DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000800

未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌危险关系的系统评价

沈　丹，江德鹏，蒋幼凡
（重庆医科大学第二附属医院呼吸科，重庆　400010）

【摘　要】**目的**：探讨未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌之间的相互关系，为预防决策提供依据。**方法**：计算机检索 PubMed、中文科技期刊数据库（VIP）、中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数字化期刊全文数据库，筛选研究未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌之间关系的文献，对纳入的文献进行质量评价，采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果**：共纳入 9 篇文献，包括肺癌组 2 089 例，对照组 4 519 例。Meta 分析结果提示，未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌关系明显，合并 *OR* 值为 1.46（95%*CI*=1.26~1.70）。这种联系在白种人明显（*OR*=1.58；95%*CI*=1.20~2.08），亚洲人中无统计学意义（*OR*=1.25；95%*CI*=0.98~1.59）。慢阻肺、慢性支气管炎、肺气肿合并 *OR* 值分别为 1.46（95%*CI*=1.04~2.03）、1.64（95%*CI*=1.15~2.36）和 1.47（95%*CI*=1.17~1.83）。**结论**：慢性阻塞性肺疾病与肺癌可能密切相关。

【关键词】肺癌；慢性阻塞性肺疾病；Meta 分析
【中图分类号】R734.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-06-15

Chronic obstructive pulmonary diseases and risk of lung cancer among nonsmokers: a systematic review

Shen Dan, Jiang Depeng, Jiang Youfan
(*Department of Respiratory, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To provide evidence for decision-making on lung cancer prevention through studying the risk between chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and lung cancer among nonsmokers. ***Methods***: A literature search was conducted in PubMed, VIP, CNKI and WangFang to select the relevant publications on the association between chronic obstructive pulmonary diseases and lung cancer among nonsmokers. Quality of enrolled literatures was assessed and software of Review Manager 5.3 was employed to conduct Meta analysis. ***Results***: Nine studies (2 089 cases and 4 519 controls) were identified. The morbidity rate of chronic obstructive pulmonary diseases was significantly different between lung cancer patients and controls, the pooled odd ratio was 1.46 (95%*CI*=1.26 to 1.70). The difference was obvious in White population (*OR*=1.58; 95%*CI*=1.20 to 2.08), but there was no statistical difference in Asian population (*OR*=1.25; 95%*CI*=0.98 to 1.59). COPD was significantly associated with the odds for increased risk of lung cancer (pooled *OR*=1.46; 95%*CI*=1.04 to 2.03), so were chronic bronchitis (*OR*=1.64; 95%*CI*=1.15 to 2.36) and emphysema (*OR*=1.47; 95%*CI*=1.17 to 1.83). ***Conclusion***: The morbidity of COPD is probably associated with lung cancer smoking.
【Key words】lung cancer; chronic obstructive pulmonary diseases; Meta analysis

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。全国肿瘤登记中心 2014 年发布的数据显示，2010 年，我国新发肺癌病例 60.59 万，居恶性肿瘤首位，占恶性肿瘤新发病例的 19.59%。肺癌可能与吸烟、氡暴露史、职业史、患癌史、肺癌家族史、疾病史（慢性阻塞性肺疾病或肺结核）、烟雾接触史（被动吸烟暴露）有关[1]。其中慢性阻塞性肺疾病，指具有气流受限特征的慢性支气管炎（慢支炎）、肺气肿或慢支炎合并肺气肿，具有极高的患病率。若能明确慢性阻塞性肺疾病与肺癌之间关系，这对于人们早期预防、早期发现、早期诊断肺癌具有重大意义。

最近一些流行病学研究表明慢性阻塞性肺疾病患者肺癌发病率明显增高[2]。也有研究报导存在不同意见。但既往报导都未能很好控制吸烟因素的混杂偏倚，为进一步明确两者之间联系，拟从循证医学的角度系统评价未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌风险之间的关系。

作者介绍：沈　丹，Email：cyky2013bg@163.com。
研究方向：肺癌的发病机制、治疗进展。
通信作者：蒋幼凡，Email：zengzuo1992@sina.com。
基金项目：国家自然科学青年基金资助项目（编号：81200028）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151023.2036.002.html（2015-10-23）

1 文献与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①病例组与对照组在年龄、性别、种族、吸烟程度条件匹配；②病例组中所有肺癌病人均有组织病理学活检报告；③慢性阻塞性肺疾病（或慢性支气管炎，肺气肿）均由内科医师诊断，初诊时间至少早于入组前 1 年；④非吸烟者定义为一生中吸烟支数少于 100 支者。排除标准：①综述类文献；②数据不完整；③文献质量差；④无全文文献；⑤对于相同数据来源的重复报道，选用最新近报道或最大样本量的研究，其余文献均排除。

1.2 文献检索

检索 PubMed、CNKI、万方及维普数据库，收集公开发表的关于未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌危险性的研究。主要检索词包括 chronic obstructive pulmonary diseases、emphysema、chronic bronchitis、lung cancer、lung neoplasm、non-smoking；肺癌、肺肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎、肺气肿、未吸烟。检索采取主题词和自由词结合的形式，并手工检索相关文献。检索时间为 1995 年 1 月至 2015 年 1 月。

1.3 质量评价与数据提取

由 2 位研究员按纳入排除标准分别独立纳入试验、提取信息和评价质量，进行交叉对比，如有争议，由第 3 位研究员介入。病例-对照研究均采用了 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)量表进行了质量评价，拟定 1~3 分为低质量文献，4~9 分为高质量文献。

1.4 统计学分析

采用 Review Manager 5.3 软件对未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌关联强度进行统计学分析，计算各研究的效应指标比值比(odd ratio，*OR*)及其 95%可信区间(95%*CI*)。在合并效应量前需进行异质性检验。当异质性检验结果为 $P>0.10$ 且 $I^2\leq 50\%$ 时，可认为多个同类研究间具有同质性，选用固定效应模型计算合并效应量；当 $P\leq 0.10$ 且 $I^2>50\%$ 时，可认为多个研究间有异质性，选用随机效应模型计算合并效应量。绘制 Meta 分析结果的森林图和漏斗图。

2 结 果

2.1 纳入研究的基本信息

共检索出 2 560 篇相关文献。通过阅读文章题目、摘要及全文后，排除重复研究、综述、信件及会议报道等明显不相关文献，其次排除未对慢性阻性塞肺疾病与肺癌之间关系进行吸烟程度分层研究的文献，最后纳入 9 篇文献[3-11]，其中包括中文文献 2 篇，英文文献 7 篇，发表年度为 1995 至 2015年。一共有 6 608 例研究对象纳入，包括 2 089 例肺癌患者，4 519 例对照组。所有肺癌患者均由病理学证据确诊。所有纳入研究的作者、发表年度、样本量等基本信息详见表 1。

2.2 文献方法学质量评价

本文纳入的 9 篇病例-对照研究均为较高质量文献。纳入研究的方法学质量评价详见表 2。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab.1 Basic characteristics of the included studies

序号	第一作者	发表年份	病例组（有 copd 病史）	病例组(有肺气肿病史)	病例组(有肺气肿病史)	病例组（全体）	对照组（有 copd 病史）	对照组(有肺气肿病史)	对照组(有慢支炎病史)	对照组（全体）
1	AnnG.Schwartz[3]	1996	4	8	16	257	1	5	11	277
2	Anna H. Wu[4]	1995	0	8	42	397	0	11	85	1236
3	Hui Wang[5]	2012	41	16	25	460	49	17	28	590
4	Jill Koshiol[6]	2009	8	2	7	130	29	13	20	672
5	M Kreuzer[7]	2001	0	0	4	58	0	0	75	801
6	SusanT.Mayne[8]	1999	0	36	56	434	0	19	33	435
7	xiao RongWang[9]	2009	0	0	9	212	0	0	12	292
8	蒲丹[10]	2014	8	0	0	56	4	0	0	94
9	韩勇[11]	2005	11	0	0	85	6	0	0	122

表 2 纳入研究的质量评价

Tab.2 Evaluation on quality evaluation of included trials

纳入研究	选择				可比性	暴露因素的测量		无应答率	评分
	病例定义是否充分	病例的代表性	对照选择	对照确定		暴露因素的确定	采用同样方法确定暴露组与对照组		
AnnG.Schwartz[3]	独立验证	选择偏倚	社区对照	无肺癌	控制年龄等因素	病历记录	是	不同	6分
Anna H. Wu[4]	独立验证	选择偏倚	社区对照	无肺癌	控制年龄等因素	盲法结构访谈	是	未描述	7分
Hui Wang[5]	独立验证	是	社区对照	无肺癌	控制年龄等因素	盲法结构访谈	是	不同	8分
Jill Koshiol[6]	独立验证	是	社区对照	无肺癌	控制年龄等因素	盲法结构访谈	是	不同	8分
M Kreuzer[7]	独立验证	选择偏倚	社区对照	无肺癌	控制年龄等因素	非盲法	是	不同	6分
SusanT.Mayne[8]	独立验证	选择偏倚	社区对照	无肺癌	控制年龄等因素	非盲法	是	未描述	6分
Xiao RongWang[9]	独立验证	选择偏倚	社区对照	无肺癌	控制年龄等因素	非盲法	是	不同	6分
蒲丹[10]	独立验证	未描述	社区对照	无肺癌	未描述	未描述	是	未描述	4分
韩勇[11]	独立验证	选择偏倚	医院对照	无肺癌	控制年龄等因素	未描述	是	未描述	5分

2.3 Meta 分析结果

本组纳入的各研究具有统计学同质性（I^2=33%，P=0.16），采用固定效应模型进行合并分析。计算出未吸烟人群中慢性阻塞性疾病患病率与肺癌风险的合并 *OR* 值为 1.46（95%*CI*=1.26~1.70）（图 1）。

对未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌患病风险进行种族亚组分析，Meta 分析结果表明：这种差异在白种人明显（*OR*=1.58；95%*CI*=1.20~2.08），亚洲人中无统计学差异（*OR*=1.25；95%*CI*=0.98~1.59）（图 2）。

对未吸烟人群慢阻肺、慢性支气管炎、肺气肿与肺癌之间关系分组讨论，合并 *OR* 值分别为 1.46（95%*CI*=1.04~2.03）、1.64（95%*CI*=1.15~2.36）和 1.47（95%*CI*=1.17~1.83）（图3）。

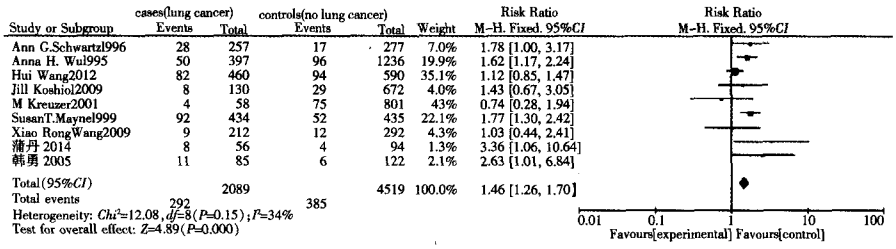


图 1 COPD 与肺癌风险的森林图

Fig.1 Forest plot of the risk between COPD and lung cancer

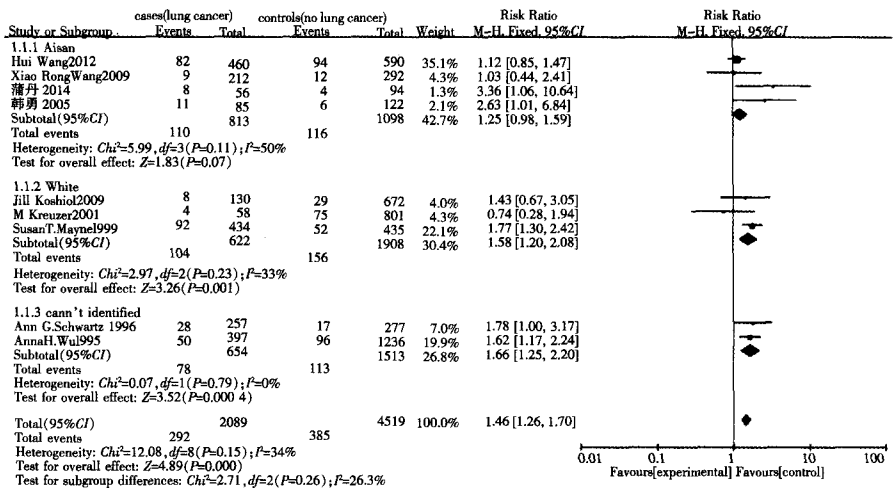


图 2 COPD 与肺癌风险种族亚组分析的森林图

Fig.2 Forest plot of the racial diversity of the risk between COPD and lung cancer

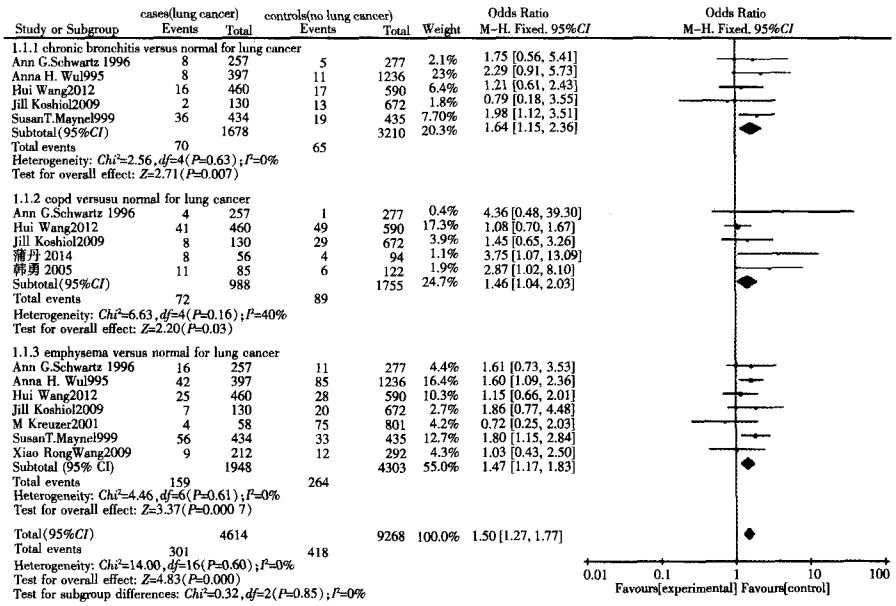


图 3 COPD、慢支炎、肺气肿与肺癌风险的森林图

Fig.3 Forest plot of the risk between COPD, chronic bronchitics, emphysema and lung cancer

2.4 发表偏倚检测

漏斗图中每个点代表纳入的一个独立研究，漏斗图左右两侧基本对称（图 4），提示本次 Meta 分析无明显发表偏倚。

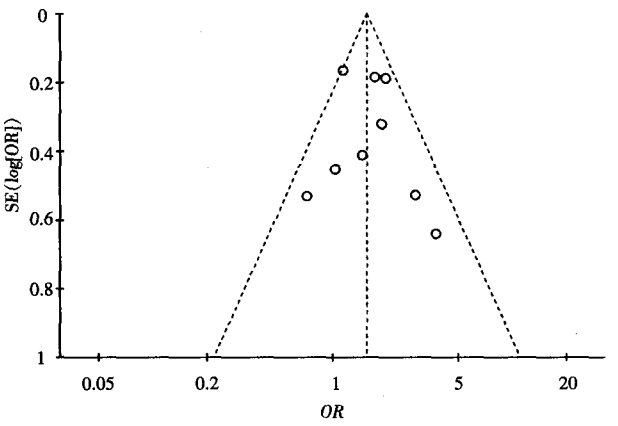


图 4 纳入研究的漏斗图

Fig.4 funnel plots of included studies

3 讨 论

慢性阻塞性肺疾病与肺癌均是临床上常见的肺部疾病，深入研究慢性阻塞性肺疾病与肺癌危险关系具有重大临床实践价值。有研究报导指出，慢性阻塞性肺疾病能显著增加肺癌发病风险。慢性炎症被认为是 2 种疾病最重要的共同发病机理。慢性炎症引起气道上皮黏液分泌增加，小气道狭窄与重塑，导致了慢性阻塞性肺疾病的发生[12]。同时气道炎症可导致肺细胞的氧化损伤及 DNA 突变。肺组织反复的损伤和修复，使细胞周期延长、增加了遗传错误的可能性，并且炎症诱导的介质表达上调，促进上皮向间质转化，导致肺癌的发生[13]。而 Wang 等[5]报导未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病不能增加肺癌患病风险，其具体机制尚不明确。

本篇 Meta 分析在之前的研究基础上扩大样本量，发现慢性阻塞性肺疾病、慢支炎、肺气肿均与肺癌密切相关，且这种联系在白种人中尤为显著。这提示我们临床工作者应做好慢性阻塞性肺疾病患者长期随访工作，高度重视各种新出现的症状和体征，并定期进行胸部影像学等检查，以提高肺癌的早期诊疗。

但本研究存在一定的局限性。首先，多数研究为小规模的临床研究，整体的临床样本量仍然偏小。此外，本次 Meta 分析只纳入了中英文文献，不排除加入其他语种文献后 Meta 分析结果发生改变的可能。第三，本篇 Meta 分析仍存在残余混杂，一些混杂因素未被考虑入内（如生物燃料烟雾、被动吸烟）。因此，为得到较全面、合理的结论，仍需开展大量的多中心及大样本的病例对照研究，进一步探讨未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病提高肺癌发病率的具体机制。

参 考 文 献

[1] 支修益，石远凯，于金明，等. 中国原发性肺癌诊疗规范（2015 年版）[J]. 中华肿瘤杂志，2015，37(1)：67-78.

[2] Young RP，Hopkins RJ，Christmas T，et al. COPD prevalence is increased in lung cancer，independent of age，sex and smokinghistory[J]. Eur Respir，2009(34)：380-386.

[3] Schwartz AG，Yang P，Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives[J]. Am J Epidemiol，1996，144(6)：554-562.

[4] Wu AH，Fontham ET，Reynolds P，et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States[J]. Am J Epidemiol，1995，141(11)：1023-1032.

[5] 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.

[6] Koshiol J，Rotunno M，Consonni D，et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study[J]. PLoS One，2009，4(10)：e7380.

[7] Kreuzer M，Gerken M，Kreienbrock L，et al. Lung cancer in lifetime nonsmoking men-results of a case-control study in Germany[J]. Br J Cancer，2001，84(1)：134-140.

[8] Mayne ST，Buenconsejo J，Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers[J]. Am J Epidemiol，1999，149(1)：13-20.

[9] Wang XR，Yu IT，Chiu YL，et al. Previous pulmonary disease and family cancer history increase the risk of lung cancer among Hong Kong women[J]. Cancer Causes Control，2009，20(5)：757-763.

[10] 蒲 丹，唐怀蓉，周陶友，等. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌发生的关系研究[J]. 四川大学学报（医学版），2014，45(3)：467-470.

[11] 韩 勇，徐 晖，王安辉，等. 慢性阻塞性肺疾病是肺癌的危险因素[J]. 第四军医大学学报，2005，26(2)：146-149.

[12] Rouney C，Sethi T. The epithelial cell and lung cancer：thelink between chronic obstructive pulmonary disease and lungcancer[J]. Respiration，2011，81(2)：89-104.

[13] 陈勃江，李为民. 肺癌与慢性阻塞性肺疾病相关性的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志，2014，37(4)：290-293.

（责任编辑：张辉洁）