

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221310

· 论著 ·

人乳头状瘤病毒阳性的头颈鳞状细胞癌 特异性基因生物信息学研究

郭丹丹, 杨梅, 龙丹, 徐丽, 张阳春, 张春林

(遵义医科大学附属医院耳鼻咽喉科, 贵州遵义 563000)

摘要: **目的** 分析人乳头状瘤病毒(HPV)阳性的头颈鳞状细胞癌(鳞癌)特异表达基因及关键信号通路,为 HPV 相关头颈鳞癌筛选有价值的基因标记物,并为进一步的肿瘤机制研究提供参考。**方法** 从 GEO 高通量基因芯片数据库中筛选出头颈鳞癌具有 HPV 感染信息的芯片,从中筛选出差异基因进行基因本体分析及京都基因和基因组(KEGG)信号通路富集分析,并筛出头颈鳞癌的特征基因簇和通路,以及关键基因并进行蛋白质相互作用网络可视化分析。通过 Cbioportal 信息门户以及癌症基因组图谱(TCGA)数据库验证这些特异基因在 HPV(+)与 HPV(-)头颈鳞癌中的表达差异并分析特异基因与头颈鳞癌患者生存预后的相关性。**结果** 从数据集 GSE52088 与 GSE39366 中筛选出 42 个共同差异基因,其中上调基因 25 个,下调基因 17 个,经 Cytoscape 两轮筛选确定白介素-6(IL-6)、细胞表面标记物 CD44、基质金属蛋白酶 1(MMP1)、CXC 趋化因子配体基序 1(CXCL1) 4 个特异基因。信号通路富集分析显示共同差异基因参与细胞周期、NOD 样受体信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路途径等信号通路($P < 0.01$)。经 TCGA 数据库以及 Cbioportal 检验证实特异基因在 HPV(+)与 HPV(-)头颈鳞癌中的表达差异,且 IL-6、CD44 表达水平与头颈鳞癌生存预后呈负相关($P < 0.01$)。**结论** HPV(+)头颈鳞癌具有特异性基因表达,并可能参与关键信号通路调控肿瘤的发生发展。IL-6、CD44、MMP1、CXCL1 4 个特异基因可能参与 HPV(+)头颈鳞癌发展及侵袭过程,其中 MMP1、CXCL1 有望作为诊断及预后的标志物,IL-6、CD44 与头颈鳞癌预后存在相关性,有望成为治疗 HPV(+)头颈鳞癌的潜在靶点。

关键词: 头颈鳞癌;人乳头状瘤病毒;特异性基因;生物信息学研究

中图分类号: R739.91

Bioinformatics analysis of specific genes in the HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma

GUO Dandan, YANG Mei, LONG Dan, XU Li, ZHANG Yangchun, ZHANG Chunlin

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the specific genes and key signaling pathways of human papillomavirus (HPV)-positive head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), thus further to screen valuable biomarker for diagnosis and target treatment for HPV-positive HNSCC, which will provide reference for further study of tumor mechanism. **Methods** Gene chips from HNSCC patients with the information of HPV infection were selected in GEO (Gene Expression Omnibus, GEO) database. Then, the screened DEG cluster were performed for Gene ontology (GO) analysis and signal pathway enrichment analysis. Protein-to-protein interaction (PPI) network was constructed and specific genes were identified, and further protein interaction network visualization was analyzed. Finally, the discrepant expression level of these specific genes in HPV(+) and HPV(-) head and neck squamous carcinoma were validated and the relationship between the specific genes expression and the prognosis of HNSCC patients were explored through searching database. **Results** A total of 556(305 and 251) differential genes were screened out from GSE52088 and GSE39366 respectively. Among 42 common

基金项目:国家自然科学基金(8176049);贵州省卫生厅基金(gzwbkj2016-1-038)。

第一作者简介:郭丹丹,女,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:张春林,Email: echo_zcl1314@qq.com

differential genes, 25 genes were up-regulated and 17 genes down-regulated. Four specific genes including IL-6 (interleukin 6), CD44, MMP-1 (matrix metalloproteinase 1) and CXCL1 (CXC motif chemokine ligand 1) were identified by Cytoscape in two rounds. Signal pathway enrichment analysis showed that specific genes were involved in NOD-like receptor signaling pathway, TNF signaling pathway and other major signaling pathways ($P < 0.01$). The expression discrepancy of specific genes in HPV(+) versus HPV(-) head and neck squamous carcinomas has been validated. The expression of IL-6 and MMP1 were negatively correlated with the survival prognosis of HNSCC ($P < 0.01$), which was confirmed by the TCGA database and Cbioportal test. **Conclusions** Different specific genes were found in HPV-positive HNSCC tissues, which were probably involved in different signal pathways regulation and tumorigenesis. IL-6, CD44, MMP1, CXCL1 were the specific genes. MMP1 and CXCL1 were potential biomarkers for diagnosis and prognosis prediction of HPV(+) HNSCC. IL-6, CD44 were correlated with the prognosis of HNSCC, which were expected to be potential targets for HPV(+) HNSCC treatment.

Keywords: HNSCC; Human papillomavirus; Specific genes; Bioinformatics research

头颈鳞状细胞癌(鳞癌)是一种常见的恶性肿瘤,全球发病率排第六^[1]。吸烟以及饮酒是公认的头颈鳞癌的致癌危险因素^[2]。近些年证实人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是头颈鳞癌的独立危险因素,流行病学研究发现 HPV 相关的头颈鳞癌的发病率逐年升高^[3]。与 HPV(-)头颈鳞癌相比,HPV(+)头颈鳞癌具有淋巴结转移早,分期较晚,但对放化疗敏感,临床预后良好的特点,其机制目前尚未完全明确,可能与 HPV(+)头颈鳞癌具有独特的致癌及调控机制有关^[4]。此外,临床上尚无针对 HPV(+)头颈鳞癌特有的基因靶点治疗。因此,本研究通过对 HPV(+)及 HPV(-)的头颈鳞癌基因芯片组织进行差异分析,筛选出 HPV 相关头颈鳞癌的特异性基因及相关通路,使用 Cbioportal 和癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)检验特异基因表达趋势以及头颈鳞癌生存预后的相关性为进一步的机制研究提供参考。

1 研究方法

1.1 基因表达谱芯片筛选

从 GEO 高通量基因芯片数据库中下载芯片数据集,进行芯片筛选,目标芯片入选标准:①患者头颈鳞癌标本,排除细胞株及动物;②入选芯片具有 HPV 检测信息;③需为基因表达芯片,各探针具有归一化的表达值;④需复核芯片质量。本研究使用的芯片数据集,编号是 GSE39366, GSE52088。

1.2 信号通路富集分析和基因本体分析

京都基因和基因组(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)数据库是一个可系统分析基因产物在细胞中的代谢途径以及产物功能的数据库,可用于系统分析基因组、生物通路、疾病、化学物

质等,通过 DAVID 生物信息资源数据库对差异基因进行信号通路分析和基因本体分析,并从生物学功能、细胞中的定位对基因产物进行标准化描述,对差异表达基因的生物学进程、细胞组成及分子功能进行基因本体分析,并对富集的信号通路($P < 0.01$)进行分析。

1.3 差异基因筛选

对两个数据集的芯片分别进行数据下载以及差异基因筛选,利用在线工具 GEO 高通量基因芯片数据库中 2R 分析各个芯片。以结合差异倍数进行综合筛选,以矫正后的 $P < 0.01$ 且 $|\log$ 差异倍数 ≥ 2 为标准筛选差异表达基因,并将探针标准化为基因名称,筛选出共同差异基因。

1.4 蛋白相互作用网络分析和筛选特异基因

通过在线分析工具 STRING 11.0,以及 Cytoscape3.8.0 软件筛选关键基因。以蛋白节点存在关联作用的蛋白个数为度值,通过网络结构,根据关联积分值,获得整个网络中可能形成的蛋白质簇和关键节点蛋白,并在 Cytoscape 中进行可视化分析。最终筛选特异基因并对其进行分析。

1.5 数据库验证表达趋势

TCGA 数据库以及表达趋势验证:通过 UALCAN 检索头颈鳞癌相关数据,获得来源于 TCGA 的正常组织 44 例,癌组织 318 例。进一步验证特异基因在 TCGA 数据库中 HPV(+)头颈鳞癌($n = 80$)和 HPV(-)头颈鳞癌($n = 434$)两个亚组瘤体组织与正常组织间的表达差异。

2 结果

2.1 患者基本临床病例信息

GEO 高通量基因芯片数据库中筛选及芯片质

量分析,选定 GSE39366、GSE52088 两个符合入选标准的芯片系列,对其 Matrix 文件所提供的患者相关信息进行分析,共纳入 390 例患者,GSE39366 共保留了 138 例样本。基本信息见表 1。检索并获得来源于 TCGA 的正常组织 44 例,癌组织 318 例。患者基本信息见表 2。

2.2 信号通路富集分析和基因本体分析

通过 DAVID 6.8 生物信息资源数据库对差异基因(表 1)以及特异基因(表 2)在 KEGG 数据库中富集的信号通路进行分析,通路富集与基因本体分析的结果详见图 1、2。细胞成分分析主要富集在细胞外区域,分子变化功能显示与生长因子活性相关。

2.3 共同差异基因筛选

556 个差异基因,从数据集 GSE52088 中筛选出 305 个差异基因,GSE39366 中筛选出 251 个差异基因。进一步从中筛选出 42 个差异基因,数据集的重叠部分包含 42 个基因(图 3A),其中 17 个下调的基因和 25 个上调基因。

2.4 蛋白相互作用网络分析

使用 STRING 11.0 对差异表达基因构建了蛋

白相互作用网络图(图 3B),从中共获得 17 个关键基因。其中上调基因 12 个,下调基因 5 个。

2.5 Cytoscape 3.8.0 软件筛选特异基因

通过 Cytoscape 软件进行关键基因可视化分析(图 3C, $P < 0.01$),从关键基因中筛选特异基因,共有 4 个基因被鉴定为度 ≥ 4 的特异基因。该可视化分析图具有 29 个节点和 20 个边缘,可反映与节点相关联的边的条数关联度(平均节点度:1.38,平均聚类系数:0.383; $P < 0.01$)各基因状态如表 3 所示。

2.6 数据库验证特异基因在头颈鳞癌样本中的表达

通过 UCSC 癌症浏览器构建特异基因的分层聚类,层次聚类显示它们在头颈部鳞癌样本与非癌样品中的表达差异(图 4、5)。根据 cBioPortal 的整体生存数据绘制 Kaplan-Meier 曲线。结果显示 IL-6、MMP1、CD44、CXCL1 高表达组患者的总体生存率(overall survival rate, OS)、无病生存率(disease-free survival, DFS)较低(图 6)。其中,IL-6、CD44 高表达组患者的 OS、DFS 与低表达组患者比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$);MMP1 以及 CXCL1 高表达组患者的 OS、DFS 与低表达组患者比较,差异无统

表 1 患者基本信息(GSE39366) (例)

患者信息	样本数($n=138$)	
	HPV(+)($n=43$)	HPV(-)($n=95$)
年龄		
≥60	4	40
<60	10	42
未知	29	13
性别		
男	11	58
女	3	24
缺失	29	13
部位		
口咽	4	9
喉	3	14
口腔	1	40
下咽	10	14
其他	1	5
未知	24	13
临床分期		
I	3	5
II	6	8
III	1	13
IV	13	52
未知	20	17
淋巴结转移		
是	13	52
否	20	31
未知	10	12

注:HPV(人乳头状瘤病毒)。

表 2 患者基本信息(TCGA-头颈鳞癌) (例)

患者信息	样本数($n=362$)	
	癌组织($n=318$)	正常组织($n=44$)
年龄(岁)		
≥60	174	16
<60	144	28
性别		
男	231	30
女	87	14
部位		
口咽	6	10
喉	70	8
口腔	47	6
下咽	8	9
舌	94	2
扁桃体	27	6
唇	42	1
其他	24	2
临床分期		
I	20	-
II	51	-
III	52	-
IV	163	-
未知	32	-
淋巴结转移		
是	149	-
否	121	-
未知	48	-

注:TCGA(癌症基因组图谱)。

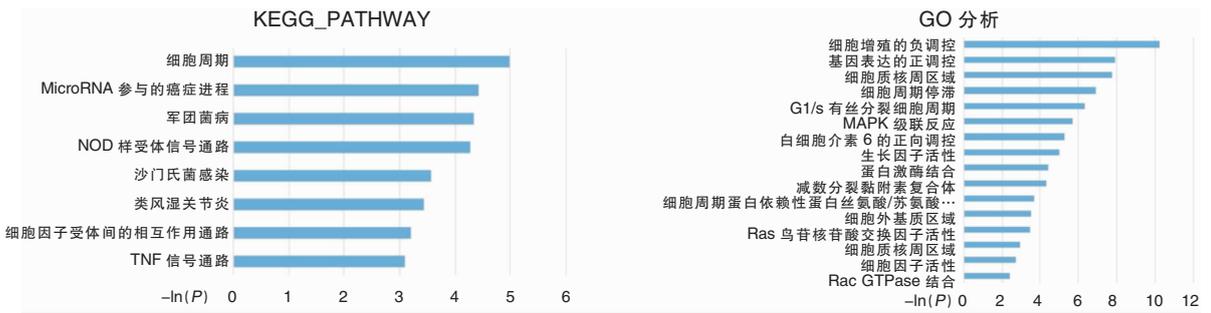


图1 通过 DAVID 生物信息资源数据库对差异基因进行 KEGG 通路富集以及 GO 分析生物学进程、细胞组成及分子功能注:KEGG(京都基因和基因组);GO(基因本体)。下同。



图2 通过 DAVID 生物信息资源数据库对特异基因进行 KEGG 通路富集以及 GO 分析生物学进程、细胞组成及分子功能

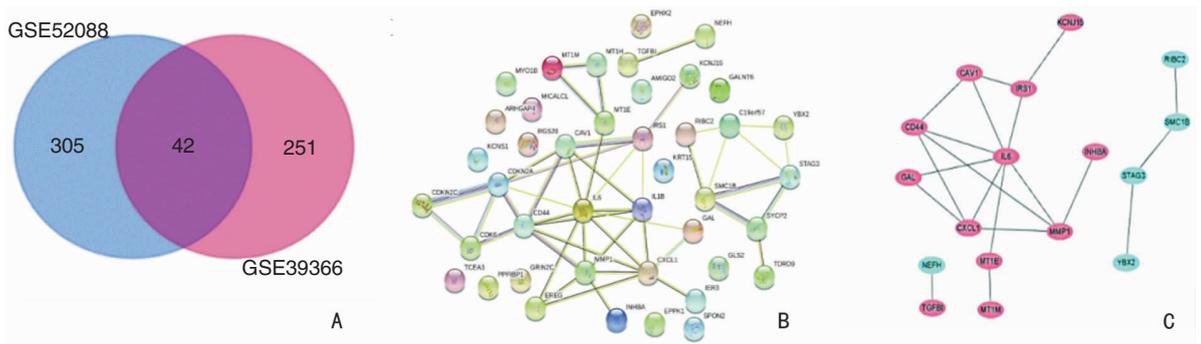


图3 使用 STRING 11.0 对差异表达基因构建了蛋白相互作用网络图 A:GSE52088、GSE39366 数据集的共同差异基因 42 个; B:使用 String 构建差异基因编码的蛋白相互作用网络; C:Cytoscape 分析关键基因,上调与下调的基因分别以红色和浅蓝色标记

表3 筛选出的特异基因度值

基因名	调控状态	度值	入度值	节点的度值	出度值
<i>IL-6</i>	上调	7	4	3	3
<i>MMP1</i>	上调	4	4	3	0
<i>CD44</i>	上调	4	1	3	3
<i>CXCL1</i>	上调	4	1	3	3

注:*IL-6*(白介素-6)、*CD44*(一种细胞表面标记物)、*MMP1*(基质金属蛋白酶1)、*CXCL1*(CXC 趋化因子配体基序1)。下同。

计学意义($P > 0.01$)。

3 讨论

近年来 HPV 相关的头颈鳞癌的发病率升高,且呈年轻化趋势^[5],既往研究表明感染 HPV 是 HPV

(+)头颈鳞癌致病的独立危险因素^[6],然而 HPV (+)头颈鳞癌的致癌及调控机制目前尚未完全明确。有学者认为^[7] E6、E7 蛋白在 HPV 增殖过程中起关键作用。E6 能与细胞内相关蛋白形成复合物,特异性结合 P53 使其降解,引起细胞无限增值。E7 蛋白可结合视网膜母细胞瘤蛋白(Rb),导致细胞周期失控,因此检测 HPV-DNA 是诊断 HPV 相关头颈鳞癌的重要途径。现有多种方法可用来诊断 HPV (+)头颈鳞癌,包括聚合酶链反应检测 HPV-DNA 或 RNA,原位杂交检测 HPV-DNA,免疫组化法检测 HPV 的癌基因 E6/E7 或 P16 蛋白等,HPV 检测方法多种多样,目前尚无统一、公认的方法。Hashmi Atif 等研究表明^[8] P16 可作为 HPV 相关头颈鳞癌诊断以及预后标记物。但 P16 蛋白的检测大多采用免

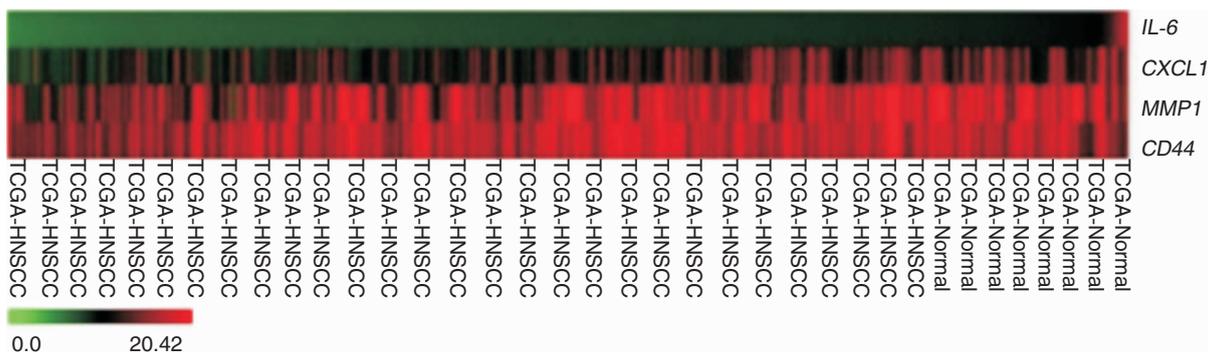


图 4 使用 UCSC 癌症浏览器构建特异基因的分层聚类 注:样本中高表达标记为红色、低表达标记为绿色。

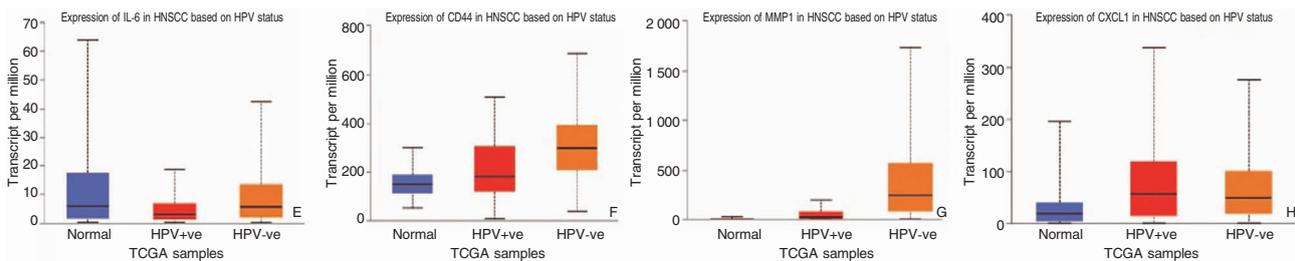


图 5 *IL-6* (E)、*CD44* (F)、*MMP1* (G)、*CXCL1* (H) 在 HPV 阳性及阴性头颈鳞癌中的表达情况 注:Normal ($n = 44$), HPV + ($n = 80$), HPV - ($n = 434$)。

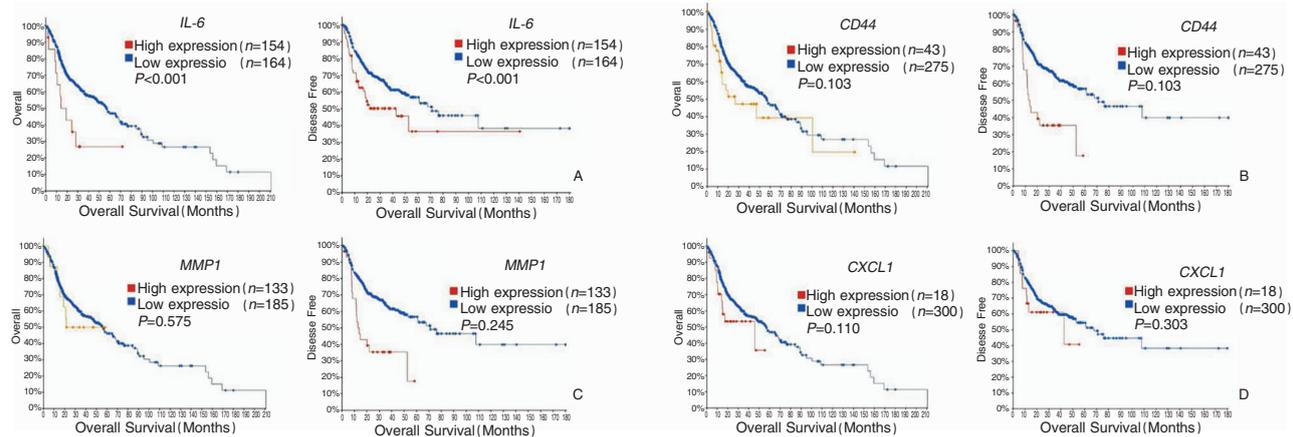


图 6 头颈部鳞癌患者 ($n = 318$) 中特异基因 *IL-6* (A)、*CD44* (B)、*MMP1* (C)、*CXCL1* (D) 对应的生存 (OS,DFS) 曲线

疫组化法,所需样本量大,其灵敏度根据染色方法的选择而异,仅能进行半定量分析。李雅冬等^[9]采用基因芯片技术检测头颈部鳞癌中的 HPV-DNA 序列,进而定性定量分析基因序列及表达谱,筛选基因标记进而诊断头颈鳞癌。然而国内对于 HPV (+) 头颈鳞癌基因标记物报道较少,HPV (+) 头颈鳞癌基因靶向药物未见报道,因此本研究筛选出 HPV (+) 头颈鳞癌特异基因具有重要的临床以及社会价值。

既往研究已有利用生物信息学方法筛选 HPV 相关头颈鳞癌关键基因^[10],张轶雯等^[11]学者通过

生物信息学方法筛选出 HPV (+) 口咽癌特征基因以及这些基因参与的 Wnt、PI3K-Akt 信号通路,但并未阐述 HPV 相关头颈鳞癌特征基因的研究方法,本研究通过筛选 HPV (+) 头颈鳞癌特征基因以及这些基因参与的生物学过程和关键通路并筛选出 HPV (+) 头颈鳞癌的特异性基因 *IL-6*、*CXCL1*、*MMP1*、*CD44*。这些基因主要位于核周区域,主要参与细胞周期调控、NOD 样受体信号通路、TNF 信号通路。已有研究表明 NOD 介导的信号通路可促进头颈鳞癌的发展^[12],肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 通路可诱导头颈鳞癌细胞凋亡和细胞

存活^[13],本研究中基因本体分析表明 *IL-6* 主要参与细胞增殖的调节^[14] (G1/S 期、G2/M 有丝分裂周期),*CD44* 主要参与基因表达的调控^[15],*MMP1* 主要参与蛋白磷酸化的负调控^[16],提示这些基因可能参与调控 HPV(+) 头颈鳞癌的发生发展过程。而特异基因富集于 TNF 信号通路途径, NOD 样受体信号通路等, NOD1、NOD2 通过激活核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号通路诱导细胞产生促炎性因子和细胞因子,包括 *IL-6*、*IL-8*、*CXCL1*、*CXCL2* 等, TNF- α 可通过激活 NF- κ B 诱导 *MMPs* 基因的表达,调控细胞凋亡过程,因此, NOD 样受体信号通路、TNF 信号通路作为此次研究的关键通路,可能与特异基因 *IL-6*、*CXCL1* 共同调控 HPV 相关头颈鳞癌发生发展以及肿瘤侵袭过程。

Kumar 等^[17] 研究表明头颈鳞癌中 *IL-6* 的调节与 HPV 感染有关,但未阐明 *IL-6* 在 HPV(+) 头颈鳞癌发展及侵袭中的作用。Jian 等^[18] 研究发现头颈鳞癌中 *IL-6* 高表达者预后不良,然而 *IL-6* 与 HPV 相关的头颈鳞癌机制尚不明确。*IL-6* 于口腔鳞状细胞癌中的报道较多,*IL-6* 家族成员中的 OSM (oncostatin M, OSM) 可促进 HPV(+) 口腔鳞状细胞癌发生发展^[18],本研究中 *IL-6* 在特异基因里度值与差异性表达程度均最高,提示 *IL-6* 可能对 HPV(+) 头颈鳞癌的肿瘤进展起促进作用,然而其在不同亚组瘤体组织中的作用机制仍未确定。

此外, HPV(+) 头颈鳞癌患者对放化疗敏感性比 HPV(-) 头颈鳞癌患者高,且本课题组前期研究已证实 HPV(+) 头颈细胞株对放化疗敏感性高于 HPV(-) 细胞株^[19],但是导致这种敏感性增加的机制尚不清楚,可能与 *IL-6* 产生有关。HPV 可促进肿瘤细胞分泌 *IL-6*,从而增加敏感性^[20]。已有证据表明 *IL-6* 介导的 JAK / STAT3 途径可促进细胞增殖及血管生成,淋巴结转移,可能成为治疗头颈部鳞癌的潜在有用靶点^[21],故 *IL-6* 有望成为 HPV(+) 头颈鳞癌的靶点药物。

既往研究表明 *MMP1* 与头颈鳞癌的 DFS 显著相关^[22],且高表达组的预后显著差于低表达组。但 *MMP1* 与 HPV(+) 头颈鳞癌致病机制尚不清楚^[23],已有研究报道 *MMPs* 作为乳腺癌^[24] 等恶性肿瘤靶向治疗的合适靶点,*MMP1* 是 *MMPs* 基因家族成员,提示 *MMP1* 可能成为治疗 HPV(+) 头颈鳞癌的潜在药物靶点。同时,本研究结果表明 *CD44* 的表达与头颈鳞癌的 DFS 呈负相关,但 *MMP1* 及 *CXCL1* 与肿瘤的预后无显著相关性,这种差异可能与患者

年龄、性别、职业暴露因素以及肿瘤的分期、分型、淋巴结转移程度、肿瘤浸润深度有关^[25],已有学者揭示 *CD44* 可以作为头颈鳞癌潜在分子标记物^[26],其在喉癌浸润转移中有重要作用,*CD44* 介导的信号通路可能为抑制 HPV(+) 头颈鳞癌细胞中的顺铂耐药性提供新的药物靶点^[27]。已有文献报道 *CXCL1* 在口腔鳞癌基质细胞中高表达且与口腔鳞癌不良预后有关^[28],故有望作为头颈鳞癌诊断预后的标志,但与头颈鳞癌发生发展相关机制尚不明确^[29]。

综上,本研究筛选的特异基因中,虽然 *IL-6*、*CXCL1*、*MMP1*、*CD44* 在头颈鳞癌中已有报道,但在 HPV 相关头颈鳞癌中的研究较少,*IL-6*、*CD44* 有望成为治疗 HPV(+) 头颈鳞癌的关键靶点,而 *MMP1* 及 *CXCL1* 可能作为诊断及预后的标志物。本研究在 GEO 数据库中筛选了与 HPV 状态相关的两个数据集,由于芯片系统检测的局限性, cDNA 间可能存在相同或相似序列,可出现交叉杂交影响分析结果,往往需要 Northern 印迹、RT-PCR 等实验在临床样本中验证。然而,*IL-6*、*CXCL1*、*MMP1*、*CD44* 与头颈鳞癌及 HPV 的关系未见明确报道,但可作为潜在的生物学标志物进一步挖掘研究。

参考文献:

- [1] 谢民强. 重视头颈恶性肿瘤的个体化治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(2): 89-94.
- [2] 曹宸, 卢琳琳, 陈合新. 人乳头状瘤病毒相关头颈部肿瘤发病机制研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(6): 594-598.
- [3] 张春林, 陈月红, 邓泽义, 等. 中国口腔癌中高危型 HPV 感染率的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(10): 682-689.
- [4] Zhang C, Mi J, Deng Y, et al. DNMT1 enhances the radiosensitivity of HPV-positive head and neck squamous cell carcinomas via downregulating SMG1[J]. Onco Targets Ther, 2020, 15(13): 4201-4211.
- [5] Yan F, Byun YJ, Nguyen SA, et al. Predictive value of computed tomography in identifying extranodal extension in human papillomavirus-positive versus human papillomavirus-negative head and neck cancer[J]. Head Neck, 2020, 42(9): 2687-2695.
- [6] Borsetto D, Cheng J, Payne K, et al. Surveillance of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma with circulating and salivary DNA biomarkers[J]. Crit Rev Oncog, 2018, 23(4): 235-245.
- [7] 崔广学, 高晓磊, 梁新华. 人乳头瘤病毒相关头颈部鳞状细胞癌侵袭转移的分子机制[J]. 华西口腔医学杂志, 2018, 36(5): 544-551.
- [8] Hashmi Atif A, Naila Y, Samreen N, et al. p16 Immunohistochemi-

- cal expression in head and neck squamous cell carcinoma: association with prognostic parameters[J]. *Cureus*,2020,12(6): 2168-8184.
- [9] 李雅冬, A Gowhere, 洪苏玲. 比较基因组杂交芯片筛选头颈部鳞状细胞癌患者转移相关的差异表达基因[J]. *第三军医大学学报*,2011,33(18): 1974-1976.
- [10] Janecka-Widła A, Mucha-Malecka A, Majchrzyk K, et al. Active HPV infection and its influence on survival in head and neck squamous-cell cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2020,146(7): 1677-1692.
- [11] 张轶雯, 钟里科, 楼倩雯, 等. 基于 GEO 数据库的 HPV 阳性口咽癌特征基因生物信息学研究[J]. *中国现代应用药学*,2018,35(5): 638-641.
- [12] Chan LP, Liu C, Tseng YP, et al. CXCL-8 regulates head and neck carcinoma progression through NOD signalling pathway[J]. *MATEC Web of Conferences*,2017:109.
- [13] Denis S, Wahl Renate U, Emmanuelle R, et al. Tumor necrosis factor- α triggers opposing signals in head and neck squamous cell carcinoma and induces apoptosis via mitochondrial- and non-mitochondrial-dependent pathways [J]. *Int J Oncol*,2019,55(6): 1324-1338.
- [14] Qu H, Jiang W, Wang Y, et al. STOML2 as a novel prognostic biomarker modulates cell proliferation, motility and chemo-sensitivity via IL6-Stat3 pathway in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Am J Transl Res*,2019,11(2): 683-695.
- [15] Ludwig N, Szczepanski MJ, Gluszko, et al. CD44(+) tumor cells promote early angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*,2019,467: 85-95.
- [16] Wang Y, Liu I, Chiang C, et al. Astrocyte elevated gene-1 is associated with metastasis in head and neck squamous cell carcinoma through p65 phosphorylation and upregulation of MMP1 [J]. *BioMed Central*,2013,12(1): 109.
- [17] Kumar B, Yadav A, Brown NV, et al. Nuclear PRMT5, cyclin D1 and IL-6 are associated with poor outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients and is inversely associated with p16-status[J]. *Oncotarget*,2017,8(9): 14847-14859.
- [18] Jian G, Sen Z, Halstensen Trond S. Increased interleukin-6 expression is associated with poor prognosis and acquired cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*,2016,35(6): 3265-3274.
- [19] Chunlin Z, Jiaoping M, Yuan D, et al. DNMT1 enhances the radiosensitivity of HPV-positive head and neck squamous cell carcinomas via downregulating SMG1 [J]. *Onco Targets Ther*,2020,13: 4201-4211.
- [20] Li SC, Lee CC, Hsu CM, et al. IL-6 induces haptoglobin expression through activating STAT3 in human head and neck cancer [J]. *J Oral Pathol Med*,2020,49(1): 49-54.
- [21] Chen X, Fu E, Lou H, et al. IL-6 induced M1 type macrophage polarization increases radiosensitivity in HPV positive head and neck cancer [J]. *Cancer Lett*,2019,4(6): 69-79.
- [22] 刘龙庆, 陈志伟, 易世杰. MMP1 基因在头颈部鳞状细胞癌的表达及预后相关性[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2018,32(4): 287-291.
- [23] Zhang HR, Lai SY, Huang LJ, et al. Myosin 1b promotes cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer [J]. *Gynecologic oncology*,2018,149(1): 188-197.
- [24] 刘婧婷, 隆建萍, 刘倩, 等. microRNAs 调控基质金属蛋白酶与乳腺癌发生发展和转移的生物信息学分析[J]. *重庆医科大学学报*,2021,46(10): 1228-1233.
- [25] Zhang Q, Chen Y, Hu SQ, et al. A HPV16-related prognostic indicator for head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Ann Transl Med*,2020,8(22): 1492.
- [26] Bourguignon L, Earle C, Shiina M. Hyaluronan-CD44 interaction promotes HPV 16 E6 oncogene-mediated oropharyngeal cell carcinoma survival and chemoresistance [J]. *Matrix Biol*,2019,78-79: 180-200.
- [27] Roy S, Kar M, Roy S, et al. Inhibition of CD44 sensitizes cisplatin-resistance and affects Wnt/ β -catenin signaling in HNSCC cells [J]. *Int J Biol Macromol*,2020,149: 501-512.
- [28] Wei LY, Lee JJ, Yeh CY, et al. Reciprocal activation of cancer-associated fibroblasts and oral squamous carcinoma cells through CXCL1 [J]. *Oral Oncol*,2019,88: 115-123.
- [29] Boven L, Holmes SP, Latimer B, et al. Curcumin gum formulation for prevention of oral cavity head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Laryngoscope*,2019,129(7): 1597-1603.

(收稿日期:2021-08-16)

本文引用格式:郭丹丹, 杨梅, 龙丹, 等. 人乳头状瘤病毒阳性的头颈部鳞状细胞癌特异性基因生物信息学研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2022,28(5): 56-62. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221310

Cite this article as: GUO Dandan, YANG Mei, LONG Dan, et al. Bioinformatics analysis of specific genes in the HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(5): 56-62. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221310