

朱梦杰,丁文俊,冯天照,等. 特发性肺纤维化实验模型构建现状与应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(10): 1522–1530.

ZHU M J, DING W J, FENG T Z, et al. Current status and application advances in experimental models of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(10): 1522–1530.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.10.013

特发性肺纤维化实验模型构建现状与应用进展

朱梦杰¹, 丁文俊¹, 冯天照¹, 杨彦^{2*}

(1. 成都中医药大学养生康复学院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学第三附属医院内科, 成都 610041)

【摘要】 特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种以进行性肺实质瘢痕化为特征的致命性间质性肺病,终末期常因呼吸衰竭死亡,患者中位生存期仅为3~5年。实验模型是研究IPF发病机制、药物筛选及疗效评价的核心工具,除了动物模型、细胞模型,随着近年来精准医学与多组学技术的发展,中医病证结合模型及新兴类器官模型的构建也逐渐受到重视。IPF实验模型已从单一病理模拟向整合遗传异质性、微环境互作及中医“痰、瘀、虚、损络”病机演变的多维度建模方向推进。本文系统梳理IPF实验模型的造模策略、检测指标、中医证候研究及评价体系,旨在为IPF相关研究提供参考。

【关键词】 特发性肺纤维化;动物模型;病证结合;体外模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 10-1522-09

Current status and application advances in experimental models of idiopathic pulmonary fibrosis

ZHU Mengjie¹, DING Wenjun¹, FENG Tianzhao¹, YANG Yan^{2*}

(1. School of Health Preservation and Rehabilitation, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Internal Medicine Department, the Third Affiliated Hospital of Chengdu

University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China)

Corresponding author: YANG Yan. E-mail: yangyan19@126.com

【Abstract】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal interstitial lung disease characterized by progressive scarring of the lung parenchyma, often result ing in death from respiratory failure in its terminal stages, with a median survival of only 3 to 5 years. Experimental models are essential tools for investigating the pathogenesis of IPF, screening potential drugs, and evaluating therapeutic efficacy. In addition to animal and cell models, the recent development of precision medicine and multi-omics technologies has increased attention on the need to establish models that integrate traditional Chinese medicine (TCM) syndromes with disease patterns, as well as emerging organoid models. IPF experimental models have evolved from simulating a single pathological aspect to multidimensional models that integrate genetic heterogeneity, microenvironment interactions, and the TCM pathophysiological mechanisms of “phlegm, stasis, deficiency, and collateral damage”. This systematic review

【基金项目】 四川省中医药管理局科技专项(2024MS601)。

Funded by Science and Technology Special Project of Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2024MS601).

【作者简介】 朱梦杰,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。Email:1693251000@qq.com

【通信作者】 杨彦,男,博士,教授,主任医师,硕士生导师,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。Email:yangyan19@126.com

considers the strategies used to construct IPF experimental models, the detection indicators, TCM syndrome research, and evaluation systems, with the aim of providing a reference for IPF-related research.

【Keywords】 idiopathic pulmonary fibrosis; animal models; integration of disease and syndrome; *in vitro* models

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

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 也称为隐源性纤维化肺泡炎, 是一种病因未明的慢性进行性间质性肺疾病, 以进行性肺实质瘢痕化重构、肺泡结构破坏及肺功能不可逆性丧失为特征。临床表现为静息性呼吸困难、干咳、杵状指及低氧血症。流行病学数据显示, 我国 IPF 发病率随老龄化加剧显著攀升^[1], 但由于其早期症状与慢性阻塞性肺病、肺结核等高度重叠, 且现有生物标志物如唾液酸化糖链抗原-6、肺表面活性物质蛋白 D 敏感度和特异度诊断效能有限^[2-3], 导致确诊延迟。目前治疗手段极为匮乏, 除肺移植外, 仅有抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布被推荐使用, 且存在肝酶升高、过敏反应等副作用。抗纤维化药物需长期服用, 价格昂贵, 也给患者带来沉重的经济负担。此外, 肺移植的适应症较为严格^[4], 不仅面临供体短缺, 且移植后患者仍需长期接受免疫抑制治疗以防止排斥反应^[5]。中医方面, 根据《素问·玉机真藏论》:“病入舍于肺, 名曰肺痹, 发咳上气”^[6]及《素问·痹论》:“皮痹之为病……气奔喘满”^[6]的论述, 将其归为“肺痹”“喘证”等范畴, 普遍认为病之初为肺痹, 病渐进而成肺痿^[7], 提出“初病在气, 久病入络”的核心病机理论。外邪侵袭或正气亏虚致肺气壅滞, 气滞则津停为痰、血行不畅为瘀、痰瘀互结进一步损伤肺络, 终致肺叶萎弱不用。现代研究揭示, 中医药通过多维度调控, 改善患者症状, 延缓疾病进程^[8]。IPF 病因病机复杂, 现有的实验模型只能再现 IPF 部分特征, 因此, 通过对现有模型深入研究和改良, 建立全面反映 IPF 临床特征的实验模型对于 IPF 的发病机制研究和药物筛选评价具有重要意义。

1 IPF 动物模型

1.1 实验动物的选择

实验动物的选择是确保研究结果可靠性和科学性的关键。IPF 动物模型的选择不仅需要考

虑其与人类疾病的相似性, 还需结合机制探索、药物筛选、临床前验证等研究目的、成本、周期、技术可行性等实验条件。IPF 动物模型主要分为四类: 啮齿类、非啮齿类哺乳动物、替代模型和非传统动物。目前, 常用的肺纤维化动物模型主要包括小鼠、大鼠啮齿类动物, 这些动物因其体质稳定、个体差异小等特点, 成为研究 IPF 的理想模型。其中, C57BL/6 小鼠因其遗传背景清晰、易于基因改造、生命周期短且易于饲养, 被广泛应用于肺纤维化的机制研究和药物筛选实验^[9-10]。但是, C57BL/6 小鼠在 IPF 模型中也存在品系特异性自愈倾向^[11], 难以模拟人类 IPF 的不可逆进行性特点。同时, 其遗传同质性虽利于实验控制, 但限制了对人类疾病异质性的模拟^[12], 且个体间免疫应答差异可能导致机制研究与临床实际存在偏差^[13]。SD 大鼠体型适中且适合长期实验, 在药理学和毒理学研究中表现突出, 尤其适用于药物筛选和长期疗效观察。较大的肺组织样本量便于进行组织学分析和分子生物学实验, SD 大鼠也存在难以模拟人类 IPF 的慢性渐进性病理特征的问题^[14], 肺泡结构及免疫微环境与人类差异显著, 限制临床转化价值。此外, Wistar 大鼠作为另一种常用大鼠品系, 多用于研究环境因素对肺纤维化的影响, 为揭示 IPF 的环境致病机制提供了重要依据。非啮齿类哺乳动物如仓鼠、豚鼠用于老化或特殊病理模拟。替代模型中斑马鱼、线虫用于快速毒性筛选。近年来, 猪作为非传统动物在 IPF 临床研究中展现出独特价值。猪的肺部结构与人体接近, 包括气道分支模式、肺泡结构和血管分布等特征, 能够更真实地反映 IPF 的疾病进展和治疗反应。然而, 由于猪模型饲养成本高、实验周期长且操作复杂, 其应用范围相对有限, 通常用于高价值的临床验证研究。

1.2 药物诱导模型

IPF 药物诱导法多采用博来霉素 (bleomycin, BLM)。通常采用气管注射或声门滴注 BLM 达到

破坏肺部上皮细胞,诱导纤维母细胞增殖的效果。朱栋伟等^[15]研究发现气溶胶气管雾化法可实现病灶更为均匀的分布、纤维化程度更高且小鼠具有较高的存活率。硅尘暴露诱导主要用于研究特定环境因素对肺纤维化的影响。此外,石棉、二手烟、放射性照射等物理因素也可用于诱导肺纤维化,但由于其操作复杂且对实验条件要求较高,应用范围有限。BLM 诱导模型因其操作简便、病理特征明确而成为最常用的方法,而气溶胶雾化法的引入进一步提高了模型的稳定性和可靠性。近年来,陆续出现新型给药技术^[16],有助于构建更接近人体疾病特征的肺纤维化模型,推动该领域的研究进展。CAO 等^[17]研究对金属氧化物纳米颗粒在肺系统内的轨迹进行了全面分析,控制纳米颗粒诱导的肺纤维化描述基本符合预测。

1.3 遗传学诱导模型

遗传学方法通过精准调控基因表达,为解析肺纤维化的分子机制和开发靶向治疗提供了重要手段。基因编辑技术广泛用于构建特定基因缺失或突变的小鼠模型,目前主要用于研究特定信号通路在纤维化中的作用^[18]。有研究通过敲除转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 抑制 BLM 诱导的小鼠肺纤维化模型中胶原沉积,证实该通路在成纤维细胞活化及上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 中的核心调控作用^[19-20]。而 Cre-loxP 条件性基因敲除技术通过结合 Sftpc-Cre 或 Scgb1a1-Cre 工具鼠,能够实现肺泡 II 型上皮细胞或 Club 细胞的特异性基因操作,提高肺组织靶向性。近年来,CRISPR 技术已拓展至人源化模型构建,研究通过移植人源 IPF 患者来源的诱导多能干细胞至免疫缺陷小鼠,成功模拟携带 MUC5B 启动子突变等遗传易感位点的纤维化表型^[21]。在诱导模型方面,局部注射 TGF- β 1 或血小板衍生生长因子可特异性激活 TGF- β /Smad、PI3K/Akt/mTOR 等^[22-23]信号通路,其中气管内注射 TGF- β 1 可在 7 d 内使小鼠肺组织羟脯氨酸含量升高 3 ~ 5 倍,而多因子联合诱导策略通过协同激活 Wnt/ β -catenin 和 JAK/STAT 通路,更精准模拟 IPF 患者肺内多通路交互的复杂微环境。当前研究聚焦于基因-环境交互机制解析,利用全基因组关联

分析发现 TOLLIP、DSP 等易感基因与环境毒素,如石棉暴露等因素存在显著加性效应^[24]。基于 CRISPR 文库的高通量筛选技术已鉴定出 CDKN1A、ITGB6 等新型纤维化调控基因^[25],可使成纤维细胞增殖率显著降低。整合单细胞转录组测序与空间转录组技术,将揭示遗传变异在肺泡上皮细胞异质性中的动态作用,为开发基于遗传特征的个体化抗纤维化疗法奠定基础。

1.4 中医病证结合模型

中医病证结合动物模型作为中医理论与现代医学研究的交汇点,减少对肺活检的依赖,是基础研究的重要前提。通过动物实验再现中医病证,以研究疾病的发病机制、病理变化及中医药干预的作用^[26]。这种复合型模型为中医药的临床应用和基础研究提供了平台。然而,有研究表明超过 60% 的 IPF 中医动物模型未明确证候分型^[27],且仅 30% 的研究同步检测了中西医双维度指标,存在模型构建和评价体系碎片化的问题。因此,分类更加细致,提高评估准确性,强调多学科讨论的作用,才能进一步为肺纤维化的病因病机探索及临床疗效评估提供重要的实验依据。IPF 中医治疗强调辨证施治,依据临床症状和体质特征进行个体化治疗。证候分类以虚证为主,常兼伴实证。虚证常见表现为肺气虚证、肺肾气虚证。实证则表现为痰湿证和血瘀证^[28]。急性加重期常见的肺气虚证并兼有痰湿证和血瘀证。肺气虚导致气血不足,气的推动作用减弱,从而引发肺功能衰退及气道炎症反应。痰饮证则是因脾、肺功能失调,湿气内生,痰湿阻滞肺,导致气机不畅。血瘀证则表现为气滞血瘀,血液循环不畅,导致局部微循环障碍,形成纤维组织沉积,进一步加重肺组织损伤,促进纤维化发展^[29]。因此,肺纤维化的病理变化是多因素协同作用的结果,主要涉及气、痰、瘀三者的失调。目前中医病证结合动物模型开发领域面临构建流程非标准化与评估维度离散化的双重困境,这种系统性割裂导致研究结果可重复性降低等问题。

1.4.1 气虚证结合模型

在构建 IPF 中医病证结合气虚证动物模型时,研究者多采用复合造模法整合环境刺激与生物诱导以模拟“本虚标实”的病机特征。经典气虚模型通过强迫游泳、限制饮食或环磷酸胺注射

等方式耗损元气,动物表现为呼吸频率降低、力竭游泳时间缩短及血清总抗氧化能力降低等典型气虚指标。汪玉冠等^[30]将气管注射 BLM 诱导与气虚证候评价体系结合,发现 SD 大鼠在造模后 7 d 即出现呼吸频率增加、自主活动次数减少、毛发枯槁及弓背蜷缩等表现,但其气虚证候与纤维化程度的量效关系仍需进一步研究验证。邹吉宇等^[31]在 BLM 诱导的肺纤维化模型中,采用胰蛋白酶消化法分离肺成纤维细胞,通过益气养阴活血通络方干预,提示该复方可通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路轴抑制成纤维细胞活化,运用了以方测证的方法。王传博等^[32]通过 2 次气管注射香烟烟雾暴露建立的复合模型,先后出现大鼠体质量下降、肺泡灌洗液白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平升高等表现,符合“肺气虚-痰瘀阻络”的病机演变规律。李君等^[33]和杨胜等^[34]采用风寒刺激联合二氧化硫吸入的造模法,发现模型大鼠咳嗽潜伏期缩短且气管黏膜纤毛倒伏率高,其病理改变与临床 IPF 患者气道防御功能受损特征高度吻合。这些研究虽然各有创新,但不同研究者采用的方法差异大,诱导气虚模型的多样性导致实验结果难以横向比较,影响可重复性。

1.4.2 痰饮证结合模型

痰饮既是肺纤维化的病理产物,也是关键的发病原因,临床表现为咳嗽多,呼吸急促,痰多而黏等症状。IPF 痰湿证型多见于因湿气、痰浊积聚于肺部所引起的肺功能减退,其动物模型构建聚焦于“外感痰湿-内伤肺络”的双重病理机制。先通过高脂饮食、寒冷刺激等手段,诱导动物产生类似痰饮的病理反应,再与 BLM 诱导结合形成复合模型。目前主流的造模法采用高脂饲料叠加冷刺激诱导痰湿内蕴,联合 BLM 气管注射诱发肺纤维化,通过气道黏液分泌增加、舌乳头角化层增厚等表现模拟中医痰饮证中咳痰黏稠量多、舌苔厚腻等典型特征。张伟等^[35]研究在 BLM 诱导后第 3 天追加脂多糖气管灌注,根据毛发黄燥、呼吸频率加速、进食量下降等症状构建痰热蕴肺型模型。目前痰饮模型稳定性受环境变量影响显著,不同研究间可比性不足。同时,现有评价偏重气道黏液分泌量、舌象形态,未能深入整合中医“痰瘀互结”理论与西医免疫-代谢交互机

制,限制了病理机制与祛痰化痰疗效靶点的系统性解析。

1.4.3 瘀血证结合模型

瘀血证为 IPF 久病入络病机演变的证候,其模型构建聚焦于血行失度,络脉瘀阻的病理机制。瘀血模型多通过局部结扎血管引起局部缺血,或使用药物如肾上腺素反复注射,抑制血液流动,诱导动物的血液循环障碍,目前有研究采用肾上腺素皮下注射联合低温暴露诱导微循环障碍,叠加 BLM 诱导肺纤维化,通过甲襞微循环血流速度下降。舌下静脉直径增粗等表现模拟瘀血证中唇甲紫绀、舌质瘀斑等典型特征。王杰鹏等^[36]研究通过 BLM 联合力竭游泳负重 5% 体质量 $\times 30$ min/d $\times 4$ 周构建气虚血瘀证模型,结果显示模型组全血高切黏度升高、纤维蛋白原含量增加,肺组织苏木素-伊红 (HE) 染色显示肺泡间隔内红细胞外渗密度增加,与临床 IPF 患者“气虚推动无力-血瘀阻络”的病理特征吻合。郑兆晖等^[37]以方测证的角度验证肺气虚血瘀证大鼠模型的制作成功,同时,研究采用内窥镜引导的气管内给药技术 0.5 mm 微型摄像头 + 自研鼠用喉镜,使造模成功率相对于传统盲插法显著提高,且避免气管切开导致的局部炎症干扰。避免外源性创伤,有效保障了实验数据的原始性和可靠性。

1.4.4 其他中医证候模型

中医认为“五脏之伤,穷必及肾”。肺病迁延不愈,正气渐衰,最终累及肾之阴阳,形成肺肾同病。杨礼腾等^[38]用 BLM 气管内滴入及腺嘌呤灌胃复制肺纤维化肾阳虚证大鼠模型,根据肺组织 HE 染色的病理改变、胶原纤维染色及定量对肺纤维化模型进行鉴定,并在此基础上,结合大鼠的整体表现、肾的肉眼及显微镜下改变和肾功能及血浆皮质醇的变化对肾阳虚肺纤维化模型进行鉴定。现有中医病证结合模型存在标准化不足、动态关联性不清、中西医指标整合不足、转化医学价值受限等问题。

2 IPF 体外模型培养

体外模型培养技术为 IPF 研究提供了重要的实验平台,相对于动物模型具有高度可控性,通过调控细胞类型,具有靶向研究特定分子机制、

药物筛选效率高、体外培养周期短等优势。但是,动物源细胞与人体的基因表达谱存在显著性差异^[39]。同时,IPF 体外模型存在受到静态培养限制的局限性。脱离体内微环境的状态中,无法完全模拟肺组织的免疫细胞浸润、血管重塑、神经内分泌调控等系统性交互。当前 IPF 体外模型在机制研究与药物开发中不可或缺,未来方向应结合动物模型与体外模型,重点聚焦于构建多模型联用。

2.1 IPF 细胞模型

IPF 的病理机制涉及肺泡上皮细胞损伤、成纤维细胞异常活化及多细胞交互作用^[40],细胞模型为揭示分子机制和药物研发提供了关键平台。ZHAO 等^[41]研究发现,KRT5 + P63 + 祖细胞在肺纤维化损伤后可以进入肺泡区域,这些祖细胞能够形成新的呼吸道结构,改善纤维化病变,提高小鼠的存活率。此外,研究人员还通过克隆来自大型哺乳动物和鸟类的 P63 + 气道基底祖细胞,构建了多种肺嵌合动物模型^[41]。肺成纤维细胞的活化、增殖和细胞外基质分泌是肺纤维化的核心环节,而肺泡上皮细胞的损伤和异常修复则是纤维化启动的关键因素^[42]。肺泡上皮细胞模型中,A549、HPAEPiC 及原代细胞通过硫酸铍、TGF- β 1 或 BLM 诱导 EMT,调控 TGF- β /Smad、自噬及 p53-KRT8 等通路模拟纤维化起始事件。成纤维细胞模型^[43]以 MRC-5、NIH-3T3 及原代细胞为核心,通过 TGF- β 刺激、基因干预等研究胶原沉积与活化调控。巨噬细胞模型则聚焦 IL-4/IL-13 诱导的 M2 极化及其与脂代谢、内质网应激的关联^[44]。此外,干细胞、内皮细胞等模型通过 miR-101 过表达、内皮向间充质细胞转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)等机制拓展了研究维度。尽管当前模型结合基因编辑与多组学技术推动了机制解析,但原代细胞局限性及微环境差异仍是挑战。

2.2 IPF 体外 3D 模型

IPF 体外模型为研究其发病机制和开发治疗策略提供了多样化的实验模型。近年来,3D 组织培养技术的快速发展显著提升了 IPF 体外模型的复杂性和生理相关性。类器官^[45-46]和 3D 肺组织模型能够更好地模拟体内微环境,包括细胞-细胞相互作用、细胞-基质相互作用。利用人多能干细

胞衍生的肺类器官模型,模拟肺泡和支气管的结构与功能,为研究肺纤维化的发生发展提供了高度仿真的实验平台。SUEZAWAS 等^[47]研究建立了一种新的体外肺纤维化模型,使用人类多能干细胞衍生的肺泡上皮细胞和原代人肺成纤维细胞构建了肺泡类器官。该模型通过使用 BLM 处理,模拟了肺纤维化的多种表型,包括上皮细胞介导的成纤维细胞活化、细胞衰老以及肺泡上皮细胞异常分化状态的存在。但是,现有 IPF 类器官体外模型尚难模拟晚期纤维化的蜂窝样病理结构^[48]。此外,精确切割肺切片技术能够在保留肺组织三维结构和细胞多样性的基础上,进行体外药物筛选和机制研究^[49-50]。空间转录组学和单细胞 RNA 测序技术能够在高分辨率和单细胞水平上解析肺组织中的基因表达谱,揭示不同细胞类型在纤维化中的特异性作用及其调控网络。单细胞 RNA 测序技术应用于鉴定肺纤维化中新型细胞亚群及其关键调控因子。LIU 等^[51]研究通过单细胞 RNA 测序对健康受试者和患有不同肺部疾病患者获得的肺组织中 ATG 的 RNA 谱进行了全面调查,研究结果揭示了肺上皮细胞亚群中 ATGs 表达的显著差异,此外,肺芯片技术通过微流控系统模拟肺的生理微环境,为研究物理因素在肺纤维化中的作用提供了独特平台。SHEN 等^[52]研究一种基于 F127-DA 水凝胶膜的微流控肺芯片,替代了传统 PDMS 膜,更接近人体肺泡细胞外基质的组成。随着肺体外 3D 模型、肺类器官模型及肺芯片技术的不断发展,体外模型将进一步推动肺纤维化研究的精准化和个性化,为开发新型治疗策略提供强有力的支持。

3 IPF 病证结合动物模型评价

西医病理层面,主要通过高分辨率 CT 定量肺野磨玻璃影、Ashcroft 评分及胶原容积分数评估纤维化程度,结合肺泡灌洗液和羟脯氨酸检测等指标^[53]。此外,研究显示无创影像学中磁共振成像、正电子发射型计算机断层显像、单光子发射计算机断层成像术等检查可以用于检测 IPF 动物模型中的炎症和纤维化程度^[54]。由于造价较高,目前应用相对有限。中医病证结合动物模型包括以下多维度的指标可分为动物表征、行为学测试法、微观指标检测法、方药反证法等^[55]。随

着科学技术的不断发展,许多证候指标可以通过专业的仪器来定量采集分析。目前,IPF 病证结合动物模型评价存在中西医评价体系割裂,且病理机制解析多停留于单一靶点,缺乏“病-证-方”多维验证等局限,制约着精准治疗靶点的发现与临床转化。构建 IPF 病证结合动物模型的评价需融合西医病理特征与中医证候动态演变,建立多层次-多维度-动态化的综合指标体系迫在眉睫。

4 总结与展望

自 20 世纪 70 年代 BLM 诱导的小鼠肺纤维化模型建立以来^[56],IPF 疾病模型研究已取得显著进展。动物模型从早期 BLM、辐射诱导逐步扩展到基因修饰等模型,以更贴近人体肺纤维化的病理生理特征。这些模型揭示了 IPF 的核心机制,包括上皮细胞损伤、异常修复、成纤维细胞活化及细胞外基质过度沉积,推动了抗纤维化药物的研发与验证。然而,现有动物模型仍存在较多局限性。多数模型依赖外源性损伤诱导以致缺乏 IPF 的自发性与慢性进展性,且难以模拟人体 IPF 的年龄相关性、遗传异质性。开发能够精准模拟 IPF 病理特征动物模型,是深入解析其发病机制和加速新药研发的关键基础。近年来,中医药理论与现代医学结合的病证结合模型开始应用于 IPF 研究,通过复合致病因素模拟“痰、瘀、虚”等中医病机,初步体现了证候动态演变特点。但此类模型仍面临造模方法标准化不足、评价指标主观性强等问题。当前亟待构建一套标准化的动物模型评价体系,并突破其在中医证候研究中的应用瓶颈,而融合现代医学病理机制与中医辨证理论的新型病证结合模型,将是揭示中药复方多靶点调控规律、推动中医药治疗 IPF 的核心突破口。体外模型如 3D 肺类器官、肺泡芯片、患者来源的成纤维细胞共培养系统等,在药物筛选与机制解析中展现出独特优势,尤其是结合多组学技术后,可动态解析 EMT 与细胞代谢等关键事件。然而,现有体外系统脱离体内微环境难以整合肺微环境的特性、免疫细胞浸润及血管重塑等过程,限制了其临床转化价值。优化现有模型并开发高仿生实验平台,实现不同模型的动态整合,有望加速揭示 IPF 疾病机制和靶向药物研发的进程。

参 考 文 献(References)

- [1] KURBANOV D B, AHANGARI F, ADAMS T, et al. Epigenetic age acceleration in idiopathic pulmonary fibrosis revealed by DNA methylation clocks [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2025, 328(3): L456-L462.
- [2] WAKAMATSU K, NAGATA N, KUMAZOE H, et al. Prognostic performance of Krebs von den Lungen-6, surfactant protein A, surfactant protein D levels in the serum and bronchoalveolar lavage fluid in chronic fibrosing interstitial pneumonia: a retrospective study [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 404.
- [3] ALOISIO E, BRAGA F, PURICELLI C, et al. Prognostic role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) measurement in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 59(8): 1400-1408.
- [4] ARJUNA A, OLSON M T, WALIA R. Current trends in candidate selection, contraindications, and indications for lung transplantation [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(11): 6514-6527.
- [5] SHARMA D, KRISHNAN G S, SHARMA N, et al. Current perspective of immunomodulators for lung transplant [J]. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 38(5): 497-505.
- [6] 傅景华, 陈心智, 点校. 黄帝内经 素问 [M]. 北京: 中医古籍出版社; 1997.
- [7] FU J H, CHEN X Z, collated and annotated. *Yellow Emperor's Inner Canon* [M]. Beijing: Zhongyi Guji Chubanshe; 1997.
- [8] 董文君, 方晗语, 俞邦, 等. 基于通痹治痿法论治特发性肺纤维化 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(10): 5274-5277.
- [9] DONG W J, FANG H Y, YU B, et al. Discussion on treating idiopathic pulmonary fibrosis based on Tong Bi Zhi Wei method [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(10): 5274-5277.
- [10] 谢银子, 张欣欣, 黄慧婷, 等. 特发性肺纤维化特征基因和靶向中药的探索与验证 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7381-7398.
- [11] XIE Y Z, ZHANG X X, HUANG H T, et al. Exploration and validation of characteristic genes and targeted traditional Chinese medicines for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(21): 7381-7398.
- [12] 燕苗苗, 赵亚昆, 王搏, 等. 博来霉素诱导大鼠与小鼠肺纤维化模型的评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(2): 179-186.
- [13] YAN M M, ZHAO Y K, WANG B, et al. Comparison and

- evaluation of different doses of bleomycin-induced pulmonary fibrosis models in mice and rats [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(2): 179–186.
- [10] CHUNG M P, MONICK M M, HAMZEH N Y, et al. Role of repeated lung injury and genetic background in bleomycin-induced fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 29(3): 375–380.
- [11] CABRERA S, SELMAN M, LONZANO-BOLAÑOS A, et al. Gene expression profiles reveal molecular mechanisms involved in the progression and resolution of bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(9): L593-L601.
- [12] BORZONE G, MORENO R, URREA R, et al. Bleomycin-induced chronic lung damage does not resemble human idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7): 1648–1653.
- [13] BERGERON M E, STEFANOV A, HASTON C K. Fine mapping of the major bleomycin-induced pulmonary fibrosis susceptibility locus in mice [J]. *Mamm Genome*, 2018, 29(9/10): 670–679.
- [14] PARK H J, YANG M J, OH J H, et al. Genome-wide transcriptional response during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in sprague-dawley rats [J]. *Toxicol Res*, 2010, 26(2): 137–147.
- [15] 朱栋伟, 赵琪, 柏乐, 等. 博来霉素诱导小鼠实验性肺纤维化方法的优化 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(12): 1515–1523.
- ZHU D W, ZHAO Q, BAI L, et al. Optimized modeling of experimental lung fibrosis induced by bleomycin in mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2024, 32(12): 1515–1523.
- [16] SEO Y, QIU L, MAGNEN M, et al. Optimizing anesthesia and delivery approaches for dosing into lungs of mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023, 325(2): L262–L269.
- [17] CAO J, YANG Y, LIU X, et al. Deciphering key nano-bio interface descriptors to predict nanoparticle-induced lung fibrosis [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2025, 22(1): 1.
- [18] XU Q, CHENG D, LI G, et al. CircHIPK3 regulates pulmonary fibrosis by facilitating glycolysis in miR-30a-3p/FOXK2-dependent manner [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2294–2307.
- [19] SUN L, ZHANG H B, JIANG H C, et al. LMO7 drives profibrotic fibroblast polarization and pulmonary fibrosis in mice through TGF- β signalling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(7): 1930–1945.
- [20] XU Q, CHENG D, LIU Y, et al. LncRNA-ATB regulates epithelial-mesenchymal transition progression in pulmonary fibrosis via sponging miR-29b-2-5p and miR-34c-3p [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(15): 7294–7306.
- [21] MIYAMOTO H, KOBAYASHI H, KISHIMA N, et al. Rapid human genomic DNA cloning into mouse artificial chromosome via direct chromosome transfer from human iPSC and CRISPR/Cas9-mediated translocation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(3): 1498–1511.
- [22] WANAS H, EL SHEREEF Z, RASHED L, et al. Ticagrelor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by the inhibition of TGF- β 1/Smad3 and PI3K/AKT/mTOR pathways [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 15(1): 227–238.
- [23] ZHOU Z, LIANG S, ZHOU Z, et al. TGF- β 1 promotes SCD1 expression via the PI3K-Akt-mTOR-SREBP1 signaling pathway in lung fibroblasts [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 8.
- [24] ALLEN R J, GUILLEN-GUIO B, OLDHAM J M, et al. Genome-wide association study of susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(5): 564–574.
- [25] AUYEUNG V C, DOWNEY M S, THAMSEN M, et al. IRE1 α drives lung epithelial progenitor dysfunction to establish a niche for pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(4): L564–L580.
- [26] 杜利莉, 章丹宁, 薛梅, 等. 中医证候动物模型建立及评价方法研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2025, 41(1): 11–18.
- DU L L, ZHANG D N, XUE M, et al. Research on establishment and evaluation methods of animal model of TCM syndromes [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2025, 41(1): 11–18.
- [27] 徐莉莉, 臧丹阳, 杨曙光, 等. 中医药治疗特发性肺纤维化的临床研究证据图分析 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(24): 6803–6812.
- XU L L, ZANG D Y, YANG S G, et al. Evidence mapping of clinical research on traditional Chinese medicine in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2024, 49(24): 6803–6812.
- [28] 崔钰伟, 臧凝子, 王佳然, 等. 基于“肺毛细血管通透性”异常试论 IPF 中医络瘀病机之生物学基础 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(2): 530–536.
- CUI Y W, ZANG N Z, WANG J R, et al. On the biological basis of the pathogenesis of collaterals and blood stasis in IPF based on the abnormality of pulmonary capillary permeability [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2024, 26(2): 530–536.
- [29] 赵嘉睿, 张伟. “六经气化”视角下特发性肺纤维化疾病

- 的病机演变及辨证治法 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35 (6): 1459-1460.
- ZHAO J R, ZHANG W. Pathogenesis evolution and syndrome differentiation treatment of idiopathic pulmonary fibrosis from the perspective of “qi-deficiency of six meridians” [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35 (6): 1459-1460.
- [30] 汪玉冠, 曹羽, 徐小小, 等. 虎杖对急性肺损伤大鼠肺组织 AQP-1 和 AQP-5 mRNA 表达及免疫组化积分的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33 (10): 2396-2399, 12-13.
- WANG Y G, CAO Y, XU X X, et al. Influence of Huzhang (*Polygonum cuspidatum*) on AQP-1 and AQP-5 mRNA expressions and immunohistochemical integral in lung tissue of acute lung injury rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33 (10): 2396-2399, 12-13.
- [31] 邹吉宇, 庞立健, 吕晓东, 等. “肺虚络瘀”病机观与“机械应力异常”在特发性肺纤维化发病过程中的相关性 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39 (2): 686-689.
- ZOU J Y, PANG L J, LYU X D, et al. Correlation between the pathogenesis view of “lung deficiency and collateral stasis” and “abnormal mechanical stress” in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39 (2): 686-689.
- [32] 王传博, 李泽庚, 彭波, 等. 芪白平肺胶囊对慢阻肺痰瘀阻肺证模型大鼠支气管肺泡灌洗液细胞因子的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (11): 2807-2809.
- WANG C B, LI Z G, PENG B, et al. Effect of Qibai Pingfei Capsule on BALF cytokine of rats with the syndrome of phlegm and blood stasis obstructing lung of COPD [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27 (11): 2807-2809.
- [33] 李君, 徐锡鸿, 戴关海, 等. 肺气虚证大鼠模型内皮素含量变化的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27 (5): 237-238.
- LI J, XU X H, DAI G H, et al. Experimental study on the changes of endothelin content in rat model of lung qi deficiency syndrome [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2000, 27 (5): 237-238.
- [34] 杨胜, 张仲林, 袁明勇, 等. 玉屏风散对肺气虚证模型大鼠免疫功能的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27 (22): 3041-3044.
- YANG S, ZHANG Z L, YUAN M Y, et al. Effects of Yupingfeng powder on immune function of rats with lung-qi deficiency syndrome [J]. Chin Pharm, 2016, 27 (22): 3041-3044.
- [35] 张伟, 张雪玲, 朱雪, 等. 清金益肺汤对痰热蕴肺型特发性肺纤维化大鼠发挥抗氧化作用的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41 (8): 1556-1558, 1789.
- ZHANG W, ZHANG X L, ZHU X, et al. A probe into antioxidant effect of Qingjinyifei decoction on rats suffering from syndrome of phlegm-heat obstructing lung of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2014, 41 (8): 1556-1558, 1789.
- [36] 王杰鹏, 王少贤, 方朝义, 等. 当归补血汤干预肺纤维化大鼠气虚血瘀状态机制初探 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32 (3): 24-28.
- WANG J P, WANG S X, FANG C Y, et al. Preliminary study on the mechanism of Danggui Buxue decoction interfering with qi deficiency and blood stasis in rats with pulmonary fibrosis [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2020, 32 (3): 24-28.
- [37] 郑兆晔, 刘恩顺, 廉富, 等. 肺纤维化(气虚血瘀证)大鼠模型造模方法新探索 [J]. 天津中医药, 2013, 30 (11): 678-680.
- ZHENG Z Y, LIU E S, LIAN F, et al. Exploring a new method for establishing model of pulmonary fibrosis (syndrome of Qi deficiency and blood stasis) in rats [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2013, 30 (11): 678-680.
- [38] 杨礼腾, 程德云, 方洵, 等. 肾虚肺纤维化和肺纤维化大鼠肺组织糖皮质激素受体的表达 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17 (8): 1448-1451.
- YANG L T, CHENG D Y, FANG X, et al. GR mRNA expression in lung tissues in pulmonary fibrosis with renal-Yang asthenia and pulmonary fibrosis rat models [J]. LiShiZhen Med Mater Med Res, 2006, 17 (8): 1448-1451.
- [39] BRAWAND D, SOUMILLON M, NECSULEA A, et al. The evolution of gene expression levels in mammalian organs [J]. Nature, 2011, 478 (7369): 343-348.
- [40] CASSEL S E, HUNTINGTON B M, CHEN W, et al. Dynamic reporters for probing real-time activation of human fibroblasts from single cells to populations [J]. APL Bioeng, 2024, 8 (2): 026127.
- [41] ZHAO Y, ZHOU Y, ZHANG W, et al. Cloned airway basal progenitor cells to repair fibrotic lung through re-epithelialization [J]. Nat Commun, 2025, 16 (1): 1303.
- [42] ZHANG T, HOU Z, DING Z, et al. Single cell RNA-seq identifies cell subpopulations contributing to idiopathic pulmonary fibrosis in humans [J]. J Cell Mol Med, 2025, 29 (3): e70402.
- [43] YANG Z, CAO G, TAN X, et al. Distinct mural cells and fibroblasts promote pathogenic plasma cell accumulation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Eur Respir J, 2025, 65 (6): 2401114.

- [44] CHENG Y, MEI X, SHAO W, et al. Nobiletin alleviates macrophage M2 polarization by activating AMPK-mTOR-mediated autophagy in pulmonary fibrosis mice [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 139: 112792.
- [45] PTASINSKI V, MONKLEY S, TAMMIA M, et al. Modeling idiopathic pulmonary fibrosis using induced pluripotent stem cell-derived alveolar epithelial organoids [A]. Proceedings of the European Respiratory Society International Congress [C]. Spain: European Respiratory Society; 2021.
- [46] KIM J H, AN G H, KIM J Y, et al. Human pluripotent stem-cell-derived alveolar organoids for modeling pulmonary fibrosis and drug testing [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 48.
- [47] SUEZAWA T, KANAGAKI S, MORIGUCHI K, et al. Disease modeling of pulmonary fibrosis using human pluripotent stem cell-derived alveolar organoids [J]. Stem Cell Reports, 2021, 16(12): 2973–2987.
- [48] BLUMER S, KHAN P, ARTYSH N, et al. The use of cultured human alveolar basal cells to mimic honeycomb formation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Res, 2024, 25(1): 26.
- [49] KOZIOL-WHITE C, GEBSKI E, CAO G, et al. Precision cut lung slices: an integrated *ex vivo* model for studying lung physiology, pharmacology, disease pathogenesis and drug discovery [J]. Respir Res, 2024, 25(1): 231.
- [50] KHAN M M, POECKEL D, HALAVATYI A, et al. An integrated multiomic and quantitative label-free microscopy-based approach to study pro-fibrotic signalling in *ex vivo* human precision-cut lung slices [J]. Eur Respir J, 2021, 58(1): 2000221.
- [51] LIU X, ZHANG L, LI L, et al. Transcriptomic profiles of single-cell autophagy-related genes (ATGs) in lung diseases [J]. Cell Biol Toxicol, 2025, 41(1): 40.
- [52] SHEN C, YANG H, SHE W, et al. A microfluidic lung-on-a-chip based on biomimetic hydrogel membrane [J]. Biotechnol Bioeng, 2023, 120(7): 2027–2038.
- [53] HARADA S, KATO M, NAKAGOME K, et al. Evaluating the diagnostic value of lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood across various diffuse interstitial lung disease subtypes [J]. Biomolecules, 2025, 15(1): 122.
- [54] VAGEDES R, ABDELJALEEL F, PERELAS A, et al. Interrater reliability of radiographic markers for body morphology in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. CHEST, 2024, 166(4): A4046-A4047.
- [55] GU X, WEI W, LIU Z, et al. Assessment of traditional Chinese medicine pattern in a bleomycin-induced pulmonary fibrosis mouse model: a pilot study [J]. J Tradit Chin Med Sci, 2022, 9(4): 400–408.
- [56] ADAMSON I Y, BOWDEN D H. The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. Am J Pathol, 1974, 77(2): 185–197.

[收稿日期] 2025-03-12