DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.024

肝纤维化动物模型的中西医临床吻合度分析

闵远骞[1],周欣欣[2],刘湘花[2],李姗[3],杨艺[3],禄保平[4]
(1. 河南中医药大学第二临床医学院,河南 郑州 450046;2. 河南中医药大学中医药科学院,河南 郑州 450046;
3. 河南中医药大学医学院,河南 郑州 450046;4. 河南中医药大学肝病研究所,河南 郑州 450046)

摘要:目的 肝纤维化是一种临床较常见的慢性肝脏疾病,进一步发展易成肝硬化甚至肝癌,其发病率和病死率较高,发病机制尚未完全明确,且目前尚无抗肝纤维化的特效药物。而动物模型实验是肝纤维化研究中常用的手段,基于肝纤维化的临床病证特点,对现有肝纤维化动物模型进行总结评估,为完善肝纤维化病证结合动物模型的建立提供参考。方法 通过查阅文献,依据肝纤维化的中西医临床诊断标准,对肝纤维化动物模型的中西医临床病证特点进行归纳、总结并进行赋值和评价。结果 总结发现皮下/腹腔注射四氯化碳(carbon tetrachloride,CCl_4)混悬液造模法、腹腔注射/自由饮用硫代乙酰胺造模法、尾静脉注入乙型肝炎病毒造模和皮下注射 CCl_4 溶液+高脂饲料+乙醇溶液饮用造模法与西医吻合度较高,但与中医吻合度不佳;中医证型造模的中西医吻合度均较好,其中正虚毒蕴血瘀型与中西医吻合度最高。结论 现有的病证结合类动物模型中西医吻合度较高,但应用并不广泛。根据中医证型,在动物中模拟人体肝纤维化的发生发展变化,建立对应的肝纤维化病证结合动物模型具有可行性(正虚毒蕴血瘀型)。但目前已建立的病证结合类动物模型仍未涵盖所有证型,且缺乏统一、规范的辨证标准,因此需要运用中西医结合思路,结合现代生物技术手段,在保证模型准确、稳定的基础上,建立更贴合临床实际的病证结合肝纤维化动物模型,为中西医结合治疗肝纤维化提供研究基础。

关键词:肝纤维化;动物模型;病证结合;中西医;临床吻合度
中图分类号:R2-332 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2026)02-0130-07

Analysis of Clinical Anastomosis of Traditional Chinese and Western Medicine of Animal Model of Liver Fibrosis

MIN Yuanqian[1],ZHOU Xinxin[2],LIU Xianghua[2],LI Shan[3],YANG Yi[3],LU Baoping[4]
(1. The Second Clinical Medical School of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Academy of Chinese Medicine of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
3. School of Medicine of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
4. Institute of Hepatology of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:*Objective* Liver fibrosis is a common chronic liver disease,which is easy to develop into cirrhosis and even liver cancer. Its morbidity and mortality are high. The pathogenesis has not been fully defined,and there are no specific drugs against liver fibrosis. Animal model experiments are commonly used in liver fibrosis research. Based on the clinical characteristics of liver fibrosis,this paper summarized and evaluated the existing animal models of liver fibrosis,providing references for improving the establishment of animal models of liver fibrosis combining disease and syndrome. *Methods* According to the clinical diagnostic criteria of traditional Chinese medicine(TCM) and Western medicine for liver fibrosis,the clinical characteristics of TCM and Western medicine were summarized,assigned and evaluated. *Results* It was concluded that subcutaneous/intraperitoneal injection of CCl_4 suspension modeling,intraperitoneal injection/free drinking of thionoacetamide modeling,caudal vein injection of hepatitis B virus modeling,subcutaneous injection of CCl_4 solution + high-fat feed + ethanol solution drinking modeling were highly consistent with Western medicine,but were not well consistent with TCM. The coincidence between TCM and western medicine is good,and the coincidence between TCM and Western medicine is the highest. *Conclusion* The existing animal model of the combination of disease and syndrome has a high coincidence between TCM. and Western medicine. According to the syndrome type of traditional Chinese medicine,it is feasible to simulate the development and change of human liver fibrosis in animals and establish the corresponding animal model of liver fibrosis(healthy Qi deficiency,toxin accumulation and blood stasis type). However,at present,the animal model of combining disease and syndrome still does not cover all syndrome types,and lacks the unified and standardized syndrome differentiation standards. Therefore,it is necessary to use the idea of combining TCM and Western medi-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82474681);国家中医药管理局全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函〔2018〕119号);河南省中医药科学研究专项(2022ZY1167);河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目(2021GGJS084);河南省重点学科项目(教研〔2023〕414号)

作者简介:闵远骞(1998-),女,河南安阳人,博士在读,研究方向:中医药防治肝胆脾胃疾病。
通讯作者:禄保平(1971-),男,河南许昌人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治肝胆脾胃疾病。E-mail:lbp1921@sohu.com。

cine and modern biotechnology to establish a more suitable animal model of combining disease and syndrome with liver fibrosis on the basis of ensuring the accuracy and stability of the model, so as to provide a research basis for the treatment of liver fibrosis by combining TCM and Western medicine.

Keywords: liver fibrosis; animal model; combination of disease and syndrome; traditional Chinese and Western medicine; clinical match

肝纤维化是肝脏结构或功能异常导致的病理变化，主要由肝组织内细胞外基质成分过度增生与异常沉积引起的，其病因病机复杂，尚未完全清楚。有数据显示，近年来肝纤维化的发病率逐年递增[1]，导致我国肝硬化、肝癌的比例在全球不断上升，具有较高的病死率。目前西医临床多以病因治疗和支持疗法为主，虽能快速收效，但不能完全根治或阻断肝纤维化的发展进程。中医疗法可根据不同患者的体质和病证选择治疗方案，且中药复方本身具有多成分、多靶点、多途径且毒性低等优势，还可配合针灸、穴位贴敷等中医外治疗法，调整脏腑气血阴阳，提高机体的免疫功能，延缓肝纤维化进展。所以，中西医结合治疗肝纤维化则能够取长补短，实现辨证与辨病的有机结合，运用辨病思维来确诊疾病，再依据患者个体差异所表现出的不同临床表现及临床检查结果，辨析出证，随证治之，以达到标本同治、相辅相成的作用[2]。但目前多数肝纤维化（hepatic fibrosis，HF）的动物模型以西医疾病模型常见，病证结合模型少见，对中西医联合治疗肝纤维化的研究产生了巨大的阻碍，因此建立并完善HF病证结合动物模型具有重大意义。本文通过分析归纳现有HF动物模型的中西医临床病证特点吻合度，以期为进一步完善病证结合的HF动物模型提供参考。

1 肝纤维化的中医病因病机、辨证分型及临床表现

中医学中没有肝纤维化这一病名。中医学中认为，肝纤维化多是由湿热、痰湿、疫毒、劳逸失当、正气虚损、情志失调、饮食失节等引起。病邪侵入人体，加上内伤忧怒，或饮食作息不规律等原因，导致“湿热疫毒”“蛊毒”等外邪入侵肝脏，加上酒食所伤，长期不愈，逐渐导致肝、脾、肾等脏器功能失调，气、血、津液搏结，经脉不通，导致血液凝结不能消散，输注津液亦不畅，最终导致肝络瘀阻。

肝纤维化中医诊断标准参照2017年版《肝纤维化中西医结合诊疗共识意见》[3]和2019年版《肝纤维化中西医结合诊疗指南》[4]，将肝纤维化分为：肝肾阴虚证、肝郁气滞证、肝胆湿热证、痰瘀互结证、肝郁脾虚证5种证型。为评价HF动物模型与中医临床诊疗标准的吻合情况，参照苗明三教授对中西医吻合度的赋值法[5]，拟将符合主证临床表现的赋值60%，次证40%。主证为：①口干苦或口臭；②胁胀痛或胸闷；③大便黏滞秽臭或大便不爽；④纳呆口渴；⑤纳食减少或体态肥胖；⑥神疲乏力、面色晦暗或两目干涩。次证为：①皮肤巩膜黄染；②呕恶痰涎；③精神抑郁或性情急躁；④胃脘胀闷；⑤胸闷腹胀；⑥面色萎黄；⑦右胁下肿块；⑧头晕目眩、失眠多梦。以上符合1项主证，赋值10%，符合1项次证，赋值5%，满分100%。详见表1。

2 肝纤维化的西医发病机制、诊断标准及临床表现

肝纤维化是由各种致病因素引起慢性肝损害所致的病理改变，主要与肝炎病毒、血吸虫、酒精、胆汁淤积、代谢和遗传、药物与毒物、自身免疫性肝病等多种致病因素相关。当这些致病因素侵入肝脏后，可使肝窦内肝星状细胞活化，导致肝脏内细胞外基质过度沉积，降解速度减慢，肝脏内细胞外基质组织结构重构，最终形成肝纤维化。

肝纤维化西医诊断标准参照《临床实用肝脏病学》[6]和2019年版《肝纤维化中西医结合诊疗指南》，为评价HF动物模型与西医临床诊疗标准的吻合情况，依据苗明三教授设立的赋值法，将符合主证（金指标）临床表现的赋值30%；符合主证无创性评估方法临床表现的赋值30%，每符合一项，赋值10%；符合次证临床表现的赋值40%，每符合1项赋值5.7%。详见表2。

3 肝纤维化的造模方法及临床吻合度

3.1 *模型动物的选择* 肝纤维化模型使用的动物主要包括Wistar、SD大鼠，C57BL6、ICR、BALB/c、KM、CBA/CaJ、129/Sv小鼠、Caveolin-1敲除小鼠、新西兰大白兔等。由于鼠类有与人类基因高度相似、成模率高、价格实惠、饲养方便[7-8]等优势常被优先选择。

3.2 *造模方法及临床吻合度* 临床常选用化学造模法、免疫造模法、病毒造模法、饮食造模法、酒精诱导造模法、血吸虫感染造模法等作为肝纤维化常用的造模方法。其中，化学造模法为HF动物模型动物实验的最常用造模方法，具有成模率高、操作简便、费用较低、病变过程稳定等优势，有两种化学造模法都与西医吻合度较可，但与中医吻合度一般，肝纤维化具体造模方法、模型特征和临床吻合度见表3；中医证型造模法与中西医吻合度均尚可，常采用四氯化碳（carbon tetrachloride，CCl_4）溶液或混悬液刺激肝脏同时联合多因素造模，较符合肝纤维化的中西医临床特征，具体见表4。

表1 中医分型辨证

序号	证型	主证	次证	舌脉（参考）
1	肝胆湿热证	口干苦或口臭；胁胀或痛；大便黏滞秽臭或大便不爽。	纳呆；胃脘胀闷；倦怠乏力；皮肤巩膜黄染。	舌质红、苔黄腻；脉弦数或弦滑数。
2	肝郁脾虚证	胁肋胀满疼痛；胸闷善太息；纳食减少；神疲乏力。	精神抑郁或性情急躁；脘腹痞闷；面色萎黄；大便不实或溏泻。	舌质淡有齿痕，苔白；脉沉弦。
3	痰瘀互结证	面色晦暗；体态肥胖；纳呆口渴。	呕恶痰涎；右胁下肿块，刺痛或钝痛，推之不移。	舌体胖大，边有齿痕或舌质黯有瘀斑；脉弦滑或弦涩。
4	肝肾阴虚证	胁肋隐痛，遇劳加重；腰膝酸软；两目干涩。	口燥咽干；心中烦热；头晕目眩；失眠多梦；耳鸣如蝉。	舌质红，苔薄白少津；脉弦细数。
5	肝郁气滞证	胁肋胀痛，走窜不定，甚则引及晌背肩臂；疼痛每因情志变化而增减。	胸闷腹胀，嗳气频作；得嗳气而胀痛稍舒；纳少口苦。	舌苔薄白；脉弦。

表2 西医诊断标准

序号	指标	表现
1	肝活检组织病理学检查(主证)(金指标)	①可见肝内炎症、结构改变及不同程度的纤维化
2	无创性评估方法(主证)	②天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)与血小板(platelet,PLT)比率指数(AST-to-PLT ratio index,ARI指数)评分:成人APRI评分>2分,预示患者已经发生肝硬化
		③四因素纤维化指数(fibrosis 4 score,FIB-4)[FIB-4=(年龄×AST)/(血小板计数×ALT1/2)]:FIB-4指数对于显著肝纤维化(≥S2级)的接受者操作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve,AUROC)为0.813,以1.56分值为界值,诊断显著肝纤维化的灵敏度、特异度、阳性预测值(positive predictive value,PPV)和阴性预测值(negative predictive value,NPV)分别达到86.21%、71.43%、86.2%和71.4%
		④FibroIndex判别≥S3级的AUROC为0.889,以积分3.0为界值,诊断的灵敏度为90.2%,特异度为76.1%,准确性为82.0%
3	临床表现(次证)	⑤疲倦乏力、食欲不振、大便异常、肝区不适或胀或痛、面色晦暗等。 ⑥部分患者可无明显症状与体征,或可表现为伴随原发病的其他临床表现。
	血清学标志物(次证)	⑦(a)反映细胞外间质(extracellular mesenchyme,ECM)成分的透明质酸(hyaluronic acid,HA);(b)Ⅲ型前胶原肽或其代谢片段(包括PⅢP、PⅢNP、PⅢCP);(c)Ⅳ型胶原或其代谢片段(包括PⅣ-NP、PⅣ-NC1、PⅣ);(d)层黏蛋白(laminin,LN);(e)反映ECM改变相关酶的基质蛋白酶抑制因子-1(tissue inhibitor of metal protease 1,TIMP-1);(f)反映纤维化形成的相关细胞因子转化生长因子β1(transforming growth factorβ1,TGFβ1)。(上述6项指标中有2项或以上指标有异常者具有肝纤维化诊断提示意义)
		⑧"间接"指标:PLT、白蛋白、胆红素水平异常及胰岛素抵抗
	影像学检查(次证)	⑨B型超声波:肝包膜粗糙,回声增密、增粗、增强且分布不均匀,血管走向不清等,或见门脉内径增宽、脾脏增厚等
		⑩FibroScan瞬时弹性成像系统被称为FibroScan(FS):肝脏弹性值在7.5~17.5 kPa提示纤维化可能性较大
		⑪声辐射力脉冲成像(acoustic radiation forceimpulse,ARFI):a:轻度,1.06 m/s;b:中度,1.11 m/s;c:重度,1.46 m/s

4 分析与讨论

本文主要依据肝纤维化的不同造模方法,结合西医诊断标准,对HF动物模型的中西医临床吻合度进行评价并赋值。由此发现,化学造模法中皮下/腹腔注射CCl_4混悬液造模法[9-10]和腹腔注射/自由饮用硫代乙酰胺造模法[15-17]、病毒造模法中尾静脉注入乙型肝炎病毒造模[36-37]和多因素诱导造模法中皮下注射CCl_4溶液+高脂饲料+乙醇溶液饮用造模法与西医吻合度最高,均为51.4%[61-62]。其中,皮下/腹腔注射CCl_4混悬液造模法是复制HF动物模型最早、最经典的造模方法,西医吻合度高。CCl_4可通过CYP450氧化酶激活而生成活性自由基,再活化贮脂细胞导致脂肪变性,促进纤维化进程,此种利用CCl_4混悬液的造模法,在抗纤维化药物研究方面已广泛应用,具有方法成熟、操作简便、成模率高等优点,但由于其存在一定的肝毒性,因此还包含动物死亡率较高、模型可能自愈等弊端[9-10]。与CCl_4类似,硫代乙酰胺也具有肝毒性,腹腔注射/自由饮用硫代乙酰胺容易损伤肝细胞,释放炎性因子和胶原前体,刺激肝星状细胞增殖,使胶原沉积,导致肝纤维化[15-17]。此种造模方法还具有时间短、方法简便、模型稳定度较高的特点,这可能是其普遍应用于研究的主要原因,但硫代乙酰胺是一种弱致癌物,毒性大且易挥发,实验操作过程应注意特别防护。尾静脉注入乙型肝炎病毒造模,在西医临床病证中吻合度也较高,但研究表明肝炎病毒并不会在啮齿类动物身上出现人类的感染现象,这对病毒因素致肝纤维化的模型建立产生了巨大阻碍[74]。BISSIG K D等[74]培养了一种可重新接种的免疫缺陷小鼠,此类小鼠肝脏与人类肝脏呈现高水平嵌合,小鼠感染后可传播肝炎病毒,也对抗病毒治疗呈现出一定反应,为测试抗病毒药物及人类肝病性病原体实验提供动物模型依据。单因素造模法造模类型较单一,所以部分研究者根据所需的模型类型,将多种致病因素结合起来建立复合型造模法,此种造模方法既满足了肝纤维化的不同临床病证特点,又提高了模型的稳定性,达到了较高的西医吻合度和一定的中医吻合度,是当代应继续发展的动物模型类型。

中医证型动物模型多采用传统造模方法与多因素相结合的方式建立,进一步完善了以西医因素为主的复合型造模法,与中西医吻合度均较可,其中正虚毒蕴血瘀型与中西医吻合度最高[68],也说明了病证结合模型的优势。此种造模法利用CCl_4具有肝毒性,造成动物中毒,模拟毒邪侵入时肝脏产生的变化,结合夹尾操作使大鼠处于激怒状态,长此以往导致动物气滞血瘀、肝郁气滞,再使用大黄水煎液灌胃和不规律饮食致动物"气虚血瘀""脾虚"。同时,配合游泳实验造成动物极度疲劳表现"气虚"状态,使用超声刺激法和束缚法让动物长期处于惊恐应急状态,导致"肾虚",基本复刻了发生肝纤维化时机体的一系列表现。此类造模法在符合西医"病"的基础上,贴近中医肝纤维化的"证",有利于更为准确地探究肝纤维化的病因病机及治疗策略。但目前临床中医证型动物模型应用仍不广泛,现有的模型建立也未完全覆盖所有证型[4],如肝胆湿热、痰瘀互结、湿热蕴结等证型的动物模型,还未有明确的造模方法。且现有的中医证型动物模型的判定指标主观性太强,而主观理解的差异易导致模型的不稳定性,难以确保实验结果的可靠性和可重复性,另外,其还缺乏统一的规范化判断指标,使得研究之间难以进行有效的对比和综合分析,无法形成系统的研究体系,这在很大程度上制约了对肝纤维化的深入研究。

5 总结与展望

总体来说,目前常用的HF动物模型众多,为肝纤维化病

表3 肝纤维化动物模型与临床病证特点吻合情况

模型分类	具体类型	造模方法	时长	动物类型	西医吻合度	中医吻合度
化学造模法	单纯化学造模法	皮下[9]/腹腔[10]注射CCl_4混悬液	3~12/20[11]周	Wistar /SD大鼠、C57BL/6/ICR/BALB/c/KM小鼠、Caveolin-1敲除小鼠、新西兰大白兔	符合主证①②、次证⑤⑦,吻合度为51.4%	符合主证⑤,次证⑥,吻合度为15%
		CCl_4混悬液灌胃[12]	8周	SD大鼠	符合主证②、次证⑦,吻合度为40%	无
		二甲基亚硝胺(dimethylniyrosamine,DMN)腹腔注射[13-14]	4周	SD/Wistar大鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无
		腹腔注射/自由饮用硫代乙酰胺(thioacetamide,TAA)[15-17]	7/8周	SD大鼠、ICR小鼠	符合主证①②、次证⑤⑦,吻合度为51.4%	符合主证⑤⑥,次证⑥,吻合度为25%
		尾静脉注射刀豆蛋白A[18-19]	6周	ICR小鼠、Balb/c小鼠	符合主证①、次证⑦,吻合度为35.7%	无
		乙酰氨基酚灌胃[20]	6周	BALB/c小鼠	符合主证①、次证⑤,吻合度为35.7%	符合主证⑤⑥,次证⑥,吻合度为25%
		α-萘异硫氰酸酯灌胃[21]	5周	Wistar大鼠	符合主证①,吻合度为30%	无
	化学复合法	CCl_4混悬液腹腔注射+二乙酰氨基芴灌胃[22]	9周	Fisher大鼠	符合主证①,吻合度为30%	无
		皮下注射CCl_4混悬液+乙醇水溶液自由饮用[23]	8/12周	Wistar/SD大鼠、KM小鼠	符合主证①、次证⑦,吻合度为35.7%	无
		CCl_4溶液注射+高脂饲料饮食[24-25]	8/18周	KM/ICR小鼠	符合主证①,吻合度为30%	无
单纯饮食法		高脂饲料饮食[26-27]	10~16/24周	新西兰大白兔、沙鼠、C57BL/6J小鼠、野生型C57BL/6小鼠[28]	符合主证①、次证⑤⑨,吻合度为41.4%	符合主证⑤⑥,吻合度为20%
		蛋氨酸胆碱缺乏饲料(methionine choline deficiency,MCD)[29]	24周	C57BL6/J小鼠	符合主证①、次证⑤⑧,吻合度为41.4%	符合主证⑤,吻合度为10%
免疫造模法	异种血清法	无菌猪血清腹腔注射[30]	8~10周	Wistar/SD大鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无
		牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)弗氏不完全佐剂乳剂冲击免疫接种[31]	7周	Wistar大鼠	符合主证①②、次证⑦,吻合度为45.7%	无
		皮下注射人血白蛋白(human serum albumin,HSA)与弗氏完全佐剂等体积混合溶液[32-33]	34 d	Wistar大鼠	符合主证①②、次证⑦,吻合度为45.7%	无
		尾静脉注射抗β1肾上腺素受体细胞外第二环自身抗体(autoantibodies againstβ1-AR,β1-AA)[34]	24周	BALB/c小鼠	符合主证①②、次证⑦,吻合度为45.7%	无
病毒造模法		尾静脉注射共价闭合环状[35]DNA(covalently closed circular DNA,cccDNA)	3 d	CBA/CaJ小鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无
		尾静脉注入乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)[36-37]	单次/4周	BALB/c/C57BL/6小鼠	符合主证①②、次证⑤⑥,吻合度为51.4%	符合主证⑤⑥,次证⑤,吻合度为25%
手术造模法	单纯手术造模法	胆管结扎手术[38-40]	21 d	KM/C57/BL6小鼠、SD大鼠	符合主证①②、次证⑤,吻合度为45.7%	符合主证⑤⑥,次证③⑥,吻合度为30%
	手术复合法	DMN注射和胆管结扎术[41-42]	5周	SD大鼠	符合主证①,吻合度为20%	无
		CCl_4混悬液腹腔注射/灌胃[43]+胆总管结扎[44]	4/8周	C57 BL/6J小鼠、SD大鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无
酒精诱导造模法		4%乙醇Lieber-DeCarli液体饲料+CCl_4溶液皮下注射[45]	8周	C57BL/6 J小鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无
		乙醇溶液灌胃[46]	24周	wistar大鼠	符合主证①②、次证⑤,吻合度为45.7%	符合主证⑥,次证③,吻合度为15%

续表3 肝纤维化动物模型与临床病证特点吻合情况

模型分类	具体类型	造模方法	时长	动物类型	西医吻合度	中医吻合度
		白酒-玉米油-吡唑混合液灌胃+CCl_4溶液注射[47]	4周	SD大鼠	符合主证①、次证⑤,吻合度为35.7%	符合主证⑤,次证⑥,吻合度为15%
		生理盐水+酒精饮用[48]	8周	C57BL/6J小鼠	符合主证①、次证⑦,吻合度为35.7%	无
寄生虫感染造模法		腹部敷贴尾蚴法[49-50]	5~6周	Balb/c/C57BL/6J小鼠、新西兰大白兔[51]	符合主证①②,吻合度为40%	无
		灌胃感染华支睾吸虫囊蚴[52-53]	4~12周	BALB/c小鼠、家兔	符合主证①②,吻合度为40%	无
		肝被膜下注射原头节[54]	单次(60 d后成模)	C57BL/6小鼠	符合主证①,吻合度为30%	无
		腹腔注射细粒棘球蚴原头节液[55]	单次(16周后成模)	小鼠	符合主证①⑤,吻合度为40%	符合主证⑤,吻合度为10%
		肝门静脉注射原头节[56-57]	24周	C57BL/6小鼠	符合主证①,吻合度为30%	无
放射因素造模法		VARIN 21-EX直线加速器对A组大鼠右肝进行单次照射[58](30 Gy/次)	4~26周	SD大鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无
多因素诱导造模法		CCl_4溶液皮下注射+猪血清腹腔注射[59]	8周	SD大鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无
		CCl_4溶液皮下注射+猪血清腹腔注射+高脂低蛋白饮食+食用酒精饮用[60]	12周	SD大鼠	符合主证①②、次证⑦,吻合度为45.7%	无
		皮下注射CCl_4溶液+高脂饲料+乙醇溶液饮用[61-62]	6~8周	Wister/SD大鼠、食蟹猴[63]	符合主证①②,次证⑤⑦,吻合度为51.4%	符合主证⑤⑥,次证①⑥,吻合度为15%
慢性胆汁淤积肝纤维化大鼠模型		α-萘异硫氰酸酯饲料饮食[64]	4周	129/Sv小鼠	符合主证①②,吻合度为40%	无

表4 肝纤维化中医证型动物模型分析

中医证型	造模方法	时长/(周)	动物类型	西医吻合度	中医吻合度
肝郁型	腹腔注射CCl_4溶液+慢性夹尾激怒造模[65]	8	SD大鼠	符合主证①②,吻合度为40%	符合主证⑤⑥,次证①③⑥,吻合度为35%
肝郁脾虚型	皮下注射CCl_4溶液+慢性夹尾激怒+高浓度大黄灌胃法[66]	6	SD大鼠	符合主证①、次证⑤,吻合度为35.7%	符合主证③⑤⑥,次证①③⑥,吻合度为45%
气郁脾虚瘀阻型	猪血清腹腔注射+保持激怒饥饿状态+皮下注射0.1%肾上腺素[67]	8	Wistar大鼠	符合主证①②、次证⑤⑦,吻合度为51.4%	符合主证③⑤⑥,次证①③⑥,吻合度为45%
气虚血瘀型	腹腔注射CCl_4溶液+游泳疲劳实验[59]	6	SD大鼠	符合主证①、次证⑤,吻合度为35.7%	符合主证③⑤⑥,次证①③⑥,吻合度为45%
正虚毒蕴血瘀型	皮下注射CCl_4溶液+夹尾+高浓度大黄灌胃+疲劳实验+束缚+超声刺激[68]	6	SD大鼠	符合主证①②、次证⑤⑦,吻合度为51.4%	符合主证③④⑤⑥,次证①③⑥,吻合度为55%
肝肾阴虚型	①CCl_4混悬液腹腔注射+长期激怒法+长期束缚法+CCl_4原液一次性腹腔内注射[69] ②CCl_4混悬液腹腔注射+附子、干姜、肉桂复方溶液灌胃[70]	6	SD大鼠	符合主证①、次证⑤,吻合度为35.7%	符合主证⑤⑥,次证⑥,吻合度为25%
正虚血瘀证	①CCl_4混悬液腹腔注射+游泳疲劳实验[71] ②DMN腹腔注射+去甲肾上腺素注射液(norepinephrine,NE)、BSA溶液尾静脉注射[72] ③二甲基亚硝胺、BSA和NE联合注射造模法+20%乙醇灌胃+高脂低蛋白饲料食用[73]	6、4、8	SD大鼠、Wistar大鼠	符合主证①⑤、次证⑦,吻合度为45.7%	符合主证③⑤⑥,次证③⑥,吻合度为40%

因、发病机制和治疗手段的研究提供了很多帮助,其中西医因素为主的造模法较常见,其与西医吻合度较高,但与中医吻合程度较低,甚至有许多未提到与中医的吻合度;而中医证型的病证结合动物模型中西医吻合度良好,不过,虽已有不少此类模型的建立,但其具体的标准和涵盖的证型范围仍不完善。

因此,为了更好地推动肝纤维化研究的发展,我们需要在HF动物模型的建立方面做出更多的努力。首先,可以进一步深入研究中医理论与肝纤维化的关系,结合西医发病机制,挖

掘更多与中医证型相关的病理生理机制。通过对中医经典文献的整理和现代临床研究的分析，找出更具针对性的证型特征，为病证结合动物模型的建立提供更准确的理论依据。其次，加强不同研究团队之间的合作与交流，共同制定统一的病证结合动物模型标准。可以通过举办学术研讨会、开展多中心研究等方式，整合各方资源和经验，逐步完善模型的评价指标体系，提高模型的可靠性和可重复性。同时，结合现代生物技术手段，如基因编辑、蛋白质组学等，探索新的造模方法，以提高模型与病和证的吻合度。例如，可以通过蛋白质组学分析，寻找与中医证型相关的特异性蛋白标志物，为模型的鉴定提供客观依据。最后，在模型建立过程中，要注重中西医结合的思路，既要借鉴西医造模方法的优点，保证模型的稳定性和可操作性，又要充分考虑中医证型的特点，使模型既符合西医的“病”又对应中医的“证”。通过不断地探索和创新，建立更加完善的肝纤维化病证结合动物模型，为中西医结合防治肝纤维化提供更有力的支持。

参考文献

[1] 苏静，胡以平. 肝纤维化发生及逆转途径的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变，2022，34(3)：242－246.
[2] 罗苒艺，贾可欣，张蕾，等. 从虚论治肝纤维化相关方剂的现代药理作用研究进展[J]. 中草药，2023，54(22)：7554－7563.
[3] 李军祥，陈誩，姚树坤. 肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志，2017，25(12)：895－900.
[4] XU LM，LIU P，HEPATOLOGY COMMITTEE OF CHINESE ASSOCIATION OF INTEGRATIVE MEDICINE C. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis with integrated traditional Chinese and Western medicine (2019 edition)[J]. J Integr Med，2020，18(3)：203－213.
[5] 田硕，曹利华，苗明三，等. 基于临床中西医病症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(6)：165－169.
[6] 苏少慧，樊梅月，陈伟华，等. 临床实用肝脏病学[M]. 石家庄：河北科学技术出版社，2011：163－165.
[7] 祝红，张瑾，黄胜楠，等. 基于中西医临床病证特点的胃溃疡动物模型研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(1)：234－240.
[8] YANG X Y，LI Y，CAI S Q，et al. Optimization of 7，12－dimethylbenz(a)anthracene－induced rat epithelial ovarian tumors[J]. Oncol Lett，2021，21(3)：206.
[9] 王川林，刘全明，杨霞，等. CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠模型肝小叶内卵圆细胞总体积与轮廓数密度变化的体视学分析[J]. 临床肝胆病杂志，2024，40(1)：70－75.
[10] 毕研蒙，胡正进，王荣，等. 岗稔根正丁醇提取物对 CCl_4 诱导小鼠肝纤维化中 ERK/MAPK 通路的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2023，52(2)：187－194.
[11] 王晓露，张坤，曾庆鑫，等. 卡托普利对肝纤维化大鼠肝功能及肝组织 α－SMA、Ⅰ型胶原的影响[J]. 包头医学院学报，2021，37(4)：69－73.
[12] 郑帅，于雪，张凯，等. 苦参总黄酮对肝纤维化模型大鼠 ALT、TBiL、PIIINP、LN、HA 水平的影响[J]. 中国中医药现代远程教育，2023，21(3)：144－146.
[13] 宋敬茹，武超，曹红燕，等. UGT2B28、FABP5、CYP2C9 基因在脂肪酸代谢异常所致大鼠肝纤维化发生中的作用[J]. 肝脏，2022，27(9)：999－1003.
[14] 华晓萍，赵科，唐大轩，等. 肝宝胶囊调控巨噬细胞亚型构成逆转肝纤维化作用机理研究[J]. 中药药理与临床，2021，37(1)：153－160.
[15] 代炆璋，林丽，陈媛媛，等. 六味五灵片对硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 湖南中医药大学学报，2022，42(9)：1413－1418.
[16] 何丽明，倪赛宏，傅水莲，等. 双去甲氧基姜黄素对硫代乙酰胺诱导小鼠肝纤维化的影响及机制[J]. 中药材，2019，42(2)：430－434.
[17] 郭会君，蔡悦青，魏炜，等. 柴竭抑肝纤对硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(4)：109－115.
[18] 杨丽，敖琴芳，余学如，等. 葫芦素 B 调控 IGFBPrP1 抗小鼠肝纤维化的作用及机制研究[J]. 临床医药实践，2019，28(12)：920－921，930.
[19] 成嘉祁，龚芸芸，谢海静，等. 青蒿总黄酮联合有氧间歇运动训练抑制肝纤维化小鼠模型炎症反应[J]. 动物医学进展，2018，39(11)：52－57.
[20] 宋莉，王汉琨，张丁，等. 染料木素对 APAP 诱导小鼠肝纤维化的影响[J]. 中药材，2018，41(11)：2662－2666.
[21] 唐丽明，李婉华，宋宁，等. 绿原酸对慢性胆汁淤积所致大鼠肝纤维化模型胆管及胶原增生的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志，2020，26(3)：423－428.
[22] 胡永红，肖准，付亚东，等. GDC－0449 在 CCl_4 联合二乙酰氨基芴诱导肝纤维化大鼠模型中的作用[J]. 临床肝胆病杂志，2022，38(2)：334－341.
[23] 符蓉，曹斌. 黄精通过 TGF－β1/Smad 信号通路对肝纤维化模型大鼠肝脏结构病理改善作用[J]. 解剖学研究，2022，44(1)：7－11.
[24] 王贞香，赵秀丽，安琼，等. 锁阳联合白刺果对非酒精性肝纤维化小鼠 TGF－β/Smad/miRNA 信号通路的影响[J]. 中药材，2021，44(7)：1738－1743.
[25] 王祖文，沈以红，黄先智，等. 桑叶生物碱对肝纤维化小鼠抗氧化能力及炎症因子水平的影响[J]. 食品科学，2020，41(17)：202－207.
[26] 杨敏，张盛敏，汪许红. 新型定量超声技术评估家兔肝纤维化和肝细胞气球样变[J]. 中国医学影像技术，2022，38(9)：1291－1295.
[27] 麦静愔，陈天阳，成扬. 高脂饮食诱导非酒精性脂肪性肝病小鼠模型肝脏 microRNA 表达谱的变化分析[J]. 临床肝胆病杂志，2017，33(12)：2372－2375.
[28] 王铜浩，唐飞，田永刚，等. 小鼠非酒精性脂肪肝纤维化对骨微结构的影响及姜黄素治疗作用[J]. 中国骨质疏松杂志，2021，27(4)：481－486.
[29] 王晓晓，赵洁，李晓鹤，等. 二次谐波/双光子激发荧光显微成像技术定量评估非酒精性脂肪性肝病小鼠模型肝纤维化的价值[J]. 临床肝胆病杂志，2019，35(8)：1786－1790.
[30] 黄祎，夏莉，雷青松，等. 柴胡皂苷 D 对大鼠免疫性肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 陆军军医大学学报，2022，44(14)：1410－1420.
[31] 边虹铮，刘丽芳. 紫杉醇对牛血清白蛋白诱导大鼠肝纤维化的抑制作用及机制[J]. 中国普通外科杂志，2018，27(8)：1014－1021.
[32] 高晓新，朱春玥，张茜茜，等. 黄甲软肝颗粒对人血白蛋白致免疫性肝纤维化模型大鼠的影响[J]. 实验动物科学，2021，38(6)：28－32.
[33] 苏悦，彭杨芷，刘雨樵，等. 基于 miR－23a－3p 的扶正通络法抗肝纤维化的机制[J]. 中华中医药杂志，2021，36(7)：3962－3966.
[34] 赵成瑞，吴惠文，祁文秀. 二甲双胍在抗 β_1－肾上腺素受体自身抗体致小鼠肝纤维化中的作用研究[J]. 解剖学研究，2020，42(6)：510－514.

[35] 何苗，向霞，徐如青，等. HBV 相关肝纤维化小鼠模型的建立及关键表型深度分析研究[J]. 中国实验动物学报，2023，31(2)：187－193.
[36] 崔东涛，马永超，徐松涛，等. 氧化槐定碱体内体外通过 AKT/mTOR 通路调控自噬抑制 HBV 诱发肝纤维化[J]. 世界科学技术－中医药现代化，2022，24(2)：723－731.
[37] 陈杰. 干扰素 α 通过调节 PI3K/Akt 通路对乙型肝炎病毒感染动物模型肝功能及 p－mTOR p－p70S6K 蛋白的影响[J]. 中国药物与临床，2021，21(3)：381－385.
[38] 李传峰，焦雪菲，张洁，等. 槐米提取物对肝纤维化模型小鼠的治疗作用[J]. 济宁医学院学报，2023，46(2)：77－81.
[39] 谷明柳，林逢源，吴雪峰，等. 桑黄酸性多糖对胆管结扎所致小鼠肝纤维化的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版)，2022，48(5)：1167－1174.
[40] SHARAWY M H，ABDEL－RAHMAN N，MEGAHED N，et al. Paclitaxel alleviates liver fibrosis induced by bile duct ligation in rats：Role of TGF－β1，IL－10 and c－Myc[J]. Life Sci，2018，211：245－251.
[41] 汤玉珍，张俊平. 肝星状细胞核糖体蛋白 S5(RPS5)特异性敲减对肝纤维化的影响[J]. 药学实践与服务，2023，41(4)：227－233.
[42] XU W H，HU H G，TIAN Y，et al. Bioactive compound reveals a novel function for ribosomal protein S5 in hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis[J]. Hepatology，2014，60(2)：648－660.
[43] 成秋宸，覃雯，卓朗，等. 荔枝核总黄酮对两种肝纤维化大鼠模型的作用比较[J]. 医药导报，2020，39(9)：1179－1184.
[44] 杨挺，陈馨霖，祝小云，等. 苦藏睡茄内酯提取物下调 YAP 和 TGF－β/Smad 通路抑制肝星状细胞激活改善小鼠肝纤维化[J]. 药学学报，2021，56(11)：2985－2994.
[45] 朱文枫，李三强，宋晓改，等. 利用 CRISPR/Cas－9 技术抑制热休克蛋白 Gp96 的表达对小鼠酒精性肝纤维化的影响[J]. 解剖学报，2021，52(5)：777－783.
[46] 郭跃东，李懿轩，张子英，等. 古日古木和古日古木－13 对慢性酒精性肝纤维化大鼠的保护作用研究[J]. 中国民族医药杂志，2020，26(2)：25－28.
[47] 李木松，张贵贤，魏媛媛，等. 茵陈蒿汤对酒精性肝纤维化的增殖及凋亡的调节机制研究[J]. 四川中医，2020，38(2)：52－54.
[48] 朱文枫，李三强，宋晓改，等. 利用 CRISPR/Cas9 技术抑制 Gp96 的表达对小鼠酒精性肝纤维化过程中 α－SMA 和 TGF－β1 表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2020，29(11)：1279－1282，1286.
[49] 娘吉措毛，陈芳，任瑶佳，等. 血吸虫感染肝脏纤维化进程中巨噬细胞型别的动态变化[J]. 热带医学杂志，2023，23(5)：595－599，618，735.
[50] 钟昊然，侯玲，桂祥，等. HMGB1 与日本血吸虫病肝炎症和纤维化的相关性分析[J]. 畜牧兽医学报，2022，53(10)：3609－3620.
[51] 王国光，孟令平，胡明秀，等. ~1H－磁共振波谱成像诊断兔血吸虫肝纤维化[J]. 放射学实践，2019，34(6)：603－608.
[52] 汤宪时，梁幼生，许永良，等. 青蒿琥酯和双氢青蒿素对华支睾吸虫所致小鼠肝纤维化的治疗作用研究[J]. 中国人兽共患病学报，2022，38(12)：1098－1105.
[53] 方竞，周忠洋，廖锦元. 华支睾吸虫感染致胆管损伤肝纤维化的实验研究[J]. 新发传染病电子杂志，2019，4(2)：112－116.
[54] 廖原，邢稚坤，王二强，等. 肝细胞衰老表达与细粒棘球蚴感染肝纤维化研究[J]. 石河子大学学报(自然科学版)，2021，39(5)：639－644.
[55] 张智伟，张生彬，云哲琳. 细粒棘球蚴感染对小鼠肝纤维化及炎症因子水平的影响[J]. 广西医科大学学报，2020，37(1)：43－47.
[56] 李文定，温浩，侯娇，等. 细胞外基质蛋白 1 在多房棘球蚴感染小鼠肝纤维化过程中的作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，2021，39(3)：296－303.
[57] 杨宁，闫怡，刘辉，等. EpCAM 在泡球蚴感染所致小鼠肝纤维化中的作用研究[J]. 中国病原生物学杂志，2020，15(11)：1304－1309.
[58] 王云莲，王建刚，罗永有，等. 芍药苷对放射性肝纤维化大鼠的作用机制研究[J]. 中西医结合肝病杂志，2022，32(9)：820－824.
[59] 谭颖，许琪华，邵宝平，等. 唐草片对大鼠肝纤维化及 NF－κB P65/IκBα 信号通路的影响[J]. 中西医结合肝病杂志，2022，32(10)：903－906.
[60] 柴焱，王亚妮，范引科，等. 多因素诱导大鼠肝纤维化模型的建立及动态观察[J]. 临床医学研究与实践，2022，7(34)：1－4.
[61] 牛媛媛，汪龙德，毛兰芳，等. 基于“亢害承制”理论探讨化瘀软肝胶囊对肝纤维化大鼠细胞自噬的影响[J]. 世界科学技术－中医药现代化，2022，24(9)：3651－3658.
[62] 林寿宁，王振常，梁尧，等. 壮肝逐瘀煎对肝纤维化大鼠TGF－β_1 及 TβR Ⅰ/Ⅱ mRNA 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志，2008，14(5)：357－358，370.
[63] 丁可，黄瑞岁，韦学，等. 食蟹猴不同程度肝纤维化的 3.0T MR－PWI 参数对比研究[J]. 重庆医学，2020，49(12)：1893－1897.
[64] 罗怡爽，郑秀婷，章浩月，等. α－萘异硫氰酸酯诱导小鼠胆汁淤积性肝纤维化及其炎症通路[J]. 中国应用生理学杂志，2020，36(2)：152－157.
[65] 李鑫，王权，陈思源，等. 肝纤维化大鼠肝郁病证结合模型的建立与评价[J]. 云南中医中药杂志，2021，42(6)：66－69.
[66] 徐珊，包剑锋，周敏，等. 肝纤维化病证结合模型的研制[J]. 中国中医药科技，2009，16(2)：79，81－83.
[67] 晁利芹，王付. 加味四逆散对大鼠肝纤维化的改善作用[J]. 中西医结合肝病杂志，2021，31(4)：352－355.
[68] 肖政华，杨辉，雷伟，等. 扶肝化纤汤对肝纤维化大鼠 TGF－β1/Smad 信号通路的影响[J]. 山东大学学报(医学版)，2019，57(6)：51－60，80.
[69] 刘文兰，张红月，穆阳，等. 急性肝损伤肝肾阴虚证模型的建造和评价[J]. 辽宁中医药大学学报，2010，12(5)：41－43.
[70] 贾岚，王蕾蕾，孟靓，等. 白芍总苷对大鼠化学性肝损伤与肝阴虚证结合模型的影响和机制研究[J]. 中草药，2020，51(7)：1885－1892.
[71] 徐渴阳，苏晓倩，包剑锋. 扶正化瘀胶囊对气虚血瘀型肝纤维化模型大鼠细胞自噬基因 LC3Ⅱ和 p62 的干预作用[J]. 浙江中西医结合杂志，2019，29(4)：281－284，351.
[72] 张斌，王中华，王江蓉，等. 血瘀型肝纤维化大鼠模型的建立与评价[J]. 中国中医基础医学杂志，2006，12(11)：836－838.
[73] 彭岳，韦燕飞，赵铁建，等. 复合多因素法对血瘀型肝纤维化大鼠模型的建立和评价[J]. 世界科学技术－中医药现代化，2016，18(1)：141－149.
[74] BISSIG K D，WIELAND S F，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.