

# 基于中西医临床病症特点的肝纤维化动物模型分析

薛宁 许永亮

宝丰县中医院 河南平顶山 467400

**摘要：**回顾当前的肝纤维化动物模型，评价模型的优缺点，分析模型的中西医临床特点吻合度。结果表明，肝纤维化动物模型主要包括化学损伤型、酒精型、胆汁淤积型、中医病证结合型等，临床吻合度较高的造模方法是“油剂 CCl<sub>4</sub> 皮下注射 + 高脂饲料 + 乙醇灌胃”。肝纤维化病理机制复杂，目前临床以病因治疗与抗肝纤维化治疗并重为治疗原则，抗肝纤维化药物开发仍面临巨大挑战，故需制备理想的肝纤维化动物模型以供深入研究。本研究总结、分析具有中西医临床病症特点的肝纤维化动物模型，评价其优劣，为构建理想的肝纤维化模型提供参考，以促进新药研发。

**关键词：**肝纤维化；肝硬化；模型；中医；辨证

肝纤维化 (HF) 是慢性肝损伤导致肝内胶原纤维异常增生的病理过程，可见于大多数慢性肝脏疾病<sup>[1]</sup>。目前，HF 基本治疗策略是病因治疗联合抗 HF 治疗，临床上尚无明确有效的抗纤维化药物。HF 动物模型的制备，有助于 HF 病理机制及治疗药物的研究。本研究根据 HF 的中西医临床病症特点，归纳常见的 HF 模型，分析其临床吻合度，以为理想模型的建立、肝纤维化病理机制的深入研究及新药研制提供参考。

## 1 肝纤维化的病理机制

### 1.1 西医学机制

HF 是一种慢性肝病在修复过程中的病理状态，其主要病理改变为肝内细胞外基质弥漫性沉积过多。HF 病因繁杂，大多与病毒感染、酒精、胆汁淤积和代谢性疾病等因素有关。HF 过程可逆，若未及时治疗，HF 将向着肝硬化等不可逆的方向发展，因此早预防、早治疗对预防 HF 进一步的发展具有重要作用。

### 1.2 中医病因病机

中医学根据“肝纤维化”临床表现将其归入“胁痛”、“积聚”、“肝积”等范畴。《难经》曰：“肝之积气…在左胁下…故留结为积。”HF 的原发病因种类繁多，基本病机为正虚邪盛，邪毒稽留日久，肝脏络脉受损，气滞血瘀，可归纳为“虚损生积”。

## 2 肝纤维化诊断标准

### 2.1 西医诊断标准

参考标准为《肝纤维化中西医结合诊疗指南 (2019 年

版)》和《肝纤维化诊断及治疗共识 (2019 年)》。

### 2.1.1 诊断要点

(1) 慢性肝病病史：有慢性乙型病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、药物性肝病与寄生虫感染等病史。

(2) 临床表现：临床症状未有特异性。除原发疾病临床表现外，可有食欲不振、疲乏、肝区不适、舌下静脉曲张、大便异常等。肝硬化患者还可有面色晦暗、肝掌、蜘蛛痣、脾肿大等体征。

(3) 肝活检组织病理学：肝活检组织病理学是 HF 诊断的金标准，是明确诊断、衡量纤维化程度、炎症活动度及判定药物疗效的重要依据。肝脏纤维化程度分期推荐采用国际上常用的 Metavir<sup>[2]</sup> 评分系统 (见表 1)。

表 1 Metavir 评分系统——肝组织纤维化分期评分

病变	纤维化分期 (fibrosis, F)
无纤维化	0
汇管区纤维性扩大，但无纤维间隔形成	1
汇管区纤维性扩大，少数纤维间隔形成	2
多数纤维间隔形成，但无硬化结节	3
肝硬化	4

(4) 影像学检查：常规超声、CT、MRI 有助于诊断肝硬化、发现肝占位，但对肝纤维化的早期诊断意义不大；TE 是近年来发展的肝纤维化无创诊断技术，通过测定肝脏的弹性评估肝纤维化程度，有助于判断病情、决定治疗、评估预后等。

(5) 实验室检查：目前尚缺乏准确性高的肝纤维化血液学诊断指标。

(6) 血清无创伤诊断模型：APRI、FIB-4 等对诊断有一定的帮助，可减少约 30%~40% 的肝活检需要。

### 2.1.2 诊断标准

临床上慢性肝病病史患者若经肝组织病理检查确定纤维化程度在 F2 以上，即可确诊为肝纤维化；若未行肝活组织检查，可用无创伤诊断方法如血清无创伤诊断模型、TE 检测 LSM、MRE 或 ARFI 达到肝脏纤维化硬度值，可确诊为肝纤维化。

### 2.1.3 指标分类<sup>[3]</sup>

西医诊断指标分类见表 2；组织病理学指标分类见表 3。慢性肝病病史指标：①慢性乙型病毒性肝炎②慢性丙型病毒性肝炎③酒精性肝病④非酒精性脂肪性肝病⑤胆汁淤积性肝病⑥药物性肝病⑦中毒性肝病⑧自身免疫性肝病⑨寄生虫感染⑩肝豆状核变性，各指标赋值 10%。

表 2 西医诊断指标分类

级别	I 类指标	II 类指标
指标（诊断标准）	组织病理学	慢性肝病病史
赋值	60%	40%

表 3 组织病理学指标分类

级别	I 类指标	II 类指标	III 类指标
指标（病变分期）	F4	F3	F2
赋值	50%	30%	20%

注：西医吻合度 = 60% \* (病理学总赋值) + 40% \* (慢性肝病病史总赋值)。

### 2.2 中医诊断标准

参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南（2019 年版）》，

HF 患者的临床表现多为原发慢性肝病的临床表现，差异较大。中医辨证分型及诊断标准见表 4，中医诊断指标分类见表 5。

表 4 HF 的中医辨证分型及诊断标准

主要证型	主症	次症	舌脉
肝胆湿热证	①胁胀或痛 ②巩膜皮肤黄染 ③口干苦或口臭 ④纳呆	①胃腹胀闷 ②疲倦 ③大便黏滞秽臭	①舌质红、苔黄腻 ②脉弦滑数
肝郁脾虚证	①胁肋胀满 ②善太息 ③食少 ④脘腹痞闷	①精神抑郁 ②疲乏 ③面萎黄 ④便溏	①舌质淡有齿痕，苔白 ②脉沉弦
肝肾阴虚证	①胁肋隐痛、遇劳加重 ②腰膝酸软 ③咽干 ④目干涩 ⑤大便干	①心烦热 ②失眠多梦 ③头晕目眩	①舌质红、苔薄白少津 ②脉弦细数

表 5 中医诊断指标分类

级别	I 类指标	II 类指标	III 类指标
指标（诊断标准）	主症	次症	舌脉
赋值	50%	30%	20%

注<sup>[3]</sup>：中医吻合度 = 50% \* N/A + 30% \* M/B + 20% \* P/C (其中 A、B、C 分别为主症、次症、舌脉数，N、M、P 分别为与主症、次症、舌脉吻合数)

## 3 肝纤维化动物模型分析

### 3.1 造模动物的选择

建立 HF 动物模型时，应考虑选择与人类的病变特征基本相似、HF 分期过程明显的动物，且考虑造模的简便性、可靠性及可重复性等特点。目前 HF 动物实验常选用大鼠、小鼠、兔等动物。

### 3.2 模型建立与临床吻合度

HF 动物模型的建立是深入研究肝纤维化发病机制、病理过程及治疗药物的基础。目前肝纤维化模型种类很多，详见表 6。

表 6 HF 动物模型与临床诊断标准的吻合度分析

模型种类	造模方式	造模动物	模型评价	模型中西医临床吻合度
化学损伤 HF 模型	CCl4 诱导法 CCl4 油剂溶液腹腔注射法 <sup>[4]</sup>	小鼠	优势：周期短，可重复性高，价格低，易操作，形态学病理学方面与人肝纤维化相似性高 不足：造模成功率低，死亡率较高	西医：病史符合⑦，赋值 10%；病理分期 F4；吻合度 34% 中医：病机倾向气滞、湿热、阴虚。
	NDMA 诱导 DMNA 溶液皮下注射法 <sup>[5]</sup>	大鼠	优势：简单，周期短，病理过程稳定，成功率高 不足：为致癌物，价格贵	西医：病史符合⑦，赋值 10%；病理分期 F4；吻合度 34%
	TAA 诱导法 TAA 溶液腹腔注射 / 耳缘静脉注射 <sup>[6]</sup>	新西兰大白兔	优势：形态学、血流动力学及生化指数改变方面与人肝纤维化表现极相似，造模时间较短，死亡率低，稳定性高 不足：毒性大，易挥发，易造成环境污染，需加强自身防护	西医：病史：符合⑦，赋值 10%；病理分期：F3；吻合度 22%。
酒精性 HF 模型	乙醇灌胃法 <sup>[7]</sup>	大鼠	优势：急性酒精性 HF 动物造模成功率高，造模时间短 不足：慢性酒精性 HF 动物模型成功率低，模拟操作复杂	西医：病史符合③，赋值 10%；病理分期 F3；吻合度 22% 中医：病机倾向气滞、湿热

非酒精性 HF 模型	高脂饮食诱导法	高脂饲料喂养 <sup>[8]</sup>	大鼠	优势：最贴近人类营养代谢紊乱相关的非酒精性肝炎致 HF 的病理过程，价格低，操作简单 不足：不易控制动物摄食量、时间，个体差异较大	西医：病史符合④，赋值 10%；病理分期 F2；吻合度 16% 中医：病机偏向湿热气滞。
复合因素 HF 模型		油剂 CCl <sub>4</sub> 皮下注射 + 高脂饲料 + 乙醇灌胃 <sup>[9]</sup>	大鼠	优势：模型成功率比单一因素造模高、可重复性高、稳定性强，更符合临床多因素致病的特点。	西医：病史符合③④⑦，赋值 30%；病理分期 F4；吻合度 42% 中医：肝胆湿热型，主症④次症②，吻合度 22.5%
		液体酒精饲料饲喂 + CCl <sub>4</sub> - 橄榄油溶液腹腔注射 <sup>[10]</sup>	小鼠		西医：病史符合③⑦，赋值 20%；病理分期 F3；吻合度 26% 中医：病机偏向湿热、气滞、阴虚。
胆汁淤积性 HF 模型		胆管结扎法：胆总管双重结扎、中间剪断 <sup>[11]</sup>	小鼠	优势：可较好地复制人类胆管梗阻造成 HF 的形态，造模周期短，稳定性强，可靠性高，不接触有毒物质 不足：技术要求高，操作复杂，成模率较低	西医：病史符合⑤，赋值 10%；病理分期 F4；吻合度 34% 中医：肝胆湿热型，主症②④次症②，吻合度 35%
免疫法 HF 模型	动物血清诱发法	腹腔注射未灭活的猪血清 <sup>[12]</sup>	大鼠	优势：贴近临床人肝纤维化、稳定性比化学药物诱导模型高、操作方便、价格便宜；血液流变学表现十分符合中医“血瘀证”特点 不足：造模周期长、死亡率较高	西医：病史符合⑧，赋值 10%；病理分期 F4；吻合度 34% 中医：以方测证，偏向肝郁脾虚型
病证结合 HF 模型	肝郁脾虚型	CCl <sub>4</sub> 油剂溶液皮下注射法 + 钳夹 + 饥饿失常 <sup>[13]</sup>	大鼠	与临床中医证型极相似	西医：病史符合⑦，赋值 10%；病理分期 F3；吻合度 22% 中医：肝郁脾虚型，主症③次症①②，吻合度 27.5%
	肝肾阴虚证	CCl <sub>4</sub> 油剂溶液腹腔注射法 <sup>[14]</sup>	大鼠		西医：病史符合⑦，赋值 10%；病理分期 F3；吻合度 22% 中医：肝肾阴虚型，主症③⑤，吻合度 20%
	肝胆湿热证	白酒 - 玉米油 - 吡啶混合液灌胃结合小剂量 CCl <sub>4</sub> 腹腔注射 <sup>[15]</sup>	大鼠		西医：病史符合③⑦，赋值 20%；病理分期 F4；吻合度 38% 中医：肝胆湿热型，主症②④次症②③，吻合度 45%

#### 4 讨论

HF 是多种致病因素所致的肝脏疾病共有的肝内结缔组织异常增生，并非是一种具体的疾病，而是存在于大多数慢性肝病过程中的病理变化。HF 主要由病毒性肝炎、酒精过量摄入、药物或化学毒物等因素所致，其病理机制复杂。目前临床上尚无明确特异有效的抗纤维化化学或生物药物，需建立 HF 动物模型以促进其病理机制的研究及治疗药物的研制。

HF 是一种具有全球影响性的慢性肝病，是当今的研究热点，临床上已建立了多种 HF 动物模型来探究其病理机制，以期找到更准确有效的治疗方法及药物。化学损伤 HF 模型是用具有肝毒性的化学药物进入肝细胞产生毒性代谢产物造成持续性肝损伤，诱导形成 HF，常用肝毒性化学试剂有 CCl<sub>4</sub>、NDMA、TAA 等。CCl<sub>4</sub> 诱导 HF 模型造模时间短，可重复性强，价格低，易操作，形态学及病理学方面与人肝纤维化相似性高，适用于急、慢性肝损伤及肝纤维化研究，且致病原因和病理表现倾向于反映中医气滞、湿热及阴虚的病机，可为相关研究提供合适的动物模型，是目前应用最广泛的单因素造模方式，但也有造模成功率低的弊端。NDMA 诱导 HF 模型造模方法简单，成功率高，病理过程稳定，但因 NDMA 是致癌物，被列为国家管制药物，且价格贵，故逐渐

被退出一线 HF 动物模型的行列。

酒精性 HF 模型造模时间短，急性酒精性 HF 动物造模成功率高，但慢性酒精性 HF 动物模型成功率低。非酒精性 HF 模型主要有 MCD 饮食诱导、高脂饮食诱导等模型。MCD 饮食诱导模型病理过程进展快，很贴合人体严重的非酒精性脂肪性肝炎临床表征，但易导致模型动物体质量下降；高脂饮食诱导模型最贴近人类营养代谢紊乱相关的非酒精性肝炎致肝纤维化的病理过程，操作简单，价格低，但不易控制动物摄食量及时间，个体差异较大。

复合因素 HF 模型能减少单一模型的弊端，造模成功率更高，稳定性更强，更符合临床多因素致病的特点。胆汁淤积 HF 模型一般采用胆管结扎法，造模周期短，稳定性强，不接触有毒物质，但对技术人员要求高，成模率较低。目前免疫性 HF 模型主要由动物血清、HSA、ConA 等诱导制备。模型特征与临床人肝纤维化特征极相近，稳定性比化学药物诱导模型高，但因过敏反应难以控制，造模死亡率较高。

经分析发现，复合因素模型之“油剂 CCl<sub>4</sub> 皮下注射 + 高脂饲料 + 乙醇灌胃”与中西医临床特点的吻合度均较高，其它模型与西医的吻合度较高，除病证结合模型、复合因素模型外，多数模型缺乏中医致病因素的干预，难以与中医证型相匹配。HF 模型种类繁多，优缺点不同，临床上应根据

不同的研究目的选择相对应的动物模型。复合因素模型可为多种西医因素致病、中医因素致病或中西医结合因素致病,能解决单因素模型的部分弊端,更符合现实致病实际情况,也更贴近人肝纤维化临床表现,或许可以从此方面着手探究理想的 HF 动物模型。动物形态解剖、临床表现等方面与人类有差异,不能完全模拟人肝纤维化临床特点,但可以通过建立更理想的 HF 动物模型以更加贴合人肝纤维化临床特征,促进 HF 病理机制的深入研究及治疗药物的研发,以求更好地治疗肝纤维化。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group [J]. Hepatology, 1996, 24(2): 289 - 293.
- [3] 田硕,曹利华,苗明三,等.基于临床中西医结合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(06):165-169.
- [4] 徐俊,戚璐,许杰,等.基于TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路探讨抗纤软肝方抗肝纤维化的实验研究[J].时珍国医国药,2020,31(12):2908-2911.
- [5] 方红英,庄让笑,席建军,等.乙酰半胱氨酸活性炭微囊治疗大鼠肝纤维化的实验研究[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(09):976-980.
- [6] 王越,姚叶涛,杨亚洋,等.硫代乙酰胺引起兔肝纤维化及肾毒性作用的研究[J].毒理学杂志,2018,32(05):403-407.
- [7] 李彤,李红灵,胡浩,等.红树莓提取物通过TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路改善大鼠酒精性肝纤维化[J].贵州医药,2021,45(11):1686-1688+1849.
- [8] 齐书妍,黄华,李永坤,等.莪术醇对非酒精性脂肪性肝大鼠肝功能和肝纤维化的影响及机制[J].中国应用生理学杂志,2021,37(06):611-615+672.
- [9] 倪凯,李文琦,张娅,等.茛菪日不润卜歪抑制大鼠肝纤维化实验研究[J].云南中医中药杂志,2020,41(03):83-85.
- [10] 代新华,李三强,宋晓改,等.CYP2E1在小鼠酒精性肝纤维化中的作用研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(05):520-523.
- [11] 黄容,张元礼,黄琳艳.人参总皂苷对胆管结扎致肝纤维化小鼠氧化应激的影响[J].中国临床药理学杂志,2021,37(14):1836-1839.
- [12] 张禹,黄秋思,刘定,等.疏肝化痰益气法对肝纤维化大鼠HIF-1 $\alpha$ 、VEGF表达的影响[J].吉林中医药,2020,40(02):230-233.
- [13] 阎晶璐,薛晓兴,李君玲,等.肝纤维化肝气郁结证大鼠模型研究与证候时间窗方剂验证[J].北京中医药大学学报,2016,39(11):893-901.
- [14] 李汶航,张睿,崔欣怡,等.一贯煎联合骨髓间充质干细胞调控RhoA/ROCK1通路抑制大鼠肝纤维化[J/OL].世界中医药:1-10.
- [15] 李木松,张贵贤,陈晖,等.茵陈蒿汤对酒精性肝纤维化模型大鼠内质网应激介导肝细胞凋亡相关分子的影响[J].上海中医药杂志,2019,53(06):75-79.

#### 作者简介:

薛宁(1997—),女(汉族),河南安阳人,硕士,主要从事中医药防治消化疾病研究。