]。线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)随细胞的代谢而变化、突变或部分缺失。

线粒体自噬是选择性地降解功能异常线粒体的过程,目的是防止功能异常的线粒体在细胞内积聚。线粒体融合/裂变和自噬这两个重要的“管家”之间的平衡对于维持线粒体的动态平衡至关重要,线粒体自噬被多种刺激激发,例如氧化应激

和氧化磷酸化活性的增强等^[5]。

3 线粒体与肿瘤的发生发展

3.1 线粒体与肿瘤的发生

3.1.1 线粒体功能障碍促进细胞癌变 线粒体功能的正常运行对于细胞代谢、细胞增殖、细胞迁移以及细胞死亡等过程均是必不可少的,这些过程中若出现任何干扰或失败都将造成线粒体的功能障碍,从而导致肿瘤的发生^[6]。

氧化应激是细胞受到病理性刺激后的主要反应,表现为大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)和自由基的产生。氧化磷酸化产生的过量ROS会使目标细胞的抗氧化能力不堪重负,ROS的大量聚集与细胞不可逆性损伤直接相关,并由此形成有利于癌变的微环境^[7]。ROS活化的微环境有助于肿瘤前体细胞的形成,或使潜在的肿瘤前体细胞大量增殖并导致癌变^[8]。ROS生成的过量与线粒体功能障碍之间有重要的联系,ROS积累引起的氧化应激会导致严重的mtDNA损伤,继而产生进行性呼吸链功能障碍,从而促进细胞癌变^[9]。因mtDNA比核DNA对ROS诱导的损伤更敏感,突变的mtDNA导致呼吸复合物亚基的功能异常,继而再次增加ROS的产生,形成恶性循环。

3.1.2 癌细胞线粒体的形态、功能改变 癌细胞内的线粒体通常表现出结构和生理功能的异常。细胞的任何病理性应激都会引起线粒体形态的改变,已有研究发现癌细胞的线粒体由高度组织化的细长网络状形态变为碎片化的点状形式,并伴随线粒体超极化和氧化磷酸化的抑制^[10]。

癌细胞线粒体功能的异常归因于癌细胞不同于正常细胞的代谢模式。癌细胞的特殊能量代谢

被称为 Warburg 效应^[11],即在氧气充足的条件下,癌细胞仍倾向于选择糖酵解而非氧化磷酸化作为主要代谢模式,表现出线粒体 ATP 生成的失衡以及更高的乳酸生成水平。这些变化又会影 响生物能的调节和细胞氧化还原的平衡,从而促进肿瘤发生发展,并有助于减少癌细胞凋亡、增加癌细胞对放射疗法的抵抗力、产生化疗耐药性^[12]。

线粒体功能障碍的特征还表现为线粒体数量的减少、电子运输的功能障碍、线粒体 ROS 的积累以及 mtDNA 的突变^[13]。功能障碍的线粒体并不会丧失能量代谢的能力,相反,其通过激活线粒体至细胞核的信号串联,促进癌细胞的生物能学活力,从而导致癌症相关基因的转录和信号通路的活性发生变化^[14]。

3.2 线粒体功能与肿瘤侵袭、转移

转移性癌症与线粒体功能密切相关,在转移性癌细胞中线粒体以糖酵解为主要代谢方式,同时伴随癌细胞凋亡阶段的丧失^[15]。肿瘤的转移包括以下几个步骤:肿瘤的局部脱离,浸润,进入血液循环,浸润,最终在继发部位定植,在以上所有阶段中,线粒体的代谢都经过调整以适应肿瘤细胞的转移^[16]。Chang 等^[17]发现定位于线粒体的 ROS 原癌基因 1(c-ros oncogene 1, ROS1)受体酪氨酸激酶的增加是 OSCC 发生侵袭和转移的原因。高度侵袭性的 OSCC 中 ROS1 癌基因上调诱导了线粒体片段化,ROS1 活性的增强促进线粒体形态改变,并在提高癌细胞呼吸水平的同时减少线粒体生物发生,以此来增强 OSCC 的侵袭性。

3.3 线粒体与肿瘤细胞凋亡

线粒体自噬是细胞自噬机构靶向吞噬线粒体调节线粒体动态平衡,帮助细胞在炎症条件下得以生存的细胞过程,在维系线粒体稳态和细胞存活中发挥重要作用,因此癌细胞的线粒体自噬已成为潜在的抗癌靶点。

目前,介导线粒体自噬的经典通路包括: PINK1-Parkin 通路和受体介导通路。越来越多的证据表明,抑制 Parkin 相关的线粒体自噬会增加癌细胞的死亡^[18]。最近,He 等^[19]已经发现丹参酮 IIA (一种潜在的抗肿瘤药)可以抑制腺苷单磷酸激活的蛋白激酶通路并灭活 Parkin,从而降低线粒体自噬的活性并促进结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)细胞的凋亡。

然而,与此相矛盾的是线粒体自噬的激活也可能会加强药物对癌细胞的毒性^[20],例如氧化锌

纳米颗粒通过增加 ROS 的水平并降低线粒体膜电位来激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,从而诱导舌癌 CAL27 细胞的凋亡^[21]。

靶向线粒体自噬诱导的癌细胞凋亡是由线粒体自噬的过度激活或抑制导致线粒体自噬功能失衡所决定的,与线粒体自噬水平的上调或下降行为无关。

因此在未来的靶向线粒体相关功能治疗癌症的研究中应明确,调节线粒体自噬如何与其他线粒体功能如线粒体分裂融合或其他与自噬相关的细胞器如内质网相互作用,以及是否能够通过靶向线粒体内质网偶联从根源阻断癌细胞线粒体自噬的发生。

4 靶向线粒体与 OSCC 治疗

4.1 靶向线粒体治疗 OSCC

线粒体被认为是检测先天性死亡信号的主要细胞器,研究表明,癌细胞中的线粒体与正常细胞之间存在许多差异^[22],该特点在研究癌细胞的凋亡中具有重要参考价值,并且可以为 OSCC 的新型疗法确定独特的靶点。

近年来,利用新型药物的治疗方式已在 OSCC 的治疗中取得了巨大进步。Kok 等^[23]证明降冰素丁(cantharidin 的去甲基化类似物)可通过线粒体介导的途径诱导人口腔癌细胞的细胞凋亡。Su 等^[24]发现邻苯二酚可显著降低 OSCC 细胞活力,增加线粒体膜电位去极化,释放细胞色素 C 和 AIF,降低 Bcl-2 的表达,从而诱导 OSCC 细胞凋亡。De 等^[25]发现了百里酚能够降低线粒体的膜电位,促进 OSCC 细胞凋亡。Li 等^[26]在 Co-SLD 的抗肿瘤活性研究中,观察到线粒体膜电位降低、ROS 积累以及 ATP 耗竭,并将其归因于 Co-SLD 通过引发线粒体功能障碍来增强其对 OSCC 细胞的杀伤力。

此外,随着定向药物递送系统纳米技术的发展,目前许多学者将目光转向纳米粒子靶向治疗领域。Jahanbani 等^[27]将 OSCC 细胞暴露于超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPIONs)中,认为 SPIONs 的暴露导致线粒体肿胀,ROS 和细胞色素 C 的产生,最终导致细胞死亡。研究者发现氧化锌纳米颗粒 ZnO-NPs 通过线粒体氧化损伤和人 GSCC 中的 p70S6K 信号传导途径诱导细胞凋亡,为一种有希望治疗牙龈癌的新型抗肿瘤药物 ZnO-NPs 提供实验基础^[28]。纳米颗粒具有优异的生物活性,降低了针对口腔癌全身治疗的毒性,在靶向线粒体的

药物递送系统上显示出越来越高的应用前景。然而,当前大多数的研究仍集中于体外或动物研究,临床应用中合理控制药物释放及如何减少副作用仍具挑战。因此亟需临床医师指导适当的临床试验设计,同时进一步研究以使纳米技术的概念在多学科环境中走向实际应用。

4.2 线粒体与顺铂耐药性 OSCC

顺铂作为治疗 OSCC 的一线化疗药物,化疗初期对 80% 以上的 OSCC 细胞敏感,但随治疗的推进,有约 70% 的 OSCC 细胞产生耐药性^[29]。顺铂通过多种途径进入线粒体并形成 mtDNA-铂化合物干扰 mtDNA 修复机制,进而诱导癌细胞凋亡。然而,癌细胞对顺铂的耐药性最终会因癌细胞为抵抗环境毒素而发生,从而降低了该药的临床有效性。因此对顺铂的内在或获得性耐药仍然是影响 OSCC 治疗效果的主要障碍。

由于癌细胞依赖糖酵解而不是氧化磷酸化来产生能量,癌细胞中 mtDNA 的含量通常较低,除直接破坏 mtDNA 的结构外,顺铂还诱导细胞内 ROS 的形成,从而引起氧化应激和进一步的 DNA 损伤。具有较低 mtDNA 含量的细胞对 ROS 诱导的细胞毒性较不敏感,因此耐药性癌细胞具有从线粒体功能障碍中获利并逃避死亡的能力。Aminuddin 等^[30]推测 H103 顺铂敏感性降低可能是由于多种遗传机制共同导致的,其中线粒体 DNA 的改变起到关键的驱动作用,OSCC 得以破坏顺铂反应并避免癌细胞凋亡。此外,线粒体动力学和自噬与癌细胞的化学抗性密切相关^[31]。在顺铂耐药的 OSCC 细胞中观察到线粒体分裂和自噬增加,线粒体碎片和凋亡细胞明显减少。线粒体被认为是顺铂的重要靶点,并且顺铂的耐药性可能通过线粒体功能的改变或 mtDNA 的突变而产生。虽然尚未发现通过靶向线粒体治疗顺铂耐药性 OSCC 的有效方法,但 mtDNA 和线粒体功能的改变可作为治疗顺铂耐药性 OSCC 的标志及靶点。

【Author contributions】 Tang XY wrote the article. Zhang P, Wang KY, Niu LN, Jiao K, Xiao YH revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Almagush A, Pirinen M, Youssef O, et al. Risk stratification in oral squamous cell carcinoma using staging of the eighth American Joint Committee on Cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2020, 42(10): 3002 - 3017. doi:10.1002/hed.26344.
- [2] Petersen PE. Oral cancer prevention and control--the approach of the World Health Organization[J]. *Oral Onco*, 2009, 45(4-5): 454-460. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.023.
- [3] Zandoni DK, Montero PH, Migliacci JC, et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015)[J]. *Oral Onco*, 2019, 90: 115-121. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.001.
- [4] Venkatesh S, Baljinnayam E, Tong M, et al. Proteomic analysis of mitochondrial biogenesis in cardiomyocytes differentiated from human induced pluripotent stem cells[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 320(4): R547 - R562. doi: 10.1152/ajp-regu.00207.2020.
- [5] Zhao Q, Ye M, Yang W, et al. Effect of Mst1 on endometriosis apoptosis and migration: role of Drp1-related mitochondrial fission and Parkin-required mitophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1172-1190. doi: 10.1159/000487450.
- [6] Simula L, Nazio F, Campello S. The mitochondrial dynamics in cancer and immune-surveillance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47: 29-42. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.06.007.
- [7] Abdel HN, Reyes-Castellanos G, Carrier A. Targeting redox metabolism in pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1534. doi: 10.3390/ijms22041534.
- [8] Klaunig JE, Xu Y, Isenberg JS, et al. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis[J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106 (Suppl 1): 289-295. doi: 10.1289/ehp.98106s1289.
- [9] Sun W, Wang B, Qu XL, et al. Metabolism of reactive oxygen species in osteosarcoma and potential treatment applications[J]. *Cells*, 2019, 9(1): 87. doi: 10.3390/cells9010087.
- [10] Kamradt ML, Jung JU, Pflug KM, et al. NIK promotes metabolic adaptation of glioblastoma cells to bioenergetic stress[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 271. doi: 10.1038/s41419-020-03383-z.
- [11] Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(7): 912-919. doi: 10.1080/09553002.2019.1589653.
- [12] He ZF, Jin XR, Lin JJ, et al. NALP3 orchestrates cellular bioenergetics to facilitate non-small cell lung cancer cell growth[J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117165. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117165.
- [13] Zhu Z, Liu Y, Wu D, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and dose-response Meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e928327. doi: 10.12659/MSM.928327.
- [14] Guerra F, Arbini AA, Moro L. Mitochondria and cancer chemoresistance[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858(8): 686-699. doi: 10.1016/j.bbabi.2017.01.012.
- [15] Bhandary B, Marahatta A, Kim HR, et al. Mitochondria in relation to cancer metastasis[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2012, 44(6): 623-627. doi: 10.1007/s10863-012-9464-x.
- [16] Yu D, Liu C, Guo L. Mitochondrial metabolism and cancer metastasis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(14): 904. doi: 10.21037/atm.2020.03.42.
- [17] Chang YJ, Chen KW, Chen L. Mitochondrial ROS1 increases mito-

- chondrial fission and respiration in oral squamous cancer carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2845. doi: 10.3390/cancers12102845.
- [18] Huang CY, Kuo WW, Ho TJ, et al. Rab9-dependent autophagy is required for the IGF-1IR triggering mitophagy to eliminate damaged mitochondria[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7080 - 7091. doi: 10.1002/jcp.26346.
- [19] He L, Gu K. Tanshinone IIA regulates colorectal cancer apoptosis via attenuation of Parkin-mediated mitophagy by suppressing AMPK/Skp2 pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1692-1703. doi: 10.3892/mmr.2018.9087.
- [20] Yan C, Li TS. Dual role of mitophagy in cancer drug resistance[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 617 - 621. doi: 10.21873/anticancer.12266.
- [21] Wang J, Gao S, Wang S, et al. Zinc oxide nanoparticles induce toxicity in CAL 27 oral cancer cell lines by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 3441-3450. doi: 10.2147/IJN.S165699.
- [22] Denisenko TV, Gorbunova AS, Zhivotovsky B. Mitochondrial involvement in migration, invasion and metastasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 355. doi: 10.3389/fcell.2019.00355.
- [23] Kok SH, Cheng SJ, Hong CY, et al. Norcantharidin-induced apoptosis in oral cancer cells is associated with an increase of proapoptotic to antiapoptotic protein ratio[J]. *Cancer Lett*, 2005, 217(1): 43 -52. doi: 10.1016/j.canlet.2004.07.045.
- [24] Su CC, Lee KI, Chen MK, et al. Cantharidin induced oral squamous cell carcinoma cell apoptosis *via* the JNK-regulated mitochondria and endoplasmic reticulum stress-related signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168095. doi: 10.1371/journal.pone.0168095.
- [25] De LJ, Singha PK, Lee DR, et al. Thymol inhibits oral squamous cell carcinoma growth *via* mitochondria-mediated apoptosis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(7): 674-682. doi: 10.1111/jop.12735.
- [26] Li S, Li G, Zhang T, et al. Co-SLD suppressed the growth of oral squamous cell carcinoma *via* disrupting mitochondrial function[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1746 - 1757. doi: 10.1080/21691401.2019.1608218.
- [27] Jahanbani J, Ghotbi M, Shahsavari F, et al. Selective anticancer activity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) against oral tongue cancer using *in vitro* methods: the key role of oxidative stress on cancerous mitochondria[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(10): e22557. doi: 10.1002/jbt.22557.
- [28] L SW, Lee CH, Lin MS, et al. ZnO nanoparticles induced caspase-dependent apoptosis in gingival squamous cell carcinoma through mitochondrial dysfunction and p70s6k signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*. 2020, 21(5): 1612. doi: 10.3390/ijms21051612.
- [29] Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3562-3567. doi: 10.1200/JCO.2005.01.057.
- [30] Aminuddin A, Ng PY, Leong CO, et al. Mitochondrial DNA alterations may influence the cisplatin responsiveness of oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7885. doi: 10.1038/s41598-020-64664-3.
- [31] Chatterjee A, Mambo E, Sidransky D. Mitochondrial DNA mutations in human cancer[J]. *Oncogene*, 2006, 25(34): 4663 - 4674. doi: 10.1038/sj.onc.1209604.

(编辑 周春华)



官网