

• 论 著 •

基于蛋白质组学的慢性阻塞性肺疾病相关肺癌的 ceRNA 网络构建*

马红霞^{1,2}, 李凤森^{1,2△}

1. 新疆医科大学第四临床医学院, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学
第四附属医院呼吸科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 拟采用蛋白质组学联合生物信息学技术构建慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关肺癌的竞争性内源 RNA(ceRNA)网络,初步探索二者的生物学机制及其潜在的核心治疗靶点。方法 收集 COPD 相关肺癌患者及单纯肺癌患者的临床标本进行蛋白质组学分析,筛选 COPD 相关肺癌的差异基因并构建蛋白互作网络(PPI),对上述差异基因进行富集分析。筛选 COPD 相关肺癌的关键基因并在基因表达汇编(GEO)数据库进行验证,最后预测差异表达蛋白的微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA),构建基于 COPD 相关肺癌的 ceRNA 网络。结果 蛋白质组学分析结果显示,筛选的差异分子包括下调差异表达蛋白 211 个,上调差异表达蛋白 168 个,共计获得 379 个差异分子并构建 PPI,进一步进行功能富集分析。在 GEO 数据库中检索 COPD 相关的芯片,结果显示 GSE103174 数据集共筛选了 929 个差异基因。检索肺癌相关芯片,GSE43346 数据集共获得 13 605 个肺癌相关差异基因。将上述结果进一步与前期蛋白质组学分析结果取交集,最终共获得 2 个 COPD 相关肺癌基因,具体为 OASL、ROGDI。进一步在 GEO 数据集中对上述结果进行验证,并采用受试者工作特征曲线分析 OASL、ROGDI 在肺癌及 COPD 中的诊断价值,结果显示曲线下面积分别为 0.784、0.731、0.688、0.785,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。构建了 COPD 相关肺癌的 lncRNA-miRNA-基因相关 ceRNA 网络。结论 OASL 和 ROGDI 可能成为用于 COPD 相关肺癌的诊断和治疗的重要生物标志物。此外,构建的 ceRNA 网络为进一步研究该病提供了新的方向。

关键词: 肺癌; 慢性阻塞性肺疾病; 蛋白质组学; 竞争性内源 DNA 网络

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.004

中图法分类号:R563.1

文章编号:1673-4130(2024)11-1295-07

文献标志码:A

Construction of ceRNA network for chronic obstructive pulmonary disease related with lung cancer based on proteomics*

MA Hongxia^{1,2}, LI Fengsen^{1,2△}

1. The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Respiratory, the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: **Objective** To construct the competitive endogenous RNA (ceRNA) network of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) related lung cancer by proteomics combined with bioinformatics technology, and to explore the biological mechanism and potential core therapeutic targets of the two diseases. **Methods** The clinical specimens of patients with COPD related lung cancer and patients with lung cancer were collected for proteomics analysis. The differentially expressed genes in COPD related lung cancer were screened and the protein interaction network (PPI) was constructed, and the above differentially expressed genes were enriched. The key genes of COPD related lung cancer were screened and verified in the gene expression omnibus (GEO) database. Finally, the microRNA (miRNA) and long non-coding RNA (lncRNA) of differential proteins were predicted to construct the ceRNA network based on COPD related lung cancer. **Results** The results of proteomics analysis showed that 211 differentially expressed proteins were down-regulated and 168 differentially expressed proteins were up-regulated. A total of 379 differentially expressed proteins were obtained and used to construct PPI. The COPD related microarray was searched in GEO database, and the results showed that a total of 929 differentially expressed genes were screened in GSE103174 dataset. A to-

* 基金项目:“天山英才”——青年科技拔尖人才项目(2022TSYCCX0028);新疆维吾尔自治区天山创新团队计划项目(2023D14004)。

作者简介:马红霞,女,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病防治研究。△ 通信作者,E-mail:jasmine0991@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240523.2102.004.html\(2024-05-27\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240523.2102.004.html(2024-05-27))

tal of 13 605 lung cancer related differentially expressed genes were obtained from GSE43346 dataset. Two COPD related lung cancer genes, OASL and ROGDI, were obtained by intersection of the above results with the previous proteomics analysis results. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of OASL and ROGDI in lung cancer and COPD. The results showed that the area under the curve was 0. 784, 0. 731, 0. 688 and 0. 785, respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0. 05$). The lncRNA-miRNA-gene related ceRNA network of COPD-lung cancer was constructed. **Conclusion** OASL and ROGDI may be used as important biomarkers for the diagnosis and treatment of COPD-related lung cancer. In addition, the constructed ceRNA network provides a new direction for further research on this disease.

Key words: lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease; proteomics; competitive endogenous RNA network

肺癌是世界上癌症相关死亡的最常见原因之一，大约 15% 的肺癌患者生存期不超过 5 年，每年约导致 130 万人死亡^[1-2]。因此，对肺癌进行早期诊断是非常有必要的，需要临床生物标志物来揭示癌症发展的风险。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性炎症性疾病，也是进行性、气流限制性慢性呼吸系统疾病，位居全球第四大死亡原因。近年来多项研究发现肺癌与 COPD 在分子遗传学水平上直接相关，并且有研究发现 40%~70% 的肺癌患者同时合并 COPD^[3-6]。一项临床研究发现，COPD 患者与健康者比较，肺癌的发生风险增加 2~6 倍^[7-8]；此外，诊断为肺癌的患者患 COPD 的风险也更高^[9]。系统评价结果提示，COPD 相关肺癌与较差的总生存期等相关^[10-12]。目前，肺癌与 COPD 均已成为重要的社会公共卫生问题。

细胞内所表达的蛋白质一般属于广义蛋白质，而狭义蛋白质则主要是指用来分析基因组中基因表达的蛋白质。蛋白质组学则是采用蛋白质组学技术对细胞的结构、细胞参与应激的机制等方面提供描述，进而在蛋白质水平上解释基因表达的调控机制，具体包括认识特定蛋白质的结构和功能，以及阐明蛋白质的特性等^[13]。本研究拟采用蛋白质组学联合生物信息学技术分析诊断 COPD 相关肺癌的标志物，并构建竞争性内源 RNA(ceRNA)互作网络，为阐明 COPD 相关肺癌的发生机制及潜在的治疗靶点提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 12 月至 2021 年 8 月新疆医科大学第四附属医院(以下简称本院)收治的 51 例 COPD 相关肺癌患者、88 例单纯肺癌患者的临床资料，随机选取 4 例单纯肺癌患者，4 例 COPD 相关肺癌患者及本院健康体检中心的 4 例体检健康者进行后续研究。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准 COPD 诊断标准：不完全可逆的气流阻塞，伴有支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气量及其与用力肺活量的比值 $<0. 7$ ，并伴有持续的包括咳嗽、呼吸困难和痰量过多等呼吸道症状。肺癌诊断标准：本院病理检查确诊为肺癌，并进行了高通量测序技术检测以明确驱动突变的状态。排除标准：

(1)其他癌症的患者；(2)合并重度呼吸衰竭者(血氧分压 <40 mmHg，动脉二氧化碳分压 >90 mmHg)及肺心病、肺性脑病患者；(3)患有其他呼吸系统相关疾病，如支气管扩张、弥漫性泛细性支气管炎、肺结核、间质性肺病等的患者。

1.3 差异表达分析 本项目使用串联质量标签定量蛋白质组学技术进行研究，筛选标准具体如下：采用 $P < 0. 05$ ，倍数变化 $>1. 50$ 或 $<0. 67$ 筛选差异表达蛋白。生物学重复的实验设计采用 t 检验计算 P 值，没有生物学重复的实验设计则使用 Significance A 算法计算 P 值。

1.4 蛋白互作网络(PPI) 本研究拟基于 STRING 数据库构建 PPI，进一步使用 Cytoscape 软件(version 3. 7. 2)对上述筛选的差异表达蛋白进行可视化处理。

1.5 功能富集分析 本研究采用软件 Omicsbean(<http://www.omicsbean.cn/>)对上述筛选的差异表达蛋白进行基因本体(GO)富集分析，具备包括生物学过程、分子生物学功能、细胞学组分、信号通路这 4 个部分，以 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

1.6 基因表达汇编(GEO)数据库差异基因筛选 GEO 数据库是由美国国立生物技术信息中心创建的基因表达数据库，收录了来自世界各研究机构提供的高通量基因表达数据，本研究采用 GEO2R(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)工具对筛选的数据集进行统计分析。分析了 GSE103174 数据集关于 COPD 的差异基因，同时分析了 GSE43346 数据集关于肺癌的差异基因。以 $P < 0. 05$ 作为标准筛选。

1.7 ceRNA 网络构建 RNA 相互作用百科全书(ENCORI)数据库是一项解码微小 RNA(miRNA)-mRNA 相互作用、miRNA-长链非编码 RNA(lncRNA)相互作用、miRNA-circRNA 相互作用的平台。通过分析数千个 CLIP-seq 和各种高通量测序数据，确定了数百万个 RBP-RNA 和 RNA-RNA 的相互作用，并研究了其在人类疾病中的功能和机制。本研究采用 ENCORI 数据库预测 miRNA 及其相关的 lncRNA，最后构建 ceRNA 互作网络。

1.8 统计学处理 本研究根据 $P < 0. 05$ 且倍数变

化 >1.50 或 <0.16 标准进行差异基因的筛选。文库测序和生物信息学分析在 Illumina NovaSeq6000 平台上对符合条件的 DNA 文库进行测序。软件 fastp (v. 2. 20. 0) 用于适配器修剪和低质量碱基的过滤, 使用 BWA-MEM (v. 0. 7. 17) 算法与参考基因组 (UCSC 的 hg19 GRCh37) 排除 PCR 的重复读取。通过 VarDict (v. 1. 5. 7) [16] 和 InterVar 对 snv/InDels 进行调用和注释, 然后根据公共数据库和 ExAC (Exome Aggregation Consortium) Browser28 (v. 0. 3) 中的常见单核苷酸多态性对变异进行筛选。统计检验均为双侧检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 差异分析 本研究对纳入的单纯肺癌患者和 COPD 相关肺癌患者进行蛋白质组学分析。筛选的差异表达蛋白包括下调差异表达蛋白 211 个, 上调差异表达蛋白 168 个, 共计筛选 379 个差异表达蛋白。

进一步使用 STRING 平台将上述差异表达蛋白进行蛋白相互作用分析, 构建 PPI。见图 1。

2.2 功能富集分析 GO 富集分析结果显示, 细胞学组包括: 细胞外区域、细胞液、细胞外基质、溶酶体、等离子体膜等; 分子生物学功能包括: 细胞外基质结构成分、受体的活动、蛋白酶抑制剂活性、淀粉酶活性、受体信号蛋白酪氨酸磷酸酶活性、细胞黏附分子活性、防御/免疫蛋白活性、肽激素。生物学过程包括: 免疫反应、细胞生长/维持、蛋白质代谢、细胞黏附、细胞通讯、免疫细胞迁移、细胞激活信号转导、RNA 代谢。信号通路包括: 上皮-间充质转化、 $\beta 3$ 整合素与细胞表面的相互作用、整合素与细胞表面的相互作用、整合素家族细胞表面相互作用、 $\alpha 4 \beta 7$ 整合素信号传导、 $\beta 1$ 整合素细胞表面相互作用、干扰素 γ 信号、干扰素信号传导、血小板与暴露的胶原的黏附、纤维蛋白凝块的形成。见图 2。

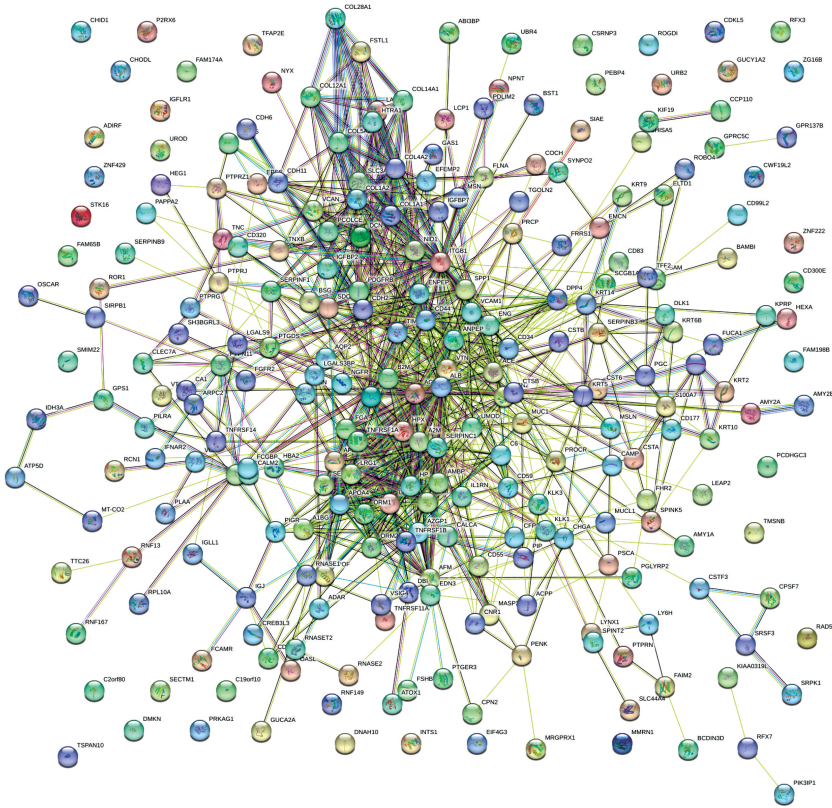


图 1 肺癌和 COPD 相关肺癌差异表达蛋白筛选

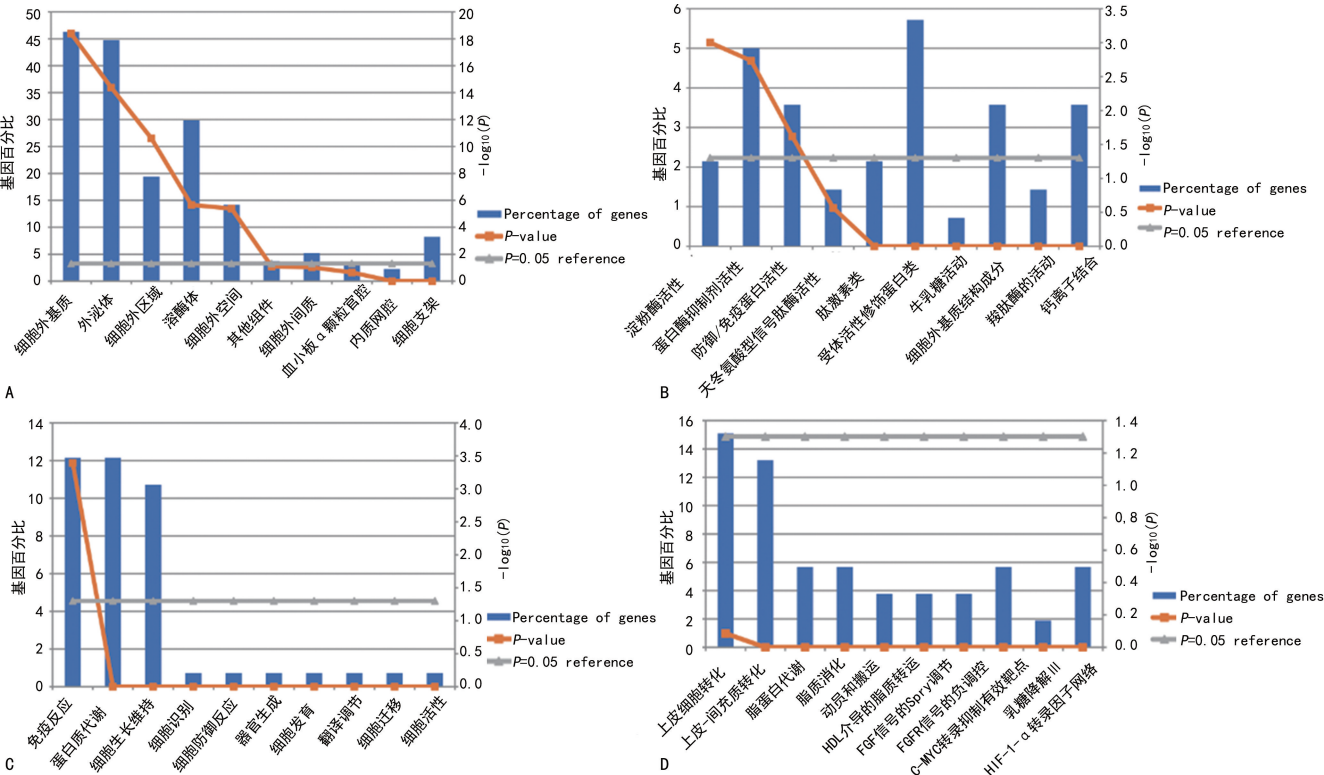
2.3 COPD 相关肺癌差异基因筛选与验证 本研究在 GEO 数据库中检索 COPD 相关芯片, 结果显示 GSE103174 数据集共获得 929 个 COPD 相关基因。进一步检索肺癌相关芯片, GSE43346 数据集共获得 13 605 个肺癌相关基因。将上述结果进一步与本研究的蛋白组学分析结果取交集, 最终共获得 2 个 COPD 相关肺癌基因, 具体为 OASL、ROGDI, 见图 3。进一步对上述结果分别在 GSE103174 和 GSE43346 中进行验证, 结果发现: OASL、ROGDI 在

COPD 和肺癌中均呈低表达。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 OASL、ROGDI 在肺癌及 COPD 中的诊断价值, ROC 曲线下面积分别为 0. 784、0. 731、0. 688、0. 785, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 4。

2.4 OASL、ROGDI 相关 miRNA 预测 本研究进一步将上述筛选的差异表达蛋白 OASL、ROGDI 使用 ENCORI 数据库中的“miRNA-mRNA 相互作用”模块预测与其相关的 miRNA, 结果提示, 与 OASL 相

关的 miRNA 共计 7 个, 分别为: hsa-miR-199a-5p、hsa-miR-199b-5p、hsa-miR-516b-5p、hsa-miR-483-5p、hsa-miR-532-3p、hsa-miR-665、hsa-miR-1286; 与

ROGDI 相关的 miRNA 共计 5 个, 分别为: hsa-miR-185-5p、hsa-miR-328-3p、hsa-miR-483-3p、hsa-miR-423-5p、hsa-miR-760, 见表 1。



注: A 为细胞学组分; B 为分子生物学功能; C 为生物学过程; D 为信号通路。

图 2 COPD 相关肺癌患者差异表达蛋白的 GO 富集分析

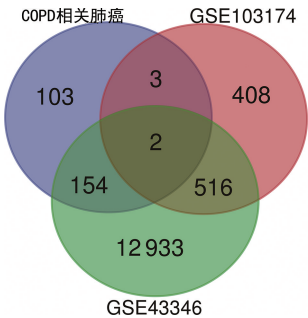


图 3 COPD 相关肺癌差异表达蛋白筛选

2.5 miRNA 的 lncRNA 预测 本研究进一步将上述筛选的 miRNA 使用 ENCORI 数据库中的“miRNA-lncRNA 相互作用”模块预测与其相关的 lncRNA, 结果提示, 与 hsa-miR-199a-5p 相关的 lncRNA 共计 6 个, 与 hsa-miR-199b-5p 相关的 lncRNA 共计 5 个, 与 hsa-miR-483-5p 相关的 lncRNA 共计 17

个, 与 hsa-miR-516b-5p 相关的 lncRNA 共计 7 个, 与 hsa-miR-532-3p 相关的 lncRNA 共计 5 个, 与 hsa-miR-665 相关的 lncRNA 共计 8 个, 与 hsa-miR-1286 相关的 lncRNA 共计 11 个, 与 hsa-miR-185-5p 相关的 lncRNA 共计 5 个, 与 hsa-miR-328-3p 相关的 lncRNA 共计 9 个, 与 hsa-miR-483-3p 相关的 lncRNA 共计 7 个, 与 hsa-miR-423-5p 相关的 lncRNA 共计 10 个, 与 hsa-miR-760 相关的 lncRNA 共计 7 个。

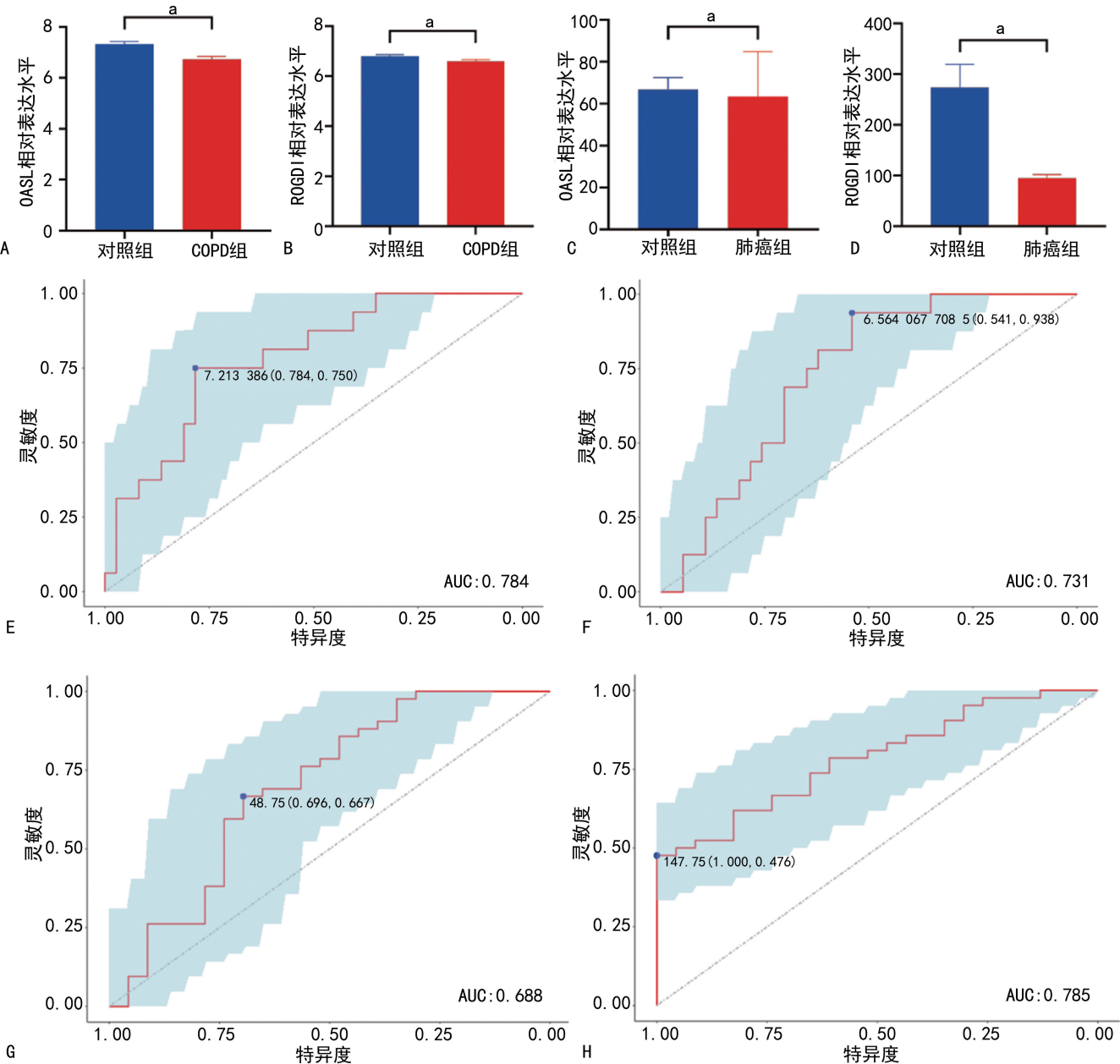
2.6 ceRNA 网络构建 本研究将 OASL 预测的 hsa-miR-199a-5p、hsa-miR-199b-5p、hsa-miR-516b-5p、hsa-miR-483-5p、hsa-miR-532-3p、hsa-miR-665 和 hsa-miR-1286 这 7 个 miRNA 及其 ROGDI 预测的 hsa-miR-185-5p、hsa-miR-328-3p、hsa-miR-483-3p、hsa-miR-423-5p 和 hsa-miR-760 这 5 个 miRNA 及其相对应的 lncRNA 构建 ceRNA 网络, 见图 5。

表 1 OASL、ROGDI 相关 miRNA 预测

基因 ID	基因名	miRNA ID	miRNA 名
ENSG00000135114	OASL	MIMAT0000231	hsa-miR-199a-5p
ENSG00000135114	OASL	MIMAT0000263	hsa-miR-199b-5p
ENSG00000135114	OASL	MIMAT0002859	hsa-miR-516b-5p

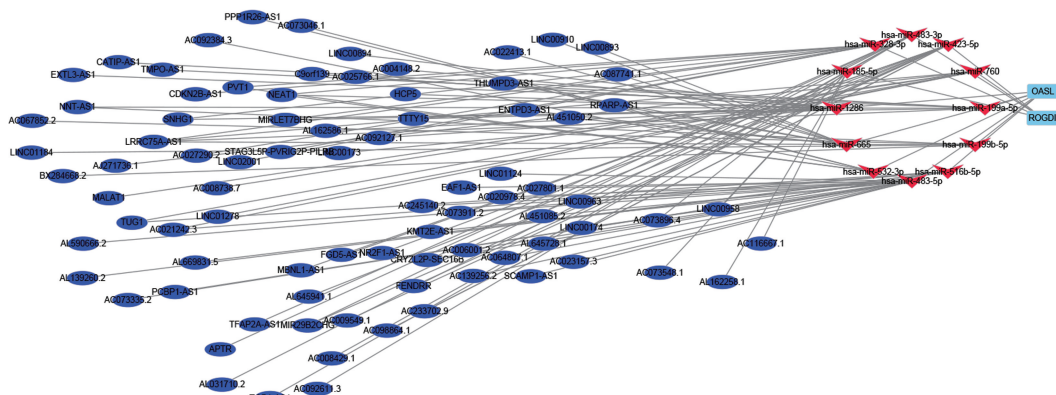
续表 1OASL、ROGDI 相关 miRNA 预测

基因 ID	基因名	miRNA ID	miRNA 名
ENSG00000135114	OASL	MIMAT0004761	hsa-miR-483-5p
ENSG00000135114	OASL	MIMAT0004780	hsa-miR-532-3p
ENSG00000135114	OASL	MIMAT0004952	hsa-miR-665
ENSG00000135114	OASL	MIMAT0005877	hsa-miR-1286
ENSG00000067836	ROGDI	MIMAT0000455	hsa-miR-185-5p
ENSG00000067836	ROGDI	MIMAT0000752	hsa-miR-328-3p
ENSG00000067836	ROGDI	MIMAT0002173	hsa-miR-483-3p
ENSG00000067836	ROGDI	MIMAT0004748	hsa-miR-423-5p
ENSG00000067836	ROGDI	MIMAT0004957	hsa-miR-760



注: A 为 OASL 基因在 COPD 组与对照组间的差异表达,* $P<0.05$; B 为 ROGDI 基因在 COPD 组与对照组间的差异表达; C 为 OASL 基因在肺癌组与对照组之间的差异表达; D 为 ROGDI 基因在肺癌组与对照组之间的差异表达; E~F 为 OASLI 基因在 COPD 及肺癌患者中的诊断价值; G~H 为 ROGDI 基因在 COPD 及肺癌患者中的诊断价值。

图 4 差异表达蛋白验证



3 讨 论

COPD 的进展与肺癌关系紧密,但是目前二者的作用机制尚不清楚。不过有研究发现二者均存在端粒缩短、线粒体功能障碍、遗传易感性等多个共同表型,因此肺癌和 COPD 可能是同一种疾病的不同方面^[14]。有研究表明,作为一种肺部的慢性炎症疾病,COPD 可以通过对肺组织反复损伤、修复,进而诱导肺癌的发生或发展^[15-16]。此外,内外环境造成的机体氧化应激可能通过 DNA 损伤方式进而影响致癌 DNA 的修复能力,并认为这是影响肺癌患者预后的重要机制之一^[17]。烟草烟雾含有大量砷、镉、亚硝胺、苯并蒽和苯并芘等污染物进而可诱导机体分子产生突变,使组织产生免疫炎症反应^[18]。机体在接受烟草烟雾暴露时,气道上皮细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞通过先天免疫系统协调方式保护气道免受刺激物和微生物的侵害,上述过程主要是通过 toll 样受体 4 和白细胞介素-1 受体炎症信号通路介导的,而适应性免疫则主要由呼吸道中的 T 淋巴细胞介导^[19]。有研究发现,烟雾暴露可通过诱导炎症、氧化应激等方式改变蛋白质水解酶及其抑制剂的转录、激活,也是促进 COPD 进展到肺癌的重要机制^[20]。

干扰素可诱导 2',5'-寡腺苷酸合酶表达,被认为是重要的抗病毒因子,具体作用机制可能与其通过同 RNA 酶 L 组合的方式降解病毒 RNA 进而抑制病毒复制,从而在控制抗病毒先天免疫中发挥重要的调控作用有关^[21]。OASL 与 2',5'-寡聚腺苷酸的其他 OAS 家族成员不同,该分子常缺乏 OAS 2',5'-合成活性^[22],提示 OASL 在对抗病毒先天性和适应性免疫反应方面可能更重要。本研究发现,无论是在 COPD 患者还是肺癌患者中,OASL 表达水平较体检健康者均下调。有研究发现 OASL 也与肺癌细胞对药物的敏感性密切相关;该因子可通过发出信号激活视黄酸诱导基因 I 样受体,经由特定的 DNA 传感器等检测到非自身核酸途径,从而在固有免疫反应启动和调节中起重要作用^[23],而药物传输途径又与核酸识别过程有关,包括药物疗效的持续时间和药物代谢的特异性因素^[24]。有研究发现视黄酸受体 β 作为代谢核心基因网络中的靶点参与调控肿瘤细胞对 acRoots

的敏感性,acRoots 也可通过抑制前列腺素 E 受体 3 的相对表达调控蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶等方式影响肿瘤细胞中免疫相关蛋白表达^[25]。而 OASL 可能通过与 EP3 的互作效应调控血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶 2 等因子表达参与调节 acRoots,进而发挥调控肿瘤细胞的生长、侵入等作用^[26-28]。ROGDI 位于染色体 16p13.3,具有 864 bp 的编码区,编码一种包含 287 个氨基酸的蛋白质^[29]。ROGDI 的基因产物为亮氨酸拉链结构域蛋白,表明 ROGDI 具有转录活性。ROGDI 是一个与肿瘤发展和治疗反应相关的基因,它在细胞生物学和分子医学领域引起了广泛的关注。ROGDI 基因编码的蛋白质在多个生物学过程中发挥重要作用,包括细胞增殖、凋亡及细胞迁移和侵袭等。CHEN 等^[30]发现 ROGDI 在许多肿瘤和硫代乙酰胺诱导的早期肝纤维化小鼠的肝脏中表达增加,这表明 ROGDI 可能在肿瘤发生和肝纤维化进程中发挥重要作用。他们研究了 ROGDI 与宫颈细胞放射敏感性之间的关系,发现 ROGDI 的下调介导了辐照后癌细胞的放射敏感性。ROGDI 与呼吸系统疾病的相关研究未见报道。本项研究发现与体检健康者比较,ROGDI 在 COPD 患者及肺癌患者中均呈低表达。其具体关系及作用机制仍有待高质量的分子流行病学调查和体内外实验的进一步证实。

但本研究存在一定局限性。本研究纳入的肺癌患者未进一步行腺癌、鳞癌、小细胞癌等亚组分析。后期将在此基础上进行大样本的前瞻性队列研究,对上述研究成果进行验证。此外,本研究揭示 COPD 相关肺癌潜在的 2 个治疗靶点 OASL 和 ROGDI,该研究仅为初步研究。未来将开展相关的动物实验和细胞实验进行验证,从而深入探索其具体的作用机制。

综上所述,本研究采用蛋白质组学联合生物信息学方法筛选到影响 COPD 相关肺癌的关键基因 OASL 和 ROGDI,并对上述基因构建了 ceRNA 网络,从分子水平上揭示了该病的发病机制,或可作为后期 COPD 相关肺癌的潜在治疗靶点。然而,其具体机制仍有待进一步开展体内外实验进行深入研究探讨。

参考文献

[1] PATEL S R, DAS M. Small cell lung cancer: emerging

- targets and strategies for precision therapy[J]. *Cancers* (Basel), 2023, 15(16):4016.
- [2] OLIVER A L. Lung cancer: epidemiology and screening [J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(3):335-344.
- [3] ZHOU C Z, QIN Y 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.
- [4] QI C, SUN S W, XIONG X Z. From COPD to lung cancer: mechanisms linking, diagnosis, treatment, and prognosis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17:2603-2621.
- [5] PERROTTA F, D'AGNANO V, SCIALÒ F, et al. Evolving concepts in COPD and lung cancer: a narrative review[J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3):436-448.
- [6] 王国茗, 尹照萍, 潘巍巍, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能和 Th17 相关细胞因子的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(6):664-667.
- [7] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399(10342):2227-2242.
- [8] YOUNG R P, HOPKINS R J. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer screening[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(3):347-360.
- [9] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2. 2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3):254-266.
- [10] TAREKE A A, DEBEBE W, ALEM A, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pulm Med*, 2022, 2022:9799858.
- [11] WANG L, YU M, MA Y, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on postoperative clinical status in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:4133237.
- [12] ZHAO G X, LI X L, LEI S Y, et al. Prevalence of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:947981.
- [13] ABOLFATHI H, SHEIKHPOUR M, SHAHRAEINI S S, et al. Studies in lung cancer cytokine proteomics: a review[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2021, 18(1):49-64.
- [14] SZALONTAI K, GÉMES N, FURÁK J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13):2889.
- [15] SOHAL S S, WARD C, DANIAL W, et al. Recent advances in understanding inflammation and remodeling in the airways in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(3):275-288.
- [16] EAPEN M S, HANSBRO P M, LARSSON-CALLERFELT A K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: underlying pathophysiology and new therapeutic modalities[J]. *Drugs*, 2018, 78(16):1717-1740.
- [17] VERMAELEN K, BRUSSELLE G. Exposing a deadly alliance: novel insights into the biological links between COPD and lung cancer[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(5):544-554.
- [18] PROCTOR R N. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll[J]. *Tob Control*, 2012, 21(2):87-91.
- [19] OH J Y, SIN D D. Lung inflammation in COPD: why does it matter[J]. *F1000 Med Rep*, 2012, 4:23.
- [20] CHA S R, JANG J, PARK S M, et al. Cigarette smoke-induced respiratory response: insights into cellular processes and biomarkers[J]. *Antioxidants* (Basel), 2023, 12(6):1210.
- [21] CHOI U Y, KANG J S, HWANG Y S, et al. Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(3):e144.
- [22] HOVNANIAN A, REBOUILLAT D, LEVY E R, et al. The human 2', 5'-oligoadenylate synthetase-like gene (OASL) encoding the interferon-induced 56-kDa protein maps to chromosome 12q24.2 in the proximity of the 2', 5'-OAS locus[J]. *Genomics*, 1999, 56(3):362-363.
- [23] ZHU J Z, GHOSH A, SARKAR S N. OASL-a new player in controlling antiviral innate immunity[J]. *Curr Opin Virol*, 2015, 12:15-19.
- [24] HE S, MAO X, SUN H, et al. Potential therapeutic targets in the process of nucleic acid recognition: opportunities and challenges[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(1):51-64.
- [25] WANG X D, PEER D, PETERSEN B. Molecular and cellular therapies: new challenges and opportunities[J]. *Molecular and cellular therapies*, 2013, 1:1.
- [26] FANG T, HOU J, HE M, et al. Actinidia Chinensis planch root extract (acRoots) inhibits hepatocellular carcinoma progression by inhibiting EP3 expression[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2016, 32(6):499-511.
- [27] SHERAPURA A, SIDDESH B M, MALOJIRAO V H, et al. Steroidal alkaloid solanidine impedes hypoxia-driven ATM phosphorylation to switch on anti-angiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119:154981.
- [28] HE M Y, HOU J Y, WANG L Y, et al. Actinidia Chinensis planch root extract inhibits cholesterol metabolism in hepatocellular carcinoma through upregulation of PCSK9 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):42136-42148.
- [29] LIEPINA L, KALNINA M L, MICULE I, et al. Kohlschütter-Tönz syndrome: case report with novel feature and detailed review of features associated with ROGDI variants [J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(4):1263-1279.
- [30] CHEN Y F, CHO J J, HUANG T H, et al. Downregulation of a novel human gene, ROGDI, increases radiosensitivity in cervical cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(10):1070-1078.