

# 肺癌化疗后发生肺部感染的研究进展

史锐\*, 张彩莲

延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年6月19日; 录用日期: 2024年7月13日; 发布日期: 2024年7月22日

## 摘要

肺癌作为世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 至今仍然威胁着人类的生命健康。化疗作为肺癌最基础也是最重要的治疗方式, 长期化疗会给患者机体抵抗力带来一定影响, 增加其各种感染发生的可能性, 尤其是肺部感染, 影响患者治疗依从性以及预后, 长期肺部感染可能会诱发脓毒症、呼吸衰竭甚至直接导致患者死亡。本文通过对肺癌患者化疗后发生肺部感染的发生机制、病原菌分布、耐药性、危险因素及预防策略进行阐述, 进一步加强对于肺癌化疗后发生肺部感染的认识。

## 关键词

肺癌, 化疗, 肺部感染, 病原菌, 危险因素

# Research Progress on Pulmonary Infection after Chemotherapy for Lung Cancer

Rui Shi\*, Cailian Zhang

Respiratory Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jul. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Jul. 22<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

Lung cancer, one of the most prevalent and deadly malignant tumors in the world, continues to threaten human life and health to this day. Chemotherapy is the most basic and important treatment method for lung cancer, but long-term chemotherapy can have an impact on the patient's resistance, increasing the likelihood of various infections, especially pneumonia, affecting the patient's adherence to treatment and prognosis. Long-term pneumonia may induce sepsis, respiratory failure, or even directly lead to the patient's death. This article expounds on the mechanism of occurrence, distribution of pathogenic bacteria, drug resistance, risk factors, and prevention strate-

\*通讯作者。

文章引用: 史锐, 张彩莲. 肺癌化疗后发生肺部感染的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 1021-1026.

DOI: 10.12677/acm.2024.1472109

gies of pneumonia in patients with lung cancer after chemotherapy, in order to further enhance understanding of pneumonia in patients with lung cancer after chemotherapy.

## Keywords

Lung Cancer, Chemotherapy, Pulmonary Infection, Pathogen, Risk Factors

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. 前言

21 世纪后, 癌症发病率急剧增加, 恶性肿瘤已成为一个危害全世界的公众健康问题。根据世界卫生组织下属的国际癌症研究机构的全球肿瘤流行病学统计, 肺癌已成为男性癌症致死原因的第一位(约占新发死亡病例数的 21.5%), 女性癌症致死原因的第二位(13.3%) [1]。我国 2013 年肺癌发病及死亡分析的研究发现, 我国 2013 年有 73.28 万例新发肺癌病例, 因肺癌造成的死亡病例约有 53.07 万人[2]。我国肺癌发病率与死亡总数呈现持续增高的趋势, 其死亡率占所有恶性肿瘤之首。这与我国快速发展的工业化进程、大气污染严重、吸烟人群年轻化、人口老龄化趋势明显等息息相关。庞大的肺癌患病基数以及连年增长的发病率给我国的经济和医疗卫生事业的发展带来了沉重的负担。肺癌根据其病理特点分为非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大类。晚期 NSCLC 及大部分的 SCLC 不宜手术治疗, 并且大部分肺癌患者年龄偏大, 无法耐受手术。以化疗为主的内科综合治疗在肺癌患者救治方面占据重要地位。化疗药物通过阻止癌细胞增殖、浸润、转移, 以此来消灭癌细胞[3]。但由于肺癌患者自身免疫功能较弱, 加之化疗药物在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时, 对体内处于增殖期的正常细胞群具有相同的杀伤作用, 导致机体免疫功能发生进一步损害, 致使患者继发肺部感染, 造成患者病情恶化, 增加医疗负担, 影响疾病治疗效果, 导致病死率提高[4] [5]。肺部感染可能是化疗引起的免疫缺陷的严重临床结局之一[6]。

肺部感染指肺间质、肺泡腔及终末气道内发生的以发热、咳嗽等为主要症状的肺实质炎症。肺部感染作为常见且多发疾病, 是导致肺癌化疗患者病情加重的常见原因, 合并肺部感染的患者住院时间明显延长, 医疗支出明显增加, 且预后不好, 发生肺部感染的患者大多存在痰液多、痰液黏稠、痰液阻塞现象, 而排痰不畅不仅会诱发呼吸衰竭, 还会严重威胁患者生命。

## 2. 发生机制

肺癌化疗患者发生感染的机制主要集中于以下几点: 一是机体的自身免疫系统失调作为肺癌发生的一个重要因素, 肿瘤本身作为消耗性疾病及慢性病程, 患者的机体各项功能及免疫力均会随时间变化而不断恶化[7] [8]; 二是培美曲塞、铂类等化疗药物可明显抑制骨髓的造血功能, 使成熟白细胞凋亡后得不到及时更新, 导致循环中的白细胞数量减少, 而白细胞是机体免疫系统的重要组成部分, 可保护机体不受外界病原体的侵害, 白细胞数量下降导致机体防御能力减低, 进而降低免疫功能[9]; 三是肺癌患者常需插管、支气管镜检查等各种侵入性操作, 侵入性操作会导致患者器官黏膜损伤, 或气管镜消毒不彻底, 操作过程中造成污染, 及检查时鼻咽部分泌物带入管腔均会增加感染发生率[10], 相关研究指出, 在有创操作下, 患者免疫力处于低下状态, 外界病原菌更易通过气管定植于肺部进而更易引起肺部感染[11];

四是肺癌病灶容易因缺血而坏死, 形成空洞, 继发感染[12]; 五是部分医院或医生存在抗菌药物使用不规范等问题, 使得发生感染的概率会大大增加。

### 3. 病原体种类及耐药性分析

肺癌在进行化疗的过程中, 因为免疫系统抑制, 病原菌更容易进入呼吸道并引发感染, 肺部感染可由多种病原菌引起, 包括细菌、病毒、真菌等。此外, 一些病原菌可能对某些抗生素产生耐药性, 这会增加感染治疗的难度。王建英等[12]从 170 肺癌化疗后发生肺部感染患者呼吸道样本中共检出 202 株非重复病原菌, 127 株革兰阴性菌、56 株革兰阳性菌, 19 株真菌。此结论与刘宇[13]、刘联斌等[14]的研究结果基本相符。然而, 刘治辉和张国政[15]的研究指出, 肺癌化疗后肺部感染的病原菌以革兰阴性菌最多, 其次是真菌, 最后是革兰阳性菌。不同研究中关于化疗后发生肺部感染的致病菌分布中革兰阳性菌和真菌的排序有所不同, 这可能因个体情况和所处环境等因素而有所不同, 但多数研究支持革兰阴性菌是最主要的致病菌。目前, 国内外研究对肺癌化疗后发生肺部感染的致病菌对常见抗菌药物耐药性分析的研究结果不完全一致。刘先忠[16]等对致病菌常见抗菌药的耐药性分析指出革兰阴性菌对环丙沙星、诺氟沙星、庆大霉素的耐药率高于 50%, 对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星的耐药率低于 30%; 革兰阳性菌对青霉素、阿莫西林、氯霉素、阿奇霉素、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率高于 50%, 未产生对万古霉素、利奈唑胺的耐药株; 真菌对氟康唑、氟胞嘧啶的耐药率为 13.33%, 对伊曲康唑的耐药率为 6.67%, 未产生对两性霉素 B、伏立康唑的耐药株。而刘治辉和张国政[15]相关研究药敏指出: 放化疗后革兰阴性菌中铜绿假单胞菌、大肠埃希菌对美罗培南的耐药率较低, 对亚胺培南的耐药率高于 33%; 放化疗后革兰阳性菌中金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对青霉素、阿莫西林、头孢曲松的耐药率均较高, 而其对万古霉素均无耐药; 真菌对抗真菌药物的耐药率也相对较高。不同研究报道的细菌耐药性结果有所差异, 可能与分离的菌株、受试药物及实验操作等因素有关。有相关研究显示[17], 在放疗后多数病原菌对大部分抗菌药物的耐药率均有所提高, 但多数结果均未发现耐万古霉素的细菌菌株, 提示目前呼吸道细菌仍对万古霉素较敏感, 今后应尽量避免万古霉素滥用而造成耐药性发生及耐药株扩散, 因此在患者进行放疗前, 临床可对患者进行药敏试验, 参考试验结果进行针对用药, 以降低耐药率。

## 4. 危险因素及预防策略

### 4.1. 吸烟史、年龄

香烟燃烧产生的烟雾中含有尼古丁、焦油、NO 等有害物质会刺激损伤气道黏膜细胞, 呼吸道黏膜上皮细胞纤毛运动会受到抑制, 支气管壁杯状细胞增生, 且黏膜腺体在烟草刺激下出现过度分泌, 导致呼吸系统的净化能力降低, 影响患者肺功能[18]; 高龄患者组织器官功能退化, 支气管黏膜抵御力减弱, 以及随着年龄的增长, 人体免疫系统对感染和外来病原体的应答速度变慢, 免疫细胞数量也会逐渐减少, 如 T 细胞、B 细胞等, 还会影响免疫反应和效力, 均会导致免疫系统的整体功能下降, 对抗病原体的能力减弱, 从而使得老年人更容易发生感染[19]。因此, 应积极鼓励肺癌患者(尤其是高龄患者)戒烟, 养成良好的生活习惯, 尽可能减少危险因素, 预防化疗后肺部感染的发生。

### 4.2. 合并糖尿病、慢阻肺等基础病

糖尿病患者发生糖、脂肪和蛋白质三大物质代谢紊乱, 主要表现为胰岛素缺乏或者作用不足导致机体对葡萄糖的利用降低, 最终导致高血糖状态, 而组织液中的糖分是细菌良好的培养基, 及在高糖环境下患者血浆渗透压升高, 白细胞对病原菌的吞噬作用会减弱, 杀伤力也会降低, 长期代谢控制不良的患

者蛋白质代谢受损, 就会使免疫球蛋白补体、抗体和酶等重要物质生成降低, 出现多种防御功能的缺陷, 因而如果长期血糖控制不佳, 有利于细菌生长繁殖, 最终发生感染而且不易控制[18] [20]; 对于合并有慢性阻塞性肺疾病的患者, 会出现肺功能下降, 影响氧气进入血液, 而免疫系统需要氧气来正常运作, 当缺氧时, 免疫细胞的数量和功能都会受到影响, 故缺氧会削弱人体免疫系统的功能, 导致机体更容易感染病菌[21]。因此, 肺癌患者化疗后要动态监测血糖, 从饮食、运动、药物等入手, 严格控制血糖水平, 及对合并慢阻肺的患者进行积极治疗, 指导有氧运动、做好日常保健, 加强营养供给, 在改善呼吸功能的同时提高自身免疫功能, 从而达到降低肺部感染发病率的目的。

### 4.3. TNM 分期及化疗前体力状况(KPS 评分)

TNM 分期系统是用于评估患者病情严重程度, 处于 III~IV 期的患者病灶已经为局部晚期或者发生远处转移与 I-II 期的患者相比加速了器官的衰竭, 机体免疫力更低, 因此更易发生肺部感染[22]; KPS 评分不仅用于评估患者的健康状况, 还对确定治疗方案、预测预后以及评价生活质量具有重要指导意义, 评分越低, 提示健康状况及免疫功能越差, 越不能耐受化疗带来的副反应, 越易发生感染[23] [24]。故临床医生应根据 TNM 分期为肺癌患者制定精准有效的个体化治疗方案, 尤其是抗肿瘤方案和抗生素的使用, 同时也可尝试非特异性主动免疫治疗, 如卡介苗、短棒状杆菌、左旋咪唑等和细胞因子如白细胞介素-2、白细胞介素-4 等可以刺激网状内皮系统活性, 非特异性的增强免疫功能, 从而辅助提高患者的免疫力, 让患者的治疗达到最优化, 提高患者的生存率及生存质量, 以及对于化疗前 KPS 评分低于 80 分的患者应保持呼吸道通畅, 必要时给予吸痰、雾化处理, 进而降低肺部感染发生的风险。

### 4.4. 化疗用药及周期

化疗药物通过阻断 DNA 复制和细胞分裂、诱导癌细胞凋亡、阻断肿瘤血供来杀死肿瘤细胞, 但由于其选择性作用不强, 在杀灭肿瘤细胞同时对一些正常的细胞特别是免疫活性细胞, 如粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等也有一定的杀伤作用, 同时化疗药所致的胃肠反应使患者食欲差, 恶心、呕吐, 营养摄入不足, 这些都会导致机体免疫功能低下, 行免疫功能检查可发现巨噬细胞、自然杀伤细胞活性下降, T4/T8 比值异常等, 且联合用药比单一药物化疗的不良副反应更明显, 更加明显的降低机体免疫功能, 同时机体的耐受能力往往会随着化疗周期的延长而下降, 导致免疫力持续下降[25] [26]。因此在肺癌患者化疗过程中应进行全面评估, 尽可能选择毒副作用较小的化疗药物、缩短化疗时间以减少肺部损伤, 充分认识可能导致肺部感染的危险因素, 可服用扶正固本中药, 适当应用一些免疫调节剂, 如胸腺肽、免疫核糖核酸等, 有助于免疫功能恢复, 防范于未然, 尽量避免肺部感染的发生。

### 4.5. 白细胞、血红蛋白及白蛋白水平

化疗可引发骨髓抑制, 损害患者机体造血功能, 发生白细胞合成受阻, 中性粒细胞减少, 进一步降低患者的免疫功能, 因此病原菌容易入侵患者呼吸系统并定植, 使得患者肺部感染的风险升高[9]; 血红蛋白、白蛋白水平过低说明患者机体处于营养不良状态, 免疫球蛋白、补体等多种免疫细胞因子合成受阻, 免疫失衡严重, 导致机体免疫系统不能有效抵抗外来病原菌的侵袭而导致患者发生肺部感染[27]。因此, 在肺癌患者化疗过程中及化疗后, 应密切监测血象和血清白蛋白水平, 及时给予升白等处理, 如皮下注射粒细胞集落刺激因子、口服地榆升白片、氨肽素等, 同时指导患者合理饮食, 补充足量的蛋白质。

### 4.6. 侵入性操作及住院时间

侵入性操作包括气管切开、中心静脉置管、导尿与留置尿管、胸腹腔穿刺等, 上述操作会导致患者器官黏膜损伤, 增加感染发生率[28] [29]; 住院时间越长, 患者与病房、医疗器械及医院外来人员接触的

概率增加, 加之病房通气不良或消杀工作不到位等问题, 使得感染发生概率明显升高[30], 袁丽[31]的相关研究发现合并住院时间长( $\geq 14$  d)的肺癌患者化疗后发生肺部感染的感染率为 13.87%, 住院时间  $< 14$  d 的肺癌患者化疗后发生肺部感染的感染率为 9.52%, 以及长期卧床会导致肺功能减退和坠积性肺炎的发生, 原因在于长期卧床肌力减退, 包括呼吸肌肌力, 加之卧位时呼吸阻力增加, 不利于胸廓扩张, 长期卧床也会使得支气管纤毛的功能下降, 加以咳嗽肌无力和卧位不便咳嗽, 使得呼吸道分泌物不便排出, 黏附于支气管壁, 形成肺炎。故临床医生应尽量避免不必要的侵入性操作, 对救治过程需要采取多种有创诊疗措施的患者应加强医疗操作时的院感防控, 同时密切监测相关症状, 不需要时应尽早拔除, 以及尽可能的缩短住院时间, 避免院内交叉感染和重复感染。

## 5. 小结

肺癌作为威胁全球人类的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率一直居高不下。而化疗作为肺癌治疗的核心, 随着化疗的进行, 患者机体免疫功能逐渐降低, 气道部位因肿瘤的生长压迫而出现呼吸阻塞不畅, 疾病后期出现恶液质将对患者呼吸系统和免疫系统产生影响, 导致呼吸肌运动无力和免疫低下, 使患者肺部感染发生的风险显著升高。肺部感染往往会损害患者的身心及健康, 加重其经济负担。因此, 化疗后肺部感染需要得到重视。目前, 国内外对于肺癌患者化疗后并发肺部感染的病原体菌种分布显示以革兰阴性菌为主, 相关耐药性分析均未发现耐万古霉素的细菌菌株, 提示目前呼吸道细菌仍对万古霉素较敏感, 今后应尽量避免万古霉素滥用而造成耐药性发生及耐药株扩散。在其发生影响因素方面, 高龄、合并糖尿病和慢性阻塞性肺疾病等基础病、癌细胞发生远处转移、化疗前 KPS 评分较低、联合使用化疗药物、化疗周期长、化疗后白细胞减少、贫血、低蛋白血症、侵入性操作、住院时间长均为影响老年肺癌化疗患者肺部感染发生的独立危险因素, 医护人员可据此在临床工作中尽早对发生肺部感染的高危人群进行识别并干预, 尽量确保患者在获得最大治疗效益的同时降低肺部感染的发生, 提高患者的生活质量。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *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>
- [2] Chen, W.Q., Zuo, T.T., Zheng, R.S., *et al.* (2017) Lung Cancer Incidence and Mortality in China in 2013. *Chinese Journal of Oncology*, **39**, 795-800.
- [3] Dicato, M., Plawny, L. and Diederich, M. (2010) Anemia in Cancer. *Annals of Oncology*, **21**, vii167-vii172. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq284>
- [4] 李鹏超, 冯谢宇. 桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦治疗晚期非小细胞肺癌化疗后伴肺部感染的临床疗效分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(18): 1899-1902.
- [5] 薛华, 魏胜全, 翟梅, 等. 脾多肽对晚期肺癌化疗患者肺部感染的疗效及免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1355-1359.
- [6] Vento, S., Cainelli, F. and Temesgen, Z. (2008) Lung Infections after Cancer Chemotherapy. *The Lancet Oncology*, **9**, 982-992. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70255-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70255-9)
- [7] Bao, Q.H., Zhou, H., Chen, X., *et al.* (2019) Characteristics and Influencing Factors of Pathogenic Bacteria in Lung Cancer Chemotherapy Combined with Nosocomial Pulmonary Infection. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **22**, 772-778.
- [8] 刘翔, 胡陶玉, 李丹. 老年非小细胞肺癌患者放化疗院内感染的因素分析[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 200-204.
- [9] 蒋爱民, 马宇彦, 刘娜, 等. 肺癌患者院内感染微生物学特点及预后因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(9): 1598-1602.
- [10] 蒋秀园, 李茂林, 吴文艳. 肺癌化疗患者感染的相关因素回顾性研究[J]. 系统医学, 2023, 8(1): 175-179.

- [11] Belay, C.M., Zewale, T.A., Amlak, B.T., Abebe, T.G. and Hailu, G. (2022) Incidence and Predictors of Ventilator-Associated Pneumonia among Adult Intubated Patients in Bahir Dar Specialized Hospitals, 2021: A Retrospective Follow-Up Study. *International Journal of General Medicine*, **15**, 8173-8182. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s380301>
- [12] Wang, J.-Y., Wang, S.-S., Zhu, J., et al. (2022) Distribution and Drug Resistance of Respiratory Infection Pathogens in Patients with Lung Cancer after Chemotherapy. *Laboratory Medicine*, **37**, 356-359. (In Chinese)
- [13] Liu, Y. and Wang, Y. (2019) The Distribution of Pathogenic Bacteria in Lung Infection after Chemotherapy in Elderly Patients with Lung Cancer and Its Effect on Immune Function. *Journal of Modern Oncology*, **27**, 233-236. (In Chinese)
- [14] Liu, L.-B., Huang, G., Guo, S.-J., et al. (2017) Distribution of Pathogens Causing Pulmonary Infections in Patients with Advanced Lung Cancer after Chemotherapy and Influence on Immune Function. *Chinese Journal of Nosocomiology*, **27**, 5105-5108. (In Chinese)
- [15] 刘治辉, 张国政. 124 例肺癌患者放化疗后致肺部感染的病原菌分布及其耐药性分析[J]. 抗感染药学, 2021, 18(8): 1122-1126.
- [16] 刘先忠, 杨晓宇, 邢海洋, 等. 肺癌放疗后继发肺部感染病原菌特点及呼吸指标、血清炎症因子水平变化分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(1): 65-69.
- [17] 苏静静, 乐凌云, 田炳如, 等. 老年非小细胞肺癌患者放化疗医院感染病原菌与影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 550-553.
- [18] 蒋秀园, 李茂林, 吴文艳. 肺癌化疗患者感染的相关因素回顾性研究[J]. 系统医学, 2023, 8(1): 175-179.
- [19] 陈书平. 老年晚期非小细胞肺癌患者化疗期间发生肺部真菌感染的相关影响因素分析[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(5): 792-793.
- [20] 李乔, 范习刚. 影响肺癌化疗患者发生肺部感染的危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1): 85-87.
- [21] 徐辉, 吴正霞, 张和平, 等. 晚期肺癌合并慢阻肺化疗后肺部感染的病原菌耐药情况及干预对策[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(7): 826-829.
- [22] 宋洋, 夏冰, 吴岳光. 肺癌患者肺部感染的相关临床危险因素分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(3): 354-357.
- [23] 金剑英, 朱延安, 郭群依, 等. 老年肺癌化疗患者合并肺部感染影响因素分析[J]. 浙江医学, 2018, 40(8): 817-819, 823.
- [24] 谢双燕, 李思瑾, 李泽云, 等. 肺癌化疗患者发生肺部感染危险因素的 Meta 分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(34): 14-18.
- [25] 王琴, 王丽华, 顾敏静, 等. 老年晚期非小细胞肺癌患者化疗期间肺部真菌感染的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1987-1990.
- [26] 李乔, 范习刚. 影响肺癌化疗患者发生肺部感染的危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1): 85-87.
- [27] 吴涛, 唐猛, 刘鸿翔. 老年肺癌化疗患者合并感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(17): 3875-3877.
- [28] Londino, J.D., Lazrak, A., Collawn, J.F., Bebok, Z., Harrod, K.S. and Matalon, S. (2017) Influenza Virus Infection Alters Ion Channel Function of Airway and Alveolar Cells: Mechanisms and Physiological Sequelae. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **313**, L845-L858. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00244.2017>
- [29] Asano, F., Aoe, M., Ohsaki, Y., Okada, Y., Sasada, S., Sato, S., et al. (2012) Deaths and Complications Associated with Respiratory Endoscopy: A Survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*, **17**, 478-485. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02123.x>
- [30] Duruisseaux, M. and Esteller, M. (2018) Lung Cancer Epigenetics: From Knowledge to Applications. *Seminars in Cancer Biology*, **51**, 116-128. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.005>
- [31] 袁丽. 肺癌合并院内肺部感染相关危险因素分析[J]. 中国社区医师, 2015, 31(32): 69-70+72.