

非吸烟肺癌研究领域 中国要做世界领跑者

▲四川大学华西医院 罗汶鑫 李为民

对话·研究



李为民 教授

医师报：与国外相比，我国非吸烟肺腺癌研究领域是什么状况？

李为民教授：在国外关于非吸烟肺癌分子机制以及病理分子研究方面的文献的样本量相对而言都比较小。在亚洲地区，尤其在中国，近年的调查显示，非吸烟肺癌比例已增

至40%以上。过去，非吸烟肺癌作为一个独立疾病，从基础研究到临床研究

的关注还不太多。在这个领域，中国有大量的组织样本，有大量

的临床患者进行不断地临床研究和实践，希望中国学者能在非吸烟肺癌研究中完成国外学者无法完成的工作，让我国患者获得最佳的治疗，成为整个非吸烟肺癌研究领域的领跑者。

国人·研究

李为民教授团队对36例年轻非吸烟肺腺癌患者的肿瘤组织及配对正常肺组织进行了全基因组测序及生物信息分析。

研究发现，年轻非吸烟肺腺癌中，突变负荷低，驱动基因点突变少见，而ALK及RET融合的发生频率较高，提示结构变异在年轻非吸烟肺腺癌中起着更为重要的作用。

此外，年轻非吸烟肺腺癌中存在多种易感基因的胚系突变，提示遗传易感基因突变也是年轻非吸烟肺腺癌发病的重要机制之一。

年轻非吸烟肺腺癌的整体基因组突变特征和高频基因突变

本研究发现了35个高频突变基因（SMG），除了经典肺癌驱动突变，如TP53、EGFR和KRAS，还包括一些很少报道的潜在肺癌相关基因突变，如HOXA4、MST1和CD209。

与既往肺癌研究对比分析，发现TP53、EGFR

和KRAS等经典肺癌驱动突变在年轻非吸烟肺腺癌中的频率较低。

年轻非吸烟肺腺癌的致癌基因融合 年轻非吸烟肺腺癌中致癌基因融合常见，本研究发现了两个常见的肺癌相关融合基因（EML4-ALK和KIF5B-RET），同时还发现了两个新的融合基因（SMG6-ALK和JMJD1C-RET）。值得注意的是，本研究

年轻非吸烟肺腺癌患者中ALK融合基因的阳性率显著高于既往报道的中国非吸烟肺腺癌患者。通过分析1296例行ALK免疫组化检测的肺癌病例，进一步证实了ALK融合基因与低龄显著相关。

低龄非吸烟肺腺癌的对体细胞非编码区突变 对比不同类型的非编码区突变，发现非编码RNA突变（lncRNA）的频率明显高于其他类型。进一步分析发现，lncRNA中RP11-435B5.4和RP11-774D14.1突变最常见，在大多数患者中存在，提示这两个lncRNA突变可能在年轻非吸烟肺腺癌的发病中起着重要的作用，为后续的深入研究提供了基础。

信号通路和潜在分子

靶点 对体细胞突变、结构变异及拷贝数变异进行整合分析，发现RTK/RAS/PI3K通路和p53通路在年轻非吸烟肺腺癌中最为常见，与TCGA数据库的肺癌结果一致。此外，大部分患者携带有潜在分子靶点，而后者与对特异性酪氨酸激酶抑制剂或抗体的敏感性相关，这为年轻非吸烟肺腺癌患者的精准治疗提供了依据。

遗传易感基因 进一步探索该类患者是否存在肺癌早发的遗传易感因素，发现相对于非肿瘤患者人群，BPIFB1、CHD4等肿瘤易感基因胚系突变显著富集于低龄非吸烟肺腺癌患者中，这为年轻非吸烟肺腺癌的早期筛查提供了一定的基础。

肺部磨玻璃样结节的临床诊断策略

▲医师报记者 张亮



陈良安 教授

临床观察 既往研究发现良性GGO可自行消退，而恶性GGO则会持续存在，且直径和CT值会随时间推移而增加。对于随访中病灶缩小，特别是伴有出现新的实性成分的GGO应引起重视，新出现的实性成分可能是因为肿瘤间质浸润、肺泡壁增厚、纤维化、肺泡腔塌陷所致，建议密切随访、穿刺活检

“随着CT技术的发展和广泛应用，临床上将有越来越多的肺部磨玻璃样结节（GGO）被发现。”解放军总医院陈良安教授指出，目前CT影像特征用于鉴别GGO良恶性仍存在争议。目前，临床观察、抗感染治疗后复查、PET和PET/CT、微创活检以及直接手术是主要的处理策略。

或手术处理。

抗感染治疗后复查 随着肺癌筛查研究的开展和CT的广泛应用，将会有更多的GGO被发现，且大部分为良性，接受适当的抗感染治疗后复查发现病灶会缩小或消失，而恶性GGO接受抗感染治疗后仍会持续存在，直径和CT值同样会随时间推移而增加。尽管应用抗感染治疗对鉴别肺结节性质有所帮助，但其价值仍有待更多的研究来进一步探讨，作者认为暂不推荐抗感染治

疗应用于肺结节鉴别诊断。

PET和PET/CT 多个研究发现PET在GGO的诊断敏感性低，假阴性率高，无应用价值。而PET/CT在单纯型GGO的诊断价值低，而在部分实性GGO的良恶性鉴别诊断有一定价值，敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为62.1%、80.0%、70.4%、78.3%、64.5%。

微创活检 经皮CT引导肺穿刺活检应用GGO的诊断有较高价值，文献报道敏感性、特异性和准

确性较高。但该方法难以应用于直径较小的GGO，且可能出现气胸和咯血的并发症，有一定局限性。

新近快速发展的介入肺脏病学新技术，包括X线透视引导下的带有引导套管的支气管内超声检查、电磁导航气管镜系统和仿真支气管镜导航系统也可应用于GGO的活检。

直接手术 手术切除GGO的优势在于可同时完成诊断和治疗，但存在过度治疗的风险，可能使部分良性GGO患者接受不必要的手术，尽管目前多采用电视辅助胸腔镜手术以降低手术的风险和创伤。因此对于GGO患者必须严格把握手术的适应症。

GOLD2018 指南更新要点

▲浙江大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 周建英

慢性阻塞性肺疾病的定义

慢阻肺是一种常见的，可以预防和治疗的疾病，以持续呼吸症状和气流受限为特征，通常是由于明显暴露于有毒颗粒或其他引起的气道和（或）肺泡异常所致。



周建英 教授

明确 PM2.5 和 PM10 与慢阻肺患病率之间的关系

GOLD 2018 指出，PM2.5 和 PM10 的浓度与慢阻肺的患病率呈显著正相关。PM2.5 的短期暴露显著增加慢阻肺患者的住院率以及死亡率。

强调 FEV1/FVC 的变异性

FEV1/FVC 测定值在两次测定中存在差异，依据单次 FEV1/FVC 的检测结果诊断慢阻肺并不可靠，存在不稳定性和逆转的可能，而当 FEV1/FVC 基线值在 0.7 左右的患者，慢阻肺诊断出现不稳定和逆转的概率最高。因此 GOLD2018 建议，对 FEV1/FVC 在 0.6~0.8 的受试者，推荐在另一时间点重复进行检测，对检测结果加以核实。

强调急性加重的变异性

慢阻肺急性加重发生率在随访期间具有极大的不稳定性，不同慢阻肺患者的急性加重发生率存在很大差异。未来急性加重的最强预测因子仍为既往的急性加重病史（与 GOLD 分期无关），研究认为，既往 1 年内频繁出现急性加重的患者，第二年再次发生急性加重的比例高达 80%。

ABCD 四分法中，将急性加重病史改为中 / 重度急性加重病史

对于中度急性加重，使用短效 β_2 受体激动剂和抗生素，加用

或不加用口服糖皮质激素；对于重度急性加重，需要住院或急诊治疗，可能并发急性呼吸衰竭。

稳定期治疗目标仍然是减少症状和降低风险 GOLD 2018 强调，慢阻肺患者需要维持治疗，并进一步强调药物治疗需遵循个体化原则。

炎症是关键病理生理机制

GOLD 2018，仍然认可抗炎治疗在稳定期治疗方案中的重要地位。对于有急性加重史的中度至极重度慢阻肺患者而言，吸入性糖皮质激素（ICS）联合长效 β_2 受体激动剂（LABA）治疗在改善肺功能、健康状况和降低急性加重次数方面比二者单药治疗更为有效。ICS/长效抗胆碱能药物（LAMA）/LABA 三联治疗较 ICS/LABA 或 LAMA 单药使用可更好改善肺功能、症状、健康状况和减少急性加重次数。

强调了吸入装置的重要性

GOLD 2018 认为慢阻肺患者病情控制与吸入技术存在明显关联。选择合适的装置，加强教育和培训患者的使用技术，均为确保疗效的重要手段。

中国临床实践

中国慢阻肺发病率高，疾病负担重，且多为 D 组高风险患者，急性加重患者每年中位急性加重次数多达 3 次。推荐 ICS/LABA 的维持治疗，以有效减少急性加重风险。