

肺腺癌的放射抵抗：机制、靶点与逆转策略研究进展

陈逸轩¹, 孙国贵²

¹华北理工大学附属医院放化疗四科, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院放化疗二科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月21日

摘 要

肺腺癌(LUAD)是非小细胞肺癌(NSCLC)最主要的病理亚型, 尽管放疗(RT)仍是LUAD治疗的基石, 但LUAD具有高度的放射抗性, 这显著限制了治疗效果并影响预后。本文系统综述近15年国内外研究进展, 聚焦线粒体代谢重编程、肿瘤微环境与自噬调控系统、表观遗传修饰及信号通路紊乱四大核心机制, 并总结靶向肿瘤微环境、表观遗传调节剂及联合治疗等逆转策略的研究现状。结合最新临床前与临床证据, 展望多靶点协同治疗及个体化放疗方案的发展方向, 为克服肺腺癌放射抵抗提供理论依据与转化思路。

关键词

肺腺癌, 放射抵抗, 信号通路, 联合治疗

Radiation Resistance in Lung Adenocarcinoma: Mechanisms, Therapeutic Targets, and Reversal Strategies—A Review of Recent Advances

Yixuan Chen¹, Guogui Sun²

¹Fourth Department of Radiation and Medical Oncology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

²Second Department of Radiation and Medical Oncology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 21, 2026

文章引用: 陈逸轩, 孙国贵. 肺腺癌的放射抵抗: 机制、靶点与逆转策略研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 379-383. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51053

Abstract

Lung adenocarcinoma (LUAD) is the most predominant pathological subtype of non-small cell lung cancer (NSCLC). Although radiotherapy (RT) remains the cornerstone of LUAD treatment, LUAD exhibits high radioresistance, which significantly limits therapeutic efficacy and impacts prognosis. This review systematically summarizes the research advances at home and abroad over the past 15 years, focusing on four core mechanisms: mitochondrial metabolic reprogramming, the tumor microenvironment (TME) and autophagic regulatory system, epigenetic modifications, and dysregulated signaling pathways. Additionally, it summarizes the current research status of reversal strategies, including targeting the tumor microenvironment, epigenetic modulators, and combination therapy. Combined with the latest preclinical and clinical evidence, this review outlines the development direction of multi-target synergistic therapy and personalized radiotherapy regimens, providing a theoretical basis and translational insights for overcoming radioresistance in LUAD.

Keywords

LUAD, Radioresistance, Signaling Pathway, Combination 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

LUAD 具有较高的恶性程度, 其发展速度快, 且容易产生远端转移[1]。尽管调强放疗、立体定向放疗等技术不断普及, 放疗抵抗已成为 LUAD 患者治疗失败的重要原因之一[2]。放疗抵抗的本质是肿瘤细胞通过多维度适应机制逃避电离辐射(IR)诱导的 DNA 损伤与细胞凋亡, 其分子机制涉及线粒体代谢重编程、缺氧微环境与自噬调控系统、表观遗传调控异常、信号通路紊乱与干细胞样特性等多个层面。

2. 肺腺癌放射抵抗的核心分子机制

2.1. 线粒体代谢重编程

线粒体作为放射线诱导氧化应激(the antioxidant stress system)的核心靶点, 其质量控制失衡是放疗抵抗的关键始动因素。Averbeck 等[3]证实 IR 可通过直接损伤线粒体 DNA (mtDNA)或间接诱导活性氧(ROS)爆发, 触发线粒体功能紊乱; 而放疗抵抗细胞在恶劣条件下通过多种代谢方式高效产能, 如主要依赖糖酵解作用产能的肿瘤细胞会对电子传递链抑制剂产生抵抗作用来维持代谢[4]。Liu 等[5]的研究证实, 在 LUAD 中, 活化 O_2^- 和 H_2O_2 介导的细胞存活是通过 c-Met-PI3K-Akt 和 c-Met-Grb2/SOS-Ras-p38 途径实现的; 此外, 放化疗诱导的 ROS 能够激活 Keap1-Nrf2 和 PI3K-AKT 通路, 调节下游信号中的几种抗氧化酶, 最终触发放射抵抗[5]; 最后, 放疗抵抗细胞也会通过抑制细胞凋亡信号通路, 从而产生抵抗。

当前研究虽已揭示部分机制, 但在机制解析深度、模型模拟真实性方面仍存在显著不足, 亟待突破。第一, 代谢异质性的动态解析不足。现有研究多依赖传统细胞系, 难以捕捉放疗过程中单细胞水平线粒体代谢的时空差异。第二, 代谢代偿的调控网络未完全明晰。第三, 临床转化的模型与递送瓶颈。现有研究多依赖皮下异种移植模型, 难以模拟肺腺癌原位微环境对线粒体代谢的影响。未来需结合单细胞代谢成像、智能响应型线粒体靶向递送系统, 推动线粒体代谢重编程从机制研究向“精准治疗”的临床转化。

2.2. 缺氧微环境与自噬调控系统

肿瘤微环境缺氧是肺腺癌放疗抵抗的重要病理因素, 其通过 HIF-1 α 通路激活自噬程序形成保护机制。Lee 等[6]研究表明, LC3-II 蛋白水平升高, 同时 p62 蛋白水平略有下降, LC3A/B 表达强烈, 这些研究结果表明 RT 诱导自噬表达增加, 表明自噬通路与 LUAD 中凋亡蛋白和放射抗性的提升有关。此外, Xiang 等[7]研究揭示, 过量生产肿瘤代谢产物 2-HG、琥珀酸或富马酸通过抑制 HIF-1 α 在常氧下的稳定, 通过抑制负责 HIF-1 α 羟基化和随后的降解的 HIF1 PHD 来诱导假性低氧表型¹。

值得一提的是, 当前研究成果在机制解析深度层面仍存在缺口, 需要进一步探究验证。其一, 缺氧-自噬轴的时空异质性解析不足。其二, 假性低氧与自噬的协同机制未明确。其三, 细胞异质性与微环境互作研究不足。

2.3. 表观遗传修饰异常

表观遗传调控紊乱在放疗抵抗中发挥关键作用, 主要涉及 DNA 甲基化、lncRNA 介导的基因沉默等机制。Gong 等[8]研究证实, 放射抵抗细胞中抑癌基因 Maspin 启动子区高甲基化导致其表达沉默, 而乙酰酮基- β -乳香酸(AKBA)可通过抑制 Maspin 甲基化, 激活 AKT/FOXO1/p21 通路逆转放射抗性。此外, lncRNA CCAT1 表达上调, 导致癌细胞高度放射抗性和低凋亡率[9]。这些发现表明表观遗传靶向干预可能成为逆转放射抵抗的有效策略。

值得注意的是, 现有研究多聚焦单一修饰类型, 而 DNA 甲基化、组蛋白修饰及 circRNA 之间的协同或拮抗调控网络, 尚未通过多组学技术系统解析, 难以全面揭示表观遗传重编程的整体规律, 未来需结合单细胞表观组学深化调控网络解析。

2.4. 信号通路紊乱与干细胞样特性

关键信号通路异常激活是维持肿瘤干细胞(CSCs)样特性与放射抵抗的核心[10]。Ji 等[11]研究表明 MDMX-P53 通路通过减少自噬和抑制 P53 的表达来增强放射敏感性。MDMX 高表达患者五年生存率达 98.11%, 显著高于低表达组(93.62%)。STC2 作为新发现的放射抵抗相关基因, 在放疗抵抗患者中表达显著升高, 其通过调控 PI3K/AKT 通路增强细胞克隆形成能力, STC2 敲低可使 A549 细胞对 IR 的敏感性提升 40%以上[12]。此外, NRP1 与 VEGF165 的结合促进 EMT 进程增强细胞侵袭性与耐药性, 抑制剂 EG00229 可通过阻断两者结合, 下调 Snail、Vimentin 等 EMT 标志物表达, 逆转 A549 与 H1299 细胞的放疗抵抗[1]。

总结该领域研究的问题与挑战, 总共有三点。其一, 现有研究多聚焦单一通路独立作用, 而 MDMX-P53 通路、STC2-PI3K/AKT、NRP1-VEGF165-EMT 通路的串扰机制尚不明确。其二, CSCs 异质性与亚型特异性机制研究不足, 现有研究未明确不同亚型 CSCs 对上述通路的依赖差异。其三, 肿瘤微环境的调控作用未被充分重视, 癌相关成纤维细胞、免疫细胞分泌的细胞因子如何调控 CSCs 中信号通路激活, 进而影响放射抵抗, 缺乏原位肿瘤模型的验证。

3. 肺腺癌的放射增敏靶点与逆转策略

3.1. 优化放疗技术

目前, 重离子治疗已成为外放射放疗中一种新兴的治疗方式, 利用碳离子等治疗癌症。与传统光子

¹假性低氧表型: 肿瘤在常氧微环境因肿瘤代谢物异常积累, 抑制脯氨酰羟化酶活性, 缺氧诱导因子通路异常激活, 呈现出类似缺氧状态的分子信号特征与代谢表型。该表型可通过调控 DNA 损伤修复、氧化应激耐受及肿瘤干细胞样特性, 增强放射抵抗能力。

放射治疗相比, 重离子治疗有若干优势。接受重离子照射的肿瘤细胞更不易侵入和迁移, 并转变为肿瘤干细胞(CSCs)。CSCs 已被认为与肿瘤侵袭、复发和放射抵抗有关。传统放疗在肿瘤及其微环境中诱导适应性反应, 可能促进细胞可塑性, 从而诱导非 CSC 细胞的 CSC 特性, 最终导致放疗抵抗。这种反应可以通过重离子治疗来缓解。此外, 当重离子与 DNA 相互作用时, 会造成独特的簇状 DNA 损伤², 这种损伤很难通过细胞自身的 DNA 修复途径恢复, 导致肿瘤细胞的高死亡率[13]。

3.2. 靶向治疗联合放疗

MET 抑制剂克唑替尼可阻断 NRP1 下游信号通路, 与 EG00229 协同逆转 EMT 相关放疗抵抗[1]。Oroz-Parra 等[14]研究表明, s-cal14.1a 很可能通过依赖 NFκB-1 的途径促进细胞死亡。靶向 NFκB 是一种潜在的治疗方法, 用于克服放射抵抗。此外, TRF2 蛋白通过维持稳定的端粒结构, 在保护细胞免受电离辐射损伤中起关键作用。Moro 等人[15]开发了一种多功能纳米平台, 在抑制 TRF2 表达的同时, 利用金纳米簇(AuNCs)的光学和生物学特性提高癌细胞对放疗的敏感性。

3.3. 免疫治疗联合放疗

放射抵抗的 LUAD 常伴随免疫微环境抑制(如 PD-L1 高表达), Li 等[16]研究发现, 尽管放疗促进肿瘤释放促进免疫的细胞因子, 但 PD-L1 的上调最终导致抗肿瘤免疫耗尽, 因此推测放射抵抗的主要机制可能是抗肿瘤免疫的消耗, 与免疫检查点抑制剂联合可产生“协同杀伤”效应。Fotin-Mleczek 等[17]研究表明, mRNA 疫苗与高剂量放疗结合后, 在小鼠源性 Lewis 肺癌模型(LLC)中产生了强烈的协同抗肿瘤效果, 证实 RNA 免疫治疗与放疗联合治疗是放射抵抗 LLC 肿瘤的有效治疗策略。

3.4. 靶向肿瘤微环境

肿瘤微环境(TME)的缺氧、纤维化、免疫抑制是放射抵抗的重要“土壤”, 针对性干预可显著提升放疗效果。Malekghasemi 等[18]研究表明, 单核细胞-巨噬细胞谱系是 TME 的重要组成部分, 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)可作为治疗靶点, 可将 TAM 转向 M1 巨噬细胞, 展现了卓越的癌症治疗策略。

3.5. 表观遗传调控与代谢干预

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂能够通过乙酰化组蛋白, 增强 IR 对肿瘤细胞 DNA 损伤的敏感性。例如, Xu 等[19]研究证实, HDAC 抑制剂伏立诺他通过 HDAC1/JAK1/FGL1 轴增强肺腺癌中的抗肿瘤免疫, 逆转放射抵抗的表观遗传。

4. 总结

综上, 肺腺癌放射抵抗的解决方案已从“单一放疗”升级为“技术精准化 + 靶点个体化 + 联合协同化”的综合策略, 在临床实践中, 需结合患者的分子特征、肿瘤分期、体力状态等因素进行个体化选择。目前, PDX 模型(patient-derived xenograft, PDX)凭借保留患者肿瘤遗传特性和异质性的优势, 在多种肿瘤的放射抵抗研究中, 既发现了如 USP14、MET 等可用于早期筛查的耐药预测标志物, 又验证了诸多有效的联合治疗策略。这些基于 PDX 模型的临床前研究成果, 正通过“临床前试验明确靶点与标志物-设计针对性临床试验-逐步应用于临床筛查与治疗”的转化路径, 持续推动放射抵抗患者早期筛查体系的完善。在未来, 若结合 MiniPDX 等优化平台, PDX 模型在临床转化中的应用将更为高效广泛。

²簇状 DNA 损伤: 是重离子照射后, 在 DNA 局部区域密集发生的多重、异质性 DNA 损伤集合, 主要包括 DNA 双链断裂、单链断裂及碱基损伤等, 其损伤复杂度显著高于常规光子放疗诱导的散在性损伤, 修复难度大。

参考文献

- [1] Cong, L., Yi, J., Qiu, S., Wang, R., Jin, S., Jiang, R., *et al.* (2021) Effect of EG00229 on Radiation Resistance of Lung Adenocarcinoma Cells. *Journal of Cancer*, **12**, 6105-6117. <https://doi.org/10.7150/jca.56123>
- [2] 宋帅, 赫丽杰, 韩戡佳, 等. 非小细胞肺癌放疗抵抗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(19): 3520-3523.
- [3] Averbek, D. and Rodriguez-Lafrasse, C. (2021) Role of Mitochondria in Radiation Responses: Epigenetic, Metabolic, and Signaling Impacts. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11047. <https://doi.org/10.3390/ijms222011047>
- [4] Sancho, P., Burgos-Ramos, E., Tavera, A., Bou Kheir, T., Jagust, P., Schoenhals, M., *et al.* (2015) MYC/PGC-1 α Balance Determines the Metabolic Phenotype and Plasticity of Pancreatic Cancer Stem Cells. *Cell Metabolism*, **22**, 590-605. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.015>
- [5] Liu, Y., Shi, Q., Ye, Y., Tashiro, S., Onodera, S. and Ikejima, T. (2012) Activated O₂⁻ and H₂O₂ Mediated Cell Survival in SU11274-Treated Non-Small-Cell Lung Cancer A549. *Journal of Pharmacological Sciences*, **119**, 150-159. <https://doi.org/10.1254/jphs.12048fp>
- [6] Lee, J.M., Kim, H.S., Kim, A., Chang, Y.S., Lee, J.G., Cho, J., *et al.* (2022) ABT-737, a BH3 Mimetic, Enhances the Therapeutic Effects of Ionizing Radiation in K-Ras Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Preclinical Model. *Yonsei Medical Journal*, **63**, 16-25. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.1.16>
- [7] Xiang, K., Jendrossek, V. and Matschke, J. (2020) Oncometabolites and the Response to Radiotherapy. *Radiation Oncology*, **15**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01638-9>
- [8] Gong, C., Li, W., Wu, J., Li, Y., Ma, Y. and Tang, L. (2022) AKBA Inhibits Radiotherapy Resistance in Lung Cancer by Inhibiting Mspn Methylation and Regulating the AKT/FOXO1/p21 Axis. *Journal of Radiation Research*, **64**, 33-43. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrac064>
- [9] Kozłowska-Masłoń, J., Guglas, K., Paszkowska, A., Kolenda, T., Podralska, M., Teresiak, A., *et al.* (2022) Radio-IncRNAs: Biological Function and Potential Use as Biomarkers for Personalized Oncology. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article No. 1605. <https://doi.org/10.3390/jpm12101605>
- [10] Bao, S., Wu, Q., McLendon, R.E., Hao, Y., Shi, Q., Hjelmeland, A.B., *et al.* (2006) Glioma Stem Cells Promote Radioresistance by Preferential Activation of the DNA Damage Response. *Nature*, **444**, 756-760. <https://doi.org/10.1038/nature05236>
- [11] Ji, N., Li, S., Shao, L., Li, Q., Xu, J. and Zeng, Y. (2025) MDMX Enhances Radiosensitivity in Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma by Inhibiting P53-Mediated Autophagy. *Cellular Oncology*, **48**, 1067-1088. <https://doi.org/10.1007/s13402-025-01065-6>
- [12] Wang, Y., Shang, Y., Hua, M., Wang, Y., Hui, B., Hu, W., *et al.* (2025) Identification and Exploration of Key Genes Associated with Radioresistance in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03783-1>
- [13] Liang, S., Zhou, G. and Hu, W. (2022) Research Progress of Heavy Ion Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2316. <https://doi.org/10.3390/ijms23042316>
- [14] Oroz-Parra, I., Navarro, M., Cervantes-Luevano, K., Álvarez-Delgado, C., Salvesen, G., Sanchez-Campos, L., *et al.* (2016) Apoptosis Activation in Human Lung Cancer Cell Lines by a Novel Synthetic Peptide Derived from Conus Californicus Venom. *Toxins*, **8**, Article No. 38. <https://doi.org/10.3390/toxins8020038>
- [15] Moro, S., Omrani, M., Erbek, S., Jourdan, M., Vandekerckhove, C.I., Nogier, C., *et al.* (2024) Self-Assembled Peptide-Gold Nanoclusters with SiRNA Targeting Telomeric Response to Enhance Radiosensitivity in Lung Cancer Cells. *Small Science*, **5**, Article ID: 2400156. <https://doi.org/10.1002/smssc.202400156>
- [16] Li, S., Feng, J., Weng, H., Zhao, F., Cui, G., Fu, W., *et al.* (2022) Identification of Key Genes and Functional Pathway in Radioresistance of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Management and Research*, **14**, 2871-2884. <https://doi.org/10.2147/cmar.s382079>
- [17] Fotin-Mleczek, M., Zanzinger, K., Heidenreich, R., Lorenz, C., Kowalczyk, A., Kallen, K., *et al.* (2014) mRNA-Based Vaccines Synergize with Radiation Therapy to Eradicate Established Tumors. *Radiation Oncology*, **9**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-9-180>
- [18] Malekghasemi, S., Majidi, J., Baghbanzadeh, A., Abdolalizadeh, J., Baradaran, B. and Aghebati-Maleki, L. (2020) Tumor-Associated Macrophages: Protumoral Macrophages in Inflammatory Tumor Microenvironment. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **10**, 556-565. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.066>
- [19] Xu, T., Fang, Y., Gu, Y., Xu, D., Hu, T., Yu, T., *et al.* (2024) HDAC Inhibitor SAHA Enhances Antitumor Immunity via the HDAC1/JAK1/FGL1 Axis in Lung Adenocarcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e010077. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010077>