

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 YL, Zhao YN, Zhang SL, 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.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.02.011

基于数据挖掘的急性肝损伤动物模型应用分析

胡毅龙^{1,2}, 赵怡楠^{1,2}, 张双丽¹, 邱广楠¹, 冯艺凡^{1,2}, 苗明三^{1,2*}, 苗晋鑫^{1,2*}

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

【摘要】 **目的** 探究各类急性肝损伤动物模型的造模要素, 为急性肝损伤动物模型的建立和评价提供参考和建议。**方法** 在中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、重庆维普(VIP)、中华医学期刊全文数据库(Yiigle)、PubMed等数据库检索2002~2022年急性肝损伤动物实验文献, 归纳总结文献中涉及到的急性肝损伤动物模型的动物种类、阳性对照药、造模方法、造模药及给药剂量、给药时间和检测指标, 应用Excel、SPSS Modeler 18.0、Cytoscape 3.8.2对结果进行分析。**结果** 数据库共纳入896篇文献, 急性肝损伤动物模型中应用最多的是雄性KM小鼠; 造模方法以化学性肝损伤、酒精性肝损伤、药理性肝损伤和免疫性肝损伤四大类为主, 分别对应的主要造模方式为: ①实验前24 h腹腔注射10.0 mL/kg 0.1% CCl₄ 植物油; ②实验前16 h灌胃12.0 mL/kg 50.0%~56.0%乙醇; ③实验前24 h腹腔注射APAP 300 mg/kg; ④实验前8 h尾静脉注射Con A 20 mg/kg。模型的评价以肝病理指标为金标准, 结合生化指标血清ALT、AST, 肝组织匀浆SOD、MDA含量及活性为直接指标。**结论** 临床上急性肝损伤发病原因各异, 在制备急性肝损伤动物模型时应根据特定的研究内容、研究特点选择对应的造模方法。

【关键词】 数据挖掘; 急性肝损伤; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2024)02-0089-12

Analysis of the application characteristics of the acute liver injury animal model based on data mining

HU Yilong^{1,2}, ZHAO Yinan^{1,2}, ZHANG Shuangli¹, QIU Guangnan¹, FENG Yifan^{1,2}, MIAO Mingsan^{1,2*}, MIAO Jinxin^{1,2*}

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

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

【Abstract】 **Objective** To investigate the modeling elements of various types of animal models for acute liver injury, and to provide references and suggestions to establish and evaluate animal models of acute liver injury (ALI).

Methods The animal experimental literature of ALI from 2002 to 2022 was searched in the databases of the China Knowledge Network, WanFang, Chongqing Vip (VIP), Chinese Medical Journal Full Text Data (Yiigle), and PubMed. The animal species, positive control drugs, modeling method, modeling drugs, and drug administration of the animal models of ALI in the literature were summarized. The result were analyzed using Excel, SPSS Modeler 18.0, and Cytoscape 3.8.2. **Results** A total of 896 articles were included in the databases. The most used animal models for ALI

【基金项目】 岐黄学者(国中医药人教函2022-6); 河南省重大公益专项(201300310100)。

【作者简介】 胡毅龙(2000—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药学。E-mail: huyilong20001003@163.com

【通信作者】 苗明三(1965—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药学。E-mail: miaomingsan@163.com

苗晋鑫(1986—), 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 动物模型及肿瘤防治。E-mail: miaojinxin2022@163.com

* 共同通信作者

were male KM mice. The modeling method were mainly chemical liver injury, alcoholic liver injury, drug-related liver injury, and immune liver injury. ①The corresponding main modeling method were intraperitoneal injection of 10 mL/kg of 0.1% CCl₄ in vegetable oil at 24 h before experiments, ②gavage of 12.0 mL/kg of 50.0%~56.0% ethanol at 16 h before experiments, ③intraperitoneal injection of 300 mg/kg APAP at 24 h before experiments, ④tail vein injection of 20 mg/kg Con A at 8 h before experiments. Evaluation of the models was based on liver pathological indexes as the gold standard combined with biochemical indexes of serum ALT, AST, and SOD and MDA contents and activities in liver tissue homogenate as direct indicators. **Conclusions** Because the causes of ALI vary in clinical practice, the preparation of animal models of ALI should be based on the specific study content and characteristics, and the corresponding modeling method should be selected.

【Keywords】 data mining; acute liver injury; animal model

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

急性肝损伤(acute liver injury, ALI)是指肝在无慢性病的情况下短期突发异常疾病^[1],机体发生氧化应激、炎症、肝细胞坏死和凋亡等多种病理改变,严重的 ALI 还会转变为急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、肝硬化和肝癌,其致病因素有药物中毒、酒精摄入过多、病毒感染、化学毒性等。ALI 的发病率呈逐年上升的趋势^[2-4],特别是新型冠状病毒肆虐以来,对乙酰氨基酚等解热镇痛药的使用量大大增加,过量错误地服用药品,会极大地损害肝组织,造成肝损伤。良好的动物模型是开发新药和研究疾病治疗方式的基础,国内外学者针对 ALI 的临床发病因素已研究出了各种造模方式,根据不同的造模方式,实验性 ALI 动物模型可分为化学性肝损伤模型、酒精性肝损伤模型、药物性肝损伤模型、免疫性肝损伤模型和其他类肝损伤模型^[5-6],分别对应临床上由各种病因引起的肝损伤。前四类 ALI 动物模型应用广泛,广泛应用于药效学研究^[7-8],但各类 ALI 模型造模方法均无统一标准,例如该模型的关键因素造模药物剂量差异较大,无法为后续研究提供更明确的指导。因此,为进一步明确 ALI 动物模型的应用特点,确定更合适的 ALI 造模方法,本研究通过数据挖掘方式归纳整理 ALI 动物模型相关文献,并通过“分类讨论”的方式分析总结各造模要素,探究现有 ALI 动物模型的研究现状及不足之处,为提高 ALI 动物模型造模成功率以及 ALI 的发病机制和治疗方法研究提供理论参考。

1 资料和方法

1.1 数据来源

以“急性肝损伤”和“动物模型”为主题词,在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、重庆维普中文期刊服务平台(VIP)、中

华医学期刊全文数据库(Yiigle)进行检索;以“acute liver injury”AND“animals model”为主题词,在PubMed数据库进行检索。检索时间范围均设置为2002年12月~2022年12月,建立数据库。

1.2 文献筛选标准

纳入标准:使用 ALI 动物模型进行研究的实验性文献。排除标准:①排除综述类、理论研究类文献、硕博学位论文、会议性文献;②排除未明确记录实验动物种类和造模方式的文献;③排除造模剂量不明确的文献;④排除资料缺失文献,数据库之间重复文献。最终有 896 篇 ALI 动物模型文献符合筛选标准。

1.3 数据处理

将符合纳入标准的 896 篇文献,根据造模方式和研究目的分为化学性肝损伤、免疫性肝损伤、药物性肝损伤和酒精性肝损伤四类,其余类型归为其他。录入 Excel 2021,建立数据库,分析造模特点。参照《常用医药研究动物模型》^[9]对实验动物名称、种类等进行统一规范处理。

1.4 统计学方法

统计录入的全部数据,使用 Excel 2021、SPSS Modeler 18.0、Cytoscape 3.8.2 进行统计学处理。

2 结果

2.1 实验动物选择

将录入的 896 篇实验文献中的全部实验动物种类进行归类统计,共分为 20 种。动物种类最多的为 KM 小鼠(333 篇,37.17%),其次为 SD 大鼠(154 篇,17.19%)和 C57BL/6 小鼠(150 篇,16.74%),详见表 1。在实验动物性别的选择上,排除 6 篇未对动物性别作出标注的文献,其余的 890 篇中,雄性(659 篇,74.04%),雌雄各半(194 篇,21.80%),雌性(37 篇,4.16%)。

2.2 阳性干预药使用情况

将 896 篇实验文献中的阳性干预药进行规范分类,有 317 篇设置阳性干预对照组。阳性干预药种

表 1 ALI 动物模型实验动物种类分布情况

Table 1 Distribution of experimental animals in ALI animal model

动物种类 Animal species	品系 Strain	频次/n Frequency	占比/% Proportion
小鼠 Mice	KM	333	37.17%
	C57BL/6	150	16.74%
	ICR	96	10.72%
	BALB/C	55	6.14%
	WT	5	0.56%
	NIH	4	0.45%
	Swiss	4	0.45%
	SD	3	0.33%
	FVB	2	0.22%
	CBA	1	0.11%
	WT	1	0.11%
	Sabra	1	0.11%
大鼠 Rats	SD	154	17.19%
	Wistar	78	8.71%
	KM	2	0.22%
其他 Other	实验犬 Experimental dog	3	0.33%
	白羽肉鸡 White feather broiler	1	0.11%
其他 Other	草鱼 Grass carp	1	0.11%
	建鲤 Jianli	1	0.11%
	食蟹猴 Cynomolgus macaques	1	0.11%

类主要包括西药和中成药。阳性干预药以联苯双酯(171 篇,56.62%)和水飞蓟素(66 篇,21.85%)为主。阳性干预药分布情况见表 2。统计过程中发现,有部分文献使用甘草饮片^[10]等作为阳性干预药,由于频次较低,忽略不计。

2.3 造模概况

在纳入数据库的 896 篇文献中,各类 ALI 模型的分布情况为化学性肝损伤模型 473 篇,酒精性肝损伤 146 篇,药物性肝损伤 103 篇,免疫性肝损伤 160 篇。其他类肝损伤主要通过手术切除 70%~80% 肝等方式制备 ALI,但因操作难度较大,动物存活率较低^[11-12]等因素,出现频次较低,详见表 3。

2.3.1 化学性肝损伤

在 473 篇化学性肝损伤动物模型文献中,主要通过四氯化碳(CCl₄)(389 篇,82.24%)诱导 ALI 动物模型。对 389 篇 CCl₄ 诱导 ALI 模型文献进行归纳,发现其给药方式主要为腹腔注射(338 篇,86.89%),给药时间集中在实验前 24 h(205 篇,52.84%),CCl₄ 给药剂量主要为 10.0 mL/kg 0.10% CCl₄ 植物油溶液(64 篇,37.65%)。详见图 1、表 4。

2.3.2 酒精性肝损伤

在 146 篇乙醇诱导 ALI 文献中,乙醇的给药方式均为灌胃,灌胃时间集中在实验前 16 h(44 篇,47.31%),灌胃剂量主要为 12.0 mL/kg 50%~56% 乙醇(39 篇,50.00%),详见图 2、表 5。

表 2 ALI 动物模型实验阳性干预药使用分布情况

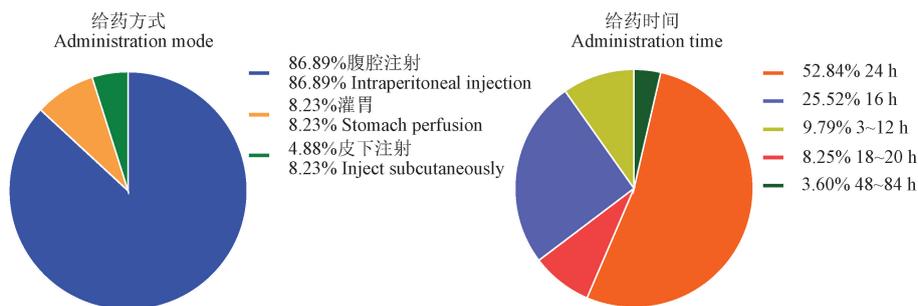
Table 2 Distribution of positive drugs used in ALI animal model experiments

阳性药干预类型 Positive intervention drug type	阳性干预药 Positive intervention drug	频次/n Frequency	占比/% Proportion	
西药 Western medicine	联苯双酯 Biphenyl diester	171	56.62%	
	水飞蓟素 Silymarin	66	21.85%	
	甘利欣注射 Diammonium glycyrrhizinate injection	11	3.64%	
	双环醇 Bicyclol	6	1.99%	
	凯西莱 Tiopronin	6	1.99%	
	还原性谷胱甘肽 Reduced glutathione	5	1.66%	
	N-乙酰半胱氨酸 N-acetylcysteine	4	1.32%	
	东宝肝泰 Dongbao Gantai	4	1.32%	
	地塞米松 Dexamethasone	3	0.99%	
	异甘草酸镁 Magnesium isoglycyrrhetate	3	0.99%	
	维生素 E Vitamin E	2	0.67%	
	护肝片 Liver-protecting tablet	14	4.64%	
	中成药 Chinese patent drug	茵栀黄颗粒 Yinzhihuang Granules	3	0.99%
		复方鳖甲软肝片 Fufang biejia ruangan tablet	2	0.66%
苦参素胶囊 Marine capsules		2	0.66%	

表 3 ALI 动物模型分类情况

Table 3 Classification of ALI animal models

动物模型类型 Animal model type	造模药物 Modeling drugs	频次/n Frequency	占比/% Proportion
化学性肝损伤动物模型(473) Animal model of chemical liver injury (473)	四氯化碳 CCl ₄	389	82.24%
	D-氨基半乳糖 D-GalN	47	9.95%
	硫代乙酰胺 Thioacetamide	21	4.44%
	α-萘异硫氰酸酯 α-Naphthalene isothiocyanate	10	2.11%
	二甲基甲酰胺 Dimethylformamide	3	0.63%
	黄曲霉素 B1 Aflatoxin B1	2	0.42%
	D-氨基半乳糖联合肿瘤坏死因子 α D-GalN combined with TNF-α	1	0.21%
酒精性肝损伤动物模型(146) Animal model of alcoholic liver injury (146)	乙醇 Alcohol	146	100.00%
药物性肝损伤动物模型(103) Animal model of drug-induced liver injury (103)	对乙酰氨基酚 Acetaminophen	92	89.32%
	雷公藤 Tripterygium wilfordii	4	3.89%
	衣霉素 Chlamycin	2	1.94%
	双氯芬酸钠 Diclofenac sodium	2	1.94%
	紫杉醇 Paclitaxel	1	0.97%
	四环素 Tetracycline	1	0.97%
	恩诺沙星 Enrofloxacin	1	0.97%
免疫性肝损伤动物模型(160) Animal model of immune liver injury (160)	伴刀豆球蛋白 A Concanavalin A	62	38.75%
	D-氨基半乳糖联合脂多糖 D-GalN combined with LPS	58	36.25%
	脂多糖 Lipopolysaccharide	29	18.13%
	卡介苗联合脂多糖 BCG combined with LPS	11	6.87%
其他类肝损伤动物模型(14) Other animal models of liver injury (14)	手术 Surgical operation	7	50.00%
	氯化铬 CrCl ₂	4	28.57%
	可卡因 Cocaine	2	14.29%
	亚硝酸钠 Sodium nitrite	1	7.14%

图 1 CCl₄ 诱导 ALI 给药方式及给药时间分布情况Figure 1 Administration mode and time distribution of CCl₄ induced ALI表 4 CCl₄ 诱导 ALI 给药体积分数及剂量分布情况(频次 ≥ 10)Table 4 Volume fraction and dose distribution of CCl₄-induced ALI administration (frequency ≥ 10)

体积分数/% Volume fraction	剂量 (mL/kg) Dosage	频次/n Frequency	占比/% Proportion
0.10%	10	64	37.65%
	20	12	7.06%
0.20%	10	42	24.71%
1.00%	5	11	6.47%
	10	11	6.47%
50.00%	1	12	7.06%
100.00%	1	18	10.59%

2.3.3 药物性肝损伤

在 103 篇药物性肝损伤动物模型文献中,主要通过乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) (92 篇, 89.32%) 诱导 ALI 动物模型。对 92 篇 APAP 诱导 ALI 动物模型的文献归纳发现,给药方式主要为腹腔注射 (70 篇, 76.09%), 给药时间主要为实验前 24 h (56 篇, 60.87%), 给药剂量主要为 300 mg/kg (31 篇, 33.70%)。详见图 3。

2.3.4 免疫性肝损伤

在 160 篇免疫性肝损伤动物模型文献中,主要通过伴刀豆球蛋白 A (concanavalin A, Con A) (62 篇, 38.75%) 诱导 ALI 动物模型。如图 4 所示,对 62

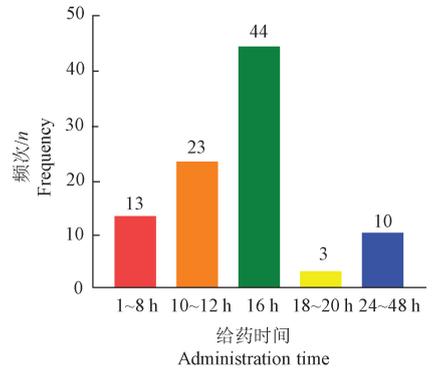


图 2 乙醇诱导 ALI 灌胃时间分布情况

Figure 2 Distribution of ethanol-induced ALI gavage times

表 5 乙醇诱导 ALI 灌胃体积分数及剂量分布情况 (频次 ≥ 5)

Table 5 Ethanol-induced ALI volume fraction and dose distribution (frequency ≥ 5)

体积分数/% Volume fraction	剂量 (mL/kg) Dosage	频次/n Frequency	占比/% Proportion
50%~56%	12.0	39	50.00%
	14.0	13	16.67%
	3.0~10.0	13	16.67%
	15.0	7	8.97%
100%	6.0~8.0	6	7.69%

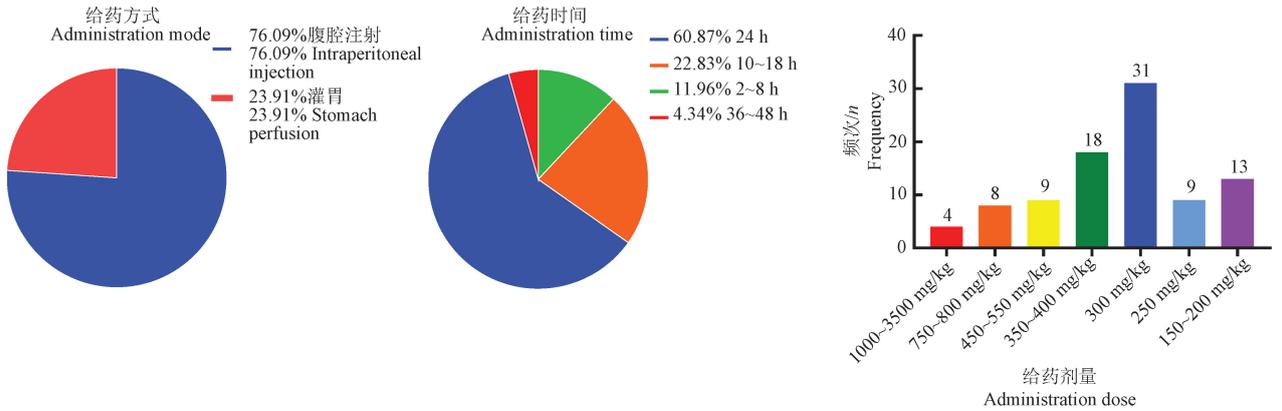


图 3 APAP 诱导 ALI 给药方式、给药时间及给药时间分布情况

Figure 3 Administration mode, administration time and administration time distribution of ALI induced by APAP

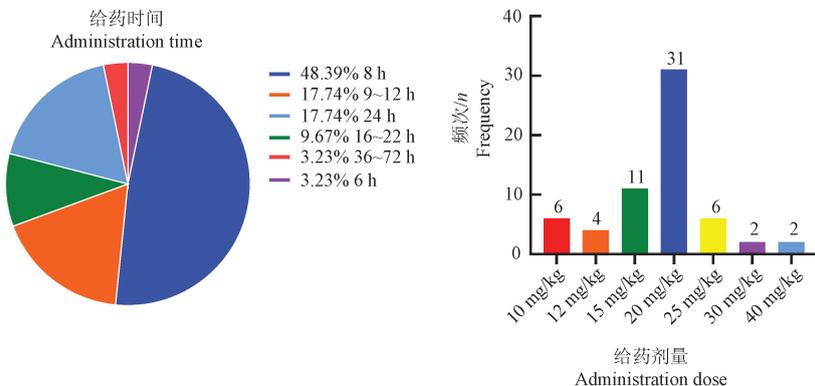


图 4 Con A 诱导 ALI 给药时间及给药剂量分布情况

Figure 4 Administration time and dose distribution of ALI induced by Con A

篇 Con A 诱导 ALI 动物模型的文献进行归纳统计, 给药方式主要为尾静脉注射($n=61$), 仅 1 篇为内眦静脉注射; 给药时间集中在实验前 8 h (30 篇, 48.39%), 给药剂量主要为 20 mg/kg (31 篇, 50.00%)。

2.4 检测指标

如表 6 所示, 对 896 篇 ALI 动物模型文献的实验相关指标进行归纳统计, 文献主要对表观指标、病理指标、生化指标、分子生物学相关指标进行了检测。

表 6 ALI 动物模型指标检测情况

Table 6 Detection of indexes in ALI animal models

指标 Target	临床表现 Clinical manifestation
表观指标 Apparent indicators	① 体重降低 ① Weight loss
	② 毛发渐干枯无光泽 ② Dry and lusterless hairs
	③ 活动频次明显下降, 饮食、饮水量减少, 精神萎靡不振 ^[13-14] ③ Frequency of activity decreases significantly, the amount of food and water intake decreases, and the spirit is depressed
	④ 尿失禁、步态不稳、动作迟缓、昏睡等 ^[15-16] ④ Urinary incontinence, unsteady gait, slow movement, lethargy, etc
组织病理指标 Histopathological indicators	① 肝组织出现多处融合坏死, 有纤维化组织出现 ① Liver tissue showed multiple fused necrosis with fibrotic tissue
	② 肝细胞肿胀、变性、排列紊乱 ② Hepatocyte swelling, degeneration and disorder of arrangement
	③ 有大量炎性细胞浸润 ^[17-19] ③ Massive inflammatory cell infiltration
生化指标 Biochemical indicators	血清 Serum 谷丙转氨酶 ↑ ALT ↑ 谷草转氨酶 ↑ AST ↑ 碱性磷酸酶 ↑ ALP ↑ 肿瘤坏死因子-α ↑ TNF-α ↑ 白介素-1β ↑ IL-1β ↑ 谷胱甘肽过氧化物酶 ↓ GSH-Px ↓
	肝组织 Hepatic tissue 超氧化物歧化酶 ↓ SOD ↓ 丙二醛 ↑ MDA ↑ 过氧化氢酶 ↓ CAT ↓ 非酶抗氧化剂 ↓ GSH ↓ 白介素-6 ↑ IL-6 ↑
通路相关蛋白 Pathway related proteins	炎症相关蛋白 Inflammation related proteins 核因子-κB 蛋白 ↑ NF-κB protein ↑ 肿瘤坏死因子-α 蛋白 ↑ TNF-α protein ↑ NLRP3 蛋白 ↑ NLRP3 protein ↑ 白介素-6 蛋白 ↑ IL-6 protein ↑ TLR4 蛋白 ↑ TLR4 protein ↑ 一氧化氮合酶蛋白 ↑ INOS protein ↑ 磷酸化细胞外调节蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 ↑ p-ERK/ERK ↑
	凋亡相关蛋白 Apoptosis related proteins Bax 蛋白 ↑ Bax protein ↑ B 淋巴细胞瘤-2 蛋白 ↓ Bcl-2 protein ↓ 人内质网应激相关蛋白 ↑ CHOP protein ↑ Caspase-3 蛋白 ↑ Caspase-3 protein ↑ Caspase-12 蛋白 ↑ Caspase-12 protein ↑ Grp78 蛋白 ↑ Grp78 protein ↑
通路相关 mRNA Pathway related mRNA	炎症相关 mRNA Inflammation related mRNA CYP2E1 蛋白 ↑ CYP2E1 protein ↑ 血红素氧合酶-1 ↑ HO-1 ↑ Nrf2 蛋白 ↑ Nrf2 protein ↑ 磷酸化氨基末端蛋白激酶/氨基末端蛋白激酶 ↑ p-JNK/JNK ↑
	凋亡相关 mRNA Apoptosis related mRNA 肿瘤坏死因子-α mRNA ↑ TNF-α mRNA ↑ 白介素-6 mRNA ↑ IL-6 mRNA ↑ 一氧化氮合酶 mRNA ↑ INOS mRNA ↑ 白介素-1β mRNA ↑ IL-1β mRNA ↑
通路相关 mRNA Pathway related mRNA	氧化应激相关 mRNA Oxidative stress related mRNA Caspase 3 mRNA ↑ Caspase 12 mRNA ↑
	氧化应激相关 mRNA Oxidative stress related mRNA 血红素氧合酶 1 ↑ mRNA HO-1 mRNA ↑ 细胞色素同功酶 mRNA ↑ CYP2E1 mRNA ↑ P38 MAPK mRNA ↑ Nrf2 mRNA ↓ Keap 1 mRNA ↓

2.5 生化指标关联规则分析

如图 5 所示,将频数 ≥ 10 的生化指标导入 SPSS Modeler 18.0 进行关联规则分析,链接显示最小值设置为 10,运行得到生化指标关联规则网络图。将数据进一步导入 Cytoscape 3.8.2 对关联规则网络图进行可视化升级,从关联规则图中可得出关联较强的生化指标组合为 ALT-AST-SOD-MDA。

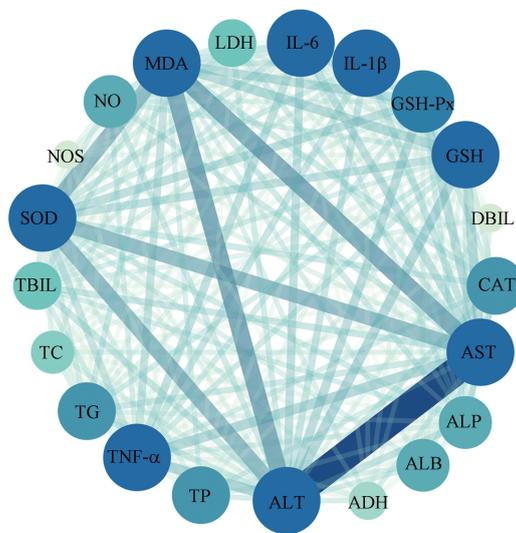


图 5 生化指标关联规则图

Figure 5 Neteork association diagram of Biochemical indicators

3 讨论

ALI 是临床常见的危重急症之一^[20],构建 ALI 动物模型是研究 ALI 发病机制及筛选有效药物的重要方式。临床上 ALI 患者病因各异,遵循“辨证施治”原则,应依据病因开发不同的治疗药物,在开展实验研究时,也应依据不同的研究内容制备不同的 ALI 模型。本研究依据不同的造模方式,将 ALI 动物模型分为化学性肝损伤、酒精性肝损伤、药物性肝损伤和免疫性肝损伤四类,详见表 7。

表 7 ALI 动物模型
Table 7 ALI animal models

模型类型 Model type	制备方法 Preparation method	优点 Advantage	缺点 Disadvantage	应用范围 Applicable scope
化学性肝损伤 ^[5,21-22] Chemical liver injury	实验前 24 h 腹腔注射 10.0 mL/kg 0.1% CCl ₄ 植物油 Intraperitoneal injection of 10.0 mL/kg of 0.1% CCl ₄ vegetable oil, 24 h before the experiment	成本低;操作简单;症状与人相似,稳定性强 Low cost; simple operation; symptoms are similar to those of people, and the stability is strong	CCl ₄ 毒性较大;特异性较低,对其他脏器也会造成损伤 CCl ₄ is toxic; the specificity is low, and it will also cause damage to other organs	研究急性肝损伤病理生理学机制;研究化学品及代谢产物对肝的毒害 To study the pathophysiological mechanism of acute liver injury and the toxicity of chemicals and metabolites to liver
酒精性肝损伤 ^[23] Alcoholic liver injury	实验前 16 h 灌胃 12.0 mL/kg 50.0% ~ 56.0% 乙醇 Gavage of 12.0 mL/kg 50.0% ~ 56.0% ethanol, 16 h before the experiment	操作简单;易成模;与人类发病流程较为一致 Simple operation; easy to become a model; it is more consistent with the human pathogenesis process	酒精造模存在品系和性别差异 There are strains and gender differences in alcohol modeling	研究酒精性脂肪肝、酒精性肝炎机制;开发治疗酒精性肝损伤药物 To study the mechanism of alcoholic fatty liver and alcoholic hepatitis; development of drugs for treating alcoholic liver injury
药物性肝损伤 ^[24-25] Drug-induced liver injury	实验前 24 h 腹腔注射 APAP 300 mg/kg Intraperitoneal injection of APAP 300 mg/kg, 24 h before the experiment	成本低;与人类临床表现及组织病理相似 Low cost; similar to human clinical manifestations and histopathology	药物溶解度低;死亡率高 Low drug solubility; high mortality rate	临床固有型、非特异型肝损伤研究 Study on clinical intrinsic and atypical liver injury
免疫性肝损伤 ^[6] Immune liver injury	实验前 8 h 尾静脉注射 Con A 20 mg/kg Tail vein injection of Con A 20 mg/kg, 8 h before the experiment	周期短;不需要提前致敏;对肝的损害具有特异性;与临床匹配性较好 Short cycle; no need to be sensitized in advance; damage to the liver is specific; good matching with clinic	操作具有一定难度;无法持续损伤肝细胞 Operation is difficult; unable to sustain liver cell damage	急性肝损伤的细胞免疫学机制研究 Study on cellular immunological mechanism of acute liver injury

在动物品系的选择上,ALI 动物模型的种类涉及鼠、犬、鸡、鱼、猴等^[26-29]。考虑到经济成本、操作便捷性,一般选用鼠类作为造模动物;同时研究发现,不同种属的动物对 APAP 的敏感性不同,其中小鼠的敏感性最高^[25,30],因此,小鼠更适合作为模型动物。雄鼠体内 CYP450 酶含量较雌鼠高 10%~30%^[31],而 CCl₄ 诱导肝损伤是经 CYP450 依赖性混合功能氧化酶的代谢而发生细胞膜过氧化反应引起的,因此雄鼠更适用于制备 ALI 模型。再综合动物的生理周期,选取雄性小鼠作为造模动物比较合适。

在各类 ALI 模型中,化学性肝损伤应用最广,其中使用 CCl₄ 制备化学性肝损伤的最多。在造模剂量的选择上,文献多选用腹腔注射 10.0 mL/kg 0.1% 的 CCl₄ 植物油溶液。黎昉等^[32] 针对 CCl₄ 制备化学性肝损伤的剂量进行了考察,结果发现当 CCl₄ 的浓度为 0.1% 时,既能体现肝损伤的程度,又能保证模型动物存活。CCl₄ 诱导肝损伤的机制为通过氧化应激反应引起炎症反应造成肝细胞损伤^[6],CCl₄ 经细胞色素酶 P450 代谢生成的产物一方面可诱导肝细胞膜脂质过氧化发生氧化应激,另一方面可直接攻击肝细胞线粒体,影响肝细胞代谢。同时 CCl₄ 代谢产物可通过一系列反应激活 NF- κ B 通路关键蛋白 NF- κ B p65 与肝细胞内特定 DNA 的结合,诱导肝细胞炎症^[21]。CCl₄ 制备的肝损伤与临床较为相似,且 CCl₄ 成本低,造模方式操作简单,能在较短时间内建立 ALI 模型。但 CCl₄ 毒性较大,特异性较低,对其他脏器也会造成损伤^[21],因此不适用于免疫机制等方面的研究^[5]。

酒精性肝损伤模型的建立是通过直接灌胃或腹腔注射乙醇完成的,在造模剂量的选择上,文献多选用灌服 12.0 mL/kg 50.0%~56.0% 的乙醇,在该剂量下,小鼠出现明显的醉酒反应,血清 ALT、AST 含量明显升高,HE 染色情况也提示造模成功^[15]。亦有文献通过腹腔注射的方式进行造模,但相较于腹腔注射,灌胃能更好模拟酒精性肝损伤的发病过程。在临床上,酗酒引起的疾病约占 5%^[33],肝是乙醇代谢的主要场所,乙醇代谢产物乙醛能诱导肝氧化应激,使线粒体和微管系统受损,线粒体功能损伤、内质网应激和免疫或炎症反应等引起肝损伤^[34]。乙醇诱导急性肝损伤的标志为肝细胞凋亡,乙醇通过 MAPK-p53 信号通路诱发细胞凋亡,造成肝细胞坏死。同时可以促进活性氧簇 ROS 的升

高,诱发氧化反应,促进炎症因子释放,最终损伤肝细胞^[5]。乙醇诱导急性肝损伤操作简单,易成模,且与临床发病过程较为一致。

药物性肝损伤主要通过乙酰氨基酚(APAP)进行造模,文献统计结果显示,APAP 剂量使用最多的为 300 mg/kg。APAP 是临床上广泛应用的解热镇痛药,其过量使用也是急性肝损伤的最常见诱因^[35],Imani 等^[36] 对会造成药物性肝损伤的药品进行 meta 分析发现,APAP 这一类非甾体抗炎药即使是在正常使用剂量下,亦有 10% 的患者会产生不同程度的肝损伤。机体摄入过量 APAP 后,CYP2E1 将过量 APAP 氧化,代谢产生过量的 N-乙酰对苯醌亚胺与细胞蛋白中的巯基基团结合,同时耗尽供应的谷胱甘肽,致使线粒体功能障碍,最终导致肝细胞损伤^[6]。韩艳珍等^[25] 对制备药物性肝损伤的药物进行比较发现,APAP 制备的药物性肝损伤模型与临床吻合度最高。APAP 诱导的急性肝损伤与人类临床表现及组织病理相似,但该模型死亡率高、肝细胞坏死严重,因此在使用该模型进行抗肝损伤药物研究时,建议使用预防性给药方式。

免疫性肝损伤模型的建立主要通过静脉注射伴刀豆球蛋白(Con A)进行制备。文献分析结果显示,造模剂量选用最多的为尾静脉注射 20 mg/kg 的 Con A。单莹莹等^[37]、张炜等^[38]、刘悦晖等^[39] 对 Con A 诱导小鼠急性肝损伤的影响因素进行研究,均发现 20 mg/kg 的 Con A 给药组小鼠肝组织病理发生明显坏死,血清 ALT、AST 含量显著升高,且无小鼠死亡,是诱导急性肝损伤较为合适的剂量。Con A 对肝静脉窦具有较高的亲和力,可导致肝组织中 CD4⁺T 细胞、自然杀伤 T 细胞、库普弗细胞和中性粒细胞同时激活并浸润肝组织,产生大量炎症细胞因子和趋化因子^[40],造成急性肝损伤。Con A 诱导免疫性肝损伤操作简便、周期短,不需要提前致敏,对肝的损害具有特异性,能够较好的模拟临床病毒性肝炎所致的免疫性肝损伤。

检测指标方面,通过表观指标、肝组织病理、血清和肝组织生化、分子生物学等指标的检测,可有效评价 ALI 动物模型的成模情况。ALI 的表观指标仅对小鼠的日常活动情况和外观精神状态等进行了简单的观察。若能对其表观指标进行半定量分析^[41],可使表观指标成为更合理的成模依据。肝组织病理是判断 ALI 模型成功与否的重要标准,通过病理指标可看出肝组织纤维化、肝细胞坏死等病

变。关联最强的生化指标为 ALT-AST-SOD-MDA, 同时也是出现频次前四位的检测指标, 当肝细胞受到破坏, ALT 和 AST 将会被释放入血, 引起转氨酶升高, 因此, 在判定肝损伤时, 建议选用 ALT 和 AST 作为标志物^[42-43]。另外氧化应激产物 MDA、氧化酶 CAT、SOD、GSH-Px 及 GSH 等, 可以有效反应肝的氧化应激状态^[44-45]。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子可以评价肝的炎症情况^[46]。这些指标主要通过酶联免疫法 (ELISA) 测定, 操作简便, 可行性强, 可以有效评价急性肝损伤的程度。分子生物学指标主要检测了急性肝损伤相关通路蛋白和 mRNA 的表达, 目前急性肝损伤的发病机制研究多围绕氧化应激、炎症反应、细胞凋亡展开, 因此文献多选择与之相关的 NF- κ B、Nrf2、Keap、Caspase-1、MAPK、TLR4、NLRP3、ARE 通路进行研究^[17,46-47]。

综上, 本研究归纳整理了 ALI 动物模型的造模动物品系、造模方式、造模剂量、检测指标, 对各类 ALI 动物模型的造模方式进行了分类讨论。同时, 在归纳过程中也发现了部分问题: ①ALI 是指临床上病毒性肝炎、酒精性肝炎、免疫性肝炎、药物性肝炎等肝病所造成的肝损伤, 各类肝病发病因素有一定差异, 但在归纳文献时发现, 部分研究未对 ALI 进行具体的分类, 造成了几种类型肝损伤的界限模糊不清, 建议后续研究注重几种类型肝损伤的区分, 进一步体现精准医学, 开发具有针对性的药物。②ALI 与急性肝衰竭 (ALF) 的造模方法相同, 区别在于造模剂量^[48-50]。因此在造模时, 一定要谨防剂量过大, 避免 ALI 恶化为 ALF。然而目前 ALI 造模剂量的针对性研究较少, 建议后续加强该方面研究。③APAP 作为解热镇痛药诱导药物性肝损伤与临床上肝损伤相似度较高^[24], 但 APAP 溶解度较差^[51], 该特性对模型的制备造成了一定影响, 建议后续加强研究, 探索更良好的造模方式。④当前的 ALI 动物模型各方面均较为符合西医学的标准, 在制备中西医结合的动物模型方面稍有欠缺。仅有一篇文献制备了病证结合的急性肝损伤动物模型^[52]。其以乙醇引发小鼠肝胆湿热; 以高脂饲料灌胃小鼠引发血瘀; 又以猪血清激起小鼠免疫反应, 造成小鼠“本虚”, 形成肝郁脾虚证的急性肝损伤, 对体现中医证候的 ALI 模型的建立提供了思路。建议后续进一步开发类似模型, 为开发治疗 ALI 的中药、中成药等提供理论依据和参考。本研究针对现有各种造模方式的优、缺点进行了评价和比较, 并提出了

一些 ALI 模型现有的问题和未来的研究思路, 以期对后续 ALI 机制的研究与新药的开发等提供参考。

参考文献:

- [1] 杨毅, 陈德昌. 重症医学病理生理紊乱: 诊断与治疗临床思路 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018.
YANG Y, CHEN D C. Pathophysiology in critical care, Perspective of diagnosis and treatment [M]. Shanghai: Shanghai Science & Technology Publishers, 2018.
- [2] FAN H, TU T, ZHANG X, et al. Sinomenine attenuates alcohol-induced acute liver injury via inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2022, 159: 112759.
- [3] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-966, quiz 967.
- [4] 李晓芸, 唐洁婷. 药物性肝损伤的流行病学 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2510-2514.
LI X Y, TANG J T. Epidemiology of drug-induced liver injury [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(11): 2510-2514.
- [5] 吕超, 石清兰, 覃倩, 等. 小鼠实验性肝损伤模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(1): 107-113.
LYU C, SHI Q L, QIN Q, et al. A review of experimental liver injury models in mice [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(1): 107-113.
- [6] 方春秋, 张文军, 张景洲, 等. 常见肝损伤动物模型构建和应用的研究状况 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(3): 276-280.
FANG C Q, ZHANG W J, ZHANG J Z, et al. Research status of the construction and application of common liver injury animal models [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(3): 276-280.
- [7] AL HUMAYED S, AL-HASHEM F, HAIDARA M A, et al. Resveratrol pretreatment ameliorates p53-bax axis and augments the survival biomarker B-cell lymphoma 2 modulated by paracetamol overdose in a rat model of acute liver injury [J]. Pharmacology, 2020, 105(1/2): 39-46.
- [8] YUAN R, TAO X, LIANG S, et al. Protective effect of acidic polysaccharide from *Schisandra chinensis* on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 537-542.
- [9] 苗明三, 朱飞鹏. 常用医药研究动物模型 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
MAO M S, ZHU F P. Commonly used animal models for medical research [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007.
- [10] 谢雨琼, 李海芳, 迪里努尔. 小鼠中甘草毛状根、甘草切片总抗氧化能力和对 CCl₄ 致肝损伤保护的比较研究 [J]. 食品科学, 2009, 30(23): 432-435.
XIE L Q, LI H F, DI L. Total antioxidant capacity and

- protective effect of extract from hairy roots of *Glycyrrhiza uralensis* fish on CCl₄-induced acute liver injury in mice [J]. Food Sci, 2009, 30(23): 432-435.
- [11] ZHENG Y, CUI B, SUN W, et al. Potential crosstalk between liver and extra-liver organs in mouse models of acute liver injury [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(7): 1166-1179.
- [12] 唐波, 乔海泉, 孙学英, 等. 内毒素血症对部分肝切除大鼠的肝损伤机制探讨 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2008, 14(2): 108-111.
- TANG B, QIAO H Q, SUN X Y, et al. Acute liver injury induced by endotoxemia after partial hepatectomy in rats [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2008, 14(2): 108-111.
- [13] 肖会敏, 何悦, 常琰, 等. 芎龙胶囊对伴刀豆蛋白致小鼠急性肝损伤的保护与机制研究 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(2): 220-223.
- XIAO H M, HE Y, CHANG Y, et al. Protective effect of Jiaolong Capsules on acute liver injury induced by concanavalin in mice and its mechanism [J]. Northwest Pharm J, 2020, 35(2): 220-223.
- [14] LU K, SHEN S, LUO O Y, et al. Manipulating PP2Ac α -ASK-JNK signaling to favor apoptotic over necroptotic hepatocyte fate reduces the extent of necrosis and fibrosis upon acute liver injury [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11): 985.
- [15] 贾岚, 孟智睿, 魏益谦, 等. 金昭胶囊对急性酒精性肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 世界中医药, 2022, 17(11): 1578-1583.
- JIA L, MENG Z R, WEI Y Q, et al. Protective effect of Jinzhao capsules on acute alcoholic liver injury in mice [J]. World Chin Med, 2022, 17(11): 1578-1583.
- [16] CHAO X, WANG S, ZHAO K, et al. Impaired TFEB-mediated lysosome biogenesis and autophagy promote chronic ethanol-induced liver injury and steatosis in mice [J]. Gastroenterology, 2018, 155(3): 865-879. e12.
- [17] 鲁荣华, 杨群, 赵玲. 金银花提取物通过激活 Nrf2 通路对急性肝损伤模型大鼠肝功能的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4811-4815.
- LU R H, YANG Q, ZHAO L. Protective effect of honeysuckle extract on liver function in rats with acute liver injury by activating Nrf2 pathway [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(19): 4811-4815.
- [18] 白阳秋, 罗晓英, 李修岭, 等. 雷帕霉素介导 P53 选择性自噬对急性肝损伤和肝纤维化大鼠的干预作用 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(10): 1006-1011.
- BAI Y Q, LUO X Y, LI X L, et al. Intervention of rapamycin in acute liver injury and fibrosis rats by mediating P53 selective autophagy [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2022, 36(10): 1006-1011.
- [19] LI Y, YU P, FU W, et al. Ginsenoside rd inhibited ferroptosis to alleviate CCl₄-induced acute liver injury in mice via cGAS/STING pathway [J]. Am J Chin Med, 2023, 51(1): 91-105.
- [20] 廖月, 何毅怀, 罗亚文. 氧化应激在急性肝损伤中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2402-2407.
- LIAO Y, HE Y H, LUO Y W. Role of oxidative stress in acute liver injury [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(10): 2402-2407.
- [21] 王雨欣, 王倩, 田颖. 不同化学物质建立肝损伤动物模型的作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 109-114.
- WANG Y X, WANG Q, TIAN Y. Mechanisms of chemicals in establishing animal models of liver injury [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 109-114.
- [22] HAYASHI P H, ROCKEY D C, FONTANA R J, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury [J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1275-1285.
- [23] 储兰兰, 许猛, 王妍, 等. 小鼠急性酒精性肝损伤模型氧化损伤指标的动态监测 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(14): 2605-2608, 2622.
- CHU L L, XU M, WANG Y, et al. Dynamic monitoring of alcohol-induced acute liver injury model in male mice [J]. Mod Prev Med, 2017, 44(14): 2605-2608, 2622.
- [24] 王雁, 汤纳平, 富欣, 等. 对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤大鼠血浆 miR-122 表达的变化 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(5): 854-859.
- WANG Y, TANG N P, FU X, et al. Changes in miR-122 expression in plasma of rats with acute liver injury induced by acetaminophen [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2013, 27(5): 854-859.
- [25] 韩艳珍, 白明, 邱广楠, 等. 基于中、西医临床病症特点的药物性肝损伤动物模型分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1833-1838.
- HAN Y Z, BAI M, QIU G N, et al. Animal model analysis of drug-induced liver injury based on the characteristics of clinical diseases in traditional Chinese and western medicine [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(12): 1833-1838.
- [26] 张文涛, 吴尚文, 黄卫宣, 等. 食蟹猴 CCl₄ 急性肝损伤模型建立及藤茶总黄酮对其保护作用研究 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(5): 861-865.
- ZHANG W T, WU S W, HUANG W X, et al. Establishment of acute liver injury model induced by CCl₄ in *Macaca fascicularis* and study the protective effect of total flavone of *Ampelopsis Grossedentata* on this model [J]. J Guangxi Med Univ, 2020, 37(5): 861-865.
- [27] 李紫元, 莫蓝, 肖洁怡, 等. 恩诺沙星诱导鸡急性肝损伤模型的建立 [J]. 动物医学进展, 2019, 40(11): 73-76.
- LI Z Y, MO L, XIAO J Y, et al. Establishment of enrofloxacin induced acute liver injury model in chickens [J]. Prog Vet Med, 2019, 40(11): 73-76.
- [28] 喻运珍, 余少梅, 熊文静, 等. 姜黄素对草鱼急性肝损伤的保护作用研究 [J]. 湖北农业科学, 2016, 55(6): 1514-1517.
- YU Y Z, YU S M, XIONG W J, et al. The protective effect of curcumin in acute hepatic injured *Ctenopharyngodon idellus* [J]. Hubei Agric Sci, 2016, 55(6): 1514-1517.
- [29] 徐伟, 宋倩倩, 苗双, 等. 青蒿素对 CCl₄ 致急性肝损伤模型抗氧化指标的时效影响 [J]. 兽药与饲料添加剂, 2009,

- 14(4): 1-3.
- XU W, SONG Q Q, MIAO S, et al. Time-effect of artemisinin on antioxidant indexes of acute liver injury model induced by CCl₄ in dogs [J]. Vet Pharm Feed Addit, 2009, 14(4): 1-3.
- [30] DAVIS D C, POTTER W Z, JOLLOW D J, et al. Species differences in hepatic glutathione depletion, covalent binding and hepatic necrosis after acetaminophen [J]. Life Sci, 1974, 14(11): 2099-2109.
- [31] 邹文, 周文. 药物代谢的种属和性别差异研究 [J]. 齐鲁药事, 2007, 26(12): 735-737.
- ZOU W, ZHOU W. Research progress on species and gender differences of drug metabolism [J]. Qilu Pharm Aff, 2007, 26(12): 735-737.
- [32] 黎哢, 李瑾翡, 蒋忠军, 等. CCl₄ 致小鼠急性肝损伤模型的研究 [J]. 热带医学杂志, 2010, 10(6): 657-659.
- LI Y, LI J F, JIANG Z J, et al. Acute hepatic injury caused by carbon tetrachloride [J]. J Trop Med, 2010, 10(6): 657-659.
- [33] NAMACHIVAYAM A, VALSALA GOPALAKRISHNAN A. A review on molecular mechanism of alcoholic liver disease [J]. Life Sci, 2021, 274: 119328.
- [34] 王奎淞, 赵鲲鹏, 张秋菊. 常用肝纤维化实验动物模型研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(11): 113-116.
- WANG K S, ZHAO K P, ZHANG Q J. Research progress of common experimental animal models of liver fibrosis [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2021, 33(11): 113-116.
- [35] CHAO X, WANG H, JAESCHKE H, et al. Role and mechanisms of autophagy in acetaminophen-induced liver injury [J]. Liver Int, 2018, 38(8): 1363-1374.
- [36] IMANI F, MOTAVAF M, SAFARI S, et al. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations [J]. Hepat Mon, 2014, 14(10): e23539.
- [37] 单莹莹, 王佳焯, 王晓丽, 等. Con A 建立小鼠急性免疫性肝损伤模型研究 [J]. 北华大学学报(自然科学版), 2019, 20(1): 55-58.
- SHAN Y Y, WANG J Y, WANG X L, et al. Con A on establishing acute immunological liver injury model in mice [J]. J Beihua Univ Nat Sci, 2019, 20(1): 55-58.
- [38] 张伟, 陈明, 傅涓涓. 不同剂量刀豆蛋白 A 诱导 Balb/c 小鼠肝纤维化的量效关系 [J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(6): 375-378.
- ZHANG W, CHEN M, FU J J. A study on the dose-effect relationship between the dosage of concanavalin A and hepatic fibrosis in Balb/c mice [J]. Acta Acad Med Xuzhou, 2007, 27(6): 375-378.
- [39] 刘悦晖, 范学工, 李宁, 等. 刀豆球蛋白 A 所致实验性肝损伤模型的构建 [J]. 中国感染控制杂志, 2008, 7(5): 297-301.
- LIU Y H, FAN X G, LI N, et al. Development of the model about concanavalin A-induced experimental liver injury in mice [J]. Chin J Infect Contr, 2008, 7(5): 297-301.
- [40] 郝健亨, 李振城, 刘莹, 等. 差异表达 microRNA 参与刀豆蛋白 A 诱导的自身免疫性肝炎小鼠模型肝损伤的功能分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6): 1360-1367.
- HAO J H, LI Z C, LIU Y, et al. A functional analysis of differentially expressed microRNAs involved in liver injury in mice with autoimmune hepatitis induced by concanavalin A [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(6): 1360-1367.
- [41] 梁雪丹, 林传权, 曾信平, 等. 基于体征半定量指标评价的利血平致脾气虚大鼠模型的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 26-32.
- LIANG X D, LIN C Q, ZENG X P, et al. Evaluation of spleen-qi-deficiency rat model induced by reserpine based on semiquantification of physical signs [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(1): 26-32.
- [42] 付双楠, 高达, 郭佳佳, 等. 四氯化碳致小鼠急性肝损伤模型建立与考察 [J]. 肝脏, 2022, 27(9): 1036-1040.
- FU S N, GAO D, GUO J J, et al. Establishment and investigation of carbon tetrachloride-induced acute liver injury model in mice [J]. Chin Hepatol, 2022, 27(9): 1036-1040.
- [43] THANEBAL S A P, VUN-SANG S, IQBAL M. Hepatoprotective effects of *Pandanus amaryllifolius* against carbon tetrachloride (CCl₄) induced toxicity: a biochemical and histopathological study [J]. Arab J Chem, 2021, 14(10): 103390.
- [44] RUA R M, OJEDA M L, NOGALES F, et al. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol [J]. Life Sci, 2014, 94(2): 158-163.
- [45] 杨柳, 王文地, 马允, 等. 急性酒精性肝损伤模型的考察及验证 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(3): 391-396.
- YANG L, WANG W D, MA Y, et al. Investigation and verification of acute alcoholic liver injury model [J]. Northwest Pharm J, 2020, 35(3): 391-396.
- [46] 刘雨冬, 刘俊泽, 冀国鑫, 等. 基于 NF-κB/NLRP3 信号通路探讨栀子豉汤对酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(22): 7446-7453.
- LIU Y D, LIU J Z, JI G X, et al. Protective effect of Zhi-zi-Chi Decoction on alcoholic liver injury based on NF-κB/NLRP3 signaling pathway [J]. J Food Saf Qual, 2022, 13(22): 7446-7453.
- [47] 赵若玮, 张庆, 朱铭星, 等. 八宝丹通过抑制 NLRP3/Caspase-1 通路减轻对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 122-128.
- ZHAO R W, ZHANG Q, ZHU M X, et al. Babaodan alleviates APAP-induced acute liver injury in mice by inhibiting NLRP3/caspase-1 pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(5): 122-128.
- [48] 王欢, 乌恩其. 蒙药祛“热”凉性方剂给旺-9 对四氯化碳诱导大鼠急性肝衰竭的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 238-241.
- WANG H, WU E Q. Effect of Mongolian medicine GEI Wang-9 with cool nature and removing heat on acute liver failure induced by carbon tetrachloride [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,

2013, 19(8): 238-241.

- [49] 张荣臻, 吕超, 石清兰, 等. 急性肝衰竭大鼠模型构建实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(3): 268-271.

ZHANG R Z, LYU C, SHI Q L, et al. Construction of rat model of acute liver failure [J]. Shaanxi Med J, 2021, 50(3): 268-271.

- [50] 龙富立, 林镛, 彭子明, 等. 急性肝衰竭动物模型的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 204-208.

LONG F L, LIN Y, PENG Z M, et al. Research advances in animal models of acute liver failure [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(1): 204-208.

- [51] QIAN H, BAI Q, YANG X, et al. Dual roles of p62/SQSTM1 in

the injury and recovery phases of acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(12): 3791-3805.

- [52] 黄娜娜, 孙晓倩, 杨倩, 等. 大鼠急性肝损伤(肝郁脾虚证)病证结合模型的研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4400-4407.

HUANG N N, SUN X Q, YANG Q, et al. Research on rat models of acute liver injury with syndrome of liver depression and spleen deficiency [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(23): 4400-4407.

[收稿日期]2023-04-21



图像引导放射治疗小鼠原位肝癌模型的建立

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第七大常见癌症,占原发性肝癌病例的 75%~85%。目前,由于最近的技术发展,放射疗法被认为是 HCC 有效的治疗选择。然而,对于 HCC 的分次方法、分次剂量、放射疗法与其他疗法的组合或治疗时间表,尚未达成一致,HCC 放疗也没有标准方案。因此,需要一个稳定的临床前模型来促进相关的临床研究。本研究在小动物治疗前和治疗期间,采用 X-RADSmART 小动物图像引导放射治疗系统。该系统能够根据器官位置的变化修改治疗条件,使照射区域与目标区域非常相似,从而提高治疗的准确性。其益处在于可以使用三维 CT 成像精确评估体内肿瘤的位置、形状和大小。使用这些信息,可以创建精确的放射治疗计划,允许 X 射线靶向肿瘤的位置并从各个角度进行照射。总的来说,这项研究为基于放射治疗的 HCC 综合治疗领域提供了可靠的建模技术。通过注射建立了原位 HCC 小鼠模型,利用 MRI 技术模拟 HCC 的临床诊断,进行精确放射治疗以确定肿瘤的位置,然后用小动物精密 X 射线机结合 CT 勾画和治疗靶区,并通过治疗后分析肿瘤大小和肿瘤组织内的凋亡来证实治疗的有效性。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2023, 6(5): 419-426. <https://doi.org/10.1002/ame2.12335>)。