

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.030

慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的发病机制与治疗研究进展*

郑莉莉^{1,2}综述,陈恒屹^{2△}审校

1. 重庆理工大学药学与生物工程学院,重庆 400054;2. 重庆理工大学附属中心医院呼吸与危重症医学科,重庆 400054

摘要:慢性阻塞性肺疾病(COPD)和肺癌均好发于吸烟人群和中老年人,是全球范围内具有高发病率、高病死率的两大呼吸系统疾病。COPD 患者具有更高的肺癌罹患风险,COPD 合并肺癌在临床上常见。该文综述了 COPD 与肺癌之间发病机制的关联、治疗原则,并重点讨论了现有的各类肺癌治疗策略在 COPD 合并肺癌人群中的疗效差异。尽管对 COPD 合并肺癌发病机制的研究日渐丰富,COPD 与肺癌的治疗手段亦有长足进展,但 COPD 合并肺癌患者往往预后更差,仍存在治疗困境,其个体化、精准化的治疗策略有待探索。进一步揭示 COPD 合并肺癌新的发病机制,探索可能的疗效预测标记物和新的治疗靶点,是丰富 COPD 合并肺癌患者个体化治疗策略、改善预后的重要研究方向。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 肺癌; 发病机制; 治疗策略**中图法分类号:**R446;R563**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)19-2935-06**Research advances in pathogenesis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicating lung cancer***ZHENG Lili^{1,2},CHEN Hengyi^{2△}

1. School of Pharmacy and Bioengineering,Chongqing University of Technology,Chongqing 400054,China;2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine,Affiliated Central Hospital of Chongqing University of Technology,Chongqing 400054,China

Abstract:Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer are most common in smoking population and middle-aged and elderly people,and are the two major respiratory diseases with high incidence and high mortality in the world. The patients with COPD have a higher risk of lung cancer,and COPD complicating lung cancer is common in clinic. This article reviews the association of pathogenesis of COPD and lung cancer,treatment principles,and focus on the effects difference of various existing lung cancer treatment strategies in the patients with COPD complicating lung cancer. Although the research on the pathogenesis of COPD complicating lung cancer is increasingly abundant,and the treatment of COPD and lung cancer has made great progress,but the prognosis of COPD complicating lung cancer is often worse,and the treatment dilemmas still exist. The individualized and precise treatment strategies need to be explored. Further revealing the new pathogenesis of COPD complicating lung cancer,exploring possible predictive markers of efficacy and new therapeutic targets are the important research directions for enriching the individualized treatment strategies and improving the prognosis of the patients with COPD complicating lung cancer.

Key words:chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; pathogenesis; treatment strategy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)和肺癌均为呼吸系统常见疾病,世界卫生组织数据显示,2019 年已造成 323 万人死亡,是全球第三大死亡原因^[1]。肺癌已成为全球最常见的癌种和癌症相关死亡的主要原因,2022 年几乎占癌症死亡人数的 25%^[2]。近年来流流行病学研究发现,罹患 COPD 的人群具有更高的肺癌发病率^[3],COPD 是罹患肺癌的最强预测因素之一^[4];临床上 50%~70% 的肺癌患者存在肺功能受损,肺鳞

癌患者合并 COPD 的比例则更高^[5],提示二者之间可能存在诸多共同的高危因素和发病机制。与单一疾病患者相比,患有 COPD 的肺癌患者预后更差,往往具有更高的疾病负担,而 COPD 特殊的炎症环境、规范化管理状态均可能对肺癌的治疗手段及预后产生重要影响。本文对 COPD 合并肺癌的可能发病机制及治疗进展进行综述,以加深对 COPD 合并肺癌的认识,为 COPD 合并肺癌患者的个体化管理策略提供依

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0765)。

△ 通信作者,E-mail:hilliry@126.com。

据,并可能为新的诊疗靶点研发提供方向,改善疾病预后。

1 COPD 合并肺癌的发病机制

1.1 遗传易感性 遗传易感性在 COPD 和肺癌的发病过程中发挥着重要作用。上述两种疾病存在多个候选基因位点重叠和多个染色体位点及单核苷酸多态性(SNPs)之间存在显著关联。这些风险基因及 SNPs 影响着 COPD 和肺癌的多个病理生理进程,通过调控上皮-间充质转化(EMT)、自噬等途径促进疾病的发生、发展。染色体位点 15q25 编码的铁应答元件结合蛋白 2(IREB2)基因、4q31 编码的 Hedgehog 相互作用蛋白(HHIP)及 4q22 编码的家族序列相似性基因 13A(FAM13A)是 COPD 和肺癌共发生的候选基因^[6],IREB2 基因的常见突变、HHIP 基因表达下调、Hedgehog 信号通路异常活化及 FAM13A 基因表达上调均被发现与肺癌和 COPD 的发生、发展风险密切相关。某些易感基因,如 CHRNA5AA 基因型变异不仅与吸烟暴露增加独立相关,而且与罹患 COPD 和肺癌的风险增加独立相关,呈现吸烟、COPD、肺癌的“三重打击效应”^[7-8]。血管内皮生长因子受体 1 基因座 rs7326277TT 亦被认为是 COPD 和肺癌的共同易感基因,通过调控 EMT 刺激肿瘤生长^[9],促进气道纤维化和气道重塑。一些 SNPs 也被发现可能以 COPD 依赖的方式增加肺癌罹患风险,亦是 COPD 和肺癌共病的风险因素^[10]。如,编码 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶(A1AT)的 SERPINA1 基因、基质金属蛋白酶(MMP)-1、细胞色素 P450 亚家族 1 环氧化物水解酶 1、 α 多肽 3 和 α 神经元烟碱乙酰胆碱受体亚单位 5 等。自噬相关基因 ATG16L1 T300A 的 SNPs 也被发现是增加 COPD 和肺癌发病多效性风险的独立危险因素^[11]。

1.2 表观遗传修饰 表观遗传修饰也是导致 COPD 和肺癌共同发病的重要因素,基因组不稳定性、氧化应激和炎症反应改变细胞的氧化还原电位,均会导致表观遗传修饰变化。与 COPD 和肺癌共同发病相关的表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基化、泛素化及组蛋白修饰等,广泛参与细胞周期调节、蛋白质降解与合成失衡、氧化应激、炎症反应及肿瘤增殖、迁移和侵袭等病理生理进程。与单一 COPD 患者相比,COPD 合并肺癌患者具有更高的甲基化异常比例,编码肿瘤抑制基因 p16Ink4a 和 p14ARF 的 CDKN2A,肿瘤抑制基因 PTEN,以及 CCD37 和微管相关蛋白 1B(MAP1B)基因的甲基化水平均被发现在 COPD 合并肺癌人群中明显升高^[12]。近期研究表明,男性 COPD 患者血清中编码 A1AT 的丝氨酸蛋白酶抑制因子 1(SERPINA1)甲基化水平增高与肺癌发生显著相关,与 COPD 发生、发展过程中的重要炎症标志物白细胞介素(IL)-1 β 水平正向关联^[13],提示 SERPINA1 和 IL-1 β 可能是 COPD 合并肺癌患者生物标志物及潜在

治疗靶点,其作用机制值得深入探讨。泛素化同样参与 COPD 和肺癌的发生、发展过程。SUN 等^[14]研究发现,COPD 合并肺癌患者体内泛素化水平处于失衡状态,泛素化修饰可能通过诱导核因子- κ B(NF- κ B)信号通路活化介导的炎症反应促进 COPD 发病,同时,通过参与调控肿瘤代谢重编程并介导自噬,促进肺癌的发生、发展和转移。此外,近期研究在肺泡巨噬细胞中发现炎症刺激通过组蛋白乙酰化激活基因转录,诱导系列炎症因子 IL-8、IL-1 β 、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和巨噬细胞炎症蛋白-2 表达水平升高^[15]。由此可见,组蛋白的修饰失衡可能通过调控促炎基因表达、介导炎症反应促进 COPD 和肺癌的发生、发展。

1.3 慢性炎症与免疫微环境失衡 COPD 和肺癌中均存在炎症细胞和炎症因子的异常活化。COPD 主要表现为持续的气道炎症、肺气肿改变和小气道重塑,以慢性气道炎症和肺气肿状态为特征的免疫微环境失衡是其发病机制中的关键驱动因素;而慢性炎症导致的细胞慢性有丝分裂、内源性 DNA 损伤突变,活化的炎症因子刺激炎症介质释放,进而促进癌细胞增殖并抑制细胞凋亡,以及慢性气道阻塞诱导的免疫抑制因子的突变、增殖、侵袭、转移和分泌,既是肺癌发生的重要危险因素,又会加速肺癌的发展^[16]。因此,慢性炎症在 COPD 和肺癌的疾病进程中均发挥着重要作用。

COPD 合并肺癌存在 NF- κ B 等信号通路异常活化,刺激炎症因子如 IL-6、肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 等释放,诱导各种细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶表达,抑制 p53 并上调 p53 相关 E3 连接酶水平,导致基因损伤、变异,诱发肿瘤,维持肿瘤炎症微环境,造成“炎症—肿瘤—炎症”的恶性循环^[16]。

炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞浸润增加既与 COPD 严重程度密切相关,又是肺癌发病的风险因素。研究发现,与单纯 COPD 患者相比,COPD 合并肺癌患者具有更高的中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)^[17],中性粒细胞、巨噬细胞等参与 COPD 病情恶化与急性加重进程,且通过分泌中性粒细胞弹性蛋白酶及其他 MMP 调节炎症和免疫系统,促进肺癌进展与转移^[18]。NLR 被认为是 COPD 合并肺癌疾病严重程度和不良预后的独立危险因素,有望成为 COPD 合并肺癌疾病诊断和严重程度判断的生物标志物。肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤微环境的重要组成部分,M1 型巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子、趋化因子以及抗原呈递参与免疫反应,M2 型巨噬细胞通过分泌抑制细胞因子如 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β)促进组织修复、血管生成及免疫抑制,是肿瘤免疫治疗的潜在靶点。与 M1 型巨噬细胞为主的肿瘤患者相比,M2 型巨噬细胞占比高的患者存活率明显降低,提示其与

肿瘤不良预后相关^[19]。值得一提的是,在 COPD 患者及 COPD 小鼠模型肺组织中均观察到以 M2 型巨噬细胞为主的极化表型^[20],这一现象可能部分解释了 COPD 合并肺癌患者预后更差的原因。除巨噬细胞外,淋巴细胞,特别是细胞毒性 CD8⁺ T 淋巴细胞亦在 COPD 合并肺癌的发病过程中发挥重要作用。与健康对照人群或终末期 COPD 相比,CD8⁺ T 淋巴细胞亚群丰度在轻-中度 COPD 患者中显著增加,成为主要表型;CD8⁺ T 淋巴细胞亚群还被发现在非小细胞肺癌患者肿瘤组织中富集且具有高度增殖、终末分化特征和显著增高的程序性死亡受体 1(PD-1)表达水平,能在肿瘤微环境中选择性扩增^[21],而 T 淋巴细胞和原代 B 淋巴细胞表面表达的 PD-1 通过抑制 T 淋巴细胞炎症活动调节免疫系统,当其与肿瘤组织异常上调的程序死亡受体-配体 1(PD-L1)结合时,外周组织 T 淋巴细胞活性受到抑制,从而导致肿瘤细胞免疫逃逸^[22]。

1.4 氧化应激 氧化应激失衡即氧化/抗氧化失衡,伴随着氧化还原回路的失调和大分子损伤,涉及活性氧(ROS)、活性氮、活性脂质和自由基的化学反应。氧化应激水平升高会降低抗氧化防御,影响线粒体自噬过程,导致炎症基因过度表达、激素受体破坏及抗氧化产物活性降低,促进肺部炎症,是 COPD 和肺癌进展的共同病理生理基础。与不合并 COPD 的肺癌患者相比,肺癌合并 COPD 患者系统性氧化应激水平明显增加^[23]。COPD 患者 ROS 的过度产生影响细胞壁完整性并损伤细胞中脂质、蛋白质和 DNA,导致 DNA 单链或双链损伤、DNA 错配等,直接增加肺癌的患病风险。在正常情况下,组织细胞通过一定的 DNA 修复能力来减少正常细胞损伤,但香烟刺激、炎症等介导的端粒酶缩短导致的组织细胞衰老使细胞损伤不可逆转,因此,COPD 患者 DNA 修复能力减弱亦促进了 COPD 合并肺癌的发生。此外,氧化应激水平增高、ROS 的累积还可以直接或间接刺激炎症介质产生,激活涉及肺癌细胞增殖、耐药的经典信号通路,包括丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B,以及 TGF- β 、NF- κ B 等^[24]。因此,氧化应激失衡已被证实是治疗 COPD 合并肺癌的潜在干预靶点。

1.5 EMT EMT 以上皮细胞极性丧失和间质特性的转化为主要特征,是胚胎发育的基础过程,在持续外源性刺激和炎症诱导下亦可以发生,是导致 COPD 患者气道重塑的重要原因,也是肺癌发病、进展及耐药的重要机制和潜在治疗靶标。烟草刺激会诱导 II 型肺泡上皮细胞及支气管上皮细胞发生 EMT。机制研究表明,烟草刺激可能通过增强氧化应激,诱导 TGF- β 自分泌与释放,激活 TGF- β 下游信号通路从而诱导 EMT^[25]。除 TGF- β 外,调控 EMT 的整合素结合性信号分子 3(FERMT3)也被发现在肺癌及吸烟的 COPD 患者中明显下调,FERMT3 下调导致其对

Wnt/ β -连环蛋白信号通路诱导 EMT 的抑制能力减弱,EMT 水平升高^[26]。在吸烟人群和 COPD 患者原代人支气管上皮细胞中均观察到 EMT 现象,表现为 E-钙黏蛋白和 β -连环蛋白表达下调,而 EMT 标志物,如波形蛋白、MMP-9 明显上调。增高的 EMT 广泛存在于 COPD 患者的大、小气道,诱导纤维化和气道重塑,与肺功能下降密切相关;同时,增高的 EMT 介导气道上皮网状基底膜血管增生,与炎症、纤维化共同促进肺癌的增殖、侵袭和转移,与肺癌患者预后不良及靶向治疗耐药密切相关^[27]。由此可见,EMT 在 COPD 和肺癌的形成和进展过程中起到举足轻重的作用。

1.6 细胞外基质与 MMPs MMPs 是一种降解细胞外基质和基底膜蛋白质的蛋白水解酶,参与细胞外基质动态平衡的调节、慢性炎症、EMT 等病理生理过程,调节气道重塑、肿瘤增殖、侵袭和血管生成等。在 COPD 中,MMPs 与组织金属蛋白酶抑制剂失衡导致 MMPs 过量产生,COPD 和肺癌中活化的 NF- κ B 信号通路亦可增加 MMPs 的分泌及细胞间黏附分子 1 的表达,从而促进炎症细胞聚集,导致肺气肿的发生与肺功能下降^[28];肿瘤生长过程中缺氧诱导因子活化同样诱导 MMPs 表达,进而刺激 TGF- β 、血管内皮生长因子等细胞因子的释放,促进肺癌的进展和转移。目前,MMPs 中 MMP-9 的研究最为广泛。已有文献发现,MMP-9 可促进中性粒细胞向细胞外转移、聚集,促进血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖,还可降解蛋白多糖和核心蛋白,通过激活和释放相关细胞因子参与气道重构,促进 COPD 病情发展^[29]。另外,MMP-9 在非小细胞肺癌中表达水平异常升高,与肿瘤分化程度、生存期、患者预后等均密切相关^[30]。因此,MMP-9 在非小细胞肺癌早期诊断、靶向干预与预后评估中具有潜在临床价值。

1.7 可能的新机制 呼吸道微生物群变化、非编码 RNA 表达异常等新机制也被发现可能与 COPD 合并肺癌发病相关。传统观点认为,呼吸道微生物群与 COPD 的发生、进展及预后密切相关。近期研究发现,患者受癌症影响和未受影响的肺叶的微生物群存在差异,且低分化肺癌与较低的微生物多样性有关^[31]。笔者推测,微生物对上皮细胞的刺激可导致气道上皮增殖和转化途径的异常激活,从而产生致癌作用。对特定微生物种属与 COPD、肺癌共病的关联以及具体的作用机制的研究,有望丰富和改变对 COPD 患者肺癌发病风险预测和共病治疗手段的认识。另外,长链非编码 RNA 降低被发现与 COPD 患者肺癌风险增加有关,外源性补充长链非编码 RNA 可能通过抑制 NF- κ B 抑制 COPD 合并肺癌患者的肿瘤异种移植模型生长^[32]。长链非编码 RNA 不仅有望成为 COPD 合并肺癌患者新的治疗靶点,而且在评估 COPD 患者肺癌发生、严重程度分层和预后方面具有潜力。

2 COPD 合并肺癌的治疗现状及进展

COPD 与肺癌均具有咳嗽、咯痰、呼吸困难等临床症状,二者合并存在时,某一疾病的诊断容易被忽略,且由于治疗上的认识不足和疾病相互影响等因素,往往预后更差。总的来说,与单一疾病患者相比,COPD 合并肺癌患者生存期显著缩短,且生存时间与 COPD 严重程度呈负相关^[33]。针对 COPD 合并肺癌患者的治疗,目前仍面临困境。

2.1 手术治疗 手术是 I、II、IIIa 期非小细胞肺癌的首选治疗方式,但 COPD 疾病严重程度及其导致的肺功能下降成为肺癌手术治疗的重要限制因素。针对合并 COPD 的早期肺癌患者,虽有研究证实,通过切除肿瘤和功能相对较差的肺组织,可有效改善术后肺功能及胸壁、膈肌运动功能,但该研究同时发现,COPD 严重程度越高,肺癌手术机会越小,术后病死率更高,且围术期心肺并发症发生率和复发率明显增加^[34]。提示对 COPD 合并肺癌人群,更强调结合其共病状态、术前肺功能、复发风险等对手术指征进行综合评估。

2.2 放射治疗 立体定向放射治疗是无法接受手术治疗的肺癌患者的另外一种有效治疗方法。然而,对于 COPD 合并肺癌患者,放疗导致的肺功能下降可能会加重其呼吸困难严重程度,而 COPD 的存在也可能增加肺癌患者放疗后发生急性肺损伤的风险,尤其是 2 级及以上放射性肺炎的发生风险^[35]。因此,虽然立体定向放射治疗被证实是一种安全、有效的肺癌治疗手段,但对 COPD 合并肺癌特定人群,需要充分考虑放疗对肺功能的潜在影响和肺损伤风险,并积极采取相应的防控措施。

2.3 化疗与靶向治疗 化疗与靶向治疗均是晚期肺癌的主要治疗手段,但疗效均受 COPD 合并状态影响。研究表明,在 COPD 合并肺癌患者化疗后的生存时间明显低于单纯肺癌患者,且生存期随着 COPD 严重程度的增加而缩短^[36]。因此,对于 COPD 合并肺癌拟接受一线化疗的患者,临床上需额外考虑合并存在的 COPD,尤其是重度 COPD 可能带来的预后恶化风险。表型特征分析发现,较之单纯肺癌患者,COPD 合并肺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)突变率显著降低(19% vs. 50%, $P=0.013$),且即使存在 EGFR 突变,合并 COPD 的肺癌患者接受 EGFR-TKI 治疗后的中位无进展生存时间明显短于单纯肺癌患者^[37]。如上所述,COPD 合并肺癌患者具有独特的临床特征,有必要对该类人群进行个体化评估和治疗。

2.4 免疫治疗 近年来,免疫治疗的快速发展为肺癌的治疗提供了一条新的途径。虽然合并 COPD 对肺癌患者接受放疗、化疗及靶向治疗均存在负面的疗效影响,但多项研究发现 COPD 合并肺癌患者可能具有更好的免疫治疗效果,且 COPD 是非小细胞肺癌患者免疫治疗后预后改善的独立预后因素。回顾性研

究发现,与单纯肺癌相比,COPD 合并肺癌患者接受免疫治疗后有更长的无进展生存期^[38],这可能与 COPD 合并肺癌患者肿瘤组织中具有更高的 PD-L1 阳性比例和更高的肿瘤突变负荷^[37],以及 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞和 PD-L1 阳性免疫细胞显著增加有关^[39]。因此,对于合并 COPD 且驱动基因阴性的晚期肺癌患者,免疫治疗是其重要的临床选择。尽管如此,COPD 患者可能存在的高龄因素、炎症状态以及抗菌药物、激素的使用均是影响免疫治疗疗效的因素,免疫治疗虽然在 COPD 合并肺癌整体人群中显示出生存期的获益,但其治疗反应生物标志物、疗效预测模型等仍有待探索。

2.5 中医中药治疗 近年来,中医中药在 COPD 和肺癌的治疗中逐渐展现出其独特的优势,特别是在缓解症状、调节免疫系统和降低不良反应发生率方面。通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、影响细胞微环境等机制能够有效缓解 COPD 症状和调节免疫系统,从而促进肺癌和其他肺部相关疾病的治疗。许多研究揭示,中医中药作为化疗的辅助治疗,能够增加抗肿瘤作用和降低化疗药物的不良反应,从而提高患者生存率^[40]。因此,在 COPD 合并肺癌的治疗中,中医中药可以作为辅助治疗手段,帮助患者提高免疫力和减轻不良反应。但中医中药的活性成分对 COPD 合并肺癌的具体影响仍不完全清楚,需要进一步深入研究。

2.6 COPD 的规范治疗 肺癌患者中 COPD 诊断不足的现象普遍存在,但 COPD 的规范治疗对肺癌的防治具有积极影响,积极、规范地治疗 COPD 是延长 COPD 合并肺癌患者生存期的关键。长效胆碱能受体拮抗剂(LAMA)和长效 β_2 受体激动剂(LABA)联合应用能有效改善 COPD 合并肺癌患者肺功能,降低术后并发症及复发率,延长患者总生存期。系列研究发现,规律使用吸入性糖皮质激素(ICS)可能通过抑制炎症反应、逆转 EMT 从而降低 COPD 患者肺癌发病风险,且这一效应与患者吸烟状态无关,但在存在肺部感染的人群中使用 ICS 可能带来肺癌发病风险增加^[41]。对于 COPD 合并肺癌患者,与 LAMA/LABA 治疗相比,接受 ICS/LAMA/LABA 三联治疗的患者肺癌手术机会显著增加^[42]。因此,对于重度 COPD 或反复发生 COPD 急性加重的患者,应结合指南推荐及患者临床特征充分考虑含有 ICS 的联合治疗策略。

3 结论与展望

COPD 与肺癌均是造成呼吸系统疾病负担的重要病因,且共病现象常见,已日渐成为呼吸领域的研究热点。近年来系列研究不断丰富了对该领域对 COPD 合并肺癌的发病机制的认识,为新的治疗靶点的研发提供了可能,但较单一疾病患者,COPD 合并肺癌往往预后更差,疗效预测及治疗策略方面仍面临

问题和挑战。

3.1 COPD 合并肺癌的发病机制 COPD 合并肺癌的发病机制极为复杂,主要包括遗传易感性、表观遗传性、氧化应激、慢性炎症与免疫微环境失衡等。除此之外,一些新的机制,如呼吸道微生物群变化和非编码 RNA 表达异常,也被发现与 COPD 合并肺癌的发病存在关联。呼吸道微生物群变化可能通过上皮细胞的刺激引发气道上皮增殖和转化途径的异常激活,从而产生致癌作用,这对 COPD 患者肺癌发病风险预测和共病治疗手段的认识提供了新视角。另外,长链非编码 RNA 降低与 COPD 患者肺癌风险增加有关,可能成为 COPD 合并肺癌患者新的治疗靶点。随着对这些新发病机制的不断深入研究,有望为 COPD 合并肺癌的个体化治疗策略奠定基础。

3.2 COPD 合并肺癌的治疗困境 COPD 合并肺癌相较单一疾病,其预后往往更差。对于合并 COPD 的早期肺癌患者,随着 COPD 严重程度增加,肺癌手术治疗受限,病死率升高;对于合并 COPD 的晚期肺癌患者,在化疗后的生存期随着 COPD 严重程度的增加而缩短;对于 EGFR 突变的 COPD 合并肺癌患者,中位无进展生存时间明显短于单纯肺癌患者。虽然免疫治疗为肺癌患者带来了更长的生存期,但其疗效仍受到个体差异及多种因素的影响。因此,针对这一特定群体,探索能够特异性预测免疫治疗疗效的生物标志物显得尤为重要。

3.3 展望 近年来,系列研究让我们对 COPD 合并肺癌的发病机制认识更加深入,但因其特征性的临床表现和差异性的治疗反应,COPD 合并肺癌人群疗效判定生物标志物、治疗靶点研发、个体化治疗策略的选择仍然充满挑战。进一步探索 COPD 合并肺癌可能的新发病机制,寻找可能的共病治疗新靶点,并在积极探索可能的生物标志物的基础上,结合临床特征建立疗效预测模型,以及加强跨学科合作与交流,有望为 COPD 合并肺癌患者提供个体化治疗新策略,改善疗效并降低疾病负担。

参考文献

- [1] WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [EB/OL]. [2023-8-16]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] WANG W, XIE M S, DOU S, et al. The link between chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and histological subtypes of lung cancer: a case-control study [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 1167-1175.
- [4] SINGH S, PAVESI F, STEILING K, et al. Risk factors for lung cancer in an underrepresented Safety-Net screen-

- ing cohort[J]. Clin Lung Cancer, 2022, 23(2): e165-e170.
- [5] 张荣葆, 谭星宇, 陈清, 等. 胸外科住院肺癌合并慢性阻塞性肺疾病的调查结果分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(3): 163-167.
- [6] ZIÓŁKOWSKA-SUCHANEK I, MOSOR M, GABRYEL P, et al. Susceptibility loci in lung cancer and COPD: association of IREB2 and FAM13A with pulmonary diseases [J]. Sci Rep, 2015, 5: 13502.
- [7] DASHTI H S, SHEA M K, SMITH C E, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for circulating phylloquinone concentrations[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(6): 1462-1469.
- [8] HOPKINS R J, DUAN F H, GAMBLE G D, et al. Chr15q25 genetic variant (rs16969968) independently confers risk of lung cancer, COPD and smoking intensity in a prospective study of high-risk smokers[J]. Thorax, 2021, 76(3): 272-280.
- [9] WANG H, YANG L, DENG J Q, et al. Genetic variant in the 3'-untranslated region of VEGFR1 gene influences chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer development in Chinese population[J]. Mutagenesis, 2014, 29(5): 311-317.
- [10] WATZA D, LUSK C M, DYSON G, et al. COPD-dependent effects of genetic variation in key inflammation pathway genes on lung cancer risk[J]. Int J Cancer, 2020, 147(3): 747-756.
- [11] GROSJEAN I, ROMÉO B, DOMDOM M A, et al. Autophagopathies: from autophagy gene polymorphisms to precision medicine for human diseases[J]. Autophagy, 2022, 18(11): 2519-2536.
- [12] TESSEMA M, YINGLING C M, PICCHI M A, et al. Epigenetic repression of CCDC37 and MAP1B links chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(8): 1181-1188.
- [13] ZHANG L Y, SUN X W, DING Y J, et al. SERPINA1 methylation levels are associated with lung cancer development in male patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2117-2125.
- [14] SUN T S, LIU Z N, YANG Q. The role of ubiquitination and deubiquitination in cancer metabolism[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 146.
- [15] RAHMAN I, ADCOCK I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD[J]. Eur Respir J, 2006, 28(1): 219-242.
- [16] TAN Z F, XUE H B, SUN Y L, et al. The role of tumor inflammatory microenvironment in lung cancer[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 688625.
- [17] MA A P, WANG G D, DU Y, et al. The clinical relevance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 902955.
- [18] ALOE C, WANG H, VLAHOS R, et al. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer[J]. Transl

- Lung Cancer Res, 2021, 10(6):2806-2818.
- [19] MEI J D, XIAO Z L, GUO C L, et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in non-small cell lung cancer: a systemic review and Meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):34217-34228.
- [20] LIU T, ZHANG Z, SHEN W, et al. MicroRNA Let-7 induces M2 macrophage polarization in COPD emphysema through the IL-6/STAT3 pathway[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18:575-591.
- [21] SANMAMED M F, NIE X X, DESAI S S, et al. A burn-out CD8⁺ t-cell subset expands in the tumor microenvironment and curbs cancer immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7):1700-1715.
- [22] TING M, MIAO Y E, YU F X, et al. Correlation study on the expression of INSR, IRS-1, and PD-L1 in nonsmall cell lung cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:5233222.
- [23] EAPEN M S, HANSBRO P M, LARSSON-CALLER-FELT A K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: underlying pathophysiology and new therapeutic modalities[J]. *Drugs*, 2018, 78(16):1717-1740.
- [24] BEGUM S M F M, HEMALATHA S. Gelidiella acerosa compounds target NF- κ B cascade in lung adenocarcinoma [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(4):1566-1579.
- [25] GUAN R J, WANG J, CAI Z, et al. Hydrogen sulfide attenuates cigarette smoke-induced airway remodeling by upregulating SIRT1 signaling pathway[J]. *Redox Biol*, 2020, 28:101356.
- [26] SU X S, CHEN J J, LIN X P, et al. FERMT3 mediates cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition through Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):286.
- [27] PATEL S A, NILSSON M B, YANG Y, et al. IL-6 mediates suppression of T- and NK-cell function in EMT-associated TKI-resistant EGFR-mutant NSCLC [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(7):1292-1304.
- [28] CHRISTOPOULOU M E, PAPAKONSTANTINOUE, STOLZ D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3786.
- [29] 王鸿伦, 吕美玉, 强丽霞, 等. 基质金属蛋白酶与慢性阻塞性肺疾病的相关研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(4):638-642.
- [30] ZHANG H, ZHAO B, ZHAI Z G, et al. Expression and clinical significance of MMP-9 and P53 in lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3):1358-1365.
- [31] REDDY R M, LAGISETTY K, LIN J, et al. Comprehensive sampling of the lung microbiome in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *JTCVS Open*, 2024, 17:260-268.
- [32] LU J J, SHI Y, ZHANG F, et al. Mechanism of lncRNA-ICL involved in lung cancer development in COPD patients through modulating microRNA-19-3p/NKRF/NF- κ B axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):58.
- [33] MOURONTE-ROIBÁS C, LEIRO-FERNÁNDEZ V, RUANO-RAVIÑA A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer patients: prevalence, underdiagnosis, and clinical characterization[J]. *Respiration*, 2018, 95(6):414-421.
- [34] WEI S, CHEN F, LIU R W, et al. Outcomes of lobectomy on pulmonary function for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7):1784-1789.
- [35] 赵晶晶, 毕楠, 张涛, 等. 局限期小细胞肺癌大分割调强放疗相关不良反应分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7):627-633.
- [36] DONG W G, ZHU Y Q, DU Y, et al. Impact of severe-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer who received chemotherapy[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(4):345-352.
- [37] MA H X, ZHANG Q, ZHAO Y W, et al. Molecular and clinicopathological characteristics of lung cancer concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17:1601-1612.
- [38] ZHOU J B, CHAO Y, YAO D W, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on immune checkpoint inhibitor efficacy in advanced lung cancer and the potential prognostic factors[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(5):2148-2162.
- [39] SUZUKI Y, INUI N, KARAYAMA M, et al. Effect of PD-1 inhibitor on exhaled nitric oxide and pulmonary function in non-small cell lung cancer patients with and without COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14:1867-1877.
- [40] QIU W L, HSU W H, TSAO S M, et al. WSG, a glucose-rich polysaccharide from ganoderma lucidum, combined with cisplatin potentiates inhibition of lung cancer in vitro and in vivo[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(24):4353.
- [41] TAREKE A A, DEBEBE W, ALEM A, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Pulm Med*, 2022, 2022:9799858.
- [42] BÖLÜKBAS S, EBERLEIN M, ECKHOFF J, et al. Short-term effects of inhalative tiotropium/formoterol/budonside versus tiotropium/formoterol in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring surgery for lung cancer: a prospective randomized trial[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(6):995-1000.