

· 综述 ·

## 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌发病机制的研究进展

张瑶<sup>1</sup>, 刘学军<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第一医院老年病科, 太原 030001)

**【摘要】** 据统计, 目前慢性阻塞性肺疾病(COPD)在全球 40 岁以上人群中发病率高达 9%~10%。而世界卫生组织最新数据显示, 肺癌发病率占全球新发癌症的 11.6%, 病死率达 18.4%, 是中国乃至全球发病率和病死率最高的癌症。COPD 合并肺癌的年发病率为 16.7%, 且仍在上升。COPD 合并肺癌治疗难度大, 需在两种疾病基础上考虑治疗方案, 病死率高, 给医疗资源带来极大负担。COPD 合并肺癌的发病机制复杂, 且 COPD 本身就是肺癌发生的危险因素。本文对近年来 COPD 合并肺癌发病机制的研究进展进行综述。

**【关键词】** 肺疾病; 慢性阻塞性; 肺癌; 发病机制

**【中图分类号】** R563.9; R734.2

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.01.017

## Research progress of pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease complicated with lung cancer

ZHANG Yao<sup>1</sup>, LIU Xue-Jun<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Geriatrics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**【Abstract】** According to statistics, the global incidence of chronic obstruction pulmonary disease (COPD) in the population aged over 40 years old is as high as 9%~10% at present. According to the latest data by World Health Organization, lung cancer accounts for 11.6% of all new cancer cases in the world, with a case fatality rate of 18.4%. The lung cancer has the highest incidence rate and case fatality rate in China and even in the world. The annual incidence of COPD with lung cancer is 16.7% and is still rising. COPD with lung cancer is difficult to treat because a treatment plan should be considered both diseases. With a high fatality rate, the comorbidity poses a great burden on medical resources. The pathogenesis of COPD with lung cancer is complex, and COPD itself is a risk factor for lung cancer. In this paper, we reviewed the recent progress in the pathogenesis of COPD with lung cancer.

**【Key words】** pulmonary disease, chronic obstructive; lung cancer; pathogenesis

Corresponding author: LIU Xue-Jun, E-mail: lxj20041205@sina.com

目前, 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstruction pulmonary disease, COPD)合并肺癌的发病率不断上升, 但临床上 COPD 合并肺癌的患者却常常被漏诊。Cunningham 等<sup>[1]</sup>研究指出, 当 COPD 合并肺癌患者出现新症状时, 人们常常认为新症状由 COPD 导致, 因此, 就诊时患者往往已发展至肺癌晚期, 预后较差。COPD 合并肺癌病死率高, 治疗难度大, 需在两种疾病基础上综合考虑治疗方案, 但发病机制尚未完全清楚, 因此探讨其发病机制有助于为进一步治疗提供新思路。本文从遗传因素与环境因素两个方面对 COPD 合并肺癌的发病机制进行阐述。

### 1 遗传易感性

#### 1.1 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏

COPD 和肺癌的发病均涉及遗传因素。研究

发现明确的遗传病因之一是  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha 1$ -antitrypsin, A1AT)和胰蛋白酶失衡<sup>[2]</sup>, A1AT 是弹性蛋白酶的生理抑制剂, 可抑制蛋白酶降解弹性纤维蛋白。二者失衡使肺组织结构被破坏, 产生肺气肿, 而肺气肿是 COPD 合并肺癌的高危因素<sup>[3]</sup>。Yang 等<sup>[4]</sup>在研究 A1AT 缺乏、烟草烟雾、COPD 对肺癌发病风险的试验中, 排除烟草烟雾暴露和 COPD 影响后, 对 1856 例肺癌患者进行研究, 发现 A1AT 缺乏者中有 70%~100% 的风险患肺癌。然而, Mouronte-Roibás 等<sup>[5]</sup>对比单纯 COPD 和 COPD 合并肺癌患者的血清学标志物, 发现 COPD 合并肺癌患者血清 A1AT 上升, 目前对于 A1AT 上升的机制尚不清楚, 而 A1AT 作为血清学标志物需要进一步探讨。

#### 1.2 表观遗传变异

表观遗传变异中 DNA 甲基化和组蛋白修饰在

COPD 合并肺癌中具有重要作用。Mateu-Jimenez 等<sup>[6]</sup>一项前瞻性研究对单纯肺癌和 COPD 合并肺癌 2 组患者进行检测,发现相对于单纯肺癌患者,合并 COPD 的患者 miR-21 (microRNA-21)、miR-200b (microRNA-200b)、miR-210 (microRNA-210) 和 miR-let7c (microRNA-let7c) 的表达和 DNA 甲基化程度更高,而下游标志物磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)、富含肉豆蔻酰基化丙氨酸的 C 激酶底物 (myristoylated alanine rich protein kinase C substrate, MARCKs)、原肌球蛋白 1 (tropomyosins-1, TPM-1)、程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4)、侧支发芽因子同源物 2 (sprouty-2, SPRY-2)、E26 转录因子 1 (E26-transformation-specific-1, ETS-1)、E 盒结合锌指蛋白 2 (zinc finger E-box binding homeobox-2, ZEB-2)、人成纤维细胞生长因子受体样蛋白 1 (fibroblast growth factor receptor like-1, FGFR1-1)、肝配蛋白 A3 (heparin-A3, EFNA-3)、柯尔斯顿鼠肉瘤病毒致癌基因同源染色体 (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, k-RAS) 和抑癌基因 P53 的表达下调,并且这些生物标志物与肿瘤的生成、发展有关,说明 COPD 与肺癌之间存在潜在联系,COPD 患肺癌的风险更大。

Tessema 等<sup>[7]</sup>通过对单纯肺癌和 COPD 合并肺癌的冷冻肺肿瘤组织进行检测,发现单纯肺癌病例,从正常肺到肿瘤,异常甲基化发生率显著增加,而在 COPD 合并肺癌病例中,肿瘤的异常甲基化发生率进一步增加,并且与 COPD 相关的 CCDC37 和 MAP1B 表达降低可能使这些基因容易发生甲基化,进而导致肺癌。Sundar 等<sup>[8]</sup>在实验中发现小鼠肺中香烟烟雾暴露可引起组蛋白 H3 和 H4 乙酰化和二甲基化,这些组蛋白修饰可能影响 DNA 的修复反应,进而影响基因的表达,在 COPD 和肺癌发病中起重要作用。DNA 甲基化和组蛋白修饰在 COPD 合并肺癌的发病机制中的作用仍存在争议,进一步研究该机制可能对预防 COPD 向肺癌发展有所帮助。

### 1.3 全基因组关联分析

全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 在 COPD 合并肺癌发病中起重要作用。Pillai 等<sup>[9]</sup>对 823 个 COPD 病例组和 810 个吸烟对照组进行全基因组关联分析,并评估国际 COPD 遗传学中排名前 100 位的单核苷酸多态性 (single polymorphism, SNP),此研究确定了  $\alpha$ -烟碱型乙酰胆碱受体 (CHRNA 3/5) 位点的两种单核苷酸多态性 (*rs8034191* 和 *rs1051730*) 与 COPD 发病的相关性,还观察到刺猬因子相互作用蛋白 (recombinant hedgehog interacting protein, HHIP) 基

因座虽没有达到全基因组的显著性水平,但第 4 号染色体上的两个 SNP (*rs1828591* 和 *rs13118928*) 可能与 COPD 的发病有关。该研究不仅发现  $\alpha$ -烟碱型乙酰胆碱受体 (CHRNA 3/5)、刺猬因子相互作用蛋白与 COPD 患病风险有关,还发现 CHRNA 3/5 也与肺癌发生有关,且 CHRNA 3/5 上与肺癌风险有关的同一基因座,也与烟草消耗及尼古丁依赖有关。Yang 等<sup>[10]</sup>将华南和华东人群分为 COPD 组、肺癌组和对照组,对位于 CHRNA3 基因中的两个 SNP (*rs6495309* 和 *rs1051730*) 进行基因分型,发现 *rs6495309CC* 和 *rs6495309CT/CC* 变异基因型分别与 COPD 和肺癌风险增加相关,且 *rs6495309CC* 基因型与 COPD 晚期阶段有关,*rs6495309CT/CC* 基因型则赋予肺癌较低生存率。由此可见,CHRNA3 基因和 HHIP 基因座对于 COPD 和肺癌发病相关,可能在 COPD 合并肺癌的发病机制中有潜在作用。

## 2 环境因素

### 2.1 香烟烟雾

香烟烟雾 (cigarette smoke, CS) 包含尼古丁、一氧化氮、氧化剂等 4 500 种成分,对肺泡毛细血管屏障通透性产生影响进而使肺组织产生炎症。众所周知,肺泡毛细血管屏障是氧气和二氧化碳的交换场所。Petecchia 等<sup>[11]</sup>通过研究 CS 冷凝液对紧密连接的影响,发现反复的 CS 通过诱导表皮生长因子-细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路直接损害黏着连接和紧密连接从而改变肺上皮通透性,而肺上皮通透性的改变可能导致上皮细胞和内皮细胞的损害进一步产生炎症。Orosz 等<sup>[12]</sup>和 Lu 等<sup>[13]</sup>通过小鼠 CS 暴露实验,发现 CS 暴露使趋化因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 增加,进而通过还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶依赖的核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 转录激活内皮细胞,代谢活跃的肺内皮细胞是调节炎症的关键。Wang 等<sup>[14]</sup>通过收集 1 069 例新诊断肺癌患者和 1 132 例年龄相匹配无癌对照者的临床资料,以吸烟状况和种族为基础,计算既往肺部疾病和肺癌之间关联的比值比,结果发现 COPD 可能会增加肺癌的发生风险,在吸烟者中这种相关性尤其明显。此外,增加的通透性和融入血液的毒物将会造成肺后续损伤,这表示肺屏障紊乱是 CS 对肺部损害的初步环节<sup>[15]</sup>,反复 CS 暴露及反复炎症是 COPD 合并肺癌的危险因素。CS 本身作为一种有毒气溶胶与 COPD 合并肺癌发病相关,同时也可通过诱导肺部炎症引起 COPD 合并肺癌的发生。

## 2.2 炎症

COPD 合并肺癌发病机制中气道炎症是不可缺少的环节,慢性炎症因子在癌症发生中有不可忽视的关键作用。Mateu-Jimenez 等<sup>[16]</sup>对 COPD 合并肺癌组与单纯肺癌组患者的血清进行检测,发现与单纯肺癌组患者相比,COPD 合并肺癌组患者 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)水平升高。2组患者肺组织的肿瘤区域中,M2 巨噬细胞水平均较非肿瘤区域升高,而 COPD 合并肺癌组患者肿瘤区域的 M1 型巨噬细胞水平较单纯 COPD 组患者更高。M1 型巨噬细胞主要分泌促炎因子,在炎症早期承担重要作用,M2 型巨噬细胞具有抗炎和促进组织修复作用,说明 COPD 合并肺癌组患者较单纯肺癌组患者或许更能促进炎症的发生与发展。然而,M1 细胞可对抗肿瘤发展,而 M2 巨噬细胞则有相反作用,可促进癌症的发生、发展和转移<sup>[17]</sup>,但这是否意味着 COPD 合并肺癌患者的肿瘤较单纯肺癌患者不易发生转移则需要大量研究来证明。淋巴细胞在 COPD 和肺癌中有重要作用,Jackutė 等<sup>[18]</sup>研究发现,肺癌患者肺组织中浸润的 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量较正常人增多,与单纯肺癌患者相比,COPD 合并肺癌患者的肿瘤基质中 CD8<sup>+</sup>T 细胞更多。然而 Kerdidani 等<sup>[19]</sup>通过对小鼠行 CS 诱导肺气肿实验,发现肺气肿可抑制癌症特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤功能,在一定程度上表现出 COPD 发展为肺癌的可能性。中性粒细胞和巨噬细胞不仅损伤组织,还可通过损伤 DNA 促进癌症。巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等炎症因子在 COPD 合并肺癌发病机制中各有其作用机制,通过抑制慢性炎症因子抑制肺癌发生,为 COPD 合并肺癌的治疗提供新思路。

## 2.3 氧化应激

氧化应激过程中可产生大量活性氧(reactive nitrogen species, ROS)和活性氮(reactive oxygen species, RNS),ROS 和 RNS 通过直接损伤细胞和诱导基因表达异常致癌。在 COPD 和肺癌中,炎症细胞的活化使 ROS 和 RNS 激活,激活的 RNS 和 ROS 造成细胞破坏及 DNA 不可逆损伤,这将导致错误的复制、不必要的转录和基因组的不稳定,而这些都是肺癌发生和转移的原因<sup>[20]</sup>。ROS 和 RNS 使 DNA 双链断裂,导致细胞凋亡和衰老,衰老的细胞可以激活衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),SASP 则会进一步促进促炎细胞因子产生,使炎症细胞活化,形成一个正反

馈<sup>[21,22]</sup>,从而产生更多氧化分子,导致组织损伤加重。Pastor 等<sup>[23]</sup>通过研究单纯 COPD 或单纯肺癌、COPD 合并肺癌及对照组的支气管肺泡灌洗液中蛋白质含量,发现 15 种参与 ROS 代谢的蛋白表达有所差异,这种差异在对照组和其他疾病组尤其明显,可见氧化应激在 COPD 合并肺癌中起着重要作用。ROS 会加快细胞凋亡进程,使肺上皮细胞凋亡和肺气肿增加,氧化应激和炎症环环相扣,二者对 COPD 合并肺癌的发病互相促进。

## 3 其他因素

### 3.1 上皮间充质转化

经典的上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)通常表示上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,是上皮细胞失去细胞与细胞之间连接、获得转移和侵袭的间充质特性产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的生理过程。转化而来的间质细胞可能会不受约束的增殖,为肿瘤的发生、发展和转移提供了潜在的可能性。Ward 等<sup>[15]</sup>发现暴露于 CS 的 COPD 患者中,典型的间叶细胞标志物  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、波形蛋白和胶原蛋白 I 的信使 RNA(messenger RNA, mRNA)表达显著上调,而上皮细胞钙黏蛋白在吸烟者和 COPD 患者中下调,这一结果说明 EMT 是 COPD 发展的重要部分。CS 诱导 EMT 释放和自分泌 TGF- $\beta$ ,同时提高氧化应激<sup>[24]</sup>。EMT 的特征性结构是网状基底膜(reticular basement membrane, Rbm),Sohal 等<sup>[25]</sup>一项随机对照实验发现,吸入皮质类固醇氟替卡松丙酸酯 6 个月以上,Rbm 片段化、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、基底上皮细胞 S100A4 表达以及 Rbm 细胞 S100A4 和 MMP-9 表达明显减少,即 EMT 的变化被抑制,这在一定程度上体现了吸入性糖皮质激素可以抑制 EMT。

### 3.2 内皮间充质转化

内皮间充质转化(endothelial mesenchymal transformation, EndMT)是内皮细胞失去标志物如血管内皮粘连蛋白(VE-cadherin),可以表达成纤维细胞相关标志物如波形蛋白、I 型胶原蛋白和  $\alpha$ -SMA<sup>[26]</sup>,是一种病理性纤维化的可能机制。EndMT 与 EMT 都可激活巨噬细胞等炎症细胞分泌 TGF- $\beta$ ,促进内皮细胞向纤维细胞转化。Li 等<sup>[27]</sup>采用免疫磁法分离小鼠肺内皮细胞,在诱导内皮细胞发生 EndMT 过程中,证明了 TGF- $\beta$ 1 启动的下游信号通路可导致

转录抑制因子 Snail1 强烈上调, Snail1 可有效抑制上皮钙黏蛋白基因转录<sup>[28]</sup>, 并在 EMT 过程中发挥重要作用, 这表明 EndoMT 和 EMT 可能共享类似的分子机制。纤维母细胞不仅可以合成大量基质成分, 还可合成不同的生长因子和炎症调控因子。被激活的纤维母细胞称为肿瘤相关的纤维母细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs), 可抑制免疫反应并释放肿瘤生长因子<sup>[29]</sup>。EndMT 不仅可以直接导致肿瘤的发生, 还可通过产生 CAFs 促进肿瘤的生长。

### 3.3 细胞外基质

ECM 的重要作用是调节细胞活性和维持组织功能。Berg 等<sup>[30]</sup> 试验发现, 相对于单纯肺癌患者, COPD 合并肺癌患者趋化因子配体 16、内皮抑素和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平显著升高, 表明内皮激活和细胞外基质重塑在 COPD 合并肺癌患者中活跃。ECM 动态平衡是由金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 和特异性组织金属酶抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMPs) 调控<sup>[31]</sup>。Gilles 等<sup>[32]</sup> 研究发现, MMPs 蛋白水解活性影响细胞对细胞外基质的黏附, 并释放细胞外基质分子的生物活性片段, 提供信号给细胞, 使它们对刺激做出反应, 从而产生炎症。同样 Brzóska 等<sup>[33]</sup> 通过比较单纯 COPD 和 COPD 合并肺癌患者编码 MMPs 和 TIMPs 的基因, 发现 MMP3 *rs3025058* 和 MMP3 *rs678815* 在 2 组之间存在显著差异, COPD 组中观察到的杂合子多, 纯合子少, COPD 合并肺癌组中观察到的血清 TIMP1 水平显著高于 COPD 组。表明 MMP3 *rs3025058* 和 *rs678815* 多态性的纯合性是 COPD 患者患肺癌易感性增强的潜在标志。MMPs 和 TIMPs 之间失衡, 导致 ECM 降解, 进一步激活纤维母细胞, 释放多种炎症因子、肿瘤生长因子等, 促进炎症和肿瘤的发生发展。

### 3.4 血管生成

众所周知, 在肿瘤的发生、发展过程中, 血管生成起着重要作用。在 COPD 中, 小气道阻塞和肺泡毛细血管受阻导致组织缺氧, De la Garza 等<sup>[34]</sup> 小鼠实验发现, 缺氧会导致缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 激活, 他们将表达 HIF-1 活性的蛋白破坏, 发现血管生成和肺肿瘤细胞明显减少。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管生成的重要因子。Valipour 等<sup>[35]</sup> 发现 COPD 急性发作患者血清学中, 全身炎症标志物 (如 CRP、IL-6 和纤维蛋白原) 与循环 VEGF 水平之间存在显著相关性。而急性发作的 COPD 相比稳定期 COPD 及正常人在外周血中有更高水平的

VEGF, 那么控制 COPD 的急性发作次数也许会延缓 COPD 向肺癌的发展进程, 因此, 通过对抑制血管生成进行治疗也是一个行之有效的方法。

## 4 总 结

COPD 合并肺癌的发病机制复杂, 与遗传易感性、环境因素及 EMT、EndMT、ECM 等有关, 但目前所知机制尚未完全明确。COPD 患者罹患肺癌的风险很高, 但临床上很多症状并不能有效判断 COPD 患者是否患上肺癌, 而仅仅通过初期临床症状往往让患者失去早诊断、早治疗的机会, 因此患者就诊时往往已发展为肺癌晚期。此次新型冠状病毒疫情期间, 有患者或家属因其他疾病住院时, 却在筛查新型冠状病毒时检测出早期肺癌 (没有任何肺部症状)。COPD 合并肺癌的作用机制复杂且尚未完全明确, 仍需大量试验, 以进一步深入研究其作用机制, 从而为早期预防、诊断及治疗提供参考。

### 【参考文献】

- [1] Cunningham Y, Wyke S, Blyth KG, *et al.* Lung cancer symptom appraisal among people with chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative interview study [J]. *Psychooncology*, 2019, 28 (4): 718-725. DOI: 10.1002/pon.5005.
- [2] Koyama H, Geddes DM. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 1998, 53 (Suppl 2): S10-S14. DOI: 10.1136/thx.53.2008.s10.
- [3] Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study [J]. *Ann Intern Med*, 1986, 105 (4): 503-507. DOI: 10.7326/0003-4819-105-4-503.
- [4] Yang P, Sun Z, Krowka MJ, *et al.* Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168 (10): 1097-1103. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1097.
- [5] Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Ruano-Raviña A, *et al.* Predictive value of a series of inflammatory markers in COPD for lung cancer diagnosis: a case-control study [J]. *Respir Res*, 2019, 20 (1): 198. DOI: 10.1186/s12931-019-1155-2.
- [6] Mateu-Jimenez M, Curull V, Rodríguez-Fuster A, *et al.* Profile of epigenetic mechanisms in lung tumors of patients with underlying chronic respiratory conditions [J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10 (1): 7. DOI: 10.1186/s13148-017-0437-0.
- [7] Tessema M, Yingling CM, Picchi MA, *et al.* Epigenetic repression of CCDC37 and MAP1B links chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (8): 1181-1188. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000592.
- [8] Sundar IK, Nevid MZ, Friedman AE, *et al.* Cigarette smoke induces distinct histone modifications in lung cells: implications for the pathogenesis of COPD and lung cancer [J]. *J Proteome Res*, 2014, 13 (2): 982-996. DOI: 10.1021/pr400998n.
- [9] Pillai SG, Ge D, Zhu G, *et al.* A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification

- of two major susceptibility loci [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3): e1000421. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000421.
- [10] Yang L, Qiu F, Lu X, *et al.* Functional polymorphisms of CHR-NA3 predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46071. DOI: 10.1371/journal.pone.0046071.
- [11] Petecchia L, Sabatini F, Varesio L, *et al.* Bronchial airway epithelial cell damage following exposure to cigarette smoke includes disassembly of tight junction components mediated by the extracellular signal-regulated kinase1/2 pathway [J]. *Chest*, 2009, 135(6): 1502-1512. DOI: 10.1378/chest.08-1780.
- [12] Orosz Z, Csizsar A, Labinskyy N, *et al.* Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H130-H139. DOI: 10.1152/ajpheart.00599.2006.
- [13] Lu Q, Gottlieb E, Rounds S. Effects of cigarette smoke on pulmonary endothelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(5): L743-L745. DOI: 10.1152/ajplung.00373.2017.
- [14] Wang H, Yang L, Zou L, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a case-control study in Southern Chinese and a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46144. DOI: 10.1371/journal.pone.0046144.
- [15] Ward C, Forrest IA, Murphy DM, *et al.* Phenotype of airway epithelial cells suggests epithelial to mesenchymal cell transition in clinically stable lung transplant recipients [J]. *Thorax*, 2005, 60(10): 865-871. DOI: 10.1136/thx.2005.043026.
- [16] Mateu-Jimenez M, Curull V, Pijuan L, *et al.* Systemic and tumor Th1 and Th2 inflammatory profile and macrophages in lung cancer: influence of underlying chronic respiratory disease [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 235-248. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.137.
- [17] Conway EM, Pikor LA, Kung SH, *et al.* Macrophages, inflammation, and lung cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(2): 116-130. DOI: 10.1164/rccm.201508-1545CI.
- [18] Jackutė J, Žemaitis M, Pranys D, *et al.* Distribution of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T cells in tumor islets and stroma from patients with non-small cell lung cancer in association with COPD and smoking [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2015, 51(5): 263-271. DOI: 10.1016/j.medic.2015.08.002.
- [19] Kerdidani D, Magkouta S, Chouvardas P, *et al.* Cigarette smoke-induced emphysema exhausts early cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cell responses against nascent lung cancer cells [J]. *J Immunol*, 2018, 201(5): 1558-1569. DOI: 10.4049/jimmunol.1700700.
- [20] Eapen MS, Hansbro PM, Larsson-Callerfelt AK, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: underlying pathophysiology and new therapeutic modalities [J]. *Drugs*, 2018, 78(16): 1717-1740. DOI: 10.1007/s40265-018-1001-8.
- [21] Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, *et al.* The essence of senescence [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(22): 2463-2479. DOI: 10.1101/gad.1971610.
- [22] Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, *et al.* Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(5): 238-246. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
- [23] Pastor MD, Nogal A, Molina-Pinelo S, *et al.* Identification of oxidative stress related proteins as biomarkers for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease in bronchoalveolar lavage [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(2): 3440-3455. DOI: 10.3390/ijms14023440.
- [24] Eapen MS, Myers S, Walters EH, *et al.* Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a true paradox [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(10): 827-839. DOI: 10.1080/17476348.2017.1360769.
- [25] Sohal SS, Soltani A, Reid D, *et al.* A randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (ICS) on markers of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in large airway samples in COPD: an exploratory proof of concept study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 533-542. DOI: 10.2147/COPD.S63911.
- [26] Eapen MS, Myers S, Lu W, *et al.* sE-cadherin and sVE-cadherin indicate active epithelial/endothelial to mesenchymal transition (EMT and EndoMT) in smokers and COPD: implications for new biomarkers and therapeutics [J]. *Biomarkers*, 2018, 23(7): 709-711. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1479772.
- [27] Li Z, Jimenez SA. Protein kinase C $\delta$  and c-Abl kinase are required for transforming growth factor  $\beta$  induction of endothelial-mesenchymal transition *in vitro* [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2473-2483. DOI: 10.1002/art.30317.
- [28] Zhou BP, Deng J, Xia W, *et al.* Dual regulation of snail by GSK-3 $\beta$  mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(10): 931-940. DOI: 10.1038/ncb1173.
- [29] Whipple CA. Tumor talk: understanding the conversation between the tumor and its microenvironment [J]. *Cancer Cell Microenviron*, 2015, 2(2): e773. DOI: 10.14800/ccm.773.
- [30] Berg J, Halvorsen AR, Bengtson MB, *et al.* Levels and prognostic impact of circulating markers of inflammation, endothelial activation and extracellular matrix remodelling in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 739. DOI: 10.1186/s12885-018-4659-0.
- [31] Willenbrock F, Crabbe T, Slocombe PM, *et al.* The activity of the tissue inhibitors of metalloproteinases is regulated by C-terminal domain interactions: a kinetic analysis of the inhibition of gelatinase A [J]. *Biochemistry*, 1993, 32(16): 4330-4337. DOI: 10.1021/bi00067a023.
- [32] Gilles C, Polette M, Coraux C, *et al.* Contribution of MT1-MMP and of human laminin-5 $\gamma$ 2 chain degradation to mammary epithelial cell migration [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt16): 2967-2976.
- [33] Brzóška K, Bartłomiejczyk T, Sochanowicz B, *et al.* Matrix metalloproteinase 3 polymorphisms as a potential marker of enhanced susceptibility to lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease subjects [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2014, 21(3): 546-551. DOI: 10.5604/12321966.1120599.
- [34] De la Garza MM, Cumpian AM, Daliri S, *et al.* COPD-type lung inflammation promotes K-ras mutant lung cancer through epithelial HIF-1 $\alpha$  mediated tumor angiogenesis and proliferation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(68): 32972-32983. DOI: 10.18632/oncotarget.26030.
- [35] Valipour A, Schreder M, Wolzt M, *et al.* Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 115(7): 225-232. DOI: 10.1042/CS20070382.