

## 综述

## 肺癌与慢性阻塞性肺疾病相关性研究进展

陈石<sup>1</sup> 唐涛<sup>2</sup> 李婷婷<sup>1</sup> 郭丽琼<sup>1</sup> 孔祥阳<sup>1\*</sup><sup>1</sup>昆明理工大学医学院疾病与药物遗传实验室, 昆明 650504; <sup>2</sup>昆明理工大学医学院康复医学教研室, 昆明 650504)

**摘要** 许多流行病学研究一直将肺癌的发展与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的存在联系在一起, 二者均有发病率高、死亡率高的特点。有研究显示, 肺癌和COPD具有共同的致病因素, 并将COPD列为肺癌的独立危险因素之一。该文对二者潜在的共同发病机制的研究进展进行了综述。

**关键词** 肺癌; 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 发病机制

## A Review of the Research on the Correlations Between Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chen Shi<sup>1</sup>, Tang Tao<sup>2</sup>, Li Tingting<sup>1</sup>, Guo Liqiong<sup>1</sup>, Kong Xiangyang<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Medical Genetics and Pharmacogenomics, Medical Faculty of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, China; <sup>2</sup>Teaching and Researching Section of Rehabilitation, Medical Faculty of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, China)

**Abstract** Many epidemiological studies have linked the development of lung cancer with the existence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), both of which are symbolized by high morbidity and mortality. Research shows that lung cancer and COPD have common pathogenic factors, and COPD is listed as one of independent risk factors causing lung cancer. There is an ever-growing bundle of evidence that suggests a close association between persistent chronic inflammation, COPD and lung cancer. A few potential targets of genetic susceptibility locus for COPD and lung cancer have been suggested. This article reviews the research on the potential common pathogenesis of lung cancer and COPD to explore whether COPD can be a pathogenic factor for lung cancer.

**Keywords** lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); pathogenesis

肺癌和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)都是毁灭性的肺部疾病<sup>[1]</sup>, 也都是世界上最常见的致死类疾病<sup>[2]</sup>, 预计未来几十年将会成为人类健康的最大威胁。尽管二者的关联机制目前尚未完全明确, 但一些观察性研究已经得出结论: 慢性阻塞性肺疾病是肺癌的独立危险因素<sup>[3-4]</sup>。

本文将对两者潜在的相关性研究进展进行概述。

### 1 肺癌

肺癌由癌基因突变引起, 可导致突变细胞的增殖和肿瘤的形成。持续突变可以进一步将良性肿瘤转化为浸润性癌症, 是一种以转移(扩散)、侵袭和异常(细胞特异性特征丧失)为标志的过程。肺癌通常分为非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)两种。非小细胞肺癌约占肺癌病例的85%<sup>[5]</sup>, 又分为

收稿日期: 2018-06-13

接受日期: 2018-10-12

\*通讯作者。Tel: 15559752370, E-mail: kxy2772@yahoo.com

Received: June 13, 2018 Accepted: October 12, 2018

\*Corresponding author. Tel: +86-15559752370, E-mail: kxy2772@yahoo.com

网络出版时间: 2018-12-26 18:26:12

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181226.1826.004.html>

腺癌、鳞癌、大细胞癌三种。其他肺癌类型称为小细胞肺癌,由小于正常的未分化细胞组成。2030年,肺癌死亡人数预计将上升到每年1 000万人<sup>[6]</sup>。

## 2 COPD

COPD通常定义为不完全可逆的气流受限性疾病,但现在已经被认为是一组异质性疾病,包括两个具有典型特征的表型:慢性支气管炎和肺气肿<sup>[7]</sup>。COPD中的肺部损伤主要由炎症细胞因子释放、氧化应激、蛋白酶活性异常(蛋白酶与抗蛋白酶的不平衡)和自身抗体表达引起<sup>[8]</sup>。根据世界卫生组织的报告,COPD已经成为全球第三大死亡原因<sup>[9]</sup>。

## 3 肺癌与COPD

### 3.1 流行病学

目前,已有多项流行病学研究表明,肺癌与COPD共存现象严重。Young等<sup>[10]</sup>在其研究中发现,有50%的肺癌患者合并患有COPD,新确诊肺癌患者的COPD患病率与相匹配的吸烟者相比不仅有明显增加(6倍),而且这一增加在肺癌不同时期均一致。Pablo等<sup>[11]</sup>在2000~2014年间共对2 989人进行肺癌筛选,发现COPD是肺癌的重要风险因子(HR 4.52; 95% CI 2.50~8.18,  $P < 0.001$ ),并通过测量肺癌发病密度进一步证实这个结果,COPD患者肺癌发病率是肺功能正常肺癌患者的三倍。Anthonisen等<sup>[12]</sup>对5 887例轻、中度COPD患者随访14.5年发现,33% COPD患者死于肺癌,提示了肺癌是COPD致死的主要原因之一。此外,关于COPD患者吸入药物后死亡率和肺功能下降程度的前瞻性研究也表明,肺癌是导致COPD患者死亡的最常见原因之一<sup>[13-14]</sup>。

### 3.2 发病机制

**3.2.1 吸烟** 吸烟是公认的肺癌和COPD共同的危险因素。仅在美国,自2000年到2004年,约有443 000名成年人因吸烟相关疾病而死亡,其中包括肺癌(125 522)、冠心病(80 005)和COPD及其他气道阻塞性疾病(78 988)<sup>[15]</sup>。世界卫生组织报告称,在15岁以上的成年人中,尽管全球吸烟率从2007年的23.5%下降到2015年的20.7%,但由于人口增长,全球吸烟人数从2007年到2015年仍为11亿<sup>[16]</sup>。

吸入的烟草烟雾从口腔通过上呼吸道,最终到达肺泡。随着烟雾深入呼吸道,更多的可溶性气体被吸附,颗粒沉积在气道和肺泡中。输送到这些地

点的大量致癌物和毒素使吸烟者处于呼吸道所有器官(包括口腔)的恶性和非恶性疾病的风险中。

香烟烟雾中含有数千种化合物,其中包括属于多环芳烃、N-亚硝胺、芳香胺、醛类、挥发性有机碳氢化合物和金属等多种化学类别的60多种致癌物质,可直接损伤支气管上皮纤毛,导致呼吸道上皮增生、瘤样增生等一系列组织变化,最终发展为肺癌<sup>[17]</sup>。香烟烟雾中的有毒颗粒同样是COPD发展为肺癌的主要诱因之一。COPD对气道纤毛的破坏导致气道接触致癌物质的增加。在香烟烟雾损伤和麻痹纤毛的过程中,这些致癌物通过在气道中自由发挥持续性作用,最终导致健康的肺细胞变成癌细胞。

**3.2.2 炎症反应** COPD慢性炎症可能是肺癌发展的有力推动因素,甾体抗炎药已应用于抗癌治疗<sup>[18]</sup>。肺癌和COPD的炎症细胞分布类似,包括巨噬细胞、中性粒细胞、CD4和CD8淋巴细胞,但COPD免疫细胞特征与肺癌不同。COPD中淋巴细胞主要类型为Th1细胞,巨噬细胞类型为M1、M2混合型。肺癌组织炎症微环境主要浸润Th2淋巴细胞及M2型巨噬细胞<sup>[19]</sup>。髓源性抑制细胞,即不同阶段的单核细胞和中性粒细胞也经常大量出现在肺癌和COPD中。无论从髓源性抑制细胞、调节性T细胞、协同调节分子或其他因素来看,其最终结果都是抑制细胞毒性T淋巴细胞功能和增强肿瘤活力,促进肿瘤发生<sup>[20]</sup>。

COPD慢性炎症导致的肺损伤,使慢性有丝分裂发生,并增加内源性DNA损伤转化为突变的可能性,从而增加了致癌的机会<sup>[21]</sup>。肺的修复过程包括上皮-间充质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT),EMT是由转化生长因子驱动的,是一个与COPD和肺癌相关的过程<sup>[22-23]</sup>。COPD引起肺内生理状况的改变,而不是COPD疾病本身的慢性炎症,这也可能导致肺癌的发展。COPD患者的肺部由于空气滞留和气流受限而缺氧,低氧刺激转录因子——缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 $\alpha$ )被激活,局部低氧环境也可诱导癌细胞产生HIF-1 $\alpha$ 。HIF-1 $\alpha$ 可调控200多个基因,通过端粒酶活化激活糖酵解、永生化、阻止分化、抑制细胞凋亡<sup>[24]</sup>。另有研究表明,COPD还会导致脂代谢的变化,从而间接改变其他生理反应,包括低氧反应,并可能在COPD与癌症之间的联系中发挥作用<sup>[25]</sup>。

炎症调控分子可以影响肿瘤的微环境,细胞因子的表达对促进免疫反应以及预防肿瘤的形成至关

重要。例如, *IFN $\gamma$* 基因敲除小鼠比野生型小鼠更容易受到致癌物的影响<sup>[26]</sup>。慢性炎症影响多种白细胞介素(interleukin, IL)的生物学活性可能是COPD患者肺癌形成的重要因素。IL-17表达增加促进慢性炎症, 与COPD的严重程度有关。在小鼠肺癌模型中, 缺乏IL-17A降低了肿瘤细胞增殖和炎症调控分子的表达<sup>[27]</sup>。转录因子NF- $\kappa$ B也可能是炎症引发癌变和COPD的重要介质, 慢性炎症与转录因子NF- $\kappa$ B的过度表达有关。NF- $\kappa$ B诱导了许多促炎细胞调控分子, 如IL1、IL6、IL8和TNF $\alpha$ 的表达以及细胞周期的关键组分, 包括细胞周期蛋白D1、D2、D3、E1和各种细胞周期蛋白依赖性激酶<sup>[28]</sup>。此外, p53缺失和KRAS突变也可能通过调控细胞周期和抑制凋亡从而激活NF- $\kappa$ B信号转导, 调控肿瘤的发生<sup>[29]</sup>。

**3.2.3 氧化应激** 每支香烟含有大约 $10^{15}$ 个自由基<sup>[30]</sup>, 包括活性氮氧化物(reactive oxygen and nitrogen species, RNOS)。RNOS的增加是氧化剂产生增加的一种形式, 可引起氧化应激。暴露于香烟烟雾等毒素所导致的ROS增加是COPD氧化应激的主要来源。氧化应激的持续增加是加强COPD气道和全身炎症的主要因素<sup>[31]</sup>。除了外源性RNOS外, 线粒体呼吸是RNOS产生的主要来源, 线粒体功能障碍在许多癌症中都存在<sup>[32]</sup>。RNOS与肺癌发展之间的主要关联是其对DNA的氧化修饰。RNOS对DNA的氧化损伤与肺癌发生有关<sup>[33]</sup>。DNA的氧化损伤形式包括点突变、单链断裂、双链断裂和DNA交联<sup>[34]</sup>。此外, RNOS通过多种机制损伤细胞, 例如脂质过氧化、氨基酸氧化和无机酶辅助因子的氧化<sup>[35]</sup>。

RNOS在癌症的发展中起着重要的作用。RNOS是一种细胞内信号, 可激活增殖和炎症通路。生长因子信号转导途径与酪氨酸磷酸酶巯基的氧化有关, 导致酪氨酸磷酸酶的可逆失活, 促进增殖<sup>[24]</sup>。此外, 一氧化氮还能通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激血管生成, 增加肿瘤生长和细胞侵袭特性<sup>[36]</sup>。RNOS也直接或间接地刺激炎症介质的产生。RNOS的过量产生是慢性炎症诱导肺癌和COPD的主要形式之一<sup>[37]</sup>。因此, 氧化应激可能是肺癌和COPD关联的关键因素。

**3.2.4 遗传学关联** 肺癌和COPD都具有明显的家族易感性, 而且这种家族易感性似乎是相关的, 意味着这两种疾病的潜在遗传倾向可能是相同的。通过对6号染色体的系统研究发现, 其与这两种疾病都有

关联<sup>[38]</sup>。尼古丁成瘾也表明, 肺癌、COPD之间的危险位点存在重叠<sup>[39]</sup>。针对肺癌和COPD的全基因组关联研究在15号染色体上发现了二者相同的易感基因, 即编码烟碱乙酰胆碱受体的*CHRNA 3*基因和*CHRNA 5*基因<sup>[39]</sup>。乙酰胆碱可通过烟碱乙酰胆碱受体促进肿瘤细胞的体外增殖。肺癌和COPD间的遗传关联还来自于对 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏( $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency,  *$\alpha$ 1-ATD*)携带者的研究。研究表明,  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶基因的Z和S等位基因在肺癌患者中比一般人群更常见, 且携带异常 $\alpha$ 1-ATD等位基因的人患肺癌的风险是野生型等位基因纯合子的两倍<sup>[40]</sup>。有趣的是, 中性粒细胞弹性蛋白酶基因的多态性也是如此, 提示中性粒细胞弹性蛋白酶与 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶的失衡可能与肺癌和COPD的发生有关<sup>[41-42]</sup>。此外, 染色体4q31上的*HHIP*基因以及染色体4q24上的*FAM13A*基因也被证实为肺癌和COPD间的重叠易感基因<sup>[43]</sup>。

**3.2.5 表观遗传学关联** 包括DNA甲基化、组蛋白修饰、microRNA(miRNA)表达在内的表观遗传修饰是无数人类疾病的基础, 自然也在肺癌和COPD的发展中发挥重要作用。

启动子区域的DNA甲基化是导致基因转录改变的表观遗传机制, 是遗传但可逆的表观遗传修饰, 其不受DNA序列改变的影响, 在嘧啶环的第五个碳上向胞嘧啶[包含在胞嘧啶鸟嘌呤(CpG)二核苷酸中]添加甲基(-CH<sub>3</sub>)。DNA甲基化已经在肿瘤发生的背景下, 特别是在肺癌中被广泛研究。DNA甲基化修饰是由一组酶——DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化的, 它们负责建立启动子和第一外显子甲基化模式。异常的DNA甲基化通过肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene, *TSG*)的启动子甲基化促进癌发生, 使其表达沉默。因此, DNMT已作为新的策略被深入研究。三种DNA甲基转移酶在CpG位点的5'胞嘧啶上催化DNA甲基化<sup>[44]</sup>。DNMT1参与维持分裂细胞中已建立的DNA甲基化模式。DNMT3a和DNMT3b是从头甲基转移酶, 通过靶向正常的非甲基化CpG位点建立新的甲基化模式。DNMT1表达在肺癌早期增加并且直接参与沉默与肺癌发病机理相关的多个基因, 例如*RASSF1A*和*CDKN2A*。DNMT1和DNMT3b共同建立异常的DNA甲基化模式和产生染色质复合物来抑制TSGs<sup>[45]</sup>。DNMT3b过度表达加速细胞系中致癌



物诱导的转化, 在肺癌中经常观察到并且与预后不良有关<sup>[46]</sup>。转录活性增加的DNMT3b启动子的多态性与肺癌风险相关。

COPD患者气道中几种肿瘤抑制基因高甲基化的发现, 使得其CpG异常甲基化作为肺癌前兆事件的预测更具意义。编码肿瘤抑制因子*p16*(也称为*INK4A*)和*ARF*的*CDKN2A*代表着COPD和肺癌之间的常见甲基化标记。*p16*中的启动子超甲基化与木材和香烟烟雾暴露个体中FEV1%预测值低相关<sup>[47]</sup>。此外, 人们通过开展一项表观基因组关联研究(EWAS)来探讨COPD患者基因甲基化与肺癌之间的联系, 发现COPD患者的*CCDC 37*基因和*MAPIB*基因的甲基化与COPD和肺癌均显著相关<sup>[48]</sup>。

组蛋白通过组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)乙酰化, 有利于DNA与组蛋白八聚体的解离, 激活基因的转录。乙酰基被组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)除去, 导致基因沉默。HDAC的异常表达及其体细胞基因突变已与肿瘤进展和调控重要细胞功能(例如细胞增殖、细胞周期调节和细胞凋亡)的关键基因的异常转录相关联。HDAC的异常表达牵涉肿瘤发生、发展以及表型转化。这方面的例子是增加HDAC1、降低HDAC5和HDAC10表达与晚期肺癌患者的预后不良相关<sup>[49-50]</sup>。此外, Haberland等<sup>[51]</sup>使用遗传学方法发现, 仅HDAC1的缺失不足以引起细胞死亡, HDAC1和HDAC2在肿瘤细胞的存活以及通过促进双链断裂修复DNA损伤的应答中发挥必不可少的作用。这对开发HDAC抑制剂在癌症治疗中的作用提供了更深入的了解。

COPD患者的HDAC活性, 特别是HDAC2的活性显著降低, 并且随着COPD严重程度的增加而降低。HDAC活性降低也说明COPD患者对糖皮质激素作用的抗性增强, 这是COPD发展的一个特征。HDAC2对于糖皮质激素受体的活性至关重要, 该受体介导糖皮质激素的抗炎作用。此外, Ito等<sup>[52]</sup>报道, HDAC2的过度表达可恢复COPD患者肺泡巨噬细胞对糖皮质激素的敏感性。HDAC2活性的降低可能与HDAC2活性位点内酪氨酸残基的硝化或磷酸化有关, 可能导致蛋白酶体中HDAC2在降解之前活性初步丧失。所以, COPD的糖皮质激素抗性是潜在可逆的, 并且对于COPD新疗法的开发具有积极意义。

miRNA和mRNA之间的相互作用及其在疾病中的机理尚未完全了解, 但其可能是疾病的潜在驱

动因子和生物标志。一些miRNA与炎症和增殖有关。例如, miRNA-146a被证明对炎症有抑制作用<sup>[53]</sup>, 对肺癌细胞增殖却有促进作用<sup>[54]</sup>。

## 4 展望

除上述潜在因素外, 其他环境因素作用也不可忽视, 例如燃煤引起的室内空气污染、烹饪油烟接触、职业接触有害物质及辐射等。已有研究人员证实, 在针对终身不吸烟人群的研究中同样发现肺癌和COPD的高发生率<sup>[55]</sup>。此外, 尽管慢性组织炎症积累致癌已经为肺癌和COPD提供了联系, 但有研究表明, 吸入糖皮质激素似乎并不能减少肺癌的发病率<sup>[56]</sup>。因此, COPD的肺癌发生不能仅由慢性COPD的炎症改变来解释。二者更多的表观遗传学关联也已经进入大众视野, 例如组蛋白甲基化与二者的关系近年来成为研究热门。

综上所述, COPD在肺癌的发生、发展中起到一定的致病作用。进一步研究阐明这两种疾病之间的关系, 不仅可以深入了解COPD与肺癌间的致病机理, 而且还可能探索出交叉治疗的可能性, 使得治疗COPD的药物对肺癌有效和抗癌药物在COPD的治疗中发挥作用成为可能。

## 参考文献 (References)

- 1 GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
- 2 Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369(5): 448-57.
- 3 Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel KH, Brenner DR, *et al*. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(5): 549-59.
- 4 Gonzalez J, Marin M, Sanchez-Salcedo P, Zulueta JJ. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med* 2016; 24(8): 160.
- 5 Reck M. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet*. 2015; 382(9893): 709-19.
- 6 Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- 7 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, *et al*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 347-65.
- 8 Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015; 378(9795): 1015-26.
- 9 Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou

- E, *et al.* Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5(2): 020415.
- 10 King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med* 2015; 4(1): 68.
- 11 Sanchez-Salcedo P, Berto J, de-Torres JP, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G, *et al.* Lung cancer screening: fourteen year experience of the pamplona early detection program (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol* 2015; 51(4): 169-76.
- 12 Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 615.
- 13 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-89.
- 14 Beeh KM. The role of bronchodilators in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016; 79(4): 241-7.
- 15 Agaku IT, Alpert HR. Trends in annual sales and current use of cigarettes, cigars, roll-your-own tobacco, pipes, and smokeless tobacco among US adults, 2002–2012. *Tobacco Control* 2016; 25(4): 451-7.
- 16 World Health Organization. Monitoring tobacco use and prevention policies. World Health Organization. Geneva, 2017.
- 17 Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene* 2002; 21(45): 6870-6.
- 18 Reid G. Immunomodulation and genomic instability. *Genomic Instability and Cancer Metastasis*. Berlin: Springer International Publishing, 2015, 159-77.
- 19 Lievens LA, Bezemer K, Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-associated macrophages in thoracic malignancies. *Lung Cancer* 2013; 80(3): 256-62.
- 20 Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, Araújo A, Medeiros R. The role of inflammation in lung cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 816: 1-23.
- 21 Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J* 2012; 39(5): 1230-40.
- 22 Sohal SS, Walters EH. Role of epithelial mesenchymal transition (EMT) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res* 2013; 14(1): 120.
- 23 Wang H, Zhang H, Tang L, Chen H, Wu C, Zhao M, *et al.* Resveratrol inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses lung cancer invasion and metastasis. *Toxicology* 2013; 303(1): 139-46.
- 24 Kobliakov VA. Mechanisms of tumor promotion by reactive oxygen species. *Biochemistry* 2010; 75(6): 675-85.
- 25 Azimzadeh Jamalkandi S, Mirzaie M, Jafari M, Mehrani H, Shariati P, *et al.* Signaling network of lipids as a comprehensive scaffold for omics data integration in sputum of COPD patients. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851(10): 1383-93.
- 26 Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(1): 11-22.
- 27 Chang SH. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(15): 5664-9.
- 28 Dupaul-Chicoine J, Saleh M. Inflammatory mediators in tumorigenesis and metastasis. *Exp Clin Metastasis*. New York: Springer International Publishing US, 2013, 101-27.
- 29 Yang L, Zhou Y, Li Y, Zhou J, Wu Y, Cui Y, *et al.* Mutations of p53 and KRAS activate NF- $\kappa$ B to promote chemoresistance and tumorigenesis via dysregulation of cell cycle and suppression of apoptosis in lung cancer cells. *Cancer Lett* 2015; 357(2): 520-6.
- 30 Boukhenouna S, Wilson MA, Bahmed K, Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 5730395.
- 31 Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Studies on Respiratory Disorders*. New York: Springer International Publishing US, 2014, 115-29.
- 32 Lennon FE, Salgia R. Mitochondrial dynamics: biology and therapy in lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23(5): 675-92.
- 33 Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17(10): 1195-214.
- 34 Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, Aziz A, Newsheer S, Aziz K, *et al.* Complex DNA damage: a route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers (Basel)* 2017; 9(7): Pii: E91.
- 35 Meihua G, Jian W, Nanshan Z. Research progress of the role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2015; 38(3): 222-4.
- 36 Adcock I, Caramori G, Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration* 2011; 81(4): 19.
- 37 Ivan B, Steven B, Ross V. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacol Ther* 2015; 155(1): 60-79.
- 38 Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1): 16-22.
- 39 Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. *J Thorac Dis* 2013; 5(5): S454-62.
- 40 Sandhaus RA. Lung disease of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Alpha-1 antitrypsin*. Berlin: Springer International Publishing, 2016, 99-110.
- 41 Yang P, Bamlet WR, Sun Z, Ebbert JO, Aubry MC, Krowka MJ, *et al.* Alpha-1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk. *Chest* 2005; 128(1): 445-52.
- 42 Sinden NJ, Baker MJ, Smith DJ, Kreft JU, Dafforn TR, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin variants and the proteinase/anti-proteinase imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308(2): L179-90.
- 43 Yang IA, Relan V, Wright CM, Davidson MR, Sriram KB, Savarimuthu Francis SM, *et al.* Common pathogenic mechanisms and pathways in the development of COPD and lung cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15(4): 439-56.
- 44 Forde PM, Brahmer JR, Kelly RJ. New strategies in lung cancer: epigenetic therapy for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(9): 2244-8.
- 45 Hamm CA, Costa FF. Epigenomes as therapeutic targets. *Pharmacol Ther* 2015; 151(1): 72-86.
- 46 Teneng I, Tellez CS, Picchi MA, Klinge DM, Yingling CM, Snider AM, *et al.* Global identification of genes targeted by DNMT3b for epigenetic silencing in lung cancer. *Oncogene* 2015; 34(5):

- 621-30.
- 47 Sood A, Petersen H, Blanchette CM, Meek P, Picchi MA, Belinsky SA, *et al.* Wood smoke exposure and gene promoter methylation are associated with increased risk for COPD in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(9): 1098-104.
- 48 Tessema M. Epigenetic repression of CCDC37 and MAP1B links chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(8): 1181-8.
- 49 Chun P. Histone deacetylase inhibitors in hematological malignancies and solid tumors. *Arch Pharm Res* 2015; 38(6): 933-49.
- 50 Gil J, Ramírez-Torres A, Encarnación-Guevara S. Lysine acetylation and cancer: a proteomics perspective. *J Proteomics* 2017; 150: 297-309.
- 51 Haberland M, Johnson A, Mokalled MH, Montgomery RL, Olson EN. Genetic dissection of histone deacetylase requirement in tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(19): 7751-5.
- 52 Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, Cosio B, Ito M, Barnes PJ, *et al.* Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression. *J Exp Med* 2006; 203(1): 7-13.
- 53 Lee HM, Kim TS, Jo EK. MiR-146 and miR-125 in regulation of innate immunity and inflammation. *BMB Rep* 2016; 49(6): 311-8.
- 54 Gao Y, Li Q, Xie C, Wang Q, Guo B. Serum level of miRNA-146a in patients with non-small cell lung cancer and its clinical significance. *Chin Clin Oncol* 2018; 23(2): 132-6.
- 55 Cho J, Choi SM, Lee J, Lee CH, Lee SM, Kim DW, *et al.* Proportion and clinical features of never-smokers with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2017; 36(2): 81-7.
- 56 Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology* 2017; 22(1): 61-70.

中国细胞生物学杂志