

【临床研究】

作者简介: 訾滢洁(1988-),女,河南许昌人,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤的放射治疗。

and NEIL2 proteins is expected to improve the sensitivity of NPC to radiotherapy.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; glycoprotein 96; Raf-1; Nei endonuclease Ⅷ-like 2; radiotherapy; sensitivity

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是指发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,其发病率居耳鼻咽喉恶性肿瘤之首^[1]。由于NPC对放射治疗敏感,放射治疗已成为其首选根治性治疗手段。近年来,随着化学治疗、靶向治疗等综合治疗模式的应用,NPC整体疗效取得了较大提高,患者5 a总生存率高达80%,但仍有部分患者因放射治疗抵抗而存在肿瘤残余或复发风险^[2]。因此,寻找与NPC放射治疗敏感性有关的生物标志物,对于NPC患者个体化治疗方案的制定尤为重要^[3]。糖蛋白96(glycoprotein 96, gp96)为热休克蛋白家族成员之一,主要参与细胞分化、信号传导及膜结合寡聚蛋白质的修饰和转运过程。Raf-1基因是调控肿瘤细胞增殖、凋亡过程的功能基因之一。Nei内切核酸酶Ⅷ样蛋白2(Nei endonuclease Ⅷ-like 2, NEIL2)为一种DNA糖基酶,主要参与基质切除修复过程。目前,关于gp96、Raf-1和NEIL2与NPC放射治疗敏感性的报道较少。基于此,本研究旨在探讨gp96、Raf-1及NEIL2在NPC组织中表达及其与放射治疗敏感性的关系,为NPC患者个体化治疗方案的制定及疗效评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年12月至2019年12月河南科技大学附属许昌市中心医院收治的125例疑似NPC患者为研究对象,其中,根据病理组织学检查结果确诊为NPC 65例,鼻咽炎60例(对照组)。65例NPC患者确诊后均行放射治疗,放射治疗后根据治疗效果将患者分为放射治疗敏感(鼻内镜检查显示鼻咽部无新生物隆起或黏膜光滑无糜烂,磁共振成像显示鼻咽部无明显软组织隆起、增厚)组($n=48$)和放射治疗抵抗(鼻内镜检查显示鼻咽部新生物病理活检发现癌细胞且鼻咽黏膜粗糙,磁共振成像显示鼻咽部软组织明显增厚)组($n=17$)。病例纳入标准:(1)经鼻咽喉镜、CT、磁共振成像及组织病理学检查确诊为NPC或鼻咽炎;(2)NPC患者均为初次确诊;(3)NPC患者均接受全程放射治疗;(4)NPC患者放射治疗的疗效可评估;(5)临床资料完整。病例排除标准:(1)合并鼻咽部结核、增生性病变;(2)合并其他恶性肿瘤、急性感染性疾病、自身免疫性疾病者;(3)NPC患者有放射治疗禁忌证;(4)NPC患者肿瘤已广泛远处转移;(5)合并心、肝、肾等重要脏器严重功能障碍;(6)NPC患者

中途转院无法获知放射治疗效果。放射治疗敏感组:男28例,女20例;年龄35~75(55.59 ± 13.61)岁;体质量指数(body mass index, BMI)为18.8~24.2 (21.63 ± 2.65) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;肿瘤临床分期:I期2例,II期14例,III期25例,IV期7例;世界卫生组织肿瘤病理分型:I型2例,II型17例,III型29例;肿瘤分化程度:低分化22例,中分化16例,高分化10例。放射治疗抵抗组:男10例,女7例;年龄38~75 (55.68 ± 13.68)岁;BMI为18.6~24.7 (21.69 ± 2.68) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;肿瘤临床分期:I期1例,II期5例,III期8例,IV期3例;世界卫生组织肿瘤病理分型:I型1例,II型6例,III型10例;肿瘤分化程度:低分化8例,中分化6例,高分化3例。对照组60例;男35例,女25例;年龄36~75(55.68 ± 13.70)岁;BMI为18.2~24.5 (21.71 ± 2.73) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。放射治疗敏感组与放射治疗抵抗组患者的肿瘤临床分期、肿瘤病理分型、组织分化程度比较差异无统计学意义($P>0.05$),3组患者的性别、年龄、BMI比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 放射治疗方法 NPC患者均接受调强适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT),治疗前行增强CT扫描,将获得的扫描图像输入至三维放射治疗计划系统中,逐层勾画出肿瘤轮廓,再行三维重建。IMRT方案:使用5~7个共视野静态强调,具体剂量为:(1)计划肿瘤靶区(planning gross tumor volume, PGTV):每次2.2 Gy,每日1次,每周5次,共治疗30次。(2)计划临床靶区(planning clinical target volume, PCTV)1:每次2.1 Gy,每日1次,每周5次,共治疗30次;PCTV2:每次2.0 Gy,每日1次,每周5次,共治疗30次。(3)PGTVnd(颈部淋巴结转移):每次2.3 Gy,每日1次,每周5次,共治疗30次。

1.3 免疫组织化学法检测NPC组织和鼻咽炎患者鼻咽部黏膜组织中gp96、Raf-1及NEIL2蛋白表达

(1)采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶法检测gp96、NEIL2蛋白的表达(试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司):取组织石蜡包块,常规切片(厚约4 μm)、二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水; H_2O_2 溶液孵育10 min,以灭活内源性过氧化物酶行抗原修复,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)冲洗3次,每次5 min;滴加羊血清,

37 ℃ 封闭 10 min;滴加一抗(兔抗人 gp96 多克隆抗体购自美国 Bioworld 公司,兔抗人 NEIL2 多克隆抗体购自艾博抗上海贸易有限公司,抗体滴度为 1 : 500),4 ℃ 冰箱孵育过夜(以 PBS 代替一抗为阴性对照);PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;滴加辣根过氧化物酶标记的二抗,37 ℃ 孵育 30 min;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;滴加链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶,37 ℃ 孵育 30 min;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;二氨基联苯胺显色,苏木精复染;常规脱水、透明、封片,光学显微镜下观察。(2)采用免疫组织化学 EnVision 法检测 Raf-1 蛋白的表达(试剂盒购自丹麦 DAKO 公司):取组织石蜡包块,常规切片(厚约 3 μm)、二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水、高压修复抗原;H₂O₂ 溶液阻断灭活内源性过氧化物酶,蒸馏水漂洗;滴加非免疫动物血清封闭,滴加 PBS 稀释兔抗人一抗(兔抗人 Raf-1 多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司,抗体滴度为 1 : 500),PBS 冲洗 3 次,每次 2 min;滴加 EnVision 复合物孵育 20 min,PBS 冲洗 3 次,每次 2 min;二氨基联苯胺显色,苏木精复染;常规脱水、透明、封片,光学显微镜下观察。设置 PBS 代替一抗为阴性对照。

结果判读:由 2 位病理医师以双盲法单独阅片,于高倍显微镜(×400)下随机选取每张切片中 10 个染色良好视野,以阳性细胞占比及染色强度综合评定表达情况。(1)gp96 蛋白表达:以细胞质、细胞膜出现淡黄色、黄色、棕褐色颗粒为阳性表达。按阳性细胞占比计分:<5% 计 0 分,5% ~ 25% 计 1 分,>25% ~ 50% 计 2 分,>50% 计 3 分。按染色强度计分:无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。取阳性细胞占比得分 + 染色强度得分为最终得分,0 ~ 1 分为阴性,≥2 分为阳性;0 ~ 3 分定义为低表达,4 ~ 6 分定义为高表达。(2)Raf-1:

表 1 NPC 组织及鼻咽炎患者鼻咽黏膜组织中 gp96、Raf-1 和 NEIL2 蛋白的表达

Tab.1 Expressions of gp96,Raf-1 and NEIL2 proteins in NPC tissues and nasopharyngeal mucosa tissues of patients with nasopharyngitis

组别	n	gp96		Raf-1		NEIL2	
		低表达/例(%)	高表达/例(%)	低表达/例(%)	高表达/例(%)	低表达/例(%)	高表达/例(%)
对照组	60	48(80.00)	12(20.00)	60(100.00)	0(0.00)	55(91.67)	5(8.33)
放射治疗敏感组	48	26(54.17) ^a	22(45.83) ^a	42(87.50) ^a	6(12.50) ^a	35(72.92) ^a	13(27.08) ^a
放射治疗抵抗组	17	3(17.65) ^{ab}	14(82.35) ^{ab}	4(23.53) ^{ab}	13(76.47) ^{ab}	5(29.41) ^{ab}	12(70.59) ^{ab}
χ ²		23.593		48.170		29.706	
P		<0.05		<0.05		<0.05	

注:与对照组比较^aP<0.05;与放射治疗敏感组比较^bP<0.05。

2.2 gp96、Raf-1 及 NEIL2 蛋白表达与 NPC 患者放射治疗敏感性的关系 Kendall 相关分析结果显示,gp96、Raf-1 及 NEIL2 蛋白表达与 NPC 患者的放射治疗敏感性均呈显著负相关($r = -0.323$ 、 -0.618 、 -0.396 , $P < 0.01$)。

以细胞质中出现淡黄色、黄色、棕褐色颗粒为阳性表达。按阳性细胞占比计分:<5% 计 0 分,5% ~ 10% 计 1 分,>10% ~ 50% 计 2 分,>50% ~ 75% 计 3 分,>75% ~ 100% 计 4 分。按染色强度计分:无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。以阳性细胞占比得分与染色强度得分的乘积作为最终得分,0 ~ 1 分为阴性,≥2 分为阳性;2 ~ 4 分定义为低表达,5 ~ 12 分定义为高表达。(3)NEIL2 的表达:以细胞核中出现淡黄色、黄色、棕黄色、棕褐色颗粒为阳性表达。按阳性细胞占比计分:<10% 计 0 分,10% ~ 25% 计 1 分,>25% ~ 50% 计 2 分,>50% 计 3 分;染色强度:无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,黄色计 2 分,棕黄色计 3 分,棕褐色计 4 分。取阳性细胞占比得分与染色强度得的乘积为最终得分,0 ~ 2 分为阴性,≥3 分为阳性;0 ~ 6 分定义为低表达,7 ~ 12 分定义为高表达。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分率表示,3 组间比较采用交叉表χ²检验,2 组间比较采用连续校正χ²检验;采用 Kendall 相关分析鼻咽癌组织中 gp96、Raf-1 和 NEIL2 蛋白表达与 NPC 患者放射治疗敏感性的关系; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NPC 组织及鼻咽炎患者鼻咽黏膜组织中 gp96、Raf-1 和 NEIL2 蛋白的表达 结果见表 1。放射治疗敏感组和放射治疗抵抗组患者 NPC 组织中 gp96、Raf-1、NEIL2 蛋白表达显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);放射治疗抵抗组患者 NPC 组织中 gp96、Raf-1、NEIL2 蛋白表达显著高于放射治疗敏感组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

NPC 为头颈部常见肿瘤之一,因其组织病理学特征及解剖结构特殊,目前主要以放射治疗为主。流行病学调查显示,40% ~ 50% 的 NPC 患者的死亡

原因为原发肿瘤未得到完全控制^[4],因此,增强NPC患者肿瘤局部控制对提高NPC患者生存率尤为重要。

目前,NPC的病理分型、临床分期、放射治疗方案等已有标准,但放射治疗的局部控制率存在较大差异,这可能与肿瘤内在放射治疗敏感性差异较大有关^[5]。肿瘤内在放射治疗敏感性受较多因素影响,目前尚缺乏快速、准确评估肿瘤内在放射治疗敏感性的手段。参照放射治疗结束后的一段时间内肿瘤残存及复发情况评估肿瘤内在放射治疗敏感性具有一定的价值,但提示作用有限,且易受肿瘤分化程度、临床分期及放射治疗剂量等多种因素的影响^[6-7]。研究表明,从分子水平预测肿瘤内在放射治疗敏感性的价值较高,已成为肿瘤内在放射治疗敏感性的热门研究方向^[8]。

gp96可能参与了肿瘤的发生、进展过程,RADOLOVIC等^[9]研究显示,gp96蛋白在乳腺癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织,且淋巴结转移者患者gp96蛋白表水平显著高于未转移者,提示gp96表达水平与肿瘤转移扩散密切相关,可用于预测肿瘤的预后。ZHANG等^[10]在NPC和头颈部肿瘤放射治疗抵抗亚克隆细胞系研究中,采用网格分析、蛋白质组学及cDNA微阵列等手段,发现gp96与放射治疗敏感性有关,将gp96基因敲除后能提高肿瘤的放射治疗敏感性,此外,gp96蛋白高表达还与肿瘤分期有关,gp96蛋白高表达的NPC患者预后较差。NPC内在放射治疗敏感性主要由负责调控肿瘤细胞增殖、凋亡的基因决定,例如Raf-1基因,而基因功能主要由其表达蛋白质体现。Raf-1原癌基因被证实与前列腺癌、喉癌、肝癌等肿瘤放射治疗抵抗有关,而靶向Raf-1反义技术能一定程度上提高放射治疗敏感性^[11]。Raf-1蛋白为一类由Raf-1基因编码的具有苏丝氨酸、丝氨酸激酶活性蛋白。近年来研究发现,导入或转染Raf-1基因会使肿瘤放射治疗抵抗增强,而直接或间接阻断Raf-1蛋白表达能有效逆转放射治疗抵抗^[12]。此外,临床试验中以Raf-1基因作为目标靶点的靶向基因治疗药物已用于包括NPC在内的多种复发及转移性头颈部恶性肿瘤的治疗,取得了良好的效果^[13]。NEIL2是一种DNA糖基酶,其主要作用为切割被活性氧破坏的DNA双链中的碱基,使DNA链断开,从而激活细胞碱基切除自动修复系统。NEIL2异常表达将导致DNA修复效率降低,从而细胞损伤累积,提示NEIL2可能参与了氧化应激、细胞增殖、凋亡等过程,并与肿瘤的发生、进展有关^[14-15]。BUELGA等^[16]研究发现,NEIL2基因突变导致的DNA糖基

酶功能受损可增加机体患口咽癌、口腔鳞状细胞癌、肺癌等多种恶性肿瘤的概率。

本研究结果显示,NPC患者的gp96、Raf-1、NEIL2蛋白表达显著高于鼻咽炎患者,且放射治疗抵抗患者的gp96蛋白表达显著高于放射治疗敏感患者,提示gp96、Raf-1、NEIL2蛋白在NPC患者中高表达,且可能与放射治疗抵抗有关。另外,Kendall相关分析显示,gp96、Raf-1及NEIL2蛋白表达均与NPC放射治疗敏感性呈显著负相关,即gp96、Raf-1及NEIL2蛋白表达水平越高,NPC的放射治疗敏感性越低,越易出现放射治疗抵抗现象。

综上所述,gp96、Raf-1和NEIL2在NPC组织中高表达,且其表达水平与放射治疗敏感性呈负相关,抑制gp96、Raf-1和NEIL2蛋白的表达有望成为提高NPC放射治疗敏感性的新思路。

参考文献:

[1] 杨琳红,王维峰,朱金玲,等. 抑癌基因 PTEN 单核苷酸多态性与鼻咽癌的相关性[J]. 新乡医学院学报,2018,35(6):478-482.
YANG L H,WANG W F,ZHU J L,*et al.* Correlation between single nucleotide polymorphisms of tumor suppressor gene PTEN and nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Xinxiang Med Univ*,2018,35(6):478-482.

[2] ZHAN Y T,FAN S Q. Multiple mechanisms involving in radioresistance of nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*,2020,11(14):4193-4204.

[3] Tan L L Y,Chua M L K. Discovering biomarkers of radioresistance in a radiosensitive cancer;a clinical paradox in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ann Transl Med*,2020,8(20):1284-1288.

[4] 王雷,张云霄,杨柳,等. 2005—2013 年中国肿瘤登记地区鼻咽癌发病和死亡分析[J]. 实用预防医学,2020,27(2):145-149.
WANG L,ZHANG Y X,YANG L,*et al.* Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma in China's tumor registration areas,2005-2013[J]. *Pract Prev Med*,2020,27(2):145-149.

[5] MA Z C,UMEZAWA R,YAMAMOTO T,*et al.* IMRT improves local control in patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional radiotherapy: propensity score-matched analysis[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2021,51(9):1444-1451.

[6] XUE F,OU D,HU C S,*et al.* Local regression and control of T1-2 nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Cancer Med*,2018,7(12):6010-6019.

[7] 李晓惠,许啸,徐冰清,等. 鼻咽癌新病理分型对鼻咽癌放射敏感性及其预后的影响[J]. 广东医学,2020,41(5):454-458.
LI X H,XU X,XU B Q,*et al.* The radiation sensitivity and prognosis significance of the new pathological typing of nasopharyngeal cancer[J]. *Guangdong Med J*,2020,41(5):454-458.

[8] 冯瑞,柳永蕾,宋现让,等. 分子水平预测肿瘤放射敏感性研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2008,14(8):677-681.
FENG R,LIU Y L,SONG X R,*et al.* Progress in tumor radiosensitivity prediction on molecular level[J]. *J Chin Oncol*,2008,14(8):677-681.

[6]

周黎,项予良,郭昭婷,等. 银杏内酯注射液对比丁苯酞注射液治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的最小成本分析[J]. 中国药房,2020,31(18):2235-2239.
ZHOU L,XIANG Y L, GUO Z T, *et al.* Minimal cost analysis of ginkgolide injection versus butylphthalide injection in the treatment of large atherosclerotic ischemic stroke [J]. *China Pharmacy*, 2020,31(18):2235-2239.

[7]

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会,脑卒中防治系列指导规范编审委员会. 2016 中国血管性认知障碍诊疗指导规范[J]. 心脑血管病防治,2017,17(1):3-6.
NATIONAL HEALTH AND FAMILY PLANNING COMMISSION STROKE PREVENTION AND CONTROL ENGINEERING COMMITTEE, STROKE PREVENTION AND CONTROL SERIES GUIDELINES EDITING AND REVIEW COMMITTEE. 2016 guidelines for diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment in China[J]. *Prev Treatment Cardio Cerebrov Dis*, 2017,17(1):3-6.

[8]

MYRBERG K, HYDÉN L C, SAMUELSSON C. The mini-mental state examination (MMSE) from a language perspective; an analysis of test interaction[J]. *Clin Linguist Phon*, 2020,34(7):652-670.

[9]

RIBEIRO M, DURAND T, ROUSSEL M, *et al.* Sensitivity of the montreal cognitive assessment in screening for cognitive impairment in patients with newly diagnosed high-grade glioma[J]. *J Neurooncol*, 2020,148(2):335-342.

[10]

王军英,段毅,赵平平,等. 丁苯酞氯化钠注射液联合经颅磁刺激对急性脑梗死后血管性认知功能障碍的影响及机制研究[J]. 河北医药,2020,42(22):3459-3461.
WANG J Y, DUAN Y, ZHAO P P, *et al.* Effects and mechanism of butylphthalide sodium chloride injection combined with transcranial magnetic stimulation on vascular cognitive dysfunction after acute cerebral infarction[J]. *Hebei Med J*, 2020,42(22):3459-3461.

[11]

KERKHOFS D, VAN HAGEN B T, MILANOVA I V, *et al.* Pharmacological depletion of microglia and perivascular macrophages prevents vascular cognitive impairment in ang II-induced hypertension[J]. *Theranostics*, 2020,10(21):9512-9527.

[12]

DUBCHENKO E A, IVANOV A V, BOIKO A N, *et al.* Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2019,119(11):133-138.

[13]

NGUYEN D H, CUNNINGHAM J T, SUMIEN N. Estrogen receptor involvement in vascular cognitive impairment and vascular dementia pathogenesis and treatment[J]. *Geroscience*, 2021,43(1):159-166.

[14]

RYAN J, STOREY E, MURRAY A M, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline[J]. *Neurology*, 2020,95(3):320-331.

[15]

NIU X L, JIANG X, XU G D, *et al.* DL-3-n-butylphthalide alleviates vascular cognitive impairment by regulating endoplasmic reticulum stress and the Shh/Ptch1 signaling-pathway in rats[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(8):12604-12614.

[16]

MARCO-CONTELLI J, ZHANG Y. From seeds of apium graveolens linn. to a cerebral ischemia medicine; the long journey of 3-n-butylphthalide[J]. *J Med Chem*, 2020,63(21):12485-12510.

[17]

UPPAKARA K, JAMORNWAN S, DUAN L X, *et al.* Novel α -lipoic acid/3-n-butylphthalide conjugate enhances protective effects against oxidative stress and 6-ohda induced neuronal damage[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020,11(11):1634-1642.

(本文编辑:郭 潇)

(上接第 551 页)

[9]

RADOLOVIC P, GREBIC D, MUSTAC E, *et al.* Heat shock protein gp96 and CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes expression as prognostic factors in various molecular types of invasive breast carcinoma[J]. *Neoplasma*, 2020,67(2):421-429.

[10]

ZHANG G Y, ZHANG K, LI C, *et al.* Serum proteomics identify potential biomarkers for nasopharyngeal carcinoma sensitivity to radiotherapy[J]. *Biosci Rep*, 2019,39(5):BSR20190027.

[11]

KASID U, DRITSCHILLO A. RAF antisense oligonucleotide as a tumor radiosensitizer[J]. *Oncogene*, 2003,22(37):5876-5884.

[12]

李思维,郭翔,吕星,等. Raf-1 蛋白预测鼻咽癌放疗敏感性的价值[J]. 实用医学杂志,2012,28(1):80-83.
LI S W, GUO X, LYU X, *et al.* The value of Raf-1 protein in predicting the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Pract Med*, 2012,28(1):80-83.

[13]

LI Y S, LU T, HU G H. Gene sequencing and expression of Raf-1 in lymphatic metastasis of hypopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2020,28(2):181-191.

[14]

贾全凡,袁龙,刘冬梅,等. BIRC5、NEIL2 表达水平与鼻咽癌放疗敏感性的相关性[J]. 热带医学杂志,2018,18(10):1322-1325.
JIA Q F, YUAN L, LIU D M, *et al.* Correlation study between the expressions of BIRC5, NEIL2 and the radiotherapy sensitivity of nasopharynx cancer[J]. *J Trop Med*, 2018,18(10):1322-1325.

[15]

高莉萍,何炜. Neil2 基因 rs8191670 位点多态性与非小细胞肺癌化疗敏感性之间的关系[J]. 肿瘤,2018,38(5):446-451,459.
GAO L P, HE W. Neil2 gene rs8191670 polymorphism (T/C) is associated with chemotherapy sensitivity of non-small cell lung cancer[J]. *Tumor*, 2018,38(5):446-451,459.

[16]

BUELGA C B, BAQUERO J M, VACLOVA T, *et al.* Genetic variation in the NEIL2 DNA glycosylase gene is associated with oxidative DNA damage in BRCA2 mutation carriers[J]. *Oncotarget*, 2017,8(70):114626-114636.

(本文编辑:徐自超)