

· 综述 ·

非吸烟人群肺癌流行病学研究进展

朱猛 牟园淋 马红霞 靳光付 胡志斌 沈洪兵

南京医科大学公共卫生学院流行病学系 部省共建肿瘤个体化医学协同创新中心,
南京 211166

通信作者:沈洪兵, Email: hbshe@njmu.edu.cn

【摘要】 肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,严重威胁人类健康。我国近 40% 的肺癌病例为非吸烟人群,值得高度关注。本文系统回顾了截至 2025 年 4 月,国内外针对非吸烟人群肺癌的预防研究进展。研究表明,随着吸烟率的持续下降,肺癌的发病格局正在发生变化,我国非吸烟人群的肺癌发病率呈上升趋势。明确非吸烟人群肺癌的发病与室内外空气污染、二手烟暴露、居住与职业环境等因素密切相关,有助于为制定有效的一级预防策略提供科学依据。此外,基于全基因组关联研究,多个与肺癌相关的遗传易感因素被发现,促进了对肺癌遗传机制的深入理解,并有望用于识别高遗传风险人群,推动个体化干预措施的实施。大规模人群筛查研究也显示,早期筛查可显著提高肺癌的早诊率,并降低远期死亡风险。

【关键词】 肺肿瘤; 非吸烟肺癌; 危险因素; 遗传风险; 癌症筛查; 流行病学

基金项目: 国家自然科学基金(82388102、82473708)

随着全球人口增长和老龄化加剧,恶性肿瘤的发病和死亡人数持续上升。肺癌是全球癌症死亡的首要原因,严重威胁人类健康。吸烟是肺癌最主要的危险因素,随着吸烟率不断下降,非吸烟人群肺癌的发病比例持续上升,其流行特征、危险因素及早期筛查问题日益受到关注。识别非吸烟人群的致病因素,推进精准预防,是当前亟待解决的重大公共卫生挑战。近年来,得益于大型前瞻性队列的建设、高通量组学技术的发展,以及人群筛查项目的持续推进,非吸烟人群肺癌的流行病学研究取得了多项重要进展^[1]。本文综述截至 2025 年 4 月有关非吸烟人群肺癌的流行病学特征、环境风险因素、遗传因素及其与环境的交互作用,以及大规模筛查研究的最新进展,旨在为推动该人群的肺癌早期诊断与个体化预防提供最新证据。

一、非吸烟人群肺癌的流行现状

全球肿瘤流行病统计数据(GLOBALCAN)显示,2022 年全球新发肺癌病例约 248.1 万,死亡病例约为 181.7 万,分别占全部恶性肿瘤发病和死亡的 12.4% 和 18.7%^[2]。我国 2022 年新发肺癌 106.1 万例,死亡 73.3 万例,分别占全球总数的 42.7% 与 40.3%^[3]。虽然吸烟是肺癌最主要的病因,但全球吸烟率已经从 1990 年的 23.7% 降至

2021 年的 16.8%,我国同期男性吸烟率从 50.9% 降至 43.1%,女性吸烟率也从 3.2% 降至 2.9%^[4]。与吸烟率下降形成鲜明对比的是,我国自 2009 年以来,肺癌发病率整体呈快速上升趋势,男性年龄标化发病率以每年 1.1%~2.7% 的幅度增加,而女性年龄标化发病率增速高达 5.1%~8.3%^[5]。

随着吸烟率的不断下降,肺癌的流行特征也发生了显著变化^[6]。近期一项关于肺癌组织学亚型的全球流行病学分析发现,肺腺癌的发病率在全球范围内持续上升,已取代肺鳞癌成为最常见的肺癌类型。2022 年,肺腺癌占比达 45.6%,肺鳞癌为 29.4%,小细胞肺癌为 11.5%。我国也呈现类似趋势,2022 年新发肺腺癌在男性中占比 54.5%,女性更是高达 66.6%^[7]。尽管吸烟可增加肺腺癌风险,但其相对危险度(RR)明显低于肺鳞癌与小细胞肺癌,RR(95%CI)分别为 6.2(4.6~8.3)、25.4(18.4~35.1)和 42.0(21.7~81.2)^[8]。此外,92% 以上的非吸烟肺癌为肺腺癌。吸烟率的持续下降以及肺腺癌占比的持续上升,表明非吸烟肺癌在全球范围内正逐渐成为新的健康问题^[9]。

GLOBALCAN 数据显示,2020 年非吸烟肺癌已经成为全球第五大癌症死亡原因^[10],其对东亚女性人群的影响尤

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250327-00747

收稿日期 2025-03-27 本文编辑 吕相征

引用本文:朱猛,牟园淋,马红霞,等.非吸烟人群肺癌流行病学研究进展[J].中华医学杂志,2025,105(28):2425-2431. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250327-00747.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



为显著^[11]。与欧美地区超过 80% 的肺癌归因于吸烟不同,我国非吸烟肺癌病例占整体肺癌病例的 39.7%,而吸烟相关肺癌占比明显偏低,男性为 57.5%,女性仅为 13%^[12]。研究显示,在重度吸烟者中(>30 包年),我国肺癌发病率与欧美接近(400/10 万人年比 406/10 万人年),但非吸烟者的肺癌发病率约是欧美人群的 4.6 倍(87/10 万人年比 18/10 万人年)^[13]。此外,Ge 等^[14]利用我国东部地区区域电子健康记录系统,对 108 万人进行随访,发现 2009 至 2020 年间,男性非吸烟者肺癌发病率由 9.51/10 万人年升至 43.40/10 万人年,女性由 3.57/10 万人年升至 51.68/10 万人年,大多数年龄段发病率均呈上升趋势,尤其是<45 岁人群增幅最大[男性平均年百分比变化(AAPC)为 21.10%(95%CI: 3.57%~41.60%);女性 AAPC 为 32.05%(95%CI: 23.73%~40.92%)]。Xu 等^[15]对约 12 万例中国肺癌患者随访 8 年后同样发现,自 2014 年以来,非吸烟者在肺癌中的占比从 63.3% 升至 2020 年的 80.5%,其中肺腺癌比例也从 63.1% 升至 76.3%。

上述研究共同表明,全球包括中国在内的肺癌流行特征正在发生快速转变,肺腺癌的占比持续上升。传统癌症登记缺乏吸烟信息,而多项基于非吸烟人群的队列研究证据也显示,肺癌在我国非吸烟者中,尤其是在女性及年轻人群中发病率开始快速增加。非吸烟人群肺癌已成为重要公共卫生挑战,识别其特异性风险因素、明确遗传学基础并推进早期筛查,对降低我国肺癌负担具有重要意义。

二、非吸烟人群肺癌的风险因素

深入探究非吸烟人群肺癌的病因,是制定有效防控策略的基础,亦是肿瘤一级预防中的关键环节。大规模前瞻性队列研究被广泛视为流行病学观察性研究的“金标准”。近年来,随着中国慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank, CKB)、英国生物银行(UK Biobank, UKB)和日本生物银行(BioBank Japan)等国内外大型队列和生物样本库的建设与发展,为非吸烟人群肺癌的病因学研究奠定了坚实的数据基础和资源支持。

(一)环境氡暴露

氡是一种源自岩石和土壤中天然铀衰变的放射性气体,其衰变产物可附着于空气中的颗粒物,被人体吸入后沉积于呼吸道上皮,进一步释放 α 射线,直接损伤 DNA。氡广泛存在于室外空气中,但浓度通常较低;它可通过地面、墙体和地基裂缝渗入室内,在封闭环境中积聚,进而危害健康^[16]。早期针对矿工的职业研究和动物实验已证实氡暴露与肺癌存在因果关系,近期研究则聚焦于居住环境中氡暴露的肺癌风险^[17]。

多项研究表明,居住地氡暴露与非吸烟人群的肺癌风险相关。例如,一项在氡高发地区进行的多中心病例对照研究显示,暴露于 ≥ 200 Bq/m³氡的非吸烟者,肺癌风险显著升高($OR=2.42$, 95%CI: 1.45~4.06)^[16]。另一项涵盖九个欧洲国家 13 项研究的协作分析发现,住宅氡浓度每增加 100 Bq/m³,肺癌风险增加 16%(95%CI: 5%~13%),且吸烟状况对关联无显著影响。以氡暴露水平分别为 0、

100 和 400 Bq/m³推算,非吸烟者至 75 岁时患肺癌的风险为 0.4%、0.5% 和 0.7%^[18]。Cheng 等^[19]开展的一项荟萃分析纳入截至 2020 年 3 月前发表的研究,共包含 25 项病例对照研究和 1 项队列研究,涵盖 2 341 例非吸烟肺癌病例和 8 967 名对照。结果显示,非吸烟者每增加 100 Bq/m³氡暴露,其肺癌的校正超额相对危险度(aERR)为 0.15(95%CI: 0.06~0.25),其中男性的 aERR 高于女性(0.46 比 0.09)。Miao 等^[20]的研究发现我国人群氡的平均暴露浓度为 55~65 Bq/m³,其中 13.6% 的测量住宅超过 100 Bq/m³。据此估计,约 2.0% 的非吸烟者肺癌发病可归因于氡气暴露。综合以上研究,住宅氡暴露被认为是非吸烟者肺癌的重要风险因素,且在男性中风险更为显著。然而,由于住宅氡监测周期长、成本高,基于前瞻性队列的相关证据仍较有限。尽管如此,在现有研究基础上,住宅氡暴露对非吸烟人群肺癌的影响仍不可忽视。

(二)室外空气污染

室外空气污染主要包括可吸入颗粒物(PM₁₀)、细颗粒物(PM_{2.5})、氮氧化物(NO₂)和臭氧(O₃),其中以 PM_{2.5} 对健康危害最为显著。2013 年,国际癌症研究机构(IARC)已将室外空气污染,尤其是 PM_{2.5} 列为明确的人类致癌物^[21]。一项关于颗粒物归因肺癌负担的全球研究指出,中国在 2020 年颗粒物相关肺腺癌发病占全球颗粒物归因肺腺癌的 68% 以上^[22]。

多项研究进一步证实了颗粒物暴露与非吸烟相关肺癌之间的直接关联。近期,本课题组基于中国 CKB 队列的 25 万非吸烟者数据发现,PM_{2.5} 每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,非吸烟人群肺癌发病和死亡风险分别上升 10%(95%CI: 4%~17%)和 17%(95%CI: 8%~27%)^[23]。研究还估算,在长期 PM_{2.5} 浓度控制至世界卫生组织建议值(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)以下时,可预防约 33.6% 的肺癌发病和 48.5% 的肺癌相关死亡。韩国一项涵盖 583 万居民的全国健康筛查研究也发现,PM₁₀ 每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,非吸烟者肺癌风险增加 6%(95%CI: 5%~7%)^[24]。此外,IARC 于 2023 年发布的荟萃分析表明,当前证据一致支持颗粒物暴露可导致非吸烟者肺癌风险升高,RR 值 1.15~1.18^[25]。相比之下,NO₂ 和 O₃ 的研究证据相对有限。Yang 等^[26]在其荟萃分析中纳入 2 项队列研究,发现 NO₂ 浓度升高与非吸烟人群肺癌风险增加相关($RR=1.12$, 95%CI: 1.03~1.21)。但另一项基于 UKB 的研究显示,尽管 NO₂ 与总体肺癌风险显著相关($HR=1.10$, 95%CI: 1.05~1.15),但在非吸烟者中关联无统计学意义($HR=0.98$, 95%CI: 0.85~1.13)^[27]。对于 O₃,Yang 等^[26]未发现其与肺癌风险存在关联($RR=0.94$, 95%CI: 0.81~1.08),而 Jin 等^[28]基于 173 万韩国居民的研究结果则指出,高四分位 O₃ 暴露浓度与肺癌死亡风险增加有关,但在控制 PM_{2.5} 后,该关联消失甚至呈现保护趋势。综上,长期颗粒物暴露已被充分证实可显著增加非吸烟人群的肺癌发病与死亡风险,而其他的主要空气污染如 NO₂ 和 O₃ 等与非吸烟人群肺癌之间的关联仍有待进一步验证。



(三)室内空气污染

室内空气污染主要来源于烹饪过程中产生的油烟和室内燃煤取暖或做饭时煤炭不完全燃烧释放的致癌物和致突变物,包括多环芳烃(PAH)和醛类等。研究表明,食用油产生的挥发性物质具有致突变性。多项来自中国和新加坡的流行病学研究一致显示,烹调油烟暴露,尤其是在缺乏通风设施的环境下,与非吸烟女性肺癌风险增加密切相关^[29-31]。Yu 等^[32]的病例对照研究发现,随着烹饪年限的增加,非吸烟女性肺癌风险逐渐上升,其中油炸烹饪组的风险最高,10 年烹饪可增加 1.56 倍的发生风险。此外,一项针对中国人群的荟萃分析也证实,烹调油烟显著增加非吸烟女性肺癌风险($OR=2.12, 95\%CI: 1.81\sim 2.47$)^[33]。

实验研究表明,富含 PAH 的煤烟致癌性是香烟烟雾的约 1 000 倍^[34]。室内燃煤烟雾暴露与肺癌的关联最早在 1987 年中国宣城县农村的一项研究中得到报道,该研究发现,非吸烟女性肺癌患者的比例异常高,且室内空气中的苯并[a]芘浓度与肺癌高死亡率显著相关^[35]。随后的大规模病例对照研究也证实了家庭燃煤是肺癌的重要危险因素^[36-37]。Ji 等^[38]基于 CKB 队列数据分析发现,暴露于室内固体燃料排放物的人群相较于使用清洁能源的人群,远期肺癌风险显著增加($RR=1.23, 95\%CI: 1.03\sim 1.46$),4.12% 的非吸烟肺癌发病可归因于室内空气污染。这些研究表明,室内空气污染暴露是非吸烟人群罹患肺癌的重要危险因素。值得注意的是,研究显示,通过改善通风条件、更换清洁能源和调整烹饪习惯,可以大幅减少这些风险因素的暴露,从而有效降低肺癌的发生率^[39]。

(四)环境二手烟雾暴露

鉴于吸烟是肺癌的首要危险因素,环境二手烟雾与肺癌风险之间的关系也引起了广泛关注。尽管二手烟中的致癌物浓度远低于主动吸烟,但在暴露人群体内仍可检测到烟草特异性致癌物(如尼古丁衍生的亚硝胺酮)的尿液代谢物,这为其在肺癌发生中的潜在作用提供了生物学依据^[40]。

目前,大量流行病学研究评估了二手烟暴露与肺癌风险的关联。1992 年,美国环境保护署(EPA)基于 30 项配偶暴露研究的荟萃分析得出结论:环境二手烟与肺癌存在因果关系^[41]。随后的大型研究进一步验证了这一结论,表明配偶或工作场所的二手烟暴露与肺癌风险增加 20%~25% 相关^[42-43]。Du 等^[44]纳入 31 项病例对照研究的荟萃分析发现,中国非吸烟者中约 15.5% ($95\%CI: 9.0\%\sim 21.4\%$) 的肺癌可归因于被动吸烟,女性略高(约 18%),其中多数暴露来源于家庭。然而,尽管已有众多研究提示二手烟与肺癌风险相关,但明确两者之间因果关系的证据仍较有限。Cheng 等^[45]基于中国 CKB 队列 32 万名非吸烟者的数据,分析二手烟暴露与肺癌死亡的因果关联,结果显示无论暴露状态(从未/既往/当前)或暴露量,均未发现关联有统计学意义。综上,尽管回顾性研究支持二手烟与肺癌的关联,但由于暴露评估和测量误差的限制,二手烟与肺癌间的关联仍需更多前瞻性研究验证。

(五)其他

除上述因素外,肺癌家族史也被证实与非吸烟人群的肺癌风险相关。Wang 等^[46]在研究中发现,一级亲属患有肺癌可显著增加中国非吸烟女性的肺癌风险($HR=1.50, 95\%CI: 1.29\sim 1.75$),且患病亲属越多,风险越高,呈剂量反应关系($P_{趋势}=0.013$)。此外,职业环境中接触石棉和砷亦是重要的致病因素。研究表明,非吸烟人群接触石棉可导致肺癌死亡风险增加 2.6 倍($95\%CI: 1.7\sim 7.6$),而患有石棉肺的患者肺癌死亡率较不患石棉肺者增加超 6 倍($OR=7.4, 95\%CI: 4.0\sim 13.7$)^[47]。饮食因素方面,一项荟萃分析的结果同样显示,经常摄入新鲜水果、蔬菜能够降低非吸烟人群肺癌风险^[48]。此外,另一项针对膳食纤维和酸奶摄入的荟萃研究发现,非吸烟人群中,高酸奶摄入量且膳食纤维摄入量居最高五分之一的人群较最低五分之一的人群肺癌风险降低 33% ($OR=0.67, 95\%CI: 0.61\sim 0.73$)^[49]。

这些研究结果为制定非吸烟人群的肺癌一级预防策略提供了重要科学依据。尽管部分风险因素仍需进一步验证,但已有证据已可指导更具针对性的健康教育和干预措施。基于人群暴露率和相对风险估计的人群归因危险度的分析显示,非吸烟人群肺癌风险的室外空气污染归因比为 33.6%,环境二手烟归因比为 15.5%,室内空气污染为 4.1% 以及室内氡暴露归因为 2.0%^[20,23,38,44]。综合上述证据,能够提升公众对非吸烟相关肺癌风险因素的认知,从而推动肺癌防控的精准化,降低长期发病率与疾病负担。

三、非吸烟人群肺癌的遗传风险因素

除环境因素外,先天遗传变异也决定了个体对肺癌的易感性。近年来,随着基因组测序技术的发展和大规模全基因组关联研究(GWAS)的推进,多个与非吸烟肺癌相关的遗传易感位点陆续被发现。这不仅深化了对遗传机制的认识,也为制定更精准的防控策略提供了新的方向。

截至 2024 年底,已有 35 个肺癌相关遗传易感位点被鉴定,分布于 28 个遗传区域,均达到全基因组显著性水平($P<5\times 10^{-8}$)^[50]。Lan 等^[51]于 2012 年开展了第一项针对东亚非吸烟女性人群大规模肺癌 GWAS(病例:对照为 6 609:7 457)。研究证实了包括 5p15.33、3q28 和 17q24.3 的位点与肺癌的遗传相关性,并新发现了包括 10q25.2、6q22.2 和 6p21.32 在内的 3 个新的易感位点。2016 年,该课题组进一步对四项亚洲非吸烟女性的肺癌 GWAS 进行荟萃分析,鉴定了 3 个新的非吸烟肺癌相关基因座(6p21.1、9p21.3 和 12q13.13)^[52]。Lan 等^[51]的研究为研究非吸烟人群肺癌的遗传易感性打下了坚实基础。进一步地,Wang 等^[53]于 2022 年开展了大规模、基于高深度全基因组测序的中国人肺癌 GWAS 研究,识别出包括 6p21.33(HLA-B)、17q24.2(BPTF)和 11q23.3(AMICA1)在内的 3 个新的仅在非吸烟人群中显示出显著关联基因座。2023 年,Shi 等^[54]通过大规模跨种族 GWAS 荟萃分析新发现 15 个非吸烟人群肺癌易感位点。其中,部分位点在东亚与欧洲人群中均有发现,如 2p11.2(SFTPB)、4q32.2(NAF1)、16q23.3(MPHOSPH6)和



18q12.1(GAREM1);另有多位点为东亚人群特有,包括6p12.1(GCLC)、7q31.33(GPR37)和11q12.2(FADS1)等。

在整体遗传风险评估中,多基因风险评分(PRS)在非吸烟人群肺癌风险分层中展现出良好应用前景。Shi等^[55]基于大规模的GWAS荟萃分析构建了针对肺腺癌的PRS,并在东亚人群中的验证分析中发现PRS在非吸烟人群中的关联性更高($P_{交互}=0.005$)。Wei等^[56]基于中国非吸烟女性的GWAS数据构建的PRS-21显示,PRS最高20%人群的肺癌风险是最低20%的2.09倍(95%CI:1.56~2.80)。随后,Blechter等^[57]于2024年基于跨种族GWAS汇总数据($n=27\,435$)构建的PRS在东亚人群中的验证结果显示,PRS最高20%人群的肺癌风险较最低20%人群增加3.92倍。进一步的曲线下面积(AUC)评估指出,非吸烟女性10年内罹患肺腺癌的绝对风险,因PRS从第5百分位(0.13%)上升至第95百分位(1.11%),提示PRS在风险预测和筛查中的潜在价值。此外,非吸烟肺癌的发生也受到基因与环境相互作用的影响。本课题组基于中国CKB队列中25万名非吸烟者的分析发现,肺癌遗传风险与长期 $PM_{2.5}$ 暴露存在显著的相加交互作用^[58]。高遗传风险且暴露于高浓度 $PM_{2.5}$ 环境的非吸烟者,其肺癌风险较对照组上升2.01倍(95%CI:1.39~2.87),两者协同作用带来的超额风险达64%(95%CI:0.21~1.22)。Blechter等^[59]研究也发现,家庭燃烧烟煤与非吸烟者肺癌遗传风险之间存在正向交互作用($P_{交互}=0.002$),表明非吸烟者中的环境风险因素与肺癌之间的关联可能同样受到遗传易感性的影响。

上述研究表明,大规模基因组测序有助于识别非吸烟人群的肺癌遗传风险因素,而基于GWAS构建的PRS在识别高风险个体和指导筛查方面具有实际应用价值。遗传与环境交互作用的研究通过同时评估遗传背景和环境暴露,可更精准地识别高风险人群,为非吸烟人群肺癌的精准防控和筛查策略提供多维支持。

四、非吸烟人群肺癌的早期筛查

早期发现对于提高肺癌的治疗效果和改善预后至关重要。临床研究表明,肺癌筛查有助于提高早期检出率,并与肺癌相关死亡率降低相关^[60]。美国国家肺癌筛查试验(NLST)^[61]和荷兰-比利时肺癌筛查试验(NELSON)^[62]两项大型随机对照试验证实,基于低剂量螺旋CT(LDCT)的筛查可显著降低肺癌死亡率。一项纳入9项随机对照试验、共94 921名参与者的荟萃分析显示,LDCT筛查可使肺癌死亡率降低16%,全因死亡率降低3%^[63]。目前,多项指南已将LDCT推荐用于高危人群的肺癌筛查。然而,现有筛查策略主要面向吸烟人群,非吸烟人群是否能从肺癌筛查中获益,还缺乏高质量的流行病学证据。

近期,中国台湾地区开展了全球首项专门面向非吸烟者的肺癌筛查试验(TALENT)^[64],旨在评估LDCT在高风险非吸烟人群中的筛查效果。研究共纳入逾12 000名年龄在55~75岁具有肺癌高风险因素的非吸烟者,风险因素包括肺癌家族史、被动吸烟、既往肺部疾病(如肺结核或慢性阻塞

性肺病)以及环境暴露(高油烟指数 ≥ 110 且缺乏通风设施)。所有受试者接受基线LDCT检查,随后每年筛查1次,第2年后每2年筛查1次,直至第8年。基线筛查并随访1年后发现,肺癌检出率为2.6%($n=318$),其中99.6%($n=317$)为肺腺癌,77.4%为I期肺癌。此外,具有一级亲属肺癌家族史的受试者检出率更高。另一项中国台湾地区肺癌早期检测计划,纳入超过78 000名受试者,其中56.2%为具有肺癌家族史的非吸烟者,39.9%为重度吸烟者(≥ 30 包年)。结果显示,非吸烟者的肺癌检出率为1.7%,高于重度吸烟者的0.7%;其中85%的确诊病例为0~I期肺癌。筛查后,非吸烟者的晚期肺癌检出率下降85%,重度吸烟者下降53%,与NLST和NELSON研究的发现一致。这些研究共同表明,LDCT筛查不仅能提高非吸烟者肺癌的早期检出率,还能识别高风险人群,为精准筛查与干预提供了科学依据。

尽管前述研究显示筛查有助于提高非吸烟人群肺癌的早期诊断率,但也存在过度诊断的风险。Gao等^[65]利用2004—2018年中国台湾地区癌症登记数据发现,LDCT筛查推广后,2018年女性(吸烟率 $<5\%$)0~I期肺癌的发病率较2004年上升超过6倍(14.4/10万比2.4/10万),而晚期肺癌发病率变化不大(19.3/10万比18.7/10万)。同时,尽管肺癌死亡率基本稳定,5年生存率却从2004年的18%提高至2013年的40%。这些结果提示LDCT筛查可能导致亚洲非吸烟女性肺癌的过度诊断。Li等^[66]在一项覆盖中国9省12市、逾103万名参与者的多中心一次性LDCT筛查试验中发现,相较未筛查人群,筛查组肺癌发病密度提高47.0%,肺癌死亡率下降31.0%,全因死亡率下降32.0%。但在非吸烟者或女性亚组(非吸烟者占比79.4%)中,筛查并未显著降低肺癌死亡率,进一步提示筛查中可能存在过度诊断问题。

此外,目前关于非吸烟人群肺癌筛查的研究多为单臂观察性研究,如TALENT试验,虽报告肺癌检出率较高,但缺乏随机对照试验证实其可降低肺癌死亡率。筛查适应人群的界定尚不清晰,现有指南多基于吸烟史及肺部疾病史,是否应将家族史、空气污染、职业暴露、厨房油烟及遗传风险等纳入风险模型以识别高危人群仍需进一步探索^[64]。此外,筛查的成本效益也是现实挑战,频繁的大规模筛查可能导致假阳性率升高和经济负担加重^[67-68]。综上,尽管LDCT筛查在非吸烟人群中具有潜在价值,但仍面临过度诊断、缺乏随机对照试验证据、目标人群界定不明确及成本效益待优化等多重挑战。

综上所述,随着我国肺癌发病模式的持续转变,非吸烟人群肺癌已成为肺癌防控中的重要公共卫生问题。近年来,相关流行病学研究不断深入,风险因素研究也逐步由单一因素转向综合评估。对环境与遗传风险因素的识别加深了对非吸烟肺癌发生机制的理解,并为一级预防提供了科学依据。肺癌筛查试验以“早发现、早诊断、早治疗”为核心,有望在二级预防中发挥关键作用。随着人口老龄化趋势加快,深入探索非吸烟人群肺癌的高发病因及分子特征,



发展更为有效的筛查和早诊策略,对于提升我国肺癌防控水平、减轻疾病负担具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 秦娜, 马红霞, 靳光付, 等. 肺癌流行病学研究年度进展 2022[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(14):1068-1073. DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20221213-02640.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [3] Guo L, Zhu C, Cai L, et al. Global burden of lung cancer in 2022 and projected burden in 2050[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(21): 2577-2582. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003268.
- [4] Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD compare [EB/OL]. [2025-02-01]. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
- [5] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [6] Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers-the East Asian experience[J]. Transl Lung Cancer Res, 2018, 7(4): 450-463. DOI: 10.21037/tlcr.2018.05.14.
- [7] Luo G, Zhang Y, Rungay H, et al. Estimated worldwide variation and trends in incidence of lung cancer by histological subtype in 2022 and over time: a population-based study[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(4):348-363. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00428-4.
- [8] Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2001, 31(2-3): 139-148. DOI: 10.1016/S0169-5002(0)00181-1.
- [9] Luo G, Zhang Y, Rungay H, et al. Estimated worldwide variation and trends in incidence of lung cancer by histological subtype in 2022 and over time: a population-based study[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(4):348-363. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00428-4.
- [10] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [11] Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers-the East Asian experience[J]. Transl Lung Cancer Res, 2018, 7(4): 450-463. DOI: 10.21037/tlcr.2018.05.14.
- [12] Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 31-54. DOI: 10.3322/caac.21440.
- [13] Zhu M, Lv J, Huang Y, et al. Ethnic differences of genetic risk and smoking in lung cancer: two prospective cohort studies[J]. Int J Epidemiol, 2023, 52(6): 1815-1825. DOI: 10.1093/ije/dyad118.
- [14] Ge X, Liu X, Xu W, et al. Incidence trends for lung cancer in never smokers in eastern China: a population-based cohort study using regional electronic health records [EB/OL]. [2025-02-03]. <https://www.ssrn.com/abstract=5026900>. DOI: 10.2139/ssrn.5026900.
- [15] Xu K, Wang H, Li S, et al. Changing profile of lung cancer clinical characteristics in China: over 8-year population-based study[J]. Chin Med J Pulm Crit Care Med, 2023, 1(3): 188-194. DOI: 10.1016/j.pccm.2023.08.006.
- [16] Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(10):778-790. DOI: 10.1038/nrc2190.
- [17] Cross FT. Invited commentary: residential radon risks from the perspective of experimental animal studies[J]. Am J Epidemiol, 1994, 140(4): 333-339. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117255.
- [18] Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies[J]. BMJ, 2005, 330(7485):223. DOI: 10.1136/bmj.38308.477650.63.
- [19] Cheng ES, Egger S, Hughes S, et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers[J]. Eur Respir Rev, 2021, 30(159):200230. DOI: 10.1183/16000617.0230-2020.
- [20] Miao X, Su Y, Hou C, et al. Indoor radon survey in 31 provincial capital cities and estimation of lung cancer risk in urban areas of china[J]. Biomed Environ Sci, 2024, 37(11):1294-1302. DOI: 10.3967/bes2024.165.
- [21] Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(13):1262-1263. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70487-x.
- [22] Luo G, Zhang Y, Rungay H, et al. Estimated worldwide variation and trends in incidence of lung cancer by histological subtype in 2022 and over time: a population-based study[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(4):348-363. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00428-4.
- [23] Zhu M, Han Y, Mou Y, et al. Effect of long-term fine particulate matter exposure on lung cancer incidence and mortality in Chinese nonsmokers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2025, 211(4): 600-609. DOI: 10.1164/rccm.202408-16610C.
- [24] Lee HW, Kang SC, Kim SY, et al. Long-term exposure to PM10 increases lung cancer risks: a cohort analysis[J]. Cancer Res Treat, 2022, 54(4):1030-1037. DOI: 10.4143/crt.2021.1030.
- [25] Berg CD, Schiller JH, Boffetta P, et al. Air pollution and lung cancer: a review by International Association for the study of lung cancer early detection and screening committee[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(10): 1277-1289. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.05.024.
- [26] Yang WS, Zhao H, Wang X, et al. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer[J]. Eur J Cancer Prev, 2016, 25(3): 163-172. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000158.
- [27] Huang Y, Zhu M, Ji M, et al. Air pollution, genetic factors, and the risk of lung cancer: a prospective study in the UK Biobank[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(7): 817-825. DOI: 10.1164/rccm.202011-40630C.
- [28] Jin T, Lee S, Seo J, et al. Long-term ambient ozone exposure and lung cancer mortality: a nested case-control study in Korea[J]. Environ Pollut, 2025, 375:126299. DOI:



- 10.1016/j.envpol.2025.126299.
- [29] Kleinerman R, Wang Z, Lubin J, et al. Lung cancer and indoor air pollution in rural China[J]. *Ann Epidemiol*, 2000, 10(7):469. DOI: 10.1016/s1047-2797(0)00086-7.
 - [30] Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(2):140-147. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010181.
 - [31] Metayer C, Wang Z, Kleinerman RA, et al. Cooking oil fumes and risk of lung cancer in women in rural Gansu, China[J]. *Lung Cancer*, 2002, 35(2): 111-117. DOI: 10.1016/s0169-5002(1)00412-3.
 - [32] Yu IT, Chiu YL, Au JS, et al. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4961-4967. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2932.
 - [33] Zhao Y, Wang S, Aunan K, et al. Air pollution and lung cancer risks in China--a meta-analysis[J]. *Sci Total Environ*, 2006, 366(2-3): 500-513. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2005.10.010.
 - [34] Mumford JL, Helmes CT, Lee XM, et al. Mouse skin tumorigenicity studies of indoor coal and wood combustion emissions from homes of residents in Xuan Wei, China with high lung cancer mortality[J]. *Carcinogenesis*, 1990, 11(3): 397-403. DOI: 10.1093/carcin/11.3.397.
 - [35] Mumford JL, He XZ, Chapman RS, et al. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China[J]. *Science*, 1987, 235(4785):217-220. DOI: 10.1126/science.3798109.
 - [36] Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(2):140-147. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010181.
 - [37] Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, et al. Lung cancer among women in north-east China[J]. *Br J Cancer*, 1990, 62(6): 982-987. DOI: 10.1038/bjc.1990.421.
 - [38] Ji C, Lv J, Zhang J, et al. Household air pollution and risk of incident lung cancer in urban China: a prospective cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(9): 1592-1601. DOI: 10.1002/ijc.34646.
 - [39] Lan Q, Chapman RS, Schreinemachers DM, et al. Household stove improvement and risk of lung cancer in Xuanwei, China[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(11): 826-835. DOI: 10.1093/jnci/94.11.826.
 - [40] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2004, 83:1-1438.
 - [41] Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of passive smoking: EPA's weight-of-evidence analysis[J]. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47(4): 339-353. DOI: 10.1016/0895-4356(94)90154-6.
 - [42] Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(2):99-106. DOI: 10.1093/jnci/djh014.
 - [43] Stayner L, Bena J, Sasco AJ, et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke[J]. *Am J Public Health*, 2007, 97(3):545-551. DOI: 10.2105/AJPH.2004.061275.
 - [44] Du Y, Cui X, Sidorenkov G, et al. Lung cancer occurrence attributable to passive smoking among never smokers in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(2): 204-217. DOI: 10.21037/tlcr.2020.02.11.
 - [45] Cheng ES, Chan KH, Weber M, et al. Solid fuel, secondhand smoke, and lung cancer mortality: a prospective cohort of 323, 794 Chinese never-smokers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(9): 1153-1162. DOI: 10.1164/rccm.202201-01140C.
 - [46] Wang F, Tan F, Wu Z, et al. Lung cancer risk in non-smoking females with a familial history of cancer: a multi-center prospective cohort study in China[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2021, 1(3): 108-114. DOI: 10.1016/j.jncc.2021.07.002.
 - [47] Markowitz SB, Levin SM, Miller A, et al. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(1): 90-96. DOI: 10.1164/rccm.201302-02570C.
 - [48] Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 81-96. DOI: 10.1093/annonc/mdv381.
 - [49] Yang JJ, Yu D, Xiang YB, et al. Association of dietary fiber and yogurt consumption with lung cancer risk: a pooled analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): e194107. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4107.
 - [50] LoPiccolo J, Gusev A, Christiani DC, et al. Lung cancer in patients who have never smoked-an emerging disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2):121-146. DOI: 10.1038/s41571-023-00844-0.
 - [51] Lan Q, Hsiung CA, Matsuo K, et al. Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(12):1330-1335. DOI: 10.1038/ng.2456.
 - [52] Wang Z, Seow WJ, Shiraishi K, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple lung cancer susceptibility loci in never-smoking Asian women [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(3):620-629. DOI: 10.1093/hmg/ddv494.
 - [53] Wang C, Dai J, Qin N, et al. Analyses of rare predisposing variants of lung cancer in 6, 004 whole genomes in Chinese[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10):1223-1239.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.08.013.
 - [54] Shi J, Shiraishi K, Choi J, et al. Genome-wide association study of lung adenocarcinoma in East Asia and comparison with a European population[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3043. DOI: 10.1038/s41467-023-38196-z.
 - [55] Shi J, Shiraishi K, Choi J, et al. Genome-wide association study of lung adenocarcinoma in East Asia and comparison with a European population[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3043. DOI: 10.1038/s41467-023-38196-z.
 - [56] Wei X, Sun D, Gao J, et al. Development and evaluation of a polygenic risk score for lung cancer in never-smoking women: a large-scale prospective Chinese cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(5): 807-815. DOI: 10.1002/ijc.34765.
 - [57] Blechter B, Wang X, Shi J, et al. Stratifying lung adenocarcinoma risk with multi-ancestry polygenic risk scores in East Asian never-smokers[J]. *medRxiv*, 2024: 2024.06.26.24309127 [pii]. DOI: 10.1101/2024.06.26.24309127.



- [58] Zhu M, Han Y, Mou Y, et al. Effect of long-term fine particulate matter exposure on lung cancer incidence and mortality in Chinese nonsmokers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(4): 600-609. DOI: 10.1164/rccm.202408-16610C.
- [59] Blechter B, Portengen L, Wang K, et al. Gene-environment interaction between exposure to smoky coal combustion and a polygenic risk score with the risk of lung cancer[J]. *ISEE Conference Abstracts*, 2024(1): isee.2024.0467. DOI: 10.1289/isee.2024.0467.
- [60] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [61] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5):395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
- [62] de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT Screening in a Randomized trial[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6):503-513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
- [63] Field JK, Vulkan D, Davies M, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2021, 10: 100179. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100179.
- [64] Chang GC, Chiu CH, Yu CJ, et al. Low-dose CT screening among never-smokers with or without a family history of lung cancer in Taiwan: a prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(2):141-152. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00338-7.
- [65] Gao W, Wen CP, Wu A, et al. Association of computed tomographic screening promotion with lung cancer overdiagnosis among Asian women[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(3): 283-290. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.7769.
- [66] Li N, Tan F, Chen W, et al. One-off low-dose CT for lung cancer screening in China: a multicentre, population-based, prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(4): 378-391. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00560-9.
- [67] Schreuder A, Schaefer-Prokop CM, Scholten ET, et al. Lung cancer risk to personalise annual and biennial follow-up computed tomography screening[J]. *Thorax*, 2018: thoraxjnl-2017-211107 [pii]. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211107.
- [68] Yang SC, Lai WW, Lin CC, et al. Cost-effectiveness of implementing computed tomography screening for lung cancer in Taiwan[J]. *Lung Cancer*, 2017, 108: 183-191. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.04.001.

·读者·作者·编者·

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学杂志的声誉和广大读者的利益,根据中华医学会杂志社的统一要求,中华医学杂志编辑委员会就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两个杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满2个月未接到退稿通知,表

明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表。本刊还将就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

(本刊编辑部)

