

崔钰伟,臧凝子,刘勇明,等. COPD 相关共病动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(10): 1492–1503.
CUI Y W, ZANG N Z, LIU Y M, et al. Research progress in animal models of COPD related comorbidity [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(10): 1492–1503.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.10.010

COPD 相关共病动物模型研究进展

崔钰伟¹, 臧凝子^{1,2*}, 刘勇明², 庞立健²

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种肺部常见疾病, 以持续性气流受限为主要特征的一种可预防和治疗的疾病。近年来, COPD 相关共病得到普遍关注, 严重影响患者生活质量以及预后, 加速了 COPD 的恶化进程。实验动物模型是深入研究 COPD 以及相关共病发病机制、探索有效治疗手段的关键工具, 本文对近年来 COPD 相关共病实验动物模型的造模方法以及研究进展进行了归纳和总结, 以期为今后临床研究、筛选相关共病动物模型提供参考和指导。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 相关共病; 动物模型; 中医模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 10-1492-12

Research progress in animal models of COPD related comorbidity

CUI Yuwei¹, ZANG Ningzi^{1,2*}, LIU Yongming², PANG Lijian²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Corresponding author: ZANG Ningzi. E-mail: 1013196376@qq.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common but preventable and treatable lung disease characterized by persistent airflow limitation. Comorbidities related to COPD have recently received widespread attention because of their serious effects on the quality of life and prognosis of patients, and their role in promoting the malignant development of COPD. Experimental animal models provide a key for studying the pathogenesis of COPD and its related comorbidities and for exploring effective treatment methods. This review summarizes the modeling methods and research progress into experimental animal models of COPD-related comorbidities, to provide references and guidance for future clinical research and screening of animal models of related comorbidities.

【Keywords】 chronic obstructive pulmonary disease; related comorbidity; animal model; TCM model

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

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (82474608), 青创团队项目 (2024-JYTCB-081), 辽宁中医药大学“中医藏象理论及应用教育部重点实验室”开放基金 (zyzx2210), 中国博士后科学基金项目 (2022MD723797)。

Funded by General Program of the National Natural Science Foundation of China (82474608), Youth Innovation Team Project (2024-JYTCB-081), Open Fund of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine “Ministry of Education Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Visceral Theory and Application” (zyzx2210), China Postdoctoral Science Foundation Project (2022MD723797).

【作者简介】 崔钰伟, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗肺系疾病的基础和临床。Email: 1605893852@qq.com

【通信作者】 臧凝子, 女, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 中医药治疗肺系疾病的基础和临床, 脾象理论的基础和应用。

Email: 1013196376@qq.com

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续性气流受限为主要特征, 临床常见的可预防 and 治疗的肺部疾病, 据世界卫生组织估计, 到 2030 年, COPD 会成为世界上第三大最常见的死亡原因, 是全球重要的公共卫生问题之一^[1-2]。近年来, 随着国家吸烟率的上升、老龄化以及环境污染的逐渐加剧, COPD 的患病率以及致死率在逐年升高, 而 COPD 的患者不仅肺功能受损, 还易伴有各种共病, COPD 全球倡议指南 (global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 中强调了 COPD 相关共病的重要性, 据统计, 约有 90% 的 COPD 患者会患有相关共病^[3], 骨骼肌功能障碍 (skeletal muscle dysfunction, SMD)、认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、骨质疏松、抑郁、心血管疾病等是 COPD 常见的肺外并发症^[4-6], 推动了 COPD 的恶性发展, 同时研究表明, COPD 患者合并相关共病的患病率远大于非 COPD 患者^[7]。这些相关共病对 COPD 患者的病程产生极大影响, 不仅严重影响了患者的预后和生活质量, 显著增加了患者的经济负担, 同时还增加了患者的住院率以及死亡率^[8-10]。

实验动物模型是医学上进行基础研究的一种重要载体, 通过某种特定疾病来建立相应的动物模型在研究该病的发病机制、治疗靶点、验证疗效以及研发新药等方面尤为重要。近年来, 随着对 COPD 相关共病关注度的逐年增加, 其动物模型的建立也在逐渐发展, 本文欲对近年来 COPD 共病实验模型的构建方法以及研究进展等方面进行分析总结, 以期对未来建立更为理想的 COPD 相关共病包括 SMD、MCI、骨质疏松、抑郁、心血管疾病等动物模型提供思路, 为今后对 COPD 相关共病的进一步研究和治疗奠定基础。

1 COPD 相关共病西医动物模型

1.1 COPD 合并 SMD

近年来, 国内外对于制备 COPD 动物模型的方法已经较为成熟, 然而针对 COPD 合并 SMD 的动物模型尚未有一个公认或者最佳的制备方案。本文从动物选择、造模方式、模型评价等方面对已有的 COPD 合并 SMD 的动物模型进行归纳和总结。

1.1.1 动物选择

目前构建 COPD 实验动物模型常用的动物有大鼠、小鼠和豚鼠^[11]。其中以大鼠和小鼠最为常见, 大鼠与小鼠的优缺点相似, 具有品种多、成本低、繁殖周期短、操作性强等优点; 但其也具有气管内纤毛较少、鼻纤毛对烟的滤过率低等一些缺点, 尽管如此, 大鼠、小鼠动物模型仍然可以复刻出 COPD 的一些重要临床特征, 应用最为广泛^[12-13]。豚鼠相对于小鼠来说, 其肺部解剖结构与人体更为相似, DAVIDSEN 等^[14]对豚鼠进行烟熏暴露以制备 COPD 肌肉功能障碍的模型, 结果显示, 长期接触烟熏的豚鼠能准确反映 COPD 患者肢体功能失调的转录变化, 且其具有与 COPD 患者骨骼肌萎缩相似的基因水平改变。该模型的优点是可以更好地模拟肌肉萎缩, 相对于小鼠来说更适合研究烟熏对外周肌肉功能的影响, 但其也有较为明显的缺点, 价格相对较高、没有可供采血和给药的尾巴等。

1.1.2 造模方式

目前国内外文献研究证明单纯利用香烟对模型组大鼠进行递增式烟雾暴露可以诱发 SMD, 用来建立 COPD 合并 SMD 的模型^[15-16]。研究表明, 长期直接烟雾暴露制备的 COPD 大鼠模型不仅会引起 COPD 的一些病理表现, 还会导致大鼠体重减轻、肌肉质量下降、骨骼肌萎缩等一些常见的肺外表现^[17]。VLAHOS 等^[18]通过单纯烟熏法建立 COPD 骨骼肌萎缩小鼠模型, 发现长期接触香烟的小鼠后肢骨骼肌质量、抓地力、有氧耐力等均降低, 且一些骨骼肌组织蛋白包括 Atrogin-1、MuRF-1 等因子明显增高。那媛媛等^[19]采用烟熏法制备 COPD 合并外周 SMD 模型, 结果表明模型组小鼠相较于对照组胸大肌组织肌纤维数量、肌纤维总面积以及横切肌纤维平均面积均有减少。XIONG 等^[20-21]使用鼻烟暴露系统使小鼠长期暴露于烟雾下, 仅让鼻子接触稀释的香烟烟雾, 持续 24 周, 小鼠出现了肌肉功能障碍、萎缩和骨质流失等现象。张丹^[22]通过单纯烟熏法建立大鼠模型, 发现大鼠肌肉力量、骨骼肌重量下降, 线粒体形态改变, 腓肠肌横断面积减少。

除了单一因素造模之外, 多因素造模也可用于 COPD 合并 SMD 大鼠模型的建立。研究表明,

通过采用香烟暴露联合鼻腔滴菌(肺炎克雷伯杆菌感染)的方法来建立大鼠模型,模型组大鼠相比对照组大鼠在肱二头肌、股四头肌、比目鱼肌、肋间肌均出现了骨骼肌肌纤维间隙增大、萎缩断裂、排列紊乱、肌细胞胞质染色不均匀等表现^[23-25]。PASSERIEUX 等^[26]在制备肺气肿大鼠模型时发现,通过肺滴注弹性蛋白酶和脂多糖诱发肺气肿的大鼠模型与 COPD 患者的表型具有一些共同特征,模型组的大鼠出现了肌肉力量受损,力量下降,毛细血管化减少,肌纤维萎缩等表现,可以作为研究 SMD 的合适模型。LU 等^[27]将大鼠暴露于香烟烟雾下,联合气管内滴注猪胰弹性蛋白酶,结果发现模型组大鼠股四头肌重量明显降低,且肌纤维萎缩、排列紊乱,相邻肌纤维间隙较大,肌核数目明显减少,大小分布不均,肌纤维类型比例也发生明显改变。PAN 等^[28]将实验大鼠暴露于慢性间歇性缺氧-高碳酸血症(9% ~ 11% O₂, 5.5% ~ 6.5% CO₂),每天间歇性地置于密闭舱中 8 h(通常为 8:00 ~ 16:00),并维持在 CO₂ 混合气体环境中,持续 2 或 4 周,大鼠出现了肌肉萎缩以及肌纤维类型转变。CIELEN 等^[29]采用吸烟联合控制运动来制备小鼠模型,小鼠出现了肌肉质量损失、纤维萎缩和肌肉功能障碍等现象。

除了造模方式有所不同,造模使用烟熏时间的不同结果也会存在较大差异。章雨微等^[30]分别将 SD 大鼠烟熏 4、8、12 周,研究结果表明,烟熏 12 周的大鼠比目鱼肌的质量显著低于 4 和 8 周的大鼠,同时大鼠的比目鱼肌也会随着烟熏强度的增加而持续萎缩。RINALDI 等^[31]通过观察香烟烟熏 3 和 6 个月小鼠骨骼肌的变化发现,仅在 6 个月烟熏后的小鼠骨骼肌结构和功能才开始明显的改变。AJIME 等^[32]研究发现烟熏 12 ~ 14 周的小鼠比目鱼肌和趾长伸肌肌纤维横截面积相对于对照组并无显著性差异,但是在膈肌中烟熏组小鼠肌纤维横截面积小于对照组。XIONG 等^[21]证明了烟雾暴露 24 周的小鼠骨质会发生明显变化。CARON 等^[33]对小鼠进行烟熏暴露 24 周后发现,小鼠的骨骼肌重量减少、促萎缩相关基因的表达增加,同时这些改变会随着吸烟时间的增加而增加。王颖祺^[34]在对小鼠进行 25 周长期烟熏暴露时发现,小鼠肺与骨骼肌的结构和功

能均发生了明显的改变,成功制备了 COPD 合并 SMD 的小鼠模型。

1.1.3 模型评价

实验动物模型评价是建立动物模型的关键环节,目前对 COPD 合并 SMD 动物模型建立成功与否的评价指标主要包括两方面:(1)要符合 COPD 动物模型的评价标准;(2)要符合 SMD 的评价标准。首先关于 COPD 动物模型的评价指标研究已经相对成熟,主要包括肺功能的各项指标明显下降、肺组织炎性细胞浸润、肺泡破裂、融合等以及实验动物的主要行为表现包括呼吸困难、食欲下降、体质量下降、倦怠乏力等^[35]。然而目前对于 SMD 模型的评价尚未有一个统一的标准。VLAHOS 等^[18]发现小鼠骨骼肌质量、抓地力、有氧耐力等降低,一些骨骼肌组织蛋白包括 Atrogin-1、MuRF-1 等因子升高。那媛媛等^[19]发现小鼠胸大肌组织肌纤维数量、总面积以及横切肌纤维平均面积均降低。XIONG 等^[20-21]研究发现小鼠肌肉功能障碍、萎缩和骨质流失,骨骼肌中 RANKL/RANK 通路以及 NF- κ B 炎症通路表达上调。同时有研究发现大鼠的比目鱼肌、股四头肌等出现骨骼肌肌纤维间隙增大、萎缩断裂、排列紊乱、肌细胞胞质染色不均匀等表现^[23-25]。PASSERIEUX 等^[26]发现大鼠肌肉力量下降,毛细血管化减少,肌纤维萎缩等表现。由此可见,SMD 动物模型的评价标准可由以下 3 种来判定:(1)骨骼肌肌肉力量下降;(2)骨骼肌的组织形态、结构明显改变,肌纤维总面积以及横切肌纤维平均面积降低;(3)骨骼肌中组织蛋白相关关键因子、通路等表达异常。

1.2 COPD 合并 MCI

目前,对于 COPD 合并 MCI 的研究还处于探索阶段,尤其是动物模型的建立方面,相关的研究更是少之又少。研究显示,低氧血症、高碳酸血症是诱导 COPD 合并 MCI 发生的一个重要因素^[36-37],因此,慢性低氧高二氧化碳动物模型可考虑作为 COPD 合并 MCI 的合适模型。胡良冈等^[38]研制出一种低氧高二氧化碳性清洁级动物饲养舱,该舱成功地建立了肺动脉高压、右心室肥大、COPD 的动物模型,同时,血气分析结果显示模型组大鼠出现了明显的低氧、高碳酸血症的表现。郑国庆等^[39]研究了慢性低氧高二氧化碳

对大鼠学习记忆产生的影响,结果发现模型组大鼠在 Morris 水迷宫实验中潜伏期明显延长,考虑为慢性低氧高二氧化碳导致了大鼠空间学习、记忆的障碍、判断能力的下降。喻林升等^[40]发现低氧高二氧化碳组大鼠皮层神经细胞凋亡 8.86%,海马神经细胞凋亡 41.07%,胶质细胞凋亡 45.80%,全脑细胞凋亡 11.51%,同时模型组大鼠大脑皮质、海马神经细胞出现凋亡。李勇等^[41]将实验组大鼠置于舱内几周后,发现实验组大鼠各组海马细胞凋亡较对照组明显增加,大鼠出现了脑损伤,但究竟是低氧单独作用还是低氧联合高二氧化碳共同作用引起的大脑损伤还有待于进一步研究。由此可见,慢性低氧高二氧化碳模型可考虑作为 COPD 合并 MCI 的动物模型。

除此之外,吸烟是引起 COPD 的主要原因,DE 等^[42-43]将大鼠充分暴露于香烟之下发现,模型组大鼠出现了明显的焦虑现象、社会认知记忆障碍和空间记忆障碍,同时还引起了海马小胶质细胞的激活。万朝晖等^[44]用烟熏联合气道内滴注脂多糖建立 MCI 大鼠模型,结果发现大鼠平均逃避潜伏期逐渐增加,认知功能越来越差。韩硕等^[45]用低氧联合双侧睾丸切除术来制备小鼠模型,结果发现模型组小鼠水迷宫逃避潜伏期明显长于对照组,海马 CA1 区突触树突棘密度降低。

1.3 COPD 合并骨质疏松

尽管目前国内外独立的 COPD 动物模型以及骨质疏松动物模型的建立方法有很多,但尚无一个公认的 COPD 合并骨质疏松动物模型的构建方法,还需要进一步深入研究。丁念等^[46]采用烟熏联合气道内滴注脂多糖叠加切除双侧睾丸去势法来制备大鼠模型,研究发现模型组大鼠骨密度较对照组显著下降。陈文祥等^[47]采用小鼠气管内滴注弹性蛋白酶来诱发 COPD 合并骨质疏松,发现小鼠胫骨近端组织、股骨较对照组骨量明显降低,表现为骨小梁变细、间隙增宽、数量较少,较对照组小鼠的骨体积分数、平均骨小梁厚度与平均骨小梁数均明显降低。WU 等^[48]分别采用单纯吸入香烟、二氧化硫、脂多糖插管、蛋白酶诱导、细菌鼻注射、吸烟联合内毒素、吸烟联合细菌感染(肺炎克雷伯菌)以及吸烟联合蛋白酶来制备大鼠模型,结果发现吸烟联合细菌感染组大鼠骨密度较其他组降低显著,更加符合 COPD 合并

骨质疏松的临床特征。SASAKI 等^[49]采用吸烟联合卵巢切除术来制备小鼠模型,结果发现模型组小鼠相比于对照组增加了破骨细胞数量、损害了骨骼生长,同时还增加了骨量。

1.4 COPD 合并抑郁

王思懿等^[50]通过单纯烟熏法制备 COPD 合并抑郁的动物模型,结果发现模型组小鼠皮质和海马区受损的神经元数量显著增加,同时行为绝望状态增加,与临床抑郁症表现相似。郑莉莉^[51]对大鼠进行烟熏联合气管内滴注脂多糖以及应激刺激后发现,模型组大鼠出现无精打采,反应迟缓,易惊恐以及独自弓背蜷缩等表现。蔡萃等^[52]对大鼠进行孤养联合烟熏,再加大对大鼠进行不可预见性应激刺激时发现,模型组大鼠出现了毛发枯黄、反应迟钝、体质量明显下降、进食水量少等表现,同时模型组大鼠旷场实验得分明显下降,糖水消耗均减少。

1.5 COPD 合并心血管疾病

有研究显示,通过每周 4 次向气管内滴注弹性蛋白酶联合单剂量滴注脂多糖诱导 COPD 大鼠模型,大鼠出现了血压升高以及心脏舒张功能障碍、心动过速等现象^[53-54]。HE 等^[55]通过被动吸烟和气管内注射脂多糖建立动物模型,COPD 大鼠肺血管炎症及肺血管重塑程度加重,血管壁面积占血管总面积的比例、血管壁厚度占血管外径的比例及肺部炎症评分均明显升高,血清和肺组织中 HDAC2 及 HDAC2 mRNA 表达降低,肺组织中血管内皮生长因子水平升高。郭璐等^[56]采用香烟联合气管内滴注脂多糖建立动脉粥样硬化大鼠模型,模型组大鼠血清 C 反应蛋白升高,动脉粥样硬化指数急剧上升,动脉钙化和斑块加重。高锐婷等^[57]通过单纯烟熏法建立大鼠模型,经 X 线检测其符合 COPD 合并高血压的表现,提示该方法建模成功。

1.6 COPD 合并其他共病

XIN 等^[58]通过侧流香烟烟雾法建立 COPD 合并肠黏膜屏障功能障碍大鼠模型,发现 COPD 组大鼠肠道组织出现明显炎症,肠道病理改变表现为中性粒细胞浸润、局部黏膜上皮脱落,提示 COPD 大鼠黏膜炎症细胞浸润增多,肠道结构受损。王乐乐等^[59]通过烟熏加脂多糖联合刺激法制备 COPD 合并肠道功能障碍模型时发现,模型

组大鼠相较于对照组结肠黏膜肠上皮细胞结构排列不规则、细胞间连接复合体桥粒连接模糊,细胞间隙明显增宽等表现,大鼠肠黏膜机械屏障结构发生改变。戴伟等^[60]通过单纯烟熏法制备肠黏膜屏障障碍大鼠模型,研究发现大鼠肠组织中 INF- γ 、TNF- α 、IL-8 相较于对照组水平升高,大鼠肠组织中细胞因子水平增加,炎症反应增强。范正媛等^[61]采用烟熏联合细菌感染合并腺嘌呤诱导的方法建立 COPD 合并慢性肾病大鼠模型,模型组大鼠血肌酐及 24 h 尿蛋白定量显著升高,

同时肾间质胶原纤维增多,肾小球部分足突融合,肾小管细胞肿胀。高凌云等^[62]通过烟熏联合腹腔内注射链脉佐菌素建立 COPD 联合 2 型糖尿病大鼠模型,结果发现大鼠出现大量炎性细胞浸润,肺泡结构破坏,支气管黏膜上皮脱落严重,血糖 > 16.7 mmol/L 等表现,该方法造模成功。洪原城等^[63]采用烟熏联合低氧以及吸入异氟醚来建立 COPD 合并意识障碍大鼠模型,结果发现模型组大鼠脑脊液胱抑素 C 水平显著低于对照组,其水平与意识障碍密切相关。见表 1。

表 1 COPD 相关共病动物模型造模方法

Table 1 Modeling methods of animal models of COPD related comorbidity

模型种类 Model types	模型动物 Model animals	造模方法 Molding methods	具体操作步骤 Specific operation steps
骨骼肌功能 障碍 Skeletal muscle dysfunction	SD 大鼠 SD rat	单纯烟熏法 ^[15] Smoking alone ^[15]	每天两次烟熏(早上和下午),每次 1 h,持续 16 周 Smoke twice a day (morning and afternoon), 1 h each time, for 16 weeks
	雄性 C57BL/6 小鼠 Male C57BL/6 mice	单纯烟熏法 ^[19] Smoking alone ^[19]	每天两次烟熏,每次 30 min,间隔时间 $\geq$ 4 h,持续 6 个月 Smoke twice a day, 30 min each time, interval $\geq$ 4 h, for 6 months
	雌性 C57BL/6 小鼠 Female C57BL/6 mice	单纯烟熏法 ^[21] Smoking alone ^[21]	每天两次烟熏(仅鼻子吸入),每次 50 min,每周 5 d,持续 24 周 Smoke twice a day (Only through inhalation through the nose), 50 min each time, 5 d a week, for 24 weeks
	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rat	单纯烟熏法 ^[22] Smoking alone ^[22]	每天 2 次烟熏,每次 30 min,每周 6 d,维持烟雾浓度 6% ~ 8%,持续 12 周 Smoke twice a day, 30 min each time, 6 d a week, maintain smoke concentration of 6% ~ 8%, for 12 weeks
	SD 大鼠 SD rat	烟熏 + 鼻腔滴菌(肺炎克雷伯杆菌感染) ^[23] Smoking + nasal cavity drip bacteria (<i>Klebsiella pneumoniae</i> infection) ^[23]	鼻腔滴入菌液,每 5 d 滴 1 次,持续 8 周;每天 2 次烟熏,每次 30 min,间隔时间 $\geq$ 3 h,持续 12 周 Nasal drip of bacterial solution, once every 5 d, for 8 weeks, smoke twice a day, 30 min each time, interval $\geq$ 3 h, for 12 weeks
	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rat	弹性蛋白酶 + 脂多糖 ^[26] Elastase + lipopolysaccharide ^[26]	每周 4 次气管内滴注弹性蛋白酶,持续 5 周,最后一次额外滴注脂多糖 Intratracheal drip of elastase 4 times a week, for 5 weeks, with a final additional infusion of lipopolysaccharide
	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rat	烟熏 + 猪胰弹性蛋白酶 ^[27] Cigarette smoking + porcine elastase ^[27]	暴露于香烟 90 d,第 15 天气管切开后滴注猪胰弹性蛋白酶 Rats were exposed to cigarette smoke for 90 d and on day 15 were exposed to porcine elastase via tracheal dropping following tracheotomy
	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	低氧 + 高二氧化碳 ^[28] Low oxygen + high car-bon dioxide ^[28]	每天间歇性地置于密闭舱(9% ~ 11% O ₂ , 5.5% ~ 6.5% CO ₂)中 8 h(8:00 ~ 16:00),并维持在 CO ₂ 混合气体环境中,持续 2 或 4 周 Intermittently placed in an airtight chamber (9% ~ 11% O ₂ , 5.5% ~ 6.5% CO ₂) for 8 h (8:00 ~ 16:00) daily and maintained in a CO ₂ mixture for 2 or 4 weeks
	雄性 C57BL/6 小鼠 Male C57BL/6 mice	烟熏 + 控制运动 ^[29] Cigarette smoking + control movement ^[29]	接触香烟烟雾 24 周;通过 21 周的空间限制和 3 周后肢悬吊引起极度不活动 Exposure to cigarette smoke for 24 weeks, extreme inactivity caused by space restriction for 21 weeks and limb suspension after 3 weeks

续表 1

模型种类 Model types	模型动物 Model animals	造模方法 Molding methods	具体操作步骤 Specific operation steps
认知功能 障碍 Mild cognitive impairment	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	低氧 + 高二氧化碳 ^[40] Low oxygen + high car-bon dioxide ^[40]	置于低氧高二氧化碳动物饲养舱(8.5% ~ 11% O ₂ , 5.0% ~ 6.5% CO ₂), 10 h/d,持续 4 周 Placed in low-oxygen and high car bon dioxide animal feeding chambers (8.5% ~ 11% O ₂ ,5.0% ~ 6.5% CO ₂), for 10 h/d, for 4 weeks
	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	低氧 + 高二氧化碳 ^[41] Low oxygen + high car-bon dioxide ^[41]	置于常压低氧高二氧化碳舱(9% ~ 11% O ₂ , 5.5% ~ 6.5% CO ₂),8 h/d,每周 6 d,持续 2 或 4 周 Placed in a normally low-oxygen high-carbon dioxide chamber (9% ~ 11% O ₂ , 5.5% ~ 6.5% CO ₂) for 8 h/d, 6 d a week, for 2 or 4 weeks
	BALB/c 小鼠 BALB/c mice	单纯烟熏法 ^[43] Smoking alone ^[43]	暴露于香烟(每天 9 支香烟),持续 8 周 Exposure to cigarettes (9 cigarettes per day), for 8 weeks
	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	烟熏 + 脂多糖 ^[44] Cigarette smoking + lipopolysaccharide ^[44]	在第 1、14 天气道内滴注 200 μL 脂多糖(1 g/L);在第 2 ~ 30 天(第 14 天除外),每天两次烟熏,间隔时间 ≥ 6 h Intratracheal drip of 200 μL lipopolysaccharide (1 g/L) on days 1 and 14, on days 2 ~ 30 (except day 14), smoke twice a day, intervals ≥ 6 h
	SAMP8 小鼠 SAMP8 mice	低氧 + 双侧睾丸切除术 ^[45] Low oxygen + bilateral orchietomy ^[45]	小鼠置于氧气浓度为 10%持续低氧环境下,8 h/d, 连续 60 d,再行双侧睾丸切除术 Mice were placed in a continuous hypoxia environment with oxygen concentration of 10%, 8 h/d, for 60 d, then bilateral orchietomy
	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rat	烟熏 + 脂多糖 + 切 除双侧睾丸 ^[46] Cigarette smoking + lipopolysaccharide + bilateral orchietomy ^[46]	每天两次烟熏,每次 1 h,持续 12 周,第 7、14、21 气管内 滴注脂多糖叠加切除双侧睾丸 Smoke twice a day, once time 1 h, for 12 weeks, intratracheal drip of lipopolysaccharide on days 7、14、21 and bilateral orchietomy was performed
骨质疏松 Osteoporosis	雌性 C57BL/6 小鼠 Female C57BL/6 mice	弹性蛋白酶 ^[47] Elastase ^[47]	将制备好的猪弹性蛋白酶滴入小鼠的气管中 Instill the prepared porcine elastase into the trachea of mice
	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	烟熏 + 细菌感染 (肺炎克雷伯菌) ^[48] Cigarette smoking + bacterial infection (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) ^[48]	每天两次烟熏,每次 0.5 h,间隔 8 h,持续 90 d;第 15、 30、45、60 天给大鼠腹腔注射大量肺炎克雷伯菌 (15 × 10 ¹² CFU/mL),每天 2 次,每次 0.2 mL,连续滴菌 3 d Smoke twice a day, once time 0.5 h, interval of 8 h, for 90 days; on days 15、30、45 and 60, rats were injected with a large amount of <i>Klebsiella pneumoniae</i> (15 × 10 ¹² CFU/mL) intranasally, two times per day, 0.2 mL each time, and the bacteria were continuously dropped for 3 d
	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	烟熏 + 切除卵巢 ^[49] Cigarette smoking + remove the ovaries ^[49]	每天烟熏 60 min,每周 5 d,持续 4、20、40 周;9 ~ 10 周对 雌性小鼠进行卵巢切除术,手术后 4 周在二氧化碳麻醉下 放血 Smoke 60 min a day, 5 days a week, for 4、20、40 weeks; ovariectomy was performed on female mice at 9 ~ 10 weeks, and blood was exsanguinated under carbon dioxide anesthesia 4 weeks after surgery

续表 1

模型种类 Model types	模型动物 Model animals	造模方法 Molding methods	具体操作步骤 Specific operation steps
抑郁 Depression	雄性 C57BL/6J 小鼠 Male C57BL/6J mice	单纯烟熏法 ^[50] Smoking alone ^[50]	将小鼠暴露于烟雾上午、下午各 2 次,香烟每次 9 支,每次 2 h,每 1 h 至少换气 20 min,上下午间隔时间 ≥ 3 h,每周 6 d,持续 24 周 Mice were exposed to smoke twice in the morning and twice in the afternoon, 9 cigarettes pre time, 2 h for one time, at least 20 min breathing every 1 h, and the interval in the afternoon was ≥ 3 h, once week 6 d, for 24 weeks
	Wistar 大鼠 Wistar rat	烟熏 + 脂多糖 + 应激刺激 ^[51] Cigarette smoking + lipopolysaccharide + stress stimulation ^[51]	第 1、14 天气管内滴注脂多糖 120 μ L (1 mg/mL);第 2 ~ 13、15 ~ 28 天烟熏,每天 1 h;每日熏烟后随机给予一种应激刺激,持续 4 周 Intratracheal drip of 120 μ L lipopolysaccharide (1 mg/mL) on days 1 and 14; smoke on days 2 ~ 13,15 ~ 28, 1 h/d, a stress stimulus was randomly given after daily smoking for 4 weeks
	SD 大鼠 SD rat	孤养 + 烟熏 + 应激刺激 ^[52] Raise alone + cigarette smoking + stress stimulation ^[52]	大鼠孤养,每天烟熏 1 次,每次 30 min,每次吸烟 10 支,持续 12 周;在烟熏的最后 3 周内,对大鼠进行不可预见性应激刺激 Rats were raised alone, smoke once a day, 30 min each time, 10 cigarettes per time, for 12 weeks; during the last 3 weeks of smoking, the rats were subjected to unpredictable stress stimulation
	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rat	弹性蛋白酶 + 脂多糖 ^[53-54] Elastase + lipopolysaccharide ^[53-54]	气管内滴注胰腺猪弹性蛋白酶,持续 4 周,最后一次滴注弹性蛋白酶时接受单剂量脂多糖 Endotracheal instillation of pancreatic porcine elastase continued for four weeks, with a single dose of lipopolysaccharide at the last infusion of elastase
心血管疾病 Cardiovascular disease	雌性 SD 大鼠 Male SD rat	烟熏 + 脂多糖 ^[55] Cigarette smoking + lipopolysaccharide ^[55]	第 1、14 天,大鼠接受烟熏,并在气道中反复滴注 200 μ g 脂多糖;第 2 ~ 13、15 ~ 42 天,每天 2 次烟熏,每次 10 支香烟,间隔时间为 6 h On days 1 and 14, rats were smoked, and intratracheal drip of 200 μ g lipopolysaccharide repeatedly; on days 2 ~ 13 and 15 ~ 42, 10 cigarettes were smoked twice a day at an interval of 6 h
	SD 大鼠 SD rat	烟熏 + 脂多糖 ^[56] Cigarette smoking + lipopolysaccharide ^[56]	气管滴注 300 μ g 脂多糖;每天两次烟熏,每次 14 支香烟,每次 1 h,间隔时间为 4 h,持续 60 d Intratracheal drip of 300 μ g lipopolysaccharide; smoke twice a day, 14 cigarettes each time, 1 h/time, interval of 4 h, for 60 d
	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rat	单纯烟熏法 ^[57] Smoking alone ^[57]	每天两次烟熏,每次 15 支烟,每次 1 h,间隔时间为 4 h,每周 6 d,持续 18 周 Smoke twice a day, 15 cigarettes each time, 1 h/time, interval of 4 h, 6 days a week, for 18 weeks
	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	单纯烟熏法 ^[58] Smoking alone ^[58]	每天两次烟熏,每次 5 支香烟,每次 2 h,每周 5 d,持续 6 个月 Smoke twice a day, 5 cigarettes each time, 2 h/time, 5 d for one week, for 6 months
肠黏膜屏障障碍 Intestinal mucosal barrier dysfunction	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rat	烟熏 + 脂多糖 ^[59] Cigarette smoking + lipopolysaccharide ^[59]	第 1、14 天气管滴注脂多糖;每天两次烟熏,每次 30 min,燃烟数 10 支/次,共 4 周;第 5 周开始,改为隔日烟熏 1 次,熏至 10 周 Intratracheal drip of lipopolysaccharide on days 1,14; smoke twice a day, 30 min each time, 10 cigarettes each time, total 4 weeks; starting from the 5th week, smoke once every other day for 10 weeks
	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	单纯烟熏法 ^[60] Smoking alone ^[60]	每天两次烟熏,每次 5 只卷烟,每隔 15 min 通气 1 次,每天暴露 2 h,每周 5 d,持续 6 个月 Smoke twice a day, 5 cigarettes each time, ventilation once every 15 min, exposure 2 h a day, 5 d a week for 6 months

续表 1

模型种类 Model types	模型动物 Model animals	造模方法 Molding methods	具体操作步骤 Specific operation steps
慢性肾病 Chronic kidney disease	SD 大鼠 SD rat	烟熏 + 细菌感染 + 腺嘌呤诱导 ^[61] Cigarette smoking + bacterial infection + adenine induction ^[61]	烟熏联合细菌感染 1 ~ 2 周,第 3 ~ 8 周进行 2.5% 腺嘌呤灌胃 Cigarette smoking combined with bacterial infection for 1 ~ 2 weeks, 2.5% adenine was administered at week 3 ~ 8 先将链脲佐菌素溶解于 0.1 mol/L 的枸橼酸钠溶液中,腹腔注射 30 mg/kg,1 次/周,持续 4 周;每天两次烟熏,每次 1 h,间隔时间为 4 h,持续 90 d Streptozotocin was dissolved in 0.1 mol/L sodium citrate solution and intraperitoneally injected 30 mg/kg, once a week for 4 weeks; smoke twice a day, 1 h each time, the interval is 4 h, lasting 90 d
2 型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	雄性 SD 大鼠 Male SD rat	烟熏 + 链脲佐菌素 ^[62] Cigarette smoking + streptozotocin ^[62]	烟熏每次 1 h,每周 5 d,持续 10 周;后置于常压低氧装置内,每天 5 h,持续 2 周;吸入异氟醚,麻醉后电解毁损大鼠中脑被盖部 Smoke for 1 h each time, 5 d a week, lasting 10 weeks; then it was placed in a normal low pressure oxygen device for 5 h every day for 2 weeks; inhalation of isoflurane, electrolysis of the tegmentum of the rat midbrain after anesthesia
意识障碍 Consciousness	Wistar 大鼠 Wistar rat	烟熏 + 低氧 + 异氟醚 ^[63] Cigarette smoking + low oxygen + isoflurane ^[63]	

2 中医模型

近年来,中医药治疗 COPD 的实验越来越多,但通过检索总结发现,有关 COPD 中医模型的研究仍然很少,COPD 相关共病动物模型的研究更是少之又少。沈明霞等^[64]通过对 SD 雄性大鼠臀部肌肉注射氢化可的松,切除双侧睾丸,同时联合烟熏以及气道滴注脂多糖来制备大鼠 COPD 合并骨质疏松肾阳虚动物模型,大鼠出现了嗜睡、反应迟钝、活动减少、皮毛干枯以及骨密度峰值减少 ≥ 2.5 等表现,符合骨质疏松和肾阳虚的证候特点,提示该模型造模成功。通过检索发现,在动物模型构建方面,大部分中医药治疗 COPD 相关研究的动物模型皆为西医模型,在模型评价方面缺乏中医辨证依据,因此,寻找一个科学、规范、符合中医临床思维的实验动物模型尤为重要。

3 小结

实验动物模型是研究疾病本质的关键工具,因此动物模型的建立尤为重要。COPD 相关共病各类造模方法的优缺点并存,目前国内外对此领域的研究较少,缺乏统一的评判标准,因此科研人员在选择和运用动物模型时,需结合实验目标以及现有资源,综合考量不同造模方法的适用性,通过系统分析和比较,筛选出最契合研究需

求的模型方案。目前 COPD 以及各种相关共病在动物选择上多以大鼠、小鼠为主,尽管其仍然具有一些缺点,但由于大鼠、小鼠的动物模型可以复刻出 COPD 的一些重要临床特征,因此鼠类在 COPD 相关动物模型的应用上最为广泛。关于 COPD 相关共病动物模型的建立,目前大多采用单纯烟熏法以及烟熏联合法(包括联合脂多糖、弹性蛋白酶等)来建立,由于吸烟是 COPD 主要的致病因素,同时采用烟熏法制备的动物模型最接近临床 COPD 的形成过程,故烟熏法是目前临床研究中最为常用的 COPD 动物模型制备方法。其中 COPD 合并 SMD、MCI 动物模型除了烟熏法还采用了低氧联合高二氧化碳来制备,但近年来很少有研究人员采用此方法来制备模型,同时究竟是低氧单独作用还是联合高二氧化碳共同作用所引起的大脑损伤以及肌肉萎缩等还有待于进一步研究。COPD 合并骨质疏松的模型制备还包括了烟熏联合切除睾丸/卵巢法,由于性激素是引起骨质疏松的主要原因之一,因此此模型可以较好地模拟疾病的进程,是目前较为理想的 COPD 合并骨质疏松的动物模型。COPD 合并抑郁采用了烟熏联合应激刺激、孤养等方法,可以较好地模拟抑郁的表现,但是此方法也具有一定的限制,包括应激刺激方法的选择、应激刺激的强度以及对操作者精力的过多消耗等,有待进一

步的研究来规范。除此之外, COPD 合并其他共病(包括心血管疾病、肠黏膜屏障障碍、慢性肾病、2 型糖尿病、意识障碍等)的研究更是少之又少,仍具有很多局限和不足,包括造模方法单一、缺乏统一的造模标准以及评价标准等,未来仍需更进一步的深入研究。

本文对现有的 COPD 相关共病动物模型进行总结,发现目前对相关共病动物模型的研究尚未完善,没有一个公认的或者最佳的建模方法。制备一个完善的、符合临床发病特点的动物模型对于临床研究相关疾病具有重大意义,有助于明确疾病的发病机制、完善疾病的病因病机、提出新的更加合理且有效的诊疗计划,因此寻找出更经济可靠、实验周期短、容易复制以及更加符合临床症状、发病特点的实验动物模型是未来研究的重点。本文为临床建立 COPD 合并 SMD、MCI、骨质疏松、抑郁、心血管疾病等相关共病动物模型提供参考,以期后续更加深入的研究该疾病奠定基础。

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] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report) [R]. USA: Maryland; 2021.
- [3] GARCÍA-OLMOS L, ALBERQUILLA A, AYALA V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study [J]. *BMC Fam Pract*, 2013, 14: 11.
- [4] NEGEWO N A, GIBSON P G, MCDONALD V M. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms [J]. *Respirology*, 2015, 20(8): 1160-1171.
- [5] EROGLU S A, GUNEN H, YAKAR H I, et al. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4): 1379-1386.
- [6] 杨海珍, 岳芳, 郝玥影, 等. 重叠综合征与单纯慢性阻塞性肺疾病共病比较 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(5): 313-317.
- YANG H Z, YUE F, HAO Y Y, et al. Comparison of comorbidities between overlap syndrome and chronic obstructive pulmonary disease alone [J]. *J Clin Intern Med*, 2023, 40(5): 313-317.
- [7] LIN P J, SHAYA F T, SCHARF S M. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD [J]. *Respir Med*, 2010, 104(5): 697-704.
- [8] DIVO M, COTE C, DE TORRES J P, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(2): 155-161.
- [9] CHEN W, FITZGERALD J M, SIN D D, et al. Excess economic burden of comorbidities in COPD: a 15-year population-based study [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 1700393.
- [10] 崔佳. 慢性阻塞性肺疾病共病现状的临床研究 [D]. 北京: 北京协和医学院; 2023.
- CUI J. Clinical study on comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease [D]. Beijing: Peking Union Medical College; 2023.
- [11] GHORANI V, BOSKABADY M H, KHAZDAIR M R, et al. Experimental animal models for COPD: a methodological review [J]. *Tob Induc Dis*, 2017, 15: 25.
- [12] 姜友军, 张培蓓, 叶贤伟. 慢性阻塞性肺疾病鼠类动物模型研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(7): 1350-1357.
- JIANG Y J, ZHANG P B, YE X W. Research progress in rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Med Recapitul*, 2021, 27(7): 1350-1357.
- [13] 陈美凤, 加慧, 夏书月. 不同 COPD 动物模型特点及应用的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(4): 563-569.
- CHEN M F, JIA H, XIA S Y. Research progress on the characteristics of animal models of chronic obstructive pulmonary disease and related clinical applications [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(4): 563-569.
- [14] DAVIDSEN P K, HERBERT J M, ANTCHAK P, et al. A systems biology approach reveals a link between systemic cytokines and skeletal muscle energy metabolism in a rodent smoking model and human COPD [J]. *Genome Med*, 2014, 6(8): 59.
- [15] 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.
- [16] DEGENS H, GAYAN-RAMIREZ G, VAN HEES H W H. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(6): 620-625.
- [17] VLAHOS R, BOZINOVSKI S. Recent advances in pre-clinical mouse models of COPD [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126(4): 253-265.

- [18] VLAHOS R, BOZINOVSKI S. Modelling COPD co-morbidities in preclinical models [J]. *Respirology*, 2018, 23(12): 1094–1095.
- [19] 那媛媛, 刘朝晖, 赵祝香, 等. 体液因子及其相关 miRNA 与慢性阻塞性肺疾病合并外周骨骼肌功能障碍的关系 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(10): 65–70.
- NA Y Y, LIU Z H, ZHAO Z X, et al. Relationship between humoral factors and their related miRNA and COPD combined with PSMD [J]. *Pract J Card Cereb Pneu Vasc Dis*, 2023, 31(10): 65–70.
- [20] XIONG J, LE Y, RAO Y, et al. RANKL mediates muscle atrophy and dysfunction in a cigarette smoke-induced model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(5): 617–628.
- [21] XIONG J, TIAN J, ZHOU L, et al. Interleukin-17A deficiency attenuated emphysema and bone loss in mice exposed to cigarette smoke [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 301–310.
- [22] 张丹. 红景天苷对香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌功能障碍的作用及机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学; 2020.
- ZHANG D. Effect and mechanism of salidroside on skeletal muscle dysfunction in rats with chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke [D]. *Shenyang: Chinese Medical Sciences University*; 2020.
- [23] 沈婷婷, 李素云, 李亚, 等. 基于 IRS-1/PI3K 信号轴探究补肺健脾方对 COPD 大鼠骨骼肌线粒体损伤的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(3): 57–67.
- SHEN T T, LI S Y, LI Y, et al. Role of IRS-1/PI3K signaling axis in the effects of Bufe Jianpi formula on mitochondrial damage in skeletal muscle of chronic obstructive pulmonary disease rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(3): 57–67.
- [24] 毛静, 王丽丽, 李亚, 等. 补肺健脾方对 COPD 大鼠骨骼肌 TNF- α 、Caspase-8 及 Caspase-3 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2373–2377.
- MAO J, WANG L L, LI Y, et al. Effects of Bufe Jianpi Formula on TNF- α , Caspase-8 and Caspase-3 in skeletal muscles in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(6): 2373–2377.
- [25] LI Y, LI S Y, LI J S, et al. A rat model for stable chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke inhalation and repetitive bacterial infection [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(10): 1752–1760.
- [26] PASSERIEUX E, DESPLANCHE E, ALBURQUERQUE L, et al. Altered skeletal muscle function and beneficial effects of exercise training in a rat model of induced pulmonary emphysema [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2024, 240(7): e14165.
- [27] LU J J, WANG Q, XIE L H, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis regulates quadriceps muscle atrophy and fiber-type alteration in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Tob Induc Dis*, 2017, 15: 43.
- [28] PAN L L, KE J Q, ZHAO C C, et al. Electrical stimulation improves rat muscle dysfunction caused by chronic intermittent hypoxia-hypercapnia via regulation of miRNA-related signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152525.
- [29] CIELEN N, MAES K, HEULENS N, et al. Interaction between physical activity and smoking on lung, muscle, and bone in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(5): 674–682.
- [30] 章雨微, 高晶晶, 程意, 等. 不同香烟烟雾暴露强度对大鼠骨骼肌线粒体功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(17): 3208–3212.
- ZHANG Y W, GAO J J, CHENG Y, et al. Effects of various intensity ranks of cigarette smoke exposure on the mitochondrial function in the skeletal muscles of rats [J]. *Prog Mod Biomed*, 2019, 19(17): 3208–3212.
- [31] RINALDI M, MAES K, DE VLEESCHAUWER S, et al. Long-term nose-only cigarette smoke exposure induces emphysema and mild skeletal muscle dysfunction in mice [J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(3): 333–341.
- [32] AJIME T T, SERRÉ J, WÜST R C I, et al. Two weeks of smoking cessation reverse cigarette smoke-induced skeletal muscle atrophy and mitochondrial dysfunction in mice [J]. *Nicotine Tob Res*, 2021, 23(1): 143–151.
- [33] CARON M A, MORISSETTE M C, THÉRIAULT M E, et al. Alterations in skeletal muscle cell homeostasis in a mouse model of cigarette smoke exposure [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66433.
- [34] 王颖祺. COPD 小鼠骨骼肌功能障碍模型的制备探究 [D]. 上海: 上海体育学院; 2023.
- WANG Y Q. Establishment of the COPD mouse model with skeletal muscle dysfunction [D]. *Shanghai: Shanghai University of Sport*; 2023.
- [35] ZHENG H, LIU Y, HUANG T, et al. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 189(3): 225–234.
- [36] KAKKERA K, PADALA K P, KODALI M, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(2): 173–178.
- [37] BURGRAFF N J, NEUMUELLER S E, BUCHHOLZ K, et

- al. Ventilatory and integrated physiological responses to chronic hypercapnia in goats [J]. *J Physiol*, 2018, 596 (22): 5343–5363.
- [38] 胡良冈, 龚永生, 范小芳, 等. 常压低氧高二氧化碳清洁级动物饲养舱的研制 [J]. *医疗卫生装备*, 2003, 24 (4): 16–17.
- HU L G, GONG Y S, FAN X F, et al. Development and research of clean grade animal feeding cabin of low oxygen and high carbon dioxide [J]. *Med Equip J*, 2003, 24(4): 16–17.
- [39] 郑国庆, 王小同, 李勇. 慢性阻塞性肺疾病认知功能障碍 [J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(3): 284–285.
- ZHENG G Q, WANG X T, LI Y. Cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Behav Med Sci*, 2006, 15(3): 284–285.
- [40] 喻林升, 张旭, 高申孟. 慢性低 O₂ 高 CO₂ 大鼠脑神经细胞凋亡及 P⁵³ 蛋白表达研究 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2002, 9(3): 178–179.
- YU L S, ZHANG X, GAO S M. Study on apoptosis and expression of P⁵³ protein in brain neurons of rats with chronic low O₂ and high CO₂ [J]. *Chin J Neuroimmunology Neurol*, 2002, 9(3): 178–179.
- [41] 李勇, 柯将琼, 邵胜敏, 等. 慢性低氧高二氧化碳对大鼠海马 NFκB 的影响 [J]. *浙江实用医学*, 2009, 14(2): 100–101, 177.
- LI Y, KE J Q, SHAO S M, et al. Effect of chronic hypoxia and hypercapnia on NFκB in hippocampus of rats [J]. *Zhejiang Pract Med*, 2009, 14(2): 100–101, 177.
- [42] DE LUCA S N, CHAN S M H, DOBRIC A, et al. Cigarette smoke-induced pulmonary impairment is associated with social recognition memory impairments and alterations in microglial profiles within the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 109: 292–307.
- [43] DE LUCA S N, BRASSINGTON K, CHAN S M H, et al. Ebselen prevents cigarette smoke-induced cognitive dysfunction in mice by preserving hippocampal synaptophysin expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 72.
- [44] 万朝晖, 刘冰, 景珩, 等. 老年大鼠慢性阻塞性肺疾病模型建立后认知功能的变化 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18 (33): 5–8.
- WAN Z H, LIU B, JING H, et al. Changes of cognitive function after establishment of chronic obstructive pulmonary disease model in elderly rats [J]. *Med Innov Chin*, 2021, 18(33): 5–8.
- [45] 韩硕, 刘新媛, 崔慧先, 等. 双氢睾酮对持续低氧 SAMP8 雄性小鼠空间学习记忆及突触可塑性的影响 [J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(7): 754–759, 791.
- HAN S, LIU X Y, CUI H X, et al. Effects of dihydrotestosterone on spatial learning memory and synaptic plasticity in SAMP8 male mice under continuous hypoxia [J]. *J Hebei Med Univ*, 2023, 44(7): 754–759, 791.
- [46] 丁念, 郑承红. 慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松大鼠模型建立与评价 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7): 1470–1473.
- DING N, ZHENG C H. Establishment and evaluation of chronic obstructive pulmonary disease combined with osteoporosis rat model [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(7): 1470–1473.
- [47] 陈文祥, 王雍立, 谢子昂, 等. 应用弹性蛋白酶诱导构建新型慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的动物模型 [J]. *中国骨伤*, 2020, 33(4): 356–362.
- CHEN W X, WANG Y L, XIE Z A, et al. Establishment of a novel mouse mode of elastase induced chronic obstructive pulmonary disease related osteoporosis [J]. *Chin J Orthop Traumatol*, 2020, 33(4): 356–362.
- [48] WU W, WU M, WANG Y, et al. Ultrasonic examination of differences in bone density of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) rats constructed by different methods [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 1872–1878.
- [49] SASAKI M, CHUBACHI S, KAMEYAMA N, et al. Effects of long-term cigarette smoke exposure on bone metabolism, structure, and quality in a mouse model of emphysema [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191611.
- [50] 王思懿, 卢佳宁, 黄庆晖. 烟雾诱导慢性阻塞性肺疾病小鼠模型合并抑郁的评估 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39 (15): 1862–1868.
- WANG S Y, LU J N, HUANG Q H. Evaluation of depression in a mouse model of smog-induced chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Pract Med*, 2023, 39 (15): 1862–1868.
- [51] 郑莉莉. 50 例 COPD 合并抑郁症中医证型与生存质量关系及芪白平肺胶囊对其实验大鼠神经递质影响的观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学; 2018.
- ZHENG L L. The survey of the relationship between TCM syndrome types and quality of life in 50 patients of COPD combined with depression and effect of Qibai Pingfei capsule on monoamine neurotransmitter of experimental rat [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine; 2018.
- [52] 蔡萃, 金华良, 厉蓓. 老年慢性阻塞性肺疾病-抑郁共病大鼠模型的建立及评价 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (19): 4745–4747.
- CAI C, JIN H L, LI B. Establishment and evaluation of chronic obstructive pulmonary disease-depression comorbidity model in elderly rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(19): 4745–4747.
- [53] DESPLANCHE E, GRILLET P E, WYNANDS Q, et al. Elevated blood pressure occurs without endothelial

- dysfunction in a rat model of pulmonary emphysema [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12609.
- [54] 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.
- [55] HE Y, WANG S, LI Y, et al. Effects of atorvastatin in suppressing pulmonary vascular remodeling in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2023, 78: 100252.
- [56] 郭璐, 杨凯, 钟振东. 布地奈德协同辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病大鼠并发动脉粥样硬化的治疗机制 [J]. *国际心血管病杂志*, 2018, 45(2): 84–88.
- GUO L, YANG K, ZHONG Z D. Study of the mechanism of treatment for atherosclerosis in COPD rats with combination of budesonide and simvastatin [J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2018, 45(2): 84–88.
- [57] 高锐婷, 金树琦, 陈宁. 热休克蛋白 60 在香烟烟雾诱导的高血压合并慢性阻塞性肺疾病大鼠体内的表达及意义 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(26): 197–198.
- GAO R T, JIN S Q, CHEN N. Expression and significance of heat shock protein 60 in rats with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke [J]. *Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med*, 2015, 3(26): 197–198.
- [58] XIN X, DAI W, WU J, et al. Mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease: an observational study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1331–1336.
- [59] 王乐乐, 黎敏, 丁瑞峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠结肠黏膜屏障的研究 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2023, 55(7): 795–799.
- WANG L L, LI M, DING R F, et al. Study on intestinal mucosal barrier in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inner Mongolia Med J*, 2023, 55(7): 795–799.
- [60] 戴伟, 吴海兰, 赵明, 等. COPD 大鼠肠黏膜屏障功能障碍的观察研究 [J]. *肠外与肠内营养*, 2022, 29(1): 18–23.
- DAI W, WU H L, ZHAO M, et al. Observational study of intestinal mucosal barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease rats [J]. *Parenter Enter Nutr*, 2022, 29(1): 18–23.
- [61] 范正媛, 李亚, 李素云, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并慢性肾病大鼠模型建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(10): 1271–1277.
- FAN Z Y, LI Y, LI S Y, et al. Model establishment and evaluation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with chronic kidney disease in rats [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(10): 1271–1277.
- [62] 高凌云, 任辉, 杨恂, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并 2 型糖尿病大鼠模型的建立 [J]. *华西医学*, 2014, 29(11): 2012–2015.
- GAO L Y, REN H, YANG X, et al. Rat model of chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes mellitus [J]. *West Chin Med J*, 2014, 29(11): 2012–2015.
- [63] 洪原城, 范洪涛, 林大东, 等. 纳洛酮对慢性阻塞性肺疾病合并意识障碍大鼠血清和脑脊液脑抑素 C 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(10): 2317–2318.
- HONG Y C, FAN H T, LIN D D, et al. Effect of naloxone on cystatin C in serum and cerebrospinal fluid of rats with chronic obstructive pulmonary disease complicated with disturbance of consciousness [J]. *Chin J Gerontol*, 2013, 33(10): 2317–2318.
- [64] 沈明霞, 丁文君, 谢海彬, 等. 肾阳虚 COPD 合并骨质疏松大鼠肠道菌群、OPG/RANKL/RANK 通路变化及益生菌的治疗作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(5): 535–539.
- SHEN M X, DING W J, XIE H B, et al. Changes of intestinal flora, OPG/RANKL/RANK pathway in kidney-Yang deficiency COPD combined with osteoporosis and therapeutic effect of probiotics in rats [J]. *Chin J Microecol*, 2024, 36(5): 535–539.

[收稿日期] 2024-09-06