

间歇性低氧与肺癌研究进展

郑钰莹, 杨胜昌, 吉恩生

(河北中医学院生理教研室, 河北 石家庄 050200)

摘要:肿瘤生长过程中的微循环异常可导致肿瘤内部反复缺氧引起间歇性低氧(intermittent hypoxia, IH), 特别是在生长迅速的肿瘤中常见。肿瘤发生的间歇性低氧周期可持续几分钟至数天, 与肿瘤的进展、侵袭、转移和治疗中的耐药性有关。在过去的十年中, 越来越多的研究探讨了间歇性低氧对肺癌的影响, 提示间歇性低氧可增强肺癌细胞的增殖能力及对放疗的耐受性。这可能与间歇性低氧诱导的氧化应激和炎症反应有关。该文综述了间歇性低氧与肺癌的关系及影响肺癌的可能机制, 总结了针对间歇性低氧的肺癌治疗措施。

关键词:间歇性低氧; 肺癌; 肿瘤微环境

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2020)11-0885-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.11.A016

Research Progress on Intermittent Hypoxia in Lung Cancer

ZHENG Yu-ying, YANG Sheng-chang, JI En-sheng

(Department of Physiology, Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

Abstract: Intermittent hypoxia (IH) is related to the aberrant circulation observed in cancer patients, particularly in those with rapidly growing tumors. IH in tumor occurs with periodicity from minutes to days, is associated with accelerated tumor progression, invasion, metastasis and resistance to therapies. An increasing number of studies have examined the effect of IH on lung cancer behavior over the last decade, indicating that lung cancer cell lines with IH treatment were more proliferative and presented higher resistance to radiotherapy. The phenomenon may be explained by oxidative stress and inflammation after exposure to IH. This article reviews the relationship between IH and lung cancer and the possible mechanism of IH in cancer progression; the treatment targeting IH in lung cancer is also summarized.

Key words: intermittent hypoxia; lung cancer; tumor microenvironment

缺氧是大多数实体肿瘤中的常见现象, 在大多数恶性肿瘤中普遍存在, 肿瘤缺氧可导致细胞的浸润和转移^[1]。肿瘤的低氧形式可表现为急性、慢性和间歇性低氧(intermittent hypoxia, IH)。以往的研究表明, 癌细胞可以表现出肿瘤生长对缺氧的适应, 可能导致其生物学变化, 并决定其对治疗的反应。Chao等^[2]表示在缺氧条件下, 癌细胞内相应基因表达上调以适应环境, 并且肺肿瘤的器官特性使它们更容易受到局部缺氧周期的影响。研究发现, 基于以间歇性低氧为特征的疾病, 如阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)可刺激肿瘤的生长、

侵袭和转移, 促进恶性肿瘤的发生和进展。体内间歇性低氧环境不仅会对肿瘤细胞本身产生局部效应, 而且还会引起宿主免疫反应的变化, 促进炎症因子的释放, 加速致癌过程。肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 也是全部恶性肿瘤死亡的主要原因之一^[3]。近年来, 间歇性低氧与肺癌的关系被广泛探索和研究, 在病理生理学方面具有重要意义。本文将对间歇性低氧对肺癌的影响及其相关机制展开综述, 总结针对间歇性低氧的肺癌治疗措施。

1 间歇性低氧可促进肺癌的发生发展

基于间歇性低氧是 OSA 的关键病理特征, 大多

收稿日期: 2020-04-02; 修回日期: 2020-05-07

基金项目: 河北省自然科学基金(H2018423041, H2019423136)

通信作者: 吉恩生, E-mail: jesphy@126.com

数研究集中在 OSA 相关间歇性低氧与肺癌发病率和死亡率之间的关联。如 2011 年,威斯康星队列研究显示,严重的睡眠呼吸系统疾病使恶性肿瘤死亡的风险增加了近五倍^[4]。2012 年,同样是威斯康星睡眠队列研究,表明 OSA 能够增加肿瘤的病死率,其中肺癌为首位^[5]。其后一年在西班牙的一项队列研究中发现,OSA 的严重程度与肿瘤的发病率呈正相关^[6],并且患有 OSA 的肺癌患者风险高于一般人群。Cabezas 及其同事发现,50%的肺癌患者患有中度至重度的 OSA^[7]。Liu 等^[8]通过研究显示,在 OSA 相关间歇性低氧条件下,肺癌细胞具有更强的增殖能力,对放疗也更具耐受性^[8],易导致预后不良。以上研究都表明间歇性低氧能够促进肺癌的发生和发展,引起更高的发病率和死亡率。

动物模型实验发现,将小鼠预先暴露于间歇性低氧持续两周可导致肿瘤体积明显增大^[9]。而且,与常氧条件相比,从暴露于间歇性低氧的小鼠肿瘤中分离出的肿瘤相关巨噬细胞可明显促进肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭的能力。小鼠巨噬细胞预先暴露于间歇性低氧后与肺癌细胞共培养,也可促进肺癌细胞增殖。肺腺癌的体内模型也显示,间歇性低氧促进了肿瘤相关巨噬细胞向恶性表型的转变^[10]。

2 间歇性低氧影响肺癌的可能机制

OSA 导致的低氧—复氧的异常循环可持续几分钟至数天,这种异常循环导致的间歇性低氧可以有效促进肺癌的产生和进展。同时,诸如巨噬细胞、淋巴细胞以及其他免疫抑制细胞在间歇性低氧促进肺癌发展中起着重要作用,而缺氧诱导因子、氧化应激、炎症反应、低氧血症等也参与了间歇性低氧条件下肺部肿瘤的恶性转变。

2.1 氧化应激

间歇性低氧可增加活性氧(ROS)的产生,是激活氧化应激系统的重要机制。氧化应激的本质是体内氧化—抗氧化系统的失衡,它可导致基因损伤和免疫监视异常,通过破坏人体 DNA、RNA 和脂质,破坏线粒体的稳定性,导致基因突变、细胞生长和形态变化,并最终导致肿瘤发生并诱导更具侵袭性的癌细胞亚型^[11]。正常情况下,机体的防御系统可以有效抵抗过多的活性氧和自由基,但当机体处于疾病状

态下时,活性氧和自由基可逃过防御系统的监视,扰乱机体的稳态平衡。间歇性低氧诱导的氧化应激可能在肺癌的进展和转移中起重要作用。魏伊蓝等^[12]研究表明氧化应激可导致 ROS 生成增多,而增多的 ROS 通过激活 AKT 进而促进肿瘤细胞的转移。近期 Li 等^[13]研究结果显示,间歇性低氧也可以通过氧化应激的产物促进肺腺癌的侵袭性。2018 年李偲钦等^[14]在氧化应激对肺癌细胞凋亡的影响中发现,氧化应激促进细胞的凋亡、增高细胞内 Ca^{2+} 浓度,从而启动肺癌细胞的凋亡信号通路,参与肺癌发生与发展的全过程^[14]。氧化应激是肺癌的重要致病因素,可以有效促进肺癌的发生,但关于氧化应激的不同水平对肺癌严重程度的影响仍有待更进一步的研究和发现。

2.2 炎症反应

炎症能改变癌基因与抑癌基因的表达与转换,可以促进细胞向恶性转变。炎症反应是机体组织对损伤因子所产生的一种防御反应,同时也是导致肺癌发生的重要因素。Akabay 等^[15]研究表明,细胞因子 IL-17A 通过诱导肿瘤免疫微环境中 IL-6 的产生和中性粒细胞的生成,进而促进肺癌细胞的生长。当有炎症反应时,机体就会在氧化/抗氧化方面失去平衡。同时,间歇性低氧也有助于产生过量的 ROS,持续激活炎症通路,而 ROS 对炎症通路的持续激活反过来也促进了肺癌细胞的发生和发展。间歇性低氧可激活低氧诱导因子(HIF- α)、NF- κ B,进而使巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等炎症细胞激活,释放大炎症因子如 IL-6、TNF- α 、C 反应蛋白(CRP)等,这些低氧诱导因子和炎症因子可以有效促进肿瘤的发生。NF- κ B 是存在于细胞质内的快转录因子,也是触发炎症的关键蛋白,是连接炎症和肿瘤的枢纽,因此在肺癌的发生发展中起着重要的枢纽作用^[16]。巨噬细胞同样可参与炎症反应,诱导肿瘤的发展、侵袭和转移。巨噬细胞分泌的各种促炎症反应因子可发挥促肿瘤生长的作用,同时,巨噬细胞可将抑肿瘤表型 M1 转变为促肿瘤表型 M2,进而导致肿瘤细胞的生长。因此,间歇性低氧作为一种促炎因子,在某种程度上解释了其与肿瘤之间的可能联系^[17]。间歇性低氧引起的这些变化可能导致一个炎症—免疫抑制微环境,从而促进肺癌的产生和进展。

2.3 低氧血症

缺氧是指机体的组织和细胞不能获得充足的氧

气而产生的一系列病理现象,可分为低氧血症性缺氧、血液性缺氧、循环性缺氧以及组织缺氧。其中低氧血症性缺氧在肿瘤的发生发展中起着重要作用。低氧血症主要表现为动脉血氧分压(PaO₂)低于正常水平下限。肺癌是世界上导致恶性肿瘤死亡的主要原因,其发病机制尚不清楚。一些研究人员报告肺癌可能与夜间低氧血症和间歇性低氧导致的睡眠呼吸暂停有关。与正常人相比,肺癌患者更易出现夜间间歇性低氧、呼吸暂停和白天嗜睡等症状。因为足够的氧气在维持细胞、组织和器官的正常功能方面起着至关重要的作用。有研究表明,氧饱和度低于90%的睡眠时间与恶性肿瘤的关联最强,这说明低氧血症在恶性肿瘤中的重要性^[5]。Nieto等^[18]在2013年的研究中也表示恶性肿瘤发病率和死亡率的增加与睡眠呼吸中断时低氧血症的严重程度有关。同年,西班牙的一个研究团队发现了间歇性低氧导致的OSA和恶性肿瘤发病率增加之间存在潜在联系,即低氧血症的严重程度与恶性肿瘤发病率和死亡率之间存在剂量依赖关系^[19]。Pérez-Warnisher等^[20]也通过一项前瞻性临床研究证实了低氧血症与肺癌之间的密切联系,即低氧血症使肺癌的阳性风险增加了一倍以上。低氧血症影响肺癌的发病和发展已得到很好的证实,通过低氧血症的治疗,可有效减轻肺癌症状同时改善预后。

2.4 低氧诱导因子

低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)是在人体中广泛存在的一种转录因子,包含3种亚型,分别为HIF-1、HIF-2和HIF-3。其中HIF-1 α 是一种有效的低氧反应机制,其水平的升高在影响肿瘤细胞生长、肿瘤血管生成以及肿瘤的侵袭和转移中起着重要作用。当机体发生间歇性低氧时,HIF中尤其是HIF-1 α 的升高是应对缺氧的主要措施。HIF-1 α 通过触发一系列血管生成分子产生的机制以弥补缺氧,其中最重要的因素之一是血管内皮生长因子(VEGF)^[17],它对其他生物学特性至关重要。间歇性低氧能够增加OSA小鼠模型中VEGF表达,从而激发肿瘤血管生成,为肿瘤细胞的生长提供有利条件。2020年Liu等^[21]在一项肺癌预后临床研究中的结果表明,OSA患者的VEGF水平显著升高,并且VEGF的高水平与非小细胞肺癌患者的低生存率密切相关。呼吸暂停低通气指数(AHI)可以反映间歇

性低氧的严重程度,在最新的基于临床病例的分析研究中,Huang等^[22]表示肺癌患者组织中均有HIF-1 α 和VEGF的过表达并且HIF-1 α 过表达与AHI呈正相关。同时,HIF-1信号通路的上调与多种抗肿瘤药物的耐药密切相关,不利于肿瘤患者的治疗^[23]。Jiang等^[24]研究表明miR-1275是肺腺癌中一个潜在的癌基因,HIF-1 α 可直接与miR-1275上游启动子结合,诱导miR-1275过表达,进而促进肿瘤的发生和转移。HIF作为缺氧细胞反应的关键介质,可能是间歇性低氧改变肿瘤行为的关键驱动因素。

2.5 其他因素

年龄也被认为是肺癌患者OSA的危险因素,这可能与因年龄上涨导致的上呼吸道松弛,机体的各方面机能都越来越下降,反应性和代偿能力逐渐降低等有关,进而增加了OSA的发病率^[25],反过来,OSA的间歇性低氧又能促进肺癌的产生和发展。所以,年龄的上涨既能增加OSA的发病率,又能增加肺癌的发病率。肥胖也是OSA的重要危险因素,肥胖者会因脂肪堆积而产生上呼吸道狭窄,产生OSA。更有研究表明肥胖与恶性肿瘤的发病率和死亡率相关,肥胖使瘦素、胰岛素样生长因子、内皮素升高,促进肿瘤生长,并且肥胖可刺激炎症反应,这是所有恶性肿瘤发展的一部分^[17],故肥胖也可促进肺癌的发生和进展。

3 针对间歇性低氧的肺癌治疗措施

缺氧是所有实体肿瘤中的普遍特征,是肿瘤中的常见现象。这是由于肿瘤细胞异常过快增长导致组织或细胞间氧气不能充分供应而产生的病理反应。体内缺氧—复氧的微循环变化导致的间歇性低氧在增长迅速的肿瘤中也更为常见。间歇性低氧已被证明在氧化应激、炎症反应、低氧血症等因素作用下可有效诱导肿瘤细胞恶性转变,导致肺癌的生长、浸润和转移。目前研究报道,在间歇性低氧下肺癌的预防和治疗方案中,抗PD-1/PD-L1抗体、抗氧化剂tempol以及内皮抑素等具有显著疗效。

3.1 抗PD-1/PD-L1抗体

人体免疫系统对保护人体具有重要作用,但癌细胞能逃过免疫系统的监视。T细胞能够识别并杀灭癌细胞,表达PD-1受体。而肿瘤细胞可表达PD-

L1受体,当肿瘤细胞的PD-L1受体与T细胞上的PD-1受体结合时,T细胞无法识别肿瘤细胞,肿瘤细胞开启免疫逃逸。抗PD-L1/PD-1抗体可以使肿瘤细胞重新暴露于免疫系统,进而免疫系统可发挥其抗肿瘤作用以清除全身的肿瘤细胞,达到治疗的目的。

动物实验研究表明间歇性低氧条件下的小鼠比常氧条件下的小鼠具有更高的肿瘤重量和体积,且肿瘤重量和体积与PD-L1表达呈正相关^[26]。早在2012年有临床试验研究显示抗PD-L1和抗PD-1抗体都具有显著的抗癌活性,Topalian等^[27]研究发现,抗PD-L1抗体在非小细胞肺癌中具有显著效应,2015年Brahmer等^[28]在临床研究中表明用抗PD-L1和抗PD-1抗体治疗恶性肿瘤可提高患者整体生存率。抗PD-1抗体,如nivolumab和pbrobrolizumab,同时也是免疫检查点药物,在肺癌中的成功应用,改善了肺癌患者的治疗状况,在免疫治疗的基础上可获得长期的临床疗效,已被接受为恶性肿瘤有效的免疫治疗选择^[29]。2020年,Shi等^[30]通过比较肺癌的临床数据发现在肺癌患者的治疗中,PD-1/PD-L1抑制剂比化疗更加安全和有效。同年,Yang等^[31]也通过对临床数据的研究表明免疫检查点可抑制或终止免疫活动,防止自身免疫,被认为是治疗肺癌最有希望的靶点。而免疫检查点抑制剂,尤其是PD-1/PD-L1抑制剂,可有效延缓肿瘤生长,延长生存期限。由于抗PD-1/PD-L1抗体能够阻断肿瘤细胞与T细胞的结合,使T细胞得以正常发挥在人体内的作用,持续识别出人体的肿瘤细胞并进行清除,所以抗PD-1/PD-L1抗体对间歇性低氧下肺癌的治疗具有明显效应。并且抗PD-L1和抗PD-1抗体可用于肺癌局部晚期的维持治疗,晚期恶性肿瘤的一线治疗,一线治疗失败后的后续治疗等多个治疗过程。然而,PD-1/PD-L1抑制剂也可能危及生命^[30],因此,在实际应用中如何安全使用PD-1/PD-L1抑制剂以避免这一风险,以及如何实现个体化免疫治疗,使其达到效益最大化,有待进一步探索。

3.2 抗氧化剂

Tempol是一种氧化还原素硝氧自由基,能清除过量的ROS,增加超氧化物歧化酶(SOD)活性。SOD是一种重要的抗氧化剂,能够中和ROS,促进ROS的清除,保护线粒体免受氧化损伤。同时它还具有抗炎和抗增殖性能,减少氧化应激和炎症反应,抑制肿

瘤细胞的增值,从而减轻间歇性低氧诱导的肺癌转移。Tempol作为一种有前途的抗氧化剂,具有广泛的临床应用前景,可能成为OSA相关癌症患者一种独特的治疗方法。

张显齐^[32]在动物研究中将含或无tempol的脂多糖(LPS)预处理的肺癌细胞注入裸鼠内,结果显示在体内有tempol的肺癌细胞抑制了LPS诱导的肿瘤生长。Li等^[13]通过研究得出结论,tempol是一种重要的抗氧化剂,能改善间歇性低氧诱导的小鼠黑色素瘤肺转移,减少氧化应激和炎症反应。近期有研究结果表明,tempol虽然可以降低化疗药物对其他器官的毒性,但同时也减弱了化疗药物的抗肿瘤效果^[33]。这提示我们,tempol作为抗氧化剂虽然能对肺癌细胞的增殖和侵袭进行预防和治疗,但是当tempol作为化疗保护剂用于临床时应当衡量利弊,谨慎运用。同时也反映出,通过对间歇性低氧的治疗,可以有效改善预后,提高肺癌患者的生存质量。

化疗是治疗肺癌的一种有效方法,同时也伴有强烈的不良反应,诱导肺损伤。李莹歌等^[34]在其研究中阐述了阿米福汀等巯基化合物、SOD等抗氧化酶以及藜芦醇苷等植物抗氧化剂对肺癌化疗后肺损伤的保护作用,这些抗氧化剂对肺损伤的防治在一定程度上也对肺癌的治疗产生有益作用。近年来,金属纳米粒子被越来越多地应用于医学和生物领域。最新研究表明金属纳米粒子和褪黑素都是抗氧化剂,均可降低人肺癌细胞的活力。研究^[35]认为褪黑素和抗氧化剂二者联合使用具有一定的治疗价值,并且指出褪黑素可作为治疗肺癌的纳米复合疗法的补充。然而,这种方法在间歇性低氧相关肺癌的应用仍有待进一步研究。

3.3 内皮抑素

内皮抑素(endostatin)是一种内源性抗血管生成物质,具有独特的抗肿瘤活性。肿瘤的生长依赖于血管生成,肿瘤细胞通过血管生成获得生长所需要的营养,而血管的生成又可以为肿瘤的转移提供通道,抗血管生成可有效抑制肿瘤生长。内皮抑素对血管内皮细胞增殖有选择性的抑制作用,可抑制VEGF的表达,降低微血管密度,阻碍新生血管的形成,进而抑制肿瘤的生长、迁移、侵袭和转移,已被作为一种治疗恶性肿瘤的有效药物。

目前,内皮抑素在肿瘤的治疗上已有许多研究

和报告。Zhang 等^[36]研究表明,在长春瑞滨—顺铂治疗中加入内皮抑素可提高非小细胞肺癌患者的治疗效果。An 等^[37]通过临床数据分析显示,内皮抑素联合 NP 化疗方案可改善晚期非小细胞肺癌患者的预后,且不增加毒性风险。Wang 等^[38]也通过对临床患者的分组治疗研究,表明内皮抑素联合化疗对肺癌的疗效优于单纯化疗,并且指出内皮抑素 7d 给药与 14d 给药的疗效和安全性均无明显差异。内皮抑素作为一种抗血管生成分子,可抑制血管内皮细胞增殖并且诱导其凋亡,使肿瘤血管正常化以达到抗癌作用。

综上所述,间歇性低氧能够促进肺癌的产生和发展,诱导肺癌细胞的生长、侵袭和转移,导致更高的肿瘤发病率和死亡率。间歇性低氧下氧化应激、炎症反应、低氧血症以及 HIF 的升高等因素会进一步促进肺癌的恶性病变。年龄和肥胖等因素对肺癌的不良影响也得到了有效的证实。对于间歇性低氧相关肺癌的治疗,抗 PD-1/PD-L1 抗体、抗氧化剂以及内皮抑素都已被证明有很好的疗效。积极针对间歇性低氧相关机制的治疗方案对降低肺癌发病率和死亡率、改善预后、提高肺癌患者生活质量具有重要意义。

参考文献:

- [1] Muz B, De La Puente P, Azab F, et al. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy[J]. *Hypoxia (Auckl)*, 2015, 11(3):83–92.
- [2] Chao YH, Shang J, Ji WD. ALKBH5-m6 A-FOXO1 signaling axis promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells under intermittent hypoxia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(2):499–506.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424.
- [4] Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(2):152–156.
- [5] Nieto FJ, Peppard PE, Young T, et al. Sleep-disordered breathing and cancer mortality results from the Wisconsin Sleep Cohort Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(2):190–194.
- [6] Campos-Rodriguez F, Martine-Garcia MA, Martinez M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1):99–105.
- [7] Cabezas E, Perez-Warnisher MT, Troncoso MF, et al. Sleep disordered breathing is highly prevalent in patients with lung cancer: results of the sleep apnea in lung cancer study [J]. *Respiration*, 2019, 97(2):119–124.
- [8] Liu Y, Song, X, Wang, X, et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on biological behavior and hypoxia-associated gene expression in lung cancer cells [J]. *Cell Biochem*, 2010, 111(3):554–563.
- [9] Kang HS, Kwon HY, Kim IK, et al. Intermittent hypoxia exacerbates tumor progression in a mouse model of lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):1854.
- [10] Almendros I, Wang Y, Farre R, et al. Intermittent hypoxia enhances melanoma cell proliferation only in co-culture with macrophages [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187, A6061.
- [11] Miao ZF, Zhao TT, Wang ZN, et al. Influence of different hypoxia models on metastatic potential of SGC-7901 gastric cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6801–6808.
- [12] Wei YL, Dong HM, Xie ZF, et al. Role of reactive oxygen species in hypoxia-induced non-small cell lung cancer migration [J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(40):3174–3178. [魏伊蓝, 董航明, 谢哲凡, 等. 活性氧在低氧诱导非小细胞肺癌转移中的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(40):3174–3178.]
- [13] Li L, Ren F, Qi C, et al. Intermittent hypoxia promotes melanoma lung metastasis via oxidative stress and inflammation responses in a mouse model of obstructive sleep apnea [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):1–9.
- [14] Li RY, Wang Y, Lin K, et al. The effect and mechanism of oxidative stress injury on apoptosis of lung cancer cells [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2018, 1(38):41–43. [李偌钰, 王嫒, 林凯, 等. 氧化应激损伤对肺癌细胞凋亡的影响和机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 1(38):41–43.]
- [15] Akbay EA, Koyama S, Liu Y, et al. Interleukin-17A promotes lung tumor progression through neutrophil attraction to tumor sites and mediating resistance to PD-1 blockade [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8):1268–1279.
- [16] Zhang JH, Bai HS. The role of inflammatory response in the development of lung cancer [J]. *Medical Recapitulate*, 2011, 17(12):1804–1805. [张菁华, 白汉生. 炎症反应在肺癌发生中的作用 [J]. *医学综述*, 2011, 17(12):1804–1805.]
- [17] Liu W, Luo M, Fang YY, et al. Relationship between occurrence and progression of lung cancer and nocturnal intermittent hypoxia, apnea and daytime sleepiness [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(4):568–575.

- [18] Nieto FJ, Peppard PE, Finn L, et al. Reply:sleep disordered breathing, hypoxemia, and cancer mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2013,187(3):331–332.
- [19] Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2013,187(1):99–105.
- [20] Pérez-Warnisher MT, Cabezas E, Troncoso MF, et al. Sleep disordered breathing and nocturnal hypoxemia are very prevalent in a lung cancer screening population and may condition lung cancer screening findings:results of the prospective Sleep Apnea In Lung Cancer Screening (SAILS) study[J]. *Sleep Med*,2019,54(2):181–186.
- [21] Liu Y, Lao M, Chen J, et al.Short-term prognostic effects of circulating regulatory T-cell suppressive function and vascular endothelial growth factor level in patients with non-small cell lung cancer and obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*,2020,70(6):88–96.
- [22] Huang HY, Lin SW, Chuang LP, et al.Severe obstructive sleep apnea associated with higher risk of mortality in stage III and IV lung cancer [J]. *J Clin Sleep Med*,2020. [Epub ahead of print]
- [23] Ma Q, Wang J, Ren Y, et al. Pathological mechanistic studies of osimertinib resistance in non-small-cell lung cancer cells using an integrative metabolomics-proteomics analysis[J]. *J Oncol*,2020:6249829.
- [24] Jiang N, Zou C, Zhu Y, et al.HIF-1 α -regulated miR-1275 maintains stem cell-like phenotypes and promotes the progression of LUAD by simultaneously activating Wnt/ β -catenin and Notch signaling [J]. *Theranostics*,2020,10(6):2553–2570.
- [25] Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea [J]. *Respir Physiol Neurobiol*,2013,186(3):303–307.
- [26] Huang MH, Zhang XB, Wang HL, et al. Intermittent hypoxia enhances the tumor programmed death ligand 1 expression in a mouse model of sleep apnea [J]. *Ann Transl Med*,2019,7(5):97–104.
- [27] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*,2012,366(26):2443–2454.
- [28] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2015,373(2):123–135.
- [29] Cheng YX, Wang T, Lyu X, et al. Detection of PD-L1 expression and its clinical significance in circulating tumor cells from patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Manag Res*,2020,12(3):2069–2078.
- [30] Shi Y, Duan J, Guan Q, et al.Effectivity and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for different level of PD-L1-positive, advanced NSCLC:a meta-analysis of 4939 patients from randomized controlled trials [J]. *Int Immunopharmacol*,2020,84:106452.
- [31] Yang Y, Yu YF, Lu S.Effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of lung cancer;brightness and challenge[J]. *Sci China Life Sci*,2020. [Epub ahead of print]
- [32] Zhang XQ.Studies on TLR4/ROS/ miRNA-21 pathway in lipopolysaccharide promoting the progression of lung cancer[D].Qingdao:Shandong University,2017.1–106. [张显齐. TLR4/ROS/miRNA-21 途经在脂多糖促进肺癌进展中的研究[D].青岛:山东大学,2017.1–106.]
- [33] Ye SY,Zeng SS,Huang MQ, et al.The chemotherapeutic protectant tempol reduces both the toxicity and the antitumor effects of cisplatin[J]. *Journal of Southern Medical University*,2019,39(8):883–890.[叶双燕,曾思思,黄梦秋,等.化疗保护剂 tempol 既降低顺铂的毒性又减弱顺铂的抗肿瘤效果[J].南方医科大学学报,2019,39(8):883–890.]
- [34] Li YG, Song QB, Yao Y, et al.Progression of anti-oxygen therapy in radiation-induced lung injury[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*,2019,22(9):579–582.[李营歌,宋启斌,姚颀,等.抗氧化治疗在放射性肺损伤中的研究进展[J].中国肺癌杂志,2019,22(9):579–582.]
- [35] Gurunathan S,Jeyaraj M,Kang MH, et al. Melatonin enhances palladium- nanoparticle-induced cytotoxicity and apoptosis in human lung epithelial adenocarcinoma cells A549 and H1229[J]. *Antioxidants*,2020,9(4):E357
- [36] Zhang R, Wang ZY, Li YH, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI to predict response to vinorelbine-cisplatin alone or with rh-endostatin in patients with non-small cell lung cancer and bone metastases;a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2016,388(Suppl 1):S95.
- [37] An J, Lv W. Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine plus cisplatin chemotherapy regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer;a meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*,2018,9(5):606–612.
- [38] Wang ZT,Zhang H,Zhou CH, et al. Real-world outcomes of various regimens of recombinant human endostatin combined with chemotherapy in non-driver gene mutation advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Med*,2019,8(4):1434–1441.