

IL-13 基因多态性与喉癌遗传易感性的关联研究

陈梦婕¹,董伟达¹,王美林²,林丹¹,陆美萍¹,张正东²,徐洁洁^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科,江苏 南京 210029;²南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 211166)

[摘要] 目的:探讨白细胞介素-13(interleukin-13,IL-13)基因单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism,SNP)与喉癌遗传易感性的关系。方法:通过病例-对照研究设计,以 111 例经病理确诊的喉癌患者和 340 例健康对照者为研究对象,选取 IL-13 基因 3'-UTR 的 SNP 位点 rs1295685,采用 TaqMan 探针方法进行多态性检测,应用 Logistic 回归计算 OR 值及其 95%CI,比较不同基因型与喉癌发病风险的关联。结果:病例组与对照组中 rs1295685(IL-13C870T)位点基因型分布存在统计学差异,在调整年龄、吸烟、饮酒及肿瘤家族史因素后发现,与 CC 基因型相比,携带 TT/CT 基因型者喉癌发病风险显著增高(调整 OR 值为 2.00,95%CI 为 1.23~3.27,P 值为 0.005)。与 CC 基因型相比,携带 TT/CT 基因型在年龄≤62 岁、吸烟、饮酒、无肿瘤家族史各亚组中表现出更高的喉癌患病风险(OR = 2.72,95%CI:1.40~5.28; OR = 2.07,95%CI:1.19~3.58;OR = 1.96,95%CI:1.03~3.73;OR = 2.01,95%CI:1.18~3.41)。吸烟、饮酒均与 TT/CT 基因型存在协同作用(OR = 6.48,95%CI:2.77~15.14 和 OR = 7.35,95%CI:3.15~17.12)。而基因型分布在肿瘤分期、分级中未见显著差异。结论:IL-13 基因 rs1295685 位点的单核苷酸多态性与喉癌遗传易感性有关联。

[关键词] 喉癌;多态性,单核苷酸;白细胞介素 13(IL-13),基因;易感性

[中图分类号] R739.65

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)05-574-06

doi:10.7655/NYDXBNS20140508

Association of genetic polymorphisms of IL-13 and risk of laryngeal cancer

Chen Mengjie¹, Dong Weida¹, Wang Meilin², Lin Dan¹, Lu Meiping¹, Zhang Zhengdong², Xu jiejie^{1*}

(¹Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²School of Health, NJMU, Nanjing 211166, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the association between single nucleotide polymorphisms of IL-13 gene and susceptibility to laryngeal cancer in a Chinese population. **Methods:**A case-control study included 111 laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) patients and 340 cancer-free controls. Genotyping of the polymorphisms located at the 3'untranslated region (UTR) of IL-13 gene was conducted using MGB TaqMan Probe Assay. Logistic regression model was used to assess the contribution of genetic effects on the development of laryngeal cancer. **Results:**Individuals with IL-13 rs1295685 TT/CT genotypes had a increased risk of laryngeal cancer (adjusted OR = 2.00,95%CI:1.23~3.27,P = 0.005). Particularly among younger patients (OR = 2.72 and 95%CI:1.40~5.28),smokers (OR = 2.07 and 95%CI:1.19~3.58),drinkers (OR = 1.96 and 95%CI:1.03~3.73) and those without a family history of cancer (OR = 2.01 and 95%CI:1.18~3.41). Furthermore,compared with those,who were both nonsmokers and CC carriers, significantly increased risk was observed in those,who were smokers and TT/CT carriers (OR = 6.48 and 95%CI:2.77~15.14). The similar situation was found in drinkers (OR = 7.35 and 95%CI:3.15~17.12). No significant relationship was observed between rs1295685 polymorphism and progression of laryngeal cancer. **Conclusion:**The polymorphisms of IL-13 gene may play an important role in the etiology of laryngeal cancer.

[Key words] laryngeal cancer;polymorphism,single nucleotide;interleukin-13, gene;susceptibility

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(05):574-579]

[基金项目] 江苏省“科教兴卫工程”医学重点学科研究基金(XK200719);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD2010-2013);江苏省卫生厅科研项目(Z201202)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:xujiejie2@hotmail.com

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,约占全身肿瘤的 1%~5%,以男性患者为主。超过 90%的喉癌是鳞状细胞癌^[1]。虽然吸烟和饮酒等被认为是喉癌发生的主要危险因素,但暴露在同样的危险因素下,只有少部分人发展为喉癌,提示遗传易感性可能参与了喉癌的发生和发展。许多研究表明细胞因子在免疫调节中起到重要作用,而机体免疫系统失衡可引起包括肿瘤在内的许多疾病。白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)是一种重要的免疫调节细胞因子,主要由 Th2 样细胞和自然杀伤细胞分泌^[2],对多种癌细胞有抗增殖作用^[3]。近来有研究发现基因 3'非翻译区(3'untranslated region, 3'-UTR)的突变可以改变 microRNAs(miRNAs)与靶 mRNA 的结合能力,影响(主要表现为抑制)基因的表达,从而产生抑癌或致癌作用^[4],这种机制在头颈肿瘤中也得到了证实^[5]。本研究选取 IL-13 基因第四外显子 3'-UTR 的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)位点 rs1295685(IL-13C870T),首次探讨了该位点单核苷酸多态性与喉癌遗传易感性的关联。

1 对象和方法

1.1 对象

病例组为 2011 年 11 月~2012 年 9 月南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科诊治的 111 例[年龄(61.8 ± 8.4)岁]经组织病理学确诊为原发性喉鳞状细胞癌的汉族男性患者。对照组选取与病例组年龄相匹配(± 5 岁)、与病例组无血缘关系、无肿瘤史的 340 例[年龄(61.7 ± 9.9)岁]汉族男性健康对照。将每天吸烟持续超过 1 年者视为吸烟者,其余的视为不吸烟。持续 6 个月以上,每周饮酒超过 3 次者被认为有饮酒史,其余被认为无饮酒史。所有研究对象均为苏、皖地区居住的中国汉族人群,经知情同意后分别进行流行病学问卷调查,收集对象的人口学资料、烟酒史、肿瘤家族史等基础资料,同时采集每一对象外周血 5 ml 用于基因组 DNA 提取。本研究经南京医科大学医学伦理委员会审议通过。

1.2 方法

根据参考文献及 IL-13 基因的结构,本研究选取有潜在功能的 SNP 位点,并且要求最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)在中国人群中高于 0.05 (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>)。最终筛选出位于 IL-13 基因第 4 外显子 3'-UTR 的 SNP 位点 rs1295685(又称为 IL-13C870T)。从静脉血白细胞中提取基因组 DNA,采用 TaqMan 探针方法(ABI

Prism7900HT 实时 PCR 系统,美国 AB 公司)和 SDS 2.4 software 完成目的片段扩增和基因型检测,具体操作参照说明书。引物序列为 F:5'-GGGGCCCT-GAGTCTCTGAA-3', R:5'-GTTTGTACCCGTTGGGG-ATT-3'。每块板中均加入了空白对照以确保基因分型的准确性。因 DNA 数量或质量等原因,有部分标本未能成功进行基因分型,但总体分型成功率在 95%以上。单纯随机抽取 10%样本,以双盲法重复检测,验证结果 100%一致。

1.3 统计学方法

以 *t* 检验(用于连续变量)和 χ^2 检验(用于分类变量)比较人口学特征、吸烟、饮酒状况、肿瘤家族史和各等位基因及基因型在病例与对照之间频率分布的差异。对照组基因型分布的 Hardy-Weinberg 平衡检验采用拟合优度 χ^2 检验。用单因素和多因素 Logistic 回归分析计算优势比(odds ratios, ORs)及其 95%可信区间(95%confidence intervals, 95%CIs)表示喉癌的相对危险度。所有数据分析均使用 SPSS13.0 统计软件。所有的统计学检验均为双侧概率检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

喉癌组与对照组的人口学及流行病学资料见表 1。111 例喉癌与 340 例对照的年龄分布均衡可比($P = 0.199$),而病例组中抽烟者、饮酒者及有肿瘤家族史的患者比例均显著高于对照组(P 均 < 0.001)。根据国际抗癌协会(UICC)TNM 分类标准(2002 年)将喉癌组分类:0 期 2 例、I 期 28 例、II 期 31 例、III 期 41 例、IV 期 9 例,高分化癌 53 例、中分化癌 40 例、低分化癌 18 例。

2.2 基因型和等位基因频率与喉癌易感性分析

rs1295685 位点的基因型在对照组中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2 = 0.131, P = 0.717$)。病例组与对照组中 rs1295685 位点基因型分布和等位基因频率与喉癌易感性分析见表 2。病例组中 CC、CT、TT 基因型频率分别为 44.1%、45.9%、9.9%,对照组分别为 57.9%、35.9%、6.2%, P 值为 0.034。T 等位基因频率在病例组与对照组中分别为 32.9%和 24.1%, P 值为 0.010,有显著统计学差异。多因素 Logistic 回归分析调整年龄、吸烟、饮酒及肿瘤家族史因素后与 CC 基因型相比,携带 CT 或 TT 基因型者喉癌发病风险显著增高(OR = 2.00, 95%CI: 1.23~3.27, $P = 0.005$)。

表1 喉癌病例组和对照组的一般情况

Table 1 Frequency distributions of selected variables between LSCC cases and cancerfree controls [n(%)]

项目	病例组(n=111)	对照组(n=340)	P值 ^a
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.8±8.4	61.7±9.9	0.886
≤62	61(55.0)	163(47.9)	
>62	50(45.0)	177(52.1)	0.199
吸烟情况			
否	16(14.4)	174(51.2)	
是	95(85.6)	166(48.8)	<0.001
饮酒情况			
否	34(30.6)	233(68.5)	
是	77(69.4)	107(31.5)	<0.001
家族史			
无	81(73.0)	314(92.4)	
有	30(27.0)	26(7.6)	<0.001
肿瘤分级			
高分化	53(47.7)		
中分化	40(36.0)		
低分化	18(16.3)		
临床分期			
0期	2(1.8)		
I期	28(25.2)		
II期	31(27.9)		
III期	41(36.9)		
IV期	9(8.1)		
临床分型			
跨声门型	7(6.3)		
声门下型	1(0.9)		
声门型	67(60.4)		
声门上型	36(32.4)		

a: 平均年龄采用 *t* 检验, 分组年龄、吸烟、饮酒及家族史采用 χ^2 检验。

2.3 基因型分布与喉癌易感性的分层分析及交互作用

将 rs1295685 位点基因型分布与喉癌易感性的关系按年龄、吸烟情况、饮酒情况及有无肿瘤家族史分层, 结果见表3。与 CC 基因型相比, 携带 TT/CT 基因型在年龄 ≤62 岁、吸烟、饮酒、无肿瘤家族史各亚组中表现出更高的喉癌患病风险 (OR = 2.72, 95%CI: 1.40~5.28; OR = 2.07, 95%CI: 1.19~3.58; OR = 1.96, 95%CI: 1.03~3.73; OR = 2.01, 95%CI: 1.18~3.41)。据此, 进一步分析烟、酒与基因多态性的交互作用, 见表4。结果发现在 CC 基因型中, 吸烟可使喉癌风险增高 3.17 倍 (95%CI: 1.32~7.62); 携带 TT/CT 基因型且抽烟者患喉癌风险是携带 CC 基因型且不抽烟者的 6.48 倍 (95%CI: 2.77~15.14)。饮酒与基因型的交互作用与吸烟类似, 在 CC 基因型中, 饮酒可使喉癌风险增高 4.03 倍 (95%CI: 1.84~8.80); 饮酒且携带 TT 或 CT 基因型的喉癌风险较不饮酒且携带 CC 基因型的显著增高 (OR = 7.35, 95%CI: 3.15~17.12)。本研究还做了烟、酒与基因型的相乘交互作用分析, 却没发现统计学差异, *P* 值分别为 0.833 和 0.771。

2.4 喉癌分期、分级与基因型分布的比较

在表5中, 进一步分析了基因多态性与喉癌分期、分级的关系。由于样本量较小, 将临床分期合并为浅表肿瘤(0期+I期)及浸润性肿瘤(II期+III期+IV期), 将病理分级合并为低级别癌(1、2级)及高级别癌(3级)。结果显示在浅表肿瘤组和低级别癌组, 携带 TT/CT 基因型的患者喉癌风险较携带 CC 基因型患者高 (OR = 3.17, 95%CI: 1.36~7.40 和 OR =

表2 rs1295685 基因型和等位基因频率与喉癌易感性分析

Table 2 Genotype and allele frequencies of the rs1295685 polymorphisms among LSCC and controls

基因型	病例组 n(%)	对照组 n(%)	P值 ^a	调整 OR 值 ^b	95%CI ^b	P值 ^b
rs1295685	111	340				
CC	49(44.1)	197(57.9)	0.034	1.00	参照	
CT	51(45.9)	122(35.9)		1.96	1.18~3.28	0.010
TT	11(9.9)	21(6.2)		2.40	0.91~6.30	0.076
TT/CT	62(55.9)	143(42.1)	0.011	2.00	1.23~3.27	0.005
T allele	73(32.9)	164(24.1)	0.010			
C allele	149(67.1)	516(75.9)				

a: 基因型分布和碱基对频率用 χ^2 检验; b: 在 Logistic 回归模型中调整年龄、吸烟、饮酒及家族史情况。

1.94, 95%CI: 1.16~3.24), 而在浸润组和高级别癌组中则未发现统计学差异。分别以浅表型和低级别癌为对照, 并未发现各基因型分布的统计学差异, 提示该位点基因多态性可能与喉癌的发展无关联。

3 讨论

本研究发现病例组与对照组的基因型分布存在统计学差异 (*P* = 0.034)。调整年龄、吸烟、饮酒及肿

表 3 基因型分布与喉癌易感性的分层分析

Table 3 Stratification analyses between rs1295685 polymorphisms and risk of LCSS

分组	例数 (病例/对照)	CC (病例/对照)	TT/CT (病例/对照)	P 值 ^a	调整 OR 值(95%CI) ^b	P 值 ^b
年龄(岁)					TT/CT vs CC	
≤62	61/163	23/100	38/63	0.002	2.72(1.40~5.28)	0.003
> 62	50/177	26/97	24/80	0.725	1.33(0.63~2.81)	0.456
吸烟情况						
否	16/147	8/98	8/76	0.626	1.81(0.60~5.44)	0.292
是	95/166	41/99	54/67	0.010	2.07(1.19~3.58)	0.010
饮酒情况						
否	34/233	14/130	20/103	0.110	2.07(0.96~4.49)	0.065
是	77/107	35/67	42/40	0.021	1.96(1.03~3.73)	0.041
家族史						
无	81/314	34/178	47/136	0.018	2.01(1.18~3.41)	0.010
有	30/26	15/19	15/7	0.078	1.68(0.42~6.67)	0.460

a: 基因型分布和碱基对频率用 χ^2 检验; b: 在 Logistic 回归模型中调整年龄、吸烟、饮酒及家族史情况。

表 4 吸烟、饮酒与 rs1295685 位点多态性的交互作用分析

Table 4 Interaction analyses of rs1295685 polymorphisms and risk environmental factors

变量	基因型	病例组	对照组	P 值 ^a	调整 OR 值(95%CI) ^b
不吸烟	CC	8	98		1.00(参照)
不吸烟	TT/CT	8	76	0.626	1.81(0.60~5.44)
吸烟	CC	41	99	<0.001	3.17(1.32~7.62)
吸烟	TT/CT	54	67	<0.001	6.48(2.77~15.14)
P 值 ^c					0.833
不饮酒	CC	14	130		1.00(参照)
不饮酒	TT/CT	20	103	0.110	2.07(0.96~4.49)
饮酒	CC	35	67	<0.001	4.03(1.84~8.80)
饮酒	TT/CT	42	40	<0.001	7.35(3.15~17.12)
P 值 ^d					0.771

a: 基因型分布和碱基对频率用 χ^2 检验; b: 在 Logistic 回归模型中调整年龄、吸烟、饮酒及家族史情况; c: 吸烟(是或否)与基因型(TT/CT 或 CC)的相乘交互作用; d: 饮酒(是或否)与基因型(TT/CT 或 CC)的相乘交互作用。

表 5 喉癌分期、分级与基因型分布的比较

Table 5 Associations between the rs1295685 polymorphisms and progression of LSCC

分组	CC	TT/CT	P 值 ^a 组间	调整 OR 值(95%CI) ^b 自身	P 值 ^a	调整 OR 值(95%CI) ^b
对照组(n=340)	197	143		1.00(参照)		
病例组(n=111)	49	62	0.011	2.00(1.23~3.27)		
分级						1.00
低	41	52	0.017	1.94(1.16~3.24)	0.978	0.91(0.32~2.60)
高	8	10	0.259	2.21(0.79~6.21)		
分期						1.00
浅表	10	20	0.009	3.17(1.36~7.40)	0.163	0.52(0.21~1.26)
浸润	39	42	0.111	1.71(1.00~2.94)		

a: 基因型分布和碱基对频率用 χ^2 检验; b: 在 Logistic 回归模型中调整年龄、吸烟、饮酒及家族史情况。

瘤家族史等因素后,携带 CT 或 TT 基因型者喉癌发病风险显著高于携带 CC 基因型者(OR = 2.00, 95% CI: 1.23 ~3.27, P = 0.005)。本研究首次探讨了

rs1295685 位点和喉癌遗传易感性的关联性,而以往关于该位点的报告也仅见于过敏性疾病,因此该位点的突变在喉癌发生发展中起到的作用还不完全清

楚,值得进一步观察、探讨。

IL-13 是重要的免疫调节因子,可诱导变应原特异性 B 细胞产生特异性 IgE,从而在超敏反应中起到关键作用^[6]。大量实验证明 IL-13 基因多态性与哮喘、过敏性鼻炎等超敏反应存在关联性^[7]。近来许多流行病学证据表明 IL-13 基因多态性也可影响肿瘤的遗传易感性,并且 IL-13 减少可增加肿瘤复发风险^[8]。Chu 等^[9]发现 IL-13 在肾细胞癌的发生中起到重要作用。Johnson 等^[10]在研究细胞因子基因突变与宫颈鳞癌发病风险时发现,花粉症患者患宫颈癌的风险较低,提示超敏反应相关的免疫应答可能抑制癌症的发生发展,而在超敏反应中起到重要作用的 IL-13 可能在肿瘤免疫中扮演了重要角色。

IL-13 基因位于 5 号染色体长臂 3 区 1 带,由 2 938 bp 的 DNA 序列组成^[11]。本研究选择的 SNP 位点 rs1295685 位于 IL-13 基因第 4 外显子的 3'-UTR。miRNA 结合到 mRNA 的 3'-UTR 后,通过降解 mRNA 或抑制转录起到转录后调节的作用。许多研究指出靶基因 3'-UTR 的 SNP 可以影响 miRNA 与靶 mRNA 的结合能力,从而影响了基因表达,进而与包括肿瘤在内的多种疾病相关联^[5,12]。本研究所选取的 rs1295685 位点正是位于靶基因的 3'-UTR,本文假设该位点的突变改变了 miRNA 与靶 mRNA 的结合能力,从而影响了 mRNA 的稳定性,进而改变了 IL-13 的表达水平,最终作用于喉癌的发生与发展。本研究发现与 CC 基因型相比,携带 CT 或 TT 基因型者喉癌发病风险显著增高 (OR = 2.00, 95% CI: 1.23~3.27, P = 0.005), T 等位基因频率在病例组与对照组中存在显著统计学差异 (P = 0.010), 这一结果初步证实了以上假设。

喉癌是一种与环境因素密切相关的恶性肿瘤,虽然其发病率并不高,仅占全身肿瘤的 1%~5%,但随着环境污染的加剧、生活习惯的改变,喉癌的发病率也在逐年上升,截至 2008 年,全世界每年就有约 150 000 例新增病例^[13]。吸烟、饮酒,二氧化硫、汽车尾气等废气,石棉、芥子气等职业接触,多种重金属均可导致喉癌,其中吸烟和饮酒的作用尤为突出^[14]。在本研究的病例组中,85.6%的喉癌患者有吸烟史,而对照组中吸烟者仅为 48.8%,有显著的统计学差异 (P < 0.001)。本研究同时观察到吸烟且携带 TT/CT 基因型者患喉癌的风险增高 (OR = 6.48, 95% CI: 2.77~15.14),提示吸烟作为独立的致癌因素外,可能还与基因存在交互作用。近年来,越来越多的荟萃分析证明了饮酒对喉癌的作用^[15-17]。本研究中病

例组与对照组中饮酒者的比例亦存在统计学差异 (P < 0.001),饮酒且携带 TT/CT 基因型者患喉癌的风险是不饮酒且携带 CC 基因型者的 7.35 倍 (95% CI: 3.15~17.12),提示饮酒与 IL-13 rs1295685 位点多态性可能存在交互作用。因饮酒时酒精直接接触声门上及下咽部的黏膜,很多文献指出饮酒与声门上型喉癌及下咽癌的关联更加明显^[18]。本研究包含声门上型喉癌 36 例 (32.4%) 与其余类型喉癌作对比,未能发现该组患者与其余类型喉癌患者间饮酒率的差异 (P = 0.373)。可能是由于该研究所收集的样本量过小及没有考虑饮酒量、酒精浓度等因素的影响。此外,分层分析还显示 TT 和 CT 基因型只在低龄组 (≤62 岁)、无肿瘤家族史组中表现出增高的肿瘤风险。在基因型与肿瘤临床分期分级的分析中,基因型在各组并未发现显著差异。这可能是由于喉癌样本量相对较少,或误差控制所造成的,结论尚不具有代表性。因此在进一步研究中还需增加样本量并控制引起误差的因素。

喉癌和其他肿瘤一样是多基因、多因素疾病,单一位点的突变不足以完全揭示肿瘤的易感性。本研究第一次探讨了 IL-13 基因 rs1295685 位点 SNP 与喉癌易感性的关系,接下来还需要做该位点的功能研究,以阐明 rs1295685 位点的 SNP 在调节 IL-13 基因表达中发挥的作用,以及 IL-13 在肿瘤免疫中所扮演的角色。因此还需更多的实验来评估我们的发现,共同探讨喉癌的发病机制。

[参考文献]

- [1] Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al. Head and neck cancer[J]. Lancet, 2008, 371(9625): 1695-1709
- [2] Wynn TA. IL-13 effector functions [J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 425-456
- [3] Joshi BH, Plautz GE, Puri RK. Interleukin-13 receptor alpha chain: a novel tumor-associated transmembrane protein in primary explants of human malignant gliomas[J]. Cancer Res, 2000, 60(5): 1168-1172
- [4] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297
- [5] Liu Z, Wei S, Ma H, et al. A functional variant at the miR-184 binding site in TNFAIP2 and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(11): 1668-1674
- [6] Van der Pouw Kraan TC, Van der Zee JS, Boeijs LC, et al. The role of IL-13 in IgE synthesis by allergic asthma patients[J]. Clin Exp Immunol, 1998, 111(1): 129-135
- [7] Bottema RW, Nolte IM, Howard TD, et al. Interleukin 13

- and interleukin 4 receptor-alpha polymorphisms in rhinitis and asthma [J]. *Int Arch Allergy Immunol*,2010,153(3):259-267
- [8] Terabe M, Park JM, Berzofsky JA. Role of IL-13 in regulation of anti-tumor immunity and tumor growth[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2004,53(2):79-85
- [9] Chu H, Wang M, Yan F, et al. Polymorphisms in the IL-13 and IL-4R genes are associated with the development of renal cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*,2012,23(8):2114-2121
- [10] Johnson LG, Schwartz SM, Malkki M, et al. Risk of cervical cancer associated with allergies and polymorphisms in genes in the chromosome 5 cytokine cluster [J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*,2010,20(1):199-207
- [11] Palmer LJ, Daniels SE, Rye PJ, et al. Linkage of chromosome 5q and 11q gene markers to asthma-associated quantitative traits in Australian children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1998,158(6):1825-1830
- [12] Chu H, Wang M, Jin H, et al. EGFR 3'UTR 774T>C polymorphism contributes to bladder cancer risk[J]. *Mutagenesis*,2012,28(1):49-55
- [13] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*,2010,127(12):2893-2917
- [14] Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer[J]. *Semin Oncol*,1994,21(3):281-288
- [15] Timmer A, Ahmad Kiadaliri A, Jarl J, et al. Alcohol drinking cessation and the risk of laryngeal and pharyngeal cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*,2013,8(3):e58158
- [16] Haas SL, Ye W, Löhr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer [J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*,2012,15(5):457-467
- [17] Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx—Systematic review and meta-analysis [J]. *J Occupational and Environmental Medicine*,2012,54(1):71-84
- [18] Altieri A, Garavello W, Bosetti C, et al. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer [J]. *Oral Oncol*,2005,41(10):956-965

[收稿日期] 2013-10-27

本刊邮发代号 28-61

网址: <http://jnm.njmu.edu.cn>