

呼吸系统共病管理：从机制到临床实践的整合策略

倪颖梦, 时国朝

上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科, 上海 200025

【摘要】 呼吸系统共病管理是现代医学面临的核心挑战之一。本文旨在超越单一疾病的诊疗模式, 提出一个从共同机制到整合临床实践的统筹性管理框架。该框架的核心在于认识到, 各种呼吸系统共病背后存在着共享的病理生理通路, 如慢性炎症、氧化应激、免疫失调和组织重塑。这些共同机制不仅解释了共病的高发生率, 也为跨疾病的干预提供了关键靶点。在临床实践层面, 成功的共病管理依赖于四大支柱策略: ①早期识别与风险评估, 主动筛查共病; ②机制导向的精准治疗, 针对共享通路选择疗法, 以同时干预多种疾病; ③获益-风险平衡决策, 在多病共存时审慎权衡不同治疗方案的利弊, 优先选择能带来最大综合净效益的策略; ④以患者为中心的多学科协作, 整合各领域专家意见, 制定个体化的整体管理方案。未来的呼吸病学发展要求从碎片化的疾病管理转向强调整合与精准的共病管理模式。通过将基础机制研究与个体化的临床决策相结合, 并充分发挥多学科团队的作用, 才能有效优化复杂共病患者的预后与生活质量。

【关键词】 呼吸系统疾病, 共病, 管理策略, 多学科协作

【中图分类号】 R714.253

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0027-08

Comorbidity management of the respiratory system: integrated strategies from mechanisms to clinical practice NI Ying-meng, SHI Guo-chao Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

【Corresponding author】 SHI Guo-chao

【Abstract】 The management of respiratory comorbidities is one of the core challenges in modern medicine. This article aims to go beyond the diagnosis and treatment model of a single disease and propose a comprehensive management framework from common mechanisms to integrated clinical practice. The core of this framework lies in recognizing that there are shared pathophysiological pathways such as chronic inflammation, oxidative stress, immune dysregulation and tissue remodeling behind various respiratory comorbidities. These common mechanisms not only explain the high prevalence of comorbidities but also provide critical targets for cross-disease interventions. At the clinical practice level, successful comorbidity management relies on four pillar strategies: ① early identification and risk assessment, involving proactive screening for comorbidities; ② mechanism-guided precision therapy, selecting treatments that target shared pathways to simultaneously address multiple conditions; ③ benefit-risk balanced decision-making, carefully weighing the advantages and disadvantages of different treatment options in the context of multimorbidity, prioritizing strategies that offer the greatest comprehensive net benefit; ④ patient-centered multidisciplinary collaboration, integrating expertise from various specialties to develop individualized holistic management plans. In summary, the future development of respiratory medicine requires a shift from fragmented disease management to an integrated and precise comorbidity management model. Basic mechanism research should combine with individualized clinical decision making. The multidisciplinary teams will play full role. Only in this way, the prognosis and quality of life of patients with complex comorbidities can be effectively optimized.

【Key words】 Respiratory disease; Comorbidity; Management strategies; Multidisciplinary collaboration

呼吸系统疾病是全球范围内发病率和死亡率居高不下的重要公共卫生问题。随着人口老龄化和环境因素的持续影响, 呼吸系统疾病不仅单一发生, 更常以共病形式存在, 显著增加了疾病的复杂性和管理难度。共病是指同一患者同时存在两种或以上慢性疾病的状态, 这些疾病可能具有共同的

危险因素、发病机制或相互影响的病理生理过程^[1]。呼吸系统共病的管理面临诊断率低、治疗矛盾多、预后差等挑战, 亟需从机制到临床实践的系统性整合策略。

常见的呼吸系统共病模式包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)与心血管疾病或肺癌、哮喘与过敏性鼻炎或胃食管反流病、间质性肺病(ILD)与肺癌、以及阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与代谢综合征等^[2~6]。这些共病不仅加重了患者的症状负担, 还导致急性加重频率增加、生活质量下降和生存期缩短。共病管理的核心在于理解疾病间的相互作用机制, 包括共同的危险因素(如吸烟、环境污染)、相似的病理生理过程(如慢性炎症、氧化应激、上皮间质转化)以及治疗中的相互影响。在临床实践中, 共病管理需要多学科协作, 平衡不同疾病的治疗需

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(编号: 82170023, 82370025), 国家重点研发计划(编号: 2023YFC2507204, 2024ZD0529805)

【通讯作者简介】 时国朝, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。中国医师协会内科医师分会常委, 中华医学会呼吸病学分会第十一届委员会委员兼烟草病学组组长, 中国医师协会呼吸内科医师协会第五届委员, 中国老年学学会老年医学会第二届老年呼吸和危重病专家委员会副主任委员, 海峡两岸医药卫生交流协会呼吸专委会常委, 上海市医师协会内科医师分会副会长。主要研究方向: 支气管哮喘基础和临床研究。

求,避免顾此失彼。本文旨在系统阐述呼吸系统主要疾病的共病管理策略,从 COPD、哮喘、肺癌、间质性肺病到睡眠呼吸暂停,分析其共病机制,并提出基于证据的临床整合管理方案。通过梳理最新研究进展和专家共识,我们希望为临床医生提供实用的诊疗框架,优化呼吸系统共病患者的预后和生活质量。

1 COPD 共病管理

1.1 机制分析 COPD 不只是单纯的气道疾病,而是一种系统性炎症性疾病,其共病发生率高且机制复杂。吸烟是 COPD 最重要的环境危险因素,同时也是肺癌、心血管疾病等多种共病的共同诱因^[7]。烟雾中的有害物质通过诱导氧化应激和慢性炎症,导致肺组织损伤和全身炎症反应。氧化应激状态下,活性氧(ROS)过量产生,不仅直接损伤 DNA、蛋白质和脂质,还可激活核因子 κB(NF-κB)等转录因子,促进炎症介质如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α 的释放,形成慢性炎症微环境^[8]。

COPD 与肺癌的共病机制尤为突出。研究表明,COPD 患者肺癌风险较普通人群增加 3~6 倍,而肺癌患者中 COPD 患病率高达 50%^[9]。两者共享的表观遗传学改变(如 DNA 甲基化异常)、端粒缩短及上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是关键的分子机制。EMT 过程中,气道上皮细胞失去极性,转化为具有侵袭性的间质细胞,这一过程既参与 COPD 的气道重塑,也是肺癌转移的重要机制^[10]。此外,COPD 患者肺内持续的炎症微环境富含各种细胞因子和生长因子,如转化生长因子(TGF)-β,可促进肿瘤细胞的增殖和存活。

COPD 与心血管疾病的共病同样常见,约 50% 的 COPD 患者合并心血管疾病^[11]。低氧血症和全身炎症是连接两者的核心机制。慢性缺氧诱导肺动脉收缩和重塑,导致肺动脉高压;同时,炎症介质通过促进动脉粥样硬化斑块形成和不稳定,增加心肌梗死风险。全身炎症还可引起骨骼肌消耗和功能障碍,进一步加重运动耐量下降。

1.2 临床管理 COPD 共病管理的首要原则是"共病兼治",即同时关注 COPD 及其共病的规范化治疗。对于 COPD 合并肺癌(LC-COPD)患者,最新国际专家共识强调,稳定期 COPD 患者应规律使用长效支气管扩张剂(LAMA/LABA),必要时联合吸入性糖皮质激素(ICS),COPD 的规范治疗可为肺癌治疗创造条件。大量证据表明,LC-COPD 患者在抗肿瘤治疗的基础上规律治疗 COPD 可使患者在肺功能、生活质量、术后并发症、OS 和 PFS 等方面获益。研究表明,定期接受治疗的 LC-COPD 患者的生存期

与无 COPD 的肺癌患者相近^[12]。

在肺癌治疗选择上,需综合考虑 COPD 严重程度和肺功能状态。根治性肺切除术是治愈肺癌的最佳选择。药物治疗、戒烟和肺康复是改善 LC-COPD 术后预后的三大有效策略^[13,14]。支气管舒张剂、ICSs、抗生素等药物有助于减轻症状,防止 COPD 加重,从而提高围手术期安全性^[15~17]。如患者因肺功能减退而不适合手术或根治性放疗,可以根据肿瘤位置、大小和临床分期等具体情况考虑经皮放射性粒子植入治疗^[18]。此外对于早期 NSCLC,有研究显示对合并严重 COPD(GOLD 3~4 级)患者,SBRT 能带来生存获益^[18]。对于晚期患者,治疗原则遵循肺癌的治疗原则;但需注意优先选择肺毒性较小的药物。免疫检查点抑制剂(ICIs)对合并 COPD 的肺癌患者可能具有特殊价值。多项回顾性研究显示,COPD 患者接受免疫治疗的客观缓解率(ORR)和无进展生存期(PFS)优于非 COPD 患者。一项纳入 9 项队列研究,1044 例Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者的系统评价已证实,LC-COPD 患者接受免疫治疗后,较单纯肺癌患者 PFS、OS 和客观缓解率(ORR)均显著改善^[19]。这可能由于 COPD 可以影响肿瘤免疫微环境,包括:辅助性 T 细胞 1 型(T-helper cell type 1, Th1)/辅助性 T 细胞 2 型(Th2)比率变化,CD8⁺细胞 PD-1 表达水平升高,CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞耗竭更明显,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)/辅助性 T 细胞 17 型(Th17)失衡等^[20,21]。而免疫疗法能够逆转肿瘤患者 T 淋巴细胞耗竭状态,恢复 T 淋巴细胞活性,进而促进肿瘤消退。然而,LC-COPD 患者免疫检查点抑制剂相关肺炎的发生率高于非 COPD 患者,需密切监测^[11]。

COPD 合并心血管疾病的管理需注意药物相互作用的管理。 β 受体阻滞剂曾因担心引发支气管痉挛而在 COPD 患者中应用不足,但现有证据支持心脏选择性 β_1 受体阻滞剂(如比索洛尔)的安全性,其对 COPD 急性加重和死亡率可能有改善作用^[11]。个别 COPD 患者对吸人的支气管舒张剂(包括 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物)和茶碱类药物特别敏感,存在诱发心房颤动等心律失常的风险。因此,有心血管合并症,尤其是心房颤动的患者,开始应用吸人支气管舒张剂和茶碱类药物,需要询问用药史并监测用药后的反应。应根据临床实际制定个体化药物治疗方案,例如减量使用或避免使用。合并 CVD 的 COPD 患者一旦出现急性呼吸困难等症状,首先应进行全面的病史采集和体格检查,并在此基础上进行相应实验室和影像检查,从而明确当前急性症状的主要原因、确定主次矛盾,同时评估其诱

发因素和病情严重程度。值得注意的是,COPD 合并 CVD 的患者,相比单纯 COPD 或 CVD 患者,其急性加重的近期和远期预后都更差,因此需要及早诊断、及时治疗,治疗原则为针对诱因和急性期主要临床表现给予相应治疗,以尽可能改善病情,并减少远期影响^[22]。

2 哮喘共病管理

2.1 机制分析 哮喘是一种异质性疾病,常表现为与多种共病共存的特征。过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)、胃食管反流病(GERD)和肥胖是哮喘最常见的共病。

2型炎症是连接哮喘与其他过敏性疾病的核心通路^[23]。过敏原激活树突状细胞,促使辅助性T细胞(Th2)分化并释放IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子,导致嗜酸性粒细胞(EOS)浸润和IgE产生。此外,有研究通过多性状全基因组关联研究(MTAG)发现,东亚人群中哮喘、过敏性鼻炎和花粉症共享9q32和10q25.2等新型多效性位点,这些位点涉及免疫调节基因(如AKNA、ATP6V1G1)的表达调控^[27]。同时,表观遗传学改变,如DNA甲基化和组蛋白修饰,也在共病发生中起重要作用。环境因素如空气污染可通过表观遗传机制增强2型炎症反应,同时加重哮喘和过敏性鼻炎^[24~26]。

哮喘患者可同时合并COPD。曾有提出哮喘-慢阻肺重叠(asthma-COPD overlap,ACO)的概念,但GOLD2025中这一概念不再继续使用,并强调哮喘与COPD是两种不同的疾病,但仍可以出现^[11]。在临幊上有长期哮喘病史的成人可能会出现持续性气流受限,使得与COPD难以区分;另一方面,既往诊断COPD的患者在给予速效支气管舒张剂后,存在与哮喘类似的气流受限可逆性。

哮喘与GERD的共病机制更为复杂,涉及机械和神经反射两方面^[27]。哮喘发作时胸腔内负压增加,可促进胃内容物反流;而反流物质通过刺激食管-支气管反射或微量吸入,又可诱发支气管痉挛。此外,肥胖作为哮喘的另一重要共病,不仅通过机械限制影响肺功能,脂肪组织分泌的瘦素、抵抗素等炎症因子还可加重气道炎症和激素抵抗^[28]。

近期的一项研究将老年哮喘急性发作患者的共病模式分为四型:过敏性疾病主导型(27.33%)、呼吸系统疾病主导型(14.37%)、心血管代谢性疾病主导型(17.55%)与寡共病型(40.75%)^[29]。其中,心血管代谢性共病与更差的预后独立相关,提示共病模式分析对哮喘精准分型和治疗决策具有重要意义。

2.2 临床管理 哮喘的共病是哮喘重要的“可治

疗特质”之一^[30],共病的规范管理有助于为患者提供最优的精准治疗。

对于以过敏性疾病为主导的共病患者,控制2型炎症是关键。鼻用糖皮质激素(如莫米松)和抗组胺药(如氯雷他定)是过敏性鼻炎的一线治疗,同时也可改善哮喘控制和减少急性发作。对合并慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)的中重度哮喘患者,生物靶向药物如抗IgE(奥马珠单抗)、抗IL-4R α (度普利尤单抗)和抗IL-5(美泊利单抗)显示出对上下呼吸道炎症的双重抑制作用。真实世界研究显示,生物靶向药物治疗可使CRSwNP患者鼻息肉评分显著改善,同时减少哮喘急性发作^[23]。

哮喘合并COPD的初始启动治疗应按哮喘治疗的方式进行。ICS的起始剂量应为低-中剂量,具体用量取决于症状和不良反应的风险;同时辅以LABA,可添加LAMA。由于这群患者具有哮喘特征,因此不能在未使用ICS的情况下单独应用LABA和(或)LAMA,治疗推荐联合应用ICS-LABA-LAMA,同时应包括戒烟、肺康复、疫苗接种、共患疾病的治疗等措施^[31]。

对于合并哮喘症状的GERD患者,应先进行上消化道内镜检查。洛杉矶分级B级及以上反流性食管炎、巴雷特食管和反流性狭窄患者可诊断为GERD。对于内镜下无异常或A级反流性食管炎患者,若患者同时合并典型GERD症状,可先进行抑酸剂诊断性试验,抑酸剂治疗有效可诊断为GERD。对于抑酸剂诊断性试验结果呈阴性或不合并典型GERD症状的患者,应该进行高分辨率食管测压和反流监测以明确GERD诊断^[32]。生活方式调整如减重、抬高床头、避免睡前饮食等对GERD和哮喘均有获益。肥胖型哮喘的管理需综合代谢干预和呼吸康复。肥胖患者在饮食减重后可显著改善哮喘控制和肺功能。代谢手术对重度肥胖哮喘患者的呼吸症状和生活质量有长期改善作用,但需严格评估适应证^[33]。

总之,哮喘共病管理应从单纯的症状控制转向以炎症内型为基础的精准治疗,整合上下呼吸道疾病和系统性疾病的管理,通过多学科协作改善长期预后。

3 肺癌共病管理

3.1 机制分析 肺癌与多种呼吸系统疾病存在复杂的共病关系。肺癌与COPD、ILD和肺结核(TB)是三种最具临床挑战性的共病组合,其共同机制涉及慢性炎症、遗传易感性和组织微环境重塑。肺癌与COPD的共病机制研究前文已述。

普通人群中肺癌的患病率为1.1%~4.4%,

ILD 患者中肺癌的患病率约为 2.7% ~ 13%。老年、男性群体是 LC-ILD, 尤其是 LC-IPF 的高危人群, 多因素分析结果显示, IPF 患者中年龄>60 岁和男性, 肺癌的相对风险分别为 2.41 和 11.04。因此, 对于老年男性吸烟的 ILD 患者, 临床需要密切随访, 警惕肺癌和 ILD 共病的发生, 早发现早诊断, 减少漏诊和误诊。肺癌与 ILD 的共病机制聚焦于上皮损伤和异常修复。肺癌和 ILD 存在相似的基因通路激活: TGF- β 通路持续作用与 ILD 的发生相关, 同时 TGF- β 可促进肺癌细胞生长、抑制凋亡, 在肺癌的发生发展中发挥重要作用^[34]。有研究发现, IPF 患者 Wnt/ β -catenin 通路异常激活及相关蛋白过度表达, 该通路也参与鳞状非典型增生并促进鳞状细胞癌分化^[35]。

国内基于 716872 例受试者的队列研究结果显示, TB 患者的肺癌年发病率约为非 TB 患者的 10.9 倍^[36]。肺癌与 TB 的共病机制涉及慢性感染和免疫调节。结核分枝杆菌通过诱导肉芽肿形成和局部免疫抑制, 创造有利于肿瘤发生的微环境。有报道发现, 肺腺癌细胞系 A549 在与结核分枝杆菌感染的单核细胞系 THP-1 共培养后, 出现了 EMT 相关的形态特征, 侵袭性增强^[37]。既往报道发现胸部 CT 合并陈旧性肺结核病灶的肺腺癌患者 EGFR 突变频率更高; 多变量分析显示 TB 与更频繁的 EGFR 突变呈独立相关^[38]。在肺癌促进 TB 发生机制的研究上, 有动物研究显示, 抗 PD-1 单克隆抗体治疗加剧了恒河猴体内的结核分枝杆菌感染^[39]。TB 与肺癌可能通过免疫调节或遗传不稳定性促进共病发生。

3.2 临床管理

肺部恶性肿瘤共病管理的核心是平衡肿瘤治疗需求与共病限制, 个体化地选择最安全的有效方案。对于肺癌-COPD (LC-COPD) 共病患者的临床管理前文已述。

肺癌-ILD (LC-ILD) 共病的管理挑战更大。诊断上, HRCT 是主要手段, 但需注意纤维化背景可能掩盖早期肺癌征象, 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, PET-CT 可能在 ILD 患者肺癌的早期诊断中发挥一定作用^[34]。治疗选择需谨慎, 研究显示手术切除范围与 ILD 急性加重风险相关, 亚肺叶切除 (楔形或段切) 优于肺叶切除。目前有一些风险评分系统 (如 ARISCAT 评分) 用于 LC-ILD 患者的手术风险评估, 但其应用价值有待进一步验证。抗纤维化药物 (吡非尼酮或尼达尼布) 围手术

期使用可能降低 ILD 急性加重风险。LC-IPF 患者常规放疗导致 RP 发生率及病死率显著增高, 对于无法手术的早期 NSCLC 患者, 立体定向放射治疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 是一种有效的治疗方法, 相对于常规放疗, SBRT 定位精确、剂量集中, 同时最大程度保护肿瘤周围正常组织, 此外, 质子束治疗 (proton beam therapy, PBT) 是一种新的放疗方法, 与其他形式的外照射治疗相比, PBT 的主要优势在于其较低的辐射量, PBT 治疗 IPF 合并肺癌的有效性及安全性有待临床试验进一步证实。药物性肺损伤是 LC-ILD 治疗的主要顾虑, 化疗方案中紫杉醇类 (尤其白蛋白结合型) 肺毒性较低, 而多西他赛相关 AE-ILD 发生率高达 18.4%^[40], ILD 同时也是 TKI 相关肺损伤的强预测因子^[41], 用药前应充分评估获益风险比。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗可以使 LC-ILD 患者获得生存获益, NSCLC 合并 ILD 患者中, 肺癌免疫治疗的缓解率、无进展生存期和总生存期与不合并 ILD 的单纯肺癌患者相似。但与不合并 ILD 的肺癌患者相比, LC-ILD 患者的免疫治疗任何级别和 3 级及以上免疫检查点抑制剂相关肺炎发生率均显著增高, 需严密监测^[42]。

肺癌-肺结核 (LC-TB) 共病管理强调早期识别和同步治疗。诊断上, 肺癌患者出现以下情况应警惕结核: 症状 (咳嗽、发热) 与肿瘤进展不符; 新发树芽征或空洞; 抗感染无效的结节或浸润。PET-CT 检查在肺癌诊断上较胸部 CT 具有更高的敏感性, 但由于炎症细胞的氟代脱氧葡萄糖 (fluodeoxyglucose, FDG) 摄取可能与恶性组织相似, 结核病灶也会出现 SUV 高摄取、类似肺癌转移的恶性假阳性表现, 导致诊断困难^[36]。痰或肺泡灌洗液的结核菌培养和 Xpert MTB/RIF 检测是金标准。明确共病诊断后, 干预时机、两者药物治疗相互影响及不良反应、生存获益等仍尚无清晰的共识。早筛早诊、癌肺同治, 是肺癌与肺结核共病患者诊治关键。有研究对接受手术的肺癌患者提出综合建议: ①若术前发现确切的结核分枝杆菌感染, 可先进行 2 ~ 3 周的抗结核治疗, 视痰菌转阴情况进行手术; ②对术前未证实结核分枝杆菌感染而术后检出肉芽肿性炎的肺癌患者, 如同时存在 TB 相关的胸部异常影像学表现或术后需进行辅助化疗, 可以考虑抗结核治疗; 反之建议进行随访观察^[43]。国内的一项研究发现合并 TB 的肺癌患者和单一肺癌患者的化疗完成率、肿瘤进展及中位生存时间无显著差异。因此, 可以认为, 在 LC-TB 患者中同步进行化疗加抗结核治疗可能是较为有效和安全的^[44]。一项大规模的

全国性队列研究基于 141550 例恶性肿瘤患者(包括 NSCLC、尿路上皮癌和黑色素瘤)评估了 ICI 治疗与 TB 的关联。在调整年龄、性别、合并症和同时使用类固醇等潜在混杂因素后,癌症患者暴露于 ICI 与 TB 发病并无显著相关性^[45],对需接受 ICI 治疗的肺癌患者,应进行潜伏结核感染(LTBI)筛查,若筛查试验阳性可进行至少 2~4 周的预防性抗结核治疗,以保证免疫治疗的安全性^[46]。

总之,肺部恶性肿瘤共病管理需要充分认识疾病间复杂的相互作用,在循证基础上制定个体化方案,通过多学科协作最大化治疗获益,同时最小化共病相关风险。

4 ILD 共病管理

4.1 机制分析 ILD 是一组以肺泡壁炎症和纤维化为特征的弥漫性肺疾病,其共病谱具有高度异质性。我国的一项研究对 5009 例 ILD 患者大样本分析发现共病发生率高达 78.3%,其中以心血管疾病(34.1%)、呼吸系统疾病(17.2%)和糖尿病(16.1%)最为常见^[47]。不同 ILD 亚型的共病特征差异显著:特发性肺纤维化(IPF)患者共病率最高(82.2%),且恶性肿瘤风险突出(5.0%,主要为肺癌);而结缔组织病相关 ILD(CTD-ILD)中,系统性红斑狼疮(SLE-ILD)和类风湿关节炎(RA-ILD)的共病率分别为 82.6% 和 80.3%,以心血管代谢性疾病为主。

ILD 共病的发病机制涉及多系统交互作用。以 IPF-肺癌共病为例,两者共享上皮损伤-异常修复的核心通路:^①TGF-β 信号过度激活促进成纤维细胞增殖和 EMT,同时创造促肿瘤微环境;^②端粒功能障碍(TERT/TERC 突变)导致上皮细胞衰老,伴随基因组不稳定性增加;^③异常激活的 Wnt/β-catenin 通路既驱动纤维化,也促进鳞状细胞癌分化。临床病理研究显示,IPF 合并的肺癌中鳞癌占比达 50%,显著高于普通人群,且多分布于肺下叶纤维化区域(75.5%),提示局部微环境的关键作用^[34]。

ILD 与静脉血栓栓塞(VTE)的共病机制同样值得关注。研究显示 ILD 患者 VTE 发生率为 2.6%,远高于普通人群,其中过敏性肺泡炎(HP)和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎(AAV-ILD)患者风险最高(分别为 3.6% 和 7.9%)^[48]。机制上,ILD 通过三重途径促血栓形成:^①缺氧诱导因子(HIF)上调导致凝血因子(如纤维蛋白原)表达增加;^②肺血管内皮损伤暴露内皮下胶原,激活血小板;^③慢性炎症状态促进中性粒细胞外诱捕网(NETs)形成,提供血栓支架^[49]。

4.2 临床管理 对于 IPF-肺癌共病的诊断治疗前

文已有叙述。关于 ILD-VTE 共病的预防和治疗,近年也有多项国内研究证实低分子肝素可降低患者高凝状态,改善其临床症状。磺达肝癸钠较低分子肝素具有出血风险小、不与血小板结合、不延长出血时间、与普通药物没有药物相互作用的优点。其他常用的新型口服抗凝剂有利伐沙班、阿哌沙班、达比加群酯等,但是目前国内外对新型抗凝剂用于 IPF 抗凝的研究甚少,此方面有较大的研究空间。美国胸科医师学会循证临床实践指南推荐内科住院患者使用 Padua 评分量表进行 VTE 风险评估,当评分≥4 分时,考虑存在血栓高风险,而对 IPF 患者是否启用抗凝治疗需基于收益和风险评估,并对患者密切关注,治疗过程中受到监测^[50]。

5 OSA 共病管理

5.1 机制分析 OSA 是一种常见的睡眠相关呼吸障碍,其与多种系统的共病关系已成为研究热点。失眠共病 OSA(COMISA)随着年龄的增加,COMISA 患病率逐渐升高,男性人群在 45~55 岁高发,女性则在 55 岁以上高发,男女患病率相当^[51]。两种疾病通过复杂的神经生理机制相互影响。失眠患者的过度觉醒状态导致睡眠碎片化和交感神经兴奋,加重 OSA 相关的呼吸努力相关微觉醒(RERA);反之,OSA 的频繁呼吸事件和缺氧又通过激活炎症通路和下丘脑-垂体-肾上腺轴,进一步损害睡眠连续性。这种恶性循环使 COMISA 患者比单纯 OSA 或失眠患者表现出更严重的日间功能障碍(如思睡、认知下降)和更差的生活质量。OSA 和失眠之间存在显著的遗传重叠区域,但目前缺乏局部基因显著相关性,COMISA 可能通过不同的遗传途径表达 OSA 和失眠的临床表征。

OSA 与心血管代谢共病(如高血压、冠心病、2 型糖尿病)的关联机制更为深入^[52,53]。间歇性缺氧是核心病理生理过程,通过以下途径导致多系统损伤:^①缺氧-复氧循环产生过量活性氧(ROS),氧化应激损伤血管内皮功能;^②交感神经过度激活增加晨峰血压和心肌耗氧;^③脂肪组织功能障碍促进游离脂肪酸释放和胰岛素抵抗。研究显示,AHI 升高伴高血压可使 CVD 患病风险增加 2.06 倍^[54],不同程度的 OSA(通过校正肥胖参数后有轻到重度 OSA 者)均与 2 型糖尿病相关(OR=2.3)^[55]。

5.2 临床管理 COMISA 的诊断需结合多导睡眠图(PSG)和失眠评估量表(如 ISI)。2024 版《中国成人失眠共病 OSA 诊治指南》^[51] 推荐对临床主诉失眠的患者进行 OSA 相关症状问诊,如考虑 COMISA 的可能性,建议进行 PSG 监测同时评估睡眠结构和 OSA 严重程度;如无 PSG,建议考虑使用

睡眠中心外睡眠监测 (out of center sleep tests, OCST); 如 OCST 未确定存在 OSA, 当临床高度怀疑存在 COMISA 时, 建议再次进行 PSG 评估。

COMISA 的治疗需要整合行为干预和器械治疗^[51]。NPPV 治疗可以显著改善睡眠时呼吸事件和低氧血症, 但是可能加重失眠, 治疗依从性不高, 可考虑联合健康教育、失眠认知行为治疗、动机访谈、药物治疗和提高随访次数以提高依从性。口腔矫治器针对存在颌面畸形的轻中度 COMISA 患者有效。手术治疗包括舌下神经刺激、颌面手术、减重和鼻咽腔手术治疗, 需要严格把握手术适应证。目前缺乏明确改善成人 OSA 患者夜间呼吸事件和低氧血症的药物, 改善日间思睡症状的药物被临床研究证实, 但是存在成瘾性等风险。

OSA 合并心血管代谢疾病的管理包括了 OSA 管理和心血管代谢疾病管理两部分。多项随机对照试验结果显示, 减重治疗可有效降低 OSA 严重程度、改善睡眠质量、缓解抑郁疲劳状态、改善代谢紊乱^[52], 在降低心血管风险方面的作用也优于持续气道正压通气(CPAP)治疗^[53]。多数研究均支持 CPAP 可以降低血压, CPAP 可使 OSA 患者 24 h 收缩压和舒张压分别下降 5.01 mmHg 和 3.3 mmHg^[54], 在年龄<60 岁, 血压控制不佳, 血氧饱和度下降严重的 OSA 人群中更为明显^[55]。对于 OSA 伴发糖尿病的患者, 常用降糖药物均可选用, 但应尽可能使用不增加体重的药物。胰高糖素样肽 1 受体激动剂替尔泊肽不仅控制血糖, 同时通过双重机制改善 OSA: 一方面, 它能显著减重, 减少上气道脂肪沉积, 从物理层面缓解阻塞; 另一方面, 通过神经调节, 增强呼吸中枢对二氧化碳的敏感性, 双管齐下改善病症^[56]。

总之, OSA 共病管理需要以患者为中心, 整合行为治疗、器械干预和药物管理, 通过多学科协作打破疾病间的恶性循环, 实现全面健康改善。

6 总结与展望

呼吸系统共病管理是现代医学面临的重大挑战, 也是精准医学实践的重要领域。本文系统梳理了 COPD、哮喘、肺部恶性肿瘤、ILD 和 OSA 等主要呼吸疾病的共病机制与管理策略, 揭示了从分子层到临床实践的整体框架。这些共病不仅共享危险因素(如吸烟、环境污染、老龄化), 还通过慢性炎症、氧化应激、免疫失调等共同病理生理过程相互影响, 形成复杂的“共病网络”。

呼吸系统共病管理的核心原则可归纳为四点:
①早期筛查: 如在 COPD、ILD 患者进行年度低剂量 CT 的检查;
②机制导向: 针对 2 型炎症、上皮-间质

转化等关键通路干预;
③平衡获益风险: 在多种共病的情况下更谨慎地选择治疗手段;
④多学科协作: 通过 MDT 讨论制定个体化方案。这些原则在不同共病组合中各有侧重, 但都强调以患者为中心的整体管理。

未来发展方向主要集中在三个领域: ①基础研究方面, 需进一步阐明共病的分子机制, 如微生物组-免疫轴在 COPD-肺癌共病中的作用; ②临床实践上, 应开发实用风险评估工具(如 LC-ILD 的放射组学模型)和优化治疗策略(抗纤维化药物在围手术期的应用); ③医疗系统层面, 需构建共病导向的诊疗路径和支付体系, 推广远程监测(如智能吸入器、CPAP 云平台)和数字疗法。

呼吸系统共病管理仍面临诸多挑战, 如早期诊断率低、治疗矛盾多、预后评估不完善等。解决这些问题需要临床医生与科研人员的紧密合作, 同时加强公众健康教育, 例如戒烟和疫苗接种。随着精准医学和数字医疗的发展, 呼吸共病管理正朝着更早期、更个体化和更整合的方向迈进, 最终实现改善患者生活质量和延长生存的目标。

【参考文献】

- [1] Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 48.
- [2] Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases[J]. Eur Respir J, 2016, 47(2): 410-419.
- [3] Chen H, Horita N, Ito K, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020; 12: 1758835920965841.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺病学组,《慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病诊治管理专家共识》撰写组. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病诊治管理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(12): 1180-1191.
- [5] Agrawal R, Jones MB, Spiegelman AM, et al. Presence of obstructive sleep apnea is associated with higher future readmissions and outpatient visits-a nationwide administrative dataset study[J]. Sleep Med, 2022, 89: 60-64.
- [6] Hewitt RJ, Bartlett EC, Ganatra R, et al. Lung cancer screening provides an opportunity for early diagnosis and treatment of interstitial lung disease[J]. Thorax, 2022, 77(11): 1149-1151.
- [7] Fang X, Wang X, Bai C. COPD in China: the burden and importance of proper management[J]. Chest, 2011, 139: 920-929.
- [8] Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13: 233-245.
- [9] Caplin M, Festenstein F. Relation between lung cancer, chronic bronchitis, and airways obstruction[J]. Br Med J, 1975, 3: 678-680.
- [10] Zhou C, Qin Y, Zhao W, et al. International expert consensus on

- diagnosis and treatment of lung cancer complicated by chronicobstructive pulmonary disease[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12 (8):1661-1701.
- [11] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2025). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 report. Retrieved September 22, 2025, from <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
- [12] 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, 11:23677
- [13] Nakajima M, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Carbon-ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with interstitial lung disease: a retrospective analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12:144.
- [14] Stamatis G, Leschner G, Schwarz B, et al. Survival outcomes in a prospective randomized multicenter Phase III trial comparing patients undergoing anatomical segmentectomy versus standard lobectomy for non-small cell lung cancer up to 2cm[J]. *Lung Cancer*, 2022, 172: 108-116.
- [15] Che G, Wu Q, Qiu Y, et al. Chinese expert consensus on multidisciplinary perioperative airway management (2018 version) [J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 25:545-549.
- [16] Kobayashi S, Suzuki S, Niikawa H, et al. Preoperative use of inhaled tiotropium in lung cancer patients with untreated COPD[J]. *Respirology*, 2009, 14:675-679.
- [17] Leiro-Fernández V, Priegue Carrera A, Fernández-Villar A. Efficacy of Double Bronchodilation (LABA+LAMA) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Lung Cancer[J]. *Arch Bronconeumol*, 2016, 52:622-623.
- [18] Agarwal JP, Pilar A, Mummudi N, et al. Stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer: Tata Memorial Hospital perspective and practice recommendations[J]. *Indian J Cancer*, 2020, 57:18-24.
- [19] Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M, et al. Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: outcomes of a Markov model analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99:161-165.
- [20] Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28:2377-2385.
- [21] Wang DC, Shi L, Zhu Z, et al. Genomic mechanisms of transformation from chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 42:52-59.
- [22] Kim SY, Kim DK, Hong G, et al. Comprehensive Review of Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Preserved Ratio Impaired Spirometry: Insights from 2024[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2025 July 18. doi: 10.4046/trd.2025.0052. Online ahead of print.
- [23] Global Initiative for Asthma. (2024). Global strategy for asthma management and prevention: 2024 report. Retrieved September 22, 2024, from <https://ginasthma.org/2024-report/>
- [24] Wang D, Liu S, Wu Q, et al. Identification of shared genetic loci for asthma, allergic rhinitis, and pollinosis in East Asians[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):6068.
- [25] Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to outdoor air pollution and the prevalence of asthma: meta-analysis of multi-community prevalence studies[J]. *Air Qual Atmos Health*, 2013, 6(1):57-68.
- [26] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南(2024年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(3):208-248.
- [27] McCallister JW, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2011, 5(2):143-150.
- [28] Xiang YX, Chang XY. Advances in obesity promoting asthma exacerbations[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2025, 45(8):1103-1107.
- [29] Ge YY, Zuo R, Xi HX, et al. Multimorbidity Patterns of Asthma Exacerbation in an Older Cohort: Prognostic Implications[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2025, 13(7):1793-1806.
- [30] Fingleton J, McLachlan R, Sparks J, et al. Treatable Trait Guided Asthma Management: A Feasibility Study[J]. *Respirology*, 2025, 30(6):480-492.
- [31] Fan GZ, Chen KY, Liu XM, et al. Mendelian randomization study of childhood asthma and chronic obstructive pulmonary disease in European and East Asian population[J]. *World Allergy Organ J*, 2024, 17(9):100960.
- [32] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 胃肠功能性疾病协作组, 食管疾病协作组. 中国胃食管反流病诊疗规范[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(9):588-598.
- [33] 王尚雪, 唐华平. 肥胖与哮喘关系的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(5):391-395.
- [34] 中华医学会呼吸病学分会. 肺癌合并间质性肺疾病诊疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(7):609-622.
- [35] Kinoshita T, Goto T. Molecular Mechanisms of Pulmonary Fibrogenesis and Its Progression to LungCancer: A Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1461.
- [36] 梁书凡, 李为民, 刘丹. 肺癌与肺结核共病的临床诊疗进展与困境[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(11):1035-1041.
- [37] Gupta PK, Tripathi D, Kulkarni S, et al. Mycobacterium tuberculosis H37Rv infected THP-1 cells induce epithelial mesenchymal transition (EMT) in lung adenocarcinoma epithelial cell line (A549)[J]. *Cell Immunol*, 2016, 300:33-40.
- [38] Hwang IK, Paik SS, Lee SH. Impact of Pulmonary Tuberculosis on the EGFR Mutational Status and Clinical Outcome in Patients with Lung Adenocarcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1):158-168.
- [39] Kauffman KD, Sakai S, Lora NE, et al. PD-1 blockade exacerbates Mycobacterium tuberculosis infection in rhesus macaques[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(55):eabf3861.
- [40] Muriana P. Anatomical partial lobectomy: implications in the light of JCOG0802/WJOG4607L and CALGB140503 (Alliance) trials[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(6):4072-4074.
- [41] Sato T, Watanabe A, Kondo H, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(1):64-70.
- [42] De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(1):1-10.
- [43] 中国防痨协会多学科诊疗分会, 深圳市第三人民医院(国家感染性疾病临床医学研究中心), 首都医科大学附属北京朝阳医院,

重症肺炎数据管理及生物样本库助力感染的精准治疗

许万杰^{1,2},周敏^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科,上海 200025;2 上海市呼吸传染病应急防控与诊治重点实验室,上海 200025

【摘要】 重症肺炎患病率高、死亡率高,导致严重的医疗负担和社会负担,在临床诊疗中需深入研究其发病机制及诊治策略。目前随着信息化不断发展,建立多中心的数据库及生物样本库并形成两库合一成为可能,建立规范的数据库及样本库管理体系对重症肺炎进行转化研究至关重要。本文梳理了如何建立完善的重症肺炎数据库、生物样本库,如何实现两库融合并规范使用,通过分析基于临床表现及多组学的免疫学机制开展转化研究,为未来重症肺炎的精准诊疗提供一定参考。

【关键词】 重症肺炎;生物样本库;多组学;精准医疗

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)06-0034-04

Severe pneumonia data management and biobank facilitate precision treatment of infection

XU Wan-jie^{1,2}, ZHOU Min^{1,2} 1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Emergency Prevention, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious Diseases, Shanghai 200025, China

【Corresponding author】 ZHOU Min

【Abstract】 Severe pneumonia has a high morbidity and mortality rate, leading to serious medical and social burdens. In-depth research on its pathogenesis and treatment strategies is needed in clinical diagnosis and treatment. At present, with the continuous development of informatization, it is possible to establish a multi-center database and biological sample library. It is also possible integrate the two libraries into one. It is crucial to establish a standardized database and sample library management system for translational research on severe pneumonia. This article reviews how to establish a comprehensive severe pneumonia database and biological sample library. The article also explains how to integrate the two libraries into one as well as standardize their use. Translational research is conducted through analyzing immunological mechanisms based on clinical manifestations and multi-omics. These will provide a certain reference for the precise diagnosis and treatment of severe pneumonia in the future.

【Key words】 Severe pneumonia; Biobank; Multi-omics; Precision medicine

等. 肺结核与肺癌共病诊疗专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2025, 47(9):1105-1125.

[44] Hirashima T, Tamura Y, Han Y, et al. Efficacy and safety of concurrent anti-Cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in Cancer patients with activeMycobacterium tuberculosis: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):975.

[45] Lu S, Zhou J, Jian H, et al. Befotinib (D-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(10):905-915.

[46] Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(5):577-589.

[47] 孙海双,杨晓燕,刘敏,等. 人工智能在间质性肺疾病评价中的应用进展[J]. 中国医学影像学杂志,2022,30(5):509-513.

[48] Sun H, Liu M, Yang X, et al. Incidence and risk factors of venous thrombotic events in patients with interstitial lung disease during hospitalization[J]. Thromb J, 2023, 21(1):17.

[49] Jiang W, Jia W, Dong C. Under the dual effect of inflammation and pulmonary fibrosis, CTD-ILD patients possess a greater susceptibility to VTE[J]. Thromb J, 2024, 22(1):34.

[50] 张丽娜,董丽霞. 特发性肺纤维化的高凝状态及抗凝治疗研究

进展[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(21):1676-1680.

[51] 中国医师协会睡眠医学专业委员会,中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组. 中国成人失眠共病阻塞性睡眠呼吸暂停诊治指南(2024 版)[J]. 中国全科医学, 2025, 28(11):1289-1303.

[52] 国家心血管病专家委员会,中国医师协会睡眠医学专业委员会心血管学组,中国老年学和老年医学学会睡眠科学与技术分会老年睡眠障碍与心肺血管学组,等. 心血管疾病患者阻塞性睡眠呼吸暂停评估与管理专家共识(2024 版)[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(5):417-432.

[53] 阻塞性睡眠呼吸暂停合并代谢综合征诊疗专家共识组. 阻塞性睡眠呼吸暂停合并代谢综合征诊疗专家共识(2022)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 58(2):99-110.

[54] Xu H, Xia Y, Li X, et al. Association between obstructive sleep apnea and lipid metabolism during REM and NREM sleep[J]. J Clin Sleep Med, 2020, 16(4):475-482.

[55] Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes:a population-based study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172:1590-1595.

[56] Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity[J]. N Engl J Med, 2024, 391(13):1193-1205.

(收稿日期:2025-09-20;修回日期:2025-09-28)

(本文编辑:彭羽)