

网络出版时间:2024-04-12 11:02:04 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240410.1014.027

口腔鳞状细胞癌化疗药物的现状及研究进展

姬智博¹,陈瑞果²,杨浩³,马坤²,后军³ 综述 孙磊¹ 审校

摘要 依据肿瘤分期及病理诊断,口腔鳞状细胞癌主要采用手术、放疗、化疗或联合治疗。其中,化学药物治疗进展迅速,其组合正在多样化,重要性逐年增加。传统化疗药物有顺铂、氟尿嘧啶等,近年来,一些靶向药物被开发,如西妥昔单抗、吉非替尼等。现综述了口腔鳞状细胞癌药物治疗的现状 & 最新进展,并对其治疗方法、局限性及前景进行了系统地阐述。

关键词 口腔鳞状细胞癌;靶向治疗;化疗药物;口腔癌治疗;表皮生长因子受体;免疫治疗

中图分类号 R 78

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)04-0736-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.028

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[1]约占头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的40%,是指发生

于口唇、颊黏膜、牙龈、舌、腭及颌面部皮肤等部位的鳞状上皮来源的恶性肿瘤。近年来,OSCC的发病率日趋升高,2020年世界范围内口腔癌(包括唇癌)的发病人数在恶性肿瘤中排名第16位,约有37.7万人确诊,约17.7万人死亡^[2],主要与吸烟、食用槟榔和饮酒有关。临床上,尽管已经提出了许多针对该病的新型治疗方法,但根治性手术联合辅助化疗仍然是最有效的治疗模式^[3]。OSCC常用的传统化疗药物有铂类药物如顺铂、抗代谢类如氟尿嘧啶、植物类如紫杉醇等,随着医学及相关学科的发展,各种靶向药物在癌症治疗中获得了较佳的效果,新的治疗靶点药物受到了日益增多的关注。现对OSCC化疗药物进行文献综述,旨在为口腔肿瘤的治疗提供新的方法。

1 传统化疗药物

化疗是目前恶性肿瘤的重要治疗手段^[4],根据在细胞周期作用时相有无特异性,化疗药物可分为两大类,一种为细胞周期非特异性药物,另一种为细胞周期特异性药物^[5]。前者在细胞周期中的各增殖期(G₁、S、G₂、M)和休止期(G₀)均可发挥抗癌作用,此类化疗药物可与肿瘤细胞中的脱氧核糖核酸结合,阻断细胞遗传物质的复制^[6-9],使细胞受到杀伤作用,环磷酰胺、氮芥及阿霉素等抗癌药物即属于此类药物。与之不同,细胞周期特异性药物可以

2024-02-21 接收

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:31900927);

安徽省转化医学研究院科研基金(编号:2021zhyx-C44)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院口腔科,合肥 230601

²中国科学院合肥物质研究院强磁场科学中心,合肥 230031

³安徽医科大学第一附属医院口腔颌面外科,合肥 230022

作者简介:姬智博,男,硕士研究生;

孙磊,女,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,
E-mail: sunlei@ahmu.edu.cn

[33] Ren F, Guo Q, Zhou H. Menin represses the proliferation of gastric cancer cells by interacting with IQGAP1 [J]. Biomed Rep, 2023, 18(4): 27.

[34] Hu W, Wang Z, Zhang S, et al. IQGAP1 promotes pancreatic cancer progression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through Wnt/ β -catenin signaling [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7539.

[35] Wu Y, Tao Y, Chen Y, et al. RhoC regulates the proliferation of gastric cancer cells through interaction with IQGAP1 [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48917.

[36] Fan J, Zhang W, Wu Y, et al. miR-124 inhibits cell growth through targeting IQGAP1 in colorectal cancer [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5270-8.

[37] Mensah-Osman E, Veniaminova N, Merchant J. Menin and JunD

regulate gastrin gene expression through proximal DNA elements [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 301(5): G783-90.

[38] Veniaminova N, Hayes M, Varney J, et al. Conditional deletion of menin results in antral G cell hyperplasia and hypergastrinemia [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(6): G752-64.

[39] Sundaresan S, Kang A, Hayes M, et al. Men1 deletion of and induces hypergastrinemia and gastric carcinoids [J]. Gut, 2017, 66(6): 1012-21.

[40] Mensah-Osman E, Zavros Y, Merchant J. Somatostatin stimulates menin gene expression by inhibiting protein kinase A [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(4): G843-54.

在细胞周期中具体的某个时相发挥作用。图1列举了一些抗癌药物主要的作用时相。临床上,OSCC的化疗药物一般以铂类药物(顺铂、卡铂等)为基础,联合其他抗癌药物,如氟尿嘧啶、紫杉醇等。

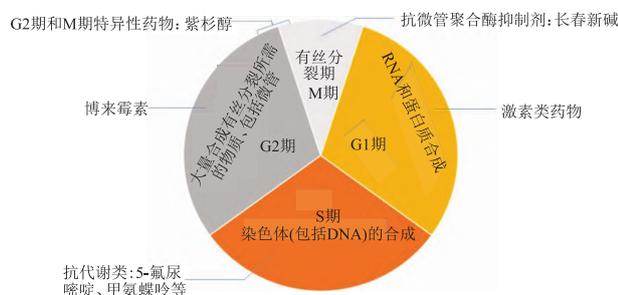


图1 细胞周期不同时期及常用的抗肿瘤药物

1.1 铂类药物 铂类药物用于肿瘤治疗已有60年历史。铂类在肿瘤化疗药物中具有举足轻重的地位。目前用于OSCC的铂类药物主要是顺铂和卡铂。

1.1.1 顺铂 顺铂通过损伤细胞DNA发挥抗肿瘤作用,通常联合其他化疗药物,用来治疗多种类型的实体性肿瘤。除了在许多其他癌症的治疗中发挥关键作用外,顺铂还是治疗头颈癌(包括OSCC)的重要化疗药物^[10]。有研究^[11]纳入261例术后高危的头颈部鳞癌患者,观察化疗联合每3周顺铂治疗(100 mg/m^2)和每1周顺铂治疗(40 mg/m^2)的效果,结果显示,每1周顺铂的治疗在总生存期方面并不低于每3周顺铂,且中性粒细胞减少症和感染发生率在1周组中较低,肾损害和听力损害也较低,这表明对于术后高危的OSCC患者,每周顺铂放化疗效果不低于3周顺铂放化疗。

1.1.2 卡铂 卡铂由顺铂衍生而来,其作用机制类似于顺铂,仅在结构和毒性方面有所不同^[12],用于治疗生殖系统恶性肿瘤、头颈癌和小细胞肺癌等。不同于顺铂,卡铂的肾毒性、胃肠道毒性等毒副作用大大降低^[13]。有研究^[14]纳入了316例口咽癌、喉癌和下咽癌的III-IVB期患者,患者接受了基于西妥昔单抗的放化疗、基于卡铂的放化疗或基于顺铂的放化疗,评估总生存期、局部区域扩散以及远处转移状况,结果表明,对于不适合顺铂放疗的患者,基于卡铂的放疗是治疗局部晚期口腔、咽喉鳞癌的有效替代方案。

1.2 紫杉醇 紫杉醇的药理机制是通过抑制微管纺锤体的运动,阻止细胞增殖和DNA的自我修

复^[15]。Schiff et al^[16]的研究表明紫杉醇不仅可以抑制微管,还能抑制细胞的有丝分裂,从而在肿瘤细胞的分裂中期发挥抗癌作用。在细胞分裂的过程中,微管进一步形成纺锤体,促使染色体分裂,进而完成细胞的分裂,因此微管成为杀伤肿瘤细胞的重要药理靶点^[17]。紫杉醇通过特异性地结合微管蛋白上的 β 亚基,促进其聚合与组装,进而消耗细胞内的微管蛋白,损伤细胞功能,使纺锤体不能正常形成,继而G2/M期细胞终止分裂,最终杀伤癌细胞^[18]。

紫杉醇相关的其他常见毒性包括肝毒性、过敏反应、神经毒性、脱发、肌病、乏力和肺脂质栓塞^[19]。人工合成紫杉醇,一直是化学界的难题之一。2021年,Hu et al^[20]经过21步合成路线,完成了紫杉醇高效的不对称全合成,在解决紫杉醇人工高效合成的问题上取得了重大进步。此外,开发了一些输送系统以降低全身毒性并提高安全性和有效性。这些递送系统有糊状制剂、胶束、纳米球、环糊精复合物、脂质体、乳液、微球、前药和大分子加合物^[21]。脂质体制剂用于延长药物释放,增强细胞摄取,目前已有该类药物获得FDA批准并在中国成功使用。大多数纳米球是使用可生物降解和生物相容的聚合物制备的,如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等。一项体外细胞毒性研究^[22]表明,与单独使用紫杉醇相比,PLGA-紫杉醇纳米颗粒在各种癌细胞系中具有更大的细胞毒性。

1.3 氟尿嘧啶 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是一种主要作用于DNA合成期的嘧啶类抗代谢药。除了DNA合成期(即S期)外,5-FU对细胞周期的其他细胞也可以产生作用。胸腺嘧啶核苷酸合成酶参与体内DNA的合成,5-FU发挥抗代谢作用是通过抑制该酶的活性实现的^[23]。为了减小5-FU的毒性及副作用,张羽婷等^[24]开发了一种5-FU核苷衍生物,该化合物N-3位的乳糖基被取代,体外试验结果表明,该衍生物对正常口腔角质形成细胞的抑制作用较弱,对Cal-27的抑制效果与5-FU接近。耐药性是5-FU临床应用的一项挑战,一些学者对5-FU的耐药机制进行了研究,Mohanty et al^[25]的研究表明,MINK1是OSCC中5-FU耐药性的主要驱动因素。Feng et al^[26]的研究表明NLRP3炎性小体在体外和体内均能促进OSCC的5-FU耐药性,靶向ROS/NLRP3炎性小体/IL-1 β 信号通路可能有助于基于5-FU的OSCC辅助化疗。目前临床中一般采取联合其他化疗药的方案来提高患者预后。在一项

II期临床试验中,研究人员发现前期辅助治疗(顺铂、多西他赛和5-FU)+手术的方案相较于单纯手术治疗提高了患者的生活质量^[27]。

2 新型靶向药物

近二十年来,靶向药物是肿瘤治疗领域的研究热点。靶向治疗能在癌细胞的特定靶点上发挥作用^[28],为OSCC的治疗提供了新的思路。针对这些靶点开发的靶向药物可特异性地结合指定部位,并释放有效抗癌成分^[29]。OSCC常用的靶向药物有表皮生长因子受体相关靶向药物如西妥昔单抗、替非吉尼,血管内皮细胞生长因子受体靶向药物如贝伐单抗等。近几年来,出现了以程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)、程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)为靶点的免疫检查点抑制剂,如帕博利珠单抗等^[30]。

2.1 表皮生长因子受体相关靶向药物 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是一种细胞质跨膜蛋白。当EGFR与表皮生长因子等内源性配体结合,生成二聚体,使胞内酪氨酸激酶的结构区域产生自磷酸化,以及进一步激活Ras-Raf-MAPK和PI3K-Akt通路,引起肿瘤细胞血管生成、抗凋亡,最终肿瘤细胞扩增、转移^[31]。研究^[32]表明,EGFR表达升高发生于超过80%的HNSCC患者,目前,针对该靶点的药物已应用于临床的两类:一类是识别细胞外配体结合域并影响受体活化的单抗,如西妥昔单抗和尼妥珠单抗,第二类是酪氨酸激酶抑制剂,其与细胞质区结合并影响下游信号传导,如吉非替尼。

2.1.1 西妥昔单抗 西妥昔单抗于2020年获得中国国家药监局批准,用于复发性转移性头颈鳞癌(recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma,R/M HNSCC)的有效治疗^[32]。在各种临床试验中西妥昔单抗与放疗和化疗联合使用,已被证明是有效的。有研究^[33]纳入442例R/M HNSCC患者,比较了单独使用FP组(铂类化合物+氟尿嘧啶)和联合组(铂类+氟尿嘧啶+西妥昔单抗)的疗效,结果表明,西妥昔单抗联合组明显地延长了生存期。国内学者王忠政等^[34]做了相似的研究,比较了基础的化疗药物和西妥昔单抗对于口腔癌患者的疗效,结果表明西妥昔单抗效果优于基础化疗药物。魏军水等^[35]对比了西妥昔单抗+放疗和单纯局部放射治疗的方案,观察相关并发症、肿瘤标志物及疼

痛水平;结果表明西妥昔单抗+局部放疗可减慢口腔癌的进展,减少患者疼痛的症状以及改善患者生存状态。

2.1.2 尼妥珠单抗 尼妥珠单抗是一种人源化IgG1单克隆抗体药物,临床上用于治疗口腔癌、鼻咽癌和胶质母细胞瘤^[36]。相较于西妥昔单抗,其人源化程度可达到95%,半衰期也较长,因而其免疫原性较低、皮肤毒性也较低。尼妥珠单抗的抗肿瘤机制主要是抑制癌细胞的存活、增殖以及肿瘤血管生成^[37]。一项II期临床试验在III/IV期头颈部鳞癌患者中使用顺铂+尼妥珠单抗+放疗的治疗方案,结果显示,有59%的患者观察到完全缓解的情况,27%的患者观察到了部分缓解的情况,无进展生存期(中位)为17.5月,不良反应的频率和类型与标准放疗相似,表明尼妥珠单抗+顺铂+放疗方案对于晚期口腔癌效果较佳^[38]。

2.1.3 吉非替尼 吉非替尼竞争三磷酸腺苷(ATP)与EGFR催化激酶结构域的结合,从而终止EGFR及PI3K-Akt通路的磷酸化^[39]。有学者通过临床前体外研究证明吉非替尼减少了肿瘤细胞增殖、存活和迁移^[40]。在另一项体外研究^[41]中,对于体外口腔鳞状细胞,用吉非替尼降低EGFR活性可增强顺铂的凋亡作用,这对于提高顺铂有效性具有深远的影响。

2.2 血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂 血管形成在口腔肿瘤的发展和生长中起着关键作用,并已成为抗癌治疗新的有效靶点。VEGF的表达增加是血管形成的有效诱导剂,与OSCC预后不良有关^[42]。目前,OSCC中最常用的此类药物是贝伐单抗。它是一种人源化单克隆抗体,与化疗联合可以用于治疗多种晚期实体瘤。HNSCC的临床前研究支持紫杉醇和贝伐单抗的组合^[43]。在临床上,许多试验已经探索了基于贝伐单抗的联合治疗复发性或转移性HNSCC。一项III期临床研究^[44]纳入了403例R/M HNSCC(包括OSCC)患者,结果显示贝伐单抗较单纯化疗具有良好的治疗效果。

2.3 免疫检查点抑制剂 免疫检查点抑制剂是近年来肿瘤治疗领域的研究热点之一。OSCC被认为是免疫监视机制受到抑制的恶性肿瘤,即免疫逃逸。其基本的机制有以下几点:淋巴细胞绝对数量的下降,NK细胞功能的降低,抗原呈递细胞的抗原呈递功能下降,肿瘤微环境中淋巴细胞功能降低,调节性T淋巴细胞功能升高,以及病毒的持续感染导致的

表 1 OSCC 常见的化疗药物及其相关信息

类别	小类	名称	机制	主要副作用	次要副作用
细胞毒性药物	铂类	顺铂	DNA 交联	骨髓抑制、肾功能损伤	过敏、周围神经炎、恶心
		卡铂	细胞周期非特异性药物		
	紫杉烷类	多西他赛	抑制解聚	骨髓抑制、脱发、恶心	过敏、水肿、周围神经炎
		紫杉醇	G2/M 期抑制		
	嘧啶类	5-FU	抑制 DNA 合成(主要抑制 S 期)	骨髓抑制、黏膜炎、恶心	过敏、心肌缺血、腹泻
靶向药物	EGFR 相关靶药	西妥昔单抗	EGFR 抑制剂, 抑制癌细胞增殖	皮疹、皮肤干燥、甲沟炎	输液反应、低镁血症、间质性肺炎
		尼妥珠单抗			
		吉非替尼	酪氨酸激酶抑制剂, 抑制肿瘤生长	腹泻、皮疹、肝功能损伤	角膜糜烂、间质性肺炎
	血管内皮生长因子受体抑制剂	贝伐单抗	抑制肿瘤血管生成	高血压、疲劳、腹泻	胃肠道穿孔、出血
	免疫检查点抑制剂	纳武利尤单抗 帕博利珠单抗	PD-1 受体抑制剂, 解除免疫应答抑制, 恢复细胞免疫	腹泻、皮疹、甲状腺功能障碍	结肠炎、糖尿病、间质性肺炎

T 细胞免疫功能降低^[45]。免疫检查点抑制剂能增强人体自身 T 淋巴细胞的特异性识别及杀伤肿瘤细胞能力, 在晚期实体肿瘤及转移性肿瘤治疗中获得了良好的治疗效果^[46]。此外, OSCC 的肿瘤细胞具有相对较高的 PD-L1 的表达率, 并且处于免疫回避状态^[47]。目前, 用于 OSCC 的免疫检查点抑制剂主要是抗 PD-1 抗体, 此类药物有纳武利尤单抗和帕博利珠单抗。

2.3.1 纳武利尤单抗 纳武利尤单抗可用于治疗多种癌症。其通过阻断 PD-1 受体与其配体 PD-L1 的结合来增强 T 细胞的抗肿瘤效应。2019 年 10 月, 中国国家药监局许可纳武利尤单抗用于治疗基础化疗效果不佳并且存在 PD-L1 阳性表达的 R/M HNSCC 患者^[47]。一项 III 期临床研究^[48]表明那武利尤单抗组明显延长了 R/M HNSCC 患者的总生存期、总生存率和中位无进展生存期。

2.3.2 帕博利珠单抗 帕博利珠单抗是另一种抗 PD-L1 抗体类的抗肿瘤药, 适用于多种实体瘤^[49]。其药理效果与纳武利尤单抗类似^[50]。一项 III 期临床研究^[51]对 R/M HNSCC 的患者分别应用帕博利珠单抗、帕博利珠单抗 + 化疗、西妥昔单抗 + 化疗方案, 结果显示, 帕博利珠单抗单药或联合常规化疗都较西妥昔单抗 + 化疗方案显著地延长了总生存期; 该结果进一步支持临床上使用帕博利珠单抗作为 R/M HNSCC 的一线标准治疗。

3 光免疫治疗

近红外光免疫疗法 (near-infrared photoimmunotherapy, NIR-PIT) 近年来一直受到关注^[52-53]。西妥昔单抗沙拉托拉康是光敏剂 IRDye700DX 与西妥昔

单抗的化学偶联物, 其靶向 EGFR。治疗包括静脉注射西妥昔单抗沙拉托拉康, 使其与 EGFR 阳性高表达的肿瘤细胞结合, 然后用近红外线 (690 nm) 照射肿瘤以进行光动力治疗。2019 年在美国临床肿瘤学会上报道了 II a 期试验的结果^[54], 纳入 50 例 R/M HNSCC 患者, 对多种常规治疗耐药的患者疗效更佳。此外, 从这些结果来看, 在 R/M HNSCC 中使用 NIR-PIT, 不良反应较轻, 且有望比现有的西妥昔单抗或纳武利尤单抗更有效。

4 总结与展望

表 1 汇总了部分 OSCC 常用的化疗药物及相关信息。目前, 化疗是一种重要的 OSCC 治疗方法, 对于化疗药物及化疗方法研究的重要性不言而喻。传统化疗药物如顺铂、氟尿嘧啶和紫杉醇等仍然是 OSCC 的一线化疗药物, 如何减少其耐药性、提高疗效是研究重点。新型靶向药物如西妥昔单抗、吉非替尼等虽然没有显示出明显优于传统药物的疗效, 但是对于传统药物不能耐受的患者多了一种或几种治疗选择; 帕博利珠单抗等免疫检查点抑制剂通过阻断肿瘤细胞对机体免疫系统的负性调节而发挥抗肿瘤作用, 在口腔肿瘤治疗中展现出巨大的应用前景, 当其联合化疗药物时显示出良好的效果, 但需要更多的临床数据支持。

参考文献

- [1] Meng X, Lou Q Y, Yang W Y, et al. The role of non-coding RNAs in drug resistance of oral squamous cell carcinoma and therapeutic potential [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10): 981-1006.
- [2] 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 Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–49.
- [3] Johnson D E, Burtneß B, Leemans C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92.
- [4] Luvira V, Satitkammanee E, Pugkhem A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for resectable cholangiocarcinoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 9(9): Cd012814.
- [5] Sun Y, Liu Y, Ma X, et al. The influence of cell cycle regulation on chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6923.
- [6] Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, et al. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107447.
- [7] Romani A M P. Cisplatin in cancer treatment [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115323.
- [8] Toksvang L N, Lee S H R, Yang J J, et al. Maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia; basic science and clinical translations [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1749–58.
- [9] Smith E R, Wang J Q, Yang D H, et al. Paclitaxel resistance related to nuclear envelope structural sturdiness [J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 65: 100881.
- [10] Griso A B, Acero-Riaguas L, Castelo B, et al. Mechanisms of cisplatin resistance in HPV negative head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 561.
- [11] Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al. Weekly cisplatin plus radiation for postoperative head and neck cancer (JCOG1008): A multicenter, noninferiority, phase II/III randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(18): 1980–90.
- [12] Zhang C, Xu C, Gao X, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2115–32.
- [13] Yang Q, Han E, Xu S, et al. Treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin and paclitaxel in a patient undergoing hemodialysis; Case report and literature review [J]. *Hemodial Int*, 2022, 26(3): E31–6.
- [14] Beckham T H, Barney C, Healy E, et al. Platinum-based regimens versus cetuximab in definitive chemoradiation for human papillomavirus-unrelated head and neck cancer [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(1): 107–15.
- [15] Yang Y H, Mao J W, Tan X L. Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(12): 890–7.
- [16] Schiff P B, Fant J, Horwitz S B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol [J]. *Nature*, 1979, 277(5698): 665–7.
- [17] Arnst J. When Taxol met tubulin [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(41): 13994–5.
- [18] Klein I, Lehmann H C. Pathomechanisms of paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Toxics*, 2021, 9(10): 229.
- [19] Al-Mahayri Z N, Alahmad M M, Ali B R. Current opinion on the pharmacogenomics of paclitaxel-induced toxicity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(7): 785–801.
- [20] Hu Y J, Gu C C, Wang X F, et al. Asymmetric total synthesis of taxol [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(42): 17862–70.
- [21] Haddad R, Alrabadi N, Altaani B, et al. Paclitaxel drug delivery systems; Focus on nanocrystals' surface modifications [J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(4): 658.
- [22] Dong Y, Feng S S. Poly (D, L-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles prepared by high pressure homogenization for paclitaxel chemotherapy [J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(1–2): 208–14.
- [23] Sethy C, Kundu C N. 5-fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer; Implication of DNA repair inhibition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111285.
- [24] 张羽婷, 刘江, 赵行, 等. 减毒5-氟尿嘧啶乳糖苷衍生物的合成及抗口腔鳞状细胞癌活性的实验研究 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2022, 40(1): 32–8.
- [25] Mohanty S, Mohapatra P, Shriwas O, et al. CRISPR-based kinome-screening revealed MINK1 as a druggable player to rewire 5FU-resistance in OSCC through AKT/MDM2/p53 axis [J]. *Oncogene*, 2022, 41(45): 4929–40.
- [26] Feng X, Luo Q, Zhang H, et al. The role of NLRP3 inflammation in 5-fluorouracil resistance of oral squamous cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 81.
- [27] Chaukar D, Prabash K, Rane P, et al. Prospective phase II open-label randomized controlled trial to compare mandibular preservation in upfront surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in operable oral cavity cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 272–81.
- [28] 吴静, 刘业海. 头颈部鳞状细胞癌的靶向治疗研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(5): 97–102.
- [29] 王瀚, 王跃龙, 刘志勇, 等. 颅内肿瘤的靶向药物治疗 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(4): 564–72.
- [30] 敖雨婷, 沈昕. 口腔癌靶向治疗药物研究进展 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2022, 36(5): 456–60.
- [31] Sabbah D A, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815–34.
- [32] Dong L, Wang Y, Yao X, et al. Novel insights of anti-EGFR therapy in HNSCC: Combined with immunotherapy or not? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(2): 93–105.
- [33] Vermorken J B, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(11): 1116–27.
- [34] 王忠政, 黄志超, 罗尔灵. 口腔癌患者使用西妥昔单抗注射液的临床研究 [J]. *北方药学*, 2022, 19(3): 31–3.
- [35] 魏军水, 孙鑫, 徐金标, 等. 西妥昔单抗联合局部放疗在口腔颌面部恶性肿瘤治疗中的应用效果 [J]. *健康研究*, 2020, 40: 470–2.
- [36] Liang R, Yang L, Zhu X. Nimotuzumab, an anti-EGFR monoclonal antibody, in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Control*, 2021, 28: 1073274821989301.
- [37] Londres H D, Armada J J, Martínez A H, et al. Blocking EGFR with nimotuzumab: a novel strategy for COVID-19 treatment [J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(7): 521–30.
- [38] Ang M K, Montoya J E, Tharavichitkul E, et al. Phase II study of nimotuzumab (TheraCim-hR3) concurrent with cisplatin/radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous

- cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2021, 43(5): 1641–51.
- [39] Kanagalingam S, Ul Haq Z, Victory Srinivasan N, et al. Comparing gefitinib and traditional chemotherapy for better survival in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review [J]. *Cureus*, 2023, 15(1): e33691.
- [40] 李 轩,程 浩,方 乐,等. 自噬对PC9/GR细胞吉非替尼敏感性及PD-L1影响的体外研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(10): 1535–40.
- [41] Khalil A, Jameson M J. The EGFR inhibitor gefitinib enhanced the response of human oral squamous cell carcinoma to cisplatin *in vitro* [J]. *Drugs R D*, 2017, 17(4): 545–55.
- [42] Niklander S, Bordagaray M J, Fernández A, et al. Vascular endothelial growth factor: A translational view in oral non-communicable diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 85.
- [43] Goel B, Tiwari A K, Pandey R K, et al. Therapeutic approaches for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma-An update on clinical trials [J]. *Transl Oncol*, 2022, 21: 101426.
- [44] Argiris A, Li S, Savvides P, et al. Phase III randomized trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3266–74.
- [45] Chen L, Mo D C, Hu M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a meta-analysis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(2): 103324.
- [46] 宋 霞,鱼丽莉,赵 慧. 临床药师参与1例纳武利尤单抗致棘皮瘤的处置与分析 [J]. *中国药房*, 2023, 34(2): 237–41.
- [47] Kitamura N, Sento S, Yoshizawa Y, et al. Current trends and future prospects of molecular targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 240.
- [48] Gillison M L, Blumenschein G, Fayette J, et al. Long-term outcomes with nivolumab as first-line treatment in recurrent or metastatic head and neck cancer: Subgroup analysis of checkmate 141 [J]. *Oncologist*, 2022, 27(2): e194–8.
- [49] 王 男,彭其林,谢丹妮,等. 帕博利珠单抗致免疫性心肌炎的文獻分析 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(11): 1027–31.
- [50] 姚宇驰,吴 敏. 帕博利珠单抗治疗皮肤恶性黑色素瘤的临床效果 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(35): 106–9, 134.
- [51] Harrington K J, Burtneß B, Greil R, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma; Updated results of the phase III KEYNOTE-048 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4): 790–802.
- [52] Nishinaga Y, Sato K, Yasui H, et al. Targeted phototherapy for malignant pleural mesothelioma: Near-infrared photoimmunotherapy targeting podoplanin [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1019.
- [53] Maruoka Y, Furusawa A, Okada R, et al. Interleukin-15 after near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) enhances T cell response against syngeneic mouse tumors [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2575.
- [54] Cognetti D M, Johnson J M, Curry J M, et al. Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2021, 43(12): 3875–87.

(上接第 677 页)

reverse transcription PCR (RT-qPCR) were used to detect the protein and mRNA expressions of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase (PI3K/AKT) signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Results** Compared with A2780 cells, the drug resistance indexes of A2780/DDP cells were 5.636, 5.864, 5.695, respectively. After treatment of A2780/DDP cells with CBG (2, 4, 6 mg/ml), the reversal resistance indexes were 1.617, 2.570, 3.461, respectively. CBG treatment significantly increased the level of apoptosis and inhibited the proliferation, migration and invasion of the cells in a concentration-dependent manner ($P < 0.05$). Western blot results showed that compared with A2780 cells, the relative ratio of P-PI3K/PI3K and P-AKT/AKT protein levels, as well as the protein expression of N-cadherin, Vimentin, and Snail were higher in the control group (A2780/DDP) cells, while the protein expression of E-cadherin was lower ($t_{P-PI3K/PI3K} = 8.115$, $t_{P-AKT/AKT} = 17.62$, $t_{N-cadherin} = 6.126$, $t_{Vimentin} = 4.001$, $t_{Snail} = 17.333$, $t_{E-cadherin} = 4.620$, $P < 0.01$); As the dose of CBG increased, the protein expression levels of P-PI3K, P-AKT, N-cadherin, Vimentin, and Snail in drug-resistant cells decreased, while the protein expression level of E-cadherin increased ($F_{P-PI3K} = 268.5$, $F_{P-AKT} = 190.5$, $F_{N-cadherin} = 24.02$, $F_{Vimentin} = 57.65$, $F_{Snail} = 87.24$, $F_{E-cadherin} = 135.8$, $P < 0.05$). qRT-PCR results showed that with the increase of CBG concentration, the mRNA expression levels of PI3K, AKT, N-cadherin, Vimentin and Snail decreased, while the mRNA expression level of E-cadherin gradually increased ($F_{PI3K} = 101.1$, $F_{AKT} = 558.3$, $F_{N-cadherin} = 86.97$, $F_{Vimentin} = 105.9$, $F_{Snail} = 85.71$, $F_{E-cadherin} = 80.96$, $P < 0.01$). **Conclusion** CBG can reverse cisplatin resistance of ovarian cancer A2780/DDP cell line, and its mechanism may be related to the regulation of PI3K/AKT signaling pathway and inhibition of EMT by CBG.

Key words cinobufagin; ovarian cancer; cisplatin resistance; reversal of drug resistance; PI3K/AKT; EMT; mechanism of action