

• 综 述 •

微小 RNA 的辐射敏感性和生物标记作用的研究进展

栗 贺, 刘 亚, 刘 伟, 龙 伟*

中国医学科学院 放射医学研究所, 天津 300192

摘 要: 微小 RNA (microRNA, 简写 miRNA) 是一类长度为 16~22 个核苷酸的非编码 RNA 分子。大量证据表明, miRNA 通过影响其生物合成、辐射相关信号转导通路、DNA 损伤反应等多个环节有效控制肿瘤细胞辐射敏感性, 可用于改善癌症放疗效果, 并作为辐射暴露的生物标记物。阐述 miRNA 的辐射敏感性和其生物标记方面的研究进展, 为肿瘤治疗和辐射防护提供思路。

关键词: miRNA; 辐射敏感性; 生物标记物; 放射治疗

中图分类号: R979.6

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)09-1976-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.041

Research progress on radiation sensitivity and biomarker function of microRNA

LI He, LIU Ya, LIU Wei, LONG Wei

Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are a class of non-coding RNA molecules consisting of 16 to 22 nucleotides. A large amount of evidence shows miRNAs can effectively control the radiation sensitivity of tumor cells by affecting their biogenesis, radiation-related signal transduction pathways and DNA damage response. It can be used to improve the effectiveness of cancer radiotherapy and as a biomarker for radiation exposure. This paper reviews the research progress on miRNA in radiation sensitivity and its biomarkers, in order to provide new ideas for tumor treatment and radiation protection.

Key words: miRNA; radiation sensitivity; biomarker; radiotherapy

人类生活的环境中存在多种辐射源, 如太阳、宇宙射线等天然辐射源和医疗设备、核能生产中的人造辐射源^[1]。随着核能和核能技术的广泛应用, 人类可能暴露于核电站事故等高剂量电离辐射、放射治疗、职业暴露等长期低剂量辐射之中。研究表明, 细胞暴露于电离辐射下会引起各种生理反应, 包括 DNA 损伤修复、细胞周期阻滞、细胞凋亡和癌变。微小 RNA (microRNA, 简写 miRNA) 作为基因表达的调节因子能够影响多种信号通路, 可能改变参与辐射反应的几个细胞过程, 引起细胞发生一系列的变化^[2]。因此本文从 miRNA 的生物合成、肿瘤相关信号通路的调控、DNA 损伤反应 3 个方面阐述 miRNA 对辐射敏感性的影响, 并阐明了

miRNA 在辐射防护和放疗中的生物标记作用, 为肿瘤治疗和辐射防护提供思路。

1 miRNA 对辐射敏感性的影响

放射治疗是癌症治疗的一种重要形式, 约有 2/3 的癌症治疗使用这一方法^[3]。放射治疗利用电离辐射诱导细胞失活并死亡。不同肿瘤及其周围正常组织具有不同的敏感性, 提高肿瘤细胞的放射敏感性可以改善放射治疗的疗效, 减轻毒性反应。目前越来越多的证据支持 miRNA 在调节辐射反应的信号转导通路中具有重要作用, 因此 miRNA 调节细胞辐射敏感性已经成为影响放射治疗的潜在途径^[4]。

1.1 miRNA 的生物合成对辐射敏感性的影响

miRNA 的生物合成过程中最主要的调节因子

收稿日期: 2021-05-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673106)

作者简介: 栗 贺 (1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为辐射防护。E-mail: fssLiHe@student.pumc.edu.cn

*通信作者: 龙 伟, 男, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为辐射防护。E-mail: longway@irm-cams.ac.cn

是核糖核酸酶 Drosha、DICER 和 AGO2。Kraemer 等^[5]下调正常内皮细胞中的 AGO2 或 DICER 蛋白,抑制 miRNA 的表达,发现细胞的辐射敏感性增加。虽然 AGO2 或 DICER 蛋白的下调与多种 miRNA 的缺失有关,但 Kim 等^[6]研究发现干扰素调节因子 7 (IRF7) 通过降低 AGO2 的表达,特异性地抑制 AGO2 与抑癌相关 miRNA 的作用(如 let-7、miR-15、miR-30、miR-34、miR-193 和 miR-708),诱导胶质瘤细胞的放疗抵抗。Liu 等^[7]敲除小鼠成纤维细胞中的 DICER,降低 let-7 的生物发生、导致 G₁/S 期过渡延长,增强细胞的辐射敏感性。但是 Surova 等^[8]发现,虽然在耐辐射肺癌细胞系中,Drosha 和 DICER 表达水平较高,但下调 DICER 或 Drosha 对细胞的辐射敏感性没有影响,调节 miRNA 的生物发生机制没有提高肺肿瘤的辐射敏感性。提示不同的细胞类型对放射治疗的敏感性显著不同,并且在正常细胞和肿瘤细胞中影响辐射敏感性的机制可能不同。

1.2 miRNA 调控肿瘤相关信号通路对辐射敏感性的影响

目前已经有研究证实有 3 条主要的促生存信号通路与放射治疗相关,包括 PI3K/AKT 通路、MAPK 通路和 NF- κ B 通路^[9-10]。这些信号通路可以通过影响细胞凋亡和 DNA 损伤修复过程,对肿瘤的辐射敏感性产生巨大影响。

PTEN 是一种抑癌基因,在调控肿瘤细胞生长、代谢等过程中发挥重要作用。PTEN 负向调控 PI3K 活性,磷酸化 AKT,激活下游多种凋亡相关蛋白,抑制细胞凋亡^[10]。Zhou 等^[11]使用逆转录病毒转导法和反义寡核苷酸转染法分别促进和抑制肿瘤细胞中 miR-21 的表达,发现过表达 miR-21 靶向降低 PTEN 蛋白表达水平,增加 AKT 的磷酸化,降低白血病细胞辐射敏感性;相反,敲低 miR-21 水平,能够增加细胞敏感性。这项研究提示在缺乏 PTEN 的肿瘤细胞中恢复 PTEN 的表达可以增加肿瘤细胞的辐射敏感性。目前已证明有多种 miRNA(如 miR-221/222、miR-144、miR-519、miR-106b、miR-29b、miR-20a、miR-96-5p)可以通过靶向 PTEN 基因激活 AKT 通路,增加细胞的辐射敏感性^[12-18]。PI3K/AKT 通路的另一个重要成员 AKT 也可以通过 miRNA 直接调控。Wu 等^[19]通过荧光素酶检测证实,miR-150 可以与 AKT 的 3'UTR 端结合,抑制 AKT 通路,增加淋巴瘤细胞的放射敏感性。

MAPK 家族可以调控许多与辐射相关的信号转导通路,包括 MAPK/ERK、SAPK/JNK 和 p38 通路。Yang 等^[20]发现 miR-133a 可通过靶向 EGFR 介导的 MEK/ERK 信号通路,促进癌细胞凋亡,增强食管癌细胞的放射敏感性。MiRNA 也可以调控 p38 和 SAPK/JNK 通路的重要调节因子影响细胞的辐射敏感性。研究发现,miR-450a-5p、miR-320a、hsa-miR-138-2-3p 分别通过调控 DUSP10、XIAP 等重要调控因子激活 JNK1/p38/MAPK 信号通路,增强了癌细胞的辐射敏感性^[21-23]。

NF- κ B 是细胞增殖和存活的重要信号通路。越来越多 NF- κ B 信号通路中的蛋白如 TLR1、E2F1、NFKB1、TNFAIP3 被证明与辐射敏感性有关。miR-19b-3p、miR-125b 靶向激活 TNFAIP3,启动 NF- κ B 信号通路,改善鼻咽癌放射耐药性^[24-25]。Lan 等^[26]通过荧光素酶报告基因测定证实 miR-15a/16 与 TLR1 的 3'UTR 特异性结合,下调 NF- κ B 信号通路的活性,增加了辐射诱导的细胞凋亡,导致非小细胞肺癌细胞的辐射敏感性增强。miR-136、miR-9 和 let-7g 分别调控 E2F1 或 NFKB1 蛋白,促进细胞凋亡和辐射敏感性,提高放疗效率^[27-28]。miRNA 调控肿瘤相关信号通路对辐射敏感性的影响见图 1。

1.3 miRNA 调控 DNA 损伤反应对辐射敏感性的影响

电离辐射通过产生的中间离子和自由基直接或间接的损伤 DNA^[29],并触发复杂且高度调控的 DNA 损伤反应,级联多种信号通路启动修复路径,影响细胞的辐射敏感性^[30]。

1.3.1 DNA 损伤修复对辐射敏感性的影响

DNA 损伤后,蛋白辅助因子在 DNA 损伤部位招募并激活 PI3K 相关的蛋白激酶家族:ATM、ATR 和 DNA-PKcs。ATM 是影响辐射敏感性的重要位点。miR-223^[31]、miR-338-5p 和 miR-26a^[32]直接靶向 ATM 的 3'UTR,导致 ATM 水平降低,进而抑制 DNA 损伤反应中同源重组修复通路,增加胶质瘤的辐射敏感性^[33]。同时下调 miR-18a、miR-421 含量可以恢复 ATM 的表达,并降低辐射敏感性^[34-35]。miR-101 已被证明靶向 DNA-PKcs 的 3'UTR 和 ATM 的 3'UTR,上调 miR-101 可有效降低这些肿瘤细胞中 DNA-PKcs 水平,在体内外都增强了肿瘤细胞对辐射的敏感性^[36]。ATRIP 招募 ATR 到 DNA 单链断裂位点,miR-185 在转录后水平负调控 ATR 表达,增加肾细胞癌细胞对 X 射线敏感性^[37]。组蛋白 H2AX 是 DNA

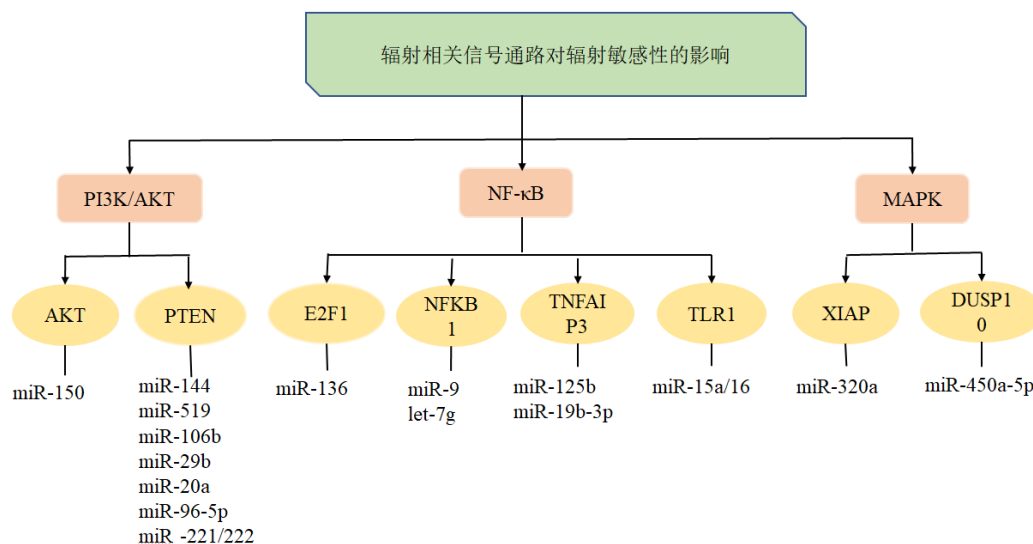


图1 miRNA 调控肿瘤相关信号通路对辐射敏感性的影响

Fig. 1 MiRNA regulates tumor-related signaling pathways to influence radiometric sensitivity

双链断裂的敏感标志物，其磷酸化有助于 DNA 损伤修复。H2AX 缺陷细胞表现出基因组不稳定、双链断裂、修复缺陷和轻度 DNA 损伤检查点功能障碍，对电离辐射敏感，因此 miR-328-3p、miR-138 通过靶向调控 H2AX 表达调节放射敏感性^[38-39]。

同源重组修复激活通过 ATM/Chk2/p53 信号通路介导，需要内切酶 CtIP 和多种蛋白因子（如 BRCA1、RAD51）共同作用，在辐射后进行准确修复^[40]。CtIP 是一种对 DNA 同源重组修复至关重要的多功能蛋白，Martin 等^[41]证明了这种蛋白质受 miRNA 下调的影响。在 HeLa 细胞中，过表达 miR-335 导致 CtIP 水平降低，促使辐射损伤的菌落死亡，并且在放射敏感患者的细胞系中也发现了 CtIP 下调。miR-182 与 BRCA1 在 3'UTR 有 3 个结合位点，过表达的 miR-182 下调 BRCA1 蛋白水平，影响同源重组过程，抑制电离辐射后细胞死亡^[42]。连接酶 IV (LIG4) 是 NHEJ 通路中关键的 DNA 修复基因。电离辐射诱导 miR-1246 高表达，抑制了 LIG4 的表达，对正常组织有害，但在放疗中可能有利于诱导癌细胞死亡，尤其是对过表达 LIG4 的癌细胞^[43]。

1.3.2 细胞凋亡对辐射敏感性的影响 细胞凋亡过程涉及到大量基因参与凋亡信号传导和执行的各个步骤，这些蛋白包括 BH3 区域的 p53/AIP1、Bcl-2、Apaf1^[40, 44]。Bcl-2 可以被多种 miRNA 调控，通过影响辐射后细胞凋亡，而影响细胞辐射性。miR-181a 的过表达可以调控靶基因 Bcl-2 下调，作

为胶质瘤母细胞的辐射致敏剂而应用^[45]。P53 不仅在调控细胞周期检查点具有重要作用，其可以作为线粒体凋亡途径的关键因子参与细胞凋亡^[44]。miR-372 通过抑制 PBK 激活 p53 信号通路，增加辐射敏感性^[46]。miR-300 通过与 p53 和 Apaf1 mRNA 的 3'UTR 结合，抑制 p53 依赖性的 G₂ 细胞周期阻滞、凋亡，调节肺癌细胞对电离辐射的敏感性。

综上所述，miRNA 在辐射敏感性方面的调控作用可以通过多种关键调控因子参与辐射响应。在放疗过程中，通过改变特异性 miRNA 的表达，提高肿瘤的放射敏感性，有效地达到放疗的预期效果，优化疗效，最大限度地减少正常组织的急性和潜在的损伤。这些 miRNA 作为未来靶向放射治疗的致敏剂具有重要的治疗意义。miRNA 调控 DNA 损伤反应对辐射敏感性的影响见图 2。

2 miRNA 在辐射损伤中的生物标记作用

目前在临床上预测辐射生物效应的方法仍依赖于患者的症状，或复杂且耗时的技术检测（如双着丝粒染色体检测、胞质分裂阻滞微核试验）^[1, 47]。因此需要开发一种简单、稳定、对剂量增量变化敏感并允许使用微创方式重复测试的新型标记物^[29]，可以快速评估患者接受的辐射剂量，并确定是否需要立即就医。研究表明，miRNA 是一种具有使用前景的生物标志物，其作为生物标志物的优势并不在于其调控功能，而在于其在体液中独特的稳定性和易于量化的特点^[48]。

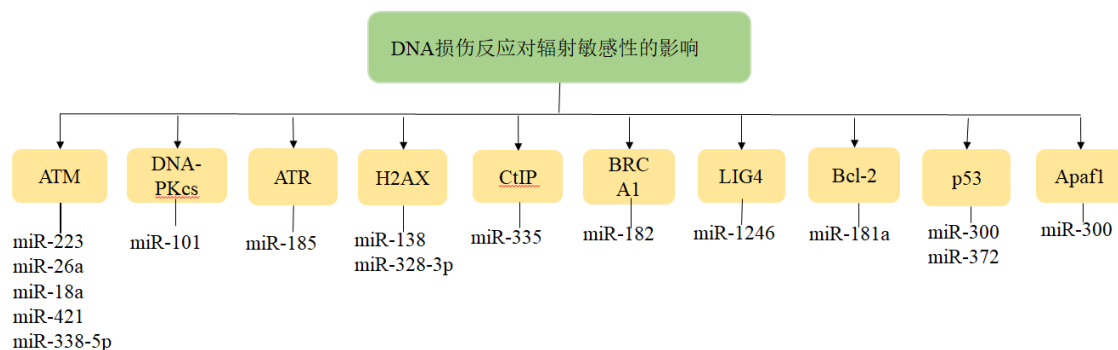


图2 DNA损伤反应对辐射敏感性的影响

Fig. 2 Effects of DNA damage response on radiosensitivity

2.1 miRNA 检测辐射损伤剂量

目前寻找可以标记辐射损伤 miRNA 的方法主要是通过通过对辐射反应前后大量的 miRNA 进行分析,筛选表达水平稳定、但差异较大的 miRNA。

Duale 等^[49]通过筛选 576 组 miRNA,发现 1 组由 21 种 miRNA 组成的 miRNA 子集,可以高精度地预测样本是否暴露于辐射,并预测 γ 辐射的剂量。但此实验中使用的实验材料是肝脏细胞,取样困难且损伤较大,无法满足微创检测这一要求。血清、尿液、唾液等体液中的 miRNA 更易取样检测,具有更好的应用前景。血清 miR-151-3p、miR-128-3p 可以作为 8.0 Gy 辐射暴露的剂量特异性生物标志物^[50]。不同物种、辐射剂量、生物材料和定量方法所测量的辐射后 miRNA 水平变化有很大差异^[1]。由于 miRNA 在体液中含量低, Jacob 等^[51]认为传统的 miRNA 含量检测方法 PCR 需要预扩增模板和更多的扩增周期,影响定量准确性。因此使用了一种无扩增的定量分析方法 NanoString,检测 24、48 h 在 1~12 Gy 照射的小鼠血清中 miRNA 水平,发现 miRNA-150 可能是潜在的辐射损伤标记物。Yadav 等^[47]开发一种基于 miR-150-5p、miR-23a-3p 含量变化的辐射生物剂量测定法。miR-23a-3p 在循环系统中十分稳定,其变化不会受到年龄或慢性病的影响,也不会受到电离辐射或各种敏感器官损伤的影响,可以作为一个内标物,最大限度地减少采样和处理过程中的误差,提高分析检测的准确度。这一方法的主要优势就是方便快捷。通过手指采血,无需冷藏就可以稳定在通用的裂解试剂中,并在环境条件下装运。特别适合筛选暴露在 1~3 Gy、暴露后早期没有明显症状的患者。然而这一方法目前并未进行临床实验,且实验中使用的射线组成并不能准确模拟核事件这样复杂事件中的辐射的组成,影

响这一方法的准确性。

2.2 miRNA 标记放疗效果

由于 miRNA 参与了多种信号通路、细胞周期阻滞和损伤修复,认为它们可能作生物标志物应用在放射治疗的几个阶段,标记放疗效果。

首先,人们可以评估在放疗前预测放疗反应,尽可能减少对周围正常组织的损伤,确定个性化的治疗方案。Sun 等^[52]利用血清中 11 个 miRNAs 结合临床因素为每个患者生成了 1 个剂量反应分数,用于识别局部晚期或医学上不能手术治疗的非小细胞肺癌患者,为这些患者提供高剂量的放射治疗,制定个性化治疗方案,提高治疗效果。

其次,人们可以尝试在放疗结束后测量 miRNA,预测放疗造成的急性毒性反应或疾病预后结果,及时干预后续治疗。Someya 等^[53]检测了 69 例接受放疗的前列腺癌患者外周血淋巴细胞内的 miRNA 水平,发现 miR-410、miR-221 的高表达是 1~2 级胃肠道毒性的重要危险因素。miR-99a、miR-221 高表达是 2 级泌尿生殖系统毒性的危险因素。miR-198、miR-765、miR-630、miR-371-5p、miR-575、miR-202 和 miR-513a-5p 可用于预测晚期结直肠癌对术前放化疗的反应^[54]。Li 等^[55]通过比较放疗前后血浆中 miRNA 水平的变化,发现 8 种 miRNAs 的水平发生显著变化,并建立两个分类器。放疗效果不佳的患者,在放疗前,miR-130a-3p/let-7b-5p、miR-130a-3p/miR-19b-3p、miR-130a-3p/miR-374a-5p 与肿瘤分期的表达比值较高。放疗后 miR-130a-3p/let-7b-5p、miR-130a-3p/miR-148a-3p 的表达比值组合上调。两个分类器数值均较小患者预后较好。然而,此实验的实验样本只有直肠癌和头颈部癌症患者,需要多个队列来验证其再现性,然后才能作为临床生物标记加以应用。

总而言之,目前已经证明多种 miRNA 可以应用在放射治疗的过程中标记生物反应,但是在不同的肿瘤细胞中,miRNA 含量差异很大。并且目前所有的研究结果均是细胞实验水平或小范围临床实验结果,下一步应该扩大实验样本,提高实验结果的普遍性。

3 展望

miRNA 可以通过其生物合成、肿瘤相关信号通路的调控和 DNA 损伤反应对细胞辐射敏感性产生影响,在肿瘤治疗和辐射防护等方面具有重要作用。一方面,通过体内 miRNA 表达变化快速评估患者接受的辐射剂量;另一方面,利用 miRNA 的生物调控功能标记放疗效果,优化放疗治疗方案,减少正常组织的急性和潜在的损伤。同时肿瘤内异常表达 miRNA 可能为今后靶向治疗方案和放疗增敏剂的设计提供新的思路。miRNA 有望在临床治疗过程中广泛应用,预想的临床治疗框架是:在放射治疗前,通过体内 miRNA 表达水平预测放疗反应,确定个体化治疗方案。在放射治疗过程中,调整体内某些 miRNA 表达水平,调节肿瘤细胞辐射敏感性。在放疗结束后,监控癌症复发及转移情况,及时进行后续干预治疗,提高肿瘤放疗后患者存活率。大量数据表明,miRNA 在辐射防护领域具有巨大潜力,未来应加强对 miRNA 在放疗以及检测方面的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Malachowska B, Tomasik B, Stawiski K, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of radiation exposure: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(2): 390-402.
- [2] Czocho J R, Glazer P M. MicroRNAs in cancer cell response to ionizing radiation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(2): 293-312.
- [3] Hall W A, Bergom C, Thompson R F, et al. Precision oncology and genomically guided radiation therapy: A report from the American Society for Radiation Oncology/American Association of Physicists in Medicine/National Cancer Institute Precision Medicine Conference [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(2): 274-284.
- [4] Chaudhry M A. Radiation-induced microRNA: discovery, functional analysis, and cancer radiotherapy [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(3): 436-449.
- [5] Kraemer A, Anastasov N, Angermeier M, et al. MicroRNA-mediated processes are essential for the cellular radiation response [J]. *Radiat Res*, 2011, 176(5): 575-586.
- [6] Kim J K, Jin X, Ham S W, et al. IRF7 promotes glioma cell invasion by inhibiting AGO2 expression [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7): 5561-5569.
- [7] Liu B, Liu M, Wang J, et al. DICER-dependent biogenesis of let-7 miRNAs affects human cell response to DNA damage via targeting p21/p27 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(3): 1626-1636.
- [8] Surova O, Akbar NS, Zhivotovsky B. Knock-down of core proteins regulating microRNA biogenesis has no effect on sensitivity of lung cancer cells to ionizing radiation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33134.
- [9] Dent P, Yacoub A, Contessa J, et al. Stress and radiation-induced activation of multiple intracellular signaling pathways [J]. *Radiat Res*, 2003, 159(3): 283-300.
- [10] Zhao L, Bode AM, Cao Y, et al. Regulatory mechanisms and clinical perspectives of miRNA in tumor radiosensitivity [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11): 2220-2227.
- [11] Zhou L, Bai H, Deng C, et al. MicroRNA-21 is involved in X-ray irradiation resistance in K562 leukaemia cells [J]. *Hematology*, 2015, 20(6): 343-348.
- [12] Zhang C, Kang C, Wang P, et al. MicroRNA-221 and -222 regulate radiation sensitivity by targeting the PTEN pathway [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(1): 240-248.
- [13] Yu L, Yang Y, Hou J, et al. MicroRNA-144 affects radiotherapy sensitivity by promoting proliferation, migration and invasion of breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(4): 1845-1852.
- [14] Zhang Y, Chen W, Wang H, et al. Upregulation of miR-519 enhances radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma through targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(6): 1209-1218.
- [15] Zheng L, Zhang Y, Liu Y, et al. MiR-106b induces cell radioresistance via the PTEN/PI3K/AKT pathways and p21 in colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 252.
- [16] Zhang T, Xue X, Peng H. Therapeutic Delivery of miR-29b Enhances Radiosensitivity in Cervical Cancer [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(6): 1183-1194.
- [17] Zhang Y, Zheng L, Ding Y, et al. MiR-20a induces cell radioresistance by activating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(5): 1132-1140.
- [18] Vahabi M, Pulito C, Sacconi A, et al. miR-96-5p targets

- PTEN expression affecting radio-chemosensitivity of HNSCC cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 141.
- [19] Wu S J, Chen J, Wu B, *et al.* MicroRNA-150 enhances radiosensitivity by inhibiting the AKT pathway in NK/T cell lymphoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37:18
- [20] Yang Q S, Jiang L P, He C Y, *et al.* Up-regulation of microRNA-133a inhibits the MEK/ERK signaling pathway to promote cell apoptosis and enhance radiosensitivity by targeting EGFR in esophageal cancer *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2625-2634.
- [21] Chen H, Yao X, Di X, *et al.* MiR-450a-5p inhibits autophagy and enhances radiosensitivity by targeting dual-specificity phosphatase 10 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2020, 483: 114-126.
- [22] Hu Z, Tie Y, Lv G, *et al.* Transcriptional activation of miR-320a by ATF2, ELK1 and YY1 induces cancer cell apoptosis under ionizing radiation conditions [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(4): 1691-1702.
- [23] Zhu Y, Shi L Y, Lei Y M, *et al.* Radiosensitization effect of hsa-miR-138-2-3p on human laryngeal cancer stem cells [J]. *PeerJ*, 2017, 5: e3233.
- [24] Huang T, Yin L, Wu J, *et al.* MicroRNA-19b-3p regulates nasopharyngeal carcinoma radiosensitivity by targeting TNFAIP3/NF-kappaB axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 188.
- [25] Li L N, Xiao T, Yi H M, *et al.* MiR-125b Increases nasopharyngeal carcinoma radioresistance by targeting A20/NF-kappaB signaling pathway [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(10): 2094-2106.
- [26] Lan F, Yue X, Ren G, *et al.* miR-15a/16 enhances radiation sensitivity of non-small cell lung cancer cells by targeting the TLR1/NF-kappaB signaling pathway [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(1): 73-81.
- [27] Lu H J, Jin P Y, Tang Y, *et al.* MicroRNA-136 inhibits proliferation and promotes apoptosis and radiosensitivity of cervical carcinoma through the NF-kappaB pathway by targeting E2F1 [J]. *Life Sci*, 2018, 199: 167-178.
- [28] Arora H, Qureshi R, Jin S, *et al.* miR-9 and let-7g enhance the sensitivity to ionizing radiation by suppression of NFkappaB1 [J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(5): 298-304.
- [29] Tomasik B, Chałubińska-Fendler J, Chowdhury D, *et al.* Potential of serum microRNAs as biomarkers of radiation injury and tools for individualization of radiotherapy [J]. *Transl Res*, 2018, 201: 71-83.
- [30] Santivasi W L, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(2): 251-259.
- [31] Liang L, Zhu J, Zaorsky N G, *et al.* MicroRNA-223 enhances radiation sensitivity of U87MG cells in vitro and in vivo by targeting ataxia telangiectasia mutated [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(4): 955-960.
- [32] Guo P, Lan J, Ge J, *et al.* MiR-26a enhances the radiosensitivity of glioblastoma multiforme cells through targeting of ataxia-telangiectasia mutated [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 320(2): 200-208.
- [33] Bahreyni-Toossi M T, Dolat E, Khanbabaei H, *et al.* MicroRNAs: potential glioblastoma radiosensitizer by targeting radiation-related molecular pathways [J]. *Mutat Res*, 2019, 816-818: 111679.
- [34] Song L, Lin C, Wu Z, *et al.* MiR-18a Impairs DNA damage response through downregulation of ataxia telangiectasia mutated (ATM) kinase [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25454.
- [35] Mansour W Y, Bogdanova N V, Kasten-Pisula U, *et al.* Aberrant overexpression of miR-421 downregulates ATM and leads to a pronounced DSB repair defect and clinical hypersensitivity in SKX squamous cell carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(1): 147-154.
- [36] Yan D, Ng W L, Zhang X, *et al.* Targeting DNA-PKcs and ATM with miR-101 sensitizes tumors to radiation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11397.
- [37] Wang J, He J, Su F, *et al.* Repression of ATR pathway by miR-185 enhances radiation-induced apoptosis and proliferation inhibition [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(6): e699.
- [38] Yang Z, Wa Q D, Lu C, *et al.* MiR328-3p enhances the radiosensitivity of osteosarcoma and regulates apoptosis and cell viability via H2AX [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 545-553.
- [39] Wang Y, Huang J W, Li M, *et al.* MicroRNA-138 modulates DNA damage response by repressing histone H2AX expression [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(8): 1100-1111.
- [40] Szatkowska M, Krupa R. Regulation of DNA damage response and homologous recombination repair by microRNA in human cells exposed to ionizing radiation [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1838.
- [41] Martin N T, Nakamura K, Davies R, *et al.* ATM-dependent MiR-335 targets CtIP and modulates the DNA damage response [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(5): e1003505.
- [42] Moskwa P, Buffa F M, Pan Y, *et al.* MiR-182-mediated downregulation of BRCA1 impacts DNA repair and sensitivity to PARP inhibitors [J]. *Mol Cell*, 2011, 41(2): 210-220.
- [43] Mo L J, Song M, Huang Q H, *et al.* Exosome-packaged miR-1246 contributes to bystander DNA damage by targeting LIG4 [J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(4): 492-502.

- [44] Chen J. The cell-cycle arrest and apoptotic functions of p53 in tumor initiation and progression [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(3): a026104.
- [45] Chen G, Zhu W, Shi D, *et al.* MicroRNA-181a sensitizes human malignant glioma U87MG cells to radiation by targeting Bcl-2 [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 997-1003.
- [46] Wang Z, Mao J W, Liu G Y, *et al.* MicroRNA-372 enhances radiosensitivity while inhibiting cell invasion and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through activating the PBK-dependent p53 signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2): 712-728.
- [47] Yadav M, Bhayana S, Liu J, *et al.* Two-miRNA-based finger-stick assay for estimation of absorbed ionizing radiation dose [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(552): eaaw5831.
- [48] Mraz M, Malinova K, Mayer J, *et al.* MicroRNA isolation and stability in stored RNA samples [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(1): 1-4.
- [49] Duale N, Eide D M, Amberger M L, *et al.* Using prediction models to identify miRNA-based markers of low dose rate chronic stress [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 717: 137068.
- [50] Zhang Y, Liu J, Zhou L, *et al.* Exosomal small RNA sequencing uncovers dose-specific MiRNA markers for ionizing radiation exposure [J]. *Dose Response*, 2020, 18(2): 1559325820926735.
- [51] Jacob N K, Cooley J V, Yee T N, *et al.* Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57603.
- [52] Sun Y, Hawkins P G, Bi N, *et al.* Serum MicroRNA signature predicts response to high-dose radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(1): 107-114.
- [53] Someya M, Hori M, Gocho T, *et al.* Prediction of acute gastrointestinal and genitourinary radiation toxicity in prostate cancer patients using lymphocyte microRNA [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(2): 167-174.
- [54] Zhu Y, Peng Q, Lin Y, *et al.* Identification of biomarker microRNAs for predicting the response of colorectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy based on microRNA regulatory network [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2233-2248.
- [55] Li A L, Chung T S, Chan Y N, *et al.* MicroRNA expression pattern as an ancillary prognostic signature for radiotherapy [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 341.

[责任编辑 解学星]