



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.012

· 论著 ·

放射治疗患者血清白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18 的表达水平及其临床意义

杨昕 刘青旭

【摘要】 目的 探讨放射治疗(RT)患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-18 的表达水平及其对于放射性肺损伤(RILI)诊疗的临床意义。**方法** 纳入 2022 年 1 月~2022 年 12 月我科行胸部 RT 的肺癌、食管癌、乳腺癌患者 50 例作为 RT 组,选取同期于我科治疗的肺癌、食管癌、乳腺癌但无需接受 RT 的患者 50 例作为对照组。再根据是否出现急性放射性肺炎(ARP)将 RT 组患者分为 ARP 组(12 例)和非 ARP 组(38 例)。收集所有患者的一般临床资料及 RT 前后 IL-1 β 、IL-18 水平并进行组间比较。相关性分析采用 *pearson* 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估放疗后 30 d 患者血清 IL-1 β 、IL-18 水平对 ARP 的预测效能。**结果** RT 后 30 d、60 d 和 90 d, RT 组血清 IL-1 β 与 IL-18 水平均显著高于同期对照组, ARP 组患者血清 IL-1 β 与 IL-18 水平均显著高于同期非 ARP 组($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示, RT 患者 30 d 及 90 d 的 IL-1 β 与 IL-18 水平均呈显著正相关; RT 患者 30 d 的 IL-1 β 水平与放疗参数 V5、V20、V30、Vmean 均呈显著正相关, IL-18 水平与 V30 和 Vmean 均呈显著正相关($P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 IL-1 β 及 IL-18 联合预测 ARP 的曲线下面积(AUC)大于两者单独预测。**结论** RT 患者中 IL-1 β 和 IL-18 水平显著升高, 且发生 ARP 患者的相应指标水平更高, IL-1 β 和 IL-18 水平对预测 RILI 尤其是 APR 的发生有一定预测价值, 二者联合预测效能更高。

【关键词】 放射性肺损伤; 急性放射性肺炎; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-18; 预测价值

[中图分类号] R730.6; R730.3

[文献标识码] A

放射治疗(RT)通过放射线精准照射于肿瘤的靶区, 杀死肿瘤细胞, 目前已成为肺癌、食管癌、乳腺癌等胸部恶性肿瘤的主要治疗手段之一^[1-2]。在 RT 区域内, 正常肺组织受到放射线辐射而引起的损伤被称为放射性肺损伤(RILI), 包括急性放射性肺炎(ARP)及放射性肺纤维化^[3]。研究显示, RILI 的发生率在肺癌 RT 患者中最高(5%~25%), 纵隔型淋巴瘤次之(5%~10%), 乳腺癌中相对较低(1%~5%)^[4]。RILI 的典型临床表现包括刺激性干咳、胸闷、胸痛、心悸、吞咽困难、发热等。RILI 会降低肺组织的顺应性, 引起限制性通气功能障碍, 并伴有通气/血流比例失衡和氧弥散功能减低, 最终导致缺氧^[3-5]。RILI 可能会引起呼吸系统及全身并发症, 部分患者起病急、进展快, 轻则

延误放疗时机, 重则需全身治疗, 因此, 寻找预测 RILI 特别是 ARP 发生的血清标记物意义重大。研究显示细胞焦亡可能参与 RILI 的发生发展^[6]。细胞焦亡是一种高度促炎性的细胞程序性死亡, 形态学上表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂, 在此过程中, 大量细胞内容物释放形成炎性微环境并产生趋化因子, 其中白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 是最主要的两种细胞因子^[7-8]。本研究通过检测接受 RT 患者血清 IL-1 β 和 IL-18 水平, 观察 RT 对二者的影响, 并分析二者之间的相关性及其与患者临床特征、放疗参数之间的关系, 以及二者预测 RILI 特别是 ARP 发生的作用, 以期 RILI 的防治提供参考。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2022 年 1 月~2022 年 12 月我科行胸部 RT 的肺癌、食管癌、乳腺癌患者 50 例(RT 组)。纳入标准: (1) RT 适应证参照 2021 年中国临床肿瘤协会(CSCO)肿瘤诊疗指南标准^[9]; (2) 经病理学或细

基金项目: 湖北省自然科学基金创新发展联合基金资助项目(2025AFD806)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科

通讯作者: 刘青旭, E-mail: karaliu@foxmail.com

胞学确诊的肺癌、食管癌、乳腺癌且需接受规范 RT；(3) 年龄 > 18 岁；(4) 临床病理资料完整。排除标准：(1) 肿瘤分期为Ⅳ期且广泛转移；(2) 既往有胸部 RT 史；(3) 合并严重肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病、间质性肺炎等；(4) 合并多脏器功能损伤；(5) 合并传染性疾病。RT 组患者中男 28 例、女 22 例，年龄 53 ~ 70 岁，平均年龄(61.4 ± 8.6) 岁；肺癌 39 例(78%)、食管癌 7 例(14%)、乳腺癌 4 例(8%)；接受 RT 的参数 V5、V20、V30、Vmean 分别为(40.46 ± 7.75)%、(21.18 ± 4.36)%、(14.63 ± 3.11)%、(1 237.52 ± 204.16) cGy。选取同期于我科治疗的肺癌、食管癌、乳腺癌但无需接受 RT 的患者 50 例(对照组)，排除标准同 RT 组。对照组中男 30 例、女 20 例，年龄 50 ~ 69 岁，平均年龄(59.8 ± 9.7) 岁，肺癌 38 例(76%)、食管癌 6 例(12%)、乳腺癌 6 例(12%)。两组患者性别、年龄、肿瘤类型比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。本研究已获得我院伦理委员会审核批准，所有患者均签署知情同意书。

2. 方法：收集所有患者的一般临床资料，包括性别、年龄及肿瘤类型。RILI 组患者于入院后次日(RT 开始前)、RT 开始后 30 d、60 d 和 90 d 采集空腹静脉血 3 ml，在室温下放置 2 h，4 ℃ 下 1 500 g 离心 10 min，吸取上层血清，-80 ℃ 保存待测。取 300 μl 血清，采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清 IL-1β 和 IL-18 水平。对照组患者在相同的时间点，采用相同方法进行血清 IL-1β 和 IL-18 水平检测。根据是否出现 ARP 将 RT 组患者再分为 ARP 组(12 例)和非 ARP 组(38 例)。ARP 诊断参考美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)制订的标准^[10]，检查方法主要包括血常规、肺功能及胸部 CT。

3. 统计学处理：应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；计数资料以例和率表示，组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。采用 *pearson* 相关分析评估 RT 组患者血清 IL-1β 与 IL-18 水平的相关性，并进一步评估其与放疗参数之间的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估放疗后 30 d 患者血清 IL-1β、IL-18 水平对 ARP 的预测效能。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. RT 组和对照组患者不同时间点血清 IL-1β 与 IL-18 水平比较：入院后次日，两组患者血清 IL-1β 与 IL-18 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。RT 后 30 d、60 d 和 90 d，RT 组血清 IL-1β 与 IL-18 水平均

显著高于同期对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 RT 组和对照组患者不同时间点血清 IL-1β 与 IL-18 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		IL-1β (pg/ml)	IL-18 (pg/ml)
RT 组	入院后次日	5.73 ± 3.76	82.47 ± 22.77
	RT 后 30 d	19.16 ± 6.74 ^a	206.32 ± 66.30 ^a
	RT 后 60 d	18.78 ± 5.23 ^a	188.25 ± 74.11 ^a
	RT 后 90 d	18.51 ± 6.39 ^a	162.74 ± 64.36 ^a
对照组	入院后次日	5.04 ± 3.86	86.54 ± 19.83
	入院后 30 d	5.57 ± 4.98	72.56 ± 23.42
	入院后 60 d	5.38 ± 4.15	81.23 ± 25.17
	入院后 90 d	5.24 ± 5.22	89.77 ± 18.54

注：与同期对照组比较，^a $P < 0.05$

2. ARP 组和非 ARP 组患者不同时间点血清 IL-1β 与 IL-18 水平比较：共有 12 例患者出现不同程度的 ARP，其中肺癌 9 例、食管癌 2 例、乳腺癌 1 例，均在 RT 后 1 ~ 3 个月内发生。入院后次日，两组患者血清 IL-1β 与 IL-18 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。RT 后 30 d、60 d 和 90 d，ARP 组患者血清 IL-1β 与 IL-18 水平均显著高于同期非 ARP 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 ARP 组和非 ARP 组患者不同时间点血清 IL-1β 与 IL-18 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		IL-1β (pg/ml)	IL-18 (pg/ml)
ARP 组	入院后次日	5.67 ± 2.88	84.12 ± 23.41
	RT 后 30 d	24.02 ± 4.61 ^a	241.83 ± 56.79 ^a
	RT 后 60 d	23.57 ± 8.73 ^a	235.20 ± 50.28 ^a
	RT 后 90 d	24.08 ± 7.04 ^a	218.75 ± 44.90 ^a
非 ARP 组	入院后次日	5.72 ± 2.63	83.45 ± 21.33
	RT 后 30 d	16.76 ± 5.90	195.11 ± 65.80
	RT 后 60 d	18.56 ± 5.71	218.75 ± 44.90
	RT 后 90 d	17.60 ± 5.93	145.05 ± 59.60

注：与同期非 ARP 组比较，^a $P < 0.05$

3. RT 患者血清 IL-1β 与 IL-18 水平的相关性分析：*Pearson* 相关分析结果显示，RT 患者 30 d($r = 0.729$)及 90 d($r = 0.762$)的 IL-1β 与 IL-18 水平均呈显著正相关($P < 0.001$)。

4. RT 患者放疗参数与血清 IL-1β 与 IL-18 水平的相关性分析：*Pearson* 相关分析结果显示，RT 患者 30 d 的 IL-1β 水平与放疗参数 V5、V20、V30、Vmean 均呈显著正相关(r 值分别为 0.641、0.547、0.729、0.851， $P < 0.001$)；IL-18 水平与 V30 和 Vmean 均呈显著正相关(r 值分别为 0.609、0.726， $P < 0.001$)，与其余放疗参数均无显著相关性($P > 0.05$)。

5. RT 后 30 d 血清 IL-1β、IL-18 水平对 ARP 的预测效能：*ROC* 曲线分析结果显示，血清 IL-1β 水平预测 ARP 的 *ROC* 曲线下面积(AUC)为 0.838 (95% CI

0.696~0.980, $P < 0.001$), 血清 IL-18 水平预测 ARP 的 AUC 为 0.716(95% CI 0.551~0.881, $P = 0.025$), 二者联合预测 ARP 的 AUC 为 0.906(95% CI 0.814~0.998, $P < 0.001$)。

讨 论

RT 是胸部肿瘤的治疗中不可或缺的一部分。由于正常肺组织对放射线非常敏感,一部分患者会在 RT 过程中或之后出现 RILI。临床诊断 RILI 主要依靠患者症状及影像学表现,但临床症状的出现有滞后性,因此寻找更早期能诊断或预测 RILI 特别是 ARP 发生的指标意义重大。近年来随着对 RILI 发生分子机制的深入研究,发现细胞焦亡在 RILI 的发生发展中发挥重要作用^[6]。RT 过程中电离辐射诱导细胞内双链脱氧核糖核酸(DNA)断裂,并产生氧自由基,可激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)和黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)炎症小体,诱导细胞焦亡,IL-1 β 与 IL-18 等细胞因子经由细胞膜上的孔洞释放,其诱导的炎症级联反应可能是 RILI 发生的重要机制。研究发现在 RILI 的动物模型中,血清 IL-1 β 与 IL-18 水平明显升高^[11]。基于细胞焦亡诱导 RILI 的分子机制^[12-13],多项研究证实,阻断 NLRP3 和 AIM2 炎症小体等相关信号通路、降低 IL-1 β 与 IL-18 水平可有效减轻 RILI 的程度^[14-16]。因此,IL-1 β 与 IL-18 既有潜在的诊断预测价值,又可能成为防治 RILI 的靶点。

本研究中 RT 组患者接受 RT 后,IL-1 β 与 IL-18 水平均显著升高,并且与放疗参数存在显著正相关关系,尤其是 IL-1 β 水平与放疗参数 V5、V20、V30、Vmean 均呈显著正相关,表明肺部接受高于 5cGy 剂量的放疗即可能受到损伤,研究表明 V5 和 V20 的剂量可作为预测 APR 发生的独立预测因子^[17]。RT 后 30 d 的 IL-1 β 与 IL-18 二者水平最高,RT 后 90 d 少许降低,表明 RT 可以诱导细胞焦亡,与既往研究结论一致^[6-11]。亚组分析进一步发现,在接受 RT 的患者中,发生 APR 的患者血清 IL-1 β 与 IL-18 水平相比未发生 APR 者升高程度更高,尤其是 RT 后 30 d 时检测的水平显著升高,IL-1 β 与 IL-18 的变化趋势呈显著正相关。考虑到本研究中所有发生 APR 患者确诊的事件均在 RT 后 30 d~90 d 内,于是进一步分析 RT 后 30 d 的 IL-1 β 与 IL-18 水平高低是否可预测 APR 的发生。ROC 曲线分析结果表明,血清 IL-1 β 的水平对 APR 的发生具有较好的预测价值,血清 IL-18 水平的预测效能相对不高,但二者联合检测可进一步提高 APR 发生的预测效能,可作为临床预测 APR 发生风险的重要血清标记物。

RILI 是接受胸部 RT 的常见并发症,本研究通过验证血清中细胞焦亡相关细胞因子 IL-1 β 与 IL-18 水平与 RILI 特别是 APR 的发生密切相关,通过对相应指标的检测,可更早、更好地对 RILI 进行预测、早期诊断及风险分层。本研究未对 APR 的程度进一步分级,患者 APR 的严重程度与血清 IL-1 β 与 IL-18 水平间的关系尚不明确,此为本研究的主要局限性,应在未来的研究中深入探讨,并可通过进一步探讨找到血清 IL-1 β 与 IL-18 水平预测 RILI 特别是 APR 发生的最佳阈值,为 RILI 的防治提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Lee VH, Yang L, Jiang Y, et al. Radiation Therapy for Thoracic Malignancies[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2020, 34(1): 109-125.
- [2] 吴坤, 皮国良. 肺癌放射治疗的应用策略及研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 78-81.
- [3] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management[J]. Chest, 2019, 156(1): 150-162.
- [4] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(2): 201-208.
- [5] 魏正茂, 奚永起. 放射性肺损伤靶细胞间的相互作用[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(11): 791-792.
- [6] Zhang Z, Zhou J, Verma V, et al. Crossed Pathways for Radiation-Induced and Immunotherapy-Related Lung Injury[J]. Front Immunol, 2021, 12: 774807.
- [7] Gao W, Wang X, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 196.
- [8] Wei X, Xie F, Zhou X, et al. Role of pyroptosis in inflammation and cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(9): 971-992.
- [9] 仲佳. 《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2021》更新要点解读[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(1): 8-15.
- [10] Tucker SL, Jin H, Wei X, et al. Impact of toxicity grade and scoring system on the relationship between mean lung dose and risk of radiation pneumonitis in a large cohort of patients with non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(3): 691-698.
- [11] 唐斯哈. 细胞焦亡与放射性肺损伤关系的初步探索[D]. 广州: 广州医科大学, 2021.
- [12] Li X, Gong Y, Li D, et al. Low-Dose Radiation Therapy Promotes Radiation Pneumonitis by Activating NLRP3 Inflammasome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 107(4): 804-814.
- [13] Hu B, Jin C, Li HB, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury[J]. Science, 2016, 354(6313): 765-768.
- [14] Wu T, Liu W, Fan T, et al. 5-Androstenediol prevents radiation injury in mice by promoting NF- κ B signaling and inhibiting AIM2 inflammasome activation[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109597.
- [15] Gao J, Peng S, Shan X, et al. Inhibition of AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis by Andrographolide contributes to amelioration of radiation-induced lung inflammation and fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 957.
- [16] Luo H, Liu X, Liu H, et al. ACT001 Ameliorates ionizing radiation-induced lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114808.
- [17] Yu J, Wang C, Liu Y, et al. Study of the predictors for radiation pneumonitis in patient with non-small cell lung cancer received radiotherapy after pneumonectomy[J]. Cancer Radiother, 2021, 25(4): 323-329.

(收稿日期: 2023-06-06)

(本文编辑: 余晓曼)