

慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的危险因素分析及其防范策略

邱丽莉, 肖佳玉, 杨彩霞, 段德令, 李慧娥, 杨 洋

【摘要】 目的 分析慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并肺癌的危险因素,提出相应防范策略。方法 回顾性选取2022-03至2024-03南部战区总医院收治的COPD合并肺癌患者55例作为COPD合并肺癌组,另选取同期单纯COPD患者110例作为单纯COPD组。收集两组临床资料及实验室指标等,行单因素及多因素Logistic回归分析筛选其危险因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线观察其预测效能。结果 单因素Logistic回归分析显示,COPD合并肺癌组年龄 ≥ 65 岁占比、男性占比、农民占比、COPD病程、吸烟指数、白细胞介素-17(IL-17)及血小板计数均高于单纯COPD组($P < 0.05$);多因素Logistic回归分析显示,职业($OR = 2.231, 95\% CI: 1.074 \sim 4.636$)、吸烟指数($OR = 2.381, 95\% CI: 1.125 \sim 5.039$)、COPD病程($OR = 1.209, 95\% CI: 1.092 \sim 1.338$)、IL-17($OR = 1.374, 95\% CI: 1.008 \sim 1.873$)、血小板计数($OR = 1.072, 95\% CI: 1.043 \sim 1.101$)均为COPD合并肺癌的独立危险因素。ROC分析显示,职业、吸烟指数、COPD病程、IL-17、血小板计数对COPD合并肺癌均具有一定预测效能。结论 职业为农民、吸烟指数 ≥ 800 、COPD病程长、IL-17、血小板计数高为COPD合并肺癌的独立危险因素,且具有良好的预测效能。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;肺癌;危险因素;防范策略

【中国图书分类号】 R563.9;R734.2

Analysis of risk factors for chronic obstructive pulmonary disease complicated with lung cancer and its prevention strategies

QIU Lili, XIAO Jiayu, YANG Caixia, DUAN Deling, LI Huie, and YANG Yang. Respiratory Department, General Hospital of PLA Southern Theater Command, Guangzhou 510170, China

【Abstract】 Objective To analyze risk factors for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with lung cancer and propose corresponding preventive strategies. **Methods** A retrospective study was conducted on 55 COPD patients complicated with lung cancer (COPD with lung cancer group) and 110 patients with COPD alone (COPD alone group) admitted to the General Hospital of PLA Southern Theater Command from March 2022 to March 2024. Clinical data and laboratory indicators were collected. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify risk factors, and Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were constructed to evaluate predictive performance. **Results** Univariate logistic regression analysis showed that the COPD with lung cancer group had higher proportions of age ≥ 65 years, male patients and farmers, longer COPD duration, higher smoking index, elevated Interleukin-17 (IL-17) levels, and increased platelet count than the COPD alone group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis identified occupation ($OR = 2.231, 95\% CI = 1.074 \sim 4.636$), smoking index ($OR = 2.381, 95\% CI = 1.125 \sim 5.039$), COPD duration ($OR = 1.209, 95\% CI = 1.092 \sim 1.338$), IL-17 ($OR = 1.374, 95\% CI = 1.008 \sim 1.873$), and platelet count ($OR = 1.072, 95\% CI = 1.043 \sim 1.101$) as independent risk factors for COPD patients complicated with lung cancer. ROC analysis demonstrated that occupation, smoking index, COPD duration, IL-17 and platelet count all showed certain predictive efficacy for lung cancer in COPD patients. **Conclusions** Occupation as a farmer, smoking index = 800, longer COPD duration, IL-17 levels, and increased platelet count are independent risk factors for COPD patients complicated with lung cancer, demonstrating good predictive efficacy.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; risk factors; preventive strategies

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种临床常见病,全球发病率为10.3%,且每年死于COPD的患者约300万

人^[1,2]。肺癌是最常见的癌症之一,发病率仅次于乳腺癌,新发病例占所有癌症总数的11.4%,死亡人数占所有癌症死亡的18.0%^[3]。COPD与肺癌一直都是全球较为关注的公共卫生问题,尤其是COPD合并肺癌更成为近年来临床研究热点。研究发现,COPD是肺癌发展的独立危险因素,COPD患者合并肺癌的风险是健康人的4~6倍^[4]。由于肺

作者简介:邱丽莉,本科学历,主管护师。

作者单位:510170 广州,南部战区总医院呼吸内科

通讯作者:肖佳玉, E-mail: Aijia168xiaoxiao@126.com

癌的早期症状与 COPD 症状相似,临床易漏诊,一旦确诊往往发展至晚期,丧失了最佳治疗时机。因此,有必要了解 COPD 合并肺癌的危险因素,及早筛查高危人群,早期识别 COPD 合并肺癌患者,对降低肺癌发生率、改善患者预后意义重大。目前,国内关于 COPD 合并肺癌关联因素方面的研究仍较少,本研究通过探讨可能影响 COPD 合并肺癌的危险因素,并分析其预测效能,以期为临床防范提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性分析 2022-03 至 2024-03 医院收治的 COPD 合并肺癌患者 55 例作为 COPD 合并肺癌组,同期选取单纯 COPD 患者 110 例作为单纯 COPD 组。纳入标准:(1)符合 COPD 诊断标准^[5];(2)肺癌经病理检查确诊;(3)临床资料完整;(4)患者对本研究知晓同意。排除标准:(1)合并呼吸睡眠暂停综合征、肺结核、尘肺、间质性肺病、支气管扩张等呼吸系统疾病;(2)合并其他恶性肿瘤肺转移或重要脏器系统疾病者。两组患者中男 102 例,女 63 例;年龄 55~78 岁,平均(68.23±4.16)岁。本研究经医院医学伦理委员会审批。

1.2 资料收集 通过电子病历收集患者年龄、性别、职业、有无 COPD 家族史、COPD 病程、有无肺癌家族史、有无肺结节与肺气肿、吸烟指数(吸烟年数×每天吸烟支数)、戒烟时间、是否规律吸入糖皮质激素以及白细胞介素-17(IL-17)、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以 % 表示,行 χ^2 检验;Logistic 回归分析 COPD 合并肺癌独立危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各独立危险因素的预测效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD 合并肺癌单因素分析 结果显示,COPD 合并肺癌组年龄 ≥ 65 岁、男性、农民、COPD 病程、吸烟指数、IL-17 及血小板计数均高于单纯 COPD 组($P<0.05$);两组 COPD 家族史、肺癌家族史、戒烟时间、肺气肿、肺结节、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、是否规律吸入糖皮质激素比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 COPD 合并肺癌单因素分析

(n ;%)

项目	COPD 合并肺癌组 ($n=55$)	单纯 COPD 组 ($n=110$)	t/χ^2	P
年龄/岁			4.342	0.037
<65	13(23.64)	44(40.00)		
≥ 65	42(76.36)	66(60.00)		
性别			4.160	0.041
男	40(72.73)	62(56.36)		
女	15(27.27)	48(43.64)		
职业			4.695	0.030
农民	41(74.55)	63(57.27)		
非农民	14(25.45)	47(42.73)		
COPD 家族史			0.238	0.626
有	17(30.91)	30(27.27)		
无	38(69.09)	80(72.73)		
COPD 病程/年($\bar{x}\pm s$)	15.46±5.27	10.53±4.38	6.360	<0.001
肺癌家族史			0.427	0.513
有	11(20.00)	27(24.55)		
无	44(80.00)	83(75.45)		
吸烟指数/年支			9.685	0.002
≥ 800	23(41.82)	21(19.09)		
<800	32(58.18)	89(80.91)		
戒烟时间/年($\bar{x}\pm s$)	3.51±1.18	3.59±1.21	0.404	0.687
肺气肿			2.558	0.110
有	16(29.09)	20(18.18)		

(续表)

项目	COPD 合并肺癌组 (n=55)	单纯 COPD 组 (n=110)	t/χ^2	P
肺结节				
无	39(70.91)	90(81.82)		
有	30(54.55)	51(46.36)	0.982	0.322
IL-17/(pg/ml) ($\bar{x}\pm s$)	5.52±1.54	4.78±1.47	3.000	0.003
白细胞计数/($\times 10^9/L$) ($\bar{x}\pm s$)	5.51±1.62	5.54±1.37	0.125	0.901
淋巴细胞计数/($\times 10^9/L$) ($\bar{x}\pm s$)	1.24±0.11	1.27±0.12	1.556	0.122
中性粒细胞计数/($\times 10^9/L$) ($\bar{x}\pm s$)	3.66±1.34	3.58±1.22	0.384	0.701
血小板计数/($\times 10^9/L$) ($\bar{x}\pm s$)	178.56±20.48	152.63±16.59	8.737	<0.001
规律吸入糖皮质激素			0.318	0.573
是	9(16.36)	22(20.00)		
否	46(83.64)	88(80.00)		

注:IL-17. 白细胞介素-17。

2.2 COPD 合并肺癌多因素分析 以年龄 (≥ 65 岁=1, <65岁=0)、性别(男=1, 女=0)、职业(农民=1, 非农民=0)、吸烟指数(≥ 800 =1, <800=0)及 IL-17、血小板计数、COPD 病程(均录入实际值)为自变量,以 COPD 患者是否合并肺癌(是=1, 否=0)为因变量,行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,吸烟指数、职业(农民)、COPD 病程、血小板计

数、IL-17 均与 COPD 合并肺癌独立相关($P < 0.05$, 表 2)。

2.3 各独立危险因素对 COPD 合并肺癌的预测效能 ROC 曲线显示,职业、COPD 病程、吸烟指数、血小板计数、IL-17 对 COPD 合并肺癌均具有一定预测效能(表 3,图 1)。

表 2 COPD 合并肺癌多因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
职业	0.803	0.395	4.129	0.042	2.231	1.074~4.636
吸烟指数	0.867	0.404	4.611	0.032	2.381	1.125~5.039
COPD 病程	0.190	0.052	13.368	<0.001	1.209	1.092~1.338
IL-17	0.318	0.158	4.030	0.045	1.374	1.008~1.873
血小板计数	0.069	0.014	25.607	<0.001	1.072	1.043~1.101

表 3 各独立危险因素对 COPD 合并肺癌的预测效能

自变量	AUC	SE	P	95%CI
职业	0.586	0.050	0.023	0.512~0.661
吸烟指数	0.614	0.048	0.017	0.520~0.708
COPD 病程	0.767	0.041	<0.001	0.686~0.848
IL-17	0.638	0.045	0.004	0.549~0.726
血小板计数	0.837	0.034	<0.001	0.772~0.903

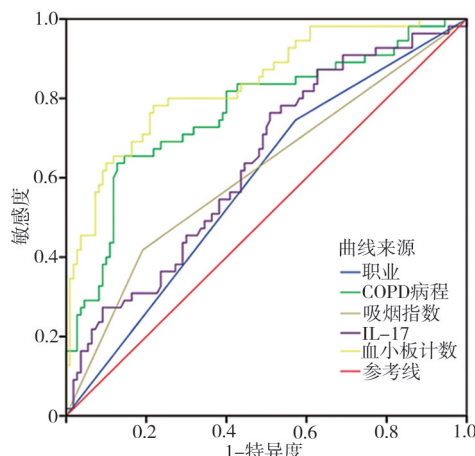


图 1 各独立危险因素对预测 COPD 合并肺癌的 ROC 曲线

3 讨 论

COPD、肺癌同属呼吸系统疾病,均具有较高的发病率与死亡率,严重威胁人类生命健康。临床发现,COPD 常与肺癌合并存在,提示二者可能存在共同的发病机制。目前已有研究证实,氧化应激、慢性炎症、免疫应答异常、表观遗传学等可能是 COPD 与肺癌的共同发病机制^[6,7]。尽管现代医学已经深入了解 COPD 与肺癌之间的关系,但尚无有效方法预防 COPD 患者罹患肺癌,最佳策略仍然是早发现、早诊断、早治疗。本研究经多因素 Logistic 回归分析显示,COPD 合并肺癌可能与吸烟指数、职业、COPD 病程、血小板计数、IL-17 独立相关。

本研究发现,农民 COPD 患者合并肺癌的风险是非农民的 2.231 倍。相关研究发现,空气污染物对 COPD 与肺癌的发生与发展具有促进作用^[8,9]。相较于其他职业,农民长期接触植物秸秆与空气粉尘,易吸入大量烟雾与污染的空气、粉尘等,污染物进入下呼吸道可导致肺部细胞发生氧化应激与细胞损伤,且随着暴露时间与剂量增加,炎症程度不断加重,这或许是农民患者并发肺癌风险较高的主要原因^[10]。吸烟是 COPD 和肺癌最重要的危险因素之一,已在学者中达成共识。张瑶等^[11]发现,吸烟指数 ≥ 1100 年支是老年 COPD 合并肺癌的危险因素。本研究也显示,吸烟指数 ≥ 800 年支的 COPD 患者罹患肺癌风险更高。分析认为,吸烟会抑制肺部细胞吞噬功能,使肺内溶菌酶活性降低,血浆中纤维连接素减少,导致有害物质不能及时排出,大量堆积会导致慢性炎症,而长期炎症作用会导致器官纤维化,促进恶性肿瘤发生^[12]。另外,吸烟可通过基因突变进一步增强神经递质受体对肺部上皮细胞的调控产生有害影响,且 COPD 对 α -7 烟碱受体的致敏作用增强了吸烟的致癌作用^[13]。本研究还发现,COPD 病程($OR=1.209$)是 COPD 合并肺癌的独立危险因素,与秦士想等^[14]研究结论相符,可见随着 COPD 病程增加,患者罹患肺癌的风险也会随之增加。多项证据表明,COPD 引起的肺部慢性炎症会诱发癌症^[15,16]。随着 COPD 病程延长,COPD 造成的慢性炎症会反复引起气道和肺部组织的损伤,导致上皮-间充质转化过度活跃,促使肺癌发生。近年来,随着对肺癌研究的逐渐深入,临床发现,IL-17 可能参与了肺癌的发生、进展与转移^[17]。Yang 等^[18]发现,在肺癌和 COPD 患者的肺组织中,IL-17 水平呈高水平表达。本研究经分析显示,IL-17 也可能是 COPD 患

者合并肺癌的独立危险因素。IL-17 是一种由活化的 T 细胞分泌的促炎细胞因子,其过度表达可引起趋化因子产生和白细胞浸润,也可通过刺激肺癌细胞上的上皮-间充质转化促进肺癌细胞增殖^[19]。目前,COPD 合并肺癌血清学标志物的研究较少,IL-17 或可成为有意义的血清学指标之一。国外一项文献显示,血小板计数每增加 $100 \times 10^9/L$ 可使小细胞肺癌、非小细胞肺癌发生风险分别增加 200%、62%^[20]。本研究发现,血小板计数是 COPD 患者合并肺癌的风险指标($OR=1.072$)。提示血小板计数升高可能对肺癌发生具有一定预测作用。研究表明,血小板在肿瘤生长和转移的所有步骤中均发挥关键作用^[21]。如肿瘤细胞分泌白细胞介素-6 等炎性介质,可诱导肝脏产生血小板生成素,从而刺激与激活血小板,而活化的血小板聚集于肿瘤微环境中,通过释放黏附蛋白、趋化因子等物质使癌细胞聚集并于血管壁滚动,最终导致肿瘤细胞定植、外渗与远处转移^[22-24]。

本研究绘制 ROC 曲线显示,以上独立危险因素对 COPD 合并肺癌均具有一定预测价值,据此提出以下对策:(1) 患者就诊时要仔细了解其有无吸烟史、吸烟情况、病程及职业等,对长期吸烟、吸烟量较大、病程长、务农患者需高度重视,建议其定期做肺癌筛查;各级医院均需加强健康教育,尤其是基层医院更要重视对农民这一群体的健康宣传教育,可联合村卫生所定期举行健康知识讲座,发动村民积极参加,讲解长期吸烟及吸入污染空气、粉尘等危害,科普戒烟及防止吸入污染空气的方法等。(2) 患者可通过检测 IL-17、血小板计数等血清学指标筛选 COPD 高风险人群,及时对高风险人群进行进一步排查,做到早发现、早诊治。

综上所述,农民、吸烟指数、COPD 病程、IL-17、血小板计数均是 COPD 合并肺癌的独立危险因素,且均具有一定预测效能,临床可据此采取防范措施。但由于本研究样本量有限,结果可能存在偏倚,且纳入的相关因素有限,今后有待纳入更多影响因素进行大样本、多中心研究做进一步探索。

【参考文献】

- [1] Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the global burden of disease study 2019 [J]. *BMJ*, 2022, 378: e069679.

- [2] Agustí A, Celli B R, Criner G J, *et al.* Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report; GOLD executive summary [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(4): 2300239.
- [3] 田昊,赵彦程,胡洁,等. 肺癌合并慢性阻塞性肺疾病的免疫治疗研究进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(1): 70-74.
- [4] 木亚莎尔·吐逊江,王雨琳,曹洪丽. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌共同发病机制 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(4): 412-416.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [6] 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.
- [7] Perrotta F, D' Agnano V, Scialò F, *et al.* Evolving concepts in COPD and lung cancer; a narrative review [J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3): 436-448.
- [8] Wang X J, Chen L, Cai M, *et al.* Air pollution associated with incidence and progression trajectory of chronic lung diseases: a population-based cohort study [J]. *Thorax*, 2023, 78(7): 698-705.
- [9] Coleman N C, Ezzati M, Marshall J D, *et al.* Fine particulate matter air pollution and mortality risk among US cancer patients and survivors [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2021, 5(1): pkab001.
- [10] 刘十羽,高笑宇,孙德俊. 固体燃料导致的室内空气污染对肺部疾病的作用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(15): 1195-1200.
- [11] 张瑶,刘学军. 老年慢性阻塞性肺疾病合并肺癌筛查评分模型建立及相关血清学标志物研究 [J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(1): 62-66.
- [12] 魏沛,魏玉娟. 西安市慢性阻塞性肺疾病流行现状、趋势及影响因素分析 [J]. *中国社会医学杂志*, 2022, 39(2): 183-186.
- [13] Schuller H M. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(8): 761-769.
- [14] 秦士想,叶永青. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的临床特点分析及列线图预测模型的建立 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(11): 1682-1686.
- [15] 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.
- [16] Wang Y J, Wu S S, Chu J, *et al.* Lung microbiome mediates the progression from chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer through inflammation [J]. *Yi Chuan*, 2021, 43(1): 30-39.
- [17] 任宝恒,袁章安,周庆元. 血清 MMP-2、VEGF 和 IL-17 在早期非小细胞肺癌诊断价值及相关关系 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(8): 1236-1240.
- [18] Yang T. Expression profile of IL-17 in lung tissues of patients with lung cancer and COPD and clinical significance [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(9): 135-139.
- [19] Ritzmann F, Lunding L P, Bals R, *et al.* IL-17 cytokines and chronic lung diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2132.
- [20] Zhu Y, Wei Y Y, Zhang R Y, *et al.* Elevated platelet count appears to be causally associated with increased risk of lung cancer: a mendelian randomization analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(5): 935-942.
- [21] 孟凡萱,崔久崑. 血小板: 肿瘤诊断与治疗的新兴靶点 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(1): 10-19.
- [22] 范瑞云,徐国鹏,陈颖,等. 血小板在肺癌诊疗中的应用研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(1): 135-139.
- [23] Łochowski M, Rebowski M, Chałubińska-Fendler J, *et al.* Prognostic value of selected platelet parameters of patients operated for non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(5): 1374-1383.
- [24] 洪丽月,黄钟杰,黄鑫成,等. 慢性阻塞性肺疾病患者胸大肌 CT 参数与肺功能及疾病严重程度的关系 [J]. *武警医学*, 2024, 35(7): 582-587.

(2024-12-12 收稿 2025-01-22 修回)

(责任编辑 卢益灿)