

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

黄富春^{1,2,3}, 肖国辉^{1,2,3}, 汤明云^{1,2,3}, 周鑫^{2,3}, 吴旭⁴, 王天刚^{2,3}, 李志^{1,2,3}, 赵龙^{2,3}

1. 西南医科大学 中西医结合学院(泸州 646000); 2. 西南医科大学附属中医医院 脾胃病科(泸州 646000); 3. 中西医结合防治消化系统疾病泸州市重点实验室(泸州 646000); 4. 西南医科大学 药学院(泸州 646000)

【摘要】目的 配制Lieber-DeCarli液体饲料,通过酒精热量过渡、酒精不过度、酒精体积过度三种方法诱导酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)小鼠模型,比较其肝功能损伤程度、血脂水平和肝脏脂肪变性程度。**方法** 健康雄性C57BL/6j小鼠36只,随机分为6组($n=6$),即酒精热量过渡对照组(A1)、酒精热量过渡组(A2)、酒精不过度对照组(B1)、酒精不过度组(B2)、酒精体积过度对照组(C1)、酒精体积过度组(C2),在饲喂相应液体饲料的第16、22、28天分别处死对应组小鼠,测定并比较血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酸氨基转移酶(glutamic acid aminotransferase, ALT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量;肝脏苏木精-伊红染色(H&E染色)观察肝脏病理改变;肝脏油红O染色观察肝脏脂肪变性。**结果** 血清生化结果显示,各模型组小鼠血清ALT、AST、TG含量均高于其对照组($P<0.05$);A2、B2、C2组小鼠血清AST、ALT含量无明显差异($P>0.05$);A2组小鼠血清TC、HDL-C含量高于B2、C2组($P<0.05$);A2、C2组小鼠血清LDL-C含量均高于B2组($P<0.05$)。病理结果显示,各模型组小鼠肝脏H&E染色均可见肝细胞脂肪变性;肝脏油红O染色均可见橘红色或红色脂滴聚集。**结论** Lieber-DeCarli液体饲料中三种方法诱导的ALD小鼠模型肝功能损伤无差异,表现为不同程度的肝脏脂肪变性及血脂异常。

【关键词】 Lieber-DeCarli液体饲料;酒精性脂肪肝;小鼠模型

【中图分类号】 R319

文献标志码 A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.009

Comparison of three methods for inducing alcoholic liver disease in mice models using Lieber-DeCarli liquid diet

HUANG Fuchun^{1,2,3}, XIAO Guohui^{1,2,3}, TANG Mingyun^{1,2,3}, ZHOU Xin^{2,3}, WU Xu⁴, WANG Tiangang^{2,3}, LI Zhi^{1,2,3}, ZHAO Long^{2,3}

1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Spleen and Gastroenterology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 3. The Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Digestive System Diseases of Luzhou city, Luzhou 646000, China; 4. Pharmacy College, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】Objective Prepare Lieber-DeCarli liquid feed and induce an alcoholic liver disease (ALD) mouse model using three methods: alcohol calorie transition, alcohol non transition, and alcohol volume transition. Compare the extent of liver function damage, blood lipid levels, and liver steatosis among the different groups. **Method** A total of 36 healthy male C57BL/6J mice were randomly divided into 6 groups ($n=6$): the alcohol calorie transition control group (A1), the alcohol calorie transition group (A2), the alcohol non transition control group (B1), the alcohol non transition group (B2), the alcohol volume transition control group (C1), and the alcohol volume transition group (C2). Each group of mice was fed the corresponding liquid diet. On the 16th, 22nd, and 28th days, mice from the corresponding groups were euthanized, and the levels of serum aspartate aminotransferase (AST), glutamic acid aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured and compared. H&E staining of the liver was used to observe pathological changes, while Oil Red O staining was used to observe hepatic steatosis. **Results** The serum biochemical results showed that the levels of ALT, AST, and TG in the serum of mice in each model group were higher than those in their respective control groups ($P<0.05$). There was no significant difference in serum AST and ALT levels between the A2, B2, and C2 groups ($P>0.05$). The serum TC and HDL-C levels in group A2 mice were higher than those in groups B2 and C2 ($P<0.05$), while the serum LDL-C levels in groups A2 and C2 mice were higher than those in group B2 ($P<0.05$). The pathological examination results showed that hepatic steatosis was observed by H&E staining,

基金项目: 四川省科技计划项目(2022YFS0624); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2023zd008); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2023MS335); 四川省保健委员会项目(川干研2024-2001); 四川省中医药管理局科技项目(2024MS219)

通信作者: 赵龙, E-mail: zhaolong1982@163.com

引用本文: 黄富春, 肖国辉, 汤明云, 等. Lieber-DeCarli液体饲料中三种酒精过渡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(2): 507-511. DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.009.

and orange-red or red lipid droplets were observed by Oil Red O staining in the liver of all model groups. **Conclusion** There was no difference in liver function damage induced by the three methods using Lieber DeCarli liquid feed for alcoholic liver disease mouse models, but different degrees of liver steatosis and lipid abnormalities could occur.

【Key Words】 Lieber-DeCarli liquid diet; Alcoholic fatty liver disease; Mouse model

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病,初期通常表现为单纯性脂肪肝,可发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化,甚至肝功能衰竭^[1-2]。作为肝硬化、肝癌、急性和慢性肝功能衰竭的主要原因之一,ALD是近年来国内外学者研究的热点,发病率和死亡率较高,严重危害人民的身体健康,并带来巨大的经济负担^[3-4]。Lieber-DeCarli酒精液体饲料是用粉末状的定制饲料加水、酒精配制成的液体饲料,可让小鼠每日酒精摄入量增加2~3倍^[5]。模仿人类慢性饮酒模式,Lieber-DeCarli酒精液体饲料诱导的ALD小鼠模型是研究ALD早期脂肪变性、肝功能损伤的极佳模型^[6]。国内外学者广泛应用Lieber-DeCarli酒精液体饲料诱导的ALD小鼠模型进行相关研究,但模型的种类多种多样,我们按照酒精过渡的方法进行分类,选取其中三种模型进行研究比较,包括酒精热量过渡法模型^[7-11]、酒精不过渡法模型^[12-20]、酒精体积过渡法模型^[21-23],均可用于研究ALD早期阶段,但目前缺乏其诱导的ALD模型是否有差异,肝脏脂肪变性、肝功能损伤及血脂异常程度是否不同的相关研究比较。本研究以C57BL/6J小鼠为对象,尝试建立酒精热量过渡法、酒精不过渡法、酒精体积过渡法诱导的三种ALD小鼠模型,探究其肝功能损伤程度、血脂水平和肝脏脂肪变性程度是否不同,为广大学者研究和干预ALD提供动物模型选择依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

Lieber-DeCarli酒精液体饲料及其对照液体饲料由南通特洛菲饲料公司提供,详见表1。按照南通特洛菲饲料公司提供的说明书进行液体饲料配制。饲喂使用南通特洛菲饲料公司定制的喂养瓶。

1.2 实验动物

C57BL/6J小鼠36只,雄性,SPF级,体重22~25g,由西南医科大学实验动物中心提供(生产许可证号:

SYXK川2023-017)。所有实验操作均通过西南医科大学实验动物伦理委员会审批(批号:swmu20230089)。

表1 Lieber-DeCarli液体饲料的组成
Table 1 Composition of Lieber-DeCarli liquid diet

实验饲料	饲料代码	脂肪 (%)	蛋白质 (%)	碳水化合物 (%)	酒精 (%)
Lieber-DeCarli酒精液体饲料	TP403 0D	35	18	19	28
Lieber-DeCarli对照液体饲料	TP403 0C	35	18	47	0

注:本表代表Lieber-DeCarli液体饲料中各成分的热量占比,其中饲料本身不含酒精成分,需后期配制液体饲料时自行添加。按照南通特洛菲饲料公司提供的说明书配制以上2种液体饲料各1000mL时热量相等。

1.3 实验方法

C57BL/6J小鼠36只,按随机数表法分为6组($n=6$),将小鼠按体重顺序编号为1~36,以Excel的“RAND()”函数插入36个随机数,以随机数大小排序进行分组,前6个数对应的编号即为A1组,以次类推,分为酒精热量过渡对照组(A1)、酒精热量过渡组(A2)、酒精不过渡对照组(B1)、酒精不过渡组(B2)、酒精体积过渡对照组(C1)、酒精体积过渡组(C2)。常规适应性喂养1w后,各组分别饲喂相应液体饲料(见表2),其中A1:饲喂与A2热量相同的对照液体饲料(根据饲料公司提供的饲料参数进行热量配制);B1:饲喂对照液体饲料,B2狂欢灌胃时B1灌胃等热量麦芽糖糊精;C1:饲喂对照液体饲料,C2狂欢灌胃时C1灌胃等热量麦芽糖糊精。所有小鼠自由进食,每日下午5点左右更换液体饲料(现用现配)。液体饲料适应期是指小鼠从进食一般固体饲料转变为进食液体饲料所需要的适应期。狂欢灌胃是指灌胃溶液的体积按照特定公式计算(体积(μL)=体重(g) $\times 20$)。每日观察小鼠的外观体征、行为活动、大小便及液体饲料进食量等,每5d记录一次体重变化。

1.4 血清指标检测

小鼠麻醉后眼球取血,测定血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆固醇

表2 造模方法

Table 2 Modeling methods

适应期	过渡期	造模期	狂欢灌胃	处死	
A2	2 d	2 d(5%▲)、2 d(11%▲)、7 d(22%▲)、7 d(27%▲)、7 d(32%▲)	—	28 d	
B2	5 d	—	10 d(5%▼)	1 d(31.5%▼)	16 d
C2	5 d	2 d(1:2◆)、2 d(1:1◆)、2 d(2:1◆)	10 d(5%▼)	1 d(31.5%▼)	22 d

注:▲代表酒精热量,◆代表酒精液体饲料;对照液体饲料比例,▼代表酒精体积。三种模型酒精热量与酒精体积的控制均按照南通特洛菲饲料公司提供的说明书配制。

(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量。

1.5 肝脏苏木精-伊红染色(H&E染色)

取血后剖开腹腔、暴露肝脏,4℃ PBS灌注后轻柔取下部分肝脏左中叶组织,于4%多聚甲醛内固定,脱水,石蜡包埋,切片,苏木精-伊红染色,封片后上镜观察。

1.6 肝脏油红O染色

取部分肝脏左中叶组织存于-80℃冰箱,取出后修剪组织,OCT包埋,切片,油红O染色,封片后上镜观察。

1.7 统计学方法

用统计学软件SPSS 27.0进行分析,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。各模型组与其对照组之间比较,采用两独立样本t检验;三种方法中三个模型组之间比较,采用One-way ANOVA分析及LSD's post hoc test两两比较分析,检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般数据比较

在造模前期,各对照组小鼠精神状态较好,进食量较稳定;造模中后期,各模型组小鼠精神状态欠佳,出现进食量减少、体重下降、背部脱毛现象。实验开始前,对各对照组与模型组小鼠进行实验前体重基线比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,见表3);实验结束时,各组小鼠体重数据随访完整,再次进行比较,A2组及B2组小鼠体重均低于其对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表4)。

表3 各对照组与模型组小鼠实验前体重基线比较($g, \bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 3 Comparison of the baseline body weights between control and model group mice before the experiment($g, \bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	酒精热量过渡法	酒精不过渡法	酒精体积过渡法
对照组	23.90 ± 0.48	24.43 ± 0.60	23.97 ± 1.17
模型组	24.18 ± 0.68	24.68 ± 0.83	23.98 ± 1.26
t	-0.833	-0.598	-0.025
P	0.424	0.563	0.980

注:对照组表示A1、B1、C1组;模型组表示A2、B2、C2组。

表4 各对照组与模型组小鼠实验后体重比较($g, \bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 4 Comparison of body weights between control and model group mice after the experiment($g, \bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	酒精热量过渡法	酒精不过渡法	酒精体积过渡法
对照组	26.17 ± 0.77	25.95 ± 0.68	25.80 ± 1.33
模型组	24.63 ± 0.69	23.57 ± 0.88	23.70 ± 2.39
t	3.632	5.239	1.880
P	0.005	<0.001	0.089

注:对照组表示A1、B1、C1组;模型组表示A2、B2、C2组。

2.2 血清生化指标检测结果比较

2.2.1 肝功指标

由图1可见,各模型组小鼠血清ALT、AST含量均高于其对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明造模成功。A2、B2、C2组小鼠血清AST、ALT含量无明显差异,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

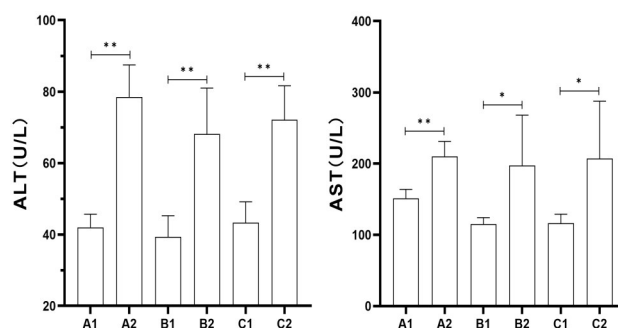


图1 血清ALT、AST含量

Figure 1 Serum ALT and AST levels

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.2.2 血脂指标 由图2可见,A2组小鼠血清TC含量高于A1组,差异有统计学意义($P < 0.05$);B2、C2组小鼠血清TC含量与其对照组相比无明显差异($P > 0.05$);A2组小鼠血清TC含量高于B2、C2组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各模型组小鼠血清TG均高于其对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A2、B2、C2组小鼠TG含量无明显差异($P > 0.05$)。各模型组小鼠血清HDL-C含量与其对照组相比无明显差异($P > 0.05$);A2组小鼠血清HDL-C含量高于B2、C2组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A2、C2组小鼠血清LDL-C含量高于其对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);B2组小鼠血清LDL-C含量与其对照组相比无明显差异($P > 0.05$);A2、C2组小鼠血清LDL-C含量均高于B2组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

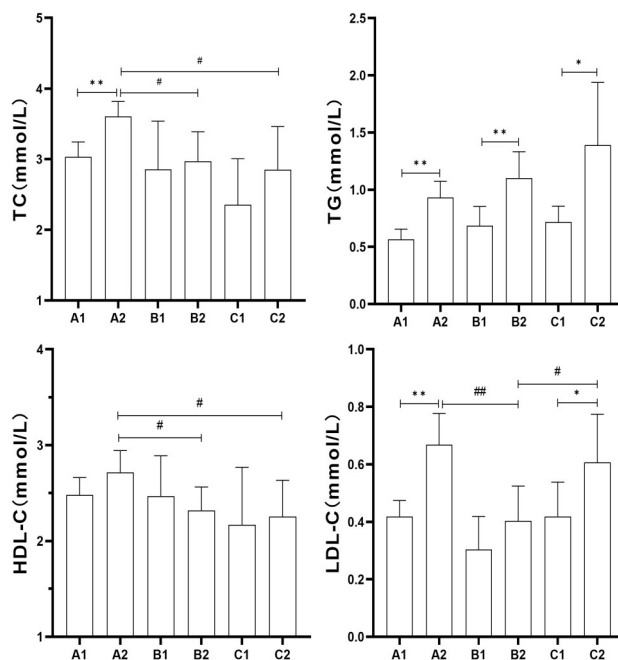


图2 血清TC、TG、HDL-C、LDL-C含量

Figure 2 Serum TC, TG, HDL-C, and LDL-C levels

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, # $P < 0.05$, ### $P < 0.01$; *代表各模型组与其对应的对照组之间比较;#代表三种方法中模型组的比较。

2.3 肝脏病理学检查结果比较

2.3.1 肝脏H&E染色 由图2可见,A1组小鼠肝组织少见肝细胞脂肪变性,胞质内可见少量小的圆形空泡,未见明显的炎性细胞浸润;A2组小鼠肝组织可见大量的肝细胞脂肪变性,胞质内可见大小不一的脂肪空泡,部分肝细胞伴有水样变性。B1组小鼠肝细胞胞质内可见大小不等的空泡,胞核多居于细胞中央,未见明显脂肪变性;B2组小鼠可见部分肝细胞脂肪变性,胞质内含不着色、边缘光滑的圆形脂滴,大小不等。C1组小鼠肝脏组织未见明显脂肪变性,细胞肿胀,胞核多居于细胞中央;C2组小鼠肝细胞胞质内可见较多不着色的细小圆形脂滴;其他未见明显病理改变。

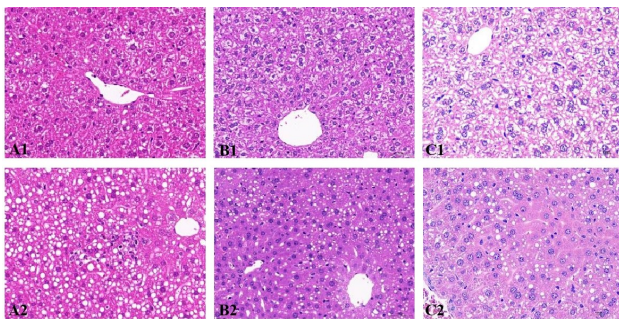


图3 肝脏苏木精-伊红染色(×400)
Figure 3 H&E staining of liver(×400)

2.3.2 肝脏油红O染色 由图4可见,A2组小鼠肝脏可见大量橘红色或红色脂滴聚集;B2组小鼠肝脏可见较多橘红色或红色脂滴聚集;C2组小鼠肝脏可见较多橘红色或红色脂滴聚集。用Image-Pro Plus 6.0软件进行油红染色面积百分比分析,得到肝脏油红O染色阳性表达百分比,数值越高,脂肪变性程度越大。由图5可见,各模型组小鼠肝脏油红O染色阳性表达百分比均高于其对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);A2组小鼠肝脏油红O染色阳性表达百分比高于B2组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

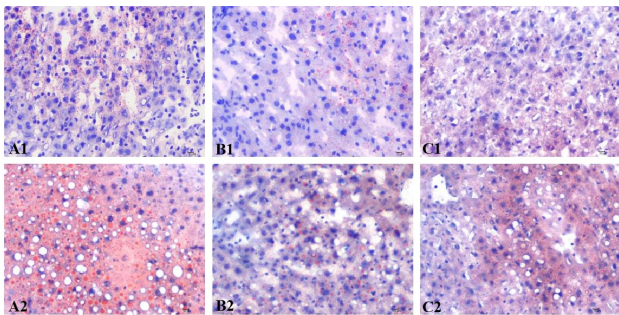


图4 肝脏油红O染色(×400)
Figure 4 Oil Red O staining of liver(×400)

2.4 三种方法诱导的ALD小鼠模型比较

如表5所示,各模型组小鼠血清肝功能损伤指标(AST、ALT)无差异;A2组小鼠血清TC、HDL-C含量均高于B2、C2组;B2组小鼠血清LDL-C含量低于A2、C2组;其余血脂水平于三个模型组间无差异;A2组小鼠肝脏油红O染色阳性表达百分比高于B2组。

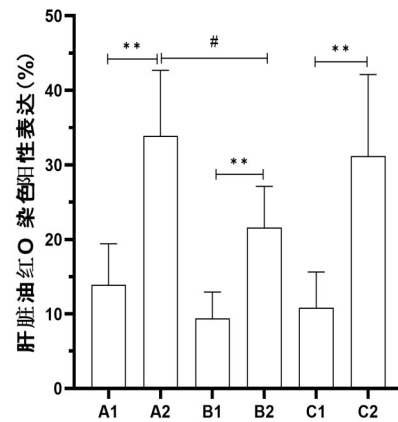


图5 肝脏油红O染色阳性表达百分比

Figure 5 Percentage of Oil Red O staining-positive hepatocytes

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。*代表各模型组与其对应的对照组之间比较;#代表三种方法中模型组的比较。

表5 三种方法诱导的ALD小鼠模型比较

Table 5 Comparison of ALD mouse models induced by three methods

项目	指标	A2	B2	C2
肝功能损伤	AST	-	-	-
	ALT	-	-	-
血脂水平	TC	高于B2、C2	-	-
	TG	-	-	-
脂肪变性	H&E染色	大量,部分伴有水样变性	部分	较多
	油红O染色	高于B2	-	-
	LDL-C	高于B2	-	高于B2
其他	操作难度	较复杂,耗时较长	较简单,耗时最短	较简单,耗时较短
	死亡风险	较高	较高	较低
	小鼠状态	较稳定	不稳定	较稳定
	HDL-C	高于B2、C2	-	-

3 讨论

ALD的发病率逐年增高,成为西方发达国家肝硬化发病的首要病因,是我国病毒性肝炎之后的又一大肝脏疾病^[24]。国内外学者对ALD的动物模型、发病机制及中、西药干预等做了大量研究^[25-28],包括肝功能损伤、血脂水平和胆汁酸水平等。其中动物实验的ALD模型多种多样,Lieber-DeCarli液体饲料是目前国内外的主流造模方式之一,模仿了人类慢性饮酒的模式,其所诱导的主要是酒精性脂肪肝,是ALD最早期的病理改变^[28]。

目前,关于Lieber-DeCarli液体饲料中酒精的过渡方法很多,但缺乏对酒精过渡方法进行比较的相关研究。研究者们在选择动物模型时,对造模过程中是否需要酒精过渡、如何过渡等尚不明确,课题组按照相关文献^[17,29-30],设立了不同的酒精过渡方式,建立并

比较了三种 Lieber-DeCarli 液体饲料诱导的 ALD 小鼠模型。其一,我们发现在造模过程中进行酒精过渡,相较于酒精不过渡法而言,更加符合人类慢性饮酒加急性大量饮酒的习惯,可以给小鼠一个适应酒精的过程,且酒精不过渡组小鼠血脂水平及肝脏脂肪变性最轻,但其造模方法较简单、方便。其二,我们设置了酒精热量过渡和酒精体积过渡的方法,发现两种方法均能诱导 ALD 小鼠出现明显的血脂异常和肝脏脂肪变性^[21,23],但酒精热量过渡法小鼠整体的状态却没有酒精体积过渡法小鼠状态稳定。故应考虑酒精热量过渡法造模过程中,小鼠处于高浓度酒精状态下的时间更长,小鼠死亡的可能性会增加,也应该考虑小鼠精神状态及一般情况对实验的影响等。其三,本次研究从三种方法上对 ALD 模型进行横向比较,未来可以进一步对某一种过渡方法下,其热量或酒精过渡的比例^[30]、时间等进行研究,以期在实验设计合理的情况下,尽可能减少实验动物的损耗、降低实验成本,以提供更好、更科学、更具有指向性的 ALD 模型选择。

4 结论

本研究通过比较 Lieber-DeCarli 液体饲料中三种方法诱导的 ALD 小鼠模型,发现三种方法诱导的 ALD 小鼠模型在肝功能损伤上没有差异,表现为不同程度的肝脏脂肪变性及血脂异常等,为国内外学者研究及干预 ALD 提供了模型选择依据。

5 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学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]. 临床肝胆病杂志,2018,34(5): 939-946.
- [2] 杨国川. 酒精性肝病免疫机制及中药防治研究进展[J]. 西南医科大学学报,2017,40(3): 319-321.
- [3] 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.
- [4] STICKEL F, DATZ C, HAMPE J, et al. Erratum: pathophysiology and management of alcoholic liver disease: update 2016[J]. Gut Liver, 2017, 11(3): 447.
- [5] LEBRUN ES, 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, 2020, 11(1): 7.
- [6] 吴慕青,李昂,符娟,等. 酒精性肝病啮齿动物模型建立的研究进展[J]. 中国热带医学,2022,22(10): 984-990.
- [7] COHEN JL, ROYCHOWDHURY S, MCMULLEN MR, et al. Complement and alcoholic liver disease: role of C1q in the pathogenesis of ethanol-induced liver injury in mice[J]. Gastroenterology, 2010, 139(2): 664-674, 674.e1.
- [8] HARTMANN P, HOCHRATH K, HORVATH A, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice[J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2150-2166.
- [9] 黄东东,沃璐璐,阮昕,等. 新型酒精性肝病小鼠模型的建立[J]. 上海交通大学学报,2017,37(7): 906-913.

- [10] MA Y, DING QC, QIAN QY, et al. AMPK-regulated autophagy contributes to ursolic acid supplementation-alleviated hepatic steatosis and liver injury in chronic alcohol-fed mice[J]. ACS Omega, 2022, 8(1): 907-914.
- [11] GUO R, ZHU JY, CHEN L, et al. Dietary camellia seed oil attenuates liver injury in mice chronically exposed to alcohol[J]. Front Nutr, 2022, 9: 1026740.
- [12] LIU YM, WU Z, ZHANG Y, et al. Alcohol-dependent downregulation of apolipoprotein H exacerbates fatty liver and gut microbiota dysbiosis in mice[J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 89.
- [13] 杜冯,梁李钺,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, 5(31): 557-566.
- [14] 朱琳. 小檗碱通过 AMPK/SIRT1 途径改善酒精性脂肪肝的脂质代谢异常[D]. 安徽医科大学, 2023.
- [15] CHEN H, MCKEEN T, CHAO XJ, et al. The role of MLKL in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury of Alcoholic Steatotic Livers[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3): 1096-1106.
- [16] POKHREL S, DILTS M, STAHL Z, et al. Tgr5^{-/-} mice are protected from ethanol-induced metabolic alterations through enhanced leptin and Fgf21 signaling[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(5): e0138.
- [17] 尚月. IL-36R 协同 TLRs 调控酒精性肝病机制及洋地黄黄酮干预作用的研究[D]. 延吉: 延边大学, 2022.
- [18] 李琰. 白藜芦醇通过调节肠道菌群和下调 PPAR 信号通路治疗酒精性脂肪肝的机制研究[D]. 中国医科大学, 2022.
- [19] 张静文. 葛根素对小鼠酒精性脂肪肝保护作用的研究[D]. 十堰: 湖北医药学院, 2022.
- [20] GUO FF, ZHENG K, BENEDÉ-UBIETO R, et al. The lieber-DeCarli diet—a flagship model for experimental alcoholic liver disease[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2018, 42(10): 1828-1840.
- [21] SALAMA RM, ABBAS SS, DARWISH SF, et al. Regulation of NOX/p38 MAPK/PPAR α pathways and miR-155 expression by boswellic acids reduces hepatic injury in experimentally-induced alcoholic liver disease mouse model: novel mechanistic insight[J]. Arch Pharm Res, 2023, 46(4): 323-338.
- [22] NEVZOROVA YA, CUBERO FJ, HU W, et al. Enhanced expression of c-myc in hepatocytes promotes initiation and progression of alcoholic liver disease[J]. J Hepatol, 2016, 64(3): 628-640.
- [23] 王亚琦. 酒精性脂肪性肝病合并乙型肝炎病毒肝内复制小鼠模型的建立及其对胆固醇代谢的影响研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [24] 黄俊,江晶晶,邵慧娟,等. 1990—2019年我国酒精性肝病的疾病负担分析[J]. 现代预防医学, 2023, 50(20): 3800-3805, 3811.
- [25] 陈袖伶,魏喆,汪静,等. 葛黄颗粒对酒精性肝病大鼠抗氧化应激及调节脂质代谢的作用机制[J]. 西南医科大学学报, 2017, 40(1): 43-47.
- [26] 侯逸文,张荣杰,纪龙珊,等. 栀子大黄汤在酒精性肝病小鼠模型中的保护作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 131-142.
- [27] 冯洁,徐鑫. 牛磺酸对酒精性肝病大鼠肝脏脂质代谢的影响[J]. 工业微生物, 2023, 53(5): 141-144.
- [28] LAMAS-PAZ A, HAO FJ, NELSON LJ, et al. Alcoholic liver disease: utility of animal models[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(45): 5063-5075.
- [29] 周梅月. 健脾活血方修复酒精性肝病小鼠肠粘膜损伤的机制研究[D]. 北京中医药大学, 2021.
- [30] 胡永迪,王德法,孙玉,等. 急、慢性酒精暴露对小鼠肝损伤的作用[J]. 职业与健康, 2020, 36(3): 316-319.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-03-22;修回日期:2024-09-16)