

## 胸部放疗致放射性肺炎的相关因素分析\*

张静, 谢晓慧 综述, 姚文秀<sup>△</sup> 审校

610000 成都, 成都医学院 研究生院(张静、谢晓慧); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 胸部肿瘤内科(张静、谢晓慧、姚文秀)

**[摘要]** 放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是胸部放疗的主要剂量限制性因素。严重的 RP 影响疾病治疗率及预后, 目前无有效的治疗或预防措施。早期预测并降低症状性 RP 的发生对提高胸部放疗疗效意义重大。本篇综述介绍了胸部放疗致 RP 的有关危险因素与干预措施的相关研究进展。

**[关键词]** 放射性肺炎; 放射性肺损伤; 胸部放疗; 危险因素

**[中图分类号]** R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.014

**引文格式:** Zhang J, Xie XH, Yao WX. Analysis of factors related to radiation pneumonia induced by thoracic radiotherapy [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 81-86. [张静, 谢晓慧, 姚文秀. 胸部放疗致放射性肺炎的相关因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 81-86.]

### Analysis of Factors Related to Radiation Pneumonia Induced by Thoracic Radiotherapy

Zhang Jing, Xie Xiaohui, Yao Wenxiu

Graduate School, Chengdu Medical College, Chengdu 610000, Sichuan, China (Zhang Jing, Xie Xiaohui); Department of Thoracic Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhang Jing, Xie Xiaohui, Yao Wenxiu)

**Corresponding author:** Yao Wenxiu, E-mail: ywxhlx@sina.com

This study was supported by grants from Wu Jieping Medical Foundation (NO. 32.6750.12670).

**[Abstract]** Radiation pneumonitis (RP) is a major dose-limiting factor in thoracic radiotherapy. Severe RP has a poor effect on the treatment and prognosis of the disease, and there are no effective treatment or preventive measures currently. Early prediction and reduction of symptomatic RP are very important in improving the efficacy of thoracic radiotherapy. This review describes relevant risk factors and interventions for RP caused by thoracic radiotherapy.

**[Key words]** Radiation pneumonitis; Radiation-induced lung injury; Thoracic radiotherapy; Risk factor

放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是胸部放射治疗的主要毒性反应之一。临床症状从发烧、咳嗽到肺功能衰竭, 严重程度不等。RP 是放射性肺损伤的早期表现, 在胸壁或胸腔内恶性肿瘤接受放疗的患者中较常见。肺癌患者接受胸部放疗后 RP

的发生率为 15%~40%<sup>[1]</sup>, 致死性 RP 发生率 < 2%<sup>[2]</sup>。RP 的发生涉及免疫细胞、细胞因子等多种因素, 是一个复杂的炎症过程。随着其致病机理研究的进展, 许多因素可被用于预测 RP 的发生。本文重点介绍与 RP 有关的预测因子及干预措施等方面的最新研究进展, 为临床治疗提供参考。

### 1 RP 风险的预测因子

#### 1.1 免疫系统对 RP 的预测作用

高剂量放疗导致组织损伤的修复机制除 DNA

**[收稿日期]** 2019-05-06 **[修回日期]** 2019-11-18

**[基金项目]** \* 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题(编号:32.6750.12670)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>姚文秀, E-mail: ywxhlx@sina.com

修复外,还包括强大的免疫反应。这一过程涉及免疫细胞的募集、信号传递以及细胞因子、趋化因子和生长因子的释放<sup>[3]</sup>。在免疫反应早期,受损细胞通过产生损伤相关分子模式激活 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)信号参与免疫应答。TLR 主要介导活化 B 细胞的核因子  $\kappa$  轻链增强子(NF- $\kappa$ B)转录因子复合物的激活通路,促进促炎细胞因子和生长因子分泌<sup>[4]</sup>。Lan 等<sup>[5]</sup>发现放疗前血清 TLR1 > 6.79ng/mL 和 TLR4 > 5.83ng/mL 对 RP 的发生具有重要预测价值。

早期免疫反应还包括细胞因子在内的效应分子的产生和释放。放射后产生的一些细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-17 等具有促炎作用,IL-4、IL-10 和转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等具有抗炎作用。当组织遭受放射损伤时,这些促炎和抗炎信号会在一段时间内失衡,直至受损组织恢复到修复状态<sup>[3]</sup>。有研究发现,放疗前后血浆 TGF- $\beta$ 1 比值  $\geq 1$  的患者发生 RP 的风险高<sup>[6]</sup>。放疗后 IL-1 $\alpha$ <sup>[7]</sup>、IL-6<sup>[8]</sup>高水平的患者 RP 发生率较高。Siva 等<sup>[9]</sup>研究了一系列细胞因子在放射治疗后的变化,发现血浆中 TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-1 $\alpha$ 、IL-10、细胞因子 CXC 基序趋化因子 10(CXCL10)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、嗜酸性粒细胞趋化因子和天然人中性白细胞基质金属蛋白酶抑制物-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)升高与 RP 正相关。此外,射线还可通过破坏 II 型肺泡上皮细胞引起涎液化糖链抗原(Krebs Von Den Lungen-6, KL-6)、肺表面活性蛋白 D(surfactant-associated protein-D, SP-D)过度分泌。Yamashita 等<sup>[10]</sup>研究得出,血清中 KL-6 > 500 U/mL 和 SP-D > 110ng/mL 时,RP 的发生率较高。

以上研究表明,TGF- $\beta$ 1、IL-6、KL-6 等细胞因子在激活单核、巨噬细胞,促进成纤维细胞活化等途径起着重要作用。它们不仅可以作为早期预测 RP 的生物标志物,其信号转导通路还可以作为减少 RP 发生的干预点。Haiping 等<sup>[11]</sup>进行了一项实验,将表达可溶性 TGF- $\beta$ II 型受体的腺病毒载体,与 TGF- $\beta$ 结合,阻断 TGF- $\beta$ 受体介导的信号转导,在胸部放疗 4 周后测量血清和支气管肺泡灌洗液中 TGF- $\beta$ 1 的浓度。结果证实,注射 TGF- $\beta$ 阻滞剂可以减少放疗后的炎症反应及 TGF- $\beta$ 1 的活化。因此,阻断炎症信号通路途径可能是预防 RP 的有效策略。

## 1.2 基因多态性对 RP 的预测作用

单核苷酸多态性(single nucleotide polymor-

phisms, SNPs)是确定的遗传位置的单碱基可遗传变异。有研究证明,炎症相关基因、DNA 修复相关基因、应激反应相关基因和血管生成相关基因的 SNPs 可作为预测 RP 发生的生物标志物<sup>[12]</sup>。

TGF- $\beta$ 1 作为与 RP 最相关的炎症因子,其基因 SNPs 也最早引起研究者重视。Niu 等<sup>[13]</sup>分析 167 例肺癌患者的 TGF- $\beta$ 1 SNPs, *rs11466345* AG/GG 表型 RP 发生率比 AA 基因型高 2.295 倍。He 等<sup>[14]</sup>发现 TGF- $\beta$ 1 SNPs *T869C* 仅与白种人 RP 发生风险有关,*C509T*、*G915C* 与 RP 发生无关。DNA 损伤修复基因,包括共济失调血管扩张症突变基因(ataxia telangiectasia-mutated, ATM)、X 射线修复交叉互补基因(XRCC)和无嘌呤/无嘧啶核酸内切酶 1 基因(apurinic/aprimidinic endonuclease 1, APEX1),也参与患者 DNA 修复的个体间变异性<sup>[15]</sup>。ATM *rs189037* AA/AG 基因型可抑制 ATM 转录,导致细胞 DNA 双链修复缺陷,使 RP 风险增加<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>发现 APEX1 *rs1130409* GG 基因型的 RP 发生率比 TT 基因型高 5.83 倍。Yin 等<sup>[18]</sup>对 195 例肺癌患者血管生成基因 SNPs 进行分析,*rs833061 460C*、*rs2010963 634G*、*rs3025039 936C* 是 RP 发生的预测因子。B 正常细胞系蛋白 28(Lin28)是一种结合 RNA 的蛋白质,参与细胞生长、肿瘤发生和组织炎症过程。Wen 等<sup>[19]</sup>研究得出,*rs314280* AG/AA 型和 *rs314276* AC/AA 型是 RP 的风险基因型。

通过基因检测确定 RP 易感基因型的研究才刚刚开始,将它们转化为实践仍存在许多挑战。首先,我们仍不清楚上述 SNPs 参与 RP 的确切分子机制。其次,当前 SNPs 检测手段不能覆盖基因中所有的 SNPs。第三,SNPs 具有显著的种族差异。随着放射基因组学的发展,基因多态性和放射敏感性的分子机制是未来必须解决的主要问题,因为它们可能为恶性肿瘤的个体化治疗提供可靠的分子基础。

## 1.3 临床因素对 RP 的预测作用

放疗前存在间质性肺病<sup>[20]</sup>、合并糖尿病<sup>[21]</sup>和中下叶肺肿瘤<sup>[2]</sup>的患者 RP 发生率较高,且间质性肺病与致死性 RP 密切相关。女性、高龄、吸烟习惯<sup>[22]</sup>、基础肺功能不佳<sup>[23]</sup>可能是 RP 的高危因素。由于 RP 的发展时间跨度较大(从放疗中到放疗后 6 个月),营养不良引起的免疫缺陷可能使患者更易发生感染。Ma 等<sup>[24]</sup>对 150 例放疗结束后的肺癌患者进行主观整体营养状况评分,30 例存在中重度营养不良的患者中,有 12 例(8.0%)发生  $\geq 3$  级 RP,而营养良好的 120 例患者无高级别 RP 发生。因

此,改善患者的营养状况可能是降低高级别 RP 风险的重要尝试。

除患者自身情况外,中性粒细胞-淋巴细胞比率、C 反应蛋白和血红蛋白水平等可以直接或间接反映炎症状态,但是否可以预测 RP 发生,尚需大样本的临床研究证实。由于许多临床数据来自于单中心的回顾性研究,研究人群和治疗技术存在异质性,其结果也存在争议。对 RP 高危因素多的患者,临床医师应慎重制定治疗计划。

#### 1.4 放疗参数对 RP 的预测作用

RP 的发生率直接与肺体积内的剂量分布有关。接受特定剂量水平的肺的百分比( $V_{dose}$ )、平均肺部剂量(mean lung dose, MLD)、基于肺剂量-体积直方图(dose volume histogram, DVH)的正常组织并发症概率(normal tissue complication probability, NTCP)模型一直是国内外学者研究的热点。

Hernando 等<sup>[25]</sup>分析 318 名肺癌患者的放疗记录,认为剂量学对 RP 的预测价值优于临床因素, $V_{30}$ 、MLD 是关键参数。 $V_{30} \leq 18\%$  和  $> 18\%$ , RP 发生率分别为 6% 和 24%; MLD  $< 10\text{Gy}$ 、11 ~ 20Gy、21 ~ 30Gy、 $> 30\text{Gy}$  时, RP 发生率分别为 10%、16%、27%、44.5%。Pan 等<sup>[26]</sup>研究发现,  $\geq 3$  级 RP 发生率为 23.8%,  $V_{20} \geq 20\%$ , MLD  $\geq 12\text{Gy}$  是 RP 的独立预测参数。近些年的研究还发现,即使对大体积的肺给予低剂量的照射,也会导致 RP 风险增加,低剂量参数如  $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{13}$  等逐渐引起人们重视。Luna 等<sup>[27]</sup>分析 203 例肺癌患者的 DVH 参数,  $V_5 > 43.6\%$ ,  $V_{10} > 36.3\%$  是具有最大特异性和敏感性的 RP 预测因数。Jin 等<sup>[28]</sup>研究得出,  $V_{13}$  可作为急性 RP 的预测因子,  $V_{13} < 40\%$  可降低 RP 发生率。

与传统二维放疗技术相比,三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT), 适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT), 容积调强放疗、立体定向放疗、质子放射治疗等先进放射技术结合了患者的解剖结构、呼吸模式及器官运动,具有更好的剂量分布,更低的不良反应发生率。Hu 等<sup>[29]</sup>分析显示,与 3DCRT 相比, IMRT 使 RP 的风险降低 27%。但是,质子放疗与 IMRT 相比,并未发现有降低 RP 风险优势<sup>[30]</sup>。

基于 DVH 参数预测 RP 仍存在一系列问题。剂量因素仅利用 DVH 图中的部分信息,例如,  $V_{dose}$  只是 DVH 图上的一个分散点。NTCP 模型可以纳入 DVH 曲线的所有信息、受照射肺体积,从而实现更好的预测性能。但是,由于 DVH 曲线未考虑空间

信息,完全不同的剂量分布可能导致相同的 DVH 曲线。研究者试图将临床危险因素纳入 NTCP 模型中,以更好地预测 RP。Tucker 等<sup>[31]</sup>证实将 SNPs 纳入 Lyman 模型中可以增加 RP 的预测价值。Weller 等<sup>[32]</sup>发现解剖肺体积和灌注肺体积之间的 DVH 曲线有明显差异。中度深吸气时的 CT 和自由呼吸时的单光子发射计算机断层成像术(SPECT)在获取肺体积方面存在技术差异,同时肺体积又受呼吸运动、图像勾画工具、合并肺气肿等多种因素的影响。故对 NCTP 模型的广泛应用还有待进一步的研究。

#### 1.5 治疗因素对 RP 的预测作用

放射治疗和药物治疗的协同发展使癌症治疗成功率再上一个新台阶。然而,一些研究表明放疗联合对肺组织有损伤的化疗药物如吉西他滨、博来霉素、丝裂霉素 C、紫杉醇等时,会增加 RP 风险。刘锐锋等<sup>[33]</sup>分析 136 例不同放化疗治疗模式的患者,同步组 RP 发生率高于序贯组(17% vs 7.9%;  $P = 0.04$ ),且化疗总周期数与严重 RP 正相关。

靶向治疗、免疫治疗代表了 21 世纪肿瘤学最重要的进展。对无法手术的 III 期非小细胞肺癌患者进行放化疗联合贝伐珠单抗同时治疗的临床试验中(NCT00531076)<sup>[34]</sup>, 6 名入组患者中有 4 例发生  $\geq 2$  级 RP。另一项研究也证实了,抗血管生成药物联合胸部放疗不能提高治疗效果,反而增加 RP 发生风险<sup>[35]</sup>。Keynote 001<sup>[36]</sup>临床研究显示, 97 例接受帕博利珠单抗治疗的患者中, 24 例有胸部放疗史,其肺毒性发生率较非放疗组明显增加(13% vs 1%,  $P = 0.046$ )。在 PACIFIC 试验中<sup>[37]</sup>, 473 例患者于放化疗后(1 ~ 42 天)接受度伐单抗治疗。与单纯放疗组相比,放疗/免疫治疗组的肺炎发生率更高(33.9% vs 24.8%;  $P < 0.001$ ), 两组  $\geq 3$  级肺炎的发生率相似(3.4% vs 2.6%)。

理论上,在放疗后的急性期使用免疫治疗可能具有更高级别的毒性风险。但 PACIFIC 试验结果却非如此,这可能与所使用的抑制剂类型有关。度伐单抗主要针对肿瘤细胞上的 PD-L1,产生的免疫作用更有可能与肿瘤微环境有关。而 PD-1 抑制剂或 CTLA-4 抑制剂可能会增强肿瘤及正常组织的免疫反应,从而与放疗结合时,发生更严重的肺毒性。Pillai 等<sup>[38]</sup>研究证实, PD-1 和 PD-L1 抑制剂的不良反应总发生率相当,但使用 PD-1 抑制剂的患者中免疫相关性肺炎的发生率更高。免疫治疗与放射治疗联合使用是否会增加 RP 发生风险仍然不确定,同步治疗或序贯治疗、使用抑制剂的类型等,哪种治疗

模式的安全性和疗效最好,这将成为未来研究的主题。

## 2 现行治疗策略

迄今为止,没有一种治疗方法能真正显示出预防或治疗放射性肺损伤的功效。糖皮质激素是治疗 RP 的基石。但激素治疗后有肿瘤进展、免疫抑制、二重感染等风险。目前可用于预防放射引起的肺损伤的药物有氨磷汀<sup>[39]</sup>、己酮可可碱<sup>[40]</sup>、血管紧张素转换酶抑制剂<sup>[41]</sup>。氨磷汀是一种自由基清除剂,是经美国食品和药物管理局批准用于临床的唯一放射防护剂。由于其明显的副作用(即低血压和严重的恶心)和较差的耐受性(静脉内给药),在临床实践中受到限制。

随着对 RP 分子机制新进展的了解,一些潜在的治疗干预靶点在动物模型和早期临床研究中显示了可观的效果。膳食亚麻籽,一种抗氧化剂,在动物实验中不仅可以减少细胞因子分泌降低 RP 发生率,还提高小鼠存活率<sup>[42]</sup>。鉴于这些有希望的结果,探索膳食亚麻籽在接受胸部放疗患者中的临床益处的研究(NCT02475330)正在进行中。他汀类药物,除降低血脂水平外,在遗传水平上可以逆转放射诱导的基因表达失调(如 p53),从而降低 RP 发生风险<sup>[43]</sup>。Yu 等<sup>[44]</sup>在褐藻多糖硫酸酯抗炎作用基础上,进一步发现,岩藻依聚糖可降低放疗后小鼠炎性细胞因子 TIMP-1、CXCL1、MCP-1、MIP-2 和 IL-1 的表达,降低 RP 和肺纤维化发生。中医认为,放射线具有热源性高、速度快、穿透力强的特点,通过消耗气血及阴虚而导致肺组织受损。中药如生脉、痰热清和参芪扶正注射液等清肺化痰去瘀药物,联合抗生素、激素疗法对改善 RP 也具有一定作用<sup>[45]</sup>。Yang 等<sup>[46]</sup>研究也说明,沙参麦冬汤可以调节机体受辐射后产生的炎症环境,使参与免疫反应的细胞和因子维持免疫平衡,降低 RP 发生率。

新的具有防治放射诱导的肺炎和肺纤维化的证据不断涌现,但是,此类干预措施尚未用于大规模试验中,目前还不被视为标准治疗方法。理想情况下,放射防护剂应具有最小的不良反应发生率,易于给药(例如雾化或皮下给药),且不会降低射线杀伤癌细胞的能力。另外,中医药未病先防和已病防变的治疗优势在 RP 的治疗方面也有很大前景。

## 3 小结

综上所述,RP 发生是多因素作用结果,包括个

体基因多态性、患者自身情况和与治疗相关的因素等,且药物预防措施有限。因此,通过监测 RP 风险的预测因子变化对降低 RP 发生率及其严重程度尤其重要。随着我们对组织损伤的分子机制的不断理解,进行预防和治疗 RP 的新方法研究也迫在眉睫。

**作者声明:**本文全部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;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**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的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

### [参考文献]

- [1] Stahl JM, Corso CD, Verma V, et al. Trends in stereotactic body radiation therapy for stage I small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 103 :11-16.
- [2] Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: An international individual patient data meta-analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85 (2) :444-450.
- [3] Sprung CN, Forrester HB, Siva S, et al. Immunological markers that predict radiation toxicity[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(2) : 191-197.
- [4] Piccinini AM, Midwood KS. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010 : 672395.
- [5] Lan F, Yue X, Ren G, et al. Serum toll-like receptors are potential biomarkers of radiation pneumonia in locally advanced NSCLC [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11) : 8087-8095.
- [6] Zhang XJ, Sun JG, Sun J, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: A systematic review[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12) :2103-2116.
- [7] Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung[J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38 (4) :517-534.
- [8] Fu ZZ, Peng Y, Cao LY, et al. Correlations between serum IL-6 levels and radiation pneumonitis in lung cancer patients: A meta-analysis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(2) :145-154.
- [9] Siva S, MacManus M, Kron T, et al. A pattern of early radiation-induced inflammatory cytokine expression is associated with lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(10) :e109560.

- [10] Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, et al. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5 : 32.
- [11] Haiping Z, Takayama K, Uchino J, et al. Prevention of radiation-induced pneumonitis by recombinant adenovirus-mediated transferring of soluble TGF- $\beta$  type II receptor gene[J]. *Cancer Gene Ther*, 2006, 13(9) : 864-872.
- [12] Guo CX, Wang J, Huang LH, et al. Impact of single-nucleotide polymorphisms on radiation pneumonitis in cancer patients[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(1) : 3-10.
- [13] Niu X, Li H, Chen Z, et al. A study of ethnic differences in TGF $\beta$ 1 gene polymorphisms and effects on the risk of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11) : 1668-1675.
- [14] He J, Deng L, Na F, et al. The association between TGF- $\beta$ 1 polymorphisms and radiation pneumonia in lung cancer patients treated with definitive radiotherapy: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3) : e91100.
- [15] Huang Q, Xie F, Ouyang X. Predictive SNPs for radiation-induced damage in lung cancer patients with radiotherapy: A potential strategy to individualize treatment [J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(1) : e1-e11.
- [16] Yan Z, Tong X, Ma Y, et al. Association between ATM gene polymorphisms, lung cancer susceptibility and radiation-induced pneumonitis: A meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1) : 205.
- [17] Li H, Liu G, Xia L, et al. A polymorphism in the DNA repair domain of APEX1 is associated with the radiation-induced pneumonitis risk among lung cancer patients after radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1040) : 20140093.
- [18] 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 Sci*, 2012, 103(5) : 945-950.
- [19] Wen J, Liu H, Wang Q, et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(10) : 1706-1716.
- [20] Glick D, Lyen S, Kandel S, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival in patients treated with lung stereotactic body radiation therapy (SBRT)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2) : 219-226.
- [21] Kalman NS, Hugo GD, Mahon RN, et al. Diabetes mellitus and radiation induced lung injury after thoracic stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2) : 270-276.
- [22] Li F, Zhou Z, Wu A, et al. Preexisting radiological interstitial lung abnormalities are a risk factor for severe radiation pneumonitis in patients with small-cell lung cancer after thoracic radiation therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1) : 82.
- [23] Torre-Bouscoulet L, Muñoz-Montaño WR, Martínez-Briseño D, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1) : 72.
- [24] Ma L, Ye W, Li Q, et al. Subjective Global Assessment (SGA) score could be a predictive factor for radiation pneumonitis in lung cancer patients with normal pulmonary function treated by intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2) : e211-e217.
- [25] Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: A dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3) : 650-659.
- [26] Pan WY, Bian C, Zou GL, et al. Combining NLR, V20 and mean lung dose to predict radiation induced lung injury in patients with lung cancer treated with intensity modulated radiation therapy and chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46) : 81387-81393.
- [27] Luna JM, Chao HH, Diffenderfer ES, et al. Predicting radiation pneumonitis in locally advanced stage II-III non-small cell lung cancer using machine learning[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 133 : 106-112.
- [28] Jin X, Lin B, Chen D, et al. Safety and outcomes of volumetric modulated arc therapy in the treatment of patients with inoperable lung cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(13) : 2868-2873.
- [29] Hu X, He W, Wen S, et al. Is IMRT superior or inferior to 3DCRT in radiotherapy for NSCLC? A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4) : e0151988.
- [30] Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18) : 1813-1822.
- [31] Tucker SL, Li M, Xu T, et al. Incorporating single-nucleotide polymorphisms into the Lyman model to improve prediction of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1) : 251-257.
- [32] Weller A, Dunlop A, Oxer A, et al. Spect perfusion imaging versus CT for predicting radiation injury to normal lung in lung cancer patients[J]. *Br J Radiol* 2019, 92(1101) : 20190184.
- [33] 刘锐锋, 魏世鸿, 张秋宁, 等. 不同放疗治疗模式对肺癌患者放射性肺炎发生的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(6) : 376-380.
- [34] Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8) : e104-e108.
- [35] Sun XJ, Deng QH, Yu XM, et al. A phase II study of endostatin in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16 : 266.
- [36] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7) : 895-903.
- [37] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl*

- J Med, 2017, 377(20):1919-1929.
- [38] Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature[J]. Cancer, 2018, 124(2):271-277.
- [39] Singh VK, Seed TM. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(11):1077-1090.
- [40] Kaidar-Person O, Marks LB, Jones EL. Pentoxifylline and vitamin E for treatment or prevention of radiation-induced fibrosis in patients with breast cancer[J]. Breast J, 2018, 24(5):816-819.
- [41] Sun F, Sun H, Zheng X, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease the incidence of radiation-induced pneumonitis among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer, 2018, 9(12):2123-2131.
- [42] Christofidou-Solomidou M, Tyagi S, Tan KS, et al. Dietary flaxseed administered post thoracic radiation treatment improves survival and mitigates radiation-induced pneumonopathy in mice[J]. BMC Cancer, 2011, 11:269.
- [43] Fritz G, Henninger C, Huelsenbeck J. Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) as radioprotective agents[J]. Br Med Bul, 2011, 97:17-26.
- [44] Yu HH, Chengchuan KE, Chang CL, et al. Fucoidan inhibits radiation-induced pneumonitis and lung fibrosis by reducing inflammatory cytokine expression in lung tissues[J]. Mar Drugs, 2018, 16(10):392.
- [45] 周罗瑜, 骆学新. 中医药治疗放射性肺损伤研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3):1138-1140.
- [46] Yang Y, Zhou Y. Shashen-maidong decoction-mediated IFN- $\gamma$  and IL-4 on the regulation of Th1/Th2 imbalance in RP rats[J]. Biomed Res In, 2019, 2019:6012473.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计:应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横表目(三线表),并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单线性回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),应尽可能给出统计量的具体值(如  $t = 3.454$ ,  $\chi^2 = 4.682$ ,  $F = 6.791$  等)和具体的  $P$  值(如  $P = 0.023$ );当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%置信区间。

本刊编辑部