

慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的危险因素研究现状*

李信麟¹ 宋祝^{2*}

¹北京大学医学部,北京 100191

²北京大学第三医院呼吸与危重症医学科,北京 100191

摘要 肺癌是慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者最常见的合并症之一,合并肺癌的 COPD 患者往往预后更差,故在预防及治疗 COPD 时应对肺癌发病的危险因素进行控制。既往研究中发现,COPD 患者合并肺癌的危险因素可能包括:吸烟、过低或过高的 BMI、空气污染、炎症反应与易感基因。应用吸入性糖皮质激素治疗 COPD 可能降低合并肺癌的发病率。本文旨在回顾 COPD 患者并发肺癌的危险因素研究进展,并为后续研究提供新思路。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 肺癌; 危险因素; 研究现状

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230502

Current status of research on risk factors of chronic obstructive pulmonary disease complicated with lung cancer

LI Xin-lin¹, SONG Zhu^{2*}. ¹Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: SONG Zhu, E-mail: helloshallin@yeah.net

Abstract One of the most common comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) is lung cancer, and COPD patients with lung cancer often have a worse prognosis. Therefore, the risk factors of lung cancer should be controlled in the prevention and treatment of COPD. Various risk factors for lung cancer in COPD patients have been discovered in previous studies, including smoking, low or high body mass index, air pollution, inflammation, and susceptibility genes. The use of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD may reduce the incidence of lung cancer. This article reviews the research progress of the risk factors of COPD complicated with lung cancer, which may provide new ideas for subsequent research.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Lung cancer; Risk factors; Research status

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的以持续气流受限为特征的疾病^[1]。中国成人 COPD 患病率为 8.6%,约 9 990 万人^[2],其中 40 岁以上人群的患病率为 13.7%,在 2017 年已经成为中国居民寿命年损失的第四大疾病原因^[3]。COPD 与肺癌有着共同的危险因素与发病机制。许多研究统计了 COPD 患者与健康对照组的肺癌发病率,结果显示,前者肺癌的发病率是对照组的 2 倍甚至更高^[4~8]。COPD 患者肺气肿的严重程度也与肺癌患病率相关。Li 等^[9]报道,随着肺气肿的严重程度升高,肺癌的发病风险也逐渐上升,最多可到达无肺气肿人群的 3.33 倍。

COPD 合并肺癌患者有着更高的死亡率、更低的寿命期望。Divo 等^[10]报道,肺癌作为 COPD 的常见共患病之一,对患者死亡率的影响非常显著。Gestel 等^[11]报道,COPD 患者因肺癌死亡的风险与

COPD 的严重程度呈正相关。Sekine 等^[12]回顾了 1461 例肺癌肺切除术患者的临床资料,结果显示,COPD 分级越高,术后肺部并发症发生率越高,癌症相关死亡率越高,长期生存率越低。

针对 COPD 患者肺癌发病的危险因素进行研究有重要意义。在诊断 COPD 后及时控制危险因素,可以降低肺癌的发病率,有助于提高患者的生存率和生活质量。本文讨论 COPD 患者发生肺癌的危险因素研究现状,为早期诊断和临床治疗提供思路。

吸烟

吸烟者患 COPD 和肺癌的风险都大幅上升。COPD 患者是否吸烟、吸烟数量均与肺癌发病率相关。Park 等^[6]报道,吸烟的 COPD 患者患肺癌的风险是非吸烟患者的 2.32 倍。Purdue 等^[13]报道,吸烟的 COPD 患者患肺癌的风险比不吸烟者高 13 倍,

* 基金项目:北京大学第三医院院队列项目(No:BYSYDL2021013)

* 通信作者:宋祝,E-mail:helloshallin@yeah.net,北京市海淀区花园北路 49 号

而吸烟数量 >50 包年者的风险为 21 倍。

关于吸烟引起 COPD 患者肺癌发病的机制,目前的研究方向比较广泛。有研究认为,吸烟的 COPD 患者染色体 4q31、4q22 等癌症保护性位点会发生变异,导致其对肺癌的保护作用消失,进而导致肺癌患病率上升^[14, 15]。香烟烟雾可损伤 COPD 患者气道上皮,引发组织的修复过程,继而导致鳞状上皮化生,这种作用也与 COPD 患者固有的气流阻塞有关^[16, 17]。鳞状细胞化生损害气道黏膜,继而增加 COPD 患者发生鳞状细胞癌的风险^[18]。

吸烟还会引起慢性炎症的发生,这加重了 COPD 患者自身的炎症,继而引发癌症。此外,Young 等^[19]认为,肺癌的遗传易感性由编码蛋白质的基因中的几个遗传变异的可变组合造成,COPD 患者吸烟可能会激活这些蛋白质,导致肺癌的发生。

戒烟可以大幅降低 COPD 患者肺癌的发病率,且戒烟越早,发病率降低幅度越大^[20]。Thomsen 等^[21]发现,戒烟的 COPD 患者因肺癌入院的风险显著低于未戒烟者。此外,虽然吸入电子烟不会产生燃烧和焦油,但改用电子烟并不能降低吸烟对 COPD 患者的影响^[22],提示这种风险与尼古丁相关。

体重指数异常

体重指数(body mass index, BMI)异常,即超重、肥胖(BMI 过高)或消瘦(BMI 过低)。目前关于肥胖对 COPD 患者发生肺癌的影响有两种主要观点。一种观点认为,COPD 患者发生肺癌与肥胖之间没有直接联系,是吸烟等不良的生活习惯造成了肥胖,同时它们也导致患 COPD 和肺癌的风险增加^[23]。另一种观点认为,肥胖本身会造成 COPD 患者的患癌风险上升,在调整了吸烟等其他因素的影响后仍然如此^[24]。也有研究发现,较低的 BMI 也会使肺癌的风险上升,但存在样本量小、对机制阐释不明等问题^[25~27]。BMI 对 COPD 患者患肺癌的影响,目前还没有足够的系统性分析,也没有动物实验的相关证据。因此,还需要更深层面的研究。

环境污染

环境污染包括 PM2.5、PM10 等环境细颗粒物,以及臭氧、一氧化氮、二氧化硫等有害气体。PM2.5 可能通过激活多种信号通路,包括 AMPK 催化亚基 $\alpha 1$ 、STAT-1 等,从而引发 COPD 和肺癌^[28]。NF- κ B 和 IL-8 等其他信号通路也可参与 PM2.5 诱

导的肺损伤,继而引发肺癌。

环境空气污染对 COPD 患者的影响可能与吸烟的机制类似,都是通过慢性炎症促使癌症的发生,且两者可能对 COPD 的发生和进展有协同影响。Zhao 等^[29]进行了一项关于 PM2.5 与吸烟的动物实验研究,结果显示,长时间暴露于 PM2.5 可明显加重吸烟诱导的 COPD 变化,继而增加癌症的风险。此外,Rui 等^[30]通过动物实验发现,PD-L1 可能在 PM2.5 促使 COPD 进展为肺癌的过程中起到重要作用。关于空气污染对 COPD 患者肺癌发病的影响,暂未有更多系统性研究或动物实验,其机制仍未阐明,需要后续研究补足此空缺。

炎症与吸入性糖皮质激素

有许多证据表明,COPD 引起的肺部慢性炎症会诱发癌症。下面从几个主要的研究方向展开叙述。

上皮-间充质转化 COPD 造成的炎症反应会反复引起气道和肺部组织的损伤修复。其中一个重要的修复过程就是上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Mahmood 等^[31]研究了 COPD 患者非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织中的 EMT 生物标志物(S100A4、vimentin 和 N-cadherin)、上皮活化标志物(EGFR)和血管性标志物(IV 型胶原),并与未患肺癌的 COPD 患者气道中的表达进行了比较。结果显示,这几种标志物都在肺癌的发病中有显著变化,提示 EMT 过程的活跃可导致肺癌的发生。

吸烟也会导致 EMT 过程的活跃,促使 COPD 发展形成肺癌。Su 等^[32]的研究通过暴露于香烟烟雾建立了 EMT 动物模型和细胞模型,发现 COPD 吸烟者体内整合素结合信号分子 3(Fermitin family homolog 3, FERMT3)的表达低于非吸烟的 COPD 患者。FERMT3 可起到抑制肿瘤的作用,其下调会导致肿瘤的发病率增加。该研究还发现,与非 COPD 对照组、其他 COPD 级别的患者相比,COPD 级别达到 GOLD 4 的患者肺组织中 FERMT3 表达明显下调,这也表明 FERMT3 与 COPD 的严重程度相关,可能是 COPD 和肺癌的潜在靶点。

此外,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的过表达也会诱导 EMT,继而引起癌症的发生。在 COPD 患者(尤其是肺气肿患者)中,常常能观察到 MMP 的表达增高^[33]。然而,由于缺乏 MMP 的啮齿动物同源物,大多数研究都是在体外或

通过表达人类形式基因的动物模型中进行的,因此 MMP 相关的研究有其局限性^[34]。关于 COPD 患者 MMP 表达对癌症发病的影响,还需要进一步的探索。

氧化应激效应 氧在体内可以通过各种过程转化为活性氧(ROS)和活性氮(RNS),从而导致蛋白质、脂质和 DNA 损伤。在正常条件下,细胞内和肺上皮内层液中的抗氧化剂可以对抗 ROS 和 RNS 带来的损伤。当抗氧化能力因外部暴露(如氧张力改变或空气污染)或内部暴露而降低时,肺部就会产生氧化应激。Shih 等^[35]发现,COPD 患者体内的氧化应激水平显著上升。肺对氧化应激的反应包括氧化酶的激活、脂质过氧化、一氧化氮的增加和自噬,这些暴露以及随后的肺部反应会导致与氧化应激直接相关的疾病(如 NSCLC)的发展^[36]。

由氧化应激机制所积累的损伤会导致 COPD 患者肺癌的发病风险增加^[37]。氧化应激可以通过激活肿瘤转化的细胞过程、诱导 DNA 突变,甚至通过诱导巨噬细胞功能障碍来促进癌症的发生^[38]。

炎症细胞与炎症介质的作用 慢性炎症诱导几种白细胞介素和环氧合酶-2 活性上升,这些因子是 COPD 患者发生肺癌的重要因素^[39, 40]。Thomsen 等^[41]研究了 8 656 例 COPD 患者,发现若 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、纤维蛋白原、血白细胞中有两个指标升高,患者患肺癌的风险提高 2.14 倍;若三者都升高,风险会提高 4 倍之多。也有研究发现,发生合并肺癌的 COPD 患者,中性粒细胞升高比单纯 COPD 患者幅度更大^[42]。Caetano 等^[43]发现,在 K-ras 突变型肺部肿瘤中, NF- κ B 激活、IL-6 释放及其应答转录因子 STAT-3 等炎症因子的激活更为活跃,而 COPD 型气道炎症对肿瘤的增强作用进一步放大了这一点;对 IL-6 进行阻断后,肺癌的发病、癌细胞的增殖转移和新血管的生成都被显著抑制。ROR- γ t 是产生 IL-17A 与 IL-17F 的关键转录因子, COPD 患者肺泡壁细胞的 ROR- γ t 表达提高,导致 IL-17 水平上升,诱导气道上皮细胞分泌 CXCL8、CXCL1、CXCL5、G-CSF 和 GM-CSF,募集中性粒细胞,既而引起组织损伤,促使肺癌发展^[44]。

炎症引发基因改变和过表达 COPD 的炎症可导致基因改变引起组织损伤。Walser 等^[45]指出, COPD 患者的肺环境,包括正在进行的组织修复和增强的细胞增殖,可能有利于 DNA 突变和血管生成,进而导致癌症的发生。例如, Moghaddam 等^[46]也认为, COPD 导致的气道炎症在气道分泌细胞中

激活了 K-ras 等位基因,可促进肺癌的发生。

还有研究发现, COPD 会导致 SPP1 的过表达,从而促进癌症的发生和转移。SPP1 也被称为骨桥蛋白(osteopontin, OPN),是一种磷酸化糖蛋白,同时作为细胞外基质分子和细胞因子。SPP1 的过表达与肺癌的生长和分期、肿瘤血管生成和淋巴结转移有关,可能预示着一一种更具侵袭性的 NSCLC 类型。Miao 等^[47]研究证实了在 COPD 患者中 SPP1 基因的表达显著上调,在 NSCLC 合并 COPD 组中进一步上调至较高水平,表明 SPP1 可能参与了 COPD 患者向肺癌发展的过程。锌指蛋白 143(ZNF143)也具有促肿瘤作用, Feng 等^[48]发现,在 COPD 中 ZNF143 的表达明显上调,表明 ZNF143 可能诱导 COPD 进展为肺癌。

炎症的抑制与吸入性糖皮质激素的使用 抑制炎症可以有效降低 COPD 患者肺癌的发病率,吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)治疗是最有效的抑制炎症的手段之一。

ICS 是 COPD 重要的治疗手段,一般与长效 β 受体激动剂(LABA)共同使用,可以降低炎症因子水平,改善预后。一项纳入 39 676 例患者的队列研究发现, ICS 的暴露可以降低 30% 肺癌的发病率^[49]。Kiri 等^[50]对戒烟的 COPD 患者进行了回顾性队列研究,发现戒烟 COPD 患者使用 ICS 治疗后,肺癌发病率仍降低了超过 4%。

也有研究提出不同意见,认为 ICS 的应用与 COPD 患者肺癌发病率的降低无关。Suijsa 等^[51]对 6 276 名受试者进行了队列研究,发现校正后的 ICS 使用并没有降低肺癌的发病风险。还有研究提出, COPD 伴有结核和肺炎的患者在使用 ICS 治疗后,肺癌的风险反而上升^[52]。关于 ICS 对 COPD 患者肺癌发病率的影响,仍需要更多的系统性研究分析。

此外, Chen 等^[53]发现,接种流感疫苗也可以降低 COPD 患者肺癌的发病率,该研究认为其机制是流感疫苗对 COPD 患者内皮细胞有保护作用,减少了炎症的发生。

易感基因

COPD 与肺癌在基因上也存在着密切联系。Hersh 等^[54]比较了来自 COPD 遗传流行病学研究的 821 例 COPD 患者和 776 例对照吸烟者,有家族遗传史的 COPD 患者病情更严重,肺功能更低,生活质量更差,病情加重更频繁,也更易进展成肺癌,且与家庭吸烟情况无关。

Young 等^[14]在 1400 名 COPD 亚表型和吸烟暴露相匹配的受试者中,研究了几个重叠染色体位点的关联,发现 15q25 位点具有肺癌和 COPD 的易感性,4q31 和 4q22 位点可使 COPD 和肺癌的易感性降低,6p21 位点具有吸烟的 COPD 患者的肺癌易感性,据此认为肺癌与 COPD 在遗传易感性上有重要的关联。也有研究对其他位点进行了动物实验,并取得了一定进展。例如,Treekitkarnmongkol 等^[55]对小鼠气道谱系基因 *Gprc5a* (*Gprc5a2/2*) 进行了敲除,上调脂钙素-2 (LCN-2) 的表达,发现小鼠的 COPD 发病率增加,同时抗肿瘤免疫基因程序减弱,肿瘤炎症因子免疫细胞表达增加,肺肿瘤的发病率明显升高,这可能说明该基因及其表达产物与两者的共患病相关。

小 结

COPD 与肺癌都是对中国居民健康造成威胁的重要疾病。COPD 患者中肺癌发生的危险因素可能包括:吸烟、过低或过高的 BMI、空气污染、炎症反应与易感基因。应用 ICS 可能降低 COPD 患者肺癌的发病率。对以上危险因素相关的致病机制仍需进行深入研究,探究其在 COPD 患者的肺癌发病与进展中的作用,为改善 COPD 患者的预后提供帮助。

参 考 文 献

- Zeneyedpour L, Dekker LJM, Van Sten-Van THJJM, et al. Neoantigens in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a point of view[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2019, 13(2): e1800093.
- Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality morbidity and risk factors in China and its provinces 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study[J]. *Plos One*, 2009, 4(10): e7380.
- Papi A, Casoni G, Caramori G, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma[J]. *Thorax*, 2004, 59(8): 679-681.
- Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study[J]. *Thorax*, 2020, 75(6): 506-509.
- Rodriguez LA, Wallander MA, Martin-Merino E, et al. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: A UK

primary care study[J]. *Resp Med*, 2010, 104(11): 1691-1699.

- Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2010, 80(2): 112-119.
- Li Y, Swensen SJ, Karabekmez LG, et al. Effect of emphysema on lung cancer risk in smokers: a computed tomography-based assessment[J]. *Cancer Prev Res*, 2011, 4(1): 43-50.
- Divo M, Cote C, De Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(2): 155-161.
- Van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, et al. COPD and cancer mortality: the influence of statins[J]. *Thorax*, 2009, 64(11): 963-967.
- Sekine Y, Suzuki H, Yamada Y, et al. Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(2): 124-130.
- Purdue MP, Gold L, Jarvholm B, et al. Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers [J]. *Thorax*, 2007, 62(1): 51-56.
- Young RP, Whittington CF, Hopkins RJ, et al. Chromosome 4q31 locus in COPD is also associated with lung cancer[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(6): 1375-1382.
- Young RP, Hopkins RJ, Whittington CF, et al. Individual and cumulative effects of GWAS susceptibility loci in lung cancer: associations after sub-phenotyping for COPD[J]. *Plos One*, 2011, 6(2): e16476.
- Puchelle E, Zahm JM, Tournier JM, et al. Airway epithelial repair, regeneration, and remodeling after injury in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(8): 726-733.
- Niewoehner DE, Cosio MG. Chronic obstructive lung disease: the role of airway disease with special emphasis on the pathology of small airways[J]. *Monogr Pathol*, 1978, 19: 160-179.
- Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights[J]. *Respiration*, 2011, 81(4): 265-284.
- Young RP, Hopkins RJ, Hay BA, et al. A gene-based risk score for lung cancer susceptibility in smokers and ex-smokers[J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85(1008): 515-524.
- Etzel CJ, Kachroo S, Liu M, et al. Development and validation of a lung cancer risk prediction model for african-Americans[J]. *Cancer Prev Res*, 2008, 1(4): 255-265.
- Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, et al. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study[J]. *Lancet Resp Med*, 2013, 1(7): 543-550.
- O'farrell HE, Brown R, Brown Z, et al. E-cigarettes induce toxicity comparable to tobacco cigarettes in airway epithelium from patients with COPD[J]. *Toxicol In Vitro*, 2021, 75: 105204.
- Censin JC, Peters SE, Bovijn J, et al. Causal relationships between obesity and the leading causes of death in women and men[J]. *Plos Genetics*, 2019, 15(10): e1008405.
- Husebo GR, Nielsen R, Hardie J, et al. Risk factors for lung cancer in COPD - results from the Bergen COPD cohort study[J]. *Resp Med*,

- 2019,152: 81-88.
- 25 Zamarron E, Prats E, Tejero E, et al. Static lung hyperinflation is an independent risk factor for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung Cancer*, 2019, 128: 40-46.
- 26 De-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease development and validation of the COPD lung cancer screening score[J]. *Am J Resp Crit Care*, 2015, 191(3): 285-291.
- 27 Ahn SV, Lee E, Park B, et al. Cancer development in patients with COPD: a retrospective analysis of the National Health Insurance Service-National Sample Cohort in Korea[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 170.
- 28 Li R, Zhou R, Zhang J. Function of PM2. 5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7506-7514.
- 29 Zhao J, Li M, Wang Z, et al. Role of PM(2. 5) in the development and progression of COPD and its mechanisms[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 120.
- 30 Rui C, Defu L, Lingling W, et al. Cigarette smoke or motor vehicle exhaust exposure induces PD-L1 upregulation in lung epithelial cells in COPD model rats[J]. *COPD*, 2022, 19(1): 206-215.
- 31 Mahmood MQ, Ward C, Muller HK, et al. Epithelial mesenchymal transition (EMT) and non-small cell lung cancer (NSCLC): a mutual association with airway disease[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(3): 45.
- 32 Su X, Chen J, Lin X, et al. FERMT3 mediates cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition through Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 286.
- 33 Woode D, Shiomi T, D'armiento J. Collagenolytic matrix metalloproteinases in chronic obstructive lung disease and cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(1): 329-341.
- 34 Carver PI, Anguiano V, D'armiento JM, et al. Mmp1a and Mmp1b are not functional orthologs to human MMP1 in cigarette smoke induced lung disease[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2015, 67(2): 153-159.
- 35 Shih YM, Chang YJ, Cooke MS, et al. Alkylating and oxidative stresses in smoking and non-smoking patients with COPD: Implications for lung carcinogenesis[J]. *Free Radical Bio Med*, 2021, 164: 99-106.
- 36 Rogers LK, Cismowski MJ. Oxidative Stress in the lung - the essential paradox[J]. *Curr Opin Toxicol*, 2018, 7: 37-43.
- 37 Forder A, Zhuang R, Souza VGP, et al. Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2859.
- 38 Barreiro E, Bustamante V, Curull V, et al. Relationships between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: biological insights[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(10): e1122-e1135.
- 39 Ochoa CE, Mirabolfathinejad SG, Ruiz VA, et al. Interleukin 6 but not T helper 2 cytokines promotes lung carcinogenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(1): 51-64.
- 40 Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, et al. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth[J]. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4182-4190.
- 41 Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Resp Crit Care*, 2012, 186(10): 982-988.
- 42 Mouronte-Roibas C, Leiro-Fernandez V, Ruano-Ravina A, et al. Predictive value of a series of inflammatory markers in COPD for lung cancer diagnosis: a case-control study[J]. *Resp Res*, 2019, 20(1): 198.
- 43 Caetano MS, Zhang H, Cumpian AM, et al. IL6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-Mutant lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3189-3199.
- 44 Szalontai K, Gémes N, Furák J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology biomarkers and paving the way to lung cancer[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2889.
- 45 Walser T, Cui X, Yanagawa J, et al. Smoking and lung cancer: the role of inflammation[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(8): 811-815.
- 46 Moghaddam SJ, Li HH, Cho SN, et al. Promotion of lung carcinogenesis by chronic obstructive pulmonary disease-like airway inflammation in a K-ras-induced mouse model[J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2009, 40(4): 443-453.
- 47 Miao TW, Xiao W, Du LY, et al. High expression of SPPI in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is correlated with increased risk of lung cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(4): 1237-1249.
- 48 Feng Z, Yin Y, Liu B, et al. ZNF143 expression is associated with COPD and tumor microenvironment in Non-small cell lung cancer[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 685-700.
- 49 Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6): 1801257.
- 50 Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking[J]. *Resp Med*, 2009, 103(1): 85-90.
- 51 Suissa S, Dell'aniello S, Gonzalez AV, et al. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(2): 1901720.
- 52 Wu MF, Jian ZH, Huang JY, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 778.
- 53 Chen KY, Wu SM, Liu JC, et al. Effect of annual influenza vaccination on reducing lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a population-based cohort study[J]. *Medicine*, 2019, 98(47): e18035.
- 54 Hersh CP, Hokanson JE, Lynch DA, et al. Family history is a risk factor for COPD[J]. *Chest*, 2011, 140(2): 343-350.
- 55 Treekitkarnmongkol W, Hassane M, Sinjab A, et al. Augmented lipocalin-2 is associated with chronic obstructive pulmonary disease and counteracts lung adenocarcinoma development[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 90-101.