·基础研究·　doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.08.006
网络首发　https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20260428.0942.002(2026-04-28)

安罗替尼通过抑制 PI3K/Akt/ERK 通路增强鼻咽癌 CNE-2 细胞放疗敏感性的机制研究*

赵明[1]　秦秋子[2]　杨艳萍[1]　高岭[1△]
(开封市中心医院:1.肿瘤放疗科;2.影像科,河南开封 475000)

[摘要]　**目的**　探讨安罗替尼对鼻咽癌 CNE-2 细胞放疗敏感性的影响及其可能的作用机制。**方法**　将 CNE-2 细胞分为对照组、安罗替尼组、放疗组及联合组(安罗替尼联合放疗)。采用 MTT 法检测不同浓度安罗替尼对 CNE-2 细胞增殖的影响;Western blot 检测放疗(X 射线照射)及安罗替尼处理对磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路磷酸化水平、凋亡相关蛋白[cleaved 半胱天冬酶-3(caspase 3)、髓细胞白血病-1(Mcl-1)]及 DNA 损伤标志物磷酸化组蛋白 H2AX(γ-H2AX)表达的影响;流式细胞术检测细胞周期分布;克隆形成实验评估安罗替尼对放疗敏感性的影响。**结果**　安罗替尼呈浓度和时间依赖性抑制 CNE-2 细胞增殖($P<0.05$)。4 Gy 放疗可明显上调磷酸化(p)-PI3K、p-Akt 及 p-ERK 蛋白表达水平($P<0.05$),而安罗替尼可有效抑制上述磷酸化蛋白表达水平($P<0.05$)。与对照组比较,联合组 G_2/M 期细胞比例增加 25.7%,S 期比例下降 22.4%($P<0.05$);cleaved caspase 3 蛋白表达水平明显升高,Mcl-1 蛋白表达水平明显下降($P<0.05$)。联合组 γ-H2AX 蛋白表达水平明显高于放疗组($P<0.05$)。克隆形成实验表明,20.0 μmol/L 联合组的增敏效应最明显,放疗增敏比最高($P<0.05$)。**结论**　安罗替尼可以增加鼻咽癌细胞放疗敏感性,其机制可能与抑制 PI3K/Akt/ERK 通路、诱导 G_2/M 期周期阻滞、促进细胞凋亡及阻碍 DNA 双链断裂修复有关。

[关键词]　鼻咽癌;安罗替尼;放疗敏感性;磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路;DNA 损伤修复
[中图法分类号]　R739.63　　[文献标识码]　A　　[文章编号]　1671-8348(2026)08-1715-07

Mechanism study of anlotinib enhancing radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells by inhibiting the PI3K/Akt/ERK pathway*

Zhao Ming[1],*Qin Qiuzi*[2],*Yang Yanping*[1],*Gao Ling*[1△]
(1.*Department of Radiation Oncology*;2.*Department of Medical Imaging*,
Kaifeng Central Hospital,*Kaifeng*,*Henan* 475000,*China*)

[**Abstract**]　**Objective**　To investigate the effect of anlotinib on radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells and its potential mechanism. **Methods**　CNE-2 cells were divided into control group,anlotinib group,radiotherapy group and combined group (anlotinib combined with radiotherapy). The MTT assay was used to detect the proliferative viability of CNE-2 cells treated with different concentrations of anlotinib. Western-blot was performed to determine the phosphorylation levels of phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway,the expression of apoptosis-related proteins [cleaved caspase 3,myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1)] and DNA damage marker phosphorylated histone H2AX (γ-H2AX) after X-ray irradiation and anlotinib intervention. Flow cytometry was adopted to analyze cell-cycle distribution,and colony-formation assay was carried out to evaluate the radiosensitizing effect of anlotinib. **Results**　Anlotinib inhibited the proliferation of CNE-2 cells in a concentration- and time-dependent manner ($P<0.05$). 4 Gy irradiation significantly up-regulated the protein levels of phosphorylated (p)-PI3K,p-Akt and p-ERK ($P<0.05$),whereas anlotinib effectively suppressed the expression of these phosphorylated proteins ($P<0.05$). Compared with the control group,the proportion of cells in G_2/M phase in the combined group increased by 25.7% while the proportion of S-phase cells decreased by 22.4% ($P<0.05$);the expression of cleaved caspase 3 was markedly elevated and Mcl-1 was obviously down-regulated ($P<0.05$). The γ-H2AX level in the combined group was significantly higher than that in the radiotherapy group ($P<0.05$). Colony-formation experiments demonstrated that the 20.0 μmol/L combination group ex-

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20240384)。
△ 通信作者,E-mail:13639691369@163.com。

hibited the most prominent sensitization effect with the highest radiosensitization ratio ($P<0.05$). **Conclusion** Anlotinib can enhance the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells. The underlying mechanism may involve inhibiting the PI3K/Akt/ERK signaling pathway, inducing G_2/M-phase cell-cycle arrest, facilitating cell apoptosis and impairing the repair of DNA double-strand breaks.

[**Key words**] nasopharyngeal carcinoma; anlotinib; radiosensitivity; phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B pathway; DNA damage repair

鼻咽癌是头颈部常见的上皮源性恶性肿瘤之一，具有明显的种族聚集性和地域分布特征，高发于东南亚地区，我国东南沿海地区则较高[1]。局部晚期鼻咽癌施行以放疗为基础的综合治疗模式，但由于原发部位解剖位置隐匿，早期临床表现缺乏特异性，多数患者确诊时已属中晚期，局部复发和远处转移风险较高[2]。有研究显示，放疗后局部复发及远处转移是鼻咽癌治疗失败的主要原因，而放射抵抗在其中起关键作用[3]。因此，深入探讨影响鼻咽癌放疗敏感性的相关因素及其分子机制，具有重要的临床意义。已有研究表明，血管内皮生长因子受体在许多肿瘤类型中高表达，与血管生成增加及肿瘤增殖、转移密切相关[4]。抗血管生成药物能明显抑制肿瘤新生血管形成。安罗替尼作为一种新型多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂，在多种恶性肿瘤治疗中展现出良好疗效[5]，同时研究发现其在肺癌等放疗中具有放射增敏作用[6]，但其在鼻咽癌放疗中的增敏效应及机制尚不清楚。因此，本研究旨在探讨安罗替尼在鼻咽癌放疗增敏中的作用机制，以期为临床放疗提供更为有效的增敏靶点，现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

人鼻咽癌细胞株 CNE-2 购自上海雅吉生物科技有限公司。RPMI-1640 基础培养基及胰酶购自上海欧玛仕生物技术有限公司；安罗替尼购自正大天晴药业集团股份有限公司；通路相关抗体[磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase，PI3K)、磷酸化(phosphorylated，p)-PI3K、蛋白激酶 B(protein kinase B，Akt)、p-Akt、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase，ERK)、p-ERK、半胱天冬酶-3(cysteine-aspartic protease-3，caspase 3)、髓细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1，Mcl-1)及 GAPDH]购自美国 Cell Signaling Technology 公司；磷酸化组蛋白 H2AX(phosphorylated histone H2AX，γ-H2AX)抗体购自英国 Abcam 公司；MTT 试剂购自上海贝博生物科技有限公司；二甲基亚砜购自百克赛斯生物科技(镇江)有限公司；蛋白提取试剂 CelLytic M 及膜联蛋白 V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate，FITC)/碘化丙啶凋亡检测试剂盒购自美国 Sigma-Aldrich 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

CNE-2 细胞培养于含 10%胎牛血清及青霉素-链霉素双抗的 RPMI-1640 培养基中，置于 37 ℃、5% CO_2 恒温培养箱内常规传代培养，取对数生长期细胞用于后续实验。将细胞分为对照组、安罗替尼组、放疗组及联合组(安罗替尼联合放疗)。

1.2.2 放疗处理

采用 Varian 直线加速器(6 MV X 射线)进行垂直照射放疗，源靶距 100 cm，剂量率为 4 Gy/min。

1.2.3 细胞活力检测

取对数生长期 CNE-2 细胞制备单细胞悬液，以 5×10^3 个/孔接种于 96 孔板，设 5 个复孔及对照孔。贴壁过夜后，分别加入 2.0、2.5、5.0、10.0、20.0、80.0 μmol/L 安罗替尼处理 72 h。每孔加入 5 g/L MTT 溶液 15 μL，37 ℃避光孵育 2 h。弃上清液后每孔加入二甲基亚砜 150 μL，低速振荡 10 min 使结晶充分溶解，采用酶标仪于 570 nm 波长处测定吸光度值。细胞存活率=(实验组吸光度值－空白组吸光度值)/(对照组吸光度值－空白组吸光度值)×100%。实验独立重复≥3 次。

1.2.4 Western blot

为检测通路磷酸化蛋白(p-PI3K、p-Akt、p-ERK)表达变化，细胞于照射后 1 h 收集；为检测凋亡相关蛋白(cleaved caspase 3、Mcl-1)及 DNA 损伤标志物 γ-H2AX 表达，细胞于照射后 72 h 收集。收集细胞后加入蛋白裂解液提取总蛋白，BCA 法进行蛋白定量，煮沸变性。取 40 μg 蛋白经 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，湿转法转移至聚偏二氟乙烯膜。5%脱脂奶粉室温封闭 1 h，加入相应一抗(1∶1 000～1∶500 稀释)于 4 ℃孵育过夜，TBST 洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1∶1 000 稀释)室温孵育 1.5 h。ECL 化学发光显影系统成像，实验重复 3 次。

1.2.5 细胞周期检测

收集各组细胞，磷酸盐缓冲液洗涤后，以预冷 70%乙醇于 4 ℃固定过夜。离心弃固定液，加入 RNase A 于 37 ℃孵育 30 min，碘化丙啶避光染色 30 min，流式细胞仪检测细胞周期分布，FCS Express V3.0 软件分析各周期时相细胞比例。

1.2.6 细胞克隆实验

取对数生长期 CNE-2 细胞，以梯度密度(300、600、1 200、2 400 个/孔)接种于 6 孔板。贴壁后以安罗替尼预处理 2 h，再接受不同剂量(0～8 Gy)X 射线照射。继续培养 8～10 d 至形成肉眼可见集落，弃去培养液，磷酸盐缓冲液洗涤，4%多聚甲醛固定 15

min，0.1%结晶紫染色 15 min，计数含≥50 个细胞的集落为有效克隆。克隆形成率＝有效克隆数/接种细胞数×100%，存活分数＝各剂量克隆形成率/0 Gy 克隆形成率，采用单击多靶模型拟合剂量-存活曲线。

1.3　统计学处理

采用 GraphPad Prism9 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

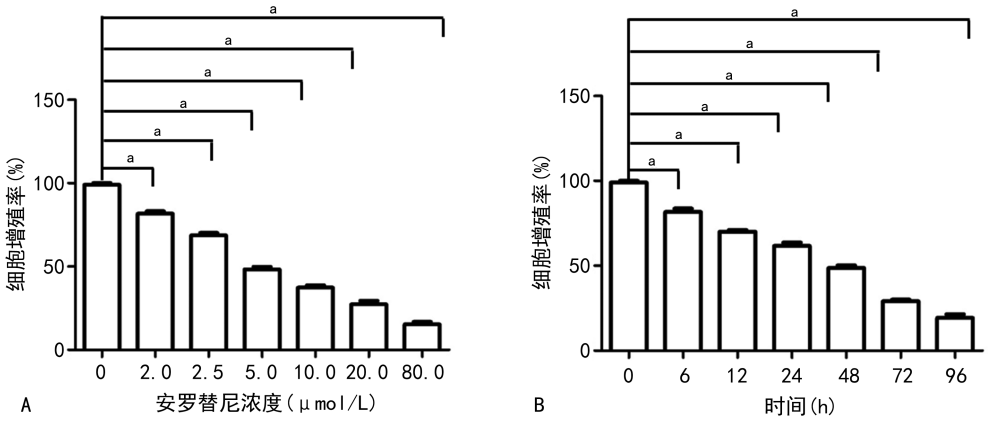
2　结　　果

2.1　安罗替尼对鼻咽癌细胞增殖的影响

MTT 法检测结果显示，安罗替尼可明显抑制鼻咽癌细胞增殖。剂量-效应实验表明，与 0 μmol/L 比较，2.0～80.0 μmol/L 细胞增殖率呈浓度依赖性降低（$P<0.05$），选定 10.0 μmol/L 作为后续放疗增敏实验浓度。时间梯度实验进一步证实，10.0 μmol/L 安罗替尼处理 6～96 h，细胞增殖率呈时间依赖性下降，提示其抑制作用具有时间累积效应，见图 1。

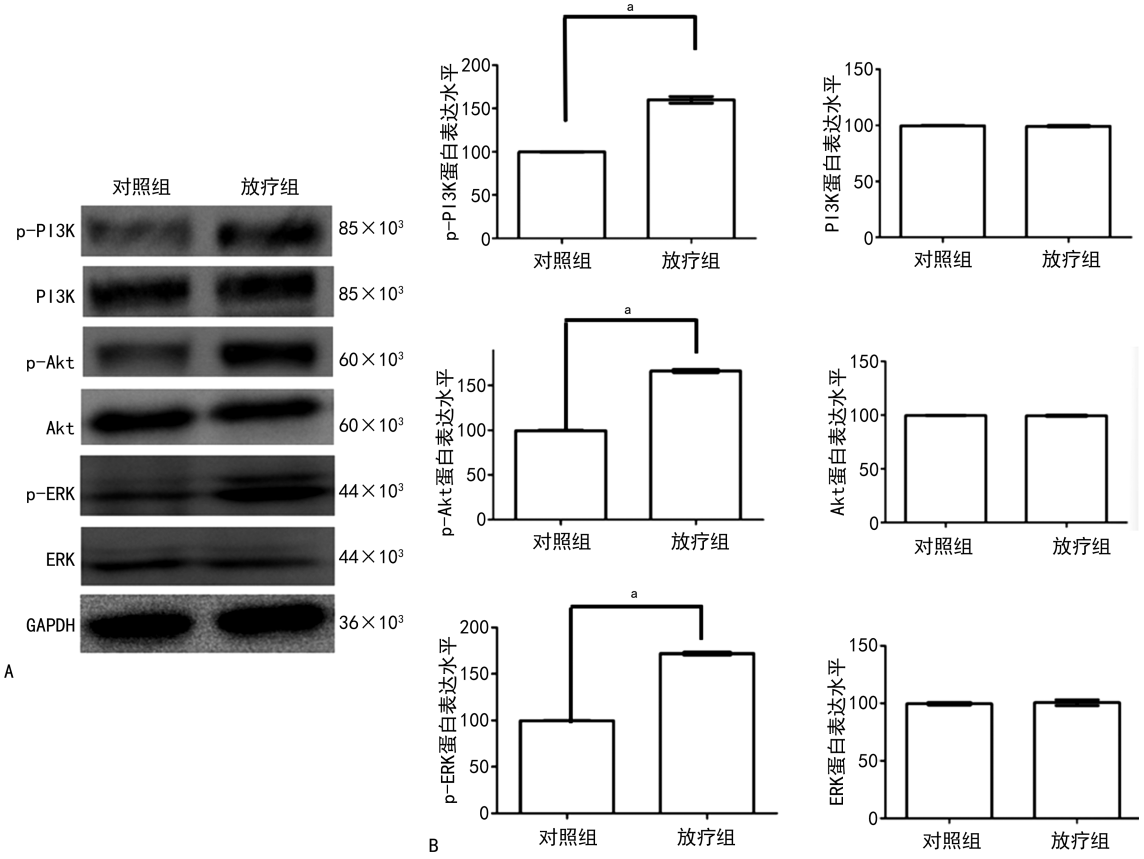
2.2　放疗对 PI3K 通路的激活效应

X 射线照射处理 1 h 后，Western blot 检测结果显示，PI3K、Akt 及 ERK 总蛋白表达水平未见明显波动，而 p-PI3K、p-Akt、p-ERK 蛋白水平明显升高（$P<0.05$），见图 2。



A：不同浓度安罗替尼对鼻咽癌细胞增殖的影响；B：10.0 μmol/L 安罗替尼不同处理时间对鼻咽癌细胞增殖的影响；[a]：$P<0.05$。

图 1　安罗替尼对鼻咽癌细胞增殖的影响

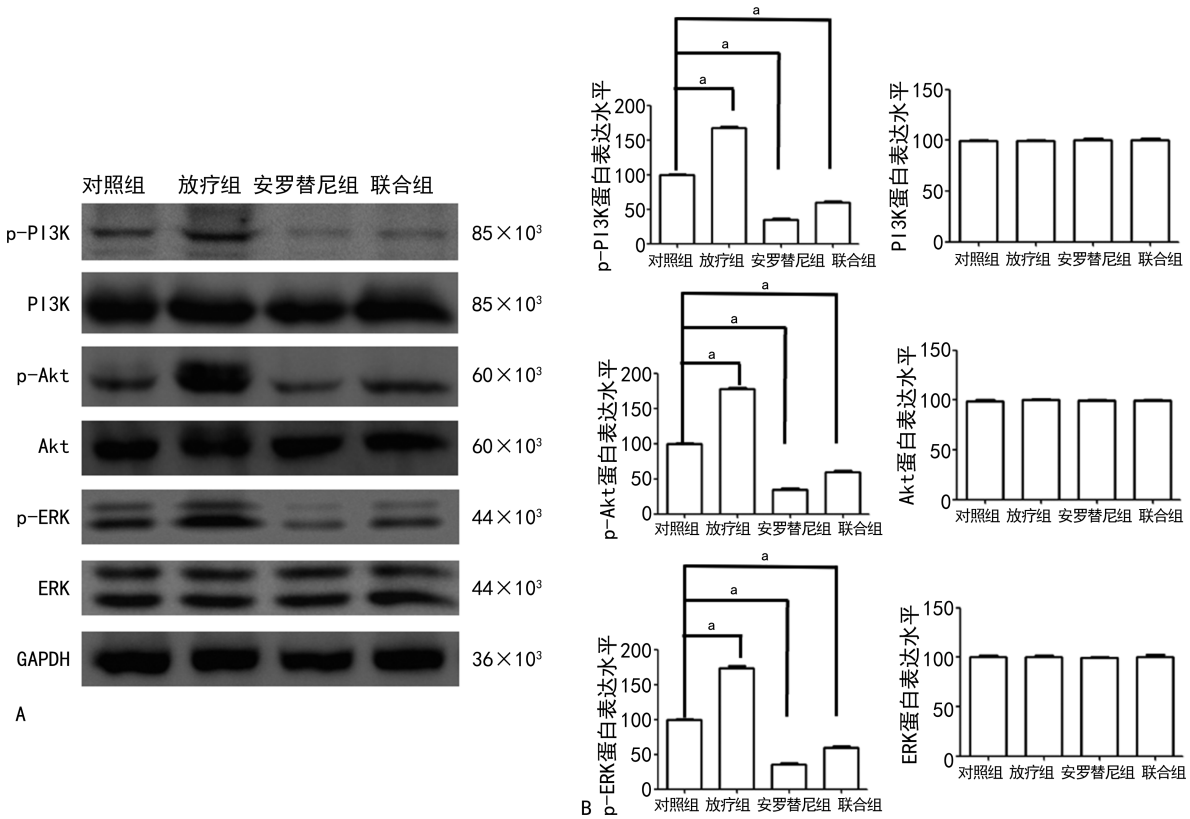


A：Western blot 检测结果；B：对照组与放疗组 PI3K/Akt/ERK 通路蛋白表达水平比较；[a]：$P<0.05$。

图 2　X 射线激活 PI3K/Akt/ERK 通路

2.3 安罗替尼对细胞信号转导通路蛋白表达及活化的影响

安罗替尼可明显下调 PI3K/Akt/ERK 通路中 p-PI3K、p-Akt 及 p-ERK 表达蛋白水平($P<0.05$),但对各总蛋白表达水平无明显影响($P>0.05$),见图 3。



A:Western blot 检测结果;B:各组 PI3K/Akt/ERK 通路蛋白表达水平比较;[a]:$P<0.05$。

图 3 安罗替尼抑制 PI3K/Akt/ERK 通路的激活

2.4 安罗替尼对 CNE-2 细胞周期的影响

流式细胞术检测结果显示,与对照组比较,安罗替尼组和放疗组 S 期及 G_0/G_1 期细胞比例虽有下降(分别下降 7.1%、3.2%和 5.6%、3.3%),但差异无统计学意义($P>0.05$);而安罗替尼组和放疗组 G_2/M 期细胞比例分别增加 12.4%和 6.9%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组 S 期细胞比例下降 22.4%,G_2/M 期细胞比例增加 25.7%,差异有统计学意义($P<0.05$),而 G_0/G_1 期细胞比例下降 3.5%,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 4。

2.5 安罗替尼对 CNE-2 细胞凋亡的影响

Western blot 检测结果显示,与对照组比较,安罗替尼组及放疗组 cleaved caspase 3 及 Mcl-1 蛋白表达水平均未见明显变化($P>0.05$);而联合组 cleaved caspase 3 蛋白表达水平明显升高,Mcl-1 蛋白表达水平明显下降($P<0.05$),见图 5。

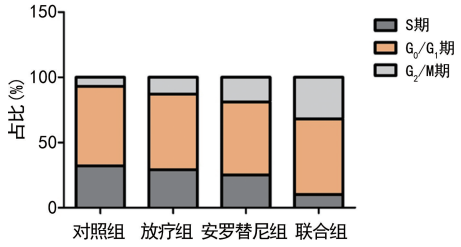
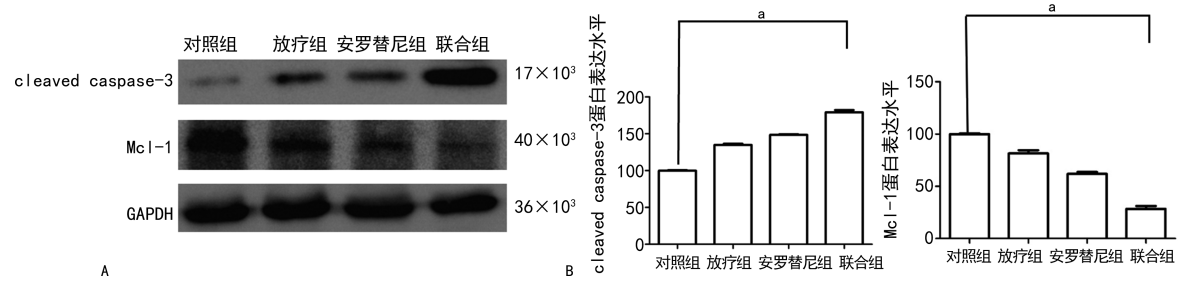


图 4 安罗替尼对 CNE-2 细胞周期的影响



A:Western blot 检测结果;B:各组细胞凋亡蛋白表达情况比较;[a]:$P<0.05$。

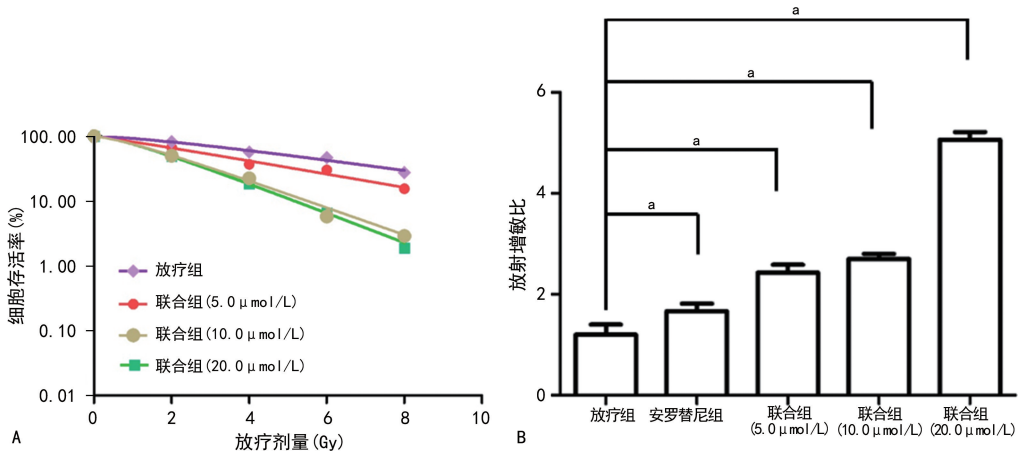
图 5 安罗替尼、放疗对 CNE-2 细胞凋亡相关蛋白表达的影响

2.6　安罗替尼对鼻咽癌 CNE-2 细胞放疗敏感性的影响

随着放疗剂量增加，放疗组、联合组细胞存活率逐渐降低。X 射线照射开始，联合组细胞存活率较放疗组降低（$P<0.05$）。与放疗组比较，安罗替尼组和 5.0、10.0、20.0 μmol/L 联合组放疗增敏比升高，其中 20.0 μmol/L 联合组最高（$P<0.05$），但 5.0、10.0 μmol/L 联合组放疗增敏比较，差异无统计学意义（$P=0.782$），见图 6。

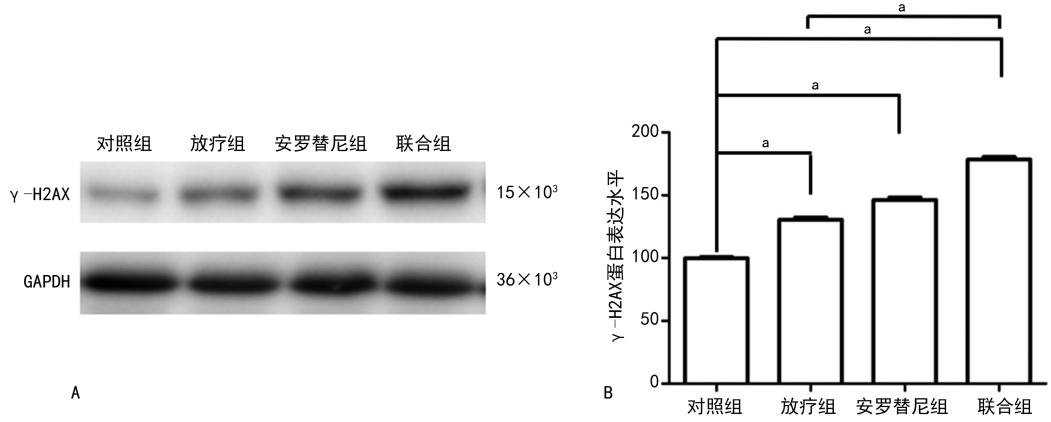
2.7　安罗替尼增加 CNE-2 细胞放疗的 DNA 损伤

Western blot 检测结果显示，与对照组比较，安罗替尼组、放疗组、联合组 γ-H2AX 蛋白表达水平升高，且联合组高于放疗组（$P<0.05$），见图 7。



A：不同放射剂量及安罗替尼浓度的细胞存活率比较；B：不同安罗替尼浓度的放射增敏比较；[a]：$P<0.05$。

图 6　安罗替尼增加 X 射线照射对 CNE-2 细胞的放疗敏感性



A：Western blot 检测结果；B：各组 γ-H2AX 表达情况比较；[a]：$P<0.05$。

图 7　不同条件处理 CNE-2 细胞后 γ-H2AX 蛋白表达水平分析

3　讨　　论

鼻咽癌是一种高度恶性的上皮源性肿瘤，因其解剖位置特殊且毗邻重要器官，根治性手术面临较大局限性[7]。鉴于鼻咽癌细胞对放疗具有高度敏感性，目前被推荐为其首选治疗方式[8]。然而，放疗过程中多种因素可导致肿瘤细胞辐射敏感性下降，进而诱发局部复发或远处转移[9]。尽管针对鼻咽癌放射抵抗机制的研究已取得一定进展，但临床转化成效有限[10]，探索新型抗辐射分子靶点及干预策略对于改善患者预后具有重要意义[11]。

现有证据表明，肿瘤微环境改变、基因突变、关键基因异常表达及信号通路异常激活是鼻咽癌辐射耐受的主要驱动因素[12-13]。基因靶向治疗可特异性针对放射抵抗相关异常基因，与传统增敏策略相比，有望在降低辐射剂量的同时减轻对正常组织的损伤[14]。此外，放射抵抗的发生亦与凋亡调控失衡、肿瘤细胞再增殖、氧合状态异常及分子通路紊乱密切相关[15]。盐酸安罗替尼作为一种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂，可通过抑制肿瘤血管生成、减少缺氧区域、干预 PI3K/Akt/ERK 通路、干扰 DNA 损伤修复及诱导细胞周期阻滞和凋亡等多重机制增强放疗敏感性[16]。

本研究证实，放疗可诱导 PI3K/Akt/ERK 通路激活，而安罗替尼可有效抑制该通路的活化。PI3K/Akt/ERK 通路的异常激活在肿瘤发生、侵袭及耐药中发挥关键作用[17]，亦与放射抵抗密切相关[18-19]；靶向抑制该通路活化已被证实可增强鼻咽癌细胞放疗敏感性[20]。安罗替尼作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂，主要通过抑制血管内皮生长因子受体（vascular endo-

thelial growth factor receptor,VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)等上游受体酪氨酸激酶,阻断辐射诱导的受体酪氨酸激酶活化,进而间接抑制下游 PI3K/Akt/ERK 通路的代偿性激活,这可能构成其放疗增敏作用的上游机制之一。

在分子机制层面,本研究发现安罗替尼可特异性抑制 PI3K/Akt 磷酸化活化,呈浓度依赖性降低细胞活力,并诱导 caspase 3 依赖性凋亡,且该效应在持续干预 48～96 h 进一步增强。细胞周期分析显示,联合 4 Gy X 射线照射后,G_2/M 期细胞比例明显增加,S 期细胞比例明显降低。鉴于 G_2/M 期细胞同源重组修复能力不足,其对辐射诱导的 DNA 双链断裂修复效率低于其他周期时相,辐射敏感性最高[21],提示该周期阻滞可能是安罗替尼增敏的另一重要机制。

在凋亡调控方面,单独应用安罗替尼或单独照射均未明显上调促凋亡蛋白 caspase 3 表达,而联合处理后 caspase 3 表达明显升高,抗凋亡蛋白 Mcl-1 则呈相反变化。Bcl-2 家族蛋白通过调控线粒体外膜电位参与凋亡过程,凋亡调节因子是放射反应的重要决定因素,促凋亡与抗凋亡蛋白间的平衡在 DNA 损伤应答中决定细胞命运[22]。已有研究显示,Mcl-1 表达水平与鼻咽癌放疗敏感性密切相关[23];在前列腺癌、肝癌及口咽癌中,抗凋亡蛋白上调亦与放化疗抵抗相关[24]。因此,安罗替尼联合放疗通过下调 Mcl-1、激活 caspase 3 依赖途径促进凋亡,可能是其提高放疗敏感性的又一潜在机制。

此外,安罗替尼可明显上调放疗诱导的 DNA 损伤标志物 γ-H2AX 蛋白表达。磷酸化 H2AX 在 DNA 损伤修复中发挥关键作用,已被广泛用作放疗诱导 DNA 损伤的敏感标志物,其磷酸化受 ATM、ATR 等蛋白激酶调控[25];靶向抑制 ATM 已被证实可增强肿瘤细胞放疗敏感性[26]。本研究中联合组 γ-H2AX 持续蓄积提示 DNA 双链断裂修复受阻,进一步支持安罗替尼通过干扰损伤修复进程增强放疗敏感性的观点。

本研究尚存在一定局限性。(1)所用细胞株 CNE-2 虽为鼻咽癌研究常用模型,但近年文献提示其可能存在 HeLa 细胞交叉污染风险,后续研究需在经短串联重复序列鉴定的鼻咽癌细胞系(如 C666-1)中进一步验证。(2)5.0 μmol/L 与 10.0 μmol/L 安罗替尼组无差异,可能与低浓度下关键激酶(如 VEGFR、FGFR)已被最大程度抑制有关,提示该浓度区间可能存在药效平台期或靶点饱和现象。(3)本研究所用 10.0～20.0 μmol/L 安罗替尼浓度高于临床稳态血药浓度,此浓度在体外二维培养模型中为观察明显表型所必需,但存在脱靶效应的可能。

综上所述,本研究证实安罗替尼可通过抑制放疗诱导的 PI3K/Akt/ERK 通路活化,协同诱导 G_2/M 期周期阻滞、激活 caspase 3 依赖性凋亡及阻碍 DNA 双链断裂修复,多维度增强鼻咽癌 CNE-2 细胞的放疗敏感性。上述发现为安罗替尼作为鼻咽癌放疗增敏剂提供了实验依据,并为后续联合治疗策略的优化奠定了基础。然而,PI3K/Akt/ERK 通路是否为其中唯一或最主要的效应通路,仍需借助基因过表达或沉默技术进行反向验证,以进一步明确其因果关系及核心作用。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Li D,Fan G,Zhou Y. Chitinase 3 like-1 activates the Akt pathway, inducing NF-κB-dependent release of pro-inflammatory cytokines and promoting the proliferative ability in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Cytokine,2024,179:156631.

[2] 余花艳,仓顺东,史中州. 鼻咽癌病理组织中 CXCR4 表达与患者临床病理特征、新辅助化疗疗效及预后的关系[J]. 实用癌症杂志,2021,36(8):1273-1276.

[3] Wu L Z,Zou Y,Wang B R,et al. Enhancing nasopharyngeal carcinoma cell radiosensitivity by suppressing AKT/mTOR via CENP-N knockdown[J]. J Transl Med,2023,21(1):792.

[4] 武新荣,卢美美,赵勇. 鼻咽癌组织中 NK-1R、CXCL10、VEGFR-2、PDK1 表达对患者预后的评估价值[J]. 实用癌症杂志,2024,39(11):1785-1788.

[5] 张夏兰,袁静,吴斌. 安罗替尼在肿瘤患者真实世界治疗中的用药特征和监护要点[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(9):1663-1668.

[6] 段宏民,陈楠,杨永燕,等. 安罗替尼对肺腺癌细胞株 A549 放疗敏感性的影响及机制[J]. 昆明医科大学学报,2021,42(8):40-46.

[7] Tang L L,Chen W Q,Xue W Q,et al. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Lett,2016,374(1):22-30.

[8] Kong F,Zhou J,Du C,et al. Long-term survival and late complications of intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer,2018,18(1):1139.

[9] Lang J,Hu C,Lu T,et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma:evidence from current practice and future perspectives[J]. Cancer Manag

Res,2019,11:6365-6376.

[10] He H,Huang Z,Wen F,et al. PSPC1 knockout promotes radiosensitivity, inhibits EMT, and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Exp Cell Res,2025,452(2):114755.

[11] Sun Y,Chen K,Lin G,et al. Silencing c-Jun inhibits autophagy and abrogates radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Ann Transl Med,2021,9(13):1085.

[12] Wang X,Zhang Y,Mu X,et al. Exosomes derived from γδ-T cells synergize with radiotherapy and preserve antitumor activities against nasopharyngeal carcinoma in immunosuppressive microenvironment [J]. J Immunother Cancer,2022,10(2):e003832.

[13] Guo X,Sun Z,Liang Y,et al. Unraveling the crucial role of CCL3 in nasopharyngeal carcinoma: bioinformatics and immunohistochemical insights[J]. J Pathol Transl Med,2025,59(5):281-290.

[14] Xie Z,Li W,Ai J,et al. C2orf40 inhibits metastasis and regulates chemo-resistance and radioresistance of nasopharyngeal carcinoma cells by influencing cell cycle and activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. J Transl Med,2022,20(1):264.

[15] Xu M D,Liu S L,Zheng B B,et al. The radiotherapy-sensitization effect of cantharidin: mechanisms involving cell cycle regulation,enhanced DNA damage,and inhibited DNA damage repair[J]. Pancreatology,2018,18(7):822-832.

[16] Han D,Zhang J,Bao Y,et al. Anlotinib enhances the antitumor immunity of radiotherapy by activating cGAS/STING in non-small cell lung cancer [J]. Cell Death Discov,2022,8(1):468.

[17] Akbarzadeh M,Mihanfar A,Akbarzadeh S,et al. Crosstalk between miRNA and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in cancer[J]. Life Sci,2021,285:119984.

[18] Xu Z,Xu L,Ge Y,et al. Cabazitaxel suppresses the proliferation and promotes the apoptosis and radiosensitivity of castration-resistant prostate cancer cells by inhibiting PI3K/AKT pathway[J]. Am J Transl Res,2022,14(1):166-181.

[19] Yang L,Zhang Z,Zhang Y,et al. Radiotherapy promotes M2 polarization of macrophages through the regulation of the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway through miR-616-3p in lung cancer cell-derived exosomes[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim,2025,61(10):1202-1217.

[20] Ding J,Chen Z,Ding W,et al. DNA polymerase ζ suppresses the radiosensitivity of glioma cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Autoimmunity,2023,56(1):2234101.

[21] Gaio-Lima C,Castedo J,Cruz M,et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation lesions[J]. Clin Transl Oncol,2022,24(12):2466-2474.

[22] Warren C F A,Wong-Brown M W,Bowden N A. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer [J]. Cell Death Dis,2019,10(3):177.

[23] Liang Y Y,Niu F Y,Xu A A,et al. Increased MCL-1 synthesis promotes irradiation-induced nasopharyngeal carcinoma radioresistance via regulation of the ROS/AKT loop [J]. Cell Death Dis,2022,13(2):131.

[24] Yu Z,Guo J,Meng T,et al. Bcl-xL DNAzymes promote radiosensitivity and chemosensitivity in colorectal cancer cells via enhancing apoptosis[J]. BMC Pharmacol Toxicol,2022,23(1):13.

[25] Liu X,Chen H,Xu X,et al. Insulin-like growth factor-1 receptor knockdown enhances radiosensitivity via the HIF-1α pathway and attenuates ATM/H2AX/53BP1 DNA repair activation in human lung squamous carcinoma cells [J]. Oncol Lett,2018,16(1):1332-1340.

[26] Ran X,Wu B X,Shi M,et al. CRISPR screen of druggable targets in small cell lung cancer identified ATM inhibitor (AZD1390) as a radiosensitizer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2024,118(5):1308-1314.

(收稿日期:2025-12-28 修回日期:2026-04-16)
(编辑:袁皓伟)