

• 综述 •

结直肠癌细胞放疗增敏的研究进展*

刘馨元 综述, 刘珊, 蒋永新[△] 审校

650118 昆明, 昆明医科大学第三附属医院 · 云南省肿瘤医院 肿瘤研究所

[摘要] 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在我国恶性肿瘤中的发病率、死亡率均居第 5 位。目前, 针对结直肠癌的标准治疗方式是术前或术后辅助放化疗与手术治疗相结合。放疗在结直肠癌的治疗中占有重要地位, 然而临床上有部分患者对放疗不敏感甚至放疗抵抗。因此, 发现放疗后肿瘤细胞的具体变化和发挥更强的放疗抗肿瘤效应对 CRC 治疗具有重要意义。本文旨在从 DNA 损伤修复、细胞周期、细胞凋亡和肿瘤微环境 4 个层面对结直肠癌放疗增敏的研究进展进行综述。

[关键词] 结直肠肿瘤; 放射治疗; 放射增敏

[中图分类号] R735.3⁺5; R735.3⁺7; R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.05.013

引文格式: Liu XY, Liu S, Jiang YX. Radiosensitization of colorectal cancer cells[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(5):459-463. [刘馨元, 刘珊, 蒋永新. 结直肠癌细胞放疗增敏的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(5):459-463.]

Radiosensitization of Colorectal Cancer Cells

Liu Xinyuan, Liu Shan, Jiang Yongxin

Institute of Cancer Research, Yunnan Cancer Hospital & The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Yunnan Cancer Center, Kunming 650118, Yunnan, China

Corresponding author: Jiang Yongxin, E-mail: 598104374@qq.com

This study was supported by Applied and Basic Research Project of Yunnan Province [NO. 2017FE468(-219)] and grants from Yunnan Education Department (NO. 2016ZDX061).

[Abstract] Colorectal cancer ranks fifth in morbidity and mortality in malignant tumors in China. At present, the standard treatment for colorectal cancer is preoperative or postoperative adjuvant chemoradiotherapy and surgery. Radiotherapy plays an important role in the treatment of colorectal cancer. However, some patients are insensitive to radiotherapy and even radiotherapy resistance. Therefore, it is of great significance to find out the specific changes of tumor cells after radiotherapy and exert stronger anti-tumor effects of radiotherapy. This article aims to review the research progress of radiosensitization of colorectal cancer cells from four aspects: DNA damage repair, cell cycle, apoptosis and tumor microenvironment.

[Key words] Colorectal neoplasms; Radiotherapy; Radiosensitization

2015 中国癌症统计数据显示: 我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居第 5 位, 其中新发病例 37.6 万, 死亡病例 19.1 万^[1]。手术切除是 I 期直肠癌最常见的治疗方法, 其中约一半患者同时也接受放射治疗和(或)化疗; II 期和 III 期患者通常采用新辅助化疗加放射治疗; IV 期患者化疗是其主要的治疗方式^[2]。放疗虽然目前在结肠癌治疗中应用较少, 但最新研

究发现术后辅助放化疗较术后辅助化疗可提高 T₄ 期结肠腺癌患者局控率和无病生存^[3]。肿瘤细胞的异质性决定了不同个体肿瘤患者用相同放疗剂量和分割模式所获得的治疗反应存在一定的差异^[4], 放疗后肿瘤的局部复发在不同个体中情况各异^[5-6], 提示我们不同肿瘤患者对放射治疗的敏感性存在显著差异。因此, 探索增加 CRC 对放射的敏感性是我们现在急需解决的问题。

肿瘤细胞对放射的敏感性降低是由各种途径诱导的, 包括缺氧, 受体酪氨酸激酶/蛋白激酶 B (RTK/AKT), DNA 损伤修复, 粘附途径, 炎症和发育途径^[7-9]。本文将从 DNA 损伤修复、细胞周期、细胞凋亡和肿瘤微环境 4 个方面综述 CRC 放疗增

[收稿日期] 2018-12-04 **[修回日期]** 2019-04-19

[基金项目] * 云南省应用基础研究项目[编号: 2017FE468(-219)]; 云南省教育厅科学研究基金项目(编号: 2016ZDX061)

[通讯作者] [△] 蒋永新, E-mail: 598104374@qq.com

敏相关的最新研究进展。

1 抑制 DNA 损伤修复

电离辐射 (ionizing radiation, IR) 主要是通过使细胞核 DNA 双链断裂 (double-strand breaks, DSBs) 来杀死肿瘤细胞。细胞受到非致死性放射剂量照射后,可以通过自身修复机制来修复放射损伤,肿瘤细胞的 DNA 修复能力增强有助于癌细胞获得放疗抗性^[10],近期一些研究发现,西地兰、HSP90 (heat shock protein 90) 抑制剂 NW457 和索拉非尼增加 CRC 细胞的放疗敏感性都是通过抑制 CRC 细胞的 DNA 损伤修复来实现的^[11-13],提示我们将 DNA 修复抑制药物与放射治疗联合应用可以提高患者治愈率和改善患者预后。

DSBs 通过两种途径修复:同源重组 (homologous recombination, HR) 和非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ),其中 NHEJ 在整个细胞周期中都发挥重要作用,是 DSBs 修复的主要方式^[14],5-FU 与 IR 联用可以由 Tat-结合蛋白 1 (Tat-binding Protein 1, TBPI) 通过泛素依赖性和蛋白酶依赖性途径来减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的组蛋白去乙酰化酶 7 (NAD⁺-dependent deacetylase sirtuin-7, SIRT7) 的表达,增加 CRC 细胞的凋亡^[15],而 SIRT7 缺陷的细胞表现出 NHEJ 受损并对 DNA 损伤的易感性增加^[16-17],最新的研究发现了一种新的 SIRT7 抑制剂 (ID:97491) 以剂量依赖性方式降低 SIRT7 活性^[18],为我们提供了通过下调 SIRT7 的表达来增加 CRC 放疗敏感性的新思路。

在 NHEJ 过程中,Ku 异二聚体 (Ku70/Ku80) 和 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基 (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-PKcs) 组成的 DNA-PK 复合物 Ku70/80 异二聚体识别 DSBs,然后招募 X 射线交叉补体蛋白 4 (X-ray cross-complement protein 4, XRCC4)、XRCC4 样因子 (XRCC4-like factor, XLF)、XRCC4 和 XLF 的旁系同源物 (paralogue of XRCC4 and XLF, PAXX) 和 DNA 连接酶 IV (DNA ligase IV, LIG4) 一起共同完成 DSB 末端连接^[19-20],有研究发现 Wnt 信号通路通过 β -catenin 反式激活 LIG4,增强 CRC 细胞中的 NHEJ 使其具有放疗抗性,降低 LIG4 的表达后 CRC 放疗敏感性明显得到增强^[21]。姜黄素可以通过上调 XRCC5、CCNH 和下调 LIG4、多聚核苷酸激酶磷酸酶 (polynucleotide-kinase phosphatase, PNKP) 的表达来增强结肠癌 HT-29 细胞的放疗敏感性^[22]。因此,LIG4 可能成为

CRC 放疗增敏新的靶标。

共济失调毛细血管扩张突变 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) 蛋白激酶和 DNA-PKcs 均属于磷脂酰肌醇-3-激酶样激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase-like kinase, PIKK) 家族^[23]。DNA-PKcs 在 NHEJ 途径中发挥重要作用,ATM 则能促进 HR 过程^[24],Wang 等^[25]研究发现 XRR1 (X-ray radiation resistance associated 1) 所涉及的 DNA 损伤修复介导的放疗抵抗是通过调节 ATM/CHK1/2 途径来实现的。最新的研究^[26]表明,DNA-PKcs 通过磷酸化 ATM 激酶抑制 ATM 的催化活性,进而负调控 HR,综上,同时对 NHEJ 和 HR 进行负调控是增强 CRC 放疗敏感性的重要手段。

2 影响细胞周期动力学

细胞周期阻滞是机体对电离辐射的一种保护性反应,细胞受电离辐射损伤后,产生细胞周期阻滞,使细胞有足够的时间进行自我修复、逃避放射性损伤,从而表现出放疗抵抗。在分裂周期不同时期的细胞对放射杀灭的敏感性不一,对放射最敏感的是 M 期细胞,G2 期细胞也较敏感;G1 早期细胞相对敏感,随着 G1 逐步向 S 期发展,放射敏感性也随之降低,至 G1 后期已呈相对抵抗,S 期对放射呈抵抗性^[27]。如何利用放射增敏剂将细胞停滞于对放射敏感的周期来逆转 CRC 细胞的放疗抗性成为当下的研究热点,近来有研究表明,甲壳寡糖、二甲双胍和 IR 联用均可将 CRC 停滞于对辐射敏感的 G2/M 期^[28-29],增强 IR 对 CRC 细胞的疗效。当前 p53 与视网膜母细胞瘤抑制蛋白 (retinoblastoma tumor suppressor protein family, Rb) 关于细胞周期阻滞的研究取得了新的进展,有望为今后放射增敏的深入研究提供新的依据:

2.1 p53 对细胞周期的阻滞作用

肿瘤抑制基因 p53 在人类细胞周期 G1 检测点起着关键性的作用,先前的研究表明表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂盐酸埃克替尼通过增加 p53 结合蛋白 1 (p53 binding protein 1, 53BP1) 的表达增强 CRC 细胞对放疗的敏感性^[30],进一步机制研究发现 53BP1 可能是通过影响 ATM-CHK2-p53 信号通路将肿瘤细胞阻滞在 S 期^[31]。DNA 损伤检测点除了 p53 依赖机制还有 p53 非依赖机制,比如 IMP1338,一种新型蒽醌衍生物,将 CRC 细胞阻滞于 G2/M 期就是通过 p53 非依赖途径^[32]。

2.2 Rb 对细胞周期的调控作用

Rb 蛋白是细胞周期的重要调控者,可将细胞阻

滞于 G1 期,通过诱导细胞老化现象抑制肿瘤细胞的增殖。研究发现放疗后的 CRC 细胞中 miR-622 的表达上调,其通过直接靶向 Rb 的 mRNA 的 3' UTR 来抑制 Rb 蛋白的表达,引起癌细胞放疗抗性,进一步实验显示过表达 Rb 可逆转体外 miR-622 诱导的癌细胞放射抗性^[33],提示我们 CRC 的放疗增敏可以通过上调 Rb 的表达来实现。

3 调控细胞凋亡

细胞凋亡是放疗诱导 CRC 细胞死亡的主要机制^[34-35]。当 DNA 发生损伤时, p53 引起细胞周期停滞使细胞有足够的时间修复 DNA 损伤。如果细胞不能修复 DNA 损伤, p53 将激活凋亡途径^[36]。MDM2 是 p53 的靶基因,同时 MDM2 癌蛋白也是 p53 功能的重要抑制剂, Xiao 等^[37]研究发现抑制视网膜母细胞瘤结合蛋白 6 (retinoblastoma binding protein 6, RBBP6) 后, p53/MDM2 相互作用减弱从而 p53 降解减少,引起细胞凋亡和周期停滞,因此,可以通过减少 p53 的降解,增加肿瘤细胞的凋亡,从而提高放疗对 CRC 细胞的治疗效果。

癌细胞中抗凋亡分子表达升高是肿瘤放射抗性和复发的重要标志,近年来,很多研究都表明抑制抗凋亡分子可以让放射治疗在肿瘤中取得更好的疗效。研究发现抗凋亡分子 mRNA 结合蛋白抗原 R (human antigen R, HuR) 在多种肿瘤中表达,降低 HuR 的表达后 caspase-2 的促凋亡机制被激活,引起 CRC 细胞凋亡增加^[38]。一些最新的研究也发现有些药物通过增加放疗后的细胞凋亡来达到放疗增敏的作用, Survivin 是一种凋亡抑制蛋白家族成员,可以帮助 CRC 细胞逃避放疗的伤害,与单独放疗相比,联合 Selinexor (XPO1 抑制剂) 治疗可促进 survivin 的消耗,增加 CRC 细胞凋亡^[39];同时另一项研究发现应用基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1/CXCL12) 的趋化因子受体 CXCR4 的抑制剂靶向 CXCL12/CXCR4 途径可减少 survivin 表达,激活 caspase-3 和 caspase-9,从而增强了放疗后 CRC 细胞的凋亡^[40],提示我们将 survivin 作为靶点来增加 CRC 放疗的敏感性的可行性。人类磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 作为一种近些年被发现的抗凋亡因子,参与直肠癌的放疗抵抗,体外实验发现人类磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 抑制剂 IOI-42 和放疗联合应用后明显抑制癌细胞集落形成^[41],进一步证实抑制人类磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 可能增强直肠癌细胞的放射敏感性。

4 肿瘤微环境

对于 CRC 放疗增敏,我们不仅可以聚焦于癌细胞本身,同时也可着眼于肿瘤与其生长的基质之间复杂的相互作用,即肿瘤微环境。放疗可激活肿瘤微环境产生一系列的反应:炎症、缺氧、免疫调节、血运重建、癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 协调的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑和纤维化;其中缺氧、免疫调节、CAF 协调的 ECM 重塑和纤维化与肿瘤细胞的放射抗性密不可分^[42]。

4.1 缺氧

缺氧是肿瘤生长中的关键调节因子^[43],其在细胞水平的应答主要通过缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 介导^[44],现已证实 HIF-1 α 的表达水平与肿瘤放疗后的凋亡、复发、远处转移等密切相关^[45]。研究发现,能够适应缺氧微环境的肿瘤细胞具有产生放疗抗性的能力并且有对大多数化疗方案不敏感的特点^[46]。因此,我们可以通过药物途径下调 HIF-1 的表达从而控制 CRC 放疗抵抗。Gombodorj 等^[47]发现在 CRC 中,泛素结合酶 E2 抑制剂 NSC697923 通过抑制 HIF-1 α 、HIF-2 α 和下游途径基因 (包括 APLN 和 CEMIP) 来逆转放疗抵抗,动物实验也证实了 NSC697923 联合放疗对 CRC 有显著疗效,果糖二磷酸醛缩酶 A (fructose-bisphosphate aldolase A, ALDOA) 是 HIFs 下游的靶标和缺氧诱导型基因, Kawai 等^[48]证实了 ALDOA 在 CRC 细胞中高表达且在缺氧环境中表达进一步升高,后续实验发现 ALDOA 的下调显著诱导 CRC 衍生细胞系 DLD-1 和 KM12SM 细胞的放射敏感性,提示 ALDOA 可作为 CRC 治疗的潜在靶基因。

4.2 免疫调节

放射治疗导致局部损伤样炎症,诱导炎症反应,这种反应在本质上是抗肿瘤的,但同时具有免疫抑制作用。Liang 等^[49]发现在小鼠结肠癌模型中,肿瘤细胞依赖于 STING/I 型干扰素途径通过 C-C 趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor-2, CCR2) 募集骨髓来源的抑制细胞 (recruitment of myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 来增强免疫抑制作用产生外在放疗抗性,抗 CCR2 抗体治疗可以改善肿瘤细胞 STING 激活产生的放射抗性,肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 是存在于肿瘤组织中的特殊类型巨噬细胞,有研究者将 CRC Lovo 细胞与 TAMs 共培养后发现 Lovo 细胞

的放疗抵抗和集落形成能力都得到了增强,进一步实验上调 TAMs 的自噬后,能够明显抑制 CRC 细胞的增殖,诱导其凋亡并且改变了 CRC 细胞放射敏感性相关蛋白的表达^[50],表明 TAMs 的自噬与 CRC 细胞的放疗敏感性有关。

4.3 CAF 协调的 ECM 重塑和纤维化

肿瘤中的间充质细胞又称为癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)。CAF 通过多种方式促进结肠肿瘤发展:调节肠道炎症、上皮细胞增殖、干细胞维持、血管生成、ECM 重塑和转移^[51]。在遗传上 CAF 通常比肿瘤细胞更稳定,所以相较于肿瘤细胞,将 CAF 作为治疗目标更有优势。Yang 等^[52]发现 miR-31 的表达在 CRC 相关 CAFs 中明显高于正常结肠成纤维细胞(normal colorectal fibroblasts, NFs),抑制与 CAF 共培养的 CRC 细胞 miR-31 的表达后,CAF 自噬和 CRC 细胞的放射敏感性明显得到提升。利用抗缺氧、抗 ECM 重塑和纤维化、免疫调节可逆转肿瘤放射抗性的特点,使用针对性的药物与放疗结合,可最大限度地发挥治疗效果,并最大限度地减少转移和复发的可能性。

5 总结与展望

我国 CRC 的发病率和死亡率逐年增高。放疗是其重要的治疗手段之一,但放疗同时不可避免地给患者带来急性或远期毒副反应,因此放疗敏感性的研究对于 CRC 患者综合治疗的方案制定至关重要。本文从 DNA 损伤修复、细胞周期、细胞凋亡和肿瘤微环境 4 个层面对 CRC 的放疗增敏进行综述,虽然目前放疗增敏的研究和放疗增敏剂的应用取得了一定成果,但还有很多内容需要我们去探索。随着医学研究的持续深入,相信随着进一步探讨放疗增敏,结肠肿瘤的放疗抵抗可以得到有效的改善。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] 顾晋,汪建平,孙燕,等. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)
- [2] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
- [3] Ludmir EB, Arya R, Wu Y, et al. Role of adjuvant radiotherapy in locally advanced colonic carcinoma in the modern chemotherapy era [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(3): 856-862.
- [4] 谭明宇,冯梅,黄建鸣,等. 基于 DNA 损伤反应基因的肿瘤放射治疗剂量分割模式的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(5): 369-373.
- [5] Ghiselli R, Ortenzi M, Cardinali L, et al. Functional outcomes after TEM in patients with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Surg Endosc, 2017, 31(7): 2997-3003.
- [6] Hafner MF, Debus J. Radiotherapy for colorectal cancer: Current standards and future perspectives [J]. Visc Med, 2016, 32(3): 172-177.
- [7] Kim BM, Hong Y, Lee S, et al. Therapeutic implications for overcoming radiation resistance in cancer therapy [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26880-26913.
- [8] Kornberg Z, Chou J, Feng FY, et al. Prostate cancer in the era of "Omic" medicine: recognizing the importance of DNA damage repair pathways [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(9): 161.
- [9] Kim H, Lin Q, Yun Z. The hypoxic tumor microenvironment in vivo selects tumor cells with increased survival against genotoxic stresses [J]. Cancer letters, 2018, 431:142-149.
- [10] Mahamud O, So J, Chua MLK, et al. Targeting DNA repair for precision radiotherapy: Balancing the therapeutic ratio [J]. Curr Probl Cancer, 2017, 41(4): 265-272.
- [11] Kang MA, Kim MS, Kim W, et al. Lanatoside C suppressed colorectal cancer cell growth by inducing mitochondrial dysfunction and increased radiation sensitivity by impairing DNA damage repair [J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 6074-6087.
- [12] He S, Smith DL, Sequeira M, et al. The HSP90 inhibitor ganetespib has chemosensitizer and radiosensitizer activity in colorectal cancer [J]. Invest New Drugs, 2014, 32(4): 577-586.
- [13] Kim EH, Kim MS, Jung WG. The mechanisms responsible for the radiosensitizing effects of sorafenib on colon cancer cells [J]. Oncol Rep, 2014, 32(6): 2421-2428.
- [14] Deriano L, Roth DB. Modernizing the nonhomologous end-joining repertoire: alternative and classical NHEJ share the stage [J]. Annu Rev Genet, 2013, 47:433-455.
- [15] Tang M, Lu X, Zhang C, et al. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer [J]. Theranostics, 2017, 7(5): 1346-1359.
- [16] Kiran S, Oddi V, Ramakrishna G. Sirtuin 7 promotes cellular survival following genomic stress by attenuation of DNA damage, SAPK activation and p53 response [J]. Exp Cell Res, 2015, 331(1): 123-141.
- [17] Vazquez BN, Thackray JK, Simonet NG, et al. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair [J]. EMBO J, 2016, 35(14): 1488-1503.
- [18] Kim JH, Kim D, Cho SJ, et al. Identification of a novel SIRT7 inhibitor as anticancer drug candidate [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(2): 451-457.

- [19] Ochi T, Blackford AN, Coates J, et al. DNA repair. PAXX, a paralog of XRCC4 and XLF, interacts with Ku to promote DNA double-strand break repair [J]. *Science*, 2015, 347 (6218): 185-188.
- [20] Hung PJ, Chen BR, George R, et al. Deficiency of XLF and PAXX prevents DNA double-strand break repair by non-homologous end joining in lymphocytes [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(3): 286-295.
- [21] Jun S, Jung YS, Suh HN, et al. LIG4 mediates Wnt signalling-induced radioresistance [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10994.
- [22] Yang G, Qiu J, Wang D, et al. Traditional chinese medicine curcumin sensitizes human colon cancer to radiation by altering the expression of DNA repair-related genes [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 131-136.
- [23] Paull TT. Mechanisms of ATM activation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84:711-738.
- [24] Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice [J]. *Cell Res*, 2008, 18(1): 134-147.
- [25] Wang W, Guo M, Xia X, et al. XRRA1 targets ATM/CHK1/2-mediated DNA repair in colorectal cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5718968.
- [26] Zhou Y, Lee JH, Jiang W, et al. Regulation of the DNA damage response by DNA-PKcs inhibitory phosphorylation of ATM [J]. *Mol Cell*, 2017, 65(1): 91-104.
- [27] 曾益新. 肿瘤学 [M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 383.
- [28] Han FS, Yang SJ, Lin MB, et al. Chitooligosaccharides promote radiosensitivity in colon cancer line SW480 [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(22): 5193-5200.
- [29] Jeong YK, Kim MS, Lee JY, et al. Metformin radiosensitizes p53-deficient colorectal cancer cells through induction of G2/M arrest and inhibition of DNA repair proteins [J]. *PloS one*, 2015, 10 (11): e0143596.
- [30] Ma H, Bi J, Liu T, et al. Icotinib hydrochloride enhances the effect of radiotherapy by affecting DNA repair in colorectal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1161-1170.
- [31] Xiao Y, Zheng X, Huang A, et al. Deficiency of 53BP1 inhibits the radiosensitivity of colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1600-1608.
- [32] Choi HK, Ryu H, Son AR, et al. The novel anthraquinone derivative IMP1338 induces death of human cancer cells by p53-independent S and G2/M cell cycle arrest [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79:308-314.
- [33] Ma W, Yu J, Qi X, et al. Radiation-induced microRNA-622 causes radioresistance in colorectal cancer cells by down-regulating Rb [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 15984-15994.
- [34] Arora H, Qureshi R, Rizvi MA, et al. Study of apoptosis-related interactions in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (11): 14415-14425.
- [35] Deng Q, Huang CM, Chen N, et al. Chemotherapy and radiotherapy downregulate the activity and expression of DNA methyltransferase and enhance Bcl-2/E1B-19-kDa interacting protein-3-induced apoptosis in human colorectal cancer cells [J]. *Chemotherapy*, 2012, 58(6): 445-543.
- [36] Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ, et al. The role of p53 in apoptosis [J]. *Discov Med*, 2010, 9(45): 145-152.
- [37] Xiao C, Wang Y, Zheng M, et al. RBBP6 increases radioresistance and serves as a therapeutic target for preoperative radiotherapy in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1075-1087.
- [38] Badawi A, Hehlhans S, Pfeilschifter J, et al. Silencing of the mRNA-binding protein HuR increases the sensitivity of colorectal cancer cells to ionizing radiation through upregulation of caspase-2 [J]. *Cancer letters*, 2017, 393: 103-112.
- [39] Ferreira-Neira I, Torres NE, Liesenfeld LF, et al. XPO1 inhibition enhances radiation response in preclinical models of rectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(7): 1663-1673.
- [40] Wang D, Jiao C, Zhu Y, et al. Activation of CXCL12/CXCR4 renders colorectal cancer cells less sensitive to radiotherapy via up-regulating the expression of survivin [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(4): 429-435.
- [41] Qiu J, Tao Y, Yang G, et al. Effect of a chemical inhibitor of human phosphatidylethanolamine-binding protein 4 on radiosensitivity of rectal cancer cells [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 221.
- [42] Barker HE, Paget JT, Khan AA, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(7): 409-425.
- [43] Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(1): 38-47.
- [44] Vadde R, Vemula S, Jinka R, et al. Role of hypoxia-inducible factors (HIF) in the maintenance of stemness and malignancy of colorectal cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113:22-27.
- [45] Wigerup C, Pahlman S, Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 164:152-169.
- [46] Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(6): 393-410.
- [47] Gombodorj N, Yokobori T, Yoshiyama S, et al. Inhibition of ubiquitin-conjugating enzyme E2 may activate the degradation of hypoxia-inducible factors and, thus, overcome cellular resistance to radiation in colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37 (5): 2425-2436.
- [48] Kawai K, Uemura M, Munakata K, et al. Fructose-bisphosphate aldolase A is a key regulator of hypoxic adaptation in colorectal cancer cells and involved in treatment resistance and poor prognosis [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 525-534.
- [49] Liang H, Dene L, Hou Y, et al. Host STING-dependent MDSC mobilization drives extrinsic radiation resistance [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1736.
- [50] Shao LN, Zhu BS, Xing CG, et al. Effects of autophagy regulation of tumor-associated macrophages on radiosensitivity of colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2661-2670.
- [51] Polanska UM, Orimo A. Carcinoma-associated fibroblasts: non-neoplastic tumour-promoting mesenchymal cells [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(8): 1651-1657.
- [52] Yang X, Xu X, Zhu J, et al. miR-31 affects colorectal cancer cells by inhibiting autophagy in cancer-associated fibroblasts [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79617-79628.