

- [3] BUTCHER M J, ZHU J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 30.
- [4] MARTYNOVA E, RIZVANOVA A, URBANOWICZ R A, et al. Inflammasome Contribution to the Activation of Th1, Th2, and Th17 Immune Responses[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:851835.
- [5] SANTA CLARA V, TORRES-MORENO D, BERNAL-MA? AS C M, et al. Relationship between polymorphisms in the FAS/FASL death receptor system and progression of low-grade precursor lesions infected with high-risk human papilloma virus[J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(9): 621-624.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会性病学组. 尖锐湿疣治疗专家共识(2017)[J]. *临床皮肤科杂志*, 2018, 47(2):125-127.
- [7] 杨爱琴, 卞坤鹏, 翟伟, 等. 尖锐湿疣患者疣体病变皮损组织中 Fas、FasL 及 Foxp3 表达与 HPV DNA 载量的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(6):1366-1369.
- [8] ZHANG J, CHENG K, WANG Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: A meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(6): 1329-1337.
- [9] ROMERO M P, JIBAJA I, BUCHELI J, et al. Clinical study of anogenital condyloma acuminata treatment with photodynamic therapy including immunocompromised conditions[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 37: 102735.
- [10] 宋元梓, 张春华, 康凌, 等. 女性尖锐湿疣 HPV 感染亚型分布及 Th1/Th2 细胞免疫失衡研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3341-3345.
- [11] 许艳茹, 宣春, 林景涛, 等. 宫颈鳞状细胞癌和尖锐湿疣女性患者 HPV 感染亚型分布和病原微生物感染的比较研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(4):304-309.
- [12] YUAN H, LIR, LV J, et al. Epidemiology of human papillomavirus on condyloma acuminatum in Shandong Province, China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2170662.
- [13] WASKIEL-BURNAT A, OSINSKA M, SALINSKA A, et al. The role of serum Th1, Th2, and Th17 cytokines in patients with alopecia areata: Clinical implications[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3397.
- [14] DONG C. Cytokine regulation and function in T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 51-76.

收稿日期:2024-03-26

(本文编辑:陈志翔)

血清 IFN- γ 、IL-1 β 对晚期非小细胞肺癌放疗患者肺部感染的预测价值

朱沪敏, 王子婕, 应晓珍

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 放疗; 风险因素; γ 干扰素; 白细胞介素-1 β

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.024

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)07-0927-04

非小细胞肺癌病情进展快、预后差,严重危害患者生命安全^[1]。放疗是临床治疗非小细胞肺癌的重要方式之一^[2]。肺部感染是肺癌患者放疗期间常见并发症,易引发继发性败血症和感染性休克等并发症^[3-4]。肺部感染是导致非小细胞肺癌患者死亡的主要因素之一。 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)是唯一的 II 型干扰素细胞因子,主要由自然杀伤 T 细胞和自然杀伤细胞分泌^[5]。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)可被多种细菌组分刺激产生,在激活 T、B 细胞和炎症反应调节中起重要作用^[6]。本研究探究血清 IFN- γ 与 IL-1 β 细胞水平对非小细胞肺癌合并放射性肺炎患者放疗期间肺部感染发生的预测价值,现报道如下。

作者单位: 323000 浙江省丽水市,丽水市中心医院

通信作者: 朱沪敏, Email: 15777164923@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 10 月至 2023 年 10 月在丽水市中心医院肿瘤中心接受放射治疗且发生放射性肺炎的晚期非小细胞肺癌患者 212 例,纳入标准:(1)经病理检验或细胞学等手段证实为原发性非小细胞肺癌,且符合世界卫生组织相关诊断标准;(2)符合欧洲放射治疗与肿瘤学规定的放射性肺炎和《医院感染诊断标准》^[7]内关于院内肺部感染的诊断标准^[8];(3)首次接受放疗,放化疗方案一致,已接受 1 个疗程以上放疗;(4)相关资料完整。排除标准:(1)因严重并发症中止治疗;(2)合并其他肝、肾、心等重大器官严重功能不全者;(3)入院前已发生肺部感染;(4)合并认知、精神严重损伤;(5)合并器官恶性肿瘤。其中男 132 例,女 80 例;年龄 33 ~ 75 岁,平均(61.3 \pm 5.3)岁。依据是否发生肺部感染

将患者分为非感染组(177例)和感染组(35例)。本研究获得浙江省丽水市中心医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过入院电子病历资料收集患者年龄、性别、临床分期、病理类型、体质量指数(BMI)、放射剂量、冠心病史、糖尿病史、肺部疾病史、是否贫血、高血压史、中性粒细胞数目、吸烟史、饮酒史及住院时间等资料。

1.2.2 血清 IFN- γ 、IL-1 β 检测 放疗前采集患者静脉血 5 ml,离心后取血清待测,采用酶联免疫吸附法检测血清 IFN- γ 、IL-1 β 水平,试剂盒购自上海江莱生物股份有限公司。

1.3 统计方法 采用 Prism9.1.2 软件进行数据分析。计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验。危险因素分析采用多因素 Logistic 回归模型。预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者肺部感染的单因素分析 感染组与非感染组年龄、临床分期、贫血、吸烟史、糖尿病史、肺部疾病史、放射剂量、中性粒细胞数目、血清 IL-1 β 和 IFN- γ 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者发

表 1 影响晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者肺部感染的单因素分析

指标		感染组(n=39)	非感染组(n=173)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄[例(%)]	< 60 岁	13(33.33)	93(53.76)	5.31	< 0.05
	≥ 60 岁	26(66.67)	80(46.24)		
性别[例(%)]	男	27(69.23)	95(54.91)	2.67	> 0.05
	女	12(30.77)	78(45.09)		
体质量指数[例(%)]	< 24 kg/m ²	23(58.97)	101(58.38)	0.01	> 0.05
	≥ 24 kg/m ²	16(41.03)	72(41.62)		
临床分期 [例(%)]	III	20(51.28)	129(74.57)	8.26	< 0.05
	IV	19(48.72)	44(25.43)		
病理类型[例(%)]	周围型	21(53.85)	91(52.60)	0.02	> 0.05
	中央型	18(46.15)	82(47.40)		
贫血[例(%)]	是	19(48.72)	54(31.21)	4.32	< 0.05
	否	20(51.28)	119(68.79)		
吸烟史[例(%)]	是	15(38.46)	39(22.54)	4.25	< 0.05
	否	24(61.54)	134(77.46)		
饮酒史[例(%)]	是	9(23.08)	41(23.70)	0.01	> 0.05
	否	30(76.92)	132(76.30)		
糖尿病史[例(%)]	是	14(35.90)	23(13.29)	11.29	< 0.05
	否	25(64.10)	150(86.71)		
冠心病史[例(%)]	是	6(15.38)	28(16.18)	0.02	> 0.05
	否	33(84.62)	145(83.82)		
高血压史[例(%)]	是	12(30.77)	41(23.70)	0.85	> 0.05
	否	27(69.23)	132(76.30)		
肺部疾病史[例(%)]	是	13(33.33)	29(16.76)	5.50	< 0.05
	否	26(66.67)	144(83.24)		
放射剂量[例(%)]	< 60 Gy	21(54.29)	138(79.77)	11.92	< 0.05
	≥ 60 Gy	18(45.71)	34(19.65)		
中性粒细胞数目[例(%)]	< $2.0 \times 10^9/L$	20(51.28)	37(21.39)	14.47	< 0.05
	$\geq 2.0 \times 10^9/L$	19(48.72)	136(78.61)		
住院时间[例(%)]	< 20 d	21(53.85)	66(38.15)	3.24	> 0.05
	≥ 20 d	18(46.15)	107(61.85)		
白细胞介素-1 β (ng/L)		103.95 \pm 21.13	87.12 \pm 7.54	(8.41)	< 0.05
γ 干扰素(pg/ml)		43.64 \pm 6.16	64.59 \pm 8.63	(14.35)	< 0.05

生肺部感染的多因素分析 以患者是否发生肺部感染作为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入二分类 Logistic 回归分析。结果显示,中性粒细胞数目 $< 2.0 \times 10^9/L$ 、放射剂量 ≥ 60 Gy、年龄 ≥ 60 岁、临床分期IV期、糖尿病史、IL-1 β 和 IFN- γ 均为晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者发生肺部感染的影响因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清 IFN- γ 、IL-1 β 水平对晚期非小细胞肺癌合并放射性肺炎患者肺部感染发生的效能分析 放疗前 IFN- γ 、IL-1 β 预测晚期非小细胞肺癌合并放射性肺炎患者放疗期间院内肺部感染的最佳截断值分别为 52.65 pg/ml、95.76 ng/L, AUC 分别为 0.818(95% CI: 0.746 ~ 0.889)、0.898(95% CI: 0.850 ~ 0.947),对应的灵敏度分别为 0.701 和 0.883,对应的特异度分别为 0.930 和 0.836,准确率分别为 0.888 和 0.845,见图 1。

3 讨论

非小细胞肺癌发病隐匿,大多数患者确诊时已为中晚期,5年存活率不到 15%^[9-10]。肺部感染是非小细胞肺癌患者临床常见并发症,院内肺部感染发生率为 9.7%~19.2%^[11]。肺部感染的发生易导致患者治疗延迟,而严重感染则会导致患者死亡。本研究晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者肺部感染发生率较高,为 18.40%,探究晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者院内感染的影响因素十分必要。

随着年龄的增加,机体抵抗外界病原的能力逐渐下降,气道屏障功能减弱,病原菌进入呼吸道导致感染^[12]。本研究结果显示年龄 ≥ 60 岁的晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者肺部感染风险更

高,建议老年患者加强疫苗接种,长期评估营养和免疫功能状态。IV期患者机体其他组织生理性防御局部屏障被破坏,部分患者长期营养衰竭导致机体各组织失衡,增加感染率^[13]。本研究结果显示IV期患者发生院内肺部感染风险更高。以往研究表明,老年患者肺部感染病死率仅为 11%~26%,而老年糖尿病患者则高达 41%^[14]。流行病学研究发现糖尿病是晚期肺癌患者多重病原菌感染的风险因素^[15]。高血糖导致血浆渗透压升高,造成病原菌在肺部繁殖,肺组织屏障功能衰退,对病原菌杀伤能力减弱。本研究感染组糖尿病患者占比高于非感染组,表明糖尿病会加重患者院内肺部感染风险。故糖尿病合并晚期非小细胞肺癌患者应积极控制自身血糖,降低糖尿病对肺部屏障功能的损害。6周内放射剂量 ≥ 60 Gy 会诱发严重肺损伤,肺泡塌陷及不张,肺部发生渗出性改变,继而导致肺部感染^[16-17]。本研究放射剂量 ≥ 60 Gy 的患者肺部感染风险显著升高。晚期非小细胞肺癌放疗过程中应严格控制放射总剂量和单次剂量分配,放射性肺炎一旦发生,应立即停止放疗,并选择合适抗生素控制感染。中性粒细胞数目 $< 2.0 \times 10^9/L$ 的患者在感染发生后不能产生足够强的炎症反应,严重者可引发感染性休克、脓毒综合征甚至死亡^[18]。本研究中性粒细胞数目 $< 2.0 \times 10^9/L$ 的患者发生肺部感染风险更高,建议中性粒细胞减少患者积极寻找诱因,在放疗前纠正中性粒细胞减少症状。

IFN- γ 源于 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞,其表达水平与机体免疫反应异常和病原菌感染的发生密切相关,低水平 IFN- γ 造成机体免疫应答和反应能力低下^[19]。IL-1 β 是由单核巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,其可参与细胞免疫和炎症激活的调节。研究发

表 2 晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者发生肺部感染的多因素分析

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR 值(95% CI)
年龄 ≥ 60 岁	2.312	0.748	12.720	< 0.05	10.095(3.456 ~ 16.237)
临床分期IV期	1.463	0.472	9.598	< 0.05	4.319(2.124 ~ 6.723)
吸烟史	0.432	0.261	2.737	> 0.05	1.540(1.131 ~ 3.648)
贫血	1.459	0.823	3.142	> 0.05	4.302(0.833 ~ 6.647)
糖尿病史	0.742	0.296	6.259	< 0.05	2.100(1.521 ~ 3.645)
肺部疾病史	0.780	0.471	2.741	> 0.05	2.181(0.934 ~ 3.877)
放射剂量 ≥ 60 Gy	1.179	0.359	10.772	< 0.05	3.251(1.679 ~ 6.825)
中性粒细胞数目 $< 2.0 \times 10^9/L$	1.638	0.336	24.728	< 0.05	5.145(3.325 ~ 8.794)
白细胞介素-1 β	1.431	0.542	6.975	< 0.05	4.183(2.652 ~ 7.368)
γ 干扰素	-0.843	0.257	10.740	< 0.05	0.430(0.307 ~ 0.786)

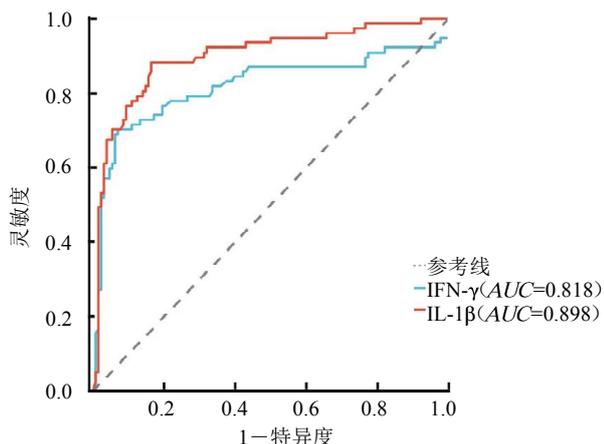


图1 放疗前IFN- γ 、IL-1 β 预测晚期非小细胞肺癌合并放射性肺炎患者放疗期间院内肺部感染的ROC曲线

现, IL-1 β 在肺部感染患者血清中急剧增加, 提示局部炎症造成肺损伤更加严重, 更易出现不良预后^[20]。本研究结果显示, 感染组患者血清IL-1 β 高于非感染组, 而IFN- γ 水平低于非感染组。Logistic回归分析显示IL-1 β 和IFN- γ 均为晚期非小细胞肺癌放疗合并放射性肺炎患者发生肺部感染的影响因素。患者放疗前血清IFN- γ 、IL-1 β 水平对于晚期非小细胞肺癌合并放射性肺炎患者放疗期间院内肺部感染的预测效能较高, 这提示放疗前血清IFN- γ 、IL-1 β 水平的检测对于患者肺部感染发生风险的评估意义重大。

综上所述, 放射剂量 ≥ 60 Gy、年龄 ≥ 60 岁、临床分期IV期、中性粒细胞数目 $< 2.0 \times 10^9/L$ 、糖尿病史、血清IFN- γ 和IL-1 β 水平均为晚期非小细胞肺癌合并放射性肺炎患者放疗期间肺部感染的风险因素, 早期检测血清IFN- γ 、IL-1 β 水平可较好地评估患者放疗期间肺部感染的发生, 指导临床防治。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] AULIAC J B, THOMAS P A, BYLICKI O, et al. Resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: Incidence and outcomes in a European population (GFPC Exerpos Study)[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241236451.

[2] HSU J L, LEU W J, HSU L C, et al. Doxazosin inhibits vasculogenic mimicry in human non-small cell lung cancer through inhibition of the VEGF-A/VE-cadherin/mTOR/MMP pathway[J]. Oncol Lett, 2024, 27(4): 170.

[3] 杨蜜, 张欣平, 张加勇, 等. 调强放射治疗下老年食管癌症状性急性放射性肺炎发生的相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(14): 3374-3378.

[4] 高丽萍, 蔡三, 李晓清. 放射性肺炎合并感染患者炎症指标检测、

病原菌分布特征及感染相关危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(8): 971-973, 986.

[5] YIN Y, WANG Y, WANG C, et al. Predicting the mechanism of action of YQYYJD prescription in the treatment of non-small cell lung cancer using transcriptomics analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117984.

[6] PASELLO G, FABRICIO A S C, DEL BIANCO P, et al. Sex-related differences in serum biomarker levels predict the activity and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma and non-small cell lung cancer patients[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 242.

[7] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)[J]. Int J Radiat Oncol, 1995, 31(5): 1341-1346.

[8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.

[9] 周子洋, 宋晓, 吴爱鲁, 等. 局部晚期非小细胞肺癌放疗后重症放射性肺炎相关因素分析[J]. 广东医学, 2017, 38(11): 1703-1706, 1710.

[10] 贺丽华, 赵猛, 刘树业, 等. ILF2 通过调控线粒体内稳态促进非小细胞肺癌体内外细胞增殖[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(8): 1387-1392.

[11] 梁春梅, 丁国伟, 李永友. 血清MMP-9和SAA水平对非小细胞肺癌胸部放射治疗后重症放射性肺炎合并肺部感染的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(13): 1940-1943.

[12] 姜伟, 裘超, 陈德福, 等. 快速康复外科对胸腔镜非小细胞肺癌术后并发症的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(13): 2360-2364.

[13] 安增顺, 何心红, 耿建宝, 等. 非小细胞肺癌围手术期TNF- α 、hs-CRP、IL-8水平变化与术后感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(23): 3567-3570.

[14] 屈晓敏, 孙晓冉, 王磊. 糖尿病患者肺部感染特征及危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(1): 73-76, 81.

[15] 张彦, 夏文芳, 金进, 等. 2型糖尿病患者肺部感染影响因素及SP-D基因多态性和Smad通路蛋白[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(3): 355-358.

[16] 薛鸣, 帖永新, 张如楠, 等. 肺癌放疗后放射性肺炎合并肺部感染病原菌及PCT和IL-16与TGF- β 水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(3): 332-336.

[17] LIU T, ZHANG B, GAO Y, et al. Identification of ACHE as the hub gene targeting solasonine associated with non-small cell lung cancer (NSCLC) using integrated bioinformatics analysis[J]. Peer J, 2023, 11: e16195.

[18] 窦镜中, 张蕾, 夏凡, 等. 氯吡格雷致中性粒细胞减少症的文献病例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(10): 1251-1253, 1258.

[19] GULER G D, NING Y, CORUH C, et al. Plasma cell-free DNA hydroxymethylation profiling reveals anti-PD-1 treatment response and resistance biology in non-small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(1): e008028.

[20] YU T, NIE F Q, ZHANG Q, et al. Effects of methionine deficiency on B7H3-DAP12-CAR-T cells in the treatment of lung squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(1): 12.

收稿日期: 2024-03-31

(本文编辑: 孙海儿)