

# 特发性肺间质纤维化与肺癌共病患者的临床诊疗及研究进展

詹举蓉\*, 李 娜<sup>#</sup>

重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 重庆

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月17日

## 摘要

目的: 探讨特发性肺间质纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)与肺癌(Lung Cancer, LC)之间的关联性, 分析二者共病的临床特征及最新研究进展, 并总结其诊治策略与预后管理方法。方法: 基于目前最新研究进展及大量流行病学证据, 分析IPF与LC在危险因素、临床特征、发病机制、诊疗等方面的相关性, 并综述二者共病在临床诊疗中的影响因素、治疗选择及预后特点。结果: IPF是LC的独立危险因素, LC亦是IPF的常见并发症。流行病学研究数据显示, IPF患者发生肺癌的风险显著高于普通人群, 据研究统计, IPF患者中肺癌的发病率在2.8%至17.16%之间, 且IPF患者发生肺癌的风险比普通人群高出5倍以上, 故对于IPF-LC共病患者的临床诊疗需综合考虑疾病急性加重风险、肿瘤分期及基础肺功能等方面因素, 在多学科诊疗(MDT)框架基础下制定个体化治疗方案, 并加强诊疗过程中不良事件监测与定期随访, 部分患者可辅以肺康复及个体化功能锻炼。目前, IPF合并LC患者病死率高, 预后极差。结论: IPF与LC共病的临床诊治需重视个体化策略与多学科协作, 未来仍需探索更多的临床试验以建立更加安全有效的治疗方案, 改善患者疗效及预后。

## 关键词

特发性肺间质纤维化, 肺癌, 间质性肺疾病, 临床诊疗, 研究进展

# Clinical Diagnosis, Treatment and Research Progress in Patients with Comorbidity of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer

Jurong Zhan\*, Na Li<sup>#</sup>

\*第一作者。

<sup>#</sup>通讯作者。

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 16, 2025; accepted: December 9, 2025; published: December 17, 2025

## Abstract

**Objective:** To investigate the association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Lung Cancer (LC), analyze the clinical characteristics and latest research progress of their comorbidity, and summarize their diagnosis, treatment strategies and prognosis management methods. **Methods:** Based on a large amount of epidemiological evidence, the similarities between IPF and LC in terms of risk factors, clinical characteristics, pathogenesis, diagnosis and treatment were analyzed, and the influencing factors, treatment options and prognostic characteristics of the two co-diseases in clinical diagnosis and treatment were reviewed. **Results:** IPF is an independent risk factor for LC, and LC is also a common complication of IPF. Epidemiological research data show that the risk of developing lung cancer in IPF patients is significantly higher than that in the general population. According to research statistics, the incidence of lung cancer in IPF patients is between 2.8% and 17.16%, and the risk of developing lung cancer in IPF patients is more than 5 times higher than that in the general population. Therefore, the clinical diagnosis and treatment of patients with IPF-LC comorbidity needs to comprehensively consider factors such as the risk of acute exacerbation of the disease, tumor stage and basic lung function. Based on the multidisciplinary diagnosis and treatment (MDT) framework, individualized treatment plans should be developed with strengthened adverse event monitoring and regular follow-up during the process. Some patients can be supplemented with lung rehabilitation and individualized functional exercise. At present, patients with IPF complicated with LC have a high mortality rate and a very poor prognosis. **Conclusion:** The clinical diagnosis and treatment of comorbidity of IPF and LC requires attention to individualized strategies and multidisciplinary collaboration. In the future, more clinical trials need to be explored to establish a safer and effective treatment plan and improve patient efficacy and prognosis.

## Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Lung Cancer, Interstitial Lung Disease, Clinical Diagnosis and Treatment, Research Progress

Copyright © 2025 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

特发性肺间质纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)是一种不明原因的慢性、进行性、不可逆转的纤维化性间质性肺炎,是最常见的特发性间质性肺炎类型。肺癌(Lung Cancer, LC)是起源于呼吸道上皮细胞、支气管、细支气管和肺泡的恶性肿瘤,是最常见的肺部原发性恶性肿瘤。大量的流行病学证据支持IPF与LC之间的关联,IPF和肺癌在危险因素、遗传和表观遗传标记及发病机制等方面存在相似性。IPF是LC的独立危险因素,而LC又是IPF的常见并发症。IPF与肺癌共病的发病率和患病率逐年增高,其临床诊治也是一直以来的热点话题。二者共病的临床诊疗影响因素多,病死率高,预后极差。近年来,对于不同分期的肺癌合并IPF患者的治疗方式的选择上应该严格把握适应症、综合考虑疾病急性加重风

险及肿瘤分期和基础肺功能评估等, 在 MDT 的基础上决定个性化的治疗方案, 另外在治疗过程中应严密监测不良事件的发生, 在治疗期间及治疗后进行定期的随访, 有条件者可辅助肺康复及个体化的功能锻炼。对于 IPF-LC 临床诊治未来需要开展更多的临床试验来进一步探索, 制定更加安全有效的治疗策略, 以此获得更好的疗效及预后。

## 2. IPF 与 LC 的研究背景介绍及流行病学特征

肺癌是目前全球最常见的癌症, 也是癌症相关死亡的主要原因之一。在特发性肺间质纤维化中, 肺癌的发病率比一般人群相比明显升高, 且预后更差[1]。肺癌与间质性肺病共病中最常见的是肺癌合并 IPF, IPF 患者中肺癌的患病率比普通人群中肺癌的患病率明显升高, 且其发生率在老年患者中呈上升趋势。目前 IPF 的流行病学研究面临诸多挑战, 包括诊断的困难性、定义模糊性、地理差异性及治疗方案的选择上均存在一致性。

## 3. 肺纤维化与肺癌发生发展之间的关系及共病的危险因素

纤维化不仅与癌症的发生相关, 而且可能影响癌症的进展和预后。IPF 本身是肺癌发生的独立危险因素, 此外, 遗传、分子和细胞过程也促进了 IPF 与 LC 的发生和发展, IPF 与肺癌之间的紧密联系表明 IPF 发病机制的潜在分子变化具有促进肿瘤发生的作用[2]。特定的种系突变导致癌基因和抑癌基因之间的失衡, 最终导致纤维化肺内的癌变。虽然抗纤维化治疗可减缓疾病进展, 并可能延长生存期, 但抗纤维化治疗同时可能会导致 AE-IPF 及影响 IPF 患者的 LC 发展。多项研究已证实, 特发性肺纤维化(IPF)患者发展为肺癌(LC)的风险较高[2]。在肿瘤微环境(TME)中, 癌症相关纤维化也是其关键组成部分。纤维化可通过促进肿瘤细胞的生长和转移来影响癌症行为。肺纤维化与肺癌发生发展的关系是相互的: 纤维化可能促进肺癌的发生, 而肺癌相关治疗方案的选择又可能引发或加重周围肺组织的纤维化。这种复杂的相互作用使得临床治疗更加具有挑战性。纤维化过程尤其在 IPF 与肺癌共病患者中尤为重要, 可能影响肿瘤的生物学行为及患者的生存期[3]。目前关于 IPF 与 LC 共病患者没有明确的诊断和预后生物标志物。

流行病学也显示 IPF 和肺癌存在共同的危险因素, 如吸烟、男性、高龄、职业接触和环境暴露、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)每年快速下降(下降 $\geq 10\%/\text{年}$ )等[4] [5]。目前已经证实吸烟是肺癌和 IPF 共同的高危因素, 烟雾可引起肺成纤维细胞生长增殖, 是 ILD 发生的危险因素, 同时吸烟也是肺癌公认的独立危险因素。一些外源性因素(感染、毒素、烟雾、高 NO<sub>2</sub> 水平暴露)或内源性因素(炎症、氧化应激、机体异常的免疫反应)引起肺泡上皮损伤, 会触发 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等纤维化细胞因子和结缔组织生长因子(CTGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)和血小板衍生生长因子(PDGF)等生长因子的释放[6]。纤维化细胞因子与生长因子在局部和循环水平的升高会在一定程度上刺激肺成纤维细胞的活化和增殖。活化的肺成纤维细胞分化为表达  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的肺肌成纤维细胞后, 产生过量的纤维化肺组织的细胞外基质(ECM)蛋白, 肺肌成纤维细胞还通过调节基质金属蛋白酶(MMP)及其抑制剂[MMP 组织抑制剂(TIMP)]之间的平衡来改善 ECM 的代谢, 从而促进 IPF 的进程。成纤维细胞的活化、肌成纤维细胞的增殖以及 ECM 的过度累积在各种原因导致的纤维化形成过程中均发挥关键作用。

## 4. 肺癌与 IPF 共病的临床特征及组织学表现

肺癌与 IPF 共病患者临床表现无特异性。IPF 患者起病隐匿, 主要表现为活动性呼吸困难, 渐进性加重, 并常伴干咳, 多数病人可见杵状指、发绀等其他慢性缺氧表现, 可在患者双肺基底部闻及吸气末 Velcro 咳音[10], 部分患者可出现肺部肿瘤相关的症状, 如咳嗽、咳痰、痰中带血、胸痛、咯血、声音嘶哑等。肺癌与 ILD 共病的影像学可表现为结节性病变或肿块, 肺结节边缘毛糙, 结节邻近的蜂窝增厚模糊。IPF-LC 在高分辨率 CT 上的特征性影像表现为网格影、蜂窝样改变以及小叶间隔增厚, 其中肺癌病灶更多见

于纤维化区周围, 以肺下叶基底部为主, 形态多样, 包括结节样或不规则实变、三角形或楔形病灶以及不规则索条影, 往往伴随毛刺征、分叶征、胸膜凹陷征及空泡征。有研究显示部分间质性肺病患者中的肺结节呈现不规则形状, 有别于传统的肺癌影像, 结节内蜂窝融合, 结节沿蜂窝囊腔扩散, 结节增大压迫周围蜂窝变形。肺癌与 ILD 共病患者的肺癌分布有一定规律, 多发生在纤维化区域内, 其次是边缘纤维化区域、纤维化外区域[7]。一项研究将患者分为临床 IPF 组和正常组(无 IPF 组), 结果显示临床 IPF 组患者肺癌多发生于肺下叶、胸膜下(75.5%), 与 IPF 的典型分布相匹配[8], 所以当患者的纤维化病灶较严重时, 肺癌的典型征象容易被掩盖导致漏诊, 这种情况需要特别注意。

腺癌是普通肺癌人群中的常见病理类型, 但肺癌与 ILD 共病的组织病理学特征研究发现, 鳞状细胞癌是共病最常见的病理类型[9] [10], 而关于 IPF-LC 患者的统计中, 鳞癌也更常见[11]-[13]; 一项孟德尔随机分析也认为 IPF 患者更易患鳞癌[14]。

## 5. IPF 与肺癌共病的可能发病机制

越来越多的证据表明, IPF 与肺癌具有共同的发病特点[9]。大量 IPF 患者存在风险因素, IPF 肺成纤维细胞与癌细胞有许多相似的特征, 包括细胞增殖率增加、衰老、抗凋亡和端粒磨损等[15]。此外, 遗传和表观遗传改变、细胞间通讯改变、信号转导通路异常激活和组织侵袭是 IPF 与癌症的病因学相似之处[9] [16]。

### 5.1. 遗传学异常及表观遗传学改变

有研究指出 IPF-LC 共病患者和单纯肺癌患者早期均发现 p53 基因突变, P53 通路基因突变与过度表达可能与 IPF 与 LC 共病相关。表观遗传学改变被认为是 IPF 和肺癌的致病共性[17] [18]。IPF 患者中 Thy-1 启动子的高甲基化可引起其下游基因 Thy-1 表达减少, 这与成纤维细胞转化为肌成纤维细胞及癌症的侵袭性有关。同时, 在 IPF 与肺癌患者中, 还发现某些非编码基因的异常表达, 如 microRNA 在 IPF 和 NSCLC 患者中均高度上调, 已成为 NSCLC 患者预后的独立危险因素。这些证据均提示 IPF 和肺癌表观遗传学变化的高度相似性, 并可能作为促进 IPF-LC 发生的潜在发病机制。

### 5.2. 上皮 - 间质转化(Epithelial Mesenchymal Transition, EMT)

EMT 在 IPF-LC 患者中发挥着重要作用。EMT 是 IPF 发病的重要特征, EMT 同时也参与了肺癌的发生、发展与侵袭。转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )作为 EMT 主要的下游分子, 已被证明是 IPF 和肺癌的共同发病因子, 并且可导致 IPF-LC 中纤维化与肺癌病灶相互促进, 从而加速疾病进展, 导致更差的预后[9] [19]。

### 5.3. 信号通路异常活化

主要信号转导和发育通路异常活化是 IPF 和肺癌的共同发病机制。参与 IPF 发病机制中肿瘤相关成纤维细胞与肿瘤有一定的相似作用, 可持续激活增殖信号通路, 使得增值增加, 凋亡减少, 产生及加剧免疫逃避, 导致肿瘤发生发展。

### 5.4. 细胞程序性死亡受体 1 (Programmed Death Protein 1, PD-1)/细胞程序性死亡配体 1 (Programmed Cell Death 1 Ligand, PD-L1)通路异常激活

PD-1/PD-L1 的异常激活负性调节免疫反应, 诱导 T 细胞凋亡或导致免疫无能, 肿瘤中表达较高的 PD-L1 结合 PD-1 可促进肿瘤细胞逃避宿主免疫攻击。另外 CD4+T 细胞中 PD-1 上调可通过产生 IL-17A 和 TGF- $\beta$  促进 IPF 与肺癌的发生发展, 而 PD-1/PD-L1 在促进纤维化的同时可以诱导免疫抑制性微环

境, 所以靶向 PD-1/PD-L1 可恢复 T 细胞对肿瘤细胞的识别及杀伤效能, 目前已作为晚期非小细胞肺癌的一线治疗方法之一。

## 6. IPF 与肺癌共病的信号通路

### 6.1. PI3K-AKT-mTOR 信号通路

PI3K-AKT-mTOR 信号通路是细胞的核心信号传递途径之一, 参与细胞的生长、增殖、代谢等多种生物学功能, 该信号通路激活可增加成纤维细胞的增殖[16]。PI3K 是一组与质膜相关的脂质激酶, 其中 PI3K $\alpha$  和 PI3K $\gamma$  通常在 IPF 中过度表达。AKT 也包含三个成员, 分别是 AKT1、AKT2 和 AKT3。AKT1 在肺纤维化中可通过调节线粒体来增强肺泡巨噬细胞的凋亡抗性[20], AKT2 缺乏可抑制博来霉素诱导的肺纤维化和炎症的发生。PI3K-AKT-mTOR 通路可使细胞获得自主性生长信号、促进血管生成、抑制细胞凋亡、增加组织侵袭和转移等特性参与 NSCLC 的发生发展。一方面, PI3K/AKT 通路可调控血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血小板源性生长因子诱导成纤维细胞增殖并促进胶原的生成, 进而导致 IPF 的发生发展。另一方面, 通过激活下游分子 mTOR 等多种途径调控细胞增殖、血管生成和细胞周期来促进癌症的发展及转移。

### 6.2. JAK-STAT 信号通路

研究表明, JAK-STAT 信号通路的激活会诱导肺泡上皮细胞向成纤维细胞转化, 并促进 LC 细胞的增殖和侵袭[20]。有研究发现在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型的炎症细胞和肺上皮细胞中 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT3 等蛋白过表达或磷酸化水平升高, 并且镰形棘豆总黄酮对炎症介导的 IPF 具有治疗作用, 其机制可能是通过上调 SOCS3 的表达来抑制 p-JAK1 和 p-STAT1 炎症蛋白的表达[21]。

### 6.3. Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路

Wnt 蛋白家族是一类能够结合细胞膜上的分泌蛋白, 能够通过激活下游的  $\beta$ -catenin 信号通路来调节细胞增殖、凋亡、分化等生物学过程。IPF 患者 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路异常激活及相关蛋白过度表达, 也参与鳞状细胞非典型性增生并促进鳞状细胞癌分化。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被认为是 IPF 和 LC 的发生和发展的重要信号通路之一, 可促进肿瘤干细胞的自我更新和增殖, 调节与肿瘤组织侵袭有关的分子的表达, 导致肿瘤的增长和转移, 使肿瘤细胞凋亡减少, 耐药性增强。

### 6.4. Notch 通路

Notch 信号通路是一种进化保守的细胞间通讯机制, 该通路在成纤维细胞中重新激活, 并诱导成纤维细胞中的  $\alpha$ -肌动蛋白表达, 介导成纤维细胞的 EMT [22]。Notch 通路成分在 IPF 患者的肺泡区域中表达增强, 增强肺的纤维化形成。有研究发现 Notch1 通过调节 p53 稳定性来抑制 p53 介导的细胞凋亡进而启动肿瘤的发生, 并证明 Notch1 在 KRAS 驱动的肺腺癌中起着关键作用。

### 6.5. TGF- $\beta$ /Smad 通路

TGF- $\beta$  信号传导与纤维化及癌症发生发展相关[23] [24]。TGF- $\beta$ /Smad 通路的激活是导致成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成增加的主要机制之一。TGF- $\beta$ 1 可与受体结合, 促进成纤维细胞、EMT 活化, 进而促进细胞外基质大量蓄积, 加速肺纤维化生成。研究表明, TGF- $\beta$  在肺癌的发生发展中可起到双重作用。在早期可诱导细胞停滞和细胞凋亡而起到抑制肿瘤的作用, 而在中晚期 TGF- $\beta$  往往过表达, 刺激肿瘤细胞 EMT, 从而促进肿瘤发生发展。

## 7. IPF-LC 的诊断与治疗进展

肺癌早期症状隐匿, 高分辨率 CT (HRCT) 可显著提高孤立性肺结节的检出率, 提高早期肺癌的诊断率。如果患者明确诊断 ILD 应定期筛查 HRCT, 建议每年 1 次 HRCT 作为 IPF 患者肺癌筛查方法。如发现<6 mm 的实性肺结节应 6 个月复查 HRCT, 6~8 mm 的实性肺结节应 3~6 个月复查 HRCT, 并定期随诊。>8 mm 的实性肺结节如鉴别诊断困难, 可进一步完善正电子发射断层扫描(PET-CT)检查。如影像学检查怀疑肿瘤性病变, 应采用微创活检以明确诊断。目前还没有针对间质性肺病或者 IPF 患者肺结节筛查、治疗及随访相关的指南, 所以对于 IPF 与 LC 共病患者的治疗选择也比较有限, 目前常规可以选择的治疗方式主要包括:

### 7.1. 手术治疗

手术治疗是早期肺癌首选的治疗方案。有配对病例对照研究结果显示, 33 例接受手术的肺癌合并 IPF 患者与 66 例接受手术的单纯肺癌患者进行配对, 肺癌合并 IPF 患者的 5 年生存率为 37.5%, 单纯肺癌组为 72.5%, 两者差异有统计学意义[25], 与不合并 IPF 的肺癌患者术后病死率(1.9%)相比, 合并 IPF 的肺癌患者术后病死率升高(7.1%,  $P = 0.030$ )。研究显示 LC-IPF 患者术后病死率高主要是因为发生了特发性肺间质纤维化急性加重(AE-IPF), 术后 AE-IPF 的危险因素与患者年龄、PS 评分、肺功能、间质性纤维化的类型等因素相关。对于早期的 IPF-LC 患者可基于 MDT 基础上优化手术方式, 增加 IPF-LC 患者手术方案选择的可行性及生存获益评估最大化, 目前常见的手术方式可分为楔形切除术、肺段切除术、肺叶切除术、全肺切除术等手术方式。

### 7.2. 化疗

化学药物治疗是目前 IPF-LC 治疗的主要手段之一。由于 IPF-LC 患者基础肺功能已经严重受损, 因此化疗药物会对肺功能造成进一步的损害, 可能导致氧合不良和呼吸衰竭等严重并发症, IPF-LC 患者由于化疗而发生 AE-IPF 的风险为 10%~30%。一项关于评估尼达尼布联合化疗(实验组)与单独化疗(对照组)相比治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)合并 IPF 的有效性和安全性的随机 3 期临床试验指出, 卡铂加白蛋白紫杉醇对晚期非小细胞肺癌患者有效且可耐受, 另外指出尼达尼布联合化疗可改善患者的总体生存期[22]。卡铂联合紫杉醇是 IPF 合并 NSCLC 患者的一线治疗方案[16]。针对 IPF-LC 患者的治疗, 应根据患者的肺功能和全身情况权衡利弊, 避免使用肺毒性较强的化疗药物。另外 IPF 的严重程度等因素也可能影响 LC-IPF 患者化疗的预后, 但目前共病患者化疗的大型临床试验有限, 针对典型 IPF-LC 患者的研究相对缺乏, 所以对于 IPF 与肺癌共病患者个体化治疗决策和风险评估尤为重要。

### 7.3. 放疗

放疗是治疗 LC 的常规方法之一, 包括外部放射治疗和内部放射治疗。对于无法耐受手术的早期肺癌患者, 放疗是一种可选择的治疗方式, 但放射治疗不适用于严重的 ILD 合并肺癌患者。LC-IPF 患者常规放疗导致放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)发生率及病死率显著增高。欧洲癌症研究建议 LC-IPF 患者应避免常规放疗治疗。对个体放疗方式的评估表明, 尤其是在大肿瘤的治疗中常规放疗是不合适的。高达 30% 的患者有发生 AE-IPF 的风险, 多达 83% 的患者在开始接受癌症治疗后 3 个月内死亡, 致死性 RP 最常见于放疗后 2 个月内。对于无法手术的伴有早期 NSCLC 的 IPF, 可考虑立体定向放疗(SBRT, Stereotactic Body Radiotherapy)。IPF-LC 患者发生 RP 常与 ILD 病史、肺功能、高 C 反应蛋白和乳酸脱氢酶水平、PS 评分和间质变化有关, IPF 合并肺癌或其他胸部肿瘤患者的放射治疗需要根据局部发现、肺功能、一般情况以及原发疾病的预后采取个体化的方法, 慎重权衡获益和不良反应, 选择合适的放疗方案及剂量。

## 7.4. 靶向治疗

靶向治疗是驱动基因突变阳性 NSCLC 的一线标准治疗方案。目前尚缺乏对于 IPF 合并 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变率的大样本统计学研究。徐芸等人通过一项随机对照研究指出 PD-1/PD-L1 抑制剂联合安罗替尼用于 ES-SCLC 患者维持治疗效果显著, 能有效延长患者 PFS 和 OS, 且不增加治疗相关不良反应[23]。而真实世界临床研究显示高龄、有吸烟史、PS 评分  $\geq 2$ 、联合治疗和 ILD 病史是发生 TKI 治疗相关间质性肺病的危险因素, 其中先前存在 ILD 是最关键的危险因素。对于有驱动基因突变的 LC-IPF 患者, 应排查危险因素, 评估靶向治疗的风险和获益, 对于有 TKI 使用指征的 NSCLC-IPF 患者, 尽可能选用肺毒性低的靶向药物; 严重 IPF 患者避免使用 TKI, 尤其警惕共病患者在使用 TKI 中发生与治疗相关 AE-IPF 发生的风险。

## 7.5. 抗纤维化治疗

吡非尼酮和尼达尼布是目前已获批的抗纤维化药物, IPF 与肺癌的发病机制存在重叠, 部分 IPF 和肺癌的共同信号通路可以作为两者的治疗靶点, 这也为 IPF 与肺癌共病患者的抗纤维化治疗思路开拓提供了可能性。吡非尼酮具有抗炎、抗纤维化、抗氧化三重阻抗机制, 可以有效抑制炎症因子, 延缓慢性纤维化进展。尼达尼布是一种酪氨酸激酶抑制剂, 获批用于 IPF、系统性硬化病相关性 ILD 以及具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病的治疗。吡非尼酮和尼达尼布已批准用于治疗 IPF 的肺功能下降, 在减缓 IPF 进展, 延长 IPF 患者寿命方面显示出较好疗效[26]。

## 7.6. 免疫治疗

免疫治疗是癌症治疗领域的革命性治疗手段。对于肺癌与 IPF 共病患者, IPF 已被广泛证明是接受免疫治疗患者发生免疫检查点抑制剂相关肺炎(CIP)的重要危险因素, 长期以来一直被认为是使用免疫检查点抑制剂(ICI)的限制领域。虽然在 LC-ILD 患者中 CIP 的发生风险增高, 但是 CIP 是可治可控, 应权衡利弊谨慎使用, 做到早发现、早诊断、早治疗。

## 7.7. 呼吸康复治疗

除常规手术治疗、药物治疗及放疗外, 呼吸康复治疗可以减轻慢性呼吸系统疾病包括 IPF、肺癌、COPD 等患者的呼吸道症状, 提高运动能力、运动耐力及外周肌肉力量, 改善生活质量。目前呼吸康复治疗在慢性呼吸系统疾病包括 ILD 患者当中越来越受到重视。呼吸康复是治疗 IPF 的有效补充疗法。

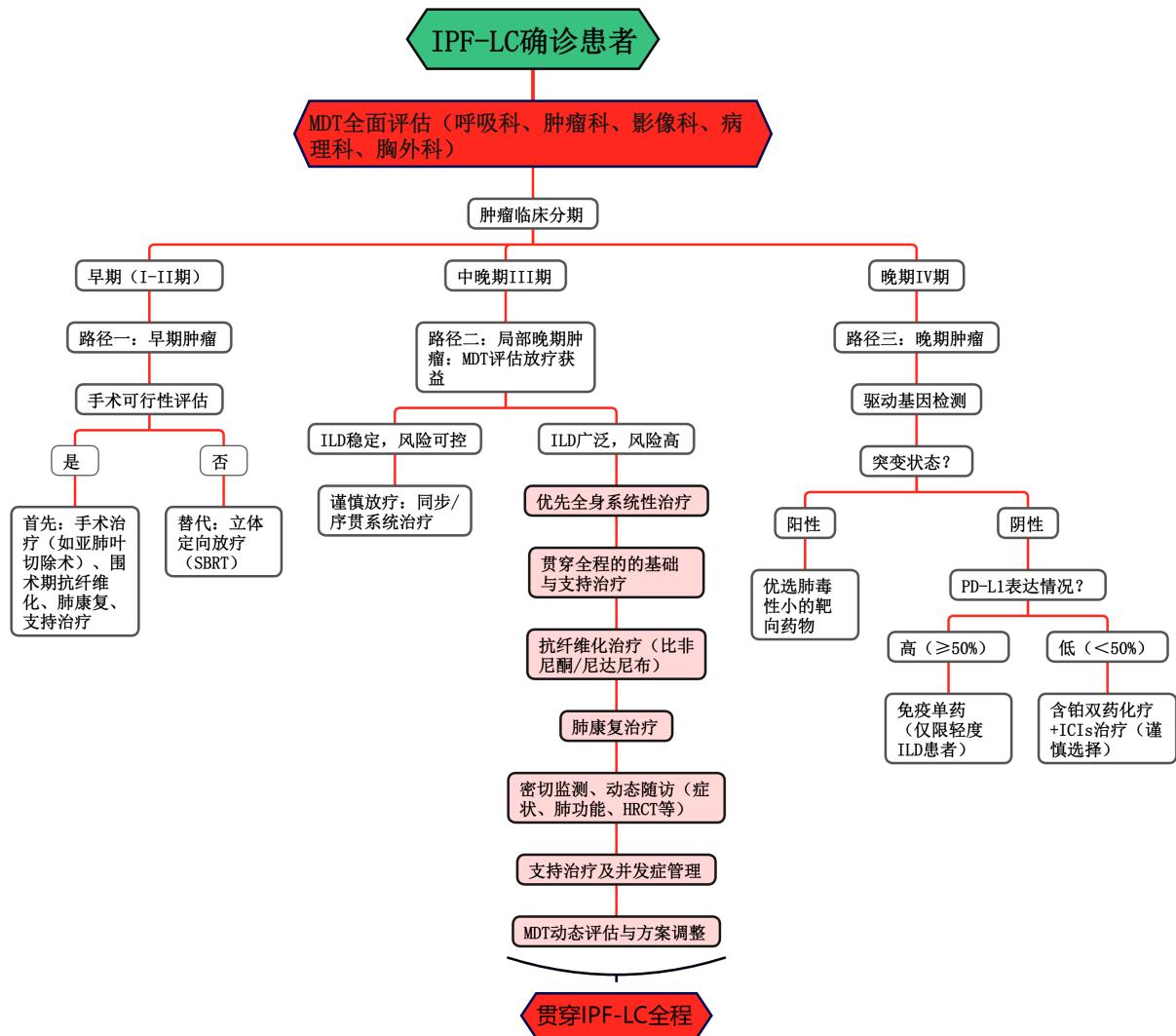
## 7.8. 多学科综合治疗策略

临幊上对于 IPF 与肺癌共病患者的治疗, 需要在权衡患者基本状态、IPF 表型/严重程度、肺癌分期/驱动基因状态等因素后在多学科综合讨论下决策, 选择最优的个体化治疗路径在抗癌疗效与肺安全之间找到精准的平衡点。另外临幊医生还需在治疗和管理全程动态评估患者情况, 及时准备调整策略, 最终为患者争取最佳预后。以下流程图(图 1)将分类讨论 IPF-LC 共病患者的诊疗思路。

# 8. IPF 与肺癌共病患者面临的挑战及展望

## 8.1. 肺癌与 IPF 共病早期诊断困难

由于肺癌与 IPF 共病患者临幊表现无特异性。部分 IPF 患者可出现肺部肿瘤相关的症状, 且肺癌与 IPF 共病的肺癌病灶多位于纤维化区域, 由于间质性肺病的存在, 早期肺癌与局灶性纤维化难以鉴别, 临幊上有绝大部分 ILD 患者的肺癌病灶被漏诊。另外受僵硬的陈旧性纤维化病灶影响, 肺癌病灶多呈不规则状, 与典型肺癌影像学表现可有所不同, 容易出现误诊和漏诊。

**Figure 1.** Diagnosis and treatment process for IPF-LC**图 1.** IPF-LC 患者的诊疗流程

## 8.2. 肺癌与 IPF 共病患者治疗影响因素多

(1) 合并 IPF 影响肺癌治疗方案选择。部分合并 IPF 的肺癌患者肺功能降低, 导致 LC-IPF 患者抗肿瘤治疗方案选择受限。(2) 肺癌治疗会增加 IPF 急性进展的风险: 肺癌化疗、放疗、靶向治疗均可导致不同程度的治疗相关肺损伤及严重并发症可能, 有诱发 LC 与 IPF 共病患者有发生特发性肺间质纤维化急性加重的风险。

## 9. 结语

IPF 与肺癌具有相似危险因素、发病机制及临床表现, 但目前尚缺乏针对 IPF-LC 患者肺癌筛查及规范诊治的指南。肺癌与 IPF 共病早期诊断困难且治疗相关影响因素多, 一方面 IPF 会影响肺癌治疗方案的选择, 另一方面肺癌治疗会导致特发性肺间质纤维化急性加重及进展的风险。LC-IPF 治疗的核心是多学科密切合作, 需要谨慎选择治疗方式。手术和药物治疗均需评估早期 LC-IPF 患者的肺功能、危险因素及纤维化程度等, 慎重权衡收益和治疗相关毒性及肺损伤, 选择合适治疗方式。抗纤维化药物如吡非尼

酮、尼达尼布可显著降低 IPF 患者的肺功能下降趋势和死亡风险, 呼吸康复可作为呼吸系统疾病综合管理的重要组成部分和有效补充疗法。在未来, 大规模的前瞻性临床试验及 IPF-LC 相关更新的生物标志物研究、针对 IPF-LC 的综合性临床诊治及研究进展仍然是一个复杂而重要的议题。

## 基金项目

本研究受“重庆市自然科学基金(CSTB2022NSCQ-MSX0127)”资助。

## 参考文献

- [1] 王静一, 赵萌萌, 张苑. 特发性肺纤维化合并肺癌研究进展[J]. 同济大学学报, 2024, 45(3): 447-453.
- [2] Zhang, Y., Qi, C., Wei, Q., Li, Y. and Tian, P. (2025) Pathogenesis and Current Status of the Treatment of Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*, **26**, Article No. 230. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03294-7>
- [3] 中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会. 特发性炎性肌病相关间质性肺疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(7): 635-650.
- [4] 刘春晖, 何元兵. 特发性肺纤维化合并肺癌发病机制的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(8): 695-700.
- [5] 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.
- [6] Ozawa, Y., Suda, T., Naito, T., Enomoto, N., Hashimoto, D., Fujisawa, T., et al. (2009) Cumulative Incidence of and Predictive Factors for Lung Cancer in IPF. *Respirology*, **14**, 723-728. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01547.x>
- [7] 方楠, 赵彬, 黄慧. JAK 抑制剂治疗间质性肺疾病的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(32): 3074-3080.
- [8] 陈玲, 张群, 何梦钰, 等. 间质性肺疾病合并肺癌的机制及治疗进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(3): 423-428.
- [9] Thai, A.A., Solomon, B.J., Sequist, L.V., Gainor, J.F. and Heist, R.S. (2021) Lung Cancer. *The Lancet*, **398**, 535-554. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00312-3)
- [10] 周凤, 鲍永霞. 特发性肺纤维化合并肺癌的研究现状[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(1): 131-136.
- [11] Zhu, J., Zhou, D., Yu, M. and Li, Y. (2023) Appraising the Causal Role of Smoking in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Mendelian Randomization Study. *Thorax*, **79**, 179-181. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220012>
- [12] Effendi, W.I. and Nagano, T. (2023) Epigenetics Approaches toward Precision Medicine for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Focus on DNA Methylation. *Biomedicines*, **11**, Article No. 1047. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041047>
- [13] Calver, J.F., Parmar, N.R., Harris, G., Lithgo, R.M., Stylianou, P., Zetterberg, F.R., et al. (2024) Defining the Mechanism of Galectin-3-Mediated TGF- $\beta$ 1 Activation and Its Role in Lung Fibrosis. *Journal of Biological Chemistry*, **300**, Article ID: 107300. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107300>
- [14] Kato, E., Takayanagi, N., Takaku, Y., Kagiyama, N., Kanauchi, T., Ishiguro, T., et al. (2018) Incidence and Predictive Factors of Lung Cancer in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *ERJ Open Research*, **4**, Article ID: 00111-2016. <https://doi.org/10.1183/23120541.00111-2016>
- [15] 张超, 杨娜, 章雄文, 丁健, 等. 靶向 PI3K-Akt-mTOR 信号通路抑制剂的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(12): 1064-1070.
- [16] Tzouvelekis, A., Gomatou, G., Bouros, E., Trigidou, R., Tzilas, V. and Bouros, D. (2019) Common Pathogenic Mechanisms between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Chest*, **156**, 383-391. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.114>
- [17] Yu, R., Gao, D., Bao, J., Sun, R., Cui, M., Mao, Y., et al. (2023) Exogenous Thymosin Beta 4 Suppresses IPF-Lung Cancer in Mice: Possibly Associated with Its Inhibitory Effect on the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 3818. <https://doi.org/10.3390/ijms24043818>
- [18] 李华, 周德俊. Wnt2/ $\beta$ -catenin 信号通路及其在肿瘤中的作用[J]. 广东医学, 2015, 36(2): 320-323.
- [19] 王单, 徐泳, 黄同杏, 等. 麦味养肺汤通过调控 p53/p21 信号通路抑制II型肺泡上皮细胞衰老抗肺纤维化的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 754-763.
- [20] Cottin, V. and Kolb, M. (2023) Leukocyte Telomere Length: The Dawn of a New Era of Personalised Medicine in Fibrotic Interstitial Lung Diseases? *European Respiratory Journal*, **62**, Article ID: 2301852.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01852-2023>

- [21] 杨晨光. Wnt/β-Catenin 和 TGF-β/Smad 信号通路在肺纤维化合并肺癌中促进肺纤维化进展的机制[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2024.
- [22] Otsubo, K., Kishimoto, J., Ando, M., Kenmotsu, H., Minegishi, Y., Horinouchi, H., et al. (2022) Nintedanib plus Chemotherapy for Nonsmall Cell Lung Cancer with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomised Phase 3 Trial. *European Respiratory Journal*, **60**, Article ID: 2200380. <https://doi.org/10.1183/13993003.00380-2022>
- [23] 徐芸, 张鸿博, 王代勇, 郑文. 程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 抑制剂联合安罗替尼在广泛期小细胞肺癌维持治疗中的应用[J]. 癌症进展, 2024, 22(10) 1113-1116.
- [24] 艾鹏胜. 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 基层医学论坛, 2024, 28(16): 16-19.
- [25] Saito, A., Horie, M., Micke, P. and Nagase, T. (2018) The Role of TGF-β Signaling in Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 3611. <https://doi.org/10.3390/ijms19113611>
- [26] Jee, A.S., Sahhar, J., Youssef, P., Bleasel, J., Adelstein, S., Nguyen, M., et al. (2019) Review: Serum Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease—Frontiers and Horizons. *Pharmacology & Therapeutics*, **202**, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.014>