metabolism balance using bile salt hydrolase and inhibiting FXR-NLRP3 signaling pathway[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2379566.
[16] 徐冯莲,许锐鹏,张沂,等.植物乳杆菌 RG-034 对大鼠腹泻型肠易激综合征的治疗作用[J].现代药物与临床,2024,39(4):816-825.
[17] OOSTERLINCK B, CEULEERS H, ARRAS W, et al. Mucin-microbiome signatures shape the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 86.

收稿日期：2025-04-06
（本文编辑：吴迪汉）

晚期肺癌胸部放疗引起中重度放射性肺炎的危险因素分析

胡丹飞，李明耀，熊华才，陆意

【关键词】 晚期肺癌；放射性肺炎；免疫检查点抑制剂治疗；炎症指标；危险因素
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.013
【中图分类号】 R734.2　**【文献标志码】** A　**【文章编号】** 1671-0800(2025)08-0821-04

放射治疗（radiotherapy，RT）是目前晚期肺癌治疗的重要手段。放射性肺炎（radiation pneumonitis，RP）是肺癌接受 RT 后常见的并发症，由射线损伤肺组织引发炎症反应所致。研究显示在 RT 或放化疗中，中重度 RP 的发生率为 10%～20%[1-2]。中重度 RP 对肺癌患者的短期和长期预后、生活质量及治疗策略均可产生不良影响。近年来免疫检查点抑制剂（ICIs）在肺癌治疗领域取得了一定的进展[3-5]，但 ICIs 治疗的引入使 RP 的研究变得更加复杂。有研究表明，ICIs 与 RT 联合使用时，可能会增加 RP 的发生率[6-7]。有研究发现[8]，RT 和 ICIs 之间的间隔＜3 个月是发生 2 级以上肺炎的独立预测危险因素。有研究发现，免疫诱导治疗后进行肺癌 RT 的患者中发生 2 级以上 RP 的概率可达到 17.5%[9]，但该研究存在异质性大、样本量小和肿瘤分期跨度大等问题。本研究探讨晚期肺癌 RT 后发生中重度 RP 的危险因素，及 RT 前 ICIs 治疗对中重度 RP 发生的影响，现报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象　回顾性选取 2022 年 9 月至 2024 年 9 月宁波市医疗中心李惠利医院收治的接受过胸部 RT 的晚期肺癌 108 例，纳入标准：（1）经影像学及病理学检查，确诊为晚期肺癌，包括非敏感基因突变的腺癌、鳞癌、小细胞癌，并接受胸部根治性或姑息性 RT；（2）RT 前有免疫治疗史的患者须无免疫相关性肺炎病史以及激素使用史；（3）RT 后随访时间超过半年，并且有完整的临床资料。剔除标准：（1）既往有肺部基础疾病，如慢性阻塞性肺病、肺结核、慢性间质性肺病等；（2）美国东部肿瘤协作组体能状态评分（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，ECOG PS）＞2 分；（3）既往接受对肺组织损伤较大的药物（如吉西他滨、博来霉素等）治疗史；（4）合并其他恶性肿瘤；（5）RT 前有肺炎或合并其他严重慢性疾病，如冠心病等。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准，豁免知情同意。

1.2　临床资料收集　通过电子病历系统收集患者的临床资料，包括性别、年龄、吸烟史、ECOG PS 评分、既往化疗及 ICIs 治疗史。主要化疗方案：白蛋白结合型紫杉醇+卡铂（TP）、依托泊苷+卡铂（EP）、培美曲塞+卡铂（PC）；记录 ICIs 治疗的药物：替雷利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗及特瑞普利等。查询并记录患者 RT 前 1 周内血常规和 C 反应蛋白（CRP）检测结果。炎症指标：系统免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index，SII）=中性粒细胞×血小板/淋巴细胞，单核细胞与淋巴细胞比值（monocyte-to-lymphocyte ratio，MLR）=单核细胞/淋巴细胞，中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）=中性粒细胞/淋巴细胞，血小板与淋巴细胞比值（platelet-to-lymphocyte ratio，PLR）=血小板/

作者单位： 315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者： 陆意，Email：ybyb1980@zju.edu.cn

淋巴细胞。

1.3 RT 患者均接受调强 RT（IMRT）。定位时患者取仰卧位，双上肢上举握杆呈肘部外展，头膜+体膜固定，进行增强 CT 扫描，扫描范围上至环状软骨以上，下至腰二椎体以下，层厚 3 mm。采用 Varian 系统，根据肿瘤原发灶、转移淋巴结及预防淋巴引流区范围，勾画计划靶体积（planned target volume，PTV），处方为 50 ～ 66 Gy；根据正常靶区限量要求，制定放疗计划。观察放疗指标：PTV、肺平均剂量、小于 5 Gy 肺体积（V_0）、5 Gy 等剂量区域的肺体积占比（$V_{5\,Gy}$）、20 Gy 等剂量区域的肺体积占比（$V_{20\,Gy}$）和 30 Gy 等剂量区域的肺体积占比（$V_{30\,Gy}$）。

1.4 RP 严重程度评估 根据 CTCAE v5.0 RP 分级标准评估，2 级为中度肺炎，2 级以上为重度 RP。考虑长疗程激素治疗存在的不良反应以及对免疫药物疗效的减弱作用，且部分 2 级及以上 RP 需用到激素治疗，故本研究将 2 级及以上的 RP 纳入中重度肺炎组，而无症状及 1 级的肺炎纳入对照组。

1.5 统计方法 采用 R 4.3.1 软件进行数据分析。偏态分布计量资料以中位数（四分位数）表示，采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以频数（百分比）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验；影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型分析；预测效能分析采用受试者工作特征曲线（ROC），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 一般资料 本组男 97 例，女 11 例；年龄≤65 岁 47 例，＞ 65 岁 61 例；病理分型中鳞癌 68 例，小细胞癌 28 例，腺癌 12 例。接受化疗 93 例，其中 TP 56 例，EP 31 例，PC 6 例；接受 ICIs 治疗 61 例，其中替雷利珠 30 例，帕博利珠 9 例，其他 22 例。RT 后未出现 RP 45 例，1 级 RP 20 例，2 级 RP 24 例，3 级 RP 17 例，4 级 RP 2 例。有激素使用史 40 例，有 2 例患者死于重症肺炎。

2.2 两组临床特征比较 中重度肺炎组和对照组 ICIs 治疗史、双肺平均剂量、双肺 $V_{30\,Gy}$ 及 V_0 差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 1。两组嗜酸性粒细胞和 CRP 差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3 RP 发生的影响因素分析 将 ICIs 治疗史、V_0、肺平均剂量、$V_{30\,Gy}$、嗜酸性粒细胞和 CRP 纳入多因素 Logistic 回归模型分析。结果提示：ICIs 治疗史、CRP 和 V_0 是 RP 的独立影响因素（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.4 各影响因素的预测效能 CRP 预测 RP 的 *AUC* 为 0.684（95%*CI*：0.583 ～ 0.785，$P < 0.05$），ICIs 的 *AUC* 为 0.688（95%*CI*：0.601 ～ 0.774，$P < 0.05$），而 V_0 的 *AUC* 为 0.594（95%*CI*：0.479 ～ 0.708，$P > 0.05$），见图 1。

3 讨论

根据 GLOBOCAN 2020 报告，肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因，占癌症总死亡病例的 18.0%，远超其他癌种，也是全球发病率排名前二位的癌症[10]。晚期肺癌患者常因无法手术根治切除，预后极差[11]。虽然当前综合治疗的手段很多，但相比之下 RT 的疗效更为理想[12]。此外免疫抗肿瘤治疗和 RT 有着密切的协同作用，有学者在早期肺癌患者中进行立体定向放射治疗（SBRT）联合 ICIs 同步以及序贯治疗[13]，发现 2 级以上 RP 的发病率为 17%。

本研究 86.1%（93/108）患者在 RT 前接受过化疗或化疗联合 ICIs 治疗，2 级以上 RP 的发生率为 17.6%（19/108），约 37.0%（40/108）的患者曾使用激素治疗，RT 结束 3 个月后大部分患者 RP 症状趋于稳定。中重度肺炎组和对照组 ICIs 治疗史、肺平均剂量、$V_{30\,Gy}$、V_0、嗜酸性粒细胞和 CRP 差异有统计学意义（均 $P < 0.05$）。进一步的多因素分析显示，ICIs 治疗史、CRP 水平和 V_0 为中重度 RP 发生的独立危险因素（均 $P < 0.05$）。因此，在临床实践中，尤其是对于既往接受过 ICIs 治疗的患者，为降低中重度 RP 的发生风险，需在 RT 计划制定过程中积极评估 V_0 值。值得注意的是，V_0 与患者肺总体积、肿瘤大小及淋巴引流区范围密切相关，需综合考虑上述因素优化 RT 计划。

近年来有不少研究发现，人体血液学检测的某些指标可作为 RP 的潜在预测因子[5, 14-16]。张亮等[17]发现，MLR 可有效预测Ⅲ期局部晚期非小细胞肺癌患者放化疗后 RP 的发生风险。此外，在接受 SBRT 治疗的肺癌患者中，治疗前相关血液学检测衍生指标如 SII、NLR、PLR 和 MLR 均能有效预测 RP 的发

表 1　两组晚期肺癌患者一般资料及放疗指标比较

指标		对照组（n=65）	中重度肺炎组（n=43）	χ^2（Z）值	P 值
性别[例（%）]	男	56（86.2）	41（95.3）	—	＞ 0.05
	女	9（13.8）	2（4.7）		
年龄[例（%）]	≤65 岁	31（47.7）	16（37.2）	1.16	＞ 0.05
	＞ 65 岁	34（52.3）	27（62.8）		
吸烟[例（%）]	无	17（26.2）	5（11.6）	3.37	＞ 0.05
	有	48（73.8）	38（88.4）		
ECOG PS 评分[例（%）]	0	4（6.2）	2（4.7）	—	＞ 0.05
	1	38（58.5）	22（51.2）		
	2	23（35.3）	19（44.2）		
既往化疗[例（%）]	无	13（20.0）	2（4.7）	—	＞ 0.05
	TP	28（43.1）	28（65.1）		
	EP	20（30.8）	11（25.6）		
	PC	4（6.2）	2（4.7）		
ICIs 治疗史[例（%）]	无	38（58.5）	9（20.9）	14.83	＜ 0.05
	有	27（41.5）	34（79.1）		
双肺平均剂量（Gy）		9.04（7.04，11.26）	10.24（9.00，12.34）	（2.55）	＜ 0.05
V_0[例（%）]	≤2 190.47 cm^3	26（40.0）	28（65.1）	6.53	＜ 0.05
	＞ 2 190.47cm^3	39（60.0）	15（34.9）		
$V_{5\ Gy}$[例（%）]	≤32.5%	35（53.8）	19（44.2）	0.97	＞ 0.05
	＞ 32.5%	30（46.2）	24（55.8）		
$V_{20\ Gy}$[例（%）]	≤17%	35（53.8）	15（34.9）	0.68	＞ 0.05
	＞ 17%	30（46.2）	28（65.1）		
$V_{30\ Gy}$[例（%）]	≤13%	43（66.2）	17（39.5）	7.43	＜ 0.05
	＞ 13%	22（33.8）	26（60.5）		
PTV（cm^3）		261（184，406）	295（192，398）	（0.43）	＞ 0.05

注：ECOG PS 评分为美国东部肿瘤协作组体能状态评分，TP 为白蛋白结合型紫杉醇+卡铂，EP 为依托泊苷+卡铂，PC 为培美曲塞+卡铂，ICIs 为免疫检查点抑制剂，V_0 为小于 5 Gy 肺体积，$V_{5\ Gy}$ 为 5 Gy 等剂量区域的肺体积占比，$V_{20\ Gy}$ 为 20 Gy 等剂量区域的肺体积占比，$V_{30\ Gy}$ 为 30 Gy 等剂量区域的肺体积占比，PTV 为计划靶体积。—表示无数据

表 2　两组晚期肺癌患者实验室指标比较

指标	对照组（n=65）	中重度 RP 组（n=43）	Z 值	P 值
白细胞计数（$\times10^9$/L）	5.80（4.50，7.60）	5.10（4.10，7.55）	1.02	＞ 0.05
中性粒细胞计数（$\times10^9$/L）	3.60（2.90，5.40）	3.20（2.10，5.41）	1.07	＞ 0.05
淋巴细胞计数（$\times10^9$/L）	1.50（1.00，1.80）	1.30（1.00，1.72）	1.20	＞ 0.05
血小板计数（$\times10^9$/L）	209（167，268）	192（162，238）	1.18	＞ 0.05
单核细胞计数（$\times10^9$/L）	0.60（0.40，0.80）	0.60（0.40，0.80）	0.16	＞ 0.05
嗜酸性粒细胞计数（$\times10^9$/L）	0.12（0.06，0.17）	0.06（0.03，0.13）	2.35	＜ 0.05
红细胞计数（$\times10^{12}$/L）	3.81（3.25，4.36）	3.75（3.17，4.05）	1.02	＞ 0.05
血红蛋白（g/L）	117（104，127）	112（99，125）	1.22	＞ 0.05
CRP（mg/L）	3（1，9）	8（2，31）	3.23	＜ 0.05
SII	529（416，775）	520（353，855）	0.24	＞ 0.05
NLR	2.59（2.00，3.78）	2.89（2.00，4.33）	0.69	＞ 0.05
PLR	146（112，195）	168（109，204）	0.55	＞ 0.05
MLR	0.38（0.30，0.54）	0.44（0.33，0.63）	1.28	＞ 0.05

注：CRP 为 C 反应蛋白，SII 为系统免疫炎症指数，NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值，PLR 为血小板与淋巴细胞比值，MLR 为单核细胞与淋巴细胞比值

生风险，且 PLR 值越高，患者的总生存时间越短[18]。但目前鲜有将血液学检测指标与患者临床特征联合分析的研究。本研究结果显示，CRP 是预测中重度 RP 的独立危险因素。

本研究存在以下局限性：（1）本研究为回顾性研究，可能存在选择偏倚和信息偏倚；（2）样本量不够大，使部分潜在影响因素未能显现。未来研究可通过延长随访时间，进一步观察 RP 对患者总生存时间的

表 3　影响放射性肺炎发生的多因素 Logistic 回归模型分析

变量	*OR* 值	95% *CI*	*P* 值
ICIs 治疗史	8.22	3.02 ～ 25.4	＜ 0.05
肺平均剂量 MLD ＞ 10 Gy	1.62	0.49 ～ 5.35	＞ 0.05
V_0 ＞ 2190.47 cm^3	0.28	0.10 ～ 0.77	＜ 0.05
V_{30} Gy ＞ 13%	1.65	0.50 ～ 5.61	＞ 0.05
CRP ＞ 3.915 mg/L	4.35	1.70 ～ 11.9	＜ 0.05
嗜酸性粒细胞＞ 0.09（×10^9/L）	0.68	0.26 ～ 1.77	＞ 0.05

注：ICIs 为免疫检查点抑制剂，CRP 为 C 反应蛋白，V_0 为小于 5 Gy 肺体积，$V_{30\,Gy}$ 为 30 Gy 等剂量区域的肺体积占比

影响，深入分析 ICIs 治疗后行胸部 RT 在晚期肺癌治疗中的生存获益，为临床实践提供有力的证据支持。

综上所述，ICIs 治疗史以及 CRP 水平升高均为晚期肺癌患者发生中重度 RP 的独立危险因素，而 V_0 则是重要的保护因素。临床实践中，应高度重视 V_0 值的评估与优化，通过个体化 RT 计划尽可能降低中重度RP的发生风险，从而改善患者的生活质量和治疗耐受性。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] MEHTA V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(1): 5-24.

[2] WANG J Y, CHEN K Y, WANG J T, et al. Outcome and prognostic factors for patients with non-small-cell lung cancer and severe radiation pneumonitis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3): 735-741.

[3] SHAVERDIAN N, THOR M, SHEPHERD A F, et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with chemoradiation plus durvalumab[J]. Cancer Med, 2020, 9(13): 4622-4631.

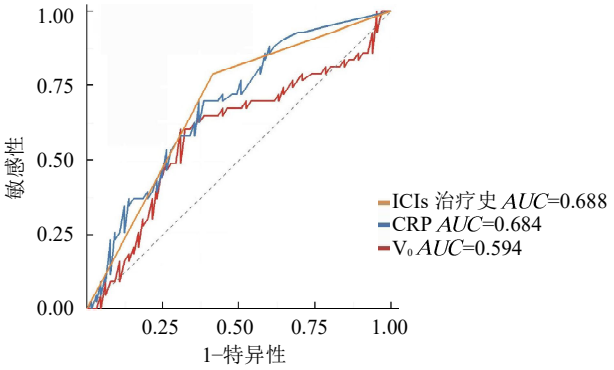
[4] JIE C, CHEN Y S, YANG Y, et al. Feasibility and long-term outcomes of post-chemotherapy-based consolidation radiotherapy in extensive stage small-cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Cent, 2023, 3(3): 161-166.

[5] DESAI A, PETERS S. Immunotherapy-based combinations in metastatic NSCLC[J]. Cancer Treat Rev, 2023, 116: 102545.

[6] COUSIN F, DESIR C, BEN MUSTAPHA S, et al. Incidence, risk factors, and CT characteristics of radiation recall pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitor in lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2021, 157: 47-55.

[7] WIRSDÖRFER F, DE LEVE S, JENDROSSEK V. Combining radiotherapy and immunotherapy in lung cancer: Can we expect limitations due to altered normal tissue toxicity?[J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1): 24.

[8] LU X T, WANG J Y, ZHANG T, et al. Comprehensive pneumonitis profile of thoracic radiotherapy followed by immune checkpoint inhibitor and risk factors for radiation recall pneumonitis in lung cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 918787.



注：ICIs 为免疫检查点抑制剂，CRP 为 C 反应蛋白，V_0 为小于 5 Gy 肺体积，ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1　ICIs、CRP 和 V_0 预测中重度放射性肺炎的 ROC 曲线

[9] BI J, QIAN J, YANG D, et al. Dosimetric risk factors for acute radiation pneumonitis in patients with prior receipt of immune checkpoint inhibitors[J]. Front Immunol, 2021, 12: 828858.

[10] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[11] 徐瑞鑫,张英杰,李建彬,等.局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗原发肿瘤与转移淋巴结退缩差异分析[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(24):1728-1733.

[12] 方勇,倪旭东,王健.^{125}I粒子植入联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中国临床医学,2013,20(2):132-134.

[13] 魏凌飞,林宇.立体定向放射治疗联合免疫治疗非小细胞肺癌新进展[J].肿瘤预防与治疗,2024,37(10):912-917.

[14] LEE Y H, CHOI H S, JEONG H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and a dosimetric factor for predicting symptomatic radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Clin Respir J, 2018, 12(3): 1264-1273.

[15] QIU T, DENG Y X, GUO H C, et al. A simple-to-use nomogram for predicting the risk of radiation pneumonitis in patients with thoracic segment esophageal squamous cell carcinoma[J]. Transl Cancer Res, 2022, 11(10): 3754-3766.

[16] ZHANG Y, ZHOU S H, YAN Y J, et al. Predicting severe radiation pneumonitis in patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer after thoracic radiotherapy: Development and validation of a nomogram based on the clinical, hematological, and dose-volume histogram parameters[J]. Clin Lung Cancer, 2025, 26(5): 393-406.

[17] 张亮,高振,宣婷婷.炎症指标对局部晚期非小细胞肺癌患者根治性放疗致放射性肺炎的预测意义[J].临床肿瘤学杂志,2024,29(11):1069-1073.

[18] SHAN J J, XIE X Y, GU B X, et al. Inflammation index predicts radiation-induced lung injury and prognosis in lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy[J]. Jpn J Radiol, 2024, 42(1): 102-108.

收稿日期：2025-04-05

（本文编辑：孙海儿）