

编者按

肿瘤是严重危害人类健康的慢性疾病,要防治肿瘤,民众意识觉醒和有效行动、卫生防控政策的落地、医疗和康复专业技术的提高,缺一不可。国务院发布《“健康中国 2030”规划纲要》,提出到 2030 年实现总体癌症 5 年生存率提高 15% 的战略目标,吹响了我国癌症防控战役的总号角。每年的 4 月 17 日为世界肿瘤日。2023 年 4 月 15 日至 21 日是第 29 个全国肿瘤防治宣传周,今年宣传周主题是“癌症防治 全面行动——全人群 全周期 全社会”,旨在积极倡导每个人做自己健康的第一责任人,正确认识癌症、积极防控癌症、贯彻癌症三级预防原则,践行健康文明的生活方式,主动参加防癌健康体检,做到早预防、早发现、早诊断、早治疗。为认真贯彻党中央国务院对癌症防治工作的决策部署,推动落实健康中国癌症防治专项行动,提高全社会癌症防控意识,《医学研究杂志》本期“特别关注”栏目以肿瘤防治进展为主线,推出《非小细胞肺癌放射增敏靶点的研究进展》、《浆细胞白血病的诊断及治疗进展》及《TPL2 激酶在肿瘤发病和治疗中的研究进展》相关论文,关注“防-筛-诊-治-康”的大健康服务理念,希望能够引起相关研究者与从业者的关注,推动我国抗癌事业和科普工作的健康发展。

非小细胞肺癌放射增敏靶点的研究进展

高洁 张欣 惠开元 蒋晓东

摘要 非小细胞肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,病死率明显高于其他肿瘤。放射治疗是非小细胞肺癌主要的治疗手段,但总体预后较差。放射治疗过程中出现的放射抗性是影响非小细胞肺癌治疗效果的主要原因,容易引起肿瘤局部复发和远处转移。寻找增加放射敏感度的有效靶点是改善放疗效果的关键,本文对近年来关于非小细胞肺癌放射增敏靶点的研究进展做一综述。

关键词 非小细胞肺癌 放射治疗 放射增敏 放疗抵抗

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.002

肺癌是世界上第二常见的癌症,2020 年全球约有 180 万人死于肺癌^[1]。根据组织学,肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 占到 85%^[2]。目前 NSCLC 的治疗方案主要包括手术切除、全身化疗和放射治疗。早期的 NSCLC 首选手术治疗,对于中晚期的 NSCLC 和不能手术的早期患者,放射治疗是其主要治疗手段。然而,随着辐射剂量的增加,肿瘤细胞可能会对辐射产生抵抗性,导致肿瘤局部复发和远处转

移,进而影响 NSCLC 的治疗效果。放射抵抗是多因素、多机制参与的过程,促进细胞凋亡、抑制 DNA 损伤修复、改变肿瘤微环境以及抑制肿瘤干细胞和上皮间质转化是增加放射敏感度的生物学基础。因此,寻找增加放射敏感度的有效靶点是提高 NSCLC 治愈率的关键,本文就近年来 NSCLC 放射增敏靶点的研究进展进行综述。

一、RNA 与放射增敏

1. 环状 RNA:环状 RNA(circular RNA, circRNA)是一种具有环状结构的非编码 RNA,由外显子、内含子或者外显子-内含子反剪接和融合形成,与肿瘤的发生、发展有关。circRNA 的机制之一是充当 miRNA 的海绵,介导下游靶向 mRNA 的表达。近年来研究显示,多种 circRNA 与肿瘤放射敏感度有关。Yang 等^[3]研究发现,在放疗抵抗的 NSCLC 细胞中 circ_

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81702813);江苏省自然科学基金资助项目(面上项目)(BK20191211)

作者单位:222061 南京医科大学连云港临床医学院肿瘤放疗科(高洁、张欣、蒋晓东);222002 连云港市第一人民医院(高洁、张欣、惠开元、蒋晓东)

通信作者:蒋晓东,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:jxdpa-per@163.com

0007580 高表达, miR - 598 低表达, 并证实 miR - 598 是 circ_0007580 的靶点, 沉默 circ_0007580 可通过靶向 miR - 598 调控血小板调控蛋白 2 (thrombospondin 2, THBS2) 的表达抑制细胞增殖和增加细胞凋亡, 提高细胞的放射敏感度。后续的体内实验也表明, 敲除 circ_0007580 可增强 NSCLC 肿瘤的放射敏感度。Li 等^[4]研究表明, hsa_circ_0004396 作为 miR - 615 - 5p 的分子海绵上调 PAK1 的表达促进 NSCLC 细胞对放射线的抵抗, 而 hsa_circ_0004396 沉默可以诱导放射敏感度。Zhang 等^[5]研究指出, circ_0001287 通过吸附 miR - 21 抑制其表达, 间接上调 NSCLC 细胞中磷酸酶及张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的表达, 增加 NSCLC 细胞的放射敏感度。由此可见 circRNA 可以通过靶向 mRNA 参与放射敏感度的调节, 不同表达水平的 circRNA 与放疗效果有关。

2. 长链非编码 RNA: 长链非编码 RNA (long non - coding RNA, lncRNA) 是一种长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 多种 lncRNA 在包括 NSCLC 在内的各种肿瘤中表达异常^[6]。Wang^[7]研究指出, 在 NSCLC H460 和 A549 细胞中转染结肠癌相关转录物 1 (long non - coding RNA colon cancer associated transcript1, lncRNA CCAT1) 后, 随着 X 线剂量增加细胞凋亡率也明显增加, 这与其下调丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 通路相关。此外, 下调 lncRNA CCAT1 可以使 NSCLC 细胞停滞于 G₂/M 期, 最终提高 NSCLC 的放射敏感度。前列腺癌相关转录物 1 (long non - coding RNA prostate cancer associated transcript1, lncRNA PCAT1) 在 NSCLC 中高表达, Gao 等^[8]研究发现, PCAT1 具有免疫抑制作用, PCAT1 基因敲除能够抑制细胞增殖和增加细胞凋亡率, 抑制 PCAT1/SOX2 轴可以启动 cGAS/STING 信号通路进而增强 NSCLC 的放疗敏感度。Jiang 等^[9]分析放射抗性 NSCLC 细胞中 lncRNA 细胞骨架调节因子 (cytoskeleton regulator, CYTOR) 的表达后发现 CYTOR 过表达, 沉默 CYTOR 可通过上调 miR - 206 和抑制胸腺素 α 原 (prothymosin alpha, PTMA) 增强 NSCLC 细胞的放射敏感度。还有研究发现, lncRNA SBF2 - AS1 在放疗抵抗的 NSCLC 细胞组织中高表达, 下调 lncRNA SBF2 - AS1 通过降低肌盲样蛋白 3 (muscleblind - like proteins 3, MBNL3) 的表达增强 NSCLC 细胞的放射敏感度和凋亡^[10]。以上研究结果均证实了 lncRNA 在调节肿瘤放射敏感度中的重要性。

3. 微小 RNA: 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约 22 个核苷酸的非编码单链 RNA, 通过与 mRNA 结合参与转录后的基因调控。近年来许多研究发现, miRNA 在 NSCLC 的发生、发展中发挥关键作用, 某些 miRNA 异常表达参与多种肿瘤相关信号通路调节肿瘤的放射敏感度。miR - 145 是一种肿瘤抑制因子, Li 等^[11]研究发现, 过表达的 miR - 145 可使放射性耐药的 NSCLC 细胞对放射线敏感, 这与 miR - 145 与人原肌球蛋白结合蛋白 3 (tropomodulin3, TMOD3) 靶向结合并抑制 TMOD3 表达有关, 体内外的实验均证实了靶向 TMOD3 能增加放疗抵抗 NSCLC 细胞的放射敏感度。Zhang 等^[12]研究发现, miR - 148a 低表达者放射敏感度低, 放疗后 miR - 148a 表达显著升高, miR - 148a 通过与 SOS2 结合并抑制 SOS2 的表达增强 NSCLC 细胞的放射敏感度。Wei 等^[13]研究发现, miR - 219a - 5p 在放射耐药的患者血清和肺组织中低表达, 上调 miR - 219a - 5p 通过与 CD164 结合并负调控 CD164 的表达促进 NSCLC 细胞 DNA 损伤和凋亡, 增强辐射诱导的细胞毒性, 实现放疗增敏效果。Dai 等^[14]在对新鱼腥草素钠 (sodium new houttuysfonate, SNH) 的研究中发现, SNH 能促进 NSCLC 的细胞凋亡, 在放射条件下经过 SNH 处理过的 NSCLC A549 细胞随着射线剂量的增加凋亡能力也增强, 这可能与 SNH 诱导的 miR - 147a 使 STAT3 通路失活有关。由此可见, miRNA 可以通过调节肿瘤信号通路或相关蛋白来调节 NSCLC 的放射敏感度。

二、基因与放射增敏

在 NSCLC 的发生、发展中伴随着多种基因的表达, 包括原癌基因的激活和 (或) 抑癌基因的失活, 其中某些基因的表达改变可以调节肿瘤细胞的放射敏感度。

1. BTG2 基因: B 淋巴细胞异位基因 2 (B cell translocation gene2, BTG2) 是 BTG/TOB 基因家族重要成员之一, 由 158 个氨基酸编码生成, 参与肿瘤细胞的 DNA 损伤修复和细胞周期调控。Zhu 等^[15]研究发现, BTG2 是 NSCLC H460 细胞的放射反应基因, BTG2 的表达在放射后升高, 过表达的 BTG2 可以促进 DNA 损伤和增加细胞凋亡。郑艺等^[16]研究发现, BTG2 在 NSCLC 中低表达, 上调 BTG2 能增强 NSCLC H1975 细胞的放射敏感度, 这可能与 BTG2 通过上调 p53 的表达以及降低 BRCA1 基因表达抑制 DNA 损伤修复有关。

factor erythroid - 2 - related factor 2, NRF2) 是一种转录因子,通过调节下游靶基因的表达参与多种生物学行为。Sun 等^[17]研究发现,二甲双胍可以实现 NSCLC 细胞放射增敏作用,NRF2 是其放射增敏的关键靶点。二甲双胍通过非 Keap1 依赖的机制增加 NRF2 的泛素化降解蛋白酶体,NRF2 的减少导致下游抗氧化剂相关蛋白转录减少,进而抑制 DNA 损伤修复并使细胞周期停滞在 G₂/M 期。Sithideatphaiboon 等^[18]在研究肝脏激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 缺陷型 NSCLC 中发现,Keap1 突变的 LKB1 缺陷肿瘤细胞表达更高水平的 NRF2 基因,高表达的 NRF2 通过上调谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate - cysteine ligase catalytic, GCLC) 抑制肿瘤细胞 DNA 受到活性氧 (ROS) 损伤。因此,靶向 Keap1/NRF2 信号通路可以实现 LKB1 缺陷的 NSCLC 细胞的放射增敏。

3. PTEN、PI₃K 基因:PTEN 是一种编码具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重活性的抑癌基因,主要通过其磷酸酶活性作用于磷脂酰肌醇 - 3 激酶 (phosphoinositide 3 - kinase, PI₃K) 并抑制其下游产物磷脂酰肌醇 - 三磷酸 (phosphatidylinositol triphosphate, PIP₃) 的表达从而抑制 PI₃K/Akt 通路的信号转导。PTEN 基因的表达下调可促进肿瘤发生、发展。PTEN 在 NSCLC 中突变率较高,Fischer 等^[19]研究发现,PTEN 导致转录程序的表达改变进而导致放疗耐药性的建立,PTEN 突变的 NSCLC 依赖 ATM 蛋白激酶修复辐射诱导的 DNA 损伤,在体外实验中证实低浓度的 ATM 抑制剂能够抑制 DNA 损伤修复,增加放疗耐药细胞对放射线的敏感度。Seol 等^[20]研究发现,PI₃K 异构体选择性抑制剂能够通过抑制 PI₃K/Akt 信号通路影响辐射诱导的 DNA 双链断裂的修复,还能够增加 E - 钙黏蛋白的表达以及下调波形蛋白,进而抑制上皮间质转化。

4. ITGB1 基因:整合素 β1 (integrin beta - 1, ITGB1) 是整合素家族成员,主要介导细胞和细胞外基质之间的黏附,参与信号转导、组织修复和肿瘤细胞转移等。Li 等^[21]研究发现,在耐辐射的 NSCLC H460 细胞中 ITGB1 高表达,ITGB1 基因敲除的 A549 和 H460 细胞的凋亡率和对射线的敏感度更高,这与 ITGB1 敲除后抑制 ITGB1 下游效应因子 yes 相关蛋白 (yes associated protein1, YAP1) 的表达和细胞内转运进而抑制上皮间质转化 (EMT) 的发生。此外,研究中也发现,转染 ITGB1 短发夹 RNA (shRNA) 可增强辐射诱导的 DNA 损伤和 G₂/M 期的细胞周期

阻滞。

5. UBE2O 基因:UBE2O 基因编码的泛素结合酶是一种 E₂/E₃ 杂合的泛素 - 蛋白连接酶,位于人类染色体 17q25 区域,具有 E2 和 E3 两种泛素连接酶的活性,参与脂肪生成、肿瘤细胞增殖和转移等。Huang 等^[22]研究发现,UBE2O 在 NSCLC 中高表达,通过在 K46 残基处对 Mxi1 进行泛素化和降解促进肿瘤发生和放疗抵抗,而下调 UBE2O 基因表达能够抑制放射抗性的发生。

三、VEGFR 与放射增敏

血管内皮生成因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 刺激血管内皮细胞增殖形成新生血管,新生成的血管向肿瘤组织提供氧气和营养,促进肿瘤的发生、发展。与肿瘤血管生成相关的大部分肿瘤,包括 NSCLC,高度表达 VEGF。抗血管生成治疗不仅能抑制肿瘤血管生成,还能增强肿瘤细胞的放射敏感度。Liu 等^[23]研究发现,内皮抑素在 NSCLC Calu - 1 细胞中表达水平最高,可以抑制 Calu - 1 细胞增殖并增强 Calu - 1 细胞的对放射敏感度,具体机制可能与内皮抑素下调血管内皮生长因子 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 的表达,进而通过 PI₃K/Akt 和 MAPK/ERK 两条通路下调缺氧诱导因子 - 1α (hypoxia inducible factor - 1α, HIF - 1α) 的表达有关。阿帕替尼是 VEGFR2 的高选择性抑制剂,目前多用于肺癌的抗血管生成治疗,Li 等^[24]研究发现,阿帕替尼还可用于增强 NSCLC 细胞的放射敏感度,可能是通过阻断 Akt 和 ERK 信号通路增加辐射诱导的细胞凋亡和抑制 DNA 双链断裂的修复。神经纤毛蛋白 - 1 (NRP - 1) 在 NSCLC 中高表达,参与 VEGF - VEGFR 信号转导通路调控血管内皮细胞和肿瘤细胞的增殖、侵袭和凋亡。Hu 等^[25]在体外实验中证实,VEGFR2 被抑制后,NRP - 1 通过 ABL - 1 基因激活 DNA 双链修复蛋白 (RAD51 蛋白),促进肿瘤细胞的自我修复导致放射抵抗,联合抑制 VEGFR2 和 NRP - 1 能够增强 NSCLC 细胞的放射敏感度。由此可见,VEGFR 是 NSCLC 放疗增敏的靶点之一,但这种放疗增敏作用可能仅限于 VEGFR 表达高的 NSCLC 细胞。

四、CDKs 抑制剂与放射增敏

肿瘤发生的主要原因是细胞周期失调导致的肿瘤细胞无限制增殖,细胞周期失调与细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin - dependent kinases, CDKs) 的异常激活有关

多,但近年来已有许多研究表明,CDKs 抑制剂在 NSCLC 中也具有抗肿瘤作用。阿贝西利 (Abemaciclib) 是一种选择性的 CD4/6 抑制剂, Naz 等^[26] 研究发现, Abemaciclib 在放射状态下可通过抑制视母细胞肿瘤抑制蛋白 (retinoblastoma, Rb) 磷酸化导致细胞周期停滞, 进而抑制 DNA 损伤修复。此外, Abemaciclib 还能抑制 mTOR 信号转导和缺氧诱导因子 - 1 (hypoxia inducible factor - 1, HIF - 1) 表达进一步抑制血管生成和肿瘤细胞再生, 提高 NSCLC 细胞的放射敏感度。AZD5438 是 CDK1、2、9 的抑制剂, Raghavan 等^[27] 研究发现, AZD5438 增强 NSCLC 细胞放射敏感度主要是通过阻断 A549 和 H1299 细胞系中 CDK1 的表达抑制 DNA 损伤修复和诱导细胞凋亡。此外, AZD543 还可使 A549 和 H1299 细胞周期阻滞在对辐射最敏感的 G₂/M 期, 增强细胞对放射线的敏感度。还有研究发现, CR6 相互作用因子 1 (CR6 - interacting factor1, CRIF1) 与 CDK2 相互作用的界面抑制剂能够选择性促进与 CDK2 过度激活相关的 G₂/M 期阻滞和凋亡, 进而提高肿瘤细胞的放射敏感度^[28]。但目前 CRIF1 - CK2 界面抑制剂在 NSCLC 放疗增敏中的应用还需进一步研究。

五、低氧与放射增敏

低氧能够通过多种机制参与肿瘤细胞的生存和发展, 包括刺激血管生成、改变葡萄糖代谢、阻滞细胞周期和促进肿瘤细胞增殖和转移等。目前已有研究证实, 细胞在氧气充足的环境中对辐射的敏感度高于缺氧条件下。HIF - 1 α 是最重要的低氧诱导因子, 有研究发现, 抑制 HIF - 1 α 能够增强肿瘤细胞的放射敏感度, 这可能与 HIF - 1 α 抑制 NSCLC 中 HIF 信号通路激活和改变细胞葡萄糖代谢使细胞外 pH 值降低和乳酸生成增加有关。研究还发现, HIF - 1 α 和 HIF - 2 α 双基因敲除能够表现出更强的放射敏感度。另有研究发现, 低氧状态可以促进 HIF - 1 α 和葡萄糖转运载体蛋白 1 (glucose transporter type - 1, GLUT - 1) 的表达, HIF - 1 α 的基因敲除可以通过抑制 PI₃K/Akt/mTOR 活性阻断低氧诱导的辐射抵抗, 促进肿瘤细胞凋亡进而增强细胞的放射敏感度。因此, 靶向抑制 HIF - 1 α 可以逆转低氧对肿瘤细胞的影响, 增强对辐射的敏感度。

六、展望

综上所述, 通过抑制 DNA 损伤修复、细胞周期阻滞、促进细胞凋亡以及改变肿瘤微环境等能够增强 NSCLC 的放射敏感度。但肿瘤细胞的放疗抵抗是一

个涉及多机制的复杂过程, 笔者相信随着研究的不断深入, 未来会有更多的放射增敏靶点被发现, 为提高 NSCLC 患者的放疗效果和降低肿瘤转移、复发率提供新思路和新方法。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209 - 249
- Liu J, Cui J, Liu F, *et al.* Multi - subtype classification model for non - small cell lung cancer based on radiomics: SLS model [J]. *Med Phys*, 2019, 46 (7): 3091 - 3100
- Yang Z, Wu H, Zhang K, *et al.* Circ_0007580 knockdown strengthens the radiosensitivity of non - small cell lung cancer via the miR - 598 - dependent regulation of THBS2 [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13 (5): 678 - 689
- Li D, Yan L, Zhang J, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0004396 acts as a sponge of miR - 615 - 5p to promote non - small cell lung cancer progression and radioresistance through the upregulation of P21 - Activated Kinase 1 [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36 (6): e24463
- Zhang CC, Li Y, Feng XZ, *et al.* Circular RNA circ_0001287 inhibits the proliferation, metastasis, and radiosensitivity of non - small cell lung cancer cells by sponging microRNA miR - 21 and up - regulating phosphatase and tensin homolog expression [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 414 - 425
- Zhang L, Xu X, Su X. Noncoding RNAs in cancer immunity: functions, regulatory mechanisms, and clinical application [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 48
- Wang Z. LncRNA CCAT1 downregulation increases the radiosensitivity of non - small cell lung cancer cells [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37 (8): 654 - 663
- Gao Y, Zhang N, Zeng Z, *et al.* LncRNA PCAT1 activates SOX2 and suppresses radioimmune responses via regulating cGAS/STING signaling in non - small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12 (4): e792
- Jiang G, Yu H, Li Z, *et al.* LncRNA cytoskeleton regulator reduces nonsmall cell lung cancer radiosensitivity by downregulating miRNA206 and activating prothymosin α [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59 (5): 88
- Yu Z, Wang G, Zhang C, *et al.* LncRNA SBF2 - AS1 affects the radiosensitivity of non - small cell lung cancer via modulating microRNA - 302a/MBNL3 axis [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19 (3): 300 - 316
- Li H, Zhao S, Chen X, *et al.* MiR - 145 modulates the radiosensitivity of non - small cell lung cancer cells by suppression of TMOD3 [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43 (3): 288 - 296
- Zhang Y, Hu X. miR - 148a promotes cell sensitivity through down-regulating SOS2 in radiation - resistant non - small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23 (4): 135
- Wei T, Cheng S, Fu XN, *et al.* miR - 219a - 5p enhances the radiosensitivity of non - small cell lung cancer cells through targeting CD164 [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (7): BSR20192795

(下转第 11 页)

- transplantation for primary plasma cell leukemia; results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 1091–1097
 - 28 Lebovic D, Zhang L, Alsina M, *et al.* Clinical outcomes of patients with plasma cell leukemia in the era of novel therapies and hematopoietic stem cell transplantation strategies: a single – institution experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(6): 507–511
 - 29 Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, *et al.* Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter study of the Japanese society of myeloma[J]. *Acta Haematol*, 2016, 135(2): 113–121
 - 30 Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, *et al.* Venetoclax: a new wave in hematocology[J]. *Exp Hematol*, 2018, 61: 10–25
 - 31 Gonsalves WI, Buadi FK, Kumar SK. Combination therapy incorporating Bcl – 2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t (11; 14)[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(2): 215–217
 - 32 Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T – cell therapies for multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130 (24): 2594–2602
 - 33 Li X, Guo X, Zhu Y, *et al.* Single – cell transcriptomic analysis reveals BCMA CAR – T cell dynamics in a patient with refractory primary plasma cell leukemia[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 645–657
(收稿日期: 2022 – 04 – 29)
(修回日期: 2022 – 05 – 20)
-
- (上接第 6 页)
- 14 Dai K, Chen L, Liu J, *et al.* MiR – 147a mediated by sodium new houtuyfonate could enhance radiosensitivity of non – small cell lung cancer cells via suppressing STAT3[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(2):173–181
 - 15 Zhu C, Zhang S, Xue A, *et al.* Elevated BTG2 improves the radiosensitivity of non – small cell lung cancer (NSCLC) through apoptosis [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(10):1441–1448
 - 16 郑艺,胡芑,张洪波,等. BTG2 对非小细胞肺癌放疗敏感度的影响及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(9):1091–1096
 - 17 Sun X, Dong M, Gao Y, *et al.* Metformin increases the radiosensitivity of non – small cell lung cancer cells by destabilizing NRF2[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 199:114981
 - 18 Sithideatphaiboon P, Galan – Cobo A, Negrão MV, *et al.* STK11/LKB1 mutations in NSCLC are associated with KEAP1/NRF2 – dependent radiotherapy resistance targetable by glutaminase inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6):1720–1733
 - 19 Fischer T, Hartmann O, Reissland M, *et al.* PTEN mutant non – small cell lung cancer require ATM to suppress pro – apoptotic signaling and evade radiotherapy[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):50
 - 20 Seol MY, Choi SH, Yoon HI. Combining radiation with PI₃K isoform – selective inhibitor administration increases radiosensitivity and suppresses tumor growth in non – small cell lung cancer [J]. *J Radiat Res*, 2022,63(4):591–601
 - 21 Li Y, Sun C, Tan Y, *et al.* ITGB1 enhances the radioresistance of human non – small cell lung cancer cells by modulating the DNA damage response and YAP1 – induced epithelial – mesenchymal transition [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2):635–650
 - 22 Huang Y, Yang X, Lu Y, *et al.* UBE2O targets Mxi1 for ubiquitination and degradation to promote lung cancer progression and radioresistance[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2):671–684
 - 23 Liu L, Qiao Y, Hu C, *et al.* Endostatin exerts radiosensitizing effect in non – small cell lung cancer cells by inhibiting VEGFR2 expression [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(1):18–26
 - 24 Li L, Li Y, Zou H. A novel role for apatinib in enhancing radiosensitivity in non – small cell lung cancer cells by suppressing the AKT and ERK pathways[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e12356
 - 25 Hu C, Zhu P, Xia Y, *et al.* Role of the NRP – 1 – mediated VEGFR2 – independent pathway on radiation sensitivity of non – small cell lung cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(7): 1329–1337
 - 26 Naz S, Sowers A, Choudhuri R, *et al.* Abemaciclib, a selective CDK4/6 inhibitor, enhances the radiosensitivity of non – small cell lung cancer in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16):3994–4005
 - 27 Raghavan P, Tumati V, Yu L, *et al.* AZD5438, an inhibitor of CDK1, 2, and 9, enhances the radiosensitivity of non – small cell lung carcinoma cells[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(4): e507–e514
 - 28 Ran Q, Xiang Y, Stephen P, *et al.* CRIF1 – CDK2 interface inhibitors: an unprecedented strategy for modulation of cell radiosensitivity [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(4):1420–1424
 - 29 Bao YY, Zhong JT, Shen LF, *et al.* Effect of Glut – 1 and HIF – 1 α double knockout by CRISPR/CAS9 on radiosensitivity in laryngeal carcinoma via the PI₃K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(10):2881–2894
 - 30 Moreno Roig E, Groot AJ, Yaromina A, *et al.* HIF – 1 α and HIF – 2 α differently regulate the radiation sensitivity of NSCLC cells[J]. *Cells*, 2019, 8(1):45
(收稿日期:2022 – 05 – 23)
(修回日期:2022 – 05 – 24)