

哮喘与肺癌的关系研究进展

刘亮,吴昌归

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院呼吸内科,陕西 西安 710032)

摘要:哮喘是临床常见的呼吸道疾病,肺癌是最高发的恶性肿瘤之一,肺癌病死率也较高。近年来,随着环境污染的加重及人口老龄化加剧,哮喘和肺癌的发病率快速增加。有研究认为哮喘与肺癌之间具有一定的相关性,但具体机制尚未阐明。认识哮喘与肺癌内在联系,探讨与两者相关的危险因素并完善其发病机制,对哮喘及肺癌的防治具有重要意义。该文就哮喘与肺癌的关系研究进展进行综述,为两者的早期防治及诊断提供理论依据。

关键词:支气管哮喘;肺癌;关联

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.005

Asthma and lung cancer: A literature review

LIU Liang, WU Changgui

(Department of Respiratory Disease, The Air Force Military Medical University First Affiliated Hospital of PLA, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

Abstract: Asthma is a clinically common respiratory disease. Lung cancer is one of the malignancies with the highest incidence and a higher case fatality rate. Recently the incidence rates of asthma and lung cancer increase rapidly with the aggravation of environmental pollution and the aging of population. A lot of studies have shown a significant correlation between asthma and lung cancer, but the mechanisms are not fully clear. To understand internal relations of asthma and lung cancer and explore the associated risk factors in patients with asthma and lung cancer has significant clinical value to the prevention and treatment of both diseases. In this article, the correlation of asthma and lung cancer and their mechanisms were reviewed to provide theoretical basis for the early prevention and treatment of both diseases.

Keywords: asthma; lung cancer; correlation

支气管哮喘(也称哮喘)是由多种炎性细胞及其细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,以可逆性气流受限及气道高反应性为特征。肺癌为起源于支气管腺体或黏膜的恶性肿瘤,是全球病死率最高的恶性肿瘤,其死亡率占我国恶性肿瘤死亡率第一位。有资料表明哮喘与肺癌间存在着一定的相关性,但具体机制尚未明确^[1]。目前研究认为两者间具有共同病理生理学基础,可能与慢性炎症、环境污染、基因学及表观遗传学改变等因素有关。

1 支气管哮喘与肺癌的流行病学研究

流行病学研究表明,哮喘可能是增加肺癌患病的危险因素,伴有哮喘的肺癌患者其肿瘤的复发、转移风险及病死率均高于未伴发哮喘患者。较好的控制哮喘症状可降低肺癌的发生并改善预后^[2]。

一些回顾性研究指出哮喘与肺癌发病具有一定的相关性^[3,4],但所纳入的相关研究容易发生回

忆偏倚、选择偏倚,且哮喘确诊依据为患者自述曾患有哮喘,使得研究结果的可靠性受到质疑。选取经由医生诊断为哮喘,且基于人群的前瞻性研究进行分析能在一定程度上克服回顾性研究的缺陷,使得研究结果更具可信性。Alderson^[3]对1 892例经医生确诊的哮喘患者进行了为期20年的前瞻性随访研究,并未发现哮喘能增加肺癌相关不利预后事件的发生风险,且哮喘患者实际患肺癌例数(16例)低于预期患肺癌例数(20例),但结果差异无统计学意义。该研究认为哮喘可从不同方面影响肺癌发病:(1)过敏性哮喘可能为肺癌的保护性因素;(2)哮喘导致气道慢性炎症可增加肺癌的患病风险;(3)哮喘患者较少吸烟,可降低烟雾暴露所致肺癌的发病风险。但研究者并未对受访者的年龄、伴随疾病、家庭收入等因素进行校正,使所得结论的可靠性受到影响。Eriksson等^[4]发现伴有过敏症状的哮喘患者肺癌标准化癌症发病比(SIRs)更低,即伴有过敏症状的哮喘患者比不伴过敏症状哮喘患者发生癌症的风险更低,提示过敏症状可能是肺癌的保护性因素。该研究同样未校正年龄、伴随疾

基金项目:国家自然科学基金(81470223)

通信作者:吴昌归,男,教授,研究方向:哮喘的发病机制及预防诊治, E-mail: changgui@fmmu.edu.cn

病、家庭收入等因素。台湾一项纳入了 700 多万例 20 岁以上女性受访者的大样本研究中,研究者矫正了年龄、伴发疾病、家庭收入、地理环境等因素后,发现哮喘患者患肺癌的风险比(HR)为 1.50 (95 % CI 为 1.21 ~ 1.85),提示哮喘可使肺癌发病风险增加^[5]。另一项关于哮喘对肺癌发病率影响的 Meta 分析中,纳入了 22 项独立研究(包括 1 600 多万例研究对象)其 OR 值为 1.44^[1],提示哮喘可增加肺癌发病风险。但此 Meta 分析纳入的研究仍存在一定的局限性:(1)哮喘诊断标准不一,各研究间异质性较高($I^2 = 83\%$),可能存在分组不当的情况;(2)对伴发疾病、年龄差异等混杂因素的校正不统一,有潜在生态学谬误风险。以上因素均有可能引起哮喘对肺癌发病风险结果出现偏差。目前,哮喘与肺癌关系的相关研究中所采用的人群选择方式及哮喘确诊方法并不一致,导致了一定的偏倚风险,故哮喘是否为肺癌的独立危险因素仍需进一步研究探讨。

2 慢性炎症与哮喘及肺癌

目前,哮喘影响肺癌发生发展的具体机制尚未阐明,但现有研究推测其机制可能与炎性介质释放紊乱引起相关信号通路异常激活及细胞微环境改变有关。哮喘的本质是气道慢性炎症,持续性气道炎症可诱发气道重塑,促使哮喘患者病情进展^[6]。炎症同样是肿瘤的重要标志,存在于肿瘤微环境中的炎性细胞称为肿瘤浸润炎性细胞,这些炎性细胞可产生多种炎性介质。炎性细胞分泌的炎性介质可激活相关蛋白激酶信号通路,调节细胞增殖或凋亡过程,诱发组织损伤与修复,诱导细胞持续更新并增加遗传突变,从而影响或参与肺癌发病进展的多个过程^[7]。

白细胞介素相关因子在哮喘和肺癌的发生发展中起到重要作用。白细胞介素 6(IL-6)是哮喘发病时释放最多的炎性介质之一,它与肿瘤药物耐药性的形成也密切相关,非小细胞肺癌患者经放疗后体内所分泌的 IL-6 可加速巨噬细胞向癌组织中浸润,加速癌症转移^[8-9]。白细胞介素 8(IL-8)是中性粒细胞趋化因子,气道内 IL-8 产生增多及中性粒细胞聚集是哮喘发病的重要特征^[10]。气道中的 IL-8 能促进肿瘤组织微血管形成,为肿瘤转移提供血液供应,肺癌细胞分泌上皮生长因子能诱导产生 IL-8,促进肺癌细胞增殖与转移^[11]。

一些炎症相关的信号通路在哮喘和肿瘤的发生中也起着重要作用。核因子 κ B (NF- κ B) 是一类广泛存在于体内的核转录因子,它能特异性结合于

多种基因启动子或增强子部位的 κ B 位点上,促进炎症相关因子基因的转录。多种与哮喘发病相关的细胞因子(如 IL-4、IL-1 β 、巨噬细胞趋化蛋白-1、细胞黏附分子-1、环氧合酶等)基因都受 NF- κ B 调节^[12]。NF- κ B 在肺部肿瘤的发病机制中也起一定作用,活化的 NF- κ B 可易位至细胞核,参与诱导肿瘤相关基因表达。经高迁移率蛋白激活的 Toll 样受体 4/NF- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路,可诱导整合素 α v β 3 表达,导致黏着斑激酶磷酸化,导致非小细胞肺癌发生转移^[13-14]。各种因素引起血清 IL-1 β 水平升高,可激活 NF- κ B/一氧化氮合酶信号通路,在哮喘和肺癌的发生发展中起一定作用^[15-16]。

恶性肿瘤是一类复杂的组织结构,它由肿瘤细胞、肿瘤基质及非肿瘤细胞组成。肿瘤基质包括基底膜、细胞外基质及各种细胞因子等成分,而非肿瘤细胞则由内皮细胞、血管细胞、免疫细胞、纤维细胞、脂肪细胞等组成。上述成分共同组成了肿瘤微环境。炎性介质的释放及炎症相关信号通路的激活最终可导致肿瘤微环境的产生,影响哮喘与肺癌的发生及进展。上皮-间质转化(EMT)是慢性炎症及肿瘤进展中的重要过程^[17-18],肿瘤微环境中的炎性细胞及介质是促发 EMT 的主要机制,与哮喘相关的炎性细胞如淋巴细胞、中性粒细胞等分泌各种细胞因子(如 IL-6、TGF- β 等)都参与 EMT^[19-20]。

3 空气污染与哮喘及肺癌

香烟烟雾和空气污染物暴露与支气管哮喘及肺癌的发生均有一定的关系。香烟烟雾和空气污染物可损伤支气管上皮,或使支气管上皮增生紊乱,从而加速哮喘患者气道重塑进程,并诱导气道上皮细胞发生癌变。支气管哮喘患者因长期存在气道慢性炎症,其气道上皮细胞对空气中致癌物质更加敏感更易发生癌变。研究表明,空气中 PM2.5、PM10、多环芳烃等污染物浓度升高可引起支气管哮喘及肺癌的发病风险增高。空气中 PM2.5 可引起 DNA 甲基化异常,促进哮喘发生及进展^[21],多环芳烃可附着在 PM2.5 和 PM10 等颗粒物质上被人体吸入,进而引起气道炎症,产生活性氧化物,导致气道平滑肌收缩及气道高反应性增加,诱发或加重哮喘,同时促使 DNA 损伤甚至诱导癌基因 P53 失活,导致癌症发生。吸烟是哮喘与肺癌的共同危险因素,香烟烟雾内含有 1 000 余种氧化剂及 4 000 余种活性化合物,包括醛类、亚硝胺、苯及苯系物等致癌物质。这些物质是引起哮喘及肺癌慢性气道炎症的重要原因。烟雾中致癌物质暴露可导致哮喘患者呼吸道上皮组织学异常及肺部活性氧化产物

增加,增加的活性氧化产物可激活细胞及组织中的癌基因,增加肺癌发病风险^[22-23]。香烟烟雾也可通过影响血管生成、细胞自噬与凋亡及诱发染色体重构,并引起各种炎症相关基因发生突变,使得炎性介质表达紊乱,促使哮喘和肺癌的发生。此外,香烟烟雾可激活 NF- κ B 信号通路参与局部炎症反应及肿瘤发生过程,增加哮喘与肺癌的发病风险。除吸烟外,生物燃料和烹饪油烟导致的烟雾暴露,也是哮喘患者发生肺癌的危险因素^[24]。

4 其他因素与哮喘及肺癌

哮喘和肺癌的发生均与 T 细胞介导的免疫反应有关,在各种炎性介质及其他因素刺激下,哮喘易患者 T 细胞介导的免疫反应被激活,作用于相关编码基因,使免疫反应增强,引起 T 细胞亚群失衡。辅助 T 细胞亚群失衡导致 Th2 细胞优势分化及气道对变应原的免疫耐受能力减弱,这一过程是哮喘发生的重要因素及免疫病理特征。肿瘤患者 T 细胞介导的免疫反应的激活常与致癌物有关。肺癌易患者气道上皮细胞的乙酰胆碱受体(nAChR)被致癌物激活后,可启动 T 细胞介导的免疫反应,抑制炎性反应,增强促瘤反应,使得原癌基因被激活,抑癌基因被抑制,引起肺癌发生。

氧化应激是支气管哮喘和肺癌发生的常见危险因素之一。核因子 E2 相关因子 2 是体内对抗氧化应激的重要分子。Nrf2 与小 Maf 蛋白结合,通过调控抗氧化反应元件以调节抗氧化基因表达,可降低氧化应激,起到细胞保护作用。哮喘患者体内 Nrf2 的减少使得内源性抗氧化剂表达水平降低,氧化应激水平升高,导致哮喘病情进展;同时,Nrf2 活性降低也可能影响体内与解毒相关的基因的表达水平,增强致癌物的致癌性,增加肺癌转移的可能性^[25-26]。

基因改变在哮喘与肺癌的发病机制中也起到了一定作用,炎性细胞可作用于某些基因及信号通路,引起基因组不稳定,导致 DNA 损伤、抑癌基因失活或原癌基因激活,促进肿瘤血管形成及病情进展。10 号染色体中磷酸酶与张力蛋白同源缺失基因(PTEN)是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,对细胞增殖、生长、凋亡、迁移及血管生长等进行调节,与信号转导和细胞结构维持密切相关。正常情况下,PTEN 可下调血管内皮生长因子(VEGF)表达,减轻气道炎症及炎性渗出。PI3K/AKT 是与肿瘤生成密切相关的细胞信号通路,PTEN 可逆转 PI3K 的磷酸化作用,抑制 PI3K/AKT 信号途径,抑制肿瘤血管生成。但环氧化酶及脂氧

化酶通路所产生的炎性介质可使 PTEN 失活,使之以 PI3K/AKT 的抑制作用减弱,使得 PI3K/AKT 持续活化,一方面激活下游产物形成肺内炎性微环境,另一方面下调 Caspase 等促凋亡蛋白表达,上调 Bcl-2 等抗凋亡蛋白表达,抑制细胞凋亡。此外,COX-2 在肿瘤血管生成中起重要作用,新生血管区可检测到 COX-2 表达上调,当 COX-2 表达受抑时,血管生成也被阻断^[27-28]。

不稳定表达的 miRNA 常可诱发表观遗传学改变,多种 RNA 突变与哮喘气道炎症及肺癌有关。如 STAT3 可分别激活 miR-181b1 与 miR-21,抑制 PETN 和磷酸酶,使 NF- κ B 活化增加^[29]。炎性反应相关介质能激活 RNA 结合蛋白 Lin28 转录,通过阻断 let-7 通路影响肿瘤进展^[30]。miR-146 单核苷酸多态性可直影响上皮生长因子或胰岛素受体底物-2(IRS2)的表达,在气道炎症、气道高反应性及肺癌转移中起重要作用^[31-33]。

5 结语

哮喘与肺癌具有一定的相关性,可能机制是哮喘患者气道炎症-抗炎系统受损,炎性细胞长期浸润,炎性因子持续释放,各种相关炎症通路激活导致细胞微环境异常,引发组织损伤与修复,诱导细胞持续更新进而增加遗传突变,影响肺癌癌组织形成、生长、浸润及转移的过程。另外,环境因素及体质指数也会影响哮喘及肺癌的发病过程。然而,相关研究在哮喘诊断方式、研究人群选择及排除影响因素等方面均存在一定的缺陷,哮喘与肺癌的关系仍未能完全阐明,相关机制尚需进一步研究。随着我国环境污染及人口老龄化的到来,呼吸道疾病的高发引起了呼吸病专家及上层决策者的重视。哮喘与肺癌是常见的呼吸道疾病,相关防治工作刻不容缓。认识哮喘与肺癌内在联系,探讨与两者相关的危险因素并完善其发病机制,对哮喘及肺癌的防治具有重要意义,更有助于提高我国人民健康水平,降低疾病负担,可能成为我国呼吸病学研究的一个新方向。

参考文献

- [1] QU YL,LIU J,ZHANG LX,et al. Correction: Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (29): 48525.
- [2] JIAN ZH,HUANG JY,KO PC,et al. Impact of coexisting pulmonary diseases on survival of patients with lung adenocarcinoma: a STROBE-compliant article [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (4): e443.
- [3] ALDERSON M. Mortality from malignant disease in patients with

- asthma[J]. *Lancet*,1974,2(7895):1475-1477.
- [4] ERIKSSON NE,HOLMEN A,HOGSTEDT B,et al. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy[J]. *Allergy*,1995,50(9):718-722.
- [5] 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.
- [6] FEHRENBACH H,WAGNER C,WEGMANN M. Airway remodeling in asthma;what really matters[J]. *Cell Tissue Res*,2017,367(3):551-569.
- [7] LU P. Inhibitory effects of hyperoside on lung cancer by inducing apoptosis and suppressing inflammatory response via caspase-3 and NF-kappaB signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*,2016,82:216-225.
- [8] PEI BX,SUN BS,ZHANG ZF,et al. Interstitial tumor-associated macrophages combined with tumor-derived colony-stimulating factor-1 and interleukin-6,a novel prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2014,148(4):1208-1216.
- [9] NAIK SP,PA M,BS J,et al. Evaluation of inflammatory markers interleukin-6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in asthma[J]. *J Asthma*,2016;1-10.
- [10] BAINES KJ,SIMPSON JL,BOWDEN NA,et al. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes[J]. *Eur Respir J*,2010,35(3):522-531.
- [11] ZHANG Y,WANG L,ZHANG M,et al. Potential mechanism of interleukin-8 production from lung cancer cells;an involvement of EGF-EGFR-PI3K-Akt-Erk pathway[J]. *J Cell Physiol*,2012,227(1):35-43.
- [12] LIU Y,ZHANG H,NI R,et al. IL-4R suppresses airway inflammation in bronchial asthma by inhibiting the IL-4/STAT6 pathway[J]. *Pulm Pharmacol Ther*,2017,43:32-38.
- [13] WRIGHT JG,CHRISTMAN JW. The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases;implications for therapy[J]. *Am J Respir Med*,2003,2(3):211-219.
- [14] ZHU J,LUO J,LI Y,et al. HMGB1 induces human non-small cell lung cancer cell motility by activating integrin alphavbeta3/FAK through TLR4/NF-kappaB signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,480(4):522-527.
- [15] MURPHY DM,O'BYRNE PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma[J]. *Chest*,2010,137(6):1417-1426.
- [16] YANG J,LI G,HUANG Y,et al. Association of inorganics accumulation with the activation of NF-kappaB signaling pathway and the iNOS expression of lung tissue in Xuanwei lung cancer patients[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*,2016,19(1):30-37.
- [17] SOHAL SS,WARD C,WALTERS EH. Importance of epithelial mesenchymal transition (EMT) in COPD and asthma[J]. *Thorax*,2014,69(8):768.
- [18] YANG Q,CAO X,TAO G,et al. Effects of FOXJ2 on TGF-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition through Notch signaling pathway in non-small lung cancer[J]. *Cell Biol Int*,2017,41(1):79-83.
- [19] DEHAI C,BO P,QIANG T,et al. Enhanced invasion of lung adenocarcinoma cells after co-culture with THP-1-derived macrophages via the induction of EMT by IL-6[J]. *Immunol Lett*,2014,160(1):1-10.
- [20] KAWATA M,KOINUMA D,OGAMI T,et al. TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition of A549 lung adenocarcinoma cells is enhanced by pro-inflammatory cytokines derived from RAW 264.7 macrophage cells[J]. *J Biochem*,2012,151(2):205-216.
- [21] CARLSTEN C,MELEN E. Air pollution, genetics, and allergy:an update[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2012,12(5):455-460.
- [22] VALAVANIDIS A,VLACHOGIANNI T,FIOTAKIS K,et al. Pulmonary oxidative stress,inflammation and cancer;respirable particulate matter,fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2013,10(9):3886-3907.
- [23] STATHOPOULOS GT,SHERRILL TP,CHENG DS,et al. Epithelial NF-kappaB activation promotes urethane-induced lung carcinogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2007,104(47):18514-18519.
- [24] SAXON JA,SHERRILL TP,POLOSUKHIN VV,et al. Epithelial NF-kappaB signaling promotes EGFR-driven lung carcinogenesis via macrophage recruitment[J]. *Oncoimmunology*,2016,5(6):e1168549.
- [25] ZHAO H,EGUCHI S,ALAM A,et al. The role of nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf-2) in the protection against lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2017,312(2):L155-L162.
- [26] CHO HY,KLEEBCERGER SR. Nrf2 protects against airway disorders[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2010,244(1):43-56.
- [27] LEE KS,KIM SR,PARK SJ,et al. Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) reduces vascular endothelial growth factor expression in allergen-induced airway inflammation[J]. *Mol Pharmacol*,2006,69(6):1829-1839.
- [28] LI W,YUE W,WANG H,et al. Cyclooxygenase-2 is associated with malignant phenotypes in human lung cancer[J]. *Oncol Lett*,2016,12(5):3836-3844.
- [29] ILIOPOULOS D,JAEGER SA,HIRSCH HA,et al. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer[J]. *Mol Cell*,2010,39(4):493-506.
- [30] NGUYEN LH,ZHU H. Lin28 and let-7 in cell metabolism and cancer[J]. *Transl Pediatr*,2015,4(1):4-11.
- [31] REBANE A. microRNA and allergy[J]. *Adv Exp Med Biol*,2015,888:331-352.
- [32] ZHANG Y,XUE Y,LIU Y,et al. MicroRNA-146a expression inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of bronchial smooth muscle cells in asthma by directly targeting the epidermal growth factor receptor[J]. *Exp Ther Med*,2016,12(2):854-858.
- [33] PARK DH,JEON HS,LEE SY,et al. MicroRNA-146a inhibits epithelial mesenchymal transition in non-small cell lung cancer by targeting insulin receptor substrate 2[J]. *Int J Oncol*,2015,47(4):1545-1553.

(收稿日期:2017-02-18,修回日期:2017-03-27)