



# 用于肝脏疾病研究的人源化小鼠模型概述

任晓楠, 周晓辉

(上海市公共卫生临床中心, 上海 201508)

**【摘要】** 肝脏疾病是危害人类健康的重要疾病之一, 合适的小动物模型的缺乏在很大程度上制约了肝脏疾病的相关研究。人源化小鼠作为重要动物模型之一, 在肝脏疾病的研究中有巨大的应用价值。本文对早期的 uPA 小鼠、FAH 小鼠、TK-NOG 小鼠和近年来的 AFC8 小鼠等几种应用较为广泛且有代表性的人源化小鼠模型及其在肝脏疾病研究中的应用进行了对比分析, 阐述了它们各自的模型原理和优缺点, 以期对人源化小鼠应用于人类肝脏疾病的研究具有较为直观的认识。

**【关键词】** 人源化小鼠; 肝脏疾病; 人肝嵌合

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 05-0095-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.05.021

## Humanized mouse models for liver disease research: a review

REN Xiao-nan, ZHOU Xiao-hui

(Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China)

**【Abstract】** Liver diseases pose great threats to human public health globally. Lacking of appropriate small animal models largely impeded the translational studies on human liver diseases, especially on viral hepatitis and related cirrhosis, hepatocellular carcinoma, etc. By human hepatocyte transplantation, the liver-humanized mice have significantly contributed to the researches of human liver diseases. This review summarizes the currently widely used and representative humanized mouse models, including uPA, FAH, TK-NOG, AFC8 mice and their applications in studies of human liver diseases.

**【Key words】** Humanized mice; Liver disease; Human-mouse liver chimeric model

肝脏疾病是威胁人类健康最严重的疾病之一, 其中又以病毒性肝炎最为广泛<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织和国家卫生计生委报道, 全球目前约有 3.5 亿人属于乙型肝炎病毒携带者, 其中中国约有 1.2 亿人<sup>[2]</sup>。此外, 肝纤维化、肝硬化和肝癌等病种的危害也相当严重。由于人类肝脏疾病的复杂性, 往往需要借助外界动物模型进行研究, 合适的小动物模型的缺乏, 在很大程度上限制了人类肝脏重大疾病的转化医学研究<sup>[3-5]</sup>。

近年来人源化小鼠及人肝嵌合体小鼠模型的建立为人类肝脏疾病的研究提供了新的方向。人源化

小鼠模型是指带有功能性的人类基因、细胞或组织的小鼠模型, 作为人类疾病体内 (*in vivo*) 研究的活体替代模型, 其在人类各类疾病的研究中发挥着非常重要的作用<sup>[6]</sup>。人肝嵌合体小鼠模型则是在免疫缺陷小鼠的基础上建立的带有类人肝细胞的感染模型, 该模型利用转基因或基因敲除技术使内源性肝细胞损伤死亡, 创造移植外源人肝的条件而形成嵌合体小鼠。由于嵌入了人肝细胞, 人肝嵌合体小鼠模型可以模拟人类自然感染肝炎病毒的过程, 在动物水平模拟人肝细胞反应, 从而使肝脏疾病研究更加深入。现将有关肝脏疾病的人源化小鼠模型研

**【基金项目】** 上海市科技发展基金实验动物研究项目(项目编号 12140900300); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(项目编号 20144Y0073); 上海市公共卫生临床中心中心科研课题面上项目(项目编号 2014M08)。

**【作者简介】** 任晓楠(1986-), 女, 硕士, 从事肝炎肝病相关动物模型研究, E-mail: renxiaonan66@126.com

**【通讯作者】** 周晓辉(1971-), 男, 副教授, E-mail: zhouxiaohui@shaphc.org

究进行综述。

## 1 Alb-uPA 小鼠模型

### 1.1 模型简介

1990 年, Dr Brinster's 团队研究出了一种转基因小鼠, 这种转基因小鼠携带了小鼠的尿激酶纤维蛋白溶酶原活化子(urokinase plasminogen activator, uPA)<sup>[7]</sup>, 该基因受到小鼠的肝白蛋白(albumins, Alb)增强子/启动子的控制。uPA 基因在肝脏中的过度表达导致血清中 uPA 含量非常高, 同时导致低纤维蛋白原血症。造成子代在产后就会因腹腔和内脏出血而死去, 广泛的肝脏毒性还会导致慢性的肝脏发育不全<sup>[8]</sup>。1995 年, Rhim 在 Swiss athymic (nu/nu) Alb-uPA 小鼠身上成功地植入了大鼠肝脏细胞<sup>[9]</sup>。与此同时, Petersen 在 uPA-RAG2<sup>-/-</sup> 小鼠模型上也成功植入了土拨鼠的肝脏细胞, 重建率高达 90%<sup>[10]</sup>。之后 Dandri 首次报道了将人肝细胞移植到 uPA-RAG2<sup>-/-</sup> 小鼠上, 但是移植效率仅为 15%<sup>[11]</sup>, 远不及大鼠和土拨鼠的肝脏移植效率。随后, uPA-SCID (severe combined immun deficiency) 小鼠模型被建立, 由于 uPA-SCID 杂交小鼠自身的肝细胞具有代谢缺陷, 且免疫系统也存在缺陷, 移植的人源肝细胞比小鼠自身的肝细胞更容易存活。Meuleman 等<sup>[12]</sup>在 uPA-SCID 杂交小鼠中, 培养的人肝细胞重建效率可达到 50% ~ 70%, 相关研究也表明 HBV<sup>[13-14]</sup> 和 HCV<sup>[15]</sup> 病毒均可以成功地感染 uPA-SCID 小鼠。uPA 转基因小鼠与具有免疫缺陷背景(RAG2 或 SCID) 的小鼠杂交结合后, 可作为人肝细胞移植的模型, 但手术窗口期非常短, 要在小鼠出生后 2 周内就尽快完成移植手术。

### 1.2 优缺点

作为最早的人肝嵌合小鼠模型, Alb-uPA 小鼠为早期的肝脏疾病研究提供了帮助, 该模型具有以下特点:(1) 小鼠原有病变肝脏组织周围移植的人肝细胞增殖活跃;(2) 人胆管系统与小鼠胆管系统发生了功能性连接;(3) 人肝细胞重建效率高达 99%<sup>[16]</sup>;(4) 移植的人肝细胞保留了许多重要的药物代谢酶活性;(5) 人肝细胞在小鼠体内可分泌多种人源性蛋白, 可模拟人肝细胞。

由于 SCID 小鼠存在免疫缺陷, 使得该小鼠模型在实际应用中出现了如下问题:(1) 新生儿代小鼠病死率高, 多数会于产后 4 天死于腹腔或内脏出血, 手术窗口期短, 需在出生后 2 周内完成移植, 手

术难度大;(2) Alb-uPA 小鼠的某些肝细胞可能通过重组机制清除 uPA 转基因<sup>[17]</sup>, 并快速增殖, 8 ~ 12 周即恢复整个肝脏, 影响移植肝细胞的增殖能力;(3) Alb-uPA 小鼠移植人肝细胞后容易产生补体反应, 导致小鼠肾脏功能损伤, 病死率较高;(4) Alb-uPA 小鼠模型需移植的细胞数量较大, 而培养的肝细胞由于安全性和差异性问题, 不适用于人源化肝脏的研究, 因而在目前原代人肝细胞来源紧张的情况下, 这也是限制其实用性的重要因素之一。以上 4 点缺陷限制了稳定可靠的人鼠嵌合肝模型的建立和应用。

## 2 Tet-uPA 小鼠模型

### 2.1 模型简介

在理论上, 实现 uPA 可调控表达从而人为控制 uPA 表达强度和时机, 就可以选择有利的手术时机, 提高人肝嵌合成功率和小鼠生存率。所以在 Alb-uPA 小鼠的基础上, 北京大学邓宏魁研究组于 2009 年在 Am J Pathol 报道了利用四环素诱导调控系统(Tet-on)以及腺病毒感染转入 uPA 基因的方法来实现对于 uPA 基因的可调控表达和定时肝损的发生<sup>[18]</sup>。该模型的原理是当有四环素的衍生物强力霉素(Doxycycline)存在时, 四环素的反式激活因子 rtTA 和 TRE(tetracycline response element)就会结合而促使下游基因开放转录, 而不给予强力霉素时基因一般不被转录, 这样就实现了对 uPA 基因的可调控表达。实验表明人肝细胞重建效率随着注射腺病毒的次数增多而会逐渐升高。

### 2.2 优缺点

Tet-uPA 小鼠模型克服了世界上已有 uPA 小鼠的不足, 具有以下显著优点:(1) Tet-uPA 小鼠可正常生长, 正常繁殖, 克服了 uPA 死亡率高的缺点;(2) 强力霉素诱导肝损伤, 诱导和肝细胞移植手术的窗口期可根据实验需要来选定, 需要进行肝细胞移植时给予强力霉素就可以诱导肝损;(3) 人源化肝脏小鼠重建的时间段广, 人肝细胞嵌合程度高。

然而, 由于维持 uPA 表达需反复进行腺病毒感染, 宿主小鼠可产生针对腺病毒的抗体, 因而影响后面腺病毒的感染率, 从而降低 uPA 表达; 而且该模型只适合肝移植和再生的研究, 并不适合用于肝炎病毒的感染研究, 因为腺病毒感染本身可激活天然免疫从而影响到后续对于肝炎病毒激发免疫反应的观察。

### 3 FAH 小鼠模型

#### 3.1 模型简介

*Fah*<sup>-/-</sup>小鼠由 Group 等<sup>[19]</sup>于 1993 年建立,该小鼠模型敲除了延胡索酰乙酰乙酸水解酶(fumarylacetoacetate hydrolase, FAH)。这个酶的缺失会导致酪氨酸代谢障碍,使得延胡索酰乙酰乙酸会大量累积<sup>[20]</sup>,从而导致肝脏受损。Lagasse 等<sup>[21]</sup>报道,仅 50 个纯化的骨髓造血干细胞移植就能在 *Fah*<sup>-/-</sup>小鼠肝脏内不断增殖,且有超过 30% 的小鼠肝细胞会被供体细胞所取代。随后 Hisaya Azuma 等<sup>[22]</sup>在 *Fah*<sup>-/-</sup>小鼠的基础上,构建了 FAH-RAG2-IL 2 (interleukin)-GammaC (FRG) 三基因缺失的免疫缺陷小鼠模型。FRG 小鼠存在广泛而持续的肝损伤,所以其肝脏微环境非常适合移植细胞的增殖,将正常的人肝细胞移植入小鼠体内,再殖效率高达 90%,且移植的人肝细胞能参与小鼠肝板的形成,同时发挥正常的肝细胞功能。Bissig 等<sup>[23]</sup>报道,在构建的 *Fah*<sup>-/-</sup>/*Rag2*<sup>-/-</sup>/*gc*<sup>-/-</sup> (FRG) 小鼠模型上,移植的人肝细胞重建效率可以达到 30% ~ 90%。人肝细胞移植入 *Fah*<sup>-/-</sup>/*Rag2*<sup>-/-</sup>/*IL2rg*<sup>-/-</sup> 三基因缺失小鼠中,得到了 90% 的再殖效率,同时移植细胞表现正常肝细胞代谢功能。Bissig 又进一步研究了 FRG 小鼠的人源化肝脏的功能,原代肝细胞移植后至第 10 周,47 只嵌合体小鼠中,有 13 只小鼠的血清中能够检测到人白蛋白(hAlb),且 hAlb 的水平随着移植时间延长而增加,其中 7 只高增殖率(30% ~ 90%)的小鼠体内,hAlb 的水平大于 1 mg/mL,表明增殖的人肝细胞已经具备了相应的功能。近年来的研究也显示 HBV 和 HCV 病毒均可以成功地感染 FAH 小鼠<sup>[24]</sup>。

#### 3.2 优缺点

*Fah*<sup>-/-</sup>小鼠构建的人源化肝脏动物模型具有以下优点:(1)该小鼠自体肝细胞发生进行性、不可逆转的损伤,不存在基因功能失活的问题,而且小鼠体内会相应产生促进肝细胞增殖的微环境,体内肝再生的需求并不能促进其自体肝细胞的再生需求,故移植的外源细胞比小鼠自身的肝细胞更具有在小鼠肝脏中存活的选择优势;(2)其肝脏损伤的时间和程度可以通过一个药物选择系统进行控制,在食物中添加 2-(2-硝基-4-三氟苯甲酰)-1,3 环己二酮(NTBC),可抑制 4-对羟苯丙酮酸二氧合酶的活性,

上调 *Fah* 的表达。经 NTBC 的处理后,*Fah*<sup>-/-</sup>小鼠很容易生长发育为成年小鼠<sup>[25-26]</sup>。因此,该小鼠不存在实验窗口期短的问题,且小鼠病死率低,存活时间长;(3)*Fah* 酶可以作为评价细胞移植效率的手段之一,操作方便,简化了对外源细胞再殖效率的评估措施;(4)该模型排除了细胞增殖是与宿主细胞融合的结果,同时,移植细胞后不会产生补体反应,因而没有肾脏损伤的问题;(5)该模型具有序列移植的特点,移植的人肝细胞增殖后可再移植到下一个受体,通过序列移植可扩增人肝细胞的数量,从而有效地解决了肝细胞来源不足的问题。

但是 FAH 小鼠也需要 *uPA* 基因的表达,所以与 *uPA* 小鼠一样具有同样的限制,也有可能引发肝脏肿瘤的发生。同时,虽然可以通过使用 NTBC 来控制肝脏损伤的时间和程度,但是这也影响了该模型在药物代谢研究方面的应用<sup>[27-28]</sup>。

### 4 TK-NOG 小鼠模型

#### 4.1 模型简介

2011 年,日本的研究者构建了一种新型的人肝嵌合小鼠模型,利用自杀基因系统 I 型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus-type I, HSV-I)的胸腺嘧啶激酶(thymidine kinase, TK)。该胸腺嘧啶激酶被肝脏特异性的 Alb 启动子控制<sup>[29]</sup>,与无毒的环氧鸟苷(Gancyclovir, GCV)这种物质一起构成(HSV-tk/GCV)表达系统。通过胸苷激酶的表达,将无毒的药物前体磷酸化为强毒性代谢物三磷酸丙氧鸟苷,其作为 DNA 和 RNA 链的终止剂将小鼠自身的肝脏细胞杀死,而不需要注射外用药物去实现。与(NOD)-*SCID* 基因缺陷小鼠<sup>[30]</sup>杂交成为 TK-NOG 小鼠,移植到该小鼠体内的人肝细胞可以正常地发挥功能达 8 个月之久。该模型也成功地被用于药物代谢的遗传多样性研究上<sup>[31]</sup>。

#### 4.2 优缺点

TK-NOG 小鼠一个独特的优势是移植后的人源化肝脏组织及其功能可以长期保持稳定而不需使用外源性药物。这种能够长期生存和稳定的人源化模式提供了一个更加广泛的时间窗口,为药物代谢和毒理学这种长期的研究提供了可能。同时 TK-NOG 小鼠也没有出现系统性的疾病(肝脏疾病、肾脏疾病、出血素质)和肝脏肿瘤的形成。

TK-NOG 模型还有另一个优势,就是可以使人肝细胞在小鼠肝脏中重建后再继续增加 GCV 的用

量,这样就可以保证达到一个较高的移植效率。

## 5 AFC8 小鼠模型

### 5.1 模型简介

以上这些人肝嵌合小鼠模型都缺少人类免疫系统功能,不能用于研究肝炎病毒感染相关的免疫反应,也不能应用于疫苗的筛选评价,这在某种程度上阻碍了肝病相关的免疫发病机理的研究,而同时具有人类肝脏系统功能的免疫活性人源化小鼠可以克服这一困难。

最近,来自北卡罗莱纳大学的苏立山教授就成功构建了同时具有人免疫系统和人肝脏细胞的 AFC8 小鼠模型<sup>[32]</sup>。该模型是在具有 RG 小鼠背景的 AFC8 转基因小鼠上构建的,AFC8 小鼠表达细胞凋亡蛋白酶-8 (caspase-8),同时具有 FK506 结合蛋白(FK506 binding protein,FKBP)活性。研究人员从人类胎肝组织中分离出了肝祖细胞和造血干细胞<sup>[33]</sup>,然后将分离出的人类祖/干细胞联合植入 AFC8 转基因小鼠肝脏中,再用二聚化因子 AP20187 诱导小鼠肝细胞凋亡,从而选择性地使人类肝细胞生长,人类造血干细胞定植可使人类免疫细胞群发育,形成 AFC8-hu HSC/Hep 小鼠(简称 Hu-Liver-HSC 小鼠)。

研究人员将临床分离的 HCV 病毒株接种到该小鼠模型体内,发现 HCV 感染导致了小鼠肝脏内人类白细胞、浆细胞样树突状细胞、巨噬细胞和调节 T 细胞增多,引起了针对 HCV 的特异性细胞免疫反应。这些结果表明不同于正常小鼠,新构建的人源化小鼠可以被 HCV 感染,并重现了人类细胞针对于 HCV 的特异性 T 细胞反应。

### 5.2 优缺点

这一小鼠模型不仅适合于研究 HCV 感染和肝脏免疫病理机制,还有可能适用于研究其他嗜肝病毒包括 HBV、HDV 等诱导的肝脏免疫发病机制,并且是用于评估抗病毒药物以及疫苗和中和抗体研制的理想工具。新型的小鼠模型使得研究人员朝着开发出更高效的治疗策略这一目标迈出了重要的一步。

然而数据显示,该模型的外源人肝细胞在小鼠肝脏的重建率仅为 30% 左右,仍远不及 uPA-SCID 小鼠模型的重建率。而且,在 uPA 和 Fah 小鼠模型(支持 >50% 肝细胞移植)中可以观察到 HCV 血症,而在 AFC8-hu HSC/Hep 小鼠模型中却没有发

现,这可能是因为其肝细胞定植水平较低所造成的,因此该模型仍须改进。尽管如此,这仍是 HCV 研究中动物模型领域取得的重大突破。

## 6 展望

人源化肝脏嵌合体小鼠的构建,使人肝细胞能在小鼠体内达到稳定,高度再殖,甚至拥有人肝脏的正常功能和形态学,在此基础上进行的研究在某种程度上反映了真实的人体,使研究更深入真实,成为临床前研究由鼠到人之间的重要桥梁。目前还没有相关的研究对以上几种模型进行过直接比较,但是每个模型都存在着各自的优缺点,还需要进行不断地完善和改进。本文介绍了以上几种常用的肝脏人源化小鼠模型,为相关研究工作者提供了科研思路和借鉴价值,并对每个模型的优缺点有了相应的了解,可以根据实验的需要来选择不同的模型小鼠,使模型更好地为实验服务,使实验结果更为准确。现在的人鼠嵌合肝已经成为体内环境下研究肝脏移植、人肝细胞功能、嗜肝性病毒等的重要工具,未来同时构建人源化肝脏和免疫系统双嵌合体小鼠可以使研究更加深入,既可以反映人类肝脏的情况,又可以观察人体免疫系统的真实状态,这对于人类肝脏疾病的研究具有十分重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] 丁善龙,王杰,鲁凤民. 乙型肝炎研究及我国防治现状 [J]. 传染病信息, 2013, 26(6): 369-372.
- [2] 孙梅,檀未平. 重症肝炎的护理体会 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(10): 116.
- [3] Gilgenkrantz H. Humanized mice for the study of hepatitis C [J]. Med Sci (Paris). 2011, 27(6-7): 587-589.
- [4] de Jong YP, Rice CM, Ploss A. New horizons for studying human hepatotropic infections [J]. J Clin Invest. 2010, 120(3): 650-653.
- [5] Brezillon N, Brunelle MN, Massinet H, et al. Antiviral activity of bay 41-4109 on hepatitis B virus in humanized Alb-uPA/SCID mice [J]. PLoS ONE. 2011, 6(12): e25096.
- [6] Shultz LD, Ishikawa F, Greiner DL. Humanized mice in translational biomedical research [J]. Nat Rev Immunol. 2007, 7(2): 118-130.
- [7] Heckel JL, Sandgren EP, Degen JL, et al. Neonatal bleeding in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator [J]. Cell. 1990, 62(3): 447-456.
- [8] Sandgren EP, Palmiter RD, Heckel JL, et al. Complete hepatic regeneration after somatic deletion of an albumin-plasminogen activator transgene [J]. Cell. 1991, 66(2): 245-256.
- [9] Rhim JA, Sandgren EP, Palmiter RD, et al. Complete reconstitution of mouse liver with xenogeneic hepatocytes [J]. Proc Natl

- Acad Sci U S A. 1995, 92 (11): 4942–4946.
- [10] Petersen J, Dandri M, Gupta S, et al. Liver repopulation with xenogenic hepatocytes in B and T cell-deficient mice leads to chronic hepadnavirus infection and clonal growth of hepatocellular carcinoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998, 95(1): 310–315.
- [11] Dandri M, Burda MR, Gocht A, et al. Woodchuck hepatocytes remain permissive for hepadnavirus infection and mouse liver repopulation after cryopreservation [J]. Hepatology, 2001, 34(4 Pt 1): 824–833.
- [12] Meuleman P, Libbrecht L, De Vos R, et al. Morphological and biochemical characterization of a human liver in a uPA-SCID mouse chimera [J]. Hepatology. 2005, 41(4): 847–856.
- [13] Dandri M, Burda MR, Torok E, et al. Repopulation of mouse liver with human hepatocytes and in vivo infection with hepatitis B virus [J]. Hepatology. 2001, 33(4): 981–988.
- [14] Tsuge M, Hiraga N, Takaishi H, et al. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus [J]. Hepatology. 2005, 42(5): 1046–1054.
- [15] Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, et al. Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers [J]. Nat Med. 2001, 7: 927–933.
- [16] Heckel JL, Sandgren EP, Degen JL, et al. Neonatal bleeding in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator [J]. Cell. 1990, 62(3): 447–456.
- [17] Sandgren EP, Palmiter RD, Heckel JL, et al. Complete hepatic regeneration after somatic deletion of an albumin-plasminogen activator transgene [J]. Cell. 1991, 66(2): 245–256.
- [18] Song X, Guo Y, Duo S, et al. A mouse model of inducible liver injury caused by tet-on regulated urokinase for studies of hepatocyte transplantation [J]. Am J Pathol. 2009, 175(5): 1975–1983.
- [19] Grompe M, al-Dhalimy M, Finegold M, et al. Loss of fumarylacetoacetate hydrolase is responsible for the neonatal hepatic dysfunction phenotype of lethal albino mice [J]. Genes Dev, 1993, 7(12A): 2298–2307.
- [20] Knox WE, Edwards SW. Enzymes involved in conversion of tyrosine to acetoacetate [J]. Methods Enzymol. 1955, 2: 287–300.
- [21] Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo [J]. Nat Med, 2000, 6: 1229–1234.
- [22] Azuma H, Paulk N, Ranade A, et al. Robust expansion of human hepatocytes in Fah<sup>-/-</sup>/Rag2<sup>-/-</sup>/IL2rg<sup>-/-</sup> mice [J]. Nat Biotechnol. 2007, 25(8): 903–910.
- [23] Bissig KD, Le TT, Woods NB, et al. Repopulation of adult and neonatal mice with human hepatocytes: a chimeric animal model [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007, 104(51): 20507–20511.
- [24] Bissig KD, Wieland SF, Tran P, et al. Human liver chimeric mice provide a model for hepatitis B and C virus infection and treatment [J]. J Clin Invest. 2010, 120(3): 924–930.
- [25] Lindstedt S, Holme E, Lock EA, et al. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase [J]. Lancet, 1992, 340(8823): 813–817.
- [26] Grompe M, Lindstedt S, Al-Dhalimy M, et al. Pharmacological correction of neonatal lethal hepatic dysfunction in a murine model of hereditary tyrosinaemia type I [J]. Nat Genet, 1995, 10(4): 453–460.
- [27] Al-Dhalimy M, Overturf K, Finegold M, et al. Long-term therapy with NTBC and tyrosine-restricted diet in a murine model of hereditary tyrosinemia type I [J]. Mol Genet Metab. 2002, 75(1): 38–45.
- [28] Bissig KD, Grompe M. Response to “can ‘humanized’ mice improve drug development in the 21st century?” [J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(8): 425.
- [29] Hasegawa M, Kawai K, Mitsui T, et al. The reconstituted ‘humanized liver’ in TK-NOG mice is mature and functional [J]. Biochem Biophys Res Commun. 2011, 405(3): 405–410.
- [30] Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, et al. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells [J]. Blood. 2002, 100(9): 3175–3182.
- [31] Hu Y, Wu M, Nishimura T, et al. Human pharmacogenetic analysis in chimeric mice with ‘humanized livers’ [J]. Pharmacogenet Genomics. 2013, 23(2): 78–83.
- [32] Washburn ML, Bility MT, Zhang L, et al. A humanized mouse model to study hepatitis C virus infection, immune response, and liver disease [J]. Gastroenterology, 2011, 140(4): 1334–1344.
- [33] Bility MT, Zhang L, Washburn ML, et al. Generation of a humanized mouse model with both human immune system and liver cells to model hepatitis C virus infection and liver immunopathogenesis [J]. Nat Protoc, 2012, 7(9): 1608–1617.

[收稿日期] 2014-09-11