

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211214.1823.010.html\(2021-12-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211214.1823.010.html(2021-12-15))

## 肺癌患者放射性肺损伤相关危险因素的研究进展\*

涂莉佳,郑泰浩,廖荣鑫,谭本旭,张晓月 综述,杨镇洲<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心 400010)

**[摘要]** 肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其病死率居全球恶性肿瘤首位。放疗是肺癌主要治疗手段之一,然而,放射性肺损伤(RILI)作为胸部肿瘤放疗常见的严重并发症和剂量限制因素,其发生率达5%~20%,一旦发生通常引起严重的临床后果。RILI的危险因素涉及临床因素、治疗模式、遗传因素及功能肺的受照剂量等,本文将针对这些相关危险因素作一综述。

**[关键词]** 肺癌;放射性肺损伤;放射治疗;危险因素

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1224-06

### Research progress on risk factors associated with radiation-induced lung injury in lung cancer patients\*

TU Lijia, ZHENG Taihao, LIAO Rongxin, TAN Benxu, ZHANG Xiaoyue, YANG Zhenzhou<sup>△</sup>

(Oncology Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** Lung cancer is one of the most common malignant tumors and has the highest fatality rate of any malignant tumor worldwide. Radiotherapy is one of the main treatment options for lung cancer. However, radiation-induced lung injury (RILI), a common and serious complication and dose limiting factor of radiotherapy for thoracic tumors, occurs at a rate of 5% to 20%. When it occurs, it usually has serious clinical consequences. The risk factors for RILI include clinical factors, treatment modalities, genetic factors and radiation dose to the functional lung. This article reviewed these risk factors.

**[Key words]** lung cancer; radiation-induced lung injury; radiotherapy; risk factors

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其病死率居全球恶性肿瘤首位。放疗是肺癌广泛应用的治疗方式之一,可提高肿瘤的局部控制率。但由于照射野内正常肺组织受到照射,会引起放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)的发生。RILI包括急性期的放射性肺炎和晚期的放射性肺纤维化。据报道,接受胸部放疗后5%~20%的患者会发生RILI<sup>[1]</sup>。RILI的存在制约了放疗疗效,因此,预测并减少RILI的发生对肺癌放疗具有重要意义。研究表明,吸烟、肿瘤位置、基础疾病、治疗模式、辐射剂量等因素是RILI发生的危险因素<sup>[2]</sup>。本文总结了近年来广泛研究的一些危险因素,以期帮助医务工作者为患者选择并制订合理的治疗计划及对患者治疗进行有效管理。

#### 1 临床因素

##### 1.1 年龄

年龄是RILI发生的危险因素之一。1项前瞻性多中心研究显示<sup>[3]</sup>, >60岁的肺癌患者对放疗的耐受性较差;新近研究<sup>[4]</sup>亦证实上述发现。主要原因可能为老年患者合并症较多,且随着年龄增长,患者肺修复放射性损伤的能力较差。

##### 1.2 吸烟史

有报道显示吸烟史与肺癌患者RILI的发生风险降低相关<sup>[5]</sup>。可能原因在于,一方面吸烟导致肺受损,使肺纤维化或形成无功能的空隙,从而对辐射不敏感;另一方面烟草可能会诱导免疫抑制。然而,这些发现绝不应视为鼓励患者吸烟的理由,因为吸烟者的肺储备往往有限,即使肺功能轻度下降,发生呼吸衰竭的风险也更大。

##### 1.3 肿瘤部位

据报道,肺癌的位置与RILI发生风险有关。1项

\* 基金项目:重庆英才计划(CQYC20200303151);重庆市自然科学基金博士后科学基金(cstc2019jcyj-bshX0056)。 作者简介:涂莉佳(1996—),在读硕士研究生,主要从事放射性肺损伤研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yangzz@cqmu.edu.cn。

大型 meta 分析表明<sup>[6]</sup>,中叶或下叶肿瘤的肺癌者发生 RILI 风险较高( $P=0.002$ ),提示肺部不同区域对放射敏感性具有差异。可能原因在于,肺下部氧合更好,使该区域放射敏感性增加;此外,肺下部活动度更大,放疗期间肿瘤运动增加,使得正常肺组织的受照面积增大。因此,当放疗靶区中包括肺的下半部分时应谨慎处理。

#### 1.4 基础疾病

既往肺部疾病,如慢性阻塞性肺疾病或间质性肺疾病,会加剧肺部结缔组织的炎症和破坏,从而增加肺癌患者放疗后发生 RILI 的风险<sup>[5]</sup>。1 项前瞻性研究证实,肺气肿是 RILI 发生的独立危险因素( $P<0.05$ )<sup>[7]</sup>;且肺气肿越严重,RILI 发生率越高。但其他研究人员并未发现这种联系<sup>[8]</sup>。最新研究表明,既往有间质性肺疾病的肺癌患者放疗后发生 RILI 的风险更高<sup>[9]</sup>。即使是亚临床的间质性肺疾病,也与严重的 RILI 相关。总之,针对这类患有基础肺疾病的患者可能需要应用比正常剂量更严格的剂量限制。

## 2 治疗模式

### 2.1 剂量学参数

RILI 的发生率与肺内的辐射剂量分布有关。肺平均剂量(mean lung dose,MLD)和 V20 是临床常用的剂量学危险因素。研究表明,照射剂量、MLD、V20 和基线中性粒细胞/淋巴细胞百分比(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)值与大于或等于 3 级 RILI 的发生率显著相关<sup>[10]</sup>,且为 RILI 发生的独立预测因素,进一步基于相关危险因素建立 RILI 的预测模型表明,MLD、V20 和 NLR 联合的预测作用优于单独使用这 3 个变量中的任何 1 个。对于基线 NLR 水平较高的患者来说,限制 MLD 和 V20 的量是有意义的:当 MLD 和 V20 低于阈值时,NLR 水平高的患者大于或等于 3 级 RILI 的发生率可由 63.3%降至 8.7%。综上所述,剂量与 RILI 的发生相关,MLD、V20 和 NLR 的联合诊断可能为 RILI 的预测提供更准确的模型。

### 2.2 放疗联合靶向治疗

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors,EGFR-TKIs)是 EGFR 突变的非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer,NSCLC)患者的一线治疗药物。同时,EGFR-TKIs 可增强放疗敏感性<sup>[11]</sup>。因此,多学科国际实践指南(NCCN,IASLC)推荐立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy,SBRT)联合 EGFR-TKIs 以提高晚期 EGFR 突变的 NSCLC 患者疗效。然而,放疗的肺毒性是临床面临的 1 个重要问题,EGFR-TKIs 与放疗的联合治疗可能会增加 RILI 的发生率。1 项大型 meta 分析显示,与化疗或安慰剂

组比较 EGFR-TKIs 单药治疗即可增加肺炎的发病率<sup>[12]</sup>。TANG 等<sup>[13]</sup>亦通过 1 项前瞻性临床试验证实,与单纯放疗比较,放疗联合 EGFR-TKIs 治疗更容易发生 RILI。未来的研究需要更多的患者和更长的随访期来验证这一发现。

对于不可手术切除的局部晚期 NSCLC 患者,同步放化疗后再行度伐利尤单抗巩固治疗是目前的标准治疗方案。然而,对于同步放化疗阶段,先前研究表明,缺氧的肿瘤微环境不仅有助于肿瘤细胞对放化疗的抵抗,而且会促进转移。因此,迫切需要通过改善缺氧微环境来增强放化疗敏感性的新疗法。临床前期研究表明,内皮抑素能够使肿瘤血管系统正常化,缓解缺氧并增加肿瘤对放疗的敏感性。因此,同步放化疗联合内皮抑素治疗局部晚期 NSCLC 或可提高疗效,但其安全性是临床医生需要关注的问题。近期 1 项 meta 分析<sup>[14]</sup>显示,内皮抑素联合放疗或同步放化疗治疗局部晚期 NSCLC 疗效确切,且不良反应较小。对于可耐受同步放化疗但不能耐受免疫治疗的患者,在同步放化疗的基础上加用内皮抑素或可成为 1 种更有效的治疗策略。

### 2.3 放疗联合免疫治疗

程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1,PD-1)/程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand-1,PD-L1)抑制剂与放疗的结合越来越多地用于 NSCLC 的治疗。多项临床研究显示,放疗联合免疫治疗可为晚期 NSCLC 患者带来临床获益<sup>[15-16]</sup>。然而,由于 2 种治疗方式均可独立导致肺炎的发生,因此这种联合治疗的安全性和有效性受到广泛关注。1 项回顾性研究显示<sup>[17]</sup>,立体定向体部放射治疗(SBRT)联合免疫治疗组较单纯 SBRT 组,发生 3 级肺炎的风险更高( $P=0.03$ ),但 2 组发生任何级别肺炎的风险差异无统计学意义( $P=0.75$ )。SHAVERDIAN 等<sup>[16]</sup>研究表明,接受派姆单抗(pembrolizumab)治疗的患者中,对比非放疗组,有胸部放疗史的患者肺损伤发生率明显增加(13% vs. 1%, $P=0.046$ )。但 2 组大于或等于 3 级肺炎的发生率相似(每组各 1 例患者)。近期 1 项 meta 分析进一步证实<sup>[18]</sup>,PD-1/PD-L1 抑制剂联合放疗未增加大于或等于 3 级肺炎的发生风险。综上所述,放疗联合免疫治疗未显著增加肺炎发生率,其肺毒性处于可耐受范围内。同时,放疗后 PD-1/PD-L1 抑制剂的给药顺序和精准放疗技术或可为接受这种联合治疗的患者提供更大的益处。

## 3 遗传因素

RILI 的发生具有明显的个体差异,提示遗传因素可能通过影响个体的放射敏感性从而影响 RILI 的发生。单核苷酸多态性(single nucleotide polymor-

phism, SNP),即在基因组水平上由单个核苷酸的变异引起的 DNA 序列的多态性。目前对 SNP 与 RILI 的研究已有相关报道,这些特定基因的 SNP 或可成为 RILI 的重要预测因素,从而指导制订个体化放疗方案以降低 RILI 的发生率。

### 3.1 共济失调毛细血管扩张突变(ataxia telangiectasia mutated, ATM)基因

ATM 基因是同源重组修复通路的调控因子,在 DNA 双链断裂的检测和修复、控制细胞周期检查点和细胞凋亡等方面发挥重要作用。体内和体外研究均表明 ATM 基因 SNP 与放疗敏感性相关。XIONG 等<sup>[19]</sup>对 362 例 NSCLC 患者 ATM 基因进行基因分型发现,携带 ATM rs189037 GG/AG 或 rs228590 TT/CT 基因型或 rs189037G/rs228590T/rs1801516G (G-T-G)单倍型的非西班牙裔白人患者患严重 RILI( $\geq 3$  级)的风险较未携带以上基因型的低(rs189037:GG/AG vs. AA,  $P = 0.009$ ; rs228590: TT/CT vs. CC,  $P = 0.036$ ; 单倍型:G-T-G vs. A-C-G,  $P = 0.002$ )。YAN 等<sup>[20]</sup>通过 meta 分析证实 ATM rs189037G>A 多态性与 RILI 的发生风险增加显著相关。这些研究提示 ATM 基因多态性可作为预测 RILI 易感性的生物标志物。

### 3.2 多功能 DNA 修复酶 1(multifunctional DNA repair enzyme 1, APEX1)

APEX1 是碱基切除修复途径的关键基因,可在 DNA 损伤早期检测并切割嘌呤/嘧啶(AP)位点,并通过调节核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)在炎症反应中发挥作用。本课题组前期研究表明<sup>[21]</sup>金雀异黄素可通过减少 APEX1 表达降低 NF- $\kappa$ B 活性,进而减轻小鼠急性 RILI 的发生。APEX1 基因 SNP 也与 RILI 相关。LI 等<sup>[22]</sup>研究表明, APEX1 rs1130409 的 GT 基因型在 RILI 组明显高于非 RILI 组( $P = 0.025$ )。携带 G 等位基因的肺癌患者发生大于或等于 3 级的 RILI 的风险是携带野生 TT 基因型患者的 5.83 倍( $P = 0.024$ )。这些研究支持 APEX1 基因在预测 RILI 中的作用。

### 3.3 转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )

TGF- $\beta 1$  是 1 种被广泛研究的细胞因子,介导细胞生长、分化、迁移、趋化和凋亡等细胞过程。近年来, TGF- $\beta 1$  基因 SNP 被认为不仅与放疗敏感性有关,而且还是 RILI 易感性的标志物,但结论不尽相同。SHEN 等<sup>[23]</sup>综合各人群研究数据的 meta 分析结果表明, TGF- $\beta 1$  rs1982073 SNP 与 RILI 风险相关,而 rs1800471 SNP 与 RILI 易感性无关。未来需要更多的前瞻性试验来验证这一结果。

### 3.4 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)

放疗在肿瘤组织及正常组织中均可以发挥抗血管生成和诱导血管内皮细胞凋亡的作用。因此,放疗与抗血管生成药物联合应用很可能会增强肿瘤及其周围正常组织的放射敏感性,导致放疗相关毒性增加。YIN 等<sup>[24]</sup>对 VEGF 基因的 SNP 进行分析发现,在 195 例 NSCLC 患者中, rs2010963 (G>C) CC 和 rs3025039 (C>T) TT 基因型与 RILI 的发生风险相关。随后, TUCKER 等<sup>[25]</sup>得出了相同的结论。因此, VEGF 基因的 SNP 可作为预测放射性肺炎的生物标志物。

### 3.5 肺表面活性蛋白 D(surfactant protein D, SP-D)

SP-D 是 1 种肺表面活性物质,具有降低肺泡表面张力、调节表面活性物质的合成与分泌,以及参与肺免疫防御等作用。相关研究表明 SP-D 基因多态性与肺损伤相关,如哮喘、间质性肺炎、肺癌<sup>[26]</sup>。本课题组研究证实 SP-D 基因的 3 个 SNP(rs1998374 T、rs2255326 A 和 rs911887 C)与大于或等于 2 级 RILI 的发生风险增加显著相关<sup>[27]</sup>;与携带最常见单倍型 C-G-T 的肺癌患者相比,携带单倍型 T-A-C(rs1998374-rs2255326-rs911887)的患者发生大于或等于 2 级 RILI 及大于或等于 3 级 RILI 的风险均显著增加。该研究首次证实 SP-D 基因的 SNP 与 RILI 之间存在相关性,提示 SP-D 基因的 SNP 或可作为预测肺癌患者发生 RILI 的遗传生物标志物。

除上述基因外,近年来的研究表明,同源结构域相互作用蛋白激酶 2(homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)<sup>[28]</sup> rs2030712 CC 基因型与大于或等于 2 级 RILI 的发生率增加密切相关;携带自噬相关基因 ATG16L2<sup>[29]</sup> rs10898880 CC 基因型具有发生重度 RILI 的风险;谷胱甘肽 S-转移酶 GSTP1<sup>[30]</sup> Ile/Val 和 Val/Val 基因型与 Ile/Ile 基因型比较,发生大于或等于 2 级 RILI 的风险显著增高。以上研究表明一些特定基因的 SNP 与 RILI 易感性相关。

## 4 功能肺

研究表明,基于计算机断层扫描(computed tomography, CT)的 V20、V30 和 MLD 等解剖剂量参数是 RILI 的重要影响因素。然而,这些参数的预测效果是有限的,因为它们将肺作为一个同质器官对待,并没有考虑区域性的功能差异<sup>[31]</sup>。事实上,由于肿瘤或其他肺部疾病的存在,肺功能是不均匀的,对功能相对较高的肺进行照射会比功能相对较低的肺产生更严重的肺损伤。因此,迫切需要研究出更有效、更准确地基于功能学的剂量参数对 RILI 进行预测并指导放疗。WANG 等<sup>[32]</sup>发现,功能性指标是基线肺功能差的患者发生 RILI 的更好预测因素。XIAO 等<sup>[33]</sup>通过 1 项纳入 113 例 I~III 期 NSCLC 患者

的前瞻性研究表明,发生大于或等于 2 级 RILI 的患者在放疗中期的加权剂量功能直方图(dose-function histogram, DFH)参数有明显升高。且基于 Q-SPECT 的放疗中期 DFH 参数,比传统的解剖学参数更能预测这些患者 RILI 的发生。但这种差异未达到统计学意义,可能是由于病例数有限的原因。因此,建立以功能肺为基础的 RILI 分子诊断指标,可指导临床减少对高功能肺的放疗剂量,同时确保目标靶区的充分覆盖。功能肺的进一步研究有望使个体化放疗成为可能。

## 5 预测模型

RILI 的预测模型有助于早期识别高危人群,进行积极干预,从而降低 RILI 的发生率。临床上,建议用于预测 RILI 风险的因素包括剂量学参数、年龄、化疗方案、细胞因子(如 TGF- $\beta$ 1)等,但单一因素预测准确度较低。目前相关研究建议结合多种临床和剂量学参数建立模型,如 LKB 模型及其改进版本<sup>[25,34]</sup>、TFS5 参数<sup>[35]</sup>和 QUANTEC 模型<sup>[36]</sup>。上述模型的建立提高了 RILI 的预测敏感度。近期 DU 等<sup>[37]</sup>的 1 项前瞻性研究创新性地综合大量遗传变异建立预测模型,或可为未来预测模型的进一步发展提供新的思路。研究发现 39 个预测发生大于或等于 2 级 RILI 风险的有效 SNP,并进一步测定它们的协同效应系数。该系数值能成功区分大于或等于 2 级 RILI 人群,其灵敏度为 92.0%,特异度为 100%。该研究提示综合多种遗传变异的模型或算法比单一的生物标志物更能有效地进行风险评估,或许是未来的发展方向。

## 6 小结与展望

RILI 是肺癌放射治疗中常见的不良反应,可导致放疗剂量限制及患者生活质量下降。现代精准放疗技术可能会减少正常组织对辐射的暴露,但许多患者仍会产生不良反应。相关研究表明,年龄、中下肺肿瘤、既往肺部疾病、剂量、联合治疗、遗传因素等均为 RILI 的危险因素。近期研究指出,对比传统的解剖学参数,避免照射功能肺可预防 RILI 发生。目前许多学者已建立针对 RILI 的风险预测模型,但大多数未纳入遗传因素及功能肺指标。因此,未来研究方向应致力于综合考虑多种危险因素并进一步增加病例数,从而建立 1 种普适性、精确度高的预测模型。根据模型预测结果,可制订个体化放疗方案并在不同人群中进行验证,实现在放疗前准确评估 RILI 的发生风险,进而有效防治 RILI 的发生。

## 参考文献

[1] SUNIL GOWDA S N, RAVIRAJ R, NAGAR-

AJAN D, et al. Radiation-induced lung injury: impact on macrophage dysregulation and lipid alteration—a review[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(3): 370-379.

[2] GIURANNO L, IENT J, DE RUYSSCHER D, et al. Radiation-induced lung injury (RILI)[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 877.

[3] TORRE-BOUSCOULET L, MUÑOZ-MONTAÑO W R, MARTÍNEZ-BRISEÑO D, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Resp Res*, 2018, 19(1): 19-72.

[4] HURMUZ P, CENGİZ M, ESEN C S B, et al. Factors affecting post-treatment radiation-induced lung disease in patients receiving stereotactic body radiotherapy to lung[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2021, 60(1): 87-92.

[5] HANANIA A N, MAINWARING W, GHEBRE Y T, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management[J]. *Chest*, 2019, 156(1): 150-162.

[6] VOGELIUS I R, BENTZEN S M. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(8): 975-983.

[7] ZHOU Z, SONG X, WU A, et al. Pulmonary emphysema is a risk factor for radiation pneumonitis in NSCLC patients with squamous cell carcinoma after thoracic radiation therapy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2748.

[8] KASYMJANOVA G, JAGOE R T, PEPE C, et al. Does the presence of emphysema increase the risk of radiation pneumonitis in lung cancer patients? [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(6): e610-614.

[9] GOODMAN C D, NIJMAN S F M, SENAN S, et al. A primer on interstitial lung disease and thoracic radiation[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 902-913.

[10] PAN W Y, BIAN C, ZOU G L, et al. Combing 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.

[11] KRIEGS M, GURTNER K, CAN Y, et al. Ra-

- diosensitization of NSCLC cells by EGFR inhibition is the result of an enhanced p53-dependent G1 arrest[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115(1):120-127.
- [12] SUH C H, PARK H S, KIM K W, et al. Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor: meta-analysis of 153 cohorts with 15 713 patients; meta-analysis of incidence and risk factors of EGFR-TKI pneumonitis in NSCLC [J]. *Lung Cancer*, 2019, 127:167.
- [13] TANG X, SHEN Y, MENG Y, et al. Radiation-induced lung damage in patients treated with stereotactic body radiotherapy after EGFR-TKIs: is there any difference from stereotactic body radiotherapy alone? [J] *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2):15.
- [14] ZHANG S L, HAN C B, SUN L, et al. Efficacy and safety of recombinant human endostatin combined with radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):205.
- [15] GRAY J E, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2):288-293.
- [16] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, BORNA ZYAN 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.
- [17] TIAN S, SWITCHENKO J, PATEL P, et al. MA01.02 lung stereotactic body radiotherapy and concurrent immunotherapy: a multi-center safety and toxicity analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10).
- [18] GENG Y, ZHANG Q, FENG S, et al. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(4):1222-1239.
- [19] XIONG H, LIAO Z, LIU Z, et al. ATM polymorphisms predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4):1066-1073.
- [20] 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.
- [21] LIU G D, XIA L, ZHU J W, et al. Genistein alleviates radiation-induced pneumonitis by depressing *Ape1/Ref-1* expression to down-regulate inflammatory cytokines [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(3):725-733.
- [22] 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.
- [23] SHEN Z T, SHEN J S, JI X Q, et al. TGF-beta1 rs1982073 polymorphism contributes to radiation pneumonitis in lung cancer patients: a meta-analysis [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(12):2405-2409.
- [24] 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.
- [25] TUCKER S L, 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.
- [26] ISHII T, HAGIWARA K, IKEDA S, et al. Association between genetic variations in surfactant protein d and emphysema, interstitial pneumonia, and lung cancer in a Japanese population [J]. *COPD*, 2012, 9(4):409-416.
- [27] XU L, JIANG J, LI Y, et al. Genetic variants of SP-D confer susceptibility to radiation pneumonitis in lung cancer patients undergoing thoracic radiation therapy [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5):2599-2611.
- [28] TANG Y, YANG L, QIN W, et al. Impact of

- genetic variant of HIPK2 on the risk of severe radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with radiation therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):9.
- [29] WEN J, LIU H, WANG L, et al. Potentially functional variants of ATG16L2 predict radiation pneumonitis and outcomes in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(5):660-675.
- [30] DU L, YU W, HUANG X, et al. GSTP1 Ile105Val polymorphism might be associated with the risk of radiation pneumonitis among lung cancer patients in Chinese population; a prospective study[J]. *J Cancer*, 2018, 9(4):726-735.
- [31] BUCKNELL N, HARDCASTLE N, JACKSON P, et al. Single-arm prospective interventional study assessing feasibility of using gallium-68 ventilation and perfusion PET/CT to avoid functional lung in patients with stage III non-small cell lung cancer[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e042465.
- [32] WANG D, ZHU J, SUN J, et al. Functional and biologic metrics for predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(12):943-952.
- [33] XIAO L, YANG G, CHEN J, et al. Comparison of predictive powers of functional and anatomic dosimetric parameters for radiation-induced lung toxicity in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2):242-248.
- [34] MARKS L B, BENTZEN S M, DEASY J O, et al. Radiation dose-volume effects in the lung[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl):S70-76.
- [35] JENKINS P, WATTS J. An improved model for predicting radiation pneumonitis incorporating clinical and dosimetric variables[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4):1023-1029.
- [36] APPELT A L, VOGELIUS I R, FARR K P, et al. Towards individualized dose constraints: adjusting the QUANTEC radiation pneumonitis model for clinical risk factors[J]. *Acta Oncol*, 2013, 53(5):605-612.
- [37] DU L, MA N, DAI X, et al. Precise prediction of the radiation pneumonitis in lung cancer: an explorative preliminary mathematical model using genotype information[J]. *J Cancer*, 2020, 11(8):2329-2338.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2021-12-18)

(上接第 1223 页)

- metastasis in head and neck squamous cell carcinoma patients [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2018, 17(1):21-27.
- [22] WU G, LUO S S, BALASUBRAMANIAN P S, et al. Early stage markers of late delayed neurocognitive decline using diffusion kurtosis imaging of temporal lobe in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *J Cancer*, 2020, 11(20):6168-6177.
- [23] LIYAN L, SI W, QIAN W, et al. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker of early radiation-induced changes in radiation-induced temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Clin Neuroradiol*, 2018, 28(3):413-420.
- [24] MARZI S, FORINA C, MARUCCI L, et al. Early radiation-induced changes evaluated by intravoxel incoherent motion in the major salivary glands[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(4):974-982.
- [25] ZHOU N, GUO T, ZHENG H, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis can evaluate radiation-induced parotid damage and predict late xerostomia degree in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70226-70238.
- [26] ZHOU N, CHEN W, PAN X, et al. Early evaluation of radiation-induced parotid damage with diffusion kurtosis imaging: a preliminary study [J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(2):212-220.

(收稿日期:2021-11-06 修回日期:2021-12-28)