

放射性肺损伤的机制与预测标志物研究进展

刘煜芬¹, 张 亮^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安市第三医院胸外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年8月29日; 录用日期: 2025年9月23日; 发布日期: 2025年9月29日

摘 要

放射性肺损伤(Radiation-Induced Lung Injury, RILI)是胸部肿瘤患者接受放疗后的常见并发症, 主要表现为早期的放射性肺炎(Radiation Pneumonitis, RP)和晚期的肺纤维化(Radiation-Induced Lung Fibrosis, RILF), 严重影响患者的生活质量和预后。尽管随着放疗技术的发展, 尽管现代放疗技术已显著提升, 但RILI的发生率仍不容忽视。RILI的发生是一个由多因素、多机制构成的复杂病理生理过程, 始于辐射诱导的氧化应激与DNA损伤, 继而触发免疫炎症级联反应, 最终在多种信号通路的驱动下导致肺组织纤维化。同时, RILI的预测策略也从依赖传统的剂量学参数, 发展到整合血清生物标志物、影像组学特征以及人工智能相关的多组学预测模型。本文将围绕RILI的发病机制、潜在的预测生物标志物以及人工智能在预测模型中的应用等方面进行系统综述, 旨在为RILI的早期预警、个体化治疗方案的制定以及未来研究方向提供理论依据和前沿展望。

关键词

放射性肺损伤, 生物标志物, 预测模型, 影像组学

Recent Progress in Understanding the Mechanisms and Predictive Biomarkers of Radiation-Induced Lung Injury

Yufen Liu¹, Liang Zhang^{2*}

¹Graduate Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Thoracic Surgery, Xi'an No. 3 Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: August 29, 2025; accepted: September 23, 2025; published: September 29, 2025

*通讯作者。

文章引用: 刘煜芬, 张亮. 放射性肺损伤的机制与预测标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 619-626.
DOI: 10.12677/acm.2025.15102799

Abstract

Radiation-induced lung injury (RILI) is a frequent complication in patients with thoracic malignancies undergoing radiotherapy. Clinically, it manifests as early-phase radiation pneumonitis (RP) and late-phase radiation-induced lung fibrosis (RILF), both of which markedly compromise quality of life and long-term prognosis. Although modern radiation techniques have substantially improved dose conformity and normal-tissue sparing, the incidence of RILI remains non-negligible. Pathophysiologically, RILI is a multifactorial process that begins with radiation-induced oxidative stress and DNA damage, followed by a cascade of immune-inflammatory responses and, ultimately, fibrotic remodeling of lung tissue driven by diverse signaling pathways. Correspondingly, predictive strategies have evolved from reliance on traditional dosimetric indices to integrative models that combine circulating biomarkers, radiomic features, and artificial-intelligence-enabled multi-omics approaches. This review comprehensively summarizes current knowledge on the mechanistic underpinnings of RILI, potential predictive biomarkers, and the application of artificial intelligence in predictive modeling. Our goal is to provide a theoretical foundation and forward-looking perspective to facilitate early warning, individualized treatment planning, and future research directions for RILI.

Keywords

Radiation-Induced Lung Injury, Biomarkers, Predictive Models, Radiomics

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

放射治疗是肺癌、食管癌、乳腺癌等胸部恶性肿瘤的关键治疗手段。尽管现代放疗技术如(Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT)、图像引导放疗(Image-Guided Radiotherapy, IGRT)和立体定向放疗(Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT)显著提高了治疗的精准性[1], 放射性肺损伤(Radiation-Induced Lung Injury, RILI)仍是限制剂量、影响患者预后及生活质量的重要剂量限制性毒性反应[2]。

RILI 主要包括两个阶段: 放射性肺炎(Radiation Pneumonitis, RP)和肺纤维化(Radiation-induced Lung Fibrosis, RILF)。RP 通常发生于放疗后 1~6 个月, 表现为干咳、呼吸困难, 严重时可引发急性呼吸衰竭; PF 则是一种慢性、不可逆的肺部纤维化过程, 可能导致进行性肺功能下降。RILI 的发生机制复杂, 涉及免疫炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、细胞因子异常表达与成纤维细胞持续激活等多种生物学过程[3]。目前, 传统 RILI 风险评估主要依赖于剂量学参数, 如肺 V20、V5、平均肺剂量(Mean Lung Dose, MLD)等, 但这些参数往往无法全面反映个体的生物学反应差异[4]。因此, 需要探索更具预测价值和临床可行性的早期预测生物标志物, 以提升 RILI 的早期风险识别能力。近年来, 人工智能技术的快速发展, 也为多模态数据的整合分析与个体化风险预测模型的构建提供了新契机[5]。

本综述将分析 RILI 的关键发病机制、具有前景的预测生物标志物类型, 旨在为未来 RILI 的个体化治疗和毒性干预提供理论支持和研究方向。

2. 放射性肺损伤的病理机制

RILI 的发生机制复杂多元, 包括氧化应激、炎症反应、免疫细胞激活、细胞因子释放、上皮-间质

转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)以及细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)异常沉积等多个过程。

在接受放疗后的数分钟内, 辐射电离水分子产生大量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS), 可直接导致肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的 DNA 损伤, 进而引发细胞凋亡与功能紊乱。ROS 还可激活 MAPK、NF- κ B 等相关信号通路, 从而诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 TGF- β 1 等促炎及促纤维化细胞因子的持续释放, 形成炎症级联效应[6] [7]。这种 ROS 的激活还进一步增强 NF- κ B 与 TGF- β 的交互作用, 从而推动长期炎症与纤维化进程[8] [9]。在此基础上, TGF- β 诱导 AECs 经 EMT 转为纤维细胞样表型, 并伴随 ECM 异常沉积, 是 RILI 向慢性纤维化发展的关键节点[10] [11]。

RILI 的炎症反应主要由免疫细胞介导, 包括巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞等。其中, 在疾病的早期阶段, M1 型巨噬细胞通过释放 ROS 和促炎细胞因子进一步加重肺部组织损伤; 而在晚期阶段, M2 型巨噬细胞则通过分泌 TGF- β 1 和精氨酸酶-1 (Arg-1), 促进成纤维细胞活化与胶原合成, 加速肺纤维化进程[8] [12]。具体来说, M2 型巨噬细胞所表达的 Arg-1 能调节 L-proline 的生成, 为肌成纤维细胞的胶原合成提供必要原料, 推动 ECM 的异常沉积与纤维化进程[8]。

T 细胞在 RILI 的病理进程中起着重要调控作用。Th1 细胞分泌干扰素- γ (IFN- γ), 具有抗纤维化活性; 而 Th2 细胞则通过释放 IL-4 和 IL-13 与 TGF- β 协同促进成纤维细胞增殖与胶原沉积, 导致 ECM 异常积累与纤维化加剧[8]。当 Th1/Th2 平衡失调时, RILI 可进一步恶化[13]。此外, Treg 在 RILI 的不同阶段功能不同。早期阶段 Treg 有助于抑制过度炎症促进修复, 但在晚期则可能通过调节 Th 分型、促进 EMT 和纤维母细胞积累加速肺纤维化[14]。Th17 细胞则主要参与 RILI 向 RILF 的转化, 抑制 IL-17 活性可缓解纤维化进程[15]。

值得注意的是, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)也参与 RILI 的发生过程。放射线照射会诱导血管紧张素 II (Ang II) 和醛固酮水平升高, 进而上调 TGF- β 1 的表达, 增强炎症反应和纤维化趋势[6] [16] [17]。

3. 放射性肺损伤的预测生物标志物研究进展

RILI 的发生机制复杂, 其发生受多种因素影响, 包括个体的遗传因素、免疫状态、肺部基础功能以及接受放疗的剂量分布特征。RILI 通常在临床表现前已有生物学改变, 因此早期识别高风险患者对于制定个体化治疗方案、延缓疾病进展及改善预后具有重要意义。近年来, 研究者从剂量学参数、生物标志物、影像学特征以及多组学整合模型等多个维度, 积极探索更精准的 RILI 预测指标, 以实现个体风险的动态监测与干预。

3.1. 临床与剂量学预测因素

多个患者相关的临床特征被证实与 RILI 风险相关, 包括老年、高龄、吸烟史、较差的基础肺功能, 以及基础肺部疾病, 特别是慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)和间质性肺病(Interstitial Lung Disease, ILD) [18]-[20]。其中, ILD 被认为是预测严重 RILI 最重要的临床危险因素之一。即使在满足严格剂量限制的情况下, ILD 患者仍可能发生致死性肺炎[21]。

RILI 的发生与辐射剂量密切相关, 是目前预测风险最基础且最广泛应用的参数之一。常用指标包括平均肺剂量(Mean Lung Dose, MLD)与接受特定阈值剂量以上的肺体积比例(如 V20、V5)。研究表明, MLD 与 V20 值越高, RILI 发生率越大[22] [23]。一般认为, 当 MLD 超过 20 Gy 或 V20 超过 30%~35%时, 发生放射性肺炎的风险显著升高[24]。此外, V5 (接受 5 Gy 以上辐射的肺体积百分比)近年来也逐渐受到重视, 尤其在 SBRT 或肺功能储备较差的患者中, 其预测价值日益凸显[25]。

然而, 这些参数主要基于人群分布, 未能纳入患者的生物学差异与个体化肺组织耐受性, 如 DNA 修复能力、免疫应答强度和组织对射线的内在敏感性[26]。导致其在预测敏感性与特异性方面存在一定局限。因此, 仅依靠临床与剂量学参数进行预测, 常常导致对高风险患者的低估和对低风险患者的过度保守治疗。

3.2. 分子生物标志物

为了克服剂量学参数的局限性, 研究者开始寻找分子生物标志物旨在通过检测血液或其他体液中与 RILI 病理生理过程相关的分子, 来反映个体的生物学应答和遗传易感性。用于 RILI 监测的相关分子与细胞生物标志物如表 1 所示。

Table 1. Key molecular and cellular biomarkers for monitoring radiation-induced lung injury
表 1. 用于 RILI 监测的关键分子与细胞生物标志物

生物标志物	在 RILI 中的功能	与 RILI 的相关性
TGF- β 1	纤维化的主要调控因子; 促进成纤维细胞分化和 EMT	血浆水平升高预测 RILI 风险增加; 持续高水平提示炎症
IL-6	促炎细胞因子; 调节细胞增殖和免疫反应	过量产生与严重 RP 的风险相关
TNF- α	促炎细胞因子; 触发炎症级联反应	与 RP 的初始阶段相关
IL-10	抗炎细胞因子; 抑制促炎反应	在 RP 患者中水平持续偏低, 是良好的预测指标
IL-8	趋化细胞因子; 具有抗炎作用	基线水平较低与较高的 RILI 风险相关
SP-D	宿主防御; 调节免疫反应和磷脂水平	血清水平升高是早期检测 RP 的敏感标志物
KL-6	粘蛋白样糖蛋白; II 型肺泡细胞损伤的指标	放疗前水平升高与高并发症风险相关; 水平与 RP 严重程度相关

3.2.1. 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)

TGF- β 1 是肺纤维化过程中的关键调控因子, 能够介导成纤维细胞的增殖、分化及胶原合成。研究表明, TGF- β 1 在胸部放疗后早期阶段的动态变化与 RILI 的发生密切相关。一项前瞻性研究监测了放疗前后不同时间点的 TGF- β 1 血清水平[27], 发现 RILI 患者在治疗后 1 天、1 个月及 3 个月时的 TGF- β 1 浓度明显高于未发生 RILI 的患者组, 其中治疗后 3 个月时差异最显著($p=0.003$), 提示 TGF- β 1 作为预测 RILI 的血清生物标志物具有较高的敏感性和时效性。此外, Seto 等人[28]在局部晚期肺癌患者中发现, 放疗中期(30~48 Gy 区间) TGF- β 1 水平相对变化 ≥ 1.31 的患者更容易发生 ≥ 2 级 RILI, 其预测模型的 ROC 曲线 AUC 高达 0.861 (95% CI: 0.67~1.00, $p=0.01$), 表现出优秀的预测能力。这些发现一致表明 TGF- β 1 是优化 RILI 早期预测、实现个体化管理的重要血清标志物。

3.2.2. 糖蛋白 KL-6 (Krebs Von Den Lungen-6)

KL-6 是一种高分子量黏附糖蛋白, 主要由 II 型肺泡上皮细胞表达与分泌, 常作为间质性肺疾病的生物标志物。研究表明, KL-6 在 RILI 患者血清中的水平与损伤程度呈正相关, 且在糖皮质激素干预后明显下降, 提示其可能作为 RILI 进展和治疗反应的动态监测指标。在 NSCLC 患者中, 当出现 ≥ 2 级放射性肺炎时血清 KL-6 水平显著升高, 并在糖皮质激素治疗后下降[29], 这展示了 KL-6 的敏感性与临床价值。

3.2.3. 肺表面活性蛋白 A 和 D (SP-A, SP-D)

SP-A 和 SP-D 是肺表面活性物质家族中的关键分子, 由 II 型肺泡上皮细胞合成, 参与肺泡表面张力

调节与免疫防御。辐射损伤会造成这些细胞结构与功能破坏,促使 SP-A 与 SP-D 释放至血液循环中。研究发现,SP-D 在 RILI 早期升高,与放射性肺炎的发生具有统计学相关性,其敏感性优于 SP-A。例如,Sasaki 等人报道[30],在放疗剂量达到 50~60 Gy 时,SP-D 的敏感性为 74%、阳性预测值为 68%,而 SP-A 的敏感性仅为 26%,阳性预测值为 21%。此外,SP-D 比 SP-A 更能反映肺部病理变化,是 RILI 早期预测中更具临床价值的标志物[31]。

3.3. 基于医学影像的预测模型

影像组学(Radiomics)是一种基于医学影像数据提取大量高通量定量特征的方法,能够揭示组织在影像可视范围内未显现的微观结构与生物学变化。该方法为 RILI 的早期预测提供了新思路,尤其适用于临床前症状期的风险识别。研究者主要利用 CT 图像,提取包括纹理特征、形状特征、强度分布等多维特征,并结合机器学习算法构建预测模型。例如,一项针对接受 SBRT 的肺癌患者的研究,通过治疗前 CT 图像提取了 486 个影像组学特征,建立的放射性肺炎预测模型在测试集中的曲线下面积(Area under Curve, AUC)达到 0.756,表现出良好的预测性能[32]。

此外,影像组学技术还可与放疗剂量分布参数相结合,发展为“剂量组学”(Dosimomics),进一步提升模型的预测精度和个体化适应性。剂量组学通过将剂量分布图像视为灰度影像输入影像组学分析框架,提取其空间复杂性与局部剂量特征,有助于更深入地理解剂量-反应关系[33]。

3.4. 人工智能多模态融合预测模型

随着人工智能技术的发展,多模态融合预测模型逐渐成为 RILI 个体化预测的新趋势。将剂量学参数、生物标志物、影像组学特征、临床信息和基因组数据纳入统一建模,可显著提高预测性能和个体化风险评估水平。这种优势源于数据间的互补性以及模型在面对某一模态数据质量不佳时,能够由其他模态进行补偿,从而提升整体模型的稳定性和鲁棒性。DVH 提供了宏观的剂量学信息但缺乏空间细节,而影像组学则提供了肺部组织微观层面的纹理和异质性信息,但无法直接反映剂量分布。临床数据则为患者的生物学状态提供了重要背景。当这些数据融合在一起时,弥补了单一信息的不足[34]。

多模态 AI 预测模型的核心在于对不同类型数据的有效融合。早期研究多采用传统机器学习方法,如随机森林(Random Forest)、支持向量机(Support Vector Machine, SVM)及逻辑回归(Logistic Regression),在特征工程的基础上将影像组学、剂量学及临床特征拼接后联合建模。这类方法的优势在于可解释性较好,能够直观揭示关键特征对 RILI 风险的贡献,但其性能在大规模、高维度多模态数据场景下受到限制。随着深度学习的兴起,卷积神经网络(Convolutional Neural Networks, CNN)、Transformer 和图神经网络(Graph Neural Networks, GNN)等方法逐渐应用于 RILI 预测研究[35] [36]。

多项研究已经证实,多模态数据融合模型在 RILI 预测方面表现出优于单一模态模型的性能。一项研究构建了一个基于深度神经网络的多模态融合模型[37],该模型整合了深度图像特征、影像组学特征和临床数据,在预测 ≥ 2 级症状 RP 时的 AUC 达到了 0.922 (95% CI: 0.902~0.945)。这显著优于单一的影像组学模型(AUC, 0.811)、临床信息模型(AUC, 0.711),以及传统基于随机森林的融合模型(AUC, 0.611)。尽管当前研究多为回顾性、单中心分析,这些多模态融合模型凭借其优异的 AUC 和在外部验证集中的稳定性,展示出更优的可解释性、泛化能力与潜在的前瞻性应用价值。

4. 临床部署与验证

AI 模型从实验室研究走向临床实践,需要经历严格的性能评估和多中心验证,并解决其在临床工作中的问题。一个在实验室环境中表现优异的 AI 模型,在跨机构应用时性能通常会下降。这主要源于不同

机构间影像设备、扫描协议和患者人群的差异, 导致模型在未见过的环境中出现泛化问题, 这种现象是 AI 模型走向临床应用的主要障碍之一。为了验证 AI 模型的泛化能力和临床可靠性, 多中心、前瞻性研究被认为是黄金标准。例如, 一项研究通过多中心队列验证了传统的正常组织并发症概率(Normal Tissue Complication Probability, NTCP)模型[38], 并发现需要进行模型更新才能在不同的患者群体中维持性能。一项针对非小细胞肺癌患者的多中心研究[39], 建立了一个结合深度学习、影像组学和剂量组学的模型, 用于预测 ≥ 2 级放射性肺炎的风险。该模型在外部验证队列中的 AUC 达到 0.801, 这证明了多维数据结合模型的优越预测能力, 并为临床决策提供了指导。这类成功案例表明, 多中心验证是确保 AI 模型在临床实践中发挥效用的必要因素。

此外, 目前许多深度学习模型常被视为“黑箱”, 其决策过程不透明, 无法向医生清晰地展示其判断依据或特征权重。这与循证医学的原则相悖, 严重影响了医生对 AI 的信任和临床采纳。为了赢得临床信任, 可解释人工智能已成为研究热点。可解释性技术可以揭示模型决策的关键特征[36], 例如 Grad-CAM 可以生成热力图, 直观地显示模型在影像中关注的区域。SHAP 方法则可以解释每个特征对预测结果的贡献度[40], 使医生能够理解的如肿瘤形态等临床概念, 从而使模型的决策过程与临床思维模式保持一致。

5. 总结与展望

RILI 作为胸部肿瘤放疗后最常见且严重的并发症之一, 显著限制了放疗的安全性与疗效。当前研究表明, RILI 的发生是多因素、多机制协同作用的结果, 涉及复杂的炎症反应、氧化应激、内皮损伤、细胞凋亡及纤维化通路等多个病理过程。与此同时, 生物标志物在 RILI 预测中的研究也取得了重要进展, 涵盖从传统剂量学参数、血清炎症因子, 到影像组学特征和多组学分子特征等多种类型。

然而, 现阶段的研究仍存在诸多挑战。首先, 不同研究间样本量较小、缺乏多中心验证, 限制了预测模型的泛化能力。其次, 部分预测模型可解释性较差, 难以被临床广泛接受。此外, 多数生物标志物尚未形成标准化检测体系, 也缺乏统一的预测阈值和诊断标准。未来, 应加强对 TGF- β 通路以及炎症-纤维化转换等关键病理网络的系统研究, 为靶向干预药物的研发提供理论基础。另一方面, 需整合剂量学、影像组学、生化指标与组学特征等多源信息, 构建统一、可推广的预测平台。人工智能建模方面, 应依托大规模、多中心、多族群的数据资源, 构建具有良好稳定性和可解释性的预测模型, 推动 AI 在 RILI 风险评估中的规范化应用。最终, 借助这些预测工具动态优化放疗剂量与分割策略, 有望实现真正意义上的个体化、精准放疗, 全面提升胸部肿瘤患者的治疗效果与生存质量。总而言之, RILI 作为放疗不可忽视的限制因素, 其早期预测与干预手段的持续完善, 将为提升胸部肿瘤患者的治疗效果和生存质量提供保障。

参考文献

- [1] Levy, A., Botticella, A., Le Pêchoux, C. and Faivre-Finn, C. (2021) Thoracic Radiotherapy in Small Cell Lung Cancer—A Narrative Review. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 2059-2070. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-305>
- [2] Konkol, M., Śniatała, P. and Milecki, P. (2022) Radiation-Induced Lung Injury—What Do We Know in the Era of Modern Radiotherapy? *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, **27**, 552-565. <https://doi.org/10.5603/rpor.a2022.0046>
- [3] Shi, X., Zhu, Y., Liang, C., Chen, T., Shi, Z. and Wang, W. (2024) Single-Cell Transcriptomic Analysis of Radiation-Induced Lung Injury in Rat. *Biomolecules and Biomedicine*, **24**, 1331-1349. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.10357>
- [4] Kuipers, M.E., van Doorn-Wink, K.C.J., Hiemstra, P.S. and Slats, A.M. (2024) Predicting Radiation-Induced Lung Injury in Patients with Lung Cancer: Challenges and Opportunities. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **118**, 639-649. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.10.044>
- [5] Brown, K.H., Ghita-Pettigrew, M., Kerr, B.N., Mohamed-Smith, L., Walls, G.M., McGarry, C.K., et al. (2024) Characterisation of Quantitative Imaging Biomarkers for Inflammatory and Fibrotic Radiation-Induced Lung Injuries Using

- Preclinical Radiomics. *Radiotherapy and Oncology*, **192**, Article 110106. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110106>
- [6] Giuranno, L., Ient, J., De Ruyscher, D. and Vooijs, M.A. (2019) Radiation-Induced Lung Injury (Rili). *Frontiers in Oncology*, **9**, Article ID: 877. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00877>
 - [7] Ying, H., Fang, M. and Chen, M. (2020) Progress in the Mechanism of Radiation-Induced Lung Injury. *Chinese Medical Journal*, **134**, 161-163. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001032>
 - [8] Yan, Y., Fu, J., Kowalchuk, R.O., Wright, C.M., Zhang, R., Li, X., *et al.* (2022) Exploration of Radiation-Induced Lung Injury, from Mechanism to Treatment: A Narrative Review. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 307-322. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-108>
 - [9] Zhang, Z., Zhou, J., Verma, V., Liu, X., Wu, M., Yu, J., *et al.* (2021) Crossed Pathways for Radiation-Induced and Immunotherapy-Related Lung Injury. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 774807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774807>
 - [10] Jin, H., Yoo, Y., Kim, Y., Kim, Y., Cho, J. and Lee, Y. (2020) Radiation-Induced Lung Fibrosis: Preclinical Animal Models and Therapeutic Strategies. *Cancers*, **12**, Article 1561. <https://doi.org/10.3390/cancers12061561>
 - [11] Wang, P., Yan, Z., Zhou, P. and Gu, Y. (2022) The Promising Therapeutic Approaches for Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis: Targeting Radiation-Induced Mesenchymal Transition of Alveolar Type II Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15014. <https://doi.org/10.3390/ijms232315014>
 - [12] Groves, A.M., Misra, R., Clair, G., Hernady, E., Olson, H., Orton, D., *et al.* (2023) Influence of the Irradiated Pulmonary Microenvironment on Macrophage and T Cell Dynamics. *Radiotherapy and Oncology*, **183**, Article 109543. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109543>
 - [13] Guo, T., Zou, L., Ni, J., Zhou, Y., Ye, L., Yang, X., *et al.* (2020) Regulatory T Cells: An Emerging Player in Radiation-Induced Lung Injury. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 1769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01769>
 - [14] Wirsdörfer, F. and Jendrossek, V. (2016) The Role of Lymphocytes in Radiotherapy-Induced Adverse Late Effects in the Lung. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article ID: 591. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00591>
 - [15] Roy, S., Salerno, K.E. and Citrin, D.E. (2021) Biology of Radiation-Induced Lung Injury. *Seminars in Radiation Oncology*, **31**, 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.11.006>
 - [16] Cao, S., and Wu, R. (2012) Expression of Angiotensin II and Aldosterone in Radiation-Induced Lung Injury. *Cancer Biology & Medicine*, **9**, 254-260.
 - [17] Zheng, Y., Cong, C., Wang, Z., Liu, Y., Zhang, M., Zhou, H., *et al.* (2023) Decreased Risk of Radiation Pneumonitis with Concurrent Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in Thoracic Radiation Therapy of Lung Cancer. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1255786. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1255786>
 - [18] Li, F., Liu, H., Wu, H., Liang, S. and Xu, Y. (2021) Risk Factors for Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients with Subclinical Interstitial Lung Disease after Thoracic Radiation Therapy. *Radiation Oncology*, **16**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01798-2>
 - [19] Arroyo-Hernández, M., Maldonado, F., Lozano-Ruiz, F., Muñoz-Montaño, W., Nuñez-Baez, M. and Arrieta, O. (2021) Radiation-Induced Lung Injury: Current Evidence. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>
 - [20] Goodman, C.D., Nijman, S.F.M., Senan, S., Nossent, E.J., Ryerson, C.J., Dhaliwal, I., *et al.* (2020) A Primer on Interstitial Lung Disease and Thoracic Radiation. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 902-913. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.005>
 - [21] Kim, H., Hwang, J., Kim, S.M., Choi, J. and Yang, D.S. (2023) Risk Factor Analysis of the Development of Severe Radiation Pneumonitis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Curative Radiotherapy, with Focus on Underlying Pulmonary Disease. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 992. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11520-y>
 - [22] Pan, W., Bian, C., Zou, G., Zhang, C., Hai, P., Zhao, R., *et al.* (2017) 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. *Oncotarget*, **8**, 81387-81393. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19032>
 - [23] Han, S., Gu, F., Lin, G., Sun, X., Wang, Y., Wang, Z., *et al.* (2015) Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Influencing Radiation-Induced Lung Injury in Patients with Lung Cancer. *Journal of Cancer*, **6**, 1172-1178. <https://doi.org/10.7150/jca.12314>
 - [24] Kirakli, E.K., Erdem, S., Susam, S. and Erim, E. (2023) Ipsilateral Lung Dose as a Correlative Measure for Radiation Pneumonitis in Patients Treated with Definitive Concurrent Radiochemotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **19**, 1153-1159. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_618_21
 - [25] Lucia, F., Bourhis, D., Pinot, F., Hamya, M., Goasduff, G., Blanc-Béguin, F., *et al.* (2024) Prediction of Acute Radiation-Induced Lung Toxicity after Stereotactic Body Radiation Therapy Using Dose-Volume Parameters from Functional Mapping on Gallium 68 Perfusion Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *International Journal of*

- Radiation Oncology Biology Physics*, **118**, 952-962. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.10.004>
- [26] Marks, L.B., Bentzen, S.M., Deasy, J.O., Kong, F.M., Bradley, J.D., Vogelius, I.S., *et al.* (2010) Radiation Dose-Volume Effects in the Lung. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **76**, S70-S76. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.091>
- [27] Li, J., Mu, S., Gao, S., Mu, L., Zhang, X. and Pang, R. (2015) Transforming Growth Factor-Beta-1 Is a Serum Biomarker of Radiation-Induced Pneumonitis in Esophageal Cancer Patients Treated with Thoracic Radiotherapy: Preliminary Results of a Prospective Study. *OncoTargets and Therapy*, **8**, 1129-1136. <https://doi.org/10.2147/ott.s79433>
- [28] Seto, Y., Kaneko, Y., Mouri, T., Shimizu, D., Morimoto, Y., Tokuda, S., *et al.* (2022) Changes in Serum Transforming Growth Factor-Beta Concentration as a Predictive Factor for Radiation-Induced Lung Injury Onset in Radiotherapy-Treated Patients with Locally Advanced Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 1823-1834. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-229>
- [29] Liu, X., Shao, C. and Fu, J. (2021) Promising Biomarkers of Radiation-Induced Lung Injury: A Review. *Biomedicines*, **9**, Article 1181. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091181>
- [30] Sasaki, R., Soejima, T., Matsumoto, A., Maruta, T., Yamada, K., Ota, Y., *et al.* (2001) Clinical Significance of Serum Pulmonary Surfactant Proteins a and D for the Early Detection of Radiation Pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **50**, 301-307. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01591-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01591-1)
- [31] Śliwińska-Mossoń, M., Wadowska, K., Trembecki, L. and Bil-Lula, I. (2020) Markers Useful in Monitoring Radiation-Induced Lung Injury in Lung Cancer Patients: A Review. *Journal of Personalized Medicine*, **10**, Article 72. <https://doi.org/10.3390/jpm10030072>
- [32] Hirose, T., Arimura, H., Ninomiya, K., Yoshitake, T., Fukunaga, J. and Shioyama, Y. (2020) Radiomic Prediction of Radiation Pneumonitis on Pretreatment Planning Computed Tomography Images Prior to Lung Cancer Stereotactic Body Radiation Therapy. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 20242. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77552-7>
- [33] Liang, B., Yan, H., Tian, Y., Chen, X., Yan, L., Zhang, T., *et al.* (2019) Dosiomics: Extracting 3D Spatial Features from Dose Distribution to Predict Incidence of Radiation Pneumonitis. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article ID: 269. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00269>
- [34] Chen, N., Zhou, R., Luo, Q., Liu, Y., Li, C., Zhang, J., *et al.* (2023) Combining Dosimetric and Radiomics Features for the Prediction of Radiation Pneumonitis in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer by Machine Learning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **117**, e38. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.06.732>
- [35] Liang, B., Tian, Y., Chen, X., Yan, H., Yan, L., Zhang, T., *et al.* (2020) Prediction of Radiation Pneumonitis with Dose Distribution: A Convolutional Neural Network (CNN) Based Model. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article ID: 1500. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01500>
- [36] Cui, S., Traverso, A., Niraula, D., Zou, J., Luo, Y., Owen, D., *et al.* (2023) Interpretable Artificial Intelligence in Radiology and Radiation Oncology. *The British Journal of Radiology*, **96**, Article 20230142. <https://doi.org/10.1259/bjr.20230142>
- [37] Yang, M., Ma, J., Zhang, C., Zhang, L., Xu, J., Liu, S., *et al.* (2025) Multimodal Data Deep Learning Method for Predicting Symptomatic Pneumonitis Caused by Lung Cancer Radiotherapy Combined with Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1492399. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1492399>
- [38] Niezink, A.G.H., van der Schaaf, A., Wijsman, R., Chouvalova, O., van der Wekken, A.J., Rutgers, S.R., *et al.* (2023) External Validation of NTCP-Models for Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **186**, Article 109735. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109735>
- [39] Wang, X., Zhang, A., Yang, H., Zhang, G., Ma, J., Ye, S., *et al.* (2025) Multicenter Development of a Deep Learning Radiomics and Dosiomics Nomogram to Predict Radiation Pneumonia Risk in Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 17106. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02045-4>
- [40] Wang, Y., Hu, Z. and Wang, H. (2025) The Clinical Implications and Interpretability of Computational Medical Imaging (Radiomics) in Brain Tumors. *Insights into Imaging*, **16**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s13244-025-01950-6>