

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260527

食管胃静脉曲张动物模型的选择策略与展望

吕天富¹, 南琼¹, 赵颖¹, 王晓华², 穆宁晖², 陆炳团²

1 昆明医科大学第一附属医院消化内科/云南省消化系统疾病研究所/云南省消化系统疾病临床医学研究中心, 昆明 650032

2 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院全科医学科, 昆明 650057

通信作者: 陆炳团, lbtyfgx@163.com (ORCID: 0009-0004-7874-8024)

摘要: 食管胃静脉曲张(GOV)破裂出血作为门静脉高压的严重并发症,病死率高。动物模型是研究其发病机制与治疗策略的重要工具。本文系统综述了各种GOV模型的构建方法,重点探讨各模型在模拟肝静脉压力梯度升高及出血风险等关键病理环节的有效性,并在此基础上提出针对性的模型选择策略。最后,展望了精准医学时代类器官与基因编辑等前沿技术在该领域的应用前景,旨在为GOV的机制探索与临床转化提供模型选择与理论参考。

关键词: 食管和胃静脉曲张; 模型, 动物; 门静脉高压

基金项目: 昆明理工大学与云南省第一人民医院医学研究联合专项资助项目(KUST-KH2022035Y)

Selection strategies and future perspectives for animal models of gastroesophageal varices

LYU Tianfu¹, NAN Qiong¹, ZHAO Ying¹, WANG Xiaohua², MU Ninghui², LU Bingtuan²

1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Institute of Digestive Diseases/Yunnan Province Clinical Research Center for Digestive Diseases, Kunming 650032, China; 2. Department of General Practice, The First People's Hospital of Yunnan Province/The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650057, China

Corresponding author: LU Bingtuan, lbtyfgx@163.com (ORCID: 0009-0004-7874-8024)

Abstract: Gastroesophageal varices (GOV) bleeding is a severe complication of portal hypertension with a high mortality rate. Animal models are indispensable tools for investigating its pathogenesis and developing novel therapeutic strategies. This article systematically reviews the methods for establishing various GOV models, with a particular focus on their efficacy in simulating the key pathological processes such as an increase in hepatic venous pressure gradient and the risk of bleeding, and it also proposes targeted strategies for model selection. Finally, this article discusses the application prospects of emerging techniques in the era of precision medicine, such as organoids and gene editing, in order to provide model selection and a theoretical reference for exploring the mechanism and clinical translation of GOV.

Key words: Esophageal and Gastric Varices; Models, Animal; Portal Hypertension

Research funding: Joint Medical Research Program of Kunming University of Science and Technology and the First People's Hospital of Yunnan Province (KUST-KH2022035Y)

食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)是肝硬化门静脉高压的常见后果,约50%的肝硬化患者会出现GOV,其中5%~15%最终会发生破裂出血^[1]。首

次出血后6周内病死率高达20%,即使经过及时救治,再出血率仍超过60%^[2]。目前临床主要采用内镜下套扎、硬化剂注射、组织胶注射和经颈静脉肝内门体分流术

(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)等介入手段,但这些治疗方法均存在明显的局限性:内镜下套扎术后再出血率较高,TIPS可能导致肝性脑病等严重并发症^[3],且所有干预措施均无法从根本上逆转门静脉高压的病理生理进程。因此,深入阐明GOV发生发展机制并开发更为有效的防治策略至关重要。

受限临床样本获取困难与研究伦理,动物模型成为研究GOV不可或缺的工具。理想的GOV动物模型应能模拟门静脉压力持续性升高、侧支循环形成与扩张、GOV渐进性发展及潜在破裂出血等关键病理过程。本文系统综述当前GOV动物模型的研究现状,重点阐述其建模方法、病理特征、评估手段及各自的优缺点,以期GOV的机制研究与新治疗策略的临床转化提供方法学依据,并推动理想动物模型的开发和应用。

1 常用GOV动物模型及其建模方法

目前,常用的GOV动物模型主要包括部分门静脉结扎(partial portal vein ligation, PVL)模型、可充式球囊缩窄造模、四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导模型、胆总管结扎(bile duct ligation, BDL)模型、基因修饰动物模型以及各种方法组合形成的复合动物模型。

1.1 PVL模型 PVL是构建门静脉高压动物模型的经典术式,其机制在于机械性增加门静脉血流阻力。自1980年van Thiel等^[4]首次成功构建大鼠PVL模型以来,该技术历经多次优化。该模型通常选用大鼠或小鼠,核心手术步骤是在无菌条件下将特定规格针头与门静脉主干并行结扎后抽除,使门静脉直径缩窄50%~70%,以实现持续的门静脉压力升高。为更有效地模拟人类食管静脉曲张,Tanoue等^[5]首创了门静脉两步结扎加左肾静脉周围血管离断术。尹朝晖等^[6]在此基础上通过结扎左肾上腺静脉,进一步将大鼠GOV模型的成型时间缩短至3周左右,该方法在2010年被任崇仁等^[7]成功复现并验证。李宗芳等^[8]则采用缩窄门静脉主干1/2加丝线慢性栓塞的方法,通过一次手术实现了(犬)门静脉的渐进式阻断,成功制备出高质量且稳定的门静脉高压模型。模型稳定性方面,有研究表明门静脉压力在结扎后2~8周达到峰值,随后因侧支代偿而趋于稳定^[9]。值得注意的是,PVL模型的应用存在物种差异,如在猪模型中虽能诱发明显的门静脉压力升高,但短期内可能无法形成内镜下可见的GOV^[10]。

PVL模型可快速诱导门静脉高压,术后24 h内压力即可升至15~20 mmHg,2 d可检测到门-体分流,约1周

形成明确门静脉高压,并在7~14 d趋于稳定^[11]。随着压力持续升高,食管胃静脉、肠系膜静脉及腹壁静脉等门体侧支循环逐渐形成。该模型具有操作简便、成功率高、重复性好、门静脉高压形成快速稳定、动物病死率低且不受药物毒性干扰等特点。组织病理学显示,术后早期(1~2周)肝脏仅表现为轻度肝窦充血与肝细胞肿胀,无明显肝纤维化或肝硬化^[6],因此特别适用于研究门静脉高压的血流动力学及侧支循环形成机制。但其局限性在于缺乏肝硬化病理背景,并不能完全模拟人类疾病、侧支循环的形成模式与人类存在差异,以及可能因自发性侧支调节而影响实验结果稳定性等。

1.2 可充式球囊缩窄造模法 可充式球囊缩窄法最早在1983年用于构建(犬)食管静脉曲张模型^[12]。该方法通过琼脂缩窄环吸水膨胀以渐进性缩窄门静脉,但存在膨胀程度难以控制、部分模型需二次手术、稳定性差及动物病死率高等问题。2008年,该方法得到改良,采用可充式球囊缩窄环联合门腔转流术构建(犬)食管静脉曲张模型^[13]。手术主要包括门静脉-下腔静脉侧侧吻合、球囊缩窄环放置于近肝门侧门静脉主干以及结扎于肝下下腔静脉,从而在增加门静脉血流量的同时逐步升高门静脉压力。术后分次向球囊注水,于7~14 d内逐步缩窄门静脉。模型建成后,门静脉压力显著升高 $[(12.86\pm0.18)\text{ cmH}_2\text{O} \text{ vs } (26.75\pm0.39)\text{ cmH}_2\text{O}, P<0.05]$,胃镜及门腔静脉造影均证实GOV形成。该术式较好地模拟了人类门静脉高压血流动力学机制,后续研究也验证了其建模有效性^[14-15],被认为是一种较理想的食管静脉曲张造模方法。

1.3 CCl₄诱导模型 CCl₄诱导模型是研究门静脉高压与慢性肝病的经典化学诱导方法之一^[16]。该模型通过反复的肝损伤与修复过程模拟人类肝硬化的自然病程,具有较高的病理相似性^[17]。CCl₄模型多采用大鼠或小鼠,腹腔注射为常用给药途径。典型方案为:将CCl₄用橄榄油稀释(通常比例为1:1~1:3),按1~2 mL/kg的剂量每周腹腔注射2~3次,持续6~8周^[18]。联合使用苯巴比妥可加速肝纤维化进程^[19]。建模期间需监测动物体重、活动状态及生存情况,并定期检测血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和白蛋白水平以评估肝损伤程度,出现腹水、毛发粗糙及活动减少等表现常提示可能已形成肝硬化。

CCl₄经细胞色素P450 2E1代谢生成自由基,攻击肝细胞膜脂质,导致肝细胞坏死、炎症反应和肝星状细胞激活,从而诱导氧化应激与肝纤维化^[20-21]。CCl₄诱导的

肝损伤呈现典型的阶段性发展过程:早期(1~4周)以肝细胞坏死和炎症反应为主;中期(4~8周)出现明显纤维组织增生;后期(8~12周)形成典型肝硬化改变,包括假小叶形成和肝结构重建。门静脉高压通常在肝纤维化后期(6~8周)开始出现,并随着肝硬化程度加重而逐渐恶化。GOV的形成相对较晚,一般在10~12周后方可检出。周丁华等^[22]采用CCl₄诱导联合左肾静脉周围去血管化方法,成功制备了大鼠肝硬化门静脉高压模型。该研究显示,在第10周血管组织病理切片可见门静脉系胃脾区与肠系膜区明显淤血及血管扩张,至第15周进一步观察到门静脉血流逆流及食管静脉曲张形成。

该模型的主要优势在于能够较好模拟人类肝硬化的演进过程,其门静脉高压与侧支循环表现接近临床实际,适用于肝纤维化机制及抗纤维化治疗研究。但其建模周期长(8~12周)、病死率高(20%~30%)^[23]、个体差异大,且CCl₄的全身毒性可能干扰实验结果。另外,该模型诱导的肝纤维化模式较为均质,与人类肝硬化的异质性存在差异,因此不适用于快速建模或需严格控制变量的短期研究。

1.4 BDL模型 BDL模型是研究胆汁淤积性肝病及其并发症的经典动物模型。该模型通过阻断胆汁排泄通路,导致胆汁淤积、肝纤维化和门静脉高压^[24]。造模常选用大鼠,手术过程包括麻醉后行上腹正中切口,暴露并双重结扎近肝门处胆总管后中间切断;确认完全阻断后关腹^[25]。术后需提供高糖饮水以预防低血糖,并密切观察黄疸进展情况。

该模型呈现典型的胆汁淤积性肝病发展过程:胆酸蓄积诱导肝细胞凋亡与胆管反应性增生,激活转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/母系抗十五表态蛋白同源物通路促进纤维化,术后1周内出现明显黄疸,血清胆红素和碱性磷酸酶显著升高;2~3周形成肝纤维化;4周左右发展为胆汁性肝硬化^[25]。其形成的肝纤维化具有以下特点:纤维组织主要分布在门管区,伴明显胆管增生,呈典型的“胆管型”纤维化模式^[26]。门静脉高压通常在术后2~3周出现,伴有明显的门体侧支循环开放。

BDL模型特别适用于研究胆汁淤积性肝病的发病机制^[27]、胆汁性肝硬化并发症及胆道相关门静脉高压。但由于动物耐受性差、病死率高(4周内可达40%~50%)^[28],且其病理特征与病毒性肝炎相关肝硬化或酒精性肝硬化差异较大,该模型的应用范围相对局限,主要针对胆汁淤积相关特定问题,不宜单纯用于非胆汁淤积

性GOV造模,可与其他方法联合使用。

1.5 复合动物模型

1.5.1 PVL+CCl₄联合模型 该模型结合了PVL模型的快速成模特点和CCl₄诱导模型的肝硬化背景^[29]。典型方案是:先给予CCl₄诱导肝纤维化(4~6周),待轻度肝纤维化形成后,再行PVL手术。这种序贯处理可在较短时间内(总周期6~8周)建立兼具肝硬化和显著门静脉高压的动物模型。该复合模型形成的GOV更接近临床实际情况,侧支循环的结构重塑更为明显,且出血风险较高,适用于在肝硬化背景下研究门静脉高压并发症的综合管理策略。然而,该模型也同时继承了两种方法的局限性,包括操作复杂、周期相对较长及动物状态不稳定等问题。其核心价值在于搭建了一个介于“单纯血流动力学”和“单纯肝硬化”之间的桥梁模型,为评价那些既需要作用于肝脏(抗纤维化)又需要作用于血管(降低阻力)的联合治疗策略提供了理想的临床前研究工具。

1.5.2 BDL+PVL模型 该模型在BDL手术基础上增加PVL处理,旨在加速门静脉高压形成。由于单纯BDL模型门静脉高压发展较慢且不稳定,联合PVL后可获得更显著的血流动力学改变。这种模型适用于研究胆汁性肝硬化合并严重门静脉高压的特殊病理过程^[30]。

1.5.3 CCl₄+乙醇+高脂饮食复合诱导模型 该复合诱导模型是国内肝纤维化研究中的常用方法,广泛应用于肝纤维化机制、血清标志物与组织病理相关及抗肝纤维化药物研究^[31]。常规方案为大鼠皮下注射40%的CCl₄联合高脂低蛋白饮食,通常6周即可形成肝硬化。该法造模时间因给药途径而异(皮下注射6周,灌胃8周),但存在动物病死率高、停药后有一定自然恢复趋势等局限性。目前其应用主要局限于小型动物,在大型动物中的探索有限,且其病理特征与人类肝炎相关肝硬化仍存在差距。

1.5.4 维生素A缺乏联合CCl₄诱导模型 研究者通过联合使用维生素A缺乏饲料与低浓度CCl₄诱导,成功制备了稳定性良好的中重度肝纤维化小鼠模型^[32]。该模型采用维生素A含量为500 IU/kg的饲料喂养4周,并以10 mL/kg CCl₄干预8周,造模成功率可达100%。模型表现为稳定的肝纤维化病理结构,伴有显著氧化损伤,且在停药8周后未出现自发逆转,为肝病的基础研究与治疗策略开发提供了新思路。

1.6 基因修饰动物模型 利用基因工程技术构建的转基因或基因敲除动物,为研究特定基因在GOV发生中的作用提供了可能。例如,Mdr2(Abc4)敲除小鼠可模拟

进行性家族性肝内胆汁淤积症,自发进展为胆汁性肝硬化^[33];TGF- β 信号通路相关基因敲除小鼠则可自发形成肝纤维化和门静脉高压^[34]。这类模型特别适用于研究特定分子通路在GOV发生发展中的作用机制。

2 精准医学时代的模型创新与未来展望

2.1 新技术驱动模型革新:从在体动物到体外仿生系统 人源化肝脏嵌合体模型:通过将人肝干细胞或肝细胞移植至免疫缺陷小鼠(如FRG模型)体内,重构功能化的人源肝脏。该模型显著弥补了传统动物模型的物种差异局限,为研究乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等人类特异性病原体感染所致肝硬化和门静脉高压的机制提供了独一无二的平台,并可用于评价靶向人类病毒或宿主蛋白的抗纤维化药物的疗效^[35-36]。

多组学整合与空间转录组学:未来研究应超越传统组织学观察,充分利用动物模型资源,开展基因组、转录组、蛋白组及代谢组等多组学整合分析。特别是空间转录组技术,能在组织原位同步解析不同区域(如再生结节、纤维间隔、血管壁)的基因表达谱,精准揭示GOV发生过程中肝内与侧支循环血管旁细胞间复杂的分子对话,从而发现驱动疾病进展的关键信号轴和潜在治疗新靶点。

肝类器官/血管类器官共培养系统:利用患者来源的诱导多能干细胞或组织干细胞培育肝类器官和血管类器官,在体外构建共培养模型,可用于高通量筛选抗纤维化药物或抑制血管生成的化合物,减少对在体动物的依赖^[37-38]。类器官技术在GOV研究领域仍处于前沿探索阶段,尚未建立能够直接、完整模拟GOV形成的疾病模型。然而,其应用潜力已呈现出两大方向:其一,利用肝类器官模拟肝硬化等门静脉高压的始动病因,从根源上探究GOV的发病机制^[39];其二,借助血管类器官在体外重现异常血流动力学诱导的静脉重塑过程,直接研究静脉曲张的血管重塑与破裂机制。Wimmer等^[40]利用干细胞构建血管类器官并模拟糖尿病血管病变的研究,为建立门静脉高压相关静脉曲张的体外模型提供了直接方法学参考。随着类器官与生物工程、微流体技术的深度融合^[41],未来有望构建出高度模拟GOV病理生理的复杂体外模型,从而为深入理解该疾病和新型治疗策略筛选评估提供关键平台。

血管芯片:通过微流控技术模拟门静脉系统的高压、高剪切力力学环境,可用于研究血管内皮细胞与平滑肌细胞在力学刺激下的生物学响应、血管重塑机制以及新型止血材料的封堵效率,为理解GOV形成和破裂的

生物力学机制提供了可控的体外模型^[42]。

2.2 对接临床未来需求:从模拟疾病到解答临床难题 未来GOV动物模型的构建应更具针对性,致力于解决以下临床关键问题。(1)预测首次出血风险:可借助高分辨率活体成像技术,纵向、无创地监测曲张静脉壁张力、血流动力学及管壁厚度等物理参数,结合血液生物标志物构建机器学习预测模型,为临床风险分层提供新依据。(2)优化止血与再出血预防策略:利用模型评估温敏水凝胶、自膨胀止血泡沫等新型生物材料在模拟出血场景中的封堵效能与安全性,并研究TIPS等介入术后全身血流动力学变化,为优化临床方案提供数据支持。(3)肝外并发症研究:将模型延伸应用于肝肺综合征、肝肾综合征等门静脉高压相关的全身并发症的机制探索与治疗策略评估。

3 基于研究目的的GOV动物模型选择策略

理想的GOV动物模型应尽可能模拟人类疾病的完整病理生理过程。现有模型各具特点与局限,因此应根据具体研究目标选择合适的模型,以确保实验设计的科学性与结果的可靠性。该领域的主要研究目标涵盖:(1)门静脉高压的血流动力学机制探索;(2)肝纤维化/肝硬化的发生发展机制及抗纤维化药物评价;(3)GOV的形成机制及一级预防策略研究;(4)急性出血的止血材料与介入器械测试;(5)特定病因(如胆汁淤积性)门静脉高压的研究。不同动物模型在上述研究场景中的适用性存在显著差异(表1)。

选择模型时需遵循以下原则:首先应明确核心科学问题。若研究血管活性物质或门体分流动力学,宜选用门静脉高压形成迅速、肝脏病变轻微模型(如PVL模型);而评估针对肝纤维化的治疗策略,则必须采用能模拟肝硬化背景的模型(如CCl₄诱导模型或BDL模型)。其次需考虑研究周期与成本。药物初筛宜采用成模快的模型(如PVL模型,2~4周),长期疗效与安全性评估则需采用更接近自然病程的模型(如CCl₄诱导模型,8~12周)。最后需权衡操作难度与伦理因素。手术模型依赖精细的外科操作,药物诱导模型则涉及动物长时间的痛苦和较高的病死率,因此需充分论证其必要性并优化动物福利。

综上所述,并不存在适用于所有研究目的的“万能”模型。基于具体研究目标进行理性选择,并在结果解读时充分考虑所用模型的局限性,是推动临床前研究向临床有效转化的关键环节。

表1 GOV动物模型选择策略
Table 1 Strategies for selecting animal models of GOV

研究目的	首选模型	次选模型	选择依据与模型优势	注意事项与局限性
门静脉高压血流动力学机制研究	PVL模型	可充式球囊缩窄法	(1)成模周期短(1~2周),血流动力学变化显著而稳定;(2)造模成功率高,动物病死率低;(3)能独立研究门静脉高压血流动力学,排除肝硬化复杂背景干扰	(1)缺乏肝硬化背景,肝内机制研究受限;(2)侧支循环解剖结构存在种属差异;(3)自发性调节可能导致压力波动
肝纤维化/肝硬化机制及抗纤维化药物评价	CCl ₄ 诱导模型	BDL模型	(1)模拟人类肝硬化自然病程;(2)伴有典型肝功能与组织学异常;(3)抗纤维化药物疗效评价的参考依据	(1)建模周期长(8~12周)、个体差异大、病死率高;(2)肝外毒性干扰药效评估,需长期伦理监督
GOV形成机制与一级预防(药物/内镜)	CCl ₄ 诱导模型	PVL+CCl ₄ 复合模型	(1)模拟GOV渐进性发展;(2)评估NSBB等对血管重塑的抑制作用;(3)复合模型可加速进程	(1)CCl ₄ 模型GOV形成晚(需内镜/解剖确认);(2)PVL模型成模快但结构重塑欠典型
急性出血止血材料与介入器械测试	PVL模型	可充式球囊缩窄法	(1)快速建立稳定门静脉高压与侧支循环,适用于急性实验;(2)大鼠PVL成本低,适于初筛;(3)犬、猪模型利于模拟内镜操作	(1)自发性出血率极低,常需人工造瘘模拟;(2)评估止血需注大出血属凝血差异
胆汁淤积性门静脉高压与GOV研究	BDL模型	Mdr2基因敲除小鼠	特异性模拟胆汁淤积性肝病的病理过程,是研究此类疾病相关GOV的唯一适用模型	(1)动物状态差、病死率高;(2)病理生理改变与常见的病毒肝炎相关肝硬化/酒精性肝硬化差异大,结论外推需谨慎
门静脉高压病因及精准医学研究	复合模型(如PVL+CCl ₄)	基因修饰模型(如TGF-β信号通路相关基因敲除)	(1)模拟多因素复杂病因,贴近于临床;(2)适用于研究GOV病因异质性 & 个体化治疗	(1)建模复杂、变量多、成本高;(2)需高级实验设计和严格对照

注:PVL,部分门静脉结扎;CCl₄,四氯化碳;BDL,胆总管结扎;GOV,食管胃静脉曲张;NSBB,非选择性β-受体阻滞剂;Mdr2,多药耐药相关蛋白2;TGF-β,转化生长因子β。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 吕天富负责资料分析,图表绘制,初稿撰写;南琼负责研究构思与写作指导;赵颖和王晓华负责文献检索、整理与参考文献校核;穆宁晖和陆炳团负责论文修订,质量把控与终稿审定。

参考文献:

[1] Chinese Society of Spleen and Portal Hypertension Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal rupture bleeding in cirrhotic portal hypertension (2025 edition) [J]. Chin J Dig Surg, 2025, 24(3): 271-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241228-00590.
中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2025版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(3): 271-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241228-00590.

[2] Chinese Medical Association Liver Disease Branch, Chinese Medical Association Digestive Disease Branch, Chinese Medical Association Endoscopy Branch. Guidelines for prevention and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding due to portal hypertension in liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(2): 203-219. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002.
中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2): 203-219. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002.

[3] Liver Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis (2024 edition) [J]. Chin J Hepatol, 2024, 32(9): 799-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240630-00309.
中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2024年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(9): 799-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240630-00309.

[4] van THIEL DH, GAVALER JS, SLONE FL, et al. Is feminization in alcoholic men due in part to portal hypertension: A rat model[J]. Gastroenterology, 1980, 78(1): 81-91.

[5] TANOUE K, KITANO S, HASHIZUME M, et al. A rat model of esophageal varices[J]. Hepatology, 1991, 13(2): 353-358.

[6] YIN ZH, LIU XY, LU HY, et al. Establishment of rat model of esophageal varices[J]. Chin J Exp Surg, 2003, 20(8): 760. DOI: 10.3760/j.issn: 1001-9030.2003.08.041.
尹朝晖, 刘浔阳, 卢焕元, 等. 大鼠食管静脉曲张模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20(8): 760. DOI: 10.3760/j.issn: 1001-9030.2003.08.041.

[7] REN CR, BAO MS, CAO DJ. Effect of S-methyl isothiourrea on esophageal varices in rats with portal hypertension[J]. Chin J Comp Med, 2010, 20(3): 39-42, 84. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2010.03.010.
任崇仁, 鲍民生, 曹杜娟. S-甲基巯尿嘧啶对大鼠门脉高压食管静脉曲张的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(3): 39-42, 84. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2010.03.010.

[8] LI ZF, LIU XG, WANG Y, et al. Canine model of portal hypertension was established by chronic embolization of 1/2 main portal vein with silk thread[J]. Chin J Exp Surg, 1997, 14(5): 314-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.1997.05.135.
李宗芳, 刘效恭, 王英, 等. 缩窄门静脉主干1/2加丝线慢性栓塞术制备犬门静脉高压症模型[J]. 中华实验外科杂志, 1997, 14(5): 314-315.

- DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.1997.05.135.
- [9] ZHAO L, LI ZD, YU ZW, et al. Experience in making animal (dog) model of prehepatic portal hypertension[J]. Chin J Pediatr Surg, 2001, 22(1): 42-44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2001.01.017. 赵莉, 李振东, 于增文, 等. 肝前型门静脉高压症动物(犬)模型制作体会[J]. 中华小儿外科杂志, 2001, 22(1): 42-44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2001.01.017.
 - [10] MALUF-FILHO F, MEYER A, MARTINS PPM, et al. Experimental model of portal hypertension and esophagogastric varices in minipigs: Pressure and endoscopic pilot study[J]. Acta Cir Bras, 2022, 37(1): e370103. DOI: 10.1590/acb370103.
 - [11] COLOMBATO LA, ALBILLOS A, GROSZMANN RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats[J]. Hepatology, 1992, 15(2): 323-328. DOI: 10.1002/hep.1840150224.
 - [12] JENSEN DM, MACHICADO GA, TAPIA JI, et al. A reproducible canine model of esophageal varices[J]. Gastroenterology, 1983, 84(3): 573-579.
 - [13] FANG HP, DENG MH, LIN N, et al. Balloon ring instead of agar ring to make esophageal varices canine model[J]. Chin J Exp Surg, 2008, 25(5): 673-675. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-9030.2008.05.048. 方和平, 邓美海, 林楠, 等. 球囊环代替琼脂环制作食管静脉曲张犬模型[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(5): 673-675. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-9030.2008.05.048.
 - [14] SUN B, XU JM, XIONG QR, et al. Experimental study on establishment of canine model of portal hypertension esophageal varices by portal vein constrictor[J]. Chin J Dig Endosc, 2009, 26(3): 144-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2009.03.011. 孙斌, 许建明, 熊奇如, 等. 门静脉收缩器建立犬门静脉高压食管静脉曲张模型的实验研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(3): 144-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2009.03.011.
 - [15] HE Y, ZHONG YS, FANG HP, et al. A canine model of esophageal varices was made using a inflatable balloon ring[J]. New Med, 2010, 41(12): 808-810, 841. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2010.12.016. 何勇, 钟跃思, 方和平, 等. 使用可充气球囊环制作食管静脉曲张犬模型[J]. 新医学, 2010, 41(12): 808-810, 841. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2010.12.016.
 - [16] VOROBIOFF J, BREDFELDT JE, GROSZMANN RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats[J]. Gastroenterology, 1984, 87(5): 1120-1126.
 - [17] CHOW AM, TAN MQ, GAO DS, et al. Molecular MRI of liver fibrosis by a peptide-targeted contrast agent in an experimental mouse model[J]. Invest Radiol, 2013, 48(1): 46-54. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182749c0b.
 - [18] WU M, AN ZX, HE YL, et al. Therapeutic effect and mechanism of Solanum nigrum on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats via Bcl-2/Bax/Caspase-3 pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2026, 32(2): 117-125. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251208. 吴闵, 安祯祥, 何远利, 等. 龙葵通过Bcl-2/Bax/Caspase-3通路对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的治疗作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(2): 117-125. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251208.
 - [19] KRAUS N, USCHNER FE, MOESLEIN M, et al. Decompensated MASH-cirrhosis model by acute and toxic effects of phenobarbital[J]. Cells, 2024, 13(20): 1707. DOI: 10.3390/cells13201707.
 - [20] CAO XY, LI J, HUANG C, et al. Protective effect of hesperidin derivative Y-12 inhibiting CYP2E1 on CCl₄-induced acute liver injury in mice. [J]. Acta Univ Med Anhui, 2016, 51(5): 664-669. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.05.012. 曹雪艳, 李俊, 黄成, 等. 橙皮苷衍生物Y-12抑制CYP2E1对CCl₄诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(5): 664-669. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.05.012.
 - [21] TSAY HC, YUAN QG, BALAKRISHNAN A, et al. Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fibrosis[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 722-734. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.016.
 - [22] ZHOU DH, YING DJ, XIAO LY, et al. Modified procedure for rat model of hepatocirrhosis with portal hypertension in rats[J]. Chin J Bases Clinics Gen Surg, 2000, 7(1): 22-24. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2000.01.008. 周丁华, 应大君, 肖凌云, 等. 大鼠肝硬变门脉高压症模型建立方法改进[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2000, 7(1): 22-24. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2000.01.008.
 - [23] SUN JR, LU BJ, ZHENG JL, et al. Establishment and optimization of C57BL/6J mouse liver fibrosis model induced by carbon tetrachloride[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2024, 32(6): 743-752. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2024.06.007. 孙竟然, 卢秉久, 郑佳连, 等. 四氯化碳诱导C57BL/6J小鼠肝纤维化模型建立方法及优化[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(6): 743-752. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2024.06.007.
 - [24] BOSCH J, ENRIQUEZ R, GROSZMANN RJ, et al. Chronic bile duct ligation in the dog: Hemodynamic characterization of a portal hypertensive model[J]. Hepatology, 1983, 3(6): 1002-1007. DOI: 10.1002/hep.1840030618.
 - [25] SIKULER E, BUCHS AE, YAARI A, et al. Hemodynamic characterization of conscious and ketamine-anesthetized bile duct-ligated rats [J]. Am J Physiol, 1991, 260(1 Pt 1): G161-G166. DOI: 10.1152/ajpgi.1991.260.1.G161.
 - [26] ZHOU ME, CHEN YR, ZHANG N, et al. Expression of NLRP3 inflammatory body in a rat model of liver fibrosis induced by common bile duct ligation[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(9): 2102-2108. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.020. 周蒙思, 陈懿榕, 张娜, 等. NLRP3炎性体在胆总管结扎诱导的肝纤维化大鼠模型中的表达特点[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2102-2108. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.020.
 - [27] YU K, LIANG XQ, HAN M, et al. Optimization and evaluation of acute obstructive suppurative cholangitis model in rats[J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 45-50. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.006. 余奎, 梁晓强, 韩冕, 等. 大鼠急性梗阻性化脓性胆管炎模型的建立与评估[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 45-50. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.006.
 - [28] ZHUANG Y, ORTEGA-RIBERA M, THEVKAR NAGESH P, et al. Bile acid-induced IRF3 phosphorylation mediates cell death, inflammatory responses, and fibrosis in cholestasis-induced liver and kidney injury via regulation of ZBP1[J]. Hepatology, 2024, 79(4): 752-767. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000611.
 - [29] GUO YN, DONG SS, LI M, et al. A new model of portal vein thrombosis in rats with cirrhosis induced by partial portal vein ligation plus carbon tetrachloride and intervened with rivaroxaban[J]. BMC Gastroenterol, 2024, 24(1): 161. DOI: 10.1186/s12876-024-03253-4.
 - [30] HUANG HC, CHANG CC, PUN CK, et al. α -Adrenergic blockade prevented environmental temperature reduction-induced transient portal pressure surge in cirrhotic and portal hypertensive rats[J]. Clin Sci, 2022, 136(20): 1449-1466. DOI: 10.1042/CS20220290.
 - [31] CAI JF, CHEN ML. Research progress on animal models of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2021, 29(1): 128-136. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.019. 蔡江帆, 陈民利. 非酒精性脂肪肝炎动物模型的研究概况[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 128-136. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.019.
 - [32] YANG TT, ZHAO L. A stable mouse model of chronic liver fibrosis induced by vitamin A deficiency and intraperitoneal CCl₄ injection[J]. J South Med Univ, 2025, 45(7): 1527-1534. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2025.07.20. 阳亭亭, 赵丽. 维生素A缺乏联合CCl₄诱导制备稳定的小鼠慢性肝纤维化模型[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(7): 1527-1534. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2025.07.20.
 - [33] JIA KX, MA Z, ZHANG YH, et al. Picoside II promotes HSC apoptosis and inhibits the cholestatic liver fibrosis in Mdr2 (-/-) mice by po-

- larizing M1 macrophages and balancing immune responses[J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(7): 582-598. DOI: 10.1016/S1875-5364(24)60674-6.
- [34] CROUCHET E, DACHRAOUI M, JÜHLING F, et al. Targeting the liver clock improves fibrosis by restoring TGF- β signaling[J]. J Hepatol, 2025, 82(1): 120-133. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.034.
- [35] KAFFE E, ROULIS M, ZHAO J, et al. Humanized mouse liver reveals endothelial control of essential hepatic metabolic functions[J]. Cell, 2023, 186(18): 3793-3809. e26. DOI: 10.1016/j.cell.2023.07.017.
- [36] LUO YH, LU HC, PENG DQ, et al. Liver-humanized mice: A translational strategy to study metabolic disorders[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(1): 489-506. DOI: 10.1002/jcp.30610.
- [37] RAMLI MNB, LIM YS, KOE CT, et al. Human pluripotent stem cell-derived organoids as models of liver disease[J]. Gastroenterology, 2020, 159(4): 1471-1486. e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.010.
- [38] ZHAO Y, SUN MZ, PAN ZH, et al. A novel quantitative angiogenesis assay based on visualized vascular organoid[J]. Angiogenesis, 2025, 28(1): 10. DOI: 10.1007/s10456-024-09967-z.
- [39] AKBARI S, SEVINÇ GG, ERSOY N, et al. Robust, long-term culture of endoderm-derived hepatic organoids for disease modeling[J]. Stem Cell Reports, 2019, 13(4): 627-641. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.08.007.
- [40] WIMMER RA, LEOPOLDI A, AICHINGER M, et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy[J]. Nature, 2019, 565(7740): 505-510. DOI: 10.1038/s41586-018-0858-8.
- [41] BREUIL L, KITADA A, YADAV S, et al. Vascular microphysiological systems (MPS): Biologically relevant and potent models[J]. Lab Chip, 2025, 25(17): 4221-4251. DOI: 10.1039/d5lc00014a.
- [42] ZHAO P, LIU X, ZHANG X, et al. Flow shear stress controls the initiation of neovascularization via heparan sulfate proteoglycans within a biomimetic microfluidic model[J]. Lab Chip, 2021, 21(2): 421-434. DOI: 10.1039/d0lc00493f.

收稿日期: 2025-09-25; 录用日期: 2025-12-02

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LYU TF, NAN Q, ZHAO Y, et al. Selection strategies and future perspectives for animal models of gastroesophageal varices[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(5): 1185-1191.

吕天富, 南琼, 赵颖, 等. 食管胃静脉曲张动物模型的选择策略与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5): 1185-1191.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Cell | 清道夫受体F类成员2是乙型肝炎病毒的细胞内受体

为更有效地治愈乙型肝炎病毒(HBV)感染,需深入研究HBV生活史关键环节上的核心分子机制。2026年5月20日,北京生命科学研究所/清华大学生物医学交叉研究院李天辉实验室在*Cell*发表的研究首次发现清道夫受体F2(SCARF2)作为病毒内吞后的细胞内受体,在HBV细胞膜受体钠离子牛磺胆酸共转运蛋白(NTCP)之后发挥作用,介导HBV靶向细胞核孔复合体处运输,并促进病毒核衣壳从内体性囊泡中释放。

该团队以外源表达NTCP的HepG2细胞(HepG2-NTCP)为基础,进行了以HBV感染效率为标准的遗传筛选。从含有74个肝脏高水平表达的膜蛋白cDNA文库中,发现转录因子CREBH能够显著增强HBV感染效率,随后通过分析测试CREBH影响的差异表达基因,发现SCARF2是决定HBV感染效率的一个关键因素。

本研究还发现SCARF2分子中,N端第4~6个EGF-like结构域(EGF 4-6)以及C端结构域,对支持HBV感染起到不可或缺的作用。进一步的病毒学和生物化学研究确定了EGF 4-6能够与HBV大包膜蛋白(L)的preS1区段的第79~108位氨基酸相互作用,该区域位于preS1与NTCP结合的下游。影像学研究发现,HBV感染后,NTCP与SCARF2在细胞内相互靠近并高度共定位。将HBV preS1区域与SCARF2相互作用的关键位点(89/90位氨基酸)突变,带有突变的HBV感染细胞时,共定位和感染效率受到显著影响。影像学分析结合超速离心和生物化学研究表明,HBV通过NTCP进入细胞后,到达含有SCARF2的内体(endosome)。在内体中,位于腔内侧(lumen)的SCARF2 N端与HBV结合,位于细胞质侧的SCARF2 C端则与该内体在细胞内的定位有关。随后的活细胞追踪、超分辨显微镜、免疫电镜研究发现,SCARF2能够携带HBV定位于细胞核孔复合体的细胞质侧。进一步的研究表明,敲减细胞中的SCARF2,可显著影响HBV从内体性囊泡中的释放,从而影响病毒的感染效率。探索研究表明HBV从内体性囊泡的释放,可能与SCARF2 C端IDR区段液-液相分离形成有关。

SCARF2是在HBV入侵细胞关键过程中,继NTCP之后发现的又一个核心分子。本研究回答了HBV感染细胞过程中的一个关键问题,并揭示了一种前所未有的,病毒从细胞膜定向到达细胞核的新型机制,也有助于更深入理解细胞内物质运输以及开发新的抗病毒策略。

摘译自 LI C, WANG Y, XIONG R, et al. Scavenger receptor class F member 2 is an intracellular receptor for hepatitis B virus[J]. Cell, 2026. DOI: 10.1016/j.cell.2026.04.045. [Epub ahead of print]

(北京生命科学研究所/清华大学生物医学交叉研究院 李聪 王怡雪 刘梦 张婧 报道)