

- pathways[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 428-442.
- [19] LIU X G, LIU S, FENG Q, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP[J]. *Blood*, 2016, 128(6): 852-861.
- [20] DI PAOLA A, PALUMBO G, MERLI P, et al. Effects of eltrombopag on in vitro macrophage polarization in pediatric immune thrombocytopenia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 97.
- [21] BUSSEL J, ARNOLD D M, GROSSBARD E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 921-930.
- [22] BOCCIA R, COOPER N, GHANIMA W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(6): 933-938.
- [23] RINGHEIM G E, WAMPOLE M, OBEROI K. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors and autoimmune diseases: Making sense of BTK inhibitor specificity profiles and recent clinical trial successes and failures[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 662223.
- [24] KUTER D J, EFRAIM M, MAYER J, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15): 1421-1431.
- [25] LAKHWANI S, LOPEZ-LAS HERAS A, RODRIGUEZ-GARCIA P, et al. Intramuscular anti-D treatment for immune thrombocytopenia: A single centre experience[J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(3): 353-357.
- [26] NORRIS P A A, KAUR G, KHAN R, et al. Anti-inflammatory activity of CD44 antibodies in murine immune thrombocytopenia is mediated by Fcγ receptor inhibition[J]. *Blood*, 2021, 137(15): 2114-2124.

收稿日期:2024-04-23

(本文编辑:方能)

慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的发生机制与共病管理研究进展

陈姝彤, 朱晓晓, 吴青, 戴琦

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.039

【中图分类号】 R563.734 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1392-05

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)多因长期吸烟、接触有害颗粒或气体所致,肺癌则是起源于呼吸上皮细胞的恶性肿瘤,两者常同时发生^[1]。大量研究证实了吸烟、高龄是COPD与肺癌发生的共同危险因素^[2],此外COPD与肺癌的发病机制还存在许多共同点,为两者共病提供了理论基础。大量研究论证了遗传易感性^[3]、慢性炎症^[4-5]、氧化应激反应^[6]及免疫异常可能成为肺癌的驱动因素之一。本文通过综述 COPD 合并肺癌的流行病学、危险因素、发生机制及治疗管理,旨在提高对两种疾病相关性的认识,现报道如下。

1 COPD 合并肺癌的流行病学现状

据统计,全球范围内大约有 3.9 亿 30 ~ 79 岁人罹患 COPD,约 80.5%分布在中低收入国家,2030 年 COPD 可能跃升为全球第 3 大致死原因^[7]。根据全球癌症观测站(Global Cancer Observatory, GCO)的资料,2020 年全球新确诊肺癌病例超过 220 万例,约 180 万例死亡,占全部癌症死亡病例 18%^[8]。

全球疾病负担研究揭示,1990—2015 年,尽管 COPD 的年龄标准化患病率下降了 14.7%,死亡率更是显著降低了 41.9%,但总患病率上升了 44.2%,死亡总数增加了 11.6%,这表明人口老龄化和总体人口增长抵消了部分改善效果。COPD 被明确标识为肺癌的重要且独立的风险因素,我国 40%~ 70% 肺癌患者同时伴有 COPD^[9]。流行病学证据显示,即便在控制吸烟因素后, COPD 仍能使个体肺癌风险加倍^[10]。一项观察性研究发现,肺癌患者中 COPD

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LTGY23H010001);
浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY280、2022KY1125)

作者单位: 315010 宁波,宁波市第二医院(陈姝彤、朱晓晓、戴琦);杭州医学院(陈姝彤、吴青)

通信作者: 戴琦, Email: yxdaiqi@163.com

的诊断率偏低,仅 13.3%的肺癌患者被诊断出合并 COPD^[11]。

2 COPD 合并肺癌的共享危险因素

吸烟行为与 COPD 和肺癌的发生密不可分,其释放的复杂混合气体(包括一氧化碳、尼古丁、氧化剂、细微颗粒物以及醛类化合物)被视为促进肺部疾病发展与恶化的关键诱因。香烟烟雾吸入后诱发的炎症细胞浸润不仅导致组织基质损伤、血供减少及上皮细胞凋亡,还促进了具有异常增殖和促血管生成能力的癌细胞活动,从而启动了一种异常的组织修复过程,这一系列事件构成了 COPD 与肺癌病理生理学关联的基础框架^[12]。尤为重要的是,吸烟被视作上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的一个重要触发因子,该过程在 COPD 气道纤维化和结构重塑中扮演着关键角色。作为起源于上皮细胞的肺癌,EMT 可能架起了 COPD 与肺癌之间的桥梁^[3]。具体而言,吸烟通过激活 TGF- β /Smad 途径^[13]、Wnt/ β -catenin 途径^[14]、PI3K-Akt 途径^[15]以及 NF- κ B 途径^[16]等关键信号传导通路,特异性地促进 EMT 进程。因此,针对这些通路的干预策略有望成为防治吸烟诱发 COPD 中 EMT、炎症及恶性转化的新治疗靶标,为慢性呼吸系统疾病的药物治疗开辟新径^[17]。此外,研究揭示年龄增长、电离辐射、特定职业暴露以及空气污染均为增加肺癌风险的因素^[18],提示规避上述危险因素是预防 COPD 与肺癌的有效策略,对于降低疾病负担、提升公众健康水平具有重要意义。

3 COPD 合并肺癌的发生机制进展

3.1 遗传基因调控 全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)在 COPD 合并肺癌发生方面揭示了多个共享的遗传位点,提示某些基因变异可能共同参与这两种疾病的易感性决定。特别是,位点 15q25 的遗传变异与肺癌风险增加相关,而 4q22 位点的变化则与 COPD 的易感性提升有关^[3]。尽管如此,多基因风险评估指出,特定基因型与 COPD 病情严重程度在不同人种群体(包括欧洲和非欧洲人群)中存在显著相关性^[19],突出了遗传背景对疾病表型影响的复杂性。Hopkins 等^[20]的研究则强调了一个所谓的“三重打击效应”,揭示 CHRNA5 AA

基因型不仅独立关联于吸烟习惯、COPD,还与肺癌风险增加相关,进一步佐证了遗传因素在疾病并发中的作用。

表观遗传学机制,尤其是 DNA 甲基化模式的改变,同样在 COPD 合并肺癌的病理过程中发挥着核心作用。全表观基因组学分析揭示, COPD 患者展现出显著的 DNA 高甲基化现象,这一现象在 COPD 合并肺癌的患者中尤为突出,提示表观遗传修饰可能加剧了疾病的进程^[21]。值得注意的是, DNA 甲基化异常,尤其是肿瘤抑制基因启动子区的过度甲基化,是非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)的常见特征,直接导致抑癌基因表达沉默^[21]。有研究进一步识别出特定的 CpG 位点甲基化模式,将其作为预测肺癌患者预后的独立生物标记物^[22]。此外,吸烟作为 COPD 和肺癌的主要风险因素,被证实能够诱导 DNA 甲基化模式的改变,通过影响 DNA 甲基转移酶活性,干扰细胞周期调控、促进气道重构和不良的伤口愈合过程,特别是在抑癌基因启动子区域的甲基化积累,可能直接促进了肺癌的发展风险^[23]。

3.2 慢性炎症反应 慢性炎症在呼吸系统疾病进展中所造成的呼吸道损害是显著且深远的,它能促成外周气道及肺实质的结构与功能病变^[24]。在 COPD 和肺癌的气道环境中,由多种细胞因子和酶介导的慢性炎症状态持续存在,伴随着巨噬细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及中性粒细胞的大量招募与激活^[3],构建了一种共有的炎症微环境,进一步强化了 COPD 与肺癌发病机制的内在联系。这种炎症状态的根本在于持续的炎症因子释放与组织损伤,对两种疾病的起始与发展起到了核心推动作用。

Chen 等^[25]研究对比分析 COPD、肺炎和肺癌患者的血清炎症细胞因子谱,发现肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)水平普遍增高,而干扰素 γ (IFN- γ)和 IL-6 可能作为肺部疾病向肿瘤进展的潜在生物标志物,特别是 IL-6 水平与 COPD 的病情严重程度正相关,随着慢性阻塞性肺病全球倡议组织(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)分级的提升而增加,于急性加重期间表现得尤为显著^[26]。IL-6 除了促进肺癌生长,还通过削弱宿主的抗肿瘤免疫反应起到关键作用。此外,肺癌细胞分泌的 IL-4 和 IL-10 等抗炎性细胞因子,

参与建立并维护了一种有利于肿瘤发展的炎症循环。

鉴于炎症在肿瘤微环境中的关键作用,其不仅影响肺癌的发生发展,也对临床预后有着重要影响。多项研究证实,血液中的炎症指标如中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR),对 NSCLC 等癌症的预后具有一定的预测效能^[27-28]。Liu 等^[29]人的回归分析进一步强调,全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、NLR 和 PLR 可作为晚期 NSCLC 患者独立的预后预测指标,这些发现为通过炎症调控机制来指导临床管理和预后评估提供了新的视角。

3.3 氧化应激损伤 氧化应激作为 COPD 发病的核心机制,源于活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)的过量产生与内源性抗氧化防御能力的削弱或失衡,涉及外源性和内源性双重因素的相互作用^[30]。外源性方面,香烟烟雾及空气污染物是重要的刺激源,香烟烟雾富含自由基和 ROS 复合体,其焦油成分和气态物质双管齐下,直接促进氧化应激并加剧肺组织损伤。内源性方面,则涉及炎症反应与线粒体功能障碍, COPD 患者在 IFN- γ 、TNF- α 及 IL-1 等炎症因子的刺激下,气道平滑肌细胞线粒体产生 ROS 显著增加^[31],进而加剧炎症状态。

在氧化应激过程中, COPD 相关的细胞因子和趋化因子不仅促进肺部的炎症级联反应,还通过激活 ROS 依赖的信号途径,如 NF- κ B 核转录因子、Ras/Rac 小 G 蛋白、p38 MAPK、JNK 激酶及蛋白酪氨酸磷酸酶等,催化炎症介质的合成与释放,加剧炎症反馈循环^[32]。新近研究表明 NF- κ B 通路调节解毒酶表达,由核因子相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2)抵御烟草吸入相关致癌物,然而 COPD 患者缺乏 Nrf2,可能导致其肺癌的易感性增高^[33]。此外,氧化应激还与皮质类固醇抵抗性、加速的细胞老化、自身免疫反应增强以及 DNA 直接损伤加剧等病理现象紧密相关,这些均是 COPD 病情恶化的重要环节。

3.4 免疫应答失调 现有研究深入揭示了辅助性 T 细胞(Th)亚群,特别是 Th17 和调节性 T 细胞(Tregs)之间的平衡失调,与 COPD 及 NSCLC 进展的密切关联^[34-35]。Th17 细胞通过分泌促炎细胞因子如 IL-17A、IL-17F 和 IL-22,积极参与并加剧了呼吸道

的炎症反应和组织损伤,尤其是肺泡结构的破坏,这一过程被认为是促进 COPD 病情恶化和增加 NSCLC 风险的关键环节。值得注意的是, Th17 细胞与 CD4⁺T 细胞的比例升高,以及 Th9/CD4 比例的增加,已被关联到 NSCLC 患者的预后不良,强调了 Th17 介导的免疫反应在肺癌进展中的负面作用。相比之下, Tregs 则通过释放 IL-10 和 TGF- β 等抗炎因子,发挥着抑制过度炎症反应和调控自身免疫的保护作用^[36]。Tregs 功能的减弱或数量的不足,可能导致对炎症失控的调节失败,从而在 COPD 的病理进程中扮演重要角色,特别是在疾病晚期阶段, GOLD 分期重度、危重度 COPD 患者的 IL-17A 和 IL-22 水平较轻、中度患者更高,从而进一步强调了炎症影响^[37]。这种免疫调节失衡的动态,凸显了恢复或调整 Th17/Treg 平衡可能成为疾病干预的关键目标。

此外,程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)调控轴,在肿瘤免疫逃逸机制中占据核心位置。PD-1/PD-L1 途径的异常激活可抑制 T 细胞功能,减少对肿瘤细胞的免疫监视。

4 COPD 合并肺癌的共病管理策略

4.1 筛查与预防 CT 作为一种非侵入性的成像技术,在早期识别 COPD 的特征性改变(如肺气肿、气体潴留及支气管壁增厚)以及肺癌筛查中展现出明显优势^[38]。尤其值得关注的是,低剂量计算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)作为肺癌筛查的主流工具,其在减少肺癌相关死亡率方面的成效已获得多项研究的肯定。

尽管大部分研究倾向于支持 LDCT 筛查带来的积极影响,但也有研究指出在某些研究群体中, LDCT 筛查对肺癌死亡率的降低并不显著^[39],提示需要谨慎解读筛查结果并综合考虑个体差异。此外,临床研究普遍认同,戒烟是预防和减缓慢性呼吸系统疾病进展的核心策略之一。近期研究更是强调,结合 LDCT 筛查与戒烟支持的综合干预模式,相较于单独实施影像学检查或单纯戒烟指导,能够更加有效地提升对高风险人群的保护效果^[40]。鉴于此,将戒烟辅导和心理支持系统性地融入肺癌筛查项目之中,成为优化 COPD 患者管理、实现早期干预的创

新路径^[41]。

4.2 治疗与随访 及时且针对性的 COPD 管理不仅能够减轻呼吸系统症状,还能为后续肺癌治疗创造更为有利条件。传统的支气管扩张剂,作为基石治疗,通过其平喘、舒张支气管的作用,对于缓解患者呼吸困难、咳嗽等症状,以及潜在地减缓 COPD 向肺癌进展的进程具有重要作用。长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta-agonist, LABA)与长效抗胆碱能拮抗剂(long-acting muscarine anticholinergic, LAMA)的使用,已被研究证明在 COPD 合并肺癌患者的围手术期可减少术后复发风险,体现了这类药物在综合治疗方案中的重要地位^[42]。

关于糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)在 COPD 合并肺癌治疗中的应用,尽管存在争议,但有系统评价显示 ICS 的使用与肺癌发生风险降低 31% 相关,提示其在特定患者群体中可能具有预防肺癌的积极作用^[43]。选择 ICS 治疗时,应充分评估患者个体情况,如嗜酸性粒细胞计数和过往病情加重史,以精准预测获益与风险,实现个体化治疗^[44]。

三联疗法(LABA/LAMA/ICS)及双重疗法(LABA/LAMA 或 LABA/ICS)的引入,为中重度 COPD 患者提供了更为全面的治疗选项。这些联合疗法不仅能有效控制症状,还能显著降低住院率和病情急性加重频率,尤其是在病情更为严重的患者中展现了更为显著的疗效^[45]。

5 小结

鉴于 COPD 患者罹患肺癌的风险显著增高,对这一特殊群体的管理需着眼于早期识别与干预,深刻理解两者共享的危险因素及复杂的病理生理机制。如何基于这些机制开发出既能有效控制 COPD 症状,又能阻断或逆转肺癌发展进程的规范化联合治疗策略,是未来研究的重点方向。此外,探索免疫检查点抑制剂、靶向治疗与传统治疗手段的整合,以及如何优化患者的生活质量,也是提升共病管理成效的关键所在。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] CHEN C S, YU H C, YIN C H, et al. A retrospective analysis: Investigating factors linked to high lung-RADS scores in a non

smoking, non-family history population[J]. *Diagnostics*, 2024, 14(8): 784.

[2] WOHNHAAS C T, GINDELE J A, KIECHLE T, et al. Cigarette smoke specifically affects small airway epithelial cell populations and triggers the expansion of inflammatory and squamous differentiation associated basal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7646.

[3] QIC, SUN S W, XIONG X Z. From COPD to lung cancer: Mechanisms linking, diagnosis, treatment, and prognosis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 2603-2621.

[4] MAROZZI M, PARNIGONI A, NEGRI A, et al. Inflammation, extracellular matrix remodeling, and proteostasis in tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8102.

[5] RITZMANN F, LUNDING L P, BALS R, et al. IL-17 cytokines and chronic lung diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2132.

[6] LIU X, WANG X F, CHANG J, et al. Landscape analysis and overview of the literature on oxidative stress and pulmonary diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1190817.

[7] PERRET J L, DHARMAGE S C. COPD-related incidence, mortality, and disability: An illustrative summary of the GBD study (1990-2019)[J]. *Respirology*, 2023, 28(1): 11-12.

[8] 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.

[9] MIAO J L, CAI J J, QIN X F, et al. Analysis of the clinicopathological characteristics and risk factors in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8398156.

[10] CORRIVEAU S, POND G R, TANG G H, et al. A population-based analysis of spirometry use and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 14.

[11] UNDRUNAS A, KASPRZYK P, RAJCA A, et al. Prevalence, symptom burden and under-diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Polish lung cancer screening population: A cohort observational study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(4): e055007.

[12] HOU W, HU S Y, LI C Y, et al. Cigarette smoke induced lung barrier dysfunction, EMT, and tissue remodeling: A possible link between COPD and lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2025636.

[13] KATSUNO Y, DERYNCK R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF- β family[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(6): 726-746.

[14] EAPEN M S, SOHAL S S. WNT/ β -catenin pathway: A novel therapeutic target for attenuating airway remodelling and EMT in COPD[J]. *EBioMedicine*, 2020, 62: 103095.

[15] DENG S, LEONG H C, DATTA A, et al. PI3K/AKT signaling tips the balance of cytoskeletal forces for cancer progression[J]. *Cancers*, 2022, 14(7): 1652.

[16] MA L B, JIANG M, ZHAO X L, et al. Cigarette and IL-17A synergistically induce bronchial epithelial-mesenchymal transition via activating IL-17R/NF- κ B signaling[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 26.

[17] SU X S, WU W J, ZHU Z X, et al. The effects of epithelial-mesenchymal transitions in COPD induced by cigarette smoke: An update[J].

- Respir Res, 2022, 23(1): 225.
- [18] LANCASTER H L, HEUVELMANS M A, OUDKERK M. Low-dose computed tomography lung cancer screening: Clinical evidence and implementation research[J]. J Intern Med, 2022, 292(1): 68-80.
 - [19] MOLL M, SAKORNSAKOLPAT P, SHRINE N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: Polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(7): 696-708.
 - [20] 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.
 - [21] KIM J Y, CHOI J K, JUNG H. Genome-wide methylation patterns predict clinical benefit of immunotherapy in lung cancer[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1): 119.
 - [22] LI M Y, DENG X F, ZHOU D, et al. A novel methylation-based model for prognostic prediction in lung adenocarcinoma[J]. Curr Genomics, 2024, 25(1): 26-40.
 - [23] FORDER A, ZHUANG R, SOUZA V G P, et al. Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2859.
 - [24] SZALONTAI K, GHMES N, FURQK J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer[J]. J Clin Med, 2021, 10(13): 2889.
 - [25] CHEN J, LI X C, HUANG C L, et al. Change of serum inflammatory cytokines levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia and lung cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820951807.
 - [26] ASLANI M R, GHAAZAEI Z, GHOBADI H. Correlation of serum fatty acid binding protein-4 and interleukin-6 with airflow limitation and quality of life in stable and acute exacerbation of COPD[J]. Turk J Med Sci, 2020, 50(2): 337-345.
 - [27] PLATINI H, FERDINAND E, KOHAR K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicina, 2022, 58(8): 1069.
 - [28] GUO W, CAI S H, ZHANG F, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(4): 761-768.
 - [29] LIU J J, LI S, ZHANG S, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8): e22964.
 - [30] BARNES P J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. Redox Biol, 2020, 33: 101544.
 - [31] DAILAH H G. Therapeutic potential of small molecules targeting oxidative stress in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A comprehensive review[J]. Molecules, 2022, 27(17): 5542.
 - [32] BARNES P J. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(5): 965.
 - [33] SHAKEEL I, ASHRAF A, AFZAL M, et al. The molecular blueprint for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A new paradigm for diagnosis and therapeutics[J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 2297559.
 - [34] ITO J T, CERVILHA D A B, LOURENO J D, et al. Th17/treg imbalance in COPD progression: A temporal analysis using a CS-induced model[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0209351.
 - [35] SALAZAR Y, ZHENG X, BRUNN D, et al. Microenvironmental Th9 and Th17 lymphocytes induce metastatic spreading in lung cancer[J]. J Clin Invest, 2020, 130(7): 3560-3575.
 - [36] LOURENÇO J D, TEODORO W R, BARBEIRO D F, et al. Th17/treg-related intracellular signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Comparison between local and systemic responses[J]. Cells, 2021, 10(7): 1569.
 - [37] LOURENÇO J D, ITO J T, MARTINS M A, et al. Th17/treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and experimental evidence[J]. Front Immunol, 2021, 12: 804919.
 - [38] FAZLEEN A, WILKINSON T. Early COPD: Current evidence for diagnosis and management[J]. Ther Adv Respir Dis, 2020, 14: 1753466620942128.
 - [39] FIELD J K, VULKAN D, DAVIES M P A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis[J]. Lancet Reg Health Eur, 2021, 10: 100179.
 - [40] CAO P P, JEON J, LEVY D T, et al. Potential impact of cessation interventions at the point of lung cancer screening on lung cancer and overall mortality in the United States[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(7): 1160-1169.
 - [41] MOLDOVANU D, DE KONING H J, VAN DER AALST C M. Lung cancer screening and smoking cessation efforts[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(2): 1099-1109.
 - [42] AZUMA Y, SANO A, SAKAI T, et al. Prognostic and functional impact of perioperative LAMA/LABA inhaled therapy in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 174.
 - [43] 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.
 - [44] ROQUE A, TABORDA-BARATA L, CRUZQ A, et al. COPD treatment-a conceptual review based on critical endpoints[J]. Pulmonology, 2023, 29(5): 410-420.
 - [45] LIPSON D A, BARNHART F, BREALEY N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD[J]. N Engl J Med, 2018, 378(18): 1671-1680.

收稿日期:2024-05-20
(本文编辑:方能)