



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.019

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.019

## • 临床诊疗指南解读 •

## 《肺癌合并慢性阻塞性肺疾病诊疗国际共识》解读

邓海怡 周承志

【摘要】 肺癌合并慢性阻塞性肺疾病(LC-COPD)是一种常见的共病组合。两者相互作用给临床诊疗带来了巨大挑战。《肺癌合并慢性阻塞性肺疾病诊疗国际共识》(以下简称该共识)对LC-COPD共同发病机制、诊疗总策略及临床治疗策略方面提出17项专家共识。该共识强调“共病兼治”、“癌肺同治”;同时,应高度重视肺癌与COPD之间潜在的相互作用及不良反应的监测。本文通过对该共识进行简要解读,以期对LC-COPD的临床管理提供参考。

【关键词】 肺癌; 慢性阻塞性肺疾病; 共识

【中图分类号】 R734.2; R563.3 【文献标识码】 A

我国肺癌和慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者疾病负担沉重。2017年COPD和肺癌的死亡负担分别位于我国第3位和第4位<sup>[1]</sup>。两者互为危险因素,约40%~70%的肺癌患者合并COPD<sup>[2]</sup>,每年约0.8%~2.7%的COPD患者发生肺癌<sup>[3]</sup>。医生对肺癌合并COPD(LC-COPD)诊断与治疗关注不足,且肺癌和COPD共存会使治疗变得更复杂、更具挑战性。因此,中华医学会呼吸病学分会肺癌学组和COPD学组组织国内外肿瘤学、呼吸内科、放射科、介入科和胸外科等领域的专家,制定并发布了《肺癌合并慢性阻塞性肺疾病诊疗国际共识》(以下简称该共识)<sup>[4]</sup>。该共识就LC-COPD的发病机制、诊疗总策略及临床治疗策略方面共提出了17项专家共识。本文对该共识的主要内容进行解读,以期更好地指导临床实践。

## 一、发病机制

该共识指出肺癌和COPD存在共同危险因素,其中最主要的是吸烟,且两者风险随吸烟量和吸烟年限增加而增加<sup>[5-6]</sup>。其他共同危险因素包括大气污染、职业性粉尘接触(如煤矿工人、建筑工人等)、既往肺部疾病史等。肺癌和COPD可能具有相同的病理生理机制,如氧化应激、慢性炎症、细胞衰老、端粒缩短、上皮间质转化、遗传易感性和表观遗传改变等。因此,肺癌和COPD容易共存,并且相互促进。需注意的是,无论是肺癌还是COPD均可能是由多个因素、多种机制共同导致的。

## 二、诊疗总策略

1. COPD患者的肺癌筛查:该共识指出具有肺癌高危因素的COPD患者每年需进行一次低剂量CT的肺癌筛查。但是,

该共识并没有对肺癌高危因素进行说明。实际上不同国家的共识和指南对肺癌筛查都有不同的理解,然而,高龄和吸烟始终是肺癌筛查的重要考虑指标。COPD作为肺癌的危险因素之一,是否需要加强肺癌筛查值得进一步研究。

2. 肺癌患者的肺功能检查:肺癌患者应尽早行肺功能检查,排除合并COPD的情况或实现COPD的早期诊断。同时,应在肺癌患者中监测肺功能的变化,以及时调整治疗方案,延缓疾病进展,降低药物不良反应,改善患者预后。

3. “癌肺同治”策略:戒烟是预防LC-COPD进展和提高生存率的最有效干预措施<sup>[7]</sup>。对于LC-COPD患者,抗肿瘤治疗同时给予标准化治疗COPD不仅可提高生活质量,也能改善预后<sup>[8]</sup>。因此,LC-COPD患者应接受“癌肺同治”。实行“癌肺同治”策略时,需要分清主/次矛盾:大部分情况下,肺癌是主要矛盾,但在疾病的某个阶段,合并症亦需要紧急处理,主要矛盾和次要矛盾可以相互转化。

4. 动态监测:应尽可能动态监测LC-COPD患者的病理类型、基因状态及免疫状态变化,从而及时调整治疗用药,尤其在肿瘤进展时。对于无法进行组织活检的患者,可选用液体活检。肺通气功能监测应在治疗前、每完成2个疗程的药物治疗后(或至少每3个月)。对于合并中重度COPD的患者,在行肺通气功能检测时应加做肺弥散功能检测。

## 三、针对COPD的治疗

1. 稳定期的治疗:无论肺癌所处阶段,一旦诊断COPD,均应开始以支气管扩张剂为基础的吸入治疗,并定期根据临床症状、肺功能、急性加重风险和外周血嗜酸粒细胞计数调整用药,可使用单一支气管扩张剂、长效 $\beta_2$ 受体激动剂(LABA)+长效毒蕈碱受体拮抗剂(LAMA)或LABA+LAMA+吸入性皮质类固醇激素(ICS)<sup>[9-10]</sup>。LC-COPD患者发生急性加重风险比单纯COPD患者更为显著,因此LC-COPD患者可能需要采用更积极的初始治疗方案(如LABA+LAMA或LABA+LAMA+ICS)。此外,LC-COPD患者应进行非药物治疗,包括戒烟、脱离有害因素接触、疫苗接种、呼吸康复、氧疗等<sup>[9-10]</sup>。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2301101);广州市临床重大技术项目(2023C-DZ06)

作者单位:510120 广州 呼吸疾病国家重点实验室 国家呼吸系统疾病临床研究中心 国家呼吸医学中心 广州呼吸健康研究院 广州医科大学 附属第一医院呼吸与危重症医学科 广州医科大学

通讯作者:周承志, E-mail: doctorcz@163.com

2. 急性期的治疗: 对于 LC-COPD 患者, 出现呼吸困难、痰量增加、脓性痰等呼吸道症状急性加重, 应首先进行鉴别诊断, 尤其需要鉴别肿瘤进展、胸腔积液、气道阻塞、阻塞性肺炎、肺栓塞、气胸、心力衰竭和心律失常等合并症。在排除上述病因后, 可诊断 COPD 急性发作(AECOPD), 并作相应处理。

3. LC-COPD 药物治疗的不良反应和相互作用: 在肺癌治疗的过程中, 一些药物可影响心脏复极而导致 QT 间期延长, 另一些药物则具有心脏毒性; 此外, 部分 COPD 治疗用药也可能导致 QT 间期延长。合并使用这些药物可增加发生致命的尖端扭转型室性心动过速(TdP) 风险。在病情需要合并用药时, 应密切监测心电图。此外, 部分 COPD 治疗用药与抗肿瘤药物合用可增强药物的不良反应, 故应避免合用或慎用。

(1) 可导致 QT 间期延长的药物<sup>[11-13]</sup>: ①COPD 治疗用药: a. 支气管舒张剂: 主要为  $\beta$  受体激动剂(即使选择性  $\beta_2$  受体激动剂也存在该风险); b. 抗微生物制剂: 大环内酯类、喹诺酮类、伏立康唑、泊沙康唑等; ②肺癌治疗用药: a. 化疗药物: 培美曲塞、柔红霉素、多柔比星等; b. 小分子激酶抑制剂: 安罗替尼、奥希替尼等; c. 单抗类: 纳武利尤单抗、帕博利珠单抗等; d. 止吐药: 格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼等。

(2) 可增强抗肿瘤药物不良反应的药物: ①伏立康唑可增强以下药物的不良反应: 多柔比星(可延长 QT 间期)、多西他赛(可增加骨髓抑制、发热、腹泻的风险)、长春新碱(血药浓度可能升高, 增加神经和其他严重不良反应)、塞瑞替尼(血药浓度可能升高)等; ②伊曲康唑可增强以下药物不良反应: 厄洛替尼(药峰浓度明显升高、药时曲线下面积升高)、吉非替尼(药峰浓度升高、药时曲线下面积升高)、伊立替康(伊立替康及其代谢产物血药浓度升高, 程度不明; 在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用)等。

#### 四、针对肺癌的治疗

1. 化疗: LC-COPD 的化疗应考虑肺癌临床分期、病理类型、体力状况(PS) 评分和 COPD 状态。对于 COPD 病情控制处于稳定期患者, 化疗可参考肺癌指南的化疗方案, 选用含铂双药或去铂单药化疗方案。对于 AECOPD 患者, 建议暂停使用细胞毒类药物化疗。

2. 靶向药物: 对于 LC-COPD 患者, 应根据不同分期、病理类型推荐基因检测, 并根据检测结果优先靶向治疗。LC-COPD 患者出现靶向治疗耐药后, 应根据患者情况、有无症状及进展范围决定是否再次进行活检以评估耐药机制。如组织标本不易获取, 应使用循环肿瘤 DNA(ctDNA) 作为替代方法。如患者出现 AECOPD, 应首先治疗 AECOPD, 危重患者可行机械通气。在 AECOPD 稳定前应暂停肿瘤耐药相关诊治。

该共识着重强调了酪氨酸激酶抑制剂(TKI) 诱导的间质性肺病(ILD)。不同 TKI 相关 ILD(TKI-ILD) 发生率比较无显著差异。存在 COPD 可增加 TKI-ILD 发生风险, 因此在对 LC-COPD 患者用药前, 应积极筛查 TKI-ILD 的其他风险因素。研究表明 PS 评分  $\geq 2$  分、男性、年龄  $> 60$  岁、有吸烟史、已经存在 ILD、伴有肺部感染、开始肿瘤治疗 1 年内、有放疗/化疗史及联合或序贯免疫治疗史均是 TKI-ILD 的高危因素<sup>[14-17]</sup>。建议用药前完

善血常规、血生化、胸部 CT 和肺功能检测, 关注第一秒用力呼气量( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO) 等肺功能指标, WBC 计数、中性粒细胞计数及百分比、降钙素原(PCT) 等感染指标及 IL-6 等炎症指标。对于有高危因素者, 在用药过程中应较常规肿瘤治疗患者更密切地评估获益与风险, 动态评估患者 PS 评分, 注意观察患者有无胸闷、气促等临床症状的出现或加重, 监测血清炎症标志物、感染指标、高分辨率 CT(HRCT)、肺功能。如确诊或高度怀疑药物相关 ILD, 应停用 TKI, 启动治疗药物相关 ILD。治疗方案以糖皮质激素为基础, 根据 ILD 严重程度调整激素剂量。根据患者氧合情况辅以不同呼吸支持方式。

3. 血管靶向药物治疗: 对于 LC-COPD 患者, 应充分考虑具体血管靶向药物的适应证和禁忌证, 并根据肺癌具体病理分类和临床分期, 联合血管靶向治疗, 同时密切监测不良反应。该共识考虑 LC-COPD 患者多为老年人群, 这部分证据多为老年患者。对于晚期非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC) 合并 COPD 患者, 抗血管生成药物可用于联合治疗或用作单药(如安罗替尼<sup>[18]</sup>) 三线治疗。对于晚期鳞状 NSCLC 合并 COPD 患者, 可考虑恩度联合化疗<sup>[19]</sup> 或安罗替尼单药三线治疗<sup>[18]</sup>。广泛期小细胞肺癌(SCLC) 合并 COPD 患者可选择安罗替尼联合化疗<sup>[20]</sup>。LC-COPD 患者经抗血管生成药物治疗后发生不良事件的风险可能较高。如 COPD 可伴有炎症细胞因子增多、血管内皮细胞损伤, 这些均可增加静脉血栓栓塞事件的发生风险<sup>[21]</sup>。COPD 患者由于肺通气功能障碍、肺血管内皮功能障碍、呼吸道炎症反应等多种因素, 容易并发高血压病等心脑血管疾病<sup>[22]</sup>。因此, LC-COPD 患者在抗血管生成药物治疗期间, 应动态监测血压, 密切关注其尿蛋白水平。对于出血和血栓的管理, 应在使用抗血管生成药物治疗之前排除高危人群, 在使用过程中动态监测并评估出血和血栓的等级。

4. 免疫治疗: LC-COPD 患者免疫治疗的临床疗效优于单纯肺癌患者, COPD 是 NSCLC 患者接受免疫治疗后独立的预后获益因素。COPD 患者气流受限严重程度与免疫治疗疗效的相关性目前尚无统一结论。针对免疫检查点抑制剂的使用是否会引发 LC-COPD 患者肺功能的变化, 两项前瞻性研究<sup>[23-24]</sup> 均显示: 新辅助免疫治疗并不会恶化患者肺功能, 相反能改善其  $FEV_1$ 、FVC% 和 DLCO。但多项研究均显示 COPD 与免疫检查点抑制剂相关肺炎(CIP) 的发生有关<sup>[25-26]</sup>。因此, 接受免疫治疗患者应定期接受肺部 CT、肺功能检查、 $SpO_2$  检测和细胞因子评估。对于合并 COPD 全球倡议(GOLD) 3~4 级 COPD 的肺癌患者, 上述检查尤为重要。即使临床症状无明显变化, 也建议每两个治疗周期开展 1 次检查, 以及早发现早期 CIP、早干预, 防止 CIP 演变为严重不良事件。

对于中重度 AECOPD 导致急性呼吸功能不全或 PS 评分  $\geq 3$  分的患者, 没有充分证据显示此类患者可从免疫治疗中获益。应遵循肺癌全身药物治疗和 COPD 治疗的共同原则, 即优先处理 COPD 急重症, 待 PS 评分改善至  $\leq 2$  分方可酌情开展肺癌免疫治疗。对于未出现 AECOPD 和 GOLD 1~2 级的 LC-COPD 患者, 免疫治疗方案不必调整; GOLD 3~4 级 COPD 患者则要谨慎采用双免疫治疗、免疫联合抗血管生成治疗和免疫联合放疗的

治疗方案。PD-L1 ≥50% 的患者建议采用免疫单药治疗。

研究表明基线应用 10 mg 强的松弱化了免疫检查点抑制剂的疗效,导致客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)均低于对照组(基线应用 < 10 mg 强的松)<sup>[27]</sup>。因此,在针对 COPD 的治疗方案中,须规范使用糖皮质激素;而对于拟行免疫治疗的患者,在 COPD 稳定的前提下,可适当调整全身糖皮质激素用量。研究显示在接受程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体配体-1(PD-L1)抑制剂治疗的晚期肿瘤患者中,治疗前 30 天使用抗生素组患者 OS 显著低于免疫治疗同步使用抗生素组<sup>[28]</sup>。因此,应规范使用抗生素,以避免超适应症用药、剂量/疗程不合理等情况导致的免疫治疗疗效不佳。

5. 介入治疗:早期肺癌合并 COPD 患者如因肺功能和其他器官功能问题不能耐受手术或根治性放疗,可采用放射性粒子植入治疗;还可根据病灶的位置、大小及 COPD 分级选择适宜的消融技术。消融方法的选择通常基于肿瘤位置:如肿瘤位于肺中、外 1/3 处,可考虑射频消融术(RFA)、微波消融术(MWA)或冷冻消融术(CRYO);对于邻近气道、胸膜或胸壁的中心型肺癌,应首选 CRYO<sup>[29-30]</sup>,该技术对直径 < 30 mm 的病灶效果更佳。

中晚期肺癌的治疗多以全身治疗为主,但部分患者可因病灶侵袭或合并 COPD 而出现肺癌急重症。联合介入治疗可缓解气道阻塞和呼吸功能受损,从而挽救生命、提高生存质量。

对于合并 COPD 的中晚期肺癌,可行的姑息性介入治疗包括氩等离子体凝固术、光动力治疗、CRYO 等。此外,气管支气管支架在临床中的应用为肺癌合并重度气道狭窄的患者提供了解除气道阻塞、保持呼吸道通畅的直接手段,显著改善了患者的生活质量。

应根据 COPD 分级、肺功能及肿瘤的位置、大小和临床分期综合考虑是否进行经支气管镜肺减容术(BLVR)。对无旁路通气的患者来说,经支气管镜置入单向活瓣(EBV)是一种安全的替代选择。经支气管镜热蒸汽消融术(BTVA)也是一种用于治疗重度肺气肿的微创肺减容术。

6. 放疗:部分 LC-COPD 患者因肺功能的减退失去手术机会,可以根据肿瘤的位置、大小、临床分期等具体情况考虑适宜的放射综合治疗。相关研究结果显示对合并严重 COPD(GOLD 3~4 级)患者,立体定向放射治疗(SBRT)能带来生存获益。因此该共识建议合并 COPD 特别是 FEV<sub>1</sub> < 30% 的早期 NSCLC 患者可实施 SBRT<sup>[31]</sup>。不适合手术或 SBRT 的局部晚期 NSCLC 患者可考虑采用常规放疗。但常规胸部放疗与肺功能下降相关<sup>[32-33]</sup>。在对 LC-COPD 患者实施放疗的过程中要重视肺功能的评估和监测。在放疗前应仔细评估患者的肺功能、肺气肿程度,尤其在治疗前应注意是否存在潜在ILD,充分权衡放疗的风险和收益。

7. 手术:LC-COPD 手术前应完善术前心肺功能检测。对于手术风险较高的 LC-COPD 患者,应首先行 COPD 治疗和肺康复,然后再次评估相应指标,以尽量降低手术风险。术后进行药物治疗、戒烟和肺康复,有助于减轻症状,防止 COPD 加重,从而提高围手术期安全性。LC-COPD 的诊断和治疗是一个高度复杂的过程,涉及临床分期、病理结果、肿瘤异质性、疾病进展和个体差异等多重因素。应邀请多个学科(包括肿瘤内科、胸

外科、呼吸与危重症医学科、放疗科、病理科、影像科、麻醉科、营养科、内镜中心支气管镜室等)的专家在充分权衡治疗利弊的基础上共同制订 MDT 诊疗方案。

### 五、小结

LC-COPD 是一种常见的共病组合。该共识指出 LC-COPD 患者需要考虑“共病兼治”、“癌肺同治”,并阐述 LC-COPD 治疗策略和方法,为患者诊治提供参考。但是该共识部分证据循证学级别较低,仍需进一步开展 LC-COPD 的相关研究,特别是大样本研究,力求为 LC-COPD 的临床诊治提供更多有利证据。

### 参考文献

- [1] Zhou M ,Wang H ,Zeng X ,et al. Mortality ,morbidity and risk factors in China and its provinces ,1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet ,2019 ,394( 10204) : 1145-1158.
- [2] Miao JL ,Cai JJ ,Qin XF ,et al. Analysis of the Clinicopathological Characteristics and Risk Factors in Patients with Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Biomed Res Int ,2018 ,2018: 8398156.
- [3] Machida H ,Inoue S ,Shibata Y ,et al. The Incidence and Risk Analysis of Lung Cancer Development in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Possible Effectiveness of Annual CT-Screening [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis ,2022 ,17: 1565-1575.
- [4] Zhou C ,Qin Y ,Zhao W ,et al. International expert consensus on diagnosis and treatment of lung cancer complicated by chronic obstructive pulmonary disease [J]. Transl Lung Cancer Res ,2023 ,12( 8) : 1661-1701.
- [5] Fang X ,Wang X ,Bai C. COPD in China: the burden and importance of proper management [J]. Chest ,2011 ,139( 4) : 920-929.
- [6] Ordóñez-Mena JM ,Schöttker B ,Mons U ,et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium [J]. BMC medicine ,2016 ,14: 62.
- [7] Caini S ,Del Riccio M ,Vettori V ,et al. Quitting Smoking At or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Thorac Oncol ,2022 ,17( 5) : 623-636.
- [8] Ajimizu H ,Ozasa H ,Sato S ,et al. Survival impact of treatment for chronic obstructive pulmonary disease in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Sci Rep ,2021 ,11( 1) : 23677.
- [9] Agustí A ,Celli BR ,Criner GJ ,et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary [J]. Eur Respir J ,2023 ,61( 4) : 2300239.
- [10] 中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志 ,2021 ,44( 3) : 170-205.
- [11] An S ,Chen Z ,Fu G ,et al. Analysis on new anti-tumor drugs induced cardiotoxicity [J]. Clin Med J ,2021 ,19( 2) : 46-51.
- [12] Yuan D ,Yu G ,Wang D. Research progress on the effect of tyrosine kinase inhibitor on QT interval and its clinical significance [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther ,2017 ,22( 7) : 825-830.
- [13] Lin Y ,Yu H ,Fang F ,et al. Cancer treatment and QT interval prolongation [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science( Electronic Version) ,2017 ,9( 9) : 1-6.
- [14] Ando M ,Okamoto I ,Yamamoto N ,et al. Predictive factors for interstitial lung disease ,antitumor response ,and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. J Clin Oncol ,2006 ,24( 16) : 2549-2556.
- [15] Gemma A ,Kudoh S ,Ando M ,et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Sci ,2014 ,105( 12) : 1584-1590.
- [16] Oshima Y ,Tanimoto T ,Yuji K ,et al. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer [J]. JAMA Oncol ,2018 ,4( 8) : 1112-1115.
- [17] Gemma A ,Kusumoto M ,Sakai F ,et al. Real-World Evaluation of Factors for Interstitial Lung Disease Incidence and Radiologic Characteristics in Patients With EGFR T790M-positive NSCLC Treated With Osimertinib in Japan [J]. J Thorac Oncol ,2020 ,15( 12) : 1893-1906.
- [18] Han B ,Li K ,Wang Q ,et al. Effect of Anlotinib as a Third-Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol ,2018 ,4( 11) : 1569-1575.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.020

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.020

• 继续教育园地 •

## 钠离子通道病研究进展

杨玉凌 丁晶 汪昕

**【摘要】** 电压门控钠离子通道广泛分布于各器官组织内,负责维持细胞的兴奋性。编码钠离子通道的基因发生变异会改变其表达或电生理特性,导致多种疾病发生,这类疾病统称为钠离子通道病。越来越多的研究揭示了钠离子通道病的病理机制,并建立基因型、功能型与表型之间的联系。本文总结了钠离子通道的基本特性、钠离子通道病的种类、发生机制及相关治疗进展,尤其着眼于钠离子通道病功能型与表型之间的联系,为临床个体化诊疗提供依据。

**【关键词】** 钠离子通道; 离子通道病; 癫痫; 疼痛

**【中图分类号】** R741.02 **【文献标识码】** A

电压门控钠离子通道(VGSCs)负责神经、肌肉等可兴奋细胞动作电位的产生。编码这些通道的基因变异会引起一系列疾病。近几年来,通过对这些致病突变的识别和功能研究,新的致病机制和治疗方式也得到解析,为临床诊疗提供了新的思路。

### 一、VGSCs 的结构、功能与分布

VGSCs 由形成孔道的  $\alpha$  亚基和辅助  $\beta$  亚基组成, $\alpha$  亚基是决定其电压门控特性和离子选择性的关键,而  $\beta$  亚基则参与调

节  $\alpha$  亚基的表达、膜定位以及通道动力学特性。VGSCs- $\alpha$  是一个由约 2 000 个氨基酸组成的大型跨膜蛋白,其折叠成四个同源域(D I ~ IV),并由三个胞内环(L1 ~ 3)连接而成,其中来自 D I ~ IV 的 4 个氨基酸组成的基序(DEKA)构成了离子选择性过滤器,而 L3 则是关键的失活门控区(图 1A)。随着膜电位变化,VGSCs 可出现三种状态:静息态、激活态和失活态(图 1B)。值得一提的是,失活态可分为快失活和慢失活,慢失活在短时间内不易恢复<sup>[1]</sup>。钠离子通道的不同亚型在人体各组织器官、细胞及发育阶段的分布各异(图 1C、表 1)。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2503802)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院神经内科

通讯作者:汪昕 E-mail: wang.xin@zs-hospital.sh.cn; 丁晶 E-mail: ding.jing@zs-hospital.sh.cn

- [19]王金万,孙燕,刘永煜,等.重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究[J]. 中国肺癌杂志,2005,8(4):283-290.
- [20]Xu H ,Cao D ,Jie F ,et al. The efficacy and safety of anlotinib for subsequent line treatment of small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Tumori, 2023, 109(2):203-214.
- [21]李丹凤,苏丹,马晶晶. COPD 合并肺癌患者术后深静脉血栓形成相关危险因素分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(1):71-74.
- [22]Ren F ,Hao T ,Zhu L ,et al. Clinical study on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COPD induced hypertension [J]. J Mol Diagn Ther, 2020, 12(12):1648-1651,1656.
- [23]Provencio M ,Calvo V ,Romero A ,et al. Treatment Sequencing in Resectable Lung Cancer: The Good and the Bad of Adjuvant Versus Neoadjuvant Therapy [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2022, 42:1-18.
- [24]Cascone T ,William WN Jr ,Weissferdt A ,et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial [J]. Nat Med, 2021, 27(3):504-514.
- [25]Atchley WT ,Alvarez C ,Saxena-Beem S ,et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer: Real-World Incidence, Risk Factors, and Management Practices Across Six Health Care Centers in North Carolina [J]. Chest, 2021, 160(2):731-742.
- [26]Deng H ,Deng J ,Lin X ,et al. A Risk-Scoring Model for Severe Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis: A Case-Control Study [J]. Clin Drug Investig, 2023, 43(5):347-357.
- [27]Ricciuti B ,Dahlberg SE ,Adeni A ,et al. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(22):1927-1934.
- [28]Pinato DJ ,Howlett S ,Ottaviani D ,et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12):1774-1778.
- [29]中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤消融治疗专家委员会,中国医师协会肿瘤消融治疗技术专家组,中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会,等.影像引导下热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤临床实践指南(2021年版)[J]. 中华内科杂志,2021,60(12):1088-1105.
- [30]Abtin FG ,Eradat J ,Gutierrez AJ ,et al. Radiofrequency ablation of lung tumors: imaging features of the postablation zone [J]. Radiographics, 2012, 32(4):947-969.
- [31]Takeda A ,Kunieda E ,Ohashi T ,et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy [J]. Chest, 2012, 141(4):858-866.
- [32]Tang C ,Mistry H ,Bayman N ,et al. Outcomes of curative-intent radiotherapy in non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and interstitial lung disease(ILD) [J]. Radiother Oncol, 2021, 160:78-81.
- [33]Borst GR ,De Jaeger K ,Belderbos JS ,et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(3):639-644.

(收稿日期:2023-11-15)

(本文编辑:余晓曼)