

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.020

西北地区汉族人核苷酸剪切修复蛋白的表达 与头颈鳞癌发病风险的相关性研究*

韩 鹏¹ 王延辉² 王 莹¹ 张 婷¹ 牛晓蓉¹ 陈阳静¹ 王林古¹ 张少强^{1Δ}

(1 西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科 陕西 西安 710004;

2 西安市第三医院耳鼻咽喉头颈外科 陕西 西安 710003)

摘要 目的:初步探讨西北地区汉族人核苷酸剪切修复蛋白表达水平与头颈鳞癌发病风险的相关性,从翻译水平为头颈鳞癌提供新的筛检标志物。**方法:**收集 118 例头颈鳞癌患者和 88 例健康对照,均为西北地区汉族人。通过反向蛋白芯片实验检测研究对象外周血淋巴细胞中的 5 个核心核苷酸剪切修复蛋白的相对表达水平,采用卡方检验分析两组间一般特征的差异,并计算蛋白间相对表达水平间的差异,logistic 回归计算 OR 值及 95% CI,最后通过绘制接受者操作特性曲线评价模型的诊断价值。**结果:**病例组 XPB (Xeroderma pigmentosum, complementation group B) 的表达水平显著低于对照组($P=0.013$)。Logistic 回归分析结果显示 XPB 高表达者相比,其低表达者头颈鳞癌患病风险的 OR 为 1.74(95%CI, 0.99-3.06)。此外,XPB 的蛋白表达水平降低与 SCCHN 风险增加之间存在剂量反应关系($P_{\text{trend}}=0.042$)。最后,我们通过接受者操作特性曲线计算曲线下面积,评估 XPB 表达水平的效应对于头颈鳞癌易感性筛检能力。包含 XPB 表达水平的效应模型中曲线下面积显著改善($P=0.048$)。**结论:**在西北地区汉族人中 XPB 的相对表达水平的降低与头颈鳞癌患病风险的增加相关。XPB 表达水平的降低可能在既往吸烟者的头颈鳞癌患病风险中发挥更重要的作用。

关键词:头颈部鳞状细胞癌;核苷酸剪切修复蛋白;DNA 修复

中图分类号:R-33;R739.91 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3494-05

A Study on the Associations between the Expression Levels of Core Nucleotide Excision Repair Proteins in Lymphocytes and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Northwest Chinese Population*

HAN Peng¹, WANG Yan-hui², WANG Xuan¹, ZHANG Ting¹,NIU Xiao-rong¹, CHEN Yang-jing¹, WANG Lin-gu¹, ZHANG Shao-qiang^{1Δ}

(1 Department of Otorhinolaryngology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine,

Xi'an, Shaanxi, 710004, China; 2 Department of Otorhinolaryngology, Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China)

ABSTRACT Objective: To explore the association between expression levels of Nucleotide excision repair (NER) proteins and risk of the squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN) in northwest Chinese population. **Methods:** The 118 SCCHN patients and 88 cancer-free controls were recruited from northwest part of China. The expression levels of five core NER proteins were tested by reverse-phase protein lysate microarrays assay. The Chi-square test was used to evaluate differences in demographic variables between cases and controls. Then, we compared differences in the protein expression levels. The associations of NER proteins expression levels with SCCHN risk were analyzed by computing ORs and CIs from logistic regression model. To assess the improvement of SCCHN risk models, we compared the ROC curve among two risk models. **Results:** Compared with the controls, patients had lower expression levels of Xeroderma pigmentosum complementation group B (XPB) ($P=0.013$). After dividing the subjects by controls' median expression levels, we found an association between an increased risk of SCCHN and low XPB expression levels [OR and 95% CI: 1.74 and 0.99-3.06, compared with the lower expression level; $P_{\text{trend}}=0.042$]. When we assessed prediction models integrating demographic variables and protein expression levels on SCCHN risk, the sensitivity of the expanded model was significantly improved with the model including XPB expression level ($P=0.048$). **Conclusion:** Reduced XPB expression levels were associated with an increased risk of SCCHN in northwest Chinese population.

Key words: Squamous cell carcinoma of head and neck; Nucleotide excision repair proteins; DNA repair

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

Article ID: 1673-6273(2019)18-3494-05

* 基金项目:西安交通大学第一附属医院青年创新基金(2017QN-11);中央高校基本科研业务费资助(xjj2018094);

国家自然科学基金青年科学基金项目(81833770)

作者简介: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

Δ 通讯作者:张少强(1966-),博士,教授,研究方向:头颈部肿瘤的基础研究,E-mail: 471650755@qq.com

(收稿日期:2019-04-28 接受日期:2019-05-23)

前言

头颈鳞癌 (Squamous cell carcinoma of head and neck, SCCHN)是世界第六常见的恶性肿瘤^[1-3]。除外部环境因素外, DNA 的稳定性在 SCCHN 的发生发展中起着重要的作用^[4]。当 DNA 修复基因表达发生变化时,相应的 DNA 修复能力也可能发生改变^[7,8]。当其无法修复 DNA 损伤时,可引起细胞的异常增殖与分化,在头颈部很可能诱发 SCCHN^[9-11]。在我国, SCCHN 的发病率呈上升趋势^[12],但有关此病与的 DNA 修复通路相关性的研究相对较少。

核苷酸剪切修复(Nucleotide excision repair, NER)通路基因的研究,虽然国际上对此通路有一定报道, SCCHN 存在一定异质性,欧美国家研究的 SCCHN 大部分由口咽癌组成,口咽癌发病在欧美与 HPV 感染高度相关,而我国的口咽癌仍多由吸烟饮酒引起^[13-16]。此外,由于 mRNA 最终被翻译为蛋白质,从基因的翻译水平(蛋白)寻找肿瘤标志物较既往从转录水平(mRNA)寻找标志物更为可靠^[17]。本研究通过反向蛋白芯片(Reverse-phase protein lysate microarrays assay, RPPA)实验检测 SCCHN 患者外周血中 5 个核心 NER 蛋白(ERCC1、DDB1、XPB、XPF 及 XPG)表达程度,评估 NER 蛋白表达程度与 SCCHN 发病风险的相关性,从而探讨其作为肿瘤生物标志物的可行性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

所有的 206 名研究对象均来自西安交通大学第一附属医院,包括 SCCHN 病例 118 人,健康对照 88 人。研究对象的原籍均在西北五省的汉族人(陕西、甘肃、宁夏、青海及新疆),在取得患者及对照者同意后签署书面的知情同意书,并在抽取其外周血(15 mL)前询问其个人信息、病史等资料,内容包括年龄、性别、吸烟、饮酒等。病例组的选择标准为:病理诊断为头颈鳞癌,57 岁以上,未手术,无其他肿瘤。健康对照组的选择标准为:与病例组年龄及性别相匹配,无任何疾病,近 6 月未输血。当研究对象一生中吸烟少于 100 只的定义为不吸烟者,其余的人均为吸烟者。在吸烟者中,停止吸烟超过 12 个月以上的被定义为既往吸烟者,其余的为目前吸烟者。每周均饮酒且时间超过 1 年的研究对象定义为饮酒者,停止饮酒超过 12 个月以上的为既往饮酒者。其余的为不饮酒者。

1.2 主要试剂及设备

DDB1 蛋白抗体 (Invitrogen Carlsbad), ERCC1 蛋白抗体 (Santa Cruz Biotechnology), XPB 蛋白抗体 (Santa Cruz Biotechnology), XPF 蛋白抗体 (Santa Cruz Biotechnology), XPG 蛋白抗体 (Santa Cruz Biotechnology), Aushon2470 点样仪 (Aushon BioSystems)。

1.3 主要实验方法及步骤

1.3.1 细胞培养和蛋白质制备 我们通过 Ficoll 梯度离心法从全外周血中分离出 T 淋巴细胞,并通过台盼蓝实验检测细胞活力。从细胞中提取的细胞蛋白,用 PBS(pH7.5)以 1:1 顺序连续稀释,以达到最终的总蛋白浓度至约 1.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。检测所需的最低总蛋白浓度为 0.75 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。提取的蛋白质被具有 β -巯基乙

醇的 4 $\times$ 1%SDS 变性,并调节至最终浓度为约 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。此后,将细胞蛋白质在稀释裂解缓冲液中逐级稀释。RPPA 实验最少需要 40 μL 的蛋白质裂解物。

1.3.2 反相蛋白芯片实验 通过 Aushon 2470 点样仪将连续稀释的裂解物置于涂有硝化纤维素的载玻片上。将含有待检测抗原(NER 蛋白)的每个样品分别放置三份,因为另外的两份可用于检测从混合细胞裂解物或稀释缓冲液制备的阳性和阴性对照各一份。每个载玻片用经验证的一抗和生物素偶联的二抗进行检测。我们使用小鼠抗人单克隆抗体,或小鼠抗山羊抗体、或小鼠抗兔多克隆抗体检测 DDB1、ERCC1、XPB、XPF 及 XPG。将检测芯片与每个抗体在室温下孵育 1h。二抗用生物素标记后,加入载玻片中,然后将其在室温下温育 30 min。

Dako Cytomation-Catalyzed 系统扩增信号。然后我们用链霉亲和素孵育载玻片 30 min,并通过 DAB 比色反应显现信号。使用 Array-Pro Analyzer 软件对芯片上的信号进行扫描和分析,以确定光点强度,随后将其通过 logistic 模型的 R 包进行处理非参数。拟合曲线(Supercurve Fitting)是由 Y 轴上的信号强度和 X 轴上每个蛋白质的相对 log2 浓度组成。蛋白质浓度通过曲线拟合由每个裂解物的超曲线确定,并通过蛋白浓度的中位值标准化^[17]。

1.4 统计学分析

通过 Chi-square 检验分析病例组和对照组之间一般资料的分布情况。通过正态性检验,选择 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验比较 NER 蛋白的相对表达水平的差异。我们使用对照中的 NER 蛋白的表达水平的中位数 (二分类) 数作为计算优势比(OR)及其 95% 置信区间(CI)的临界值,通过多变量 Logistic 回归模型中计算出 OR 和 CI 值。此外,我们在 Logistic 回归中通过接受者操作特性(Receiver operating characteristic, ROC)曲线评估多变量模型中 NER 蛋白的表达对 SCCHN 发病风险筛选的可靠性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。应用 SAS 9.4 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 两组研究对象的一般特征比较

病例组和对照组的一般特征如表 1 所示。病例组与对照组年龄及性别构成在统计学上无显著性差异($P=0.935$ 和 0.326)。病例组的平均年龄为 66.0 岁(中位数为 64 岁,范围 58-83 岁),对照组平均年龄为 64.7 岁(中位数为 64 岁,范围 58-79 岁)。在所有的研究对象中,71.2%的病例组和 77.3%的对照组为男性,28.8%的病例组和 22.7%的对照组为女性;65.2%的病例组和 55.7%的对照组为吸烟者,70.3%的病例组和 61.4%的对照组为饮酒者;34.8%的病例组和 44.3%的对照组为从不吸烟者,29.7%的病例组和 38.6%的对照组为从不饮酒者。

2.2 病例组与对照组间 NER 蛋白表达水平的差异

如表 2 所示,病例组中 DDB1、XPB 及 XPG 的相对表达水平的均值比对照组低。通过 Shapiro-Wilk 检验,在 5 个 NER 蛋白的相对表达水平均不符合正态分布 ($P < 0.05$),因此选用 Wilcoxon 秩和检验比较两组间蛋白的表达差异。结果示病例组 XPB 的相对表达水平低于对照组 ($Z=2.47$, $P=0.013$),两组 ERCC1、DDB1、XPF 和 XPG 的相对表达水平差值在统

计学上均不显著 ($Z=0.55$ 、 0.85 、 -0.39 和 1.40 , $P=0.578$ 、 0.394 、 0.699 和 0.161)。

表 1 病例组和对照组一般特征的比较

Table 1 Distributions of demographic variables between cases and controls

Variable	Case (n = 118)	Control (n = 88)	<i>P</i> *
Age			
Median (range)	64 (58-83)	64 (58-79)	
≤ 64	61 (51.7)	46 (52.3)	0.935
> 64	57 (48.3)	42 (47.7)	
Sex			0.326
Male	84 (71.2)	68 (77.3)	
Female	34 (28.8)	20 (22.7)	
Smoking			0.065
Never	41 (34.8)	39 (44.3)	
Former	49 (41.5)	39 (44.3)	
Current	28 (23.7)	10 (11.4)	
Drinking			0.365
Never	35 (29.7)	34 (38.6)	
Former	37 (31.3)	22 (25.0)	
Current	46 (39.0)	32 (36.4)	

SCCHN = 头颈鳞癌。

注:* 通过 Chi-square 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 distributions comparison of the demographic variables between cases and controls.

表 2 病例组和对照组 NER 蛋白表达水平的比较

Table 2 Comparison of expression levels of NER proteins between the cases and controls

Protein	Mean ± SD		Median		<i>Z</i> *	<i>P</i> **
	Case	Control	Case	Control		
ERCC1	0.038 ± 0.005	0.038 ± 0.005	0.038	0.038	0.55	0.578
DDB1	0.013 ± 0.006	0.015 ± 0.016	0.011	0.011	0.85	0.394
XPB	0.705 ± 0.096	0.731 ± 0.077	0.717	0.741	2.47	0.013
XPF	0.203 ± 0.023	0.202 ± 0.022	0.204	0.204	-0.39	0.699
XPG	0.388 ± 0.048	0.398 ± 0.040	0.394	0.399	1.40	0.161

SD = 标准差; SCCHN = 头颈鳞癌; NER = 核苷酸剪切修复; *Wilcoxon 秩和检验 *Z* 值, *Z* value in Wilcoxon rank-sum tests; **Wilcoxon 秩和检验 *P* 值, *P* value in Wilcoxon rank-sum tests.

2.3 NER 蛋白的表达水平和头颈鳞癌发病风险的相关性

如表 3 所示, 我们根据对照组 NER 蛋白表达水平的中位数将其相对表达量二分类。在 logistic 回归分析中, XPB 的较低表达水平与较高表达水平相比, 患 SCCHN 风险的 OR 值为 1.74 (95%CI, 0.99-3.06)。当矫正年龄, 性别, 吸烟状况和饮酒状况因素后, 将 NER 蛋白的表达水平作为连续变量的放入 logistic 回归模型中时, XPB 的相对表达水平的降低与 SCCHN 风险增加之间存在剂量 - 反应关系 ($P_{\text{trend}} = 0.042$)。而 ERCC1、DDB1、XPF 及 XPG 相对表达量与 SCCHN 发病风险之间的相关性无统计学意义 ($P = 0.283, 0.251, 0.766$ 及 0.094)。

2.4 NER 蛋白模型对 SCCHN 发病风险预测可靠性的检验

(ROC 曲线)

我们通过 ROC 曲线计算曲线下面积, 从两个水平上对 NER 蛋白模型(XPB)对 SCCHN 发病风险评估的可靠性进行评估。基础模型仅包括年龄、性别、吸烟状态及饮酒状态; NER 蛋白模型包括 XPB 相对表达水平, 再加上基础模型中的年龄、性别、吸烟状态及饮酒状态变量。结果如图 1 所示, 与基础模型相比(0.6032), 包括 XPB 表达水平的模型可使曲线下面积显著改善(0.377, $P=0.046$), 提示包含 XPB 表达水平的模型用于评估 SCCHN 发病风险的诊断准确性较高。

3 讨论

表 3 NER 蛋白表达水平和头颈鳞癌发病风险的相关性

Table 3 Association between the expression levels of NER proteins and SCCHN risk

Proteins	Median Levels***	Case No. (%)	Control No. (%)	OR* (95% CI)	P**
ERCC1	≤ 0.038	56 (47.5)	44 (50.0)	1.00 (Ref)	0.283
	> 0.038	62 (52.5)	44 (50.0)	0.94 (0.53-1.67)	
DDB1	≤ 0.011	65 (55.1)	44 (50.0)	1.00 (Ref)	0.251
	> 0.011	53 (44.9)	44 (50.0)	1.23 (0.71-2.13)	
XPB	≤ 0.741	75 (63.6)	44 (50.0)	1.00 (Ref)	0.042
	> 0.741	43 (36.4)	44 (50.0)	1.74 (0.99-3.06)	
XPF	≤ 0.204	56 (47.5)	44 (50.0)	1.00 (Ref)	0.766
	> 0.204	62 (52.5)	44 (50.0)	1.27 (0.73-2.21)	
XPG	≤ 0.399	66 (55.9)	44 (50.0)	1.00 (Ref)	0.094
	> 0.399	52 (44.1)	44 (50.0)	1.70 (0.97-3.00)	

NER = 核苷酸剪切修复; SCCHN = 头颈鳞癌; OR = 优势比; CI = 可信区间

** 蛋白表达水平作为连续变量放在趋势检测中的 *P* 值

***P* value in trend test by continuous protein expression levels

*** 根据对照组中位数, 将表达水平二分类

***Expression levels by median based on the median values of control subjects.

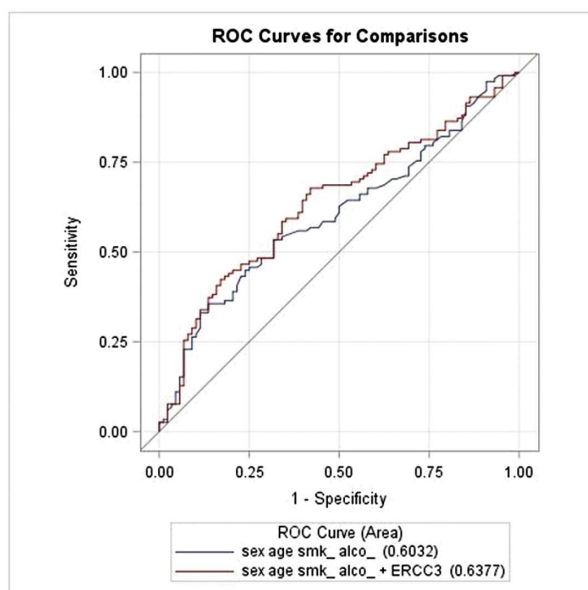


图 1 ROC 曲线

Fig. 1 ROC Curve

注: 与基础模型(0.6032)相比, 包括 XPB 相对表达水平的模型使曲线下面积改善在统计学上显著(0.6377, *P* 值为 0.046)。

Note: The AUC was significantly improved included the effect of XPB expression level (0.6377, *P* = 0.046, compared with the model that did not (0.6032).

NER 通路是目前研究的最为透彻的 DNA 修复通路之一, 而 5 个核心 NER 蛋白 (ERCC1、DDB1、XPB、XPF 和 XPG) 在 NER 通路中发挥着决定性的作用。NER 通路的基本过程包括: DNA 损伤的识别(*DDB1* 参与), 双螺旋的解链(*XPB/ERCC3* 参与), 剪切(*XPF/ERCC4* 及 *XPG/ERCC5* 参与)及修复后的 DNA 合成与连接^[18-25]。在既往的研究中, 欧美的研究小组通过 RPPA 实验测量了非西班牙白人 8 个 NER 蛋白的相对表达水平与

SCCHN 的患病风险之间的关系, 结果提示 SCCHN 病例组的 *ERCC3* 的表达水平在统计学上显著低于对照组的水平, 而这些蛋白的低表达可使得 SCCHN 的患病风险上升相关^[17]。

本研究结果显示 NER 蛋白表达水平与 SCCHN 患病风险增加有关。本实验的结果进一步表明, *XPB* 的相对蛋白表达水平降低与 SCCHN 风险增加有关。此外, ROC 曲线表明 *XPB* 相对表达水平的进一步提高了模型风险预测的效果。虽然样本量有限, 但本研究在基因的翻译水平初步证实我国西北地区汉族人群中 *XPB* 的相对表达水平的改变也与 SCCHN 患病有关。

XPB, 又称 *ERCC3*, 是转录因子 *IIH* 的亚基, 其作为 DNA 依赖性 ATP 酶解旋酶, 主动参与 NER 的修复过程^[26-29]。在本研究的结果, 即与 *XPB* 表达水平的降低与 SCCHN 风险增加存在相关性, 与既往欧美人群中的研究结果一致, 这表明 *XPB* 基因在翻译水平在非西班牙裔白人及部分亚洲人群中均可作为预测 SCCHN 患病风险的生物标志物。然而, 既往转录水平的研究还提示, *DDB1* 的 mRNA 的低表达与 SCCHN 的患病风险上升相关, 而本研究中并未发现 *DDB1* 在翻译水平的低表达与 SCCHN 发病有关^[30]。由于 mRNA 最终被翻译为蛋白质, 所以可能会有研究者认为同一基因的 mRNA 水平与蛋白质水平之间存在相关性。然而, NER 基因 mRNA 的表达水平和 SCCHN 风险之间的关联可能存在一定的偏倚, 因为转录水平和翻译水平可能并不明显相关^[31]。总的来说, 翻译水平对 NER 修复过程的影响比转录水平更为直接。

本研究的主要目标是探索用于预测 SCCHN 患病风险的 DNA 修复的最佳生物标志物。RPPA 测定是一种快速、经济并且有效的测量 DNA 修复能力的方法^[1-3]。首先, 与 RT-PCR 实验相比, RPPA 测定更灵敏和可靠, 因为通过 RT-PCR 测量的 mRNA 表达水平可能在细胞的不同阶段波动, 导致重复测量的结果不一致。其次, 虽然, NER 蛋白质研究中的结果与虽然 mRNA 研究结果有一定差别, 但蛋白质水平可能更直接地参与

NER 修复过程。此外,本研究在以下几方面存在不足。首先,就像我们以前以医院为基础的研究一样,对照组可能无法代表一般人群,未来的研究需要更大的样本量,并从社区人群中选取对照组。其次,未来需要进一步的分子机制研究验证 NER 蛋白在 SCCHN 病因中的作用。

总之,本实验成功在西北地区汉族人群中初步验证 NER 蛋白 XPB 相对表达水平的降低与 SCCHN 患病风险的增加相关。此外,将 XPB 相对表达水平放入模型中可以较好的预测 SCCHN 的发病风险。

参考文献(References)

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(5): 7-30
- [3] Shield KD, Ferlay J, Jemal A, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 51-64
- [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]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 12(12): 2562-2572
- [5] Brandstorp-Boesen J, Sorum Falk R, Boysen M, et al. Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): 179371
- [6] Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(2): 22-33
- [7] Sancar A. Mechanisms of DNA Repair by Photolyase and Excision Nuclease (Nobel Lecture)[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(2): 8502-8527
- [8] Marc T, Nicholas P, George P, et al. DNA Damage, Repair, and Cancer Metabolism[J]. *Front Oncol*, 2018, 8(2): 15
- [9] Fernández-Mateos J, Seijas-Tamayo R, Ocana A, et al. Genetic Susceptibility in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Spanish Population[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4): 445-446
- [10] Ahmad P, Sana J, Slavik M, et al. MicroRNAs Involvement in Radioresistance of Head and Neck Cancer [J]. *Dis Markers*, 2017, 8(3): 2845-2846
- [11] Carta CFL, Oliveira Alves MG, de Barros PP, et al. Screening methylation of DNA repair genes in the oral mucosa of chronic smokers[J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 92(4): 83-87
- [12] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 65(2): 115-132
- [13] 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
- [14] Prigge ES, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, et al. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations[J]. *Mutat Res*, 2017, 772(2): 51-66
- [15] Udager AM, McHugh JB. Human Papillomavirus-Associated Neoplasms of the Head and Neck [J]. *Surg Pathol Clin*, 2017, 10(2): 35-55
- [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] Han P, Liu H, Shi Q, 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*, 2018, 57(2): 784-793
- [18] Liakos A, Lavigne MD, Foustieri M, et al. Nucleotide Excision Repair: From Neurodegeneration to Cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1007(2): 17-39
- [19] Cambindo Botto AE, Muñoz JC, Muñoz MJ, et al. Coupling between nucleotide excision repair and gene expression [J]. *RNA Biol*, 2018, 15(7): 845-848
- [20] Hu J, Selby CP, Adar S, et al. Molecular mechanisms and genomic maps of DNA excision repair in *Escherichia coli* and humans [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(38): 15588-15597
- [21] Lindsey-Boltz LA. Bringing It All Together: Coupling Excision Repair to the DNA Damage Checkpoint [J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(1): 238-244
- [22] Sekelsky J. DNA Repair in *Drosophila*: Mutagens, Models, and Missing Genes[J]. *Genetics*, 2017, 205(2): 471-490
- [23] Wang W, Xu J, Chong J, et al. Structural basis of DNA lesion recognition for eukaryotic transcription-coupled nucleotide excision repair[J]. *DNA Repair(Amst)*, 2018, 71(2): 43-55
- [24] Stadler J, Richly H. Regulation of DNA Repair Mechanisms: How the Chromatin Environment Regulates the DNA Damage Response [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 5: 18
- [25] Liu K, Jiang Y. Polymorphisms in DNA Repair Gene and Susceptibility to Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 33 Studies with 15 SNPs in 9 Genes[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(2): 263-274
- [26] Khelifi R, Olmedo P, Gil F, et al. Gene-environment interactions between ERCC2, ERCC3, XRCC1 and cadmium exposure in nasal polyposis disease[J]. *J Appl Genet*, 2017, 58(2): 221-229
- [27] Xie X, Huang N, Zhang Y, et al. MiR-192-5p reverses cisplatin resistance by targeting ERCC3 and ERCC4 in SGC7901/DDP cells [J]. *J Cancer*, 2019, 10(4): 1039-1051
- [28] Hu Z, Xu L, Shao M, et al. Polymorphisms in the two helicases ERCC2/XPD and ERCC3/XPB of the transcription factor IIH complex and risk of lung cancer: a case-control analysis in a Chinese population[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2): 1336-1340
- [29] Sugimura T, Kumimoto H, Tohnai I, et al. Gene-environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms [J]. *J Oral Pathol Med*, 2006, 35(2): 11-18
- [30] 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(2): 504-510
- [31] Sugimura T, Kumimoto H, Tohnai I, et al. Gene-environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms [J]. *J Oral Pathol Med*, 2006, 35(2): 11-18