

杰克森实验室 C57BL/6J 老龄鼠的 NASH 表型分析

在非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 的研究中，从雄性幼龄鼠模型着手往往会导致对 NASH 流行病学以下两个重要方面的忽视：

- 1) 无论对于男性还是女性，年龄都是一项重要的风险因素¹。
- 2) 男性的非酒精性脂肪肝总体发病率更高，而 50 岁以上女性患严重纤维化疾病的风险最高。²

C57BL/6J 老龄鼠是包含这些风险因素的新 NASH 模型，6-22 月龄可现货供应。与从 6 周龄开始饲喂高脂、高胆固醇高果糖的饲料 (“mAMLN” 饲料，改良的糊精饲料；Research Diets, Inc. D09100310i) 的雄性小鼠相比，从 13 月龄 (大约相当于人类 40 多岁) 开始饲喂该饲料的雄性和雌性小鼠均在更短时间内出现更严重的 NASH 特征。这些跟年龄相关的关键差别包括：

- 老龄鼠的肝损伤标志物和胆固醇升高速度更快 (图 1)。一个月内，雄性老龄鼠的血清丙氨酸转氨酶 (alanine amino transferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 就升高到雄性幼龄鼠至少 5 个月才能达到的水平。雄性老龄鼠的胆固醇也升高得更快。
- 雄性和雌性老龄鼠的 NASH 血清标志物水平相似 (图 2)。在雄性和雌性老龄鼠中，血清 ALT 和 AST 在任何周龄段都没有性别差异。雌性老龄鼠和雄性幼龄鼠的胆固醇升高速度相似 (图 1、2)。

图 1

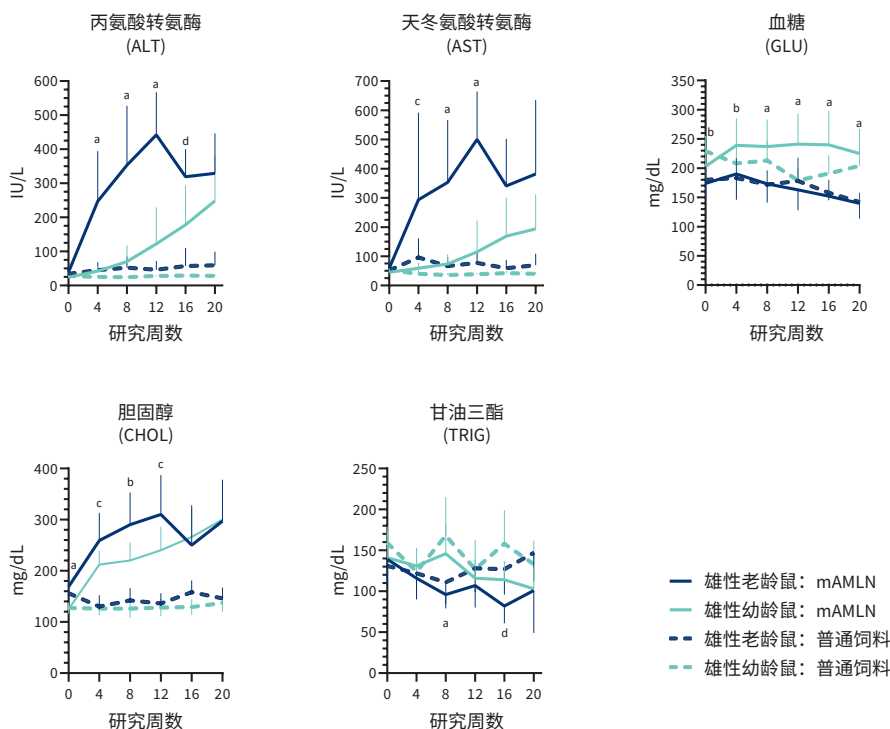


图 1 雄性老龄鼠和幼龄鼠非空腹血清生化指标。通过颌下静脉丛采血法采集指定周龄所有小鼠的血液样本并处理获得血清，使用 Beckman Coulter AU 680 生化分析仪进行测定。数据取平均值和一倍标准差。样本量分别为：30 只雄性老龄鼠饲喂 mAMLN；13 只雄性老龄鼠饲喂普通饲料；36 只雄性幼龄鼠饲喂 mAMLN；18 只雄性幼龄鼠饲喂普通饲料。普通饲料为 LabDiet 5K52 配方 (脂肪重量占比为 6%)。使用混合效应模型和 Tukey 多重比较校正对每项测定分别进行了分析。^aP < 0.0001, ^bP < 0.001, ^cP < 0.01, ^dP < 0.05 表示饲喂 mAMLN 的老龄鼠和幼龄鼠之间有显著性差异。

图 2

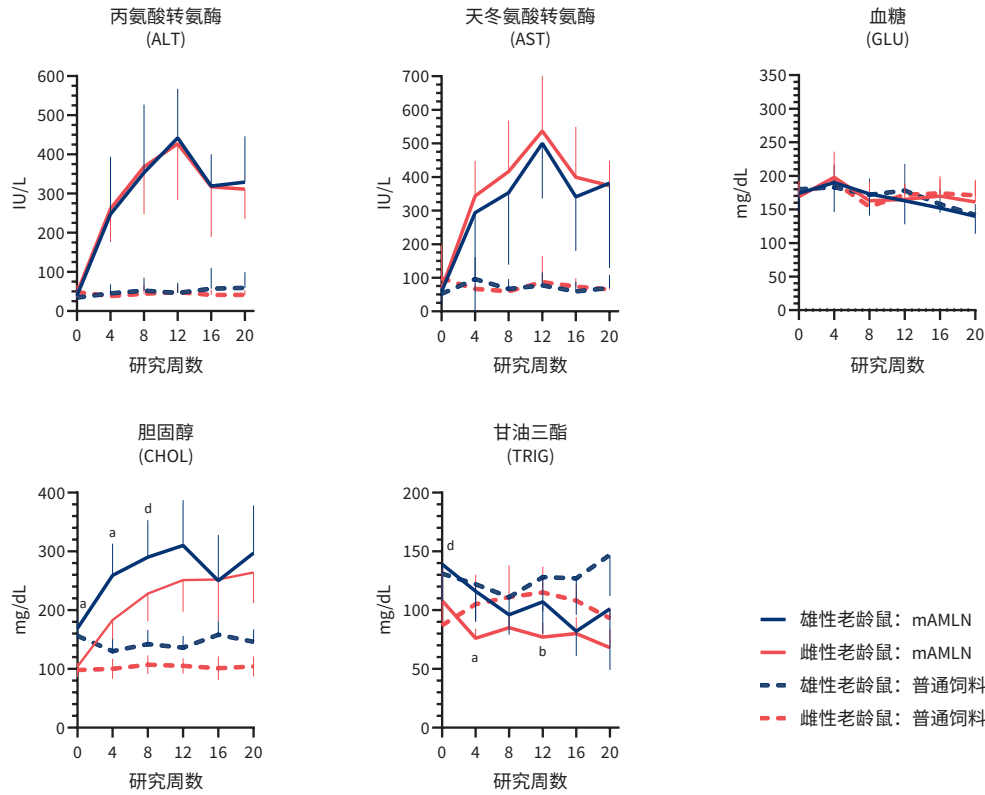


图 2 老龄鼠非空腹血清生化指标。采用与图 1 相同的颌下静脉丛采血和分析方法。雄性老龄鼠样本量与图 1 相同；雌性老龄鼠样本量为 17 只饲喂 mAMLN，8 只饲喂普通饲料。^aP < 0.0001, ^bP < 0.001, ^cP < 0.01, ^dP < 0.05 表示饲喂 mAMLN 的雄性和雌性老龄鼠之间有显著性差异。

老龄鼠和幼龄鼠表现出如下**肝脏组织病理特征** (图 3):

- **严重的脂肪变性** (不论鼠龄或饲喂 mAMLN 饲料的时间如何)，饲喂普通饲料的雄性老龄鼠也出现脂肪变性；
- **老龄鼠炎症加剧**，饲喂 mAMLN 的雄性老龄鼠炎症评分在 6 周内升高。炎症主要涉及组织细胞和中性粒细胞；
- **纤维化**，饲喂 mAMLN 的部分雄性老龄鼠 20 周时的纤维化评分已经是雄性幼龄鼠 40 周都无法达到的水平；
- **细胞坏死**，部分老龄鼠在 20 周内出现坏死，幼龄鼠出现坏死的时间更晚；
- **肝细胞变性**，20 周后，在所有雄性老龄鼠 (10/10) 和大多数雌性老龄鼠 (3/5) 中观察到肝细胞变性，但幼龄鼠中未观察到此现象。具体包括细胞肿大、细胞核增大、核内胞质内陷，可能出现 Mallory-Denk 小体、胞质包涵体和有丝分裂像。雄性幼龄鼠在 30 周后观察到肝细胞变性。

图 3

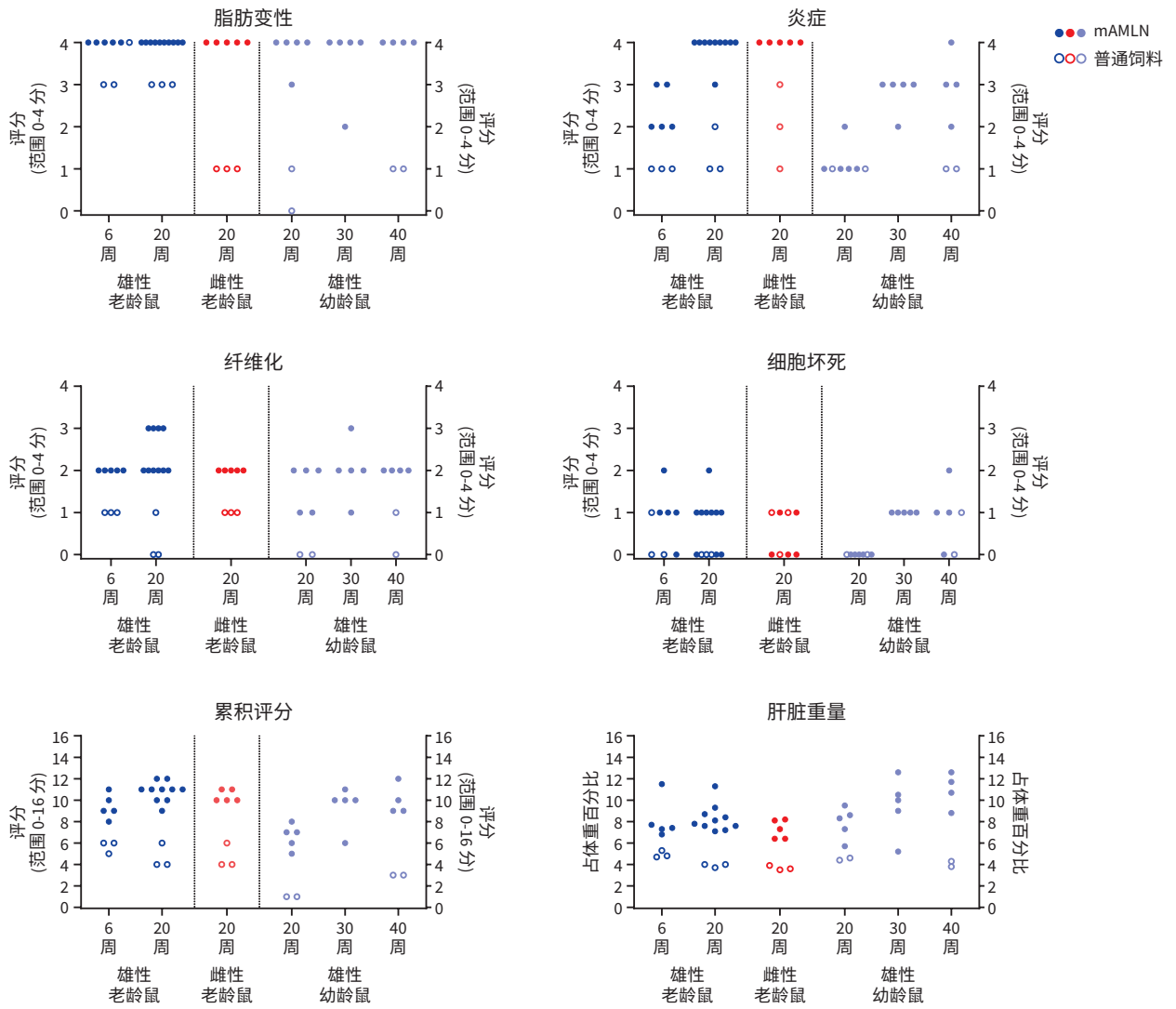


图 3 通过 H&E 染色切片以 0-4 级对脂肪变性、炎症、纤维化和细胞坏死进行评分。可根据需要提供评分方法的详细说明。累积分数通过将每只小鼠的单项分数相加得出。

使用 Kruskal-Wallis 检验 (单项评分) 或单因素方差分析 (累积病变评分和肝脏重量) 对 20 周 mAMLN 饲料组进行分析发现:

- 脂肪变性和肝脏重量均无显著差异;
- 雄性和雌性老龄鼠的炎症比雄性幼龄鼠更严重 (P 值分别为 0.0006 和 0.0015);
- 雄性老龄鼠的纤维化和细胞坏死评分均高于雄性幼龄鼠 (P 值分别为 0.0277 和 0.0378);
- 在老龄鼠中, 累积病变评分没有性别差异, 但雄性和雌性老龄鼠组的病变评分均显著高于幼龄鼠 (两项成对比较的 P 值均小于 0.0001)。

¹National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. (NICE Guideline, No. 49.) 5, Risk factors for NAFLD. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384735/>

²Balakrishnan M, Patel P, Dunn-Valadez S, Dao C, Khan V, Ali H, El-Serag L, Hernaez R, Sisson A, Thrift AP, Liu Y, El-Serag HB, Kanwal F. Women Have a Lower Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease but a Higher Risk of Progression vs Men: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;19(1):61-71.e15. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.067. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360810.

杰克森艾特生物科技(北京)有限公司

北京办公室: 北京市顺义区林河北大街10号4幢第3层
上海办公室: 上海市浦东新区金科路2889弄3号长泰广场C座630室

技术支持

电话: 400-001-2626
邮件: micetech@jax.org.cn
网站: www.jax.org.cn

询价下单:

电话: 400-693-5700
邮件: orderquest@jax.org.cn
网站: jax.ibiocart.com



扫码关注官方微信

