

基于数据挖掘探析急性肝衰竭动物模型的应用*

陈玮钰¹, 毛德文², 王娜², 王秀峰², 陶然¹, 舒发明^{2Δ}

1 广西中医药大学, 广西南宁 530222;

2 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023

[摘要] 目的:探析急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)动物模型的应用,为今后基础研究提供方法学参考。方法:以ALF合并动物模型为主题词,检索中、英文数据库,筛选近7年收录的ALF相关动物实验期刊文献,整理归纳模型中涉及的动物基本资料、造模方法和周期、造模前后的行为学变化、检测指标及方法、中药干预措施等内容,并建立数据库进行统计分析和可视化处理。结果:共纳入222篇文献,ALF模型中应用最多的是C57BL/6小鼠和SD大鼠,性别选择以雄性为主;建模方法多为化学性造模法,以腹腔注射D-GaIN联合LPS为主;模型建立成功与否的评价标准及检测方法包括行为学变化、组织病理学以及血清生化法、PCR法、WB法、ELISA法和IHC法检测指标等;中药方剂干预药物以解毒化瘀颗粒、清肠利肝方、茵陈四苓颗粒和大黄、赤芍注射液最常见。结论:目前ALF动物实验研究方向与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、内质网应激密切相关,所应用的动物模型种类较多,但缺乏系统且合理的评价标准,模型构建和应用中存在一定问题。

[关键词] 急性肝衰竭;动物模型;数据挖掘;作用机制

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)10-0036-07

Application of ALF Animal Model Based on Data Mining

CHEN Weiyu¹, MAO Dewen², WANG Na², WANG Xiufeng², TAO Ran¹, SHU Faming^{2Δ}

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Abstract Objective: To serve as a methodological reference for future basic research by discussing the application of ALF animal models. Methods: Acute liver failure and animal models were used as keywords to search the English and Chinese databases for screening journals on animal experiments of ALF in the recent seven years. We sorted and concluded the basic information of animals involved in the models, modeling methods and cycles, behavioral changes before and after modeling, detection indicators and methods, and herbal intervention measures, established the database for statistical analysis and visualization. Results: The study included 222 papers, animal models employing C57BL/6 mice and SD rats were used to induce ALF, predominantly male; the models with ALF were established primarily by intraperitoneal injection of D-galactosamine (D-GaIN) in combination with lipopolysaccharide (LPS); the evaluation criteria and detection methods for successful modeling contained behavioral changes, histopathology, serological biochemical method, PCR, WB, ELISA and IHC; the prescriptions for the intervention covered detoxification and stasis-resolving granules, intestine and liver clearing formulation, *Yinchen Siling* granules, and *Dahuang* injection, as well as *Chishao* injection. Conclusion: At present, the research on ALF animal models is critically linked to inflammatory reaction, oxidative stress, cellular apoptosis, and endoplasmic reticulum stress, various types of animal models were employed, but there was a lack of systematic and reasonable evaluation criteria, and some problems in model construction and application existed.

Keywords acute liver failure; animal models; data mining; mechanism

肝衰竭(liver failure, LF)是临床常见的严重肝病综合征,具有临床表现多样,病因复杂,诊治难度大,预后差,病死率高等特点。我国LF诊疗指南根据LF的发病速度及临床表现,将其分为急性、慢加急性、亚急性和慢性LF^[1]。其中,急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的显著特征是由于细菌及寄生虫感染、自身免疫系统介导的攻击或肝毒性药物等原因引起的肝细胞快速死亡,致死率达30%^[2]。ALF消耗大量社会医疗资源,

是全世界面临的疑难重症,已成为全世界广泛关注的焦点疾病之一。

目前,ALF的内科治疗手段有限,唯一根治手段为肝移植,但由于治疗费用高、供体肝源短缺等因素,肝移植的临床应用受到诸多限制。因此,为明确ALF的发病机制、探求肝脏的具体病变过程、寻找最优的治疗手段,构建与人体生理、病理相似的动物研究模型具有重要意义。本研究通过对近年来ALF动物实验研究相关的动物选择条件、动

物数量及分组方法、造模技术描述、造模成功评价指标、造模后观察及检测指标、中医药干预措施等数据进行挖掘和统计分析,以期为今后ALF的发病机制和药理作用相关基础研究提供具有可逆性、可重复性、治疗干预窗口期长的动物模型选择^[3],以提高临床研究开展的安全性。

1 资料与方法

1.1 文献来源 在中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed等数据库中以“急性肝衰竭”合并“动物模型”为主题词,检索关于ALF动物研究的实验期刊文献。检索时间为2015年8月至2022年8月。

1.2 纳入及排除标准 1)纳入ALF相关动物实验期刊文献;2)排除综述、学位论文、会议论文、报纸及资料不全文献;3)实验和检测过程相同文献仅纳入1篇。

1.3 文献筛选与统计 由2名经过前期培训并通过考核的研究者分别独立录入相关数据并交叉

检查,若对录入和筛选结果存在分歧,则由第3名研究者参与讨论决定。应用Excel 2019软件建立ALF动物模型研究数据库,并对数据进行统计及可视化分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索到ALF相关文献697篇,将题录信息导入NoteExpress 3.0软件进行查重,同时下载并阅读原文,按文献纳入排除标准进行筛选,最后纳入共动物实验研究文献222篇。

2.2 ALF动物模型属性及基本资料 统计分析数据库中ALF动物模型的属性及基本资料,包括动物种类、性别、年龄、体质量及实验组动物数量。ALF实验研究中常用动物类型主要以啮齿类动物为主,排名前3的为C57BL/6小鼠、SD大鼠、Wistar大鼠,也有猪、Beagle犬、猴等中大型动物。动物性别主要以雄性为主。啮齿类动物模型均采用大于6周的鼠类品系,其中小鼠体质量均大于18 g,大鼠体质量均大于180 g。实验组动物数量以6只以上最为常见。见表1。

表1 ALF动物模型属性及基本资料

动物种类	性别	占比(%)	年龄	体质量	实验组动物数量(只)
C57BL/6小鼠	雄性	31.98	6~12周	18~25 g	5~20
	雌性	1.80	6~8周	18~22 g	5~30
	雌雄各半	0.90	8~10周	18~20 g	8~15
SD大鼠	雄性	21.17	6~10周	200~300 g	6~30
	雌性	0.45	7~8周	200~250 g	24
	雌雄各半	0.90	6~10周	180~220 g	6~20
Wistar大鼠	雄性	13.96	6~8周	250~280 g	6~30
	雌性	0.45	6~8周	180~220 g	30
	雌雄各半	1.80	6~8周	180~220 g	12~30
BALB/c小鼠	雄性	10.81	6~8周	18~22 g	6~20
	雌性	1.35	6~10周	18~22 g	6~15
昆明小鼠	雄性	3.15	6~8周	18~30 g	8~25
	雌性	0.45	6~8周	18~22 g	20
	雌雄各半	0.90	6~8周	18~22 g	5~8
ICR小鼠	雄性	0.90	8周	18~22 g	10
	雌性	0.90	6~8周	20~22 g	12~16
	雌雄各半	0.45	8周	20~22 g	10
Lewis大鼠	雄性	0.45	9周	180~200 g	31
	雌雄各半	0.45	8周	180~200 g	30
瑞士小鼠	雄性	0.90	9~12周	25~35 g	6~10
	雌性	1.35	6~7月	18~23 kg	6~16
猪	雄性	0.90	6~7月	36~40 kg	6~20
	雌雄各半	0.45	6~7月	10 kg	6
Beagle犬	雄性	1.35	10~12月	10~16 kg	6~8
	雌性	0.90	6~9岁	10~12 kg	6~16
猴	雄性	0.90	6~9岁	10~12 kg	6~7
	雌雄各半	0.90	6~9岁	10~12 kg	6~7

2.3 ALF动物模型建模方法 ALF动物实验研究主要的造模方式包括化学性、免疫性、手术肝切除

和复合因素造模法。在化学性造模法中,腹腔注射D-GalN联合LPS造模在鼠类品系中最为常见。

此外,在小鼠模型中还可通过尾静脉注射 ConA 进行免疫性造模,在大鼠模型中则可通过肝切除手术或药物联合手术进行造模。对比不同模型操作流程,药物诱导的 ALF 模型造模流程较简单且易重复,但 ConA 造模法、手术肝切除及手术配合药物造模法的 ALF 致病机理更能体现临床人体发病机制的多样性和复杂性,有利于研究者根据不同病理机制和药物研究方向选择合适的造模方式。在造模周期方面,干预时长均不超过 24 h,也与 ALF 急性起病的临床特征相符合。见表 2。

2.4 ALF 动物模型建模后行为学变化 造模动物成模前后的行为学变化显著,主要表现为以下 4 点:1)精神萎靡,易激惹,对外界刺激的反应迟缓,抗捕捉反应迟钝,抓握障碍;2)呼吸变弱,寒战发抖,周身冷汗,厌食,恶心呕吐,饮水量减少,活动情况减少,后肢无力,明显蜷缩、弓背,行走时趑趄,出现行走转圈现象;3)毛发打结、无光泽,震颤竖毛,小便色黄,部分出现尿失禁,大便稀溏、异味

重,体质量明显减轻;4)逐渐出现嗜睡,疼痛反射迟钝,后进一步发展为肢体或全身抽搐,鼻腔和口腔出血,最后角膜反射消失并发生死亡。以上症状与 ALF 患者的临床特征相似,表现出精神萎靡、黄疸逐渐加深、严重的消化道症状、明显的出血倾向,预后差,短时间内即可出现死亡。

2.5 ALF 啮齿类动物模型检测方法及指标 将 222 篇文献中所有 ALF 啮齿类动物模型的检测方法进行分类统计。检测方法使用较多的有组织病理学、血清生化指标、聚合酶链式反应检测(PCR 法)、蛋白免疫印迹法检测(Western blot 法)、酶联免疫吸附测定检测(ELISA 法)、免疫组织化学检测(IHC 法),因研究目的不同,不同研究者所选检测方法有差异。为了更直观地判断实验动物是否达到 ALF 诊断标准,研究者通常采用组织病理学检测,主要包含 HE 染色、Masson 染色、Mallory 染色等,其中又以 HE 染色法最为常见。见表 3。

表 2 ALF 啮齿动物模型建模方法

动物种类	造模分类	造模方式	百分数(%)	常见造模流程	
小鼠	化学性造模法	D-氨基半乳糖(D-Ga1N)+脂多糖(LPS)	77.05	腹腔注射 D-Ga1N(700 mg/kg)+LPS(10 μg/kg),作用 6 h ^[4] 。	
		对乙酰氨基酚(APAP)	8.19	腹腔注射 APAP(400 mg/kg),作用 24 h ^[5] 。	
		D-Ga1N	5.74	腹腔注射 D-Ga1N(3.0 g/kg),正常饲养 24 h 后禁食 12 h ^[6] 。	
		四氯化碳溶液(CC14)	3.28	腹腔注射 10 mL/kg 的 CC14 橄榄油溶液(CC14:橄榄油=1:3),禁食禁饮 12 h ^[7] 。	
		硫代乙酰胺(TAA)	2.46	腹腔注射 TAA(600 mg/kg),作用 24 h ^[8] 。	
	免疫性造模法	偶氮甲烷(AOM)	0.82	腹腔注射 AOM(100 mg/kg),作用 12 h ^[9] 。	
		刀豆蛋白 A(ConA)	2.46	尾静脉注射 ConA(20 mg/kg),作用 12 h ^[10] 。	
		D-Ga1N+LPS	57.47	腹腔注射给予 D-Ga1N(600 mg/kg)和 LPS(20 μg/kg),作用 24 h ^[11] 。	
	大鼠	化学性造模法	D-Ga1N	18.39	腹腔注射 D-Ga1N(1.4 g/kg),作用 36 h ^[12] 。
			TAA	17.24	腹腔注射 TAA(300 mg/kg),连续 3 天,每次间隔 24 h ^[13] 。
CC14		3.45	4 mL/kg CC14 溶液灌胃,作用 48 h ^[14] 。		
复合因素造模法		60% 肝切除+D-Ga1N+LPS	2.29	60% 肝切除术后+20 mg/100 g D-Ga1N+1 μg/100 g LPS 腹腔注射,作用 48 h ^[15] 。	
手术造模法	90% 肝切除	1.15	手术开腹 90% 肝切除 ^[16] 。		

表 3 ALF 啮齿动物模型检测方法及使用频数

检测方法	频数(次)	百分数(%)	检测方法	频数(次)	百分数(%)
组织病理学	206	92.79	生存情况	59	26.58
血清生化指标	182	81.98	TUNEL 染色检测	48	21.62
Western blot 法检测	124	55.86	流式细胞术检测	14	6.31
PCR 法检测	113	50.90	肠道菌群检测	13	5.86
ELISA 法检测	100	45.05	肝脏指数分析	9	4.05
IHC 法检测	83	37.39	色谱-质谱系统分析	7	3.15

2.6 血清生化指标检测 血清生化指标是动物实验中重要的检测指标,能够从分子水平体现模

型的具体情况,为诊断及预后评估提供参考依据。数据库中指标统计结果显示:谷氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、总胆红素(total bilirubin,TBIL)、白蛋白(albumin,ALB)、血氨和凝血酶原时间(pro-thrombin time,PT)的检测次数较多。见图1。

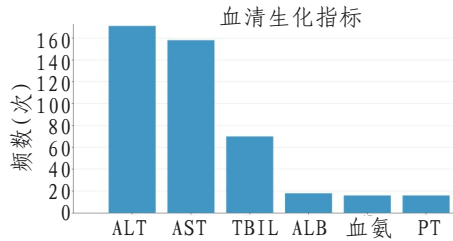


图1 血清生化指标检测频数分布

2.7 PCR法检测指标 PCR法是一种用于扩增待测定基因片段的分子生物学技术,提高了基因诊断的敏感性。数据库统计结果显示:肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)、白细胞介素(interleukin-6,IL-6)、IL-1 β 、B细胞淋巴瘤因子2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)、Toll样受体4(toll-like receptor 4,TLR4)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1 protein B1,HMGB1)等基因的PCR法检测次数较多。见图2。

2.8 蛋白免疫印迹(Western blot,WB)法检测指标 WB法是分子生物学和免疫遗传学中常用的一种实验方法,能对组织或细胞中靶蛋白的表达信息进行特异性检测。数据库统计结果显示: Bcl-2、半胱天冬酶3(cysteine-dependent aspartate-specific protease-3,Caspase 3)、cleaved Caspase-3、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)、TNF- α 、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase,p38MAPK)、NF- κ B、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)的检测频数较多。见图3。

2.9 IHC法检测指标 IHC法是指利用抗原与抗体特异性结合原理,通过化学反应检测组织切片中的蛋白表达,分为显色法检测和荧光检测两大组。数据库统计结果显示:以上两种方法均能够运用于ALF动物模型的指标检测,进一步分析发现IHC法检测的指标主要有Caspase-3、NF- κ B、TNF- α 、TLR4、活性氧(reactive oxygen species,ROS)、HMGB1等。见图4。

2.10 ELISA法检测指标 ELISA法是一种使用酶标仪进行分析的免疫检测技术,用于检测和定量蛋白质、抗体、激素等生物分子,目前已被广泛应用于生物学和医学领域。数据库统计结果显示:

ELISA法检测指标主要包括TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-10、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、谷胱甘肽(glutathione,GSH)。见图5。

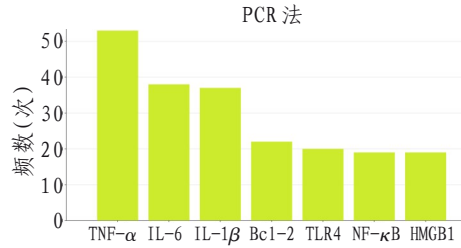


图2 PCR法检测指标频数分布

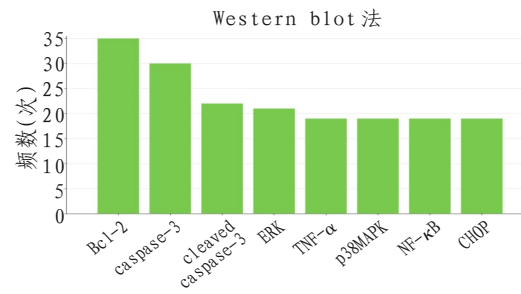


图3 WB法检测指标频数分布

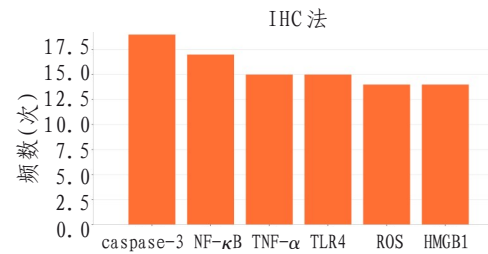


图4 IHC法检测指标频数分布

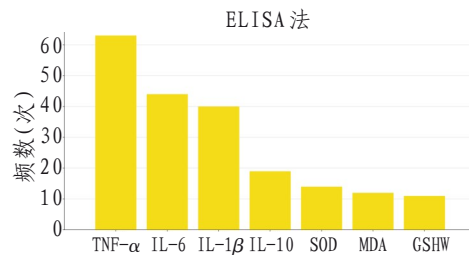


图5 ELISA法检测指标频数分布

2.11 ALF啮齿动物模型-造模方式-检测方式及指标的可视化分析 为了更清晰地展示ALF啮齿动物模型、实验动物选择、造模方法、检测方式及指标之间的关系,运用Cytoscape 3.9.1软件构建网络关联图,见图6。其中红色为ALF啮齿动物模型,蓝绿色为实验动物种类,紫色为实验造模方法,绿色为实验检测方式,蓝色为检测指标,节点之间连线越粗、颜色越深,说明关系越紧密。由图6可直观发现,ALF动物实验研究模型种类及检测方案具有多样性。

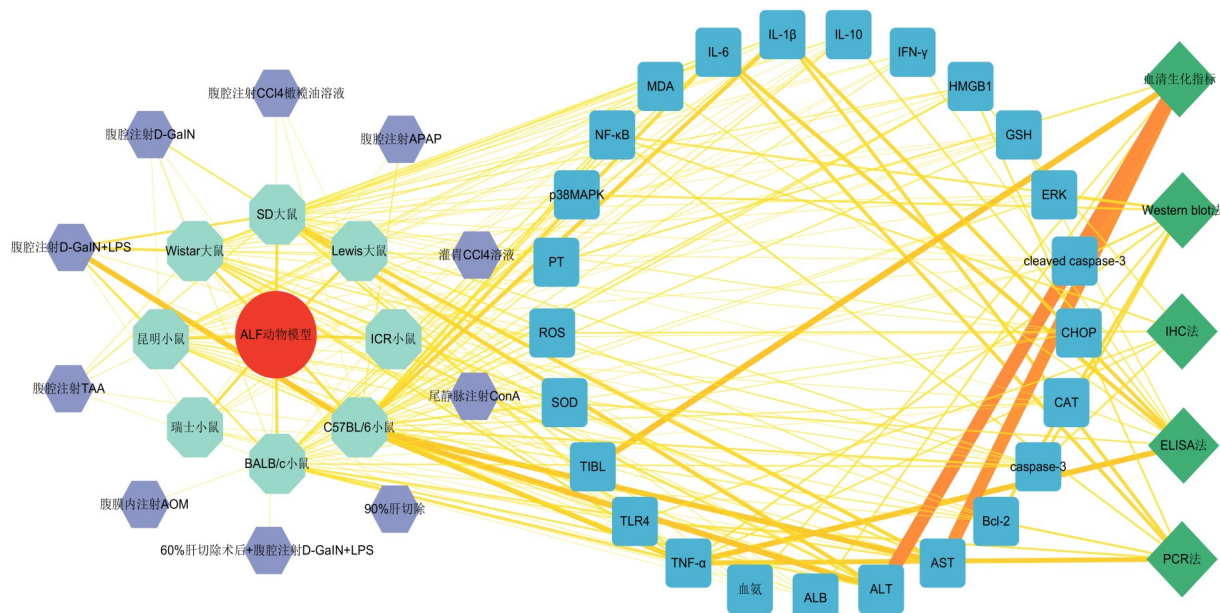


图6 动物模型-造模方式-检测方法-检测指标网络关联图

2.12 中药方剂干预ALF 对222篇文献中涉及干预ALF动物实验的中药方剂进行统计发现,使用频次>3次的方剂分别为解毒化瘀颗粒、清肠利肝方、茵陈四苓颗粒和大黄、赤芍注射液,其中解毒化瘀颗粒使用频次最高,为15次。见表4。

表4 中药方剂干预ALF动物实验的分布情况(频次>3次)

中药方剂名称	频次(次)	构成比(%)
解毒化瘀颗粒	15	6.76
清肠利肝方	9	4.05
茵陈四苓颗粒	8	3.60
大黄、赤芍注射液	4	1.80

3 讨论

ALF是最危重的一种肝脏疾病,因其短期内出现大面积肝细胞坏死导致肝功能发生严重损伤,以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。近年来,虽然ALF的综合治疗手段得到了一定发展,但尚未突破降低ALF发病率和死亡率的技术瓶颈,仍需深入研究其发病机理和药效机制。临床研究的发展以基础实验研究为基石,因此亟需构建高度接近人体ALF病理和临床病情进展的实验动物模型,以保证研究的科学性。

通过统计和分析近年来ALF动物实验研究文献的相关数据发现,实验动物多选择C57BL/6小鼠和SD大鼠,性别多选择雄性,年龄和体质量范围相对集中。鼠类品系作为啮齿动物的代表实验模型,因其与人体在遗传学和病理生理学具有高度相似性,以及繁殖周期短、费用消耗低等优点,在ALF造模中应用广泛。此外,研究表明^[17],Lewis

大鼠在TAA诱导的ALF模型中表现出明显的性别二态性,相同干预条件下雄性大鼠诱导的肝损伤显著大于雌性大鼠,且雄性大鼠预后较差。因此,在实验研究中常选用雄性鼠类可能考虑与造模时长有关,今后研究更应充分认识到性别作为生物学变量的重要性。

ALF模型的建模方法多样,研究中描述的建模后动物行为学变化高度一致,结合肝脏组织病理学结果显示肝细胞严重变性和排列紊乱、弥漫融合和细胞坏死、炎性细胞浸润等,说明实验中ALF模型制备成功。同时,血清生化指标检测对诊断实验动物是否建模成功具有重要价值,在临床治疗中也是患者疾病转归和预后的主要参考依据。血清中ALT、AST用于评价肝细胞损伤程度,其大小变化与ALF的严重程度呈正相关。TBIL、ALB、血氨反映肝脏的合成和解毒能力,随着ALF的发生,TBIL、血氨升高,ALB降低,鼠类模型短时间内黄疸进行性加重,乏力症状明显,逐渐出现嗜睡、昏迷。PT是评估凝血功能的重要指标,ALF动物肝功能损伤引起与机体凝血密切相关的凝血因子降低,导致PT延长,表现出鼻腔和口腔出血等症状。

ALF的病理学特征为全身性炎症反应。NF-κB信号通路中相关蛋白的表达与炎症反应密切相关^[18]。当肝细胞大量凋亡时,肝脏的解毒能力遭到严重破坏,肠道产生的内毒素可通过NF-κB活化,刺激Kupffer细胞释放TNF-α、IL-6、IFN-γ等炎症细胞因子,引起风暴式的炎症反应。同时,机体过强的免疫反应还会通过反馈调节促进抗炎细

胞因子 IL-10 生成,从而拮抗过强的免疫应答防止肝组织进一步坏死。HMGB1 是一种在细胞外介导炎症损伤的重要细胞因子,与许多炎症性疾病有关^[19]。TLR4 是 Toll 样受体家族成员之一,能通过特异性识别病原相关分子模式,引起炎症介质释放从而激活获得性免疫系统。前期课题组相关实验研究证实^[20],TLR4 表达水平与 TNF- α 、IL-6 的 mRNA 表达水平呈正相关,其介导的免疫信号途径与 ALF 的发生关系密切。

此外,内毒素还可介导体内天然免疫系统的激活和炎症相关细胞因子大量释放,导致 ROS 积累、肝脏微循环障碍和肝组织缺血缺氧,同时启动脂质过氧化使机体内 MDA 含量升高,进一步引发肝脏的氧化应激反应,造成肝组织肿胀和坏死,加重 ALF 病理改变^[21]。肝组织中抗氧化酶 SOD 和 CAT 是细胞天然的保护屏障,可以消除单线态氧和减轻脂质过氧化反应以保护细胞完整性^[22-23]。GSH 作为体内低分子自由基清除剂,也可与抗氧化酶结合以防止氧化性损伤,减轻 ROS 引起的细胞损伤和死亡^[24]。由此可知,缓解肝脏氧化应激,调节抗氧化/促氧化系统平衡,在肝保护活性中发挥重要作用。

肝细胞凋亡是 ALF 的细胞死亡重要方式之一,Bcl-2 家族蛋白通过介导细胞凋亡调控基因表达平衡,在启动细胞凋亡中发挥了关键作用^[25]。线粒体凋亡通路作为肝细胞凋亡的主要途径,促凋亡的 Bax 蛋白移位至线粒体外膜并形成膜通道,与抗凋亡的 Bcl-2 竞争性形成稳定 Bax/Bcl-2 异源二聚体,决定了细胞凋亡的发生,抑制该过程进展对 ALF 的治疗至关重要^[26]。Caspase 作为一类与细胞凋亡密切相关的蛋白水解酶,当线粒体膜通透性增加时,线粒体内促凋亡因子的释放将进一步激活凋亡关键蛋白 Caspase-3,形成有活性的 cleaved Caspase-3 以启动 Caspase 级联反应,加速 ALF 进程。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在细胞凋亡和炎症反应过程中均发挥关键作用,MAPK 激酶途径是细胞中 ERS 的重要组成部分,抑制 MAPK 持续活化可改善 ALF 肝脏病理症状^[27]。肝细胞凋亡、炎症反应和肝组织纤维化等过程均伴随 NF- κ B 的激活和炎症介质释放,作为 MAPK 激酶途径的 ERK、p38MAPK 信号通路被激活,ERK 通路主要负责调控细胞生长和分化,p38MAPK 通路主要负责炎症与细胞凋亡等应激反应,最终造成不可逆的肝细胞损害^[28]。同时,随着肝脏损伤的持续发生,ERS 特异性凋亡蛋白 CHOP 也出现高表达,通过参与诱导细胞炎症免疫应答,进一步增强肝

脏的炎症反应和组织损伤^[29]。因此,调节 CHOP 信号分子可作为 ALF 的潜在治疗靶点,抑制对肝脏保护作用的逆转。

以上检测指标与病理结果相互佐证,反映了 ALF 的发病过程及治疗干预作用,体现了 ALF 的发生发展是一个多途径、多靶点、多层次过程,与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、ERS 关系密切,为今后对该病的机制研究和药效研究指明了方向。值得注意的是,其中有近 22% 的实验研究进行了 TUNEL 染色检测,以验证肝细胞凋亡的发生,这对探讨 ALF 病理生理过程中肝脏免疫细胞亚群的应答及其具体分子调节机制影响深远。

ALF 在中医学中归于“黄疸”“急黄”范畴,中医药在 ALF 的防治方面积累了丰富的经验,各类中成药、药物敷贴、针灸治疗等中医药特色疗法也越来越多地应用于 ALF 患者。中药方剂在 ALF 的治疗中起到了激活免疫活性、动态调节细胞因子、减少氧化应激等作用,体现出多组分、多途径、多靶点的优势^[30]。然而在 ALF 动物实验中,中药方剂作为干预因素的研究占比较低,数据库中频数 > 3 次的中药方剂干预措施仅占 16.22%,故中医药对 ALF 的作用机制应在未来研究中充分重视并深入探索。

与此同时,结合临床 ALF 患者病情发展实际情况,目前动物研究中造模方法仍存在不足之处:1)忽略了病因是疾病形成的关键因素,当前动物实验研究中 ALF 模型主要由药物、肝毒性物质或手术肝切除诱发,对于其他病因如胆道疾病、代谢异常、循环衰竭等鲜有记载,不同病因 ALF 模型的构建也将成为今后研究的重点和难点。2)中医药在 ALF 的治疗方面具有广阔应用前景,中医治疗强调辨证论治,但目前缺乏不同证型动物模型的建模方法,为了尽可能贴合具有中医病证特点的 ALF 发生发展进程,未来研究应着重采用多因素联合、多环节干预的造模方法,建立与中医临床相似的“病+证”结合动物模型^[31]。3)中西医协同诊疗是临床研究的一大趋势,能有效提高疗效、缓解症状、减少毒副作用,因此通过融合中西医临床病症特点,复制 ALF“证+症”结合动物模型^[32],对实验研究中干预药物发挥局部与整体疗效大有裨益。

综上所述,本研究对 ALF 动物模型的建模方法进行了探析,同时对其检测方式、指标和干预措施进行了深入探讨,既挖掘出目前 ALF 研究的热点和今后基础研究的攻坚重点,又为构建科学稳定、与临床吻合度高的动物模型提供了理论依据,并指明了现有模型优缺点,以期 ALF 的不同研究提供更合理、更规范的动物模型。

参考文献

- [1] 刘娟,白飞云,张晶.慢加急性肝衰竭的诊断标准比较及预后判断模型进展[J].临床肝胆病杂志,2019,35(6):1384-1387.
- [2] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure[J]. Lancet, 2019, 394(10201):869-881.
- [3] TERBLANCHE J, HICKMAN R. Animal models of fulminant hepatic failure[J]. Dig Dis Sci, 1991, 36(6):770-774.
- [4] 宋金玥,任锋,张向颖,等.山柰酚干预对D-氨基半乳糖/脂多糖诱导小鼠急性肝衰竭的保护作用[J].中国中西医结合杂志,2017,37(5):569-574.
- [5] TIAN W, ZHAO J, CHOO B K, et al. *Camellia japonica* diminishes acetaminophen-induced acute liver failure by attenuating oxidative stress in mice[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(40):57192-57206.
- [6] 刘华娟,余蕾,胡亚欣,等.急性肝衰竭时小鼠上消化道及胆汁菌群的变化[J].中华医学杂志,2017,97(21):1664-1667.
- [7] 罗欢,黄文祥,阳成,等.人皂苷Rg1对小鼠急性肝衰竭的治疗作用和机制研究[J].中华肝脏病杂志,2017,25(3):217-222.
- [8] JIAO F Z, WANG Y, ZHANG W B, et al. Protective role of AGK2 on thioacetamide-induced acute liver failure in mice[J]. Life Sci, 2019, 230:68-75.
- [9] MCMILLIN M, GRANT S, FRAMPTON G, et al. Elevated circulating TGF β_1 during acute liver failure activates TGF β_{R2} on cortical neurons and exacerbates neuroinflammation and hepatic encephalopathy in mice[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):69.
- [10] 高钰迪,田原,张向颖,等.异甘草酸镁对刀豆蛋白A诱导的急性肝衰竭小鼠模型的影响[J].临床肝胆病杂志,2020,36(7):1571-1576.
- [11] 龙富立,林镛,冯逢,等.基于LC-MS分析解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭大鼠的尿液代谢组学的影响[J].时珍国医国药,2021,32(7):1551-1555.
- [12] ZHANG Y, LUO J X, HU X Y, et al. Improved prescription of taohechengqi-Tang alleviates D-galactosamine acute liver failure in rats[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(8):2558-2565.
- [13] CALISKAN A R, GUL M, YILMAZ I, et al. Effects of larazotide acetate, a tight junction regulator, on the liver and intestinal damage in acute liver failure in rats[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(12):693-701.
- [14] 刘亨晶,李初谊,王盼,等.异甘草酸镁通过ERK1/2信号通路对大鼠急性肝衰竭保护机制的初步研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(6):671-675.
- [15] 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.
- [16] 钟璐,张荣臻,毛德文,等.菌陈对急性肝衰竭大鼠CD4⁺CD25⁺Treg细胞表达的影响[J].广西中医药大学学报,2018,21(2):12-15.
- [17] KOBLIHOVÁ E, MRÁZOVÁ I, VAŇOURKOVÁ Z, et al. Sex-linked differences in the course of thioacetamide-induced acute liver failure in Lewis rats[J]. Physiol Res, 2020, 69(5):835-845.
- [18] CHOI E Y, KIM H J, HAN J S. Anti-inflammatory effects of calcium citrate in RAW 264.7 cells via suppression of NF- κ B activation[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39(1):27-34.
- [19] ZHU Y, XIANG T, HU D, et al. Protective effects of mild hypothermia against hepatic injury in rats with acute liver failure[J]. Ann Hepatol, 2019, 18(5):770-776.
- [20] 王挺帅,毛德文,张荣臻,等.解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭大鼠TOLL样受体表达与炎性细胞因子关系的研究[J].中华中医药学刊,2018,36(9):2167-2171.
- [21] 张浪,程卓,黄旭,等.莲心总碱对脂多糖和D-氨基半乳糖诱导小鼠急性肝衰竭肝脏的保护作用[J].中国医院药学杂志,2017,37(7):608-612.
- [22] 张子琪,吴旻,兰海楠,等.虾青素缓解脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤[J].华南农业大学学报,2019,40(1):40-45.
- [23] 郭占京,唐红珍,黄宏妙,等.复方扶芳藤合剂对D-半乳糖衰老模型小鼠抗氧化能力的影响[J].中国医院药学杂志,2015,35(22):2020-2022.
- [24] SHI Y, SUN J, HE H, et al. Hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* peptides against D-galactosamine-induced liver injury in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 117(3):415-419.
- [25] SERRYA M S, ZAGHLOUL M S. Mycophenolate mofetil attenuates concanavalin A-induced acute liver injury through modulation of TLR4/NF- κ B and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(4):945-955.
- [26] 赵彩彦,刘晓宇,申川.线粒体损伤在肝功能衰竭发生中的分子机制[J].中华肝脏病杂志,2011,19(12):955-957.
- [27] LIU Y, PAN X, LI S, et al. Endoplasmic reticulum stress restrains hepatocyte growth factor expression in hepatic stellate cells and rat acute liver failure model[J]. Chem Biol Interact, 2017, 277:43-54.
- [28] LI K Z, LIAO Z Y, LI Y X, et al. A20 rescues hepatocytes from apoptosis through the NF- κ B signaling pathway in rats with acute liver failure[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1):20180316.
- [29] 张向颖,徐玲,田原,等. CHOP信号分子在PPAR α 激活抑制小鼠急性肝衰竭炎症反应中的作用研究[J].中华肝脏病杂志,2020,28(7):613-618.
- [30] 吴聪,张荣臻,王挺帅,等.中医药多靶点干预肝衰竭发病机制的研究进展[J].海南医学院学报,2021,27(22):1749-1753.
- [31] 王丹丹,覃骊兰.荨麻疹中医证候动物模型研究进展[J].西部中医药,2025,38(1):105-109.
- [32] 张文瑞,杨爽,吕新亮.类风湿关节炎中医实验动物模型研究进展[J].西部中医药,2024,37(4):106-111.

收稿日期:2025-05-12

*基金项目:国家自然科学基金(81960841,82060848);广西自然科学基金(2020GXNSFAA297070);广西研究生教育创新计划资助项目(YCSZ2022017, YCBZ2024149);广西中医药多学科交叉创新团队(GZKJ2306)。

作者简介:陈玮钰(1996—),男,在读博士研究生。研究方向:肝脏疾病的防治。

△通讯作者:舒发明(1988—),男,博士学位,主治医师。研究方向:中医药(民族医药)防治肝病临床及基础研究。Email:10137685213@qq.com。