

# 慢性阻塞性肺疾病动物模型及评价方法研究进展

林敏聪<sup>1</sup> 综述 张胜军<sup>2</sup> 审校

1.海南医学院第一临床学院,海南 海口 570102;

2.海南医学院第一附属医院I期临床研究中心,海南 海口 570102

**【摘要】** 慢性阻塞性肺病(COPD)在全球范围都具有较高发病率及致死率,其慢性进展的过程对个人家庭乃至社会医疗资源带来沉重的负担。由于对发病机制的研究仍然不够确切,其创新疗法及新药研发的过程未出现重大突破。建立动物模型对发病机制的了解具有重要意义,对寻找新疗法和治疗靶点提供支持。本文对COPD常用的造模动物及方法做一总结,并阐述理想模型的评价方法。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;肺气肿;动物模型;造模方法;炎症;评价

**【中图分类号】** R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)15-2006-05

**Advances in animal models and evaluation methods of chronic obstructive pulmonary disease.** LIN MIN-cong<sup>1</sup>, ZHANG Sheng-jun<sup>2</sup>. 1. The First Clinical College, Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan, CHINA; 2. Phase I Clinical Research Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan, CHINA

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a high morbidity and mortality rate worldwide, and its chronic progression imposes a heavy burden on individual families and social medical resources. As the research of pathogenesis is still inexact, there is no significant breakthrough in the development of innovative therapies and new drugs. The establishment of animal models can be of great significance for understanding the pathogenesis, and provide support for finding new therapies and therapeutic targets. This paper summarizes the modelling animals and methods commonly used in COPD, and describes the evaluation methods of ideal models.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Emphysema; Animal model; Modeling method; Inflammation; Evaluation

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续存在的不完全可逆气流受限为特点的疾病,呈进行性加重,当肺气肿和慢性支气管炎患者出现气流受限时,就可诊断为COPD。由于拥有较高的发病率及致死率,严重影响患者的生活质量,预计到2030年将成为全球第三大死因<sup>[1]</sup>,造成全球巨大的疾病经济负担<sup>[2]</sup>。慢阻肺病因及发病机制十分复杂,通常是与有害颗粒或气体对呼吸系统的反应有关,涉及炎症反应、氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡及免疫机制等<sup>[3]</sup>,目前仍未完全阐明,因而对这一疾病的治疗难以出现突破性进展,目前以对症治疗为主。建立理想的动物模型是研究慢阻肺的基本过程,对于深入了解发病机制有着不可替代的作用,对实现新疗法和新药从临床前到临床的转化更是必不可少<sup>[4]</sup>。由于动物与人体之间巨大的种属差异,因此各种模型并不能完全反映人体真实的病变特点,需要根据研究目的选择合适的动物造模。

## 1 常用造模动物

动物模型是慢阻肺科研工作的基本条件,但如何构建合理模型亦是难点,理想模型应尽可能模拟出与

人类相近的发病机制、病理变化、肺功能改变和症状等方面,同时也要具有操作简易、经济、方便获取及可重复性好的条件<sup>[5]</sup>。目前用于选择的动物种类繁多,有鼠类、猪、犬、猴子、羊、兔子等<sup>[6]</sup>,对致病因素的易感性也存在很大差别,根据不同研究方向合理选择动物造模是研究成败的关键。

1.1 鼠类 小鼠最常用于慢阻肺的建模,具备如下优势:饲养成本低,易存活,性情温顺,繁殖快一次产代数量多,对基因组的研究已经十分透彻,研发出多种专用的试剂及分子探针,易于进行遗传操作,有多种有近交品系和遗传突变体可选择。局限性:支气管腺体不发达、无杯状细胞;缺乏呼吸性细支气管,难以模拟小气道阻力升高;气道管径小,行气管滴注药物和肺功能检查困难;建模时间较长,停止造模后难以维持稳定的病变,不同品系对各种刺激的反应存在差异<sup>[7]</sup>。大鼠的优点与小鼠相似,体型较大易于取样及行肺功能检查,大鼠呼吸道对有害气体的抵抗力较强,接受香烟烟雾刺激不容易出现肺气肿病变,使用频率不及小鼠。豚鼠也是常用动物,肺部解剖生理与人类相似,易于出现肺气肿改变,气道对过敏原的

通讯作者:张胜军,教授,博士,主任医师,E-mail:zhangshengjun@joinn-lab.com

反应也较符合在人类的变化。有研究在香烟暴露 10 周后就可建立豚鼠模型,通过气压全身体积描记法(WBP)评估肺功能时有很多指标与人类相似<sup>[8]</sup>,但成本较其他鼠类高,缺乏相应的实验试剂和基因方法的研究,限制了其广泛应用。

1.2 小型猪 小型猪肺解剖结构与人类相近,也是左二叶右三叶,肺组织发达,便于分区研究,具有呼吸性细支气管,气道黏膜下腺体发达,肺部更易出现感染与气道阻力升高,气道管径较大易于气管滴注药物和肺功能评价的操作,是较理想的模型。但体型较大,实验操作较小型动物费时费力,购买和饲养等成本高,不利于开展数量多的研究,生命周期长、繁殖较慢增加研究周期。国内研究者在小型猪气管内滴注蛋白酶 5 次,共 20 周后经肺功能测量能建立早期慢阻肺模型<sup>[9]</sup>。

1.3 猴子 猴子与人类同属于灵长类,肺组织部解剖结构、生理功能最接近人类,所具备独特的优势用于建立慢阻肺模型最为适合。但涉及高昂的成本和严格的伦理保护要求,周期长,操作技术要求高,在实际研究中不作常规推广,一般在小型动物的临床前研究中有很大机会转化到临床应用才考虑选择。POLVERINO 等<sup>[10]</sup>在对食蟹猴进行 12 周的香烟暴露后,出现了气道炎症、气道重塑和高反应性的表现,更符合在人类中的病变特点,但并未发展成肺气肿,考虑与研究周期有关。

1.4 犬类 犬类也是常用的实验动物,广泛用于建立哮喘和慢阻肺等呼吸疾病模型,香烟暴露后可在短时间内产生的肺气肿,病理改变也与人类较相似,但亦缺少特异性试剂,其余缺点与猴子等大型动物一致。

## 2 常用造模法

许多因素均可诱发肺部出现慢阻肺的改变,基于发病机制的理论基础有多种方法造模,各有优缺点,可单独或联合进行,对于选取何种方法主要根据实际研究需要、实验条件以及不同动物或同种动物不同品系对致病因素的易感性而决定。

2.1 香烟烟雾诱导 吸烟被认为是导致慢阻肺的最主要病因,约 90%的慢阻肺患者有长期吸烟史,流行病学调查也证实吸烟者的发病率显著高于不吸烟者<sup>[11]</sup>。香烟烟雾(cigarette smoke, CS)中有害的化合物贯穿 COPD 发生发展的过程,能对呼吸道产生各种损害,因此 CS 诱导最接近人类的患病过程,是最经典的方法,已成功在多种动物身上试验得到满意的结果。CS 致慢阻肺机制大致如下:直接损害气道上皮细胞,使纤毛结构和功能受损,气道净化功能下降;刺激黏膜下感受器使支气管平滑肌痉挛收缩,气道阻力增加;损伤肺泡上皮细胞及肺血管,活化巨噬细胞和中性粒细胞,释放各种炎症介质和弹性蛋白酶,引起气

道重塑和管腔狭窄,弹性纤维破坏,形成肺气肿<sup>[12]</sup>。诱导方式有两种:鼻暴露将管道直接与动物鼻腔相连,即主动吸烟,更加接近人类吸烟的实际情况。全身暴露将整只动物置于烟熏箱中,即被动吸烟,操作更为方便应用较多。方法无统一标准,各种方法的暴露时间、频率、香烟用量及品牌都不尽相同,实验结果往往有差异,该法诱导时间较长,随着时间的延长,肺部病变就越严重。BECKETT 等<sup>[13]</sup>将小鼠在 CS 暴露仅在 8 周就出现出现了慢阻肺的多种改变。张兰英等<sup>[14]</sup>发现在小鼠中烟熏 4 周后支气管肺泡灌洗液(BALF)蛋白含量、肺泡直径、肺病理切片与烟熏 2 周相比有显著差异,符合 COPD 的改变,停止造模后各项指标稳定,表明 4 周小鼠能建立稳定的模型。

2.2 脂多糖诱导 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性细菌的细胞壁成分,在 CS 和污染空气中亦存在,属内毒素,能刺激内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞等释放炎症介质介导一系列反应,引起蛋白酶-抗蛋白酶失衡,破坏肺组织结构,导致肺气肿发生。通常采用气管内滴注的方法,操作简便,造模时间短<sup>[15]</sup>,可模拟急性加重反应,但不能模拟慢性病变的过程,只能复制出慢阻肺的部分病理特征,一般与其他方法互补结合。

2.3 蛋白酶诱导 基于蛋白酶-抗蛋白酶失衡理论,蛋白酶分泌增加或活性增强、抗蛋白酶生成减少或受抑制不足以对抗蛋白酶的破坏作用,导致肺内纤维蛋白、弹性蛋白和胶原纤维分解,肺弹性回缩力减弱,形成肺气肿。有害气体刺激、氧化应激、先天性抗蛋白酶缺乏等均会破坏这种平衡。常用的有猪胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、木瓜蛋白酶等,给药途径有气管内滴注、雾化吸入、静脉注射。气管内滴注最常用,不仅能免受血液中灭活因素的影响,而且易于控制剂量和复制出严重的病变。此方法具有造模时间短、成本低、易于操作的优点,诱导的全小叶型肺气肿可与 CS 诱导的小叶中央型肺气肿互补,一般在 1 个月左右就可出现。一项在 C57Bl/6 雌性小鼠中鼻内滴注弹性蛋白酶的研究中,共 3 次,21 d 后就可出现肺气肿<sup>[16]</sup>,与 CS 诱导相比大幅度缩短研究周期。

2.4 基因调控模型 并非所有吸烟人群均可发展为 COPD,除环境因素外,遗传因素也参与慢阻肺的发病<sup>[17]</sup>,携带易感基因的动物也更易罹患慢阻肺。基因模型能更准确地了解易感基因的致病机制,因此在慢阻肺的研究中发挥日益重要的作用。此法稳定性和重复性好,可用于特异性靶点筛选的研究,但获取过程周期较长,操作复杂技术要求高。获取方式有自然变异、转基因和基因敲除,机制大致是通过影响基因表达对肺组织生长发育、结构等产生影响。小鼠携带紫皮、苍白、米色、斑点基因型的自然突变品系能够

自发产生肺气肿<sup>[18]</sup>。将目的基因插入基因组中使之出现持续和活跃表达相关产物即转基因模型,需注意影响其他基因表达的可能性,目前已制备MMP-1、胎盘生长因子(PLGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-13 (IL-13)、干扰素 $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )等过表达模型。嵌入外源性DNA使特定基因功能缺失而研究对生物体的影响,所得到的就是基因敲除动物,但可能存在基因重叠或基因失活的致命影响,最经典的就是 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶(ATT)缺乏可引起肺气肿,目前已通过CRISPR技术敲除小鼠所有编码AAT的基因制备这类模型,还有血小板源性生长因子-A (PDGF-A)、腺苷脱氨酶、表面活性蛋白D (SP-D)等敲除突变体<sup>[19]</sup>。

2.5 免疫模型 患者肺内存在活化的Th1细胞、B淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞,在戒烟后肺部炎症还可长期持续,说明自身免疫机制参与慢阻肺发病过程<sup>[20]</sup>。患者的IgG和IgA抗支气管上皮细胞循环抗体(anti-HBEC)和细胞角蛋白18 (CK18)、CK19自身抗体增加,表明自身免疫与慢阻肺严重程度有相关性<sup>[21-22]</sup>。实验已建立起大鼠自身免疫肺气肿模型,机制目前尚不清楚,有待进一步研究。

2.6 其他方法诱导模型 污染空气中的多种物质均能对肺部产生不同程度影响,如SO<sub>2</sub>、PM2.5、臭氧均与慢阻肺的发病有关。SO<sub>2</sub>能使肺组织产生炎症反应,损伤肺泡上皮细胞,很早已建立相应模型。慢阻肺患者下呼吸道中存在多种定植菌,可引发慢性炎症致气道重塑、管腔狭窄等改变,有研究者通过铜绿假单胞菌感染大鼠建立COPD模型<sup>[23]</sup>。细颗粒也出现类似香烟烟雾的作用,刺激呼吸道黏膜,减弱气道净化能力,已用吸入PM2.5和气管滴注混悬液建立起典型COPD病理改变的模型<sup>[24]</sup>。臭氧是常见的空气污染物,与多种呼吸系统疾病的发生有关,SUN等<sup>[25]</sup>将小鼠暴露2.5ppm浓度臭氧中7周,每周2次就可建立起较理想的模型。

2.7 多因素诱导模型 由于发病机制和病因的复杂性,单一因素造模只能复制一部分病变,为尽可能重现多方面的病理和功能改变,采用复合因素建模更合理。常用是有CS联合LPS诱导、CS与基因模型结合、LPS与细菌感染结合等。国内一项在大鼠中比较烟熏法、LSP滴入法和两种方法联合的研究中,各造模28d就可出现病理改变,但联合造模法病理评分和MMP-9、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>变化更显著<sup>[26]</sup>。

### 3 评价方法

如何评价实验动物是否造模成功、符合研究要求是一个很重要的方面,理想模型应尽量与人类常见的病因符合、病理特点和功能改变相近,物种的差异性使评价指标无法完全达标,目前仍然无统一的规范化标准,常用有肺功能、病理学、血气分析等检查<sup>[27]</sup>,根据

动物特性可通过多方面综合评价。

3.1 一般情况 COPD是一种全身性疾病,造模过程中大多数动物能逐渐出现不同程度的咳嗽、喷嚏、鼻分泌物增加、呼吸急促、饮食减少、体质减轻、毛发枯黄脱落、活动减少、精神倦怠等症状。一般情况可作为初步的评价指标,有重要的参考价值,决定实验动物能否进行下一项的评判过程。

3.2 病理改变 病理检查能直观的显示气道和肺组织的结构变化,评价病变严重程度,提供动物造模是否符合要求最有力的证据。从整体上看病肺体积增大、肿胀、颜色变浅和弹性下降等。病理切片光镜观察显示气道黏膜下腺体肥大增生、杯状细胞增多;黏膜下炎症细胞浸润;上皮细胞坏死脱落、出现鳞状化生;终末支气管出现管壁增厚、管腔变形狭窄、可见分泌物阻塞;管周和肺间质炎细胞浸润;肺泡管、肺泡囊和肺泡明显扩大、结构紊乱,肺泡壁变薄、断裂而部分融合成肺大疱<sup>[28]</sup>。

3.3 肺功能检查 慢阻肺具有早期小气道阻塞的特点,临床上通常用肺功能检查作为诊断的金标准,是检测是否存在气流受限的重要手段。COPD的肺总量(TLC)和残气量(RV)增加,肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)、肺动态顺应性均下降,FEV<sub>1</sub>/FVC<70%就认为存在气流受限。常用的检查方法有体描法、脉冲震荡法(IOS)。体描法受气体温湿度、收缩状态、呼吸频率等多因素影响,逐渐被IOS法取代。IOS法是基于强迫震荡技术发展的最常用的方法,应用此原理的Flexivent技术能具有快速、准确、操作简便、重复性好的优点,能测定多种呼吸动力参数。

3.4 炎性细胞 慢阻肺的支气管和肺组织出现多种炎性细胞浸润,可作为模型评价的有用指标<sup>[29]</sup>。中性粒细胞是COPD主要的炎性细胞,其活化和聚集是炎症过程的重要环节,炎症存在时大量聚集,并分泌IFN- $\gamma$ 、IL-8,趋化更多中性粒细胞聚集,释放活性氧(ROS)和弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶引起氧化应激及破坏肺组织<sup>[30]</sup>。巨噬细胞是呼吸系统的防御细胞,炎症存在时也可释放趋化因子,在患肺中能大量增加,加重炎症反应。肺中CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞数量的增加与气流受限程度相关,分泌集落刺激因子、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、颗粒酶B等调节巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞功能而加重气道慢性炎症。

3.5 细胞因子 各种细胞因子的变化水平在慢阻肺初期即可表现出来,对早期评估和诊断有着重要的价值。典型的细胞因子有IL-8、IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ <sub>1</sub>-AT。IL-8由巨噬细胞和上皮细胞所分泌,对中性粒细胞有趋化和激活作用、促进炎症发生发展和组织损伤,在疾病发展各阶段都发

挥作用,可用来判断病情严重程度。IL-10 是一种炎症和免疫抑制因子,在病情进展过程中其水平降低,也可用于病情评估。TNF- $\alpha$  主要由单核-巨噬细胞分泌,能活化自身和 T 淋巴细胞,并刺激中性粒细胞释放 IL-8。转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 可通过刺激细胞外基质和纤维合成参与气道重塑过程<sup>[31]</sup>。基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 则能分解细胞外基质和基底膜,调节其他细胞因子活性、降解 ATT,参与肺组织破坏及重塑,吸烟量与肺内的 MMP-9 正相关而与 FEV<sub>1</sub> 呈负相关<sup>[32]</sup>。近年来发现 IL-18 是一种重要的促炎因子<sup>[33]</sup>,促进慢阻肺的稳定发展,有望成为新疗法的靶点。

#### 4 结语

动物模型的建立是探索疾病预防、新药研发和新疗法的基础,使临床研究能够顺利、安全地开展,是实验室研究成果转化到临床应用的必不可少的环节。目前还没能建立起完全符合人类 COPD 病变特点的最理想模型,且没有统一的标准<sup>[34]</sup>,目前也在不断寻找更适合动物和造模方法,以求达到一种规范化。近年来比较流行的雪貂烟熏模型<sup>[35]</sup>,其气道生理学与黏膜下腺体分布于人类高度相似,气道阻塞程度较其他动物严重,有较多自发性咳嗽,造模 6 个月后显示出与人类很多相似特点,有望成为一种理想的动物模型。CS 诱导的小鼠模型中 miRNA-21 水平比对照组高,表明与疾病严重程度有关,水平降低可对 COPD 的发展有抑制作用,可作为一种全新的评价指标<sup>[36]</sup>。目前多应用复合因素造模更符合 COPD 发病机制复杂的条件,根据研究目的和实验条件选择合适的动物和造模方法是保证造模成功和研究过程顺利开展的前提。需要多方面标准评价模型是否达到要求,确定存在典型病理改变、通气受限、动态顺应性下降等改变。随着技术方法的不断改进,将会出现更理想的动物模型和更全面的评价方法,为进一步研究 COPD 提供有力的支持。

#### 参考文献

- [1] VOGELMEIER CF, CRINER GJ, MARTINEZ FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report [J]. *Archivos de Bronconeumología*, 2017, 53(3): 557.
- [2] ADELOYE D, CHUA S, LEE C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Global Health*, 2015, 5(2): 020415.
- [3] MIRZA S, CLAY RYAN D, KOSLOW MATTHEW A, et al. COPD guidelines: a review of the 2018 GOLD Report [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10): 1488-1502.
- [4] JONES B, DONOVAN C, LIU G, et al. Animal models of COPD: What do they tell us? [J]. *Respirology*, 2016, 22(1): 21-32.
- [5] FRICKER M, DEANE A, HANSBRO PM. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2014, 9(6): 629.
- [6] GHORANI V, MOHAMMAD HOSSEIN BOSKABADY, MOHAMMAD REZA KHAZDAIR, et al. Experimental animal models for

- COPD: a methodological review [J]. *Tob Induc Dis*, 2017, 15: 25.
- [7] KRISTINA RYDELL-TÖRMÄNEN, JILL R JOHNSON. The applicability of mouse models to the study of human disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1940: 3-22.
- [8] RAMÍREZ-RAMÍREZ E, TORRES-RAMÍREZ A, ALQUICIRA-MIRELES J, et al. Characteristic plethysmographic findings in a guinea pig model of COPD [J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(2): 57-65.
- [9] 杨智, 付兵, 李春平, 等. 3.0T MRI 评价早期 COPD 引起的右心改变的实验研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(2): 145-150.
- [10] POLVERINO F, DOYLE-EISELE M, MCDONALD J, et al. A novel nonhuman primate model of cigarette smoke-induced airway disease [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3): 741-755.
- [11] CARRARO S, SCHELTEMA N, BONT L, et al. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1682-1696.
- [12] CARAMORI G, KIRKHAM P, BARCZYK A, et al. Molecular pathogenesis of cigarette smoking-induced stable COPD [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1340: 55-64.
- [13] BECKETT EMMA L, STEVENS RICHARD L, JARNICKI ANDREW G, et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 752-762.
- [14] 张兰英, 张婧, 欧阳瑶. 烟熏诱导慢性阻塞性肺疾病小鼠模型的建立及验证[J]. *山东医药*, 2016, 56(32): 35-38.
- [15] LEE SY, CHO JH, CHO SS, et al. Establishment of a chronic obstructive pulmonary disease mouse model based on the elapsed time after LPS intranasal instillation [J]. *Lab Anim Res*, 2018, 34(1): 1-10.
- [16] LONGHINI-DOS-SANTOS N, ABRAÃO BARBOSA-DE-OLIVEIRA VA, KOZMA RH, et al. Cell therapy with bone marrow mononuclear cells in elastase-induced pulmonary emphysema [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2013, 9(2): 210-218.
- [17] SAKORNSAKOLPAT P, PROKOPENKO D, LAMONTAGNE M, et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 494-505.
- [18] HUANG G, XU XC, ZHOU JS, et al. Neutrophilic inflammation in the immune responses of chronic obstructive pulmonary disease: lessons from animal models [J]. *J Immunol Res*, 2017: 7915975.
- [19] MÜHLFELD C, MADSEN J, MACKAY RM, et al. Effect of irradiation/bone marrow transplantation on alveolar epithelial type II cells is aggravated in surfactant protein D deficient mice [J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 147(1): 49-61.
- [20] WEN LF, KRAUSS-ETSCHMANN S, PETERSEN F, et al. Autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 66.
- [21] CHENG GL, ZHANG N, WANG YQ, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM against human bronchial epithelial cell in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(6): 1101-1108.
- [22] XIONG Y, GAO SH, LUO GW, et al. Increased circulating autoantibodies levels of IgG, IgA, IgM against cytokeratin 18 and cytokeratin 19 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Med Res*, 2017, 48(1): 79-87.
- [23] 文文, 赖国祥, 郑和平, 等. 反复铜绿假单胞菌感染诱导大鼠慢性阻塞性肺疾病模型探讨[J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(5): 415-418
- [24] 刘菁, 刘学东, 赵伟业, 等. 吸入 PM2.5 颗粒与气管内滴注 PM2.5 混

## Pim-3蛋白和Bcl-2蛋白生物学特性 及在恶性肿瘤中的相关性研究进展

李昕睿 综述 杨敏 审校

遵义医科大学附属医院血液内科, 贵州 遵义 563003

**【摘要】** Pim-3蛋白与Bcl-2蛋白参与细胞生长、增殖、凋亡等多种重要过程。近些年研究表明,Pim-3蛋白与Bcl-2蛋白在恶性肿瘤中呈异常表达,与肿瘤细胞增殖相关,但具体机制尚未完全明确。本文综述了Pim-3蛋白与Bcl-2蛋白在恶性肿瘤疾病中的相关性,为临床诊疗、预后分析等提供新的思路。

**【关键词】** Pim-3蛋白;Bcl-2蛋白;恶性肿瘤;细胞凋亡;异常表达

**【中图分类号】** R73 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)15-2010-04

**Research progress on the relationship between Pim-3 protein and Bcl-2 protein in malignant tumor.** *Li Xin-ru, YANG Min. Department of Hematopathology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, CHINA*

**【Abstract】** Pim-3 protein and Bcl-2 protein are involved in many important processes such as cell growth, proliferation and apoptosis. In recent years, studies have shown that Pim-3 protein and Bcl-2 protein are abnormally expressed in malignant tumor cells, which are related to tumor cell proliferation, but the specific mechanism has not yet been fully clear. This paper reviews the expression characteristics of Pim-3 protein and Bcl-2 protein in malignant tumor and the correlation between them, which will provide new ideas for clinical diagnosis, treatment and prognosis analysis.

**【Key words】** Pim-3; Bcl-2; Malignant tumors; Apoptosis; Abnormal expression

临床研究表明,原癌基因的突变、易位与扩增激活使得癌基因具有转化为致癌的潜能。Pim-3蛋白激酶经磷酸化的方式实现对特异性底物的磷酸化,对于细胞生长、增殖、凋亡具有关键性作用,其表达水平过

高影响着肿瘤发生。Bcl-2蛋白具有抗凋亡的作用,对肿瘤的发生发展起着重要的作用。本文通过分析Pim-3蛋白与Bcl-2蛋白在恶性肿瘤中的相关性,为临床诊疗、预后分析等提供新的思路。

通讯作者:杨敏,主任医师,E-mail:1194738784@qq.com

\*\*\*\*\*

- 悬液建立大鼠慢性阻塞性肺疾病模型比较[J]. 中国临床医学, 201, 22(4): 482-485
- [25] SUN ZW, LI F, ZHOU X, et al. Generation of a chronic obstructive pulmonary disease model in mice by repeated ozone exposure [J]. *J Vis Exp*, 2017, 126: 56095.
- [26] 程羽, 陶伟利, 张晓梅, 等. 建立慢性阻塞性肺疾病动物模型的实验研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(4): 445-448.
- [27] 杨桂荣, 田玉英, 丁海东, 等. 慢性阻塞性肺疾病动物模型建立的评价[J]. *内蒙古民族大学学报(自然科学版)*, 2018, 33(3): 263-267.
- [28] 陈愉生, 陈小燕, 陈正伟, 等. 单纯烟雾暴露建立慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的方法学研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(10): 58-62.
- [29] BARNES PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [30] KIRKHAM PA, BARNES PJ. Oxidative stress in COPD [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 266-273.
- [31] 傅玉琼, 周伟. 转化生长因子 $\beta$ -1及成纤维细胞生长因子基因敲除对尘肺小鼠肺纤维化的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(1): 27-30.
- [32] MONTAÑO M, SANSORES RH, BECERRIL C, et al. FEV1 inversely correlates with metalloproteinases 1, 7, 9 and CRP in COPD by biomass smoke exposure [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 74.
- [33] DIMA E, KOLTSIDA O, KATSAOUNOU P, et al. Implication of interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Cytokine*, 2015, 74(2): 313-317.
- [34] RECZYŃSKA K, THARKAR P, KIM SY, et al. Animal models of smoke inhalation injury and related acute and chronic lung diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 123: 107-134.
- [35] RAJU SV, KIM H, BYZEK SA, et al. A ferret model of COPD-related chronic bronchitis [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(15): e87536.
- [36] HE SY, LI LQ, SUN SH, et al. A novel murine chronic obstructive pulmonary disease model and the pathogenic role of microRNA-21 [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 503.

(收稿日期:2020-03-06)