

放疗对肿瘤患者肠道菌群影响的研究进展

Mohammed Alanggar¹, 李苏宜²

(1. 鄂南肿瘤医院, 湖北 赤壁 437300;

2. 中国科学技术大学附属第一医院西区, 安徽 合肥 230031)

摘要: 放疗是胃肠道肿瘤的常见治疗方法之一, 常可导致患者出现胃肠道症状等不良反应, 涉及放疗对肠道腔壁、肠道菌群等的影响。全文系统综述放疗对肿瘤患者的肠道腔壁和肠道菌群的影响, 分析相应治疗措施的效果。

关键词: 恶性肿瘤; 放射疗法; 肠道菌群; 胃肠道

中图分类号: R730.55 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)04-0322-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B012

Effects of Radiotherapy on Intestinal Tract and Intestinal Microflora of Cancer Patients

Mohammed Alanggar¹, LI Su-yi²

(1. Enan Cancer Hospital, Chibi 437300, China; 2. The West Campus of the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230031, China)

Abstract: Radiotherapy is one of the common treatment methods for gastrointestinal cancer, which can often lead to gastrointestinal symptoms and other adverse reactions, due to the radioactive effects on intestinal tract and intestinal flora. This article reviews the effects of radiotherapy on the intestine and intestinal flora of cancer patients, and related treatment measures.

Subject words: malignant tumor; radiotherapy; intestinal flora; gastrointestinal tract

放疗是一种常见的临床治疗恶性肿瘤的重要措施, 其在有效消灭肿瘤细胞的过程中, 也会引发照射野局部肠道发生黏膜炎, 并引发肠道菌群紊乱^[1-2]。因此, 要有效巩固放疗效果, 临床需要全面分析放疗对肠道、肠道菌群产生的影响, 并设计相应的治疗方案, 从而有效改善放疗过程中产生的不良反应, 巩固治疗效果^[3-4]。肠道菌群可以针对人体胃肠平滑肌的蠕动功能进行调节, 其与各种消化道症状之间存在密切的联系, 如便秘、腹泻等症状。

1 放疗对肠道和肠道菌群的影响

1.1 放疗引发肠道黏膜受损

周卉洁等^[5]认为, 因放疗会无差别消灭正常细胞、肿瘤细胞, 由于消化道黏膜更新速度相对较快

而对放疗更敏感, 可致肠道黏膜严重受损。张海洋等^[6]提出, 放疗能够破坏 DNA, 使肠道上皮细胞的更新和修复作用受到负面干扰。陈菲^[7]认为, 放射线导致肠道上皮干细胞分裂受到抑制, 最终导致上皮细胞死亡。放疗后肠道上皮本身的完整性受损, 其中的蛋白质、水电解质会直接进入肠腔内部, 使肠道黏膜上皮与细菌、抗原之间呈现直接接触的状态。经历完整腹腔放疗患者发生腹泻的原因, 多为放射线损伤结肠和小肠腔壁的正常细胞, 肠道黏膜上皮的外分泌功能发生异常, 黏膜上皮 Na-K-ATP 酶活性不断降低, 而引发腹泻症状。

1.2 放疗引发肠黏膜免疫功能紊乱

放疗不但会导致免疫细胞在放疗过程中产生变化, 同时会导致免疫调控发生异常问题, 患者体液免疫、细胞免疫都会受到一定程度的影响。Rattanathamthee 等^[8]阐述了化疗引发黏膜炎的相关机制, 提出化疗后核转录因子会直接促使上调基因顺利激活, 这个过程中生成多种类型的前炎症细胞

基金项目: 赤壁市重点项目 (2020SF008); 江西省双千人才计划 (jxsq2018105021)

通信作者: 李苏宜, E-mail: njlisuyi@sina.com

收稿日期: 2021-11-09; **修回日期:** 2022-01-18

因子,最终导致组织损伤、克隆原细胞凋亡等诸多问题,肠黏膜所具有的免疫功能也会受到严重的负面影响。肠道菌群失调与结直肠癌密切相关,会引发和促进结直肠癌的发生和发展^[9],放疗影响肠黏膜免疫功能的现象目前已经受到关注,由于其诱导干细胞凋亡、死亡、组织损伤,致肠黏膜本身环境变化,机体免疫功能受到了负性干预。特定的肠道微生物菌群与机体免疫系统之间存在非常复杂的关系,增加或减少的免疫细胞的亚型每天都会有所不同,而尚无成熟的技术方法厘清这种复杂的生态系统,相关研究还致力于探索接受包括免疫检测点抑制剂等在内的抗肿瘤药物治疗患者机体的免疫系统的奥秘。

1.3 放疗引发肠道菌群失调

Caz 等^[10]提出,腹盆腔放疗致肿瘤患者肠道中正常菌群受损,使酪酸梭菌、乳酸杆菌、双歧杆菌等数量显著降低,而肠杆菌、肠球菌等的数量增加,引发肠道菌群失调,同时患者发生便秘、腹泻等症状。Li 等^[11]分别针对放疗患者、未放疗患者的肠道菌群进行对比分析发现,放疗后患者体内大肠埃希菌、乳酸杆菌等数量明显低于未放疗患者。放疗可诱导肠隐窝细胞凋亡,破坏肠道屏障及菌群组成,使得致病菌激活肠道免疫系统而引发肠道炎症。盆腔放疗导致肠道菌群失调,诱导肠黏膜分泌 IL-1 β ,促辐射诱导的结肠损伤,重塑肠道菌群或直接抑制 IL-1,可能成为降低辐射诱导肠道损伤的潜在治疗方法。Yi 等^[12]旨在评估肠道微生物组在直肠癌患者术前同步放化疗后反应方面的预测价值,确定了预测局部进展期直肠癌对同步放化疗应答的潜在微生物生物标志物:应答者中生成丁酸盐的某细菌包括氏菌属等的比例过高,而非应答者中科里杆菌科和梭杆菌科的比例明显较高。肠道微生物群以双向的方式与放疗相互作用,放疗破坏肠道菌群组成致肠道菌群失调,这可能是预测放疗诱导黏膜炎发生的生物标志物^[13-14]。Guo 等^[15]在小鼠实验中,描述了辐射幸存者可通过特定细菌及其代谢产物的增加以及下游代谢产物来识别。实验室研究表明,肠道菌群种类的减少导致小鼠的生理紊乱,而菌群组成改变增加了小鼠对放疗的抵抗力。Kim 等^[16]对小鼠肠道菌群进行了表征,发现辐射导致菌群丰度和多样性发生显著变化,另枝菌属(Alistipes)增加但 Mucispirillum 菌属减少,细菌 Mucispirillum schaedleri 能拮抗沙门氏菌的毒性,帮

助小鼠抵御结肠炎。临床研究显示,盆腔放疗致整体肠道菌群组成重塑,厚壁菌门减少 10%,梭杆菌门增加 3%。与细胞毒性化疗或放疗相关的肠道微生物群最显著的变化是拟杆菌的增加,而双歧杆菌、柔嫩梭菌群、集群梭状芽胞杆菌和梭状芽胞杆菌组减少。上述研究提示,一些微生物相关标志物可用于预测辐射损伤,肠道微生物群影响抗癌治疗的活性和副作用。肠道微生物群通过“TIMER”机制调节化疗疗效,包括“易位、免疫调节、代谢、酶降解和多样性减少”。此外,Cui 等^[17]的研究表明,肠道微生物破坏会影响常规小鼠的放射敏感性。研究发现,小鼠昼夜节律的破坏与肠道微生物种类丰度的减少有关,肠道微生物组成的变化增加了小鼠对伽马射线照射的敏感性。当小鼠暴露于 5 Gy 的全身照射时,昼夜节律改变的小鼠生存率低于那些 12 h 黑暗/12 h 光照周期的小鼠,提示昼夜节律可能对辐射反应有肠道微生物依赖的影响^[18]。研究发现,因放疗引发放射性肠炎的患者相比较无放射性肠炎患者具有更高比例的肠道菌群紊乱,甚至增加各种并发症的风险。主要表现为粪便中杆菌和放线菌水平上升和梭状芽胞杆菌水平下降,在急性和晚期放射性肠炎患者中则出现小肠细菌的过度生长。另一研究发现,宫颈癌患者放射治疗后肠道微生物群的 α 多样性比放疗前高,同时放疗前后微生物群落组成微生物成分存在差异。研究者也证明放疗会诱导微生态失调,促进放射性肠损伤及肠道炎症的发生。菌群失调主要表现为:厚壁菌属丰度降低,变形菌属、阿克曼氏菌、拟杆菌属丰度增高。研究发现,晚期直肠癌患者经新辅助放化疗后结直肠癌相关致病菌丰度显著下降,而乳杆菌、链球菌属等有益共生菌丰度增加。特别是有益共生菌的增加,可能提示与新辅助放化疗的疗效相关。研究还发现,链球菌在肠道菌群中非常重要。新辅助放化疗治疗后的样本中,不论治疗反应如何,“致病菌群”都会与周围环境中的链球菌发生相互作用。研究人员推测,肠道菌群可能为预测晚期直肠癌患者对新辅助放化疗的反应提供潜在的生物标志物^[14]。

2 修复肠道菌群的措施

肠道微生物被称为人体的“第二基因组”^[19],一旦失衡可能会发生黏膜屏障破坏,若黏膜屏障被永

久破坏,微生物可能通过多种机制影响癌变发生:(1)DNA损伤。细菌毒素可直接或间接损伤宿主DNA。几种细菌毒素可直接损伤宿主DNA,一些细菌毒素间接损伤宿主细胞DNA,通过激发高水平的活性氧间接作用来损害宿主DNA。当DNA损伤超过宿主细胞修复能力时,会发生细胞死亡或癌变。(2)异常产物。肠道微生物群影响维生素等营养物质的代谢,细菌代谢导致致癌产物的形成在肿瘤发生发展中起着重要作用,如芳香胺和来自胆汁酸和蛋白质的硫化物,或来自酒精的乙醛。(3) β -catenin信号通路的改变。 β -catenin通路的改变可以导致细胞生长失调、干细胞样特征的获取和细胞极性丢失。(4)促炎途径的参与。黏膜屏障完整性受损,激活参与致癌的通路刺激促炎症的发生发展。(5)免疫失调。人体免疫监视功能通过拓宽T细胞受体库和增强免疫应答来维持,但一些细菌可能会抑制宿主免疫,通过与T细胞和自然杀伤细胞的相互作用抑制免疫细胞毒性。

为有效解决上述问题,临床上要在放疗过程中针对上述副作用采取预防措施,不仅需要采用少食多餐、营养补充、强化体质等基础性措施,还需要尝试采取具有更强针对性的辅助治疗方案。但过量的膳食脂肪可通过影响菌群代谢产生大量次级胆汁酸,从而促进结直肠癌的发生发展^[20]。Caz等^[10]根据患者治疗需求,提出采用微生态制剂的方式来辅助放疗,深入研究后提出,处于人体大肠不同的区域,细胞主要能量来源通常为酪酸梭菌所分泌酪酸,优先级分别为酪酸、谷氨酰胺、葡萄糖。Ramić等^[21]通过临床实践研究后提出,益生菌可有效促炎症因子表达,不仅能够治疗肠黏膜炎症症状,还可促肠道菌群恢复到平衡状态,通过肠道益生菌及菌群移植辅助放疗,能够有效缓解放疗所导致的肠道菌群失调问题。而放疗对肠道、肠道菌群的影响极大,也是制约放疗效果的重要因素,因此,微生态制剂作为调节肠道菌群平衡的重要措施,越来越受到临床重视,临床学者们还提倡肠道菌群移植联合放化疗治疗恶性肿瘤。

电离辐射通过产生活性氧(ROS)或活性氮(RNS)间接能量转移直接诱导DNA损伤^[22],而放疗可诱导局部免疫效应,如免疫源性肿瘤细胞死亡,激活局部和全身炎症,放疗还能刺激先天免疫系统^[23]。接受放疗后的肿瘤组织反应依然是非常不均匀的,不同患

者之间的反应也存在显著差异,肿瘤预后存在很大差异。这种异质性的原因尚不清楚,据最近研究推测,肿瘤反应可能受到肠道微生物群的影响。

肠道微生物群可能影响放射性毒性。刘亭等^[24]系统阐述了同种异体粪菌移植治疗放射性肠炎的临床效果,选择患者直系健康亲属的粪菌进行移植,临床治疗效果优于常规药物,同时粪菌移植能够在一定程度上减少患者黏膜损伤情况。目前公认的是,电离辐射盆腔后及其诱导肠道毒性的病理生理过程是导致微生物菌群失调的主要原因^[25],许多研究者都得出了相同的结论:研究者采用高通量细菌16S rRNA基因测序后认为,肠道微生物失调可能是预测和预防放射性肠病或其他并发症的有用生物标志物^[26-27]。未来的挑战应该是通过调节肠道菌群组成来开发干预方法,以安全地提高抗肿瘤放疗患者的临床疗效,不同的策略是:口服活微生物(细菌和/或噬菌体)、益生菌、益生元、粪便微生物群转移或细菌代谢物,将单独或与经典治疗结合进行测试,据每个患者确定的肠道生态失调进行调整和个性化^[28-29]。

《中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)》中指出,推荐益生菌制剂用于治疗放射性直肠炎(radiation proctitis, RP)的腹泻症状。《肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019)》中指出,推荐放疗期间可用地衣芽孢杆菌活菌胶囊、双歧三联活菌肠溶胶囊、酪酸梭菌活菌胶囊保留灌肠防治放射性肠炎。放疗可破坏肠腔内部正常的微生态结构,致肠道菌群失调,肠道菌群也会影响肠道的放射敏感性及肠道放射性损伤的修复等。益生菌制剂可维持肠道菌群平衡,恢复肠腔正常pH值,缓解腹泻等症状。研究也发现含有嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、干酪乳杆菌的益生菌制剂可以减少放射引起的严重肠炎的发生率。南京医科大学第二附属医院张发明教授团队的临床研究,评估粪便微生物群移植在慢性放射性肠炎患者中的安全性和有效性。评估首次证明粪菌移植在一段时间内可以安全有效地改善放射性肠炎患者的肠道症状和黏膜损伤。中国医学科学院放射医学研究所樊赛军团队的研究显示,粪便移植治疗小鼠接受10d放射过程,观察到与常规小鼠相比更高的存活率和更弱的毒性反应,提示改变肠道菌群的组成可以改变肠道对辐射的敏感性。辐射会导致微生物群组成发生变化,减少其多样性,主要表

现为乳酸杆菌和双歧杆菌减少,大肠杆菌和葡萄球菌增加。而肠道微生物群的失调会加剧放射性肠炎,削弱肠上皮屏障功能,促进炎症因子的表达。另外,致病性大肠杆菌在紧密连接中诱导紧密连接蛋白 claudin-1、occludin 和 ZO-1 的重排和再分配,是肠上皮屏障的关键组成部分。鉴于微生物组在放射性肠炎中的作用,提示肠道菌群可能是该疾病的潜在生物标志物。

3 小 结

腹盆腔放疗致肿瘤患者肠道壁腔、肠道菌群受到影响,引发肠道黏膜受损、肠黏膜免疫功能紊乱、暴露于细胞毒剂或放射治疗导致肠隐窝细胞凋亡,破坏黏膜屏障,改变微生物群组成。这导致细菌易位,随后免疫系统激活和肠道炎症,肠道菌群失调等诸多问题,预防胃肠道毒性始于放疗前对患者风险状况的全面评估。通过应用益生菌、粪便微生物群移植和抗生素纠正微生物群可能是预防和治疗放射性肠炎的有效方法。同时,对肠道微生物组进行修改,可以最大限度地提高对治疗的反应,并将不良反应降至最低。目前尚无预防或治疗药物可用于缓解胃肠道放疗损伤的急性和慢性症状,或允许安全的放疗量增加以更好地控制肿瘤。通过肠道菌群移植的辅助应用,能够缓解因为放疗所导致患者的各种肠道症状,而肠道菌群检测分析或可作为预测肿瘤治疗疗效和毒副作用的生物标志物,有望成为抗肿瘤治疗过程中提高疗效和降低毒性的潜在应用方法。结直肠癌、胃癌、食管癌等消化道肿瘤患者肠道菌群与健康患者结构存在显著差异。肠道菌群在抗肿瘤、抗炎症,维持遗传基因稳定性,维持肠道黏膜正常功能,改善肿瘤细胞微环境,增强人体免疫力,改善胃肠道消化吸收功能,改善营养代谢等方面发挥着重要作用。

参考文献:

[1] Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7): 1538-1554.

[2] Ding X, Li Q, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising treatment for radiation enteritis?[J]. *Radiother*

Oncol, 2020, 143: 12-18.

[3] 盛翔,朱瑞娟,李苏宜. 肠道菌群变化与宫颈癌放疗结束时间临床研究[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(3): 321-326.

Sheng X, Zhu RJ, Li SY. Clinical study on the changes of intestinal microflora and the end time of radiotherapy for cervical cancer [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2020, 7(3): 321-326.

[4] 孜瓦热古丽·努尔,方若欣,廖正凯. 肠道微生态与化疗疗效的相关性[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2019, 6(2): 161-166.

Ziwareguli NUR, Fang RX, Liao ZK. The correlation between intestinal microecology and the efficacy of chemotherapy[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2019, 6(2): 161-166.

[5] 周弄洁,锁娇娇,朱江. 人体菌群与肺癌的治疗相关性[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(7): 464-469.

Zhou HJ, Suo JJ, Zhu J. Therapeutic relevance of human microbiota and lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(7): 464-469.

[6] 张海洋,宋展,王鑫,等. 益生菌、合生元对重症急性胰腺炎小鼠肠道菌群的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(3): 473-476.

Zhang HY, Song Z, Wang X, et al. Effects of probiotics and synbiotics on intestinal flora of mice with severe acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2020, 37(3): 473-476.

[7] 陈菲. 肠道菌群在肿瘤化疗及免疫治疗中的作用及其机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(7): 810-816.

Chen F. The role of gastrointestinal microbiome in chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy for cancer and its mechanism[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2019, 26(7): 810-816.

[8] Rattanathammeth T, Tuitemwong P, Thiennimitr P, et al. Gut microbiota profiles of treatment-naive adult acute myeloid leukemia patients with neutropenic fever during intensive chemotherapy[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0236460.

[9] 常宇骁,杨瑞馥,毕玉晶. 肠道菌群与结直肠癌关系及其研究技术进展 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2021, 8(2): 211-216.

Chang YX, Yang RF, Bi YJ. Advances of association between the gut microbiota and colorectal cancer and its research techniques[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2021, 8(2): 211-216.

[10] Caz V, Elvira M, Tabernero M, et al. Growth hormone protects the intestine preserving radiotherapy efficacy on tumors: a

- short-term study[J]. *PLoS One*,2015,10(12):e0144537.
- [11] Li G,Wu A,Qi D, et al. Differential effects of peptidoglycan on colorectal tumors and intestinal tissue post-pelvic radiotherapy[J]. *Oncotarget*,2016,7(46):75685–75697.
- [12] Yi Y,Shen L,Shi W,et al. Gut microbiome components predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a prospective, longitudinal study[J]. *Clin Cancer Res*,2021,27(5):1329–1340.
- [13] Al-Qadami G, Van Seville Y, Le H, et al. Gut microbiota: implications for radiotherapy response and radiotherapy-induced mucositis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,13(5):485–496.
- [14] Liu J,Liu C, Yue J. Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction[J]. *Radiat Oncol*,2021,16(1):9.
- [15] Guo H,Chou WC,Lai Y, et al. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites[J]. *Science*,2020,70(6516):eaay9097.
- [16] Kim YS, Kim J,Park SJ. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy[J]. *Anaerobe*,2015,33:1–7.
- [17] Cui M,Xiao H,Luo D,et al. circadian rhythm shapes the gut microbiota affecting host radiosensitivity [J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(11):1786.
- [18] 张宇龙,许晓敏,阳奕琰,等. 活菌药物在肿瘤免疫治疗中的应用进展和未来展望 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*,2021,8(2):198–204.
- Zhang YL,Xu XM,Yang YY,et al. The progress and prospects of live biotherapeutics on cancer immunotherapy [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*,2021,8(2):198–204.
- [19] 刘福彬,宋方方. 肿瘤代谢重编程及其与肠道菌群关系的研究进展 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*,2021,8(4):354–361.
- Liu FB,Song FF. Research progress on tumor metabolic reprogramming and its relationship with gut microbiota[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2021,8(4):354–361.
- [20] 杨佳,于君. 高脂饮食、肠道菌群代谢与结直肠癌[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*,2021,8(2):134–138.
- Yang J,Yu J. High fat diet,gut microbiota and metabolism, and colorectal cancer[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*,2021,8(2):134–138.
- [21] Ramić A,Ljuca D,Marosević G. Dose-volume histogram constrains for small intestine in postoperative transcutaneous radiotherapy of endometrial carcinoma: comparison between conventional and conformal techniques[J]. *J Health Sci*,2013,3(2):30–32.
- [22] Roy S,Trinchieri G. Microbiota:a key orchestrator of cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*,2017,17(5):271–285.
- [23] Villéger R,Lopès A,Carrier G, et al. Intestinal microbiota: a novel target to improve anti-tumor treatment?[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(18):4584.
- [24] 刘亭,杨彬珖,雷超,等. 亲属供体粪菌移植缓解放射性肠炎病案报告[J]. *中医药临床杂志*,2018,30(3):445–447.
- Liu T,Yang BY,Lei C,et al. One case report of alleviating radioactive enteritis by fecal microbiota transplantation with relative donor[J]. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*,2018,30(3):445–447.
- [25] Reis Ferreira M,Andreyev HJN,Mohammed K,et al. Microbiota-and radiotherapy-induced gastrointestinal side-effects (MARS) study: a large pilot study of the microbiome in acute and late-radiation enteropathy [J]. *Clin Cancer Res*,2019,25(21):6487–6500.
- [26] Gerassy-Vainberg S,Blatt A,Danin-Poleg Y, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis: transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction[J]. *Gut*,2018,67(1):97–107.
- [27] Wang Z, Wang Q, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy [J]. *J Cell Mol Med*,2019,23(5):3747–3756.
- [28] Hekmatshoar Y,Rahbar Saadat Y,Hosseiniyan Khatibi SM,et al. The impact of tumor and gut microbiotas on cancer therapy: beneficial or detrimental? [J]. *Life Sci*, 2019,233:116680.
- [29] Brzozowska A,Powrózek T,Homa-Mlak I, et al. Polymorphism of promoter region of TNFRSF1A gene (–610 T>G) as a novel predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis in HNC patients[J]. *Pathol Oncol Res*,2018,24(1):135–143.