

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.004

中国北方汉族人群 DNA 修复能力的水平与头颈鳞癌发病风险的初步研究 *

任鹏宇^{1,2} 陈籽晨³ 张 令² 戴 皓² 杨祁俪² 张潘英² 闫金凤² 白艳霞² 韩 鹏^{2Δ}

(1 西安交通大学第二附属医院神经外科 陕西 西安 710004; 2 西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科 陕西 西安 710061;

3 西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:初步探讨北方汉族人 DNA 修复能力(DNA repair capacity,DRC)的水平与头颈鳞癌发病风险的相关性,为头颈鳞癌的诊断提供新的检测标志物。**方法:**收集 71 例头颈鳞癌患者和 65 例健康对照,均为我国北方地区汉族人。通过宿主细胞再活化(host cell reactivate,HCR)实验检测研究对象外周血淋巴细胞 DRC 的表达水平。对头颈鳞癌病例组和对照组之间一般特征的差异进行卡方检验,通过 t 检验及 Wilcoxon 秩和检验分析两组间 DRC 水平的差异。通过 logistic 回归模型计算优势比(OR 值)及 95%可信区间(95%CI)。此外,我们通过 logistic 模型计算 ROC 曲线下面积,进一步评价 DRC 模型的诊断价值。**结果:**头颈鳞癌组中 DRC 的水平在统计学上低于对照组($P=0.007$)。在 logistic 回归模型分析中,校正完年龄、性别、吸烟状况和饮酒因素后,DRC 的水平与头颈鳞癌患病风险关系的 ORs,在低水平与其 DRC 高水平相比为 2.35(95%CI, 1.11-4.98)。此外,DRC 的水平降低与头颈鳞癌风险增加之间也存在剂量反应关系。最后,ROC 曲线模型提示 DRC 模型中曲线下面积有所改善($P=0.068$)。**结论:**北方汉族人中 DRC 水平的降低与头颈鳞癌发病风险的增加相关。本研究结果需在更大样本的后续研究中进一步验证。

关键词:头颈部鳞状细胞癌;宿主细胞再活化实验;DNA 修复能力;肿瘤易感性

中图分类号:R-33;R739.91 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3017-05

A Preliminary Study for the Reduced DNA Repair Capacity in Lymphocytes and Risk of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Northern Chinese Population*

REN Peng-yu^{1,2}, CHEN Zi-chen³, ZHANG Ling², DAI Hao², YANG Fang-lf², ZHANG Pan-ying², YAN Jin-feng²,BAI Yan-xia², HAN Peng^{2Δ}

(1 Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710004, China;

2 Department of Otorhinolaryngology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710061,

China; 3 Department of Otorhinolaryngology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an,

Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the association between DNA repair capacity (DRC) and risk of head and neck squamous cell carcinoma o (HNSCC) in a northern Chinese population. **Methods:** The 71 HNSCC patients and 65 controls were recruited from northern part of China. The DRC levels were measured by host cell reactivate assay. The Chi-square test was used to evaluate differences in demographic variables between cases and controls. Student-t test and Wilcoxon rank-sum test were used to compare differences in the DRC levels. The associations of DRC levels with HNSCC risk were estimated by computing ORs and CIs from logistic regression analysis. To assess the improvement of HNSCC risk models, we compared the ROC curve among two risk models. **Results:** Compared with the controls, patients had lower expression levels of DRC ($P=0.007$). After dividing the subjects by controls' median of DRC levels, we found an association between an increased risk of HNSCC and low DRC levels [adjusted ORs and 95% CIs: 2.35 and 1.11-4.98, $P_{trend}=0.026$]. When we assessed prediction models integrating demographic and clinical variables and DRC levels on HNSCC risk, the sensitivity of the expanded model was improved with the model including DRC levels. **Conclusion:** Reduced DRC levels were associated with an increased risk of HNSCC in a northern Chinese population. However, these results need to be validated in larger studies.

Key words: Head and neck squamous cell carcinoma; Host cell reactivate assay; DNA repair capacity; Cancer susceptibility

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R739.91 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3017-05

* 基金项目:西安交大一附院青年创新基金项目(2017QN-11);陕西省自然科学基金项目(S2019-JC-QN-1153);

中央高校基本科研业务费资助项目(xjj2018094);国家自然科学基金项目(81833770; 81971766)

作者简介:任鹏宇(1982-),博士,助理研究员,研究方向:头颈部肿瘤的分子流行病学研究,E-mail: reaping2006@gmail.com

Δ 通讯作者:韩鹏(1986-),博士,助理研究员,研究方向:头颈部肿瘤的分子流行病学研究,E-mail: penghanent@hotmail.com

(收稿日期:2020-02-23 接受日期:2020-03-18)

前言

头颈鳞癌 (Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是世界上第六常见的恶性肿瘤^[1-3], 其包括口腔及咽喉部的鳞状细胞癌^[4-7]。在国外, 据流行病学估计 HNSCC 从 2009 年发病 48010 例^[8], 上升至 2019 年的 65410 例^[9]。2015 年, 我国的癌症报告指出 HNSCC 的发病例数约为 74500^[10]。吸烟过程中产生的化学致癌物可以导致 DNA 损伤。苯并芘作为一个经典的 DNA 损伤致癌物, 其可以由烟草的燃烧中产生。苯并芘的活化物叫 BPDE, BPDE 可引起 DNA 不可逆的损伤, 并通过共价结合和过氧化过程形成 DNA 加合物^[11,12]。DNA 修复通路可以修复 DNA 加合物产生的损伤^[13,14]。在活细胞中, 若受损的 DNA 未被 DNA 修复机制修复时, 在相应的部位可诱发癌症。为了检测 DNA 的修复能力, Athas 等在发明了一种宿主细胞再活化 (host cell reactivate, HCR) 的实验, 此实验可以检测细胞内修复系统去除 DNA 损伤能力的水平 (DNA repair capacity, DRC)^[15]。虽然国际上对此通路有一定报道, 但 HNSCC 存在一定异质性, 欧美研究中 HNSCC 大部分为口咽癌, 其发病与人类乳头状病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染有关^[16-19], 而我国的口咽癌多与吸烟饮酒相关^[20,21]。因此, 本研究初步探讨北方地区汉族人 DNA 修复能力的水平与 HNSCC 易感性的关系, 为 HNSCC 的早期诊断提供相关临床依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

所有的 136 名研究对象均来自西安交通大学第一附属医院, 其中 HNSCC 病例 71 人, 健康对照 65 人。患者的祖籍均在秦岭以北的省份, 在取得患者及对照者同意后签署书面的知情同意书, 在抽取研究对象外周血前询问其个人信息、病史及相关的流行病学资料, 内容包括对每个研究对象的年龄、性别、生活习惯 (吸烟、饮酒等) 及家族史等。

HNSCC 组的选择标准为: 病例确诊为头颈鳞癌, 58 岁以上, 未接受过任何治疗, 无其他肿瘤。每个研究对象抽血量为 15 mL。对照组的标准为: 与 HNSCC 组年龄性别相匹配, 未患过癌症, 近半年未输血。当研究对象一生中吸烟 <100 只的定义为不吸烟者。在吸烟者中, 停止吸烟 >1 年的被定义为既往吸烟者, 其余的为目前吸烟者。每周均饮酒且时间 >1 年的研究对象定义为饮酒者, 停止饮酒 >1 年的为既往饮酒者。其余的为不饮酒者。本研究对象的 HPV 状态均为 HPV 阴性。

1.2 主要实验方法及步骤

由于肿瘤组织中已经存在致癌物暴露后引起的体细胞变化, 且收集标本创伤较大, 收集肿瘤组织标本并不实际。因此, 我们选用外周血中的淋巴细胞作为替代组织用于实验研究。首先, 我们通过 Ficoll 梯度离心法从全外周血中分离出 T 淋巴细胞, 并将 T 淋巴细胞在抽血后 24 h 内储存在超低温冰箱中。纯化的 pCMV-CAT 质粒^[15]经 BPDE 处理后, 浓度至 60 $\mu\text{mol/L}$, 再次纯化后储存于冷冻冰箱中。当储存到足够的淋巴细胞后, 我们将对其成批的进行 HCR 实验。实验的操作者将不被告知样本是来源于病例组或对照组。我们将细胞用植物凝集素刺激 72 h 后, 分别用未经处理和经 BPDE 处理的 pCMV-CAT 质粒

转染。转染的方法为 DEAE-葡聚糖法, 转染后将细胞与质粒孵化 40 h, 使得其用于受损质粒修复和 CAT 基因的表达。随后, 收集细胞团块并清洗。由于一个未修复的 DNA 加合物即可有效阻断报告基因的转录, 因此, DRC 的活性被定义为转染 BPDE 处理质粒细胞的 CAT 活性除以转染未被处理质粒细胞的 CAT 活性^[15]。

1.3 统计学分析

通过卡方检验分析 HNSCC 病例组和对照组之间所选人口特征的分布情况。根据资料的正态性 (Shapiro-Wilk 检验), 选择 Student-t 检验或 Wilcoxon 秩和检验比较 DRC 水平间的差异。在 Logistic 回归模型中, 使用对照 DRC 水平的中位数及四分位数作为计算优势比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI) 的临界值。在 Logistic 回归模型中通过 ROC 曲线评估多变量模型中 DRC 水平对 HNSCC 患病风险的预测能力, 我们构建了 2 个风险模型来分析 ROC 曲线下的面积 (AUC): 基线模型仅包括所选的基本变量 [例如年龄, 性别, 吸烟和饮酒状态, DRC 模型包括 DRC 的水平, 加上上述基本变量。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, $0.05 < P < 0.08$ 为临界值。实验数据应用 SAS 9.4 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 研究对象的一般特征

HNSCC 组和对照组的一般特征如表 1 所示。HNSCC 组与对照组之间年龄和性别构成在统计学上无显著性差异 ($P = 0.373$ 和 0.145)。HNSCC 组的平均年龄为 63.3 岁, 对照组平均年龄为 63.1 岁。在所有的研究对象中, 70.4% 的 HNSCC 组和 58.5% 的对照组为男性, 29.6% 的 HNSCC 组和 41.5% 的对照组为女性; 57.7% 的 HNSCC 组和 52.3% 的对照组为吸烟者, 67.6% 的 HNSCC 组和 58.5% 的对照组为饮酒者; 42.3% 的 HNSCC 组和 47.7% 的对照组为从不吸烟者, 32.4% 的 HNSCC 组和 41.5% 的对照组为从不饮酒者。

2.2 病例与对照 DNA 修复能力表达水平的差异

如表 2 所示, HNSCC 组中 DRC 水平的均值比对照组低。通过 Shapiro-Wilk 检验, DRC 水平均不符合正态分布 ($P < 0.05$)。通过 Wilcoxon 秩和检验比较 HNSCC 组和对照组之间的 DRC 水平的差异, 同时也列出 t 检验的结果。结果提示 DRC 水平在 HNSCC 组低于对照组 ($P = 0.007$)。Blast-rate 及储存时间 (Storage time, month) 在两组之间无明显差异 ($P = 0.146$ 和 0.404), 提示 DRC 检测结果可靠。

2.3 DNA 修复能力的水平和头颈鳞癌发病风险的关系

如表 3 所示, 我们根据对照组 DRC 水平的中位数及四分位数将 DRC 水平分为两个及四个水平。在 logistic 回归分析中矫正完年龄、性别、吸烟状况和饮酒状况后, DRC 水平与 HNSCC 患病风险关系的 ORs, 在低水平与其 DRC 高水平相比为 2.35 (95% CI, 1.11-4.98)。此外, DRC 水平对 HNSCC 发病风险影响的 OR 值在第二、第三和第四四分位数水平中分别为 1.05 (95% CI, 0.328-3.35)、2.50 (95% CI, 0.804-7.76) 和 3.05 (95% CI, 1.03-9.02), 这些所得的 OR 值均是第一四分位数水平相比而得。将 DRC 水平作为连续变量的放入 logistic 回归模型中时, DRC 水平的降低与 HNSCC 风险增加之间存在剂量 - 反应关系 ($P = 0.017$)。

表 1 HNSCC 病例组和对照组所选变量的一般特征

Table 1 Distributions of demographic variables between HNSCC cases and controls

Variable	Case (n=71)	Control (n=65)	P*
Age			0.373
≤ 63	35(49.3)	37(56.9)	
> 63	36(50.7)	28(43.1)	
Sex			0.145
Female	21(29.6)	27(41.5)	
Male	50(70.4)	38(58.5)	
Smoking			0.459
Never	30(42.3)	31(47.7)	
Former	19(26.8)	20(30.8)	
Current	22(30.9)	14(21.5)	
Drinking			0.327
Never	23(32.4)	27(41.5)	
Former	28(39.4)	18(27.7)	
Current	20(28.2)	20(30.8)	

注: * 通过卡方检验评估病例组和对照组之间性别、年龄、吸烟和饮酒状态的分布情况。

Note: *Chi-square tests for the distribution comparison of the demographic variables between cases and controls.

表 2 HNSCC 患者和对照 DNA 修复能力表达水平的比较

Table 2 Comparison of DRC between the cases and controls

	Cases (n = 71)	Control (n = 65)	*P	**P
	Mean ± SD (range)	Mean ± SD (range)		
DRC (%)§	9.77± 2.18 (5.80-15.30)	10.87± 2.28 (6.00-16.90)	0.005	0.007
BLSRT (cpm)†	59.43± 24.23 (5.69-100)	66.27± 23.45 (21.5-100)	0.099	0.146
Storage Time	10.90± 8.56 (0.10-38.3)	13.40± 11.12 (0.80-38.6)	0.142	0.404

SD = 标准差; HNSCC = 头颈鳞癌; NER = 核苷酸剪切修复; *P value in student t-tests, t 检验 P 值; **Wilcoxon 秩和检验 P 值, P value in Wilcoxon rank-sum tests; †BLSRT: blast rate.

§ Measured as the ratio of CAT activity in cells transfected with damaged plasmids to that in cells transfected with undamaged plasmids (× 100%).

表 3 DNA 修复能力和 HNSCC 易感性的关系

Table 3 Logistic regression analysis of DRC in HNSCC cases and controls

DRC (%)	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Median				
≥ 10.60	22 (31.0)	33 (50.8)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
< 10.60	49 (69.0)	32 (49.2)	2.16 (1.07-4.35)	2.35 (1.11-4.98)
P**			0.031	0.026
Quartile				
≥ 12.10	10 (14.3)	16 (25.4)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
10.60-12.10	11 (15.7)	17 (27.0)	1.04 (0.346-3.10)	1.05 (0.328-3.35)
9.20-10.60	20 (28.6)	13 (20.6)	2.46 (0.858-7.07)	2.50 (0.804-7.76)
< 9.20	29(41.4)	17 (27.0)	2.73 (1.01-7.36)	3.05 (1.03-9.02)
P**			0.016	0.017

OR = odds ratio; CI = confidence interval; *Adjusted for age, sex, smoking and alcohol status; **P value in trend test by continuous DRC levels; *** DRC levels based on the median or quantile values of control subjects.

2.4 DNA 修复能力对 HNSCC 的诊断价值预测

我们通过 ROC 曲线计算 AUC 面积, 从两个水平上对 DRC 水平对 HNSCC 发病风险的诊断价值进行评价。基础模型仅包括年龄、性别、吸烟状态及饮酒状态; DRC 模型包括 DRC 水平加上基础模型中的变量。结果如图 1 所示, 与基础模型相比, 包括 DRC 水平的模型可使 AUC 改善更好 ($P=0.068$, 临界值)。

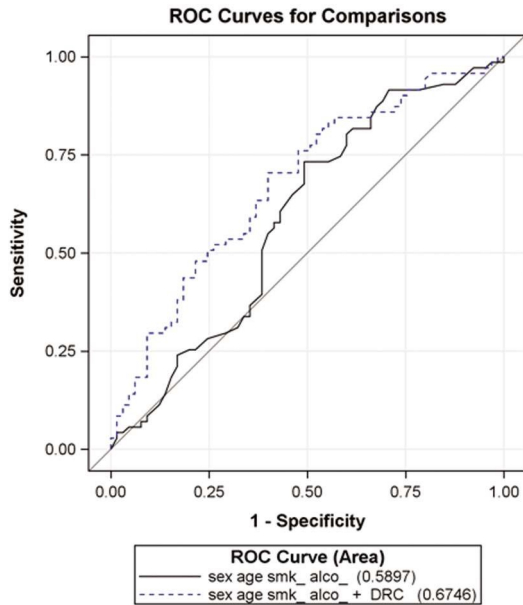


图 1 ROC 曲线

注: 包括 DNA 修复能力水平的模型使 AUC 有一定改善明显 (0.675, P 值为 0.068);

Fig. 1 ROC Curve

Note: The AUC was improved included the effect of DRC levels, compared with the model that did not (0.675, $P=0.068$)

3 讨论

由吸烟所引起的癌症, 主要是因吸烟过程中烟草燃烧产生的致癌物 BPDE 进入机体正常细胞, 造成 DNA 损害而诱发^[22-25]。这种损伤可以被高效的 DNA 修复机制修复, 我们若能通过实验检测 DNA 损伤的修复情况, 即可找到有效的预测肿瘤发生的生物标志物^[26-28]。有很多的实验方法可用于检测 DNA 修复的表型, 其中最为重要为 HCR 实验。在以前的研究中, 国外研究人员通过 HCR 实验测量了非西班牙白人 DRC 水平与 HNSCC 的患病风险之间的关系, 结果提示 HNSCC 病例组的 DRC 水平在统计学上显著低于对照组的水平, 而 DRC 水平的降低与 HNSCC 的患病风险上升相关^[15]。本研究首次在亚洲人种(中国北方汉族人)中证实了 DRC 水平的改变也与 HNSCC 患病有关。这些结果进一步支持了 DRC 水平变化与 HNSCC 的患病风险的变化有关。

本研究中, DRC 水平在病例及对照中均低于国外病例及对照中的水平, 这种差异一方面可能与不同人种间的差异有关, 另一方面可能与不同实验条件下实验方式的不同有关。本研究中病例的贮存时间分别为 (10.90 ± 8.56) 月, 而国外研究中病例的储存时间为 (11.86 ± 9.36) 月, 本研究的细胞储存时间更

短。在相关性分析中, 最低水平的 DRC 与 HNSCC 发病的 OR 值为 3.05 (1.03-9.02), 而国外的研究的 OR 值为 2.76 (1.03-9.02), 提示较低的 DRC 对于我国人群可能更容易患 HNSCC。此外, 国外研究未将 HPV 这一重要混杂因素进行区分, 导致研究对象中存在一定比例的 HPV 阳性患者, 而 HPV 阳性 HNSCC 的发病机制与吸烟饮酒所致 HNSCC 机理不同^[30,31], 本研究根据我国人群 HNSCC 的特征(即我国的口咽癌多与吸烟饮酒相关^[20,21]), 将 HPV 阳性的病例去除, 避免了 HPV 因素对结果的影响。

近些年的一些研究将疾病的表型和基因型标志物放入 ROC 曲线模型中评估其对模型预测的准确性^[29]。在过去, 我们通过在 ROC 曲线模型中添加两个 DNA 修复表型更好的预测 HNSCC 的患病风险, 结果提示加入上述标记物的模型在统计学上显著优于基础模型^[32,33]。在本研究中, 我们通过计算 ROC 曲线下面积, 从两个水平评估 DRC 水平对 HNSCC 患病风险的影响。基础模型仅含有基础变量, DRC 模型包括 DRC 水平加上基础模型中的变量。与基础模型相比, 将 DRC 水平放入模型中可使 AUC 改善更明显。以上结果表明 DRC 水平的降低可能在 HNSCC 患病风险升高中起到重要作用。

本实验的方法仅需要抽取人群少量的外周血, 并且外周血淋巴细胞较容易分离, 本研究易于后期应用于人群的 HNSCC 的筛检。此外, 本研究也存在一些局限的问题。首先, 本研究作为初步研究, 样本量较小, 虽然结果有一定意义, 仍后续需更大样本实验验证。其次, DRC 水平对 HNSCC 发病机制的影响仍需在未来的实验中进一步证实。总之, 本实验成功在北方汉族人群中初步验证 DRC 水平的降低与 HNSCC 患病风险的增加相关。此外, ROC 曲线结果提示将 DRC 水平放入模型中可以较好的筛检 HNSCC。

参考文献 (References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 7-30
- [2] Jou A, Hess J. Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer[J]. Oncology research and treatment 40 (6): 328-332
- [3] Udager AM and McHugh JB. Human Papillomavirus-Associated Neoplasms of the Head and Neck[J]. Surg Pathol Clin, 2017, 10: 35-55
- [4] Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, et al. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study [J]. Journal of oral and maxillofacial surgery. 2017, 75 (12): 2562-2572
- [5] Cao S, Wei D, Li X, et al. Novel circular RNA expression profiles reflect progression of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 11, 8(28): 45367-45379
- [6] Liskamp CP, Janssens GO, Bussink J, et al. Adverse effect of smoking on prognosis in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2016, 38(12): 1780-1787
- [7] Chen L, Zhang S, Wu J, et al. circRNA_100290 plays a role in oral cancer by functioning as a sponge of the miR-29 family[J]. Oncogene, 2017, 36: 4551-4561
- [8] Jemal, A, Siegel RL. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59: 225-249
- [9] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer

- J Clin, 2019, 69: 7-34
- [10] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 65: 115-132
- [11] Sancar A. Mechanisms of DNA Repair by Photolyase and Excision Nuclease (Nobel Lecture) [J]. Angewandte Chemie, 2016, 55 (30): 8502-8527
- [12] Genois MM, Paquet ER, Laffitte MC, et al. DNA repair pathways in trypanosomatids: from DNA repair to drug resistance [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2014, 78: 40-73
- [13] Turgeon MO, Perry NJS, Poulogiannis G. DNA Damage, Repair, and Cancer Metabolism [J]. Frontiers in oncology, 2018, 8:15
- [14] Spivak G. Nucleotide excision repair in humans [J]. DNA repair, 2015, 36: 13-18
- [15] Wang LE, Hu Z, Sturgis EM, et al. Reduced DNA repair capacity for removing tobacco carcinogen-induced DNA adducts contributes to risk of head and neck cancer but not tumor characteristics [J]. Clinical cancer research. 2010, 16 (2): 764-774
- [16] Fung N, Faraji F, Kang H, et al. The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma [J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(3): 449-461
- [17] Ducatman BS. The Role of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma [J]. Archives of pathology & laboratory medicine. 2018, 142 (6):715-718
- [18] Jacobi C, Rauch J, Hagemann J, et al. Prognostic value of the lymph node ratio in oropharyngeal carcinoma stratified for HPV-status [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(2): 515-524
- [19] Liu Z, Liu H, Gao F, et al. Reduced DNA double-strand break repair capacity and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck A case-control study [J]. DNA Repair, 2016, 40: 18-26
- [20] 张永侠, 张彬, 高黎, 等. 口咽鳞状细胞癌 318 例临床分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科学杂志, 2013, 48(5): 398-404
- [21] 黄辉, 张彬, 唐平章, 等. 口咽部鳞状细胞癌人乳头状瘤病毒感染预后初步分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科学杂志, 2012, 47(3): 207-211
- [22] Shah A, Malik A, Garg A, et al. Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature [J]. Postgraduate medical journal, 2017, 93(1105): 704-709
- [23] Kawakita D, Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer [J]. Cancer metastasis reviews, 2017, 36(3): 425-434
- [24] Dylawerska A, Barczak W, Wegner A, et al. Association of DNA repair genes polymorphisms and mutations with increased risk of head and neck cancer: a review [J]. Medical oncology, 2017, 34(12): 197
- [25] Wang HM, Cheng NM, Lee LY, et al. Heterogeneity of (18)F-FDG PET combined with expression of EGFR may improve the prognostic stratification of advanced oropharyngeal carcinoma [J]. Int J Cancer, 2016, 138(3): 731-738
- [26] Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer [J]. Nature reviews Cancer, 2018, 18 (5): 269-282
- [27] Hijazi H, Salih MA, Hamad MH, et al. Pellagra-like condition is xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex and niacin confers clinical benefit [J]. Clinical genetics, 2015, 87(1): 56-61
- [28] Xuan L, Liu G, Huo X, et al. Hsa_circ_0001649: Circular RNA: a novel biomarker for progressive laryngeal cancer [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2): 932-939
- [29] Liu ZS, Liu HL, Wei QY, et al. Apoptotic capacity and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Euro J Cancer, 2017, 72: 166-176
- [30] Low, G.M, Thylur D, Yamamoto N, et al. Erratum to "The effect of human papillomavirus on DNA repair in head and neck squamous cell carcinoma" [J]. Oral Oncol, 2016, 61: 27-30
- [31] Stadler, M.E., Patel M, Couch M, et al. Erratum to "The effect of human papillomavirus on DNA repair in head and neck squamous cell carcinoma" [J]. Molecular Carcinogenesis [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2008, 22: 1099-1124
- [32] Han P, Gao FQ, Wei QY, et al. Reduced mRNA expression of nucleotide excision repair genes in lymphocytes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Carcinogenesis, 2017, 38: 504-510
- [33] Han P, Liu HL, Wei QY, et al. Associations between Expression Levels of Nucleotide Excision Repair Proteins in Lymphoblastoid Cells and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [J]. Molecular Carcinogenesis [J]. Molecular Carcinogenesis, 2018, 57: 784-793