

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.032>

放射性肺损伤及康复研究进展

夏露露¹ 综述 陈伟², 高民², 张明^{2,3}, 李瑾³, 陈猛⁴ 审校

(1. 徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学徐州临床学院康复医学科, 江苏 徐州 221009; 3. 徐州医科大学附属徐州康复医院康复医学科, 江苏 徐州 221003; 4. 徐州市中心医院放疗科, 江苏 徐州 221009)

[摘要] 放射性肺损伤是胸部肿瘤放射治疗中较常见的并发症, 是放疗剂量的主要限制因素, 降低了肿瘤局部控制率, 严重影响患者生活质量和远期生存率。本文主要从放射性肺损伤的发病机制、病理改变、预测指标以及康复医学相关干预等方面的研究进展加以综述。

[关键词] 放射性肺损伤; 细胞因子; 预测指标; 康复干预

Research progress in radiation-induced lung injury and rehabilitation

XIA Lulu¹, CHEN Wei², GAO Min², ZHANG Ming^{2,3}, LI Jin³, CHEN Meng⁴

(1. Academy of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004; 2. Department of Rehabilitation, Xuzhou Clinical Academy of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221009; 3. Department of Rehabilitation, Xuzhou Rehabilitation Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221003; 4. Department of Radiotherapy, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou Jiangsu 221009, China)

Abstract Radiation-induced lung injury is a common complication in radiotherapy of thoracic tumors, which is the main limiting factor of radiation dose. It reduces the local control rate of tumor and seriously affects the quality of life and long-term survival rate of patients. This paper mainly reviews the research progress of its pathogenesis, pathological changes, predictors and rehabilitation medicine-related interventions.

Keywords radiation-induced lung injury; cytokines; predictors; rehabilitation medicine-related interventions

放射治疗(以下简称放疗)是治疗恶性肿瘤的重要手段之一, 被广泛应用于肺癌^[1]、食道癌^[2]、纵隔肿瘤^[3]、乳腺癌^[4]等胸部肿瘤的治疗。肺是辐射中度敏感器官, 放疗可使肿瘤附近的正常肺组织因受到的放射剂量超过其发生生物效应的阈值而产生不同程度的肺损伤, 发生率为16.7%~50.3%^[5-6]。

放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)常有两种临床表现形式, 一种是早期放射性肺炎, 大多发生在放疗后的1~3个月, 发生率约为15%^[7]; 另一种是晚期的放射性肺纤维化, 大多发生在放疗后3~6个月, 一旦发生, 不可逆转; 临床症状包括干咳、呼吸短促、胸痛和发热等, 严重

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-17

通信作者 (Corresponding author): 陈伟, Email: chenwei2339@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省青年医学人才基金 (QNRC2016376); 徐州市医学青年后备人才工程 (2016015)。This work was supported by the Jiangsu Provincial Medical Youth Talent (ONRC2016376) and Xuzhou Medical Young Talents Project (2016015), China.

时可引起呼吸衰竭, 导致死亡。RILI是放疗剂量的主要限制因素, 降低了肿瘤局部控制率, 严重影响患者生活质量和远期生存率^[8]。因此了解其发病机制, 掌握预测方法, 提早干预, 是国内外胸部肿瘤治疗的研究热点, 且都取得一定成果。笔者就近年来有关RILI的发病机制、病理改变、预测指标以及康复医学相关干预的研究进展作一综述。

1 RILI 的发生机制

RILI的发生是包括各种细胞和分子间相互作用的一种复杂过程, 其病程开始于急性炎症期, 包括肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞的损伤, 炎症细胞的招募和促炎性介质的释放; 继发于亚急性期, 损伤部位周围有促纤维细胞因子表达和成纤维细胞增殖分化, 最终导致大量成纤维细胞聚集、增殖和分化, 产生过多的细胞外基质沉积, 引起肺纤维化^[9]。电离辐射作用于肺, 使其产生许多活性氧和活性氮, 从而引起DNA、脂质和蛋白质的氧化性损伤, 肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的损伤或凋亡会诱导一系列单核细胞的炎症反应和趋化性, 导致肺部损伤^[10]。

电离辐射所致肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞和血管内皮细胞的损伤是RILI发生的重要原因, 3种细胞的损伤会产生大量促炎和促纤维细胞因子, 包括内皮素1(endothelin-1, ET-1)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)等, 可破坏正常细胞间的联系, 伴随着成肌纤维细胞调节受损, 引起细胞外基质过度沉积^[11]。TGF- β 是促纤维化的主要因子^[12], 可诱导成纤维细胞的增殖和分化, 合成胶原, 抑制胶原酶和纤溶酶原激活物的合成, 也可集聚多种炎症细胞, 促进炎症细胞因子的释放。TGF- β 分多种亚型, TGF- β 1是其中一种, 由巨噬细胞产生^[13], 与纤维化相关。多种促炎细胞因子和生长因子直接或间接与TGF- β 1相关, 它能诱导成纤维细胞和成肌纤维细胞聚集^[14]。其具体机制主要包括: 有关细胞外基质成分的转录、翻译和翻译后步骤得到上调, 从而促进基质蛋白和受体的产生, 减少基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)以及增加降解抑制剂的合成^[15]; 同时, 它还可抑制多种蛋白水解酶的产生, 使已合成的细胞外基质进一步增加沉积^[16]。在临床诊疗中, TGF- β 水平升高已被视为放射性肺损伤的重要标志^[10]。ET-1的合成和分泌主要由TGF- β 1调节, 其与细胞外基质沉积的生理过程相

关^[17]; 当ET-1被阻断, 由TGF- β 1诱导的成纤维细胞分化为成肌纤维细胞的过程也将被阻断^[18]。一旦肺屏障受到破坏, 大量血液渗出物和炎症细胞聚集在肺泡腔, 集聚的成纤维细胞分化为成肌纤维细胞, 激活的成肌纤维细胞会分泌血管紧张素和过氧化氢, 反过来诱导肺泡上皮细胞的凋亡^[19]。

此外, 辅助性T细胞(helper T cell, Th)1/Th2细胞间的不平衡影响RILI的发展。当肺组织受到电离辐射时, Th1细胞分泌 γ 干扰素, 产生抗纤维化和免疫调节的作用^[20], 过多Th1免疫反应则会促进急性放射性肺炎的发生; 而Th2细胞发挥作用主要通过分泌IL-4和IL-13, 与TGF- β 1共同刺激胶原合成, 在组织重构和纤维化中起重要作用^[21-22], 过多Th2免疫反应则会促进慢性放射性肺纤维化的发生。IL-4与放射性肺纤维化紧密相关, 它可促进T细胞分化为Th2细胞, 并表达Th2衍生的细胞因子, 同时抑制Th1细胞, IL-13与其功能相似^[20]。前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)在限制炎症反应和组织修复过程中起到独特作用^[23], PGE2可抑制TGF- β 的分泌、T细胞的移位及其向Th2细胞的分化, 以及成纤维细胞向成肌纤维细胞的分化^[24], 随着电离辐射时间的延长, PGE2产生减少, 致使免疫反应持续激活, 引起肺部损伤^[25]。

总的来说, 当肺组织因电离辐射受损后, 会启动一系列不正常的修复过程, 最终导致肺纤维化, 其过程复杂, 涉及到许多细胞和细胞因子, 共同参与RILI的形成(图1)。

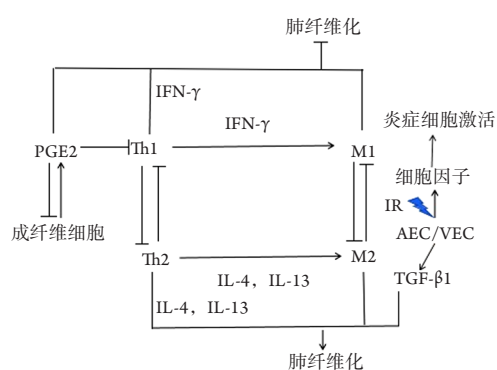


图1 放射性肺损伤形成的分子机制

Figure 1 Molecular mechanism of radiation-induced lung injury

当肺组织经过电离辐射后, 肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AEC)和血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)被损害, 进而分泌

大量诱导放射性肺炎的细胞因子。在此阶段, 由Th1衍生的IFN- γ 激活M1巨噬细胞。作为Th1细胞的主要效应细胞因子, IFN- γ 自主放大Th1反应、交互抑制Th2的分化和功能、表达Th2衍生细胞因子IL-4和IL-13; IL-4和IL-13诱导激活M2巨噬细胞, 通过产生TGF- β 1促进纤维化。同时, 激活的成纤维细胞分泌大量PGE2, 会对细胞因子的生成产生负向反馈且抑制T细胞的移位及其向Th2细胞的分化, 下调成纤维细胞的功能, 包括增殖、胶原蛋白合成和成肌纤维细胞的转化。

2 病理变化

RILI的发展是一个渐进的过程, 主要取决于放疗剂量的多少和照射体积的大小。主要受损部位是肺泡, 基本病理表现为肺充血、水肿、肺间质增厚及肺泡腔萎陷变小^[26]。RILI的病理改变可分为4期: 早期(0.5~1个月), 以渗出为主; 中期(2~3个月), 以肉芽生长为主; 后期(3~6个月), 以纤维增生为主; 晚期(6个月以后), 以胶原化病变为主^[27]。李其耕等^[28]将64只Sprague-Dawley雄性大鼠随机分成空白组和实验组, 实验组予单次18 Gy照射, 并于照射后2, 6, 12, 24周末取肺组织, 苏木精-伊红(HE)染色、Masson染色观察右肺组织病理形态变化, 发现实验组早期可出现肺组织水肿、毛细血管充血、肺间质增厚、炎症细胞浸润、羟脯氨酸含量增加等; 晚期时, 可见大鼠肺组织出现弹性变差, 质地变韧, 肺泡腔被结缔组织代替、融合、实质化, 有纤维化灶形成, 羟脯氨酸明显增加, 而空白组大鼠在这些时间点中的肺泡结构完好。韩蓉等^[29]进行小鼠胸腔15 Gy X线辐照5 d, 同样发现辐照后小鼠肺泡壁毛细血管扩张充血, 炎性细胞浸润, 肺泡壁增厚, 也符合该病理变化。

3 预测指标

RILI的发生与多种因素相关, 包括患者基本情况、基础疾病、肿瘤的分期及大小、基础肺功能状态、放疗剂量和体积参数、细胞因子和遗传易感性等多方面原因^[30-31]。早期掌握RILI的预测方法, 可改善患者预后, 提高其生活质量和远期生存率。Zhao等^[32]通过对放疗患者随访, 分析得出: 高龄、肿瘤体积大及恶性程度高是RILI发生的重要风险因素, 放疗参数如平均肺剂量和以20 Gy照射下的肺体积(V20)也是RILI发生的显著因

素。同样有研究^[33]指出: 高龄、较差的基础肺功能和体质、同步放化疗和先前的放疗史等都会增加RILI发生的严重程度。

3.1 剂量体积学参数

放疗过程中的剂量和体积等会影响RILI的发生和发展。Hernando等^[34]通过对201名肺癌患者放疗的剂量-体积直方图的分析表明: 放疗剂量学参数是有症状RILI最好的预测因子。V20是RILI的独立风险因素, 如果V20小于20%, 肺损伤发生的可能性近似为零; 如果V20大于40%, 肺损伤发生的可能性大约为50%^[35], 故为了减少肺损伤发生的可能性, 应考虑V20的大小。

3.2 基础肺功能

了解放疗前肺功能情况可使预测更加准确; 肺功能评估能客观评价放射性肺毒性的功能性晚期效应, 如FEV1的下降表明支气管阻塞的进展, FVC下降表明肺顺应性的降低^[30]。Wang等^[36]研究了57名肺癌患者放疗前肺功能与放射性肺炎的关系, 发现若放疗前FEV1 \leq 1.8 L或FVC \leq 2.4 L, 放射性肺炎的发生率为38.9%或50%; 放疗后并发症提高12.8%或10.3%。Lopez等^[37]研究140例非小细胞肺癌患者接受放疗后一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)改变程度与放射性肺炎间的潜在关系时发现: 患者在出现0, 1, 2, 3级RP后, DLCO降低百分比[percent reduction in DLCO = (1-post/pre) \times 100]的中位值分别是10.7%, 13%, 22.1%和35.2%。

3.3 功能影像学参数

功能影像学参数预测RILI相关研究是当前RILI领域的研究热点。Ireland等^[38]总结不同影像方式指导下的放疗计划, 表明功能性肺成像的应用可更好调整非放疗靶区剂量分布, 以减少正常肺组织的损伤; 同时, 可应用多种影像指标对RILI进行预测。

3.4 细胞因子

细胞因子在RILI的发生、发展过程中不可或缺。Wang等^[39]研究血浆中IL-8和TGF- β 1的水平对RILI的预测效果, 研究共纳入65名患者, 分别测定放疗前、放疗中2周和4周的血浆样本中的30种炎性细胞因子; 放疗结束后共有16人发生RILI, 分析得出放疗前低水平IL-8和放疗2周后TGF- β 水平与放疗前的较高比值是RILI发生的重要风

险因素; 在30种细胞炎性因子中, 只有IL-8和TGF- β 1与肺损伤相关, 且可以确定将平均肺剂量、放疗前IL-8水平和放疗2周后TGF- β 水平与放疗前的比值三者联合观察可以更加准确判断RILI的发生风险, 对比单独观察平均肺剂量而言, 判断更加准确。

RILI是一个复杂的动态过程, 如仅依靠某种技术或者参数而不综合考虑其他领域的相关危险因素很难做出准确的预测, 因此, 需探寻综合预测指标, 以提高预测准确性, 减少对患者的损伤。Stenmark等^[40]运用受试者工作特征(receiver operating characters, ROC)曲线工具分析结果提示放疗前IL-8, TGF- β 1, 肺平均剂量(mean lung dose, MLD)单个因素对RILI的预测效果不佳, 但联合IL-8, TGF- β 1和MLD的模型较单个因素能更好地预测RILI的发生, 从而提高预测价值(AUC=0.8)。Pan等^[41]对166名接受同步放化疗的肺癌患者进行回顾性分析, 发现放疗总剂量 ≥ 60 Gy, V20 $\geq 20\%$, 平均肺剂量 ≥ 12 Gy以及中性粒细胞与淋巴细胞的比值 ≥ 2.2 是RILI的独立预测因素, 这些指标的联合应用可为RILI提供一个更加准确的预测模型; 其他研究^[35,42]同样证明了这一点。

4 康复医学相关干预

康复相关评估和治疗在放疗患者中很少应用, 国内外文献鲜有报道; 通过文献搜索发现: 康复医学中的心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET)、6分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)和康复治疗方法已在放疗患者研究中有所涉及。

4.1 CPET

CPET可以评估人体在运动下的生理反应和代谢需求, 能客观评价心血管和肺通气系统的功能状态。2013年《美国胸科医师学会循证临床实践指南》^[43]提出用CPET评估患者肺切除手术前后的风险, 该试验较术前肺功能检查可全面、客观评估患者肺切除手术前后的风险, 同时预测患者长期运动能力。如果患者不能耐受该试验, 则认为其不能耐受手术或是术后不良反应; 若患者术前肺功能检测指标一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV1)或一氧化碳弥散量小于预计值的80%, 则应进行CPET检查, 根据摄氧量峰值(VO_2 peak)的大小判断手术风险, 如果 VO_2 peak > 20 ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)

或 $> 75\%$ 预计值, 认为可以进行肺叶或全肺切除手术; 若 VO_2 peak $< 40\%$ 或 < 10 ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$), 则不能手术。CPET可综合评价心肺功能, 指南同样提出要全面评估肺癌患者放疗前后的心肺功能以及生活质量。De等^[44]的研究共纳入14名平均年龄只有16岁的肿瘤放疗患者, 从接受放疗到开始测试, 时间中位值是5年, 所有患者均进行放疗后静态肺功能和CPET检查, 以综合评估放疗后心肺功能。有2名患者因为自身体力因素未能完成测试, 1名患者因高血压未能进行, 共11人完成检查; 结果表明2人有正常的运动能力, 4人因肺通气异常而限制运动, 2人出现运动诱发的支气管痉挛, 3人以上两种情况皆有。结果表明青少年癌症患者放疗后的肺功能有明显异常, CPET在心肺功能和运动能力的评估中极具价值, 但目前尚缺乏CPET对RILI发生的预测研究。

4.2 6MWT

6MWT是一种亚极量运动, 具有简单、经济和可利用性高的特点, 可用于评估患者的运动能力, 并在6MWT中获得血氧饱和度和心率的改变, 大致判断有无心血管疾病的存在。Mao等^[45]研究6MWT对放疗所致急性放射性肺炎的预测价值, 对53名接受胸部放疗的患者进行放疗前肺功能检查和6MWT, 并根据剂量-体积直方图得出放疗剂量学相关因素, 所有患者进行为期3个月的随访, 只有21人进行放疗后的6MWT。结果显示: 13人放疗后的6MWT有所下降, 但与放射性肺炎的发生并无相关。故该研究认为肺功能和6MWT指标并没有提高放疗剂量学参数对急性放射性肺炎的预测能力, 需增加样本量以进一步研究。该研究还发现肺功能和6MWT之间相关度很低。

4.3 康复治疗

RILI一旦发生, 往往是不可逆性改变, 现有治疗不能有效控制病情, 临床上以减症治疗为主, 对仅有影像学表现而无症状的放射性肺炎可不予治疗, 有干咳、发热、呼吸困难等症状者应在吸氧、祛痰等治疗的基础上针对性采用糖皮质激素、抗感染治疗、非甾体类药物以及中医药治疗。

目前, 有关胸部肿瘤放疗患者的康复治疗包含运动、热疗和呼吸训练。Granger等^[46]综述表明肺癌术前或术后、放化疗后的运动训练是安全有效的, 对运动能力、生活质量及症状缓解均有改善; 对正在接受放疗的乳腺癌患者也同样有效^[47]。

Stephen等^[48]研究个体化有氧运动训练对放疗后肿瘤患者的影响, 结果表明以患者主观劳累感觉稍稍用力为运动强度, 1周2~3次, 8~12周的跑步机、功率自行车和斜坡板的组合训练对肿瘤患者是有益的, 可改善其功能状态, 提高运动耐力。近年来渐有报道^[49-50]: 热疗在增加放疗对肿瘤细胞杀伤的同时, 并不增加放疗并发症, 甚至可以在一定程度上降低并发症的发生, 并有利于降低远处转移率及提高总生存率。黄中^[51]将放疗患者分为对照组和观察组, 观察组在常规治疗的基础上每3周进行一次全身热疗, 结果表明热疗组(37例)放射性肺炎发生率明显低于非热疗组(60例)($P < 0.05$), 这也提示全身热疗在防治放射性肺炎方面可能有良好的临床疗效。呼吸训练在放疗患者中应用较少。陈勇等^[52]探讨采用阻力呼吸训练器进行呼吸功能训练对肺癌放疗后患者生命质量及肺功能的影响。该研究将196例肺癌放疗患者分为观察组及对照组, 观察组在对照组常规干预基础上采用阻力呼吸训练器进行1个月的呼吸功能训练, 分别于入选时、放疗结束时及治疗1个月后评定两组患者肺功能及生命质量情况, 结果表明肺癌患者放疗后其肺功能均有不同程度下降, 采用阻力呼吸训练器进行呼吸功能训练能提高患者放疗后生命质量, 但对其肺功能的改善作用并不显著。

5 结语

RILI是胸部恶性肿瘤放疗后的常见并发症, 严重制约着放疗剂量的提高, 降低了肿瘤治愈率。临床治疗中对RILI早期预测及干预显得十分重要, 国内外相关研究对其发生机制的研究取得了一定进展, 但具体信号通路未知且尚无有效的预防及治疗措施; 期望今后通过对参与RILI的各种细胞、细胞分子及信号通路的深入研究, 最终阐述清楚其发生机制, 为其治疗提供更多的理论依据。国内外有关RILI康复评估及干预的研究较少, 后续应着重研究CPET对RILI的预测以及康复治疗干预。

参考文献

1. Chen XR, Dong JN, Zhang F. Efficacy and safety of image-guidance radiotherapy by helical tomotherapy in patients with lung cancer[J]. *Medicine*, 2018, 97(1): e9243.
2. Li CC, Chen CY. Comparison of intensity-modulated radiotherapy vs

- 3-dimensional conformal radiotherapy for patients with non-metastatic esophageal squamous cell carcinoma receiving definitive concurrent chemoradiotherapy: a population-based propensity-score-matched analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(22): e10928.
3. Nolan MT, Russell DJ, Negishi K. Meta-analysis of association between mediastinal radiotherapy and long-term heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(11): 1685-1691.
4. Ahmed KA, Grass GD, Orman AG, et al. Personalizing radiation treatment delivery in the management of breast cancer[J]. *Int J Breast Cancer*, 2018, 2018: 6729802.
5. Garofalo MC, Ward AA, Farese AM, et al. A pilot study in rhesus macaques to assess the treatment efficacy of a small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant (AEOL 10150) in mitigating radiation-induced lung damage[J]. *Health Phys*, 2014, 106(1): 73-83.
6. Berman AT, Turowski J, Mick R, et al. Dietary flaxseed in non-small cell lung cancer patients receiving chemoradiation[J]. *J Pulm Respir Med*, 2013, 3(4): 154.
7. Fay M, Tan A, Fisher R, et al. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(5): 1355-1363.
8. Yao Y, Zheng Z. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in radiation-induced lung injury[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(2): 208-217.
9. 莫文倩, 毛羽驰, 赖宇, 等. 放射性肺损伤治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(10): 1977-1982.
- MO Wenqian, MAO Yuchi, LAI Yu, et al. Advances in the treatment of radiation-induced lung injury[J]. *Medical Review*, 2018, 24(10): 1977-1982.
10. Huang Y, Zhang W, Yu F. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3446-3450.
11. Ahmad K. Novel management strategies for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(10): 831-842.
12. Tomcik M, Zerr P, Pitkowski J, et al. Heat shock protein 90 (Hsp90) inhibition targets canonical TGF- β signalling to prevent fibrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1215-1222.
13. Denney L, Byrne AJ, Shea TJ, et al. Pulmonary epithelial cell-derived cytokine TGF- β 1 is a critical cofactor for enhanced innate lymphoid cell function[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 945-958.
14. Araya J. Fibrogenic reactions in lung disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 77-98.
15. Abdoli A, Maspi N. Wound healing in cutaneous leishmaniasis: a double edged sword of IL-10 and TGF- β [J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2017, 51: 15-26.
16. 姚逸临, 李和根, 朱丽华, 等. 放射性肺损伤的研究进展[J]. *西部医学*, 2018, 30(5): 773-775.

- YAO Yilin, LI Hegeng, ZHU Lihua, et al. The research progress of radioactive lung injury[J]. Medical Journal of West China, 2018, 30(5): 773-775.
17. Xu SW, Howat SL, Renzoni EA, et al. Endothelin-1 induces expression of matrix-associated genes in lung fibroblasts through MEK/ERK[J]. J Biol Chem, 2004, 279(22): 23098-23103.
18. Shi-wen X, Kennedy L, Renzoni EA, et al. Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor beta in human lung fibroblasts[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(12): 4189-4194.
19. Richeldi L, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1941-1952.
20. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(8): 583-594.
21. Ma LJ, Yang H, Gaspert A, et al. Transforming growth factor-beta-dependent and -independent pathways of induction of tubulointerstitial fibrosis in beta6(-/-) mice[J]. Am J Pathol, 2003, 163(4): 1261-1273.
22. Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, et al. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent[J]. J Immunol, 2004, 173(6): 4020-4029.
23. Kashmiry A, Tate R, Rotondo G, et al. The prostaglandin EP4 receptor is a master regulator of the expression of PGE2 receptors following inflammatory activation in human monocytic cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(10): 1297-1304.
24. Vancheri C, Mastruzzo C, Sortino MA. The lung as a privileged site for the beneficial actions of PGE2[J]. Trends Immunol, 2004, 25(1): 40-46.
25. Garth JM, Reeder KM, Godwin MS, et al. IL-33 signaling regulates innate IL-17A and IL-22 production via suppression of prostaglandin e during lung fungal infection[J]. J Immunol, 2017, 199(6): 2140-2148.
26. 曹珍山, 叶常青, 袁丽珍, 等. 大鼠胸部受到20Gy γ 线照射后肺组织的形态计量学改变[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1996, 16(3): 167-169.
- CAO Zhenshan, YE Changqing, YUAN Lizhen, et al. Morphometric changes of pulmonary tissues after 20Gy external irradiation of rat chest[J]. Chinese Journal of Radiation Mediation and Protection, 1996, 16(3): 167-169.
27. 白蕴红, 王德文, 徐在海, 等. 放射性间质性肺炎的病变规律及其机理研究[J]. 解放军医学杂志, 1993, 18(1): 14-18.
- BAI Yunhong, WANG Dewen, XU Zaihai et al. A study on the pathologic changes and mechanism of radiation interstitial pneumonitis[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 1993, 18(1): 14-18.
28. 李其耕, 邓永然, 欧雪, 等. NF- κ B p65、I κ B α 、IL-1 β mRNA在大鼠放射性肺损伤过程中的变化及意义[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(4): 459-463.
- LI Qigen, DENG Yongran, OU Xue, et al. The mRNA expressions of NF- κ B p65, I κ B α and IL-1 β in radiation-induced lung injury rats[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2018, 35(4): 459-463.
29. 韩蓉, 吴东明, 邓仕华, 等. X线辐照激活NLRP3炎性体引起损伤肺组织细胞焦亡(pyroptosis)[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(9): 1206-1211.
- HAN Rong, WU Dongming, DENG Shihua, et al. NLRP3 inflammasome induces pyroptosis in lung tissues of radiation-induced lung injury in mice[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2017, 33(9): 1206-1211.
30. Tsougos I, Nilsson P, Theodorou K, et al. NTCP modelling and pulmonary function tests evaluation for the prediction of radiation induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer radiotherapy[J]. Phys Med Biol, 2007, 52(4): 1055-1073.
31. Giridhar P, Mallick S, Rath GK. Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(7): 2613-2617.
32. Zhao J, Yorke ED, Li L, et al. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiation therapy of the thorax: a pooled analysis of 88 studies[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 95(5): 1357-1366.
33. Provatopoulou X, Athanasiou E. Predictive markers of radiation pneumonitis[J]. Anticancer Res, 2008, 28(4C): 2421-2432.
34. 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.
35. 王澜, 吕冬婕, 韩春, 等. 胸部肿瘤同期放疗患者肺功能及剂量学参数对急性肺损伤的预测价值[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(1): 40-44.
- WANG Lan, LÜ Dongjie, HAN Chun, et al. The predictive value of basic lung function and dosimetric parameters of acute radiation pneumonitis during the treatment of concurrent chemoradiotherapy[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2011, 20(1): 40-44.
36. 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.
37. Lopez Guerra JL, Song YP, Nguyen QN, et al. Functional promoter rs189037 variant of is associated with decrease in lung diffusing capacity after irradiation for non-small-cell lung cancer[J]. Chronic Dis Transl Med, 2018, 4(1): 59-66.
38. Ireland RH, Tahir BA, Wild JM, et al. Functional image-guided radiotherapy planning for normal lung avoidance[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016, 28(11): 695-707.
39. Wang S, Campbell J, Stenmark MH, et al. Plasma levels of IL-8 and

- TGF- β 1 predict radiation-induced lung toxicity in non-small cell lung cancer: A validation study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(3): 615-621.
40. 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]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(2): e217-e222.
41. 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.
42. 沙莎, 王茂玉, 高志位, 等. 细胞因子联合DVH参数及临床特征预测非小细胞肺癌放射性肺损伤的临床研究[J]. *癌症进展*, 2018, 16(7): 862-865.
- SHA Sha, WANG Maoyu, GAO Zhiwei, et al. Predictive value for non-small cell lung cancer patients with radiation-induced lung injury of combination of plasma cytokine with lung DVH and clinical factors[J]. *Oncology Progress*, 2018, 16(7): 862-865.
43. Brunelli A, Kim AW, Berger KI. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e166S-e190S.
44. De A, Mascarenhas L, Kamath S, et al. Pilot feasibility study of comprehensive pulmonary evaluation following lung radiation therapy[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(7): e412-e418.
45. Mao J, Zhang J, Zhou S, et al. Updated assessment of the six-minute walk test as predictor of acute radiation-induced pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3): 759-767.
46. Granger CL, McDonald CF, Berney S, et al. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. *Lung cancer*, 2011, 72(2): 139-153.
47. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 77.
48. Morris GS, Gallagher GH, Baxter MF, et al. Pulmonary rehabilitation improves functional status in oncology patients[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2009, 90(5):837-841.
49. 王坚, 卢绪箐, 李毅, 等. 热疗对放射性肺损伤保护作用的实验研究[J]. *中华肿瘤防治志*, 2010, 17(21): 1714-1717.
- WANG Jian, LU Xujing, LI Yi, et al. Protective effects of thermotherapy for radiation-induced lung injury[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(21): 1714-1717.
50. Borasi G, Nahum A, Paulides MM, et al. Fast and high temperature hyperthermia coupled with radiotherapy as a possible new treatment for glioblastoma[J]. *J Ther Ultrasound*, 2016, 4: 32.
51. 黄中. 全身热疗对放射性肺炎预防作用的临床研究[D]. 广州: 广州医学院, 2012.
- HUANG Zhong. Clinical study on the preventive effect of systemic thermotherapy on radiation pneumonia[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical College, 2012.
52. 陈勇, 王宝强, 何潇, 等. 阻力呼吸器训练对肺癌放疗后患者生命质量及肺功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(4): 297-299.
- CHEN Yong, WANG Baoqiang, HE Xiao, et al. Effects of resistance respirator training on quality of life and lung function in patients with lung cancer after radiotherapy[J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2017, 39(4): 297-299.

本文引用: 夏露露, 陈伟, 高民, 张明, 李瑾, 陈猛. 放射性肺损伤及康复研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(6): 1342-1348. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.032

Cite this article as: XIA Lulu, CHEN Wei, GAO Min, ZHANG Ming, LI Jin, CHEN Meng. Research progress in radiation-induced lung injury and rehabilitation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1342-1348. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.032