

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.08.007
文章编号: 1005-8982 (2025) 08-0038-07

综述

慢性阻塞性肺疾病与肺癌：共病机制及综合管理策略*

余中杰, 高阳

(中南大学湘雅医院 胸外科, 湖南 长沙 410008)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 与肺癌作为全球高发病率和 high 病死率的呼吸系统疾病, 存在显著的共病关联。COPD 患者罹患肺癌的风险较普通人群显著升高, 而两者在致病因素、免疫微环境、表观遗传学及微生物组等方面存在复杂的交互作用。COPD 患者的慢性炎症与氧化应激通过重塑免疫微环境促进肺癌发生、发展, 同时影响肺癌筛查、诊断与预后。COPD 合并肺癌患者在接受免疫检查点抑制剂治疗时有更好的治疗效果, 这突显了免疫治疗在这一患者群体中的潜力。理解 COPD 与肺癌之间的复杂联系对于开发有效的诊断和治疗策略、改善患者预后至关重要。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺癌; 免疫; 诊断; 治疗

中图分类号: R734.2; R563

文献标识码: A

Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: mechanisms of comorbidity and comprehensive management strategies*

Yu Zhong-jie, Gao Yang

(Department of Thoracic Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer (LC), as prevalent respiratory disorders with high global morbidity and mortality rates, exhibit a significant comorbid association. Patients with COPD have a significantly higher risk of developing LC compared to the general population, and there are complex interactions between the two diseases in terms of etiological factors, immune microenvironment, epigenetics, and the microbiome. Chronic inflammation and oxidative stress in COPD patients promote the occurrence and progression of LC by remodeling the immune microenvironment, which concurrently affects LC screening, diagnosis, and prognosis. Patients with COPD and LC show enhanced therapeutic responses to immune checkpoint inhibitors, highlighting the significant potential of immunotherapy in this patient population. Elucidating the complex interplay between COPD and LC is critical for developing effective diagnostic approaches, optimizing therapeutic strategies, and ultimately improving clinical outcomes for affected individuals.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; immune; diagnosis; treatment

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和肺癌是肺部最常见的

2 种疾病, 对人类健康有巨大的威胁。全球约 3.8 亿人患有 COPD, 导致每年超过 300 万人死亡, 是第

收稿日期: 2025-02-25

* 基金项目: 湖南省自然科学基金 (No: 2022JJ30925)

[通信作者] 高阳, E-mail: dr.gao@csu.edu.cn; Tel: 13973171096

三大死因。肺癌是发病率、病死率最高的恶性肿瘤之一,每年新增病例超过200万例,死亡人数接近180万^[1]。COPD和肺癌存在多种潜在的共病机制,虽然其相互影响已被广泛认知,但现有研究仅聚焦于基础或临床研究,缺乏全局视角。本文对COPD与肺癌的相互影响和临床治疗进行综述,以期制订更有效的综合管理策略。

1 COPD与肺癌的共病机制

1.1 共享致病因素

1.1.1 环境因素 环境因素对COPD和肺癌的影响是一个复杂的问题。吸烟是COPD和肺癌的首要风险因素。香烟烟雾中含有多种有害化学物质,这些有害成分被认为是诱发肺部疾病的主要因素。香烟烟雾可直接损伤气道屏障,同时可使机体产生过量活性氧,导致氧化应激和慢性炎症状态^[2]。长期暴露于污染空气会增加COPD和肺癌的发生风险。空气污染中的细颗粒物和氮氧化物等与肺癌的发病显著相关^[3]。职业暴露也是重要风险因素。研究指出,暴露于职业性粉尘、烟雾和气体等有害物质会增加气流阻塞的风险,这与COPD的发生密切相关,长期接触这些有害物质可显著增加肺癌的风险^[4]。

1.1.2 遗传及表观遗传学影响 COPD和肺癌存在许多共同的遗传风险因子。 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症(α 1-antitrypsin deficiency, AATD)是COPD的重要致病因素,AATD导致肺组织中的蛋白酶失衡,加速气道和肺实质破坏,最终导致COPD的发生^[5]。AATD同样被认为是一种潜在的肺癌风险因素。TUBÍO-PÉREZ等^[6]研究发现,肺癌合并COPD患者AAT表型缺陷比例高于普通肺癌患者,AATD使肺癌风险增加70%~100%。多项全基因组关联研究确定了多个与COPD和肺癌相关的基因位点,如CHRNA3/5、HHIP、FAM13A等。这些基因变异不仅同时增加COPD和肺癌的患病风险,还可能影响疾病的严重程度和进展速度。研究发现,吸烟暴露是CHRNA5 AA基因型变异的独立危险因素,说明环境也可能诱导遗传学改变^[7]。

表观遗传学改变被认为是连接环境暴露和基因表达的重要桥梁。DNA甲基化是一项重要的表观遗传学改变。COPD与肺癌之间常见的甲基化联

系是CDKN2A,其编码肿瘤抑制因子及促炎因子,如白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)的过度表达^[2]。一项研究对合并与未合并COPD患者的肺癌及无癌肺组织进行全表观基因组关联研究,发现COPD患者CCDC37和MAP1B的甲基化发生率高于非COPD患者(76% VS 43%)和(68% VS 37%),且在合并COPD患者的肿瘤组织中表达最高^[8]。组蛋白乙酰化在COPD和肺癌的发病中也发挥重要作用。COPD患者的组蛋白去乙酰化酶-2(histone deacetylase-2, HDAC-2)活性和表达下降,而其在肺癌中的变化相反。HDAC抑制剂已被用于抗肺癌治疗研究^[9]。已有多种类型microRNA(miRNA)被揭示与COPD、肺癌的发生、发展有关。miR-199a-5p在COPD和肺癌患者中下调,通过参与炎症反应和调控抑癌基因影响肿瘤进展^[10]。miR-21在肺癌患者中上调,转录后沉默肿瘤抑制因子PTEN的表达,促进非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)的生长和侵袭。KIM等^[11]对COPD小鼠肺组织进行了miRNA微阵列分析,发现miR-21在气道上皮和肺巨噬细胞中高表达,与气道重塑和纤维化密切相关,在COPD患者中表现为肺功能降低。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)也参与了COPD和肺癌的病理过程^[12]。在COPD的背景下,失调的lncRNA如NEAT1、TUG1、MALAT1、GAS5等,参与疾病的发病和进展,同时与肺癌也存在联系^[12]。

1.2 COPD影响免疫微环境提高肺癌发生率

1.2.1 气道上皮 在COPD患者中,除直接的细胞毒性作用外,慢性炎症引起的氧化应激还可以通过多种途径间接影响气道上皮细胞的功能。氧化应激可以激活p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,导致细胞骨架重组和黏附连接破坏,进而影响上皮屏障功能^[13]。氧化应激还可以通过上调toll样受体-4(toll-like receptors-4, TLR-4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,增强气道上皮细胞对内毒素的敏感性,进一步加剧局部炎症反应^[14]。慢性炎症的持续激活削弱了气道上皮细胞的屏障功能,为肿瘤细胞的生存和增殖提供了适宜的微环境,进而促进了肺癌的发生、发展^[15]。

1.2.2 巨噬细胞 在COPD患者中,尽管肺泡巨

噬细胞的数量有所增加,但其吞噬能力和清除死亡细胞的能力却显著下降,导致组织损伤和纤维化,进一步促进疾病进展^[16]。COPD 患者的巨噬细胞表现出代谢重编程,从糖酵解转向脂肪酸氧化,这可能解释了其功能的改变。这种代谢变化不仅影响了巨噬细胞的功能,还可能促进了肿瘤细胞的生长和转移^[2]。M1 型巨噬细胞诱导的细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等在 COPD 患者中上调,巨噬细胞极化失衡,可能加剧了慢性炎症,形成有利于肿瘤发展的微环境^[17]。

1.2.3 中性粒细胞 COPD 患者的中性粒细胞异常激活,中性粒细胞弹性蛋白酶过度表达增加了肺组织的通透性,同时通过激活炎性介质间接参与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的形成。COPD 患者释放中性粒细胞胞外陷阱能力增强,进一步加剧炎症反应和组织损伤,这种异常的中性粒细胞活动不仅加重了 COPD 的症状,而且可能通过 DNA 损伤和调节蛋白功能促进肿瘤进展^[18]。

1.2.4 树突状细胞(dendritic cell, DC) 在 COPD 条件下,DC 的功能受到抑制,表现为迁移能力和成熟度降低,阻碍了有效的抗原呈递过程,削弱了免疫监视能力^[19]。研究发现,COPD 患者的支气管肺泡灌洗液中,髓系 DC 趋化因子受体 CCR5 表达量显著下降,这可能会影响其与微生物抗原的相互作用,进而削弱免疫反应^[20]。COPD 患者 DC 的 HDAC 表达降低,影响 DC 的成熟和功能。这些表观遗传学变化不仅影响 DC 的功能,还可能影响其在肺部微环境中的分布和作用^[21]。DC 功能的低下使肺癌肿瘤细胞的逃逸变得更加简单。

1.2.5 自然杀伤(natural killer, NK)细胞 一项研究从 18 例 COPD 患者和 45 例健康志愿者外周血中提取 NK 细胞,进行流式细胞分析。结果表明,COPD 患者外周血总 NK 细胞明显低于正常人,NK 细胞表面抑制性受体 CD96 表达显著上调,活化性受体表达普遍较低^[22]。COPD 患者 NK 细胞功能减退降低了机体对早期肿瘤细胞的清除能力,促进了肺癌的发展^[2]。

1.2.6 T 细胞 COPD 患者体内 CD8⁺T 细胞的数量和比例相对较高,然而这些 CD8⁺T 细胞的功能却受到显著抑制。MCKENDRY 等^[23]在 COPD 患者体外标本中证实 CD8⁺T 细胞的程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 表达增加,PD-1 与程

序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 相互作用诱导细胞周期阻滞,导致 T 细胞衰竭。T 细胞衰竭被认为是肿瘤免疫逃逸的主要原因之一。COPD 患者中 CD8⁺T 细胞与纤维细胞的局部相互作用可能会破坏保护性免疫和慢性炎症之间的平衡,从而导致慢性炎症持续存在^[24]。CD4⁺T 细胞则主要表现出亚型失衡,这种失衡导致炎性介质过度产生,加剧气道炎症^[25]。COPD 影响的肺组织显示辅助性 T 细胞 1 (type 1 helper T cell, Th1) 分化增加,这在匹配的肿瘤样本中重现。COPD 环境下,Th17 细胞增加,而其被证明与 Kras 驱动的肺癌息息相关^[26]。

1.2.7 B 细胞 在 COPD 患者中,B 细胞可以通过分泌细胞因子和趋化因子来塑造 TME,影响肿瘤进展。B 细胞产生的 IL-6 等细胞因子可以促进肿瘤细胞的增殖和转移^[27]。B 细胞分泌的部分因子可以调节肿瘤相关巨噬细胞的极化状态,使其向促肿瘤的 M2 型转变,从而促进肿瘤的生长和免疫逃逸^[28]。B 细胞还可以通过形成三级淋巴结构,招募其他免疫细胞进入肿瘤部位,进而影响肿瘤的免疫应答,成为肿瘤逃避免疫监视的场所^[29]。在 COPD 患者中,B 细胞的代谢重编程表现为糖酵解和氧化磷酸化改变,影响了 B 细胞的增殖、分化和抗体分泌能力,还可能导致 B 细胞内的线粒体功能障碍,进一步削弱其清除病原体的能力^[30]。

1.3 COPD 影响肺部微生物提高肺癌发生率

COPD 患者肺部菌群中变形菌门的丰度增加,包括链球菌属、韦荣球菌、嗜血杆菌等相对丰度增加。肺癌和微生物间的联系也被广泛认可。COPD 患者的肺部链球菌属丰度增加,被证明可能与肺癌的发生有关^[31]。日本一项研究对肿瘤组织和非肿瘤肺组织的食酸菌进行检测,发现其在肺癌组织中的阳性率更高 (44% VS 26%),同时发现食酸菌在合并 COPD 的非鳞状细胞癌患者中丰度显著升高^[32]。微生物群落能够影响宿主免疫系统和 TME 内的免疫细胞分布,从而间接地对肿瘤的发生、发展产生影响。

1.4 COPD 影响细胞外基质提高肺癌发生率

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重构在 COPD 的病理生理过程中扮演着关键角色,影响气道重塑。ECM 不仅为细胞提供结构支持和黏附性,还参与细胞信号转导,对细胞行为产生重要影响。

ECM 重构可以促进血管生成,提供营养物质支持肿瘤生长,还可以通过改变局部微环境,增强肿瘤细胞的生存和迁移能力^[15]。在 COPD 和肺癌中,ECM 重构是一个动态过程,涉及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等分子的调节。在 COPD 中, MMP-9 活性增加,导致 ECM 过度降解,进而引发气道壁破坏和肺泡破裂,加剧气流受限和呼吸困难^[33]。MMPs 的异常激活促进肺癌肿瘤细胞的侵袭和转移,ECM 重构为肿瘤细胞提供了有利的生长和转移环境^[34]。

2 COPD 对肺癌诊断、治疗和预后的影响

2.1 COPD 对肺癌诊断的影响

COPD 患者是肺癌的高风险群体,针对此类患者的早期筛查策略显得尤为重要。对于 COPD 患者,低剂量螺旋 CT (low-dose spiral CT, LDCT) 能够有效发现早期肺癌,显著提高治愈率。国际指南建议,年龄 ≥ 55 岁且有吸烟史的 COPD 患者每年进行 1 次 LDCT 筛查^[35]。然而, COPD 患者中常见的肺气肿和纤维化病变可能增加假阳性结果的风险,导致不必要的侵入性检查。因此,在解读 CT 图像时需要特别注意这些共存的病理特征。血液或痰液中的生物标志物检测也为无创性筛查提供了新途径。常见的肺肿瘤标志物包括细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1) 等^[36]。同时一项生物信息分析研究采用词嵌入法测定 26 种生物标志物与 COPD 的相似度,发现 CYFRA21-1 可以作为 COPD 患者肺气肿的生物标志物,但需要注意假阳性结果^[37]。COPD 作为肺癌高危人群的筛查策略,应综合考虑有效性和个性化需求。

2.2 COPD 对肺癌治疗的影响

2.2.1 手术治疗 COPD 对肺癌手术的影响主要体现在降低手术机会或使手术延期,以及增加术后并发症等方面。一项回顾性研究表明,合并 COPD 的肺癌患者相比未合并 COPD 患者,发生肺部并发症 (65% VS 35%) 和总并发症 (60% VS 40%) 的频率更高,住院时间更长 (10 d VS 9 d) ^[38]。合并 COPD 的肺癌患者需要严格进行肺功能管理,术前应完善运动心肺试验,综合考虑各肺功能指标,基于第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)、最大氧耗量选择适当的切除

范围,以降低肺部并发症发生率^[39]。围手术期给予适当的药物治疗,例如使用支气管扩张剂和吸入糖皮质激素,有助于改善术后恢复情况,降低并发症发生率。有研究证明,围手术期使用支气管扩张剂可缓解术后 FEV₁ 下降,相比于未治疗组,术后 1、4、12 个月 FEV₁ 下降值分别为 -161.1、-179.2 和 -128.8 mL^[40]。术后康复训练已被广泛重视,然而术前康复同样重要。对于肺癌合并 COPD 患者,应首先进行 COPD 治疗和肺康复,从而降低术后肺部并发症发生率。对于不适合手术的合并严重 COPD 的早期肺癌患者,尤其是多合并症老年患者,介入消融治疗提供了相对安全且有效的替代方案^[41]。

2.2.2 COPD 对肺癌免疫治疗的影响 近年来,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在 NSCLC 治疗中取得了显著进展。与通常情况下 COPD 合并肺癌患者预后更差的印象相反,多个研究证明合并 COPD 的肺癌患者在接受 ICI 治疗时,可能会获得更好的疗效和更长的无进展生存期。其中 LIN 等^[42]研究证明,合并 COPD 的肺癌患者接受 ICI 治疗的无进展生存期几乎达到非 COPD 组的 2 倍 (316 d VS 186 d)。这可能得益于 COPD 患者的慢性炎症环境改变了局部免疫微环境, T 细胞抑制受体 PD-1 表达增加,而 PD-1/PD-L1 是 ICI 常见的的作用位点,并且对 ICI 的疗效有重要影响。还有研究发现 COPD 患者肺组织和配对肿瘤样本中 Th1 分化均增强,推断 COPD 还可能通过作用于 Th1/Th2 比值影响肿瘤对 ICI 的敏感性^[42]。免疫治疗有着较好的安全性,但仍可能发生免疫相关性肺炎等免疫相关不良反应。一项回顾性研究表明,合并 COPD 与未合并 COPD 患者的免疫性肺炎发生率相当 (18.0% VS 13.1%),合并 COPD 并未增加免疫治疗不良反应发生的风险^[43]。

2.3 肺癌合并 COPD 新兴治疗方式的发展前景

COPD 患者肺部存在异常的 ECM 重构和机械拉伸等,这不仅促进了疾病进程,还阻碍了抗癌药物的有效递送。可使用特定的小分子化合物或生物材料修复受损的 ECM 结构,减轻组织纤维化,改善生物物理微环境,为药物渗透创造有利条件^[44]。炎性介质抑制剂可作为肺癌合并 COPD 患者的潜在治疗靶点。MAPK 信号通路抑制剂被广泛用于 NSCLC 的治疗,同时 MAPK 通路被认为在 COPD

患者慢性肺部炎症的发展、维持和放大中起着重要作用^[45]。研究认为 p38 MAPK 抑制剂是潜在的新型肺癌合并 COPD 治疗药物^[13]。天然产物和中草药也显示出一定治疗潜力。白藜芦醇是一种天然存在的植物多酚，已被证明可以预防小鼠肺部炎症和肺气肿，其通过上调炎症负性调节因子髓样细胞分化蛋白 88（myeloid differentiation factor 88, MYD88）抑制肺部炎症^[46]。同时白藜芦醇已被证明具有抑制肺癌细胞增殖、诱导细胞周期阻滞和促进细胞凋亡的作用^[47]。

2.4 预后评估

COPD 状态对肺癌治疗效果有重要影响。COPD 患者的肺功能指标，如 FEV₁ 可以作为肺癌预后的独立预测因子。FEV₁ 较低的患者在接受手术切除或其他侵入性治疗后，术后并发症发生率较高，死亡风险增加^[48]。因此，在制订肺癌合并 COPD 患者治疗方案时应充分考虑患者的肺功能状况。近年来，肺癌局部晚期患者术前接受新辅助免疫治疗的多项临床试验取得卓越成效，合并 COPD 可能作为新辅助免疫治疗良好预后的指示标志，这类患者可能有更大的机会完成 R0 切除，获得更长的生存期^[49]。

3 结论与展望

COPD 与肺癌存在复杂的关系与共病机制，与吸烟和长期暴露于被污染的空气、遗传、表观遗传学改变、免疫微环境被破坏、肺部微生物异变、ECM 重构等因素相关。尽管已有诸多关于 COPD 与肺癌关联性的研究成果，但目前仍有待进一步深入探索。肺癌筛查诊断工作中应该充分考虑 COPD 对检查指标的影响，开展更具特异性的筛查工作，避免假阴性和假阳性。对于筛查出的早期肺癌合并 COPD 患者，需要制订更有针对性的控制策略和优化围手术期管理。对于合并有 COPD 的局部晚期肺癌患者，术前应充分讨论手术是否是最佳治疗方式。

综上所述，本文对 COPD 与肺癌之间的复杂相互作用进行了多角度的分析阐述，未来的研究将继续聚焦于揭示两者的共病机制，探索有效的预防、诊断和治疗策略，为提高患者的生存率和生活质量作出贡献。

参考文献：

- [1] SHARMA R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050[J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(4): 665-675.
- [2] QI C, 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.
- [3] LIANG H Y, ZHOU X, ZHU Y Q, et al. Association of outdoor air pollution, lifestyle, genetic factors with the risk of lung cancer: a prospective cohort study[J]. *Environ Res*, 2023, 218: 114996.
- [4] SADHRA S S, MOHAMMED N, KURMI O P, et al. Occupational exposure to inhaled pollutants and risk of airflow obstruction: a large UK population-based UK biobank cohort[J]. *Thorax*, 2020, 75(6): 468-475.
- [5] STRNAD P, MCELVANEY N G, LOMAS D A. Alpha₁-antitrypsin deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15): 1443-1455.
- [6] TUBÍO-PÉREZ R A, TORRES-DURÁN M, FERNÁNDEZ-VILLAR A, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and risk of lung cancer: a systematic review[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100914.
- [7] CZARNECKA-CHREBELSKA K H, MUKHERJEE D, MARYANCHIK S V, et al. Biological and genetic mechanisms of COPD, its diagnosis, treatment, and relationship with lung cancer[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 448.
- [8] 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.
- [9] SHANMUGAM G, RAKSHIT S, SARKAR K. HDAC inhibitors: Targets for tumor therapy, immune modulation and lung diseases[J]. *Transl Oncol*, 2022, 16: 101312.
- [10] MIRRA D, ESPOSITO R, SPAZIANO G, et al. Lung microRNAs expression in lung cancer and COPD: a preliminary study[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 736.
- [11] KIM R Y, SUNKARA K P, BRACKE K R, et al. A microRNA-21-mediated SATB1/S100A9/NF- κ B axis promotes chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(621): eaav7223.
- [12] SWEEF O, MAHFOUZ R, TAŞCIOĞLU T, et al. Decoding LncRNA in COPD: unveiling prognostic and diagnostic power and their driving role in lung cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9001.
- [13] AHMADI A, AHRARI S, SALIMIAN J, et al. p38 MAPK signaling in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and inhibitor therapeutics[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 314.
- [14] VELASCO W V, KHOSRAVI N, CASTRO-PANDO S, et al. Toll-like receptors 2, 4, and 9 modulate promoting effect of COPD-like airway inflammation on K-ras-driven lung cancer through activation of the MyD88/NF- κ B pathway in the airway

- epithelium[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1118721.
- [15] 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.
- [16] BABLER K, FUJII W, KAPellos T S, et al. Alveolar macrophages in early stage COPD show functional deviations with properties of impaired immune activation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 917232.
- [17] LEE J W, CHUN W, LEE H J, et al. The role of macrophages in the development of acute and chronic inflammatory lung diseases[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 897.
- [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] BU T G L Q, WANG L F, YIN Y Q. How do innate immune cells contribute to airway remodeling in COPD progression?[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 107-116.
- [20] STOLL P, HEINZ A S, BRATKE K, et al. Impact of smoking on dendritic cell phenotypes in the airway lumen of patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 48.
- [21] WIEDEMANN G M. Localization matters: epigenetic regulation of natural killer cells in different tissue microenvironments[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 913054.
- [22] ZHAO X M, FENG X W, LIU P C, et al. Abnormal expression of CD96 on natural killer cell in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(8): 546-554.
- [23] MCKENDRY R T, SPALLUTO C M, BURKE H, et al. Dysregulation of antiviral function of CD8⁺ T cells in the chronic obstructive pulmonary disease lung. role of the PD-1-PD-L1 axis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(6): 642-651.
- [24] EYRAUD E, MAURAT E, SAC-EPÉE J M, et al. Short-range interactions between fibrocytes and CD8⁺ T cells in COPD bronchial inflammatory response[J]. *Elife*, 2023, 12: RP85875.
- [25] QIN K R, XU B X, PANG M, et al. The functions of CD4 T-helper lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 173-178.
- [26] RITZMANN F, LUNDING L P, BALS R, et al. IL-17 cytokines and chronic lung diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2132.
- [27] GUO J H, THUONG L H H, JIANG Y J, et al. Cigarette smoke promotes IL-6-dependent lung cancer migration and osteolytic bone metastasis[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(9): 3257-3268.
- [28] WANG J, LI D Y, CANG H X, et al. Crosstalk between cancer and immune cells: role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4709-4721.
- [29] TANG J, RAMIS-CABRER D, CURULL V, et al. B cells and tertiary lymphoid structures influence survival in lung cancer patients with resectable tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2644.
- [30] BYSTROM J, TAHER T E, HENSON S M, et al. Metabolic requirements of Th17 cells and of B cells: regulation and defects in health and in inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 990794.
- [31] KASHYAP P, DUTT N, AHIRWAR D K, et al. Lung microbiome in lung cancer: a new horizon in cancer study[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2024, 17(9): 401-414.
- [32] SHIMIZU M, MIYANAGA A, SEIKE M, et al. The respiratory microbiome associated with chronic obstructive pulmonary disease comorbidity in non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(13): 1940-1947.
- [33] BALTAZAR-GARCÍA E A, VARGAS-GUERRERO B, LIMA A, et al. Deflamin attenuated lung tissue damage in an ozone-induced COPD murine model by regulating MMP-9 catalytic activity[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5063.
- [34] KOWALCZYK A, NISIEWICZ M K, BAMBUROWICZ-KLIMKOWSKA M, et al. Effective voltammetric tool for simultaneous detection of MMP-1, MMP-2, and MMP-9; important non-small cell lung cancer biomarkers[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 229: 115212.
- [35] ZHOU C Z, QIN Y Y, ZHAO W, et al. International expert consensus on diagnosis and treatment of lung cancer complicated by chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(8): 1661-1701.
- [36] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74.
- [37] HEO J, MOON D H, HONG Y, et al. Word embedding reveals cyfra 21-1 as a biomarker for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(35): e224.
- [38] JEGANATHAN V, KNIGHT S, BRICKNELL M, et al. Impact of smoking status and chronic obstructive pulmonary disease on pulmonary complications post lung cancer surgery[J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0266052.
- [39] NOGUCHI M, TAKEMOTO T, SHIRAIISHI M, et al. Predictive value of preoperative peak oxygen uptake for postoperative pulmonary complications in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease: a single-center retrospective cohort study[J]. *Oncology*, 2025: 1-8.
- [40] SHIN S H, SHIN S, IM Y, et al. Effect of perioperative bronchodilator therapy on postoperative pulmonary function among lung cancer patients with COPD[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8359.
- [41] CHANG J Y, MEHRAN R J, FENG L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1448-1457.
- [42] LIN M, HUANG Z Y, CHEN Y F, et al. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1038715.

- [43] TAKAYAMA Y, NAKAMURA T, FUKUSHIRO Y, et al. Coexistence of emphysema with non-small-cell lung cancer predicts the therapeutic efficacy of immune checkpoint inhibitors[J]. *In Vivo*, 2021, 35(1): 467-474.
- [44] LIU H, FAN P B, JIN F L, et al. Targeting biophysical microenvironment for improved treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(11): 926-938.
- [45] CHEN J P, WANG Y W, MENG W Y, et al. Stearoyl-CoA desaturases1 accelerates non-small cell lung cancer metastasis by promoting aromatase expression to improve estrogen synthesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6826.
- [46] MA B N, LI X J. Resveratrol extracted from Chinese herbal medicines: a novel therapeutic strategy for lung diseases[J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(4): 349-358.
- [47] XIN R, SHEN B, HUANG Z Y, et al. Research progress in elucidating the mechanisms underlying resveratrol action on lung cancer[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2023, 24(3): 427-437.
- [48] DUN Y S, WU S P, CUI N, et al. Prognostic role of minute ventilation/carbon dioxide production slope for perioperative morbidity and long-term survival in resectable patients with nonsmall-cell lung cancer: a prospective study using propensity score overlap weighting[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(9): 2650-2659.
- [49] 李鹏飞, 韩天赐. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗在临床中的应用进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2): 1-5.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 余中杰, 高阳. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌: 共病机制及综合管理策略[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(8): 38-44.

Cite this article as: YU Z J, GAO Y. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: mechanisms of comorbidity and comprehensive management strategies[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(8): 38-44.