

非酒精性脂肪性肝病动物模型研究进展

申川, 高健, 赵彩彦

背景资料
NAFLD在我国已成为仅次于病毒性肝炎的第二大慢性肝病,但其发病机制尚未完全阐明,治疗上也缺乏有效措施。国内外学者经过数十年的努力,使NAFLD动物模型的研究有了很大进展,许多动物模型已用于NAFLD发病机制及药物防治的研究中,并取得一定成绩,但至今仍缺乏能涵盖人类NAFLD整个疾病谱的单一动物模型。因此,建立理想的动物模型成为亟待解决的问题。

同行评议者
杜雅菊, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

申川, 赵彩彦, 河北医科大学第三医院感染科 河北省石家庄市 050051
高健, 河北医科大学第三医院肝胆外科 河北省石家庄市 050051
作者贡献分布: 申川、高健及赵彩彦对此文所作贡献均等; 本文由申川与高健综述; 赵彩彦审校。
通讯作者: 赵彩彦, 教授, 主任医师, 博士生导师, 050051, 河北省石家庄市, 河北医科大学第三医院感染科。
zhaocy2005@163.com
电话: 0311-88602050 传真: 0311-87023626
收稿日期: 2009-10-02 修回日期: 2009-11-04
接受日期: 2009-11-06 在线出版日期: 2009-11-28

Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: recent advances

Chuan Shen, Jian Gao, Cai-Yan Zhao

Chuan Shen, Cai-Yan Zhao, Department of Infectious Diseases, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China
Jian Gao, Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China
Correspondence to: Professor Cai-Yan Zhao, Department of Infectious Diseases, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. zhaocy2005@163.com
Received: 2009-10-02 Revised: 2009-11-04
Accepted: 2009-11-06 Published online: 2009-11-28

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) refers to a wide spectrum of disorders that range from simple steatosis to steatohepatitis, advanced fibrosis, and cirrhosis. NAFLD is associated strongly with the components of metabolic syndrome, such as obesity, diabetes and insulin resistance. To date, the pathogenesis of NAFLD has not been well elucidated, and few effective therapeutic approaches for NAFLD are available. The development of animal models of NAFLD can enhance our understanding of its pathogenesis. In this article, we will review the recent advances in animal models currently available for studying NAFLD.

Key Words: Fatty liver; Nonalcoholic; Animal model

Shen C, Gao J, Zhao CY. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: recent advances. *Shijie Huaren*

Xiaohua Zazhi 2009; 17(33): 3414-3419

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化及肝硬化的一组疾病,与肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗等代谢综合征的相关组分关系密切。NAFLD的发病机制目前尚未完全阐明,治疗上也缺乏有效措施,建立高质量的动物模型有助于对疾病的深入研究。本文综述了常用NAFLD动物模型的特点及研究进展。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 动物模型

申川, 高健, 赵彩彦. 非酒精性脂肪性肝病动物模型研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(33): 3414-3419
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3414.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一系列除外酒精和其他明确损肝因素所致的,以肝实质细胞脂肪堆积为主要特征的疾病,可从单纯性脂肪肝经非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),发展为肝纤维化,甚至导致肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)或肝功能衰竭等终末期肝病^[1]。流行病学资料显示,NAFLD不单纯是肝脏疾病,而是肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗等代谢综合征相关组分在肝脏的集中体现^[2],其中胰岛素抵抗和遗传易感性与其发病密切相关。近年来,随着生活水平的提高及饮食结构的改变,NAFLD在我国已成为仅次于病毒性肝炎的第二大慢性肝病,但其发病机制尚未完全阐明,治疗上也缺乏有效措施。因此,建立稳定可靠,与人类病变相似,疾病谱完整;具备代谢综合征相关组分表现,能更好地模拟人类NAFLD时全身代谢紊乱背景;模型形成率高,死亡率低,可重复性好;造模方法简便易行,对试验人员无害,价格低廉;造模终止后组织学病变

逆转缓慢, 便于进行药物干预实验的NAFLD动物模型成为亟待解决的问题。目前, 国内外用于科学研究的NAFLD动物模型主要包括3类: 一类为基因敲除或基因突变模型; 一类为营养、药物或毒物诱发模型; 另一类则为复合模型(联合应用基因模型和营养模型)^[3]。三类模型的主要原理均集中在肝内脂肪酸摄入、合成、酯化与氧化分解、输出的不平衡上。

1 基因敲除或基因突变模型

1.1 ob/ob小鼠和db/db小鼠(或fa/fa大鼠)模型 ob/ob小鼠存在ob基因(瘦素编码基因)自发突变, 使得瘦素合成障碍, 出现许多与人类NAFLD一致的特征, 如肥胖、高胰岛素血症、高脂血症、糖尿病、脂肪肝等^[4], 是国外最常用的NAFLD动物模型。与人类NAFLD不同, ob/ob小鼠虽有明显胰岛素抵抗, 但不能自发地由单纯性脂肪肝发展至NASH, 只有在给予蛋氨酸-胆碱缺乏(methionine-choline deficiency, MCD)饮食或高脂饮食(high fat diet, HFD)或在内毒素、酒精、缺血再灌注损伤等损肝因素的“二次打击”下, 方可演变为显著NASH, 并见促炎与抑炎细胞因子失衡, 甚至动物可出现急性死亡, 这表明脂肪变使肝脏易于遭受氧化应激及活性氧(reactive oxidative species, ROS)介导的损伤^[5]。另有研究^[6-7]发现, 由于瘦素缺乏, 抑制了转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)介导的星状细胞活化, 即使在四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)的干预下, ob/ob小鼠也不会出现肝纤维化。以上特点说明瘦素在肝损伤及肝纤维化进程中具有重要作用, 使该小鼠成为研究由脂肪变向NASH进展、NASH向纤维化进展及星状细胞功能的良好模型。db/db小鼠(或fa/fa大鼠)则由于db基因或fa基因(瘦素受体编码基因)突变, 导致瘦素受体丧失功能, 失去信号转导活性, 引起瘦素抵抗或不伴高瘦素血症, 出现与ob/ob小鼠相似的遗传表型。

1.2 FLS小鼠(fatty liver shionogi mouse)模型 Soga *et al*^[8]通过同系交配方法建立了一种无过度摄食、不出现肥胖和糖尿病而伴有脂肪肝的新品种。新生FLS小鼠全肝小叶肝细胞内即有细小脂肪颗粒聚集, 并随年龄增长进行性加重, 肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)含量较同龄dd Shionogi(DS)小鼠升高5倍, 而血脂多无异常。2-4 mo时小鼠肝脏内可见单核细胞浸润及成簇泡沫细胞出现, 伴血清丙氨酸氨基转移

酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶水平升高, 提示炎症反应及肝细胞损伤; 4-6 mo时肝细胞内大脂滴数量较前减少; 12 mo的FLS小鼠多易自发形成肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)和/或HCC, 且雄性小鼠HCC发生率明显高于雌性小鼠, 但未见肝硬化发生^[8-9]。杂交实验^[8]提示FLS小鼠的脂肪肝具有复杂的多基因特征。因此, FLS小鼠可作为人类非肥胖而伴有脂肪肝和人类NASH相关HCC机制研究的模型。

1.3 脂肪酸转位酶FAT/CD36缺失小鼠模型 FAT/CD36是介导长链脂肪酸跨膜转运的重要膜蛋白, 主要表达于外周的肌肉及脂肪组织^[10]。CD36^{-/-}小鼠脂肪酸储存和利用减少60%以上, 循环中脂肪酸及TG水平显著上升, 过多的脂肪酸转运至肝脏, 超过其β-氧化能力, 引起肝脏脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗, 形成脂肪肝^[10-11]。

1.4 乙酰辅酶A氧化酶(acyl-coenzyme A oxidase, AOX)缺乏小鼠模型 AOX是过氧化物酶体长链脂肪酸β-氧化的限速酶, 并能产生过氧化氢^[5,12]。AOX^{-/-}小鼠起初表型多正常; 2 mo时出现严重的弥漫性肝脂肪变; 前4 mo内可见肝细胞坏死及点灶状脂肪性肝炎, 伴以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润; 4-5 mo时肝细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPARα)活化, 细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)4A家族基因表达上调, 过氧化氢水平升高; 后自发出出现肝细胞再生, 新生肝细胞内无脂肪空泡, 但过氧化物酶体数量增加, 肝脂肪酸氧化能力代偿性增强, 6-8 mo时肝脂肪变可完全逆转; 15 mo时可出现HCA或HCC^[5,13]。Hashimoto *et al*^[14]发现, AOX^{-/-}小鼠若同时存在PPARα缺失, 肝脂肪变、炎症及细胞损伤可显著减轻, HCA发生率降低, 可能与PPARα诱导CYP4A功能受阻有关。

1.5 线粒体三功能蛋白酶(mitochondrial trifunctional protein, MTP)缺失小鼠模型 MTP是线粒体脂肪酸β-氧化的关键酶。近年研究^[15-16]发现, 杂合子若存在MTPα亚单位突变, 血清ALT水平随年龄增长进行性升高, 9-10 mo时出现肝脂肪变、高胰岛素血症、胰岛素抵抗及糖耐量受损。该小鼠在表型上与人类NAFLD很相似, 并伴有肝脏氧化应激增强, 主要体现在超氧化物歧化酶抗氧化活性增加、谷胱甘肽(glutathion, GSH)水平降低及CYP2E1表达增强。

以上特殊品系动物模型因基因突变或缺失,

相关报道
Soga *et al*通过同系交配方法建立了一种无过度摄食、不出现肥胖和糖尿病而伴有脂肪肝的新品种。Yin *et al*给2组雄性CD-1(ICR)BR Swiss大鼠一次性口服四环素0.1 g/kg或1 g/kg后, 高剂量组大鼠在24 h即可见肝细胞小泡性脂肪变, 伴胆固醇、TG合成增加及脂肪酸β-氧化受抑制。

应用要点

本研究提示,今后的研究应更多地致力于纯系动物的培养及营养饮食配方的改良,并引进新技术探索新的造模方法,建立统一的动物模型标准评价体系,更客观地反映动物模型的复制率、稳定性及科研应用价值。

引起脂肪酸代谢障碍,能自发形成脂肪肝,且伴肥胖、胰岛素抵抗等代谢综合征相关组分,易形成HCA或HCC,但多缺乏NASH和肝纤维化的自然演变过程,仅适合NAFLD特定发病机制的研究。

2 营养、药物或毒物诱发模型

2.1 营养诱发模型

2.1.1 MCD饮食模型:他是国际上经典的NASH动物模型。MCD饮食喂养的啮齿类动物(大鼠和小鼠),肝组织出现腺泡3区严重脂肪变,随后见到以淋巴细胞和多形核白细胞浸润为主的坏死性炎症,进一步发展形成细胞周围及中央静脉周围纤维化^[3,17]。其发生机制与蛋氨酸、胆碱缺乏导致线粒体 β -氧化功能障碍和极低密度脂蛋白合成减少有关^[3,17]。经MCD饮食诱导的小鼠,2 wk即可形成NASH,肝脏内可见活化的巨噬细胞浸润,伴相关炎症细胞因子、黏附分子、骨桥蛋白及环氧化酶(cyclooxygenase-2, COX-2)等表达增加^[18-22],而核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的激活是NASH炎症级联反应的中心环节^[19-20]。McCuskey *et al*^[23]研究发现, MCD饮食诱导的NASH小鼠存在肝脏微循环功能障碍。此外,小鼠肝脏微粒体CYP2E1 ω -氧化产生的ROS增加, GSH, S-腺苷蛋氨酸等抗氧化物质缺失,诱导了氧化应激及脂质过氧化;而CYP2E1的过度表达还能影响肝脏胰岛素信号通路,导致肝脏胰岛素抵抗^[5,24]。经MCD饮食诱导的Sprague-Dawley(SD)大鼠,其NASH进展缓慢:2 wk时出现脂肪变及氧化应激;5 wk时出现炎症伴ALT轻度升高;12 wk时出现纤维化^[3,17]。MCD饮食相关NASH的严重程度在不同种系、品系、性别及遗传背景的动物间存在差别,如Wistar大鼠脂肪变最严重, C57BL-6小鼠炎症坏死最明显,雄性鼠对营养性肝损伤易感性更高等,反映了NASH的个体差异^[3,25]。与其他NAFLD模型相比, MCD饮食模型有更明显的氧化应激、线粒体DNA损伤及细胞凋亡;与人类NASH相比,动物多出现恶病质、ALT水平过高、TG水平过低、肝质量/体质量比值降低及不引起外周胰岛素抵抗等^[26]。目前,该模型主要用于NSAH及肝纤维化的机制及药物干预研究,并可为非肥胖而伴NASH等特殊脂肪营养障碍疾病提供研究思路。

2.1.2 HFD模型:HFD诱导的NASH模型在发病机制上与人类NASH最相似,且多合并肥胖、胰岛素抵抗及其他代谢综合征的组分。HFD配

方有多种,但构造原理基本一致(增加游离脂肪酸的摄取或合成),主要差别在于饮食中脂肪占供能物质的比例不等(10%-71%),含或不含高碳水化合物。有研究^[12]表明脂肪含量占28%以上的饮食可使动物出现肥胖。目前,鼠类是国内外最常用的NAFLD动物模型。(1)小鼠: HFD喂养的C57BL-6小鼠可作为复制代谢综合征的较好模型^[27-28]。随年龄增长,该小鼠易形成肥胖、高胰岛素血症、糖耐量受损,给予脂肪占55%的饮食喂养6 mo,上述表现加重伴组织学上出现小泡或大泡性肝脂肪变,并有固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)-1c、SREBP-2及酰基-辅酶A去饱和酶1表达增加^[5,29]。Li *et al*^[30-31]发现HFD喂养的小鼠血清白细胞介素12水平升高2倍,并参与肝脏NKT细胞凋亡,导致Th1与Th2类细胞因子失衡,使T淋巴细胞向Th1方向分化,伴干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)表达增加;经低剂量脂多糖处理后,该小鼠ALT水平升高,出现与ob/ob小鼠程度类似的肝组织炎症坏死表现,说明HFD可影响动物的先天性免疫状态。Deng *et al*^[32]通过留置胃管强制喂食的方法使C57BL-6小鼠体质量增加71%,伴高糖血症、高瘦素血症及胰岛素抵抗;其中46%的小鼠形成NASH,伴ALT升高5-6倍,肝组织学显示中性粒细胞浸润及窦周、细胞周围纤维化形成,与人类NASH极相似。Hill-Baskin *et al*^[33]发现,长期应用HFD喂养雄性C57BL-6小鼠,易形成NASH及HCC,并揭示以Myc及NF- κ B为中心的信号通路在其发病机制中的重要作用。因此,该小鼠还可用于由基因控制及饮食诱导共同作用所致HCC的机制研究。(2)大鼠: Xu *et al*^[34]应用HFD(标准饲料88 g,猪油10 g,胆固醇2 g)饲养雄性SD大鼠,4 wk时出现肝脂肪变;8 wk时呈现单纯性脂肪肝;12 wk时形成脂肪性肝炎,伴ALT水平升高;24 wk时出现明显窦周纤维化;36-48 wk纤维化加剧,并出现胰岛素抵抗。Lieber *et al*^[35]应用HFD(脂肪71%)喂养SD大鼠,3 wk时形成胰岛素抵抗,出现肝脂肪变、炎症等组织学改变,电镜提示肝细胞线粒体超微结构损伤,伴血清胰岛素、TNF- α 、4-羟基壬烯酸、CYP2E1及I型胶原含量增加,说明肝脏存在氧化应激,其研究结果符合人类NASH发病机制的“二次打击”学说。此外,经留置胃管给大鼠灌注高脂肪乳剂6 wk亦可诱发NASH,伴肥胖、高脂血症和胰岛素抵抗^[36]。灌胃法成型时间短,肝组织病理表现与

人类NASH更接近, 但对实验人员技术要求较高, 操作不慎可造成动物窒息死亡。

2.1.3 高碳水化合物饮食模型: 高蔗糖/果糖饮食可使Wistar大鼠及SD大鼠形成脂肪肝, 尤以前者为甚。在Wistar大鼠的饮用水中加入10%蔗糖, 48 h内即能在其体内观察到脂肪酸合成增加^[12]。SD大鼠经含糖量极高(蔗糖70%)的饮食喂养后出现肥胖, 2-3 wk可形成脂肪肝, 伴参与脂肪合成的酶类及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸合成增加^[12]。此外, 用含糖65%的饮食喂养C57BL-6小鼠8 wk, 出现了肥胖、胰岛素抵抗及肝细胞大泡性脂肪变; 与正常组比较, 肥胖组肝细胞Fas的表达及凋亡率也明显增加^[12]。以上实验均证实, 雄性鼠比雌性鼠对高碳水化合物诱导的肝损伤更具易感性。

2.2 药物或毒物诱发模型

2.2.1 四环素诱发模型: Yin *et al*^[37]给2组雄性CD-1(ICR)BR Swiss大鼠一次性口服四环素0.1 g/kg或1 g/kg后, 高剂量组大鼠在24 h即可见肝细胞小泡性脂肪变, 伴胆固醇、TG合成增加及脂肪酸 β -氧化受抑制。另有报道^[12]称, 经四环素单次诱导即可使肝脏TG水平增加270%, 并出现小泡性脂肪变。Letteron *et al*^[38]采用腹腔注射四环素0.25 mmol/kg的方法也获得了类似结果。其主要机制是四环素沉积于肝细胞线粒体, 抑制线粒体DNA复制, 干扰mRNA翻译成载脂蛋白, 继而影响肝内TG的转运及线粒体脂肪酸 β -氧化, 诱发肝细胞脂肪变性。

2.2.2 CCl₄诱发模型: 最早、最广泛用于制备实验性脂肪肝、肝纤维化的模型。Chung *et al*^[39]给大鼠皮下注射CCl₄ 0.5 mL/kg, 每周3次, 短时间内即可观察到中央静脉周围中重度大泡性肝细胞脂肪变, 伴炎症及坏死; 6 wk可出现肝纤维化; 12 wk可见肝硬化。主要机制可能与CCl₄诱导CYP2E1激活及严重脂质过氧化反应造成肝细胞结构和功能破坏有关。

MCD饮食模型虽能产生典型的NASH和肝纤维化的组织学改变, 但不符合人类NASH患者的膳食结构, 不能复制代谢综合征, 且动物出现体质量减轻正好与人类肥胖相关NASH相反。HFD模型模拟了人类NASH的致病机制, 能出现胰岛素抵抗、代谢综合征等全身代谢紊乱表现, 肝脏病变多具有渐进性发展的特点, 但其成型时间较长, NASH及纤维化程度还取决于动物品系、饮食中脂肪所占比例及诱导时间长短。药物或毒物诱导模型具有成型时间短、方

法简便、病变明显等特点, 但其最大缺陷是未出现肥胖和胰岛素抵抗, 这与人类NAFLD的病理生理特点差异较大, 且动物肝损伤严重, 死亡率高。

3 复合模型

由于基因模型和营养模型的表型均与人类NASH存在一定差异, 不能完全涵盖人类NAFLD的疾病谱及发病机制。近年来, 许多学者在基因模型的基础上联合应用营养、药物诱发模型, 试图使新模型的表型与人类NAFLD更接近, 并能反映疾病从单纯性脂肪肝向NASH进展, NASH向肝纤维化进展的过程。常见复合模型包括: ob/ob小鼠+MCD饮食, db/db小鼠+MCD饮食, Abcb11小鼠+MCD饮食, ApoE^{-/-}小鼠+HFD, PPAR α ^{-/-}小鼠+MCD饮食等, 这些模型均能形成典型NASH的组织学改变。db/db小鼠+MCD饮食模型较ob/ob小鼠+MCD饮食模型有更严重的炎症及细胞周围纤维化, 且病变出现时间明显缩短; 另外, 该小鼠还表现出更高的ALT, TNF- α , TGF- β 及I型前胶原mRNA水平, 伴肥胖、高胰岛素血症及高瘦素血症^[40]。PPAR α ^{-/-}小鼠经MCD饮食诱导后出现较对照组更显著的NASH表现, 而用PPAR α 激动剂干预MCD饮食喂养的C57BL-6小鼠, 可使脂肪变或脂肪性肝炎减轻或逆转, 说明PPAR α 介导的脂肪酸处理途径在鼠类单纯性脂肪肝及NASH形成过程中的重要作用^[18,41]。近年有研究通过HFD喂养ApoE^{-/-}小鼠或iNOS^{-/-}, 均成功建立了NASH模型^[42-43]。由于复合模型最大程度地模拟了人类NAFLD的复杂性, 病理变化显著, 是一种极具潜力的NASH模型。

4 结论

国内外学者经过数十年的努力, 使NAFLD动物模型的研究有了很大进展, 许多动物模型已用于NAFLD发病机制及药物防治的研究中, 并取得一定成绩, 但至今仍缺乏能涵盖人类NAFLD整个疾病谱的单一动物模型。今后的研究应更多地致力于纯系动物的培养及营养饮食配方的改良, 并引进新技术探索新的造模方法, 使动物模型更符合人类疾病的特点及研究的需要。此外, 尚需建立统一的动物模型标准评价体系, 更客观地反映动物模型的复制率、稳定性及科研应用价值。总之, 建立更理想的动物模型, 为科研提供高质量的研究材料, 有助于广大学者对NAFLD进行更深入的研究, 最终阐明其发病机制。

同行评价
本文综述了非酒精性脂肪性肝病模型的造模方法及研究进展, 涉及范围较广, 对从事非酒精性脂肪性肝研究人员有很好的参考价值。

5 参考文献

- 1 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121
- 2 Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725
- 3 London RM, George J. Pathogenesis of NASH: animal models. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 55-74, viii
- 4 Unger RH. Leptin physiology: a second look. *Regul Pept* 2000; 92: 87-95
- 5 Anstee QM, Goldin RD. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol* 2006; 87: 1-16
- 6 Leclercq IA, Field J, Farrell GC. Leptin-specific mechanisms for impaired liver regeneration in ob/ob mice after toxic injury. *Gastroenterology* 2003; 124: 1451-1464
- 7 Dai K, Qi JY, Tian DY. Leptin administration exacerbates thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4822-4826
- 8 Soga M, Kishimoto Y, Kawaguchi J, Nakai Y, Kawamura Y, Inagaki S, Katoh K, Oohara T, Makino S, Oshima I. The FLS mouse: a new inbred strain with spontaneous fatty liver. *Lab Anim Sci* 1999; 49: 269-275
- 9 Soga M, Kishimoto Y, Kawamura Y, Inagaki S, Makino S, Saibara T. Spontaneous development of hepatocellular carcinomas in the FLS mice with hereditary fatty liver. *Cancer Lett* 2003; 196: 43-48
- 10 Goudriaan JR, den Boer MA, Rensen PC, Febbraio M, Kuipers F, Romijn JA, Havekes LM, Voshol PJ. CD36 deficiency in mice impairs lipoprotein lipase-mediated triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2005; 46: 2175-2181
- 11 Goudriaan JR, Dahlmans VE, Teusink B, Ouwers DM, Febbraio M, Maassen JA, Romijn JA, Havekes LM, Voshol PJ. CD36 deficiency increases insulin sensitivity in muscle, but induces insulin resistance in the liver in mice. *J Lipid Res* 2003; 44: 2270-2277
- 12 Nanji AA. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 559-574, ix
- 13 Fan CY, Pan J, Chu R, Lee D, Kluckman KD, Usuda N, Singh I, Yeldandi AV, Rao MS, Maeda N, Reddy JK. Hepatocellular and hepatic peroxisomal alterations in mice with a disrupted peroxisomal fatty acyl-coenzyme A oxidase gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 24698-24710
- 14 Hashimoto T, Fujita T, Usuda N, Cook W, Qi C, Peters JM, Gonzalez FJ, Yeldandi AV, Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal and mitochondrial fatty acid beta-oxidation in mice nullizygous for both peroxisome proliferator-activated receptor alpha and peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. Genotype correlation with fatty liver phenotype. *J Biol Chem* 1999; 274: 19228-19236
- 15 Ibdah JA, Perlegas P, Zhao Y, Angdisen J, Borgerink H, Shadoan MK, Wagner JD, Matern D, Rinaldo P, Cline JM. Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance. *Gastroenterology* 2005; 128: 1381-1390
- 16 Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 193-199
- 17 Fan JG, Qiao L. Commonly used animal models of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 233-240
- 18 Ip E, Farrell G, Hall P, Robertson G, Leclercq I. Administration of the potent PPARalpha agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004; 39: 1286-1296
- 19 Leclercq IA, Farrell GC, Sempoux C, dela Pena A, Horsmans Y. Curcumin inhibits NF-kappaB activation and reduces the severity of experimental steatohepatitis in mice. *J Hepatol* 2004; 41: 926-934
- 20 Dela Pena A, Leclercq I, Field J, George J, Jones B, Farrell G. NF-kappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatitis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1663-1674
- 21 Yu J, Ip E, Dela Pena A, Hou JY, Sesha J, Pera N, Hall P, Kirsch R, Leclercq I, Farrell GC. COX-2 induction in mice with experimental nutritional steatohepatitis: Role as pro-inflammatory mediator. *Hepatology* 2006; 43: 826-836
- 22 Sahai A, Malladi P, Melin-Aldana H, Green RM, Whittington PF. Upregulation of osteopontin expression is involved in the development of nonalcoholic steatohepatitis in a dietary murine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G264-G273
- 23 McCuskey RS, Ito Y, Robertson GR, McCuskey MK, Perry M, Farrell GC. Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 386-393
- 24 Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 9887-9894
- 25 Kirsch R, Clarkson V, Shephard EG, Marais DA, Jaffer MA, Woodburne VE, Kirsch RE, Hall Pde L. Rodent nutritional model of non-alcoholic steatohepatitis: species, strain and sex difference studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1272-1282
- 26 Gao D, Wei C, Chen L, Huang J, Yang S, Diehl AM. Oxidative DNA damage and DNA repair enzyme expression are inversely related in murine models of fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1070-G1077
- 27 Collins S, Martin TL, Surwit RS, Robidoux J. Genetic vulnerability to diet-induced obesity in the C57BL/6J mouse: physiological and molecular characteristics. *Physiol Behav* 2004; 81: 243-248
- 28 Winzell MS, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 Suppl 3: S215-S219
- 29 Biddinger SB, Almind K, Miyazaki M, Kokkotou E, Ntambi JM, Kahn CR. Effects of diet and genetic background on sterol regulatory element-binding protein-1c, stearoyl-CoA desaturase 1, and the development of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005; 54: 1314-1323
- 30 Li Z, Soloski MJ, Diehl AM. Dietary factors alter hepatic innate immune system in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 880-885
- 31 Li Z, Lin H, Yang S, Diehl AM. Murine leptin deficiency alters Kupffer cell production of cytokines that regulate the innate immune system.

- Gastroenterology* 2002; 123: 1304-1310
- 32 Deng QG, She H, Cheng JH, French SW, Koop DR, Xiong S, Tsukamoto H. Steatohepatitis induced by intragastric overfeeding in mice. *Hepatology* 2005; 42: 905-914
- 33 Hill-Baskin AE, Markiewski MM, Buchner DA, Shao H, DeSantis D, Hsiao G, Subramaniam S, Berger NA, Croniger C, Lambris JD, Nadeau JH. Diet-induced hepatocellular carcinoma in genetically predisposed mice. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2975-2988
- 34 Xu ZJ, Fan JG, Ding XD, Qiao L, Wang GL. Characterization of High-Fat, Diet-Induced, Non-alcoholic Steatohepatitis with Fibrosis in Rats. *Dig Dis Sci* 2009 May 21. [Epub ahead of print]
- 35 Lieber CS, Leo MA, Mak KM, Xu Y, Cao Q, Ren C, Ponomarenko A, DeCarli LM. Model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 502-509
- 36 Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, Zhang L, Wang Y. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life Sci* 2006; 79: 1100-1107
- 37 Yin HQ, Kim M, Kim JH, Kong G, Lee MO, Kang KS, Yoon BI, Kim HL, Lee BH. Hepatic gene expression profiling and lipid homeostasis in mice exposed to steatogenic drug, tetracycline. *Toxicol Sci* 2006; 94: 206-216
- 38 Letteron P, Sutton A, Mansouri A, Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology* 2003; 38: 133-140
- 39 Chung H, Hong DP, Kim HJ, Jang KS, Shin DM, Ahn JI, Lee YS, Kong G. Differential gene expression profiles in the steatosis/fibrosis model of rat liver by chronic administration of carbon tetrachloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 208: 242-254
- 40 Sahai A, Malladi P, Pan X, Paul R, Melin-Aldana H, Green RM, Whittington PF. Obese and diabetic db/db mice develop marked liver fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis: role of short-form leptin receptors and osteopontin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1035-G1043
- 41 Kashireddy PV, Rao MS. Lack of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in mice enhances methionine and choline deficient diet-induced steatohepatitis. *Hepatol Res* 2004; 30: 104-110
- 42 Shiri-Sverdlov R, Wouters K, van Gorp PJ, Gijbels MJ, Noel B, Buffat L, Staels B, Maeda N, van Bilsen M, Hofker MH. Early diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in APOE2 knock-in mice and its prevention by fibrates. *J Hepatol* 2006; 44: 732-741
- 43 Chen Y, Hozawa S, Sawamura S, Sato S, Fukuyama N, Tsuji C, Mine T, Okada Y, Tanino R, Ogushi Y, Nakazawa H. Deficiency of inducible nitric oxide synthase exacerbates hepatic fibrosis in mice fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 326: 45-51

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》英文摘要要求

本刊讯 本刊英文摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致. 具体格式要求如下: (1)题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致; (2)作者 署名一般不超过8人. 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”; (3)单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China; (4)基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801; (5)通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com; (6)收稿及修回日期 格式如: Received: Revised: . (科学编辑: 李军亮 2009-11-28)