

· 学术探讨 ·

## 基于中西医临床病证特点的食管癌动物模型分析

白娟, 宋亚刚, 留甜甜, 苗明三\*  
(河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 目的:食管癌是一种常见的上消化道恶性肿瘤,在中国食管癌发病率和死亡率都较高,其发病率逐年攀升,生存率低,严重威胁人类生命健康。为了进一步探索食管癌的发病机制及其系统、高效的诊疗方法,笔者基于食管癌的中西医临床病证特点,根据团队前期建立的动物模型评价方法,开展食管癌动物模型的评价,提出模型完善建议。**方法:**通过中国知网、万方等数据库,对现有食管癌动物模型进行归纳整理,并对模型相关指标赋值,与食管癌中西医临床诊断指南进行吻合度评价。**结果:**除较少采用的自发性食管癌动物模型与临床吻合度较高外,甲基苄基亚硝胺诱发性动物模型与临床吻合度较高,该动物模型虽在一定程度上可模拟食管癌发病的病因病机,且部分体现西医临床诊断的部分指标,可反映中医形体消瘦,指甲发紫,饮水次数增加等整体表现,但对中医证候的区分仍有欠缺。**结论:**甲基苄基亚硝胺诱发性动物模型和人食管癌细胞异种胃壁移植的小鼠模型在原有造模基础上,施加以痰气互阻证、血瘀痰滞证、阴虚内热证和气虚阳微证证型干预因素,并加以区分,体现出中医证候的表现,获得食管癌的中医药病证结合动物模型,使食管癌动物模型更能反映食管癌中医临床的病证表现,体现中医病证结合动物模型的特点,模拟中西医临床实际,更好的为基础研究提供确切的病理模型载体。

**[关键词]** 食管癌; 临床病证; 动物模型; 评价分析

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0173-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221222

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220414.1453.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-04-15 16:26

### Animal Model of Esophageal Cancer Based on Its Clinical Symptoms of Traditional Chinese and Western Medicine

BAI Juan, SONG Yagang, LIU Tiantian, MIAO Mingsan\*  
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** **Objective:** Esophageal cancer is a common malignant tumor of the upper gastrointestinal tract, and has high incidence and mortality in China. Its incidence is increasing year by year, and survival rate is low, thus seriously threatening human life and health. To further explore the pathogenesis of esophageal cancer and its systematic and efficient diagnosis and treatment methods, the animal models of esophageal cancer was evaluated according to the animal model evaluation method previously established by our team based on the characteristics of its clinical symptoms of traditional Chinese and western medicine, and suggestions for model improvement were proposed. **Method:** The existing animal models of esophageal cancer were summarized through China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang Data. The relevant indexes of the models were assigned, and their coincidence with the clinical diagnostic guidelines of traditional Chinese and western medicine for esophageal cancer was evaluated. **Result:** Except the spontaneous animal model of

**[收稿日期]** 2021-11-04

**[基金项目]** 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219);河南省重大公益专项(201300310100);河南省药品监督管理局科技计划项目(2020DB050-55)

**[第一作者]** 白娟, 硕士, 副教授, 从事中医药防治消化系统疾病的理论及应用研究, E-mail: baijuan2010@126.com

**[通信作者]** \* 苗明三, 博士, 教授, 从事中药药理学研究, E-mail: miaomingsan@163.com

esophageal cancer with high clinical coincidence adopted in few studies, the animal model induced by methylbenzyl nitrosamine was in good agreement with the clinical data, which simulated the etiology and pathogenesis of esophageal cancer to a certain extent. The model partially reflected some indicators of clinical diagnosis in western medicine, and also indicated the body weight loss, purple nail and increased number of drinking in traditional Chinese medicine (TCM). However, there was still a lack of differentiation of TCM syndromes. **Conclusion:** On the basis of the original model, the animal model induced by methylbenzyl nitrosamine and the mouse model of xenogeneic gastric wall transplantation of human esophageal cancer cells were applied, which were intervened with the factors of phlegm and qi mutual obstruction syndrome, blood stasis and phlegm stagnation syndrome, Yin deficiency and internal heat syndrome and Qi deficiency and yang weakness syndrome, and were distinguished to reflect the performance of TCM syndrome. The animal model of esophageal cancer combined with TCM syndrome was thus obtained, which embodied the clinical symptoms of esophageal cancer in TCM, and the characteristics of the animal model combined with TCM syndrome, and simulated the clinical practice of traditional Chinese and western medicine, providing an accurate pathological model carrier for basic research.

**[Keywords]** esophageal cancer; clinical characteristics of disease and syndrome; animal model; evaluation analysis

食管癌是一种常见的上消化道恶性肿瘤,位于全球癌症死亡因素第6位<sup>[1]</sup>。我国食管癌发病率和死亡率均居世界首位,每年约21万人死于食管癌,占全球食管癌死亡患者1/2以上,且其发病率逐年攀升,生存率低,严重威胁人类生命健康<sup>[2-3]</sup>。中医药以其低毒、多靶点作用的优势成为食管癌中晚期治疗的主要辅助措施。临床研究显示中药能显著提高食管癌患者免疫能力、逆转化疗药物的耐药性以及改善预后<sup>[4-10]</sup>。食管癌动物模型是研究其发生、发展、转移和治疗策略临床前测试的重要工具。目前食管癌动物模型主要分为4大类:自发性动物模型、诱发性食管癌模型、移植性食管癌模型和基因工程小鼠模型<sup>[11]</sup>。现有的食管癌动物模型仍套用西医的动物模型,在中医证候体现等方面仍有欠缺。复制一种既能体现病的特点,又能表征证候信息,且与中西医临床吻合度高的食管癌动物模型成为研究的关键。在已有模型基础上进行完善,获得与临床吻合度高的食管癌动物模型是该问题解决的主要途径,但如何评价现有动物模型与临床的吻合度就显得尤为重要。课题组前期建立了系统的基于中西医临床诊疗特点的动物模型评价方法,在前期基础上,本文对近10年来国内外关于食管癌动物模型的相关文献进行搜集整理,通过赋值相应指标,判断现有动物模型的得分情况,以此反应动物模型与临床的吻合度,提出基于中西医临床病证特点的食管癌动物模型评价方法。通过该方法得到与临床吻合度较高的动物模型,分析其优缺点,在

此基础上指明其完善方向,以期获得与中西医临床吻合度高的食管癌动物模型建立提供参考。

## 1 资料和方法

**1.1 文献数据** 以“食管癌”和“动物模型”为主题词,在中国知网、万方等数据库中进行检索,检索时间为2012年1月至2021年10月。

**1.2 纳入、剔除标准** 剔除综述、细胞实验、无具体食管癌动物模型的文章,硕博论文等文献,仅选择具有食管癌动物模型的相关研究,将筛选的期刊文献,按照模型动物、造模方法、指标检测等进行录入处理,建立食管癌动物模型数据库。

**1.3 数据处理** 将符合标准的实用期刊文献Excel 2013建立数据库,进行分类排序,归纳整理。

## 2 食管癌病因病机

**2.1 食管癌的中医病因病机** 根据其症状和体征的描述,食管癌归属于噎膈范畴。古代医家认为噎膈(食管癌)是由于先天禀赋不足,脾肾两亏,外加七情、酒食所伤,痰瘀互结,津枯血竭,致食道狭窄不通,日久噎膈乃成<sup>[12]</sup>。现代医家多认为食管癌脾肾亏虚、气阴不足为本,痰气瘀毒为标。许永攀<sup>[13]</sup>提出食管癌以气阴两虚为本,痰气瘀毒凝聚为标。胥波<sup>[14]</sup>强调机体正气盛衰在食管癌的发病中起着重要的作用。邢晓娟<sup>[15]</sup>提出气机不畅引起的燥湿相混、阴衰阳结是食管癌的核心病机。郭海等<sup>[16]</sup>认为癌毒是食管癌发病的根本病因,可见正气亏虚、痰气瘀毒是食管癌发病的核心病机。

**2.2 食管癌的现代医学病因病机** 食管癌发生于

食管颈、胸、腹各段,后期向远处转移与扩散,主要表现为吞咽困难、消瘦无力、食欲减退、胸骨后疼痛、吞食有异物感等症状<sup>[17]</sup>。目前,现代医学对食管癌发生和发展的具体病因病机仍不清楚。普遍认为食管癌是多因素作用的综合结果,大量流行病学和实验研究证实,化学物质接触,如亚硝酸胺、真菌毒素、烟草、酒精等导致食管癌发生<sup>[18]</sup>;此外,营养缺乏,如维生素和微量元素缺乏,进食粗糙和过热食物,细菌、真菌、病毒感染等均是导致食管癌发生的潜在诱因,遗传也是食管癌发生的重要影响因素<sup>[19]</sup>。研究提出食管癌发病机制多样,认为是环境-遗传-基因互作的结果,除外遗传因素和地域性特征,基因突变、RNA干扰、DNA损伤修复、肿瘤微环

境、饮食习惯、慢性不良刺激、炎症反应等均参与食管癌的发生与发展<sup>[20]</sup>。可见多重危险因素综合作用形成了食管癌病因的多样性和复杂性。

### 3 食管癌的临床诊断标准

**3.1 临床表现及西医诊断标准** 西医诊断标准、临床表现参考中国临床肿瘤学会发布的《食管癌诊疗指南2020版》<sup>[21]</sup>。食管癌的西医诊断标准及临床表现,见表1。在判断与西医临床症状吻合度时,依据田硕等人提出的赋值方法<sup>[22]</sup>,指标项下临床诊断、病理诊断、影像学诊断各项均30%,实验室检查赋值10%;临床诊断和病理诊断符合一项积分10%,影像学诊断符合一项积分7.5%,实验室检查符合一项积分2%;总分值100%。

表1 西医诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of western medicine

指标	临床表现
临床诊断	① 吞咽食物时有梗噎感、异物感、胸骨后疼痛或出现明显的吞咽困难;② 食管造影:早期可见食管粘膜皱襞紊乱、粗糙、或有中断现象等表现;③ 中晚期则有管腔不规则改变伴充盈缺损,黏膜皱襞消失、中断、排列紊乱与破坏等
病理诊断	① 食管镜检查刷片细胞学或活检阳性,早期病变多限于黏膜(原位癌),表现为局限性黏膜糜烂;黏膜粗糙呈小颗粒感等。中、晚期则表现为结节状或菜花状肿物,黏膜充血水肿、糜烂或苍白僵硬,不同程度的管腔狭窄等。② 食管癌的发展过程中,早期食管癌分为4型:隐伏型(充血型)、糜烂型、斑块型和乳头型。其中以斑块型为最多见,癌细胞分化较好,糜烂型次之,癌细胞分化较差。③ 脱落细胞学检查
影像学诊断	① X射线检查食管钡餐检查:食管蠕动停顿、逆蠕动,食管壁僵硬不能充分扩张,食管黏膜紊乱、中断和破坏,食管腔狭窄。② CT检查:正常食管与周围组织的分界清楚,食管壁的厚度不超过5mm,如食管壁的厚度增加,与周围器官的边界不清楚。③ 内窥镜检查:观察肿瘤的形态、大小、部位、范围并钳取活组织行病理学检查。④ 内镜超声:判断食管癌浸润深度,癌周是否有肿大的淋巴结
实验室检查	肿瘤相关标记物:癌胚抗原、胚胎硫糖蛋白抗原、糖类抗原199等

**3.2 临床表现及中医诊断标准** 依据2008年中华中医药学会发布的《肿瘤中医诊疗指南》食管癌的中医诊断、辨证进行归纳总结,可分为以下4个证型:痰气互阻证、血瘀痰滞证、阴虚内热证和气虚阳微证<sup>[23-24]</sup>,见表2。符合4种证型中主证:① 食入不畅,吞咽不顺,少动,形体消瘦;② 吞咽困难,爪甲发紫,食后即吐,吐物如豆汁;③ 进食硬咽不下,大便

干燥,烦躁易怒,饮水次数增加;④ 晚期食管癌,饮食不下,吐清水或泡沫,爪甲发白,形寒肢冷,参见宋亚刚等<sup>[25]</sup>赋值方法,符合一项赋值为15%;次证:① 伴有隐痛,饮水次数增加;② 大便燥结,小便黄赤,形体消瘦;③ 烦躁好动,潮热盗汗,五心烦热;④ 乏力气短,面色苍白,形寒肢冷,符合一项分别赋值10%,总分值100%。

表2 中医证型及临床症状

Table 2 Syndrome types and clinical symptoms of traditional Chinese medicine

证型	主证	次证
痰气互阻证	食入不畅,吞咽不顺,少动,形体消瘦	伴有隐痛,饮水次数增加
血瘀痰滞证	吞咽困难,爪甲发紫,食后即吐,吐物如豆汁	大便燥结,小便黄赤,形体消瘦
阴虚内热证	进食硬咽不下,大便干燥,烦躁易怒,饮水次数增加	烦躁好动,潮热盗汗,五心烦热
气虚阳微证	晚期食管癌,饮食不下,吐清水或泡沫,爪甲发白,形寒肢冷	乏力气短,面色苍白,形寒肢冷

### 4 食管癌现有动物模型分析

**4.1 模型动物** 自发性食管癌动物模型可在多种实验动物身上发现,该模型的发生、发展过程与人

类食管癌相似,理论上是比较理想的食管癌模型,但由于该模型发生率低且不稳定,发生时间较难预测且参差不齐,随着动物个体、品系、性别、年龄等均

有较大的差异,当前较少采用<sup>[26]</sup>。诱发性食管癌动物模型主要采用化学、物理、生物及复合因素的方法诱发,采用最多的是小鼠、SD和F344大鼠<sup>[27]</sup>,该模型操作简单,成瘤率高,可模拟食管癌变发生发展的整个过程,但可出现多部位成瘤,且周期较长。移植性动物模型主要是将人源或动物源性的食管癌细胞株转移到动物身上,形成异种或同种的移植瘤模型,采用较多的是小鼠或裸鼠,建模方法简单,成模率高,模型稳定,最常使用<sup>[28]</sup>。基因工程食管癌动物模型分为转基因和基因敲除食管癌动物模

型,该模型主要采用基因工程小鼠,在低剂量化学物诱导下快速形成食管癌,且进展快,但该模型制作技术要求高,价格昂贵<sup>[29]</sup>。当前研究中仍以诱发性和移植性食管癌模型的应用最为广泛。

**4.2 基于中西医临床病证特点的食管癌动物指标评价体系** 根据中西医食管癌临床诊疗指南,食管癌诊断主要分为:临床表现、血液生化指标检测、肿瘤标记物检查、影像学检查和病理活检等指标,在此基础上提出食管癌动物模型的指标评价体系,具体指标见表3。

表3 基于中西医临床病证特点的食管癌动物指标评价体系

Table 3 Animal index evaluation system of esophageal cancer based on clinical syndrome characteristics of traditional Chinese and western medicine

指标	西医诊疗标准	中医诊疗标准	食管癌动物模型指标评价体系	
			疾病模型	病证结合型
临床表现	吞咽食物时有哽咽感、异物感、胸骨后疼痛,或明显的吞咽困难等	痰气互阻证:食入不畅,吞咽不顺,时有暖气不舒,胸膈痞闷,伴有隐痛,口干;血瘀痰滞证:吞咽困难,胸背疼痛,甚则饮水难下,食后即吐,吐物如豆汁,大便燥结,小便黄赤,形体消瘦,肌肤甲错,舌质暗红;阴虚内热证:进食硬咽不下,咽喉干痛,潮热盗汗,五心烦热,大便秘结,舌干红少苔;气虚阳微证:饮食不下,泛吐清水或泡沫,形体消瘦,乏力气短,面色苍白,形寒肢冷	动物出现进食困难,少动,形体消瘦等宏观表现	痰气互阻证:食入不畅,吞咽不顺,少动,形体消瘦;血瘀痰滞证:吞咽困难,爪甲发紫,食后即吐,吐物如豆汁;阴虚内热证:进食硬咽不下,大便干燥,烦躁易怒,饮水次数增加;气虚阳微证:饮食不下,吐清水或泡沫,爪甲发白,形寒肢冷
血液生化指标	碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶等	-	碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶等食管癌相关的生化指标	
肿瘤标志物	细胞角蛋白19片段21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(FSA)、糖类抗原(CA125)、糖类抗原19-9(CA19-9)等	癌胚抗原(CEA)、胚胎硫糖蛋白抗原	CEA、CYFRA21-1、SCC、CA125和TPS等食管癌标志物检查	
影像学检查	CT、核磁共振、超声、内镜检查等	X射线、CT、内窥镜、内镜超声等	小动物超声、核磁等检查证明造模成功(皮下移植瘤模型可不必检验此项)	
病理检查	纤维食管镜检查刷片细胞学或活检	病理形态学、脱落细胞学检查等	苏木素-伊红(HE)染色切片观察动物食管上皮黏膜组织病理	

**4.3 食管癌动物模型与中西医临床病证吻合情况**

通过食管癌的中西医临床诊断指标评价现有动物模型情况。由于实验动物与人类在临床表现上存在较大差距,在评判与西医临床吻合度时,实验动物出现,吞咽困难症状即为西医临床诊断中①。评判与中医临床吻合度时,实验动物出现食入不畅,吞咽不顺,少动,形体消瘦即为主证①;吞咽困难,时有腹部收缩,爪甲发紫,食后即吐即为主证②;进食硬咽不下,大便干燥,烦躁易怒,饮水次数增加即为主证③;饮食不下,吐清水或泡沫,爪甲发白,形寒肢冷,即为主证④。结果发现自发性食管癌动物模型与临床诊断指标吻合度最高,与西医临床诊断中①和③、病理诊断①②和③、影像学诊断①②和③,吻合度为72.5%;与中医临床的主证①②

③和④、次证①②和④相符,吻合度为90%,但由于自发性食管癌动物模型发病率低,周期长,稳定性差,影响因素多而较少采用。其次与临床吻合度较高的是诱发性食管癌动物模型,该模型操作简单,成瘤率高,可模拟食管癌变发生发展过程,但可出现多部位成瘤,且周期较长。虽具有西医临床的症状及病理表现,能够部分体现中医病证特点,但证型的体现仍较欠缺。移植性食管癌模型造模方法简单,周期短,成瘤率高,可观察药物对瘤块的敏感性,但不能观察食管癌的发生发展过程,与西医临床患者的症状及病理表现相差较远,没能体现中医证型表现。转基因型食管癌模型靶向性明确,可模拟临床食管癌发病的具体分子机制,虽能部分体现食管癌的西医临床表现,但对中医证型因素考虑较

少,且模型制作技术要求高,价格昂贵。具体评分 结果见表4。

表4 食管癌动物模型与中西医临床病症吻合情况

Table 4 Agreement between esophageal cancer animal model and clinical disease characteristics

动物模型	建模方法	造模对象	模型原理	模型特点	模型指标及表现	与西医临床吻合度	与中医临床吻合度
自发性 <sup>[26]</sup>	自然发生	大鼠、小鼠等	模拟自然发生的食管癌病变过程	相似度高;但发病率低,周期长,稳定性差,影响因素多	饮食减少,形体消瘦,大便干燥,爪甲发白,病理可见食管组织出现癌前病变和浸润癌变	符合诊断中①和③、病理诊断①②和③、影像学诊断①②和③,吻合度为72.5%	符合主证①②③和④、次证①②和④,吻合度为90%
诱发性 <sup>[30-33]</sup>	以甲基苄基亚硝胺 3.5 mg·kg <sup>-1</sup> 每周2次皮下注射,连续15周	Wistar大鼠	亚硝胺具有化学致癌作用	操作简单,成瘤率高,可模拟食管癌变发生发展过程,但可出现多部位成瘤,且周期较长	活动减少,食量下降,耸毛,毛色无光泽,饮水次数增加;病理显示食管黏膜粗糙,表面有细小颗粒样突起,出现乳头瘤样改变;氧化应激水平升高	符合诊断中①和③、病理诊断①①③、次证①和②、影像学诊断①和②,吻合度为55%	符合主证①③、次证①②,吻合度为50%
	100 mg·L <sup>-1</sup> 4-硝基喹啉-1-氧化物水溶液处理16周	雌性C57BL/6小鼠	与靶器官DNA亲核结构结合,致鼠第7号染色体上的H-ras1基因突变,导致癌变	操作简单,成瘤率高,对舌及食管具有特异性靶向性,但周期较长	皮毛灰暗无光,形体明显瘦小,活动减少,肢体温度降低;脏器指数降低;病理显示食管基底细胞层异常增生,可见“癌珠”和“病理分裂象”;反映黏膜上皮发生癌变;脏器指数降低	符合诊断中①和③、病理诊断①①④,次证②和③、影像学诊断②④,吻合度为65%	符合主证①④,次证②④,吻合度为50%
	前5周皮下注射甲基苄基亚硝胺3次/周,6-25周每日食管内给予65℃热水1 mL,6次/周	Fisher 344雄性大鼠	亚硝胺具有化学致癌作用;热刺激可诱发癌变	操作简单,成瘤率高,但周期长	活动减少,食量下降,形体消瘦,爪甲发紫,饮水次数增加;病理显示食管黏膜粗糙,黏膜表面有细小颗粒样突起,出现乳头瘤样改变	符合诊断中①和③、病理诊断①①②③,次证①②和③、影像学诊断①②,吻合度为55%	符合主证①②③,次证①②,吻合度为65%
移植性 <sup>[34-36]</sup>	均于裸鼠后爪垫皮下进行接种,构建食管癌裸鼠模型	BALB/c裸鼠	将人食管癌细胞 Eca-109 异种移植到裸鼠皮下可生长出瘤块	方法简单,周期短,成瘤率高,模型稳定,可观察癌侵袭性、药物敏感性等,但不能代表食管癌患者的多样性和个体化,且无法观察食管癌的发生发展过程	背部瘤块出现,且增大,活动受限,形体消瘦,爪甲发白;病理:瘤细胞呈巢团状分布,异型性明显,少量坏死	符合诊断①和③、影像学诊断①①④,吻合度为40%。	符合主证①④,次证②④,吻合度为50%
	BALB/c裸鼠右前肢腋部皮下接种人食管鳞癌细胞 EC-9706	BALB/c裸鼠	将人食管癌细胞 EC-9706 异种移植到裸鼠皮下可生长出瘤块	侵袭性、药物敏感性等,但不能代表食管癌患者的多样性和个体化,且无法观察食管癌的发生发展过程	瘤块变大,瘤重增加,形体消瘦,爪甲发白;病理显示:瘤组织内部异型核多见,核分裂明显	符合诊断②和③、影像学诊断③①④,吻合度为40%	符合主证①④,次证②④,吻合度为50%
	Eca-109 细胞悬液注射到胃小弯浆膜层	SCID小鼠	将人食管癌细胞 Eca-109 异种移植到 SCID 小鼠胃壁可生长出瘤块	该模型靶向性明确,可模拟临床食管癌发病的具体分子机制,但模型制作技术要求高,价格昂贵	饮食减少,形体消瘦,大便干燥,爪甲发白,纵隔(隆突下)淋巴结肿大;病理显示胃壁组织异型核明显,核增大,个别侵袭至淋巴结和肺组织	符合诊断中①和③、病理诊断①①③④,次证①和②,吻合度为55%	符合主证①③④,次证②④,吻合度为65%
基因工程模型 <sup>[37-38]</sup>	食管上皮组织 p53 缺失的小鼠采用皮下注射 NMBA 甲基苄基亚硝, 1.0 mg·kg <sup>-1</sup> , 每周3次,共5周	p53 特异性敲除小鼠	p53 <sup>fllox/flox</sup> 转基因小鼠体内 p53 基因第2至10外显子序列缺失	该模型靶向性明确,可模拟临床食管癌发病的具体分子机制,但模型制作技术要求高,价格昂贵	烦躁好动,形体消瘦,爪甲发紫,病理显示:食管出现结节增生等,且单纯性增生、轻度、中、重度不典型增生的病变总数增加	符合诊断中①和③、病理诊断①①②,次证②③,吻合度为55%	符合主证①②,次证②③,吻合度为50%
	食管上皮组织 Pol-β 缺失小鼠采用甲基苄基亚硝 1.0 mg·kg <sup>-1</sup> 皮下注射 NMBA, 每周3次,共5周	特异性敲除 Pol-β 小鼠	转基因 Pol-β 小鼠和 ED-L2-Cre 杂交获得子一代,子一代自交获得子二代,筛选基因型 ED-L2-Cre; Pol-β <sup>Loxp/Loxp</sup> 小鼠	该模型靶向性明确,可模拟临床食管癌发病的具体分子机制,但模型制作技术要求高,价格昂贵	毛发无光泽,脱毛,饮食下降,形体消瘦,爪甲发紫。病理显示:鼠食管粘膜层病变个数明显增加,出现不同程度结节增生明显	符合诊断中①和③、病理诊断①①②,次证②和③、影像学诊断①和②,吻合度为55%	符合主证①②,次证②,吻合度为40%

## 5 讨论

目前,食管癌动物模型主要包括自发性、移植性、诱发性和基因工程模型,其中自发性动物模型发病率低,个体差异大,很少采用。最常用的食管癌动物模型是诱发性和移植性模型,基因工程模型一般针对某个分子靶点设计,针对性较强。本文通过中西医食管癌的临床表现和诊断标准,提出食管癌动物模型的指标评价体系,并赋值各项诊断指标,对现有食管癌动物模型进行评分分析。结果发现,除较少采用的自发性食管癌动物模型与临床吻合度较高外,甲基苄基亚硝胺诱发性动物模型与临床吻合度较高,该动物模型虽在一定程度上可模拟食管癌发病的病因病机,且部分体现西医临床诊断的部分指标,可反应中医形体消瘦,爪甲发紫,饮水次数增加等整体表现,但对中医证候的区分仍有欠缺。通过本文分析提出,甲基苄基亚硝胺诱发性动物模型在原有造模基础上,施加以痰气互阻证、血瘀痰滞证、阴虚内热证和气虚阳微证证型干预因素,并加以区分,体现出中医证候的表现。其次,人食管癌细胞异种胃壁移植的小鼠模型与临床吻合度较高,该动物模型也能体现西医临床诊断的部分指标,体现食管癌的中医宏观临床表现,但仍缺乏中医食管癌中医证候的表现<sup>[39-40]</sup>。因此,通过分析建议,在人食管癌细胞异种胃壁移植的小鼠模型建模的基础上,施加食管癌的4种中医证型体现因素,获得食管癌的中医药病证结合动物模型。该种病证结合的食管癌动物模型更能反应食管癌中医临床的病证表现,体现中医病证结合动物模型的特点,为基础研究提供确切的病理模型载体。

目前仍缺乏模拟人类食管癌的病因病机的模型,基础研究和临床差距较大<sup>[20]</sup>。结合中西医食管癌临床表现和诊断标准共同评价现有动物模型,是沟通基础研究与临床的有效途径,基于该方法提出模型完善方向,使动物模型更能模拟临床<sup>[41]</sup>。本文所提的基于中西医临床病证特点对食管癌动物模型进行吻合度分析,虽在一定程度上可对现有动物模型进行评价,但仍存在模型动物宏观症状与人类临床相差较大的缺陷。因此在该评判标准中,建立起实验动物宏观症状与人类临床表现的量化对应表,对该标准的完善具有积极意义。期待该评价方法的逐步完善,能够更好的为临床食管癌的治疗提供参考,也为实现中西医结合在食管癌研究的进一步发展提供思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] 白雪,郑微,李英滨,等. 美洛昔康联合吉非替尼治疗食管癌的有效性及安全性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(24): 4262-4265.
- [2] 张鑫平,宋帅,常栋. 食管鳞癌动物模型研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(4): 279-283.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [4] 曹志秀,李厚华,李媛,等. 转基因天山雪莲类黄酮成分及抗肿瘤活性分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 133-139.
- [5] 王振祥,李志刚,王小伟,等. 散结通膈汤联合替吉奥治疗中晚期痰气互阻型食管癌的临床观察[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(3): 31-35.
- [6] 高小玲,刘陆,李墨颜,等. 启膈散对人食管癌 EC9706 细胞增殖、凋亡及 miR-133a/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 1-6.
- [7] 赵雯宇,司富春,王文彬,等. 中药注射液治疗食管癌作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 227-234.
- [8] 刘子提,司富春,张漂. 启膈散的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 335-339.
- [9] 刘陆,高小玲,李墨颜,等. PI3K/Akt 信号通路影响食管癌细胞生长的机制及中药干预作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 217-224.
- [10] 刘丰熙,李刚,李秀娟,等. 苦参碱通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导食管癌 Ec109 细胞自噬[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2020, 41(3): 468-472.
- [11] 邹晴晴,陈斯泽,管柳柳,等. 食管癌动物模型研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(5): 656-660.
- [12] 吴成亚,冯颖,李杰. 基于循证医学的中医药治疗食管癌作用特点研究概述[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(12): 1092-1095.
- [13] 许永攀. 沈舒文教授运用润降法治疗食管癌经验[J]. 陕西中医杂志, 2015, 36(3): 345-346.
- [14] 胥波. 单兆伟教授治疗晚期食管癌经验摘要[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(1): 111-112.
- [15] 邢晓娟. 王三虎治疗食管癌经验[J]. 中医杂志, 2005, 46(3): 180.
- [16] 郭海,皇玲玲,陈其文,等. 运用“癌毒”理论治疗食管癌经验[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(8): 1548-1549.
- [17] 杨晓鹤,蔡丹,贺气志. 探索食管癌的主要病因及治疗方法[J]. 饮食科学, 2019(6): 11.
- [18] LIN Y S, TOTSUKA Y, HE Y T, et al.

- Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China [J]. *J Epidemiol*, 2013, 23(4): 233-242.
- [19] 彭仙娥,史习舜.食管癌病因学研究进展[J].肿瘤防治杂志,2003,10(9):897-899.
- [20] 彭孟凡,田硕,李晨辉,等.食管癌发病机制及中医药临床干预研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(12):267-274.
- [21] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南2020[M].北京:人民卫生出版社,2020:107.
- [22] 田硕,曹利华,苗明三,等.基于临床中西医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.
- [23] 李晓丽,刘丽坤,郝淑兰,等.《食管癌中医诊疗指南》适用性评价研究[J].中华中医药杂志,2016,31(10):4107-4110.
- [24] 中华中医药学会.肿瘤中医诊疗指南·食管癌[M].北京:中国中医药出版社,2008:17-20.
- [25] 宋亚刚,崔琳琳,李艳,等.中药诱导肝癌细胞自噬特点分析及意义[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(24):179-187.
- [26] 赵强,闻丹忆,孙建和.食管癌动物模型的建立[J].上海师范大学学报:自然科学版,2013,42(4):398-404.
- [27] 黄裔腾,殷秀凯,钟雪云,等.食管鳞癌动物模型的研究进展[J].世界华人消化杂志,2011,19(16):1704-1710.
- [28] MUGURUMA Y, MATSUSHITA H, YAHATA T, et al. Establishment of a xenograft model of human myelodysplastic syndromes [J]. *Haematologica*, 2011, 96(4): 543-551.
- [29] ZHENG B, ZHENG W, ZHU Y, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy in treatment of resectable esophageal carcinoma: a Meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(6): 1178-1182.
- [30] 黄宁,彭芳.抗肿瘤药物动物模型的评价[J].大理学院学报,2008,7(2):56-58.
- [31] 施文荣,涂春香,陈玲,等.鸦胆子油口服乳液对甲基苄基亚硝胺诱发的大鼠食管癌变的作用及氧化应激的影响[J].福建中医药,2020,51(2):40-43,91.
- [32] 董志斌.比较观察六君子汤和启膈散对4NQO诱导C57BL/6小鼠食管癌动物模型生存质量及免疫调节的影响[D].郑州:河南中医学院,2015.
- [33] 王晶.LTCONS\_00014107-miR-29b-2-3p-GAS7轴在热刺激诱导的大鼠食管癌前病变模型中的作用研究[D].郑州:郑州大学,2020.
- [34] 尤胜,宋歌,李文瑶,等.抑制MDC1基因蛋白表达对裸鼠食管癌细胞移植瘤大小及放疗敏感程度的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(6):576-580.
- [35] 谢永华,王冠明,温扬敏,等.兖州卷柏乙醇提取物对人食管癌裸鼠移植瘤细胞的抑制作用[J].中国医药导报,2016,13(27):27-30,42.
- [36] 谢仰民,谢良喜,李德锐,等.食管癌SCID小鼠异位移植模型建立的初步探讨[J].实验动物与比较医学,2007,27(1):41-44.
- [37] 朱艳艳.NMBA诱导食管上皮组织DNA聚合酶 $\beta$ 敲除小鼠食管癌前病变的研究[D].郑州:郑州大学,2018.
- [38] 许岩岩.食管上皮组织p53敲除小鼠食管癌前病变模型的建立[D].郑州:郑州大学,2018.
- [39] 钟森杰,李琳,胡思远,等.中医病因型证候模型建立的思考[J].中国中医基础医学杂志,2021,doi:10.19945/j.cnki.issn.
- [40] 陈燕清,杨晶晶,曹卓青,等.病证结合动物模型的思考[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(5):628-629,705.
- [41] 刘陆,高小玲,李墨颜,等.PI3K/Akt信号通路影响食管癌细胞生长的机制及中药干预作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(14):217-224.

[责任编辑 张丰丰]