

· 论著 ·

吸入型糖皮质激素对中老年中重度慢性阻塞性肺疾病患者肺癌发生风险的影响

孙爽, 付晗, 安杨, 马琳, 朱强, 崔俊昌, 张歆刚

中国人民解放军总医院第一医学中心呼吸内科, 北京 100853

[摘要] **目的** 探讨吸入型糖皮质激素(ICS)对中老年中重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺癌发生风险的影响。**方法** 通过对中国人民解放军总医院第一医学中心病案数据库及 COPD 数据库中以“COPD 合并肺癌”“COPD”为检索词收集 2009 年至 2021 年相关病例资料进行分析。COPD 合并肺癌为 COPD 合并肺癌组,仅 COPD 为 COPD 组,比较两组资料年龄、性别、不良嗜好、吸烟时间及量、体重、COPD 病程、ICS 暴露情况进行分析;采用多元 Cox 比例风险回归分析肺癌发生的独立影响因素;应用 Spearman 秩相关分析探讨 ICS 暴露与否与肺癌发生的相关性。**结果** 对照组 ICS 暴露明显高于病例组($P < 0.05$)。吸烟时间、吸烟量、COPD 病程、确诊年龄、非 ICS 暴露均为发生肺癌的独立危险因素($P < 0.05$)。ICS 暴露与肺癌发生率 spearman 秩相关系数为 -0.700 ($P < 0.05$)。**结论** ICS 暴露可降低中老年中重度 COPD 患者肺癌的发生风险。

[关键词] 肺疾病,慢性阻塞性;肺肿瘤;糖皮质激素类;危险性评估

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2022.03.006

The effect of inhaled corticosteroids on the risk of lung cancer in middle-aged and elderly patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease

Sun Shuang, Fu Han, An Yang, Ma Lin, Zhu Qiang, Cui Junchang, Zhang Xin'gang

Department of Respiratory, No. 1 Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of inhaled corticosteroids (ICS) on the risk of lung cancer in middle-aged and elderly patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** The data of relevant cases from 2009 to 2021 were collected and analyzed through the medical record database of the First Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army of China and the COPD database with "COPD combined with lung cancer" and "COPD". COPD combined with lung cancer was the case group, and only COPD was the control group. The age, gender, unhealthy habits, time and amount of smoking, weight, COPD course, and ICS exposure were compared between the two groups. Multivariate cox proportional risk regression was used to analyze the independent influencing factors of lung cancer. Spearman rank correlation analysis was used to explore the correlation between ICS exposure and the occurrence of lung cancer. **Results** The ICS exposure of the control group was significantly higher than that of the case group ($P < 0.05$). Smoking time, smoking amount, COPD course, age at diagnosis, and non-ICS exposure are all independent risk factors for lung cancer ($P < 0.05$). The Spearman rank correlation coefficient between ICS exposure and the incidence of lung cancer was -0.700 ($P < 0.05$). **Conclusions** ICS exposure reduces the risk of lung cancer in middle-aged and elderly patients with moderate to severe COPD.

[Keywords] Pulmonary disease, chronic obstructive; Lung Neoplasms; Glucocorticoids; Risk assessment

随着世界人口老龄化,癌症负担逐年加重。因肺癌死亡的患者占全球死亡患者的 13%^[1]。而随着烟草普及和环境污染,慢性阻塞性肺疾病(COPD)成为多见的慢性疾病,死亡率较高^[2]。而近年来有研究报道 COPD 合并肺癌在临床上较为常

见,两者存在相关联的发病机制。吸入型糖皮质激素(ICS)能缓解气道炎症,有利于病情缓解,被推荐用于中重度 COPD 的治疗。而中重度 COPD 患者也是肺癌的高发群体^[3]。因此,对于应用 ICS 的中重度 COPD 患者,ICS 对其合并肺癌的利弊,需进一步

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2016YFC1304300)

作者简介:孙爽,主治医师,Email:15204070689@163.com

表 1 两组患者基本情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	不良嗜好[例(%)]		吸烟 ($\bar{x} \pm s$, 年)	吸烟量 ($\bar{x} \pm s$, 包/年)	体重[例(%)]		COPD 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
		男	女		吸烟	饮酒			BMI >30 kg/m ²	BMI ≤30 kg/m ²	
COPD 组	115	60	55	55.2 ± 7.1	49(42.6)	34(29.6)	17 ± 5	134 ± 98	42(36.5)	73(63.5)	13.2 ± 6.9
COPD 合并肺癌组	103	55	48	65.2 ± 7.4	57(55.3)	29(28.2)	20 ± 8	280 ± 138	39(37.9)	64(62.1)	19.0 ± 11.9
χ^2 或 t 值		0.033		8.193	3.525	0.053	3.841	2.764	0.042		2.423
P 值		0.855		0.042	0.060	0.818	0.002	0.012	0.837		0.017

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病。

探讨。现对我院病案数据库及 COPD 数据库近 10 余年收集的相关病例进行分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2009 年 1 月 1 日至 2021 年 4 月 31 日于我院病案数据库及 COPD 数据库中确诊 COPD 且符合要求的患者 218 例, 其中确诊后发生肺癌有 103 例(COPD 合并肺癌组)和未发生肺癌 115 例(COPD 组)。完全不应用 ICS 的有 79 例, 其中患癌者有 49 例; 应用 ICS 累积剂量 ≤ 39.48 mg 者有 32 例, 其中患癌者 16 例; 应用 ICS 累积剂量 > 39.48 mg 者有 107 例, 其中患癌者有 39 例。两组患者性别、年龄等一般资料比较, 具有可比性($P > 0.05$)。两组患者的一般资料见表 1。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: a. 确诊 COPD 者, 年龄 45 ~ 89 岁; b. 确诊 COPD 前未患有肺癌; c. 肺功能($30\% < FEV_1$ 占预计值的百分比 $< 50\%$)。排除标准: a. 排除有癌症家族史者; b. 对 ICS 药物过敏者或不耐受者; c. 除肺癌外的其他肿瘤。

1.3 ICS 暴露 ICS 包括丙酸倍氯米松吸入气雾剂、沙美特罗/替卡松气雾剂及布地奈德/福莫特罗吸入剂等, ICS 暴露是指应用累及量 > 39.48 mg^[4]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计量资料(正态、方差齐)以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验进行比较; 分类变量以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多元 Cox 比例风险

回归分析进行危险因素评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本情况 两组患者性别、年龄、饮酒、体重差异无统计学意义($P > 0.05$), 吸烟时间、吸烟量、COPD 病程、确诊年龄在两组患者中差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 ICS 暴露情况 COPD 组 ICS 暴露比例明显高于 COPD 合并肺癌组, 见表 2。

表 2 两组患者 ICS 暴露情况比较

组别	例数	ICS 暴露	非 ICS 暴露
COPD 组	115	68(59.1)	47(40.9)
COPD 合并肺癌组	103	39(37.9)	64(62.1)

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病; ICS 为吸入型糖皮质激素; 两组 ICS 暴露情况比较, $\chi^2 = 9.833, P = 0.002$ 。

2.3 中老年 COPD 患者发生肺癌的影响因素 中老年 COPD 患者吸烟时间 ≥ 20 年、吸烟量 ≥ 280 包/年、COPD 病程 ≥ 19 年、确诊年龄 ≥ 65 岁、非 ICS 暴露均为发生肺癌的独立危险因素, 见表 3。

2.4 ICS 暴露与肺癌风险的相关性 ICS 暴露与肺癌风险呈负相关性, 完全不应用 ICS 与肺癌发生率成正相关。ICS 暴露(ICS 累积剂量 > 39.48 mg)可降低 COPD 患者肺癌发生的风险。见表 4。

表 3 中老年 COPD 患者发生肺癌影响因素多元 Cox 比例风险回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR(95% CI) 值
吸烟时间 ≥ 20 年	1.543	0.647	5.665	0.018	4.672(1.313 ~ 16.631)
吸烟量 ≥ 280 包/年	2.060	0.876	5.506	0.019	7.836(1.404 ~ 43.745)
COPD 病程 ≥ 19 年	2.431	0.812	8.987	0.003	11.388(2.321 ~ 55.865)
确诊年龄 ≥ 65 岁	2.193	0.886	6.122	0.012	8.973(1.578 ~ 51.035)
非 ICS 暴露	2.012	0.883	5.182	0.023	7.486(1.323 ~ 42.370)

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病。

表 4 ICS 吸入剂量与中老年 COPD 患者肺癌发生率的 spearman 秩相关分析

ICS 吸入剂量	患癌率	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
0 mg	62%	0.690	0.007
>0 且 ≤39.48 mg	51%	0.147	0.129
>39.48mg	36%	-0.700	0.002

注:ICS 为吸入型糖皮质激素。

3 讨论

有研究显示,中老年中重度 COPD 患者病程、年龄与肺癌发生有关联^[5-8]。《全球慢性阻塞性肺疾病倡议》建议,对于中重度的 COPD 患者,建议使用 ICS 治疗,可改善症状、生活质量,并减少病情加重频率^[9]。ICS 可减少 COPD 患者的局部和全身炎症,具有强大的抗炎作用,同时可通过抑制炎症基因的转录、上皮细胞增殖、DNA 甲基化/乙酰化等抑制癌细胞生长^[10]。有研究^[11]显示,ICS 可通过 COX-2 调节前列腺素 E₂ 的产生,进而抑制吸烟者的原癌基因。并且高剂量 ICS 与肺癌风险降低相关^[12]。本研究结果显示,ICS 可降低 COPD 患者患肺癌的风险。一项基于全国人群的队列研究表明,ICS 与肺癌风险呈剂量依赖负相关性,并且在调整了其他因素后发现 ICS 累积剂量 >39.48 mg 可降低肺癌发生的风险^[3]。体外研究表明糖皮质激素对非小细胞肺癌细胞系具有抑制作用,已显示出地塞米松和布地奈德对几种肺癌细胞有生长抑制作用^[13]。布地奈德使抑癌基因蛋白表达增多,从而对小鼠肺肿瘤的发生有预防作用。此外,小鼠模型中肾上腺切除已被证明可增加肺肿瘤的发生^[14]。在本研究患者中,应用 ICS 的 COPD 发生肺癌风险降低,同时与剂量相关。

参 考 文 献

[1] FATHINAVID A, MOUSAVIAN Z, NAJAFI A, et al. Comparison of COPD and lung cancer mechanisms for identifying microRNA biomarkers by the reconstruction of miRNA-mRNA Co-Expression Network [J/OL]. BMI Cancer, 2021, [2021-04-18]. <https://www.researchsquare.com/article/rs-239948/v1>. DOI: 10.21203/rs.3.rs-239948/v1.

[2] LIU S F, KUO H C, LIN M C, et al. Inhaled corticosteroids have a protective effect against lung cancer in female patients with chronic

obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study [J]. Oncotarget, 2017, 8 (18): 29711-29721. DOI: 10.18632/oncotarget.15386.

[3] SHIN S H, SHIN S, IM Y, et al. Effect of perioperative bronchodilator therapy on postoperative pulmonary function among lung cancer patients with COPD [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 8359.

[4] VILLGRAN V, GORDON A, MALIK K, et al. Comorbidities associated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Crit Care Nurs Q, 2021, 44 (1): 103-112.

[5] SZENTKERESZTY M, ZI KOMLÓSI, SZCS G, et al. Effect of COPD on inflammation, lymphoid functions and progression-free survival during first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26 (2): 1117-1128.

[6] PARK H Y, KANG D, SUN H S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: A cohort study [J]. Thorax, 2020, 75 (6): 506-509.

[7] HIRANO R, FUJITA M, MATSUMOTO T, et al. Inhaled corticosteroids might not increase the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3503-3509.

[8] YAMAUCHI Y, YASUNAGA H, HASEGAWA W, et al. Effect of outpatient therapy with inhaled corticosteroids on decreasing in-hospital mortality from pneumonia in patients with COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 1403-1411.

[9] 2020 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD [R/OL]. [2021-03-07]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

[10] YANG N, SINGHERA G K, YAN Y X, et al. Olodaterol exerts anti-inflammatory effects on COPD airway epithelial cells [J]. Respir Res, 2021, 22 (1): 65.

[11] JIAN Z H, HUANG J Y, LIN F C, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis increases lung cancer in patients with asthma [J]. PLoS One, 2016, 11 (7): e0159683. DOI: 10.1371/journal.pone.0159683.

[12] RAYMAKERS A J, MCCORMICK N, MARRA C A, et al. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review [J]. Respirology, 2017, 22 (1): 61-70.

[13] SØRLI K, THORVALDSEN S M, HATLEN P. Use of inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer, the HUNT study [J]. Lung, 2018, 196 (2): 179-184.

[14] LEE Y M, KIM S J, LEE J H, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer [J]. Int J Cancer, 2018, 143 (9): 2311-2318.

(收稿日期:2022-01-10)