

## · 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0284

## 非编码 RNA 在非小细胞肺癌放射抗性中的作用

陈梦丹, 王华英<sup>✉</sup>, 俞万钧<sup>✉</sup>

(宁波大学附属人民医院呼吸与危重症医学科, 浙江 宁波 315040)

**【摘要】** 肺癌不仅是全球常见的恶性肿瘤之一, 而且是全球病死率最高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (NSCLC) 是最常见的亚型。放射治疗是晚期 NSCLC 患者的主要治疗方式之一, 而长期治疗过程中产生的放射抗性是导致放射治疗失败和预后差的关键。随着全基因组和 RNA 测序技术的广泛应用以及在此基础上对非编码 RNA (ncRNA) 生物学功能的深入探究, 越来越多的证据表明 ncRNA 是肿瘤发生发展中的关键调节因子, 其中不同的 ncRNA 在肿瘤放射抗性上起着促进或抑制作用, 有望成为肿瘤诊断的标志物和肿瘤治疗的新靶点。文章对近年研究较多的 ncRNA 如微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA) 在 NSCLC 放射抗性中的作用研究进展进行综述。

**【关键词】** 肺癌; 放射抗性; 非编码 RNA; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状 RNA

## Function of non-coding RNA in radioresistance in non-small cell lung cancer

CHEN Mengdan, WANG Huaying<sup>✉</sup>, YU Wanjun<sup>✉</sup>

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the People's Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo 315040, China)

Corresponding authors: WANG Huaying, E-mail: yingmecire@163.com; YU Wanjun, E-mail: NBYWJ2008@aliyun.com

**【Abstract】** Lung cancer is not only one of the most common malignancies, but also has the highest mortality rate worldwide, among which non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common subtype. Radiation therapy is one of the main treatments for patients with advanced NSCLC, and the resistance generated during long-term treatment is the key to radiation therapy failure and poor prognosis. With the widespread application of whole genome and RNA sequencing technology and the in-depth exploration of the biological functions of non-coding RNA (ncRNA), there is growing evidence that ncRNA are key regulators in tumorigenesis and development, and different ncRNAs play a role in promoting or inhibiting tumor radioresistance, which are expected to become a useful markers for tumor diagnosis and new targets for tumor treatment. In this article, recent research progress in ncRNA such as microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA), and circular RNA (circRNA) in the radioresistance of NSCLC was reviewed.

**【Key words】** Lung cancer; Radioresistance; Non-coding RNA; MiRNA; LncRNA; CircRNA

肺癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, 在癌症相关死亡原因中常年稳居首位, 严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最常见的亚型, 约占所有肺癌病例的 85%<sup>[2]</sup>。尽管手术切除、放射治疗、化学药物治疗、分子靶向治疗和免疫疗法在内的治疗策略不断发展, 但是肺癌的 5 年生存率仍仅有 15%~20%<sup>[3]</sup>。

放射治疗是一种不适于手术治疗的 NSCLC 标准治疗方法, 大多数 NSCLC 患者在整个病程中需

要接受放射治疗以达到根治或姑息的治疗目的, 而放射治疗对正常肺组织的损伤往往限制了更高放射剂量的应用, 且持续的放射治疗产生的放射抗性是导致肿瘤放射治疗失败和复发的关键原因之一<sup>[4]</sup>。因此, 为了增强 NSCLC 患者放射治疗敏感性以提高放射治疗效果及改善预后, 需要发现与放射抗性相关的潜在机制和新的生物标志物或治疗靶点。

非编码 DNA 覆盖了人类基因组中 95% 的 DNA 序列, 其中大部分被转录为功能性非编码

收稿日期: 2024-07-16

基金项目: 浙江省教育厅一般科研项目 (Y202044084)

作者简介: 陈梦丹, 硕士研究生, 研究方向: 肺癌, E-mail: cmd990808@163.com; 王华英, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 肺癌免疫学, E-mail: yingmecire@163.com; 俞万钧, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 肺部肿瘤介入诊治, E-mail: NBYWJ2008@aliyun.com

RNA (non-coding RNA, ncRNA), 如微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 等<sup>[4]</sup>。RNA 测序技术和生物信息学的发展促进了 ncRNA 在多种癌症疾病中的生物学功能探究<sup>[5]</sup>。本文对近年来 ncRNA 在 NSCLC 放射抗性中的研究进展进行综述, 为放射增敏寻找新的靶点、提供个体化治疗以提高肺癌患者的总体生存率提供新的思路。

## 1 miRNA 与放射抗性

miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 参与转录后水平的基因表达调控, 通过直接与特定 mRNA 的 3'-非翻译区结合, 进而调控靶 mRNA 表达<sup>[6]</sup>。MiRNA 表达异常可以通过调节 DNA 损伤修复、细胞凋亡、上皮-间充质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤干细胞样特性以及肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 影响 NSCLC 的放射抗性。

双链 DNA 断裂 (double strand break, DSB) 是辐射诱导的 DNA 损伤的最关键病变, Chen 等<sup>[7]</sup>发现肺癌组织和肺癌细胞系中的 miR-182 的表达水平较正常组织和正常肺细胞低, 敲低 miR-182 的肺腺癌细胞系经辐照后导致 DSB 未修复引起的 DNA 损伤增多及细胞周期 G2/M 停滞, 过表达 miR-182 则通过调节叉头框蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FOXO3) 抑制细胞活力以及 DNA 损伤修复而增强细胞的放射抗性。在放射治疗所致的 DNA 损伤期间, 肿瘤细胞的 EMT 会促进抗辐射作用。例如 Huang 等<sup>[8]</sup>发现, miR-183 过表达的放射抗性肺腺癌细胞系细胞形态失去原有的上皮形状而呈长梭状、多边形紧密连接样, 这种高表达上调细胞核转录因子锌指 E 盒结合同源蛋白 1 (zinc finger E-box-binding homeobox protein 1, ZEB1) 水平, 介导 EMT 过程从而具有更强的辐射抵抗能力。Yuan 等<sup>[9]</sup>的研究同样发现, miR-410 的表达会影响腺癌细胞系细胞形态的变化, miR-410 通过在体外和体内靶向 PTEN/PI3K/mTOR 轴诱导 NSCLC 的 EMT 有助于促进放射抗性, 并且 miR-410 增强的放射抗性可能与 DNA 损伤修复有关, PTEN 作为蛋白磷酸酶调节染色体稳定性、DNA 修复和凋亡。Pan 等<sup>[10]</sup>通过构建三维细胞培

养模型模拟体内微环境来诱导癌症干细胞 (cancer stem cell, CSC) 样特性发现, 过表达 miR-29b-3p 将抑制 DNA 损伤修复, 可能通过调控 DNA 甲基转移酶 3B (DNA methyltransferase 3B, DNMT3B)、B 细胞淋巴瘤 -2 (B-cell lymphoma 2, BCL-2)、磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1, PI3KR1)、蛋白激酶 B2 (protein kinase B 2, AKT2) 和视网膜母细胞瘤样蛋白 1 (retinoblastoma-like protein 1, RBL1) 促进 CSC 样细胞的放射敏感性。Chen 等<sup>[11]</sup>通过紫杉醇和无血清培养基培养诱导构建肺癌干细胞模型发现, miR-18a-5p 通过下调与 DNA 损伤修复相关的共济失调毛细血管扩张突变蛋白 (ataxia telangiectasia mutated protein, ATM) 和缺氧诱导因子 -1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 的表达, 提高肺癌细胞和 CSC 样细胞的放射敏感性。Rong 等<sup>[12]</sup>发现, N (6) - 甲基腺苷 (m<sup>6</sup>A) 读取器 HNRNPA2B1 通过 m<sup>6</sup>A 介导的 miR-106b-5p 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 加重肺腺癌的干性以达到促进放射抗性的可能。更多的抑制 NSCLC 放射抗性的 miRNA 如 miR-519a<sup>[13]</sup>、miR-219a-5p<sup>[14]</sup>、miR-16-5p<sup>[15]</sup>、miR-365<sup>[16]</sup>、miR-145<sup>[17]</sup>、miR-320a<sup>[18]</sup>、miR-129-5p<sup>[19]</sup>等, 通过调控不同的下游信号通路, 抑制细胞增殖、侵袭迁移, 促进细胞凋亡, 减弱 NSCLC 的放射抗性。

TME 是一个复杂且高度动态的环境, 放射治疗后 TME 的改变进一步影响肺癌细胞的放射抗性。肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 是 TME 中的重要成分之一, miRNA 可以稳定地以细胞外泌体形式参与 CAF 与癌细胞之间的动态串并增强放射抗性, CAF 来源的外泌体 (CAF-exo) 中的 miR-196a-5p 在具有放射抗性的肺腺癌细胞中高表达, 与 CAF-exo 共培养后的肺腺癌细胞具有更强的放射抗性, miR-196a-5p 通过抑制核因子 - $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 抑制蛋白  $\alpha$  (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells inhibitor  $\alpha$ , NFKBIA) 激活 NF- $\kappa$ B 通路, 增强细胞活力及抑制细胞凋亡以促进放射耐药性的发生<sup>[20]</sup>。除 CAF 外, TME 中还包括肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)、髓系抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、调节性 T 细胞等在内的各种免疫细胞, 可能与放射治疗抵抗相关。在 TME 中, 来源于肺癌细胞的外泌体 miR-19b-3p 通过靶向蛋白酪氨

酸磷酸酶受体 D 型 (protein tyrosine phosphatase receptor type D, PTPRD) 促进巨噬细胞的 M2 极化, M2 表型的巨噬细胞反馈调节肺癌细胞发挥促癌作用<sup>[21]</sup>, 而 M2 TAM 与肺癌细胞之间的串扰又可由携带 miRNA 的外泌体介导<sup>[22]</sup>。Zhao 等<sup>[23]</sup>发现 miR-21 负调控骨髓细胞中含山梨醇和 SH3 域 1 (sorbin and SH3 domain containing 1, SORBS1) 的表达与立体定向放射治疗时 MDSC 分化抑制和凋亡诱导相关。

为了评估与放射治疗抗性相关的 miRNA 在临床上的应用, Zheng 等<sup>[24]</sup>通过分离鉴定血浆外泌体并测定了外泌体内 6 种 miRNA 的表达水平及放射耐药性方面的诊断能力, 发现放射抗性 NSCLC 患者的外泌体 miR-96 水平升高, 证明外泌体 miR-96 具有区分放射治疗患者是否具有放射抗性的潜力。此前 Chen 等<sup>[11]</sup>证明, 血浆 miR-18a-5p 可能是预测 NSCLC 患者放射敏感性的新指标。外泌体 miRNA 的获得及检测结果或许可作为临床上非侵入性方法用于预测接受放射治疗的患者的预后

情况。Park 等<sup>[25]</sup>发现, 与低剂量辐射诱导 (low-dose radiation, LDR) 预处理的耐辐射细胞的条件培养基共培养后的肺癌细胞较对照组细胞在辐照后具有更强的增殖侵袭迁移能力和抗细胞凋亡能力, LDR 诱导 miR-30a 和 miR-30b 表达的增加抑制纤溶酶原激活抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 和 PAI-1 诱导的 PI3K/AKT、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 生存信号通路、激活 PAI-1 抑制的凋亡信号通路增强 NSCLC 的放射敏感性, 进一步通过建立原位小鼠异种移植模型发现 7C1-miRNA 抑制剂复合物可特异性递送至小鼠肺部为 LDR 或靶向 PAI-1 的 miRNA 的纳米颗粒直接应用于肺癌放射治疗提供了可能性。

上述研究显示, miRNA 表达异常可影响 DNA 损伤修复, 干扰细胞周期, 参与调节肿瘤微环境、细胞干性, 调控靶 mRNA 的表达, 调控相关下游信号通路影响细胞增殖迁移侵袭能力、EMT、细胞凋亡来改变 NSCLC 的放射抗性, 见表 1。

表 1 调控 NSCLC 放射抗性的 miRNA  
Table 1 MiRNAs regulating radiation resistance in NSCLC

miRNA	表达水平	辐射剂量 /Gy	实验对象	机制
miR-182 <sup>[7]</sup>	↑	0, 2, 4, 6, 8	A549, H1299, H460/人	靶向 FOXO3 诱导放射抗性
miR-183 <sup>[8]</sup>	↑	0, 2, 4, 6, 8	H1299/人	靶向 ZEB1 诱导 H1299 EMT 和放射抗性
miR-410 <sup>[9]</sup>	↑	0, 2, 4, 6, 8	A549, H1299, PC9, SPC-A1/小鼠	靶向 PTEN/PI3K/mTOR 轴, 诱导 NSCLC EMT 和放射抗性
miR-106b-5p <sup>[12]</sup>	↑		A549, H1975/人	靶向 Wnt/ $\beta$ -catenin 轴诱导放射抗性
miR-196a-5p <sup>[20]</sup>	↑	0, 2, 4, 6, 8	A549	CAF 来源的外泌体 miR-196a-5p 靶向 NFKBIA 激活 NF- $\kappa$ B, 诱导放射抗性
miR-21 <sup>[23]</sup>	↑	2, 4, 6	骨髓细胞 / 小鼠	靶向 SORBS1 诱导放射抗性
miR-96 <sup>[24]</sup>	↑		血浆 / 人	
miR-29b-3p <sup>[10]</sup>	↓	0, 1, 2, 4, 5, 6	2D、3D 培养的 A549/小鼠	靶向 DNMT3B、Bcl-2、PI3KR1、AKT2 和 RBL1 诱导放射敏感性
miR-18a-5p <sup>[11]</sup>	↓	0, 2, 4, 6, 8, 10	A549, SPC-A1/小鼠	靶向 ATM 和 HIF-1 $\alpha$ 诱导放射敏感性
miR-519a <sup>[13]</sup>	↓	0, 2, 4, 6, 8	A549/人	靶向 EphA2 诱导放射敏感性
miR-219a-5p <sup>[14]</sup>	↓	0, 2, 4, 6, 8, 10	A549, H358/小鼠	靶向 CD164 诱导放射敏感性
miR-16-5p <sup>[15]</sup>	↓	0, 2, 4, 6, 8	GLC-82, HTB-182/人	靶向 WEE1 诱导放射敏感性
miR-365 <sup>[16]</sup>	↓	0, 2, 4, 8	A549, H460/小鼠	靶向 CDC25A 诱导放射敏感性
miR-145 <sup>[17]</sup>	↓	0, 2, 4, 8	A549, H460/小鼠	靶向 TMOD3 诱导放射敏感性
miR-320a <sup>[18]</sup>	↓	0, 10 Gy	A549, H23/小鼠	靶向 HIF-1 $\alpha$ /KDM5B/PTEN 轴诱导放射敏感性
miR-129-5p <sup>[19]</sup>	↓	0, 2, 4, 6, 8	A549, H1299/人	靶向 RUNX1 和 SOX4 诱导放射敏感性
miR-30a、miR-30b <sup>[25]</sup>	↓	0, 0.05, 6, 0.05+6, 6+6	A549, H292, H460/小鼠	LDR 可调控 miR-30a、miR-30b 靶向 PAI-1 控制放射治疗后肿瘤细胞存活

## 2 lncRNA 与放射抗性

lncRNA 是一类序列长度超过 200 个核苷酸的

ncRNA, 丰度高, 作用方式多样<sup>[26]</sup>。lncRNA 可以通过表观修饰、转录及转录后调节等多种途径参与基因的调控<sup>[27]</sup>。根据 lncRNA 在基因组上的位

置可分为位于基因间区的 lncRNA (long intergenic RNA, LINC RNA)、天然反义链 lncRNA 及内含子区 lncRNA 共 3 类<sup>[28]</sup>。LncRNA 可以通过多个方面调节放射抗性,包括 DNA 损伤修复、细胞凋亡、ROS 水平、EMT 以及 CSC 活性。

LncRNA 的表达异常大多可引起 NSCLC 的放射抗性,位于细胞核内的 lncRNA CRNDE 与多梳抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 结合,将其关键部分增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog, EZH2) 招募到 p21 的启动子区域,诱导组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸残基修饰抑制 p21 的转录,从而影响 G1/S 期过渡和抑制细胞凋亡以增加肺癌细胞的放射抗性<sup>[29]</sup>。分布细胞质和细胞核中的 lncRNA ANRIL 作为竞争性内源性 RNA,结合 miR-7-5p,上调同源重组修复相关的关键蛋白,即聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的表达,增强 DNA 损伤修复能力,以增强 NSCLC 的放射抗性<sup>[30]</sup>。LncRNA CRYBG3 通过与 eF1A1 相互作用,促进 p53 调节因子双微体同源基因 2 (mouse double minute 2, MDM2) 的表达,以致 p53 泛素化降解增多,影响细胞周期和 DNA 损伤修复<sup>[31]</sup>。放射治疗一方面通过电离辐射直接引起 DNA 损伤,另一方面通过活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 间接引起氧化损伤,过表达 lnc CBR3-AS1 可以通过 CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1 通路促进放射治疗后 NSCLC 细胞中超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase, SOD1) 的表达,导致 ROS 积累减少以增强放射抗性<sup>[32]</sup>。LncRNA 同样可通过影响 CSC 活性和 EMT 调控放射抗性,线粒体 RNA 加工核酸内切酶 (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease, RMRP) 的 lncRNA-RNA 成分是与 NSCLC 生存率低相关的上调程度最高的 lncRNA 之一, m<sup>6</sup>A 在 RMRP 中高度富集的同时增强了其 RNA 稳定性。LncRNA RMRP 将 YBX1 募集到 TGFBR1 启动区,导致 TGFBR1 转录上调,通过调控 TGFBR1/SMAD2/SMAD3 通路促进 CSC 特性和 EMT 以增强 NSCLC 的放射抗性<sup>[33]</sup>。Fu 等<sup>[34]</sup>发现 LINC01224 通过介导锌指蛋白 91 (Zinc Finger Protein 91, ZNF91) 增强子和启动子之间的远程染色质相互作用增强 ZNF91 表达,是一种增强子衍生 RNA, LINC01224/ZNF91 通过调节 NSCLC CSC 特性影响放射抗性。更多增强放射抗性的 lncRNA 如 lnc FAM201A<sup>[35]</sup>、lncRNA H19<sup>[36]</sup>、

lncRNA CYTOR<sup>[37]</sup>、lncRNA PTPRG-AS1<sup>[38]</sup>、lncRNA XIST<sup>[39]</sup>、lncRNA KCNQ1OT1<sup>[40]</sup>、lncRNA SBF2-AS1<sup>[41]</sup>、lncRNA MALAT1<sup>[42]</sup>、lncRNA EBLN3P<sup>[43]</sup> 等参与基因转录后调节,通过海绵吸附靶 miRNA 介导下游通路,调节 DNA 损伤修复,促进增殖侵袭迁移及抑制凋亡以增加肺癌细胞的放射抗性。

在 TME 中, M2 巨噬细胞来源的外泌体中的 lncRNA AGAP2-AS1 通过下调 miR-296 和上调 NOTCH2 促进细胞恶性进展,增强放射抗性的同时增强肺癌细胞对 NK 细胞毒性的放射抵抗力<sup>[44]</sup>。Liang 等<sup>[45]</sup>发现, m<sup>6</sup>A 甲基化的 lncRNA KCTD21-AS1 通过海绵化 miR-519d-5p 促进 CD47 和 TIPRL 的表达来调控巨噬细胞吞噬作用和癌细胞自噬。LncRNA OIP5-AS1 在 CAFs-exos 中高表达,外泌体 lncRNA OIP5-AS1 通过 miR-142-5p/PD-L1 轴导致 T 淋巴细胞凋亡,导致免疫逃逸<sup>[46]</sup>。这些研究显示 lncRNA 与 TME 之间的串扰可能与 NSCLC 的放射抗性相关。

另外较少一部分 lncRNA 在 NSCLC 的放射抗性上起抑制作用, Chen 等<sup>[47]</sup>发现,通过 RNA 测序鉴定 lncRNA GAS5 在辐照后的表达具有显著差异,过表达 lncRNA GAS5 可促进 A549 抑制细胞活力,促进细胞凋亡, lncRNA GAS5 通过 miR-21/P TEN/AKT 轴调控 A549 细胞的放射敏感性。Brownmiller 等<sup>[48]</sup>发现定位于 Y 染色体的高度重复的异色 DYZ1 区的 LINC-SPRY3-2、LINC-SPRY3-3 和 LINC-SPRY3-4 在照射后的 NSCLC 细胞系中被诱导表达,且仅在放射敏感性细胞系中检测到。LncRNA 直接结合胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 基因 (insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 3 gene, IGF2BP3), 抑制高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group AT-hook 2, HMGA2) 和 c-Myc 靶点增加了男性 NSCLC 细胞的放射敏感性,证明了 Y 染色体衍生的 lncRNA 组在调节男性 NSCLC 辐射应答中的重要性。相关研究见表 2。

由此可见,在大多数情况下 lncRNA 作为 miRNA 的海绵,两者之间相互作用形成网络以调节 NSCLC 的放射治疗抗性,通过表观修饰、转录及转录后调节等多种途径参与基因的调控,促进 NSCLC 的增殖、侵袭迁移及抑制凋亡,以赋予 NSCLC 更强的放射抵抗能力。

表2 调控 NSCLC 放射抗性的 lncRNA  
Table 2 LncRNA regulating radiation resistance in NSCLC

lncRNA	表达水平	辐射剂量 /Gy	研究对象	机制
lncRNA CRNDE/PRC2 <sup>[29]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	A549, H1299	靶向 p21 调控放射抗性
lncRNA ANRIL <sup>[30]</sup>	↑	0、4、8	H1299, H460/ 裸鼠	介导 miR-7-5p/ PARP1/BRCA1/Rad51 轴调控放射抗性
lncRNA CRYBG3 <sup>[31]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	A549, H1299/ 人	靶向 MDM2 调控放射抗性
lncRNA CBR3-AS1 <sup>[32]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	H1650, H520/ 小鼠	介导 miR-409-3p/SOD1 轴调控放射抗性
lncRNA RMRP <sup>[33]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	A549, H1299/ 人	靶向 TGFBR1/SMAD2/SMAD3 调控放射抗性
LINC01224 <sup>[34]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	H1299, H1975/ 人	靶向 ZNF91 调控放射抗性
lncRNA FAM201A <sup>[35]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	A549, SK-MES-1/ 小鼠	介导 miR-370 上调 EGFR 和 HIF-1 $\alpha$ 调控放射抗性
lncRNA H19 <sup>[36]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	A549, H460/ 人	靶向 WNK3 轴调控放射抗性
lncRNA CYTOR <sup>[37]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	A549, 95D/ 人	海绵化 miR-195 调控放射抗性; 介导 miR-206/ PTMA 轴调控放射抗性
lncRNA PTPRG-AS1 <sup>[38]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	H157, H1299/ 人	介导 miR-200c-3p/TCF4 轴调控放射抗性
lncRNA XIST <sup>[39]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	A549, H838/ 人	介导 miR-16-5p/WEE1 轴调控放射抗性
lncRNA KCNQ1OT1 <sup>[40]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	SK-MES-1, H226, HEK293/ 人	介导 miR-491-5p/TPX2-RNF2 轴调控放射抗性
lncRNA SBF2-AS1 <sup>[41]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10	H1299/ 小鼠	介导 miRNA-302a/MBNL3 轴调控放射抗性
lncRNA MALAT1 <sup>[42]</sup>	↑	0、2、4、6、8、10Gy	A549/ 小鼠	介导 miR-140/PDL1 轴调控放射抗性
lncRNA EBLN3P <sup>[43]</sup>	↑	0、2、4、6、Gy	A549/ 裸鼠	介导 miR-144-3p/TNPO1 轴调控放射抗性
lncRNA AGAP2-AS1 <sup>[44]</sup>	↑	0、2、4、6、8、Gy	A549, H157/ 小鼠	介导 miR-296/NOTCH2 轴调控放射抗性
lncRNA KCTD21-AS1 <sup>[45]</sup>	↑	0、2、4、6、8、Gy	A549, H1975/ 裸鼠	介导 miR-519d-5p/CD47 和 TIPRL 调控放射抗性
lncRNA OIP5-AS1 <sup>[46]</sup>	↑	0、2、4、6、8、Gy	PBMC/ 人	介导 miR-142-5p/PD-L1 轴, 导致 T 淋巴细胞凋亡, 导致免疫逃逸
lncRNA GAS5 <sup>[47]</sup>	↓	0、4、6	A549, H460/ 人	介导 miR-21/PTEN/AKT 轴调控放射敏感性
Y 染色体 lncRNA <sup>[48]</sup>	↓	0、2、4、8	H460, WVU-Ma-0005/ 人	位于 Y 染色体上的 LINC-SPRY3-2/3/4 介导 IGF2BP3 抑制 HMGA2 和 cMyc 调控放射敏感性

### 3 circRNA 与放射抗性

circRNA 是一类不含 5' 和 3' 末端的闭环 ncRNA, 含量丰富, 不受 RNA 外切酶影响, 具有较高的结构稳定性。许多 circRNA 作为 miRNA 的海绵降低其有效性, 从而上调其靶 mRNA 的表达<sup>[49]</sup>。circRNA 的表达异常通过多种途径影响辐照肺癌细胞的增殖迁移侵袭、DNA 损伤修复和细胞凋亡。

p21 激活的 Ser/Thr 激酶 1 (p21-activated Ser/Thr kinase 1, PAK1) 酪氨酸磷酸化是诱导肺癌细胞中 EMT 和放射抵抗所必需<sup>[50]</sup>, Li 等<sup>[51]</sup>发现, circ\_0004396 在 NSCLC 组织和细胞中高表达, 并与 TNM 分期、淋巴结转移和预后差相关, 下调 circ0004396 通过 miR-615-5p/PAK1 诱导细胞的 G0/

G1 阻滞和凋亡以及抑制细胞增殖、侵袭、迁移能力抑制 NSCLC 的放射抗性。CircRNA 还可通过被 m<sup>6</sup>A 修饰发挥促癌作用, 如 m<sup>6</sup>A 修饰的 circFUT8 因与 m<sup>6</sup>A 读取蛋白 YTHDF2 相互作用及海绵化 mi-186-5p 上调 mFUT8 的表达, 从而促进 LUAD 的增殖侵袭和迁移<sup>[52]</sup>。更多增强 NSCLC 放射抗性的 circRNA 如 circZNF208<sup>[53]</sup>、circ0086720<sup>[54]</sup>、circMTDH.4<sup>[55]</sup>、circ0010235<sup>[56]</sup>、circ0007580<sup>[57]</sup>、circ0079530<sup>[58]</sup> 等作为 miRNA 的海绵来调节靶向基因的表达, 影响 DNA 损伤修复、细胞凋亡, 促进肺癌的增殖侵袭迁移及增强放射抗性, 而 Zhang 等<sup>[59]</sup>研究发现, circ\_0001287 在肺癌组织和 NSCLC 细胞系中低表达的同时与淋巴结转移阳性和组织分化不良具有相关性, 并海绵化 miR-21 上调 PTEN 抑制 NSCLC 细胞增殖、迁移、侵袭并减

弱了细胞的放射抗性。见表3。

CircRNA对放射抗性的调节也与TME相关,如circNOX4通过海绵miR-329-5p上调FAP激活炎症成纤维细胞生态位<sup>[60]</sup>、circ16601通过miR-5580-5p/FGF轴促进成肌细胞和成纤维细胞的形成及募集<sup>[61]</sup>、circHSPB6促进TAM M2极化和浸润<sup>[62]</sup>等促进NSCLC的恶性行为。CircRNA还参与细胞中免疫逃逸,PD1在体外和体内抑制T细胞活化中起着至关重要的作用。m<sup>6</sup>A修饰的circIGF2BP3海绵化miR-328-3p和miR-3173-5p减轻对PKP3表达的抑制作用,最终上调PD-L1表达参与NSCLC细胞的免疫逃逸<sup>[63]</sup>。这些研究表明circRNA可能是NSCLC患者接受放射治疗中产生抵抗的关键

因素。

上述提到的大多数circRNA在肿瘤细胞中高度表达,并且还与NSCLC的放射抗性有关。结合circRNA结构稳定及其在人体体液中富集而易于检测的特性,适合成为理想的诊断及预后生物标志物。靶向circRNA使其功能丧失或许可以成为治疗靶点提高放射治疗患者的疗效以改善预后。

因此,circRNA在增强或减弱NSCLC放射治疗抗性上的报道对比前两种ncRNA少,尤其是在减弱放射治疗抗性的研究,circRNA对NSCLC的放射抗性影响以及其他潜在相关机制尚需进一步探究。

表3 调控NSCLC放射抗性的circRNA  
Table 3 CircRNAs regulating radiation resistance in NSCLC

circRNA	表达水平	辐射剂量 /Gy	实验对象	机制
circ0004396 <sup>[51]</sup>	↑	0、2、4、6、8	A549, SPC-A1/小鼠	介导 miR-615-5p/PAK1 轴调控放射抗性
circFUT8 <sup>[52]</sup>	↑		A549, PC9/人	介导 mi-186-5p/FUT8 轴调控放射抗性
circZNF208 <sup>[53]</sup>	↑	0、1、2、3、4、5、6	A549/人	介导 miR-7-5p/SNCA 轴调控放射抗性
circ0086720 <sup>[54]</sup>	↑	0、2、4、8	A549, H1299/小鼠	介导 miR-375/SPIN1 轴调控放射抗性
circMTDH4 <sup>[55]</sup>	↑	0、2、4、6、8	H1650, A549/小鼠	介导 miR-630/AEG-1 轴调控放射抗性
circ0010235 <sup>[56]</sup>	↑	0、2、4、6、8	H1650, A549, H1299/小鼠	介导 miR588/ HOXA10 轴调控放射抗性
circ0007580 <sup>[57]</sup>	↑	0、2、4、8	A549, H1299/人	介导 miR-598/ THBS2 轴调控放射抗性
circ0079530 <sup>[58]</sup>	↑	0、1、2、4、8	H2170, A549, MRC-5/小鼠	介导 miR-409-3p/AQP4 轴调控放射抗性
circ0001287 <sup>[59]</sup>	↓	0、2、4、6、8	H1299, A549, SPC-A1, H2170, H157/人	介导 miR-21/P TEN 轴调控放射敏感性

## 4 结语与展望

肺癌的治疗方法包括手术切除、放射治疗、化学治疗、分子靶向治疗和免疫疗法等,临床上不限于上述方法单独发挥作用,如放射治疗与手术切除、化学治疗、靶向治疗、免疫治疗等方法相结合的应用和研究进展为肺癌患者生存率的提高提供了可能性<sup>[64-65]</sup>。然而肺癌细胞的放射抗性的产生和辐射场周围正常细胞的放射相关损伤限制了放射治疗的成功率,因此需要发现与放射抗性相关的潜在机制和新的生物标志物或治疗靶点<sup>[4]</sup>。

随着RNA测序技术、生物信息学分析等生物技术的发展,ncRNA功能的深入研究为肿瘤治疗提供了新的视角,如ncRNA在肺癌放射抗性中的调控作用越来越受到关注,尤其是ncRNA分类中的miRNA、lncRNA以及circRNA,改变NSCLC的放射抗性则可通过调控这些ncRNA来影响细胞

的损伤修复、CSC样特性,干扰细胞周期,调节肿瘤微环境,改变相关下游信号通路影响细胞的增殖迁移侵袭能力、EMT及细胞凋亡,因此调节这些ncRNA转录本的表达是一种有前景的治疗策略,在增强肺癌细胞的放射敏感性的同时减少对正常细胞的损伤,但同时需注意不同剂量的辐射可能使ncRNA表现不同的表达谱<sup>[25]</sup>。部分与放射抗性有关的lncRNA和circRNA可能通过海绵化某些miRNA来发挥作用,基于lncRNA、circRNA和miRNA之间的相互作用网络进行高通量整合分析,将有助于确定放射抗性的分子机制,从而设计靶向治疗方案去增强放射敏感性以提高治疗成功率。另外ncRNA几乎存在于所有生物体液中的这一优势可能使它们成为潜在的生物标志物,从而通过检测肺癌患者血清中特定ncRNA的表达水平来预测放射治疗的效果和预后<sup>[11,24]</sup>,在此基础上进一步降低或过表达这些特定ncRNA的表达水平来

增强 NSCLC 患者的放射敏感性, 如将靶向特定的 ncRNA 的纳米颗粒输送至肺癌组织中以调节相关 ncRNA 的表达<sup>[25]</sup>; 外泌体介导的 ncRNA 疗法在靶向癌症治疗中显示出巨大价值<sup>[66]</sup>, 且外泌体作为药物递送载体的治疗应用已在众多临床前研究和多项临床试验中得到探索; 选择性抑制或降解致癌 circRNA 如通过细胞内 RNaseH 酶或 RNA 干扰方法靶向切割其位点以诱导 circRNA 的切割<sup>[67]</sup>。因此, ncRNA 在实现癌症的个性化精准治疗上具有巨大潜力。

总体而言, ncRNA 在很大程度上参与了肺癌放射抗性的调控, 其作为肺癌放射治疗的可能靶点有助于个体化治疗的发展, 有望在很大程度上改善肺癌患者的预后。因此, ncRNA 对肺癌放射抗性的调控机制的基础研究和临床研究值得深入, 寻找最适合的治疗干预靶点的同时, ncRNA 在临床上的实际应用亟待解决与实现。

**利益冲突声明:** 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2022, 72 (1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (8): 1623-1640. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
- [3] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10299): 535-554. DOI: 10.1016/s0140-6736 (21) 00312-3.
- [4] WANG W T, HAN C, SUN Y M, et al. Noncoding RNAs in cancer therapy resistance and targeted drug development [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1): 55. DOI: 10.1186/s13045-019-0748-z.
- [5] YAN H, BU P. Non-coding RNA in cancer [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65 (4): 625-639. DOI: 10.1042/ebc20200032.
- [6] WU K L, TSAI Y M, LIEN C T, et al. The roles of microRNA in lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (7): 1611. DOI: 10.3390/ijms20071611.
- [7] CHEN G, YU L, DONG H, et al. miR-182 enhances radioresistance in non-small cell lung cancer cells by regulating FOXO3 [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46 (2): 137-143. DOI: 10.1111/1440-1681.13041.
- [8] HUANG Y, ZHANG M, LI Y, et al. miR-183 promotes radioresistance of lung adenocarcinoma H1299 cells via epithelial-mesenchymal transition [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54 (5): e9700. DOI: 10.1590/1414-431X20209700.
- [9] YUAN Y, LIAO H, PU Q, et al. miR-410 induces both epithelial-mesenchymal transition and radioresistance through activation of the PI3K/mTOR pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1): 85. DOI: 10.1038/s41392-020-0182-2.
- [10] PAN D, DU Y, LI R, et al. miR-29b-3p increases radiosensitivity in stemness cancer cells via modulating oncogenes axis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 741074. DOI: 10.3389/fcell.2021.741074.
- [11] CHEN X, WU L, LI D, et al. Radiosensitizing effects of miR-18a-5p on lung cancer stem-like cells via downregulating both ATM and HIF-1 $\alpha$  [J]. *Cancer Med*, 2018, 7 (8): 3834-3847. DOI: 10.1002/cam4.1527.
- [12] RONG L, XU Y, ZHANG K, et al. HNRNPA2B1 inhibited SFRP2 and activated Wnt- $\beta$ /catenin via m6A-mediated miR-106b-5p processing to aggravate stemness in lung adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 233: 153794. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153794.
- [13] GONG S, LI Y, LV L, et al. Restored microRNA-519a enhances the radiosensitivity of non-small cell lung cancer via suppressing EphA2 [J]. *Gene Ther*, 2022, 29 (10/11): 588-600. DOI: 10.1038/s41434-020-00213-x.
- [14] WEI T, CHENG S, FU X N, 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. DOI: 10.1042/BSR20192795.
- [15] WANG Q, CHEN Y, LU H, et al. Quercetin radiosensitizes non-small cell lung cancer cells through the regulation of miR-16-5p/WEE1 axis [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72 (5): 1012-1022. DOI: 10.1002/iub.2242.
- [16] LI H, JIANG M, CUI M, et al. miR-365 enhances the radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells through targeting CDC25A [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512 (2): 392-398. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.082.
- [17] 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. DOI: 10.1093/carcin/bgab121.
- [18] XU L M, YU H, YUAN Y J, et al. Overcoming of radioresistance in non-small cell lung cancer by microRNA-320a through HIF1 $\alpha$ -suppression mediated methylation of PTEN [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 553733. DOI: 10.3389/fcell.2020.553733.
- [19] XUE T, YIN G, YANG W, et al. miR-129-5p promotes radiosensitivity of NSCLC cells by targeting SOX4 and RUNX1 [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21 (8): 702-712. DOI: 10.2174/1568009621666210415094350.
- [20] YAO F, SHI W, FANG F, et al. Exosomal miR-196a-5p enhances radioresistance in lung cancer cells by downregulating NFKBIA [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39 (6): 554-564. DOI: 10.1002/kjm2.12673.

- [21] CHEN J, ZHANG K, ZHI Y, et al. Tumor-derived exosomal miR-19b-3p facilitates M2 macrophage polarization and exosomal LINC00273 secretion to promote lung adenocarcinoma metastasis via Hippo pathway [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (9): e478. DOI: 10.1002/ctm2.478.
- [22] WEI K, MA Z, YANG F, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote lung adenocarcinoma progression by delivering miR-942 [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 205-216. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.10.045.
- [23] ZHAO C, TANG Q, YANG C, et al. Stereotactic body radiation therapy suppresses myeloid-derived suppressor cells by regulating miR-21/Sorbin and SH3 Domain-containing Protein 1 axis [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2024, 43: 9603271241261307. DOI: 10.1177/09603271241261307.
- [24] ZHENG Q, DING H, WANG L, et al. Circulating exosomal miR-96 as a novel biomarker for radioresistant non-small-cell lung cancer [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 5893981. DOI: 10.1155/2021/5893981.
- [25] PARK G, SON B, KANG J, et al. LDR-induced miR-30a and miR-30b target the PAI-1 pathway to control adverse effects of NSCLC radiotherapy [J]. *Mol Ther*, 2019, 27 (2): 342-354. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.10.015.
- [26] ZHANG X, XIE K, ZHOU H, et al. Role of non-coding RNAs and RNA modifiers in cancer therapy resistance [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 47. DOI: 10.1186/s12943-020-01171-z.
- [27] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10 (3): 155-159. DOI: 10.1038/nrg2521.
- [28] MORAN V A, PERERA R J, KHALIL A M. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40 (14): 6391-6400. DOI: 10.1093/nar/gks296.
- [29] ZHANG M, GAO C, YANG Y, et al. Long noncoding RNA CRNDE/PRC2 participated in the radiotherapy resistance of human lung adenocarcinoma through targeting p21 expression [J]. *Oncol Res*, 2018, 26 (8): 1245-1255. DOI: 10.3727/096504017X14944585873668.
- [30] DU Z, ZHANG F, LIU L, et al. LncRNA ANRIL promotes HR repair through regulating PARP1 expression by sponging miR-7-5p in lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23 (1): 130. DOI: 10.1186/s12885-023-10593-z.
- [31] WU A, TANG J, DAI Y, et al. Downregulation of long noncoding RNA CRYBG3 enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer depending on p53 status [J]. *Radiat Res*, 2022, 198 (3): 297-305. DOI: 10.1667/RADE-21-00197.1.
- [32] LIU S, ZHAN N, GAO C, et al. Long noncoding RNA CBR3-AS1 mediates tumorigenesis and radiosensitivity of non-small cell lung cancer through redox and DNA repair by CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1 axis [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 1-11. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.11.009.
- [33] YIN H, CHEN L, PIAO S, et al. M6A RNA methylation-mediated RMRP stability renders proliferation and progression of non-small cell lung cancer through regulating TGFBR1/SMAD2/SMAD3 pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30 (3): 605-617. DOI: 10.1038/s41418-021-00888-8.
- [34] FU W, ZHAO J, HU W, et al. LINC01224/ZNF91 promote stem cell-like properties and drive radioresistance in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 5671-5681. DOI: 10.2147/CMAR.S313744.
- [35] LIU A M, ZHU Y, HUANG Z W, et al. Long noncoding RNA FAM201A involves in radioresistance of non-small-cell lung cancer by enhancing EGFR expression via miR-370 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (13): 5802-5814. DOI: 10.26355/eurev\_201907\_18319.
- [36] ZHAO X, JIN X, ZHANG Q, et al. Silencing of the lncRNA H19 enhances sensitivity to X-ray and carbon-ions through the miR-130a-3p/WNK3 signaling axis in NSCLC cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1): 644. DOI: 10.1186/s12935-021-02268-1.
- [37] ZHANG J, LI W. Long noncoding RNA CYTOR sponges miR-195 to modulate proliferation, migration, invasion and radiosensitivity in nonsmall cell lung cancer cells [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (6): BSR20181599. DOI: 10.1042/BSR20181599.
- [38] MA Q, NIU R, HUANG W, et al. Long noncoding RNA PTPRG antisense RNA 1 reduces radiosensitivity of nonsmall cell lung cancer cells via regulating miR-200c-3p/TCF4 [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820942615. DOI: 10.1177/1533033820942615.
- [39] DU R, JIANG F, YIN Y, et al. Knockdown of lncRNA X inactive specific transcript (XIST) radiosensitizes non-small cell lung cancer (NSCLC) cells through regulation of miR-16-5p/WEE1 G2 checkpoint kinase (WEE1) axis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35: 2058738420966087. DOI: 10.1177/2058738420966087.
- [40] LIU J, JIANG M, GUAN J, et al. LncRNA KCNQ10T1 enhances the radioresistance of lung squamous cell carcinoma by targeting the miR-491-5p/TPX2-RNF2 axis [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14 (10): 4081-4095. DOI: 10.21037/jtd-22-1261.
- [41] 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. DOI: 10.1080/15384101.2019.1708016.
- [42] LI S, XIE Y, ZHOU W, et al. Association of long noncoding RNA MALAT1 with the radiosensitivity of lung adenocarcinoma cells via the miR-140/PD-L1 axis [J]. *Heliyon*, 2023, 9 (6): e16868. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16868.
- [43] TANG H, HUANG H, GUO Z, et al. Heavy ion-responsive lncRNA EBLN3P functions in the radiosensitization of non-small cell lung cancer cells mediated by TNPO1 [J]. *Cancers*, 2023, 15 (2): 511. DOI: 10.3390/cancers15020511.
- [44] ZHANG F, SANG Y, CHEN D, et al. M2 macrophage-derived exosomal long non-coding RNA AGAP2-AS1 enhances radiotherapy immunity in lung cancer by reducing microRNA-296 and elevating NOTCH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (5):

467. DOI: 10.1038/s41419-021-03700-0.
- [45] LIANG D M, LI Y J, ZHANG J X, et al. m6A-methylated KCTD21-AS1 regulates macrophage phagocytosis through CD47 and cell autophagy through TIPR [J]. *Commun Biol*, 2024, 7 (1): 215. DOI: 10.1038/s42003-024-05854-x.
- [46] JIANG Y, WANG K, LU X, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomes promote lung cancer progression by OIP5-AS1/miR-142-5p/PD-L1 axis [J]. *Mol Immunol*, 2021, 140: 47-58. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.10.002.
- [47] CHEN L, REN P, ZHANG Y, et al. Long non-coding RNA GAS5 increases the radiosensitivity of A549 cells through interaction with the miR-21/PTEN/Akt axis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43 (3): 897-907. DOI: 10.3892/or.2020.7467.
- [48] BROWNMILLER T, JURIC J A, IVEY A D, et al. Y chromosome LncRNA are involved in radiation response of male non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2020, 80 (19): 4046-4057. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-4032.
- [49] CHEN H H, ZHANG T N, WU Q J, et al. Circular RNAs in lung cancer: recent advances and future perspectives [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 664290. DOI: 10.3389/fonc.2021.664290.
- [50] KIM E, YOUN H, KWON T, et al. PAK1 tyrosine phosphorylation is required to induce epithelial-mesenchymal transition and radioresistance in lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (19): 5520-5531. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0735.
- [51] 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. DOI: 10.1002/jcla.24463.
- [52] DONG G, LIANG Y, CHEN B, et al. N6-methyladenosine-modified circFUT8 competitively interacts with YTHDF2 and miR-186-5p to stabilize FUT8 mRNA to promote malignant progression in lung adenocarcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14 (29): 2962-2975. DOI: 10.1111/1759-7714.15086.
- [53] LIU B, LI H, LIU X, et al. CircZNF208 enhances the sensitivity to X-rays instead of carbon-ions through the miR-7-5p/SNCA signal axis in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2021, 84: 110012. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110012.
- [54] JIN Y, SU Z, SHENG H, et al. Circ\_0086720 knockdown strengthens the radiosensitivity of non-small cell lung cancer via mediating the miR-375/SPIN1 axis [J]. *Neoplasma*, 2021, 68 (1): 96-107. DOI: 10.4149/neo\_2020\_200331N333.
- [55] LI Y H, XU C L, HE C J, et al. circMTDH.4/miR-630/AEG-1 axis participates in the regulation of proliferation, migration, invasion, chemoresistance, and radioresistance of NSCLC [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59 (2): 141-153. DOI: 10.1002/mc.23135.
- [56] ZHU H, YANG W, CHENG Q, et al. Circ\_0010235 regulates HOXA10 expression to promote malignant phenotypes and radioresistance in non-small cell lung cancer cells via decoying miR-588 [J]. *Balkan Med J*, 2022, 39 (4): 255-266. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-2-50.
- [57] 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. DOI: 10.1111/1759-7714.14221.
- [58] YANG X, LI M, ZHAO Y, et al. Hsa\_circ\_0079530/AQP4 axis is related to non-small cell lung cancer development and radiosensitivity [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 28 (5): 307-319. DOI: 10.5761/atcs.0a.21-00237.
- [59] ZHANG C C, LI Y, FENG X Z, 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. DOI: 10.1080/21655979.2021.1872191.
- [60] ZHAO Y, JIA Y, WANG J, et al. circNOX4 activates an inflammatory fibroblast niche to promote tumor growth and metastasis in NSCLC via FAP/IL-6 axis [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23 (1): 47. DOI: 10.1186/s12943-024-01957-5.
- [61] ZHOU J, LI P, ZHAO X, et al. Circ\_16601 facilitates Hippo pathway signaling via the miR-5580-5p/FGF axis to promote myCAF recruitment in the TME and LUAD progression [J]. *Respir Res*, 2023, 24 (1): 276. DOI: 10.1186/s12931-023-02566-4.
- [62] LI D, DU F, JIAO H, et al. CircHSPB6 promotes tumor-associated macrophages M2 polarization and infiltration to accelerate cell malignant properties in lung adenocarcinoma by CCL2 [J]. *Biochem Genet*, 2024, 62 (2): 1379-1395. DOI: 10.1007/s10528-023-10482-x.
- [63] LIU Z, WANG T, SHE Y, et al. N6-methyladenosine-modified circIGF2BP3 inhibits CD8+ T-cell responses to facilitate tumor immune evasion by promoting the deubiquitination of PD-L1 in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 105. DOI: 10.1186/s12943-021-01398-4.
- [64] PARK S, NOH J M, CHOI Y L, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 42-53. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.034.
- [65] WANG X S, BAI Y F, VERMA V, et al. Randomized trial of first-line tyrosine kinase inhibitor with or without radiotherapy for synchronous oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115 (6): 742-748. DOI: 10.1093/jnci/djac015.
- [66] JEONG K, YU Y J, YOU J Y, et al. Exosome-mediated microRNA-497 delivery for anti-cancer therapy in a microfluidic 3D lung cancer model [J]. *Lab Chip*, 2020, 20 (3): 548-557. DOI: 10.1039/c9lc00958b.
- [67] OTTESEN E W, LUO D, SEO J, et al. Human Survival Motor Neuron genes generate a vast repertoire of circular RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47 (6): 2884-2905. DOI: 10.1093/nar/gkz034.