

姜雨, 丁羽, 于健健, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(3): 442-450.

JIANG Y, DING Y, YU J J, et al. Research progress on animal models of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary interstitial fibrosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(3): 442-450.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2026.03.012

慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化动物模型的研究进展

姜雨¹, 丁羽¹, 于健健², 付立娜², 蔡成森², 王珺^{2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014;

2. 山东中医药大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 济南 250000)

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)和肺间质纤维化(PIF)是两种严重影响肺功能的慢性肺部疾病。COPD合并PIF(COPD-PIF)可导致肺组织损伤进一步加重,加速病情进展,并显著影响患者预后。然而,COPD-PIF的具体发病机制尚未完全阐明,且目前尚无有效的治疗手段。近年来,动物模型在COPD-PIF的病理机制研究及新药开发中发挥了重要作用。现有COPD模型的构建方法主要包括单因素诱导(如香烟烟雾暴露、脂多糖注射)和多因素联合诱导,而PIF模型则主要依赖博来霉素诱导,不同给药方式(如气管内滴注、雾化吸入、尾静脉注射)对模型的稳定性和重复性具有重要影响。尽管已有一定类型的COPD-PIF动物模型被用于研究,但仍存在模型建立方法不完善、稳定性不足及难以全面模拟人类疾病特征的问题。此外,COPD与PIF的发生顺序可能影响模型的病理表现,这在现有研究中尚未达成一致。为更好地研究COPD-PIF的病理机制及筛选有效治疗策略,未来应进一步优化造模方法,提高模型的稳定性和可重复性,探索更符合COPD-PIF临床特征的动物模型,从而推动该领域的基础研究和新药开发。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;肺间质纤维化;慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化;动物模型;造模方法

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2026)03-0442-09

Research progress on animal models of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary interstitial fibrosis

JIANG Yu¹, DING Yu¹, YU Jianjian², FU Lina², CAI Chengsen², WANG Jun^{2*}

(1. the First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China)

Corresponding author: WANG Jun. E-mail: jnwj660606@163.com

【基金项目】 国家中医药管理局科技司-山东省卫生健康委员会共建中医药科技项目(GZY-KJS-SD-2023-048),山东省医药卫生科技项目(202403020196),山东省中医药科技项目(Q-2023041)。

Funded by Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project Co-Funded by the Department of Science and Technology of the National Administration of Traditional Chinese Medicine and the Shandong Provincial Health Commission (GZY-KJS-SD-2023-048), Shandong Province Medical Health Science and Technology Project (202403020196), Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project of Shandong Province (Q-2023041).

【作者简介】 姜雨,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病及急危重症。Email:17861173907@163.com

【通信作者】 王珺,女,硕士,主任医师,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病及急危重症。Email:jnwj660606@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary interstitial fibrosis (PIF) are chronic pulmonary diseases that severely impair lung function. COPD combined with PIF (COPD-PIF) exacerbates lung-tissue damage, accelerates disease progression, and significantly worsens patient prognosis. However, the exact pathogenesis of COPD-PIF remains unclear, and effective treatment options are still lacking. Animal models have recently played a crucial role in elucidating the pathological mechanisms of COPD-PIF and facilitating new drug development. Current COPD models are primarily established by single-factor induction (such as cigarette smoke exposure or lipopolysaccharide injection) or multi-factor combination method, while PIF models mainly rely on bleomycin induction. The administration route (e. g., intratracheal instillation, aerosol inhalation, or intravenous injection) affects the stability and reproducibility of these models. Although various COPD-PIF animal models have been developed and utilized for research, challenges remain in establishing a standardized and reliable model that fully mimics human disease characteristics. Additionally, although the order in which COPD and PIF are induced may influence the pathological manifestations, there is no consensus in current studies. Further investigations into the pathogenesis of COPD-PIF and the identification of effective therapeutic strategies require more research focusing on optimizing modeling techniques, improving model stability and reproducibility, and developing animal models that better reflect the clinical characteristics of COPD-PIF. These efforts will contribute to advancing fundamental research and facilitating new drug development in this field.

【Keywords】 chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary interstitial fibrosis; chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary interstitial fibrosis; animal model; modeling method

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种高负担的肺部疾病, 表现为持续性的气流受限, 现已成为世界第三大死亡原因^[1]。肺间质纤维化 (pulmonary interstitial fibrosis, PIF) 是一种主要累及肺间质和肺泡腔导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病^[2-3]。虽然 COPD 和 PIF 的发病机制和病理表现各有不同, 但临床发现随着 COPD 患者病程进展, 可以出现纤维化改变^[4]。COPD 合并 PIF 后, 肺组织结构及换气、通气功能破坏程度加重, 患者预后更差, 已引起高度重视。肺纤维化合并肺气肿 (combined pulmonary fibrosis with emphysema, CPFE) 早在 2005 年就被定义^[5], 在 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 委员会发表了 CPFE 研究共识^[6]。但肺气肿并不等同于 COPD, 临床诊断中更强调 COPD 这一概念。COPD-PIF 病因复杂、发病机制尚不明确, 现代研究提出了 COPD-PIF 的各种并发潜在致病机制, 包括氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、损伤后异常愈合等^[7-12], 且缺乏有效的治疗药物。虽然尼达尼布、吡菲尼酮能在一定程度上改善临床症状、减缓肺功能下降, 但存在一定的副作用和药物耐受性问题^[13-14]。因此, 加强对 COPD-PIF 的机制和药物

研究是目前医学界需要迫切解决的问题。

动物模型是医学研究开展的基础, 但目前对于 COPD-PIF 动物模型的制备方法不完善。由于啮齿类动物与人类在基因以及病理表现方面具有相似性, 因此是最常用的实验动物^[15]。本文整理了 COPD 和 PIF 大鼠模型的研究现状, 希望寻找在临床表现及病理改变上符合 COPD-PIF 疾病的大鼠模型建立方案, 以期为 COPD-PIF 的相关研究提供思路。

1 COPD 大鼠模型研究现状

目前认为, COPD 的病因主要是环境因素, 如吸烟、有害粉尘、感染、烟雾及污染气体接触等^[1]。因此在构建大鼠 COPD 模型时根据不同研究目的和实验条件可以选择不同的造模方法, 包括单因素造模法和多因素造模法。

1.1 单因素造模法

1.1.1 香烟烟雾暴露 (cigarette smoke exposure, CSE)

香烟烟雾 (cigarette smoke, CS) 的刺激可诱导气道基因表达的改变, 还会增强肺部的氧化应激反应, 引起肺部的局部炎症和小气道重塑^[16]。SU

等^[17]将模型组的大鼠暴露在 CS 4 个月后,大鼠肺间质大量增生,气道壁增厚,纤毛柱状上皮损伤,肺泡结构紊乱,具有典型的肺气肿样变。BEHROUZ 等^[18]通过 CSE 成功构建 COPD 大鼠模型,其 COPD 模型组出现的典型变化有肺损伤(支气管肺泡灌洗液中,总白细胞及分类白细胞的计数增加,丙二醛水平升高,氧化应激增强)、炎症反应如肺匀浆中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 升高,伴随肺部病理学损伤、COPD 典型症状(体质量下降、慢性咳嗽、疲劳、行动迟缓、食欲减退、毛发暗淡、尿液发黄、粪便干燥)。

1.1.2 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)气管内注射

LPS 是革兰氏阴性细菌外膜的主要成分之一,具有强烈的免疫激活作用,可刺激宿主细胞释放大量炎症因子,引发免疫炎症反应和发热效应,广泛用于炎症相关疾病的动物模型构建^[19]。ZHANG 等^[20]使用 LPS 气管内注射法诱导的 COPD 组,表现出显著的肺通气功能障碍、组织病理变化(肺泡壁增厚、肺泡结构改变,并伴有大量的炎症细胞浸润和水肿)、炎症因子变化(例如白介素-1 β 和 TNF- α 水平升高)。

1.1.3 弹性蛋白酶气管内注射

MANSOURI 等^[21]使用猪胰弹性蛋白酶(porcine pancreatic elastase, PPE)诱导的 COPD 模型支气管肺泡灌洗液中总细胞数显著增加,淋巴细胞和巨噬细胞数量增加,中性粒细胞数减少;肺组织病理切片表现出了典型的肺气肿特征,证明了 PPE 能够诱导大鼠产生 COPD 样的肺部病理损伤和炎症反应。GÜLHAN 等^[22]证实了 PPE 可成功诱导大鼠肺气肿,表现为显著的肺泡腔扩大,与既往研究^[23]一致。此外,既往研究^[24]也表明,单次气管内给予 PPE 即可导致类似肺气肿的病理损伤,而多次给药可加重肺气肿程度。

1.1.4 细颗粒物暴露

有研究发现,以柴油废气颗粒模拟 PM_{2.5} 暴露能使外周肺部出现显著的嗜酸性粒细胞浸润,提示其可能加剧或诱导小气道的病变^[25]。这一结果为环境因素(尤其是颗粒物污染)在 COPD 的发生和发展中所起的作用提供了新的证据,强调了小气道在 COPD 发病机制中的重要性。

1.2 多因素造模法

相比单因素造模,多因素造模法能同时模拟多种致病因素,更真实地再现 COPD 的病理过程,缩短模型的构建周期,动物模型的病理状态更加稳定,特别是在急性加重期的研究中具有优势。因此更广泛地应用于 COPD 动物模型的构建。

1.2.1 LPS 结合弹性蛋白酶

DE 等^[26]建立了一种内毒素诱导的肺气肿急性加重模型,该模型在 PPE 肺气肿基础上进一步给予 LPS,导致肺泡塌陷加重、中性粒细胞浸润增加、炎症因子水平升高,并伴随肺动脉高压及膈肌功能障碍,较好地模拟了 COPD 急性加重的多系统表现,因此该模型可用于探索 COPD 加重的病理机制。GRILLET 等^[27]使用 LPS 结合弹性蛋白酶(elastase, ELA)诱导的 COPD 大鼠模型中,肺泡结构严重破坏、肺泡扩张量化、呼吸功能受损,如呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF)显著降低,但免疫组化及血浆细胞因子/趋化因子分析未发现明显的慢性炎症,说明该模型主要以肺泡结构破坏为特征,而系统性炎症较轻。

1.2.2 CSE 结合 LPS

此方法被广泛应用于 COPD 急性加重期的大鼠模型建立中。WANG 等^[28]通过 LPS 和 CSE 联合处理成功建立 COPD 大鼠模型,并观察到肺组织中明显的炎症细胞浸润和结构异常、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中白细胞显著增加,且核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路被激活,同时伴随白介素-6的上调,该研究还发现 COPD 能导致血清睾酮水平下降,表明其可能影响性腺功能。WENG 等^[29]使用该方法建立的大鼠模型,肺部和血清中炎症细胞因子例如 TNF- α 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的释放显著增加,同时伴随有肺组织的病理学变化,同时还表现出类固醇耐药的分子特征,由磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol3-kinase, PI3K)及其下游关键效应分子蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/AKT)构成的 PI3K/Akt 信号通路增强,组蛋白去乙酰化酶 2 的表达和活性下降,证明该模型符合 COPD 的病理特征。

1.2.3 CSE 结合细菌感染

CS 不但能引起肺部炎症,同时能够抑制了肺

部对流感嗜血杆菌的强烈防御反应^[30],因此有研究用该方法建立 COPD 大鼠模型。李高峰等^[31]使用 CSE 联合细菌反复感染的方法建立的 COPD 大鼠模型,肺功能显著下降,肺组织出现严重病理改变(肺泡紊乱、气管壁增厚和炎性细胞浸润)、炎性因子水平升高、气道上皮杯状细胞及相关分泌物表达增加,同时 ERK1/2 信号通路激活。

1.2.4 CSE 结合 LPS、猪胰弹性蛋白酶

欧阳桂兰等^[32]将多种造模方法进行比较,联合组与烟熏组大鼠体质量增长减慢、第 0.3 s 用力呼气容积(forced expiratory volume in 0.3 second, FEV_{0.3})和第 0.3 s 用力呼气容积占用力肺活量百分比(forced expiratory volume in 0.3 second to forced vital capacity ratio, FEV_{0.3}/FVC)水平下降、血清 TNF- α 、白介素-8 及肺组织 MUC5AC 水平升高;肺组织苏木素-伊红(HE)染色结果显示支气管壁增厚,有炎性细胞浸润,肺泡间隔增宽,肺泡腔不同程度融合、扩张,表明 CSE 联合 LPS、PPE 气管内滴注 3 种诱发因素联合能够建立的大鼠模型,且模型的整体状态以及肺组织的病理改变情况优于单纯的 CSE 法。

2 PIF 大鼠模型研究现状

在各种肺纤维化动物模型中,博来霉素(bleomycin, BLM)诱导的动物模型是目前使用最广泛、表征最好的动物模型^[33]。BLM 是一类具有抗肿瘤特性的复杂糖肽,临床主要作为各种癌症和淋巴瘤的抗肿瘤药物^[34]。但由于 BLM 具有引起肺泡细胞损伤及肺部炎症从而导致 PIF 的副作用,因此常被用来诱发 PIF 动物模型^[3]。研究显示,接受 BLM 治疗的患者约有 3% ~ 5% 可发生肺纤维化。因此,BLM 可被用于诱导肺纤维化动物模型。其给药方式包括气管内滴注、气道雾化、尾静脉注射及腹腔注射等^[35-37]。

2.1 BLM 腹腔注射法

EL-HORANY 等^[38]使用 BLM 腹腔注射法建立的模型组大鼠肺组织出现了显著的炎症和纤维化变化,包括肺泡间隔增厚、肺泡塌陷、间质出血以及大量 CD68 阳性巨噬细胞的聚集,炎症因子如 TNF- α 和高迁移率族蛋白 B1 水平显著升高,白细胞计数和中性粒细胞、淋巴细胞的比例也明显增加。此外,纤维化标志物 TGF- β 1 和羟

脯氨酸水平升高,肺指数显著增加,表明 BLM 成功诱导了肺纤维化。

2.2 BLM 气管内滴注

WIN 等^[39]经气管滴注 BLM 诱导大鼠模型组,其肺组织 HE 染色显示,大鼠肺泡间隔显著增厚,伴有炎症细胞浸润和纤维化改变, Ashcroft 评分和改良 ATS 评分均明显升高,提示肺纤维化程度显著加重。

2.3 BLM 尾静脉注射

王鹤等^[37]探讨了 BLM 的 3 种给药方式与给药次数,包括气管灌注、尾静脉注射、雾化吸入的单次及多次给药。6 组模型组大鼠在行动、精神、毛色等一般状态较空白对照组表现较差,且在 HE 染色下肺组织病理均出现巨噬细胞、淋巴细胞等浸润,肺泡壁增厚,肺泡间隔增宽,肺间质可见成纤维细胞聚集和胶原机制沉积增加,肺实质结构紊乱。马松三色染色法(Masson's trichrome staining, Masson)染色下肺组织出现了肺泡间隔增厚、肺间质可见纤维组织增生。在肺系数变化方面,仅多次静脉注射组、多次雾化吸入组较空白对照组出现明显升高。对比大鼠肺组织羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 含量,多次气管灌注组、单次及多次雾化吸入组较空白对照组有显著升高。此外,该实验单次及多次气管灌注组表现出了高死亡率,尾静脉注射组的多次给药亚组表现出了烂尾现象,且体质质量下降较其他组更显著。因此,尾静脉注射法相较于其他给药方式并无优势,其烂尾现象不仅增加了操作难度且影响大鼠的生存状态。

2.4 BLM 气管内雾化

陈广瑞等^[36]不仅对比了 BLM 气管滴注和气管雾化的两种给药方式,还对比了腹腔及呼吸麻醉两种麻醉方式。呼吸麻醉的大鼠存活率较腹腔麻醉更高,呼吸麻醉气管雾化喷入组的大鼠肺指数上升最显著。4 组模型组大鼠均表现出了不同程度的肺泡扩张、肺泡壁增厚、肺组织淤血、肺组织实质化、肺泡结构不清晰、肺泡腔可见巨噬细胞浸润, TGF- β 1 蛋白表达量、肺组织 HYP 含量明显上升,其中雾化喷入的两组大鼠肺组织实质化、炎症程度最为严重,仅呼吸麻醉气管内雾化喷入组 HYP 含量较空白对照组具有显著性差异。研究发现气管内雾化喷入的造模方式,其模型组

大鼠的肺组织纤维化更加均匀、程度更加明显,更适用于 BLM 诱导的肺纤维化大鼠模型的建立^[36]。

3 COPD-PIF 大鼠模型的研究现状

COPD-PIF 动物模型是两病合并动物模型,造模方法具有多样性。目前,COPD-PIF 动物模

型的构建包括单因素诱导(如单一 CSE)和多因素联合诱导(如烟雾联合 BLM 或 LPS 糖滴注、弹性蛋白酶联合病毒感染等)。不同建模方法在动物种类、诱导路径、建模周期及病理特征上各有差异,常用于疾病机制研究和药物干预实验。(见表 1)。

表 1 COPD-PIF 造模方法对比

Table 1 Comparison of COPD-PIF molding method

造模方法 Molding method	优点 Advantages	缺点 Limitations
CSE	操作简便 Simple moulding	周期较长 Long cycle time
BLM + CSE	肺组织改变显著,炎症反应明显; 先肺纤维化,后肺气肿 Lung tissue changed significantly, the inflammatory response was obvious, pulmonary fibrosis occurs first, followed by emphysema	周期较长 Long cycle time
LPS + CSE	符合“炎症-气肿-纤维化”的疾病进程 It conforms to the disease process of “inflammation-emphysema-fibrosis”	操作复杂;周期较长 Complex moulding, long cycle time
CSE + BLM	严重的弥漫性纤维化和炎症; 周期较短;先肺气肿,后肺纤维化 Severe diffuse fibrosis and inflammation; short cycle time, emphysema occurs first, followed by pulmonary fibrosis	操作复杂; 参考 CPFE 的造模方法 Complex moulding, refer to the molding method of CPFE
CSE + MHV-68	纤维化和炎症表现较轻,围绕支气管; 周期较短;先肺气肿,后肺纤维化 Manifestations of fibrosis and inflammation are relatively mild and surround the bronchi, short cycle time; emphysema occurs first, followed by pulmonary fibrosis	操作复杂; 参考 CPFE 的造模方法 Complex moulding, refer to the molding method of CPFE

3.1 CSE 法

魏会强等^[40]采用 CS 单一因素连续暴露法,在 SD 大鼠中构建 COPD-PIF 复合模型。造模过程中每日暴露香烟 5 支、2 次、共 30 d,诱导肺组织结构破坏、成纤维细胞渗出及明显胶原沉积,形成肺大疱与间质纤维化交替共存的病理特征。该模型操作简便、病变累积明显,适用于研究烟雾所致的慢性肺部炎症与纤维化损伤机制。吴侯等^[41]采用被动吸烟法建立 COPD-PIF 复合模型,将大鼠置于密闭烟熏箱中,每天吸入 5 支香烟,持续 1 h,建模周期为 42 d。结果显示,大鼠肺泡间质明显增厚,伴有结构紊乱和炎性细胞浸润,肺组织出现不同程度的纤维化及细胞凋亡增多,提示烟雾长期刺激可同时诱导气肿与间质纤维化的病变过程。该模型操作相对简便,无需联合药物诱导,适用于中药复方干预研究及氧化/

炎症应激机制探索。

3.2 BLM 气管滴注联合 CSE

于竞泽等^[42]构建了一种 BLM 气管滴注联合 CSE 的大鼠 COPD-PIF 模型。实验中,先以 BLM (6 mg/kg)一次性气管滴注,随后每日暴露于 CS 中,连续 56 d。造模后可见肺泡结构破坏、间质胶原沉积、炎性细胞聚集等典型表现,病理学上符合肺气肿合并纤维化特征。该模型可稳定诱导肺组织结构重塑,适用于自噬相关通路及中药治疗作用机制的研究。赵炎^[43]在 Wistar 大鼠中采用 BLM 滴注联合 CSE 构建了 COPD-PIF 复合模型。建模方式为“先纤维化、后烟熏”,肺组织表现为显著的气肿样改变、间质胶原沉积及氧化应激水平升高,病理改变较单一模型更为严重。该模型通过平行设置 COPD、PIF 与 CPFE 3 组对照,明确展现了复合病理的加重趋势,适用于炎

症氧化损伤机制研究与干预疗效观察。阮金新等^[44]使用 BLM 气管内注射联合 CSE 的方法构建 COPD-PIF 大鼠模型,模型动物气流受限明显和肺顺应性显著下降,肺组织可见明显炎症反应,肺泡壁断裂,肺泡融合,可见明显肺气肿,且模型大鼠 I 型胶原和 III 型胶原的含量明显增加,除了分布在气管和血管周围外,还大量分布在肺间隔,表现出 COPD 和 PIF 的合并特征。

3.3 LPS 气管滴注联合 CSE

郭丽萍等^[45]采用 LPS 气管滴注联合 CSE,在 SD 大鼠中构建了 COPD-PIF 模型。具体造模方法为:模型动物于第 1、15 天(B 组)或第 1、15、28 天(C 组)分别经气管注入 LPS(200 $\mu\text{g}/0.2\text{ mL}$),同期每日两次暴露于密闭玻璃烟箱中吸入 CS(5 支/次,每次 1 h),B 组暴露 28 d,C 组暴露 42 d。病理学检查显示,B 组以慢性支气管炎与肺气肿为主,而 C 组进一步发展为明显的 PIF。模型动物支气管肺泡灌洗液炎症细胞增多、肺功能下降、TGF- β 1 及胶原 III 表达上调,呈现出从炎症-气肿-纤维化逐步演变的病理进程,更好地模拟了人类的疾病发展过程。王凯等^[46]构建了一种基于 CSE 联合 LPS 气管滴注的大鼠 COPD 合并 PIF 模型。实验中,大鼠每日被动吸入 10 支香烟,每天 2 次,持续 28 d,并于第 1 与 14 天分别气管滴注 LPS(1 mg/mL,200 μL),诱导形成慢性气道炎症和间质纤维化双重损伤。病理结果显示模型动物出现肺泡结构破坏、肺气肿样改变、肺间质增厚以及炎性细胞浸润等表现,符合 COPD-PIF 复合病理特征。

3.4 CPFE 机制研究的补充价值

此外,部分基础研究也采用小鼠模型(如 C57BL/6 或 C57BL/6J)进行机制探讨,特别是在基因修饰、免疫路径、病毒感染相关模型构建方面做了相关研究。

HUR 等^[47]研究采用 3 次间隔气管滴注 BLM(2 U/kg)并联合每周两次 CS 提取液鼻腔滴注,构建出可持续诱导 CPFE 小鼠模型。该模型在炎症反应、纤维化程度及肺泡结构破坏方面均显著高于单因素模型,平均线性间距、Ashcroft 评分及基质金属蛋白酶-3/8 表达均明显升高,适合用于 CPFE 分型机制及治疗研究。ZHANG 等^[48]对比了两种不同的 CPFE 模型建模策略:在小鼠肺气

肿基础上,分别给予 BLM 或小鼠 γ 疱疹病毒-68(murine gammaherpesvirus-68, MHV-68)病毒滴注。结果表明,两种方法均可诱导肺纤维化,但 BLM 组表现为广泛弥漫性炎症和重度纤维化,而 MHV-68 组主要呈局灶性支气管周围纤维化,提示不同致病因子可能诱导不同病理亚型。该研究首次提出 CPFE 可分为炎症主导型与病毒刺激型,为今后机制分型与靶点治疗研究提供了动物模型基础。HE 等^[49]在 MHV-68 病毒诱导的 CPFE 小鼠模型基础上,构建黏蛋白 5AC 过表达模型,探讨其对病毒复制及肺部病理的调控作用。研究发现,病毒感染可导致肺泡结构破坏与间质纤维化形成,而黏蛋白 5AC 过表达显著降低病毒感染率、下调 TGF- β 1 及白介素-13 等因子表达,并减轻炎症与纤维化。该研究验证了病毒诱导型 CPFE 模型在宿主因子功能研究中的适用性,拓展了其在免疫感染与肺重塑领域的建模价值。

4 总结与展望

COPD 的模型构建方法较多,单因素诱导方法包括 CSE、气管内注射 LPS、气管内注射弹性蛋白酶、细颗粒物暴露等;多因素诱导法主要包括 CSE 结合 LPS、CSE 结合细菌感染、LPS 结合弹性蛋白酶、CSE 结合 LPS 和猪胰弹性蛋白酶等。虽然吸烟是导致人类慢阻肺的主要因素,但是单一的 CSE 法具有造模周期长、稳定性差等缺点。多因素造模可以缩短 COPD 模型的建立周期,提高模型的稳定性。BLM 在建立 PIF 模型中应用广泛,主要包括腹腔注射、气管内滴注、尾静脉注射以及气管内雾化等方法,研究显示,多次雾化吸入的方式相较于气管滴注法能使实验动物的状态更稳定^[40]。

目前,在 COPD 合并肺纤维化复合动物模型研究中,大鼠是最常被采用的物种。这一选择倾向可能与特定实验操作(如重复采样、精准肺功能检测)对大鼠体型的依赖有关。值得强调的是,一项关于急性肺损伤模型的分析指出,在模拟该疾病的病理核心结局上,大鼠与小鼠模型之间并未表现出本质差异^[50]。这表明,在本研究背景下,选择大鼠或小鼠在科学上是等效的。最终的决策往往取决于与研究阶段、技术路线相匹配

的实用性考量,而非物种间的本质差异。常用的 COPD 及 PIF 大鼠模型的制备,极大地推动了 COPD 和 PIF 发病机制的研究。这些不同方法制备的大鼠模型,一定程度上满足了该疾病多角度的深入研究,但 COPD-PIF 复合模型的研究仍处于初期阶段,面临着许多挑战。COPD 合并 PIF 动物模型的构建,主要采用单因素或多因素联合诱导策略,常见诱导因子包括 CS、BLM、LPS、弹性蛋白酶以及病毒感染等。不同因子在致病机制上侧重点不同,如 BLM 主要引发 PIF,CS 可诱导慢性气肿,LPS 则激发急性炎症反应,病毒或基因操作模型则常用于机制探索。构建顺序方面,常见的包括先诱导肺气肿再建立肺纤维化,或先构建肺纤维化模型后叠加肺气肿刺激,也有部分模型采取同时联合诱导的方式。建模顺序的不同直接影响病理演变方向、炎症程度和纤维化范围。部分模型更侧重于急性或亚急性反应,而慢性病程模型则更贴近 COPD-PIF 的临床特征。模型周期从 2 ~ 8 周不等,短周期模型多用于急性损伤机制研究,长周期模型则适合观察疾病的渐进性演变与慢性炎症、气道重塑等过程。模型稳定性与重现性亦与周期和诱导方案密切相关。常用的评价指标主要包括病理学和功能学两大类。病理方面,主要采用 HE 染色观察肺组织结构改变,Masson 或天狼星红染色评估胶原纤维沉积,或通过免疫组化、Western Blot、qPCR 等方法检测信号通路关键蛋白表达。功能方面,则包括肺功能测试(如呼吸峰流量、用力肺活量、FEV_{0.3}、动态顺应性等)、肺指数计算,以及 BALF 细胞计数与炎症因子检测(如白介素-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 等),以全面评估模型的气道功能和炎症损伤程度。

综上所述,尽管现有模型在一定程度上重现了 COPD 与 PIF 的核心病理过程,但仍存在一些问题和挑战:如建模标准不统一、稳定性及评价指标有限,尚缺乏真正反映人类 COPD-PIF 自然演变过程的慢性动物模型,构建科学、稳定、可重复、符合 COPD-PIF 疾病特征的动物模型是推进该研究领域的关键基础。

参 考 文 献(References)

- [1] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.

[2] 江润芝, 赵亚滨, 王秋月, 等. 肺间质异常: 敲响间质性肺疾病和早期肺纤维化的警钟 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(9): 765-769.

JIANG R Z, ZHAO Y B, WANG Q Y, et al. Interstitial lung abnormalities: ringing the alarm for interstitial lung disease and early pulmonary fibrosis [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2023, 43(9): 765-769.

[3] CHEN F, ZHAO W, DU C, et al. Bleomycin induces senescence and repression of DNA repair via downregulation of Rad51 [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 54.

[4] CHILOSI M, POLETTI V, ROSSI A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? [J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 3.

[5] COTTIN V, NUNES H, BRILLET P Y, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(4): 586-593.

[6] COTTIN V, SELMAN M, INOUE Y, et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: an official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(4): e7-e41.

[7] CEYLAN E, KOCYIGIT A, GENCER M, et al. Increased DNA damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease who had once smoked or been exposed to biomass [J]. *Respir Med*, 2006, 100(7): 1270-1276.

[8] 毕丽鑫, 田鹏娜, 王岫峥, 等. 基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂在 COPD 合并肺间质纤维化大鼠中的作用 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(3): 446-447.

BI L X, TIAN P N, WANG X Z, et al. The effect of MMP-9 and its inhibitor (TIMP-1) [J]. *J Clin Pulm Med*, 2012, 17(3): 446-447.

[9] SELMAN M, PARDO A, KAMINSKI N. Idiopathic pulmonary fibrosis; aberrant recapitulation of developmental programs? [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(3): e62.

[10] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515-546.

[11] PIERROU S, BROBERG P, O' DONNELL R A, et al. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(6): 577-586.

[12] SPAGNOLO P, SEMENZATO U. Revealing the pathogenic and ageing-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis (and chronic obstructive pulmonary disease) [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(4): 296-302.

[13] 陈喆, 秦艳, 叶岩荣. 尼达尼布致不良反应文献分析

- [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(3): 307-312.
- CHEN Z, QIN Y, YE Y R. Literature analysis of adverse drug reactions induced by nintedanib [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(3): 307-312.
- [14] HUH J Y, LEE J H, SONG J W. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1301923.
- [15] FENG T, CAO J, MA X, et al. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review [J]. Front Med, 2024, 11: 1474870.
- [16] 魏克强, 李娟娟. 紫苏干预 COPD 系统性炎症的大鼠模型研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(8): 1307-1311.
- WEI K Q, LI J J. Interventional effect of *Perilla frutescens* (L.) britt on systemic inflammation of COPD rats [J]. Nat Prod Res Dev, 2017, 29(8): 1307-1311.
- [17] SU J, LI J, LU Y, et al. The rat model of COPD skeletal muscle dysfunction induced by progressive cigarette smoke exposure: a pilot study [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 74.
- [18] BEHROUZ S, MOHAMMADI M, SARIR H, et al. Camel milk inhibits pulmonary oxidative stress and inflammation in a rat model of COPD induced by cigarette smoke exposure [J]. Heliyon, 2024, 10(20): e39416.
- [19] ZHANG X, TIAN X, WANG Y, et al. Application of lipopolysaccharide in establishing inflammatory models [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 279(4): 135371.
- [20] ZHANG F, GUO F, LIU Y, et al. Shema oral liquid ameliorates the severity of LPS-induced COPD via regulating DNMT1 [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 903593.
- [21] MANSOURI Z, DIANAT M, RADAN M, et al. Ellagic acid ameliorates lung inflammation and heart oxidative stress in elastase-induced emphysema model in rat [J]. Inflammation, 2020, 43(3): 1143-1156.
- [22] GÜLHAN P Y, EKICI M S, NIYAZ M, et al. Therapeutic treatment with abdominal adipose mesenchymal cells does not prevent elastase-induced emphysema in rats [J]. Turk Thorac J, 2020, 21(1): 14-20.
- [23] TAJIMA Y, SEOW C Y, DONG S J, et al. Development of a unilateral porcine emphysema model induced by porcine pancreatic elastase [J]. J Appl Physiol, 2023, 135(5): 1001-1011.
- [24] OLIVEIRA M V, ABREU S C, PADILHA G A, et al. Characterization of a mouse model of emphysema induced by multiple instillations of low-dose elastase [J]. Front Physiol, 2016, 7: 457.
- [25] FANG Z F, WANG Z N, CHEN Z, et al. Fine particulate matter contributes to COPD-like pathophysiology: experimental evidence from rats exposed to diesel exhaust particles [J]. Respir Res, 2024, 25(1): 14.
- [26] DE OLIVEIRA M V, DE NOVAES ROCHA N, SANTOS R S, et al. Endotoxin-induced emphysema exacerbation: a novel model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations causing cardiopulmonary impairment and diaphragm dysfunction [J]. Front Physiol, 2019, 10: 664.
- [27] GRILLET P E, DESPLANCHE E, WYNANDS Q, et al. Diastolic cardiomyopathy secondary to experimentally induced exacerbated emphysema [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2023, 69(2): 230-241.
- [28] WANG X, HUANG L, JIANG S, et al. Testosterone attenuates pulmonary epithelial inflammation in male rats of COPD model through preventing NRF1-derived NF- κ B signaling [J]. J Mol Cell Biol, 2021, 13(2): 128-140.
- [29] WENG J Z, WANG Y, SUN T Y. Cathelicidin LL-37 restoring glucocorticoid function in smoking and lipopolysaccharide-induced airway inflammation in rats [J]. Chin Med J, 2019, 132(5): 569-576.
- [30] MANZEL L J, SHI L, O' SHAUGHNESSY P T, et al. Inhibition by cigarette smoke of nuclear factor- κ B-dependent response to bacteria in the airway [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(2): 155-165.
- [31] 李高峰, 刘淑娟, 李亚, 等. 调补肺肾三法通过抑制 ERK1/2 信号通路改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(4): 411-422.
- LI G F, LIU S J, LI Y, et al. Beneficial effects of Tiao-Bu Fei-Shen therapies on airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease rats via inhibition of ERK1/2 signaling pathway [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(4): 411-422.
- [32] 欧阳桂兰, 游柏稳. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的建立与比较 [J]. 中西医结合研究, 2023, 15(2): 86-90.
- OUYANG G L, YOU B W. Establishment and comparison of rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Res Integr Tradit Chin West Med, 2023, 15(2): 86-90.
- [33] LIU T, DE LOS SANTOS F G, PHAN S H. The bleomycin model of pulmonary fibrosis [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1627: 27-42.
- [34] YU Z, YAN B, GAO L, et al. Targeted delivery of bleomycin: a comprehensive anticancer review [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2016, 16(6): 509-521.
- [35] 李丽娜, 王华, 周蕾, 等. 博莱霉素诱导小鼠肺间质纤维化造模方式的选择 [J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(3): 254-257.
- LI L N, WANG H, ZHOU L, et al. Comparison of mouse lung fibrosis induced by intraperitoneal injection and intratracheal instillation of bleomycin [J]. Chin J Immunol, 2010, 26(3): 254-257.

- [36] 陈广瑞, 李俭, 梁笛, 等. 肺纤维化大鼠模型造模方法的优化 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 201-207.
CHEN G R, LI J, LIANG D, et al. Optimization of modeling method for pulmonary fibrosis rat model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 201-207.
- [37] 王鹤, 张广平, 侯红平, 等. 博来霉素不同给药方式致大鼠肺纤维化模型探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 73-79.
WANG H, ZHANG G P, HOU H P, et al. Effect of different administration methods with bleomycin on pulmonary fibrosis in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(11): 73-79.
- [38] EL-HORANY H E, ATEF M M, ABDEL GHAFAR M T, et al. Empagliflozin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by modulating Sesn2/AMPK/Nrf2 signaling and targeting ferroptosis and autophagy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9481.
- [39] WIN K H N, KUSHIDA Y, YAMANA K, et al. Human Muse cells isolated from preterm- and term-umbilical cord delivered therapeutic effects in rat bleomycin-induced lung injury model without immunosuppressant [J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 147.
- [40] 魏会强, 郭丽萍, 侯彦琨, 等. 沙利度胺灌胃对烟雾暴露致大鼠肺间质纤维化合并肺气肿的影响及其机制 [J]. 山东医药, 2022, 62(29): 36-40.
WEI H Q, GUO L P, HOU Y K, et al. Effects of thalidomide on pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema induced by smoke exposure in rats and its mechanism [J]. Shandong Med J, 2022, 62(29): 36-40.
- [41] 吴侯, 刘良丽, 朱晓龙. 养肺保元汤调节 Samd 表达改善大鼠慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4752-4755.
WU Y, LIU L L, ZHU X L. Yangfei Baoyuan decoction regulates Samd expression and improves chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary interstitial fibrosis in rats [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(19): 4752-4755.
- [42] 于竞泽, 孙春斌, 应艺, 等. 益肺散结方激活自噬缓解 COPD-PIF 大鼠肺纤维化的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 260-263.
YU J Z, SUN C B, YING Y, et al. Experimental research of yifei Sanjie recipe activated autophagy to alleviate pulmonary fibrosis in COPD-PIF rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(2): 260-263.
- [43] 赵炎. N-乙酰半胱氨酸对肺间质纤维化和肺气肿综合征大鼠肺组织炎症氧化损伤及纤维化的影响 [J]. 黑龙江医药, 2017, 30(1): 42-45.
ZHAO Y. Effects of N-acetylcysteine on inflammation oxidative stress and fibrosis in lung tissue of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome rats [J]. Heilongjiang Med J, 2017, 30(1): 42-45.
- [44] 阮金新, 王林燕, 丁岩, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化模型及评价指标研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(8): 1700-1705.
RUAN J X, WANG L Y, DING Y, et al. Research on model of chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary interstitial fibrosis and its evaluating indicators [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2013, 15(8): 1700-1705.
- [45] 郭丽萍, 司靓, 吴雅丽, 等. 构建大鼠慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化的模型 [J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(11): 1601-1604, 1608.
GUO L P, SI L, WU Y L, et al. The model of chronic obstructive pulmonary disease combined with interstitial pulmonary fibrosis induced by cigarettes and LPS in rats [J]. Chin J Mod Med, 2009, 19(11): 1601-1604, 1608.
- [46] 王凯, 王佳, 李伟伟. 吡非尼酮对慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化大鼠肺组织 BMP7/Smad1/5 通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6108-6112.
WANG K, WANG J, LI W W. Effect of pirfenidone on BMP7/Smad1/5 pathway in lung tissue of rats with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary interstitial fibrosis [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(24): 6108-6112.
- [47] HUR J, KOOK R, YOUNG C, et al. Experimental modeling of pulmonary fibrosis and combined emphysema in mice using repeated doses of bleomycin and cigarette smoke extract [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2025, 90: 102376.
- [48] ZHANG W G, WU S S, HE L, et al. Comparative study of two models of combined pulmonary fibrosis and emphysema in mice [J]. Acta Histochem, 2017, 119(3): 244-251.
- [49] HE L, FENG Q Q, ZHANG Q, et al. Protective role of overexpressed MUC5AC against fibrosis in MHV-68-induced combined pulmonary fibrosis and emphysema mouse model [J]. J Med Virol, 2020, 92(12): 3726-3735.
- [50] WANG S, LUO S X, JIE J, et al. Efficacy of terpenoids in attenuating pulmonary edema in acute lung injury: a meta-analysis of animal studies [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 946554.

[收稿日期] 2025-04-03