

# 中老年男性慢性阻塞性肺病合并肺癌患者的临床特征分析及数学预测模型的建立

程玮媛<sup>1</sup>, 王晓燕<sup>2</sup>, 唐华平<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部青岛市市立医院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛市市立医院国际门诊, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛市市立医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

## 摘要

目的: 分析慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)合并肺癌患者的临床资料特征, 并建立其风险预测模型。方法: 回顾性收集并分析79例COPD合并肺癌患者(共病组)和150例COPD组的临床资料, 包括: 年龄、体重指数(Body Mass Index, BMI)、吸烟指数、相关实验室检验指标及肺癌病理诊断结果等; 使用SPSS 27.0对数据进行单因素及多因素Logistic回归分析筛选出独立危险因素, 建立数学预测模型, 通过R软件进行模型内部验证及评价。结果: 该数学模型由三项危险因素组成, 分别为血沉(ESR)、NLR (中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值)、碱性磷酸酶(ALP)。ROC曲线下面积为0.913 (95% CI, 0.844~0.982,  $P < 0.05$ ), 采用Bootstrap方法进行模型内部验证, 抽样次数设置为1000次, 在内部验证集, 本模型的敏感度为0.828, 特异度为0.861, C指数为0.913 (95%置信区间0.839~0.971), 此外校准曲线代表了该模型良好的性能, 临床决策曲线(DCA决策曲线)显示该模型可以做出有价值的判断。结论: 基于慢性阻塞性肺病合并肺癌的3项危险因素建立的预测模型有较好的预测能力, 对于70岁以下男性COPD患者中肺癌的高危人群筛查有一定指导价值。

## 关键词

慢性阻塞性肺病, 肺癌, 临床特征, 预测模型

\*通讯作者。

# Analysis of Clinical Features and Establishment of Mathematical Prediction Model in Middle-Aged and Elderly Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Lung Cancer

Weiyan Cheng<sup>1</sup>, Xiaoyan Wang<sup>2</sup>, Huaping Tang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Municipal Hospital, Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>International Outpatient Clinic of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To analyze the clinical data characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with lung cancer, and to establish a risk prediction model for the patients. **Methods:** Clinical data of 79 patients with COPD complicated with lung cancer (comorbidity group) and 150 patients with COPD were retrospectively collected and analyzed, including age, body mass index (BMI), smoking index, relevant laboratory test indexes and pathological diagnosis results of lung cancer. SPSS 27.0 was used for single factor and multiple factor Logistic regression analysis to screen out independent risk factors, and a mathematical prediction model was established. R software was used for internal verification and evaluation of the model. **Results:** The mathematical model was composed of three risk factors, namely erythrocyte sedimentation rate (ESR), NLR (ratio of neutrophil count to lymphocyte count) and alkaline phosphatase. The area under ROC curve was 0.913 (95% CI, 0.844~0.982,  $P < 0.05$ ). Bootstrap method was used for internal verification of the model, and the sampling times were set to 1000 times. The sensitivity and specificity of this model were 0.828 and 0.861. The C-index was 0.913 (95% confidence interval 0.839~0.971), and the calibration curve represented a good performance of the model, and the clinical decision curve (DCA decision curve) showed that the model could make valuable judgments. **Conclusion:** The prediction model based on three risk factors of COPD combined with lung cancer has a good predictive ability, and has a certain guiding value for screening high-risk groups of lung cancer in male COPD patients under 70 years old.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Cancer, Clinical Features, Prediction Model

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性阻塞性肺病(COPD)是世界上第三个最常见的死亡原因。受该疾病影响的患者不仅有肺功能受损,而且易出现各种并发症[1]。慢性阻塞性肺病(COPD)包括慢性支气管炎、肺气肿和小气道阻塞。不完全可逆的气流受限、炎症、粘液分泌过多和支气管黏膜上皮病变是该疾病的主要病理基础。COPD 在全世界的流行日益普遍,给个人和社会造成了负担[2]。肺癌是世界各地发病和死亡的主要原因之一[3],也是慢性阻塞性肺病的常见合并症[4]。许多研究,如[5]阐述,慢性阻塞性肺病(COPD)和肺癌的发病机制是相关的,并可能在一定程度上相互影响。尽管这两种疾病之间的关系已基本确定,但预防 COPD 患者肺癌的方法仍然有限。早期诊断仍然是改善预后的关键。因此,有必要建立更直观的筛查评价标准,用于在高风险人群中进行肺癌筛查[6]。本研究基于慢性阻塞性肺病合并肺癌的临床特征建立预测模型,以期应用于临床中 COPD 患者的肺癌早期筛查。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性收集 2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日就诊于青岛市立医院并初诊为 COPD 合并肺癌 79 例(COPD 诊断于肺癌之前)、COPD 患者 150 例用于构建模型并进行模型的内部验证。本研究获得医院伦理学术委员会审查批准。

### 2.2. 纳入和排除标准

纳入标准: 1) 性别为男性、年龄  $\leq 70$  岁。2) 诊断为 COPD 的患者符合最新慢性阻塞性肺疾病诊断标准或既往已明确诊断为 COPD。3) 诊断为肺癌的患者此次入院后有病理学证据确诊为肺癌。4) 有年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟指数、相关化验指标及病理诊断等资料。排除标准: 1) 合并有其他呼吸系统慢性疾病,包括: 间质性肺病、肺结核、支气管扩张等。2) 合并严重其他器官或系统疾病。3) 合并其他系统恶性肿瘤。

### 2.3. 研究方法

收集患者的临床资料,包括: 年龄、体重指数、吸烟指数、相关实验室指标及肺癌病理诊断结果。

### 2.4. 统计学方法

使用 SPSS 27.0 进行数据的单因素及多因素 Logistic 回归分析,本研究中,不符合正态分布的资料采用 M (P25, P75)表示,组间差异采用 Mann Whitney U 检验,符合正态分布资料采用平均数  $\pm$  标准差表示( $\bar{x} \pm s$ ),两组间差异采用方差分析,并筛选出独立危险因素,并通过 ROC 曲线评价各项独立危险因素的诊断价值,建立 COPD 合并肺癌的共病预测模型,采用 R 软件进行内部验证,并绘制预测模型的临床决策曲线及校准曲线,评价其应用价值。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 单因素分析

共收集病例数为 229 例。其中 COPD 合并肺癌组 79 例, COPD 组为 150 例,对 COPD 组与共病组进行单因素分析结果显示(见表 1): 对于符合非正态分布的变量, COPD 合并肺癌组吸烟指数、C-反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原、D-二聚体、脂蛋白(a)、NLR、唾液酸、MHR、CEA、 $\beta$ 2-微球蛋白、LDH、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶、CA-125、NSE、ESR、可溶性细胞角蛋白 19 片段中位值均高于 COPD 组,差异具有统计学

意义( $P < 0.05$ )。COPD 合并肺癌组嗜酸性粒细胞计数、血红蛋白、阴离子间隙、肌酸激酶、ALT/AST、ALT、白球比的中位值低于 COPD 组( $P < 0.05$ )。对于符合正态分布的因素,共病组年龄、WBC、单核细胞计数、中性粒细胞计数、PT、碱性磷酸酶、PLR、腺苷脱氨酶、球蛋白、APTT 的平均值均高于 COPD 组( $P < 0.05$ )。共病组与 COPD 组在 BMI、RBC (红细胞计数)、AAPR、载脂蛋白 A1、间接胆红素、PT 活动度、白蛋白平均值上均有统计学差异( $P < 0.05$ )。

**Table 1.** Univariate analysis of clinical features of COPD complicated with lung cancer

**表 1.** COPD 合并肺癌临床特征的单因素分析

临床资料	COPD 组 (n = 150)	COPD 合并肺癌组 (n = 79)	检验统计量	P 值
吸烟指数(年支)	600.000 (0.0, 900.0)	800.000 (400.0, 1200.0)	4423.0	0.002
EOS (* $10^9/L$ )	0.16 (0.1, 0.3)	0.11 (0.1, 0.2)	4916.5	0.034
Hb (g/L)	145 (136, 153)	134 (117, 146)	3676.0	0.000
PLT (* $10^9/L$ )	218 (184.5, 258)	233 (184, 306)	5252.5	0.182
CRP (mg/L)	1.09 (0.5, 3.6)	9.445 (2.6, 27.7)	2121.5	0.000
纤维蛋白原(g/L)	3.1 (2.5, 3.7)	4.14 (3.2, 5.2)	2116.5	0.000
FDP (ug/mL)	1.9 (1.1, 2.5)	2.5 (2.0, 3.8)	2100	0.000
D-Di (ug/mL)	0.310.2, 0.4)	0.51 (0.3, 1.0)	3085	0.000
脂蛋白(a) (ng/dL)	15.6 (8.1, 29.9)	21.155 (15.0, 47.8)	3249.5	0.000
载脂蛋白 A1/B	1.24 (1.0, 1.6)	1.205 (1.0, 1.4)	4105	0.094
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.8 (2.3, 3.2)	2.63 (2.3, 3.1)	4311.5	0.268
NLR	1.864 (1.5, 2.6)	3.078 (2.2, 4.9)	3055	0.000
唾液酸(ng/L)	575.0 (517.5, 666.5)	709.5 (595.5, 823.3)	2630.5	0.000
MHR	0.443 (0.3, 0.6)	0.52 (0.4, 0.7)	3793.5	0.015
AFP (IU/mL)	2.5 (1.7, 3.7)	2.36 (1.8, 3.4)	3188.5	0.673
癌胚抗原(ng/mL)	2.56 (1.8, 3.9)	4.325 (2.6, 8.4)	3521	0.000
血清总胆汁酸(umol/L)	2.98 (1.8, 5.0)	3 (2.2, 5)	5296	0.306
$\beta$ 2-微球蛋白(mg/L)	1.605 (1.4, 1.9)	10.9 (9.5, 13.2)	60	0.000
阴离子间隙(mmol/L)	11.7 (10.1, 13.4)	1.94 (1.6, 2.9)	707.5	0.000
乳酸脱氢酶(U/L)	180.82 (153.2, 215.7)	208.7 (179.2, 255.8)	1539	0.002
肌酸激酶(U/L)	97.7 (71.8, 140.1)	71.7 (47, 114.5)	1640.5	0.005
$\alpha$ -羟丁酸脱氢酶(U/L)	126.85 (104.7, 141.3)	133.78 (113.4, 171.2)	1640.5	0.013
甘油三酯(mmol/L)	1.08 (0.8, 1.4)	0.96 (0.8, 1.4)	4384.5	0.316
尿素氮(mmol/L)	5.52 (4.4, 6.5)	5.295 (4.1, 6.6)	5133	0.197
$\gamma$ -谷氨酰转移酶(U/L)	24.62 (18.2, 42.5)	26.635 (19.2, 46.9)	5422	0.365
ALT/AST	0.94 (0.8, 1.2)	0.79 (0.6, 1.1)	4241	0.001

续表

AST (U/L)	19.78 (16.5, 23.5)	19.33 (15.6, 23.5)	5529.5	0.453
ALT (U/L)	18.965 (14.5, 26.3)	13.84 (9.8, 20.9)	4012.5	0.000
CA-125 (U/mL)	8.605 (6.3, 12.4)	19.89 (11.0, 54.3)	1218	0.000
白球比	1.465 (1.4, 1.6)	1.26 (1.1, 1.5)	3128	0.000
PCT (ng/mL)	0.1 (0.0, 0.1)	0.1 (0.0, 0.1)	1997.5	0.438
CA-199 (U/mL)	7.09 (4.9, 14.3)	10.625 (4.8, 24.3)	2182	0.125
NSE (ng/mL)	12.71 (11.2, 15.1)	16.1 (12.4, 22.3)	2860.5	0.000
ESR (mm/h)	9 (6.0, 18.8)	23 (13.8, 44.8)	1640.5	0.000
可溶性细胞角蛋白 19 片段(ng/mL)	2.515 (1.8, 3.2)	4.24 (3.0, 7.6)	2547	0.000
年龄(岁)	60.35 ± 8.34	64.41 ± 4.31	16.375	0.000
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24.41 ± 3.55	23.17 ± 3.58	6.293	0.013
WBC (*10 <sup>9</sup> /L)	6.76 ± 1.58	7.63 ± 2.07	12.607	0.000
淋巴细胞计数(*10 <sup>9</sup> /L)	2.15 ± 2.20	2.89 ± 9.03	0.907	0.342
单核细胞计数(*10 <sup>9</sup> /L)	0.52 ± 0.17	0.71 ± 0.98	5.059	0.025
中性粒细胞计数(*10 <sup>9</sup> /L)	4.01 ± 1.47	5.18 ± 1.76	28.896	0.000
嗜碱性粒细胞计数(*10 <sup>9</sup> /L)	0.07 ± 0.39	0.04 ± 0.13	0.301	0.584
红细胞计数(*10 <sup>12</sup> /L)	4.64 ± 0.49	4.35 ± 0.64	15.173	0.000
血小板压积(%)	0.66 ± 3.49	0.34 ± 0.85	0.677	0.411
凝血酶原时间(S)	12.42 ± 0.93	12.98 ± 1.23	14.757	0.000
碱性磷酸酶(U/L)	80.73 ± 22.86	99.84 ± 45.58	17.809	0.000
甘胆酸(mg/L)	1.67 ± 1.22	1.92 ± 1.40	1.399	0.239
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.17 ± 0.31	1.10 ± 0.28	2.886	0.091
ALI	570.43 ± 484.28	481.15 ± 1121.39	0.704	0.402
AAPR	0.57 ± 0.41	0.42 ± 0.15	9.918	0.002
载脂蛋白 B (g/L)	1.02 ± 0.26	0.98 ± 0.23	1.259	0.263
PLR	127.55 ± 87.39	166.61 ± 89.04	10.202	0.002
游离脂肪酸(mmol/L)	0.38 ± 0.16	0.41 ± 0.21	1.510	0.220
血磷(mmol/L)	1.13 ± 0.17	1.14 ± 0.20	0.009	0.923
血镁(mmol/L)	0.89 ± 0.09	0.88 ± 0.08	0.980	0.323
血钙(mmol/L)	2.54 ± 2.58	2.29 ± 0.21	0.736	0.392
载脂蛋白 A1 (g/L)	1.30 ± 0.29	1.16 ± 0.33	9.834	0.002
总胆固醇(mmol/L)	4.74 ± 1.03	4.48 ± 0.90	2.928	0.088
胱抑素(mg/L)	1.55 ± 6.68	0.97 ± 0.25	0.417	0.520
补体 C1q (mg/L)	263.90 ± 1135.29	192.13 ± 44.05	0.311	0.578

续表

尿酸(umol/L)	363.48 ± 96.32	374.56 ± 329.43	0.144	0.704
肌酐(umol/L)	72.05 ± 10.54	70.07 ± 15.02	1.327	0.251
腺苷脱氨酶(U/L)	9.23 ± 3.66	10.91 ± 5.29	7.932	0.005
直接胆红(umol/L)	2.49 ± 0.93	2.54 ± 0.93	0.139	0.709
APTTA 比值	1.09 ± 0.31	1.13 ± 0.15	0.845	0.359
间接胆红(umol/L)	10.72 ± 3.81	9.56 ± 3.48	5.046	0.026
PT 活动度(%)	103.12 ± 14.96	96.79 ± 13.72	9.773	0.002
白蛋白(g/L)	39.90 ± 3.42	36.71 ± 4.69	34.517	0.000
球蛋白(g/L)	27.54 ± 5.37	29.44 ± 4.87	6.890	0.009
总胆红(umol/L)	13.24 ± 4.64	12.01 ± 4.24	3.842	0.051
总蛋白(g/L)	67.11 ± 7.48	66.15 ± 6.22	0.947	0.331
鳞癌抗原(ng/mL)	1.81 ± 4.12	2.35 ± 4.35	0.754	0.386
PT 国际标准化比值	1.64 ± 8.25	2.08 ± 9.34	0.132	0.716
活化部分凝血酶原时间(S)	34.14 ± 5.34	35.91 ± 6.02	5.162	0.024

注: EOS: 酸性粒细胞计数、Hb: 血红蛋白、PLT: 血小板计数、CRP: C-反应蛋白、FDP: 纤维蛋白原降解产物、NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞计数比值、MHR: 单核细胞计数-HDL 比值、AFP: 甲胎蛋白、ALT: 谷丙转氨酶、AST: 谷草转氨酶、PCT: 降钙素原、NSE: 神经元特异性烯醇化酶、ESR: 红细胞沉降率、BMI: 体质指数、WBC: 白细胞计数、ALI: (BMI × 白蛋白/NLR)、AAPR: 白蛋白 - 碱性磷酸酶比值、PLR: 血小板计数与淋巴细胞计数比值。

### 3.2. 多因素 Logistic 回归分析

共病组与 COPD 组之间有统计学差异的指标有 41 项, 对 41 个变量共线性分析, 将 VIF 值 > 10 的变量删除, 不进入回归分析, 共线性分析后, 将年龄、可溶性细胞角蛋白 19 片段、肌酸激酶、白球比、ESR、b2 微球蛋白、NLR、APTT、PT 活动度、碱性磷酸酶作为自变量, 将肺癌发生作为因变量, 进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示 ESR、NLR、碱性磷酸酶是 COPD 合并肺癌的独立危险因素(P < 0.05)(见表 2)。

**Table 2.** Logistic regression analysis of COPD combined with lung cancer risk factors

**表 2.** COPD 合并肺癌危险因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald 卡方	P 值	OR 值	OR 值 95% CI
ESR	0.070	0.027	6.437	0.011	1.072	1.016~1.131
NLR	1.485	0.445	11.149	0.001	4.416	1.847~1.073
ALP	0.036	0.018	4.220	0.040	1.037	1.002~1.073
截距	-8.636	2.348	13.529	0.000	0.000	0.000~0.018

### 3.3. 预测模型的建立

根据以上 Logistic 回归分析结果, 建立 COPD 患者患共病的预测模型:

$$\ln(P/1-P) = -8.636 + 0.07 \times \text{ESR} + 1.485 \times \text{NLR} + 0.036 \times \text{ALP}$$

(其中  $P$  代表患共病的概率,  $1 - P$  代表不患共病的概率)。

在其他因素不变时, ESR、NLR、碱性磷酸酶每增加 1 个单位, COPD 患者患肺癌的风险将分别增加 1.072、4.416、1.037 倍, 结果有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3.4. 预测模型的验证

由图 1 可知, ROC 曲线显示: 预测模型的曲线下面积为 0.913 (95% CI, 0.844~0.982,  $P < 0.05$ ), 当约登指数最大时,  $P$  的最佳截断值为 0.471, 当  $P < 0.471$  时, 判断为共病患者, 当  $P > 0.471$  时, 判断为 COPD 患者, 采用 Bootstrap 方法进行模型内部验证, 抽样次数设置为 1000 次, 在内部验证集, 本模型的敏感度为 0.828, 特异度为 0.861, C 指数为 0.913 (95% 置信区间 0.839~0.971), 由图 2 可知, 预测模型与实际概率较为接近, 由 Hosmer-Lemeshow 拟合度检验可知( $\chi^2 = 6.696, P = 0.570$ ), 通过拟合度检验, 说明预测概率与实际概率的拟合程度良好, 代表模型有较好的校准度。图 3 示该模型应用于临床后有一定共病预测的价值。

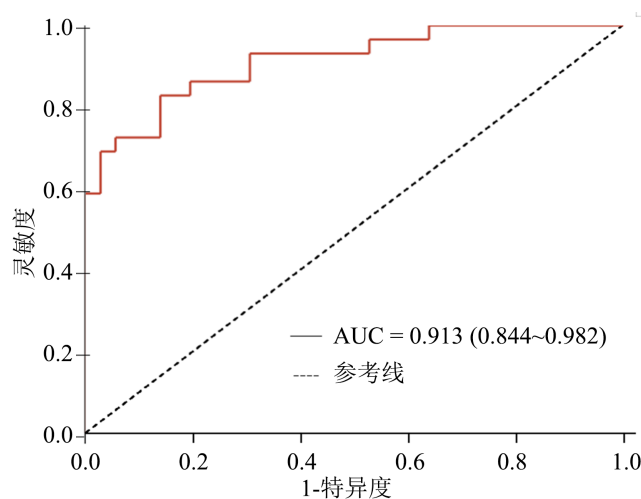


Figure 1. ROC curve of predictive model

图 1. 预测模型 ROC 曲线

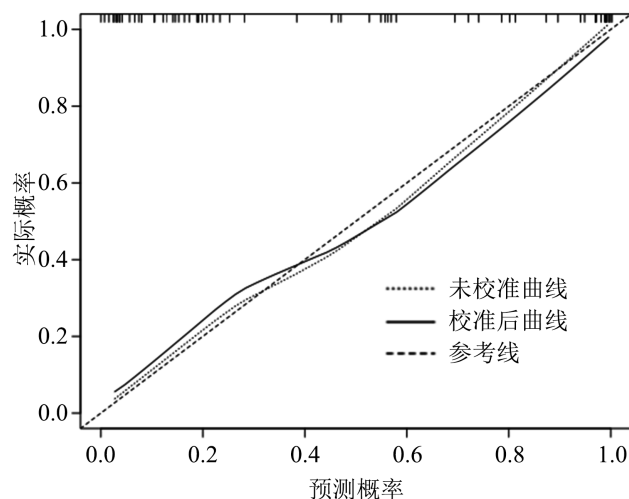


Figure 2. Calibration curve of prediction model

图 2. 预测模型的校准曲线

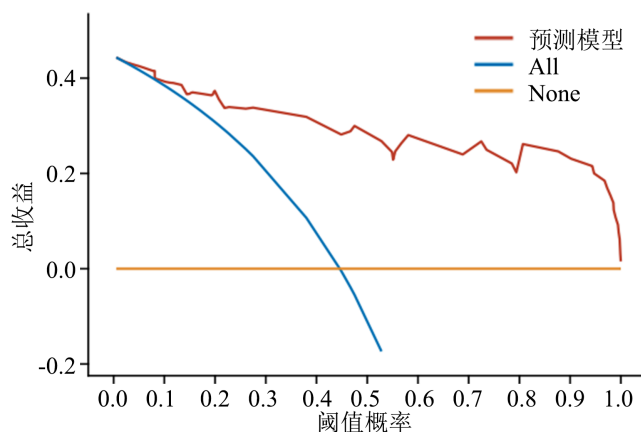


Figure 3. DCA curve of predictive model

图 3. 预测模型的 DCA 曲线

#### 4. 讨论

COPD 与肺癌是常见引起死亡的疾病，由于心肺功能低下、肿瘤生长迅速、对分子靶向疗法的耐药性，COPD 合并肺癌的治疗十分困难[7]，给个人及社会造成沉重负担。越来越多的研究表明，COPD 与肺癌关系密切，而患有 COPD 的人患肺癌的风险更高，约 9%~17% 的 COPD 患者会罹患肺癌，COPD 是导致肺癌发生的独立危险因素，其发展为肺癌的风险是无 COPD 患者的 4~6 倍[8]。虽然这一风险的潜在机制尚不清楚，但它的主要促成因素包括基因组、免疫和微环境失调[5]。COPD 患者的慢性炎症会使癌症转移风险增加，本研究显示共病患者的肺癌临床分期为三四期较多[5]。COPD 合并肺癌患者中男性显著多于女性，这可能与女性接触烟草较男性少、雌激素在促进生长和炎症表型中的作用有关[9]，本研究旨在研究中老年男性 COPD 患者肺癌发病风险预测。

国内外研究发现，肺恶性肿瘤的发病、进展、转移与机体的营养状态、炎症及免疫状态相关[10]，与本研究通过 Logistic 回归分析、共线性分析筛选出的慢性阻塞性肺病患者发生肺癌的高危因素相符合，本研究显示，血沉(ESR)、NLR (中性粒细胞计数淋巴细胞计数比值)、碱性磷酸酶(ALP)是中老年男性 COPD 患者发生肺癌的独立危险因素。现将危险因素对发病影响分析如下。

众所周知，吸烟是 COPD 与肺癌两种疾病的危险因素，本研究显示共病组患者吸烟指数明显高于单纯 COPD 组( $P < 0.01$ )。并且研究已经证明，香烟及其燃烧后烟雾中含有超过 9600 种化学物质，其中 83 种被认为是有效的致癌物质[11]，长期暴露于香烟的烟雾中会引起肺屏障功能受损及气道炎症反应，香烟引起的气道炎症反应中，有瞬时受体电位蛋白(TRP)离子通道 TRPA1 和 TRPV1 参与，香烟增加细胞内和线粒体氧化应激，诱导  $Ca^{2+}$  内流，增加炎症基因表达，使炎症因子增加，如线粒体裂变蛋白(MFF 和 DRP1)、Caspase-1 和 NLRP3 蛋白，同时使降低抗氧化基因，如线粒体融合蛋白(MFN2 和 OPA1)表达[12]。患者病情反复加重也导致了气道慢性炎症，此过程中炎症因子、氧化应激失衡导致肺癌的发生发展，炎症因子失衡可能包括：6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)及其调节器[13]、磷酸酶蛋白磷酸酶 2A [14] 的失衡，氧气在体内可以通过各种反应转化成活性氧与活性氮，从而导致细胞内蛋白质、DNA 损伤，正常组织与细胞中的抗氧化因子可以对抗氧化应激损伤，但由于吸烟以及 COPD 导致的慢性炎症，使得上述调节机制失衡，氧化应激损伤使肺组织内氧化酶过度激活、脂质过氧化、一氧化氮增加导致了氧化应激损伤相关疾病发生[15]。从而将 COPD 与肺癌联系起来[16]。但在本研究中，虽然吸烟指数在两组间差异有显著的统计学意义，但其与其他影响因素共线性较强，如年龄，故不作为独立危险因素参与模型构建。



血沉,主要是指红细胞在血液中沉降的速度。血沉对判断疾病处于静止和活动、稳定和复发、肿瘤良性和恶性的鉴别具有较为积极意义[17][18][19]。ESR的半衰期比CRP长得多,这意味着ESR有助于监测慢性炎症疾病[20],Ahmet Kayahan Tekneci等人研究发现,对于同一病程肺癌患者而言,血沉较高者预示其预后不佳[21],本研究中发现共病组患者血沉较单纯COPD患者高( $P < 0.01$ )。因此COPD患者应定期检测血沉,排除近期感染及其他系统病理性因素的影响,当血沉较前升高时对于恶性肿瘤发生有提示作用。

多项研究[22][23][24]发现,NLR升高与多种恶性肿瘤包括肺癌预后不佳相关。可能的原因有,第一,肿瘤与其宿主细胞如白细胞均可产生炎症因子,削弱淋巴细胞及自然杀伤细胞的活性,以促进恶性肿瘤的生长与转移[25]。其中肿瘤相关中性粒细胞已经被认为是肿瘤进展的重要媒介特别是因为它们能诱导遗传不稳定,促进肿瘤生长,刺激血管生成,并有利于癌细胞的侵袭行为[26]。第二,淋巴细胞在肿瘤免疫调节中有重要作用,可以帮助杀灭肿瘤细胞[27]。NLR升高可能意味着机体内对于肿瘤有抑制作用的淋巴细胞较前减少,或中性粒细胞在肿瘤细胞刺激下较前增多,当COPD患者NLR较前升高时,需要及时地进行肺癌相关筛查。

碱性磷酸酶(ALP)被认为是人类几种恶性肿瘤的重要的生物标记物,对于肺癌患者而言,ALP升高提示骨骼内破骨活动增加,肺癌出现骨转移,可能对肺癌骨转移的诊断、预后评价或治疗有帮助[28]。对于COPD患者而言,ALP升高与COPD之间无明显线性关系[29],本研究中,COPD合并肺癌患者ALP较COPD组高,且为共病发生的独立危险因素,最佳截断值为90.35 U/L,因此中老年COPD患者,应定期筛查ALP,当患者ALP数值高于最佳截断值时,应加强肺癌的相关筛查以改善患者预后。

综上所述,针对中老年COPD患者稳定期临床随访过程中,应注意监测血沉、血常规及肝功能指标变化,排除其他因素影响后,若出现血沉、NLR、碱性磷酸酶结果升高,应警惕共病的发生,本研究制作的ROC曲线、校准曲线及DCA曲线,用于检验COPD患者发生肺癌的风险预测模型,结果显示,预测模型的曲线下面积为0.913(95%CI,0.844~0.982, $P < 0.05$ ),在内部验证集中,本模型的敏感度为0.828,特异度为0.861,C指数为0.913(95%置信区间0.839~0.971),由校准曲线图可知,预测模型与实际概率较为接近,由Hosmer-Lemeshow拟合度检验可知( $\chi^2 = 6.696, P = 0.570$ ),通过拟合度检验,说明预测概率与实际概率的拟合程度良好,代表模型有较好的校准度。该模型的临床决策曲线(DCA曲线)表明,该模型应用于临床后有一定共病预测的价值。然而本研究存在以下局限:第一,这是一项涉及单中心的回顾性研究,在研究对象选择及收集数据时存在一定选择偏倚及数据缺失,第二,数据量不足会增加组间的统计学差异,第三,对于预测共病的生物学指标,目前暂无共识认可的最佳截断值,仍需前瞻性、大样本、多中心的研究来进一步明确。

## 5. 结论

本研究发现中老年COPD患者患肺癌的独立危险因素为血沉、NLR、碱性磷酸酶,基于此3项危险因素建立的预测模型有较好的预测能力,对于70岁以下男性COPD患者中肺癌的高危人群筛查有一定的指导价值。

## 参考文献

- [1] Kahnert, K., Jörres, R.A., Behr, J. and Welte, T. (2023) The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *DÄ International*, **120**, 434-444. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0027>
- [2] Guo, P., Li, R., Piao, T.H., Wang, C.L., et al. (2022) Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 1565-1575. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366126>

- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] 罗晨阳, 何志文. 慢性阻塞性肺疾病与合并症[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2023, 4(5): 407-412.
- [5] Forder, A., Zhuang, R., Souza, V.G.P., *et al.* (2023) Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 2859. <https://doi.org/10.3390/ijms24032859>
- [6] Qi, C., Sun, S.-W. and Xiong, X.-Z. (2022) From COPD to Lung Cancer: Mechanisms Linking, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 2603-2621. <https://doi.org/10.2147/COPD.S380732>
- [7] Sekine, Y., Hata, A., Hiroshima, K., *et al.* (2014) Lung Carcinogenesis from Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Characteristics of Lung Cancer from COPD and Contribution of Signal Transducers and Lung Stem Cells in the Inflammatory Microenvironment. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **62**, 415-421. <https://doi.org/10.1007/s11748-014-0386-x>
- [8] Uliński, R., Kwiecień, I. and Domagała-Kulawik, J. (2022) Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. *Cancers*, **14**, Article No. 3819. <https://doi.org/10.3390/cancers14153819>
- [9] Siegfried, J.M. (2022) Sex and Gender Differences in Lung Cancer and Chronic Obstructive Lung Disease. *Endocrinology*, **163**, bqab254. <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqab254>
- [10] Deng, C., Zhang, N., Wang, Y., Jiang, S., *et al.* (2019) High Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Prognosis in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients Treated with EGFR-TKIs. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e16875. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016875>
- [11] Li, Y. and Hecht, S.S. (2022) Carcinogenic Components of Tobacco and Tobacco Smoke: A 2022 Update. *Food and Chemical Toxicology*, **165**, Article ID: 113179. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113179>
- [12] Wang, M., Zhang, Y., Xu, M., Zhang, H., *et al.* (2019) Roles of TRPA1 and TRPV1 in Cigarette Smoke-Induced Airway Epithelial Cell Injury Model. *Free Radical Biology and Medicine*, **134**, 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
- [13] Xu, L.M., Zhou, L., Yan, C. and Li, L. (2022) Emerging Role of N6-Methyladenosine RNA Methylation in Lung Diseases. *Experimental Biology and Medicine*, **247**, 1862-1872. <https://doi.org/10.1177/15353702221128564>
- [14] Nader, C.P., Cidem, A., Verrills, N.M. and Ammit, A.J. (2019) Protein Phosphatase 2A (PP2A): A Key Phosphatase in the Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) to Lung Cancer. *Respiratory Research*, **20**, 222. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1192-x>
- [15] Rogers, L.K. and Cismowski, M.J. (2018) Oxidative Stress in the Lung—The Essential Paradox. *Current Opinion in Toxicology*, **7**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.09.001>
- [16] Yang, I.A., Relan, V., Wright, C.M. *et al.* (2011) Common Pathogenic Mechanisms and Pathways in the Development of COPD and Lung Cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **15**, 439-456. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.555400>
- [17] Kornum, J.B., Farkas, D.K., Severinsen, M.T., *et al.* (2019) Cancer Risk and Prognosis after a Hospital Contact for an Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 225-232. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0376>
- [18] Xu, J., Cheng, F., Li, Y., Zhang, J., *et al.* (2021) Erythrocyte Sedimentation Rate Combined with the Probe-to-Bone Test for Fast and Early Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **20**, 227-231. <https://doi.org/10.1177/1534734620923278>
- [19] Akkiz, H., Carr, B.I., Bag, H.G., Karaoğullarından, Ü., *et al.* (2021) Serum Levels of Inflammatory Markers CRP, ESR and Albumin in Relation to Survival for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e13593. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13593>
- [20] Litao, M.K. and Kamat, D. (2014) Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. *Pediatric Annals*, **43**, 417-420. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140924-10>
- [21] Tekneci, A.K., Akçam, T.İ., Kavurmacı, Ö., Ergönül, A.G., *et al.* (2022) Relationship between Survival and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients Operated for Lung Cancer. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **30**, 381-388. <https://doi.org/10.5606/tekd.2022.21217>
- [22] Platini, H., Ferdinand, E., Kohar, K., Prayogo, S.A., *et al.* (2022) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*, **58**, Article No. 1069. <https://doi.org/10.3390/medicina58081069>
- [23] Russo, A., Russano, M., Franchina, T., Migliorino, M.R., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Plate-

- 
- let-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Outcomes with Nivolumab in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Large Retrospective Multicenter Study. *Advances in Therapy*, **37**, 1145-1155. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01229-w>
- [24] Nøst, T.H., Alcala, K., Urbarova, I., Byrne, K.S., *et al.* (2021) Systemic Inflammation Markers and Cancer Incidence in the UK Biobank. *European Journal of Epidemiology*, **36**, 841-848. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00752-6>
- [25] Xiong, S., Dong, L. and Cheng, L. (2021) Neutrophils in Cancer Carcinogenesis and Metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, 173. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y>
- [26] Tolle, F., Umansky, V., Utikal, J., Kreis, S., *et al.* (2021) Neutrophils in Tumorigenesis: Missing Targets for Successful Next Generation Cancer Therapies? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6744. <https://doi.org/10.3390/ijms22136744>
- [27] Wolf, N.K., Kissiov, D.U. and Raulet, D.H. (2023) Roles of Natural Killer Cells in Immunity to Cancer, and Applications to Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 90-105. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00732-1>
- [28] Lang, J., Zhao, Q., He, Y. and Yu, X. (2018) Bone Turnover Markers and Novel Biomarkers in Lung Cancer Bone Metastases. *Biomarkers*, **23**, 518-526. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1463566>
- [29] Du, W., Guan, H., Wan, X., Zhu, Z., *et al.* (2023) Circulating Liver Function Markers and the Risk of COPD in the UK Biobank. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **14**, Article ID: 1121900. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1121900>