

基于中西医临床病症特点的甲状腺癌动物模型分析*

安一珂, 彭孟凡, 杨卉妍, 东红阳, 苗明三**

(河南中医药大学 郑州 450046)

摘要:目的 整理归纳甲状腺癌的造模方法和成模标准,为建立贴近中西医临床病证的甲状腺癌动物模型提供参考,促进临床诊疗的进展。方法 分析、归纳中国知网、万方、Web of Science 以及 PubMed 数据库中甲状腺癌动物模型的造模方法和模型特点,评判其优缺点,分析其与中西医临床病证特点的吻合度。结果 甲状腺癌动物模型的造模方法较多,主要分为自发性、诱发性、基因工程与移植性模型四种,基因工程小鼠模型又包括转基因模型、基因替换模型、基因剔除模型及最新报道的限制性小鼠模型。其中,基因工程小鼠模型和移植性小鼠模型临床吻合度较高,自发性和诱发性肿瘤模型临床吻合度偏低。结论 建立“中医证候”+“西医诊断标准”相符合的动物模型是未来研究甲状腺癌的重要方向之一。

关键词: 甲状腺癌 瘰瘤 动物模型 中西医

doi: 10.11842/wst.20230314007 中图分类号: R-058 文献标识码: A

甲状腺癌(Thyroid carcinoma)是内分泌系统最常见的恶性肿瘤^[1]。在组织学上,甲状腺滤泡上皮源性的恶性肿瘤可分为未分化型甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)和分化型甲状腺癌(Differentiated thyroid carcinoma, DTC)^[2]。DTC 占全部甲状腺癌的90%以上,包括甲状腺乳头状癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡状癌(Follicular thyroid carcinoma, FTC)^[2-3]。DTC 早期患者预后好,ATC 患者肿瘤部位侵袭性强,治疗反应及预后极差。目前,甲状腺癌的现代医学治疗主要包括手术切除、碘放射和甲状腺激素抑制治疗,但对于一些分化较差的难治性肿瘤效果不太理想,我国传统医学治疗主要以“扶正祛邪”为主^[4]。甲状腺癌的治疗在临床和医学研究中备受重视,合适的动物模型是必不可少的步骤,甲状腺癌动物模型在发病机制的阐释、新药研发、治疗手段的改进、控制等方面具有重要意义,如何有效地控

制药品的安全用量和其他一些问题显得尤为重要。尽管甲状腺癌动物模型造模方法居多,但存在基因信息局限、模型建立复杂、需要技术较高等问题,本文旨在通过总结甲状腺癌的中西医临床特点,归纳和总结了当前所存在的甲状腺癌动物模型,并对其优点和不足进行了分析,以便于为甲状腺癌疾病的研究选择更适合的动物模型提供借鉴。

1 甲状腺癌病因病机

1.1 西医病因病机

现有研究表明,儿童时期接受过外照射或处于核泄漏造成的放射性碘暴露环境,会增加甲状腺癌的患病风险。分析原因为,外照射可引起染色体断裂并进一步导致基因突变或重排,促使抑癌基因功能丧失,进而导致甲状腺癌发病。甲状腺癌为单克隆性,表明基因突变引起单一细胞无限增殖可致甲状腺癌。

收稿日期:2023-03-14

修回日期:2023-05-23

* 岐黄学者(国中医药人教函2022-6),负责人:苗明三;河南省重大公益专项(201300310100):豫产道地中药材资源综合利用研究,负责人:苗明三;国家中医药管理局联合开放课题(GZY-KJS-2022-040-1):仲景经方保健中药功能评价与应用示范,负责人:苗明三。

** 通讯作者:苗明三,教授,主要研究方向:中药学。

BRAF 突变是 PTC 患者最常见的基因突变, 另外有 20%~40% 的 PTC 患者出现 RET/PTC 基因重排, 20%~30% 的 DTC 患者(包括 PIC 和 FTC)存在 RAS 突变, 部分 FTC 患者存在 PAX8/PPAR γ 重排^[5]。上述突变不会同时存在于同一肿瘤中, 但均可异常激活 MAPK 信号通路, 表明激活 MAPK 级联反应是甲状腺癌发生的关键。目前, 没有明确证据显示甲状腺癌由良性向恶性发展的过程中一定会发生体细胞突变, 但是某些基因突变对甲状腺肿瘤具有相对特异性, 而且部分突变与组织类型相关^[5], 如 RET 基因^[6]。

1.2 中医病因病机

甲状腺癌在我国传统医学上并没有明确的病名, 根据其临床症状和患病部位将甲状腺癌归属于中医瘰疬范畴, 瘰疬又名瘰气、瘰瘤, 是以颈前喉结两旁结块肿大为主要临床特征的一类疾病^[7]。瘰疬的发生主要是因为情志内伤、饮食及水土失宜、体质因素等, 肝郁则气滞, 脾伤则气结, 气滞则津停, 脾虚则酿生痰湿, 痰气交阻, 血行不畅, 则气、血、痰壅结而成瘰疬。瘰疬的基本病机是气滞、痰凝、血瘀壅结颈前, 初期多为气机郁滞, 津凝痰聚, 痰气搏结颈前, 日久则可引起

血脉瘀阻, 进而气、痰、瘀三者合而为患。瘰疬的病变部位主要在肝脾, 与心有关。瘰疬日久, 在损伤肝阴的同时, 也会伤及心阴, 出现心悸、烦躁、脉数等症^[7]。在正气亏虚, 情志损伤, 脏腑功能紊乱的情况下, 多种病态产物累积而成的癌毒是引起甲状腺癌的主要原因^[8]。

2 诊断标准

2.1 西医诊断标准

西医参照甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 2022 版^[9], 拟定甲状腺癌动物模型诊断标准, 见表 1。根据甲状腺癌的病因机制及中西医动物模型评价新方法^[10], 可将检测指标分为核心指标(一级指标): ①③⑤, 符合一项赋值 20%; 二级指标②④, 符合一项检查赋值 15%, 三级指标: ⑥⑦, 符合一项赋值 5%, 总分 100%。

2.2 中医诊断标准

《中医内科学》(2017 年新世纪第四版)将其分为气郁痰阻、痰结血瘀、肝火旺盛和心肝阴虚等证型, 见表 2。

表 1 甲状腺癌的西医诊断标准

西医病症	临床诊断标准
影像学检查	①超声: 与传统超声相比, 高分辨率超声具有更高的灵敏度和准确度, 可以看出, 高分辨率在甲状腺乳头状癌诊断中具有更高的价值 ^[11] 。现在多用彩色多普勒超声(Color doppler ultrasound, CDUS)。甲状腺癌超声指征: 甲状腺癌的超声图像表现为: 结节呈低回声, 有彩色血流, 结节有微钙化, 结节边缘不规则, 边界模糊, 前、后直径大于横径, 结节呈实性。 ^[12] ②核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI): 甲状腺癌的 MRI 表现: 肿瘤周边呈“包膜状”低信号; 甲状腺周边组织呈侵袭性改变, 颈部淋巴结呈非均一的信号 ^[13] ; 电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT): 肿瘤没有被包膜, 或被包膜不完全, 边缘不清楚, 有的甚至出现囊变和钙化; 肿瘤与周边组织边界模糊 ^[14] 。
其他检查	③病理学检查 ^[15] : 手术切取病灶组织进行病理学检查, HE 染色后光学显微镜下观察。 ④细针穿刺抽吸活检(Fine needle aspiration biopsy, FNAB) ^[16] : FNAB 结果为可疑恶性或恶性的情况下, 一般可以认定为乳头状癌、髓样癌、转移癌或淋巴瘤。 ⑤肿瘤标志物: 甲状腺癌肿瘤标志物检测, 包括甲状腺球蛋白(Tg), 降钙素(CT)和癌胚抗原(CEA) ^[17-18] 。 ⑥临床表现: 表现出甲状腺肿瘤转移和疾病相关的恶病质和呼吸窘迫。 ⑦形态表现: 肿瘤的结节边界不很清晰, 其结节形态也不规则 ^[19] 。

表 2 甲状腺癌的中医诊断标准

证型	症状	舌象
气郁痰阻	①颈前方、咽喉两侧有肿大的结块, 质地柔软、无疼痛感, 感觉脖子发胀; ②胸口郁结、呼吸急促, 或伴有胸腹剧痛; ③病情变化多与心境有关。	苔薄白。
痰结血瘀	①颈前喉结两侧有一大团肿物, 压之坚硬或有小节, 长时间不消退; ②胸口有憋气感; ③纳少。	舌质暗或紫, 苔薄白或白腻。
肝火旺盛	①颈部喉结处有轻微或中等程度的肿胀, 通常较软, 平滑; ②心烦意乱, 出汗多, 心浮气躁; ③眼珠凸出、指尖发颤、面色发烫、口中发苦。	舌质红苔薄黄。
心肝阴虚	①颈前喉结两旁结块或大或小, 质软, 病起较缓; ②心悸不宁, 心烦少寐, 易出汗; ③消瘦手颤, 消谷善饥; ④眼突眼干, 目眩; ⑤心烦热, 急躁失眠, 倦怠乏力 ^[7] 。	舌红苔少, 舌体颤动。

表3 甲状腺癌动物模型与中西医临床病症特点吻合情况分析

模型分类	动物	造模方法	模型特点	中西医临床症状吻合度
自发性肿瘤模型	小鼠	是近交系肿瘤疾病模型,最早被报道,在自然情况下产生肿瘤。	优点:与人类所患肿瘤相似。缺点:发生率低,难获得并应用于甲状腺癌研究,不能确定很好地实现实验预测性和重复性 ^[26] 。	临床吻合度低,症状符合西医诊断标准③⑤,临床吻合度≥40%,主要与中医气郁痰阻证候相符。
诱发性肿瘤模型	SD大鼠	于SD大鼠腹腔内注射二乙基亚硝胺(DEN)(按重量计100 mg·kg ⁻¹ ,溶解于生理盐水溶液中),血清TG-Ab水平明显高于对照组 ^[27] 。	优点:大量的肿瘤模型可以在短时间内被复制,具有操作简单,成本低廉等特点 ^[28] 。缺点:难以观察肿瘤的动态发生、发展,常缺乏客观测量肿瘤发生、发展或退缩的指标 ^[26] 。	临床吻合度低,症状符合西医诊断标准③⑤,临床吻合度≥40%,主要与中医痰结血瘀证候相符。
基因工程小鼠模型	转基因FVB/N小鼠、TPOCreER小鼠 ^[29]	Knauf等 ^[30] 将Tg-BRAF ^{V600E} 系(Tg-BRAF2和Tg-BRAF3)表达于转基因FVB/N小鼠,将携带该基因的片段注入受精的FVB/N小鼠卵中,使之假孕,通过qRT-PCR法和Southern blot印迹杂交法确认胚胎小鼠已整合该转基因,最后将该胚胎小鼠与野生型FVB/N小鼠杂交,从中稳定产生BRAF ^{V600E} 突变株系。	优点:可以实现在细胞及分子水平直接按照研究目的设计和培育所需的小鼠。缺点:基因调控机制往往十分复杂,目前该模型提供的信息还很局限,转基因小鼠的出现是否会导致新的癌基因产生,有待进一步研究 ^[28] 。	临床吻合度较高,症状符合西医诊断标准②③⑤,临床吻合度≥55%,主要与中医心肝阴虚证候相符。
移植性小鼠模型(异种移植)	裸鼠(BALB/c-nu, 4-5周)	用miR-17-5P抑制剂或miR-NC转染TPC-1细胞,皮下注射到小鼠左腋窝 ^[31] 。	优点:造模迅速,移植瘤模型个体差异较小、接种成活率高、重复性良好。缺点:其中原位移植建立较为复杂,需要的手术技术较高 ^[28] 。	临床吻合度一般,症状符合西医诊断标准③⑤⑥⑦,临床吻合度≥50%,主要与中医心肝阴虚证候相符。

甲状腺癌的中医证型与客观指标存在一定的相关性,如血浆中cAMP的升高是阴虚证的共有规律^[20];如将舌诊与仪器检测、实验室研究和分子生物学结合起来,发现不同证型的舌象在现代医学手段的表征是不同的,可借助现代技术对中医各种证型进行医学上的界定,智能化舌体测算仪、舌色检查仪、舌津液测定仪等可广泛用于舌色区别、舌面津液、以及舌体测量的测定,为临床的疾病诊断提供了更为客观的依据^[21];黄萍^[22]发现PTC气郁痰阻证的患者多见以单灶性、Ki67≤5%,痰结血瘀证的患者多见肿瘤最大径>1 cm、纵横比>1、有钙化、淋巴结转移。陈思远等^[23]将210例甲状腺癌患者辨证为痰浊证(气郁痰阻)、火热证(肝火旺盛)、阴虚证(心肝阴虚)、血瘀证(痰结血瘀)四种证型,经分析发现在痰浊证型中,BRAF突变率达80.9%,高于其他证型,差异具有统计学意义($P<0.05$)。季沁^[24]研究发现甲状腺癌超声特征与不同证型之间存在着相关性。结节边缘不规则、纵横比>1,与痰结血瘀证相关,粗大钙化作为气郁痰阻的独立危险因素,风险是无钙化的8.943倍,微钙化在痰瘀互结

证最为多见。因此,甲状腺癌动物模型的中医证型和客观指标之间也存在着一定的关联和联系,这对于深入了解甲状腺癌的发病机理以及制定科学合理的治疗方案具有重要的意义。

3 动物模型制备特点

3.1 常用动物

动物模型的建立根据不同疾病类型可选择合适的动物,诸如猴、狗、兔、鼠、鱼等^[1]。但以SD大鼠、BALB/c裸鼠、转基因FVB/N小鼠等居多。

3.2 动物模型与临床特点的吻合度

甲状腺癌是内分泌系统中最为常见的恶性肿瘤,女性患者约占其中的75%。女性的全球发病率为10.2/10万,男性为3.1/10万^[25]。由于甲状腺癌疾病类型的复杂性,现代临床对其的研究十分有限,构建吻合度高的动物模型尤为重要。本文通过总结四种造模方法和其模型特点,总结其与中西医症状的吻合度,见表3。

4 讨论

分析文献可知,甲状腺癌动物模型的造模方法有自发性、诱发性、移植性、基因工程四大类。自发性肿瘤小鼠模型是在自然条件下,未经人为干预建立的肿瘤模型,其发生、发展的特点与人类的癌变、癌变过程非常类似,因而能够更精确地反映癌变的病理生理学特点,具有更大的研究价值。然而,自发性甲状腺肿瘤的动物模型获取难度很大,至今也没有相关大规模可重复的实验报告^[32]。诱发性肿瘤模型指采用化学、生物、物理等致癌手段,如用化学致癌剂、放射线、生物毒素等方法诱发实验动物产生致癌物,造成动物组织、器官或全身性的损伤,产生功能及代谢改变等异常状况,使甲状腺素水平明显降低,导致促甲状腺激素(TSH)水平升高,是诱导甲状腺癌的有效手段^[33]。虽然诱发因素和条件可人为控制,但其诱导时间长,动物死亡率比较高,肿瘤出现的时间、部位、病灶数等个体之间表型不均一。异种移植甲状腺癌模型是指将人甲状腺瘤细胞皮下注射(异位移植)或甲状腺内注射(原位移植)到免疫缺陷小鼠中^[28],其中原位肿瘤异种移植模型为研究甲状腺癌提供了更具生物学相关性的背景^[34]。虽然原位肿瘤异种移植模型造模方法迅速,而且与人体自发的肿瘤极为相似,在实验中多采用此方法,但其要求的手术技术较高,对实验者的手术水平有较高的要求。基因工程小鼠模型包括了转基因模型、基因剔除模型、基因替换模型和最近报道的限制性小鼠模型^[1],通过利用此类模式的甲状腺癌小鼠模型,进一步研究甲状腺癌的信号转导途径,发现潜在的治疗靶点和评价药物。但是,首先要制备出甲状腺特异表达的转基因或基因敲除小鼠,之后采用杂交的方法,获得所需的基因型小鼠,这个过程会持续很久,还需要有一定的小鼠培养空间和费用^[35]。目前所了解到的动物模型并不完善,有一些方面需要注意,如移植性小鼠模型,在造模过程中需要植入肿瘤细胞,但是关于侵袭,肿瘤细胞植入,无论是原位还是皮下,都会产生伤口,可能会混淆通过甲状腺囊的局部浸润分析。大多数肿瘤都生长迅速,虽然这对于确定新疗法的初始疗效和阐明分子机制非常实用,但不利于转移、侵袭等研究^[36]。

甲状腺癌是一种较为常见的内分泌肿瘤,在近几年的流行病学研究中发现,发病率在不断地增加,据美国癌症协会统计,发病率年增长为4.6%–5.4%^[37],现

在已经成为了发病增速最快的恶性肿瘤,已经跻身于十大高发恶性肿瘤之列,在女性中,更是名列恶性肿瘤发病的前五名^[38],因此受到广泛关注。影响甲状腺癌发生的主要原因有:环境、内分泌、辐射和遗传等,可以由多个因素共同影响^[39]。《圣济总录》谓瘰癧“妇人多有之,缘忧郁有甚于男子也”,根据西医的数据显示,女性甲状腺癌的发生率是男性的三倍左右,这主要是因为女性多容易受到情志上的影响,进而影响脏腑气血运行,从而导致甲状腺癌的发生^[40]。分析、归纳中国知网、万方、Web of Science以及PubMed数据库中的甲状腺癌的造模方法,发现实验中造模方法多选用异种移植,对文献中动物性别进行总结发现,甲状腺癌造模的实验动物选择多为雌性,与女性发病率较男性高相符。目前甲状腺癌的发病机制还没有明确,究其女性发病率明显高于男性,可思考甲状腺癌的发病机制是否与女性特有的激素水平有关?

综上,除基因工程小鼠模型和移植性小鼠模型吻合度一般外,其余动物模型吻合度都偏低,符合中西医核心指标较少,中医临床症状较难体现,如胸闷、喜太息、胸胁窜痛、面部烘热等。分析发现:在实验研究中普遍运用的动物模型都存在一个共同的问题,就是造模之后检验造模成功的方法太单一,通常这四种动物模型造模之后一般选取病理学检查作为造模成功的依据,但甲状腺癌的西医临床诊断依据有超声、FNAB、影像学检查等,中医临床诊断依据有脉象、舌诊、外观表象等,可以通过超声结果、现代实验仪器判定动物的舌象及血象指标等以确定证型,将中医证型与客观指标联系起来。造模之后对实验动物进行超声或者影像学检查、记录实验动物的体征指标也是提高甲状腺癌动物模型临床吻合度的一个方向,如西医核心指标评分 $\geq 50\%$ 、动物颈前喉结两侧有一大团压之坚硬的肿物且有超声提示微钙化即可判定为甲状腺癌痰瘀互结证;或西医核心指标评分 $\geq 50\%$ 且血浆cAMP升高即可确定为甲状腺癌心肝阴虚证。中医讲究“天人合一”“望闻问切”四诊合参、整体观的思想,在制作动物模型的时候,还需要对动物在发病的过程中所呈现出的一些症状特点进行考量,即皮肤和毛发状态、大小便、体重、精神状态、活动度、体温等^[10],如心肝阴虚中的消瘦可以通过记录动物在造模过程中的体重变化以确定、肝火旺盛中的多汗可以用汗液着色法以确定等。未来应将目标放在建立符合“中医证

候”+“西医诊断标准”的动物模型上,中医药动物模型能更好地揭示疾病的发病机制、发生发展规律及防治措施,广泛应用于中医药研究领域,病证结合动物模

型成为当前动物模型发展的趋势^[20,41],因此建立中西医临床吻合度高的动物模型是未来研究甲状腺癌的重要方向之一。

参考文献

- 程冉,魏枫.人甲状腺癌小鼠移植性模型的抗癌治疗研究进展.河北医学,2021,27(9):1581-1584.
- 岳璇弟,刘文亚,向玲,等.全腔镜甲状腺切除术治疗分化型甲状腺癌的效果及复发危险因素分析.解放军医药杂志,2021,33(6):30-34.
- 杨晓琳.Cadherin-16在甲状腺乳头状癌中的表达及其抗肿瘤作用研究.石家庄:河北医科大学博士学位论文,2022.
- 徐琪玥,单静怡,朱凌宇,等.中医药治疗甲状腺癌研究概况.河南中医,2023,43(2):304-308.
- 曾小峰.内科学.北京:人民卫生出版社,2018:697-698.
- 陈素琴.甲状腺癌的相关基因标记物及治疗药物分析.中国处方药,2018,16(1):15-16.
- 张伯礼.中医内科学:供中医学、针灸推拿学专业用.北京:中国中医药出版社,2017:121-125.
- 钮杰宇,戴建国.甲状腺癌的中医辨证论治研究进展.中国中医基础医学杂志,2020,26(11):1739-1742.
- 甲状腺癌诊疗指南(2022年版).中国实用外科杂志,2022,42(12):1343-1357.
- 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.中药药理与临床,2017,33(6):165-169.
- 刘晓波.高分辨率超声对甲状腺乳头状癌的诊断价值.河南医学研究,2021,30(32):6091-6093.
- 孙玉梅.彩色多普勒超声与磁共振诊断甲状腺癌的价值对比.临床医学,2018,38(4):90-92.
- 高丽娟,张芳芳,刘艳广,等.不同影像学方法在甲状腺癌术前诊断中的应用.中国CT和MRI杂志,2022,20(8):53-55.
- 谭迎杰,侯丽红,周玲,等.彩超与CT诊断甲状腺癌的价值分析.中国CT和MRI杂志,2020,18(10):20-22.
- 孙智音.甲状腺癌超声征象与病理组织学类型及临床分期的相关性.中国医药指南,2020,18(24):87-88.
- 陈玺,田大皓,李晓洁,等.甲状腺癌的临床病理特点及细针穿刺活检技术的应用价值.中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2022,37(5):84-85.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会.甲状腺癌诊疗规范(2018年版).中华普通外科学文献(电子版),2019,13(1):1-15.
- 沈鑫,朱云,黄波涛,等.甲状腺髓样癌的术前诊断:细针穿刺细胞学联合血清降钙素、癌胚抗原及穿刺洗脱液降钙素的应用.诊断病理学杂志,2022,29(5):417-422.
- 杨慧颖,盛正妍,张燕,等.甲状腺癌与甲状腺瘤的超声表现特征及临床意义.中国肿瘤临床与康复,2020,27(6):672-675.
- 任珍,彭孟凡,苗明三.中医药动物模型评价方法的现状与思考.中药药理与临床,2020,36(4):219-222.
- 丁宏娟,何建成.舌诊的现代技术和方法研究.时珍国医国药,2010,21(5):1230-1232.
- 黄萍.甲状腺乳头状癌肝郁气滞证、痰瘀互结证与临床病理学特征的相关性研究[D].福建中医药大学,2019.
- 陈思远,胡夏荣,谢楚平.甲状腺乳头状癌突变等位基因肿瘤异质性的临床及其与预后相关性研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2019,13(11):832-836.
- 季沁.超声对甲状腺癌的诊断价值及其与中医证型相关性的研究.南京:南京中医药大学硕士学位论文,2020.
- Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4):313.
- 郑永胜.小鼠模型在甲状腺癌研究中的应用进展.医学综述,2012,18(13):2016-2019.
- Zheng X, Jia B, Song X, et al. Preventive potential of resveratrol in carcinogen-induced rat thyroid tumorigenesis. *Nutrients*, 2018, 10(3):279.
- 夏宗霄,刘海鹏,张艳娇,等.甲状腺疾病动物模型的研究进展.中国比较医学杂志,2022,32(2):87-93.
- McFadden D G, Vernon A, Santiago P M, et al. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a Braf-mutant mouse model of papillary thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(16):E1600-E1609.
- Knauf J A, Ma X L, Smith E P, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res*, 2005, 65(10):4238-4245.
- Geng X, Sun Y Y, Fu J J, et al. MicroRNA-17-5p inhibits thyroid cancer progression by suppressing Early growth response 2 (EGR2). *Bioengineered*, 2021, 12(1):2713-2722.
- 曾博.降钙素原在甲状腺髓样癌荷瘤鼠血清中的表达及相关性研究.荆州:长江大学硕士学位论文,2020.
- 塔拉,金山.甲状腺疾病啮齿类动物模型的研究进展.实验动物与比较医学,2017,37(2):160-165.
- Sewell W, Reeb A, Lin R Y. An orthotopic mouse model of anaplastic thyroid carcinoma. *J Vis Exp*, 2013(74):50097.
- 胡以国,罗晗,朱精强.甲状腺癌动物模型建立研究的现状与展望.中国普外基础与临床杂志,2018,25(10):1153-1156.
- Vanden Borre P, McFadden D G, Gunda V, et al. The next generation of orthotopic thyroid cancer models: Immunocompetent orthotopic mouse models of BRAF V600E-positive papillary and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2014, 24(4):705-714.

- 37 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30.
- 38 郑传铭, 王佳峰, 吕恬, 等. “中国肿瘤整合诊治指南(CACA)——甲状腺癌诊治指南”解读. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(8):627-630.
- 39 许托, 吴永康, 张智, 等. US-FNAB对甲状腺癌颈部淋巴结转移的诊断及甲状腺癌颈部转移性淋巴结的危险因素分析. *中国医学创新*, 2023, 20(3):120-124.
- 40 林鸿国, 黄学阳, 刘大晟, 等. 从中医整体观谈甲状腺癌的防治. *天津中医药*, 2022, 39(4):474-477.
- 41 刘茜茜, 任珍, 付宇, 等. 基于中西医临床病证特点的尿路结石动物模型分析. *中药药理与临床*, 1-14 [2024-01-20] <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20221008.002>.

Analysis of Thyroid Carcinoma Animal Model Based on Clinical Characteristics of Chinese and Western Medicine

AN Yike, PENG Mengfan, YANG Huiyan, DONG Hongyang, MIAO mingsan
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Objective To summarize the modeling methods and standards of thyroid cancer, to provide reference for the establishment of thyroid cancer animal model close to the clinical syndrome of Chinese and Western medicine, and to promote the progress of clinical diagnosis and treatment. Methods The modeling methods and characteristics of animal models of thyroid cancer in CNKI, Wanfang, Web of Science and PubMed databases were analyzed and summarized. The advantages and disadvantages were evaluated, and the coincidence degree with the clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicine was analyzed. Results There are many modeling methods for thyroid cancer animal models, which are mainly divided into four types: spontaneous, induced, genetic engineering and transplantation models. Genetic engineering mouse models include transgenic models, gene knockout models, gene replacement models and the latest reported restricted mouse models. Among them, the genetic engineering mouse model and the transplanted mouse model have a high clinical coincidence, and the spontaneous and induced tumor model have a low clinical coincidence. Conclusion It is one of the important directions for future research on thyroid cancer to establish an animal model consistent with "TCM syndrome" and "Western medicine diagnostic criteria".

Keywords: Thyroid cancer, Gall tumor, Animal model, Chinese and western medicine

(责任编辑: 刘玥辰)