

· 研究进展 ·

基于中西医临床病症特点的肺结节动物模型分析

王特哈斯¹, 王秀珍², 朴蕾¹, 王天龙¹, 付殷¹, 李冀^{1*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院哈南分院, 黑龙江 哈尔滨 150066

摘要 本研究系统分析了近年肺结节动物模型的相关文献,并融合了中西医对其病因病机、诊断及治疗的认知。在此基础上,比较了现有模型的应用特点,并从中医证型与西医指标两方面评估了其临床吻合度。本研究发现,现有模型多通过诱导炎症、纤维化或肿瘤建立,在模拟肺结节影像学表现方面效果较好。西医指标方面,模型在病理、影像等西医指标上的吻合度为 70%~85%,表明其能较好地模拟结节的形态与部分病理过程,但在动态进展及系统生理变化方面仍存在局限。中医辨证方面,模型病理表现多对应“痰”“瘀”范畴,与痰瘀互结证的吻合度最高(约 60%),但对气虚、阴虚等虚证的整体模拟明显不足。综上所述,现有模型虽可反映肺结节的部分关键特征,尤其在西医指标与痰瘀证型方面表现良好,但仍缺乏对中医整体辨证特别是虚证维度的系统模拟。未来研究可借助多组学动态监测技术,构建更符合中医辨证思想的新型动物模型,以为肺结节的相关研究提供有益参佐。

关键词 肺结节;动物模型;病证结合;吻合度分析

中图分类号:R256.1

文献标识码:A

文章编号:1002-2392(2026)08-0110-09

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260170

肺结节是指肺内直径 ≤ 3 cm 的局灶性、类圆形、密度增高的实性或亚实性肺部阴影,可为孤立或多发,不伴肺不张、肺门淋巴结肿大和胸腔积液^[1]。肺结节的形成机制复杂,涉及多种因素,包括吸烟、环境及遗传等。随着影像学技术的不断进步,肺结节的检出率显著提高。治未病是中医学独具特色的诊疗理念,强调未雨绸缪,提倡在疾病尚未形成之前,前瞻性地采取预防措施进行干预。肺结节作为肺癌早期的预警信号,在其发展为肺癌之前及早进行中医药干预尤为关键^[2]。中医药在稳定结节、抑制结节恶变、降低手术风险、减轻患者经济负担等方面具有独特优势^[3-4]。动物模型是筛选有效方药、明确治疗窗口和优化干预策略不可替代的基础。因此,深入探讨肺结节的动物

模型研究不仅对加深疾病的理解具有重要意义,同时也为未来的临床治疗提供新的思路与方法。

1 肺结节的西医学病因病理机制认识

1.1 肺结节的病因分类

1.1.1 感染因素

肺结节的形成与多种感染性病因密切相关,包括细菌、真菌、病毒及非典型病原体。细菌感染,如结核分枝杆菌,是造成肺结节的原因之一,尤其是在免疫功能低下或高危人群中,结核感染常表现为单个或多个结节^[5]。此类结节通常伴有炎症反应和免疫细胞浸润。此外,非结核分枝杆菌(Non-tuberculous mycobacteria, NTM)也可引发肺结节等^[6]。由真菌感染引起的肺结节也表现出明显的免疫反应。在隐球菌感染中,肺组织中可见到特异性细胞的聚集以及形成肉芽肿的现象,这些改变反映了机体对抗真菌感染的免疫应答^[7-8]。随着感染的进展,免疫细胞的浸润往往会引起肺组织的破坏,导致结节的形成和发展。因此,准确识别肺结节的感染性病因,对及时、合理的治疗至关重要。

1.1.2 免疫因素

自身免疫性疾病和肉芽肿性病变在肺结节的形成

收稿日期:2025-09-09 修回日期:2026-03-17

基金项目:全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目(中国中医药人教函[2018]284号);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2014]20号)

作者简介:王特哈斯(1997-),女,博士研究生,研究方向:中医内科学。

***通信作者**:李冀(1960-),男,博士,教授,博士生导师,主要从事方剂配伍与研究。

中扮演着重要角色。肉芽肿性疾病如结节病、纹身肉芽肿等,均可通过免疫介导机制引发肺结节的形成。这类疾病通常伴有免疫细胞的激活、细胞因子的释放及慢性炎症的发生,这些因素是其主要病理机制的核心。例如,类风湿关节炎患者中,肺部受累的发生率约为60%,通常表现为间质性肺病或类风湿肺结节,后者在影像学上可呈现多个空洞性结节^[9]。

1.1.3 遗传因素

近年来,基因组关联研究在肺结节的遗传易感性研究中取得了显著进展。这些研究揭示了多个与肺结节相关的遗传变异,尤其是在非吸烟人群中。研究表明,特定的基因变异与肺结节的发生风险密切相关,例如,某些位点的单核苷酸多态性在肺结节患者中显示出显著的富集,这些变异可能影响肺部细胞的增殖和凋亡过程,从而导致结节的形成^[10]。此外,肺结节患者的家族成员中,肺结节的发生率显著高于普通人群,提示遗传因素在肺结节的发生中起着重要作用^[11]。

1.1.4 环境因素

环境因素在肺结节的发病机制中扮演着重要角色,尤其是职业暴露和地理因素。研究表明,长期接触有害物质,如石棉、硅尘和其他工业化学品,显著增加了肺结节的患病风险,例如,某些职业如矿工、建筑工人和焊工等,因常接触这些有害物质而更易发生肺结节^[12]。此外,地理位置也与肺结节的发生有关。在某些地区,由于环境污染和特定的气候条件,肺结节的发病率明显高于其他地区,例如,某些工业城市由于空气质量差,肺结节发病率较高^[13]。因此,了解职业暴露和地理因素对肺结节病的影响,有助于制定相应的预防措施和公共健康策略。

1.2 肺结节的病理机制

1.2.1 免疫炎症反应

在肺结节的形成和发展过程中,免疫细胞的作用至关重要。研究表明,巨噬细胞和淋巴细胞在肺组织的炎症反应中发挥了核心作用^[14]。巨噬细胞不仅是免疫系统的主要效应细胞,还通过分泌多种细胞因子来调节局部免疫微环境。在肺结节的形成过程中,巨噬细胞的激活与浸润往往伴随着病理改变,如非干酪性肉芽肿的形成,在肉芽肿性疾病如肉芽肿性多血管炎中尤为明显^[15]。此外,淋巴细胞,尤其是T细胞和B细胞的浸润也与肺结节的形成密切相关。研究发现,肺结节患者肺内的CD3⁺T细胞聚集在炎症区域,且巨噬细胞的存在进一步促进了局部的炎症反应^[14]。

同时,细胞因子在肺结节的病理过程中起着关键的调节作用。IL-2、TNF- α 和干扰素等因子在不同

类型的肺结节中均有不同程度的表达,且它们的异常表达常常与疾病的严重程度和预后密切相关。在肺结节形成的早期阶段,IL-2的高水平表达有助于调动免疫系统的其他成分,如激活自然杀伤细胞(NK细胞),并促进巨噬细胞的活化,从而形成强有力的局部免疫反应^[15]。

1.2.2 微生物参与

微生物参与在肺结节的发生发展中发挥重要作用。近年来,高通量测序技术,尤其是16S rRNA基因测序,可系统分析肺部及口腔微生物群落的组成和功能变化。口腔微生物群的多样性增加及特定菌属的丰度变化与肺结节的发生显著相关,提示微生物群可能作为肺结节的非侵入性生物标志物^[16]。此外,研究人员结合代谢组学分析发现,肠道微生物和代谢产物与肺癌患者肺功能损伤存在关联,进一步支持微生物在肺部疾病中的重要作用^[17]。

1.2.3 纤维化与组织重塑

肺结节的形成机制复杂多样,急性纤维性组织性肺炎中的纤维化过程是核心病理环节,涉及肺泡上皮细胞和间质细胞的损伤及异常修复,最终导致胶原等细胞外基质过度沉积,破坏肺组织结构功能^[18]。纤维化的进展通常伴随着肺泡上皮细胞的凋亡、炎症反应和纤维母细胞的异常活化^[19],其中胶原合成与沉积是纤维化的关键标志。

2 肺结节的中医学病因病机认识

2.1 病因

《难经》指出“肺之积,名曰息贲”,《难经集注》进一步解释道,“贲,聚也,言其渐长而聚蓄”,由此提出了肺积和息贲的病名^[20]。中医学对肺结节的理解可追溯至《黄帝内经》。临床上,肺结节通常表现为无症状,但在某些病例中可能出现咳嗽或喘病等。中医将肺结节的病因归为内因和外因两大类,内因主要包括情志内伤、饮食失调、劳逸失度及素体亏虚(先天不足、年老体弱等),外因主要有烟雾、毒物、雾霾、六淫邪气、电离辐射等^[1]。

现将内因与外因中最为常见的三类致病因素分别阐述如下。情志内伤:喜、怒、忧、思、悲、恐、惊等能导致气机阻滞,气郁可损伤肺脏,导致肺络不畅,津液分布失调,最终导致痰饮、水湿、瘀血的停聚,进而发展为肺结节。素体亏虚:先天体质不足、后天营养不良或年老体弱,导致肺、脾、肾功能虚弱,脏腑和经络不畅,遇到外邪时难以抵御,反复发病使正气更加虚弱,最终导致肺的气化功能失常,病理产物聚集,形成肺结节。外邪乘袭:外来的六淫邪气可侵袭肺部,使其宣降功能失

常,产生痰饮和瘀血等病理产物,同时可能转化为热或毒,最终导致肺结节的形成。

2.2 病机

肺结节的发生与气、湿、热、痰、瘀、毒等病理产物的产生及其相互作用密切相关,其病位主要在肺,并与肝、脾、肾等脏腑相互关联,本虚标实较为普遍^[1]。

现代人生活节奏加快,压力增大,加之常有熬夜、饮食不节等习惯,易致脾胃功能受损。脾为后天之本,主运化水湿。《素问·经脉别论》言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺”,若脾胃虚弱,运化失司,则水湿内停,聚湿生痰,此为“内生之痰”。同时,外感风寒、风热之邪,或久居雾霾、粉尘弥漫之所,邪气侵袭肺脏,肺失宣发肃降,津液凝聚成痰,此为“外感之痰”。痰性黏滞、缠绵,一经形成,难以速去,久羁肺络,阻碍气机,由气滞而致血瘀,正如《丹溪心法》所云“痰挟瘀血,遂成窠囊”。而瘀血又会进一步影响津液的正常代谢,加重痰浊内生,形成“痰瘀互结”的恶性循环。痰瘀凝聚于肺络,日久则形成结节^[21]。此外,肺结节患者多伴有不同程度的正气亏虚,正虚则祛邪无力,故痰瘀之邪胶着难解,病情迁延难愈。因此,肺结节的病机本质是本虚标实,本为正气亏虚,标为痰瘀互结。

2.2.1 正气亏虚为本

“正气存内,邪不可干”(《素问·刺法论》),“邪之所凑,其气必虚”(《素问·评热病论》)。正气充盛,则外邪难以侵犯,津液亦能随气机而布散;若先天禀赋不足、后天调摄失常,或久病耗气,皆可致正气虚弱,脏腑功能失调,气血津液运行紊乱,则外邪易乘虚而入。肺为华盖,属娇脏,主气司呼吸,外合皮毛,开窍于鼻,其位最高,故邪气入侵,肺首当其冲。正气不足,则卫外不固,肺宣降失常,津液不归正化,反凝为痰,痰浊蕴结于肺,日久渐成结节。

2.2.2 痰瘀互结为标

痰瘀互结是肺结节病的重要病理因素。脾为生痰之源,肺为贮痰之器,二者功能失调则痰易内生。《丹溪心法·痰》提出“有痰者,无不因火;无火者,亦因气”,说明痰的形成与气机失调、水湿不化等密切相关。若外邪袭肺,肺气失宣,津液聚而成痰;脾失健运,水湿不化,则痰源不绝;肝气郁结亦可横逆犯肺,使肺宣降失司,津液不布,痰浊胶结难解。痰阻气机,必致血行瘀滞^[22]。气行则血行,气滞则血瘀,痰浊壅遏,气机郁滞,络脉受阻,瘀血内生;瘀血停滞,又可加重痰浊之黏滞,二者互为因果、结而不解。《诸病源候论·痰饮病诸候》云:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水积聚而不

消散,故成痰也”。痰与瘀交错搏聚,使结节既成且难以消散,反复发展。

2.2.3 与肝、脾、肾三脏关系密切

肺结节病位在肺,病机关乎肝、脾、肾。其中,肝气郁结所致枢机不利,可上犯于肺,致其宣降失常,痰浊内生^[23]。同时,肝郁化火,火邪炼液为痰,也可加重痰浊的积聚。脾主运化水谷、输布水湿,脾虚则水湿易聚而生痰。痰浊上犯于肺,阻滞气机,是肺结节形成的重要病因之一^[24]。《医宗必读·痰饮》言:“脾为生痰之源,肺为储痰之器”,提示脾虚水湿停聚是痰结之始。肾为先天之本,主藏精,主水液代谢。《景岳全书》云:“痰之化无不在脾,而痰之本无不在肾”。肾阳不足,温煦失常,则水湿不化;肾阴虚损,虚火内灼,灼津生痰^[25]。因此,肺结节病的发生是肝、脾、肾三脏功能失调,导致痰瘀内生,蕴结于肺的结果。

3 肺结节的西医学特征及诊断与鉴别诊断标准

根据肺结节影像学特征,其可分为实性结节与亚实性结节,后者又可细分为纯磨玻璃结节与部分实性结节,具体分类如下。(1)实性肺结节:指肺内呈现圆形或近似圆形的高密度影像,且病变的密度足以遮掩其中的血管及支气管影像;(2)亚实性肺结节:此类结节均为含磨玻璃密度的肺结节,磨玻璃病变在CT影像上表现为边界清晰或不清晰的密度增高影,但其密度不足以遮掩内部的血管和支气管影像。在亚实性肺结节中,纯磨玻璃结节指的是缺乏实性成分的磨玻璃病灶,而混杂性结节则指既含有磨玻璃密度又有实性密度的结节,通常被称为部分实性结节。早期诊断及准确评估肺结节的特征对其管理极为重要。研究表明,随着CT检查的普及,肺结节的发生率显著上升,尤其是在高风险人群中,及时发现和监测肺结节能有效提高肺癌的早期诊断率^[26]。

根据2018年发布的《肺结节诊治中国专家共识》^[27],可从外观特征及内部特征两个维度初步评估肺结节的良恶性,包括结节的大小、形态、边缘特征及肿瘤与肺组织的界面、内部结构特征及随访时的动态变化。功能影像学可进一步辅助良恶性结节的区分。

4 肺结节的中医学特征及辨证论治

根据《肺结节中西医结合全程管理专家共识》^[1],肺结节的中医辨证分型主要包括气郁伤肺证、寒痰阻肺证、痰热蕴肺证、痰瘀互结证、肺阴亏虚证和肺脾气虚证六种类型。不同证型的患者临床表现各异,并伴有不同的舌象和脉象。具体见表1。这同时也为下文肺结节动物模型中医吻合度提供参佐。

表 1 肺结节中医诊断标准分类

序号	证型	主症	次症	舌脉
(1)	气郁伤肺证	①胸闷不畅,时轻时重常随太息、嗳气而减	②情志抑郁;③时有咳嗽;④可见便秘	舌淡红,苔薄白,脉弦
(2)	寒痰阻肺证	①咳嗽痰多,痰质黏稠,或清稀色白,量多易咯	②胸闷;③或见哮喘痰鸣;④形寒肢冷	舌质淡,苔白腻或白滑,脉濡缓或滑
(3)	痰热蕴肺证	①咳嗽,咯黄稠痰而量多;②胸闷,气喘息粗,甚则鼻翼煽动或喉中痰鸣	③烦躁不安;④发热口渴;⑤或咳吐脓血腥臭痰;⑥胸痛;⑦大便秘结,小便短黄	舌红苔黄腻,脉滑数
(4)	痰瘀互结证	①咳嗽咳痰,量多质黏,色黄,或痰中带血;②胸部憋闷,甚者胸部胀痛或刺痛	③神疲乏力;④气短⑤夜寐差,入睡困难	舌暗红,有瘀斑,苔黄腻,脉滑数
(5)	肺阴亏虚证	①干咳少痰,或痰少而黏稠,不易咯去	②口燥咽干;③形体消瘦;④五心烦热,午后潮热;⑤盗汗,颧红;⑥或痰中带血,声音嘶哑	舌红少津,苔薄白干或少,脉细数。
(6)	肺脾气虚证	①久咳不止;②气短而喘	③食欲不振腹胀便溏;④声低懒言,乏力少气;⑤或吐痰清稀而多或见面浮肢肿,面白无华	舌质淡或边有齿印,苔白滑,脉细弱缓

5 肺结节动物模型分析

5.1 动物种类的选择

啮齿类动物(小鼠、大鼠)是基础研究与机制探索的首选。啮齿类动物因遗传操作的成熟性和成本效益,广泛应用于肺结节的研究中。小鼠模型在癌症研究中较为常用,因为它们在生物学上与人类相似,研究人员能更好地理解肿瘤的发病机制及其进程。C57BL/6 小鼠因其免疫系统的良好特性和基因背景的稳定,常被用于基因敲除或过表达研究。如 KRAS 驱动的非小细胞肺癌(NSCLC)模型中,C57BL/6 小鼠通过肺部特异性启动 KRASG12D 突变,能较好地模拟人类 NSCLC 发生发展过程,且可在该模型中评估基因对肿瘤进展的促进作用^[28]。此外,小鼠和大鼠还可通过基因工程技术进行定制化改造,以模拟特定的肺癌类型,这使得它们在肿瘤生物学研究中的应用更加灵活和高效^[29]。

犬类动物是转化医学与外科技术验证的重要模型。它们的肺结构与人类相似,犬类肺脏具有明确的分叶结构,通常为左二叶、右四叶,其支气管血管束的走行和比例与人类近似,能更好地模拟人类的肺病理状态^[30]。这一特性使犬类模型在影像学研究中具有重要的应用价值,例如,最近的研究采用增强现实导航技术指导犬类肺部结节的定位,显示出良好的安全性和有效性,这为临床手术提供了有力的支持^[30]。此外,犬类模型还可用于评估新型影像学技术在肺结节

识别中的有效性,帮助医生在临床实践中做出更准确的判断^[31]。

综上所述,在选择动物模型时,若核心目标是深入探索分子机制或进行高通量筛选,啮齿类模型因其经济高效、可重复性强而更具优势;若研究重点是评估诊断技术或手术方法的临床适用性,犬类等大型动物模型因在生理结构上与人类高度相似而更具优势。

5.2 肺结节动物模型判定标准

5.2.1 中医诊断标准

通过观察动物的外观表现来判断其与临床诊断标准的符合程度,确定模型行为指标吻合度^[32]。在模型动物的动态观察中,要尽可能全面采集模型动物的宏观信息。将采集的信息与中医辨证分型中的主症、次症进行比较,判定动物模型的中医吻合度。

中医吻合度 = $N \times 60 / (100 \times A) + M \times 40 / (100 \times B)$ (其中 A、B 分别为主症、次症数,N、M 分别为与主症、次症吻合数;主症权重 60%,次症权重 40%)。

5.2.2 西医诊断标准

目前胸部 CT 仍是肺结节主要的筛查方式。同时,对于结节恶性风险的判断,目前应用最广泛的将年龄、吸烟史、恶性肿瘤史、结节最大直径、结节毛刺和结节位置纳入数学模型而形成的梅奥模型计算结节恶性风险积分的方法判断。综合上述情况可将西医诊断指标分为核心指标(Ⅰ类指标)、直接相关指标(Ⅱ类指标)、间接相关指标(Ⅲ类指标),见表 2。

表 2 肺结节动物模型西医指标分类

I 类指标 (C)	II 类指标 (D)	III 类指标 (E)
影像学表现包括结节①大小;②形态;③边缘及瘤 - 肺界面;④内部结构特征	⑤危险因素暴露史;⑥实验动物行为学改变(如精神沉郁、不愿活动、姿势异常、呼吸模式改变);⑦实验动物生理指标改变(如呼吸频率、心率、血氧饱和度)	⑧实验动物肺脏及肺门淋巴结改变;⑨实验动物外周血、肺泡灌洗液细胞计数分类及流式检测 CD4/CD8 细胞比例

西医吻合度 = $N \times 60 / (100 \times C) + M \times 30 / (100 \times D) + P \times 10 / (100 \times E)$ (其中 C、D、E 为 I、II、III 级指标数, N、M、P 分别为与 I、II、III 级指标吻合数; I 类指标指标权重 60%, II 类指标 30%, III 类指标 10%)。

5.3 动物模型与临床吻合度

在临床实践中,肺部感染性结节最为常见,其主要特征为慢性炎症引起的肉芽肿增生。炎性渗液在肺泡孔中均匀分布,并因向心性吸收及抗生素治疗的介入而限制了炎症的扩展,最终导致局限性结节。常见的病原体包括结核分枝杆菌、真菌及其他感染性微生物^[33]。目前,大多数肉芽肿模型的构建是通过结核分

枝杆菌及其相关因子,或是通过痤疮丙酸杆菌及其制剂,抑或利用多壁碳纳米管等方法进行诱导而形成^[34]。

随着化学诱导技术和基因编辑技术的迅速发展,肺结节模型的构建技术不断创新,为研究肺结节的发生发展机制及药物筛选提供了强有力的工具。化学诱导模型通过模拟环境致病因素,如吸烟和空气污染,具体反映了这些外部因素如何诱发肺结节的形成。基因编辑模型则通过精准调控特定基因,深入揭示肺结节形成的分子机制,尤其在识别关键致病基因和信号通路方面展现出独特优势。具体模型的特征及其与临床的相关性,详见表 3。

表 3 肺结节动物模型与临床吻合度情况

动物模型	诱导剂	动物品种	造模方法	模型特征	临床吻合度
结核分枝杆菌及其相关因子诱导的肺结节动物模型	mKatG ^[35]	雌性 Lewis 大鼠或 C57BL/6 小鼠	腹腔注射重组 mKatG, 随后将 mKatG 偶联的琼脂糖珠经气管滴注给药	形成大型肉芽肿, T 细胞数量显著增加以及 IFN- γ 水平升高, 因而常被用于研究肺结节的发病机制	中医证型吻合度: 符合 (2) ①②吻合度 70%; (3) ①②⑤吻合度 66%; (4) ①②吻合度 60%; 西医指标吻合度: 符合 ①②③④⑥⑦吻合度 70%
	SodA ^[36-37]	C57BL/6 小鼠	皮下注射 50 μ gSodA 与 0. 25 mLIFA 混合液; 14 d 后尾静脉注射含 50 μ gSodA 的 6 000 粒共价偶联琼脂糖珠 (溶于 0. 5 mL PBS)	SodA 刺激 C57BL/6 小鼠可诱导淋巴结和肺组织形成肉芽肿, 其病理形态及免疫特征 (以 Th1 型细胞免疫为主) 与人结节病肉芽肿相似, 且动物存活率高。该模型为研究结节病发病机制及免疫紊乱提供了良好的实验平台	中医证型吻合度: 符合 (2) ①②吻合度 70%; (3) ①②⑤吻合度 66%; (4) ①②吻合度 60%; 西医指标吻合度: 符合 ①②③④⑥⑦吻合度 80%
痤疮丙酸杆菌及其相关制剂诱导的肺结节动物模型	P. acnes ^[38]	C57BL/6 小鼠	静脉注射热灭活 P. acnes	形成由淋巴细胞、上皮样细胞及多核巨噬细胞构成的肉芽肿, 伴 Th1 相关细胞因子升高, 与临床结节病组织学及生化特征相似, 常用于肺结节发病机制研究	中医证型吻合度: 符合 (2) ①②吻合度 70%; (3) ①②⑤吻合度 66%; (4) ①②吻合度 60%; 西医指标吻合度: 符合 ①②③④⑥吻合度 80%
碳纳米管诱导的肺结节动物模型	MWCNT ^[39]	C57BL/6 小鼠	咽喉滴入 MWCNTs 诱导慢性肉芽肿性炎症	慢性肉芽肿性肺结节可持续 90 天, 伴有巨噬细胞和 T 细胞浸润, 具有与人类肺结节相似的发病机制	中医证型吻合度: 符合 (2) ①②吻合度 70%; (3) ①②⑤吻合度 66%; (4) ①②吻合度 60%; 西医指标吻合度: 符合 ①②③④⑥⑦吻合度 80%

续表 3

动物模型	诱导剂	动物品种	造模方法	模型特征	临床吻合度
致癌剂与炎症诱导剂联合	致 癌 剂: NNK、NNN ^[40] 、二乙基亚硝胺 (DEN); 炎症诱导剂: 脂多糖 (LPS) ^[41] 、烟草烟雾提取物 (CSE)、硫酸葡聚糖钠 (DSS)	雌性 A/J 小鼠	腹腔注射单次或多次给予一定剂量的化学致癌剂, 在致癌剂处理后的特定时间点 (如 1~2 周后), 开始反复通过气道滴注或雾化吸入的方式给予炎症诱导剂	该动物模型肺部出现肉眼可见的白色结节 (可量化), 组织学谱系包括 AAH、良性腺瘤及恶性腺瘤, 癌旁组织伴炎症细胞浸润、肺泡破坏及纤维化。分子层面炎症介质 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 升高, NF- κ B/STAT3 通路持续激活, 并存在 Kras 等驱动基因突变。与吸烟及慢性炎症相关的人类肺腺瘤高度相似	中医证型吻合度: (1) ①; 吻合度 60%; (3) ②吻合度 30%; (4) ②③吻合度 50%; (6) ①②④吻合度 50%; 西医指标吻合度: 符合①②③④⑤⑦⑧吻合度 75%
致癌剂与纤维化诱导剂与联合	致 癌 剂: NNK、NNN ^[40] 、DEN、乌拉坦 ^[42] ; 纤维化诱导剂: 最常用的是博来霉素, 百草枯, 或二氧化硅	C57BL/6J 小鼠; 雌性 A/J 小鼠; F344 大鼠; SD 大鼠	先注射乌拉坦等致癌剂诱导早期肺腺瘤, 再经博来霉素加速纤维化微环境形成; 或先以博来霉素建立纤维化模型, 再给予致癌剂模拟“土壤播种”; 亦可在特定时间窗内共同或交替给予两种药物, 同步引发纤维化与癌变的协同演进	模型肺部出现多发性白色结节 (纤维化灶、腺瘤、腺癌等), 组织学兼具纤维化 (肺泡破坏、胶原沉积) 与肿瘤特征 (AAH、腺癌), 伴显著炎症。分子上纤维化标志物 (α -SMA、Col I、TGF- β 1) 与肿瘤标志物 (Ki-67、PCNA、p53) 均上调, 复现两者并存促进的病理特点。但该模型造模快, 与人类漫长病程及复杂基因突变谱不同	中医证型吻合度: (1) ①; 吻合度 60%; (3) ②吻合度 30%; (4) ②③吻合度 50%; (6) ①②④吻合度 50%; 西医指标吻合度: 符合①②③④⑤⑦⑧吻合度 85%
Kras 突变小鼠肺结节动物模型	AdenoCre 腺病毒 ^[43]	LSL-K-ras G12D 小鼠	鼻内滴注	AdenoCre 腺病毒靶向肺部表达 K-ras G12D 并诱导肿瘤形成, 与 CaPO 共沉淀可提高肺上皮感染效率。成年 Lox-K-ras G12D 小鼠感染 AdenoCre 后, 2 周突变蛋白开始表达, 6 周肺部出现鹅卵石样小结节	中医证型吻合度: (1) ①; 吻合度 60%; (3) ②吻合度 30%; (4) ②③吻合度 50%; (6) ①②④吻合度 50%; 西医指标吻合度: 符合①②③④⑤⑦⑧吻合度 75%
EGFR 突变小鼠肺结节动物模型	多西环素 ^[44]	C/EI858R 双转基因小鼠	胃管灌胃	2 周后出现局灶 AAH, 6 周发生弥漫腺癌, 8 周时进展为腺癌和腺瘤	

5.4 动物模型吻合度分析

5.4.1 从西医指标角度

动物模型在模拟结节影像学表现上均表现良好^[45], 各种模型西医吻合度均在 70%~85% 之间。结核分枝杆菌及其相关因子诱导的肺结节动物模型, 痤疮丙酸杆菌及其相关制剂诱导的肺结节动物模型, 以及碳纳米管诱导的肺结节动物模型能更好地模拟肺结节发病的免疫机制, 常用于肺结节发病机制的研究。化学致癌剂与炎症诱导剂联合、Kras 突变小鼠肺结节模型、EGFR 突变小鼠肺结节模型能揭示从非典型性腺瘤样增生到腺癌的进展过程, 为研究肺腺癌的起源和进展提供了重要工具。

5.4.2 从中医证型的的角度

致癌剂与炎症诱导剂联合模型和致癌剂与纤维化诱导剂联合模型均能诱发动物出现“神疲乏力”等类似气虚的表现^[42], 同时慢性炎症微环境与中医气机不

畅的病机相吻合。因此, 在中医证型吻合度分析中, 与气郁伤肺证、肺脾气虚证吻合度更高。

痰核指痰湿凝聚形成的皮下结节, 质地较硬, 类似肉芽肿的形态; 痰凝则强调痰湿凝结的病理过程^[46]。肉芽肿形态与形成过程与“痰核”“痰凝”高度相似。结核分枝杆菌和痤疮丙酸杆菌感染后, 机体免疫反应形成肉芽肿, 这被视为外邪 (如热毒、湿毒) 侵袭, 导致肺或皮肤的气血津液运行失常, 津液聚湿成痰, 痰浊凝结而成核。碳纳米管诱导的慢性肉芽肿性炎症及纤维化诱导剂模型的胶原沉积, 均可对应“痰湿”或“痰瘀”互结病机。因此, 在中医证型吻合度分析中, 结核分枝杆菌/痤疮丙酸杆菌及其相关因子诱导的肺结节模型、碳纳米管诱导的模型、致癌剂与纤维化诱导剂联合模型, 与痰热蕴肺证、痰瘀互结证吻合度更高。

综上所述, 很多动物模型是“病”的模型, 而非“证”的模型, 动物模型主要通过诱发炎症、纤维化或

肿瘤来建模,其病理表现更直接对应中医痰瘀互结的病机,而难以精准模拟如肺阴亏虚证的干咳、盗汗等虚热症状,或寒痰阻肺证畏寒肢冷等虚寒本质,在动物身上精确复制人类的证候非常困难。

6 讨论

《素问·至真要大论》云:“谨守病机,各司其属……而致和平”,强调了把握疾病病机在辨证论治中的重要地位,而病证结合模型将“病”与“证”有机结合,在辨病的基础上辨证,既能从西医层面研究疾病的病理变化,又能从中医角度探讨证候特点,同时在疾病模型中引入结合中医辨证的证候模型,有助于对中药药效及机制的深入研究和综合评价^[47]。

肺结节的形成机制较为复杂,既与机体免疫反应的异常调控密切相关,也受遗传易感性及外界环境因素的多重影响。中西医对肺结节的病因及发病机制的认识各有侧重。西医更多关注基因遗传背景、分子机制与微环境变化对疾病发生发展的推动作用,中医则强调内因与外因的综合作用,以及辨证分型在病理演变中的指导意义。

在中医临床中,肺结节被归类为“肺积”“息贲”等范畴,其病机核心可归纳为正气亏虚为本,痰瘀互结为标。其发病与多种体内外环境变化密切相关,内因(情志内伤、饮食失调、劳逸失度、素体亏虚)可引发气机失调、痰瘀互结,外因(六淫邪气、烟雾毒物、雾霾、电离辐射)则导致肺气郁闭、毒聚肺络,共同形成结节。当前肺结节主流的动物模型虽源于现代病理学构建,但其诱导的病理变化与中医核心病机存在一定的对应关系,同时也暴露出现有模型在模拟肺结节的“本虚”基础方面存在明显不足。中医认为“正气存内,邪不可干”,气虚、阴虚、阳虚是肺结节发生的根本。而动物模型主要通过外源性“邪气”(如病原体、致癌物)强效诱导,难以自然再现机体肺阴亏虚证的干咳、盗汗等虚热症状,或寒痰阻肺证畏寒肢冷等虚寒本质。因此,模型虽能很好地验证中医药“祛邪”(如化痰、化瘀)的疗效,却难以全面支撑其扶正固本以防传变、防复发的独特优势。

因此,未来模型需整合多组学动态监测,开发能融入中医辨证思想的肺结节动物模型,既体现中医证候特征,又具备可控的病理基础,这成为中医药动物模型研究的重要方向。通过模拟与中医典型证型相关的生理及病理变化,构建符合临床实际的模型,不仅能更真实地再现肺结节发生发展的复杂过程,还为深入揭示其发病机制、推动中医药防治及新药筛选提供了更为科学的平台。

参考文献:

- [1] 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会,北京中医药学会肿瘤专业委员会肺结节全程管理共识专家组.肺结节中西医结合全程管理专家共识[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(1):149-159.
- [2] 张敏,张国建.肺结节的病理演进与分子影像研究进展.[J].分子影像学杂志,2023,46(4):759-764.
- [3] 周钰浩.基于“六经截断”理论探讨调枢化痰方干预血瘀体质患者肺结节的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2025.
- [4] 曹赞赞,茅靖,韦刚,等.养阴清肺散结法对阴虚质肺磨玻璃结节临床观察[J].中华养生保健,2025,43(1):17-20.
- [5] ABDULELAH M, KASHER N, PRIMERA G, et al. Is there a baby in the lung? A case of placental transmogrification of the lung[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2024, 12; 23247096241261322.
- [6] ZAMORA E, EDEMA U, ZUCKIER L S. Enlarging 18F - FDG - avid solitary pulmonary nodule: a distinctly unusual presentation of cytomegalovirus infection in a patient receiving chemotherapy [J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(10):917-918.
- [7] BOLLAM R, YASSIN M, PHAN T. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient [J]. Respir Med Case Rep, 2020, 30: 101034.
- [8] OHNISHI H, HORINO T, NAKAJIMA H, et al. Pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer with multiple lung metastases [J]. Respir Case Rep, 2024, 12(6):e01415.
- [9] 陈先梦,王晓婧,许实成,等.托珠单抗联合糖皮质激素及来氟米特治疗类风湿肺结节 1 例 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(3):232-236.
- [10] WANG Z Q, ZHANG Q C, WANG C Y, et al. Multiple primary lung cancer: Updates and perspectives [J]. Int J Cancer, 2024, 155(5):785-799.
- [11] HONDA Y, OKA S, CHIKAISHI Y, et al. Mediastinal lymph node metastases in lung cancer presenting as pure ground - glass nodules: a surgical case report [J]. Int J Surg Case Rep, 2020, 70:5-7.
- [12] 王婷,付尧,马苗,等.职业相关性肺病中的病理特征及肺活检在其诊断中的意义 [J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(11):1114-1119.
- [13] FERNANDES M, MILLA C, GUBRAN A, et al. Assessing the impact of socioeconomic status on incidental lung nodules at an urban safety net hospital [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1):469.
- [14] MASUTA Y, KOMEDA Y, SEKAI I, et al. Immunohistochemical characterization of granulomatosis with polyangiitis exhibiting spontaneous regression [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2024, 42(4):415-419.
- [15] TIAN T, LU J, ZHAO W, et al. Associations of systemic inflammation markers with identification of pulmonary nodule and incident lung cancer in Chinese population [J]. Cancer Med, 2022, 11(12):2482-2491.
- [16] REN Y F, MA Q, ZENG X, et al. Saliva-microbiome-derived signatures: expected to become a potential biomarker for pulmonary nodules (MCEPN-1) [J]. BMC Microbiol. , 2024, 24(1):132.
- [17] LUAN J H, ZHANG F X, SUO L J, et al. Analyzing lung cancer risks in patients with impaired pulmonary function through characterization of gut microbiome and metabolites [J]. BMC Pulm Med, 2024,

- 24(1):1.
- [18] KLIGERMAN S. Pathogenesis, imaging, and evolution of acute lung injury[J]. Radiol Clin North Am, 2022, 60(6): 925–939.
- [19] LI H, WANG J, LI Z L, et al. Quantitative proteomics reveals the mechanism of endoplasmic reticulum stress – mediated pulmonary fibrosis in mice[J]. Heliyon, 2024, 10(20): e39150.
- [20] 陈宽, 焦莉, 赵世豪, 等. 肺结节中医辨治研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(1): 155–159, 166.
- [21] 孟涵, 王洪武. 基于窠囊学说论析肺结节的病机与治疗[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(2): 242–246.
- [22] 陈敏, 刘文平, 余阳, 等. 张之文“调气津、开玄府、透窠囊、防癌毒”治疗肺结节经验[J]. 中医杂志, 2024, 65(14): 1428–1433.
- [23] 张迪, 张兴, 刘瑞, 等. 基于肺 – 肝 – 脾轴理论的肺结节中医辨治机制探析[J]. 湖北中医药大学学报, 2025, 27(5): 58–61.
- [24] 曹康迪, 王瑾琨, 侯炜. 基于气机升降理论探析肺结节的病机与辨治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2025, 31(10): 1705–1708.
- [25] 曹文心, 李星, 季雅楠, 等. 基于“以肾为根, 肺脾肝为枝”辨析肺结节[J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(2): 258–262.
- [26] GOULD M K, FLETCHER J, IANNETTONI M D, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence – based clinical practice guidelines (2nd edition) [J]. Chest, 2007, 132(3): 108S–130S.
- [27] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763–771.
- [28] BOGDANOWICZ L, FIDANER O, CERES D, et al. The cole relaxation frequency as a parameter to identify cancer in lung tissue: preliminary animal and ex vivo patient studies [J]. JMIR Biomed Eng, 2022, 7(1): e35346.
- [29] ZHANG Y T, LIU Y X, WANG J G, et al. Atractylenolide II inhibits tumor – associated macrophages (TAMs) – induced lung cancer cell metastasis[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(2): 227–237.
- [30] LI C Q, ZHENG Y Y, YUAN Y, et al. Augmented reality navigation – guided pulmonary nodule localization in a canine model[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(11): 4152–4160.
- [31] KIM E D Y, GU J, MATSUYAMA A. Characterization of canine metastatic pulmonary nodules on 18F – fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography [J]. Can Vet J, 2025, 66(12): 1308–1314.
- [32] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医结合病症特点的中医药动物模型评价新方法[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 165–169.
- [33] 屈小艳, 赵明栋. 肺结节病因及形成机制的研究进展[J]. 河南大学学报(医学版), 2024, 43(3): 162–167.
- [34] 赵亚昆, 邵栋, 郑瑜佳, 等. 肺结节动物模型的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(9): 1683–1690.
- [35] CHEN E S, SONG Z M, WILLETT M H, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through toll – like receptor – 2[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(4): 360–373.
- [36] 路聪哲. 结节病肉芽肿 C57BL/6 小鼠模型 Th17/Treg 免疫平衡紊乱的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [37] 毛凯来, 李兵. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对 C57BL/6 结节病肉芽肿模型小鼠的疗效分析[J]. 中国临床医学, 2018, 25(3): 396–399.
- [38] KISHI J, NISHIOKA Y, KUWAHARA T, et al. Blockade of Th1 chemokine receptors ameliorates pulmonary granulomatosis in mice[J]. Eur Respir J, 2011, 38(2): 415–424.
- [39] HUIZAR I, MALUR A, MIDGETTE Y A, et al. Novel murine model of chronic granulomatous lung inflammation elicited by carbon nanotubes[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(4): 858–866.
- [40] HECHT S S. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco – induced cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(10): 733–744.
- [41] TAKAHASHI H, OGATA H, NISHIGAKI R, et al. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β – and JNK1 – dependent inflammation[J]. Cancer Cell, 2010, 17(1): 89–97.
- [42] MOHAMMED S M, AL – SAEDI H F S, MOHAMMED A Q, et al. Mechanisms of bleomycin – induced lung fibrosis: a review of therapeutic targets and approaches [J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 82(3): 1845–1870.
- [43] JACKSON E L, WILLIS N, MERCER K, et al. Analysis of lung tumor initiation and progression using conditional expression of oncogenic K – ras[J]. Genes Dev, 2001, 15(24): 3243–3248.
- [44] SCHNEEBERGER V E, REN Y, LUETTEKE N, et al. Inhibition of Shp2 suppresses mutant EGFR – induced lung tumors in transgenic mouse model of lung adenocarcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(8): 6191–6202.
- [45] 简芹, 向思睿, 王楚楚, 等. 基于 Micro – CT 的 BALB/c 小鼠肺腺瘤动物模型研究[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(4): 485–492.
- [46] 周晓磊, 吴圣贤. 基于文献研究的“痰核”源流及理论探讨[J]. 天津中医药, 2023, 40(9): 1112–1119.
- [47] 张佳雯, 张小磊, 付琼怡, 等. 基于中西医临床病证特点的咳嗽变异性哮喘动物模型分析[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2023, 25(10): 3279–3285.

Analysis of Animal Models of Pulmonary Nodules Based on the Characteristics of Clinical Symptoms in Traditional Chinese and Western Medicine

WANG Tehasi¹, WANG Xiuzhen², PIAO Lei¹, WANG Tianlong¹, FU Yin¹, LI Ji¹

1. Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. Hanan Branch of the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150066, China

Abstract This study systematically analyzed the relevant literature on animal models of pulmonary nodules in recent years and integrated the understanding of their etiology, pathogenesis, diagnosis, and syndrome differentiation treatment from both traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine. On this basis, the application characteristics of

existing models were compared, and their clinical consistency was evaluated from both TCM syndrome types and Western medical indicators. The study found that most existing models were established by inducing inflammation, fibrosis, or tumors, and they performed well in simulating the imaging manifestations of pulmonary nodules. In terms of Western medical indicators, the consistency of the models in pathological and imaging indicators was 70% - 85%, indicating that they could well simulate the morphology and some pathological processes of nodules, but there were still limitations in dynamic progression and systemic physiological changes. In terms of TCM syndrome differentiation, the pathological manifestations of the models mostly corresponded to the “phlegm” and “blood stasis” categories, with the highest consistency with the syndrome of phlegm and blood stasis combination (about 60%), but the overall simulation of “deficiency syndromes” such as qi deficiency and yin deficiency was significantly insufficient. In summary, although the existing models can reflect some key features of pulmonary nodules, especially in Western medical indicators and phlegm and blood stasis syndrome types, they still lack systematic simulation of TCM overall syndrome differentiation, especially in the dimension of deficiency syndromes. Future research can utilize multi - omics dynamic monitoring technology to construct new animal models that better conform to the TCM syndrome differentiation concept, in order to provide beneficial references for related research on pulmonary nodules. This study systematically reviewed and analyzed recent literature on animal models of pulmonary nodules. By integrating insights from both traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine regarding the etiology, pathogenesis, clinical diagnostic criteria, and syndrome differentiation and treatment of pulmonary nodules, the study compared the applications of existing animal models and evaluated their clinical relevance based on two criteria: consistency with TCM syndrome patterns and alignment with Western medical indicators. The findings indicate that current animal models are primarily established through induction of inflammation, fibrosis, or tumorigenesis, all of which effectively replicate the imaging characteristics of pulmonary nodules. The concordance with Western medical indicators ranges from 70% to 85%. Pathologically, these models most closely reflect the TCM concepts of phlegm and blood stasis, showing the highest correspondence—up to 60%—with the phlegm - stasis intermingling syndrome. While there is a measurable alignment between the pathological features of these models and the TCM theory of phlegm and stasis, they remain limited in representing systemic deficiency patterns. Therefore, future research should aim to integrate multi - omics dynamic monitoring approaches and develop more sophisticated animal models that better embody the holistic principles of TCM syndrome differentiation, thereby providing more meaningful support for pulmonary nodule research.

Key words Pulmonary nodules; Animal models; Integration of disease and syndrome; Consistency analysis