



急性肝衰竭动物模型的研究进展

瞿叶清

(南京大学医学院附属鼓楼医院动物实验中心, 江苏 南京 210008)

【摘要】 急性肝衰竭是一种伴随多种临床症状的严重肝损伤疾病, 死亡率高, 治疗难度大, 因此制备急性肝衰竭动物模型以进行治疗研究就显得非常必要。本文综述了适用于不同种类实验动物的急性肝衰竭模型的制备方法。

【关键词】 急性肝衰竭; 模型; 动物

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 08-0057-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.008.013

Recent advances in research on animal models of acute hepatic failure

QU Ye-qing

(Animal Laboratory Center, the Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Jiangsu Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Acute hepatic failure (AHF) is a severe liver disease associated with a variety of clinical symptoms. AHF is difficult to treat and with a high mortality rate. Therefore, it is necessary to establish animal models of AHF for the investigation of therapy. In this article, the preparation methods of AHF animal models are reviewed which are applicable to different types of animals.

【Key words】 Acute hepatic failure; Animal models

急性肝衰竭(acute hepatic failure, AHF)是指由多种因素引起的肝功能损伤, 它是可危及生命的严重疾病, 其临床表现通常包括肝功能异常、肝脏生化指标异常、凝血功能障碍, 多达一半的病例可进展为肝性脑病、多器官功能衰竭和发生死亡。

AHF 死亡率很高 (> 80%), 如何治疗严重的 AHF 是当今临床医学中最具挑战的难题之一。为了有效地治疗 AHF, 制备与临床发病情况类似并可复制的动物模型就显得非常必要。本文总结了适用于不同种类实验动物的 AHF 模型的制备方法, 为其合理应用提供参考。

1 大鼠和小鼠 AHF 模型

大鼠是构建 AHF 动物模型最常用的实验动物, 品系以 Wistar 和 SD 为主。而小鼠 ICR、C57BL/6、KM 等多种品系均有报道, 说明 AHF 造模对小鼠品系无严格要求。

因大、小鼠与猪、犬、兔相比体积很小, 较少采用手术造模, 目前主要应用肝毒性药物造模。所应用的药物主要有 D-氨基半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN)、硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)、对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)、四氯化碳(carbon

tetrachloride, CCl_4) 等。

1.1 D-氨基半乳糖胺 (D-GalN)

D-GalN 是一种肝细胞磷酸尿嘧啶核苷干扰剂,可造成肝弥漫性坏死和炎症,大剂量可制造 AHF。D-GalN 进入体内后,能造成磷酸尿苷耗竭,使依赖其生物合成的核酸、糖蛋白、脂糖等物质合成受抑制,限制细胞器及酶的生成和补充,细胞器受损致使钙离子内流,引起肝细胞变性、坏死。

D-GalN 和脂多糖 (LPS) 联合用药是大、小鼠 AHF 模型最常用的方法之一。LPS 是革兰氏阴性菌外膜的主要成分, D-GalN 能加强 LPS 的急性毒性,而 LPS 能刺激巨噬细胞、枯氏细胞产生肿瘤坏死因子 α (TNF- α), TNF- α 在 LPS/D-GalN 诱导的小鼠肝炎的早期阶段能诱导肝细胞凋亡^[1]。Wistar 大鼠腹腔注射 D-GalN 500 mg/kg、LPS 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3 h 后, TNF- α 水平显著提高^[2]。杨昊臻等^[3]用 $\text{C}_{57}\text{BL}/6\text{j}$ 小鼠进行正交实验,得出理想造模给药方案为 D-GalN 350 mg/kg、LPS 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 混合后稀释 3 倍腹腔注射, 6 h 后可出现典型肝衰竭表现。Lin 等^[4]报道给 $\text{C}_{57}\text{BL}/6\text{j}$ 小鼠腹腔注射 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 和 800 mg/kg D-GalN 1 d 次, 连续 3 d 可成功构建 AHF 模型。黄绍芳等^[5]给 KM 小鼠腹腔注射 D-GalN 600 mg/kg 和 LPS 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2 h 见少数点状坏死, 6 h 汇管区与中央静脉之间肝细胞索部分融合成片状, 细胞变性坏死, 嗜酸性染色加强, 胞质颗粒消失; 至 24 h, 细胞完全坏死, 未见正常肝细胞, 细胞溶解出现大片坏死, 小叶结构消失, 肝窦出血, 炎性细胞浸润, 有吞噬细胞碎片及色素; 血清中 TNF- α 、IL-1 β 在 6 h 达到顶峰, 分别为 (634.23 \pm 35.18) pg/mL 和 (688.91 \pm 48.27) pg/mL。潘庆军等^[6]比较了 800 mg/kg D-GalN 与不同剂量 LPS 给小鼠腹腔注射后的造模效果, 最终确定 LPS 剂量以 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 最佳。

用 D-GalN 单一诱导也是构建大鼠急性肝衰竭模型的常用方法之一, 但是在小鼠模型中鲜有报道。与 LPS 联合应用相比, D-GalN 的剂量大幅度增加。刘芳等^[7]比较了 1.2、1.4、1.6 g/kg 三个剂量一次腹腔注射给药于雌性 SD 大鼠后的 AHF 造模效果, 注射后每 12 h 取血测定肝功能, 发现 48 h 后肝功能病理变化最为明显, 1.2 g/kg 剂量组肝损伤未达到 AHF 程度, 而 1.6 g/kg 组死亡率太高, 因此认为 1.4 g/kg 剂量最为合适。Zhang 等^[8]也试验证明, 1.4 g/kg 这个剂量构建的 AHF 模型的临床表现、血清学、组织学变化和存活率均与人类 AHF 临床接近。单

独采用 D-GalN 造模也有应用更高剂量的报道。Zhu 等^[9]给雄性 Wistar 大鼠 (150 \pm 20) g 腹腔注射 2.5 g/kg GalN, 连续 3 d, 验血结果表明, 谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 显著升高, 血清白蛋白 (ALB)、胆碱酯酶 (CHE) 降低, 表明建模成功。

应用 D-GalN 制备 AHF 模型已经比较成熟, 但是所用剂量目前的文献报道还有一定的差别。

1.2 硫代乙酰胺 (TAA)

TAA 是强烈的肝毒性药物, 给予动物后能造成肝小叶中心的坏死和损伤。体外研究也发现, TAA 能够诱导肝细胞凋亡。

与其他造模药物不同, TAA 构建的 AHF 模型会导致大鼠低血糖和电解质紊乱。首次注射 TAA 后, 每 12 h 内需皮下注射 10% 的葡萄糖及林格氏液 25 mL/kg^[10], 或者是在大鼠日常饮用的水中添加 5% 的葡萄糖、0.45% 的生理盐水和 0.149% 的氯化钾^[11]。魏新智等^[12]一次性腹腔注射不同剂量的 TAA 制作大鼠急性肝损伤模型, 检测 AST、ALT 及肝脏病理学变化。结果: TAA 200 mg/kg 的剂量组血清 ALT、AST 值显著升高, 病理学检查显示肝细胞变性坏死, 肝脏病理变化均一, 雌性鼠的各项指标均不如雄性鼠明显, 给药后 24 h 急性肝损伤最明显。

腹腔注射 TAA 构建小鼠模型时剂量不统一, 100 mg/kg^[13]、200 mg/kg^[14]、1 000 mg/kg 等均有报道^[15], 品种以 $\text{C}_{57}\text{BL}/6\text{j}$ 居多。选用 18 ~ 22 g $\text{C}_{57}\text{BL}/6\text{j}$ 小鼠腹腔注射 TAA 200 mg/kg, 注射第 3 天比第 1 天, iNOS mRNA 水平增加 6.1 倍, TNF- α mRNA 增加 2.1 倍^[14]。

1.3 对乙酰氨基酚 (APAP)

约 25% 的爆发性肝衰竭和近 50% 的肝功能异常与用药有关, 其中非甾体类解热镇痛药 APAP 是引起急性肝衰竭并需肝移植的首要药物。正因为如此, APAP 也被用于制备 AHF 动物模型, APAP 诱导的 AHF 的机制与蛋白结合、线粒体功能障碍、氧化应激有关^[16], 其中线粒体功能障碍是对 APAP 导致 AHF 的最重要的机制之一: 中毒剂量的 APAP 或其代谢产物可选择性地失活三磷酸腺苷 (ATP) 酶复合体中的高亲和力位点, 抑制线粒体 ATP 酶活性, 使 ATP 合成速率下降, 并对线粒体超微结构造成显著损伤。Rao 等^[13]用 APAP 和 TAA 两种方法诱导小鼠, 结果发现, APAP 诱导的 AHF 对肝脏的损伤

作用起效快,神经功能退化导致的肝性脑病在 8 ~ 10 h 后出现,而 TAA 诱导的模型中脑病 90 小时后才出现;APAP 诱导的模型中血氨浓度增加 7 倍、血清增加 60 倍、AST 增加 10 倍、水通道蛋白 4 (AQP4) 含量增加 150%,而 TAA 诱导的模型中血氨浓度增加 5 倍、AST 增加 10 倍、ALT 增加 13 倍, AQP4 蛋白含量增加 85%。两种实验方法均证明 AQP4 蛋白与 AHF 的脑水肿症状有着决定性作用。

1.4 四氯化碳 (CCl₄)

CCl₄ 是一种非极性的、具有挥发性的无色液体,可以导致急性肝损伤。由于灌胃给药后经门静脉吸收直接入肝,因此多采用此给药方式。给大鼠口服 CCl₄ 后 12 ~ 48 h,大鼠肝脏可出现典型的肝损伤病理变化,表现为弥漫性肝小叶中心带中间带肝细胞气球样变伴小叶中心管肝细胞胞浆凝聚,72 h 后病变较轻,仅可见个别肝小叶中心散在单个细胞气球样变及小点状炎细胞浸润^[17]。采用灌胃法给大鼠 30% CCl₄ (4mL/kg) 诱导大鼠 AHF 模型,造模 24h 后测定血中 ALT、AST 以及肝指数和胃匀浆中的胃蛋白酶等指标,结果表明模型组上述指标与正常组比较均有显著提高^[18]。

CCl₄ 还能与 D-GalN 和 LPS 联合应用制备小鼠慢加 AHF 模型,即先腹腔注射 20% CCl₄ 油溶液 5 mL/kg,每周 2 次,连续注射 12 周,制备小鼠慢性肝损伤模型;在 12 周末次给药 3 d 后腹腔联合注射 1 g/kg D-GalN 和 10 μg/kg LPS 诱导 AHF 模型^[19]。此外,CCl₄ 还能用于制备肝性脑病模型^[20]。

高浓度的 CCl₄ 对黏膜有轻度刺激,对中枢神经有麻醉作用,对肝肾有严重损伤,使用时需注意其可能对实验者造成健康损害。也有报道认为 CCl₄ 诱导的肝衰造成的肝坏死不同于人的肝损伤^[15]。

2 兔 AHF 模型

兔价格相对猪、犬等大型动物低廉,围手术期管理相对简单,是研究肝脏外科疾病的良好动物模型。Hung 等^[21] 改进了手术操作,摘除了新西兰兔前面的三叶肝(占整个肝的 74.12%),结扎右外肝的肝蒂(占整个肝的 20.22%),只留下肝尾叶(占整个肝的 5.67%),与其他模型相比,该手术不需要分离肝门静脉和体静脉,容易操作和重复,该模型也适合用于测试生物人工肝支持系统在 AHF 的应用。

兔出血症病毒(rabbit hemorrhagic disease virus,

RHDV) 属杯状病毒科,能引起有生命危害的病毒性肝炎,能反映人类 AHF 的很多特征,如出血性素质、脑病、颅内高血压。RHDV 模型是兔特有的模型,也是构建兔 AHF 模型的常用方法。选用 9 周龄的新西兰兔,肌内注射 2×10^4 红血球凝聚单元 RHDV, 12 h 以后,兔神经紊乱、癫痫、共济失调、后躯麻痹,随后衰竭、呼吸紊乱、心动过速,感染 RHDV 24 h 后血浆 AST 活性和总胆红素浓度显著增加,36 h 后 ALT 活性与对照组比显著增加,48h 后 ALT、AST 和 TBIL 值均达到最高值^[22]。

曹友德等报道了一种结合了手术与药物的兔急性肝衰竭模型的制备方法^[23]:给兔一次性腹腔注射 1g/kg D-GalN 和 100 μg/kg LPS,同时加用乳糖,注射后 2 h 麻醉动物,在近肝门处结扎法切除肝左叶外缘、右叶外缘及尾叶前部共 50% 肝组织,平均手术时间(25 ~ 30) min。

3 猪 AHF 模型

3.1 药物造模

APAP 是一种常用的解热镇痛药,过量可以引起肝小叶中央性坏死,因此被应用于制备 AHF 模型。但是,早期研究表明,APAP 诱导的模型中猪生存时间相差很大,并且易发生致命的高铁血红蛋白血症(methemoglobinemia)或急性贫血,并且在 APAP 给药剂量、猪生存时间和血药浓度之间缺乏相关性^[24,25]。2011 年,Thie 等应用空肠给药 APAP,并且报道猪的生存时间差异变小,在急性肝衰模型制成后平均生存时间是 21 ± 5 h^[26]。Lee 等^[27] 将 APAP 片混悬于 30 mL 水中,给药于猪(30 ~ 40 kg,雌性)十二指肠中,起始剂量为 0.25 g/kg,每小时给予维持剂量直至不可逆的急性肝衰发作(以凝血酶原时间超过 60s 为指标)。刚开始的维持剂量对于体重在 38kg 以下或以上的猪分别是 3 或 3.5g/只,随后根据情况在 0.5 ~ 3.5 g 范围内调节。

将 D-GalN 溶于 5% 葡萄糖溶液中配成 10% 的溶液,并将 pH 调节到 6.8,静脉注射给药于 5 ~ 8 月龄的猪(10 ± 3) kg,剂量为 0.3 g/kg,可以制备 AHF 模型^[28]。也有报道采用 8 ~ 10 kg 的雄性实验猪制备模型,D-GalN 颈静脉给药剂量为 1.5 g/kg^[29],说明给药剂量还需要进一步的规范。有研究比较了不同剂量给药后对猪 AHF 模型的影响,分 3 组给药,剂量分别为 0.5、1 和 0.75 g/kg,观察其临床表

现, 生理生化指标和病理改变, 结果表明, 3 组实验都能引出与人的临床和生化指标变化相近的肝功能衰竭的表现, 并以 0.75 g/kg 组最为理想^[30]。D-GalN 在使用时要注意实验人员的自我保护, 给药时要戴手套和一次性注射器, 其他器械以大量清水冲洗。

3.2 外科手术模型

部分肝切除和急性肝缺血均可导致肝功能衰竭的发生。例如将门静脉和下腔静脉进行端侧吻合, 并且结扎肝动脉和胆管可以诱发爆发性肝衰^[31]。最新的研究将两者结合可以制备猪 AHF 模型: 采用 35~40 kg 的猪作为模型动物, 切除 70% 的肝实质并且封闭 20 min 肝总静脉血流即可以导致肝衰的发生, 手术后 2 h 可以进行实验^[32]。

4 犬 AHF 模型

4.1 药物造模

黄建伟报道了一种应用药物造模的方法^[33]。取(13.3±1.18) kg 的健康比格犬, 雌雄各半, 第一次静脉注射 30% APAP (0.5 mL/kg), 腹部皮下注射 40% CCl₄ (0.5 mL/kg), 第 12 h 重复给药, 给药途径相同, 给药剂量为第一次给药剂量的 1/2, 建立犬 AHF 模型。犬建模后 24 h 内死亡率为 0, ALT 和 AST 逐渐增加, 在第 24 h 出现高峰; TBIL 水平则在第 6 h 出现高峰, 肉眼见肝脏充血肿大, 暗红色与白色相间, 光镜和电子显微镜示线粒体肿胀, 粗面内质网明显脱粒, 细胞核萎缩等。该模型的优势是与临床上多见肝炎病毒及药物中毒所致的 AHF 病理生理过程相似, 且易于进行连续性监测和体外血液循环治疗, 故有望成为人工肝研究新的更理想的实验动物模型。

Patzer 等报道了应用 D-GalN 造模的方法, 给犬静脉注射 1.5 g/kg 可以制备 AHF 模型, 平均生存时间 43.7 h, 血清生化检查证实了模型的构建成功^[34]。

4.2 外科手术模型

制备犬 AHF 模型的手术方法通常选用肝切除, 例如切除 80% 肝组织造模^[35]。陈钟等^[36]报道了另一种手术制备犬 AHF 模型的方法。采用一期门腔端-侧分流、胆总管切断结扎术制备模型, 模型犬于术后血氨、ALT、碱性磷酸酶 (ALP) 和总胆红素逐渐升高, 凝血酶原时间延长, Fischer 比 (支链氨基酸/芳香氨基酸) 下降, 于 2 周时最为明显, 14 d 后随着

时间延长, 动物逐渐死亡。肝脏病理检查显示典型的淤胆、汇管区炎症、肝细胞变性、坏死表现, 提示模型制作成功。

5 结语

目前, 制备 AHF 动物模型的方法主要是药物造模和外科手术造模, 对于大鼠、小鼠等小型动物而言, 药物造模是主要方法, 对于猪、犬等动物而言, 手术造模也占一定的比例。在药物造模中, 联合用药的比例在增加, 而在手术造模中主要方法是通过肝缺血或肝切除来制备 AHF 模型。目前, 也出现了结合药物与手术造模的方法, 模型制备效果较好。

在临床病例中, 急性病毒性肝炎是导致 AHF 的主要原因, 约占病例的 72%, 此外, 药物肝损伤、中毒也是导致 AHF 的原因。因此, 在临床病例中, AHF 病人往往早期已经有一定的肝功能不全, 对于 AHF 动物模型构建而言, 慢加 AHF 模型更能模拟临床的发病特征, 但是这种模型往往构建周期较长, 限制了其推广应用。

参考文献:

- [1] Silverstein R. D-galactosamine lethality model: scope and limitations[J]. *Endotoxin Res*, 2004, 10:147-162.
- [2] Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratan H, et al. Salvage effect of E5564, Toll-like receptor 4 antagonist on d-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver failure in rats [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25:1009-1012.
- [3] 杨昊臻, 陈琰, 童晶晶, 等. D-半乳糖胺/脂多糖所致小鼠急性肝衰竭模型正交试验优化研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(6):464-466.
- [4] Lin X, Zhang S, Huang R, et al. Protective effect of genistein on lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced hepatic failure in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(4): 625-632.
- [5] 黄绍芳, 吴飞, 刘卫, 等. 重组血栓调节蛋白 N 端结构域和可溶性晚期糖化终末产物受体对急性肝衰竭模型鼠的保护作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(10):761.
- [6] 潘庆军, 朱学芝, 刘渊. LPS/D-GalN 诱发 NF-κB 转基因小鼠急性致死性肝损伤模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(4):1-5.
- [7] 刘芳, 陈少红, 范新娟, 等. 急性肝衰竭模型构建及细胞移植途径初探[J]. *南华大学学报(医学报)*, 2006, 34(4):482-486.
- [8] Zhang L, Kang W, Lei Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment ameliorates liver injury and improves survival in rats with d-galactosamine-induced acute liver failure[J]. *Toxicol Lett*, 2011, 204(1):92-99.
- [9] Zhu H, Zhang Y, Hu X, et al. The effects of high-dose qingganhuoxue recipe on acute liver failure induced by D-

- galactosamine in rats [J]. *Evid-Based Compl Alt Med*, 2013, Article ID 905715.
- [10] Ching CC, Sun SW, Hui CH, et al. Selective cyclooxygenase inhibition improves hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure of rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 666(1-3):226-232.
- [11] Sathyaikumar K, Swapna I, Reddy P, et al. Co-administration of C-phycoerythrin ameliorates thioacetamide induced hepatic encephalopathy in Wistar rats [J]. *J Neurol Sci* 2007, 252: 67-75.
- [12] 魏新智,付强勇,王琤,等. 硫代乙酰胺建立大鼠急性肝损伤模型探讨[J]. *临床医学工程*, 2009, 6(5):48-49.
- [13] Rao KVR, Verkman AS, Curtis KM, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces encephalopathy and brain edema in experimental acute liver failure [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 63:222-228.
- [14] Wang CH, Chen YJ, Lee TH, et al. Protective effect of MDL28170 against thioacetamide-induced acute liver failure in mice [J]. *Biomed Sci*, 2004, 11:571-578.
- [15] Li WW, Wei YH, Li H, et al. Isolation and characterization of a novel strain of mesenchymal stem cells from mouse umbilical cord: potential application in cell-based therapy [J]. *Plos ONE*, 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.0074478.
- [16] McGill MR, Li F, Sharpe MR, et al. Circulating acylcarnitines as biomarkers of mitochondrial dysfunction after acetaminophen overdose in mice and humans [J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(2):391-401.
- [17] 童英,闫向东,高珊,等. 四氯化碳急性肝损伤敏感指标的研究 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2000, 12(6):10-12.
- [18] 王欢,乌恩其. 蒙药祛“热”凉性方剂给旺-9 对四氯化碳诱导大鼠急性肝衰竭的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(8):238-241.
- [19] 张慧芸,娄金丽,李宁. 四氯化碳联合 D-氨基半乳糖、脂多糖诱导慢加急性肝衰竭模型的建立 [J]. *北京医学*, 2011, 33(3):199-202.
- [20] 刘冀,朱建忠,隋月林,等. 四氯化碳诱导大鼠肝性脑病模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(2):33-37.
- [21] Huang KC, Yong CC, Chen YS, et al. A surgical model of fulminant hepatic failure in rabbits [J]. *Liver Int*, 2007, 27(10):1333-1341.
- [22] Lastra RC, Miguel BS, Crespo I, et al. Signaling pathways involved in liver injury and regeneration in rabbit hemorrhagic disease, an animal model of virally-induced fulminant hepatic failure [J]. *Vet Res*, 2010, 41:02.
- [23] 曹友德,梁珊,李灼日,等. 兔不同急性肝衰竭模型的建立与评价 [J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(5):846-848.
- [24] Miller DJ, Hickman R, Fratter R, et al. An animal model of fulminant hepatic failure: a feasibility study [J]. *Gastroenterology*, 1976, 71:109-113.
- [25] Henne-Bruns D, Artwohl J, Broelsch C, et al. Acetaminophen-induced acute hepatic failure in pigs: controversial results to other animal models [J]. *Res Exp Med (Berl)*, 1988, 188:463-472.
- [26] Thiel C, Thiel K, Etspueler A, et al. A reproducible porcine model of acute liver failure induced by intrajejunal acetaminophen administration. *Eur Surg Res*, 2011, 46:118-126.
- [27] Lee KC, Palacios JC, Alibhai H, et al. A reproducible, clinically relevant, intensively managed, pig model of acute liver failure for testing of therapies aimed to prolong survival [J]. *Liver Int*, 2013, 33(4):544-551.
- [28] Xiao JQ, Shi XL, Ma HC, et al. Administration of IL-1Ra chitosan nanoparticles enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell transplantation in acute liver failure [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(5):370-379.
- [29] Li J, Zhang L, Xin J, et al. Immediate intraportal transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells prevents death from fulminant hepatic failure in pigs [J]. *Hepatology*, 2012, 56(3):1044-1052.
- [30] 陈影波,何永源,杜原赞,等. 急性肝功能衰竭的猪动物模型 [J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2000, 21(6):22-25.
- [31] Detry O, Janssen N, Cheramy-Bien JP, et al. Effects of large-pore hemofiltration in a swine model of fulminant hepatic failure [J]. *Artif Organs* 2012, 36(11):981-987.
- [32] Prazak J, Laszikova E, Pantoflicker T, et al. Cerebral microdialysis reflects the neuroprotective effect of fractionated plasma separation and adsorption in acute liver failure better and earlier than intracranial pressure: a controlled study in pigs [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:98.
- [33] 黄建伟. 四氯化碳构建犬急性肝衰竭模型及血液净化效果探讨 [D]. 暨南大学硕士研究生学位论文, 2010.
- [34] Patzer JF, Block GD, Khanna A, et al. D-galactosamine based canine acute liver failure model [J]. *Heptob Pancreat Dis Int*, 2002, 1(3):354-367.
- [35] Chen XP, Xue YL, Li XJ, et al. Experimental research on TECA-I bioartificial liver support system to treat canines with acute liver failure [J]. *World J Gastroenterol*, 2001, 7(5):706-709.
- [36] 陈钟,丁义涛,徐庆祥,等. 犬急性肝衰竭一种新模型的建立 [J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12(3):206-209.

[修回日期]2014-05-07