

刘娟芳,张玲. 酒精性肝病动物模型构建方法及研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(11): 1701-1708.

LIU J F, ZHANG L. Methods and research progress in animal models of alcoholic liver disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(11): 1701-1708.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.11.014

酒精性肝病动物模型构建方法及研究进展

刘娟芳¹, 张玲^{1,2*}

(1. 内蒙古医科大学包头临床医学院, 内蒙古 包头 014040; 2. 包头市中心医院消化科, 内蒙古 包头 014040)

【摘要】 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)已成为我国最主要的慢性肝病之一。深入研究ALD的发病机制以及治疗策略需要依靠动物模型的建立。本文系统综述了国内外酒精性肝病动物模型的研究进展, 重点对比分析了啮齿类动物模型(如Lieber-De Carli模型、NIAAA/Gao-Binge模型、二次打击模型等)和斑马鱼模型(急性和慢性模型)等常用模型的构建方法、优缺点及应用价值, 并简要介绍了微型猪、鸡胚等新兴模型, 以期为研究者选择合适的模型、优化现有模型以及开发新型模型提供参考。

【关键词】 酒精性肝病; 动物模型; 噬齿类动物; 斑马鱼

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 11-1701-08

Methods and research progress in animal models of alcoholic liver disease

LIU Juanfang¹, ZHANG Ling^{1,2*}

(1. Baotou Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Baotou 014040, China;

2. Department of Gastroenterology, Baotou Central Hospital, Baotou 014040, China)

Corresponding author: ZHANG Ling. E-mail: nmgbtzl2013@163.com

【Abstract】 Alcoholic liver disease (ALD) has become one of the most important chronic liver diseases in China. In-depth studies of the pathogenesis and treatment strategies of ALD rely on the establishment of suitable animal models. This systematic review considers research progress in animal models of alcoholic liver disease, focusing on different construction method, the advantages and disadvantages and application value of commonly used animals, including rodents (such as the Lieber-De Carli, NIAAA/Gao-Binge, and second strike models, et al) and zebrafish (acute and chronic models), and briefly discusses emerging models such as miniature pigs and chicken embryos. This review thus aims to provide references for researchers to select suitable models, optimize existing models, and develop new animal models for alcoholic liver disease.

【Keywords】 alcoholic liver disease; animal model; rodents; zebrafish

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是长期大量饮酒导致的肝疾病。初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展成酒精性肝炎、肝纤维化和

肝硬化。严重酗酒时可诱发广泛肝细胞坏死, 甚至引起肝功能衰竭。酒精性肝病是我国常见的肝疾病之一, 严重危害人民群众健康^[1]。已有研

[基金项目] 包头市卫生健康科技计划项目(2024wsjkkj04)。

Funded by Baotou Health Science and Technology Plan Project(2024wsjkkj04).

[作者简介] 刘娟芳, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病肝病学。Email: 3230554531@qq.com

[通信作者] 张玲, 女, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 消化病学疾病的基础及临床。Email: nmgbtzl2013@163.com

究显示,ALD 的发生发展由多种因素共同参与,乙醇代谢产物的直接损伤及其诱导的氧化应激是疾病进展的关键,但具体的发病机制尚未明确,迫切需要能广泛使用且方便快捷的 ALD 模型来探索其发病机制和治疗策略^[2]。人类疾病动物模型是在生物医学科学的研究中建立的模拟人类疾病的动物实验对象和材料。在疾病治疗、基因治疗、探索未知领域以及代替人体实验等方面有其重要的作用。目前,实验室中常用的动物模型种类主要包括啮齿类动物(小鼠和大鼠)、斑马鱼、猪、恒河猴、豚鼠、兔子、猫和狗^[3]。ALD 模型的建立主要基于长期的酒精摄入以及相关的生物学和病理学改变。近年来,刘梦佳等^[4]的综述总结了多种 ALD 模型的特点与应用,为研究者提供了参考。由于动物生理结构与人类不同、天生对酒精的厌恶、酒精代谢速度快于人类等因素,有的动物 ALD 模型并不能够完全有效地反映人类酒精性肝病的病理发生发展过程。本综述旨在总结目前常用的 ALD 动物模型的应用现状及优缺点,以期为开发新的模型以及未来研究提供参考。

1 啮齿类动物酒精性肝病模型

啮齿类动物是一类经典且成熟的实验动物,在酒精性肝病相关的研究中受到研究者的青睐,其主要代表如大鼠、小鼠等已广泛的应用于 ALD 的研究中。目前构建啮齿类动物酒精性肝病模型主要有 A-DW 模型、Lieber-De Carli 模型、酒精灌胃模型、NIAAA/Gao-Binge 模型、二次打击模型以及转基因模型(见表 1)。

1.1 A-DW 模型

A-DW 模型是通过啮齿类动物饮用含酒精的水来建立酒精性肝病模型。BEST 等^[5]用 15% 乙醇代替饮用水,同时允许动物随意食用标准的啮齿类动物饲料,6 个月后动物出现明显的肝脂肪变性和炎症。ANTONY 等^[6]在饮用水加入乙醇,并逐渐增加乙醇的浓度(前 2 d 1%, 第 3~7 天 2%, 第 2 周 4%, 最后再持续 7 周 5%), 动物在 9 周内均发生了一定程度的肝功能改变。该模型直接饮用乙醇,接近人类饮酒方式和习惯,且操作简单、易于重复,但亦有缺点,由于乙醇的挥发性,直接在饮用水中加入乙醇的方式并不能精准计算动物的酒精摄入量,同时有研究显示,由于

啮齿类动物天生厌恶饮酒且啮齿类动物的酒精分解速度比人类快 5 倍,当血液内乙醇浓度达到一定程度时,动物将自主停止饮酒^[7]。因此该方法只能导致肝发生轻微的肝脂肪变性和炎症,不会进展到肝纤维和肝硬化的阶段。

1.2 Lieber-De Carli 模型

为了让动物更多的饮用酒精,增加血液酒精浓度,有研究者用乙醇将含有脂肪、蛋白质等物质的粉末饲料配置为液体状态,以诱导动物尽可能多的饮用酒精,即为 Lieber-De Carli 模型^[8]。研究显示,该酒精饲料饲养下,大鼠酒精摄入量比单纯酒精喂养高出 2~3 倍,能够达到更高的血液酒精浓度^[9]。ZHU 等^[10]在前 4 d 给予小鼠酒精适应饮食,逐渐增加液体饲料中的乙醇浓度至 4%,之后以 4% 乙醇浓度饲养 7 周,成功构建 ALD 模型。也有研究者在 2 d 之内将饲料中的乙醇浓度增加至 4%,最终以 5% 乙醇浓度维持喂养,在第 4 周后测量小鼠肝指数增加,肝明显脂肪变^[11]。SHEN 等^[12]则通过调整液体饲料中乙醇的体积比,前 3 d 乙醇液补料与对照液补料的体积比为 1:2,后 4 d 乙醇液补料与对照液补料的体积比为 2:1,以使小鼠适应乙醇液体饲料。尽管上述研究设置了不同的酒精适应浓度适应阶段及处理时间,但均通过逐渐增加酒精浓度的方式构建 ALD 模型。为了对照不同酒精过渡方式对建模结果的印象,黄富春等^[13]用酒精不过渡、酒精热量过渡、酒精体积过渡 3 种不同酒精过渡的方法构建 ALD 模型并进行比较,结果显示 3 种方法诱导的 ALD 小鼠模型在肝功能损伤上没有差异。作为现在研究常用的建模方法之一,该模型操作相对简单、易于大规模饲养、且实验结果不受到酒精过渡方式的影响。然而,与 A-DW 模型类似,经口进食酒精的方式很难规避动物的厌酒天性,血液酒精浓度仍很难达到很高水平,疾病很少会进展到终末期。因此为了达到理想的酒精损伤程度,克服动物的厌酒天性在 ALD 疾病模型的研究中是一个需要攻克的难题。

1.3 酒精灌胃模型

为克服动物的厌酒天性,研究者采用直接灌胃的方式给予小鼠一定浓度的乙醇,该方式常用于急性酒精损伤模型的构建。MORISHIMA 等^[14]以 12 h 的间隔经口给予小鼠 5 g/kg 乙醇;在 2 周

后均可观察到肝脂肪变;LEE 等^[15]通过口服管饲法对小鼠施用 10% 乙醇 10 mL/kg, 每周 3 次, 4 周后进行病理检查可见肝气球样变、炎性细胞浸润, 提示建模成功。不同于直接口服的方式, 本模型的主要优点是能够精准并且随意控制酒精摄入量, 达到较高的血液乙醇浓度。这种喂养方式下的小鼠血清转氨酶水平明显增加, 肝脂肪变性明显, 有局灶性坏死和炎症病灶, 在一定条件下能够诱导肝纤维化, 甚至还可以导致肝硬化。但乙醇灌胃与人类饮酒方式大不相同, 且灌胃操作会导致误吸等不可预知的意外发生, 致使实验动物死亡率高。由于操作难度大、动物饲养条件高、费用昂贵等缺点, 限制了该模型的广泛运用。随着研究的不断深入及实验条件的发展, TSUKAMOTO 等^[16]开发了直接胃内插管喂养模型。该模型需要高超的手术操作技术, 且术后护理难度大, 感染、死亡风险难以评估及避免, 较少为研究者所采纳。

1.4 NIAAA/Gao-Binge 模型

NIAAA/Gao-Binge 模型即慢性酒精喂养加急性酒精灌胃模型, 研究者最常用的建模方式是在长期慢性 Lieber-De Carli 液体饲料喂养的基础上, 增加一次高浓度、急性酒精灌胃。例如 LU 等^[17]开始从 3.6% 乙醇浓度开始逐渐增加, 每 2 周递增 0.3%, 达到 4.5% 浓度后持续喂养 8 周, 在最后 1 d 用乙醇 (4 g/kg) 灌胃。与前者不同, CHEN 等^[18]则通过自由饲喂 Lieber-DeCarli 乙醇液体饲料 10 d, 最后 1 d 用 20% 乙醇灌胃 (5 g/kg), 以更高的浓度、更短的时间成功构建 ALD 模型。该模型不仅更接近人类的饮酒习惯, 且能够较好的模拟慢性肝病急性发作的病理生理过程, 并且能进展为肝炎甚至更为严重的肝损伤。且操作周期相对较短, 是目前较好的 ALD 模型之一。但研究显示, 不同品系的小鼠模型效果差异较大^[19]。吕皓等^[20]对两种不同品系小鼠通过 NIAAA 方法构建的模型进行对比评估, 结果表明 C57BL/6J 小鼠比 KM 小鼠的 ALD 模型更稳定。因此在选用该种模型进行研究之前, 需充分考虑到品系、性别等客观因素对之的影响。

1.5 二次打击模型

“二次打击”学说作为酒精性肝病的经典发病机制, 已经被广泛接受。长期酒精摄入导致脂

类在肝细胞的细胞质内的聚集(第一次打击)触发了一系列的细胞毒素事件(第二次打击), 导致了肝的炎症反应。基于此研究人员对以上模型进行改进加入肝损伤的诱发因素, 常见的有高脂饮食、四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等。杜冯等^[21]详细对比了 Gao-Binge 模型与酒精加高脂饲料模型, 发现二者都能成功诱导小鼠出现 ALD 的生化与病理特征, 但前者具有更严重的病理特征, 急性损伤模型更具代表性。而后者则更可能在慢性 ALD 的研究中有更好的作用。KOIZUMI 等^[22]向小鼠喂食含 2.5% 乙醇的 Lieber-DeCarli 流质饲料并每周 3 次 (1 mL/kg) 腹膜内注射 CCl₄, 8 周后小鼠出现了肝纤维化。ADHIKARI 等^[23]通过酒精液体饲料饲养联合腹腔注射 LPS 成功建立大鼠 ALD 模型。结果显示联合处理组小鼠的血浆 ALT 水平比单纯酒精处理小鼠增加了 4 倍, 且联合处理组的小鼠肝组织具有明显的坏死区域和炎性细胞浸润。“二次打击”模型在单纯的酒精处理同时加入了其他诱导因素, 更符合人类疾病复杂的临床实际情况, 能够诱导出更为严重和复杂的肝病理改变, 如肝纤维化进展更快、炎症反应更强烈等。但所产生的肝损伤难以简单归因于酒精, 不能明确的区分肝功能损伤是由酒精引起还是二次损伤因素引起, 结果分析相对困难。

1.6 转基因模型

除环境因素外, 基因调控在 ALD 中的作用日益受到关注。随着科学技术的发展, 基因编辑已经成为建立人类疾病动物模型的重要手段。通过基因工程技术, 对动物的特定基因进行敲除、过表达或突变等操作, 以研究这些基因在酒精性脂肪肝发生发展中的作用。HARDESTY 等^[24]给予甲酰基肽受体 2 (formyl peptide receptor 2, FPR2) 敲除的小鼠喂食液体酒精饲料 4 周后成功构建了小鼠 ALD 模型, 且与野生型小鼠相比, 肝损伤、炎症和再生受损程度更加严重。LI 等^[25]对 Nlrp3^{-/-} 和 Gsdmd^{-/-} 小鼠喂食 Lieber-DeCarli 饮食 15 d, 在第 16 天灌胃给予 31.5% 的乙醇构建 ALD 模型。该模型能够针对性的研究某一基因或信号通路对 ALD 的作用, 但与此同时, 也无法全面反映病情进展的复杂影响因素。且基因操作可能会引起动物其他生理功能的改变, 影响对实验

结果的准确解读,最重要的是模型构建成本高、技术难度大、难以大量重复造模。

啮齿类动物具有生长期短、成熟早、繁殖力强、易饲养、体型大小合适、给药容易、采样方便

等优点,同时成本低、经济划算,是医学实验中最重要的动物模型。但由于厌酒天性、酒精代谢速度快等局限性,其 ALD 模型的构建方法仍需进一步改进。

表 1 啮齿类动物常用 ALD 建模方法对照

Table 1 Comparison of commonly used ALD modeling methods in rodents

模型类型 Model types	造模方式 Modeling method	病理特征 Pathological characteristics	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
A-DW 模型 A-DW model	饮用水中加乙醇 Ethanol is added to drinking water	轻微的肝脂肪变性和炎症 Mild hepatic steatosis and inflammation	操作方便、易于重复 Easy to operate, easy to repeat	不能避免动物厌酒天性; 很少进展到疾病终末期 It is not possible to avoid the aversion of animals to alcoholism; progression to the end stage of the disease is rare
Lieber-De Carli 模型 Lieber-De Carli model	液体乙醇饲料喂养 Liquid ethanol feed feeding	肝脂肪变性和炎症,较 A-DW 模型病变程度重 Liver steatosis and inflammation were more severe than those of the A-DW model	一定程度了增加酒精摄入量,能够进一步展现疾病进展 Increasing alcohol intake to some extent, can further indicate disease progression	不能避免动物厌酒天性, 液体饲料成本较高 It is not possible to avoid the alcoholic nature of animals, and the cost of liquid feed is high
酒精灌胃 模型 Alcohol gavage model	直接灌胃/胃管灌胃 Direct gavage/gastric tube gavage	肝脂肪变性明显,有局灶性坏死和炎症病灶,在一定条件下能够诱导肝纤维化 Liver steatosis is obvious, with focal necrosis and inflammatory foci, which can induce liver fibrosis under certain conditions	一定程度避免了动物厌酒天性;能够精准的控制乙醇摄入量 To a certain extent, it avoids the animal's aversion to alcohol; ethanol intake can be precisely controlled	操作难度大、饲养条件高、 动物死亡率高 It is difficult to operate, the feeding conditions are high, and the animal mortality rate is high
NIAAA/Gao-Binge 模型 NIAAA/Gao-Binge model	液体乙醇饲料饲养 + 大剂量乙醇灌胃 Liquid ethanol feed feeding + high doses of ethanol gavage	能进展为肝炎甚至更为严重的肝损伤 It can progress to hepatitis or even more severe liver damage	能够模拟慢性肝病急性发作的病理生理过程, 实验周期较前两者短 It can simulate the pathophysiological process of acute attack of chronic liver disease, and the experimental period is shorter than that of the first two	动物死亡率较高,实验结果受到动物品系影响 Animal mortality is high, and the results of the experiment are affected by the animal strain
二次打击 模型 Two-strike model	液体乙醇饲料饲养 + 肝损伤因素(如高脂饮食、 CCl_4 、LPS) Liquid ethanol feed feeding + liver damage factors (e.g., high-fat diet, CCl_4 , LPS)	更为严重和复杂的肝病理改变,如肝纤维化甚至肝癌,有明显的坏死区域和炎性细胞浸润 More severe and complex liver pathologies, such as liver fibrosis and even liver cancer, have significant areas of necrosis and inflammatory cell infiltration	能够模拟终末期疾病病理 Able to mimic end-stage disease pathology	结果分析较为困难,所产生的肝损伤难以简单归因于酒精 Analysis of the results was difficult, and the resulting liver damage could not be simply attributed to alcohol
转基因模型 Transgenic models	特定基因进行敲除、过表达或突变 + 液体乙醇饲料饲养 Specific genes are knocked out, overexpressed or mutated + liquid ethanol feeds	肝损伤程度较野生型更为严重 Degree of liver damage is more severe than that of the wild type	能够针对性的研究某一基因或信号通路对 ALD 的作用 It is possible to study the role of a gene or signaling pathway in ALD	建模难度大、成本高,难以大量重复建模 Modeling is difficult and costly, and it is difficult to repeat modeling in large quantities

2 斑马鱼酒精性肝病模型

相对于啮齿类动物,斑马鱼造模周期短、操作简单易于重复,是新型的实验动物之一。斑马鱼酒精性脂肪肝模型构建主要通过向饲养水中添加不同浓度的酒精,可以诱导斑马鱼产生酒精性脂肪肝。目前比较常用的斑马鱼酒精性脂肪肝模型分为急性和慢性两种。

2.1 斑马鱼急性酒精性脂肪肝模型

戴文聪等^[26]对受精后 5 d 的健康斑马鱼进行不同浓度(2.0%、2.5%、3.0%)乙醇处理 32 h,观察各组斑马鱼生存率、活动度、肝形态以及整体油红 O 染色,结果显示构建斑马鱼 AFLD 最佳浓度和时间点为 2.0% 乙醇处理 32 h。这也是目前大多数研究采用的造模方法^[27]。也有研究者选取 3 dpf 斑马鱼幼鱼构建 ALD 模型^[28]。3 dpf 幼鱼在 2.0% 乙醇浓度下饲养 72 h 后肝病理可见明显脂质累积和气球样变。此外,也有研究使用成年斑马鱼构建 ALD 模型。12 个月大的成鱼用 0.5% 乙醇处理 48 和 72 h 后,血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)明显升高,肝切片可见肝细胞肿胀明显,排列紊乱,呈气球样变性,肝小叶结构破坏^[29]。由于幼鱼形体较小,肝功能指标及病理检查只能以整体进行,不能排除肌肉组织以及其他组织对检查结果的影响,且个体差异对结果的干扰难以排除。相较于幼鱼,成鱼模型能够搜集更多的血清及肝组织样本,能够更好的进行研究。成鱼造模酒精浓度小于幼鱼,目前暂无研究揭示相关机制,笔者考虑与斑马鱼的发育成熟程度、不同月龄酒精代谢速度、酒精摄入量以及酒精代谢相关蛋白的合成有关。

2.2 斑马鱼慢性酒精性脂肪肝模型

斑马鱼慢性 ALD 模型主要使用成鱼构建。SCHNEIDER 等^[30]研究发现,暴露在 0.5% 乙醇中的斑马鱼肝在第 2 周油红染色检测到轻度脂肪变性,第 4 周出现了严重的肝脂肪变性。LIN 等^[31]将雄性成年斑马鱼暴露在 1% 乙醇溶液中 3 个月,早期斑马鱼肝呈现肝脂肪变性和脂肪性肝炎的特征,包括脂肪滴积聚、肝细胞球囊变性和马洛里体形成以及轻中度的细胞坏死,随着暴露时间的延长,斑马鱼肝小叶结构破坏,出现肝纤维化

甚至肝癌表现。同时研究者还对更高浓度乙醇(1.5%、2%、2.5% 和 3%)暴露下斑马鱼的生存及肝变化进行研究,结果显示暴露于高浓度(2.5% 和 3.0%)的乙醇时,成年斑马鱼 24 h 内死亡率几乎接近 100%。因此,现有研究大多采用 0.5% 和 1% 乙醇构建慢性 ALD 模型。但 0.5% 乙醇浓度仍高于人类的酒精致死量。最近有研究发现 0.1% 乙醇处理 4 周亦可诱导成年斑马鱼肝细胞肿胀,并出现大量脂滴,成功构建 AFLD 模型^[32]。值得一提的是,相对于之前的研究,0.1% 乙醇浓度几乎不影响斑马鱼的食欲,更有利于成功建模。

斑马鱼作为一种新兴的脊椎动物模型,具有体型小、繁殖力强、胚胎透明、发育快速以及基因与人类高度同源^[33] 等优点。斑马鱼的肝发育过程及生理病理变化与人类有着极其相似的分子机制,这使得斑马鱼成为研究酒精性脂肪肝的理想模型。

3 其他动物酒精性肝病模型

国外也有研究者选择微型猪作为实验动物,以酒精联合高脂饮食的方式成功构建了酒精性肝损伤模型^[34]。最近研究中,HAN 等^[35]首次利用鸡胚成功建立了 ALD 模型。在 38 ℃ 和 70% 湿度下,在孵育器中孵育鸡胚。在胚胎发育日(embryonic development day, EDD)5.5 时,通过标记气室的卵照明器选择活受精卵,并在壳上开一个小孔用于给药。从 EDD 5.5 到 EDD 15,每 2 d 给予鸡胚 75 μL 25% 乙醇,结果显示在乙醇暴露的胚胎肝中,甘油三酯显著升高同时具有明显的肝病理改变。且对鸡胚 ALD 模型进一步研究显示抗氧化酶 SOD、GPx、CAT 活性降低,脂质过氧化的终产物和指标 MDA 显著升高,提示氧化应激的发生。与传统的啮齿类动物相比,鸡胚具有获取简单、实验周期短、实验成本低等特点,有可能成为 ALD 模型研究的新的热门动物。

4 结论与展望

酒精性脂肪肝动物模型在该疾病的研究中发挥着不可或缺的作用,目前常用的 ALD 模型均能在一定程度上反映人类酒精代谢及酒精摄入后的病理变化,但仍存在局限性。本文系统梳理了目前研究者常用的动物模型的相对优缺点以

及相关新进展。综上所述,啮齿类动物模型适用于机制研究,斑马鱼模型能够进行高通量筛选,鸡胚模型则在成本方面有独特的优势。但由于物种的差异,酒精性肝病动物模型在程度和分期上与人类酒精性肝病的进展存在不可避免的差异,没有一种动物模型可以完全的复制人类疾病发生发展过程。在实际研究中,应根据研究目的、实验条件和资源等因素合理选择动物模型,以更好地推动酒精性脂肪肝研究的深入发展,为最终攻克这一疾病提供有力的实验依据。

未来,随着技术的不断进步,ALD 模型的研究具有重要的理论意义和广阔的创新空间。

4.1 模型精准化与复杂化

利用基因编辑技术构建能够精准反映遗传易感性的模型,探索个体化的 ALD 模型构建,结合交叉学科技术如类器官、多组学分析和活体成像技术,构建更接近人体微环境且能够实时监控病理进程的 ALD 模型,在分子水平和细胞水平实现疾病进程的更好的复制。

4.2 模拟晚期病变与临床转化

临床患者常因发现不及时就诊时已是晚期病变(如肝纤维化、肝硬化),ALD 模型构建最终的目的是指导临床,需与临床紧密结合。构建能够稳定模拟晚期病变的模型仍存在很大挑战。未来研究应着力于开发能够模拟人类 ALD 晚期病理特征的模型,能够极大促进基础研究成果临床应用的转化。

4.3 模型的标准化与新型低成本模型的探索

如前文所述,对于目前常用的模型,不同实验室及实验人员在酒精浓度、喂养周期、打击因素剂量等方面并无统一,之后的研究者可有意推动这些变量的标准化和规范化,从而提高实验结果的可比性和可重复性。在不断优化已有模型的基础上,继续开发探索如鸡胚等新型、低成本模型的构建方案和应用价值,发挥其成本低、高通量的优势。

长此以往,未来有望突破目前遇到的瓶颈,开发出更加精准、高效且能全面模拟人类 ALD 全谱病理变化的理想的动物模型,这将极大地深化研究人员对 ALD 发病机制的理解,进而提升 ALD 的临床诊疗水平。

参 考 文 献(References)

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 170-176.
National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: a 2018 update [J]. J Pract Hepatol, 2018, 21(2): 170-176.
- [2] SALETE-GRANADO D, CARBONELL C, PUERTAS-MIRANDA D, et al. Autophagy, oxidative stress, and alcoholic liver disease: a systematic review and potential clinical applications [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(7): 1425.
- [3] WANG H, TAN T, WANG J, et al. *Rhesus* monkey model of liver disease reflecting clinical disease progression and hepatic gene expression analysis [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15019.
- [4] 刘梦佳, 连奕琪, 吕翼. 酒精性肝病动物模型的研究现状及展望 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(7): 955-962.
LIU M J, LIAN Y Q, LYU Y. Research status and prospect of animal models of alcoholic liver disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(7): 955-962.
- [5] BEST C H, HARTROFT W S. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline [J]. Br Med J, 1949, 2(4635): 1002-1006.
- [6] ANTONY F, BROUH Z, ORANGI M, et al. Sensitive profiling of mouse liver membrane proteome dysregulation following a high-fat and alcohol diet treatment [J]. Proteomics, 2024, 24(23/24): e202300599.
- [7] TESCHKE R. Alcoholic liver disease: current mechanistic aspects with focus on their clinical relevance [J]. Biomedicines, 2019, 7(3): 68.
- [8] LEBRUN E S, NIGHOT M, DHARMAPRAKASH V, et al. The gut microbiome and alcoholic liver disease: ethanol consumption drives consistent and reproducible alteration in gut microbiota in mice [J]. Life (Basel), 2020, 11(1): 7.
- [9] HONG X, HUANG S, JIANG H, et al. Alcohol-related liver disease (ALD): current perspectives on pathogenesis, therapeutic strategies, and animal models [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1432480.
- [10] ZHU L, CAO F, HU Z, et al. Cyanidin-3-O-glucoside alleviates alcoholic liver injury via modulating gut microbiota and metabolites in mice [J]. Nutrients, 2024, 16(5): 694.

[11] SONG J, QIN B F, ZHANG J J, et al. Regulation of the Nur77-P2X7r signaling pathway by nodakenin: a potential protective function against alcoholic liver disease [J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 1078.

[12] SHEN X, SHI C, XU J, et al. Intestinal microbiota homeostasis analysis in riboflavin-treated alcoholic liver disease [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1030.

[13] 黄富春, 肖国辉, 汤明云, 等. Lieber-DeCarli 液体饲料中三种方法诱导酒精性肝病小鼠模型的比较 [J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(6): 507-511.

HUANG F C, XIAO G H, TANG M Y, et al. Comparison of three methods for inducing alcoholic liver disease in mice models using Lieber-DeCarli liquid diet [J]. *J Southwest Med Univ*, 2024, 47(6): 507-511.

[14] MORISHIMA S, ABE A, OKAMOTO S, et al. Partially hydrolyzed guar gum suppresses binge alcohol-induced liver fat accumulation via gut environment modulation in mice [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(12): 2700-2708.

[15] LEE S J, YANG J, KEUM G B, et al. Therapeutic potential of laetiplantibacillus plantarum FB091 in alleviating alcohol-induced liver disease through gut-liver axis [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2024, 34(10): 2100-2111.

[16] TSUKAMOTO H, REIDELBERGER R D, FRENCH S W, et al. Long-term cannulation model for blood sampling and intragastric infusion in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1984, 247(3): R595-R599.

[17] LU D, HUANG A, TONG X, et al. Nobiletin protects against alcohol-induced mitochondrial dysfunction and liver injury by regulating the hepatic NRF1-TFAM signaling pathway [J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2395779.

[18] CHEN F, LI Q, XU X, et al. Selenium attenuates ethanol-induced hepatocellular injury by regulating ferroptosis and apoptosis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2024, 35(10): 778-786.

[19] 岳茜岚, 豆捷雄, 田嘉军, 等. 酒精性肝损伤啮齿类动物模型的研究进展 [J]. 职业卫生与病伤, 2019, 34(3): 193-196.

YUE Q L, DOU J X, TIAN J J, et al. Advances in research on rodent models of alcoholic liver injury [J]. *Occup Health Damage*, 2019, 34(3): 193-196.

[20] 吕皓, 林川, 陈红, 等. C57BL/6J 小鼠与昆明小鼠 NIAAA 法酒精性肝病造模效果的比较 [J]. 塔里木大学学报, 2024, 36(3): 43-48.

LYU H, LIN C, CHEN H, et al. Comparison of alcoholic liver disease model in C57BL/6J mice and Kunming mice using NIAAA method [J]. *J Tarim Univ*, 2024, 36(3): 43-48.

[21] 杜冯, 梁李铖, 邹坤, 等. 两种 C57BL/6J 小鼠酒精性脂肪肝模型建立方法及比较 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 557-566.

DU F, LIANG L C, ZOU K, et al. Establishment and comparison of two alcoholic fatty liver models in C57BL/6J mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(5): 557-566.

[22] KOIZUMI A, KAJI K, NISHIMURA N, et al. Effects of elafibranor on liver fibrosis and gut barrier function in a mouse model of alcohol-associated liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(28): 3428-3446.

[23] ADHIKARI R, SHAH R, REYES-GORDILLO K, et al. Spermidine prevents ethanol and lipopolysaccharide-induced hepatic injury in mice [J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1786.

[24] HARDESTY J E, WARNER J B, WILKEY D W, et al. Hepatic proteomic changes associated with liver injury caused by alcohol consumption in *Fpr2*^{-/-} mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9807.

[25] LI S Q, WANG Y R, XIE Z L, et al. NLRP3 activation maintains intestinal epithelial barrier and reduces liver injury in alcoholic liver disease mice [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(12): e70099.

[26] 戴文聪. 急性酒精性脂肪肝斑马鱼模型的建立及异甘草酸镁保肝作用机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学; 2013.

DAI W C. Establishment of an alcohol-induced acute fatty liver model in zebrafish and mechanism of hepatoprotective effect of magnesium isogluconate [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2013.

[27] 孙秉玉. 葛根芩连汤治疗酒精性肝病的药效和作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学; 2022.

SUN B Y. Therapeutic effect and molecular mechanism of Gegen Qinlian decoction on alcoholic liver disease [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2022.

[28] 张榆雪, 蓝洁莹, 马昕怡, 等. 化橘红配方颗粒通过维持铁稳态并抑制脂质过氧化和铁死亡缓解斑马鱼脂肪性肝病 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(12): 2265-2275.

ZHANG Y X, LAN J Y, MA X Y, et al. Exocarpium Citri Grandis formula granules alleviate fatty liver disease in Zebrafish by maintaining iron homeostasis and suppressing lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *J South Med Univ*, 2024, 44(12): 2265-2275.

[29] PARK K H, KIM S H. Adult zebrafish as an *in vivo* drug testing model for ethanol induced acute hepatic injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110836.

[30] SCHNEIDER A C R, GREGÓRIO C, URIBE-CRUZ C, et al. Chronic exposure to ethanol causes steatosis and inflammation in zebrafish liver [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(8): 418-426.

[31] LIN J N, CHANG L L, LAI C H, et al. Development of an animal model for alcoholic liver disease in zebrafish [J]. *Zebrafish*, 2015, 12(4): 271–280.

[32] TOKUMARU T, APOLINARIO M E C, SHIMIZU N, et al. Hepatic extracellular ATP/adenosine dynamics in zebrafish models of alcoholic and metabolic steatotic liver disease [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7813.

[33] WILKINS B J, PACK M. Zebrafish models of human liver development and disease [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1213–1230.

[34] HALSTED C H, VILLANUEVA J A, DEVLIN A M, et al. Folate deficiency disturbs hepatic methionine metabolism and promotes liver injury in the ethanol-fed micropig [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(15): 10072–10077.

[35] HAN S C, HUANG R P, ZHANG Q Y, et al. Antialcohol and hepatoprotective effects of tamarind shell extract on ethanol-induced damage to HepG2 cells and animal models [J]. *Foods*, 2023, 12(5): 1078.

[收稿日期] 2025-05-22

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址:<http://zgsydw.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx>

期待您的来稿!