

• XXXX •

## 肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型构建及 升陷清金汤的促康复作用

褚雪镭, 孙玉婷, 朱潇雨, 徐曼曼, 朱广辉, 王新苗, 葛媛莎, 李杰\*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 目的:建立一种肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型,为肺癌术后呼吸功能损伤的相关研究提供理想工具,探讨升陷清金汤的促康复作用及相关机制。方法:不同浓度 Lewis-luc 肺癌细胞,经肺内注射构建左肺原位移植瘤模型,通过微计算机断层扫描技术(micro-CT)、动物活体成像、苏木素-伊红染色(HE)观察肺原位癌生长情况。在呼吸机支持下,进行左肺叶切除术,建立肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型,分为正常组、模型组、升陷清金汤组(14.95 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),干预14 d,在术后第0、5、10、15日设置4个时间点动态观察,进行肺功能检测、肺HE染色及病理分析明确肺癌术后呼吸功能损伤变化情况,通过小鼠症状评分、术区新生毛发、舌苔评价气虚下陷证候变化情况,通过运动耐力、旷场实验评价模型小鼠功能状态变化情况。采用免疫荧光染色检测平足蛋白(PDPN)评价肺泡上皮I型细胞(AT1)水平,采用肺表面活性蛋白C(SFTPC)和细胞核相关抗原(Ki67)评价肺泡上皮II型细胞(AT2)增殖水平,蛋白免疫印迹法检测Wnt信号通路蛋白。结果:高浓度 lewis-luc 较低浓度建立的肺原位癌进展快,低剂量注射第3、6、9日及高剂量注射第9日分别达到肺癌T1、T2、T3、T4水平。经手术建立I期肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型,与正常组比较,模型组小鼠体重质量降低( $P<0.05$ );小鼠肺功能下降,体现为吸气时间、呼气时间、呼吸间期、最小呼吸做功、气道阻力、弹性阻力增加,潮气量、呼气量、呼吸频率、深吸气量、顺应性降低( $P<0.05$ );平均肺泡面积和平均线性截距增加,肺实质面积降低( $P<0.05$ );小鼠的主要症状群表现为气短、恶风畏寒、神疲乏力、毛发枯槁、纳少、便秘,舌苔干而少津,符合气虚下陷证的特征;小鼠术区新生毛发生长慢,毛发粗糙,毛发直径更细( $P<0.01$ );小鼠运动耐力和旷场总路程明显降低( $P<0.05$ );肺组织PDPN表达显著下降( $P<0.01$ ),术后第10日AT2增殖水平明显升高( $P<0.05$ );Wnt家族成员3a(Wnt3a)、Wnt7a、 $\beta$ 连环蛋白( $\beta$ -catenin)表达显著降低( $P<0.01$ )。与模型组比较,升陷清金汤组小鼠深吸气量增加,最小呼吸做功明显降低( $P<0.05$ );平均肺泡面积和平均线性截距降低,肺实质面积增加( $P<0.05$ );症状和舌苔改善,新生毛发质量和直径明显增加( $P<0.05$ );运动耐力明显增加( $P<0.05$ ),旷场总路程增加;肺组织PDPN+AT1增加,术后第5至15日SFTPC+Ki67+AT2明显增加( $P<0.05$ );Wnt3a、Wnt7a、 $\beta$ -catenin蛋白表达明显升高( $P<0.05$ )。结论:成功建立肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型,升陷清金汤具有促康复作用,其作用机制可能与调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,促进AT2增殖分化,提高修复效率有关。

**[关键词]** 肺癌术后;呼吸功能损伤;气虚下陷证;动物模型构建;升陷清金汤;康复

**[中图分类号]** R256;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-15

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20260221

**[网络出版地址]**

**[网络出版日期]** XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



### Establishment of Animal Model for Postoperative Respiratory Dysfunction in Lung Cancer with Qi Sinking Syndrome and Rehabilitation-promoting Effect of Shengxian Qingjin Decoction

CHU Xuelei, SUN Yuting, ZHU Xiaoyu, XU Manman, ZHU Guanghui,

WANG Xinmiao, GE Yuansha, LI Jie\*

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**[收稿日期]** 2025-09-10

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2023YFC3503305);中国博士后科学基金项目(2025T181053,2025M773864)

**[第一作者]** 褚雪镭,博士,住院医师,从事中西医结合肿瘤学研究,E-mail:chushirley2013@163.com

**[通信作者]** \*李杰,博士,主任医师,从事中西医结合治疗恶性肿瘤研究,E-mail:qfm2020jieli@yeah.net

**[Abstract]** **Objective:** To establish an animal model of postoperative respiratory dysfunction in lung cancer with Qi sinking syndrome, thereby providing an ideal tool for related research and exploring the rehabilitation-promoting effects and mechanisms of Shengxian Qingjin Decoction (SXQJ). **Methods:** Lewis-luc lung cancer cells at varying concentrations were injected intrapulmonary to establish an orthotopic lung tumor model in mice. Tumor growth was monitored via micro-CT, *in vivo* bioluminescence imaging, and hematoxylin-eosin (HE) staining. Under ventilator support, left lobectomy was performed to create a postoperative respiratory dysfunction model with Qi sinking syndrome. Mice were assigned into normal, model, and SXQJ ( $14.95 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) groups. The intervention lasted for 14 days. Four time points were established on postoperative days 0, 5, 10, and 15 for dynamic observation. Pulmonary function tests, lung HE staining, and pathological analysis were performed to elucidate changes in respiratory dysfunction after lung cancer surgery. Symptoms scores, neogenic hair growth in the surgical area, and tongue coating were assessed to evaluate alterations in the Qi sinking syndrome. Exercise endurance and open field tests were conducted to assess changes in the functional status of the model mice. Immunofluorescence staining was adopted to detect podoplanin (PDPN) to evaluate the level of alveolar epithelial type I cells (AT1), and surfactant protein C (SFTPC) and nuclear associated antigen (Ki67) were employed to evaluate the proliferation level of alveolar epithelial type II cells (AT2). Western blot was used to measure the expression levels of proteins in the Wnt signaling pathway. **Results:** The high-concentration Lewis-luc group established faster progression of orthotopic lung cancer than the low-concentration group. The low-dose group reached lung cancer stages T1, T2, and T3 on days 3, 6, and 9, respectively, while the high-dose group reached T4 on day 9. An animal model of postoperative respiratory dysfunction and Qi sinking syndrome following stage I lung cancer surgery was successfully established. Compared with the normal group, the model group exhibited a decrease in body weight ( $P < 0.05$ ) and a decline in pulmonary function, manifested as increased inspiratory time, expiratory time, respiratory interval, minimal respiratory work, airway resistance, and elastic resistance, along with decreased tidal volume, expiratory volume, respiratory frequency, deep inspiratory capacity, and compliance ( $P < 0.05$ ). In addition, the model group exhibited increased mean alveolar area and mean linear intercept and reduced lung parenchymal area ( $P < 0.05$ ). The main symptom cluster in the model mice included shortness of breath, aversion to wind and cold, fatigue, dull and brittle fur, reduced food intake, constipation, and dry tongue coating with reduced moisture, consistent with the characteristics of Qi sinking syndrome. The hair in the surgical area showed slow regeneration, coarse texture, and reduced diameter ( $P < 0.01$ ). Furthermore, the model mice showed decreased exercise endurance and total distance traveled in the open field test ( $P < 0.05$ ), reduced expression of PDPN in the lung tissue ( $P < 0.01$ ), increased proliferation of AT2 cells on postoperative day 10 ( $P < 0.05$ ), and decreased expression of Wnt family members 3a (Wnt3a), Wnt7a, and  $\beta$ -catenin ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the SXQJ group showed an increase in deep inspiratory capacity and a reduction in minimal respiratory work ( $P < 0.05$ ), decreased mean alveolar area and mean linear intercept, and increased lung parenchymal area ( $P < 0.05$ ). In addition, the SXQJ group showed alleviation of symptoms and improved tongue coating, along with enhanced quality and diameter of newly grown hair ( $P < 0.05$ ) and increased exercise endurance ( $P < 0.05$ ), though the total distance traveled in the open field test did not show a statistically significant increase ( $P > 0.05$ ). Furthermore, this group exhibited elevated expression of PDPN+AT1 in the lung tissue and increased SFTPC+Ki67+AT2 from postoperative days 5 to 15 ( $P < 0.05$ ) and upregulated protein levels of Wnt3a, Wnt7a, and  $\beta$ -catenin ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** An animal model of postoperative respiratory dysfunction with Qi sinking syndrome after lung cancer surgery was successfully established. SXQJ demonstrated rehabilitation-promoting effects by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, promoting AT2 cell proliferation and differentiation, and enhancing repair efficiency.

**[Keywords]** after lung cancer surgery; respiratory dysfunction; Qi sinking syndrome; animal model establishment; Shengxian Qingjin decoction; rehabilitation

肺癌是全球发病率和死亡率均居于榜首的恶性肿瘤。根据世界卫生组织最新发布的全球癌症负担,肺癌新增病例数248万例,占全球癌症新增病例总数的12.4%<sup>[1-2]</sup>。在胸部计算机断层扫描(CT)早筛检查的普及下,可手术的肺癌检出率升高。手术切除术为非小细胞肺癌患者提供了长期生存效果,但也导致肺实质损失,造成呼吸功能受损,表现为肺活量、吸气量等肺功能指标下降<sup>[3]</sup>。文献报道肺癌术后1个月呼吸功能损伤的发生率高达82.1%,28.82%的患者呼吸功能损伤持续一年以上<sup>[4]</sup>。一项随访研究发现,接受肺癌切除术后,60%

的患者存在呼吸困难症状,甚至持续长达6年<sup>[5]</sup>。另一篇研究也发现多达2/3的早期非小细胞肺癌幸存者在术后5年仍存在呼吸道症状<sup>[6]</sup>。肺癌术后呼吸功能损伤是目前亟待解决的临床问题,然而目前尚无契合临床的动物模型用于实验研究。同时,中医药对于术后呼吸功能损伤具有显著疗效<sup>[7-9]</sup>,肺癌术后用于探索中医药辨证和复方优势的动物模型也尚待开发。本研究旨在构建肺癌术后研究领域整合临床病因-病理演变-中医证候的动物模型,并阐述病理演变和证候特征。

为了契合临床,本研究构建肺癌术后呼吸功能

损伤-气虚下陷证候动物模型,通过建立肺原位癌模型,经左肺叶切除实现肺癌切除术,通过微计算机断层扫描技术(micro-CT)、活体成像、肺组织苏木素-伊红染色(HE)评价原位癌生长曲线,根据原位癌大小确定肺癌T分期,有助于研究不同分期肺癌。随后通过肺功能检测、肺组织病理进行连续15 d动态观察,评价肺癌术后呼吸功能损伤情况;通过体重、症状群表现、毛发体征、舌苔评价肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候特征,通过运动耐力、旷场实验评价功能状态。本研究构建了肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候小鼠模型,为该病种形成了病证结合的实验动物模型,该模型将为深入研究肺癌术后呼吸功能损伤的相关机制和新药研发提供理想工具。升陷清金汤是由《医学衷中参西录》经典名方升陷汤优化而来,课题组前期研究发现其是临床中促进肺癌术后呼吸功能康复的有效方剂<sup>[7]</sup>,相关研究也提示升陷汤对肺功能具有改善作用<sup>[10-11]</sup>。本研究在病证结合动物模型基础上进一步探究了升陷清金汤的促康复作用及相关机制。

## 1 材料

**1.1 实验动物** SPF级C57BL/6J小鼠,8周龄,体重22 g,雄鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证SCXK(京)2021-0006,动物饲养环境:昼夜各半循环照明,12 h光照/12 h黑暗,温度为24~26 °C,湿度为50%~60%,自由进食和饮水。动物适应性饲养1周后进行实验。

**1.2 伦理** 本实验已通过中国中医科学院广安门医院实验动物福利与伦理审查,批号2ACUC-GAMH-2025-031。

**1.3 细胞** 小鼠Lewis-luc肺腺癌细胞LL/2(LLC1)(Luc2)(LLC-Luc2-0499),来源于中国中医科学院广安门医院肿瘤实验室,传代3次。

**1.4 试剂** 高糖培养基、胎牛血清(美国Gibco公司,批号分别为6125269、A2890419CP);基质胶(美国Corning公司,批号27624005);活体成像底物AkaLumine-HCl(TokeOni)(日本FUJIFILM公司,批号018-26703);兔抗平足蛋白(PDPN)抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号bs-1048R);兔抗肺表面活性蛋白C(SFTPC)抗体、鼠抗细胞核相关抗原(Ki67)抗体、电镜固定液、HE试剂(武汉赛维尔生物技术有限公司,批号分别为GB114059、GB121141、G1102、G1076);兔抗Wnt家族成员3a(Wnt3a)、兔抗Wnt7a抗体、兔抗 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)抗体、兔抗 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体、

HRP-山羊抗兔抗体(英国Abcam公司,批号分别为ab219412、ab100792、ab265591、ab8227、ab205718);卡洛芬注射液(西班牙Zoetis公司,批号202401)。

**1.5 仪器** KW-10型啮齿动物呼吸机(南京卡尔文生物科技有限公司);WBP-4RT型清醒动物肺功能检测系统(法国EMKA公司);FLEXIVENT型振荡式肺功能检测系统(加拿大SCIREQ公司);Quantum GX2型小动物活体micro-CT(美国PerkinElmer公司);AniView SE型小动物活体成像系统(广州博鹭腾生物科技有限公司);SU8100型扫描电子显微镜(SEM)(日本HITACHI公司);ZS-KC型旷场箱和Tracking Master V3.0(北京众实科技有限公司);47300型动物跑台(意大利Ugo Basile SRL公司);ECLIPSE C1型正置荧光显微镜(日本Nikon公司);PowerPac HC型电泳仪、Trans-Blot SD型转膜仪(美国Bio-Rad公司);MiniChemi 610化学发光/荧光成像仪(北京森西赛智科技有限公司)。

## 2 方法

**2.1 细胞悬液制备** Lewis-luc细胞培养至密度达到80%~90%,收集细胞,1 000 r·min<sup>-1</sup>离心5 min,离心半径10 cm,磷酸盐缓冲液(PBS)重悬,细胞密度为1×10<sup>7</sup>个/mL和2×10<sup>7</sup>个/mL,加入Matrigel基质胶,与细胞悬液1:1混合,置于冰上备用。

**2.2 肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型构建** 通过开胸注射法建立肺原位癌<sup>[12]</sup>,使用1%戊巴比妥钠注射液麻醉,注射剂量50 mg·kg<sup>-1</sup>。将小鼠左前肢腋下至肋骨下沿处皮肤备皮。碘伏消毒,切开皮肤,肌肉,5 mm切口暴露左侧肋骨。用30 G微量注射器吸取细胞注射悬液,于腋下第三、四肋骨间,垂直进针3.5 mm,缓慢注射10  $\mu$ L细胞注射悬液,细胞注射量为5×10<sup>4</sup>、1×10<sup>5</sup>个细胞。退针后缝合肌肉,皮肤。将术后小鼠放置于温暖环境,待小鼠清醒后正常饲养。

通过观察肿瘤细胞注射后肺原位癌进展情况,以Lewis-luc注射3 d后为例建立I期肺癌术后呼吸功能损伤模型。小鼠腹腔注射1%戊巴比妥麻醉,采用22口径的留置针对小鼠进行插管,使用啮齿动物呼吸机通气,呼吸比2:1,频率120次/min,潮气量0.4 mL。腋中-后线手术切口,在第5肋间进入胸腔。左肺通过切口抬起,使用4号真丝线结扎左肺门,切除左肺,5号不可吸收圆针缝合关闭胸腔,缝合肌肉,5号可吸收角针缝合皮肤切口。术后0.5 mL生理盐水皮下注射补液,皮下注射卡洛芬5 mg·kg<sup>-1</sup>止痛。37 °C复温。

**2.3 分组与给药** 除正常组(Normal)外,模型小鼠随机分为模型组和升降清金汤组,每组10只。正常组和模型组给予0.4 mL纯水灌胃,每日1次,升降清金汤组小鼠给予升降清金汤0.4 mL灌胃,每日1次。升降清金汤临床剂量(以70 kg成人质量计算)为 $115 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ,等效剂量换算后小鼠生药用量为 $14.95 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ [13]。

升降清金汤灌胃药液制备:黄芪30 g、升麻6 g、桔梗9 g、知母10 g、炒僵蚕10 g、白英15 g、白花蛇舌草15 g(北京丰泰金源药业有限公司,批号分别为25022001、24112902、24121201、24122102、25010502、24111901、25123102),旋覆花10 g(北京华邈中药工程技术开发中心,批号741026102),茜草10 g(北京人卫中药饮片有限公司,批号24010306),中药饮片由中国中医科学院广安门医院中药房提供,由金敏主任药师进行质控和鉴定。原料药经水煎煮提取有效成分,经过滤得到药液,通过低温浓缩、冷冻干燥、粉碎等过程制备冻干粉,  $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱储存,实验时配制升降清金汤药液( $1 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),用于灌胃给药。

**2.4 micro-CT扫描** Lewis-luc细胞经肺原位注射后,通过micro-CT动态观测肺癌进展。异氟烷麻醉,小鼠固定于扫描床上,经CT扫描,Micro-CT扫描参数为X光滤片Cu 0.06+Al 0.5,电压90 kV,电流88  $\mu\text{A}$ ,扫描时间4 min。

**2.5 小动物活体成像** 腹腔注射 $30 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 100  $\mu\text{L}$ 荧光底物AkaLumine-HCl, 15 min后,异氟烷麻醉,进行生物发光拍照。

**2.6 肺功能检测** 使用EMKA清醒动物肺功能检测系统在动物清醒自由活动状态下检测呼吸参数,小鼠放置于各体积描记箱中安静至基线稳定(10 min)后,记录呼吸参数。使用SCIREQ振荡式动物肺功能检测仪测量呼吸力学参数。

**2.7 HE染色** 肺组织样本经4%多聚甲醛固定,进行修剪、脱水、包埋、切片、染色、封片。使用梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡包埋后切片(3  $\mu\text{m}$ ),经烤片、二甲苯与梯度乙醇进行脱蜡,使用苏木素染色,氨水返蓝,伊红染色,进行无水乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封闭,观察肺组织病理。

**2.8 肺组织病理分析** 使用Image-Pro Plus 6.0分析软件,统一以毫米作为标准单位,测量每张切片中3个视野的肺实质面积和视野面积,计数对应的肺泡数量。每张切片分别以每个视野正中为中心划“十”字交叉线,计数经此十字线的肺泡间隔数,测量出十字线总长度。平均肺泡面积=肺泡总面积/肺泡数量。

平均线性截距=十字线总长度/肺泡间隔数。

**2.9 证候评分** 参考《实用中医证候动物模型学》[14]中气虚证动物模型表现及本研究构建模型动物表现进行证候评价,以正常组动物表现为基线,评价为0分,从1~5分症状严重程度递增。症状表现包括气短(呼吸浅,呼吸短);恶风畏寒(蜷足抱团,眯眼,缩肩拱背);神疲乏力(反应迟钝,活动减少);毛发枯槁(术区新生毛发无光泽);纳少(饮食减少);便秘(排便量少,便干)。

**2.10 SEM** 观察至造模后第15日,取术区新生毛发置于电镜固定液中,再进行室温固定2 h,再转移至 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,经SEM下观察并采图。

**2.11 舌苔采集** 自然光照下,在麻醉状态下进行舌苔拍照。

**2.12 运动耐力评价** 小鼠在动物跑台上以 $6\sim 18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $0^{\circ}$ 倾斜角度的条件进行预训练。进行最大运动能力测试。正式实验为3 min热身,设置 $0^{\circ}$ 倾斜角度,  $6\sim 18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ , 5 min增速至 $18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ ,观察至小鼠力竭或者5次电刺激后不再运动,记录运动路程。

**2.13 旷场实验** 实验在安静且光线适宜的环境中进行,造模前进行适应与训练,将小鼠放置于试验箱的中心,让其在旷场箱中自由活动10 min。正式实验前,使用75%乙醇消除装置异味,将小鼠放置于旷场箱中自由活动5 min,进行视频轨迹追踪。

**2.14 免疫荧光染色(IF)**肺组织石蜡切片进行脱蜡,随后将组织切片置于抗原修复缓冲液中进行抗原修复。进行血清封闭30 min,滴加一抗SFTPC(1:500)、Ki67(1:100)、PDPN(1:100),  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,洗涤3次,每次5 min,滴加二抗,室温孵育50 min。滴加4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染色细胞核,避光室温孵育10 min。进行自发荧光淬灭,切片用抗荧光淬灭封片剂封片。于荧光显微镜下观察并采集图像。

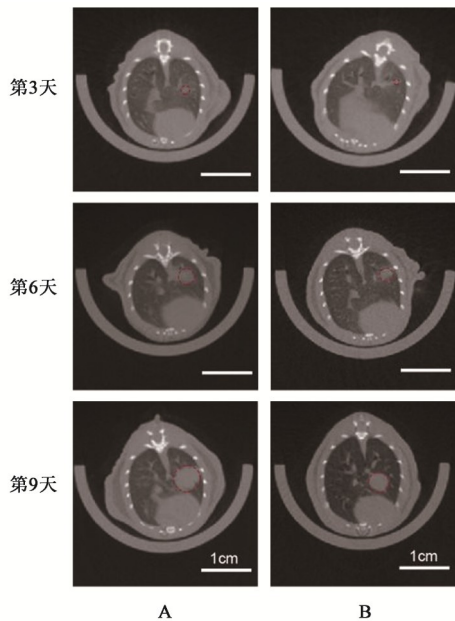
**2.15 蛋白免疫印迹法(Western blot)**肺组织切碎,加入蛋白裂解液进行匀浆,  $12\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,离心10 min(离心半径12 cm),收集上清。使用蛋白定量法(BCA)检测蛋白浓度,加入loading buffer后水浴变性15 min。进行制胶、上样、电泳、转膜,室温下封闭30 min,加入一抗Wnt3a(1:1 000)、Wnt7a(1:1 000)、 $\beta$ -catenin(1:1 000),  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育摇床过夜, TBST洗膜,加入稀释后的二抗(1:3 000),室温下孵育30 min,洗涤3次。将膜加入增强化学发光法(ECL)发光液,进行化学发光。采用Image J分析图像。

**2.16 统计学方法** 应用Excel和SPSS 26.0进行数

据统计, GraphPad Prism 9.0 软件进行分析和绘图。进行正态分布和方差齐性检验, 符合正态分布且方差齐的数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用 One-way ANOVA 或 Two-way ANOVA 分析, Tukey's 进行多重比较, 两组间比较采用 *t* 检验; 不符合正态分布或方差不齐的数据采用 *M*(IQR) 表示, 多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验, Dunn's 进行多重比较, 两组间比较采用 Mann Whitney 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 肺原位癌生长曲线** 观察到高浓度 Lewis-luc 细胞注射后肺癌生长速度高于低浓度, 见图 1-图 3。低浓度组肿瘤细胞注射后第 3 日, 肺癌直径达到  $(0.79 \pm 0.19)$  mm, 注射后 6 d, 肿瘤直径达到  $(2.00 \pm 1.00)$  mm, 注射后 9 d, 肿瘤直径达到  $(4.00 \pm 1.00)$  mm, 高浓度组肿瘤细胞注射后第 9 日, 肿瘤直径达到  $(5.00 \pm 1.00)$  mm。见表 1、表 2。参考临床肿瘤 T 分期, T1 肺癌直径  $< 3$  cm, T2 肿瘤直径  $3 \sim < 5$  cm, T3 肿瘤直径  $5 \sim 7$  cm, T4 肿瘤直径  $> 7$  cm。人右肺宽  $11 \sim 12$  cm, 高  $19 \sim 21$  cm<sup>[15]</sup>。根据 micro-CT 数据, 小鼠右肺宽  $7 \sim 8$  mm, 以此类推肿瘤最大径占小鼠肺尺寸比例, 可模拟 T 分期。低浓度注射后 3 d, 小鼠肺癌分期为 T1, 注射后 6 d, 小鼠肺癌分期为 T2, 注射后 9 d, 小鼠肺癌分期为 T3, 高浓度注射后 9 d, 小鼠肺癌分期为 T4。通过动态观察原位肺癌生长情况, 为建立符合临床肺癌分期的动物模型提供支持。



注: A. 高浓度组; B. 低浓度组(图 2、图 3 同)

图 1 小鼠肺原位癌 micro-CT 变化

Fig. 1 Micro-CT changes of mouse pulmonary carcinoma

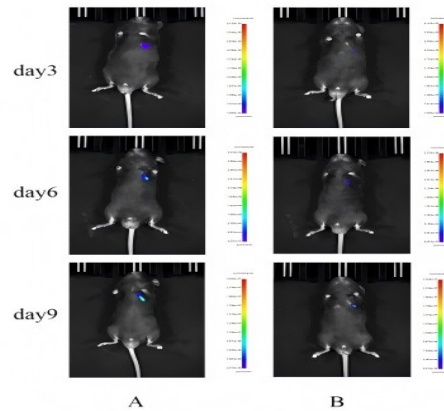


图 2 小鼠肺原位癌活体成像变化

Fig. 2 *In vivo* imaging changes of mouse pulmonary carcinoma

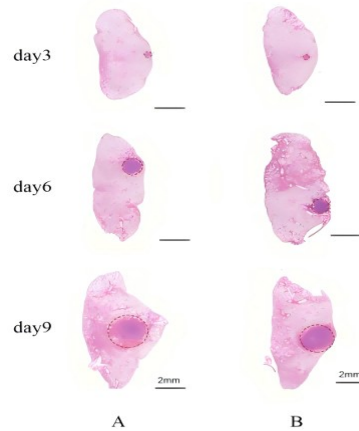


图 3 小鼠肺原位癌肺组织病理形态改变 (HE,  $\times 0.7$ )

Fig. 3 Pathological changes of lung tissue of mouse pulmonary carcinoma (HE,  $\times 0.7$ )

表 1 小鼠肺原位癌体积变化 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 1 Volume changes of mouse pulmonary carcinoma ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	浓度 / 个/mL	肺癌体积/mm <sup>3</sup>		
		第 3 日	第 6 日	第 9 日
高浓度组	$1 \times 10^7$	$0.29 \pm 0.04$	$15.54 \pm 13.10$	$30.80 \pm 15.48$
低浓度组	$5 \times 10^6$	$0.27 \pm 0.05$	$6.38 \pm 5.94$	$26.00 \pm 13.31$

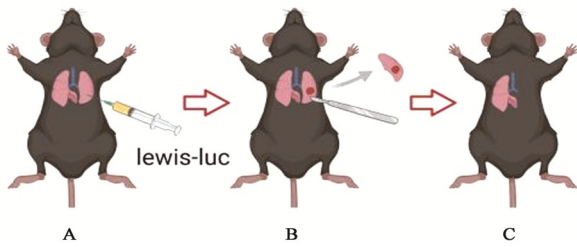
表 2 小鼠肺原位癌直径变化 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 2 Diameter changes of mouse pulmonary carcinoma ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	浓度 / 个/mL	肺癌直径/mm		
		第 3 日	第 6 日	第 9 日
高浓度组	$1 \times 10^7$	$0.95 \pm 0.13$	$3.17 \pm 2.02$	$5.00 \pm 1.00$
低浓度组	$5 \times 10^6$	$0.79 \pm 0.19$	$2.00 \pm 1.00$	$4.00 \pm 1.00$

**3.2 肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候模型构建流程和体质量变化** 动物模型建立流程见图 4, 肺癌切除术操作流程见增强出版附加材料。模型组小鼠术后 1 d 生存率约 90%, 正常组小鼠生存率

100%,模型小鼠死亡原因多为手术过程中肺动静脉或支气管残端破裂所致,在术后1 d后至实验终点未再观察到小鼠死亡。在低浓度 Lewis-luc 细胞注射3 d后手术,建立I期肺癌术后呼吸功能损伤模型。造模后,连续观察15 d,与正常组比较,模型组和升降清金汤组小鼠造模后第0日体重明显下降( $P<0.05$ ),模型组第15日体重显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,升降清金汤组小鼠造模后第15日体重增加,差异无统计学意义。见表3。



注:A.肺癌原位接种;B.肺癌切除术;C.肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型

图4 肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型构建流程  
Fig. 4 Flowchart of establishing an animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer surgery

**3.3 肺癌切除术后呼吸功能损伤变化** 通过气管插管、呼吸机通气、手术切除左肺叶、结扎肺门及术后保障等关键操作建立肺癌术后动物模型,通过肺功能动态检测可明确肺癌术后呼吸功能损伤情况。与正常组比较,模型组术后第0、5日的吸气时间明显延长( $P<0.05$ );与正常组比较,模型组术后第0、5、10日的呼气时间明显延长( $P<0.05, P<0.01$ );模型组吸气时间和呼气时间随观察时间延长而降低。与正常组比较,模型组术后第0日的潮气量明显降低( $P<0.05$ );与正常组比较,模型组术后第0、5日的呼气量明显降低( $P<0.05$ );模型组潮气量和呼气量

随观察时间延长而升高。与正常组比较,模型组术后第0、5、10、15日的呼吸间期明显延长( $P<0.05, P<0.01$ ),呼吸频率明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),深吸气量显著降低( $P<0.01$ ),模型组深吸气量随观察时间延长而升高。与正常组比较,模型组术后第0、5、10、15日的最小呼吸做功明显增加( $P<0.05$ );模型组最小呼吸做功随观察时间延长而降低。与正常组比较,模型组术后第0、5、10、15日的气道阻力明显增加( $P<0.05$ );与正常组比较,模型组术后第0、5日的弹性阻力显著增加( $P<0.01$ );模型组气道阻力和弹性阻力随观察时间延长而降低。与正常组比较,模型组术后第0、5、10日的顺应性明显降低( $P<0.05$ );模型组顺应性随观察时间延长而增加。在术后第15日,与模型组比较,升降清金汤组深吸气量显著增加,最小呼吸做功明显降低( $P<0.05$ )。见表4。

通过动态观察肺癌切除术后呼吸功能损伤的肺组织病理,可观察到术后呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡不同程度扩大,肺泡大小不一,肺泡数目明显减少,肺泡间隔变薄,部分间隔断裂致肺泡融合等改变,随时间延长,有所改善,但仍无法恢复至正常水平。见图5。对平均肺泡面积、平均线性截距、肺实质面积进行分析,与正常组比较,模型组术后第0、5、10、15日的平均肺泡面积和平均线性截距明显增加( $P<0.05, P<0.01$ );与正常组比较,模型组术后第0、5、10、15日的肺实质面积显著增加( $P<0.01$ )。与模型组比较,升降清金汤组术后第15日平均肺泡面积和平均线性截距明显降低( $P<0.05$ )。见表5。

综合肺功能指标和肺组织病理分析,确证术后呼吸功能损伤动物模型构建成功。同时,术后第10~15日模型组小鼠呼吸功能恢复减缓,难以恢复至正常水平,出现康复瓶颈,而升降清金汤能够持续改善呼吸功能。

表3 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型体重变化 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 3 Body weight changes in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	小鼠体质量/g			
		第0日	第5日	第10日	第15日
正常组		25.06±1.15	25.46±1.11	25.98±1.06	26.74±0.79
模型组		22.74±0.92 <sup>1)</sup>	23.90±0.67	24.38±0.83	24.62±0.43 <sup>2)</sup>
升降清金汤组	14.95	22.90±0.87 <sup>1)</sup>	24.00±0.75	24.72±1.20	25.16±1.08

注:与正常组同一观察时间点比较<sup>1)</sup> $P<0.05, ^{2)}$  $P<0.01$

**3.4 肺癌切除术后呼吸功能损伤动物模型气虚下陷证候变化** 肺癌术后呼吸功能损伤模型小鼠症状群表现主要为气短、恶风畏寒、神疲乏力、毛发枯

稿、纳少、便秘,符合气虚下陷证的特征。术后第0日证候评分最高,随观察时间增加,证候评分逐渐下降,模型组第10~15日证候评分相近,提示肺癌术

表4 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型肺功能变化 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 4 Pulmonary function changes in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	肺功能					
			吸气时间/ms	呼气时间/ms	潮气量/mL	呼气量/mL	呼吸间期/ms	呼吸频率/bpm
正常组		0	37.50±3.20	65.23±5.21	0.25±0.02	0.25±0.01	103.50±11.65	643.00±45.63
		5	37.19±2.23	62.65±5.22	0.25±0.01	0.24±0.01	99.21±6.23	650.30±26.57
		10	37.67±1.21	61.99±3.90	0.25±0.01	0.25±0.01	100.00±5.77	651.30±22.80
		15	37.63±2.67	62.79±3.63	0.25±0.01	0.25±0.01	101.90±3.41	649.00±16.51
模型组		0	43.70±2.77 <sup>1)</sup>	80.20±7.49 <sup>1)</sup>	0.21±0.02 <sup>1)</sup>	0.22±0.02 <sup>1)</sup>	128.00±12.16 <sup>1)</sup>	548.20±55.16 <sup>1)</sup>
		5	41.77±2.64 <sup>1)</sup>	75.65±4.79 <sup>2)</sup>	0.23±0.02	0.22±0.01 <sup>1)</sup>	119.80±6.59 <sup>2)</sup>	539.30±17.83 <sup>2)</sup>
		10	40.02±2.30	72.50±3.55 <sup>2)</sup>	0.23±0.01	0.24±0.01	119.50±8.05 <sup>2)</sup>	561.90±11.55 <sup>2)</sup>
		15	39.54±1.81	70.68±4.92	0.23±0.01	0.24±0.03	123.20±8.04 <sup>2)</sup>	568.00±17.99 <sup>2)</sup>
升陷清金汤组	14.95	0	43.65±2.61 <sup>1)</sup>	80.80±9.77 <sup>1)</sup>	0.21±0.02 <sup>1)</sup>	0.21±0.01 <sup>1)</sup>	128.70±14.52 <sup>1)</sup>	554.80±44.73 <sup>1)</sup>
		5	41.02±1.76 <sup>1)</sup>	76.50±4.27 <sup>2)</sup>	0.23±0.02	0.22±0.01 <sup>1)</sup>	116.00±5.38 <sup>2)</sup>	555.10±30.22 <sup>2)</sup>
		10	39.89±2.10	72.88±4.46 <sup>2)</sup>	0.24±0.01	0.24±0.01	116.00±5.84 <sup>2)</sup>	578.40±30.95 <sup>2)</sup>
		15	39.35±1.29	69.42±8.45	0.24±0.02	0.25±0.02	120.50±9.06 <sup>1)</sup>	588.70±11.38 <sup>2)</sup>

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	肺功能				
			深吸气量/mL	最小呼吸做功/J·L <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	气道阻力/cmH <sub>2</sub> O·s <sup>-1</sup> ·mL <sup>-1</sup>	弹性阻力/cmH <sub>2</sub> O·mL <sup>-1</sup>	顺应性/mL·cmH <sub>2</sub> O <sup>-1</sup>
正常组		0	0.61±0.04	107.80±3.91	0.75±0.03	32.33±2.43	0.03±0.00
		5	0.60±0.05	108.80±4.11	0.73±0.03	32.16±1.35	0.03±0.00
		10	0.61±0.03	107.90±3.72	0.72±0.05	32.16±2.16	0.03±0.00
		15	0.62±0.02	107.30±1.40	0.72±0.06	32.13±1.53	0.03±0.00
模型组		0	0.35±0.07 <sup>2)</sup>	121.10±3.71 <sup>2)</sup>	1.00±0.10 <sup>1)</sup>	42.15±2.88 <sup>2)</sup>	0.02±0.00 <sup>2)</sup>
		5	0.49±0.03 <sup>2)</sup>	117.40±2.08 <sup>1)</sup>	0.90±0.10 <sup>1)</sup>	38.26±2.21 <sup>2)</sup>	0.03±0.00 <sup>2)</sup>
		10	0.53±0.02 <sup>2)</sup>	115.90±2.18 <sup>1)</sup>	0.89±0.06 <sup>2)</sup>	36.28±2.40	0.03±0.00 <sup>1)</sup>
		15	0.55±0.02 <sup>2)</sup>	115.00±2.30 <sup>2)</sup>	0.88±0.09 <sup>1)</sup>	34.41±1.38	0.03±0.00
升陷清金汤组	14.95	0	0.37±0.02 <sup>2)</sup>	121.50±4.29 <sup>2)</sup>	1.01±0.12 <sup>1)</sup>	42.20±3.38 <sup>2)</sup>	0.02±0.00 <sup>2)</sup>
		5	0.50±0.06	113.50±6.32	0.83±0.11	35.72±0.69 <sup>2)</sup>	0.03±0.00
		10	0.54±0.03 <sup>1)</sup>	109.80±4.33	0.83±0.08	34.71±2.36	0.03±0.00
		15	0.59±0.01 <sup>1,3)</sup>	108.10±1.95 <sup>4)</sup>	0.83±0.07	33.56±2.63	0.03±0.00

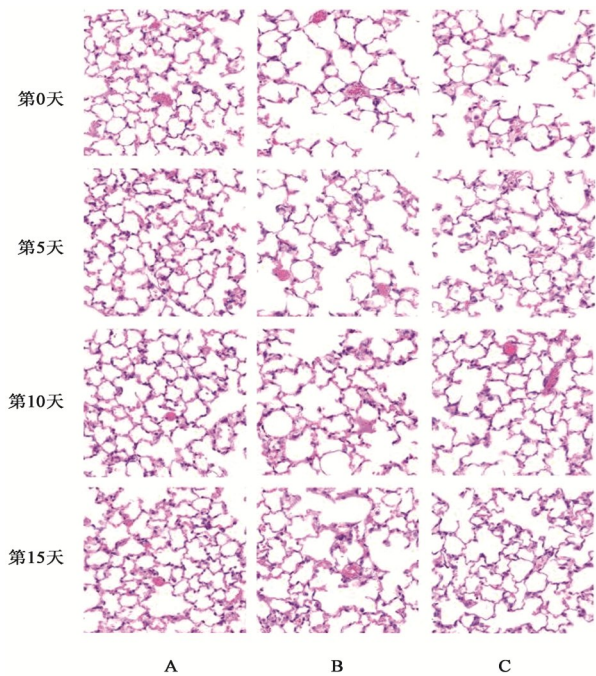
注:与正常组同一观察时间点比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与模型组同一观察时间点比较<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01

后动物模型中医证候也存在康复瓶颈,难以完全恢复正常。与模型组第0日比较,模型组第10、15日的证候(气短、恶风畏寒、毛发枯槁、便秘)评分下降,差异无统计学意义。与升陷清金汤组第0日比较,升陷清金汤组第10、15日的证候(气短、恶风畏寒、神疲乏力、纳少、便秘)评分明显下降(P<0.05, P<0.01)。升陷清金汤组能够持续改善证候评分。见表6。

肺主皮毛。与正常组比较,模型组术区新生毛发生长慢,差异无统计学意义。见表7。SEM显示正常组新生毛发毛鳞片平整,模型组毛鳞片粗糙,毛发细脆。与正常组比较,模型组新生毛发直径显著降低(P<0.01);与模型组比较,升陷清金汤组新生毛发质量和直径明显升高(P<0.05)。见图6、表8。

正常组小鼠舌苔红润,模型组小鼠第0日至第5日舌苔干,舌质淡,第10日至第15日舌苔逐渐转为润泽。肺通调水道,气虚下陷则津液无力输布,可见舌苔干,随肺气改善,舌苔好转。升陷清金汤组能够早期改善舌苔,在第5日至第15日舌苔润泽情况优于模型组。见图7。

**3.5 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候模型小鼠运动耐力和行为学变化** 连续观察15 d,与正常组比较,模型组第0、5、10、15日运动路程显著下降(P<0.01)。与模型组比较,升陷清金汤组第15日运动路程明显升高(P<0.05)。模型组第0日运动耐力最差,约为正常组的11%,第5日恢复至正常组的33%,第10日为正常组的35%,第15日达到正常组



注:A.正常组;B.模型组;C.升陷清金汤组(图7-图12同)

图5 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型肺组织病理形态改变(HE, ×400)

Fig. 5 Pathological changes of lung tissue in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection (HE, ×400)

的53%,提示肺癌切除术对机体影响较大,严重损伤运动耐力。升陷清金汤组在第15日运动耐力恢复至正常组的61%,较模型组提升8%。见表9。

连续观察15d,与正常组比较,模型组第0、5、10、15日旷场实验总路程明显降低( $P<0.05$ ,

$P<0.01$ )。与模型组比较,升陷清金汤组第15日旷场实验总路程增加,差异无统计学意义。随着观察时间变化,模型组总路程变化不大,自主活动未改善,提示肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型存在持续无法缓解的焦虑状态。而随时间变化,升陷清金汤组能够持续增加总路程,改善模型小鼠焦虑状态。见图8和表10。

**3.6 升陷清金汤促进模型小鼠肺泡上皮II型细胞(AT2)增殖** 通过多重免疫荧光染色观察肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型在术后第15日肺泡上皮I型细胞(AT1)水平及不同时间点AT2增殖水平,以PDPN标记AT1, SFTPC和Ki67共定位标记处于增殖状态的AT2。结果显示,与正常组比较,模型组小鼠肺组织PDPN表达显著下降( $P<0.01$ );与模型组比较,升陷清金汤组小鼠肺组织PDPN表达明显升高( $P<0.05$ )。见图9和表11。术后第0日,模型组AT2增殖水平与正常组相近;术后第5日至第10日,AT2处于增殖水平提升阶段,第10日达到增殖高峰,术后第10日至第15日,AT2增殖水平逐渐下降。与正常组比较,模型组术后第10日AT2增殖水平明显升高( $P<0.05$ )。与正常组比较,升陷清金汤组AT2增殖水平在术后第5、10、15日显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,升陷清金汤组AT2增殖水平在术后第5、10、15日明显升高( $P<0.05$ )。见图10和表12。研究结果提示升陷清金汤能够促进AT2增殖和向AT1转分化,提高修复效率,促进肺功能康复。

表5 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型肺组织病理分析( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 5 Pathological analysis of lung tissue from animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	平均肺泡面积/μm <sup>2</sup>	平均线性截距/μm	肺实质面积/mm <sup>2</sup>
正常组			576.70±60.62	32.00±1.71	0.04±0.00
模型组		0	885.60±109.60 <sup>2)</sup>	35.19±1.31 <sup>1)</sup>	0.03±0.00 <sup>2)</sup>
		5	836.70±104.40 <sup>2)</sup>	35.03±3.09 <sup>1)</sup>	0.04±0.01 <sup>2)</sup>
		10	801.10±120.40 <sup>2)</sup>	34.72±2.15 <sup>1)</sup>	0.04±0.03 <sup>2)</sup>
		15	814.40±118.60 <sup>2)</sup>	34.88±1.96 <sup>1)</sup>	0.04±0.00 <sup>2)</sup>
升陷清金汤组	14.95	0	882.20±120.80 <sup>2)</sup>	35.29±2.33 <sup>2)</sup>	0.03±0.00 <sup>2)</sup>
		5	726.70±66.14 <sup>2)</sup>	34.59±2.54 <sup>1)</sup>	0.04±0.00 <sup>2)</sup>
		10	666.70±65.95 <sup>3)</sup>	33.45±1.66	0.04±0.00 <sup>1)</sup>
		15	667.80±93.78 <sup>3)</sup>	32.32±1.75 <sup>3)</sup>	0.04±0.00 <sup>3)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与模型组同一观察时间点比较<sup>3)</sup> $P<0.05$

**3.7 升陷清金汤促进Wnt/β-catenin信号通路激活** Wnt/β-catenin信号通路是调控细胞生长和组织再生的重要信号通路之一,对这一经典信号通路的主

要效应分子进行检测。与正常组比较,模型组Wnt3a、Wnt7a、β-catenin蛋白表达显著降低( $P<0.01$ )。与模型组比较,升陷清金汤Wnt3a、

表 6 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型症状变化 [M(IQR), n=5]

Table 6 Symptom changes in animal model of respiratory function impairment with syndrome of qi deficiency and sinking after lung cancer resection [M(IQR), n=5]

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	证候评分/分					
			气短	恶风畏寒	神疲乏力	毛发枯槁	纳少	便秘
模型组		0	5(0.50)	5(0.50)	5(0.50)	0(0.00)	4(1.00)	3(1.00)
		5	3(1.50)	3(0.50)	2(0.50)	2(1.00) <sup>2)</sup>	2(0.50)	2(1.00)
		10	2(1.00)	2(0.50)	1(0.50) <sup>1)</sup>	1(0.50)	1(0.50) <sup>1)</sup>	1(0.50)
		15	2(1.00)	2(0.50)	1(0.50) <sup>1)</sup>	1(0.50)	1(0.50) <sup>1)</sup>	1(0.50)
升陷清金汤组	14.95	0	5(0.50)	5(0.50)	5(0.50)	0(0.00)	4(1.00)	3(1.00)
		5	2(1.00)	2(0.50)	2(0.50)	2(1.00) <sup>2)</sup>	2(0.50)	2(1.00)
		10	2(0.50) <sup>3)</sup>	1(0.50) <sup>4)</sup>	1(1.00) <sup>3)</sup>	1(0.75)	1(1.00) <sup>3)</sup>	1(0.75) <sup>3)</sup>
		15	1(1.00) <sup>4)</sup>	1(1.00) <sup>4)</sup>	1(1.00) <sup>4)</sup>	1(0.75)	0(1.00) <sup>4)</sup>	0.5(1.00) <sup>4)</sup>

注:与模型组第0日比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与升陷清金汤组第0日比较<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01

表 7 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型新生毛发覆盖率变化 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 7 Changes in coverage rate of neogenic grown hair in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	新生毛发覆盖率/%
正常组		0	0.00±0.00
		5	7.80±2.86
		10	19.00±7.42
		15	48.00±21.68
模型组		0	0.00±0.00
		5	6.20±3.56
		10	16.20±10.50
		15	35.00±24.49
升陷清金汤组	14.95	0	0.00±0.00
		5	6.20±3.56
		10	17.00±8.37
		15	42.00±22.80

表 8 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型新生毛发直径变化 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 8 Change in diameter of neogenic grown hair in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	直径/μm
正常组		28.88±4.46
模型组		23.97±2.50 <sup>1)</sup>
升陷清金汤组	14.95	27.33±2.56 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>2)</sup>P<0.05

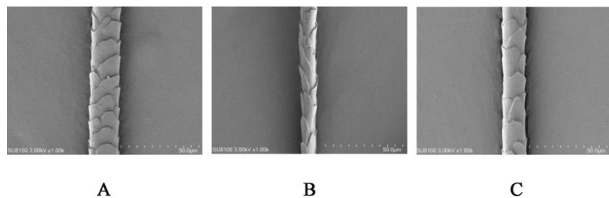


图 6 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型新生毛体征改变 (SEM, ×1 000)

Fig. 6 Changes of neogenic hair signs in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection (SEM, ×1 000)

Wnt7a、β-catenin 蛋白表达明显升高 (P<0.05, P<0.01)。见图 11 和表 13。

#### 4 讨论

对于早中期非小细胞肺癌,外科手术切除(肺叶

切除/亚肺叶切除等)是目前唯一可能实现根治的首选治疗方式。尽管微创胸腔镜手术和机器人辅助手术技术日益成熟,显著减少了手术创伤,但肺癌手术本身仍然是一种对呼吸系统结构和功能的重大干预<sup>[16]</sup>。因此,在获得肿瘤根治的同时,如何最大限度地保护术后呼吸功能,已成为临床面临的重点难题<sup>[17]</sup>。课题组在肺癌术后阶段应用升陷清金汤,发现其可以明显减轻临床不适症状(气短、咳嗽、咯痰、乏力、口干、食欲不振、畏寒肢冷、失眠、便秘),提高肺功能(FEV<sub>1</sub>、FVC),促进肺癌术后肺康复<sup>[7]</sup>。方中黄芪为君,主益气升陷;升麻为臣,辅以升提;知母为佐,清肺润燥,制约君臣辛温之性,以使金安;桔梗为舟楫之药,宣肺祛痰,载药上行至胸部;旋覆花行气消痰,茜草活血祛瘀,炒僵蚕祛风强卫,白英、白花蛇舌草消积解毒。全方共行益气举陷、祛除余毒之功。本研究构建病证结合的动物模型,观察到模型小鼠肺功能参数下降、HE可见肺组织平均肺泡面积、平均线性截距降低,肺实质面积增大,模型小鼠表现出气短乏力等症候群,运动耐力和旷场总路程下降,印证了肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型成功构建。经升陷清金汤治疗后,观察到在肺功能改善的基

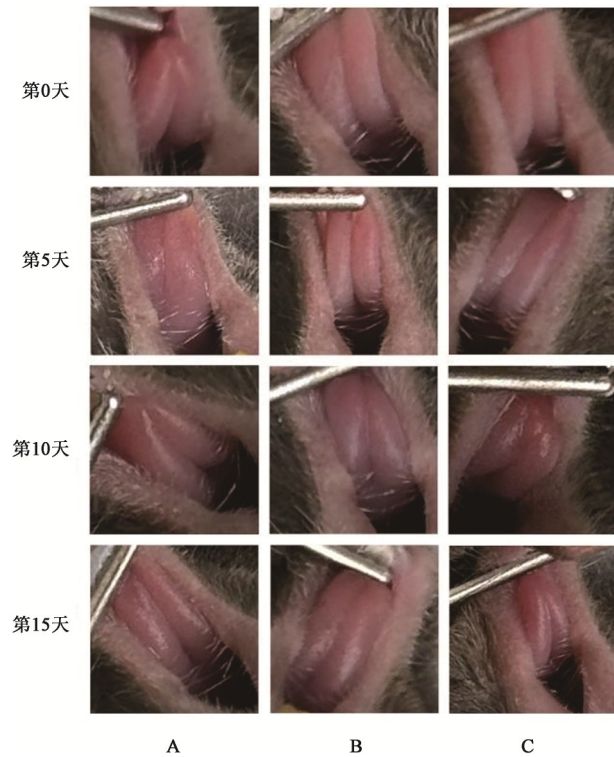


图 7 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型舌苔改变  
Fig. 7 Change of tongue coating in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection

表 9 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型运动耐力改变 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 9 Change of exercise endurance in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	运动路程/m
正常组		0	1 849.00±119.30
		5	1 875.00±304.30
		10	1 945.00±176.00
		15	1 976.00±236.40
		模型组	0
	5	609.40±38.64 <sup>1)</sup>	
	10	671.00±60.99 <sup>1)</sup>	
	15	1 046.00±99.59 <sup>1)</sup>	
升陷清金汤组	14.95	0	203.40±42.38 <sup>1)</sup>
		5	645.40±28.22 <sup>1)</sup>
		10	746.40±58.97 <sup>1)</sup>
		15	1 207.00±72.35 <sup>1,2)</sup>

注:与正常组同一观察时间点比较<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组同一观察时间点比较<sup>2)</sup>P<0.05

基础上,肺泡上皮 I 型细胞增加,AT2 增殖效率提升,Wnt 信号激活,提示升陷清金汤启动了“肺泡上皮细胞增殖分化-肺再生-肺功能改善”的肺康复机制。

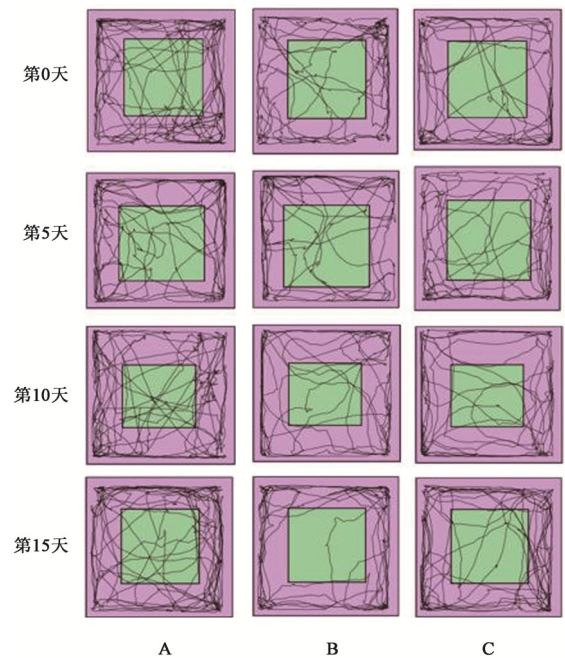


图 8 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型旷场实验  
Fig. 8 Open field test figures of animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection

表 10 肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证动物模型旷场实验总路程变化 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 10 Change of total distance in open field test in animal model of respiratory function impairment with syndrome of Qi deficiency and sinking after lung cancer resection ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	旷场总路程/cm
正常组		0	1 996.00±237.60
		5	1 956.00±229.50
		10	2 027.00±263.30
		15	2 078.00±217.50
		模型组	0
	5	1 315.00±275.70 <sup>1)</sup>	
	10	1 272.00±337.10 <sup>1)</sup>	
	15	1 332.00±197.80 <sup>2)</sup>	
升陷清金汤组	14.95	0	1 406.00±247.40 <sup>1)</sup>
		5	1 369.00±264.60 <sup>1)</sup>
		10	1 397.00±369.70 <sup>1)</sup>
		15	1 710.00±229.30

注:与正常组同一观察时间点比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01

本实验首次成功构建了肺癌切除术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型,填补了该领域研究模型的空白。该模型具有两方面优势,一方面通过构建不同肺癌 T 分期的小鼠模型,可以建立符合临床分期的肺癌术后模型,用于评价肺原位癌对术后呼吸功能康复的影响;另一方面通过构建病证结合

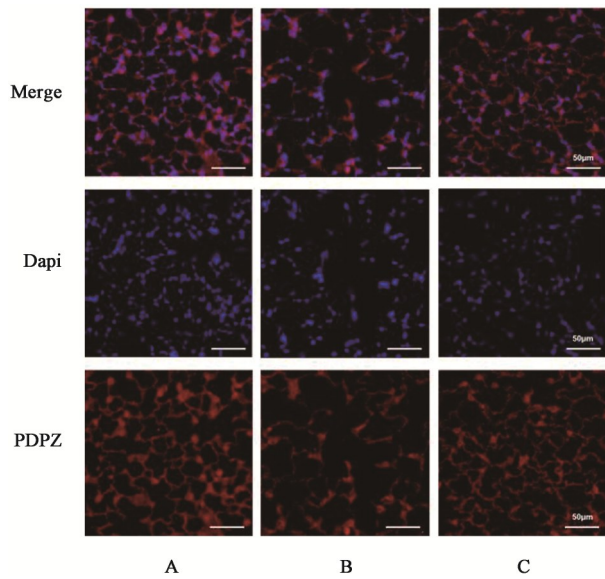


图9 升陷清金汤对肺癌切除术后小鼠肺组织中PDPN蛋白水平的影响(IF, ×400)

Fig. 9 Effect of SXQJ on PDPN protein levels in lung tissue of mice after lung cancer resection (IF, ×400)

表11 升陷清金汤对肺癌切除术后小鼠肺组织中第15日PDPN蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 11 Effect of SXQJ on PDPN protein expression in lung tissues of mice on 15<sup>th</sup> day after lung cancer resection ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	PDPN阳性面积率/%
正常组	0	73.93±2.20
模型组	0	61.94±3.48 <sup>1)</sup>
升陷清金汤组	14.95	68.98±1.17 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>2)</sup>P<0.05

的小鼠模型,可以用于探究肺癌术后呼吸功能损伤机制及评价中医药辨证论治的优势作用。实验模型符合临床实际,有效复现了肺癌术后呼吸功能损伤的典型病理及中医证候特征。

在模型构建方面,本实验以 $5 \times 10^4$ 个Lewis-luc接种后3d开展肺癌切除术,模拟临床I期肺癌术后

表12 升陷清金汤对肺癌切除术后小鼠肺组织中AT2增殖的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 12 Effect of SXQJ on AT2 cell proliferation in lung tissue of mice after lung cancer resection ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	观察时间/d	SFTPC+Ki67+细胞在SFTPC+细胞占比/%
正常组		-	5.29±3.75
模型组		0	5.67±3.68
		5	8.93±2.42
		10	15.52±3.38 <sup>1)</sup>
升陷清金汤组	14.95	15	7.91±3.04
		0	5.50±4.25
		5	17.10±2.65 <sup>2,3)</sup>
		10	22.76±1.42 <sup>2,3)</sup>
		15	18.70±1.12 <sup>2,3)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与模型组同一观察时间点比较<sup>3)</sup>P<0.05

呼吸功能损伤-气虚下陷证候动物模型。如需构建不同肺癌T分期的模型小鼠,可以根据原位癌生长情况,以Lewis-luc接种时间和接种剂量安排肺癌切除术。研究发现,肺癌体积越大,占据的肺组织越多,导致有效通换气面积减少,甚至出现阻塞性肺炎或肺不张等进一步加重肺功能障碍,而肺功能状态越差,非小细胞肺癌患者死亡风险越高<sup>[18]</sup>。在胸外科手术前进行肺功能评估得到了多项指南支持,研究发现较高的第一秒用力呼气量与非小细胞肺癌术后肺部并发症的发生率较低相关,提示术前肺功能状态越好,对术后康复越有利<sup>[19-20]</sup>。

本研究以正常小鼠作为对照,观察模型小鼠在术后多个时间点的多维度状态,从整体观解析该动物模型的呼吸功能损伤特征、证候特征及功能状态特征的动态变化,系统阐释该模型的异常特征,对应于临床实践中比较肺癌术后患者的系统特征与正常人差异。

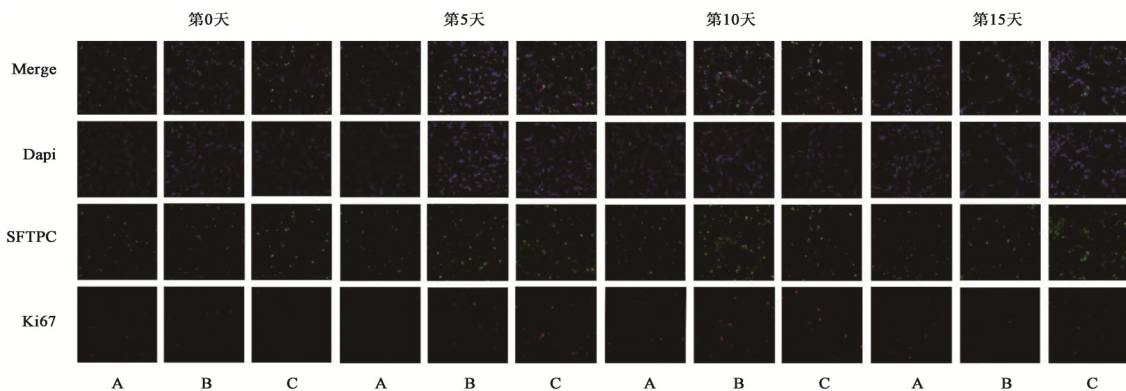


图10 升陷清金汤对肺癌切除术后小鼠肺组织中SFTPC、Ki67蛋白水平的影响(IF, ×400)

Fig. 10 Effect of SXQJ on SFTPC and Ki67 protein levels in lung tissue of mice after lung cancer resection (IF, ×400)

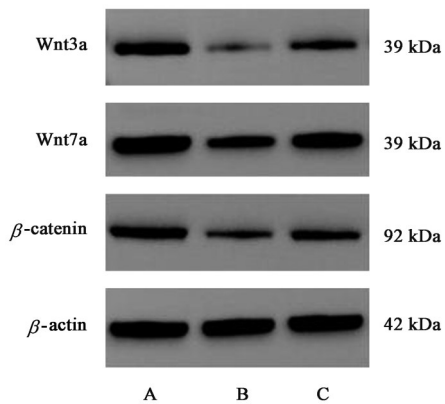


图11 小鼠肺组织中Wnt3a、Wnt7a、 $\beta$ -catenin蛋白表达电泳  
Fig. 11 Electrophoresis of Wnt3a, Wnt7a and  $\beta$ -catenin protein expression in lung tissues of mice

表13 升降清金汤对肺癌切除术后小鼠肺组织中Wnt3a、Wnt7a、 $\beta$ -catenin蛋白表达影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 13 Effect of SXQJ on protein expression of Wnt3a, Wnt7a and  $\beta$ -catenin in lung tissue of mice after lung cancer resection ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	Wnt3a / $\beta$ -actin	Wnt7a / $\beta$ -actin	$\beta$ -catenin / $\beta$ -actin
正常组		1.00±0.08	1.01±0.02	0.95±0.04
模型组		0.55±0.06 <sup>1)</sup>	0.69±0.09 <sup>1)</sup>	0.70±0.06 <sup>1)</sup>
升降清金汤组	14.95	0.86±0.08 <sup>3)</sup>	0.87±0.01 <sup>2)</sup>	0.84±0.06 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$

本研究中肺癌术后呼吸功能损伤特征由肺功能检测和肺组织病理分析判定,模型小鼠肺功能表现为吸气时间、呼气时间、呼吸间期、最小呼吸做功、气道阻力、弹性阻力增加,潮气量、呼气量、呼吸频率、深吸气量、顺应性降低。肺功能损伤参数多在肺纤维化、急性呼吸窘迫综合征、哮喘等动物模型中进行探究<sup>[21-23]</sup>,在肺癌术后模型中,本研究发现其融合了肺通气和换气功能障碍的特点。肺功能检测发现肺容量下降及气流受限,提示该模型存在通气功能障碍;手术切除部分肺叶,造成肺泡表面积减少和弥散能力损伤,肺组织病理分析显示肺实质面积明显受损,提示换气功能障碍。此外,通过动态观察显示,在术后第0日至第5日,呼吸功能存在快速恢复,术后第5日至第10日,呼吸功能存在缓慢恢复,而在术后第10日至第15日,呼吸功能恢复进入平台期。此类肺康复受限现象在临床实践中普遍存在,研究发现肺癌术后患者肺功能出现不同程度下降,表现为用力肺活量在手术后2周、6个月和1年分别下降23.3%、12.3%和8.5%<sup>[3]</sup>。另一篇临床研究也指出,接受肺叶切除术的患者用力肺活量在术后6个月下降13.5%,术后12个月仍然难以恢复基线水平,用力肺活量下降10.7%<sup>[24]</sup>。本研究

以深吸气量为例,模型小鼠在术后第0、5、10、15日分别下降40%、18%、13%、13%,提示在10~15 d出现肺功能康复限制性。

肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候特征由症状、体征、舌苔从多维度呈现。模型小鼠表现为气短、恶风畏寒、神疲乏力、毛发枯槁、纳少、便秘,舌苔少津。肺癌术后肺受金刃损伤,胸中宗气受损,大气失举而下陷,以致呼吸不利而气短,肺卫不固而恶风畏寒,气虚下陷而神疲乏力;肺主皮毛,精微不能外达,致皮毛不泽而毛发枯槁;宗气受损致脾胃升降失司而纳少;肺与大肠相表里,肺失宣降,致大肠传导失司而便秘;肺主通调水道,肺气受损则津液输布障碍而舌苔少津。该模型的中医证候特征与肺癌术后阶段气虚下陷证的核心要素高度契合<sup>[25]</sup>。研究团队前期在临床中通过术后连续4个月的动态随访,发现肺癌术后患者中医症状群以气短、咳嗽、胸闷、神疲乏力、口干等为主,与上述动物模型特征相符<sup>[7,26]</sup>。此外,肺癌术后患者症状群评分自术后1个月开始下降,在术后2个月趋于稳定,术后不适症状持续存在,无法得到有效改善<sup>[7]</sup>。这一康复受限的特征在模型小鼠肺功能、组织病理分析及中医证候特征方面均有体现。

肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候模型小鼠功能特征由运动耐力和旷场数据体现。模型小鼠表现为运动耐力严重受损,旷场总路程明显下降,体现出该模型小鼠的体能下降及焦虑和抑郁状态持续无法缓解。该特征在临床实践中亦得到印证,临床研究发现肺癌术后患者6分钟步行距离显著减少,平均减少可达50 m,并且在术后随时间延长,骨骼肌、呼吸肌也受到影响<sup>[27-28]</sup>。研究发现,肺癌术后患者存在明显的自我感受负担<sup>[29]</sup>。一项横断面研究显示,非小细胞肺癌术后患者的焦虑和抑郁患病率高达49.6%,焦虑状态影响患者的生活质量,并且与无病生存期和总生存期缩短有关<sup>[30]</sup>。

基于肺癌术后气虚下陷的核心病机,本研究发现益气举陷治法代表方剂升降清金汤能够有效改善模型小鼠呼吸功能、气虚下陷证候及功能状态,从多维度体现出中医药辨证论治的核心价值。在临床中应用,升降清金汤能够改善肺癌患者术后呼吸功能及症状群评分<sup>[7]</sup>。同时,多篇研究报道了益气升提法能够显著提高肺功能,改善乏力等不适症状<sup>[10,31]</sup>。

组织器官中干细胞以不同的速率更新丢失的细胞,以维持组织的稳态。在肺癌术后,残余肺代偿性再生是术后呼吸功能改善的重要过程,其中AT2作为肺泡干细胞是执行肺泡再生的主要效应细胞,其自我

更新与分化能力(即“干性”)直接决定再生效率和肺康复效率<sup>[32]</sup>。AT2细胞通过自我更新和分化为AT1细胞,维持肺的气血屏障,在损伤修复中承担重要角色。肺损伤后再生受损能够导致肺纤维化,而纤维化为不可逆过程,肺再生过程中AT2向AT1转分化也是阻止器官发生纤维化的重要环节<sup>[33]</sup>。最新研究工作明确了AT2细胞在左肺切除术小鼠模型中承担了超过90%的AT1修复工作,是肺切除术后肺再生的主要执行者<sup>[34]</sup>。本研究通过在不同时间点观察AT2的增殖水平,发现模型小鼠在肺癌术后AT2增殖高峰期较为短暂,而应用升陷清金汤能够促使AT2增殖高峰期延长,并且对比模型组,升陷清金汤组在术后多个时间点均能促进AT2增殖,促进AT2分化为AT1,提高修复效率。本研究也佐证了肺癌术后升陷清金汤早期应用对肺康复的价值。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是组织再生重要驱动力,并在AT2细胞再生中发挥着核心作用<sup>[35]</sup>。通过对经典Wnt信号通路蛋白检测,研究提示升陷清金汤促进肺癌术后肺康复的效应机制很可能与激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,促进AT2增殖分化有关。升陷清金汤为临床有效复方,具有多成分、多靶点的作用特点。本研究重点观察了升陷清金汤对肺再生中AT2细胞的效应机制,然而其作用于肺癌术后动物模型的整体效应机制仍有待进一步探究。

综上,本实验在C57BL/6J小鼠中首次成功构建了肺癌术后呼吸功能损伤-气虚下陷证候模型,其具备病证结合动物模型特征,模拟了肺癌术后的临床特征及病理过程,为研究肺癌术后呼吸功能损伤机制提供了理想的实验工具,并初步探索了升陷清金汤的促康复价值,为促进术后康复的新药研发奠定了基础。但研究仍有一定的局限性,升陷清金汤对功能状态的改善机制仍需进一步阐明,其应用于肺癌术后是否能够发挥预防复发转移的作用也需进一步研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[3] SHIN S, KONG S, KANG D, et al. Longitudinal changes in pulmonary function and patient-reported outcomes after lung cancer surgery[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 224.

[4] HEIDEN B T, SUBRAMANIAN M P, LIU J, et al. Long-term patient-reported outcomes after non-small cell lung cancer

resection[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 164(3): 615-626.

[5] FEINSTEIN M B, KREBS P, COUPS E J, et al. Current dyspnea among long-term survivors of early-stage non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(8): 1221-1226.

[6] SARNA L, EVANGELISTA L, TASHKIN D, et al. Impact of respiratory symptoms and pulmonary function on quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2004, 125(2): 439-445.

[7] 苏春雨,朱广辉,李杰. 非小细胞肺癌术后患者症状分布规律及升陷汤加减的干预效果[J]. 中医杂志, 2020, 61(7): 601-606.

SU C Y, ZHU G H, LI J. Symptom clusters and the efficacy of a modified Shengxian decoction intervention following surgery for non-small cell lung cancer[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(7): 601-606.

[8] 王伟,郭彬彬,王可兵. 益气通膈中药对肺叶切除术后患者肺功能恢复的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(8): 168-170.

WANG W, GUO B B, WANG K B. Effect of Yiqi Tongfu Chinese herbal medicine on pulmonary function recovery in patients after lobectomy[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2021, 48(8): 168-170.

[9] 高艳丽,赵明理,刘志娟. 二陈汤加减联合肺康复训练治疗胸腔镜肺癌根治术后咳嗽[J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1320-1325.

GAO Y L, ZHAO M L, LIU Z J. Modified Erchen decoction combined with pulmonary rehabilitation training for postoperative cough after radical thoracoscopic lung cancer surgery[J]. Acta Chin Med, 2022, 37(6): 1320-1325.

[10] 闫亚男,梁玉磊,王杰鹏,等. 升陷汤调节Wnt3a/ $\beta$ -catenin信号途径介导的细胞衰老改善特发性肺纤维化大鼠肺功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12): 31-38.

YAN Y N, LIANG Y L, WANG J P, et al. Shengxian decoction ameliorates lung function in idiopathic pulmonary fibrosis rats by regulating Wnt3a/ $\beta$ -catenin signaling pathway-mediated cellular senescence[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(12): 31-38.

[11] 张旭辉,刘喜平,孙杰,等. 升陷汤对肺纤维化大鼠肺功能及肺组织、血清肺表面活性物质相关蛋白D表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6714-6718.

ZHANG X H, LIU X P, SUN J, et al. Effects of Shengxian decoction on lung function and expression of pulmonary surfactant-associated protein D in lung tissue and serum of rats with pulmonary fibrosis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(11): 6714-6718.

[12] 刘馨,伍治平,左曙光,等. 小鼠Lewis肺癌原位模型的构建[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(1): 42-47.

LIU X, WU Z P, ZUO S G, et al. Establishment of orthotopic Lewis lung cancer model in mouse[J]. Chin J Lung Cancer, 2010, 13(1): 42-47.

[13] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.

HUANG J H, HUANG X H, CHEN Z Y, et al. Dose conversion among different animals and healthy volunteers in pharmacological study[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2004, 9

- (9):1069-1072.
- [14] 陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993:314-319.  
CHEN X Y. Practical Animal Modelology of TCM Syndromes [M]. Beijing: Beijing Medical University, Peking Union Medical College United Press, 1993:314-319.
- [15] KRAMER GH, CAPELLO K, BEARRS B, et al. Linear dimensions and volumes of human lungs obtained from CT images[J]. Health Phys, 2012, 102(4):378-383.
- [16] LIM E, HARRIS RA, MCKEON HE, et al. Impact of video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for lung cancer on recovery assessed using self-reported physical function: VIOLET RCT[J]. Health Technol Assess, 2022, 26(48):1-162.
- [17] DAI S Y, TSENG Y L, CHANG C C, et al. Pulmonary-function changes after uniportal video-assisted thoracoscopic anatomical lung resection[J]. Asian J Surg, 2023, 46(4):1571-1576.
- [18] ZHAI T, LI Y, BROWN R, et al. Residual volume and total lung capacity at diagnosis predict overall survival in non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Med, 2025, 14(10):e70962.
- [19] SHESHADRI A, RAJARAM R, BAUGH A, et al. Association of preoperative lung function with complications after lobectomy using race-neutral and race-specific normative equations[J]. Ann Am Thorac Soc, 2024, 21(1):38-46.
- [20] OHDE Y, UEDA K, OKAMI J, et al. Guidelines for preoperative pulmonary function assessment in patients with lung cancer who will undergo surgery (The Japanese Association for Chest Surgery)[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2025, 73(6):385-404.
- [21] 付静怡, 汪雷, 杨昇. 急性肺损伤动物模型建立的研究进展[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2021, 41(5):690-694.  
FU J Y, WANG L, YANG Y. Research advances in the establishment of animal models for acute lung injury [J]. J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci, 2021, 41(5):690-694.
- [22] 屯妮萨古丽·艾买提江, 马晓丽, 常军民, 等. 天山花楸通过调节Th1/Th2免疫失衡抗哮喘作用及机制研究[J]. 中国药理与临床, 2024, 40(4):90-95.  
TUNISA GULI·AIMAITIJIANG, MA X L, CHANG J M, et al. Study on the anti-asthmatic effect and mechanism of *Sorbus tianschanica* by regulating Th1/Th2 immune imbalance [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(4):90-95.
- [23] 李晗, 高云航, 宋玲, 等. 雾化吸入丹参有效成分对肺纤维化模型大鼠凝血纤溶系统的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6):1298-1301.  
LI H, GAO Y H, SONG L, et al. Effect of atomized inhalation of active components of *Salvia miltiorrhiza* on coagulation and fibrinolysis system in rat model of pulmonary fibrosis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(6):1298-1301.
- [24] SAJI H, OKADA M, TSUBOI M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): A multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2022, 399(10335):1607-1617.
- [25] 曹璐畅, 朱广辉, 高瑞珂, 等. 基于“肺主气”理论探讨肺癌术后分阶段功能保护策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(18):86-93.  
CAO L C, ZHU G H, GAO R K, et al. Discussing staged functional protection strategies after lung cancer surgery based on theory of "the lung governing Qi"[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(18):86-93.
- [26] 中国中医科学院广安门医院. 一种用于肺癌术后治疗的中药组合物及其应用:202311255452. X[P]. 2025-04-22.  
Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences. A Traditional Chinese Medicine Composition for Postoperative Treatment of Lung Cancer and Its Application: CN202311255452. X[P]. 2025-04-22.
- [27] AVANCINI A, SARTORI G, GKOUNTAKOS A, et al. Physical activity and exercise in lung cancer care: Will promises be fulfilled?[J]. Oncologist, 2020, 25(3):e555-e569.
- [28] GRANGER C L, EDBROOKE L, ANTIPPA P, et al. Home-based exercise and self-management after lung cancer resection: A randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(12):e2447325.
- [29] 颀子媛, 王卫宁, 马凤艳, 等. 领悟社会支持在肺癌术后患者自我感受负担与病耻感间的中介作用[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2025, 32(5):330-340.  
XIE Z Y, WANG W N, MA F Y, et al. Mediating role of perceived social support between self-perceived burden and stigma in postoperative lung cancer patients [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2025, 32(5):330-340.
- [30] HUANG X, ZHANG T Z, LI G H, et al. Prevalence and correlation of anxiety and depression on the prognosis of postoperative non-small-cell lung cancer patients in North China [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(11):e19087.
- [31] 张时文, 王欣, 黄琳, 等. 升陷汤合四物汤加减治疗肺恶性肿瘤疲劳的效果[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(6):1308-1312.  
ZHANG S W, WANG X, HUANG L, et al. Effect of modified Shengxian decoction and Siwu decoction on fatigue in patients with malignant lung tumor [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(6):1308-1312.
- [32] NABHAN A N, WEBSTER J D, ADAMS J J, et al. Targeted alveolar regeneration with Frizzled-specific agonists [J]. Cell, 2023, 186(14):2995-3012.
- [33] PAN X, WANG L, YANG J, et al. TR $\beta$  activation confers AT2-to-AT1 cell differentiation and anti-fibrosis during lung repair via KLF2 and CEBPA [J]. Nat Commun, 2024, 15(1):8672.
- [34] LIU K, MENG X, LIU Z, et al. Tracing the origin of alveolar stem cells in lung repair and regeneration [J]. Cell, 2024, 187(10):2428-2445.
- [35] SHEN S, WANG P, WU P, et al. CasRx-based Wnt activation promotes alveolar regeneration while ameliorating pulmonary fibrosis in a mouse model of lung injury [J]. Mol Ther, 2024, 32(11):3974-3989.

[责任编辑 张丰丰]

