

综 述

哮喘合并肺癌临床与发病机制的研究进展

王东苑 谢敏

华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科,湖北武汉 430030

摘要 肺癌和哮喘是严重威胁健康的常见疾病。本文总结了近年来关于哮喘合并肺癌的临床研究进展,讨论现有临床研究的局限性与空白。哮喘合并肺癌的机制非常复杂,为了理清两者关系,本文从气道炎症、气道重塑、基因易感性角度对现有研究进行梳理,探究哮喘合并肺癌的潜在机制,以期对未来的机制研究提供有益方向。

关键词 支气管哮喘;肺癌;气道炎症;气道重塑;表皮生长因子受体

中图分类号 R562.2⁺⁵ **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250317

Advances in clinical and pathogenic mechanisms of asthma patients with lung cancer WANG Dong-yuan, XIE Min.
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: XIE Min, E-mail: xie_m@126.com

Abstract Lung cancer and asthma impose a substantial burden on public health. This review summarizes clinical research progress in asthma patients with lung cancer, discussing the limitations in current clinical studies. The pathogenic mechanisms underlying the asthma patients with lung cancer are highly complex. This review organizes researches from the perspectives of airway inflammation, airway remodeling, and genetic susceptibility, exploring the potential pathogenic mechanisms with the aim of providing valuable insights for future mechanistic studies.

Key words Bronchial asthma; Lung cancer; Airway inflammation; Airway remodeling; Epidermal growth factor receptor

2025 年全球癌症统计数据报告显示,肺癌是全球发病率第二、死亡率第一的恶性肿瘤,占癌症死因的 18.7%^[1]。我国肺癌人群的 5 年生存率约为 19.8%^[2]。支气管哮喘是全球最常见的慢性气道疾病之一,且发病率呈逐年上升的趋势^[3]。最新的流行病学调查提示我国 20 岁以上人群的哮喘患病率约为 4.2%,有 4 570 万例哮喘患者^[4]。既往研究表明哮喘患者的肺癌发生风险增加,但其相关机制尚不明确^[5-9]。本文重点关注哮喘合并肺癌的临床研究进展,探讨哮喘在肺癌发生发展中的可能作用及潜在机制。

一、哮喘合并肺癌的临床研究进展

(一)哮喘与肺癌发生的风险

多项流行病学研究表明,哮喘与肺癌发生风险增加相关。一项对 75 307 例韩国受试者进行 7.6 年随访的研究发现,哮喘患者发生肺癌的风险是无哮喘者的 2.78 倍($HR = 2.78, 95\% CI: 2.08 \sim 3.71$),未对肺癌病理分型进行分析^[5]。Pirie 等^[6]对 60 万例无吸烟史的女性进行了 14 年的随访,结果显示哮喘患者的总体肺癌发生风险升高了 32% ($RR = 1.32, 95\% CI: 1.10 \sim 1.58$),但与肺腺癌的相关性不显著。一项荟萃分析纳入 22 项研究,结果表明哮喘患者的肺癌发生风险升高 44% ($OR = 1.44, 95\% CI: 1.31 \sim 1.59$),其中不

吸烟的哮喘患者肺癌发生风险增加 28% ($OR = 1.28, 95\% CI: 1.1 \sim 1.5$),提示哮喘可能是肺癌发生的独立危险因素,但哮喘和肺腺癌的发生无显著相关性^[7]。一项对照研究(纳入 767 例无吸烟史肺癌患者)发现,有哮喘病史的患者发生肺癌的风险显著高于无哮喘病史者 ($OR = 14.72, 95\% CI: 1.88 \sim 115.45$),但未给出肺癌病理分型^[8]。台湾一项研究表明,与无哮喘者比较,男性和女性哮喘患者罹患肺鳞癌风险分别升高 52% ($HR = 1.52, 95\% CI: 1.42 \sim 1.64$) 和 50% ($HR = 1.50, 95\% CI: 1.21 \sim 1.85$);罹患小细胞肺癌风险分别升高 51% ($HR = 1.51, 95\% CI: 1.35 \sim 1.69$) 和 63% ($HR = 1.63, 95\% CI: 1.16 \sim 2.27$);罹患肺腺癌风险分别升高 13% ($HR = 1.13, 95\% CI: 1.05 \sim 1.21$) 和 18% ($HR = 1.18, 95\% CI: 1.09 \sim 1.28$)^[9]。

哮喘与肺癌,尤其是与肺鳞癌和小细胞肺癌的发生存在较为显著的关联。未来应进一步探讨哮喘在不同类型肺癌发生中的机制,尤其是考虑性别、吸烟史等因素的交互作用。

(二)哮喘控制与肺癌发生的风险

目前多数哮喘合并肺癌的临床研究未详细描述哮喘的控制情况。Jiang 等^[10]前瞻性队列研究显示,哮喘活动期 ($HR = 1.41, 95\% CI: 1.04 \sim 1.93$) 和哮喘控制不佳者 ($HR =$

1.54, 95% *CI*: 1.10 ~ 2.14) 发生肺癌的总体风险显著增加, 但受限于样本量, 未给出肺癌病理分型。

哮喘的规范化治疗有助于改善哮喘控制, 提高患者生活质量。已有研究表明, 吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICSs) 作为哮喘治疗控制的核心药物^[11], 可能具有潜在的肺癌预防作用^[12]。例如, 有研究发现哮喘人群常规使用 ICSs ($HR = 0.42, 95\% CI: 0.31 \sim 0.56$)^[13] 和使用高累积剂量 ICSs ($HR = 0.43, 95\% CI: 0.28 \sim 0.64$)^[5] 能显著降低哮喘患者肺癌发生风险。

ICSs 的使用与慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者肺癌风险显著相关。Ge 等^[14] 基于 181 859 例 COPD 患者的长期随访研究发现, ICSs 可显著降低肺癌发生风险 ($HR = 0.73, 95\% CI: 0.62 \sim 0.86$)。台湾的研究表明, 高剂量布地奈德 (累积剂量 > 39.84mg) 可降低女性 COPD 患者的肺癌风险 ($HR = 0.46, 95\% CI: 0.21 \sim 0.97$)^[15]。Raymakers 等^[16] 证实, 每增加 1g 的 ICSs 累积使用剂量, COPD 患者肺癌发生风险降低 43% ($HR = 0.57, 95\% CI: 0.43 \sim 0.74$)。但当前研究结论并不一致, Suissa 等^[17] 研究发现, ICSs 的使用与肺癌风险之间无显著关联 ($HR = 1.01, 95\% CI: 0.94 \sim 1.08$), 且高剂量 ICSs 使用与肺癌发生风险之间存在呈显著正相关 ($HR = 1.36, 95\% CI: 1.03 \sim 1.81$), 提示长期或高剂量的 ICSs 使用可能增加肺癌的风险。

哮喘和 COPD 具有气流受限、肺功能下降等共同临床特点以及气道炎症、气道重构等共同病理基础, 在发病机制上也有共同之处: ①气道上皮损伤: 外源性刺激物通过激活 mTOR-细胞自噬通路^[18] 及组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs)-白细胞介素 (interleukin, IL)-17A 通路^[19] 诱导气道上皮损伤; ②2 型气道炎症: COPD 以 1 型免疫介导的中性粒细胞性气道炎症为主^[20], 但近年研究表明约 40% COPD 患者在 3 年观察期内, 血嗜酸性粒细胞 (eosinophils, EOS) 百分比持续超过 2%^[21]。另有研究确认 COPD 患者气道上皮细胞表现出明显 2 型炎症特征, 高表达超过 100 种相关基因信号分子^[22]。COPD 患者的相关研究可能为哮喘患者的肺癌预防提供一定借鉴^[23], ICSs 的潜在作用及长期使用高剂量 ICSs 与哮喘患者的肺癌发生风险间的关系, 值得进一步探索。

现有哮喘合并肺癌的临床研究提供了初步证据, 但仍存在局限性。首先, 哮喘与肺癌均是异质性极强的疾病, 部分研究未充分考虑哮喘分型、控制情况, 限制结果的普适性。尽管当前研究证实哮喘与肺腺癌的发生关联不显著, 与肺鳞癌和小细胞肺癌的发生存在显著关联, 但并未充分考虑肺癌分期与基因突变等因素, 易产生偏倚^[6, 7, 9]。其次, 大部分研究为观察性设计, 难以排除吸烟、环境污染等混杂因素的干扰, 可靠性有待确认。最后, 目前尚无研究探讨哮喘与肺癌预后的相关性、哮喘与肺癌术后并发症、哮喘与肺癌药物治疗副作用的研究, 尚不清楚肺癌对哮喘患者的影响。未来需通过更系统、严格的设计, 深入探讨哮喘控制、治疗及药物使

用对肺癌发生风险的影响, 研究哮喘与肺癌预后是否存在相关性。

二、哮喘合并肺癌的潜在发病机制 (见附表 1, 扫描文前二维码查看全文及附件)

(一) 气道慢性炎症

哮喘是一种以气道慢性炎症为特征的异质性疾病^[24]。有研究表明, 气道慢性炎症可通过多种机制改变肺部微环境, 促进肺癌的发生发展^[12]。目前研究主要集中在哮喘和肺癌的独立影响上, 缺乏对二者相互作用的深入探讨。这些潜在机制仍需进一步探究以明确在哮喘合并肺癌中的作用。

1. EOS

EOS 由骨髓中的 CD34⁺ 多能干细胞分化而来, 其分化、成熟受多种转录因子和信号因子调控其胞内含有大量颗粒, 携带大量细胞毒性蛋白^[25]。EOS 介导 2 型炎症及过敏反应^[25, 26], 其在哮喘的发病机制中起关键作用, 可直接引发哮喘^[27]。嗜酸性粒细胞哮喘 (eosinophilic asthma, EA) 是哮喘最常见的表型, 80% 的重症哮喘可归类为 EA 表型^[28]。

肿瘤细胞释放的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 和趋化因子配体 11 (CC-chemokine ligand 11, CCL11) 募集 EOS, 促进其自骨髓释放并向肿瘤组织归巢^[25]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 体外模型的研究发现, 肺癌细胞产生的 IL-5、IL-4、IL-10、IL-13 促进 EOS 向肺癌组织募集^[29], 肿瘤相关组织 EOS 是肺癌微环境的重要免疫组分。研究发现, 以 EOS 过氧化物酶 (eosinophil peroxidase, EPO) 作为 EOS 的标志, 与邻近正常肺组织比较, 肺腺癌组织 EPO 显著高表达, 且 EPO 高表达患者较 EPO 低表达患者生存时间更短, 提示 EOS 可能促进肺癌的发展^[30]。NSCLC 肿瘤微环境中的 EOS 可能通过产生吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 抑制免疫, 增加肺癌细胞耐受性, 促进肺癌免疫逃逸^[31]。EOS 性气道炎症促进小鼠模型肺转移, EOS 参与肺转移过程。相关机制研究表明, EOS 产生 CCL22, 将调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 招募至肺部, Treg 通过抑制自然杀伤细胞和 M1 型极化的巨噬细胞, 创造致癌微环境^[32]。后续发现, EOS 促进肺转移的机制与 CCL6 依赖性途径有关^[33]。

哮喘和肺癌微环境可能通过 EOS 的共同作用, 加剧肺癌的发生发展, 尤其是在哮喘合并肺癌的患者中, EOS 的作用可能更加显著。

2. 中性粒细胞和固有淋巴细胞

中性粒细胞型哮喘以中性粒细胞性气道炎症为特征, 这类患者对吸入或口服糖皮质激素治疗反应性差, 约占哮喘人群的 20%^[34]。肿瘤细胞释放特定的趋化因子, 将循环中的中性粒细胞募集至肿瘤微环境, 即肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TAN)^[35]。TAN 可以通过调节 T 细胞活性双向调节肺癌的发生发展^[35]。肺癌早期, TAN 释放 CCL2、CCL3 等趋化因子, 吸引 T 细胞向肺癌组织集中^[36]。TAN 分泌 IL-6、IL-8 等细胞因子, 激活 T 细胞, 发挥

抗肿瘤效应^[37]。但随着肺癌进展,TAN 对 T 细胞的活化效应逐渐减弱,同时释放 CCL4,使巨噬细胞向肿瘤区域聚拢,形成免疫抑制微环境,抑制 T 细胞免疫反应,促进肺癌转移^[35, 36]。

TAN 通过形成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophils extracellular traps, NETs)对肺癌发生发展起到双向调节作用。NETs 是中性粒细胞激活后释放到胞外的网状结构,由 DNA 骨架、中性粒细胞弹性蛋白酶和髓过氧化物酶等组成^[38]。研究表明,NETs 下调 MIR503HG 并激活核因子 κ B(nuclear factor, NF- κ B)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)信号通路,诱导上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),推动 NSCLC 转移^[39]。动物试验表明,肺癌小鼠微血管中存在的 NETs 可捕获肿瘤细胞 DNA,加速肺癌转移^[40]。目前针对 NETs 抗肿瘤作用机制的研究相对较少,研究认为 NETs 激活 T 细胞、促进辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cell, Th17)细胞磷酸化,发挥抗肿瘤作用^[41]。

2 型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2)是 ILC 家族的重要亚群,在 2 型炎症的调控中发挥重要作用。临床研究表明,与健康对照比较,过敏性哮喘患者外周血与肺泡灌洗液中 ILC2 显著增加;重症哮喘患者外周血与痰中的 ILC2 数量也显著高于轻症患者^[42]。活化的 ILC2 释放 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等细胞因子,促进气道炎症,加重气道高反应性,促进粘液分泌和气道重塑^[43, 44]。现有研究表明,ILC2 在白血病、黑色素瘤、肝癌、胰腺癌和结肠癌等肿瘤中起双向调节作用^[45]。ILC 与肺癌的研究较少。韦锦涛等^[46]研究发现,外周血高水平 ILC2 是肺癌预后不佳的危险因素,但需进一步证实。

3. NLRP3 炎症小体激活

NLRP3 炎症小体属于 NLRP 蛋白家族,是胞内模式识别受体,主要分布于细胞间质和细胞膜^[47]。IL-1 β 是 NLRP3 下游主要促炎因子,可诱导 Th2、Th17 细胞分化,分泌炎症因子促进气道炎症^[48]。既往研究发现,NLRP3 炎症小体活化后激活下游 IL-1 β 通路,对过敏性鼻炎的发生发展至关重要^[49]。NLRP3/IL-1 β 通路与中性粒细胞性哮喘密切相关,中性粒细胞性哮喘患者诱导痰中 IL-1 β 水平与治疗半年后肺功能改善情况显著负相关,其机制与 IL-1 β 通过 MAPK 信号通路增强转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导的哮喘气道上皮 EMT 有关^[50]。动物试验证实,NLRP3、IL- β 抑制剂可减轻中性粒细胞小鼠的气道炎症及气道高反应^[51]。

NLRP3 炎症小体的活化与肺癌的发生发展也密切相关^[52]。研究发现,肺癌患者 NLRP3 炎症小体相关基因的表达显著升高^[53],表明 NLRP3 可能在肺癌发生中起关键作用。煤焦油提取物刺激人支气管上皮细胞后,细胞发生了显著的形态学变化,NLRP3 炎症小体参与该恶性转化过程^[54]。NLRP3 炎症小体通过激活丝氨酸/苏氨酸激酶和细胞外调节蛋

白激酶 1/2 信号通路,下调 E-钙黏蛋白水平,破坏细胞间粘附,增强肺癌细胞的增殖与转移能力^[55]。近期证实,屋尘螨诱导的肺部慢性炎症通过激活巨噬细胞中的 NLRP3/IL- β 信号通路,促进小鼠肺肿瘤的发生与发展^[12]。

(二)气道重塑

哮喘气道重塑是指在气道炎症、组织损伤及过度修复作用下,哮喘患者气道壁的细胞结构、成分及功能发生变化的过程^[56]。随着哮喘病程延长,气道重塑逐渐加剧,表现为气道壁面积显著增加、气道狭窄程度加剧等。气道重塑可引起持续性气流受限和肺功能下降,且与哮喘的严重程度、疾病进展及预后密切相关^[56]。气道重塑的病理改变包括上皮损伤、气道壁增厚、上皮纤维化、细胞外基质蛋白沉积及粘液高分泌^[56]。有研究表明,气道重塑可能通过 EMT 机制,促进肺癌的发生发展^[57]。

EMT 是上皮细胞逐渐转化为间充质样细胞,失去上皮功能与特性的动态过程^[58]。多种细胞因子参与 EMT 诱导过程,TGF- β 是主要效应因子^[58]。既往研究证实,与健康受试者比较,哮喘患者气道上皮 EMT 活跃,参与哮喘患者气道重塑,导致肺功能下降^[50]。

在 NSCLC 中,EMT 与肿瘤耐药性、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变和肿瘤干细胞的形成密切相关,特征在于丰富的肿瘤干细胞表型和更强的癌变潜能^[57]。EMT 参与了肿瘤浸润性生长的过程,EMT 活性与 NSCLC 侵袭性密切相关,波形蛋白和 Snail 蛋白等 EMT 标志物的表达与 NSCLC 的恶性表型相关^[57]。

哮喘中的气道重塑和 EMT 机制可能通过类似的途径推动肺癌的发展,尤其是当哮喘患者合并肺癌时,EMT 的作用可能会更为显著。

1. 气道上皮 EGFR 高表达

EGFR 是一种酪氨酸激酶受体,广泛分布于除成熟骨骼肌细胞、体壁内胚层和造血组织以外的所有组织细胞。40%~60% 亚裔 NSCLC 患者存在 EGFR 驱动基因阳性突变,该突变导致 EGFR 信号通路异常调节,造成 EGFR 过度活化,持续性促进细胞的生长、增殖,在 NSCLC 的发生发展中起重要作用,与 NSCLC 患者预后存在相关性^[59]。

气道上皮通过物理屏障、粘液纤毛清除及免疫调节等功能保证人体免受外界致敏原及病原体的侵害,上皮功能障碍在哮喘发病机制中处于核心地位,高表达的 EGFR 与上皮功能障碍密切相关^[60]。上皮细胞间连接由紧密连接、粘附连接、桥粒和半桥粒组成。上皮间连接形成的关键是 E-钙黏蛋白,研究表明包括屋尘螨在内的过敏原作用于模式识别受体后激活 EGFR,通过信号转导诱导 E-钙黏蛋白降解,E-钙黏蛋白的缺乏会导致连接破坏、纤毛细胞剥脱、club 细胞分化受抑制,损害气道上皮的自我修复,导致气道上皮对外界致病因子的渗透性增高;同时 E-钙黏蛋白水平的下调参与 EMT^[61]。既往研究检测哮喘患者气道组织活检标本发现,哮喘患者气道上皮表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及 EGFR 表达水平较健康对照明显升高,参与了气道

上皮 EMT 和气道重塑^[62]。

气道上皮 EGFR 表达水平与气道粘液分泌密切相关。既往细胞研究与动物研究中 EGFR 的活化上调气道上皮细胞中 MUC5AC 表达,促进粘液的生成^[63, 64]。气道上皮EGFR 的激活可诱导 CCL20、CCL17、GM-CSF 的产生,继而将树突细胞、Th2 细胞、EOS 招募至气道上皮,加重气道 2 型炎症^[65]。

哮喘合并肺癌患者可能存在更复杂的免疫环境,气道炎症不仅是局部的免疫反应,还可能通过系统性影响促进肺癌的发展。哮喘合并肺癌患者的气道重塑和免疫功能可能相互交叉、相互影响。但这种交互作用如何影响肿瘤微环境、免疫逃逸机制及癌细胞的增殖与转移,仍未得到充分理解。

(三) 基因易感性

哮喘中的一些基因突变不仅对哮喘的发生发展有作用,对哮喘合并肺癌的发生也发挥一定作用。目前发现哮喘的易感基因^[66]包括:解整合素-金属蛋白酶 33 (a disintegrin and metalloproteinase 33, ADAM33)、血清类黏蛋白 1 样蛋白 3 (orosomucoid 1-like protein 3, ORMDL3)、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、CCL17、IL-17A、IL-17F、 β 2 肾上腺素受体 (β 2-adrenergic receptor, ADRB2)、甘露糖结合凝集素 2 (mannose-binding lectin 2, MBL2)、Toll 样受体 3 (toll like receptor 3, TLR3) 等。这些基因中有部分被证实与肺癌的发生发展具有相关性。研究发现,IL-17A 激活活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 信号通路,抑制自噬促进 NSCLC 进展^[67]。代丽等^[68]研究表明,IL-17F 基因 rs763780 位点与 NSCLC 风险增加有关,IL-17A 基因 rs2275913 位点与 NSCLC 风险降低有关。此结论尚存争议,另有基因组研究提出,肺癌患者 IL-17 基因家族突变率普遍较低,IL-17A 与总生存率无关,IL-17F 高表达患者的生存率显著更高^[69]。有研究发现,ADRB2 高表达可能是肺腺癌患者的有利预后因素。动物研究表明,ADRB2 基因缺失可抑制小鼠模型小细胞肺癌生长^[70-72]。报道称,MBL2 基因启动子区 rs11003125CG 基因型降低肺癌的发病风险^[73]。另有早期研究发现,TSLP 在肺癌组织中高表达,且与 Treg 细胞数量增加有关^[74]。此结论缺乏大样本研究证实,目前尚无探讨 TSLP 与肺癌预后的科学证据。

哮喘和肺癌发生与发展的遗传易感性的相关研究相对较少,二者的发生、发展与多种因素相关,单基因影响有限,未来需要多组学分析的生物学网络深入解释其机制。由于基因具有多态性,不同人种遗传背景差异较大,哮喘合并肺癌的基因易感性仍需在大样本中进行验证。

三、总结

哮喘与肺癌均为高度异质性疾病,哮喘患者罹患肺鳞癌和小细胞肺癌的风险显著升高,但与肺腺癌的相关性不显著。目前大部分哮喘合并肺癌的临床研究未详细描述哮喘分型、控制情况及肺癌的分期和基因突变情况,在确定哮喘是否为肺癌发生的危险因素上存在局限性,且缺乏哮喘患者肺癌发展预后的临床研究科学数据。但哮喘患者发生肺癌

的风险升高,可能与气道慢性炎症、气道重塑、基因易感性相关。未来可能需要进一步细化哮喘分型、肺癌分期分型,了解哮喘合并肺癌患者的预后,深入探索哮喘与肺癌的潜在相互作用机制,以提高对哮喘与肺癌关系的理解,指导临床实践。

参 考 文 献

- 1 Siegel RL, Kratzer TB, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75 (1): 10-45.
- 2 He S, Xia C, Li H, et al. Cancer profiles in China and comparisons with the USA: a comprehensive analysis in the incidence mortality survival staging and attribution to risk factors [J]. Sci China Life Sci, 2024, 67 (1): 122-131.
- 3 Shin YH, Hwang J, Kwon R, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Allergy, 2023, 78 (8): 2232-2254.
- 4 Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence risk factors and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2019, 394 (10196): 407-418.
- 5 Woo A, Lee SW, Koh HY, et al. Incidence of cancer after asthma development: 2 independent population-based cohort studies [J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147 (1): 135-143.
- 6 Pirie K, Peto R, Green J, et al. Lung cancer in never smokers in the UK Million Women Study [J]. Int J Cancer, 2016, 139 (2): 347-354.
- 7 Qu YL, Liu J, Zhang LX, et al. Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (7): 11614-11620.
- 8 Yu F, Xiao R, Li X, et al. Combined effects of lung disease history, environmental exposures, and family history of lung cancer to susceptibility of lung cancer in Chinese non-smokers [J]. Respir Res, 2021, 22 (1): 210.
- 9 Huang JY, Jian ZH, Nfor ON, et al. The effects of pulmonary diseases on histologic types of lung cancer in both sexes: a population-based study in Taiwan [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 834.
- 10 Jiang L, Sun YQ, Langhammer A, et al. Asthma and asthma symptom control in relation to incidence of lung cancer in the HUNT study [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 4539.
- 11 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (12): 26.
- 12 Wang D, Li W, Albasha N, et al. Long-term exposure to house dust mites accelerates lung cancer development in mice [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42 (1): 26.
- 13 Wang IJ, Liang WM, Wu TN, et al. Inhaled corticosteroids may prevent lung cancer in asthma patients [J]. Ann Thorac Med, 2018, 13 (3): 156-162.
- 14 Ge F, Feng Y, Huo Z, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10 (3): 1266-1276.
- 15 Liu SF, Kuo HC, Lin MC, et al. Inhaled corticosteroids have a protective effect against lung cancer in female patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study [J]. Oncotarget, 2017, 8 (18): 29711-29721.
- 16 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.

- 17 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.
- 18 Li W, Wu Y, Zhao Y, et al. MTOR suppresses autophagy-mediated production of IL25 in allergic airway inflammation[J]. *Thorax*, 2020, 75(12):1047-1057.
- 19 Ouyang L, Su G, Quan J, et al. Emerging roles and therapeutic implications of HDAC2 and IL-17A in steroid-resistant asthma[J]. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*, 2023, 1(2):108-112.
- 20 樊静, 方利文, 陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病前期研究进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(5):391-396.
- 21 Lea S, Higham A, Beech A, et al. How inhaled corticosteroids target inflammation in COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(170):230084.
- 22 Faiz A, Pavlidis S, Kuo CH, et al. Th2 high and mast cell gene signatures are associated with corticosteroid sensitivity in COPD[J]. *Thorax*, 2023, 78(4):335-343.
- 23 李信麟, 宋祝. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的危险因素研究现状[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(5):358-362.
- 24 Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(5):2102583.
- 25 Arnold IC, Munitz A. Spatial adaptation of eosinophils and their emerging roles in homeostasis infection and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(12):858-877.
- 26 Jackson DJ, Akuthota P, Roufosse F. Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease[J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(163):210150.
- 27 Du X, Li F, Zhang C, et al. Eosinophil-derived chemokine (hCCL15/23, mCCL6) interacts with CCR1 to promote eosinophilic airway inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):91.
- 28 Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterize phenotypes in a global real-life severe asthma cohort [J]. *Chest*, 2021, 160(3):814-830.
- 29 Sibille A, Corhay JL, Louis R, et al. Eosinophils and lung cancer: from bench to bedside[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):5066.
- 30 Ye L, Wang H, Li H, et al. Eosinophil peroxidase over-expression predicts the clinical outcome of patients with primary lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(4):1032-1038.
- 31 Meng Y, Wang W, Chen M, et al. GBP1 Facilitates Indoleamine 2,3-Dioxygenase extracellular secretion to promote the malignant progression of lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:622467.
- 32 Grisaru-Tal S, Rothenberg ME, Munitz A. Eosinophil-lymphocyte interactions in the tumor microenvironment and cancer immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(9):1309-1316.
- 33 Li F, Du X, Lan F, et al. Eosinophilic inflammation promotes CCL6-dependent metastatic tumor growth [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(22):eabb5943.
- 34 He LX, Deng K, Wang J, et al. Clinical subtypes of neutrophilic asthma: a cluster analysis from australasian severe asthma network[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(3):686-698. e688.
- 35 Zhang M, Qin H, Wu Y, et al. Complex role of neutrophils in the tumor microenvironment: an avenue for novel immunotherapies[J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(10):849-863.
- 36 Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):173.
- 37 Zhang L, Yi H, Chen J, et al. Neutrophil extracellular traps facilitate A549 cell invasion and migration in a macrophage-maintained inflammatory microenvironment[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:8316525.
- 38 Wang H, Kim SJ, Lei Y, et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):235.
- 39 Wang Y, Liu F, Chen L, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) promote non-small cell lung cancer metastasis by suppressing lncRNA MIR503HG to activate the NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:867516.
- 40 Ortiz-Espinosa S, Morales X, Senent Y, et al. Complement C5a induces the formation of neutrophil extracellular traps by myeloid-derived suppressor cells to promote metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 529:70-84.
- 41 Wilson AS, Randall KL, Pettitt JA, et al. Neutrophil extracellular traps and their histones promote Th17 cell differentiation directly via TLR2[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):528.
- 42 Enweasor C, Flayer CH, Haczku A. Ozone-induced oxidative stress neutrophilic airway inflammation and glucocorticoid resistance in asthma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:631092.
- 43 Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs[J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1582-1605.
- 44 Huang Y, Li X, Zhu L, et al. Thrombin cleaves IL-33 and modulates IL-33-activated allergic lung inflammation[J]. *Allergy*, 2022, 77(7):2104-2120.
- 45 Spits H, Mjösberg J. Heterogeneity of type 2 innate lymphoid cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(11):701-712.
- 46 韦锦涛, 徐元宏. 基于流式细胞技术分析固有淋巴细胞亚群失衡与非小细胞肺癌的关系[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(2):268-273.
- 47 Ma Q. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome: structure molecular activation and inhibitor-NLRP3 interaction[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(3):487-520.
- 48 Blevins HM, Xu Y, Biby S, et al. The NLRP3 inflammasome pathway: a review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:879021.
- 49 Fu Y, Huang FY, Dai SZ, et al. Penicillazaphilone C alleviates allergic airway inflammation and improves the immune microenvironment by hindering the NLRP3 inflammasome [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175:116788.
- 50 Zhang S, Fan Y, Qin L, et al. IL-1 β augments TGF- β inducing epithelial-mesenchymal transition of epithelial cells and associates with poor pulmonary function improvement in neutrophilic asthmatics[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):216.
- 51 Lu HF, Zhou YC, Hu TY, et al. Unraveling the role of NLRP3 inflammasome in allergic inflammation; implications for novel therapies[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1435892.
- 52 Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5):550-559.
- 53 Ju M, Bi J, Wei Q, et al. Pan-cancer analysis of NLRP3 inflammasome with potential implications in prognosis and immunotherapy in human cancer[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(4):bbaa345.
- 54 Duan S, Wang N, Huang L, et al. NLRP3 inflammasome activation involved in LPS and coal tar pitch extract-induced malignant transformation of human bronchial epithelial cells[J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(5):585-593.
- 55 Wang S, He H, Qu L, et al. Dual roles of inflammatory programmed cell death in cancer: insights into pyroptosis and necroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1446486.
- 56 Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma[J]. *Allergy*, 2022, 77(12):3538-3552.

57 Sun Y, Ma L. A milestone in epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(1): 29-30.

58 Mottais A, Riberi L, Falco A, et al. Epithelial-mesenchymal transition mechanisms in chronic airway diseases; a common process to target? [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12412.

59 Tabei Y, Nakajima Y. IL-1 β -activated PI3K/AKT and MEK/ERK pathways coordinately promote induction of partial epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 392.

60 Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(6): 1499-1509.

61 Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development[J]. Allergy, 2020, 75(8): 1902-1917.

62 Qin L, Yue J, Guo M, et al. Estrogen Receptor- α Exacerbates EGF-Inducing airway remodeling and mucus production in bronchial epithelium of asthmatics [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2023, 15(5): 614-635.

63 Jia Z, Bao K, Wei P, et al. EGFR activation-induced decreases in claudin1 promote MUC5AC expression and exacerbate asthma in mice [J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(1): 125-134.

64 Liu MJ, Gao FS, Liu YQ, et al. EGFR plays an essential role in lipopolysaccharide (LPS)-induced MUC5AC hypersecretion in human bronchial epithelial cells[J]. Allied Academies, 2018, 29(11): 2523.

65 Kuchibhotla VNS, Jonker MR, de Bruin HG, et al. Inhibition of β -catenin/CBP signalling improves airway epithelial barrier function and

suppresses CCL20 release[J]. Allergy, 2020, 75(7): 1786-1789.

66 Kim KW, Ober C. Lessons learned from GWAS of asthma[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(2): 170-187.

67 Liao H, Chang X, Gao L, et al. IL-17A promotes tumorigenesis and upregulates PD-L1 expression in non-small cell lung cancer [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 828.

68 代丽, 武军思, 程宏, 等. IL-17 基因多态性与非小细胞肺癌风险的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 4-7.

69 Liao T, Fan J, Lv Z, et al. Comprehensive genomic and prognostic analysis of the IL-17 family genes in lung cancer[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 4906-4918.

70 Ji L, Xu F, Zhang J, et al. ADRB2 expression predicts the clinical outcomes and is associated with immune cells infiltration in lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15994.

71 Wang Z, Li X, Chen H, et al. Decreased HLF expression predicts poor survival in lung adenocarcinoma [J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e929333.

72 Fnu T, Shi P, Zhang W, et al. Sympathetic neurons promote small cell lung cancer through the β 2-Adrenergic Receptor[J]. Cancer Discov, 2025, 15(3): 616-632.

73 刘冲, 杨振邦, 郭锦翠, 等. MBL2 关键遗传变异对肺癌发病风险的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(1): 14-15.

74 赵华, 李慧, 于津浦, 等. TSLP 在肺癌组织中的表达及其与调节性 T 细胞的相关性[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(3): 126-130.

(2025-01-02 收稿 2025-03-28 修回)

(上接第 274 页)

参考文献

1 Ma DB, Zhang H, Wang XL, et al. METTL3 aggravates cell damage induced by Streptococcus pneumoniae via the NEAT1/CTCF/MUC19 axis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2024, 40(8): 722-731.

2 温顺航, 吴沪军, 郭书真, 等. TLR2 和 NOD2 在金黄色葡萄球菌肺炎小鼠中的表达[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(3): 77-80.

3 Yang Y, Yao Z, Zhang J, et al. Inhibiting peptidoglycan hydrolase alleviates MRSA pneumonia through autolysin-mediated MDP-NOD2 pathway[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 1231-1242.

4 Zhang L, Yan HL, Wang H, et al. MicroRNA (miR)-429 promotes inflammatory injury by targeting kruppel-like factor 4 (KLF4) in neonatal pneumonia[J]. Curr Neurovasc Res, 2020, 28(1): 1-10.

5 Zhang Y, Zhu Y, Gao G, et al. Knockdown XIST alleviates LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation injury via targeting miR-370-3p/TLR4 in acute pneumonia[J]. Cell Biochem Funct, 2019, 37(5): 348-358.

6 俞艳华, 赵瑞彪, 单会艳, 等. 长链非编码 RNA NORA 影响脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡损伤的机制研究[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(4): 332-336.

7 Zhao M, Chi Z, Pan X, et al. Economic evaluation of nemonoxacin, moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of early community-acquired pneumonia with possible pulmonary tuberculosis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(8): 4816-4826.

8 Zeng H, Zhou Y, Liu Z, et al. MiR-21-5p modulates LPS-induced acute injury in alveolar epithelial cells by targeting SLC16A10[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11160.

9 Gatera VA, Lesmana R, Musfiroh I, et al. Vitamin D inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in A549 cells by downregulating inflammatory cytokines[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2021,

27: e931481.

10 周航, 李同林, 官帅. miR-1247-3p 靶向 SFTPC 基因对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞损伤的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(6): 573-579.

11 于莹. 左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌肺部感染小鼠的合理用药方案研究[D]. 中国医科大学, 2013: 1-55.

12 Zhu J, Qiu J, Chen K, et al. Tea polyphenols and levofloxacin alleviate the lung injury of hepatopulmonary syndrome in common bile duct ligation rats through Endotoxin -TNF signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137(1): 111263-111273.

13 Xiong X, Dou J, Shi J, et al. RAGE inhibition alleviates lipopolysaccharides-induced lung injury via directly suppressing autophagic apoptosis of type II alveolar epithelial cells[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 24.

14 李史来, 刘新民, 黄钊藩. 利福布丁联合莫西沙星治疗复治涂阳肺结核疗效及对 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 水平的影响[J]. 中国临床研究, 2015, 28(4): 451-453.

15 曹岩岩, 汪璐芸, 苗琨, 等. 暴发性心肌炎患者降钙素原及细胞因子水平增高[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(6): 455-458, 464.

16 Ni G, Chen Y, Wu F, et al. NOD2 promotes cell proliferation and inflammatory response by mediating expression of TSLP in human airway smooth muscle cells[J]. Cell Immunol, 2017, 312(1): 35-41.

17 Wang G, Fu Y, Ma K, et al. NOD2 regulates microglial inflammation through the TAK1-NF- κ B pathway and autophagy activation in murine pneumococcal meningitis[J]. Brain Res Bull, 2020, 158(1): 20-30.

18 Hommes TJ, van Lieshout MH, van't Veer C, et al. Role of nucleotide-binding oligomerization domain-containing (NOD) 2 in host defense during pneumococcal pneumonia [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145138-e0145148.

(2021-01-18 收稿 2025-03-05 修回)

附表 1 哮喘与肺癌的潜在发病机制			
机制	关键调控组分	在哮喘中的作用	在肺癌中的作用
气道慢性炎症	EOS	介导 2 型炎症及过敏反应，在哮喘的发病机制中起关键作用，可直接引发哮喘 ^[27] 。	产生吲哚胺 2, 3-双加氧酶抑制免疫，增加肺癌细胞耐受性，促进肺癌免疫逃逸 ^[31] ；将调节性 T 细胞招募至肺部，通过抑制自然杀伤细胞和 M1 型极化巨噬细胞，创造致瘤微环境 ^[32] 。
	中性粒细胞	是中性粒细胞性哮喘气道炎症的核心 ^[34] 。	调节 T 细胞活性 ^[35, 36] 或形成中性粒细胞胞外诱捕网 ^[39, 40] 双向调节肺癌的发生发展。
	ILC2	释放 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等细胞因子，促进气道炎症，加重气道高反应性，促进粘液分泌和气道重塑 ^[43, 44] 。	机制研究较少，临床研究表明外周血高水平 ILC2 是肺癌预后不佳的危险因素 ^[46] 。
	NLRP3 炎症小体	通过 MAPK 信号通路增强转化生长因子- β 诱导的哮喘气道上皮 EMT ^[50] 。	激活丝氨酸/苏氨酸激酶和细胞外调节蛋白激酶 1/2 信号通路，下调 E-钙黏蛋白水平，破坏细胞间粘附，增强肺癌细胞的增殖与转移能力 ^[55] 。
气道重塑	EMT	哮喘患者气道上皮 EMT 活跃，参与哮喘患者气道重塑，导致肺功能下降 ^[50] 。	与肿瘤耐药性、EGFR 突变和肿瘤干细胞的形成密切相关 ^[57] 。
气道上皮 EGFR 高表达	EGFR	EGFR 高表达与上皮功能障碍密切相关 ^[60] ；上调气道上皮细胞 MUC5AC 表达，促进粘液的生成 ^[63] ；诱导 CCL20、CCL17、GM-CSF 的产生，将树突细胞、Th2 细胞、EOS 招募至气道上皮，加重气道 2 型炎症 ^[65]	EGFR 驱动基因阳性突变导致 EGFR 信号通路异常调节，造成 EGFR 过度活化，持续促进细胞生长、增殖，在 NSCLC 的发生发展中起重要作用，与 NSCLC 患者预后存在相关性 ^[59]
基因易感性	IL-17A 基因	哮喘易感基因	IL-17A 激活活性氧信号通路，抑制自噬，促进 NSCLC 进展 ^[67] 。

		IL-17A 基因 rs2275913 位点与 NSCLC 风险降低有关 ^[68] 。
IL-17F 基因	哮喘易感基因	IL-17F 基因 rs763780 位点与 NSCLC 风险增加有关 ^[68] 。
ADRB2 基因	哮喘易感基因	ADRB2 高表达是肺腺癌患者的有利预后因素 ^[70] ；ADRB2 基因缺失可抑制小鼠模型小细胞肺癌生长 ^[72] 。
MBL2 基因	哮喘易感基因	MBL2 基因启动子区 rs11003125CG 基因型降低肺癌的发病风险 ^[73] 。
TSLP 基因	哮喘易感基因	TSLP 在肺癌组织中高表达, 且与 Treg 细胞数量增加有关 ^[74] 。