

慢性阻塞性肺疾病合并肺癌研究进展

——共同危险因素及发病机制

卢倩倩, 李丽

右江民族医学院附属西南医院, 广西 百色 533000

DOI:10.61369/MRP.2026030009

摘要: 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和肺癌是世界范围内导致死亡的疾病之一, 给全球带来了沉重社会和经济负担。COPD 和肺癌的共病高发提示二者可能存在共同的危险因素和发病机制。其中吸烟、环境空气污染是二者共同的危险因素。越来越多的证据显示, 慢性炎症、遗传易感性、表观遗传、端粒长度、慢性炎症、氧化应激反应和肺部微生物等是 COPD 和肺癌发生发展的共同通路。本文就 COPD 合并肺癌的主要危险因素及共同发病机制作一综述, 为疾病早期筛查、诊断及治疗策略提供依据。

关键词: 肺癌; 慢性阻塞性肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌; 危险因素; 共同发病机制

Research Progress on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Lung Cancer — Shared Risk Factors and Pathogenesis

Lu Qianqian, Li Li

Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer are among the leading causes of death worldwide, imposing a significant social and economic burden globally. The high comorbidity rate of COPD and lung cancer suggests that they may share common risk factors and pathogenic mechanisms. Smoking and environmental air pollution are recognized as shared risk factors for both conditions. Increasing evidence indicates that chronic inflammation, genetic susceptibility, epigenetics, telomere length, oxidative stress responses, and pulmonary microbiota are common pathways involved in the development and progression of COPD and lung cancer. This article provides a review of the major risk factors and shared pathogenic mechanisms associated with COPD complicated by lung cancer, offering a basis for early screening, diagnosis, and treatment strategies for these diseases.

Keywords: lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease; chronic obstructive pulmonary disease complicated with lung cancer; risk factors; shared pathogenic mechanisms

引言

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续气流不完全可逆受限为特征的可预防及可治疗的疾病^[1]。作为全球死亡的主要原因之一, COPD 是全球疾病负担的重要组成部分。其在全球范围内的患病率和死亡率均居高不下, 已成为公共卫生的重大挑战之一^[2]。据研究预测, 到 2030 年, COPD 将成为全球死亡率第三、发病率第七的疾病^[3]。

肺癌源自支气管黏膜或腺体的恶性病变, 是目前全球致死率最高的癌症类型之一。其发病率与死亡率同样居高不下, 尤其在吸烟人群中更为显著^[4]。文献报道显示, 肺癌是全球致死率最高的恶性肿瘤之一, 约占所有恶性肿瘤死亡人数的 25%, 而肺癌患者的五年生存率仅有 22%^[5]。

本文旨在综述 COPD 和肺癌的共同危险因素及发病机制, 以期提高早期高危人群的筛查及诊断率, 使患者能够得到及时治疗, 从而改善患者的生活质量。

作者简介:

卢倩倩 (1997.09-), 女, 汉族, 广西人, 硕士, 住培医师, 研究方向: 慢阻肺合并肺癌;

李丽 (1981-), 女, 汉族, 广西人, 硕士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 慢性呼吸系统疾病如慢性咳嗽、支气管哮喘、慢阻肺与肺癌方向。

一、主要共同危险因素

(一) 吸烟

吸烟是 COPD 和肺癌最常见的危险因素之一。研究表明, 吸烟人群患 COPD 和肺癌的风险显著高于非吸烟人群, 且 COPD 患者的吸烟史 (包括吸烟数量及吸烟时长) 与肺癌的发生率密切相关。香烟烟雾中含有多种有害物质, 如尼古丁、焦油、多环芳烃化合物、一氧化碳等数十种致癌物质。这些有害物质与 COPD 和肺癌的发生及发展有着密切关系^[6]。

香烟烟雾中的致癌物质会损伤气道上皮细胞及毛细血管内皮细胞, 增加肺泡毛细血管的通透性, 同时诱导机体产生活性氧, 进一步增加肺毛细血管通透性, 引发慢性炎症。反复的慢性炎症最终导致肺组织损伤, 引发 COPD。此外, 这些致癌物质引起的慢性炎症还会诱导上皮间充质转化和内皮间充质转化, 最终导致肺细胞癌变。吸烟还会抑制肺部细胞的吞噬功能, 导致有害物质在体内大量堆积, 无法及时排出, 从而引发慢性炎症, 进而导致肺组织纤维化, 促进恶性肿瘤的发生^[7]。

此外, 香烟烟雾中的尼古丁通过激活乙酰胆碱受体, 促进鳞状细胞释放乙酰胆碱, 从而促进缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和血管内皮因子的表达, 增加肿瘤细胞的增殖及侵袭能力。研究还表明, 吸烟可以诱导磷酸甘油醛脱氢酶的琥珀酰化, 使肺癌细胞的代谢重新编排, 从而促进糖酵解和谷氨酰胺还原羧化, 使肿瘤细胞在缺氧及营养缺乏的环境中得以生长及转移^[8]。

(二) 环境空气污染

空气污染物包括臭氧 (O₃)、一氧化碳 (CO)、二氧化氮 (NO₂)、二氧化硫 (SO₂)、黑碳 (BC)、细颗粒物 (PM_{2.5}) 及可吸入颗粒物 (PM₁₀) 等。其中, 颗粒污染物与 COPD 的发病率及死亡率关系密切, 尤其是 PM_{2.5}^[9]。尽管空气污染物导致 COPD 的具体机制尚不完全明确, 但已有研究表明, PM_{2.5}、臭氧等空气污染物可诱发炎症、氧化应激及气道高反应性, 进而导致 COPD^[10]。另有研究发现, 空气污染物中的 PM_{2.5} 可通过 IL-17 信号通路影响肺免疫功能, 促进 COPD 的发展^[11]。

韩国学者 Taiyue Jin^[12] 的研究表明, 在较高 PM_{2.5} 暴露人群中, PM_{2.5} 与肺癌发生风险呈正相关。Cochard Margaux 等人的研究发现, PM_{2.5} 可能加剧气道炎症反应和重塑, 激活肺上皮-间充质转化过程, 进而促进气道阻塞和肺组织纤维化, 最终导致肺癌的发生^[13]。黑碳 (BC) 是 PM 的核心成分, 林慧等人的研究发现, 长期吸入 BC 颗粒可引起支气管和肺组织的炎症反应及氧化应激, 导致 DNA 损伤、基因突变, 改变 DNA 的稳定性, 从而引发肺癌。此外, BC 沉积于气道及肺泡中, 损伤气道黏膜与肺泡上皮细胞, 引发炎症反应, 反复的肺组织炎症及纤维化导致肺功能下降, 进而引发 COPD^[14]。

二、共同发病机制

(一) 慢性炎症及免疫微环境

研究表明, COPD 患者反复的炎症刺激可能诱发肺癌。COPD

被认为是一种长期的肺部疾病, 某些特定因素可能增加炎症反应, 从而推动疾病的发展, 甚至向肺癌转化。越来越多的研究表明, T 调节细胞 (Treg) 在 COPD 中通过介导肺部炎症发挥着至关重要的作用。T 调节细胞介导的抑制是免疫介导炎症调节的重要机制, 在慢性炎症及癌症中均发挥着关键作用^[15]。

1. 气道上皮

在 COPD 中, 慢性炎症引起的氧化应激不仅通过直接的细胞毒性作用损伤气道上皮细胞, 还通过多种途径间接影响其功能^[16]。香烟烟雾和其他刺激物可刺激肺上皮细胞产生炎症介质, 引发局部纤维化和重塑。同时, 这些刺激物还可诱导上皮细胞释放趋化因子, 吸引炎症细胞。炎症细胞释放的蛋白酶、生长因子和促炎细胞因子等, 进一步促进慢性肺部炎症和结构变化, 导致 COPD 的发生及发展。COPD 患者气道和循环中的细胞因子增加, 促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 已被证实可激活 p38 信号传导, 促进 COPD 患者的炎症反应^[17]。持续的慢性炎症不断削弱气道屏障功能完整性, 营造出有利于癌细胞存活与扩增的微环境, 从而推动肺癌的发生与进展^[18]。

2. 巨噬细胞

巨噬细胞在炎症及修复中起重要作用, 在 COPD 中, 巨噬细胞调节功能的失衡, 导致持续的组织损伤和修复能力受损, 而巨噬细胞的胞吐缺陷及表型失调是 COPD 发病机制的关键因素。在 COPD 中, 暴露于烟雾和其他刺激物会触发巨噬细胞的募集和激活, 巨噬细胞会释放各种促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF)、趋化因子和蛋白水解酶等, 从而导致肺组织破坏和炎症的持续存在, 进而导致 COPD 的发生^[19]。在 COPD 患者中的巨噬细胞表现代谢重编程, 从糖酵解转向脂肪酸氧化, 从而影响巨噬细胞的功能, 促进了肿瘤细胞的生长和转移^[20]。

3. 中性粒细胞

中性粒细胞是人体关键的免疫细胞之一, 在外来病原体入侵或内源性炎症发作时, 是首批从外周循环迁移到病灶的免疫细胞。其通过直接吞噬作用、释放活性氧和自杀性 NETosis 等机制对抗病原体, 在机体防御及急性期反应中发挥着至关重要的作用。在 COPD 患者中, 中性粒细胞被异常激活, 中性粒细胞弹性蛋白酶过度表达可增加肺组织的通透性, 同时通过激活活性介质间接参与肿瘤微环境的形成。中性粒细胞胞外陷阱能力增强, 进一步加剧炎症反应和肺组织损伤, 加重 COPD 的症状。此外, 中性粒细胞的特定死亡途径 (如细胞凋亡、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡等) 显著影响炎症反应、组织重塑和整体疾病进展。在 COPD 中, 中性粒细胞的失调死亡导致慢性炎症、气道阻塞和进行性肺组织破坏。在肺癌中, 中性粒细胞的死亡模式可抑制或增强肿瘤生长和转移, 这取决于促肿瘤和抗肿瘤信号之间的相互作用^[21]。在 NETosis 过程中, 中性粒细胞释放的核 DNA 与组蛋白及抗菌肽结合形成中性粒细胞外陷阱 (NETs) 的纤维网结构。NETs 通过调节细胞周期和保护肿瘤细胞避免免疫攻击, 进而促进肿瘤的转移。NETs 还可诱导 M2 型巨噬细胞, 增强肿瘤细胞的增殖及侵袭能力, 同时抑制 T 细胞及自然杀伤细胞的免疫反应。此

外, NETs可表达PD-L1, 导致T细胞功能障碍和肿瘤细胞的免疫逃逸^[22]。

(二) 细胞程序死亡: 铁死亡

细胞程序性死亡包括细胞凋亡、坏死、焦亡、铜死亡、铁死亡等多种形式。近年来, 铁死亡作为一种独特的铁依赖性程序性细胞死亡形式, 备受关注。其主要特征为细胞内铁积累和脂质过氧化, 标志为细胞内谷胱甘肽(GSH)耗竭和谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)失活, 导致细胞膜磷脂严重氧化损伤。铁死亡在多种肺部疾病的发病机制中起着重要作用, 包括肺损伤、慢性阻塞性肺病、肺癌等。在Xia等人的研究中, 发现circSAV1的过表达通过m6A修饰促进IREB2 mRNA的翻译, 形成circSAV1/YTHDF1/IREB2三元复合物, 导致铁过载和铁死亡, 从而促进COPD的发生^[23]。Masahiro Yoshida的动物实验进一步证实了铁死亡在COPD发病机制中的作用。在暴露于香烟烟雾的小鼠模型中, 发现肺上皮细胞中的铁和脂质过氧化物水平增加, 激活铁死亡, 破坏肺部稳态, 导致COPD的发生^[24]。在肺癌方面, 研究发现RNA结合蛋白RNA结合基序单链相互作用蛋白1(RBMS1)可促进SLC7A11的翻译, 抑制肺癌细胞的铁死亡, 从而促进肺癌进展^[25]。此外, 非编码RNA microRNA(miR)-27a-3p通过负向调节SLC7A11, 调节非小细胞肺癌(NSCLC)细胞的铁死亡^[26]。

(三) 遗传易感性

在COPD和肺癌的发病机制中, 遗传易感性起着重要作用。两种疾病的基因位点重叠及染色体位点之间存在显著关联。不少研究表明, COPD合并肺癌是与基因多态性相关的遗传性疾病, 个体之间存在不同的遗传易感性。高风险基因通过调控上皮-间充质转化(EMT)等途径, 促进COPD向肺癌的进一步发生和发展。多基因组关联研究揭示了COPD与肺癌之间的遗传易感性位点, 例如, 位于染色体15q25.1的CHRNA3/CHRNA5在COPD和肺癌中存在一定关联^[27]。Junya Fujimoto等人的小鼠动物实验进一步证实了早期的研究结论, 即敲除G蛋白偶联受体Gprc5a的小鼠会发展为肺部肿瘤。无论是否暴露于烟雾致癌物中, 敲除双基因Gprc5a-/-的小鼠与对照组小鼠相比, 更易发生肺部恶性肿瘤^[28]。早期研究证实, 刺猬相互作用蛋白(HHIP)和FAM13A基因与降低COPD向肺癌转化的风险有关。在实验动物模型中, FAM13A基因缺陷小鼠通过增加β-连环蛋白信号转导、细胞增殖、减少脂肪酸氧化及相关细胞应激, 具有自我保护作用, 这表明COPD患者中FAM13A升高可能会阻碍肺上皮细胞的修复, 最终促使COPD向肺癌发展。

(四) 遗传表观学

表观遗传是指在不改变核苷酸序列的前提下, 通过DNA甲基化和微小RNA(miRNA, miRNA)表达等方式使基因功能遗传机制发生改变, 最终导致可遗传的变化, 从而可能导致COPD和肺癌的发生及发展。

1. DNA甲基化

DNA甲基化是重要的表观遗传改变之一, 指在胞嘧啶残基的5'位增加一个甲基, 是DNA结构的可逆修饰, 为CpG簇中的一部分。Mathewos Tessema^[29]等人的表观基因组相关性研究发现,

编码含有卷曲螺旋结构域(CCDC37)在COPD患者中严重降低, 增强DNA甲基化。编码微管相关蛋白1B(MAP1B)的基因功能丧失可能导致癌细胞逃避死亡信号和增殖能力增强。在COPD发展过程中, CCDC37和MAP1B的沉默增加DNA甲基化, 可能有助于恶性非小细胞肺癌(NSCLC)的发展^[29]。研究表明, COPD患者中的CCNA1、SNCA和ZNF549基因的短暂下调或沉默以及相关启动子活性降低, 使其启动子CpG岛容易发生异常甲基化, 可作为早期检测重度吸烟者肺癌的新型生物标志物^[30]。此外, 芳烃受体阻遏物(AHRR)基因的低甲基化可能与COPD恶化和肺癌风险增加有关^[31]。

2. 微小RNA(miRNA, miRNA)

微小RNA(miRNA, miRNA)是在mRNA水平上调节蛋白质的小非编码RNA, 通过翻译抑制或降解靶mRNA, 参与转录后调控。Xia Jing等人的研究发现, miR-125a-5p参与COPD和肺癌的发生与发展。据报道, has-miR-223-5p在非小细胞肺癌组织和细胞中下调, 导致许多靶基因上调, 这些靶基因有助于肿瘤增殖、迁移和侵袭。has-miR-223-5p在巨噬细胞分化、中性粒细胞募集和促炎反应中发挥重要作用, 是肺部炎症和重塑的关键, 促进COPD的发展, 因此has-miR-223-5p表达可能表明COPD和非小细胞肺癌之间存在共同途径^[32]。Elizabeth Córdo-ba-Lanús等人的研究发现, miR-1246在诊断前三年的COPD和肺癌患者中过度表达, miR-26a-5p表达增加支持内皮功能障碍, 与COPD患者发生肺癌风险增加及其发展之间存在一定关系^[33]。研究表明, 肺miRNA表达水平可能代表促肿瘤微环境的特定特征, 表明其可能作为生物标志物, 改善COPD患者NSCLC易感性的诊断和评估。一些miRNA可以增加COPD患者患肺癌的风险, 例如, 149-3p和197-3p水平的提高, 或has-miR-34a-5p水平的提高, 可能代表建立更容易发生肿瘤环境的早期迹象^[34]。

(五) 端粒长度

端粒是由重复DNA序列(5'-TTAGGG-3')组成的特殊结构, 其功能是保护线性染色体的末端免受DNA修复过程的侵蚀或融合。端粒长度随细胞分裂次数增加而逐渐缩短。研究发现, 端粒缩短促进COPD的发生发展, 并增加肺癌发生的风险。与不吸烟或吸烟对照组相比, COPD患者的外周白细胞和内皮细胞的端粒长度减少^[35]。COPD患者的外周白细胞端粒比健康个体短, 已知吸烟和慢性阻塞性肺病会影响端粒维持和免疫反应, 可能导致肺癌的发展。研究证实, 非小细胞肺癌(NSCLC)和腺癌患者不吸烟队列的死亡率与短端粒长度之间相关^[36]。此外, 研究表明, 无论是短端粒还是长端粒, 均与肺癌风险有关。

(六) 氧化应激反应

氧化应激失衡即氧化/抗氧化失衡, 氧化应激水平升高会降低抗氧化防御, 影响线粒体自噬过程, 导致炎症基因过度表达、激素受体破坏及抗氧化产物活性降低, 进而促进肺部炎症, 成为COPD和肺癌进展的共同病理生理基础。活性氧(ROS)是氧化应激的重要产物之一, 可直接破坏蛋白质、脂质、核酸等, 使细胞功能障碍或令细胞死亡, 触发连锁病理生理改变。在COPD方面, 吸烟诱导的ROS可引起气道上皮细胞损害, 引发气道重塑和

纤维化, 导致 COPD 的发生。在肺癌方面, ROS 可通过 DNA 损伤和基因突变等机制导致肺癌的发生。吸烟诱导的 ROS 不仅可直接破坏 DNA, 导致致瘤突变, 还可诱导肺泡上皮细胞的细胞凋亡, 这一过程激活核因子- κ B (NF- κ B) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶相关途径, 诱导炎症细胞和促炎因子的释放, 产生炎症和氧化应激的恶性循环。因此, 氧化应激是慢性阻塞性肺病和肺癌进展中气道重塑的主要驱动力^[37-39]。Huixin Jiang 等人的研究发现, 肺癌中 ROS 水平升高会导致 DNA 损伤, 同时诱导不必要的转录、复制错误和基因组不稳定, 导致癌症发生、扩散及无法修复的 DNA 损伤^[39]。

(七) 肺部微生物

肺部微生物群包括存在于呼吸道和肺实质中的细菌、病毒和真菌群落。随着技术的发展, 越来越多研究证实肺部微生物群对肺部的损害。当肺部微生物群失调时, 菌群的过度增殖引起炎症反应, 而炎症反应又会加剧微生物群的紊乱, 形成恶性循环, 放大肺部炎症, 促进 COPD 的发展。研究表明, 细菌分泌的可溶性毒素及其他代谢产物可直接损伤气道上皮, 引起局部炎症反应。炎症细胞释放细胞因子, 增加弹性蛋白酶活性, 破坏弹性蛋白酶/抗弹性蛋白酶系统的平衡, 促进慢性阻塞性肺病的进展, 导致不可逆的肺损伤^[40]。肺部微生物群失调在肺癌的发生及发展中亦起一定作用, 呼吸道微生物群的生态失调可通过多种机制促进肺癌

进展, 包括 DNA 损伤和基因组不稳定、先天免疫和适应性免疫系统的激活和调节, 以及刺激上皮细胞导致致瘤相关途径的上调等 [41]。研究发现, 微生物从肠道微生物群转移到肺部可通过胃食管反流、淋巴和血液系统等途径发生, 引起肺部炎症和生态失调。越来越多的证据表明, 肠道菌群在癌症的致瘤作用以及代谢和炎症的进展中发挥重要作用^[37]。

三、小结

慢性阻塞性肺疾病和肺癌是全球主要死亡原因之一, 不仅增加社会和经济负担, 也降低患者的生活质量。两种疾病具有共同的危险因素, 主要包括吸烟、环境空气污染等。二者还具有共同的发病机制, 吸烟人群中, 仅少数人最终罹患 COPD 或肺癌, 加之两种疾病均呈家族聚集倾向, 这提示基因、表观遗传与环境因素的相互作用是二者共同发病机制的关键。尽管目前 COPD 患者发展成肺癌的确切机制尚不明确, 但最新研究已证实端粒长度、氧化应激反应以及肺部微生物群等在 COPD 和肺癌的发生和发展中的共同作用。这些发现不仅有助于对 COPD 患者进行肺癌早筛, 更为患者的早期诊断和个性化治疗提供依据, 从而减轻 COPD 和肺癌所带来的双重负担。

参考文献

- [1]Zenedpour L, Dekker L, van Sten-van T H J, et al. Neoantigens in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Point of View[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2019, 13(2):e1800093.DOI:10.1002/prca.201800093.
- [2]肖雄, 许毅娇, 陈志盛, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺泡灌洗液宏基因组测序分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(10):1188-1191.DOI:10.13350/j.cjpb.221016.
- [3]吴漫, 吴健卫, 徐非洲, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌现状调查及预后初探 [J]. *临床肺科杂志*, 2025, 30(2):219-225.DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2025.02.010.
- [4]Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024, 74(1):12-49.DOI:10.3322/caac.21820.
- [5]Forder A, Zhuang R, Souza V G P, et al. Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(3):2859.DOI:10.3390/ijms24032859.
- [6]吴漫, 徐兴祥. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的研究进展 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2019, 12(05):646-649.
- [7]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_魏沛 [J]. *中国社会医学杂志*, 2022.
- [8]Wang K, Li J, Zhang H, et al. Tobacco Smoking Rewires Cell Metabolism by Inducing GAPDH Succinylation to Promote Lung Cancer Progression[J]. *Cancer Res*, 2025. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-24-3525.
- [9]秦佳玉, 霍建民. 空气污染对气流阻塞性疾病的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(1):159-162.DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2019.01.040.
- [10]Wang Y, Jin L, Dong Y, et al. Global burden of disease study on COPD in the older adult: comprehensive analysis of environmental factors and interaction effects[J]. *Frontiers in Public Health*, 2025, 13:1597793.DOI:10.3389/fpubh.2025.1597793.
- [11]Wen J, Yang Y, Zhang H, et al. PM2.5 increases the risk of early-onset COPD mediated by smoking and shared genes: a large-scale genetic analysis[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2025, 25(1):116.DOI:10.1007/s10238-025-01644-9.
- [12]Jin T, Lee S, Seo J, et al. Long-term ambient ozone exposure and lung cancer mortality: A nested case-control study in Korea[J]. *Environmental Pollution*, 2025, 375:126299.DOI:https://doi.org/10.1016/j.envpol.2025.126299.
- [13]Cochar M, Ledoux F, And Landkocz Y. Atmospheric fine particulate matter and epithelial mesenchymal transition in pulmonary cells: state of the art and critical review of the in vitro studies[J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2020, 23(7):293-318.DOI:10.1080/10937404.2020.1816238.
- [14]林慧, 余其梅, 付国庆, 等. 黑碳与炭黑颗粒对呼吸系统影响的异同与研究展望 [J]. *环境与健康杂志*, 2019, 36(10):852-856.DOI:10.16241/j.cnki.1001-5914.2019.10.002.
- [15]Šileikienė V, Jurgauskienė L. Role of Regulatory T Cells in Pulmonary Ageing and COPD Development[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(8):3721. DOI:10.3390/ijms26083721.
- [16]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(08):38-44.
- [17]Ahmadi A, Ahrari S, Salimian J, et al. p38 MAPK signaling in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and inhibitor therapeutics[J]. *Cell communication and signaling : CCS*, 2023, 21(1):314.DOI:10.1186/s12964-023-01337-4.
- [18]Forder A, Zhuang R, Souza V G P, et al. Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer.LID - 10.3390/ijms24032859 [doi]LID - 2859[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(3).DOI:10.3390/ijms24032859.

- [19]Thai H, Hassanen R, Whittall T, et al. The potential role of 1,25(OH)₂D₃ (Active vitamin D₃) in modulating macrophage function; implications for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Journal of Inflammation*, 2025,22(1):26.DOI:10.1186/s12950-025-00452-y.
- [20]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.DOI:10.2147/COPD.S380732.
- [21]Wan A, Chen D. The Multifaceted Roles of Neutrophil Death in COPD and Lung Cancer[J]. *Journal of Respiratory Biology and Translational Medicine*, 2024,1(4):10022. DOI:10.70322/jrbtm.2024.10022.
- [22]Kaltenmeier C, Yazdani H O, Morder K, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021,12:785222.DOI:10.3389/fimmu.2021.785222.
- [23]Xia H, Wu Y, Zhao J, et al. N⁶-Methyladenosine-modified circSAV1 triggers ferroptosis in COPD through recruiting YTHDF1 to facilitate the translation of IREB2[J]. *Cell death and differentiation*, 2023,30(5):1293-1304.DOI:10.1038/s41418-023-01138-9.
- [24]Yoshida M, Minagawa S, Araya J, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis[J]. *Nature communications*, 2019,10(1):3145.DOI:10.1038/s41467-019-10991-7.
- [25]Xu Y, Lv D, Yan C, et al. METTL3 promotes lung adenocarcinoma tumor growth and inhibits ferroptosis by stabilizing SLC7A11 m(6)A modification[J]. *Cancer cell international*, 2022,22(1):11.DOI:10.1186/s12935-021-02433-6.
- [26]Li Q, Song Q, Pei H, et al. Emerging mechanisms of ferroptosis and its implications in lung cancer[J]. *Chinese medical journal*, 2024,137(7):818-829.DOI:10.1097/CM9.0000000000003048.
- [27]Yang L, Yang Z, Zuo C, et al. Epidemiological evidence for associations between variants in CHRNA genes and risk of lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022,12:1001864.DOI:10.3389/fonc.2022.1001864.
- [28]Fujimoto J, Nunomura Nakamura S, Liu Y, et al. Development ofKras mutant lung adenocarcinoma in mice with knockout of the airway lineage - specific geneG prc5a[J]. *International Journal of Cancer*, 2017,141(8):1589-1599.DOI:10.1002/ijc.30851.
- [29]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]. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2015,10(8):1181-1188.DOI:10.1097/JTO.0000000000000592.
- [30]Tessema M, Tassew D D, Yingling C M, et al. Identification of novel epigenetic abnormalities as sputum biomarkers for lung cancer risk among smokers and COPD patients[J]. *Lung Cancer*, 2020,146:189-196.DOI:10.1016/j.lungcan.2020.05.017.
- [31]Bojesen S E, Timpson N, Relton C, et al. AHRR (cg05575921) hypomethylation marks smoking behaviour, morbidity and mortality[J]. *Thorax*, 2017,72(7):646-653. DOI:10.1136/thoraxjnl-2016-208789.
- [32]Mirra D, Esposito R, Spaziano G, et al. MicroRNA Monitoring in Human Alveolar Macrophages from Patients with Smoking-Related Lung Diseases: A Preliminary Study. LID - 10.3390/biomedicines12051050 [doi]LID - 1050[J]. *Biomedicines*, 2024,12(5).DOI:10.3390/biomedicines12051050.
- [33]Córdoba-Lanusé E, Domínguez De-Barros A, Oliva A, et al. Circulating miR-206 and miR-1246 as Markers in the Early Diagnosis of Lung Cancer in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023,24(15):12437.DOI:10.3390/ijms241512437.
- [34]Mirra D, Esposito R, Spaziano G, et al. Lung microRNAs Expression in Lung Cancer and COPD: A Preliminary Study.LID - 10.3390/biomedicines11030736 [doi] LID - 736[J]. *Biomedicines*, 2023,11(3).DOI:10.3390/biomedicines11030736.
- [35]Rivas M, Gupta G, Costanzo L, et al. Senescence: Pathogenic Driver in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.LID - 10.3390/medicina58060817 [doi]LID - 817[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022,58(6).DOI:10.3390/medicina58060817.
- [36]Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis T K, et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review).LID - 78 [pii]LID - 10.3892/ijo.2023.5526 [doi]J]. *International journal of oncology*, 2023,63(1).DOI:10.3892/ijo.2023.5526.
- [37]Wang T, Su W, Li L, et al. Alteration of the gut microbiota in patients with lung cancer accompanied by chronic obstructive pulmonary diseases[J]. *Heliyon*, 2024,10(9):e30380.DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e30380.
- [38]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(04):412-416.DOI:10.16705/j.cnki.1004-1850.2022.04.014.
- [39]Jiang H, Huang G, Feng D, et al. Comorbidity of lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: correlation and optimization of treatment strategies[J]. *Translational lung cancer research*, 2025,14(6):2296-2308.DOI:10.21037/tlcr-2025-480.
- [40]Zhou J, Hou W, Zhong H, et al. Lung microbiota: implications and interactions in chronic pulmonary diseases[J]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2024,14:1401448.DOI:10.3389/fcimb.2024.1401448.
- [41]Cheng J, Zhou L, Wang H. Symbiotic microbial communities in various locations of the lung cancer respiratory tract along with potential host immunological processes affected[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024,14:1296295.DOI:10.3389/fcimb.2024.1296295.