

非编码RNA协同调控非小细胞肺癌放疗敏感性的分子机制与临床应用前景

张枫皓

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月18日

摘要

非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌病例的85%以上, 放疗抵抗是导致治疗失败和预后不良的关键因素。近年来, 长链非编码RNA (lncRNAs)与微小RNA (miRNAs)被证实通过形成复杂的竞争性内源RNA (ceRNA)调控网络, 深刻影响肿瘤细胞对电离辐射的响应。本文系统综述了lncRNA-miRNA协同调控NSCLC放疗敏感性的分子机制, 重点阐述了核心调控轴(如HNF1A-AS1/miR-92a-3p/MAP2K4、CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1、WDR11-DT等)在DNA损伤修复、细胞凋亡、铁死亡及细胞周期检查点调控中的关键作用。同时, 本文总结了具有放疗敏感性预测价值的非编码RNA特征谱, 探讨了基于ceRNA网络的靶向增敏策略(包括miRNA模拟物/抑制剂、纳米递送系统及联合放疗方案)的临床转化进展。最后, 针对当前研究面临的时空异质性、递送效率及多组学整合等挑战, 提出了未来研究的方向与精准放疗时代的个体化治疗展望。

关键词

非小细胞肺癌, 放疗敏感性, 长链非编码RNA, 微小RNA, 竞争性内源RNA, 生物标志物, 靶向治疗

Molecular Mechanisms and Clinical Application Prospects of Non-Coding RNA Synergistic Regulation of Radiosensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer

Fenghao Zhang

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 18, 2026

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 85% of all lung cancer cases, and radioresistance is a key factor leading to treatment failure and poor prognosis. In recent years, long non-coding RNAs (lncRNAs) and microRNAs (miRNAs) have been shown to profoundly affect the response of tumor cells to ionizing radiation by forming a complex competitive endogenous RNA (ceRNA) regulatory network. This article systematically reviews the molecular mechanisms of lncRNA-miRNA synergistic regulation of radiosensitivity in NSCLC, focusing on the key roles of core regulatory axes (such as HNF1A-AS1/miR-92a-3p/MAP2K4, CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1, WDR11-DT, etc.) in DNA damage repair, apoptosis, ferroptosis, and cell cycle checkpoint regulation. This article summarizes the characteristic profiles of non-coding RNAs with predictive value for radiosensitivity and discusses the clinical translational progress of targeted sensitization strategies based on ceRNA networks (including miRNA mimics/inhibitors, nanodelivery systems, and combined radiotherapy regimens). Finally, addressing the challenges of spatiotemporal heterogeneity, delivery efficiency, and multi-omics integration currently facing research, it proposes future research directions and a vision for personalized treatment in the era of precision radiotherapy.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Radiosensitivity, Long Non-Coding RNA, microRNA, Competitive Endogenous RNA, Biomarkers, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言与研究价值定位

1.1. NSCLC 放疗抵抗的临床挑战与现状

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌病例的 85%以上, 是全球癌症相关死亡的主要原因。尽管放射治疗在局部晚期或不可手术 NSCLC 患者中具有重要地位, 但放疗抵抗仍是限制其疗效的关键瓶颈。临床实践中, 相当比例的患者在接受标准剂量放疗后仍出现局部复发或远处转移, 提示肿瘤细胞对电离辐射存在固有或获得性抵抗机制[1]。这种抵抗不仅削弱了放疗的局部控制效果, 也限制了其与系统治疗联合应用的协同潜力。目前, 尚缺乏可靠的生物标志物用于预测个体患者的放疗反应, 亦无有效策略可逆转已形成的放疗抵抗状态。

研究表明, 多种分子机制参与 NSCLC 放疗抵抗的形成, 包括 DNA 损伤修复通路异常激活、细胞周期检查点失调、凋亡抑制、代谢重编程及肿瘤微环境重塑等。例如, PPDPF 在 NSCLC 中表达上调, 通过稳定抗凋亡蛋白 BABAM2 促进放疗抵抗, 敲低 PPDPF 可显著增强放疗敏感性[2]。此外, 肿瘤相关成纤维细胞高表达 Fibulin-5 (FBLN5), 通过激活 Src-STAT3 通路抑制铁死亡, 已被证实与放疗抵抗密切相关[3]。这些发现凸显了深入解析 NSCLC 放疗抵抗分子基础的紧迫性, 也为开发新型增敏策略提供了理论依据。

1.2. 非编码 RNA 调控网络在肿瘤放射生物学中的新兴作用

近年来, 长链非编码 RNA (lncRNAs)和微小 RNA (miRNAs)被证实广泛参与调控肿瘤细胞对放疗的

敏感性。大量研究表明, lncRNAs 可通过多种机制影响 DNA 损伤修复、细胞凋亡、自噬、铁死亡及免疫微环境等关键放射生物学过程[4]。例如, 辐射诱导的 lncRNA WDR11-DT 通过促进 PARP1 降解并抑制同源重组修复通路(如降低 BRCA1、ATM、BLM、RAD50 表达), 导致 DNA 双链断裂累积, 从而增强 NSCLC 细胞的放射敏感性[5]。此外, lncRNA MALAT1、HNF1A-AS1、AGAP2-AS1 等亦被报道通过调控 miRNA 表达或功能, 影响凋亡阈值、信号通路激活及 EMT 进程, 进而介导放疗抵抗[6]-[8]。

作为关键的表现遗传调控因子, miRNAs 是一类长度约 20~25 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 通过与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 结合, 介导 mRNA 降解或翻译抑制, 从而在转录后水平精细调控基因表达网络。在 NSCLC 中, miRNAs 通过调控后转录网络深刻影响放疗敏感性, 其循环和外泌体中的 miRNA 谱不仅具有早期诊断和预后评估价值, 还可作为独立的治疗监测指标[9]。例如, miR-940 在 NSCLC 组织中表达下调, 通过靶向 CD47 抑制肿瘤细胞增殖、迁移并促进凋亡, 提示其可能参与调控放疗反应[10]; 而 miR-499 的过表达可通过抑制 CK2 α 减少 p65 磷酸化, 增强放射诱导的细胞死亡[11]。这些证据表明, miRNAs 不仅是 NSCLC 病理进程的关键调节者, 更是连接分子机制与临床干预的重要桥梁。

1.3. ceRNA 理论框架及其在 NSCLC 中的研究意义

竞争性内源 RNA (ceRNA)理论提出, lncRNAs 可通过“海绵”作用吸附特定 miRNAs, 解除其对靶 mRNA 的抑制, 从而间接上调下游基因表达, 形成 lncRNA-miRNA-mRNA 调控轴[12]。该机制在 NSCLC 放疗敏感性调控中日益受到关注。lncRNAs 同时作为信号分子在特定时空(如发育阶段或应激条件下)表达, 作为环境应答信号, 调控下游基因转录。例如 HOTAIR 在缺氧时被诱导, 改变染色质状态。作为支架分子同时结合多个蛋白或蛋白复合物, 像“脚手架”一样将它们组装在特定位置, 协同完成染色质修饰或转录调控。例如 IST 招募 Polycomb 复合物介导 X 染色体失活。作为向导分子 lncRNA 通过结合蛋白复合物并将其“引导”到特定的基因组位点(常通过 RNA-DNA 碱基配对或识别序列), 实现靶向性调控。例如 HOTAIR 引导 PRC2 复合物定位至 HOX 基因座。它们与 ceRNA 网络起协同作用, 共同影响放疗敏感性。多项研究已鉴定出多个功能性 ceRNA 网络: 如 LINC01806 通过吸附 miR-4428 上调 NOTCH2, 激活 Notch 通路促进肿瘤干性[13]; LINC01783 作为 ceRNA 海绵化 miR-432-5p, 上调 DLL-1 并激活 Notch 信号[14]; UCC 通过吸附 miR-143-3p 上调 SOX5, 驱动 EMT 进程[15]; SNHG5/miR-181c-5p/CBX4 轴则通过激活 NF- κ B 通路促进肿瘤进展[16]。此外, H19/miR-130a-3p/WNK3 [17]、CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1 [18]及 DLX6-AS1/miR-16-5p/BMI1/ATM 回路[19]等均被证实通过 ceRNA 机制调控 DNA 修复、氧化应激或细胞死亡, 直接影响放疗反应。这些发现不仅丰富了对 NSCLC 放疗抵抗机制的理解, 也为开发基于非编码 RNA 的预测标志物和靶向增敏策略提供了坚实的理论基础和潜在干预靶点。

2. 关键分子研究进展与生物学通路

2.1. 调控 NSCLC 放疗敏感性的核心 lncRNAs

近年来, 多项研究表明 lncRNA 在 NSCLC 放疗敏感性调控中发挥关键作用, 具有作为诊断生物标志物和治疗靶点的潜力[20]。其中, 部分 lncRNA 通过参与 DNA 损伤修复、细胞凋亡及细胞周期调控等过程, 直接影响肿瘤对放射线的响应。

辐射诱导的 lncRNA WDR11-DT 由转录因子 SPDEF 调控, 其表达下调与 NSCLC 患者放疗后预后不良显著相关; 机制上, WDR11-DT 通过促进 PARP1 与 TRIP12 相互作用并诱导 PARP1 降解, 抑制单链断裂修复, 同时结合 HNRNP 蛋白降低 BRCA1、ATM、BLM 和 RAD50 等同源重组修复基因的表达, 从而双重抑制 DNA 修复通路, 导致双链断裂积累并增强放疗敏感性[5]。lncRNA HNF1A-AS1 被证实通过结合并抑制 miR-92a-3p, 上调 MAP2K4 表达, 激活 JNK 通路, 进而降低 NSCLC 细胞对放疗的敏感

性；敲低 HNF1A-AS1 可显著增强放疗效应，且该效应可通过过表达 MAP2K4 逆转，提示 HNF1A-AS1 是放疗抵抗的关键调控因子[7]。

其他如 lncRNA SNHG3 高表达可通过吸附 miR-1343-3p 上调 NFIX，促进增殖并抑制凋亡，可能削弱放疗效果[21]；而 lncRNA AC016727.1 在缺氧条件下作为 ceRNA 海绵 miR-98-5p，上调 BACH1 并与 HIF-1 α 形成正反馈环，促进肿瘤进展，亦可能影响放疗敏感性[22]。值得注意的是，lncRNA LINC00921 在 MED13L/P300 诱导下通过调控 NUDT21 稳定性，引发 MED23 mRNA 3'UTR 短化，激活 β -连环蛋白/TCF/LEF 信号通路，显著降低 NSCLC 放疗敏感性[23]。此外，AGAP2-AS1 通过负向调控 miR-296，上调 NOTCH2 表达，促进放射抵抗；值得注意的是，M2 型巨噬细胞来源的外泌体可携带 AGAP2-AS1 传递至肺癌细胞，进一步强化该 ceRNA 轴的促抵抗作用[8]。

2.2. 参与协同调控的 miRNAs 分子谱系

miRNAs 作为非编码 RNA 调控网络中的关键效应分子，在 NSCLC 放疗敏感性中与 lncRNA 形成复杂的协同调控关系。多项研究揭示了多个在 NSCLC 中调控放疗敏感性的关键 miRNAs。

miR-384 在 NSCLC 中表达下调，其过表达可通过直接靶向 ATM、Ku70 和 Ku80 等 DNA 双链断裂修复核心因子，抑制非同源末端连接修复通路，从而削弱 DNA 损伤修复能力，减少 G2/M 期阻滞并增强电离辐射诱导的细胞死亡，该作用受 NF- κ B 通路负调控[24]。miR-499 在 NSCLC 细胞中表达下调，其过表达可通过靶向 CK2 α 并抑制 p65 磷酸化，显著增强放射敏感性、抑制细胞活力并促进凋亡[11]。

miR-139 在电离辐射作用下通过 EGR1 转录激活而上调，可靶向 cJUN 和 KPNA2 抑制 NRF2 信号通路，增强脂质过氧化与铁死亡，从而提升放疗敏感性[25]。相反，辐射可诱导 miR-5088-5p 启动子区域发生低甲基化，导致其表达上调；该 miRNA 通过促进 Slug 表达，介导上皮-间质转化、干性增强及转移，从而诱发放射抵抗，而抑制 miR-5088-5p 可有效缓解上述恶性表型[26]。

此外，miR-135b 在 NSCLC 组织中显著上调，与不良预后密切相关，并被证实为独立预后因素；其通过靶向 CYLD 基因激活 NF- κ B 信号通路，并与 IL-6/STAT3 形成正反馈环路，促进肿瘤增殖、迁移、侵袭及抗凋亡能力，提示其可能参与放疗抵抗[27]。miR-514b-5p 在 NSCLC 中高表达，与较差总生存率相关，其通过靶向 SGTB 激活 PI3K/AKT 和 p38 通路促进细胞增殖并抑制凋亡[28]；尽管该研究未直接评估其对放疗敏感性的影响，但鉴于其调控细胞存活与凋亡的作用，可能间接影响放疗反应。

2.3. 差异表达模式与放疗反应性的临床关联

临床样本分析揭示了非编码 RNA 差异表达与 NSCLC 放疗反应性之间的显著关联。在 48 例 NSCLC 患者中，lncRNA DLGAP1-AS1 和 DTL 表达上调，而 miR-193a-5p 表达下调，这一表达谱与肿瘤恶性表型(包括增殖、迁移、侵袭增强及凋亡抑制)密切相关，提示其可能作为放疗抵抗的分子标志[29]。同样，lncRNA WDR11-DT 的表达下调与放疗患者预后不良显著相关，表明其低表达可能预示较差的放疗疗效[5]。

循环和外泌体中的 miRNA 谱因其稳定性高、可无创获取，已被证实可作为早期诊断、预后评估及疗效动态监测的生物标志物。研究显示，外泌体来源的 miR-30c 在 38 例接受同步放化疗的 III 期 NSCLC 患者中具有显著预后价值：基线水平较低者无复发生存期和总生存期明显缩短，且 EV miR-30c 单独预测治疗反应的 AUC 达 87.2% [30]。在 122 例 NSCLC 患者与 44 名健康对照的研究中，循环 miRNA 谱被证实可有效用于诊断与预后评估，其中 miR-135b-5p、miR-196a-5p、miR-31-5p (腺癌)及 miR-205 (鳞癌)被确认为独立预后标志物[31]。

综合来看，特定 lncRNA (如 WDR11-DT、DLGAP1-AS1、HNF1A-AS1)的高表达或低表达，以及相

应 miRNA (如 miR-193a-5p、miR-92a-3p、miR-384) 的下调, 均与 NSCLC 放疗抵抗呈正相关, 这些差异表达模式不仅具有预后价值, 也为个体化放疗策略提供了潜在的分子分型依据。

2.4. DNA 损伤修复通路的表现遗传调控

在 NSCLC 中, DNA 损伤修复通路的异常激活是放疗抵抗的重要机制之一。ATM 和 ATR 激酶作为 DDR 通路的核心感应器, 能够识别电离辐射诱导的 DNA 双链断裂, 并启动下游信号级联, 包括细胞周期检查点激活、DNA 修复及凋亡调控[32]。研究表明, NSCLC 细胞高度依赖 DSB 修复机制维持生存, 靶向该通路可显著增强对放疗的敏感性。

miR-101 则通过抑制 IDH2 表达, 降低 HIF-1 α 稳定性, 从而削弱缺氧诱导的 Warburg 效应, 间接增强放疗敏感性[33]。中药复方桂芪白术饮被证实可通过抑制 HIF-1 α /DNA-PKcs 轴干扰 NHEJ 修复通路, 显著提升 NSCLC 细胞对放疗的敏感性[34]。

此外, 表现遗传调控在 DDR 通路中发挥关键作用。辐射可诱导己糖激酶 1 启动子区域 DNA 甲基化水平降低, 从而上调其表达, 促进糖酵解并增强放疗抵抗[35]。组蛋白修饰亦参与调控 DDR, 如组蛋白乳酸化通过协同转录因子 CEBPB 调控 AKR1C2 表达, 进而影响 mTOR 信号通路, 间接干扰 DNA 修复效率[36]。这些发现表明, DDR 通路不仅受经典信号分子调控, 更受到多层次表现遗传机制的精细调节。

2.5. 细胞死亡通路的调控: 凋亡与铁死亡

凋亡抵抗是 NSCLC 放疗失败的关键生物学基础, 其中 Bcl-2 家族蛋白与 caspase 家族之间的动态平衡起决定性作用。miR-499 过表达可靶向 CK2 α , 抑制 p65 磷酸化, 从而削弱 NF- κ B 介导的抗凋亡信号, 增强 IR 诱导的细胞凋亡[11]。同时, p53 诱导的 lncRNA SPARCLE 通过结合 PARP-1 促进 caspase-3 介导的裂解, 干扰 DNA 修复并增强凋亡, 揭示了表现调控因子在凋亡与修复平衡中的作用[37]。

铁死亡作为一种新型调节性细胞死亡方式, 在放疗敏感性调控中日益受到关注。miR-139 在电离辐射作用下由 EGR1 诱导上调, 通过靶向 cJUN 和 KPNA2 抑制 NRF2 信号通路, 导致脂质过氧化积累并促进铁死亡, 显著增强放射敏感性[25]。肿瘤相关成纤维细胞高表达 FBLN5, 通过整合素 α V β 5 激活 Src-STAT3 通路, 抑制 ACSL4 表达并阻碍辐射诱导的铁死亡, 导致放疗耐药[3]。相反, 在头颈部癌中, miR-630 通过激活 Nrf2-GPX2 抗氧化通路降低细胞内 ROS 水平, 减少 γ -H2AX 表达并抑制 caspase 活性, 从而增强放射抗性[38], 提示抗氧化与凋亡抑制的协同机制。

2.6. 细胞周期检查点与氧化应激响应

细胞周期检查点的异常激活使 NSCLC 细胞在 DNA 损伤后获得修复时间, 从而逃避放疗诱导的细胞死亡。G2-M 检查点尤为关键, 癌细胞常依赖该检查点完成 DNA 修复并维持基因组稳定性[39]。miR-384 过表达可减少 IR 诱导的 G2/M 期阻滞, 提示其通过抑制 DDR 通路间接削弱检查点激活[24]。USP28 抑制可导致 c-MYC 降解, 引发细胞周期阻滞并抑制 DNA 修复, 从而增强 DNA 损伤介导的细胞死亡[40]。

内源性 ROS 在毛囊退行期可诱导 DNA 断裂并激活修复与凋亡通路, 提示氧化应激与 DNA 损伤、凋亡之间存在紧密耦合[41]。因此, 靶向调控 miR-139/NRF2 轴可能成为增强放疗诱导氧化损伤的有效策略。

3. ceRNA 网络构建与功能解析

3.1. lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用数据库与预测工具

近年来, 随着高通量测序技术的发展和生物信息学方法的进步, 多个专门用于 ceRNA 网络构建的数

数据库和预测工具已被开发并广泛应用于 NSCLC 等肿瘤研究中。其中, LncACTdb 3.0 是一个收录了跨 25 种生物体、537 种疾病/表型的 5669 条实验验证的 ceRNA 互作关系的综合性数据库, 不仅包含 lncRNA、miRNA 和 mRNA 的表达谱数据, 还整合了临床病理信息, 为 NSCLC 中 ceRNA 调控网络的研究提供了重要资源[42]。此外, 研究者常结合 TCGA、GEO 等公共数据库中的转录组数据, 利用 DAVID、Cytoscape、miRnet 及 ENCORI 等工具进行差异表达分析与网络可视化, 从而识别关键调控节点。这些数据库与工具的联合应用, 为系统解析 NSCLC 放疗敏感性相关的非编码 RNA 调控机制奠定了技术基础。

3.2. 典型 ceRNA 调控轴的鉴定与验证

多项研究已揭示了多个典型 lncRNA-miRNA-mRNA 调控轴在调控放射反应中的关键功能。lncRNA HNF1A-AS1 被证实可通过“海绵化” miR-92a-3p, 解除其对 MAP2K4 的抑制, 从而激活 MAP2K4/JNK 信号通路, 导致 NSCLC 细胞放射抵抗; 敲低 HNF1A-AS1 可显著增强放疗敏感性, 而过表达 MAP2K4 可逆转该效应, 明确支持 HNF1A-AS1/miR-92a-3p/MAP2K4 轴的功能性 ceRNA 调控模式[7]。

lncRNA CBR3-AS1 通过调控 miR-409-3p/SOD1 通路, 影响活性氧水平与 DNA 损伤标志物 γ H2AX 的形成, 负向调节放疗敏感性[18]。lncRNA H19 通过吸附 miR-130a-3p, 下调 WNK3 表达, 抑制细胞凋亡, 从而降低 NSCLC 对 X 射线及碳离子辐射的敏感性[17]。LINC01806/miR-4428/NOTCH2 轴和 SNHG5/miR-181c-5p/CBX4/NF- κ B 轴的功能均在小鼠体内实验中得到验证, 显示其对肿瘤增殖与放疗反应的影响[13] [16]。

此外, LINC00467 在 NSCLC 中可能作为分子海绵吸附包括 miR-339、miR-138-5p 和 miR-107 在内的多个 miRNAs, 从而解除其对下游靶基因的抑制作用, 间接激活 NF- κ B、STAT1、Wnt/ β -catenin、Akt 和 ERK1/2 等关键信号通路, 促进肿瘤进展并可能影响放射治疗敏感性[43]。这些实证研究共同表明, lncRNA 作为 miRNA 海绵, 通过解除 miRNA 对其靶 mRNA 的抑制, 构成典型的 ceRNA 调控轴, 在 NSCLC 放疗反应中发挥核心作用。

3.3. 竞争性结合对下游信号通路的级联影响

lncRNA 与 miRNA 之间的竞争性结合不仅改变靶 mRNA 的稳定性与翻译效率, 还可引发下游多条信号通路的级联激活或抑制, 从而系统性影响肿瘤细胞对放疗的响应。

HNF1A-AS1/miR-92a-3p/MAP2K4 轴的激活可触发 JNK 信号通路, 该通路参与应激反应与细胞存活调控, 进而削弱放疗诱导的细胞死亡[7]。AGAP2-AS1/miR-296/NOTCH2 轴通过激活 NOTCH 信号通路, 该通路在维持癌症干细胞特性和促进 DNA 修复中具有重要作用, 从而增强放射抵抗[8]。CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1 轴的失调可导致超氧化物歧化酶 1 表达升高, 降低细胞内活性氧水平, 减少 DNA 双链断裂标志物 γ H2AX 的形成, 最终抑制放疗诱导的凋亡[18]。

miR-135b 通过靶向 CYLD 激活 NF- κ B 通路, 并与 IL-6/STAT3 形成正反馈环路, 促进放疗抵抗[27]。而 WDR11-DT 这一放射诱导的抑癌 lncRNA 可通过促进 PARP1 降解, 抑制同源重组修复通路中关键因子的表达, 造成 DNA 双链断裂累积, 显著增强放射敏感性[5]。这些研究共同揭示, ceRNA 网络通过调控 DNA 损伤修复、氧化应激、凋亡及干细胞特性等关键生物学过程, 形成多层次、多通路的级联效应, 深刻影响 NSCLC 的放疗结局。

4. 诊断与临床应用前景

4.1. 非编码 RNA 组合作为放疗敏感性预测标志物

近年来, 越来越多的研究表明 lncRNAs 和 miRNAs 的表达特征可作为潜在的预测生物标志物。

HNF1A-AS1 在 NSCLC 中通过吸附 miR-92a-3p 并激活 MAP2K4/JNK 通路, 诱导放射抵抗; 其高表达与放疗疗效不佳显著相关[7]。同样, LINC00921 由 MED13L/P300 诱导表达, 通过促进 NUDT21 降解并上调 MED23 蛋白水平, 导致 β -连环蛋白核转位, 从而降低肿瘤细胞对放疗的敏感性, 且高表达 LINC00921 与接受放疗患者的不良预后密切相关[23]。

基于 miRNA 表达谱构建的预测模型已展现出良好性能。miR-384 在 NSCLC 中表达下调, 其过表达可增强放射敏感性, 受 NF- κ B 负调控[24]。miR-139 则通过抑制 NRF2 信号通路增强 NSCLC 细胞的放射敏感性[25]。若整合影像组学与基因组数据, 采用 DenseNet 架构进行多模态融合, 模型准确性可进一步提升至 AUC 0.98、敏感度 85.7% [44], 凸显 miRNA 特征谱在个体化放疗决策中的应用前景。

4.2. 液体活检技术的临床应用进展

液体活检作为一种非侵入性检测手段, 在 NSCLC 放疗敏感性评估中日益受到关注。循环 miRNAs 因其在血液、痰液及外周血单个核细胞中的高度稳定性, 已被广泛探索作为早期诊断、恶性结节分诊及治疗监测的生物标志物[9]。外泌体来源的 miR-30c 在 III 期 NSCLC 患者中具有显著预后价值: 基线水平较低者无复发生存期和总生存期明显缩短, 且 EV miR-30c 单独预测治疗反应的 AUC 达 87.2% [30]。

尽管液体活检技术展现出巨大潜力, 其临床转化仍面临挑战。目前 miRNA 模拟物和抑制剂的临床应用受限于递送效率、免疫毒性及缺乏标准化检测流程, 亟需结合循环肿瘤 DNA、蛋白质组学与影像学实现多维度精准评估[9]。

4.3. miRNA 模拟物/抑制剂的开发策略

针对 NSCLC 放疗抵抗的关键 miRNAs, miRNA 模拟物与抑制剂已成为潜在的治疗干预手段。miR-384 模拟物可通过直接靶向 ATM、Ku70 和 Ku80 抑制 DNA 损伤修复通路, 从而增强肿瘤细胞对放疗的敏感性[24]。miR-499 模拟物可靶向 CK2 α 并抑制 p65 磷酸化, 进而增强放疗敏感性、抑制细胞活力并促进凋亡[11]。miR-139 模拟物可靶向 cJUN 和 KPNA2 抑制 NRF2 信号通路, 增强脂质过氧化与铁死亡, 从而提升放疗敏感性[25]。

另一方面, 抑制促放射抵抗 miRNAs 同样具有治疗价值。在食管鳞状细胞癌中, miR-4443 通过调控 PTPRJ 影响 DNA 修复与 G2 期阻滞, 抑制该 miRNA 可增强放射敏感性[45]; 在 NSCLC 中, AGAP2-AS1 通过负调控 miR-296 并上调 NOTCH2 促进放射抵抗, 提示恢复 miR-296 表达或使用其模拟物可能逆转放疗抗性[8]。

4.4. 纳米递送系统的技术突破

尽管 miRNA 模拟物/抑制剂在临床前研究中展现出良好疗效, 其临床转化仍受限于体内稳定性差、靶向性不足及免疫毒性等问题[9]。近年来, 纳米递送系统的开发显著提升了 miRNA 疗法的可行性。

在食管鳞状细胞癌模型中, 基于硫化铋纳米花构建的多功能纳米平台可高效递送 miR-339, 实现 pH 响应释放、缺氧缓解与 CT 成像监控一体化, 并在患者来源异种移植模型中显著增强放疗效果[46]。该策略不仅提高了细胞内 miR-339 浓度, 还通过靶向 USP8 抑制癌干细胞干性并增强辐射诱导的 DNA 损伤。氧化还原响应型纳米载体等智能递送系统也被用于乳腺癌放疗抵抗模型中, 有效提升 miRNA 递送效率并降低脱靶效应[47]。这些进展表明, 纳米技术正逐步解决 miRNA 治疗的核心瓶颈, 为其临床转化奠定基础。

4.5. 联合放疗的协同效应与个性化方案设计

miRNA 调控剂与放疗的联合应用可通过多通路协同增强抗肿瘤效应。在 NSCLC 中, miR-384 过表

达通过抑制 ATM/Ku70/Ku80 介导的 DNA 修复, 加剧辐射诱导的 DNA 双链断裂[24]; miR-499 则通过抑制 CK2 α -p65 轴削弱 NF- κ B 介导的生存信号, 增强放疗诱导的凋亡[11]; miR-139 通过抑制 NRF2 通路增强铁死亡, 进一步放大辐射的细胞毒性作用[25]。

个性化 miRNA 治疗策略的制定依赖于对患者分子特征的精准解析。研究发现, NSCLC 患者中存在多个与放疗敏感性相关的 miRNA-SNPs, 其中 14 个位点在患者与健康人群中位基因频率差异显著, 提示其可作为个体化风险分层的遗传标志[48]。miR-200c-3p 在放射抵抗细胞中因启动子甲基化而下调, 其表达水平可作为预测放疗敏感性的生物标志物, 并指导是否采用 miR-200c-3p 模拟物干预[49]。结合多组学数据可进一步构建整合性预测模型, 指导 miRNA 靶点选择, 实现“机制-靶点-载体-疗效”全链条优化。

5. 当前挑战与未来方向

5.1. 网络调控的时空异质性难题

非编码 RNA 介导的 ceRNA 调控网络在 NSCLC 放疗敏感性中的作用具有显著的时空动态特征。一方面, lncRNA 与 miRNA 的表达水平在不同肿瘤发展阶段、组织微环境及治疗干预下呈现高度可变性。研究发现, 肺癌中 mRNA 3'UTR 普遍缩短, 且长链非编码 RNA 和微小 RNA 的替代多聚腺苷酸化是常见事件, 提示 APA 可能通过调控非编码 RNA 表达影响肺癌转录组异质性[50]。另一方面, 肿瘤内部存在显著的空间异质性, 如 M2 型巨噬细胞来源的外泌体可携带 AGAP2-AS1 进入肺癌细胞, 增强其放射抗性[8], 说明微环境来源的非编码 RNA 亦可重塑受体细胞的放疗反应。这些现象共同表明, ceRNA 网络在时间与空间维度上不断演化, 为机制解析和临床干预带来巨大挑战。

5.2. 多组学整合分析的瓶颈问题

当前研究多聚焦于单一组学层面, 如 miRNA 表达谱、蛋白质组或 DNA 甲基化状态, 缺乏系统性整合。已有研究通过定量蛋白质组学在 29 株 NSCLC 细胞系及 13 例石蜡包埋人源样本中鉴定出 71 个差异表达蛋白, 并构建了放疗敏感性相关信号通路图谱[51], 但该图谱尚未与 miRNA 调控网络有效对接。循环和外泌体 miRNA 谱虽被提出可用于早期检测与疗效监测, 但其与 ctDNA、蛋白质组学及影像学等多模态数据的整合仍处于初步阶段, 标准化分析流程和生物信息学工具尚不成熟[9]。这种数据孤岛现象严重制约了对放疗敏感性调控机制的全面解析。

5.3. 新型基因编辑技术的应用前景

CRISPR/Cas 等新型基因编辑技术为精准调控 miRNA 表达提供了新工具。辐射可诱导 miR-5088-5p 启动子区域低甲基化致其表达上调, 进而促进上皮-间质转化与转移[26], 利用 dCas9-DNMT3a 融合蛋白靶向甲基化该启动子区域, 或可逆转放射抵抗。针对 lncRNA/miRNA 轴的干预也具潜力, 如 HNF1A-AS1 通过结合并抑制 miR-92a-3p, 导致 MAP2K4 表达上调, 采用 CRISPRi 技术沉默 HNF1A-AS1 可能恢复 miR-92a-3p 功能[7]。ALKBH5 在 NSCLC 中高表达, 通过 m6A 修饰 JAK2 激活 JAK2/p-STAT3 通路促进肿瘤进展, 并影响免疫微环境[52], 提示表观转录组编辑可能成为联合放疗的新策略。

6. 总结与转化医学启示

6.1. 关键调控网络的整合分析

本综述系统梳理了 NSCLC 放疗敏感性中 lncRNAs 与 miRNAs 的协同调控机制, 揭示了一个多层次、多通路交织的表观遗传调控网络。多个 lncRNA-miRNA 调控轴通过靶向 DNA 损伤修复、细胞死亡及细

胞周期检查点等关键通路显著影响放疗反应。例如, HNF1A-AS1/miR-92a-3p/MAP2K4 轴通过 JNK 通路调节凋亡阈值[7]; CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1 轴通过调控氧化应激影响 DNA 损伤修复[18]; WDR11-DT 通过促进 PARP1 降解并抑制同源重组修复增强放射敏感性[5]。在 miRNA 层面, miR-384 靶向 ATM/Ku70/Ku80 抑制 NHEJ 修复[24]; miR-139 靶向 NRF2 通路促进铁死亡[25]; miR-499 靶向 CK2 α /NF- κ B 增强凋亡[11]; miR-135b 则通过激活 NF- κ B 通路促进抵抗[27]。这些发现共同构建了一个以非编码 RNA 为核心、整合 DNA 修复、氧化应激、细胞周期及凋亡调控的综合网络, 为理解 NSCLC 放疗抵抗的分子基础提供了系统性视角。

6.2. 临床转化的可行性评估

当前研究表明, 非编码 RNAs 在 NSCLC 放疗敏感性预测与干预中具有明确的临床转化潜力。循环和外泌体中的 miRNA 谱因其稳定性高、可无创获取, 已被证实可作为早期诊断、预后评估及疗效动态监测的生物标志物, 其变化常早于影像学表现或临床耐药征象[9]。例如, miR-135b 在 NSCLC 组织中高表达且与不良预后独立相关[27], 而 WDR11-DT 低表达则与接受放疗患者的不良生存显著相关[5]。

在治疗干预方面, miRNA 模拟物或抑制剂在临床前模型中已展现出显著的放射增敏效果。随着纳米递送技术的突破(如硫化铋纳米花平台实现超千倍递送效率提升[46])及多模态整合策略的发展, miRNA 靶向治疗的临床可行性正在逐步提高。部分 miRNAs(如 miR-139、miR-384、miR-499)已在 NSCLC 体内外模型中完成功能验证, 为其进入早期临床试验奠定了基础。

参考文献

- [1] Tang, P., Sun, D., Xu, W., Li, H. and Chen, L. (2023) Long Non-Coding RNAs as Potential Therapeutic Targets in Non-Small Cell Lung Cancer (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **52**, Article No. 68. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5271>
- [2] Yun, M., Yingzi, L., Jie, G., Guanxin, L., Zimei, Z., Zhen, C., et al. (2022) PDPF Promotes the Progression and Acts as an Antiapoptotic Protein in Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 214-228. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65654>
- [3] Zhang, R., Yan, W., Yuan, J., Ma, Y., Ren, Z., Chen, X., et al. (2025) Cancer-Associated Fibroblast-Derived Fibulin-5 Promotes Radioresistance in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cell Reports*, **44**, Article 116018. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116018>
- [4] Luo, Y., Li, J., Yu, P., Sun, J., Hu, Y., Meng, X., et al. (2022) Targeting LncRNAs in Programmed Cell Death as a Therapeutic Strategy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00982-x>
- [5] Yang, Y., Li, Z., Yu, X., Zheng, Y., Yu, Y., Yang, M., et al. (2025) WDR11-DT Enhances Radiosensitivity via Promoting PARP1 Degradation and Homologous Recombination Deficiency. *Cancer Letters*, **625**, Article 217757. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217757>
- [6] Gupta, S., Silveira, D.A., Piedade, G.P.S., Ostrowski, M.P., Mombach, J.C.M. and Hashimoto, R.F. (2023) A Dynamic Boolean Network Reveals That the BMI1 and MALAT1 Axis Is Associated with Drug Resistance by Limiting miR-145-5p in Non-Small Cell Lung Cancer. *Non-Coding RNA Research*, **9**, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2023.10.008>
- [7] Wang, Z., Liu, L., Du, Y., Mi, Y. and Wang, L. (2021) The HNF1A-AS1/miR-92a-3p Axis Affects the Radiosensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer by Competitively Regulating the JNK Pathway. *Cell Biology and Toxicology*, **37**, 715-729. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09595-z>
- [8] Zhang, F., Sang, Y., Chen, D., Wu, X., Wang, X., Yang, W., et al. (2021) M2 Macrophage-Derived Exosomal Long Non-Coding RNA AGAP2-AS1 Enhances Radiotherapy Immunity in Lung Cancer by Reducing MicroRNA-296 and Elevating Notch2. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 467. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03700-0>
- [9] Alexandre, D., Baptista, P.V. and Cruz, C. (2026) Harnessing MicroRNAs in Lung Cancer: The Future of Diagnosis and Precision Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1881**, Article 189535. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2026.189535>
- [10] Long, S., Long, X., Guo, J., Fu, L., Huang, X. and Liu, H. (2024) MiR-940 Modulates CD47 to Suppress Biological Functions of Lung Adenocarcinoma Cells. *American Journal of Cancer Research*, **14**, 1157-1173.

- <https://doi.org/10.62347/vyin3674>
- [11] Ma, Y.S., Shi, B.W., Lu, H.M., Xie, P.F., Xin, R., Wu, Z.J., *et al.* (2021) MicroRNA-499 Serves as a Sensitizer for Lung Cancer Cells to Radiotherapy by Inhibition of Ck2 α -Mediated Phosphorylation of P65. *Molecular Therapy-Oncolytics*, **21**, 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.03.016>
- [12] Chodurska, B. and Kunej, T. (2025) Long Non-Coding RNAs in Humans: Classification, Genomic Organization and Function. *Non-Coding RNA Research*, **11**, 313-327. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.01.004>
- [13] Huang, S., Liang, S., Huang, J., Luo, P., Mo, D. and Wang, H. (2022) LINC01806 Mediated by STAT1 Promotes Cell Proliferation, Migration, Invasion, and Stemness in Non-Small Cell Lung Cancer through Notch Signaling by miR-4428/NOTCH2 Axis. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02560-8>
- [14] Deng, Y., Zhang, L. and Luo, R. (2021) LINC01783 Facilitates Cell Proliferation, Migration and Invasion in Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting miR-432-5p to Activate the Notch Pathway. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 234. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01912-0>
- [15] Chen, R., Zhang, C., Cheng, Y., Wang, S., Lin, H. and Zhang, H. (2021) LncRNA UCC Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition via the miR-143-3p/SOX5 Axis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Laboratory Investigation*, **101**, 1153-1165. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00586-6>
- [16] Kang, S., Ou, C., Yan, A., Zhu, K., Xue, R., Zhang, Y., *et al.* (2022) Long Noncoding RNA SNHG5 Induces the NF- κ B Pathway by Regulating miR-181c-5p/CBX4 Axis to Promote the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer. *Archivos de Bronconeumologia*, **59**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.07.001>
- [17] Zhao, X., Jin, X., Zhang, Q., Liu, R., Luo, H., Yang, Z., *et al.* (2021) Silencing of the LncRNA H19 Enhances Sensitivity to X-Ray and Carbon-Ions through the miR-130a-3p/WNK3 Signaling Axis in NSCLC Cells. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 644. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02268-1>
- [18] Liu, S., Zhan, N., Gao, C., Xu, P., Wang, H., Wang, S., *et al.* (2022) 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. *Cancer Letters*, **526**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.11.009>
- [19] Gupta, S., Silveira, D.A., Mombach, J.C.M. and Hashimoto, R.F. (2023) The LncRNA Dlx6-As1/miR-16-5p Axis Regulates Autophagy and Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer: A Boolean Model of Cell Death. *Non-Coding RNA Research*, **8**, 605-614. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2023.08.003>
- [20] Liu, W., Zuo, B., Liu, W., Huo, Y., Zhang, N. and Yang, M. (2023) Long Non-Coding RNAs in Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Preventing Therapeutic Resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1878**, Article 188982. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188982>
- [21] Zhao, L., Song, X., Guo, Y., Ding, N., Wang, T. and Huang, L. (2021) Long Non-Coding RNA SNHG3 Promotes the Development of Non-Small Cell Lung Cancer via the miR-1343-3p/NFIX Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **48**, Article No. 147. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4980>
- [22] Zhang, L., Liang, J., Qin, H., Lv, Y., Liu, X., Li, Z., *et al.* (2023) LNC AC016727.1/BACH1/HIF-1 α Signal Loop Promotes the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 296. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02875-y>
- [23] Zhang, N., Liu, X., Huang, L., Zeng, J., Ma, C., Han, L., *et al.* (2023) LINC00921 Reduces Lung Cancer Radiosensitivity by Destabilizing NUDT21 and Driving Aberrant MED23 Alternative Polyadenylation. *Cell Reports*, **42**, Article 113479. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113479>
- [24] Sun, Y., Wang, J., Qiu, M., Zhao, J., Zou, F., Meng, M., *et al.* (2024) MicroRNA-384 Radiosensitizes Human Non-Small Cell Lung Cancer by Impairing DNA Damage Response and Repair Signaling, Which Is Inhibited by NF- κ B. *Cancer Biology & Medicine*, **21**, 1050-1066. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0146>
- [25] Zhang, L., Xu, Y., Cheng, Z., Zhao, J., Wang, M., Sun, Y., *et al.* (2024) The EGR1/miR-139/NRF2 Axis Orchestrates Radiosensitivity of Non-Small-Cell Lung Cancer via Ferroptosis. *Cancer Letters*, **595**, Article 217000. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217000>
- [26] Seok, H.J., Choi, J.Y., Yi, J.M. and Bae, I.H. (2023) Targeting miR-5088-5p Attenuates Radioresistance by Suppressing Slug. *Non-Coding RNA Research*, **8**, 164-173. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.12.005>
- [27] Zhao, J., Wang, X., Mi, Z., Jiang, X., Sun, L., Zheng, B., *et al.* (2021) STAT3/miR-135b/NF- κ B Axis Confers Aggressiveness and Unfavorable Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 493. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03773-x>
- [28] Shi, L., Kan, J., Zhuo, L., Wang, S., Chen, S., Zhang, B., *et al.* (2022) Bioinformatics Identification of miR-514b-5p Promotes NSCLC Progression and Induces PI3K/AKT and p38 Pathways by Targeting Small Glutamine-Rich Tetratricopeptide Repeat-Containing Protein Beta. *The FEBS Journal*, **290**, 1134-1150. <https://doi.org/10.1111/febs.16639>
- [29] Pan, X., Chen, S., Ye, L., Xu, S., Wang, L. and Sun, Y. (2022) Long Non-Coding RNA DLGAP1-AS1 Modulates the Development of Non-Small-Cell Lung Cancer via the MicroRNA-193a-5p/DTL Axis. *Laboratory Investigation*, **102**, 1182-

1191. <https://doi.org/10.1038/s41374-022-00831-6>
- [30] de Miguel-Perez, D., Ortega, F.G., Tejada, R.G., Martínez-Única, A., Peterson, C.B., Russo, A., *et al.* (2023) Baseline Extracellular Vesicle miRNA-30c and Autophagic CTCS Predict Chemoradiotherapy Resistance and Outcomes in Patients with Lung Cancer. *Biomarker Research*, **11**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s40364-023-00544-y>
- [31] Abdipourbozorgbaghi, M., Vancura, A., Radpour, R. and Haefliger, S. (2024) Circulating miRNA Panels as a Novel Non-Invasive Diagnostic, Prognostic, and Potential Predictive Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *British Journal of Cancer*, **131**, 1350-1362. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02831-3>
- [32] Priya, B., Ravi, S. and Kirubakaran, S. (2023) Targeting ATM and ATR for Cancer Therapeutics: Inhibitors in Clinic. *Drug Discovery Today*, **28**, Article 103662. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103662>
- [33] Han, L., Zhang, Y., Zhao, B., Yue, J., Chen, Z., Lei, G., *et al.* (2022) MicroRNA 101 Attenuated NSCLC Proliferation through IDH2/HIF α Axis Suppression in the Warburg Effect. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 4938811. <https://doi.org/10.1155/2022/4938811>
- [34] Li, Y., Yang, G., Li, Q., Zhang, Y., Zhang, S., Zhou, T., *et al.* (2025) Guiqi Baizhu Decoction Enhances Radiosensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer by Inhibiting the HIF-1 α /DNA-PKcs Axis-Mediated DNA Repair. *Phytomedicine*, **140**, Article 156591. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156591>
- [35] Hu, W., Lin, Y., Cheng, L., Zhao, J., Wu, Y. and Yin, J. (2024) DNA Methylation-Regulated HK1 Overexpression Contributes to Irradiation-Resistance by Promoting Glycolysis in Non-Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **14**, 4306-4319. <https://doi.org/10.62347/qmgi2157>
- [36] Wang, W., He, Q., Fan, T., Xiong, Y., Xiong, Y., Liu, Q., *et al.* (2026) An H4k121a/CEBPB-AKR1C2 Signaling Axis Modulates the mTOR Pathway to Regulate Cisplatin Resistance in Lung Cancer. *Oncogene*, **45**, 650-662. <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03669-6>
- [37] Meza-Sosa, K.F., Miao, R., Navarro, F., Zhang, Z., Zhang, Y., Hu, J.J., *et al.* (2022) SPARCLE, a p53-Induced LncRNA, Controls Apoptosis after Genotoxic Stress by Promoting PARP-1 Cleavage. *Molecular Cell*, **82**, 785-802.E10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.01.001>
- [38] You, G.R., Cheng, A.J., Shen, E.Y., Fan, K.H., Huang, Y.F., *et al.* (2023) MiR-630 Promotes Radioresistance by Induction of Anti-Apoptotic Effect via NRF2-GPX2 Molecular Axis in Head-Neck Cancer. *Cells*, **12**, Article 2853. <https://doi.org/10.3390/cells12242853>
- [39] Lang, F., Kaur, K., Zaheer, J., Ribeiro, D.L. and Yang, C. (2025) Myt1 Kinase: An Emerging Cell-Cycle Regulator for Cancer Therapeutics. *Clinical Cancer Research*, **31**, 960-964. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-3571>
- [40] Song, Y., Wang, L., Zheng, Y., Jia, L., Li, C., Chao, K., *et al.* (2024) Deubiquitinating Enzyme USP28 Inhibitor AZ1 Alone and in Combination with Cisplatin for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Apoptosis*, **29**, 1793-1809. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-02008-6>
- [41] Liu, M., Liu, X., Wang, Y., Sui, Y., Liu, F., Liu, Z., *et al.* (2022) Intrinsic ROS Drive Hair Follicle Cycle Progression by Modulating DNA Damage and Repair and Subsequently Hair Follicle Apoptosis and Macrophage Polarization. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 8279269. <https://doi.org/10.1155/2022/8279269>
- [42] Wang, P., Guo, Q., Qi, Y., Hao, Y., Gao, Y., Zhi, H., *et al.* (2021) LncACTdb 3.0: An Updated Database of Experimentally Supported Cerna Interactions and Personalized Networks Contributing to Precision Medicine. *Nucleic Acids Research*, **50**, D183-D189. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1092>
- [43] Ghafouri-Fard, S., Khoshbakht, T., Hussen, B.M., Taheri, M. and Hajiesmaeili, M. (2022) A Review on the Role of LINC00467 in the Carcinogenesis. *Cancer Cell International*, **22**, Article 319.
- [44] Chen, Y., Chen, D., Liu, X., Jiang, H. and Wang, X. (2025) Deep Learning-Driven Multimodal Integration of Mirna and Radiomic for Lung Cancer Diagnosis. *Biosensors*, **15**, Article 610. <https://doi.org/10.3390/bios15090610>
- [45] Shi, X., Liu, X., Huang, S., Hao, Y., Pan, S., Ke, Y., *et al.* (2022) MiR-4443 Promotes Radiation Resistance of Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Targeting PTPRJ. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 626. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03818-5>
- [46] Zhou, X., Gao, F., Gao, W., Wang, Q., Li, X., Li, X., *et al.* (2024) Bismuth Sulfide Nanoflowers Facilitated miR339 Delivery to Overcome Stemness and Radioresistance through Ubiquitin-Specific Peptidase 8 in Esophageal Cancer. *ACS Nano*, **18**, 19232-19246. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c05100>
- [47] Zhao, X., Qiu, Y., Chen, J., Wang, D., Wang, Z., Ma, S., *et al.* (2026) Non-Coding RNAs in Breast Cancer Radioresistance: Mechanisms, Functional Roles and Translational Potentials. *Cell Proliferation*, **59**, e70119. <https://doi.org/10.1111/cpr.70119>
- [48] Katayama, K., Nakashima, S., Ishida, H., Kubota, Y., Nakano, M., Fukami, T., *et al.* (2021) Characteristics of miRNA-SNPs in Healthy Japanese Subjects and Non-Small Cell Lung Cancer, Colorectal Cancer, and Soft Tissue Sarcoma Patients. *Non-Coding RNA Research*, **6**, 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2021.06.002>

- [49] Labbé, M., Chang, M., Saintpierre, B., Letourneur, F., de Beaufort, L., Véziers, J., *et al.* (2024) Loss of miR-200c-3p Promotes Resistance to Radiation Therapy via the DNA Repair Pathway in Prostate Cancer. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 751. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07133-3>
- [50] Zingone, A., Sinha, S., Ante, M., Nguyen, C., Daujotyte, D., Bowman, E.D., *et al.* (2021) A Comprehensive Map of Alternative Polyadenylation in African American and European American Lung Cancer Patients. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5605. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25763-5>
- [51] Zhu, X., Wang, Y., Jiang, C., Li, X., Sun, L., Wang, G., *et al.* (2022) Radiosensitivity-Specific Proteomic and Signaling Pathway Network of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **112**, 529-541. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.08.041>
- [52] Hua, X., Xu, Q., Wu, R., Sun, W., Gu, Y., Zhu, S., *et al.* (2024) ALKBH5 Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression and Susceptibility to Anti-PD-L1 Therapy by Modulating Interactions between Tumor and Macrophages. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03073-0>