·专论与综述·

特发性肺纤维化合并肺癌发病机制的相关性研究进展 *

王洁旋 许仁伟 陈建安 张嘉欣 曲文文

（广州医科大学附属第五医院呼吸与危重症医学科 广东 广州 510700）

摘要：特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）和肺癌（lung cancer, LC）严重威胁人类健康，IPF 预后差，5 年生存率低，LC 发病率和死亡率高。目前，IPF 合并 LC（IPF combined with LC, IPF-LC）备受关注但发病机制不明。流行病学显示，IPF 患者 LC 发病风险是普通人群的 7 倍，不同地区发病率有差异，与吸烟率、诊断标准等有关。在发病机制上，慢性炎症、血管生成、信号通路、衰老、基因突变、上皮 - 间质转化（epithelial mesenchymal transition, EMT）和免疫功能失调等均是二者共同的致病因素，且吸烟和肺纤维化的病理改变会增加 LC 发病风险。深入研究这些机制，对 IPF-LC 的早期诊断、治疗策略制定和改善患者预后意义重大。

关键词：特发性肺纤维化；肺癌；流行病学；发病机制；临床特征

中图分类号：R322.3；R563.9；R734.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2025）18-3023-09

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.18.020

Research Progress on the Correlation between Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Combined with Lung Cancer*

WANG Jie-xuan, XU Ren-wei, CHEN Jian-an, ZHANG Jia-xin, QU Wen-wen

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510700, China)

ABSTRACT: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and lung cancer (LC) pose a serious threat to human health, the prognosis of IPF is poor, the 5-year survival rate is low, and the incidence rate and mortality of LC are high. At present, IPF combined with LC (IPF-LC) has attracted much attention, but the pathogenesis is unclear. Epidemiology shows that, the risk of LC in IPF patients is 7 times than that of the general population, the incidence rate varies in different regions, which is related to smoking rate and diagnostic criteria. In terms of pathogenesis, chronic

* 基金项目：广东省教育厅重点平台及科研项目（2016KTSCX110）

作者简介：王洁旋（1991-），女，硕士，住院医师，主要研究方向：肺纤维化、肺癌免疫治疗，E-mail: 18402023145@163.com

作者贡献：王洁旋负责提出研究方向、研究构架、研究选题、文章撰写；许仁伟、陈建安负责文献搜集、提出研究思路；张嘉欣、曲文文负责实施研究过程，资料搜集整理；王洁旋、许仁伟负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突 伦理审查：不需要 知情同意：不需要

引用本文：王洁旋，许仁伟，陈建安，等. 特发性肺纤维化合并肺癌发病机制的相关性研究进展[J]. 现代生物医学进展，2025，25(18): 3023-3031.

（收稿日期：2025-01-25）

inflammation, angiogenesis, signaling pathways, aging, gene mutations, epithelial mesenchymal transition (EMT), and immune dysfunction are common pathogenic factors of both, and pathological changes such as smoking and pulmonary fibrosis increase the risk of LC. Thoroughly studying these mechanisms is of great significance for the early diagnosis, treatment strategy formulation, and improvement of patient prognosis of IPF-LC.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Lung cancer; Epidemiology; Pathogenesis; Clinical features

前言

特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）是一种慢性、进行性的肺部疾病，表现为肺部组织逐渐变厚、硬化和瘢痕化，导致患者呼吸困难和其他严重症状。其病理特征包括肺泡上皮损伤，肺成纤维细胞过度增殖和转化，细胞外基质（extracellular matrix, ECM）异常沉积，最后导致肺结构重塑、肺功能受损[1]。IPF 在组织学病理和（或）胸部高分辨率 CT（high resolution CT, HRCT）特征性表现为寻常间质性肺炎[2]。一项由来自世界各地 21 个国家提供的、包含 34 项研究的大数据发现[3]，各个国家的 IPF 发生率正在增加，IPF 的发病率与胃癌、肝癌、睾丸癌和宫颈癌等疾病的发病率相似，在年龄＞65 岁的患者，每年每 10 万人平均有 10-60 例的 IPF 发生，且 IPF 的发病率最高可达每年每 10 万人 400 例。这些数据表明 IPF 是一种衰老性疾病，IPF 的预后很差，5 年生存率低，目前 IPF 的最根本的治疗是肺移植，由于肺源数量有限，移植费用高且移植后存在的排斥反应，因此治疗上也受到限制[4]。美国食品和药物管理局[5]批准的 2 个药物尼达尼布（Nintedanib）和吡非尼酮（Pirfenidone），它们可减缓 IPF 的生理进程，但并不能改善肺功能，因此很多 IPF 患者迫切需要进一步明确发病机制，研究新的治疗策略。

肺癌（lung cancer, LC）是目前临床上发病率最高的恶性肿瘤癌症，死亡率高，我国的 LC 发病率和致死率一直居高不下[6]。根据美国癌症中心 2018 发布的数据，2018 年美国将有 1735350 例新发肿瘤病例，平均每天 4700 例，将有 609640 例肿瘤死亡病例[7]。LC 根据病理组织学类型分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）两大类。目前 LC 的综合治疗措施仍是以手术为主，化疗、放疗为辅，基于铂类的双联化疗是转移性肺癌的标准一线治疗方案。尽管 LC 的诊断和治疗手段不断取得新的进展，但仅有 20%-30%的 LC 患者可以早期诊断，多数 LC 患者发病时已为晚期并且丧失了手术机会，而且化疗和放疗耐受现象较为严重。LC 患者预后较差，五年生存率仅为 8%-15%[8]。因此，对于 LC 患者，早期发现和诊断尤其重要。

IPF 和 LC 在流行病学上密切相关，凸显了联合研究的重要性。吸烟会破坏肺部结构和功能，增加患病风险[9]。性别和年龄方面，二者都更易在老年男性中发病[10]。从发病率和生存率看，IPF 患者 LC 发病的风险是普通人群的 7 倍，且 IPF 合并 LC（IPF combined with LC, IPF-LC）患者生存率更低，有基础 IPF 的 I/II 期 LC 患者即便接受手术治疗，其长期生存率仍不理想[11]。研究显示[12]，IPF-LC 的发病率因吸烟率、诊断标准和环境因素等存在差异，LC 患者中部分伴有潜在 IPF 的死亡率更高。IPF-LC 危害严重，两种疾病相互影响加重病情，增加诊断难度，现有治疗方案效果不佳，患者预后极差，给患者家庭带来沉重负担，所以深入研究两者联合发病机制和临床特征对改善患者预后意义重大。

1 IPF-LC 的流行病学

目前虽无直接的研究证据可证明 IPF 和 LC 的相关性，但依旧有流行病学证据表明[13]，IPF 和 LC 之间存在紧密关联。有研究表明[14]，IPF 基础上发生 LC 的风险是普通人群的 7 倍。IPF-LC 存在多种危险因素。吸烟是两者明确的共同危险因素，烟草中的有害物质会持续刺激肺部组织，破坏肺泡上皮细胞，引发慢性炎症，进而促进肺纤维化进程并增加 LC 发生风险[9]。此外，年龄也是重要的危险因素之一，IPF 和 LC 均好发于老年人群，随着年龄增长，机体的细胞修复能力、免疫功能下降，肺部更容易受到损伤且难以修复，使得这两种疾病的发病风险显著增加[15]。同时，职业暴露如长期接触石棉、二氧化硅等有害物质，也会提高 IPF-LC 的发生几率[16]。

虽然经过手术治疗，但具有基础 IPF 的 I / II 期 LC 患者的长期生存率仍低于没有基础 IPF 的 LC 患

者[17]。在不同国家,不同地区,IPF-LC 的发病率都有所不同,这可能跟不同地区人群的吸烟率、疾病诊断标准存在差异等相关,另外,基础实验证实[18],IPF 和 LC 之间存在较多相同的细胞增殖、分化、凋亡过程以及涉及炎症反应、信号转导、基因调控的分子途径。在细胞增殖过程中,两种疾病都存在异常增殖的现象;细胞分化方面,IPF 中的肺泡上皮细胞和肺癌细胞在分化过程中均出现异常;细胞凋亡过程也受到干扰,导致细胞不能正常凋亡而持续存活、增殖[19]。在分子途径上,炎症反应相关的分子途径中,如白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-13 等炎症因子在 IPF 和 LC 的发生发展中都发挥着重要作用,它们参与调节炎症反应的强度和持续时间[20];信号转导通路里,转化生长因子 -β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路在 IPF 的肺纤维化进程以及 LC 的侵袭转移过程中均被激活[21];基因调控的分子途径方面,P53、P21 等基因的突变或异常表达在 IPF 和 LC 中都有出现,影响细胞的生长、增殖和凋亡等生物学行为[22]。

2 IPF-LC 的临床特征

IPF-LC 具有一系列独特的临床特征。从患者基本信息来看,以男性居多,这可能与男性吸烟人群比例较高以及烟草对肺部的长期损害有关,吸烟作为重要的致病因素,在 IPF 和 LC 的发生发展中均起到关键作用。在肿瘤特征方面,IPF-LC 患者的肿瘤大多位于肺部周围。病理类型以鳞状细胞癌较为常见,不过在不同地区可能存在差异,如法国和美国的患病率较高。相较于其他类型的 LC,IPF-LC 患者的治疗效果和预后往往更差。一方面是由于 IPF 导致的肺部结构破坏和肺功能受损,使得患者对手术、化疗、放疗等常规治疗手段的耐受性降低;另一方面,两种疾病相互影响,复杂的病情增加了治疗的难度,导致治疗效果不佳,患者生存率较低[23,24]。此外,IPF-LC 患者的症状可能不典型,容易与单纯的 IPF 或 LC 患者症状混淆。IPF-LC 患者除了有咳嗽、咳痰、呼吸困难等常见的肺部疾病症状外,还可能出现体重下降、乏力等全身症状[25]。而且,随着病情进展,肺部纤维化和肿瘤的发展会进一步加重肺功能损害,导致呼吸衰竭等严重并发症,影响患者的生活质量和生存时间[26]。

3 IPF-LC 的诊断

IPF-LC 的诊断具有一定挑战性,目前主要依靠多种检查手段相结合。

3.1 肺组织病理活检

肺组织病理活检是诊断 IPF 的金标准,其特征性表现为寻常型间质性肺炎,但该方法是有创操作,存在出血、感染等风险,且患者可能因身体状况无法耐受,在临床实施中常受到限制。

3.2 影像学检查

HRCT 在诊断中具有重要价值。它能够清晰显示肺部的细微结构,对于 IPF,可呈现出网格状阴影、蜂窝肺等典型的纤维化表现;对于 LC,则能发现肺部的结节、肿块等病变。通过 HRCT,不仅可以观察到肺部纤维化的程度和范围,还能检测到肿瘤的位置、大小和形态等信息,有助于早期发现 LC。然而 HRCT 检查也存在一定局限性,对于一些较小的肿瘤或不典型的病变,可能难以准确判断。

3.3 支气管镜活检

支气管镜检查也是常用的诊断方法之一。通过支气管镜,可以直接观察支气管内的病变情况,并获取组织进行病理检查。对于靠近中央气道的肿瘤,支气管镜检查的诊断价值较高。但对于位于肺部外周的病变,支气管镜检查的取材难度较大,可能需要结合其他检查方法,如经皮肺穿刺活检等。

3.4 肿瘤标志物

肿瘤标志物检测在 IPF-LC 的诊断中也有一定的辅助作用。一些常见的肿瘤标志物血清水平,如癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶等,在 LC 患者中往往会出现升高[14]。但肿瘤标志物的特异性和敏感性有限,不能单独作为诊断依据,通常需要结合其他检查结果进行综合判断。

3.5 基因检测

基因检测在近年来逐渐受到重视。研究发现,一些基因突变与 IPF-LC 密切相关,如 P53、间质上皮转化因子、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1(v-rafmurinesarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)等基因的突变。通过对患者的肿瘤组织或血液进行基因检测,可以了解是否存在这些基因突变,为诊断和治疗提供更精准的信息。但目前基因检测的成本较高,且检测技术和解读标准尚未完全统一,限制了其在临床中的广泛应用。

4 IPF-LC 的发病机制

4.1 慢性炎症反应

IPF 合并 LC 的发病机制中，慢性炎症反应起着关键作用。在 IPF 患者体内，肺泡上皮再生受损和成纤维细胞反应增强是疾病的重要特征。从疾病早期开始，炎症细胞便参与到纤维化进程中。巨噬细胞率先产生细胞因子，诱导炎症反应并募集成纤维细胞，随后中性粒细胞和单核细胞也被募集；活性氧（reactive oxygen species, ROS）大量产生，持续损伤肺泡上皮细胞，使其抗增殖作用和细胞凋亡加剧，同时成纤维细胞分化成肌成纤维细胞，并且 ECM 降解受到抑制，导致 ECM 异常沉积[27]。这一系列变化促使肺组织持续处于炎症状态，为后续的病变发展埋下伏笔。

随着炎症的持续进展，多种炎症因子如 IL-1β、IL-13、IL-17、趋化因子配体 2 和 CXC 趋化因子配体 12 等参与其中。这些炎症因子持续、反复地刺激上皮细胞，使其不断经历损伤、增生和修复过程；然而，若损伤持续存在，就会进一步募集中性粒细胞和单核细胞，这些细胞释放蛋白酶、ROS 等物质，加剧上皮的损伤程度[28]。长期的损伤积累最终导致上皮细胞出现不典型增生、化生，进而增加了癌变的风险。在 LC 的发生发展过程中，慢性炎症同样扮演着重要角色。既往研究证实[29]，各种炎症基因在 LC 发病机理中发挥着关键作用。慢性炎症是肿瘤微环境的重要组成部分，已被视为肿瘤诊断的第 7 大标志 [30]。在炎症的刺激下，恶性细胞的增殖和活化能力增强，它们不仅促进自身的生长和存活，还能促进肿瘤的血管生成和转移，同时破坏机体的适应性免疫，使得肿瘤细胞能够逃脱免疫系统的监视和攻击，最终导致肿瘤的发生和转移[31]。由此可见，慢性炎症反应贯穿于 IPF- LC 的整个发展过程，是二者紧密关联的重要发病机制之一。

4.2 血管生成

血管生成在 IPF-LC 的发病过程中也具有重要意义。在 IPF 患者的肺部，由于慢性炎症的持续存在，多种促血管生成因子被释放，如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）等[32]。这些因子能够刺激血管内皮细胞的增殖、迁移和分化，促使新的血管生成。然而，这些新生血管的结构和功能并不完善，存在管壁薄弱、通透性增加等问题。

对于 LC 的发生发展而言，肿瘤的生长和转移依赖于充足的血液供应。在 IPF-LC 的情况下，肺部已有的异常血管生成环境为肿瘤细胞的存活和增殖提供了有利条件。肿瘤细胞可以通过这些新生血管获取营养物质和氧气，从而不断生长和扩散。同时，肿瘤细胞自身也会分泌 VEGF 等促血管生成因子，进一步促进肿瘤周围的血管生成，加速肿瘤的发展[33]。此外，异常的血管生成还会导致肿瘤微环境的改变，使得免疫细胞难以有效地进入肿瘤组织，削弱机体的抗肿瘤免疫反应，为肿瘤细胞的免疫逃逸创造了条件。

4.3 信号通路

多种经典信号通路在 IPF 向合并 LC 进展的过程中发挥着关键作用。

TGF-β 信号通路：在 IPF 中，TGF-β 信号通路过度激活。TGF-β 能够刺激肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，促进 ECM 的合成与沉积，加重肺纤维化进程[34]。而在 LC 中，TGF-β 不仅可以促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移，还能通过调节肿瘤微环境，诱导血管生成，为肿瘤的生长提供支持[35]。在 IPF-LC 的情况下，TGF-β 信号通路的持续激活，使得肺纤维化和肿瘤的发展相互促进，加速疾病进展。

Wnt/β-catenin 信号通路：在 IPF 患者的肺部，Wnt/β-catenin 信号被激活，驱动肺常驻间充质细胞分化为成肌纤维细胞，参与肺纤维化的形成。在 LC 的发生发展中，该信号通路同样至关重要，它可以调节肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和侵袭等过程[36]。例如，异常激活的 Wnt/β-catenin 信号通路能够促使癌细胞发生上皮 - 间质转化（epithelial mesenchymal transition, EMT），增强癌细胞的迁移能力，从而导致肿瘤的转移[37]。在 IPF-LC 时，Wnt/β-catenin 信号通路的异常激活加剧了肺部病变的恶化。

磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target protein of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR）通路：该通路的失调在肺纤维化中已被证实具有重要作用，它可以调节细胞的增殖、存活和代谢等过程。在 LC 中，PI3K/AKT/mTOR 通路也常处于激活状态，促进肿瘤细胞的生长、增殖和耐药性的产生[38]。在 IPF-LC 的情况下，PI3K/AKT/mTOR 通路的异常激活进一步破坏了肺部细胞的正常生理功能，促进了疾病的进展，且该通路在肺鳞癌中比在肺腺癌中更为常见[39]。

4.4 衰老

在 IPF-LC 的研究中，衰老作为一个重要因素逐渐受到广泛关注。随着全球人口老龄化的加剧，IPF 和 LC 的发病率均呈现上升趋势，且二者在老年人群中的高发现象提示衰老与这两种疾病的发生发展密切相关。目前研究表明[40]，衰老在 IPF-LC 的发生、发展过程中扮演着关键角色，但具体机制尚未完全明确，仍处于深入探索阶段。

IPF 是一种典型的与衰老相关的疾病，大多数患者确诊时年龄在 60 岁以上。老年患者肺部组织损伤后难以有效修复，导致纤维化进程不断推进。基础研究证实，在细胞层面，老年小鼠的肌成纤维细胞具有延长衰老和抗凋亡的表型，这使得肺组织中的异常细胞不断积累，加重了肺纤维化程度[41]。此外，与年龄相关的代谢感知改变、线粒体功能障碍和自噬功能异常等，也可能干扰纤维化消退的能力，进一步促进了 IPF 的发展。在肺部发育过程中，多个信号转导途径如 TGF-β、Wnt、hedgehog、Notch、FGF 等参与调控。在细胞衰老过程中，这些信号转导途径会被慢性激活。以 TGF-β 信号通路为例，它可募集成纤维细胞到损伤部位，并介导其向肌成纤维细胞分化，导致细胞外基质过度沉积，这在 IPF 的病理进程中是关键环节[42]。

LC 的发病风险同样随年龄增长而显著增加。在癌症的发生过程中，染色体复制老化发挥着重要作用。衰老会导致端粒长度缩短，端粒是染色体末端的保护结构，其长度的维持对于细胞的正常功能至关重要。目前已证实端粒是 NSCLC 早期诊断的生物标志物[43]。癌细胞与正常细胞不同，其端粒酶活性增强，能够延长端粒并促进细胞增殖。而在纤维化的肺成纤维细胞中，却表现为加速端粒缩短和端粒酶功能受损，这使得细胞更容易出现衰老和凋亡异常，进而增加了癌变的风险。有研究[44]对 IPF-LC 患者的组织样本进行分析，发现与未合并 LC 的 IPF 患者相比，IPF-LC 患者的肺部细胞中端粒缩短更为明显，且端粒酶活性异常降低，这一结果进一步证实了衰老在 IPF 向合并 LC 发展过程中的促进作用。

衰老通过影响细胞的修复能力、激活相关信号通路以及改变端粒和端粒酶的功能等多方面机制，在 IPF-LC 的发生发展中起到了重要的推动作用。深入研究衰老与 IPF-LC 的关系，将为揭示这一复杂疾病的发病机制提供新的视角，也为开发针对性的治疗策略提供理论依据。

4.5 基因突变和蛋白的改变

随着基因、蛋白以及细胞层面研究的不断深入，基因突变和蛋白改变在 IPF-LC 的发生发展过程中所起的关键作用逐渐明晰。相关研究表明[45]，多种基因的突变与 IPF-LC 密切相关，这些突变涉及细胞增殖、凋亡、信号传导等多个关键生物学过程，进而影响疾病的进程。

P53 基因是目前研究较为深入的与 IPF-LC 相关的基因之一。在 LC 的早期阶段，P53 基因就可能发生突变。研究发现[46]，在肺纤维化疾病中同样存在 P53 基因突变以及变异的 P53 蛋白积累现象。

除 P53 基因外，还有许多其他基因的突变在 IPF-LC 中发挥重要作用。例如，研究还检测到 4 例 EMT 突变、3 例 BRAF 基因突变、2 例成纤维细胞生长因子受体 3（fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3）、磷脂酰肌醇 4,5- 二磷酸 3- 激酶催化亚基 α、张力蛋白同源基因、苏氨酸蛋白激酶基因突变，以及 1 例 SMAD 家族成员 4（SMAD family members 4, SMAD4）、钙黏蛋白相关蛋白（calcium mucin related proteins, CTNNB1）、盘状结构域受体 2、酪氨酸激酶受体 4（tyrosine kinase receptor 4, ERBB4）、F 框 /WD40 域蛋白和克尔斯滕大鼠肉瘤基因突变，1 例表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）基因扩增。值得注意的是，其中 EMT、FGFR3、SMAD4 和 CTNNB1 基因的突变均被证实可能参与肺纤维化的过程，这表明这些基因的改变或许是 IPF 与 LC 之间相互关联的重要分子机制之一。

P21 基因同样与 IPF-LC 紧密相关。P21 基因已被明确证实通过多种途径在 LC 的侵袭和转移中发挥重要作用，并且其表达与 P53 基因相关[47,48]。有趣的是，有研究表明，P21 基因还可独立于 P53 途径在肺纤维化中表达升高。这意味着 P21 基因在 IPF-LC 的发生发展中可能具有更为复杂的调控机制，它既参与 LC 的恶性进展过程，又在肺纤维化的病理进程中发挥作用，进一步凸显了其在 IPF-LC 发病机制中的关键地位。

此外，表面活性物质相关蛋白 A1[49]、表面活性物质相关蛋白 A2[49]、端粒酶逆转录酶[50]等基因的突变也与 IPF-LC 相关，且主要与肺腺癌相关。这些基因的突变可能影响肺组织的正常生理功能，促进癌细胞的发生和发展。

基因突变和蛋白改变在 IPF-LC 的发生发展中扮演着不可或缺的角色。众多相关基因的突变相互交织，通过影响细胞的多种生物学行为，共同推动了 IPF 向合并 LC 的方向发展。对这些基因突变和蛋白改变的深入研究，将为进一步揭示 IPF-LC 的发病机制、寻找潜在的治疗靶点以及实现精准治疗提供重要的理论依据。

4.6 EMT

EMT 是指上皮细胞转化为间质细胞的过程。研究证实[51,52]，EMT 在胚胎发育、创伤修复和恶性肿瘤中发挥重要的作用，且发生 EMT 的细胞具有更强的迁移能力，这也使 EMT 成为恶性肿瘤发生侵袭转移的重要机制之一。EMT 程序是一个复杂的程序，涉及许多信号转导通路，如 Wnt /β-catenin 和 Notch 途径，而且相关的研究表明[53,54]，Wnt/β- catenin 信号通路除了在 LC 中发挥重要的作用，在 IPF 中 Wnt /β-catenin 信号被激活，能够驱动肺常驻间充质细胞分化为成肌纤维细胞谱系。而且也有研究表明细胞外信号可以诱导上皮细胞发生 EMT，这些细胞外信号包括细胞外基质分子，如 TGF-β、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）、FGF、EGFR，其中 TGF-β、FGF 是 EMT 中重要的诱导因素，同时也是纤维化过程中已被证实的促纤维化细胞因子[55,56]。PI3K/AKT/mTOR 通路的失调在肺纤维化中的作用已被证实，并且此通路也与 LC 相关，在肺鳞癌中比在肺腺癌中更为常见[57]。

4.7 免疫反应

肿瘤细胞通过多种机制逃避机体免疫系统识别和攻击，从而得以在体内生存和增殖的现象。这种逃逸可以通过多种机制来介导，如免疫识别降低，免疫细胞对攻击的抵抗力增强或免疫抑制肿瘤微环境的发展等。报道表明[58,59]，LC 发生时机体处于免疫抑制的状态。首先是免疫原性的下降，组织相容性抗原 -I 在肿瘤细胞表面的缺失，使 T 细胞失去作用的靶点，从而使免疫识别度降低；另外在肿瘤微环境中调节性 T 细胞（regulatory T-cell, Tregs）能够抑制多种免疫细胞，包括 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞、自然杀伤细胞、B 细胞和抗原呈递细胞，并分泌 TGF-β 和 IL-10 等细胞因子来降低机体抗肿瘤免疫的能力。此外，由于 T 淋巴细胞的衰老，机体对肿瘤细胞的免疫监视和杀伤下降，从而导致肿瘤细胞免疫逃逸，促进 LC 的发生与发展[60]。目前，T 淋巴细胞对肺纤维化的影响仍存在争议。但随着对免疫细胞和分子的研究，我们也发现了 IPF-LC 之间存在的相似性。Tregs 在 IPF 中的功能不仅表现在浸润性 Tregs 数量减少，而且 Tregs 也出现功能障碍，在 IPF 发病机理的初始阶段就出现，并且在支气管肺泡灌洗中受损的 Tregs 功能与 IPF 疾病严重程度相关，表明 IPF 的发展与 Tregs 介导的免疫调控受损之间存在因果关系。另外其他 Th 细胞，如辅助性 T 细胞 17（T cells 17, Th17）细胞、辅助性 T 细胞 9（T cells 9, Th9）细胞在 IPF 的发病机制中也发挥了重要的作用。Th17 细胞分泌 IL-17A、IL-21 和 IL-22 等炎症因子，IL-17A 在体外显著增强肺成纤维细胞的增殖及其 I 型胶原、TGF-β 和 IL-6 炎症因子的表达。最近，一种罕见的单基因自身免疫介导的肺部疾病 COPA 综合征直接将 Th17 细胞免疫与肺纤维化联系起来[61]。Th9 细胞分泌 IL-9 炎症因子，IL-9 具有抗纤维化和促纤维化作用。但是目前 T 细胞在 IPF 的作用的研究多集中在体外实验，作用尚不明确，仍需进一步验证。

5 IPF-LC 的治疗进展

目前，IPF-LC 的治疗仍面临诸多挑战，尚无明确的标准化治疗方案，主要治疗手段包括手术、化疗、放疗、靶向治疗和药物治疗等，需要根据患者的具体情况进行个体化治疗。

5.1 手术治疗

手术治疗对于早期 LC 患者是一种重要的治疗手段，但对于 IPF-LC 患者，手术风险较高。由于 IPF 导致肺部组织纤维化、弹性降低，肺功能受损，患者对手术的耐受性较差，术后可能出现呼吸衰竭、肺部感染等严重并发症。因此，在决定是否进行手术治疗时，需要综合评估患者的肺功能、肿瘤分期、身体状况等因素。对于肺功能较好、肿瘤分期较早的患者，在充分权衡风险和获益后，可考虑手术切除肿瘤。

5.2 化疗

化疗是 LC 治疗的常用方法之一，但 IPF-LC 患者对化疗的耐受性较差。化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时，也会对正常细胞造成损伤，加重肺部炎症和纤维化，导致肺功能进一步恶化。传统的基于铂类的双联化疗方案在 IPF-LC 患者中的应用受到限制，需要谨慎选择化疗药物和调整化疗剂量。近年来，一些新型化疗药物和化疗方案不断涌现，如白蛋白结合型紫杉醇等，在提高疗效的同时，可能降低对肺部的毒性，

但仍需要更多的临床研究来验证其安全性和有效性。

5.3 放疗

放疗可以局部控制肿瘤生长,但同样会对肺部造成放射性损伤,加重肺纤维化。对于 IPF-LC 患者,放疗的剂量和范围需要严格控制,以减少对正常肺组织的损害。在放疗过程中,需要密切监测患者的肺功能和不良反应,及时调整治疗方案。同时,放疗也可以与其他治疗方法,如化疗、靶向治疗等联合应用,以提高治疗效果。

5.4 靶向治疗

靶向治疗针对肿瘤细胞的特定分子靶点进行干预,具有特异性强、疗效好、不良反应相对较小的优点。在 LC 治疗中,针对 EGFR、间变性淋巴瘤激酶、ROS1 等基因突变的靶向药物已经取得了显著的疗效。然而,在 IPF-LC 患者中,由于基因突变谱较为复杂,且部分患者可能同时存在多种基因突变,靶向治疗的应用需要更加谨慎。目前,对于 IPF-LC 患者的靶向治疗研究仍处于探索阶段,需要进一步明确不同基因突变类型与治疗效果之间的关系,以指导靶向药物的选择。

5.5 药物治疗

药物治疗方面,Pirfenidone 是目前批准的治疗 IPF 的药物之一,它具有抑制 TGF-β 和胶原蛋白合成、抑制成纤维细胞增殖以及介导组织修复等多种作用。在 NSCLC 的临床前期模型中,Pirfenidone 和顺铂的组合可能导致癌症相关的成纤维细胞升高和肿瘤细胞死亡,提示 Pirfenidone 具有降低 LC 的发生率和延长 IPF-LC 患者生存时间的潜力,但仍需更多的临床研究来证实。此外,Nintedanib 作为另一种治疗 IPF 的药物,目前也在探索其在 IPF-LC 治疗中的应用价值。

5.6 免疫治疗

免疫治疗近年来在 LC 治疗领域取得了突破性进展,但在 IPF-LC 患者中的应用仍存在争议。免疫治疗通过激活机体自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞,但可能会引发免疫相关的不良反应,如间质性肺炎等,这对于本身就存在肺纤维化的患者来说,可能会加重肺部病情。因此,在 IPF-LC 患者中使用免疫治疗需要谨慎评估风险和获益,密切监测患者的肺部症状和肺功能变化。

6 结语

IPF 具有发病机制不明确,且预后不佳等特点。在过去的 20 年里,许多研究不仅证实了 IPF 和 LC 之间存在紧密联系,还在治疗方面取得了一定进展,但是很多药物的临床疗效仍需进一步去评估。越来越多的研究表明两者存在多种潜在的共同发病机制,包括存在的危险因素(吸烟)、遗传学改变(衰老)、慢性炎症、血管生成、信号通路、基因突变、EMT 和免疫反应等,但目前具体的机制仍不明确。由于 IPF 和 LC 均缺乏有效的治疗方法,IPF-LC 的治疗更棘手、预后更差。因此,进一步研究 IPF-LC 的相关发病机制,可以做到早发现、早诊断,为 IPF-LC 患者寻找更好的治疗策略,改善预后。

参 考 文 献(References)

[1] Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Presse Med, 2023, 52(3): 104166.

[2] Chae KJ, Hwang HJ, Duarte Achcar R, et al. Central Role of CT in Management of Pulmonary Fibrosis[J]. Radiographics, 2024, 44(6): e230165.

[3] Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3): 795-806.

[4] Bonella F, Spagnolo P, Ryerson C. Current and Future Treatment Landscape for Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. Drugs, 2023, 83(17): 1581-1593.

[5] Lee CT, Hao W, Burg CA, et al. The impact of antifibrotic use on long-term clinical outcomes in the pulmonary fibrosis foundation registry[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 255.

[6] 曾榆凯. 双原发肺癌的预后分析和临床特征:一项基于监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库的人群研究[D]. 山东: 山东大学, 2023.

[7] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.

[8] 刘英超, 李震, 田佳. 癌胚抗原显著升高肺癌患者临床病理特征及预后分析[J]. 浙江医学, 2025, 47(2): 184-187.

[9] 叶磊, 方申存, 张海涛, 等. 肺癌患者免疫检查点抑制剂相关肺炎危险因素:基于真实世界研究的 Meta 分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2023, 22(6): 408-417.

[10] 田辉, 许霞, 韩利会, 等. 肺癌放射性肺炎严重程度的影响因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(8): 1158-1162.

[11] Miyamoto A, Michimae H, Nakahara Y, et al. Chemotherapy versus best supportive care in advanced lung cancer and idiopathic interstitial pneumonias: A retrospective multi-centre cohort study [J]. Respir Investig, 2023, 61(2): 284-295.

[12] 山春玲. IPF-LC 的病理类型及临床特征分析[D]. 青海: 青海大学, 2023.

[13] 王榕. 间质性肺病合并肺癌的临床特征及生存预后因素分析[D]. 河南: 郑州大学, 2022.

[14] 王馨珩, 张蕴莉. 多项肿瘤标志物联合肿瘤直径对肺癌病理分型的判别[J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(4): 92-96.

[15] 焦玉新, 任艳萍, 郑向鹏, 等. 老年肺癌患者立体定向放射治疗后发生放射性肺炎的危险因素分析[J]. 老年医学与保健, 2024, 30(6): 1532-1537, 1568.

[16] Iversen IB, Vestergaard JM, Ohlander J, et al. Occupational exposure to respirable crystalline silica and incident idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary sarcoidosis: a national prospective follow-up study [J]. Occup Environ Med, 2024, 81(6): 279-286.

[17] Patel AJ, Walters GI, Watkins S, et al. Lung cancer resection in patients with underlying usual interstitial pneumonia: a meta-analysis [J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10 (1): e001529.

[18] Barravecchia I, Lee JM, Manassa J, et al. Modeling Molecular Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis-Associated Lung Cancer in Mice [J]. Mol Cancer Res, 2024, 22(3): 295-307.

[19] 许洋洋. 磷脂酸肌醇 -3- 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路在肺部疾病中的作用研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2023, 39(6): 1002-1005.

[20] 张亮, 高振, 宣婷婷. 炎症指标对局部晚期非小细胞肺癌患者根治性放疗致放射性肺炎的预测意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29(11): 1069-1073.

[21] 翟舒炜, 孟胤男, 梁旭, 等. 不同程度放射性肺炎非小细胞肺癌患者血浆外泌体 microRNA 表达差异分析[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(10): 826-832.

[22] 产柳佳, 王玉记, 邹新, 等. 迷迭香酸调节 p53/p21 信号通路诱导非小细胞肺癌凋亡的体外研究 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1849-1852.

[23] Wang Y, Bao Z. True predictor of postoperative acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia in lung cancer patients[J]. Surg Today, 2025, 55(1): 123.

[24] 留永健, 陈茹萱, 石钰洁, 等. 特发性肺纤维化合并肺癌的诊断与治疗 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(7): 692-696.

[25] Park J, Lee JH, Hong W, et al. Usual Interstitial Pneumonia: Associations With Complications After Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsy [J]. AJR Am J Roentgenol, 2024, 222(2): e2329938.

[26] Daylan AEC, Miao E, Tang K, et al. Lung Cancer in Never Smokers: Delving into Epidemiology, Genomic and Immune Landscape, Prognosis, Treatment, and Screening [J]. Lung, 2023, 201(6): 521-529.

[27] 邱丽亮. NSCLC 患者免疫检查点抑制剂相关性肺炎危险因素及预后研究[D]. 河南: 郑州大学, 2024.

[28] Sampsonas F, Bosgana P, Bravou V, et al. Interstitial Lung Diseases and Non-Small Cell Lung Cancer: Particularities in Pathogenesis and Expression of Driver Mutations [J]. Genes (Basel), 2024, 15(7): 934.

[29] Horino T, Tokunaga R, Miyamoto Y, et al. Advanced Lung Cancer Inflammation Index: A Novel Comprehensive Biomarker of Host Status for Patients with Metastatic Colorectal Cancer [J]. J Anus Rectum Colon, 2024, 8 (3): 137-149.

[30] Rahal Z, Liu Y, Peng F, et al. Inflammation Mediated by Gut Microbiome Alterations Promotes Lung Cancer Development and an Immunosuppressed Tumor Microenvironment [J]. Cancer Immunol Res, 2024, 12(12): 1736-1752.

[31] Chung KP, Cheng CN, Chen YJ, et al. Alveolar epithelial cells mitigate neutrophilic inflammation in lung injury through regulating mitochondrial fatty acid oxidation [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7241.

[32] Dietrich J, Kang A, Tielemans B, et al. The role of vascularity and the fibrovascular interface in interstitial lung diseases[J]. Eur Respir Rev, 2025, 34(175): 240080.

[33] Yuan Y, Mishra F, Li B, et al. Modulating Tumor Immunity by Targeting Tumor Fibrotic Stroma and Angiogenic Vessels for Lung Cancer Treatment[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(13): 2483.

[34] 李宁, 陈谨, 何耀红, 等. COPD 合并肺间质纤维化患者临床特点及血清 TGF-β1、CTGF、TNF-α 检测意义分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(24): 4644-4647, 4626.

[35] Yang X, Bhowmick K, Rao S, et al. Aldehydes alter TGF-beta signaling and induce obesity and cancer [J]. Cell Rep, 2024, 43(9): 114676.

[36] Song P, Gao Z, Bao Y, et al. Wnt/beta-catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy [J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 46.

[37] Liu YT, Chen L, Li SJ, et al. Dysregulated Wnt/β-catenin signaling confers resistance to cuproptosis in cancer cells[J]. Cell Death Differ, 2024, 31(11): 1452-1466.

[38] Zhang HP, Jiang RY, Zhu JY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway: an important driver and therapeutic target in triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer, 2024, 31 (4): 539-551.

[39] Gu F, Zhou Y, Tian L, et al. Morphine promotes non-small cell lung cancer progression by downregulating E-cadherin via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 21130.

[40] 尹讯. MINK1 调节核纤层稳定控制肺癌细胞衰老的分子机制究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.

[41] 李青原. 绿原酸通过抑制糖酵解缓解博来霉素诱导的老年小鼠肺纤维化[D]. 成都医学院, 2023.

[42] Rasouli S, Heshmatnia J, Mosaffa N, et al. Dysregulation of Immunity in Pulmonary Fibrosis is Associated with Increased Myeloid-specific Triggering Receptor-1 and Transforming Growth Factor-beta1 Expression [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2023, 22(1): 12-24.

[43] Trachu N, Reungwetwattana T, Meanwatthana J, et al. Leukocytes telomere length as a biomarker of adverse drug reactions induced by Osimertinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26543.

[44] 李豫琦, 李琪. 人端粒酶逆转录酶在非小细胞肺癌研究中的进展[J]. 现代医学, 2025, 53(2): 329-334.

[45] 陈守军, 郝吉庆. TRIP6 激活 NF-κB 信号通路调控非小细胞肺癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡作用[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2024, 45(6): 45-55.

[46] 李杰, 孔欣怡, 邹俊, 等. 结合网络药理学分析 p53 信号通路在麦门冬汤改善肺纤维化小鼠模型中的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(11): 1894-1900.

[47] 张万方, 王琳, 潘鹏涛, 等. lncSIL 通过 EZH2/P21/CDK6 信号通路负向调控 TGF-β1 诱导的肺泡上皮细胞间质转化[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(4): 600-604.

[48] Brudon A, Legendre M, Mageau A, et al. High risk of lung cancer in surfactant-related gene variant carriers [J]. Eur Respir J, 2024, 63(5): 2301809.

[49] Tirelli C, Pesenti C, Miozzo M, et al. The Genetic and Epigenetic Footprint in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Familial Pulmonary Fibrosis: A State-of-the-Art Review [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(12): 3107.

[50] Brik A, Wichert K, Weber DG, et al. Assessment of MYC and TERT copy number variations in lung cancer using digital PCR[J]. BMC Res Notes, 2023, 16(1): 279.

[51] Guo Q, Yu W, Tan J, et al. Remodelin delays non-small cell lung cancer progression by inhibiting NAT10 via the EMT pathway[J]. Cancer Med, 2024, 13(11): e7283.

[52] Zheng Y, Ji H, Yi W, et al. PRMT5 facilitates angiogenesis and EMT via HIF-1alpha/VEGFR/Akt signaling axis in lung cancer[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(13): 6163-6178.

[53] Li Z, Wu S, Liu W. Advances of Wnt/β-catenin Signaling Pathway in Lung Cancer: A review [J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(1): 238-247.

[54] 马宁怡, 千孟丹, 何慧慧, 等. 保肺化纤方调控 TGF-β1/smad2/3、Wnt1/β-catenin 信号通路对 BLM/PM2.5 诱导的特发性肺纤维化大鼠肺组织胶原沉积的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(9): 191-195, 后插 5.

[55] Andreucci E, Bugatti K, Peppicelli S, et al. Nintedanib-alphaVbeta6 Integrin Ligand Conjugates Reduce TGFbeta-Induced EMT in Human Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1475.

[56] Xi S, Ming DJ, Zhang JH, et al. Downregulation of N6-methyladenosine-modified LINC00641 promotes EMT, but provides a ferroptotic vulnerability in lung cancer[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(6): 359.

[57] McDaid WJ, Wilson L, Adderley H, et al. The PI3K-AKT-mTOR axis persists as a therapeutic dependency in KRAS (G12D)-driven non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 253.

[58] Xiao GY, Tan X, Rodriguez BL, et al. EMT activates exocytotic Rabs to coordinate invasion and immunosuppression in lung cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(28): e2220276120.

[59] Ghorani E, Swanton C, Quezada SA. Cancer cell-intrinsic mechanisms driving acquired immune tolerance [J]. Immunity, 2023, 56(10): 2270-2295.

[60] Gao X, Ren H, Zhang Z, et al. Human lung cancer-derived mesenchymal stem cells promote tumor growth and immunosuppression[J]. Biol Direct, 2024, 19(1): 39.

[61] Watkin L B, Jessen B, Wiszniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis [J]. Nat Genet, 2015, 47(6): 654-660.