

放射性肺炎的诊疗研究进展

吕梦宇¹ 裘关关¹ 裘 森² 熊中奎²

1.浙江省绍兴第二医院药剂科,浙江绍兴 312000;2.浙江省绍兴第二医院肿瘤放疗科,浙江绍兴 312000

[摘要] 放射性肺炎是胸部肿瘤放疗常见的严重并发症,虽然放疗技术有了革命性的提高,但放射性肺炎的发生率仍不低,严重者将危及生命。放射性肺炎一旦发展至放射性肺纤维化将不可逆转,故预防放射性肺炎的发生尤为重要。放射性肺炎的临床表现主要为呼吸困难、咳嗽、发热及肺衰竭,常用糖皮质激素及抗生素治疗。随着放疗技术的不断发展,放射性肺炎日渐受到重视。本文着重介绍放射性肺炎的诊断、防治手段及相关最新研究进展。

[关键词] 放射性肺炎;放疗;抗肿瘤;防治;综述

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-9701(2021)06-0187-06

Advances in diagnosis and treatment of radiation pneumonia

LYU Mengyu¹ QIU Guanguan¹ QIU Miao² XIONG Zhongkui²

1.Department of Pharmacy, Shaoxing Second Hospital in Zhejiang Province, Shaoxing 312000, China; 2.Department of Tumor Radiotherapy, Shaoxing Second Hospital in Zhejiang Province, Shaoxing 312000, China

[Abstract] Radiation pneumonia is a common serious complication of chest tumor radiotherapy. Although the radiotherapy technology has a revolutionary improvement, the incidence of radiation pneumonia is still not low, and severe cases will be life-threatening. Radiation pneumonia will be irreversible once it develops into radiation pulmonary fibrosis, so preventing radiation pneumonitis is particularly important. The main clinical manifestations of radiation pneumonia are dyspnea, cough, fever and lung failure. Glucocorticoids and antibiotics are commonly used in treatment. With the continuous development of radiotherapy technology, radiation pneumonitis has been paid more and more attention. This article focuses on the diagnosis, prevention and treatment of radiation pneumonitis and the latest research progress.

[Key words] Radiation pneumonia; Radiotherapy; Anti-tumor; Prevention and treatment; Review

放射性肺炎(Radiation induced pneumonitis, RP)是因接受放射治疗而引起的肺部炎症,为放射性肺损伤(Radiation induced lung injury)的早期阶段。RP是胸部肿瘤放疗,特别是肺癌放疗最常见的并发症之一。RP常导致放疗中断,进而影响放疗疗效或延误治疗,导致患者生活质量下降,严重者可危及生命。RP的发生率为5%~36%,由此造成的呼吸衰竭是放射性肺损伤的主要致死原因之一^[1]。虽然随着放疗技术的不断提高及放疗靶区的不断优化,放射性肺损伤的发生率和严重程度已明显下降^[2],但目前其发生率仍无法忽视,且RP一旦发生,将直接影响患者的治疗效果和生存质量。目前针对放射性肺纤维化无特效治疗方法,故如何防治RP是当前胸部肿瘤放疗必须面对的重要课题^[3]。

1 RP 的发生机制

胸部放疗导致的肺损伤可分为两个阶段,早期阶段,即RP,发生于放疗后6个月以内;晚期阶段,即放

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY992);浙江省绍兴市柯桥区科技计划项目(2019KZ60)

射性肺纤维化,发生于放疗后6个月以后。RP的发生和进展是多种因素相互影响作用的综合结果。因研究方向的不同,目前关于RP的发生机制存在多种学说。

1.1 细胞因子学说

研究认为RP发生的分子机制为放射诱导细胞因子释放,发生于放射暴露后数日至数周内。第1波细胞因子释放发生于2周内,第2波开始于放射暴露后6~8周。第2波细胞因子释放与DNA氧化损伤、ROS/RNS水平提高、缺氧、肺灌注降低及TGF- β 1表达水平提高等因素有关^[4]。TGF- β 1表达水平提高导致成纤维细胞募集,并使之转变为成肌纤维细胞,形成肺纤维化。肺纤维化导致缺氧,后者诱导促纤维形成因子(Profibrogenic factor)和促血管形成因子(Proangiogenic factor)的释放。该恶性循环持续进行,最终导致慢性肺病。目前的研究结果显示,可引起RP的细胞因子还包括肿瘤坏死因子(TNF- α)^[5]、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)^[6]、白细胞介素-8(IL-8)^[7]、白细胞介素-10(IL-10)^[8]、巨噬细胞生长因子(MFGF)、血小板衍生因子(PDGF)和纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)^[9]。

1.2 肺泡细胞受损学说

肺是对放射性最敏感的器官之一,而肺组织中放射敏感性最强的亚单位是肺泡毛细血管复合体(Alveolar-capillary complex)。肺泡上皮由 I 型和 II 型肺泡细胞(Pneumocyte)构成,其中 I 型肺泡细胞覆盖 90%以上的肺泡表面。I 型肺泡细胞接受放射线后从肺泡剥脱,导致肺泡细胞的修复过程失调。I 型肺泡细胞的破坏导致某些生长因子和蛋白酶分泌增加及细胞外基质(Extracellular matrix)降解。放射线破坏上皮细胞及内皮细胞,从而使屏障功能受损,上述改变可募集炎症细胞。正常损伤修复的过程中,炎症反应逐渐减弱,但是在 RP 的环境下,炎症可形成恶性循环(Vicious cycle),受损的 II 型肺泡细胞分泌的前列腺素 E2(Prostaglandin E2)水平降低,对可导致肺纤维化的成纤维细胞增殖的抑制作用下降,产生更多的炎症反应及纤维化^[10-11]。

1.3 血管内皮细胞损伤学说

RP 的发生和进展过程中持续存在肺组织毛细血管内皮细胞损伤甚至凋亡,其损伤的主要表现类型为空洞化。血管内皮细胞放射损伤及损伤后的修复能力不良,或许是后续炎症反应、纤维化等一系列损伤的关键因素。放射致血管内皮细胞受损,导致其分泌的抗凝物质,如前列环素(PGI-2)^[12]、血管紧张素转化酶(ACE)等减少,最终导致纤维溶解能力受到抑制。

1.4 自由基学说

放射线照射后,受损的肺组织发生炎症反应,炎症递质刺激肺吞噬细胞释放氧自由基^[13],其可导致脂质过氧化及 FAS 介导的凋亡,最终导致肺纤维细胞过度增殖。

1.5 播散性学说

此学说与传统学有本质区别,即认为 RP 也可能发生在照射野之外^[14]。研究结果显示,RP 由免疫介导产生双侧肺淋巴细胞肺炎及局部放射野外的反应,其病理变化为放射电离产生的自由基损伤了细胞膜和细胞核内的 DNA,导致细胞功能下降和凋亡。放疗后 6~9 个月,肺的病理改变为逐渐发展的肺泡纤维化,胸膜也因炎症改变和纤维化而增厚。肺泡纤维化可无症状,如伴有感染则产生症状,即为 RP,但严重程度不一。治疗后约 3 个月症状可消失,后逐渐转化为慢性肺纤维化。

1.6 基因学说

目前有研究结果显示,RP 的发生与 MTHFR 1298AA 基因有密切联系,携带此基因的患者 RP 发生率超过 50%^[15]。Yin 等^[16]的研究结果显示,在非小细胞肺癌的放疗中,VEGF SNPs[-460 T>C(rs833061),

634 G>C(rs2010963), +936C>T(rs3025039)]可能对 RP 的发生有独立或联合的作用。

2 RP 的预测因子和影响因素

RP 的发生与放疗的剂量方案及个体因素有关,相关危险因素影响 RP 的发生率,检测合适的实验室指标及放疗剂量等可预测 RP 发生率和严重程度。

2.1 生物学因素

2.1.1 转化生长因子- β 转化生长因子- β (Transforming growth factor β , TGF- β)是一种细胞因子,其能使正常成纤维细胞的表型发生转化,在和表皮生长因子(EGF)共存的环境下,改变成纤维细胞的生长能力。Fu 等^[17]的研究结果显示,在放疗完成时血浆 TGF- β 水平比放疗开始前升高较多的患者,有较大概率发生放射性肺损伤。

2.1.2 白介素 Chen 等^[18]的研究结果显示,发生 RP 的患者,其血浆 IL-6 水平明显高于不发生者,可以将治疗前血浆 IL-6 水平作为 RP 发生的预测因子。有学者^[19]对接受三维适形放疗(Rhree-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)的肺癌患者的血浆 IL-6、IL-10 水平进行分析研究,结果显示,可将放疗开始后 14 d 的血浆 IL-6、IL-10 水平联合作为发生 RP 的有效预测因子。

2.1.3 肺表面活性物质 肺表面活性物质是 II 型肺泡上皮细胞分泌的一种脂蛋白,其中 90%以上是磷脂部分,由二棕榈酰卵磷脂和磷脂酰甘油构成,剩余部分为与脂质特异结合的蛋白质(SP),分布于肺泡液体分子层表面,可降低肺泡表面张力,能维持大小肺泡容量的相对稳定。Sasaki 等^[20]的研究结果显示,RP 患者中血清 SP-A 和 SP-D 水平在放疗后 3 周(30~40 Gy)开始升高,5~6 周(50~60 Gy)达到最高水平,而未发生 RP 的患者中未见类似现象。且 SP-D 水平比 SP-A 水平对监测 RP 更加敏感。

2.2 放射剂量学因素

2.2.1 Vdose Vdose 是指受到一定剂量以上照射的肺体积占全肺总体积的百分数,如 V20、V30。照射全肺发生 RP 的阈值很低,剂量仅为 6~8 Gy,但若只照射部分肺组织,RP 的阈值剂量一般为 20~30 Gy。普遍共识认为,V20<25%时,放疗计划可接受;V20 为 25%~35%时,需优化治疗计划,以降低 V20;V20>35%时,应当放弃治疗计划或重新制定计划。研究结果显示,V20 \geq 26%是放疗时发生 RP 的重要危险因素及预测因子^[21]。

2.2.2 NTdmean Dmean 是指全肺受照射的平均剂量,全肺受照射的标化平均剂量(NTdmean, normal-

izedtotaldose, NTD)即根据 DVH 图算出的肺平均生物学剂量。NTDmean 是预测 RP 发生的重要指标,其数值越大,提示 RP 的发生率越高^[21]。

2.2.3 NTCP 正常组织并发症概率(Normal tissue complication probability, NTCP)是指正常组织接受一定剂量照射后发生并发症的概率。根据 DVH 推算出三维计划中的 NTCP,从生物效应分布的角度评估和比较治疗方案,不仅能预测正常组织的放射生物效应,而且可比较不同治疗计划的优劣。有研究结果显示,NTCP 值与 RP 发生率相关^[23]。

2.2.4 肺等效均匀剂量 王诚等^[24]采用 VMAT 技术进行胸部肿瘤放疗,肺等效均匀剂量($\alpha=0.3$)能较好区分有无肺炎两组,建议肺等效均匀剂量限制在 510 cGy 内,肺等效均匀剂量和常规物理剂量相结合,对非均匀照射条件下 RP 有一定的临床预测价值。

2.2.5 肺功能指标 放疗前的肺功能与发生 RP 的概率相关,若放疗前第一秒呼气量 >2 L,则放疗后发生 RP 的概率较低,当患者放疗前氧分压 <80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),放疗后容易出现严重的 RP。蔡峰等^[25]的研究结果显示,FEV1 平均值和放疗前后 DLCO 平均值的变化与 0~I 级 RP 相关。

2.2.6 化疗 化疗作为肿瘤治疗的重要手段,常与放疗联合用以抗肿瘤。化疗药物的应用会降低肺组织的耐受性,导致放射性肺损伤加重。有研究结果显示,同步放化疗或序贯放化疗将提高 RP 的发生率^[26],RP 的严重程度也可能加重。某些化疗药物,如多西紫杉醇、吉西他滨^[27]、阿霉素、博来霉素、环磷酰胺本身具有肺毒性,和放疗联用更容易引发 RP,且 RP 的风险亦增加。但并非所有化疗药物均增加发生 RP 的风险,有研究结果显示,顺铂并非 RP 的危险因素^[28]。

2.2.7 基础疾病 患者个体对放射线耐受性差,肺部合并基础疾病,如肺炎、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺气肿(COPD)^[29],再进行放疗均可提升 RP 的发生率。高龄患者^[26]、糖尿病患者^[30]均已被证实发生 RP 的风险明显高于其他患者。吸烟曾被认为可能会增加发生 RP 的风险,然而研究结果显示,吸烟并非 RP 的危险因素,反而能降低 RP 的严重程度^[31]。

3 诊断概述

3.1 临床表现

RP 常与普通的肺炎表现类似,无特异性症状,有一定的潜伏期,症状可出现于影像学改变之前,RP 常发生在放疗开始后 6 个月内^[32]。胸部任何肿瘤的放疗均有可能引起 RP,且病情差异较大,轻者无症状,重者可在数天内迅速发展,进而发生呼吸衰竭和肺源性

心脏病,危及患者生命。常见的临床表现为气促和咳嗽,程度轻重不一,多为干咳,后期可出现痰中带血。通常情况下,轻度 RP 无明显阳性体征,症状较重者可在照射区闻及干啰音和胸膜摩擦音,合并感染者为甚。实验室检查缺乏特异性,轻度 RP 无明显异常,严重者可出现白细胞总数降低或升高,超敏 CRP、TGF- β 、TNF- α 、IL-6 等均可升高。

3.2 RP 分级

RP 的严重程度分级按照美国肿瘤放射治疗协作组织(Radiation therapy oncology group, RTOG)和欧洲肿瘤研究治疗组织(European organization for research on treatment of cancer, EORTC)推荐的最新改进急性放射性肺炎 RTOG/EORTC 诊断分级标准^[33]分为 0~IV 级:0 级:无变化;I 级:轻度干咳或劳累性呼吸困难;II 级:持续性咳嗽,需要麻醉性镇咳剂,轻微活动即出现呼吸困难,但休息时无呼吸困难;III 级:严重咳嗽,麻醉性镇咳剂无缓解,休息时有呼吸困难,出现急性肺炎的临床表现或放射影像学改变,需间断吸氧或激素治疗;IV 级:严重呼吸困难,需要持续吸氧。

3.3 影像学表现

3.3.1 X 线表现 早期 RP 在 X 线的表现为照射野内的肺纹理增粗、变模糊,伴有散在斑片状高密度影,边界模糊。中期表现为病变区与照射野形态一致的大片密度增高影,其与正常肺组织分界清楚。晚期表现为照射野(病变区)内索条状、网格状、大片状密度增高影,密度不均,边界清楚,可伴有胸膜增厚,严重者纵隔向患侧移位^[34]。

3.3.2 CT 表现 RP 的 CT 表现可分为 4 型^[35],I 型:磨砂玻璃型,见于放疗结束后 4~18 周,在照射野内出现片状、淡薄、均匀的云雾状模糊影;HRCT 可见病灶内多个梅花瓣状融合的改变,其内可见点状空泡影,与周围正常组织界线较清楚。II 型:补丁实变型,见于放疗后 25 d 至 1.3 年,特点为超出照射野的实变,密度较高,形态似补丁状;HRCT 可见实变影外有磨玻璃样改变。III 型:含气不全型,见于放疗后 11 周至 8 年内,在照射野内出现超出肺段及肺叶分布的不典型三角形影,其内见支气管征,小叶间隔增厚,支气管的肺泡束及血管束增厚,肺容积变小。IV 型:浓密的纤维化型,见于放疗后 5.8 个月~8 年,表现为局灶性机化性肺炎或纤维化;HRCT 可见正常组织和照射野之间形成锐利的边缘,肺容积进一步缩小,胸膜呈瘢痕性改变。

3.3.3 SPECT 表现 近年来,有学者将 ^{67}Ga 的单光子发射计算机断层摄影(Single-photon emission computed tomography, SPECT)应用于 RP 的早期诊断^[36]。研究结果显示,患者接受胸部肿瘤放疗后,不仅在原发灶

和转移灶会出现 ^{67}Ga 异常摄取,而且在有放射性肺损伤者的肺组织也出现了 ^{67}Ga 的摄取增加。

4 防治性药物应用

仅有影像学表现而无症状的轻度 RP 对患者生活多无影响,可自行缓解,无需特殊处理。II~IV级 RP 需要临床干预治疗,若出现气促、咳嗽、咳痰,则予对症治疗;合并感染者予相应的抗生素治疗。现代医学对 RP 的防治在不断地探索,研究发现许多可应用于防治 RP 的药物。

4.1 糖皮质激素

因糖皮质激素具有非特异性抗炎治疗作用和免疫治疗作用,其常被用于治疗 RP。糖皮质激素可通过收缩肺组织的毛细血管网,减轻肺充血,降低毛细血管的通透性,进而使肺泡内炎症渗出物减少,缓解肺泡水肿,抑制肺内成纤维母细胞和白细胞的增生和浸润,最终减轻变态反应。糖皮质激素具有非特异性而高效的抗炎作用,通过减轻渗出使症状缓解,并降低后期发生放射性肺纤维化的可能性,还可通过抗过敏、抗休克等减轻 RP 的症状,但同时其也抑制了机体的免疫功能,导致机体对外界病原体的抵抗力下降,容易导致二重感染^[37]。RP 患者常被发现合并细菌性感染,在使用糖皮质激素的同时,可预防性使用非限制性抗生素;若症状较重,如出现发热、咳脓痰、血象升高时,应在细菌药敏试验的指导下使用敏感抗生素;若无禁忌症,可辅以非甾体类解热镇痛药物,如消炎痛、阿司匹林等,以减轻 RP 的炎症反应,从而缓解症状^[38]。

4.2 祛痰药物

祛痰药物如氨溴索为黏液溶解剂,对呼吸系统有保护作用,且具有促表面活性物质合成和分泌等作用。氨溴索可稀释痰液,增加黏膜纤毛清除率,调节表面活性剂水平^[39],通过抗氧化和抗炎活性降低 RP 对支气管黏膜的损害。有研究结果显示,氨溴索可有效降低血浆 TGF- β 1 水平,故可缓解 RP 的损伤^[40]。李由^[41]的研究结果显示,辅助使用氨溴索可提高糖皮质激素及抗生素治疗 RP 的疗效。

4.3 氨磷汀

氨磷汀是一种正常细胞保护剂,可预防和降低放疗引起的对肺组织的细胞毒性^[42]。氨磷汀目前在临床上使用较为广泛,不光能保护正常组织,还不影响放疗疗效。研究结果显示,氨磷汀可显著降低 RP 的发生率,并保护肺功能^[43]。

4.4 氟伐他汀

氟伐他汀能够抑制转化生长因子 TGF- β 1 的形

成^[44],从而抑制肺组织中成纤维细胞的过度增殖,实现 RP 的防治。研究结果显示,氟伐他汀能抑制胶原的增加,对 RP 的治疗和预防均有效^[45]。

4.5 乙酰半胱氨酸

乙酰半胱氨酸为一种含有巯基的化合物,近年来许多文献和实验研究结果均显示,其作为一种抗氧化剂具有干扰和清除自由基、降低炎症介质及细胞因子、调节基因的表达和信号转导及免疫调节等作用。曾凡洪等^[46]的研究结果显示,乙酰半胱氨酸能有效减轻放射性肺损伤的临床症状,同时降低血浆 TNF- α 、IL-6、TNF- β 1 和超敏 CRP 水平,故认为乙酰半胱氨酸对于放射性肺损伤有保护作用。辅助使用乙酰半胱氨酸,可提高氨溴索改善肺功能的疗效^[47],从而提高治疗 RP 的效果。

4.6 胸腺肽

胸腺肽为一种免疫功能调节剂,具有增强免疫力及抗肿瘤的功能,在临床上广泛使用于辅助抗肿瘤。有研究结果显示,胸腺肽治疗组的小鼠肺纤维化明显低于对照组,其可减轻放射引起的急性和晚期肺损伤^[48]。

4.7 miR-10a 抑制剂

miR-10a 为微小 RNA(miRNA)家族的成员之一,定位于 17 号染色体短臂的 HOXB4 与 HOXB5 基因之间。miR-10a 在许多肿瘤中表达异常,与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。最新研究结果显示,miR-10a 的沉默可抑制 TGF- β 的分泌^[49]。因此,倘若能抑制 miR-10a 的表达,既能达到抗肿瘤的目的,又可在一定程度上防治 RP。临床中如何选择合适的 miR-10a 抑制剂,仍在不断的探索和研究中。

综上所述,RP 的发生为多因素共同影响所致,若发展到放射性肺纤维化阶段则不可逆,故 RP 的处置关键在于预防,早发现以便及时防治。合理利用 TGF- β 1、IL-6 等细胞因子及 V20 对预测 RP 的发生有重要意义。细胞因子干预性治疗、防治药物的应用、V20 的优化均可有效降低 RP 的发生率。随着放疗技术的不断革新,防治药物不断出现,RP 的防治效果必定会逐步提高。

[参考文献]

- [1] Art J, Roadwater G, Abbani Z, et al. Radiation-induced lung injury[J]. Clinics in Chest Medicine, 1990, 11(1): 65-71.
- [2] Liu L, Zhang J, Li C, et al. Study of the impact of CT/CT image fusion radiotherapy on V20 and radiation pneumonitis of non-small cell lung cancer[J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2012, 11(2): 72-75.

- [3] Chandra A, Liu H, Tucker SL, et al. IMRT reduces lung irradiation in distal esophageal cancer over 3D CRT[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2003, 57(2): S384-S385.
- [4] Giridhar P, Mallick S, Rath GK, et al. Radiation induced lung injury: Prediction, assessment and management[J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015(16): 2613-2617.
- [5] 刘莉, 陆海. 人非小细胞肺癌细胞受照射后肿瘤坏死因子水平的变化[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2004, 24(4): 313-316.
- [6] Chen Y, Rubin P, Williams J, et al. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(3): 641-648.
- [7] Stenmark MH, Cai XW, Shedden K, et al. Combining physical and biologic parameters to predict radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012, 84(2): e217-e222.
- [8] Kim JY, Kim YS, Kim YK, et al. The TGF- β 1 dynamics during radiation therapy and its correlation to symptomatic radiation pneumonitis in lung cancer patients[J]. *Radiation Oncology*, 2009(4): 59.
- [9] 刘英, 李杨, 彭瑞云, 等. C57BL/6J 和 C3H/HeN 小鼠放射性肺损伤进程的比较研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2007, 27(6): 530-533.
- [10] Pan T, Mason RJ, Westcott JY, et al. Rat alveolar type II cells inhibit lung fibroblast proliferation in vitro[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2001, 25(3): 353-361.
- [11] Dong LH, Jiang YY, Liu YJ, et al. The anti-fibrotic effects of mesenchymal stem cells on irradiated lungs via stimulating endogenous secretion of HGF and PGE2[J]. *Scientific reports*, 2015(5): 8713.
- [12] Baenziger NL, Fogerty FJ, Mertz LF, et al. Regulation of histamine-mediated prostacyclin synthesis in cultured human vascular endothelial cells[J]. *Cell*, 1981, 24(3): 915-923.
- [13] 朱茂祥, 龚诒芬. 大鼠肺吞噬细胞释放自由基在放射性肺炎发展中的作用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1996, 16(2): 96-99.
- [14] 闫卫平. 放射性肺炎[J]. *医师进修杂志*, 2004, 27(3): 7-9.
- [15] Mak RH, Alexander BM, Asomaning K, et al. A single-nucleotide polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene is associated with risk of radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic radiation therapy[J]. *Cancer*, 2012, 118(2): S573-S574.
- [16] Yin M, Liao Z, Yuan X, et al. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and severe radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy[J]. *Cancer science*, 2012, 103(5): 945-950.
- [17] Fu XL, Huang H, Bentel G, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V (30) and transforming growth factor beta[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001(50): 899-908.
- [18] Chen Y, Rubin P, Williams J, et al. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001(49): 641-648.
- [19] Arpin D, Perol D, Blay JY, et al. Early variations of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis[J]. *J Clin Oncol*, 2005(23): 8748-8756.
- [20] Sasaki R, Soejima T, Matsumoto A, et al. Clinical significance of serum pulmonary surfactant proteins a and d for the early detection of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001(50): 301-307.
- [21] Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, et al. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, 9(7): 983-990.
- [22] Hodge C, Tomé W, Wolfgang A, et al. On the use of hyperpolarized helium MRI for conformal avoidance lung radiotherapy[J]. *Medical Dosimetry*, 2011, 35(4): 297-303.
- [23] Seppenwoolde Y, Lebesque JV, Jaeger KD, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2003, 55(3): 724-735.
- [24] 王诚, 顾佳乐, 邓清华, 等. VMAT 下肺等效均匀剂量预测 RP 价值研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017(15): 249-253.
- [25] 蔡峰, 李光, 赵玉霞, 等. 三维适形放疗对 III 期非小细胞肺癌肺功能影响的初步观察[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006(15): 440-443.
- [26] Parashar B, Edwards A, Mehta R, et al. Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer[J]. *American Journal of Clinical Oncology*, 2011, 34(2): 160-164.
- [27] Schwarte S, Wagner K, Karstens JH, et al. Radiation recall pneumonitis induced by gemcitabine[J]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2007, 183(4): 215-217.

- [28] Segawa Y, Takigawa N, Kataoka M, et al. Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1997, 39(1): 91-98.
- [29] Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: A retrospective study[J]. *Radiotherapy & Oncology*, 2003, 67(3): 275-283.
- [30] 宋浩, 于金明. 糖尿病与放射性肺炎发生的相关危险性分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009(1): 45-47.
- [31] Bjermer L, Cai Y, Nilsson K, et al. Tobacco smoke exposure suppresses radiation-induced inflammation in the lung: A study of bronchoalveolar lavage and ultrastructural morphology in the rat[J]. *European Respiratory Journal*, 1993, 6(8): 1173-1180.
- [32] Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2003, 55(1): 110-115.
- [33] Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury[J]. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003, 13(3): 333-345.
- [34] 郭耿仁, 应延风. 放射性肺炎的 X 线和 CT 诊断[J]. *中国医学影像学杂志*, 2004, 12(1): 65-66.
- [35] 夏丽天, 李而周, 李莹, 等. 胸部肿瘤放疗后引起放射性肺炎的相关因素及 CT 表现[J]. *实用放射学杂志*, 2002(1): 16-18.
- [36] Goethals I, Dierckx R, De Meerleer G, et al. The role of nuclear medicine in the prediction and detection of radiation-associated normal pulmonary and cardiac damage[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2003, 44(9): 1531-1539.
- [37] 李兴旺, 蒋荣猛, 郭嘉祯. 糖皮质激素治疗重症急性呼吸综合征初探[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(6): 378-381.
- [38] Milas L, Nishiguchi I, Hunter N, et al. Radiation protection against early and late effects of ionizing irradiation by the prostaglandin inhibitor indomethacin[J]. *Advances in Space Research*, 1992, 12(2-3): 265-271.
- [39] Takeda K, Miyahara N, Matsubara S, et al. Immunomodulatory effects of ambroxol on airway hyperresponsiveness and inflammation[J]. *Immune network*, 2016, 16(3): 165-175.
- [40] 乔文波, 赵彦辉, 王春波, 等. 氨溴索对放射性肺损伤保护作用的实验研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2006, 26(2): 137-140.
- [41] 李由. 大剂量盐酸氨溴索治疗放射性肺炎的疗效分析[J]. *临床肺科杂志*, 2014, (8): 1406-1408.
- [42] Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC. Chemical radio-protection: A critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy[J]. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003, 13(1): 62-72.
- [43] Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, et al. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2003, 57(2): 402-408.
- [44] Zhai Y, Gao X, Wu Q, et al. Fluvastatin decreases cardiac fibrosis possibly through regulation of TGF- β 1/Smad 7 expression in the spontaneously hypertensive rats[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 587(1-3): 196-203.
- [45] 叶江枫, 戚好文, 范风云, 等. 氟伐他汀防治放射性肺损伤的病理形态学研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2004, 24(4): 321-324.
- [46] 曾凡洪, 欧阳刚, 陈章. N-乙酰半胱氨酸联合甲基强的松龙治疗放射性肺损伤临床研究[J]. *西部医学*, 2015, 27(2): 262-264.
- [47] 魏文平, 石军刚. 盐酸氨溴索联合 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性支气管炎的临床疗效研究[J]. *中国实用医药*, 2014, (8): 1-3.
- [48] Rong YU, Sun Y, Cai Q, et al. Effects of thymosin alpha-1 on radiation-induced pneumonitis[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2011, 14(3): 187-193.
- [49] Sun W, Ma Y, Chen P, et al. MicroRNA-10a silencing reverses cisplatin resistance in the A549/cisplatin human lung cancer cell line via the transforming growth factor- β /Smad2/STAT3/STAT5 pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 11(5): 3854-3859.

(收稿日期: 2020-07-20)