

# 大型动物实验性肝纤维化及肝硬化模型的研究进展

郭若涵, 白彬

郭若涵, 白彬, 哈尔滨市医科大学附属第二医院放射介入科  
黑龙江省哈尔滨市 150086  
黑龙江省自然科学基金资助项目, No. D201270  
作者贡献分布: 本文综述由郭若涵完成; 白彬审校。  
通讯作者: 白彬, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院放射介入科。  
baibin1962@163.com  
电话: 0451-86297433  
收稿日期: 2012-12-07 修回日期: 2013-01-18  
接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

## Advances in development of large animal models of liver fibrosis and cirrhosis

Ruo-Han Guo, Bin Bai

Ruo-Han Guo, Bin Bai, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China  
Supported by: the Nature Science Foundation of Heilongjiang Province, No. D201270  
Correspondence to: Bin Bai, Professor, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. baibin1962@163.com  
Received: 2012-12-07 Revised: 2013-01-18  
Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Liver fibrogenesis refers to a dynamic process involving complex cellular and molecular mechanisms, resulting in the chronic activation of tissue repair mechanisms and reiterated liver tissue injury. Regardless of the etiology, hepatic fibrosis is a characteristic feature of chronic liver disease. Advanced liver fibrosis results in cirrhosis, portal hypertension, and eventually hepatic cancer and liver failure. Liver fibrosis represents a significant health problem worldwide, and no acceptable therapy exists. Blocking of liver fibrosis formation has become a key problem in the therapy of chronic liver disease. Animal models of liver fibrosis and cirrhosis have been applied to study the occurrence of liver fibrosis and evaluate the potential and possibility of anti-fibrosis treatments for several decades. This article reviews recent advances in the development of large animal models (e.g., rabbits, dogs, monkeys, and pigs) of

liver fibrosis and cirrhosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Word:** Animal model; Liver fibrosis; Liver cirrhosis; Experimental research

Guo RH, Bai B. Advances in development of large animal models of liver fibrosis and cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 421-426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.421>

## 摘要

肝纤维化作为一个动态的过程, 涉及复杂的细胞和分子机制, 所引起的慢性激活组织修复机制, 遵循反复的肝组织损伤。无论病因, 肝纤维化是慢性肝病的典型特征。进展中的肝纤维化可导致肝硬化、门静脉高压症, 并可能最终导致肝癌肝衰竭的形成。肝纤维化, 作为一个重大的全球卫生问题没有发现令人满意的治疗方式, 所以阻断肝纤维化形成已成为慢性肝病治疗中的关键问题。肝纤维化及肝硬化的动物模型被用于研究纤维化的发生和评价抗纤维化治疗的潜能和可能性。本文重点讨论大型动物, 兔、犬、猴、猪肝纤维化及肝硬化模型制作的研究进展。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 动物模型; 肝纤维化; 肝硬化; 实验研究

郭若涵, 白彬. 大型动物实验性肝纤维化及肝硬化模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 421-426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.421>

## 0 引言

肝纤维化(liver fibrosis)是由于慢性肝病所致的持续或反复的肝实质炎症坏死而引起纤维结缔组织大量增生, 其降解失衡导致肝内过多胶原沉积形成肝纤维化, 是各种慢性肝病损伤修复过程的共同结果<sup>[1]</sup>。由肝纤维化到肝硬化是一个连续的发展过程<sup>[2]</sup>。大多数慢性肝病患者都有不

## ■背景资料

肝纤维化是各种慢性肝病损伤修复过程的共同结果, 由肝纤维化到肝硬化是一个连续的发展过程, 如果任疾病发展甚至会导致凶险的肝癌死亡, 所以寻找适合并能够反映肝纤维化和肝硬化发生、发展变化的动物模型至关重要。

## ■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科

## ■ 研发前沿

在我国肝炎、肝癌发病率较高, 控制住源头首先要了解其发展机制。我们选取与人类病理生理过程相似的大型动物, 其在影像学 and 血液生化学检查方面观察方便。国内外学者做了大量的研究试验, 如四氯化碳模型、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型、血吸虫模型, 这些方法简单易行, 可能反映疾病的发生发展过程。

同程度的肝纤维化, 如不积极治疗可发展成肝硬化甚至凶险的肝癌导致死亡。阻断和逆转其源头-肝纤维化形成已成为慢性肝病治疗中的关键问题。因此, 寻找适合并能够反映肝纤维化和肝硬化发生、发展变化的动物模型至关重要。大鼠、小鼠作为众多研究的首选, 对于我们理解疾病的病理生理过程产生极大的价值, 但与人类疾病发展过程有很大差距性。而大型动物其病理生理过程与人类极其相似。本文就兔、犬、猴、猪等大型动物的肝纤维化和肝硬化模型的研究进展做一阶段性回顾。

## 1 兔

兔子饲养简单, 肝脏大小适中, 血容量多, 与鼠类相比其在影像学 and 血液生化学检查方面观察方便。在制作纤维化动物模型刺激物的选择上尽量保证其反应机制与人类疾病发生发展的过程相似。

1.1 毒素和药物诱导肝纤维化肝硬化模型 较为经典的是四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )诱导的兔肝纤维化模型。 $\text{CCl}_4$ 是最为常用的肝脏毒素, 最早最广泛应用于实验性肝纤维化研究<sup>[3]</sup>。其优点在于造模简便、耗时短、费用低廉。此方法可应用于体内研究肝纤维化发生的细胞及分子机制、血清标志物与组织病理变化以及抗纤维化药物的筛选<sup>[4]</sup>。

1.1.1  $\text{CCl}_4$ 油溶液单纯法: (1)肝纤维化。丁亚楠等<sup>[5]</sup>给家兔腹腔注射 $\text{CCl}_4$ 油溶液, 2次/wk, 共12 wk。该实验病理学改变8 wk出现早期纤维化症状, 12 wk时肝小叶结构破坏, 间质纤维组织增生, 有明显肝纤维化症状; (2)肝硬化。Bravo等<sup>[6]</sup>经胃内灌注 $\text{CCl}_4$ 油溶液, 共19 wk,  $\text{CCl}_4$ 经植物油稀释为浓度100  $\mu\text{g/mL}$ 。实验开始的剂量为20  $\mu\text{g}$ (0.2 mL), 以后的剂量波动根据谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)指标的增减, ALT每增加或减少100 U/L,  $\text{CCl}_4$ 油溶液也增加或减少25%。此方法建立的肝硬化模型没有不良反应并且在实验期间没有死亡率。于晓红等<sup>[7]</sup>把 $\text{CCl}_4$ 和橄榄油, 按体积比为1:1配制, 充分摇匀, 制备成浓度50% $\text{CCl}_4$ 备用, 于臀部皮下注射 50% $\text{CCl}_4$ (0.23 mL/kg), 2次/wk, 8 wk后根据兔饮食、体质量及精神状态, 调整为1-2次/wk。

1.1.2  $\text{CCl}_4$ 油溶液+乙醇复合法: 在我国近年来酒精性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)有上升趋势, 其发病机制主要是酒精中间代谢产物乙醛对肝脏产生的氧化应激和脂质过氧化损伤, 诱发肝脏糖、脂代谢紊乱, 促进炎症免疫反应

和纤维化发生。乙醇可刺激肝细胞脂肪合成, 并诱导P450活性<sup>[8]</sup>, 并从而增加 $\text{CCl}_4$ 肝毒性, 加速肝细胞坏死。(1)肝纤维化。郭秋等<sup>[9]</sup>给家兔腹腔注射5%起始浓度 $\text{CCl}_4$ 色拉油溶液, 按0.1 mL/kg剂量, 前两周1次/wk, 第3周开始每隔3 d一次, 从第3周开始药物浓度每两次提高2%, 剂量维持在(0.1-0.2 mL/kg), 将10%乙醇水溶液为唯一饮用水。 $\text{CCl}_4$ 与乙醇合用使造模时间缩短, 药物剂量减少, 降低药物不良作用; (2)肝硬化。李栋等<sup>[10]</sup>给予双下肢外侧皮下交替多点注射500 mL/L  $\text{CCl}_4$ 橄榄油溶液, 2次/wk, 实验开始每日用300 mL/L食用乙醇10 mL灌服。该实验组兔第8 wk末可见肝脏体积缩小, 表面呈小结节或小颗粒状, 无弹性, 质地硬。乙醇联合应用造模可起到相辅的效果, 乙醇本身即为肝硬化的重要病因。此模型具有动物死亡率低、肝硬化成功率高和造模时间短等优点, 可较成功的模拟人酒精性肝硬化的小结节硬变。

1.1.3  $\text{CCl}_4$ 油溶液+苯巴比妥复合法诱导肝硬化模型: 苯巴比妥可以诱导肝内混合功能氧化酶, 使得细胞色素P450活性增强, 加速 $\text{CCl}_4$ 转变为 $\text{CCl}_3$ , 增加 $\text{CCl}_4$ 肝毒性。Crawford等<sup>[11]</sup>在行 $\text{CCl}_4$ 溶液灌胃前2 wk, 在饮用水中加入苯巴比妥(50 mg/d), 并且一直应用至实验造模成功。继而行 $\text{CCl}_4$ 灌胃, 1次/wk, 共16 wk。初始计量为20  $\mu\text{g}$   $\text{CCl}_4$ 溶于0.2 mL植物油中, 以后 $\text{CCl}_4$ 的剂量主要依据门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALT做调整。此模型对可用于研究慢性肝硬化疾病代谢、免疫和生物学方面改变的进展。与单一运用 $\text{CCl}_4$ 相比, 其方法简单, 缩短建模时间, 成模率高且死亡率低。出现病变分期明显, 有助于研究外在因素对肝纤维化进程的干预作用。能造成持续性肝损伤, 又不易引起急性肝功能衰竭。

1.1.4 吸入性 $\text{CCl}_4$ 诱导肝硬化模型: Ugazio等<sup>[12]</sup>在实验初期为了缩短依靠肝脏诱导的激发周期, 在兔子饮用水中加入0.05%的苯巴比妥钠1 wk, 将兔子置于 $\text{CCl}_4$ 的吸入室, 2 h/d, 2次/wk。肝脏毒素的初始浓度为100 ppm之后的浓度上升到200 ppm、400 ppm和最终600 ppm, 递增的肝毒素浓度依靠被破坏肝脏混合功能氧化酶系统的损伤程度。该实验方法独特, 但应用并不广泛。应用 $\text{CCl}_4$ 吸入的方法可以造成兔肝硬化模型, 但需要数月的时间, 而且吸入方法容易造成 $\text{CCl}_4$ 对环境的污染。

1.1.5 硫代乙酰胺(TAA)诱导肝纤维化模型: 硫代

乙酰胺(TAA)诱导肝纤维化的机制是影响蛋白合成肝细胞中酶的代谢<sup>[13]</sup>. TAA可作用在肝细胞DNA、RNA和蛋白合成酶上产生毒性作用, 还可诱肝的代谢紊乱, 而致肝坏死<sup>[14]</sup>. 王鹤桦等<sup>[15]</sup>用5%硫代乙酰胺(生理盐水配制, 过滤除菌)皮下注射, 2次/wk, 共12 wk, 诱导肝纤维化. TAA所致的肝纤维化模型适用于肝纤维化的机制研究、肝硬化向肝癌转化机制的研究和肝纤维化血清学标记物的可靠性评价.

**1.2 血吸虫性肝纤维化模型** 血吸虫引起肝纤维化其特点是引起肝细胞损伤、炎症和纤维化导致的慢性寄生虫卵诱导肉芽肿形成<sup>[16]</sup>. 血吸虫卵诱导肝纤维化模型是虫卵可随血流至肝脏沉积而导致肝损害, 此模型最接近人类血吸虫病性肝纤维化, 可研究人类血吸虫病肝硬化的进展过程和病理改变. Zou等<sup>[17]</sup>建立兔子经皮感染日本血吸虫尾蚴, 尾蚴大约(200±5)个/兔. 接受感染40 d后, 给予每只兔吡喹酮, 0.4 g/2次, 用以杀死寄生虫. Wang等<sup>[18]</sup>每只兔子腹部敷贴100个日本血吸虫尾蚴. 经过13 wk感染, 每周对兔子肝脏行B超检查, 一旦出现血吸虫性肝纤维化影像征象, 可确定为血吸虫性肝纤维化. 18 wk后, 可确定所有兔子血吸虫性肝纤维化建立成功. 所有兔子根据300 mg/kg的剂量经口服用吡喹酮.

**1.3 化学损伤性肝纤维化模型** 平阳霉素碘油乳剂(PLE)灌注法是一种制作肝纤维化模型的新方法. PLE肝纤维化模型制作方法简便只需一次给药, 不会导致大剂量注入毒性药物后产生肝坏死肝功能衰竭, 直接肝动脉给药, 药物直接作用于肝脏, 避免了全身给药后产生的其他脏器的不良反应<sup>[19]</sup>. 降低动物的死亡率, 模型可重复性较好. 李枫等<sup>[20]</sup>对实验组进行麻醉, 穿刺肝动脉注入(0.2 mL碘油+1.2 mg平阳霉素+0.2 mL生理盐水)制成的混悬乳剂. 该模型纤维化首先发生在门管区, 随病程进展逐渐向小叶内延伸. 肝内纤维化呈不均衡性, 病变程度肝内各部分轻重不等. 6 wk时即可产生明显的纤维化改变, 至10 wk时可出现肝硬化结节. 龙清云等<sup>[21]</sup>对实验组注入(平阳霉素1 mg+碘油0.2 mL), 术后抗炎3 d, 2 wk后实验组再次行胃十二指肠动脉穿刺注入化疗栓塞剂, 剂量同前. 经兔肝动脉栓塞术(hepatic artery embolization, TACE)可引起肝纤维化, 纤维化的程度与次数有关.

**1.4 非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化模型** 脂肪肝不再是良性病变, 其肝纤维化的发生率高达25%. 非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steato-

hepatitis, NASH)是一个广义的范围从单一的脂肪转变为显著纤维化的脂肪性肝炎, 进一步可发展成肝硬化, 其导致的肝衰竭和进展性肝癌对生命构成威胁<sup>[22]</sup>. NASH进展过程与人类慢性病毒性肝炎和酒精的滥用临床发展过程相似. Ogawa等<sup>[23]</sup>建立的NASH兔子模型是进展期的肝纤维化(接近肝硬化), 通过在饲料中加入(0.75%胆固醇+12%植物油). 9 mo后, 兔子血清总胆固醇水平增高, 肝脏肉眼观呈现白色结节性. Kainuma等<sup>[24]</sup>在标准兔饲料中加入1%胆固醇, 持续12 wk. 每日测量完体质量后根据兔子体质量变化做量的调整, 日常饮食量严格限制到每天100 g/d. Aguilera等<sup>[25]</sup>建立兔肝高胆固醇血症实验模型, 饲料中加入(3%猪油+13%胆固醇), 共50 d. Fu等<sup>[26]</sup>配以高脂饲料(标准饲料+10%猪油+2%胆固醇), 实验期为8-12 wk. 采用高糖高脂喂养的方法, 可诱导兔发生脂肪肝、NASH和肝纤维化.

**1.5 胆管阻塞性肝硬化模型** 通过结扎、切断动物的胆总管, 造成胆管完全梗阻、胆汁排出受阻、胆管压力增高、肝内胆汁淤积, 从而引起肝细胞分泌功能障碍, 导致肝细胞坏死、增生, 肝硬化形成<sup>[27]</sup>. 付山峰等<sup>[28]</sup>分离并部分结扎新西兰兔胆总管, 存活兔于结扎14 wk后处死, 观察其胆道系统变化情况, 胆总管自狭窄以上呈不同程度扩张, 有的呈现串珠样扩张, 但无包裹性胆石沉积, 此类肝纤维化程度较重. 实验性胆汁性肝纤维化、肝硬化模型, 被认为是一种能模拟人肝纤维化的较理想动物模型, 主要用于考察药物的直接抗纤维化作用及用于筛选非创伤性肝纤维血清指标等研究.

## 2 狗

利用犬来制作肝纤维化、肝硬化模型, 具有以下优势: (1)犬作为大动物, 能很好地弥补肝脏体积小及血容量不足等问题; (2)犬的肝脏在解剖、血液流速以及血流动力学方面都更接近于人类; (3)大动物耐受性好, 能降低造模死亡率<sup>[29]</sup>.

### 2.1 毒素和药物引起肝硬化模型

**2.1.1 CCl<sub>4</sub>油溶液+单纯高脂饮食诱导肝硬化模型:** 章雅琴等<sup>[30]</sup>2次/wk按每千克体质量0.125 mL腹腔注射50%CCl<sub>4</sub>油溶液, 共56 wk, 饮食为米饭加含量为10%的猪油, 量为每天15 g/kg, 清水作为饮用水. 实验结果: 给药56 wk后, 大部分动物可见早期肝硬化, 假小叶形成. 陈钟等<sup>[31]</sup>用60%CCl<sub>4</sub>菜籽油乳剂于犬背部皮下注射, 1.0-1.3

### ■创新盘点

关于大型动物肝纤维化及肝硬化模型建立的文章没有学者进行过系统的总结, 大型动物模型的建立研究还处于探索阶段, 我们总结前人经验, 并争取创新.



## ■应用要点

本文介绍当前建立大型动物肝纤维化及肝硬化模型的技术和方法, 有利于对疾病发展过程的了解, 在临床工作中早发现早治疗, 控制其发生发展, 进而减少发病率, 提高患者的生活质量。

mL/kg, 每10 d/次, 共6-8次, 配合饮食控制, 所有犬以10%的猪油米饭喂养, 注射CCl<sub>4</sub>菜籽油乳剂后4 d内控制米饭量每日15 g/kg, 第5-10天不控制饮水量。该实验皮下注射CCl<sub>4</sub> 10-12 wk形成的犬肝硬化门静脉高压症模型。此实验饮食配方简单, 可操作性强; 避免口服给药受动物食欲影响而难以掌握剂量; 避免因肌肉注射或皮下注射易发生脓肿<sup>[32]</sup>。

**2.1.2 经肝动脉灌注CCl<sub>4</sub>诱导肝硬化模型:** Yang等<sup>[33]</sup>经导管每2 wk/次向肝动脉灌注50-100  $\mu$ L CCl<sub>4</sub>, 随着灌注CCl<sub>4</sub>次数的增加, 注药的肝脏发生了肝细胞变性坏死、肝脏纤维化及逐渐加重的肝硬化改变, 给药后16-24 wk逐渐加重并形成典型的肝硬化。

**2.1.3 二甲基亚硝胺(DMN)诱导肝硬化模型:** 既往研究表明巨噬细胞和炎症是DMN诱导肝硬化主要的病理学基础<sup>[34]</sup>, DMN制备肝硬化模型稳定呈进行性肝损害与人类肝硬变特征相似。Mwanza等<sup>[35]</sup>采用静脉给药, DMN剂量为2 mg/kg, 1 wk 2次, 维持10 wk。模型成功率较高, 死亡率也增加。Horiguchi等<sup>[36]</sup>将1%二甲基亚硝胺溶于盐水中由静脉给予2 mg/kg, 2次/wk, 共6 wk。

**2.2 肝硬化门静脉高压症模型** 我国95%以上的门静脉高压症患者以肝炎后肝硬化最为常见。犬为制备肝硬化门静脉高压模型常用的动物之一。曹昱等<sup>[37]</sup>对犬实行肝两叶切除, 其余三叶钛夹缩紧术。该实验最终侧枝曲张及脾脏增大, 肝功能指标表现出肝硬化特征。血管栓塞剂制备门脉高压动物模型是栓塞剂阻塞于门静脉分支末梢, 引起汇管区炎症, 逐渐形成肝硬化门脉高压。Taylor在门静脉注入二氧化硅混悬液建立犬肝硬化门脉高压模型。邓明礼等<sup>[38]</sup>在门静脉内注射葡聚糖微球成功制备犬门脉高压模型, 以血管栓塞剂制备门脉高压模型, 其肝内门静脉血流梗阻更符合临床, 门静脉压力升高迅速, 适合窦前型肝硬化与肝硬化血流动力学改变及门体分流的研究<sup>[39]</sup>。但因血管栓塞剂价格昂贵, 给研究带来不便。

**2.3 胆管结扎诱导胆汁性肝纤维化肝硬化模型** Shasha等结扎犬胆管, 4 wk后可成功地制备了犬胆汁性肝硬化门脉高压模型。顾硕等<sup>[40]</sup>对新生杂种幼犬进行胆总管双重结扎或双重结扎并加以切断, 建立胆管阻塞性肝纤维化模型。幼犬胆管阻塞后形成肝纤维化比较快, 术后2 wk可见肝纤维化形成, 自发逆转率较低, 但该模型病死率高, 有明显的腹腔黏连, 不利于进一步的手术操作。

## 3 猪

**3.1 CCl<sub>4</sub>辅以饮食诱导肝硬化模型** 张俊晶等<sup>[41]</sup>制备CCl<sub>4</sub>辅以饮食猪肝硬化模型, 腹腔内注射40%CCl<sub>4</sub>脂肪乳溶液0.25 mL/kg, 2次/wk, 以玉米面为唯一饲料, 5%乙醇作饮料。9-10 wk后, 肝硬化成模率83.3%。Zhang等<sup>[42]</sup>腹腔注射40% CCl<sub>4</sub>脂肪乳0.25 mL/kg, 2次/wk, 共9 wk, 饮用5%乙醇水, 将玉米粉最为唯一的食物。

**3.2 高脂低蛋白低胆碱饮食诱导肝硬化模型** 罗葆明等<sup>[43]</sup>制备小型猪高脂低蛋白低胆碱饮食肝硬化模型, 由(65%米饭+35%猪油和胆固醇)混合组成, 无水乙醇稀释成10%作为唯一饮料。浓度为10%乙醇水作为唯一饮料, 实验动物不易耐受。周忠信等采用CCl<sub>4</sub>、苯巴比妥和无水酒精喂养小型猪, 辅以高脂低蛋白和低胆碱饮食。小型猪的血管结构、腹腔脏器解剖学特征均与人的相似, 故他是外科尤其是肝胆外科常用的实验动物。

**3.3 肝硬化门静脉高压症模型** 廖清华等<sup>[44]</sup>制备肝硬化门脉高压症模型采用50%CCl<sub>4</sub>花生油溶液, 剂量为0.25 mL/kg, 清晨空腹称完体质量后腹腔注射, 2次/wk, 每日3餐给予混合无水乙醇的饲料喂养。该实验方法70 d达到成模标准, 成模率100%。He等<sup>[45]</sup>注射CCl<sub>4</sub> 3 mg/(kg·d)和戊巴比妥3 mg/(kg·d)饮食, 为加速其进程在饮食中加入20%脂肪, 并将10%乙醇作为唯一饮用水诱导实验性门静脉高压肝硬化模型, 王磊等<sup>[46]</sup>通过肝动脉乙醇注入法构建肝硬化门脉高压症猪模型。Avritscher等<sup>[47]</sup>经导管肝动脉灌注碘化油和乙醇(3:1)混合物, 灌注量为16 mL或28 mL。

**3.4 胆管结扎诱导胆汁性肝纤维化肝硬化模型** 李德旭等普通猪行胆总管结扎制作胆汁性肝纤维化模型, 4 wk胆管扩张, 淤胆, 纤维组织增生, 胆管周围纤维增多<sup>[48]</sup>。Shi等<sup>[49]</sup>采用胆总管结扎致胆汁性肝硬化造模方法, 6 wk后, 存活实验猪全部形成胆汁性肝硬化, 模型的死亡率为25%, 造模成功率100%。胆管结扎所致的胆汁性肝硬化模型操作简单、污染少、造模时间短。

## 4 猴

由于国内外关于灵长类肝纤维化模型建立的研究报道甚少, 庞荣清等<sup>[50]</sup>建立高级灵长动物肝纤维化动物模型, 皮下注射400 mL/L CCl<sub>4</sub> 0.8 mL/kg, 1次/wk, 连续10 wk, 同时辅以高脂饲料喂养。实验结果表明肝组织发生了纤维化改变, 成功建立了猴肝纤维化模型。

## 5 结论

随着对肝纤维化及肝硬化发病机制的深入研究, 对大型动物肝纤维化及肝硬化模型的探索研究, 制备与人类发病机制相似, 简单、安全、有效的大型动物模型将成为可能, 对在临床工作中的药物治疗及手术研究有一定的指导意义。

## 6 参考文献

- 1 Wirkowska A, Paczek L. [Liver fibrosis and cirrhosis-causes. Part I]. *Przegl Lek* 2011; 68: 222-227 [PMID: 21853678]
- 2 Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 281-290 [PMID: 21497745 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.009]
- 3 Masuda Y. [Learning toxicology from carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity]. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 885-899 [PMID: 17016019 DOI: 10.1248/yakushi.126.885]
- 4 Knockaert L, Berson A, Ribault C, Prost PE, Fautrel A, Pajaud J, Lepage S, Lucas-Clerc C, Bégué JM, Fromenty B, Robin MA. Carbon tetrachloride-mediated lipid peroxidation induces early mitochondrial alterations in mouse liver. *Lab Invest* 2012; 92: 396-410 [PMID: 22157718 DOI: 10.1038/labinvest.2011.193]
- 5 丁亚楠, 潘兴华, 刘志锋, 马丹, 朱向情, 马丽花, 何洁. 构建四氯化碳诱导的家兔肝纤维化模型. *中国组织工程研究与临床康复* 2008; 12: 9066-9070
- 6 Bravo E, D'Amore E, Ciaffoni F, Mammola CL. Evaluation of the spontaneous reversibility of carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rabbits. *Lab Anim* 2012; 46: 122-128 [PMID: 22522417 DOI: 10.1258/la.2012.011035]
- 7 于晓红, 金博, 邱慧彬, 付山峰, 路平. 四氯化碳皮下注射诱导兔肝硬化模型的建立. *实验动物科学* 2011; 28: 40-43
- 8 Osna N. Alcohol and liver disease. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 139 [PMID: 19387913 DOI: 10.1055/s-0029-1214369]
- 9 郭秋, 任克. 四氯化碳复合法诱导家兔肝纤维化模型的建立. *中国比较医学杂志* 2011; 21: 36-38, 87
- 10 李栋, 张乐玲, 侯怀水, 时庆, 沈柏均. 四氯化碳诱导兔肝硬化模型的动态研究. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1403-1407
- 11 Crawford MA, Hassam AG. Letter: Diagnostic test for multiple sclerosis. *Br Med J* 1975; 1: 150-151 [PMID: 1111723 DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03381.x]
- 12 Ugazio G, Bosia S, Cornaglia E. Experimental model of cirrhosis in rabbits exposed to carbon tetrachloride by inhalation. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995; 88: 63-77 [PMID: 7620839]
- 13 Chen IS, Chen YC, Chou CH, Chuang RF, Sheen LY, Chiu CH. Hepatoprotection of silymarin against thioacetamide-induced chronic liver fibrosis. *J Sci Food Agric* 2012; 92: 1441-1447 [PMID: 22102319 DOI: 10.1002/jsfa.4723]
- 14 Xie Y, Wang G, Wang H, Yao X, Jiang S, Kang A, Zhou F, Xie T, Hao H. Cytochrome P450 dysregulations in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats and the counteracting effects of hepatoprotective agents. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 796-802 [PMID: 22266841 DOI: 10.1124/dmd.111.043539]
- 15 王鹤桦, 潘兴华, 庞荣清, 杨勇琴, 刘建昆, 刘金海. 兔肝纤维化模型建立与自体骨髓干细胞移植的疗效. *中国组织工程研究与临床康复* 2008; 12: 8472-8476
- 16 Xu H, Qian H, Zhu W, Zhang X, Yan Y, Mao F, Wang M, Xu H, Xu W. Mesenchymal stem cells relieve fibrosis of *Schistosoma japonicum*-induced mouse liver injury. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 585-592 [PMID: 22678013 DOI: 10.1258/ebm.2012.011362]
- 17 Zou WL, Yang Z, Zang YJ, Li DJ, Liang ZP, Shen ZY. Inhibitory effects of prostaglandin E1 on activation of hepatic stellate cells in rabbits with schistosomiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 176-181 [PMID: 17374578]
- 18 Wang P, Liang YZ. Chemical composition and inhibitory effect on hepatic fibrosis of Danggui Buxue Decoction. *Fitoterapia* 2010; 81: 793-798 [PMID: 20451591 DOI: 10.1016/j.fitote.2010.04.007]
- 19 Huang D, Chen Y, Zeng Q, Zhao J, Wu R, Wu X, Li Y. Transarterial embolization using pingyangmycin lipiodol emulsion and polyvinyl alcohol for the treatment of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1736-1741 [PMID: 21940344 DOI: 10.5754/hge11174]
- 20 李枫, 徐克, 刘瑞宝. 经兔肝动脉灌注平阳霉素碘油乳剂制作肝纤维化模型. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2090-2093
- 21 龙清云, 周云峰, 胡金香, 刘权焰. 兔化疗栓塞术后肝纤维化形成中转化生长因子- $\beta$ 1的动态变化. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 585-587
- 22 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMr011775]
- 23 Ogawa T, Fujii H, Yoshizato K, Kawada N. A human-type nonalcoholic steatohepatitis model with advanced fibrosis in rabbits. *Am J Pathol* 2010; 177: 153-165 [PMID: 20489159 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090895]
- 24 Kainuma M, Fujimoto M, Sekiya N, Tsuneyama K, Cheng C, Takano Y, Terasawa K, Shimada Y. Cholesterol-fed rabbit as a unique model of nonalcoholic, nonobese, non-insulin-resistant fatty liver disease with characteristic fibrosis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 971-980 [PMID: 17096066 DOI: 10.1007/s00535-006-1883-1]
- 25 Aguilera CM, Ramirez-Tortosa CL, Quiles JL, Yago MD, Martínez-Burgos MA, Martínez-Victoria E, Gil A, Ramirez-Tortosa MC. Monounsaturated and omega-3 but not omega-6 polyunsaturated fatty acids improve hepatic fibrosis in hypercholesterolemic rabbits. *Nutrition* 2005; 21: 363-371 [PMID: 15797680]
- 26 Fu JF, Fang YL, Liang L, Wang CL, Hong F, Dong GP. A rabbit model of pediatric nonalcoholic steatohepatitis: the role of adiponectin. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 912-918 [PMID: 19248189 DOI: 10.3748/wjg.15.912]
- 27 张俊晶, 孟兴凯, 张瑞芳, 岳根全, 钟海燕. 大动物肝纤维化模型的研究进展. *肝胆胰外科杂志* 2006; 18: 56-57, 60
- 28 付山峰, 陈文生, 金博, 孙涛, 杨英祥, 路平, 刘敏, 崔立红. 兔胆总管部分结扎肝纤维化模型的建立. *天津医药* 2009; 37: 878-880, 917
- 29 Moreira PL, An YH. Animal models for therapeutic embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 100-110 [PMID: 12677466 DOI: 10.1007/s00270-003-2632-y]
- 30 章雅琴, 李从蕊, 骆雷, 胡跃群, 容鹏飞, 王维. 腹腔注射四氯化碳辅以饮食改良制备犬慢性肝纤维化模型.

## 同行评价

本文对动物纤维化及肝硬化模型的建立进行综述, 对该类课题的研究具有一定指导意义。

- 生命科学研究 2011; 15: 410-414
- 31 陈钟, 戴向华, 明志祥, 朱李璐. 改良四氯化碳皮下注射法制备犬肝硬化门静脉高压症模型. 中国普通外科杂志 2009; 18: 63-67
- 32 Goldani HA, Matte US, Ramos AR, Costa TG, Winkelmann LV, Meurer L, Vieira SM, Kieling CO, Silveira TR. The role of food restriction on CCl<sub>4</sub>-induced cirrhosis model in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2007; 58: 331-337 [PMID: 17275271 DOI: 10.1016/j.etp.2006.11.007]
- 33 Yang ZH, Ye XH, Tan Y, Zhang M, Zhou MZ, Xie JX, Chen M, Zhou C. Evaluation of cirrhotic liver with perfusion-weighted magnetic resonance imaging: a preliminary experimental study in animal models with half-liver cirrhosis. *Chin Med Sci J* 2006; 21: 252-257 [PMID: 17249201]
- 34 Chen JY, Chen HL, Cheng JC, Lin HJ, Tung YT, Lin CF, Chen CM. A Chinese herbal medicine, Gexia-Zhuyu Tang (GZT), prevents dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cells proliferation. *J Ethnopharmacol* 2012; 142: 811-818 [PMID: 22706148 DOI: 10.1016/j.jep.2012.06.005]
- 35 Mwanza T, Miyamoto T, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. Ultrasonography, biochemical and hematological profiles in liver disease caused by intravenous administration of dimethylnitrosamine in dogs. *Jpn J Vet Res* 1997; 45: 153-161 [PMID: 9433016]
- 36 Horiguchi K, Hirano T, Ueki T, Hirakawa K, Fujimoto J. Treating liver cirrhosis in dogs with hepatocyte growth factor gene therapy via the hepatic artery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 171-177 [PMID: 19221688 DOI: 10.1007/s00534-008-0029-7]
- 37 曹罡, 杨文彬, 蔡峰, 王永恒, 秦兆寅. 肝叶钛夹缩紧法快速制备狗肝硬化模型. 第四军医大学学报 2009; 30: 2876-2878
- 38 邓礼明, 张启瑜. 门静脉高压症大动物模型的研制进展. 温州医学院学报 2010; 40: 99-102
- 39 张春雨, 袁捷. 肝硬化门脉高压动物模型的研究进展. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 176-177
- 40 顾硕, 吴晔明, 严志龙, 殷敏智. 胆管阻塞性肝纤维化模型在新生幼犬中的尝试. 上海交通大学学报(医学版) 2006; 26: 1209-1211
- 41 张俊晶, 孟兴凯, 岳根全, 钟海燕, 张瑞芳. 腹腔注射四氯化碳辅以饮食调控制备猪肝硬化模型. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 231-233
- 42 Zhang JJ, Meng XK, Dong C, Qiao JL, Zhang RF, Yue GQ, Zhong HY. Development of a new animal model of liver cirrhosis in swine. *Eur Surg Res* 2009; 42: 35-39 [PMID: 18987472 DOI: 10.1159/000167855]
- 43 罗葆明, 周忠信, 王捷, 潘景升, 马健鸿, 戴晓宁. 阻断肝右静脉对肝硬化小猪肝脏血流动力学的影响. 中国超声医学杂志 2002; 18: 4-8
- 44 廖清华, 林伟箭, 黄理哲, 田磊, 吴向华. 广西巴马小型猪构建肝硬化门脉高压症动物模型的实验研究. 广西医科大学学报 2010; 27: 661-664
- 45 He XJ, Huang TZ, Wang PJ, Peng XC, Li WC, Wang J, Tang J, Feng N, Yu MH. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic portal vein in a swine model of portal hypertension. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 259-267 [PMID: 22192237 DOI: 10.1016/j.avsg.2011.10.007]
- 46 王磊, 刘福全, 岳振东, 赵洪伟. 应用介入技术建立猪肝硬化门脉高压模型的实验研究. 介入放射学杂志 2012; 21: 756-759
- 47 Avritscher R, Wright KC, Javadi S, Uthamanthil R, Gupta S, Gagea M, Bassett RL, Murthy R, Wallace MJ, Madoff DC. Development of a large animal model of cirrhosis and portal hypertension using hepatic transarterial embolization: a study in swine. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1329-1334 [PMID: 21802316 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.04.016]
- 48 李德旭, 杨镇, 邱新光, 吴小勇, 李海洋. 猪胆汁性肝纤维化的形成机制研究. 中华实验外科杂志 2003; 20: 17-18
- 49 Shi LB, Peng CH, Peng SY, Liu YB, He W, Xu B, Chen XP, Bai MD, Wang Y, Tang Z. [Preliminary experimental study on treatment of portal hypertension with auxiliary partial orthotopic liver transplantation]. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue* 2004; 16: 730-733 [PMID: 15585146]
- 50 庞荣清, 刘建昆, 何占龙, 王惠萱, 张步振, 王鹤桦, 杨勇琴, 屈璐, 潘兴华. 猕猴肝纤维化模型建立与评价. 世界华人消化杂志 2005; 13: 22-24

编辑 李军亮 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



百世登  
**Baishideng**®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

