

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251029

## 肝细胞癌放射治疗抵抗的机制及应对策略

王钦波<sup>a</sup>, 李术华<sup>b</sup>, 孙航<sup>b</sup>, 吴传新<sup>a</sup>

重庆医科大学附属第二医院 a. 肝胆外科, b. 感染与肝病研究院, 重庆 400010

通信作者: 吴传新, 300395@cqmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-1481-2582)

**摘要:** 原发性肝癌是一种在全球范围内发病率和死亡率持续上升的恶性肿瘤, 给患者和社会带来了沉重的负担, 其中肝细胞癌是原发性肝癌中的常见类型。放射治疗作为肝细胞癌的重要治疗手段之一, 能够有效控制肿瘤的局部生长并缓解患者症状。然而, 放疗抵抗问题严重影响了治疗效果, 成为临床治疗中的一大挑战。当前研究表明, 肝细胞癌放疗抵抗的机制较为复杂, 涉及细胞内信号通路异常激活、肿瘤微环境变化以及基因表达调控等多种因素。因此, 临床上提出一系列针对放疗抵抗的应对策略, 包括调控细胞信号通路、改善肿瘤微环境、联合治疗等, 这些策略展现出良好的应用前景。本文旨在综述放疗抵抗的相关机制及应对策略的研究进展, 以期为肝细胞癌放疗研究提供新的视角。

**关键词:** 癌, 肝细胞; 放疗抵抗; 治疗学

**基金项目:** 重庆市自然科学基金杰出青年项目(CSTB2022NSCQ-JQX0032); 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(W0156)

### Mechanism of radiotherapy resistance in hepatocellular carcinoma and related coping strategies

WANG Qinbo<sup>a</sup>, LI Shuhua<sup>b</sup>, SUN Hang<sup>b</sup>, WU Chuanxin<sup>a</sup>

a. Department of Hepatobiliary Surgery, b. Institute of Infection and Hepatology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: WU Chuanxin, 300395@cqmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-1481-2582)

**Abstract:** Primary liver cancer is a malignant tumor with continuously rising incidence and mortality rates worldwide, imposing a heavy burden on patients and society, and hepatocellular carcinoma (HCC) is a common type of primary liver cancer. As one of the important treatment methods for HCC, radiotherapy can effectively control the local growth of tumors and alleviate symptoms in patients. However, radiotherapy resistance seriously affects the treatment effect and has become a major challenge in clinical treatment. Current research shows a complex mechanism of radiotherapy resistance in HCC, involving multiple factors such as abnormal activation of intracellular signaling pathways, changes in tumor microenvironment, and regulation of gene expression. Therefore, a series of strategies have been proposed to address radiotherapy resistance in clinical practice, including regulating cell signaling pathways, improving tumor microenvironment, and combining different treatment modalities, and such strategies have shown promising application prospects. This article reviews the research advances in the mechanism of radiotherapy resistance and related coping strategies, in order to provide new perspectives for future research on radiotherapy for HCC.

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Radiotherapy Resistance; Therapeutics

**Research funding:** Chongqing Science Fund for Distinguished Young Scholars (CSTB2022NSCQ-JQX0032); Program for Youth Innovation in Future Medicine of Chongqing Medical University (W0156)

原发性肝癌作为全球公共健康领域的一项重大挑战,其流行病学现状引发了广泛关注。研究表明,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌中的常见类型,占有原发性肝癌病例的75%~85%<sup>[1]</sup>。从地域分布来看,约72.5%的HCC病例集中于亚洲地区,且全球范围内HCC发病率呈现逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。在我国,HCC目前位列第4位常见恶性肿瘤,男性发病率明显高于女性<sup>[3]</sup>。HCC的主要危险因素包括慢性肝炎病毒感染(如乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒)、酗酒以及非酒精性脂肪性肝病等<sup>[4]</sup>。近年来,随着生活方式的改变,与代谢综合征和肥胖相关的HCC病例增加,进一步加剧了HCC的流行态势<sup>[2]</sup>。

放射治疗(以下简称放疗)作为HCC的一种重要的局部治疗手段,其价值日益凸显。对于无法进行手术切除的HCC患者,放疗尤为重要,能够有效控制肿瘤进展<sup>[1,5]</sup>。近年来,立体定向体部放疗和质子治疗等放疗技术的进步,显著提高了治疗的精准性和安全性<sup>[6]</sup>。这些技术能够更精确地靶向肿瘤组织,同时最大限度减少对正常肝脏组织的损伤<sup>[7-8]</sup>。尽管放疗在HCC治疗中展现出良好的前景,放疗抵抗仍然是临床治疗中的主要挑战之一。放疗抵抗表现为肿瘤细胞通过激活复杂的分子调控机制适应放疗环境,进而存活并持续增殖;同时,肿瘤病灶周围的正常组织细胞因放射性损伤加重患者病情。研究表明,放疗抵抗的机制涉及多个方面,包括DNA损伤修复能力增强、细胞凋亡途径逃逸、细胞周期调控异常、基因突变、肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)变化以及自噬调节等。这些机制相互作用,构成一个多因素、多环节的复杂过程<sup>[9]</sup>。因此,深入研究HCC放疗抵抗的分子机制,探索有效的综合治疗策略,对于提高放疗疗效、改善患者预后具有重要的临床意义<sup>[10]</sup>。

## 1 HCC放疗抵抗的机制

### 1.1 HCC细胞放疗抵抗的生物学机制

1.1.1 DNA修复机制的激活 在放疗过程中,HCC细胞表现出显著的抗性,该现象与其DNA修复机制的激活密切相关。DNA损伤修复是HCC细胞在放射应激下存活的关键机制之一。放疗通过诱导DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB)破坏HCC细胞的基因组完整性,然而HCC细胞能够通过激活多条DNA修复途径有效应对放疗引发的DNA损伤。例如,非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)和同源重组(homologous recombination, HR)等修复机制在HCC细胞中高度活跃,

显著增强了细胞对放疗的耐受性<sup>[11]</sup>。

此外,HCC细胞中的p53和BRCA1等关键DNA修复蛋白在放疗后迅速启动DNA修复机制,促进细胞存活<sup>[12]</sup>。这些修复机制的激活不仅增强了HCC细胞的DNA损伤修复能力,还显著降低了放疗疗效,进而导致患者预后不良<sup>[13]</sup>。

1.1.2 细胞凋亡途径的逃逸 HCC细胞的放疗抵抗与细胞凋亡途径的逃逸密切相关,放疗主要通过激活细胞凋亡途径清除受损细胞,但HCC细胞可借助多种机制逃避这一过程,从而产生放抗性。研究显示,HCC细胞能够通过上调Bcl-2和Mcl-1等抗凋亡蛋白的表达来抑制凋亡信号传导<sup>[14]</sup>。同时,HCC细胞中的癌症干细胞群体对凋亡信号表现出高度耐受性,使得肿瘤细胞在放疗过程中能够持续存活并维持增殖能力<sup>[15]</sup>。从分子机制方面而言,这些细胞可通过激活PI3K/AKT和MAPK等关键信号通路增强自身生存能力,进一步降低放疗疗效<sup>[16]</sup>。

1.1.3 细胞周期调控的改变 HCC细胞的放疗抵抗与细胞周期调控异常同样关系密切。细胞周期作为调控细胞增殖与死亡的关键生物学过程,其异常改变在HCC放疗抵抗中发挥重要作用。研究表明,HCC细胞可通过独特的细胞周期重编程逃避放疗诱导的损伤,从而获得生存优势<sup>[17]</sup>。在分子水平上,Cyclin D和CDK4等细胞周期正调控因子的异常过表达可促进肿瘤细胞的增殖和存活,而p53等关键抑癌基因的突变或功能缺失则会导致细胞周期检查点功能障碍<sup>[13]</sup>。这些细胞周期调控网络的异常改变共同构成HCC细胞抵御放疗损伤的重要机制,最终导致临床治疗效果不佳。

1.1.4 自噬的调节作用 自噬是一种进化上保守的细胞内降解过程,通过溶酶体途径降解受损细胞器和异常蛋白质,以应对辐射损伤、营养缺乏、缺氧等多种细胞应激。研究表明,自噬能够帮助HCC细胞清除受损的细胞器和蛋白质,从而维持细胞生存<sup>[18]</sup>,表现出放疗抵抗<sup>[19-21]</sup>。在HCC中,放疗可诱导自噬相关基因表达上调,进而增强自噬活性。值得注意的是,长链非编码RNA(如Lnc524369)可通过调控自噬途径参与HCC放疗抵抗的形成<sup>[22]</sup>。近期研究发现,HCC细胞放疗后的自噬通量与辐射抗性密切相关,其中 $\gamma$ -氨基丁酸受体相关蛋白(gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein, GABARAP)的表达下调可抑制自噬并增强放射敏感性<sup>[23]</sup>。上述发现提示,靶向自噬调控网络可能为克服HCC放疗抵抗提供新的治疗策略。

1.1.5 氧化还原稳态失衡 氧化还原稳态失衡是HCC细胞获得放疗抵抗的重要机制之一。HCC细胞通常维

持较高水平的内源性活性氧,这种氧化应激状态可通过激活PI3K/AKT、NF- $\kappa$ B等促生存信号通路,促进肿瘤细胞的增殖和存活<sup>[24]</sup>。为应对放疗诱导的氧化应激,HCC细胞通过提高谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的活性,有效清除过量活性氧,从而维持氧化还原稳态并增强放疗抵抗。此外,氧化还原失衡的改变还可通过调控细胞周期检查点和凋亡信号通路,进一步增强HCC细胞的放疗抵抗。

综上所述,HCC细胞放疗抵抗的形成涉及多维度生物学机制的协同作用(图1)。DNA修复机制的异常激活是核心机制之一,HCC细胞通过NHEJ和HR高效修复放疗诱导的DSB,其中p53和BRCA1等关键修复蛋白的调控作用尤为突出<sup>[11-13]</sup>。放疗通过诱导DNA损伤,如DSB和SSB(单链断裂)等机制杀伤肿瘤细胞,而癌细胞可通过DNA修复、凋亡逃逸、细胞周期阻滞、自噬调节及氧化还原稳态平衡等机制抵抗放疗。细胞凋亡逃逸通过抗凋亡蛋白(如Bcl-2、Mcl-1)的上调和PI3K/AKT/MAPK信号通路的激活实现,癌症干细胞群体的凋亡耐受特性会进一步加剧放疗抵抗<sup>[14-16]</sup>。细胞周期调控异常表现为Cyclin D/CDK4的过表达和p53突变,导致检查点功能失调,使受损细胞逃避细胞周期阻滞并持续增殖<sup>[13,17]</sup>。自噬的动态调节在放疗后显著增强,通过清除辐射损伤产物维持细胞稳态,其中Lnc524369和GABARAP等分子通过调控自噬通

量影响放疗敏感性<sup>[18]</sup>。氧化还原稳态失衡则通过内源性活性氧激活促生存信号通路(PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B),同时上调谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化系统,形成双重防御机制<sup>[24]</sup>。

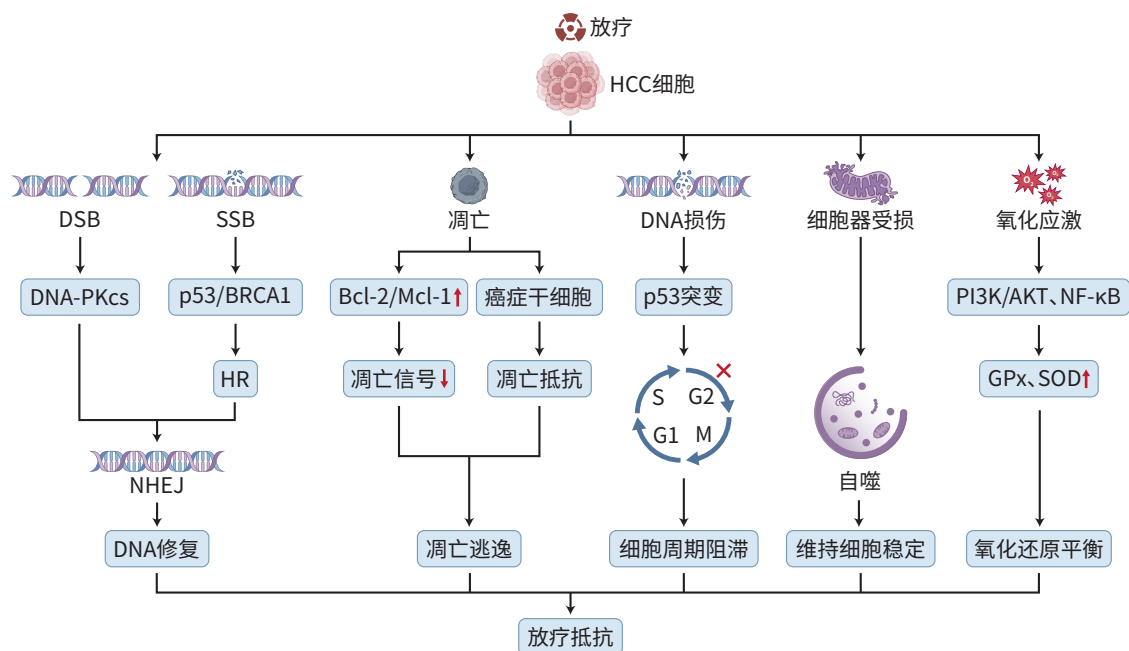
## 1.2 HCC微环境对放疗抵抗的影响

### 1.2.1 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)的作用

CAF在HCC微环境中发挥着至关重要的作用,不仅参与肿瘤的生长和进展,还能通过分泌多种细胞因子和基质成分调节TME。研究表明,CAF可通过促进肿瘤细胞的增殖与存活,显著增强肿瘤对放疗的抗性。具体而言,CAF通过分泌TGF- $\beta$ 和基质金属蛋白酶等关键因子,改变细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的组成,从而影响肿瘤细胞的行为及其对放疗的反应。此外,CAF的激活还会导致免疫抑制性微环境的形成,抑制效应T细胞的活性,进一步增强HCC细胞对放疗的抵抗力<sup>[25-26]</sup>。

### 1.2.2 免疫细胞的调节功能

在HCC微环境中,免疫细胞同样在放疗抵抗中扮演关键角色。研究发现,HCC组织中存在大量免疫抑制性细胞,如调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)等,这些细胞可通过分泌IL-10和TGF- $\beta$ 等抑制性细胞因子抑制抗肿瘤免疫反应。此外,HCC微环境中的缺氧状态会促使免疫细胞功能失调,进一步加剧放疗抵抗<sup>[27-28]</sup>。



注:GPx,谷胱甘肽过氧化物酶;SOD,超氧化物歧化酶;DNA-PKcs,DNA依赖性蛋白激酶催化亚基。

图1 放疗后HCC细胞DNA损伤修复、细胞周期阻滞与凋亡逃逸的多重通路

Figure 1 Multiple pathways of DNA damage repair, cell cycle arrest, and evasion of apoptosis in hepatocellular carcinoma cells following radiotherapy

1.2.3 ECM的重塑 ECM的重塑是HCC微环境中的关键生物学过程,对肿瘤的生长、转移及其对放疗的反应具有重要影响。在HCC中,ECM的成分和结构发生显著变化,导致肿瘤细胞与基质之间的相互作用增强,进而促进肿瘤细胞的存活与迁移。研究表明,ECM的硬度和组成能够显著影响肿瘤细胞的生物学特性,进而影响其对放疗的敏感性<sup>[29-30]</sup>。

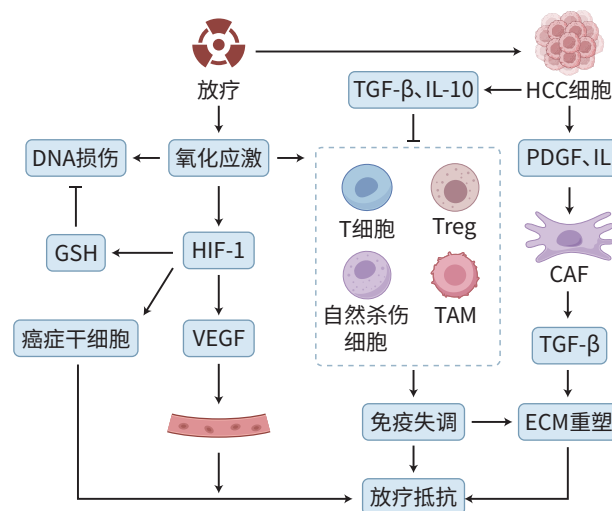
1.2.4 缺氧环境 缺氧环境是HCC微环境的一个显著特征,并且与放疗抵抗密切相关。在缺氧条件下,肿瘤细胞会激活缺氧诱导因子,进而触发一系列适应性反应,如增强糖酵解代谢、抑制细胞凋亡等。这些适应性变化使肿瘤细胞在放疗过程中具备更强的生存能力。此外,缺氧还会导致TME中的免疫细胞功能受损,进一步加剧肿瘤的放疗抵抗<sup>[27,31]</sup>。

1.2.5 细胞因子和生长因子 细胞因子和生长因子在HCC微环境中发挥着关键的调节作用,可影响肿瘤的生长、转移和放疗抵抗。TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10等多种细胞因子能够促进肿瘤细胞的增殖和存活,同时对免疫细胞的功能产生抑制作用。此外,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和TGF- $\beta$ 等生长因子与HCC的进展和放疗抵抗亦密切相关<sup>[32-33]</sup>。

综上所述,HCC微环境通过多种机制协同引发放疗抵抗(图2)。CAF作为核心调控成分,通过分泌TGF- $\beta$ 和基质金属蛋白酶重塑ECM,形成促纤维化、免疫抑制的微环境,同时抑制效应T细胞功能以增强放疗抵抗<sup>[25-26]</sup>。免疫细胞动态失衡表现为Treg和TAM的富集,其通过IL-10、TGF- $\beta$ 等因子抑制抗肿瘤免疫反应,而缺氧环境会进一步加剧免疫细胞功能失调<sup>[27-28]</sup>。ECM的病理性重塑通过改变基质硬度和成分(如胶原蛋白沉积增加)激活整合素信号通路,促进HCC细胞存活并降低其放疗敏感性<sup>[29-30]</sup>。缺氧微环境通过缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )介导的糖酵解代谢重编程和抗凋亡机制赋予肿瘤细胞生存优势,同时抑制RAD51等DNA损伤修复相关蛋白的表达,形成放疗保护屏障<sup>[27,31]</sup>。在细胞因子和生长因子网络调控中,TGF- $\beta$ 、VEGF和IL-6等分子通过激活PI3K/AKT、STAT3等信号通路促进肿瘤增殖与血管生成,并通过上调程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)诱导免疫逃逸<sup>[32-33]</sup>。

## 2 应对HCC放疗抵抗的策略

2.1 改善TME HCC的放疗抵抗与TME的复杂性密切相关。TME不仅包括肿瘤细胞,还涵盖CAF、免疫细胞



注:PDGF,血小板衍生生长因子;GSH,谷胱甘肽。

图2 放疗后TME中放射抵抗的形成机制

Figure 2 Mechanisms of radiation resistance formation in the tumor microenvironment following radiotherapy

及其分泌的细胞因子等。研究表明,TME中的TAM、Treg等免疫抑制性细胞能够通过分泌抑制性因子削弱放疗效果<sup>[34]</sup>。目前,针对TME的治疗策略正受到广泛关注。例如,仿生纳米颗粒凭借低免疫原性和高靶向性,在肿瘤治疗中展现出巨大潜力。此类纳米载体可通过模拟TME的特性,增强药物在肿瘤部位的积累,从而提升治疗效果。Peng等<sup>[35]</sup>制备了负载紫杉醇的聚合物胶束,该体系由聚乙二醇(PEG)、9-芴甲氧羰基(Fmoc)和吡啶胺2,3-双加氧酶1选择性抑制剂NLG919组成(简称Dox/PEG-Fmoc-NLG)。药代动力学参数显示,Dox/PEG-Fmoc-NLG的半衰期( $T_{1/2}=14.4$  h)显著长于游离阿霉素( $T_{1/2}=0.85$  h),清除率(1.74 mL/h)显著低于游离阿霉素(9.83 mL/h),表明其具有更长的血液循环时间;流式细胞术结果显示,与阿霉素相比,经Dox/PEG-Fmoc-NLG治疗的肿瘤中CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞和M1型TAM的浸润显著增加( $P<0.05$ ),而粒细胞样髓源抑制细胞、单核细胞样髓源抑制细胞、M2型TAM及Treg的浸润显著减少( $P<0.05$ ),且该治疗体系对肿瘤生长具有显著的抑制作用( $P<0.05$ )。

2.2 靶向DNA修复通路 HCC细胞的DNA修复机制是导致放疗抵抗的关键因素之一。放疗通过诱导DSB杀伤癌细胞,而HCC细胞具有较强的DNA修复能力,能够有效修复此类损伤。靶向DNA修复通路,如抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶或共济失调毛细血管扩张突变蛋白等关键酶,可增强HCC细胞对放疗的敏感性。Zhao等<sup>[36]</sup>发现,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1抑制剂3-AB联

合放疗可进一步引发肿瘤细胞DNA损伤与细胞凋亡,并提高肿瘤细胞的放射敏感性,尤其是在BRCA突变的MDA-MB-436细胞中。

**2.3 增强肿瘤细胞的免疫应答** 增强肿瘤细胞的免疫应答是提高放疗效果的重要策略之一。放疗能够诱导肿瘤细胞释放抗原并激活免疫系统,但许多HCC细胞通过多种机制避免免疫监视。使用免疫检查点抑制剂(如抗PD-1抗体)或疫苗疗法,可增强免疫系统对HCC细胞的识别和攻击能力,从而提升放疗效果。针对局部晚期、不可切除的非小细胞肺癌患者的Ⅲ期临床试验(PACIFIC试验)表明,与安慰剂相比,在同步放化疗后1~42 d使用PD-L1抑制剂德瓦鲁单抗(durvalumab)作为巩固治疗,可显著延长患者的无进展生存期<sup>[37]</sup>。

**2.4 靶向信号通路** HCC细胞的生长和存活依赖于多条信号通路的激活,如PI3K/AKT/mTOR通路和RAS/RAF/MEK/ERK通路,这些通路的异常激活不仅促进了肿瘤的生长,还与放疗抵抗密切相关。靶向这些信号通路,可有效抑制HCC细胞的增殖和存活,从而提高其对放疗的敏感性<sup>[38]</sup>。Chen等<sup>[39]</sup>通过体外细胞实验及小鼠模型体内实验揭示,放疗后持续使用NVP-BEZ235可增强细胞凋亡、抑制mTOR信号传导、维持对细胞活性的长期抑制,并通过干扰DSB修复通路(如抑制NHEJ)实现放射增敏的持续效应。这种序贯治疗策略为HCC的放射治疗提供了新的联合用药参考。

### 3 未来研究方向与挑战

**3.1 新型放射敏感剂的开发** 新型放射敏感剂的开发在放射治疗领域具有重要意义。随着纳米技术和生物医学的迅速发展,研究者正在探索多种新型材料作为放射敏感剂,以提高放射治疗的疗效。其中,金纳米粒子因其优良的生物相容性和放射增敏特性而备受关注,其能够增强肿瘤对放射治疗的反应,同时减少对正常组织的损伤;此外,金纳米复合材料的形状和表面修饰对其细胞摄取能力和放射增敏效果具有显著影响<sup>[40]</sup>。未来研究应聚焦于优化此类纳米材料的设计与功能,以实现更高效的放射治疗,尤其是在难治性肿瘤的治疗中;同时,新型放射敏感剂的临床应用需经过严格的临床试验,以验证其安全性和有效性。

**3.2 个体化治疗的前景** 个体化治疗在肿瘤学领域的重要性日益凸显。随着对癌症生物学和患者个体差异的深入理解,个体化治疗策略逐渐成为临床实践的标准。借助基因组学及其他组学技术,研究者能够识别患

者特定的生物标志物,进而制定个性化的治疗方案。例如,针对特定基因突变的靶向治疗和免疫治疗正显著改善癌症患者的预后<sup>[41]</sup>。此外,药物基因组学的进展使医生能够根据患者的遗传背景选择有效的药物,从而提升治疗效果并减少不必要的副作用<sup>[42]</sup>。然而,全面实现个体化治疗仍面临诸多挑战,包括多源数据整合、个体化治疗指南制定以及确保患者获得新疗法的可及性等。

**3.3 多学科合作的重要性** 在当今医学领域,多学科合作被视为提供高质量患者治疗的重要基石。尤其在复杂疾病管理中,来自不同专业背景的医疗团队能够从多种视角为患者提供更全面的治疗方案。例如,在癌症治疗过程中,肿瘤科医生、放射科医生、外科医生及护理人员的紧密协作可确保患者获得较好的治疗效果<sup>[43]</sup>。但在实际应用中,多学科团队常面临沟通不畅、角色模糊等问题,这些问题可能影响团队的协作效率。因此,未来研究应致力于优化多学科团队的工作流程,加强团队成员之间的沟通与协作,从而提升整体治疗效果和患者满意度<sup>[44]</sup>。通过建立高效的团队协作机制,医疗机构能够更好地应对复杂的临床挑战,为患者提供更精准和个性化的医疗服务。

## 4 小结

HCC放疗抵抗的多重机制复杂且相互交织,已成为当前临床和基础研究中的重要课题。通过对现有文献的综述可知,HCC细胞的放疗抵抗不仅受TME影响,还与癌细胞的遗传变异、代谢重编程及细胞凋亡逃逸等多重因素密切相关。这些机制的相互作用不仅显著影响放疗效果,也给临床治疗带来巨大挑战。

在应对HCC放疗抵抗问题时,单一的治疗策略往往难以取得理想效果。因此,结合放疗与免疫疗法、靶向治疗等多种治疗策略,可能提高放疗疗效并改善患者预后。这种综合治疗理念不仅为HCC患者带来新的希望,也为未来临床研究指明了方向。

未来研究应聚焦于深入解析HCC放疗抵抗的具体机制,并探索新的治疗方法,尤其需关注如何通过精准医学手段,针对不同患者的个体特点制定个性化的治疗方案,从而最大限度提升治疗效果。此外,随着生物标志物的应用和新型治疗方案的不断涌现,针对HCC的个体化治疗有望取得突破性进展。

综上所述,尽管HCC放疗抵抗机制复杂多样,但通过多学科合作和新技术应用,未来将有效改善HCC患者的治疗效果与生存预后。期待未来研究能够持续推动该领域的发展,为广大HCC患者带来新的生机。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 王钦波、李术华负责查阅论文资料,设计论文框架,撰写论文;吴传新、孙航指导撰写文章并最后定稿。

#### 参考文献:

- [1] CHEN WQ, CHIANG CL, DAWSON LA. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2021, 10(1): 9. DOI: 10.21037/cco-20-89.
- [2] ZHANG CH, CHENG YF, ZHANG S, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 2029-2041. DOI: 10.1111/liv.15251.
- [3] ZHANG ZZ, WANG MX, WU YF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Xiamen[J]. *Cancer Epidemiol*, 2024, 93: 102691. DOI: 10.1016/j.canep.2024.102691.
- [4] CAPASSO M, COSSIGA V, GUARINO M, et al. The role of hepatitis viruses as drivers of hepatocarcinogenesis[J]. *Cancers*, 2024, 16(8): 1505. DOI: 10.3390/cancers16081505.
- [5] ZHANG H, FU Y, TAN BB, et al. Clinical application and progress of yttrium 90 microsphere selective internal radiation therapy in primary hepatic cancer[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(2): 242-247. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231208-00242.  
张辉, 付颖, 谭斌彬, 等. 钇-90微球选择性内放射治疗在原发性肝癌中的临床应用及进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(2): 242-247. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231208-00242.
- [6] FANG ZY, JIN S, LI G. Efficacy and prognostic factors of intensity-modulated radiotherapy for large primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(6): 886-890. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.06.014.  
方子燕, 金帅, 黎功. 原发性大肝癌调强放疗的疗效及预后分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(6): 886-890. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.06.014.
- [7] CUNEO KC, HERR DJ. Advances in radiation therapy for primary liver cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2023, 32(3): 415-432. DOI: 10.1016/j.soc.2023.02.002.
- [8] DIONISI F, SCARTONI D, FRACCHIOLLA F, et al. Proton therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 959552. DOI: 10.3389/fonc.2022.959552.
- [9] LING R, WANG JZ, FANG Y, et al. HDAC-an important target for improving tumor radiotherapy resistance[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1193637. DOI: 10.3389/fonc.2023.1193637.
- [10] JAGASIA S, TASCI E, ZHUGE Y, et al. Identifying patients suitable for targeted adjuvant therapy: Advances in the field of developing biomarkers for tumor recurrence following irradiation[J]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2023, 8(1): 33-42. DOI: 10.1080/23808993.2023.2276927.
- [11] MIR SM, ALIARAB A, GOODARZI G, et al. Melatonin: A smart molecule in the DNA repair system[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(1): 4-16. DOI: 10.1002/cbf.3672.
- [12] HUANG CY, LAI ZY, HSU TJ, et al. Boron neutron capture therapy eliminates radioresistant liver cancer cells by targeting DNA damage and repair responses[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 1385-1401. DOI: 10.2147/jhc.s383959.
- [13] BYUN HK, KIM C, SEONG J. Carbon ion radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(4): 945-957. DOI: 10.3350/cmh.2023.0217.
- [14] BEDOLLA N, LIU L, XIE Q, et al. Quercetin regulates sensitivity to X-ray radiation of hepatocellular carcinoma through miR-216a-3p[J]. *Biomol Biomed*, 2025, 25(4): 833-849. DOI: 10.17305/bb.2024.11125.
- [15] JIN Q, HU H, YAN SQ, et al. lncRNA MIR22HG-derived miR-22-5p enhances the radiosensitivity of hepatocellular carcinoma by increasing histone acetylation through the inhibition of HDAC2 activity[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 572585. DOI: 10.3389/fonc.2021.572585.
- [16] JIA HJ, WEI PK, ZHOU SJ, et al. Attenuated *Salmonella* carrying siRNA-PD-L1 and radiation combinatorial therapy induces tumor regression on HCC through T cell-mediated immuno-enhancement[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 318. DOI: 10.1038/s41420-023-01603-x.
- [17] JENG KS, CHANG CF, SHEEN IS, et al. Cellular and molecular biology of cancer stem cells of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1417. DOI: 10.3390/ijms24021417.
- [18] KABAKOV AE, YAKIMOVA AO. Hypoxia-induced cancer cell responses driving radioresistance of hypoxic tumors: Approaches to targeting and radiosensitizing[J]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1102. DOI: 10.3390/cancers13051102.
- [19] WEI HJ, WANG CR, CROCE CM, et al. p62/SQSTM1 synergizes with autophagy for tumor growth in vivo[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(11): 1204-1216. DOI: 10.1101/gad.237354.113.
- [20] KIM W, LEE S, SEO D, et al. Cellular stress responses in radiotherapy[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1105. DOI: 10.3390/cells8091105.
- [21] YAO QW, ZHENG R, XIE GZ, et al. Late-responding normal tissue cells benefit from high-precision radiotherapy with prolonged fraction delivery times via enhanced autophagy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9119. DOI: 10.1038/srep09119.
- [22] ZHENG W, SHEN GL, XU KY, et al. Lnc524369 promotes hepatocellular carcinoma progression and predicts poor survival by activating YWHAZ-RAF1 signaling[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(1): 253-264. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i1.253.
- [23] SAKAGUCHI H, TSUCHIYA H, KITAGAWA Y, et al. NEAT1 confers radioresistance to hepatocellular carcinoma cells by inducing autophagy through GABARAP[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 711. DOI: 10.3390/ijms23020711.
- [24] DAI XF, WANG DJ, ZHANG JY. Programmed cell death, redox imbalance, and cancer therapeutics[J]. *Apoptosis*, 2021, 26(7-8): 385-414. DOI: 10.1007/s10495-021-01682-0.
- [25] GHAHREMANIFARD P, CHANDA A, BONNI S, et al. TGF- $\beta$  mediated immune evasion in cancer-spotlight on cancer-associated fibroblasts[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3650. DOI: 10.3390/cancers12123650.
- [26] CUKIERMAN E. A reflection on how carcinoma-associated fibroblasts were recognized as active participants of epithelial tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18): 4668-4670. DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-21-2553.
- [27] KIM TW. Fisetin, an anti-inflammatory agent, overcomes radioresistance by activating the PERK-ATF4-CHOP axis in liver cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 9076. DOI: 10.3390/ijms24109076.
- [28] XU YY, CHEN YH, JIN J, et al. Modulating tumour vascular normalisation using triptolide-loaded NGR-functionalized liposomes for enhanced cancer radiotherapy[J]. *J Liposome Res*, 2023, 33(3): 251-257. DOI: 10.1080/08982104.2022.2161095.
- [29] LIANG HZ, SHEN XL. LXR activation radiosensitizes non-small cell lung cancer by restricting myeloid-derived suppressor cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(2): 330-335. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.137.
- [30] MCANDREWS KM, CHEN Y, DARPOLOR JK, et al. Identification of functional heterogeneity of carcinoma-associated fibroblasts with distinct IL6-mediated therapy resistance in pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(6): 1580-1597. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1484.
- [31] DUNLOCK VE. Tetraspanin CD53: An overlooked regulator of immune cell function[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2020, 209(4): 545-552. DOI: 10.1007/s00430-020-00677-z.
- [32] DAWSON HD, SANG YM, LUNNEY JK. Porcine cytokines, chemokines and growth factors: 2019 update[J]. *Res Vet Sci*, 2020, 131: 266-300. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.04.022.
- [33] LIU C, LIU XM, ZHOU HY, et al. Growth factors and cytokines involved in liver regeneration[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2023, 34(4): 38-45. DOI: 10.1684/ecn.2023.0483.

- [34] WANG YH, CHEN ZM, YIN YC, et al. Mechanism and application progress of sensitivity regulation of tumor associated macrophages in radiotherapy[J]. Trauma Crit Care Med, 2024, 12(3): 182-185, 190. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2024.03.13.  
王禹杭, 陈志明, 殷雨成, 等. 肿瘤相关巨噬细胞放射治疗敏感性调节机制与应用进展[J]. 创伤与急危重病医学, 2024, 12(3): 182-185, 190. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2024.03.13.
- [35] PENG C, XU YL, WU J, et al. TME-related biomimetic strategies against cancer[J]. Int J Nanomed, 2024, 19: 109-135. DOI: 10.2147/ij.n.5441135.
- [36] ZHAO W, HU H, MO Q, et al. Function and mechanism of combined PARP-1 and BRCA genes in regulating the radiosensitivity of breast cancer cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(10): 3915-3920.
- [37] SATO H, OKONOGI N, NAKANO T. Rationale of combination of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy and radiotherapy for cancer treatment [J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(5): 801-809. DOI: 10.1007/s10147-020-01666-1.
- [38] YANG YJ, KE TY, LIU SX, et al. Synergistic sensitization of apatinib mesylate and radiotherapy on hepatocarcinoma cells in vitro[J]. J Jilin Univ (Med Ed), 2024, 50(4): 1009-1015. DOI: 10.13481/j.1671-587X.202404015.  
杨永净, 柯天洋, 刘士新, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合放疗对肝癌HepG2细胞的体外协同增敏作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(4): 1009-1015. DOI: 10.13481/j.1671-587X.202404015.
- [39] CHEN YH, WEI MF, WANG CW, et al. Dual phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor is an effective radiosensitizer for colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 357(2): 582-590. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.015.
- [40] YOSHIDA A, KITAYAMA Y, HAYAKAWA N, et al. Biocompatible polymer-modified gold nanocomposites of different shapes as radiation sensitizers[J]. Biomater Sci, 2022, 10(10): 2665-2672. DOI: 10.1039/d2bm00174h.
- [41] SEBASTIAN AM, PETER D. Artificial intelligence in cancer research: Trends, challenges and future directions[J]. Life, 2022, 12(12): 1991. DOI: 10.3390/life12121991.
- [42] BORCZYK M, PIECHOTA M, RODRIGUEZ PARKITNA J, et al. Prospects for personalization of depression treatment with genome sequencing[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(17): 4220-4232. DOI: 10.1111/bph.15470.
- [43] HORLAI M, BAES S, DE REGGE M, et al. Understanding the complexity, underlying processes, and influencing factors for optimal multidisciplinary teamwork in hospital-based cancer teams: A systematic integrative review[J]. Cancer Nurs, 2021, 44(6): E476-E492. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000923.
- [44] BARRAULT-COUCHOURON M, MICHELI N, SOUBEYRAN P. Exploring determinants of interdisciplinary collaboration within a geriatric oncology setting: A mixed-method study[J]. Cancers, 2022, 14(6): 1386. DOI: 10.3390/cancers14061386.

收稿日期: 2025-03-01; 录用日期: 2025-05-06

本文编辑: 葛俊

引证本文: WANG QB, LI SH, SUN H, et al. Mechanism of radiotherapy resistance in hepatocellular carcinoma and related coping strategies[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 2154-2160.

王钦波, 李术华, 孙航, 等. 肝细胞癌放射治疗抵抗的机制及应对策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 2154-2160.

· 消息 ·

## 《临床肝胆病杂志》封面设计及相关论文荣获第十九届“创意中国”设计大奖

2025年10月10日,第十九届“创意中国”设计大奖组委会来函通知,吉林大学第一医院医学出版中心、《临床肝胆病杂志》编辑部申报的“《临床肝胆病杂志》封面设计(2024—2025)”荣获第十九届“创意中国”设计大奖·平面设计类优秀奖,《医学期刊封面设计美学要素与实践策略》一文荣获第十九届“创意中国”设计大奖·学术论文类二等奖。

本届大奖共计收到来自中国内地及海外的设计作品有效来稿5 261件、学术论文来稿179篇,由相关学科领域专家先后开展通讯评审和现场会评,等级奖获奖率约为11%,优秀奖及以上等级获奖率约为22%。所有获奖作品将入编《中国创意设计年鉴·2024—2025》并正式出版发行。

“创意中国”设计大奖是由北京中外视觉艺术院、中外设计研究院、中国创意同盟联合主办的全国性专业设计奖项,涵盖平面设计(视觉传达类)、产品设计(产品造型类)、环境设计(含室内、景观、建筑、规划等)、服饰设计(含服装、染织、纤维、饰品等)、综合设计(插画、动画、摄影、交互等)及学术论文(设计及相关学科研究论文)六大类别,旨在展现中国创意设计领域的最新成果,推进我国设计人才的知名化、国际化进程。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年10月25日