

李亚青,王灿,苗明三. 肝性脑病造模方法与临床吻合度分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(10): 125-137.

Li YQ, Wang C, Miao MS. Analysis of hepatic encephalopathy modeling methods and clinical match [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(10): 125-137.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.10.016

肝性脑病造模方法与临床吻合度分析

李亚青¹,王 灿¹,苗明三^{1,2*}

(1.河南中医药大学药学院,郑州 450046;2.河南中医药大学豫药全产业链研发河南省协同创新中心,郑州 450046)

【摘要】 分析现有的肝性脑病动物模型方法与临床吻合度,以期为建立更符合中西医临床病症特点的动物模型提供思路。在中国知网、万方数据库,以“肝性脑病”“肝昏迷”“动物”“动物模型”为关键词,在 Pubmed 数据库,以“hepatic encephalopathy”“hepatic coma”“animal model”“animal”为关键词进行检索,整理有具体动物模型制备方法的有效文献,根据不同造模因素和方式进行整理、分类,概括造模方法、特点,依据肝性脑病中西医临床病症特点对动物模型的临床吻合情况进行赋值、分析。有效文献 128 篇,共 11 种动物模型,包含 15 种不同的造模方法,西医吻合度最高的是 CCl₄ 油溶液腹腔注射+灌胃+氯化铵腹腔注射模型(吻合度 92%),中医吻合度最高的是 CCl₄ 油溶液腹腔注射+乙醇水溶液自饮模型(吻合度 65%),但缺乏中西医吻合度均较高的肝性脑病动物模型。目前缺乏中西医病症特点结合的肝性脑病动物模型,结合中西医病症特点进行改进和完善,有望为肝性脑病的机制研究和临床诊治提供思路。

【关键词】 肝性脑病;肝昏迷;动物模型;病症特点;临床吻合度

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 10-0125-13

Analysis of hepatic encephalopathy modeling methods and clinical match

LI Yaqing¹, WANG Can¹, MIAO Mingsan^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Henan Province, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 To analyze the existing method for obtaining animal models of hepatic encephalopathy and their clinical characteristics with a view to providing ideas for the establishment of animal models that are more in line with the clinical characteristics of Chinese and Western medicine. To search the Chinese Knowledge Network and Wanfang database, the keywords “hepatic encephalopathy”, “hepatic coma”, “animal”, and “animal model” were used. For the Pubmed database, “hepatic encephalopathy”, “hepatic coma”, “animal model”, and “animal” were used as search keywords. The literature on effective method of specific animal model preparation was collated and classified according to different modeling factors and method. The modeling method and characteristics were summarized, and the degree to which the animal models shared the clinical characteristics and symptoms of hepatic encephalopathy according to Chinese and Western medicine was assessed. The clinical match of the animal model was assigned and analyzed according to the clinical symptoms of hepatic encephalopathy in Chinese and Western medicine. There were 128 valid literature articles featuring 11 animal models obtained using 15 different modeling method. The highest degree of agreement with Western medicine was the CCl₄ oil solution intraperitoneal injection+gavage+ammonium chloride intraperitoneal injection model (92%), and the

【基金项目】 河南省重大专项(221100310400);河南省国际合作重点项目(231111521200);岐黄学者(国中医药人教函 2022-6)。

【作者简介】 李亚青(1995—),女,硕士研究生,研究方向:中药药理学。E-mail:aspringlee@163.com

【通信作者】 苗明三(1965—),男,博士,教授,研究方向:中药药理教学与研究。E-mail:miaomingsan@163.com

highest degree of agreement with traditional Chinese medicine was the CCl_4 oil solution intraperitoneal injection+ethanol aqueous solution self-drinking model (65%), but both lacked a combination of Chinese and Western medicine clinical characteristics. At present, animal models of hepatic encephalopathy that combine the characteristics of Chinese and Western medicine are lacking. Improving and refining the models to encompass the characteristics of both Chinese and Western medicine are expected to provide ideas for mechanism research and advance the clinical diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy.

【Keywords】 hepatic encephalopathy; hepatic coma; animal model; disease characteristics; clinical match

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是指由于严重功能障碍和/或门体分流,内源或外源性毒性代谢产物未经肝转化清除,在体内蓄积导致的以全身代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调综合征^[1-2],病情多变、预后极差,是各种终末期肝病最常见的死亡原因^[3]。HE 的病理生理与发病机制较复杂,迄今未完全阐明,暂时没有哪种学说能够单独解释 HE 的各种神经精神症状^[4-5],亦尚无针对 HE 相关神经损伤的特效疗法^[6]。目前 HE 的机制和特效药物的研究还需要借助大量动物实验,而单纯的西医疾病动物模型已经不能覆盖复杂的发病机制,单纯的中医证候模型存在多个疾病证候相同的弊端,因此基于 HE 中西医临床病症特点分析现有的 HE 动物模型,为制备病证结合的 HE 动物模型提供完善和改进思路,对 HE 发病机制的探究和临床早期预防、及时有效的诊疗有重要意义。

1 HE 的病因病机

1.1 现代医学病因病机

HE 的概念中表示,其表现为广泛的神经或精神异常,从亚临床改变到昏迷^[7]。国际肝性脑病和氮代谢学会 (ISHEN) 引用了 AASLD/EASL 实践指南中 HE 的定义^[8]。现代医学对 HE 病因病机的研究和理解集中在氨中毒学说、炎症反应损伤、锰中毒学说、脑干网状系统功能紊乱、氨基酸失衡学说和假性神经递质学说等,认为 HE 最常见的诱因是感染,其中包括尿路和呼吸道、肠道、腹腔等感染,尤其以腹腔感染最为重要,其次是消化道出血、电解质和酸碱平衡紊乱。治疗集中在大量放腹水、利尿、高蛋白饮食以及使用苯二氮类药物和麻醉剂等^[2,9]。

1.2 中医学病因病机

中医学没有直接记载肝性脑病病名,但根据主要临床表现和体征,将本病归为“肝厥”“黄疸”“神昏”“闭证”等疾病范畴^[10]。《素问·热论篇》记载

“肝热病者,小便先黄,腹痛、多卧、身热;热争则狂言及惊,胁满痛,手足躁,不得安卧”,因此多数学者认为其病位主要在心、脑,与脾、胃、肝、大肠密切相关。中医认为本病因各种致病因素,毒、湿、热、痰、瘀、虚相互影响,致肝失疏泄、腑气不通、正虚邪胜扰乱心神、清窍不通,而见神昏谵语或呼之不应^[11]。各医家对 HE 的中医病因病机理解不同,临床中医证型也分为多种,但几种核心证型包括痰热蒙窍证、热毒炽盛证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、阴阳俱脱证。

2 HE 诊断及临床特点分析

2.1 现代医学诊断

参考《肝硬化肝性脑病诊疗指南》(2018 年)^[2]和《2022 年欧洲肝病学会临床实践指南:肝性脑病的管理》^[12],HE 诊断主要依据患者基础疾病、神经学症状,包括谵妄、欣快等精神状态异常和肌紧张、腱反射亢进、扑翼样震颤等神经运动功能异常等来查找可能存在的诱因^[13]。现代医学主要从 HE 临床表现分级、实验室检查、辅助检查和并发症几方面进行 HE 诊断。其中以临床表现分级、神经精神异常表现和实验室检查作为 HE 诊断标准,因此,根据模型评价新方法^[14],将评价动物模型的诊断标准总结为核心指标 (I) 和相关指标 (II),具体为: I : ①HE 临床表现 (脑功能分级); ②血氨升高; ③神经精神症状; ④神经运动障碍; II : ①肝功能检测阳性; ②内窥镜检查阳性; ③B 超检查; ④脑 CT、MRI 检查结果阳性; ⑤脑电图检查结果阳性。赋值方法为: I : 满足 I ①中任意一项分级积分 20%, I ②积分 20%, I ③④各 10%, 共计 60%; II : II ①②③④⑤中每项赋值 8%, 累计 40%。总分 100%。其中,参考动物脑功能评分法^[15]对动物模型进行 HE 临床表现分级 (若出现表中 1~4 级行为表现的任一症状,即可诊断为 HE)。具体诊断类型及表现详见表 1。

表 1 HE 现代医学诊断
Table 1 HE modern medical diagnosis

诊断类型 Diagnosis type	表现 Performance
I 主要并发症 Main complications	0 级:行为正常 Grade 0: Normal behavior
	1 级:嗜睡,反应迟缓,行为活动减少,反射正常 Grade 1: Lethargy, delayed reaction, reduced behavioral activity, normal reflexes
	①HE 临床认知表现(脑动能分级) ^[16] ① HE clinical cognitive manifestations (Brain kinetic rating) ^[16]
	2 级:共济失调,但反射仍正常 Grade 2: Ataxia, but reflexes still normal
	3 级:反射逐渐消失 Grade 3: Gradual loss of reflexes
	4 级:昏迷 Grade 4: Comatose
	②血氨升高 ②Elevation of blood ammonia
	③神经精神症状:情绪不稳定、易怒、焦虑、抑郁 ③Neuropsychiatric symptoms: emotional instability, irritability, anxiety, depression
	④神经运动障碍:肌阵挛、肌张力增高、动作不协调 ④Neuromotor disorders: myoclonus, increased muscle tone, uncoordinated movements
	①肝功能检测:ALT、AST、血清总胆红素、直接胆红素、BUN、肌酐均升高,氨基酸酮体比例增加,低钠血症、低镁血症和低磷血症等电解质紊乱 ①Liver function tests: ALT, AST, serum total bilirubin, direct bilirubin, BUN, creatinine are elevated, the proportion of amino acid ketone bodies increased, hyponatremia, hypomagnesemia and hypophosphatemia and other electrolyte disorders
II 辅助检查 Auxiliary tests	②内窥镜检查:食管黏膜充血、水肿、糜烂;食管和胃静脉曲张 ②Endoscopy: esophageal mucosal congestion, edema, erosion; esophageal and gastric varices
	③B 超检查:肝肿大、肝门静脉血管扩张、肝组织回声不均匀 ③B-ultrasound: enlarged liver, dilated blood vessels of hepatic portal vein, uneven echogenicity of liver tissues
	④CT、MRI 检查:脑表面脑沟纹模糊不清,脑沟变浅;脑室特别是第三脑室和额角脑室系统扩大;颅内低密度区或高信号区 ④CT, MRI: blurring of cerebral sulcus patterns on the surface of the brain, shallow cerebral sulcus; enlarged ventricles, especially the third ventricle and the frontal horn ventricular system; intracranial low-density areas or high signal areas
	⑤脑电图检查:显示慢波活动、棘波活动和间歇性高幅 delta 波活动等异常 ⑤Electroencephalography: abnormalities such as slow wave activity, spiking wave activity and intermittent high-amplitude delta wave activity
	⑥大便黏滞;⑦小便不利;⑧大便溏薄或自遗。判定动物模型临床吻合情况时,符合一项中医主证积分 10%,符合一项中医次证积分 5%,总分 100% ^[19-21] 。

2.2 中医辨证分型

HE 的中医分型众说纷纭,现参照中国中医药出版社出版的《实用中医消化病学》(2022 版)^[17]和人民卫生出版社出版的《肝性脑病》(2020 版)^[18],将 HE 辨证为肝风内动证、热毒炽盛证、阳明腑实证、痰热蒙窍证、阴阳俱脱证 5 个中医证型,具体证型及其临床表现详见表 2。

现根据临床表现将可用于 HE 动物模型的中医诊断标准总结为主证(Ⅰ)和次证(Ⅱ),如下,Ⅰ:①眩晕、步态不稳;②四肢震颤或抽搐;③精神萎靡、嗜睡;④躁动不安;⑤腹胀;⑥昏睡或昏迷、气息微弱、四肢厥冷;Ⅱ:①皮肤和黏膜发黄;②饮水增多;③发热;④小便短赤、大便色暗;⑤食欲减退、乏力;

3 现有的 HE 动物模型分析

现有的 HE 模型动物主要有 SD 大鼠、Wistar 大鼠、KM 小鼠、BALB/c 小鼠、C57BL/6 小鼠,其中,以雄性 SD 大鼠、雄性 Wistar 大鼠应用最多。此外,也有新西兰兔、雄性食蟹猴等,7 日龄的 SD 大鼠幼鼠(体重为 11~17 g)用来制备高胆红素血症脑病,模拟幼儿高胆红素血症引发的脑病模型。在分析动物模型时,往往根据能体现在动物身上的临床指标

进行评价。

3.1 HE 动物模型评价指标

现有的 HE 动物模型大多采用的检测评价指标包括动物一般状态、HE 临床分级评分(脑动能分级)、行为学检测、血氨测定、肝功能指标测定、脑组织相关检测及其他检测,此外,根据研究需要,个别文献还测定了动物肠道 pH 值、神经递质含量,前食欲素原 mRNA 检测等^[10-11,16],详见表 3。

3.2 现有的 HE 动物模型

在整理出的 128 篇有效文献中,按照诱导因素不同,整理出 11 种 HE 动物模型,包含 15 种不同的造模方法。现基于 2.1、2.2 诊断标准,结合 3.1 模型评价常用指标,将各模型具体造模方法、特点及临床吻合情况进行总结,吻合度高低的标准为:高吻合度 $\geq 70\%$, $50\% \leq$ 中吻合度 $< 70\%$,低吻合度 $< 50\%$ ^[22]。现有的 HE 动物模型详见表 4。

表 2 HE 中医辨证分型
Table 2 HE Chinese medicine diagnostic types

中医证型 TCM certificate	临床表现 Clinical manifestations	舌脉 Tongue and pulse
肝风内动证 Syndrome of the liver and wind	眩晕、头痛、肢麻震颤或手足抽搐 Dizziness, headache, numbness and tremor of limbs or convulsions of hands and feet	舌红苔薄,脉弦 Red tongue with thin moss and stringy pulse
热毒炽盛证 Syndrome of excessive heat and toxicity	身热、躁动不安、神昏谵语、皮肤斑疹或衄血 Heat, restlessness, delirium, skin rash or epistaxis	舌质红绛,苔黄或少,脉弦滑 Red tongue, yellow or scanty moss, slippery pulse
阳明腑实证 Syndrome of internal organs of the Yangming bowels	大便不畅或干燥、腹胀、烦渴引饮、潮热汗出、尿短赤 Unruly or dry stools, abdominal distension, thirst, hot flashes and sweating, short and reddish urine	舌质红,苔黄腻或黄燥,脉滑数 Red tongue, yellowish or dry moss, slippery pulse
痰热蒙窍证 Syndrome of which phlegm and heat obscure the orifices	躁动不安、谵语、口苦、大便黏滞不爽,尿短赤 Delirium, bitter taste in the mouth, sticky stools, short and reddish urine	舌红苔黄腻,脉滑数 Red tongue with yellowish greasy coating and smooth pulse
阴阳俱脱证 Syndrome of equilibrium between yin and yang	昏睡或昏迷、气息微弱、四肢厥冷、小便不利、大便自遗 Lethargy or coma, weak breath, cold extremities, dysuria, spontaneous stools	舌痿,脉细弱或脉微欲绝 Tongue impotence, weak pulse or weak pulse

表 3 HE 动物模型常用检测评价指标
Table 3 Commonly used evaluation indexes for HE animal models

检测类型 Types of test	指标 Indicators
一般状态 General status	饮食、精神、运动、毛色、体质量等 Diet, spirit, locomotion, coat color, body mass, etc.
实验动物脑动能分级 Grading of cerebral kinetic energy of experimental animals	0 级(11 分):行为正常 Grade 0 (11 points): normal behavior
	1 级(>10 且<11 分):嗜睡,反应迟缓,行为活动减少,反射正常 Grade 1 (>10 and <11 points): lethargy, slow response, reduced behavioral activities, normal reflexes
	2 级(≥ 9 且 ≤ 10 分):共济失调,但反射仍正常 Grade 2 (≥ 9 and ≤ 10 points): ataxia, but reflexes still normal
	3 级(>0 且<9 分):反射逐渐消失 Grade 3 (>0 and <9 points): gradual loss of reflexes
	4 级(0 分):角膜反射消失,动物昏迷 Grade 4 (0 points): corneal reflexes disappeared, animal comatose
	精神状态:高架十字实验 Mental status: elevated cross test
	自发运动能力:旷场实验 Spontaneous locomotor activity: open field test
	行为学 Behavior
	空间学习记忆能力:Morris 水迷宫实验 Spatial learning and memory ability: Morris water maze test
	运动协调能力检测:运动疲劳或旋转实验 Motor coordination ability test: motor fatigue or rotation experiment
	明暗箱实验、步态实验等 Light and dark box test, gait test, etc.

续表3

检测类型 Types of test	指标 Indicators
血氨测定 Blood ammonia measurement	全自动生化分析仪检测大鼠血氨水平、血浆内毒素 Fully automatic biochemical analyzer to measure blood ammonia level and plasma endotoxin in rats
肝功能指标 Liver function indicators	血清 ALT、AST、白蛋白和总胆红素、尿素氮等检测 Serum ALT, AST, albumin and total bilirubin, urea nitrogen and other tests 肝组织活检、肝组织 HE 病理染色、NADPH-d 染色、尼式染色等 Liver tissue biopsy, HE pathology staining of liver tissue, NADPH-d staining, Ni-staining, etc. 肝组织免疫组化:TLR4、NF-κB p65、NLRP3、Caspase1 蛋白含量等 Liver tissue immunohistochemistry: TLR4, NF-κB p65, NLRP3, Caspase1 protein content, etc.
脑组织相关检测 Brain tissue related tests	血脑屏障通透性以及脑内 EB 含量表示 Blood-brain barrier permeability and EB content in the brain 脑含水量测算:脑组织含水量=(湿重-干重)/湿重×100% Brain water content: brain tissue water content = (wet weight - dry weight)/wet weight × 100% RT-qPCR 法检测脑组织中 TNF-α、IL-1 β、IL-6 mRNA 表达 Detection of TNF-α, IL-1 β, IL-6 mRNA expression in brain tissue by RT-qPCR Western blot 法检测 NF-κB p65、PI3K、p-AKT 及其磷酸化等蛋白表达 Detection of NF-κB p65, PI3K, p-AKT and its phosphorylation and other protein expression by Western blot method ELISA 法检测脑氨含量、TNF-α、IL-1β、IL-6、LPS 等水平 ELISA for brain ammonia, TNF-α, IL-1β, IL-6, LPS, etc.
其他 Others	脑电图测试、脑部磁共振检查、食管粘膜病理检测等 Electroencephalography, magnetic resonance imaging of the brain, esophageal mucosal pathology testing, etc.

表 4 现有的 HE 动物模型
Table 4 Existing animal models of HE

模型分类(11 种) Model categorization (11 types)	造模方法(15 种) Modeling methods (15 types)	模型动物 Model animals	模型特点 Model characteristics	临床吻合情况 Clinical match
TAA HE 模型 TAA HE model	硫代乙酰胺 (TAA) 腹腔注射 ^[23-25] :使动物体内 TAA 总量达 600 mg/kg (200 mg/kg, 每天 1 次, 连续 3 d; 或 300 mg/kg, 每天 1 次, 连续 2 d; 或 300 mg/kg, 每次 2 d, 连续 3 次); 或 TAA 灌胃 ^[15] : 20 mg/mL, 每天 1 次, 连续 4 d Thioacetamide (TAA) intraperitoneal injection ^[23-25] : to make the total amount of TAA in the animal reach 600 mg/kg (200 mg/kg, 1 time/d for 3 d; or 300 mg/kg, 1 time/d for 2 d; or 300 mg/kg, 2 d/time for 3 times); or TAA gavage ^[15] : 20 mg/mL, 1 time/d for 4 d	雄性 SD、Wistar 大鼠, C57BL/6、KM 小鼠 Male SD, Wistar rats, C57BL/6, KM mice	优点: 时间、剂量可控, 诱导率高, 致死率低; 缺点: 可引起腹水、脾肿大 Advantages: controllable time and dose, high induction rate, low lethality; Disadvantages: may cause ascites, spleen enlargement	西医: I ①②③④ II ②③④, 吻合度 84%; 中医: I ①②③⑤ II ⑤⑧, 吻合度 50% Western medicine: I ①②③④ II ②③④, 84% match; TCM: I ①②③⑤ II ⑤⑧, 50% match
	CCl ₄ 灌胃 + 结扎、切除 2/3 肝法 CCl ₄ gavage + ligation, resection of 2/3 of the liver method 灌胃 20% CCl ₄ 油溶液 5 mL/kg, 每天 1 次, 连续 2 d 后, 暴露肝, 依次结扎肝蒂部左前叶及中叶, 切除此两叶, 再结扎暴露的肝右叶, 不切除 ^[26] Gavage of 20% CCl ₄ oil solution 5 mL/kg, 1 time/d, 2 consecutive days, exposure of the liver, ligation of the left anterior lobe of the hepatic tip and the middle lobe, resection of these two lobes, and then ligation of the right lobe of the liver exposed without resection ^[26]	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rats	优点: 可重复性、稳定性较高; 缺点: 操作复杂, 有肝缺血再灌注损伤的可能 Advantages: repeatable, high stability; Disadvantages: complexity of the operation, there are possibility of hepatic ischemia/ reperfusion injury	西医: I ①②③④ II ①②④, 吻合度 84%; 中医: I ①②⑤⑥ II ①④⑤⑧, 吻合度 60% Western medicine: I ①②③④ II ①②④, 84% match; TCM: I ①②⑤⑥ II ①④⑤⑧, 60% match

续表4

模型分类(11 种) Model categorization (11 types)	造模方法(15 种) Modeling methods (15 types)	模型动物 Model animals	模型特点 Model characteristics	临床吻合情况 Clinical match
CCl ₄ 油溶液 HE 模型 CCl ₄ oil solution HE model	CCl ₄ +氯化铵 腹腔注射 + CCl ₄ 灌胃 CCl ₄ + ammonium chloride intraperitoneal injection + CCl ₄ gavage	小鼠 Mice	优点:成模快、简单、 可重复;缺点:双重 CCl ₄ 易对动物造成 更大伤害 Advantages: fast, simple, repeatable modeling; Disadvantages: double CCl ₄ is easy to cause more damage to the animal	西医: I ①②③④ II ① ②③④, 吻合度 92%; 中医: I ①②⑤⑥ II ① ④⑤⑥, 吻合度 60% Western medicine: I ① ②③④ II ①②③④, 92% match; TCM: ① ②⑤⑥ II ①④⑤⑧, 60% match
	40% CCl ₄ 油溶液皮下注射, 2 次/ 周, 持续 9 周/6 周/12 周 ^[28-31] ; 首周每次注射 5 mL/kg, 而后每 次注射 3 mL/kg, 随后 TAA 腹腔 注射, 每次注射 300 mg/kg, 每天 1 次, 连续 3 d Subcutaneous injection of 40% CCl ₄ oil solution 2 times/week for 9 weeks/6 weeks/12 weeks ^[28-31] ; 5 mL/kg per injection in the first week, 3 mL/kg per injection thereafter, followed by intraperitoneal injection of TAA, 300 mg/kg per injection, 1 time/d for 3 d		优点: 剂量可控; 缺 点: 操作复杂、生物 局限性 Advantages: controllable dosage; Disadvantages: manipulation	西医: I ①②④ II ①② ③④, 吻合度 82%; 中 医: I ②③⑤⑥ II ②③ ④, 吻合度 55% Western medicine: I ① ②④ II ①②③④, 82% match; TCM: I ②③ ⑤⑥ II ②③④, 55% match
	CCl ₄ 注射 + 乙醇水溶液 自饮 CCl ₄ injection + ethanol aqueous solution self-drinking	SD、Wistar 大鼠 SD, Wistar rats	优点: 简单, 成本低; 缺点: 自饮剂量、时 间不易控制 Advantages: simple, low cost; Disadvantages: self- drinking dosage and time are not easy to control	西医: I ①②③④ II ① ③⑤, 吻合度 84%; 中 医: I ①②③④⑤ II ① ④⑤, 吻合度 65% Western medicine: I ① ②③④ II ①③⑤, 84% match; TCM: I ①② ③④⑤ II ①④⑤, 65% match
	CCl ₄ 注射 + 内毒素注射 CCl ₄ injection + endotoxin injection		优点: 较真实地反映 HE 的发展过程; 缺 点: 时间长, 可能会 导致动物早期死亡 Advantages: more realistically reflecting the process of the development of HE; Disadvantages: a long period of time, which may cause the early death of animals	西医: I ①②③ II ①② ③, 吻合度 74%; 中医: I ①②③⑤⑥ II ⑥ 吻 合度 55% Western medicine: I ① ②③ II ①②③, 74% match; TCM: I ①② ③⑤⑥ II ⑥, 55% match

续表4

模型分类(11 种) Model categorization (11 types)	造模方法(15 种) Modeling methods (15 types)	模型动物 Model animals	模型特点 Model characteristics	临床吻合情况 Clinical match
D-Gal HE 模型 ^[36-37] D-Gal HE model ^[36-37]	D-氨基半乳糖 (D-Gal) 单次腹腔注射 2.5 g/kg 或前臂静脉注射 0.27 g/kg D-Galactosamine (D-Gal) is injected intraperitoneally at 2.5 g/kg or intravenously at 0.27 g/kg into the forearm	雄性 SD 大鼠、食蟹猴 Male SD rats and cynomolgus monkeys	优点:操作简单、快速;缺点:缺乏可控性,且只能模拟疾病发生的早期阶段 Advantages: simple and fast; Disadvantages: lack of controllability and can only simulate the early stages of disease development	西医: I ①② II ①②③④, 吻合度 72%; 中医: I ②⑥ II ③⑤⑥, 吻合度 35% Western medicine: I ①② II ①②③④, 72% match; TCM: I ②⑥ II ③⑤⑥, 35% match
APAP HE 模型 APAP HE model	对乙酰氨基酚 (APAP) 单次腹膜内注射, 1000 mg/kg ^[7] Single intraperitoneal injection of Acetaminophen (APAP), 1000 mg/kg ^[7]	BALB/c 小鼠 BALB/c mice	优点:简便,成模快;缺点:仅适用于小型动物 Advantages: simple, fast modeling; Disadvantages: only for small animals	西医: I ①③④ II ①②④, 吻合度 64%; 中医: I ①③⑥ II ⑦⑧, 吻合度 45% Western medicine: I ①③④ II ①②④, 64% match; TCM: I ①③⑥ II ⑦⑧, 45% match
肝叶切除+氯化铵 HE 模型 Hepatic lobectomy + ammonium chloride HE model	肝叶大部分切除,每隔 5 min 向十二指肠插管中注入 2.5% 复方氯化铵溶液 5 mL ^[38] Most of the hepatic lobes are resected, and 5 mL of 2.5% compound ammonium chloride is injected into the duodenal cannula every 5 min ^[38]	新西兰兔 New Zealand rabbits	优点:操作简单;缺点:对动物创伤较大 Advantages: simple operation; Disadvantages: more traumatic to the animal	西医: I ①②④ II ①②③④, 吻合度 82%; 中医: I ②⑤⑥ II ⑧, 吻合度 35% Western medicine: I ①②④ II ①②③④, 82% match; TCM: I ②⑤⑥ II ⑧, 35% match
门腔静脉侧-侧分流 HE 模型 Portal vein side-to-side shunt HE model	麻醉,剖腹暴露门静脉,用手术缝线将门静脉及其一个分支与体内其他部位连接,形成侧-侧分流通路 ^[30] Anesthesia, dissect the abdomen to expose the portal vein, and connect the portal vein and one of its branches to other parts of the body with surgical sutures to form a side-to-side shunt pathway ^[30]	雌雄 SD 大鼠 Male and female SD rats	优点:时间短,成模快;缺点:创伤较大,易引起出血、感染 Advantages: short time, fast modeling; Disadvantages: more traumatic, prone to bleeding and infection	西医: I ①④ II ①②③, 吻合度 54%; 中医: I ①②④⑥ II ⑦⑧, 吻合度 50% Western medicine: I ①④ II ①②③, 54% match; TCM: I ①④②④⑥ II ⑦⑧, 50% match
胆管结扎 HE 模型 Bile duct ligation HE model	麻醉,开腹,找到胆管并进行结扎,以不要损伤其他组织为度 ^[39] Anesthesia, open the abdomen, locate the bile duct and ligate it to the extent that it does not damage other tissues ^[39]	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rats	优点:操作简便;缺点:可重复性不高,病程较短 Advantages: easy to operate; Disadvantages: low reproducibility, shorter duration of the disease	西医: I ①②④ II ①②③⑤⑥ II ①④⑤⑥, 吻合度 60% Western medicine: I ①②④ II ①②③⑤⑥ II ①④⑤⑥, 60% match
醋酸铵 HE 模型 Ammonium acetate HE model	25% 醋酸铵饮食连续喂养 4 周 ^[40] 25% ammonium acetate diet continuously fed for 4 weeks ^[40]	雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rats	优点:简单,成功率高;缺点:易造成动物机能损害 Advantage: simple, high success rate; Disadvantage: easy to cause damage to animal functions	西医: I ①②④ II ①②③⑤⑥ II ①④⑤⑧, 吻合度 60% Western medicine: I ①②④ II ①②③⑤⑥ II ①④⑤⑧, 60% match

续表4

模型分类(11 种) Model categorization (11 types)	造模方法(15 种) Modeling methods (15 types)	模型动物 Model animals	模型特点 Model characteristics	临床吻合情况 Clinical match
胆红素 HE 模型 Bilirubin HE model	单次腹腔注射胆红素, 150 mg/kg ^[41] Single intraperitoneal injection of bilirubin, 150 mg/ kg ^[41]	7 日龄 SD 大鼠幼 鼠(体重 11 ~ 17 g) 7-day-old SD rat pups (body weight 11 ~ 17 g)	优点: 操作简单; 缺 点: 结果易受饮食、 环境等影响 Advantage: easy to operate; Disadvantage: the results are easily affected by the diet, environment, etc.	西医: I ①② II ①③ ④, 吻合度 64%; 中医: I ②③⑤⑥ II ①④⑤ ⑥, 吻合度 60% Western medicine: I ① ② II ①③④, 64% match; TCM: I ②③ ⑤⑥ II ①④⑤⑥, 60% match
基因敲除 HE 模型 Knockout HE model	敲除肝特异性 GS、Albumin 基因、Ugt1a1 基 因等 ^[42] Knockout of liver-specific GS, Albumin gene, Ugt1a1 gene, etc. ^[42]	KO 小鼠 KO mice	优点: 高度模拟人类 病理状态; 缺点: 结 果难以转换、难以直 接用于临床 Advantages: high simulation of human pathology; Disadvantages: difficult to convert the results, difficult to be used in the clinic	西医: I ①②③ II ①③ ④, 吻合度 74%; 中医: I ①②⑥ II ①⑤⑥, 吻 合度 45% Western medicine: I ① ②③ II ①③④, 74% match; TCM: I ①② ⑥ II ①⑤⑥, 45% match

表 4 结果显示, 现有的建立 HE 动物模型的方式有药物、手术、基因 3 个方面, 各有优缺点, 相对而言, 西医临床吻合度普遍较高, 中医临床吻合度普遍不高, 其中, 西医吻合度最高的是 CCl₄ 油溶液腹腔注射+灌胃+氯化铵腹腔注射模型(吻合度 92%), 中医吻合度最高的是 CCl₄ 油溶液腹腔注射+乙醇水溶液自饮模型(吻合度 65%), 但缺乏中西医吻合度均同时较高的 HE 模型。

4 讨论

4.1 HE 动物模型特点

现有的 HE 动物模型中, CCl₄ 油溶液腹腔注射同时灌胃联合腹腔注射氯化铵模型西医吻合度最高, 其造模原理是 CCl₄ 可造成急性肝功能不全, 氯化铵溶液加重肝功能不全而引发 HE; CCl₄ 油溶液腹腔注射联合乙醇自来水溶液自饮模型中医吻合度最高, 其造模原理是 CCl₄ 引起肝细胞损伤和肝纤维化, 大量摄入乙醇模拟人类酗酒引起的肝损伤, 二者联合引起神经系统功能紊乱引发 HE。CCl₄ 是常见的工业有机溶剂, 进入体内后会被肝代谢为有毒的自由基, 对肝细胞产生直接毒性作用^[43]。腹腔注射 CCl₄ 油溶液, 可以使其迅速进入肝, 引起位置明确的肝损伤, 结合 CCl₄ 油溶液灌胃, 增加了肝对 CCl₄ 的摄取, 加重肝损伤, 氯化铵能在体内代谢释放出大量的氨气, 氯化铵腹腔注射进入体内, 增加血液中氨的浓度, 模拟 HE 患者高氨血症。该法复

制的 HE 动物模型, 动物表现出认知障碍、血氨升高、神经精神症状、神经运动障碍、肝功能阳性等 HE 疾病特点, 同时眩晕、步态不稳、四肢震颤、腹胀、昏睡、气息微弱等中医证候表现。CCl₄ 油溶液腹腔注射会引起肝的急性损伤, 肝功能衰竭导致肝不能有效解毒, 血液中的毒性物质无法被清除, 在脑部积聚形成氨、苯酚等脑内毒性物质, 干扰神经递质的正常传递和脑细胞的正常功能, 从而导致 HE 的发生, 表现出昏迷、抽搐、黄疸、腹水等肝功能衰竭的表现^[44], 其次, 乙醇水溶液自饮能够模拟酒精滥用导致的肝损伤^[45], 引起肝脂变性、纤维化以及肝细胞凋亡, 进一步加重了肝功能衰竭, 符合中医证型的痰热蒙窍证, 表现出眩晕、步态不稳、四肢震颤、嗜睡、腹胀、黏膜发黄、小便短赤、食欲减退等症状, CCl₄ 油溶液腹腔注射联合乙醇自来水溶液自饮法模拟肝损伤和毒性物质积聚的过程^[46]。因此, 这两种造模方法西医、中医临床吻合度分别较高。但当肝无法正常处理和清除体内的毒素时, 毒素就会积累在血液中, 进而对大脑产生影响, 导致神经精神异常的症状出现, 因此, 这两种造模若剂量和时间控制不当易对动物造成更大伤害, 且这两种造模方法并未达到中西医临床吻合度均同时较高, 因此还有待改进和完善, 力求复制既高度符合西医疾病特点又符合中医证候特点的 HE 动物模型。

其他的 HE 模型, 不论是药物还是手术诱导, 制备原理均明确且符合临床。临床 A 型 HE 与快速发

作的严重炎症和/或坏死性肝病导致的急性肝衰竭相关,B 型 HE 在没有实质肝病的情况下由门腔静脉分流引起,C 型 HE 伴有慢性肝衰竭。若按照 HE 临床分型,CCl₄ 油溶液腹腔注射+TAA 腹腔注射、CCl₄ 油溶液腹部皮下注射+乙醇自来水溶液自饮、CCl₄ 油溶液皮下注射+耳缘静脉注射内毒素、醋酸铵饮食、胆管结扎术均模拟 C 型 HE,门腔静脉侧-侧分流术制备 B 型 HE,其余大多为 A 型 HE,目前仍缺乏足够的由酒精、病毒和非酒精性脂肪性肝病(慢性肝病最常见的病因)诱导的 C 型 HE 动物模型^[40]。但各类模型均存在各自明确的优缺点:① TAA 诱导的 HE 模型,操作简单、重复性好,时间、剂量可控,诱导率较高,致死率较低,是目前国内外相对成熟和常用的动物 HE 模型,但高剂量、长期注射易导致全身性毒性反应和死亡,其副作用可能会引起腹水、脾肿大等病理改变;②肝叶切除、门腔静脉侧-侧分流、胆管结扎等手术法制备 HE 模型,手术操作复杂,需具备专业技术和经验,肝结扎和切除过程中会引起一定的肝缺血再灌注损伤,动物可能出现严重的肝功能衰竭和并发症^[30,37,39];③D-Gal 单次注射法操作简单、快速,但缺乏可控性,并且只能模拟疾病发生的早期阶段,限制了其在研究 HE 机制和治疗策略上的应用^[47];④注射胆红素法或造成胆汁淤积,模拟新生儿黄疸引起的肝损伤和 HE,但结果易受饮食、环境等影响等^[37,44]。

目前 HE 模型的共性缺点有以下 4 点:①常用的不同品类的大鼠、小鼠、兔子等动物生理特征和反应不同,这使得模型的可比性变得困难,且不同物种在肝结构和功能上存在一定的差异,这可能导致动物模型与人类疾病的特点不完全吻合,但肝结构和功能更接近人类的动物如猪、食蟹猴、基因敲除等实验成本高^[48];②手术法 HE 动物模型可重复性不高,且缺乏统一的操作标准和规范,导致不同实验室之间的实验结果差异较大;③每种造模方法的成模时间没有严格统一,不利于 HE 的药动力学研究;④大多模型未能模拟 HE 的整个疾病发展阶段等。最主要的是未能同时完全满足 HE 中西医临床病症特点。

4.2 HE 动物模型中西医临床吻合度差异较大的原因

目前的 HE 动物模型均能满足西医疾病特点,均是以满足 HE 疾病表现去复制动物模型,中医吻合度普遍较低,其主要原因是缺少中医证候因素的

诱因。可能原因是:①中医注重四诊合参,舌苔脉象是中医辨证分型的重要因素,而在动物身上不易获知,使得动物模型中医分型不够明确;②中医主要关注 HE 肝火上亢、气血不畅导致的精神障碍和肌肉症状,而西医则更加注重肝功能异常导致的认知和运动障碍;③中医强调肝气郁结导致的精神异常和消化系统症状,而西医则侧重于肝功能异常引起的神经精神异常和肝功能异常表现;④HE 通常发生在患有慢性肝病或急性肝衰竭的患者中,特征是脑功能受损,是一种神经精神综合征,虽然诱导肝功能衰竭和疾病的方法众多,但较少有神经和神经行为损害的特征,而且认知功能障碍,情绪性格改变等主要临床表现,在动物模型身上,往往通过行为学测试来评价,这存在外界干扰因素和主观因素,使得检测结果不能绝对准确,例如,动物行为学研究显示,TAA 长期喂养建立的 HE 模型在旷场实验中,中央活动时间与对照组无明显差异^[49];用门腔静脉分流术建立的 HE 动物模型在高架十字实验中,模型组动物的开臂、闭臂滞留时间与对照组无明显差异^[50-51];⑤中医辨证遵循整体观念,而现有的动物模型缺乏全面性,HE 被认为是氨基酸代谢紊乱、神经炎症反应以及神经递质异常等多种不同机制共同作用的结果,而目前的大多动物模型往往只模拟其中一种机制,难以全面地反映 HE 的复杂病理过程;⑥中医脏腑关系密切,脏腑辨证尤为重要,HE 患者常伴有肝功能受损,而动物模型往往只注重在脑部进行研究,忽略了全身脏腑的影响^[52];⑦HE 是一个逐渐加重的过程,目前的动物模型往往无法准确反映 HE 的发展过程,通常只能模拟其中某个阶段的疾病状态,无法完全呈现 HE 的整个疾病进程^[53];⑧目前的 HE 动物模型主要通过分析血液及脑组织的生化指标来评估 HE 的严重程度和病理变化,然而,在临床上评估 HE 的严重程度更多地依靠神经心理学测试和临床表现。

4.3 中西医结合特点结合的 HE 动物模型展望

基于 HE 中西医临床病症特点,复制 HE 动物模型时,可先满足西医疾病特点,再结合中医证候因素;或先还原中医证候诱因,再以药物或手术诱发 HE 疾病症状。总之既要有直接的疾病诱发因素,又需要明确的中医证候病因。具体可从以下几个方面对现有的 HE 模型进行完善:①可将常规饮水换为低浓度的乙醇水溶液自饮,模拟人类酒精肝的形成,弥补药物短期造模存在中医证型体现不足

的缺陷^[54];②C57BL/6 小鼠好斗,情绪易激,制备肝火亢盛模型可考虑 C57BL/6 小鼠,此外,中医认为,肝主怒,在药物造模的同时,增加夹尾、悬尾等应激方法,很好地来模拟人类情绪对疾病的影响,也有助于行为学结果呈现;③采用白天雌雄同笼饲养,夜间干扰失眠来模拟人类房劳致肾阳虚及睡眠不足导致肝阴虚的进程,来模拟阴阳俱虚证候^[55];④潮湿环境中用高脂饲料喂养,模拟外湿和脾胃湿热引起的湿热内盛证候^[56];⑤CCl₄ 或 TAA 注射联合温热类中药(干姜、肉桂等)灌胃法建立化学性肝损伤肝阴虚证;⑥为了提高 HE 动物模型的可重复性,有必要建立统一的动物中医证候评分标准和操作规范,并进行多中心的验证研究等。

总体而言,动物模型中西医临床吻合度不是绝对的,优缺点并存,但可以作为动物模型评价的直观方法,因此基于中西医临床病症特点,最大程度复制西医疾病特点和中医证候因素结合的 HE 中西医病症动物模型,有望为临床诊治 HE 提供实验依据,为中西医结合治疗 HE 指明方向。

参考文献:

- [1] 李建锋, 王晓忠. 轻微型肝性脑病的中西医诊疗进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(9): 857-860.
LI J F, WANG X Z. Progress in diagnosis and treatment of mild hepatic encephalopathy with traditional Chinese and western medicine [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(9): 857-860.
- [2] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南 [J]. 西南医科大学学报, 2018, 41(6): 477-490.
XU X Y, DING H G, LI W G, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis [J]. J Southwest Med Univ, 2018, 41(6): 477-490.
- [3] 朱荣火, 黄晶晶, 杜沁沁, 等. 中医治疗轻微型肝性脑病研究进展 [J]. 西部中医药, 2023, 36(5): 155-157.
ZHU R H, HUANG J J, DU Y Q, et al. Research progress of TCM therapy for minimal hepatic encephalopathy [J]. West J Tradit Chin Med, 2023, 36(5): 155-157.
- [4] 张亮, 李浩, 汤善宏. 肝硬化血氨相关肝性脑病的诊治思考 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 2942-2945.
ZHANG L, LI H, TANG S H. Reflections on the diagnosis and treatment of blood ammonia-related hepatic encephalopathy in liver cirrhosis [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(12): 2942-2945.
- [5] 乐滢玉, 张荣臻, 肖伟松, 等. 肝性脑病发病机制的研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5): 468-472.
LE Y Y, ZHANG R Z, XIAO W S, et al. Research progress on

pathogenesis of hepatic encephalopathy [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(5): 468-472.

- [6] VILSTRUP H, AMODIO P, BAJAJ J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease; 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver [J]. Hepatology, 2014, 60(2): 715-735.
- [7] OMMATI M M, JAMSHIDZADEH A, SAEED M, et al. Dextromethorphan improves locomotor activity and decreases brain oxidative stress and inflammation in an animal model of acute liver failure [J]. Clin Exp Hepatol, 2022, 8(3): 178-187.
- [8] 王宪波, 时克. 肝性脑病的中西医结合诊疗进展与展望 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 1969-1973.
WANG X B, SHI K. Integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy: Advances and perspectives [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(9): 1969-1973.
- [9] 孟书静, 张强, 苏醒, 等. 肝硬化患者发生肝性脑病危险因素的 Meta 分析 [J]. 承德医学院学报, 2022, 39(4): 302-307.
MENG S J, ZHANG Q, SU X, et al. Meta-analysis of risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. J Chengde Med Univ, 2022, 39(4): 302-307.
- [10] 林玉培, 王挺帅, 刘晓萍, 等. 中医药调控 NF-κB 信号通路改善神经炎症防治肝性脑病的研究进展 [J]. 中医学报, 2023, 38(8): 1606-1613.
LIN Y P, WANG T S, LIU X P, et al. Research progress of TCM improving neuroinflammation and prevent hepatic encephalopathy by regulating NF-κB signaling pathway [J]. Acta Chin Med, 2023, 38(8): 1606-1613.
- [11] 石浩, 刘永刚, 李京涛, 等. 名中医常占杰从肝-肠-脑论治肝性脑病经验 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(7): 642-644.
SHI H, LIU Y G, LI J T, et al. Chang Zhanjie's experience in treating hepatic encephalopathy from liver-intestine-brain [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(7): 642-644.
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy [J]. J Hepatol, 2022, 77(3): 807-824.
- [13] 王天珩, 姜彩娥. 酒精性肝病伴酒精戒断综合征、高血氨症 1 例 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(3): 410, 426.
WANG T H, JIANG C E. Alcoholic liver disease with alcohol withdrawal syndrome and hyperammonemia; a case report [J]. J Med Theory Pract, 2019, 32(3): 410, 426.
- [14] 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.
TIAN S, CAO L H, MIAO M S, et al. A new method for the

- evaluation of animal models used in traditional Chinese Medicine based on the clinical characteristics of Chinese and Western medicine [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33(6): 165-169.
- [15] 谭琳玲, 潘锦瑶, 郑德俊, 等. 硫代乙酰胺诱导大鼠急性肝性脑病模型建立的用药时间研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2013, 18(6): 344-348.
- TAN L L, PAN J Y, ZHENG D J, et al. The study on medication time of acute hepatic encephalopathy model of thioacetamide-induced rat [J]. *Mod Dig Interv*, 2013, 18(6): 344-348.
- [16] 吴锐, 丁珺, 程翅, 等. 星形胶质细胞参与肝性脑病发病机制的研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(3): 110-115.
- WU R, DING J, CHENG C, et al. Astrocytes play a major role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(3): 110-115.
- [17] 唐旭东. *实用中医消化病学* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- TANG X D. *Practical gastroenterology of Chinese medicine* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [18] 曹彬. *肝性脑病* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- CAO B. *Hepatic encephalopathy* [M]. Beijing: People's Health Press, 2020.
- [19] 李亚青, 汪小毅, 王灿, 等. 基于中西医临床病症特点的眩晕动物模型分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(1): 92-99.
- LI Y Q, WANG X Y, WANG C, et al. Analysis of animal models of vertigo based on the characteristics of clinical conditions in Chinese and Western medicines [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2024, 32(1): 92-99.
- [20] 朱正望, 朱平生, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的胆汁淤积性肝病动物模型评价 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(12): 2959-2964.
- ZHU Z W, ZHU P S, MIAO M S. Evaluation of cholestatic liver disease animal model based on clinical syndrome characteristics of integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(12): 2959-2964.
- [21] 苗明三, 马林纳, 彭孟凡, 等. 中医药物动物模型研究现状 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1): 141-146.
- MIAO M S, MA L N, PENG M F, et al. Current status of research on animal models of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(1): 141-146.
- [22] 祝红, 黄胜楠, 苗明三. 口腔溃疡动物模型造模方法及临床吻合度分析 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(5): 1750-1756.
- ZHU H, HUANG S N, MIAO M S. Analysis of modeling methods and clinical match of animal models of oral ulcer [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2023, 25(5): 1750-1756.
- [23] 罗妙莎, 罗玉梅, 冯云, 等. 己酮可可碱灌胃对急性肝性脑病大鼠脑水肿的改善作用及其机制 [J]. *山东医药*, 2023, 63(21): 5-10.
- LUO M S, LUO Y M, FENG Y, et al. Effect and mechanism of intragastric administration of pentoxifylline on brain edema in rats with acute hepatic encephalopathy [J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(21): 5-10.
- [24] 范柏爽, 吴梓君, 刘世豪, 等. 黄芩素衍生物对大鼠急性肝性脑病模型的干预 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(11): 1456-1462.
- FAN B S, WU Z J, LIU S H, et al. Study on the intervention effect of baicalein derivative on acute hepatic encephalopathy in rats [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2021, 38(11): 1456-1462.
- [25] 郑塋. TAA 诱导的 A 型肝性脑病大鼠肠道通透性改变及机制研究 [J]. *辽宁医学杂志*, 2021, 35(5): 1-5.
- ZHENG J. Intestinal permeability in TAA-induced acute HE rats [J]. *Med J Liaoning*, 2021, 35(5): 1-5.
- [26] 徐礼通. 生大黄对大鼠肝性脑病治疗作用的实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(8): 1263-1264.
- XU L T. Experimental of *Rheum officinale* on hepatic encephalopathy in rats [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2011, 20(8): 1263-1264.
- [27] 林丽萍, 张金添, 朱婷婷, 等. 急性肝功能不全小鼠对不同 pH 值氨的耐受性 [J]. *辽宁医学院学报*, 2013, 34(4): 18-20.
- LIN L P, ZHANG J T, ZHU T T, et al. Tolerance of ammonia at different pH values in mice with acute hepatic insufficiency [J]. *J Liaoning Med Univ*, 2013, 34(4): 18-20.
- [28] 钟瑞熙, 杜沁沁, 肖熹煜, 等. 三黄泻心汤对肝性脑病大鼠脑组织炎性损伤的改善作用及机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(9): 2128-2136.
- ZHONG R X, DU Y Q, XIAO X Y, et al. Role and mechanism of action of Sanhuang Xiexin Decoction in improving inflammatory injury of brain tissue in rats with hepatic encephalopathy [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(9): 2128-2136.
- [29] 周烁, 周振国, 刘昕艳, 等. 益木脑液灌肠对肝性脑病大鼠脑蛋白表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(9): 1367-1371.
- ZHOU S, ZHOU Z G, LIU X Y, et al. Effect of yimunaoye enema on brain protein expression in rats with hepatic encephalopathy [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2022, 31(9): 1367-1371.
- [30] 陈宜林, 周杭, 路静, 等. 隐丹参酮制剂对肝性脑病大鼠的保护作用研究 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(4): 408-412.
- CHEN Y L, ZHOU H, LU J, et al. The protective effect of cryptotanshinone preparations on rats with hepatic encephalopathy [J]. *J Trop Med*, 2021, 21(4): 408-412.

- [31] 高婵婵, 张海博, 魏海梁, 等. 基于肠-肝-脑轴探讨益木脑液灌肠对肝性脑病大鼠 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2599-2604.
GAO C C, ZHANG H B, WEI H L, et al. Discussion on the effects of Yimu Naoye enema on TLR4-NF- κ B-NLRP3 pathway in hepatic encephalopathy rats based on the enteric-hepato-brain axis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(6): 2599-2604.
- [32] 王晓宇, 刘冀, 孙杨, 等. 肝性脑病大鼠海马 CA1 区神经元形态变化和 NOS 表达的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(27): 2983-2985.
WANG X Y, LIU J, SUN Y, et al. Study on morphological changes of neurons and NOS expression in CA1 Hippocampus of rats [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2014, 23(27): 2983-2985.
- [33] 蔡书景, 郭秀英. 肝性脑病大鼠中缝核群内 5-羟色胺表达的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(22): 2421-2423.
CAI S J, GUO X Y. Study on the expression of 5-HT in raphe nuclei of rat with hepatic encephalopathy [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2013, 22(22): 2421-2423.
- [34] 刘冀, 朱建忠, 隋月林, 等. 肝性脑病大鼠海马齿状回神经元形态及一氧化氮合酶表达的变化 [J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(3): 294-300.
LIU J, ZHU J Z, SUI Y L, et al. The morphological changes and NOS expression of neurons in dentate gyms of hippocampus in the hepatic encephalopathy rats [J]. Chin J Neuroanat, 2012, 28(3): 294-300.
- [35] 张铁成, 付旷, 郭丽丽, 等. 兔实验性肝性脑病 1H 磁共振波谱初步研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(29): 5633-5636, 5670.
ZHANG T C, FU K, GUO L L, et al. Preliminary study of 1H-magnetic resonance spectroscopy in rabbit model of hepatic encephalopathy [J]. Prog Mod Biomed, 2014, 14(29): 5633-5636, 5670.
- [36] 黄一鸣, 王励, 李进军, 等. D-氨基半乳糖诱导的非人灵长类动物急性肝衰竭模型的建立 [J]. 器官移植, 2019, 10(1): 50-54, 87.
HUANG Y M, WANG L, LI J J, et al. Establishment of acute liver failure models induced by D-galactosamine in non-human Primates [J]. Organ Transplant, 2019, 10(1): 50-54, 87.
- [37] Di CERBO A, RONCATI L, MARINI C, et al. Possible association between DHEA and PKC ϵ in hepatic encephalopathy amelioration: a pilot study [J]. Front Vet Sci, 2021, 8: 695375.
- [38] 王垣芳, 袁文丹, 刘巍, 等. 东莨菪碱对兔肝性脑病模型的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(33): 3103-3105.
WANG Y F, YUAN W D, LIU W, et al. Protective effect of scopolamine on hepatic encephalopathy in rabbits [J]. China Pharm, 2010, 21(33): 3103-3105.
- [39] SIMICIC D, PIERZCHALA K, BRAISSANT O, et al. P36 Brain regional differences in the developing brain using an animal model of type C hepatic encephalopathy [J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(9S): S24-S25.
- [40] 方丽, 王静, 李雪佩, 等. 肝性脑病大鼠 OXA 神经元活性变化及其临床意义研究 [J]. 四川医学, 2021, 42(10): 990-993.
FANG L, WANG J, LI X P, et al. Changes of OXA neuronal activity and its clinical significance in rats with hepatic encephalopathy [J]. Sichuan Med J, 2021, 42(10): 990-993.
- [41] 贾晓君, 阴怀清, 曹芳芳, 等. 高胆红素血症及胆红素脑病新生大鼠模型的建立与评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(15): 2142-2145.
JIA X J, YIN H Q, CAO F F, et al. Establishment and evaluation of neonatal rat model with hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2018, 16(15): 2142-2145.
- [42] QVARTSKHAVA N, LANG P A, GÖRG B, et al. Hyperammonemia in gene-targeted mice lacking functional hepatic glutamine synthetase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(17): 5521-5526.
- [43] 刘冀, 朱建忠, 隋月林, 等. 四氯化碳诱导大鼠肝性脑病模型的制备 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(2): 33-37.
LIU J, ZHU J Z, SUI Y L, et al. Establishment of a rat model of hepatic encephalopathy [J]. Chin J Comp Med, 2012, 22(2): 33-37.
- [44] 田单单, 王灿, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的黄疸动物模型分析 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(1): 93-96, 128.
TIAN D D, WANG C, MIAO M S. Analysis of jaundice animal model: based on the clinical syndrome characteristics in traditional Chinese and Western medicine [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(1): 93-96, 128.
- [45] 田单单, 王灿, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的脂肪肝动物模型评价 [J]. 世界中医药, 2023, 18(12): 1784-1788.
TIAN D D, WANG C, MIAO M S. Evaluation of animal models of fatty liver based on clinical disease and syndrome characteristics of traditional Chinese and western medicine [J]. World Chin Med, 2023, 18(12): 1784-1788.
- [46] 程金来, 周子玉, 刘丽, 等. 小鼠急性酒精性肝损伤造模方法的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 26-33, 40.
CHENG J L, ZHOU Z Y, LIU L, et al. Comparison and optimization of acute alcoholic liver injury model in mice [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 26-33, 40.
- [47] 杜沅沁, 王萌, 黄国初, 等. 基于胆汁酸代谢组学探讨复方

大黄煎剂保留灌肠对轻微型肝性脑病大鼠模型的治疗作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2348-2357.

DU Y Q, WANG M, HUANG G C, et al. Therapeutic effect of retention enema with compound rhubarb decoction on a rat model of minimal hepatic encephalopathy based on bile acid metabolomics [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39 (10): 2348 -2357.

[48] 廖锦元, 黄仲奎, 黎宁钦, 等. 小型猪肝硬化模型肝病理及生化指标的变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(2): 8-11.

LIAO J Y, HUANG Z K, LI N Q, et al. Pathological and biochemical changes of the liver in mini-pig models of hepatic cirrhosis [J]. Chin J Comp Med, 2013, 23(2): 8-11.

[49] MAHMOUD M S, EL-KOTT A F, ALGWAIZ H I M, et al. Protective effect of *Moringa oleifera* Lam. leaf extract against oxidative stress, inflammation, depression, and apoptosis in a mouse model of hepatic encephalopathy [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(55): 83783-83796.

[50] MIQUEL M, BARTOLÍ R, ÒDENA G, et al. Rat CCl₄-induced cirrhosis plus total portal vein ligation: a new model for the study of hyperammonaemia and brain oedema [J]. Liver Int, 2010, 30 (7): 979-987.

[51] IKEUCHI K, TSUTSUMI T, ISHIZAKA A, et al. Modulation of duodenal and jejunal microbiota by rifaximin in mice with CCl₄-induced liver fibrosis [J]. Gut Pathog, 2023, 15(1): 14.

[52] 李晓娟, 朱云, 王立福, 等. 桃核承气汤对大鼠肝性脑病模型干预治疗的分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(10): 14-18.

LI X J, ZHU Y, WANG L F, et al. Analysis of the preventive and therapeutic effects of Taohe Chengqi Decoction on a rat model of hepatic encephalopathy [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26 (10): 14-18.

[53] 李明芳, 李曹飞, 左东泽, 等. 肝纤维化的发病机理及相关信号转导机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33 (8): 147-152.

LI M F, LI C F, ZUO D Z, et al. Research progress on the pathogenesis and related signal transduction mechanisms of liver fibrosis [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(8): 147-152.

[54] 胡毅龙, 赵怡楠, 张双丽, 等. 基于数据挖掘的急性肝损伤动物模型应用分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 89-100.

HU Y L, ZHAO Y N, ZHANG S L, et al. Analysis of the application characteristics of the acute liver injury animal model based on data mining [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(2): 89 -100.

[55] 周晓玲, 王月明, 吴腾, 等. 基于 SDF-1/CXCR4 轴观察济生肾气汤对肝硬化大鼠 BMSCs 归巢的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 11-18.

ZHOU X L, WANG Y M, WU T, et al. Effects of Jisheng Shenqi Decoction on homing of bone marrow mesenchymal stem cells based on the SDF-1/CXCR4 axis in rats with liver cirrhosis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 11-18.

[56] 田时秋, 左泽平, 李依林, 等. 两种大鼠高脂血症模型的特点及性别差异研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 37-44.

TIAN S Q, ZUO Z P, LI Y L, et al. Characteristics and sex differences of two kinds of hyperlipidemia models in rats [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 37-44.

[收稿日期] 2024-04-12