

• 脂肪肝和肝纤维化专题综述 •

脂肪性肝病动物模型研究进展

李 妍 蔡晓波 陆伦根

【摘要】 脂肪性肝病是较为常见的慢性肝病,早期可仅表现为肝脂肪变性,随病情进展可渐次发展为炎症反应、肝纤维化甚至肝硬化、肝细胞癌。根据患者是否有过量饮酒史,脂肪性肝病可分为酒精性脂肪性肝病(AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。构建脂肪性肝病动物模型对于研究脂肪性肝病的发病机制及诊治方法至关重要。近年来脂肪性肝病的研究蓬勃发展,现有动物模型均能部分模拟脂肪性肝病的发病,但不能完全复制其临床特点及病理生理学变化。该文对目前脂肪性肝病动物模型构建方案作一综述,为脂肪性肝病研究提供参考。

【关键词】 脂肪性肝病;酒精性脂肪性肝病;非酒精性脂肪性肝病;动物模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.03.004

目前认为脂肪性肝病是一组与遗传、环境、代谢以及应激密切相关的临床综合征,主要表现为肝脏脂肪过度沉积和肝细胞脂肪变性。根据病因,脂肪性肝病可分为酒精性脂肪性肝病(AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)两大类。脂肪性肝病是较为常见的慢性肝病。在西方国家,其发病率高达25%,居慢性肝病之首。在中国,近年来随着经济发展和人们生活方式改变,脂肪性肝病的发病率呈升高和年轻化趋势,是仅次于病毒性肝炎的第2大类肝病。脂肪性肝病是目前肝病研究的热点之一,构建脂肪性肝病动物模型对于研究脂肪性肝病的发病机制及诊治方法至关重要。目前已有多种脂肪性肝病动物模型,但尚无模型能完美模拟脂肪性肝病进展过程中的临床特点及病理生理学变化。本文对现有脂肪性肝病动物模型作一综述,为脂肪性肝病研究提供参考。

1 AFLD 动物模型

1.1 急性 AFLD 模型

1.1.1 乙醇灌胃模型 短期内大量饮酒可造成肝脂肪变性。构建传统的急性 AFLD 模型通常采用啮齿类动物进行乙醇灌胃或腹腔注射。较之腹腔注射乙醇,乙醇灌胃更安全简便,符合人类乙醇摄入途径,造成的肝脏病理及血清氨基转移酶改变更加明显,建模效果明显优于腹腔注射^[1]。故目前国

外多采用乙醇灌胃法构建急性 AFLD 模型,国内多采用高浓度白酒灌胃^[2]。常用乙醇剂量为 4~6 g/kg^[3],用该剂量乙醇灌胃后,小鼠血液乙醇水平(BAC)峰值为 200~400 mg/dL,并且肝脏可出现一系列代谢、免疫、表观遗传学改变^[4]。此方法建模周期短,肝损伤程度通常较轻,主要表现为轻度一过性的肝脂肪变性和血清氨基转移酶水平升高,肝纤维化罕见^[5]。

1.1.2 斑马鱼急性 AFLD 模型 有学者通过乙醇溶液培育斑马鱼以构建 AFLD 模型,受精 4 d 后斑马鱼肝脏发育成熟,此时改用 2% 乙醇溶液饲养 24~32 h,斑马鱼细胞内的乙醇水平可达 80 mmol/L,肝脏明显肿大,细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)、超氧化物歧化酶(SOD)表达明显升高,肝脏病理检查提示肝细胞肿胀,肝内脂滴沉积增多,脂肪肝形成^[6-7]。斑马鱼急性 AFLD 模型的建立为探索脂肪性肝病的发病机制及药物研发提供了新的思路和实验基础。

1.2 慢性 AFLD 模型

1.2.1 含乙醇饮用水模型 1949 年 Best 等^[8]提出在实验动物饮用水中掺入乙醇以构建慢性 AFLD 模型,该方法简便易行,缺点是实验动物乙醇摄入量不足导致肝损伤程度较轻,且乙醇摄入量不易控制,建模时间长,稳定性不佳。

1.2.2 Lieber-DeCarli 模型 Lieber 等^[9]将乙醇作为主要热量来源配制全营养素液体饲料,喂养实验动物以构建慢性 AFLD 模型(Lieber-DeCarli 模

型)。该液体饲料能量由脂肪、碳水化合物、蛋白质、乙醇提供(含量分别为 35%、11%、18% 和 36%),且能提供足量全营养素以避免长期摄入乙醇导致的营养障碍,确保实验动物处于良好的营养状态。Lieber-DeCarli 液体饲料喂养可明显增加实验动物的乙醇摄入量,建模成功率较高。研究显示,采用此方法的小鼠的每日乙醇摄入量可高达 34 g/kg^[10]。连续喂养 4~12 周后实验动物的肝脏可有明显脂肪变性,但炎症反应的程度较轻,血清氨基转移酶水平也有轻度升高,肝纤维化罕见^[11]。采用含乙醇饲料后,动物摄食明显减少,故须同时用麦芽糊精液体饲料配对喂养同窝鼠^[12]。此法简便易行、建模稳定,但肝损伤较轻,且需单笼饲养实验动物,成本较高。

1.2.3 二次打击模型 Lieber-DeCarli 模型造成的肝损伤较轻,主要表现为脂肪变性伴轻度炎症反应,仅能模拟 AFLD 早期的病理生理学变化^[12]。在 Lieber-DeCarli 模型的基础上,逐渐发展形成加用吡唑或高脂饲料等辅剂、联用四氯化碳(CCl_4)、尾静脉注射内毒素等的二次打击模型,可加速肝损伤进展,缩短建模时间,可提高实验稳定性^[13]。

1.2.4 Tsukamoto-French 模型 Tsukamoto 等^[14]通过胃造瘘手术为大鼠埋管,长期给予乙醇及液体饲料(Tsukamoto-French 模型),确保实验动物能足量摄入乙醇,BAC 明显升高,有利于肝损伤进展。Tsukamoto-French 模型引起的肝损伤主要表现为重度脂肪变性,多伴有一定程度的炎症反应及轻度肝纤维化。该方法建模稳定,但技术难度较高,人力及经济成本也较高。

1.3 慢性乙醇喂养加急性乙醇灌胃模型

1.3.1 美国国立卫生院乙醇滥用与乙醇中毒研究所模型 研究人员在 Lieber-DeCarli 模型基础上,通过单次或多次加用乙醇灌胃构建了新的 AFLD 模型,即美国国立卫生院乙醇滥用与乙醇中毒研究所(NIAAA)模型,亦名 Gao-Binge 模型。该模型简便易行且较接近大部分酗酒者的饮酒方式,能模拟慢性酗酒状态下近期过度饮酒的病理生理学改变。采用此法建模后实验动物的 BAC 显著升高,肝损伤程度明显加重,主要表现为肝脂肪变性、炎症细胞浸润,血清氨基转移酶水平也明显升高。此外,NIAAA 模型还可用于研究心脏、胰腺等多脏器乙醇相关性损伤^[15-16]。

1.3.2 慢性乙醇喂养加连续乙醇灌胃模型 有研究

在 Lieber-DeCarli 液体饲料喂养小鼠 4 周的基础上,连续 3 d 采用乙醇灌胃,可诱发重度肝脂肪变性和中度炎症细胞浸润,血清氨基转移酶水平也大幅升高^[17-18]。该方法简便易行,但实验动物的病死率较高。

2 NAFLD 模型

2.1 营养学模型

2.1.1 缺乏蛋氨酸-胆碱饮食模型 缺乏蛋氨酸-胆碱饮食(MCD)模型是较常用的经典 NAFLD 模型,主要用于构建啮齿类动物 NAFLD 模型。该模型采用的饲料富含碳水化合物(40%)和脂肪(10%),缺乏肝脏线粒体脂肪酸 β 氧化以及合成极低密度脂蛋白(VLDL)所必需的蛋氨酸和胆碱^[19]。饮食中缺乏蛋氨酸和胆碱可导致肝脏摄取游离脂肪酸明显增多。用 MCD 喂养小鼠 10 d,肝细胞内即可出现小脂滴形成和炎症细胞浸润。随着时间的延长,可有明显的炎症细胞浸润和肝脂肪变性,血清氨基转移酶水平也明显升高。喂养小鼠 8~10 周,可表现为重度肝脂肪变性、炎症细胞浸润、肝细胞坏死和肝纤维化。MCD 模型可在短时间内发生明显肝损伤,且与非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者的组织病理学特点相似,是目前应用广泛的 NAFLD 模型。需注意的是,MCD 模型造成的肝损伤程度与实验动物品系及易感性明显相关。采用此方法建模,小鼠的易感性比大鼠高,肝损伤程度也更严重。实验用大鼠中以雄性 Wistar 大鼠的易感性最高^[20]。MCD 模型的缺点主要是其代谢组学特点明显有别于 NAFLD 患者,建模过程中实验动物体质量和体脂含量均明显减少,空腹血糖、血清三酰甘油、胆固醇和瘦素水平也明显降低^[21]。

2.1.2 高脂饮食模型 高脂饮食(HFD)模型也是目前常用的 NAFLD 模型,还广泛用于构建肥胖、胰岛素抵抗等代谢性疾病模型。HFD 可导致机体氧化应激和线粒体退行性损伤。HFD 模型的组织病理学改变与 NAFLD 患者相似。HFD 中,脂类供能通常占总热量的 40%~80%。饲料的脂肪含量及脂肪种类对实验动物肝损伤程度的影响较大。饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸可导致肥胖、胰岛素抵抗和肝脂肪变性, ω -3 多不饱和脂肪酸和 ω -6 多不饱和脂肪酸则能明显减轻肝脂肪变性和肝内脂肪沉积^[22]。HFD 诱导 NAFLD 模型的肝损伤程度与实验动物品系也密切相关。HFD 喂养 SD 大鼠 3~6 周,肝脏可有明显脂肪变性和大量单核细胞浸润,

Wistar 大鼠的肝脂肪变性程度则较轻^[23]。给予 C57BL/6J 小鼠 HFD 喂养 10 周即可出现肥胖、高胰岛素血症和肝脂肪变性,12 周可出现糖耐量异常,50 周可有肝纤维化改变^[24]。此外,雄性实验动物的易感性比雌性实验动物高。

将自由摄食改为 HFD 灌胃可明显增加实验动物的摄食量,促进肝损伤形成,可缩短建模时间。HFD 结合静脉注射低密度脂蛋白(LDL)可明显加重肝脂肪变性、炎性细胞浸润和肝纤维化程度^[25]。HFD 联合腹腔注射金硫葡萄糖可诱发重度胰岛素抵抗和肝纤维化^[26]。HFD 联合皮下注射链脲佐菌素(STZ)可导致中度的炎性细胞浸润和肝脂肪变性,血清氨基转移酶水平也可明显升高,延长 HFD 喂养时间甚至可诱发肝细胞癌^[27]。

2.1.3 高果糖模型 果糖可促进脂肪合成,抑制线粒体长链脂肪酸 β 氧化,促进活性氧(ROS)形成。饮用水添加果糖(30%)或高果糖饲料均可导致肝脂肪变性。此外,门静脉血流中内毒素水平也明显升高,肠道细菌过度生长,肠黏膜屏障功能减弱,最终由内毒素介导肝脏库普弗细胞激活,加速肝损伤的进展^[28]。

2.1.4 美式肥胖综合征模型 美国是 NAFLD 高发国家。有学者认为,美式快餐高脂且富含果葡糖浆,后者能提供大量果糖,加之国民普遍缺乏运动,上述因素共同作用,促进 NAFLD 形成。在此基础上建立了美式肥胖综合症(ALIOS)模型^[29]。该模型在结合 HFD 模型(脂肪供能 45%)和高果糖模型(饮用水添加果葡糖浆至 42 g/L)的基础上,缩小鼠笼空间以限制其活动量,可导致小鼠肥胖、肝脂肪变性和肝脏炎性反应性改变。延长喂养时间可导致肝脏汇管区周围纤维化和桥接纤维化。该模型的代谢组学特点与 NAFLD 患者相似,血清胰岛素、瘦素及胆固醇水平均明显升高。

2.1.5 高反式脂肪酸模型 反式脂肪酸是 NAFLD 的独立风险因素。有学者在 HFD 基础上提高反式脂肪酸比例,建立了高反式脂肪酸模型。该模型采用的饲料富含反式脂肪酸和碳水化合物,其中脂肪占 40%(反式脂肪酸占 18%),果糖占 22%,胆固醇占 2%。此方法建模的实验动物肥胖且空腹胰岛素水平明显升高,血清氨基转移酶水平大幅升高,肝组织病理检查可见明显汇管区周围纤维化和桥接纤维化^[30]。

2.1.6 全肠外营养模型 研究显示长期全肠外营

养(TPN)易导致肝损伤^[31]。对成年大鼠行深静脉插管,采用 TPN 并提高脂肪比例,大鼠的血胆固醇、三酰甘油、碱性磷酸酶(AKP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBil)水平均明显升高,肝组织病理检查提示肝脂肪沉积明显^[32]。

2.2 基因模型

2.2.1 ob/ob 小鼠 瘦素能减少摄食、增加耗能和产热。ob/ob 小鼠是一种瘦素基因突变导致瘦素缺陷的小鼠,通常表现为贪食、肥胖和肝脂肪变性。其代谢组学特点与 NAFLD 患者相似,但较少会自发形成 NASH,常需辅以低剂量脂多糖(LPS)、MCD 或 HFD 等“二次打击”方可诱发炎性损伤,进展为 NASH。此外,ob/ob 小鼠对纤维化有一定抵抗性,MCD、CCl₄ 及硫代乙酰胺均不能诱导其发生肝纤维化^[33]。

2.2.2 db/db 小鼠 db/db 小鼠是一种瘦素受体基因自发突变导致瘦素抵抗的小鼠,其代谢组学特点与 NAFLD 患者相似。db/db 小鼠在出生 10~14 d 即可出现高胰岛素血症,4~8 周出现高血糖,表现为贪食、烦渴多饮、多尿、肥胖。疾病进程与小鼠遗传背景密切相关:C57BL/6 背景 db/db 小鼠可表现为胰岛 β 细胞代偿性增生,高胰岛素血症可持续长达 18~20 个月,在此期间血糖水平可基本维持正常;C57BLKS 背景 db/db 小鼠可表现为胰岛 β 细胞重度萎缩,迅速出现高血糖。db/db 小鼠可有自发性肝脂肪变性,但仅在“二次打击”下进展为 NASH。与 ob/ob 小鼠不同的是,db/db 小鼠对 MCD 易感性高,可有显著肝纤维化^[34]。

2.2.3 Zucker 大鼠 与 db/db 小鼠相似,Zucker 大鼠(又称 fa/fa 大鼠)是一种瘦素受体缺陷的大鼠,可自发形成糖尿病、肥胖和肝脂肪变性,但不能自发进展为 NASH,需辅以“二次打击”方能进展为 NASH^[35]。

2.2.4 foz/foz 小鼠 该小鼠 Alms1 基因自发性形成无义突变,该基因突变在人类主要引起 Alstrom 综合征,它是一种罕见的常染色体隐性遗传病,临床表现复杂多样,典型临床症状包括肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病及肝脂肪变性等^[36]。foz/foz 小鼠主要表现为贪食和肥胖,可有中至重度肝脂肪变性,辅以 HFD 可进展为 NASH,长期给予 HFD 可进展为肝纤维化^[37]。

3 结语

脂肪性肝病是慢性肝病的常见病因,是目前肝

脏疾病的研究热点。构建脂肪性肝病动物模型对于研究其发病机制和诊治方法至关重要。理想的脂肪性肝病动物模型应能够模拟脂肪性肝病全貌及其演变过程。现有动物模型各有优缺点,尚无一种动物模型能完美复制脂肪性肝病。对于研究者来说,不同的脂肪性肝病模型的机制及病理改变各异,应根据自身研究目的选择合适的模型。

参 考 文 献

- 赵静波,王泰龄,张晶,等. 大鼠急性酒精性肝损伤模型分析[J]. 中日友好医院学报, 1996, 10(1): 17-20.
- 苗明三,康乐,方晓艳,等. 酒精性肝损伤动物模型制备规范(草案)[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1000-1003.
- Mathews S, Xu M, Wang H, et al. Animals models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of alcohol-induced liver disease: pathophysiology, translational relevance, and challenges[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(10): G819-G823.
- Shukla SD, Pruett SB, Szabo G, et al. Binge ethanol and liver: new molecular developments[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(4): 550-557.
- Chen P, Miyamoto Y, Mazagova M, et al. Microbiota protects mice against acute alcohol-induced liver injury[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(12): 2313-2323.
- Howarth DL, Passeri M, Sadler KC. Drinks like a fish: using zebrafish to understand alcoholic liver disease[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(5): 826-829.
- 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]. 南方医科大学, 2013.
- Best CH, Hartroft WS, Lucas CC, et al. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline[J]. *Br Med J*, 1949, 2(4635): 1002-1006.
- Lieber CS, DeCarli LM, Sorrell MF. Experimental methods of ethanol administration[J]. *Hepatology*, 1989, 10(4): 501-510.
- 曾涛,姜璐璐,张翠丽,等. 两种 Lieber-DeCarli 液体饲料诱导的小鼠酒精性肝损伤模型的建立[J]. 毒理学杂志, 2012, 26(4): 258-262.
- Liangpunsakul S, Rahmini Y, Ross RA, et al. Imipramine blocks ethanol-induced ASMase activation, ceramide generation, and PP2A activation, and ameliorates hepatic steatosis in ethanol-fed mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(5): G515-G523.
- Bertola A. Rodent models of fatty liver diseases[J]. *Liver Research*, 2018(2): 3-13.
- 郭跃东,马丽杰. 酒精性肝损伤动物模型研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2016, 48(3): 304-306.
- Tsakamoto H, French SW, Benson N, et al. Severe and progressive steatosis and focal necrosis in rat liver induced by continuous intragastric infusion of ethanol and low fat diet[J]. *Hepatology*, 1985, 5(2): 224-232.
- 高斌,常彬霞,徐明江. 慢性酒精喂养加急性酒精灌胃的酒精性肝病小鼠模型(NIAAA 模型或 Gao-Binge 模型)[J]. 传染病信息, 2013, 26(5): 307-311.
- Bertola A, Park O, Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: a critical role for E-selectin[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1814-1823.
- Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3476-3489.
- Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyogyosi B, et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice[J]. *Liver Int*, 2017, 37(7): 968-973.
- Hebbard L, George J. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(1): 35-44.
- Machado MV, Michelotti GA, Xie G, et al. Mouse models of diet-induced nonalcoholic steatohepatitis reproduce the heterogeneity of the human disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127991.
- Larter CZ, Yeh MM, Williams J, et al. MCD-induced steatohepatitis is associated with hepatic adiponectin resistance and adipogenic transformation of hepatocytes[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(3): 407-416.
- 王振,杨涛,李世朋,等. 脂肪肝动物模型研究进展[J]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4(2): 105-108.
- Romestaing C, Piquet MA, Bedu E, et al. Long term highly saturated fat diet does not induce NASH in Wistar rats[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2007, 4: 4.
- Ito M, Suzuki J, Tsujioka S, et al. Longitudinal analysis of murine steatohepatitis model induced by chronic exposure to high-fat diet[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(1): 50-57.
- Yimin, Furumaki H, Matsuoka S, et al. A novel murine model for non-alcoholic steatohepatitis developed by combination of a high-fat diet and oxidized low-density lipoprotein [J]. *Lab Invest*, 2012, 92(2): 265-281.
- Ogasawara M, Hirose A, Ono M, et al. A novel and comprehensive mouse model of human non-alcoholic steatohepatitis with the full range of dysmetabolic and histological abnormalities induced by goldthioglucose and a high-fat diet[J]. *Liver Int*, 2011, 31(4): 542-551.
- Fujii M, Shibazaki Y, Wakamatsu K, et al. A murine model for non-alcoholic steatohepatitis showing evidence of association between diabetes and hepatocellular carcinoma[J]. *Med Mol Morphol*, 2013, 46(3): 141-152.
- 张程亮,贺雯茜,徐艳娇,等. 果糖诱导非酒精性脂肪性肝病小鼠动物模型的构建和评价[J]. 肝脏, 2017, 22(8): 700-704.
- Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, et al. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(5): G987-G995.

- 30 Clapper JR, Hendricks MD, Gu G, et al. Diet-induced mouse model of fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis reflecting clinical disease progression and methods of assessment [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(7): G483-G495.
 - 31 刘仁森. 全胃肠外营养致肝脏损伤的研究[J]. *内蒙古中医药*, 2013, 32(15): 60.
 - 32 梁力建, 罗时敏, 郑进方, 等. 肉毒碱治疗 TPN 大鼠肝脂肪变性的研究[J]. *中华外科杂志*, 1999(8): 51-53, 64.
 - 33 Trak-Smayra V, Paradis V, Massart J, et al. Pathology of the liver in obese and diabetic ob/ob and db/db mice fed a standard or high-calorie diet [J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92 (6): 413-421.
 - 34 Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse [J]. *Science*, 1966, 153 (3740): 1127-1128.
 - 35 Sanches SC, Ramalho LN, Augusto MJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A search for factual animal models[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 574832.
 - 36 武丽. Alstrom 综合征临床研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(30): 103-104.
 - 37 Farrell GC, Mridha AR, Yeh MM, et al. Strain dependence of diet-induced NASH and liver fibrosis in obese mice is linked to diabetes and inflammatory phenotype[J]. *Liver Int*, 2014, 34 (7): 1084-1093.
- (收稿日期:2019-05-13)
- (本文编辑:林磊)
-
- (上接第 156 页)
- 36 Matsumoto M, Ogawa W, Akimoto K, et al. PKCλ in liver mediates insulin-induced SREBP-1c expression and determines both hepatic lipid content and overall insulin sensitivity[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(6): 935-944.
 - 37 Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(Suppl 3): S49-S52.
 - 38 Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, et al. Leptin enhances cc-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(3): 311-315.
 - 39 Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy [J]. *J Hepatol*, 2016, 64 (6): 1403-1415.
 - 40 Ehling J, Bartneck M, Wei X, et al. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis[J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1960-1971.
 - 41 Li B, Lei SS, Su J, et al. Alcohol induces more severe fatty liver disease by influencing cholesterol metabolism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019: 7095684.
 - 42 Cuesta A, Haseeb S, Aquistapache F, et al. Alcohol consumption and cardiovascular health: A nationwide survey of Uruguayan cardiologists [J]. *Alcohol*, 2019. pii: S0741-8329 (18)30272-6.
- (收稿日期:2019-05-10)
- (本文编辑:林磊)