

反应 3 例(10.71%),5 次(1.27%),发生率稍低于常规组,但两组差异无统计学意义。根据欧洲变态反应学与临床免疫学学会推荐的全身不良反应分级系统,集群组与常规组在 1 年特异性免疫治疗过程中所有出现的全身不良反应均为 I 级和 II 级,这表明集群免疫治疗方案治疗 AR 是安全的。Tabar 等^[7]的双盲研究对比了常规免疫治疗和集群免疫治疗的安全性,也证实了二者无显著性差异。虽然本研究中未出现严重的全身不良反应,但免疫治疗过程中仍可能会出现危及生命严重不良反应如严重的哮喘、过敏性休克等。因此,变应原特异性免疫治疗必须在具备抢救设施的医疗机构中,由具备专科知识的医务人员开展。综上所述变应性鼻炎集群免疫治疗的安全性是有充分保障的。

本研究表明,对于螨过敏引起的变应性鼻炎患者,应用集群免疫治疗可以更快地出现症状的改善,同时并没有引起不良反应的增加。对中重度持续性变应性鼻炎而言,集群免疫治疗方案是一种快速、有效、安全的治疗方法。

参考文献

- 1 中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会,中华耳鼻咽喉科学分会. 变应性鼻炎诊治原则和推荐方案[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005,40(3):166-167
- 2 中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊断及疗效评定标准(1997 年修订,海口)[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,1998, 33(3): 134-135
- 3 张罗,王成硕,王向东,等. 变应性鼻炎集群免疫治疗的疗效和安全性临床分析[J]. 中华耳鼻咽喉科头颈外科杂志,2008,43(3):187-191
- 4 Nelson Hs. Allergen immunotherapy: where is it now? [J]. J Allergy Clinical Immunology,2007,119(4):769-779
- 5 Chang J, Hong CS. The effect of immunotherapy on nonspecific bronchial hyperresponsiveness in bronchial asthma and allergic rhinitis[J]. Yonsei Med J, 2001, 42: 106-113
- 6 张罗,王成硕,王向东,等. 变应性鼻炎屋尘螨变应原集群免疫治疗与常规免疫治疗的对照研究[J]. 中华耳鼻咽喉科头颈外科杂志, 2011,46(12):981-985
- 7 Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus* [J]. J Allergy Clinical Immunology, 2005, 116(1):109-118

(收稿日期:2012-09-09)

(修回日期:2012-12-01)

关于 COPD 是否为原发性肺癌独立危险因子的研究

黄晓军 陈茜圆 胡叮玲 王 宏

摘要 **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)与原发性肺癌之间的关系。**方法** 将研究对象分为肺癌组和对照组。肺癌组:110 例来源于杭州地区并在笔者医院经病理学和(或)细胞学诊断的有吸烟史的原发性肺癌患者;对照组:110 例来源于杭州地区的有吸烟史的社区人群。测定并对比分析肺癌组与对照组的肺功能结果;另外对肺癌组其中的 30 例患者诊断前后的肺功能结果进行对比分析。**结果** FEV_1 、 FEV_1 pred、 $FEV_1/FVC\%$ 和 COPD 发生率在肺癌组分别为 $1.90 \pm 0.59L$ 、 $69.7\% \pm 19.1\%$ 、 $66.9\% \pm 11.5\%$ 、 62% ,而在对照组分别为 $2.55 \pm 0.68L$ 、 $91.8\% \pm 17.9\%$ 、 $76.7\% \pm 6.1\%$ 、 10% , P 均 < 0.01 ;30 例肺癌患者的 FEV_1 、 FEV_1 pred、 $FEV_1/FVC\%$ 在诊断肺癌前分别为 $1.90 \pm 0.61L$ 、 $69.9\% \pm 18.6\%$ 、 $67.5\% \pm 11.0\%$,而诊断肺癌后分别为 $1.88 \pm 0.63L$ 、 $68.8\% \pm 18.9\%$ 、 $66.8\% \pm 11.8\%$, P 均 > 0.05 。**结论** 肺癌组患者 COPD 发生率明显高于对照组。而肺癌患者在诊断前后的肺功能相比无明显统计学差异,说明肺癌本身并不会加重阻塞性肺通气功能减退。由此或可推测 COPD 为肺癌的独立危险因子。

关键词 慢性阻塞性肺疾病 原发性肺癌 危险因子 肺功能

Clinical Study on COPD as an Dependent Risk Factor for Primary Lung Cancer. Huang Xiaojun, Chen Xiyuan, Hu Dingling, Wang Hong. Department of Pulmonary, Department of Pulmonary, Zhejiang Provincial People's Hospital, Zhejiang 310014, China

Abstract Objective To explore the relationship between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and primary lung cancer. **Methods** Participants of study were divided into two groups: cancer group and control group. In lung cancer group, 110 lung cancer cases diagnosed based on histology or cytology were collected from Zhejiang Provincial People's Hospital. All patients had smoking history and lived in Hangzhou. In control group, 110 adults who lived in Hangzhou with smoking history were recruited. Lung function tests were performed, and the results of lung cancer group and control group were analyzed. Among lung cancer group, lung function tests had been

taken in 30 patients previously, which were carried out on average 2 years prior to diagnosis of lung cancer (range 1–4 years). We did a comparative analysis of the former and the later results. **Results** In lung cancer group, FEV_1 , $FEV_1\%$ pred, $FEV_1/FVC\%$, prevalence of COPD were $1.90 \pm 0.59L$, $69.7\% \pm 19.1\%$, $66.9\% \pm 11.5\%$, 62% . In control group, those were $2.55 \pm 0.68L$, $91.8\% \pm 17.9\%$, $76.7\% \pm 6.1\%$, 10% , all $P < 0.01$. In 30 lung cancer patients, FEV_1 , $FEV_1\%$ pred, $FEV_1/FVC\%$ were $1.90 \pm 0.61L$, $69.9\% \pm 18.6\%$, $67.5\% \pm 11.0\%$ in the former test. Those were $1.88 \pm 0.63L$, $68.8\% \pm 18.9\%$, $66.8\% \pm 11.8\%$ in the later test, with all $P > 0.05$. **Conclusion** The prevalence of COPD in lung cancer group was six-fold greater than that in control group. However, we found non-significant difference in lung function prior to and after lung cancer diagnosis, which means lung cancer could make no worse of pulmonary ventilation function. Accordingly, we conclude that COPD is an dependent risk factor for lung cancer.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Lung cancer; Risk factor; Lung function

肺癌为当前世界各地最常见的恶性肿瘤之一,是一种严重威胁人们健康和生命的疾病。近 50 年世界各国肺癌的发生率和病死率有明显增高趋势,目前肺癌已居恶性肿瘤死因的第 1 位。COPD 为呼吸系统的常见病和多发病。肺癌和 COPD 均与吸烟有关,往往认为肺癌患者 COPD 发生率高的原因与吸烟有关。但肺癌患者的 COPD 发生率明显升高,约 40% ~ 70% 的肺癌患者合并 COPD,而仅 10% ~ 15% 的吸烟者患 COPD^[1-4]。而没有研究表明肺癌本身可导致阻塞性通气功能异常^[5]。因此,推测 COPD 可能为肺癌的独立危险因素。

资料与方法

1. 一般资料:肺癌组:收集 110 例 2009 ~ 2011 年在笔者医院确诊的原发性肺癌患者;所有肺癌患者均经病理学或细胞学证实(包括鳞癌、腺癌、小细胞癌、大细胞癌、支气管肺泡细胞癌)、年龄在 40 ~ 75 岁之间、有吸烟史(吸烟指数 > 10 包/年)、来自杭州地区,剔除伴有胸腔积液和(或)肺不张患者,剔除非吸烟肺癌患者。对照组:选择 110 来自杭州地区的社区人群;年龄在 40 ~ 75 岁之间、有吸烟史(吸烟指数 > 10 包/年)社区人群。

2. 方法:用德国耶格肺功能仪对所有受试者安静后测定基础肺功能,测定项目包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV_1)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比($FEV_1/FVC\%$)。所有肺癌患者肺功能测定均在确诊肺癌后 3 个月内进行。另外,在肺癌患者中,收集 30 例曾在诊断肺癌前 1 ~ 4 年(平均为 2 年)测定的肺功能结果。根据肺功能测定结果,按 GOLD 指南将使用支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC\% < 70\%$ 、 $FEV_1\%$ pred < 80% 者诊断为 COPD。

3. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组间计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料分析,肺癌组男性例数为 98 例、对照组为 95 例,肺癌组患者平均年龄 64.2 ± 9.3 岁、对照组

平均年龄 63.9 ± 9.2 岁,肺癌组平均体重 66.8 ± 7.8 kg、对照组平均体重 67.1 ± 6.9 kg,吸烟指数肺癌组为 38.3 ± 14.7 包/年、对照组 38.5 ± 14.4 包/年。两组的性别比例、平均年龄、平均体重、吸烟指数进行比较,差异均无统计学意义。肺癌组和对照组基础数据在入选时存在可比性。肺癌组与对照组对比, FEV_1 分别为 $1.90 \pm 0.59L$ 、 $2.55 \pm 0.68L$ ($P < 0.01$), $FEV_1\%$ pred 分别为 $69.7\% \pm 19.1\%$ 、 $91.8\% \pm 17.9\%$ ($P < 0.01$), $FEV_1/FVC\%$ 分别为 $66.9\% \pm 11.5\%$ 、 $76.7\% \pm 6.1\%$ ($P < 0.01$),肺癌组患者 FEV_1 、 $FEV_1\%$ pred、 $FEV_1/FVC\%$ 均明显低于对照组人群。肺癌组中 COPD 发生率为 62%,对照组人群 COPD 发生率为 10%,肺癌组 COPD 发生率明显高于对照组 (P 均 < 0.01),约为对照组人群的 6 倍。对比 30 例肺癌患者,在诊断肺癌前 1 ~ 4 年(平均为 2 年)测定的肺功能结果与诊断肺癌后测定的肺功能结果, FEV_1 分别为 $1.90 \pm 0.61L$ 、 $1.88 \pm 0.63L$ ($P > 0.05$), $FEV_1\%$ pred 分别为 $69.9\% \pm 18.6\%$ 、 $68.8\% \pm 18.9\%$ ($P > 0.05$), $FEV_1/FVC\%$ 分别为 $67.5\% \pm 11.0\%$ 、 $66.8\% \pm 11.8\%$ ($P > 0.05$)。结果发现诊断肺癌前后肺功能无统计学意义差别。

表 1 肺癌组和吸烟对照组一般资料及肺功能比较

项目	肺癌组	吸烟对照组	P
总人数	110	110	
男性(n)	98	95	>0.05
平均年龄(岁)	64.2 ± 9.3	63.9 ± 9.2	>0.05
平均体重(kg)	66.8 ± 7.8	67.1 ± 6.9	>0.05
吸烟史			
开始吸烟年龄(岁)	18.5 ± 3.8	18.1 ± 3.7	>0.05
每天吸烟支数(支)	21.2 ± 8.5	20.8 ± 8.9	>0.05
吸烟指数(包/年)	38.3 ± 14.7	38.5 ± 14.4	>0.05
肺功能			
FEV_1 (L)	1.90 ± 0.59	2.55 ± 0.68	<0.01
$FEV_1\%$ pred(%)	69.7 ± 19.1	91.8 ± 17.9	<0.01
FEV_1/FVC (%)	66.9 ± 11.5	76.7 ± 6.1	<0.01
COPD 比例(%)	62	10	<0.01
既往合并病史			
慢性支气管炎(n)	17	7	<0.05
哮喘(n)	6	7	>0.05

表 2 肺癌患者诊断前后肺功能比较

项目	诊断肺癌前	诊断肺癌后	P
n	30	30	
FEV ₁ (L)	1.90 ± 0.61	1.88 ± 0.63	>0.05
FEV ₁ % pred (%)	69.9 ± 18.6	68.8 ± 18.9	>0.05
FEV ₁ /FVC (%)	67.5 ± 11.0	66.8 ± 11.8	>0.05
COPD 比例 (%)	60	63	>0.05

讨 论

肺癌和 COPD 均与吸烟有关,往往认为肺癌患者 COPD 发生率高的原因与吸烟有关。笔者研究发现在 110 例肺癌患者中有 62% 存在 COPD,而 110 例吸烟对照组中仅 10% 存在 COPD。肺癌患者的 COPD 发生率明显高于吸烟对照组,是吸烟对照组的 6 倍多。而比较 30 例肺癌患者在诊断肺癌前后的肺功能,结果发现无统计学意义差别。说明肺癌本身并不会导致阻塞性肺通气功能异常。研究结果表明 COPD 与肺癌存在密切关系,推测 COPD 为肺癌的独立危险因素。一些国外研究报道,新诊断的肺癌患者进行肺功能测定,发现 40% ~ 70% 的肺癌患者同时合并存在 COPD。这与年龄在 40 ~ 70 岁慢性吸烟者中仅 10% 患有 COPD 的比例相去甚远^[6]。Young 等^[5]对 301 例年龄在 40 ~ 75 岁的肺癌患者及 301 例慢性吸烟者进行对比研究,发现肺癌组 COPD 发生率为 65%,而吸烟对照组 COPD 发生率为 15%;对比其中 127 例肺癌患者诊断肺癌前平均 21 个月的肺功能和诊断肺癌后 3 个月内的肺功能,亦未发现诊断肺癌前后肺功能有统计学意义差别。每年约有 1.67% 的 COPD 患者发展成为肺癌,约有 20% ~ 30% 的 COPD 患者死于肺癌^[5,7]。吸烟的 COPD 患者发生肺癌的风险是肺功能正常的吸烟者的 4 ~ 6 倍^[8-10]。Young 等^[5]研究表明,存在 COPD 的慢性吸烟者肺癌发生率约为 25%,而肺功能正常的慢性吸烟者肺癌发生率约为 6%。在非吸烟人群中 COPD 患者肺癌的发生率亦明显高于肺功能正常人群^[11]。这些研究表明,与年龄、吸烟暴露等因素相比肺功能损伤 (FEV₁ 下降) 为更重要的肺癌危险因素。

COPD 致发生肺癌危险性增高的发病机制尚未完全明确。COPD 的炎症细胞产生大量的氧自由基和一氧化氮 (NO),破坏气道上皮细胞 DNA、抑制 DNA 修复、使肿瘤抑制基因失活,并进一步导致这些细胞增殖和克隆,最终发展为肺癌^[12]。COPD 的炎症介质可促使支气管肺泡干细胞生长、激活细胞核因子 - κB (NF - κB) 和信号转导子及转录激活子 3 (STAT3),这在 COPD 发展为肺癌过程中起到重要作用^[13]。COPD 和肺癌均有家族聚集倾向,与其相关的

染色体 6q 和 12q 可能有重叠区域,提示 COPD 和肺癌存在共同的遗传易感性。目前已证实,位于染色体 15q25 乙酰胆碱受体 (nAChR) 基因簇的某个区域与肺癌发生有关,COPD 可能混淆该基因簇与肺癌的相关性,近期的研究结果表明,COPD 和肺癌均与 nACh-Ra5 亚单位的遗传变量有关,这进一步证实二者存共同的遗传易感性,部分解释了 COPD 合并肺癌的发生原因^[2]。COPD 使发生肺癌的危险性增加 4 ~ 6 倍,要明显高于其他疾病的一些危险因子的作用,如高血压和高胆固醇作为冠脉疾病的危险因素,它们分别使发生冠脉疾病的危险性增加 2 倍。就像高血压使患者发生脑卒中的风险大幅提高,COPD 也使患者得肺癌的危险性明显增加。因此,笔者建议 COPD 患者应该作为肺癌筛选的高危人群,当 COPD 患者出现咯血、胸痛等肺癌常见症状表现时应提高警惕并及早就诊。

参考文献

- 1 Loganathan RS, Stover DE, Shi W, *et al.* Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer[J]. Chest, 2006, 129(5): 1305 - 1312
- 2 Young RP, Hopkins Pd, Hay BA, *et al.* Lung cancer gene associated with COPD: triple whammy or possible confounding effect? [J]. Eur Respir J, 2008, 32(5): 1158 - 1164
- 3 Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer[J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(4): 375 - 383
- 4 Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, *et al.* Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2 quit randomised controlled trial [J]. BMJ, 2008, 336(7644): 598 - 600
- 5 Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, *et al.* COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history [J]. Eur Respir J, 2009, 34(2): 380 - 386
- 6 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, *et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population - based prevalence study[J]. Lancet, 2007, 370(9589): 741 - 750
- 7 de Torres JP, Marin JM, Casanova C, *et al.* Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease - incidence and predicting factors[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(8): 913 - 919
- 8 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
- 9 Caramori G, Casolari P, Cavallero GN, *et al.* Mechanisms involved in lung cancer development in COPD[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(7): 1030 - 1044
- 10 Kiri VA, Soriano J, Visick G, *et al.* Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database[J]. Prim Care Respir J, 2010, 19(1): 57 - 61
- 11 Turner MC, Chen Y, Krewski D, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(3): 285 - 290
- 12 Houghton AM, Mouded M, Shapiro SD. Common origins of lung cancer and COPD[J]. Nat Med, 2008, 14(10): 1023 - 1024
- 13 Sekine Y, Katsura H, Koh E, *et al.* Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance[J]. Eur Respir J, 2012, 39(5): 1230 - 1240

(收稿日期: 2012 - 05 - 24)
(修回日期: 2012 - 09 - 10)