

葡聚糖硫酸钠不同给药方式建立小鼠溃疡性结肠炎模型

赵亚妮¹, 李瑶², 张妍¹, 王四旺², 安军明³

(1. 陕西中医药大学针灸推拿学院, 咸阳 712046; 2. 西北大学生命科学与医学部, 西安 710069;

3. 西安市中医医院针灸推拿科, 西安 710021)

[摘要] 目的 研究小鼠分别经灌胃或自由饮用葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 后发生溃疡性结肠炎的成模情况。方法 选取 32 只雄性 C57BL/6 小鼠, 随机分为空白组、3% DSS 自由饮用组、5 g/kg 和 6 g/kg DSS 灌胃组, 每组 8 只, 连续给药 7 d。每天记录各组小鼠的饮水量、体质量、粪便性状及便血情况, 进行小鼠疾病活动指数 (disease activity index, DAI) 评分。第 8 天处死小鼠, 分离小鼠结肠、胸腺及脾脏, 称胸腺和脾脏质量, 计算免疫器官指数; 测量结肠长度, 观察结肠病理变化, 进行组织病理学评分。结果 各给药组小鼠 7 d 的 DSS 总摄入量均超过 30 mg/g。与空白组比较, 灌胃组小鼠的 DAI 评分无明显差异 ($P > 0.05$), 自由饮用组小鼠从第 3 天起 DAI 评分明显升高 ($P < 0.01$)。与空白组比较, 各给药组小鼠的结肠明显缩短 ($P < 0.01$), 但胸腺指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 自由饮用组小鼠的胸腺指数下降和结肠萎缩程度较灌胃组更明显 ($P < 0.05$)。组织病理学改变方面, 6 g/kg 灌胃组小鼠结肠发生轻微病理学变化; 自由饮用组小鼠结肠的病理学改变更为显著, 组织病理学评分明显高于灌胃各剂量组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结论 采用 DSS 建立小鼠溃疡性结肠炎模型时, 自由饮用的方式较灌胃造模效果更好。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 葡聚糖硫酸钠; 自由饮用; 灌胃; 小鼠

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)01-0033-07

Establishment of Ulcerative Colitis Model in Mice by Different Drug Delivery

Methods of Dextran Sodium Sulfate

ZHAO Yani¹, LI Yao², ZHANG Yan¹, WANG Siwang², AN Junming³

(1. College of Acupuncture and Massage, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. Department of Life Science and Medicine, Northwest University, Xi'an 710069, China; 3. Department of Acupuncture and Massage Rehabilitation, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China)

Correspondence to: AN Junming, E-mail: an_71@163.com

[Abstract] **Objective** To study the modeling situation of ulcerative colitis in mice by gavage or free drinking of dextran sulfate sodium (DSS) respectively. **Methods** Thirty two male C57BL/6 mice were randomly divided into a blank control group, a 3% DSS free drinking group, 5 g/kg and 6 g/kg DSS gavage groups, with eight mice in each group. The drug treatments lasted for 7 days. The water intake, body weight, stool characteristics and hematochezia of mice in each group were recorded daily, and the disease activity index (DAI) score of mice was calculated daily. After the mice were sacrificed on the 8th day, the colon, thymus and spleen were separated, the thymus and spleen were weighed, and the immune organ index was calculated; the colon was measured for length and observed for pathological changes, and the

[基金项目] 陕西省科学技术研究发展计划项目(2015SF2-08-01); 陕西省科技创新 - 工程工程技术研究中心组建计划项目(S2018-ZC-GCZXXY-SF-0005)

[作者简介] 赵亚妮(1995—), 女, 硕士研究生。E-mail: 993158489@qq.com

[通信作者] 安军明(1971—), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 针灸治疗老年病的机理与临床研究。E-mail: an_71@163.com

histopathological score was assessed. **Results** The total intake of DSS in each administration group exceeded 30 mg/g for 7 days. Compared with the blank control group, there was no significant difference in the DAI score of mice in the gavage groups ($P>0.05$), and the DAI score of mice in the free drinking group increased significantly from the 3rd day ($P<0.01$). Compared with the blank control group, the colon of mice in each administration group was shortened ($P<0.01$), but the thymus index showed no significant difference ($P>0.05$). The decreasing of thymus index and colon atrophy of mice in the free drinking group were more significant than those in the gavage groups ($P<0.05$). In terms of histopathological changes, the mice in the 6 g/kg gavage group had slight pathological changes, and the mice in the free drinking group had more significant pathological changes, and the histopathological score in the free drinking group was significantly higher than those in the gavage groups ($P<0.01$ or $P<0.05$). **Conclusion** When DSS is used to establish the model of ulcerative colitis in mice, the free drinking method is more effective than the gavage administration.

[Key words] Ulcerative colitis; Dextran sodium sulfate; Free drinking; Gavage; Mice

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis) 是一种炎性肠病, 主要侵袭直肠和结肠^[1]。临床表现为体质减轻、粪便稠度改变、粪便带血和结肠缩短, 病理表现为结肠黏膜损伤和肠道组织学改变^[2-3]。近年来, 溃疡性结肠炎的发病率及向结肠癌转化率升高, 已逐渐成为全球重点关注的疾病之一^[4]。动物模型是研究疾病发病机制及研发治疗药物的重要基础, 因此建立一个成熟稳定的溃疡性结肠炎动物模型至关重要。

葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 是葡聚糖的聚阴离子衍生物, 由葡聚糖和氯磺酸的酯化反应形成^[5]。研究表明, 当小鼠自由饮用相对分子质量为 36 000~50 000 的 DSS 达到累积 30 mg/g 时, 即可成功建立急性溃疡性结肠炎模型^[6]。此外, 还可根据实验目的调整 DSS 浓度和给药时间, 建立慢性、急慢性交替模型或结肠癌模型。该造模方法操作简便, 性价比高, 重复性好, 是结肠炎建模的首选方法^[7-8]。DSS 造模给药方式多推荐自由饮用, 但许多学者担心自由饮用会因小鼠饮水量的差异造成 DSS 摄入量不均, 最终导致模型组间及组内差异较大^[9]。因此, 本实验尝试通过灌胃给药的方式控制每只小鼠的 DSS 摄入量, 以期达到与 DSS 自由饮用同样的造模效果, 为溃疡性结肠炎研究中的建模方式选择提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 32 只, 体质量为

18~22 g, 6~8 周龄, 由空军军医大学实验动物中心[SCXK (陕) 2019-001]提供。实验小鼠饲养于空军军医大学实验动物中心[SYXK (陕) 2019-001], 适应性饲养 1 周, 室内温度 21~25 °C, 相对湿度 40%~70%, 自由饮水, 人工控制光照昼夜 12 h, 垫料 1 周更换 2 次。实验过程中, 对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》, 按照 3R 原则给予实验动物人道关怀。

1.2 实验试剂与仪器

DSS 相对分子质量为 36 000~50 000, 购自美国 MP Biomedicals 公司 (批号 160110); 质量分数为 4% 的多聚甲醛溶液购自北京雷根生物技术有限公司 (批号 1225A19); PBS 购自北京索莱宝科技有限公司 (批号 20181016); CKX41 型倒置显微镜购自日本 Olympus 公司; Shimadzu 电子天平购自岛津企业管理 (中国) 有限公司; Milli-Q Academic 超纯水系统购自德国 Merck Millipore 公司。

1.3 分组及给药

取 32 只 6~8 周龄的雄性 C57BL/6 小鼠, 适应性饲养 1 周后, 随机分为空白组 (Control)、3% DSS 自由饮用组 (DSS-3%)、5 g/kg DSS 灌胃组 (DSS-5 g/kg) 和 6 g/kg DSS 灌胃组 (DSS-6 g/kg), 每组 8 只。空白组小鼠自由饮水; DSS-3% 组小鼠自由饮用 3% DSS 水溶液 (将 3 g DSS 溶于 100 mL 去离子水中配制而成), 每天定时记录饮水量并更新 DSS; DSS-5 g/kg 与 DSS-6 g/kg 组小鼠分别灌胃 500 mg/mL 和 600 mg/mL

的 DSS, 小鼠的给药容量为 10 ml/kg, 溶剂为去离子水, 每天灌胃 1 次, 连续 7 d。

1.4 检测指标

实验期间, 每天记录各组小鼠的饮水量、体质量、粪便性状及便血情况, 进行疾病活动指数 (disease activity index, DAI) 评分。DAI 评分标准^[10]见表 1。末次给药 24 h 后, 脱颈椎处死小鼠, 分离结肠, 肉眼观察病变情况, 测量结肠长度。随后取中段结肠 1 cm 左右, 用 1 mL 注射器吸取预冷的 PBS 缓冲液, 冲洗干净结肠内容物后, 将结肠组织置于 4% 的多聚甲醛溶液中, 进行 HE 染色。组织病理学评分标准^[11]见表 2。分离小鼠胸腺和脾脏, 称其质量并计算脏器指数。给药完毕后计算各组小鼠 7 d 内的 DSS 摄入量, 计算方法^[6]如下: DSS-3% 组的 DSS 摄入量 = [饮水量 (mL) × DSS (g) / 100 mL] / 小鼠体质量 (g); DSS-5 g/kg 组的 DSS 摄入量 = 5 (g/kg) × 7 (d); DSS-6 g/kg 组的 DSS 摄入量 = 6 (g/kg) × 7 (d)。

表 1 疾病活动指数 (DAI) 评分标准

Table 1 Disease activity index (DAI) scoring criteria			
体质量下降比 /%	粪便性状	粪便隐血 / 肉眼血便	计分
0	正常	正常	0
1~5	松散	隐血阳性	1
5~10	松散	隐血阳性	2
10~15	稀便	肉眼血便	3
> 15	稀便	肉眼血便	4

注: 粪便性状正常, 指成形粪便; 松散, 指不黏附于肛门的糊状、半成形粪便; 稀便, 指可黏附于肛门的稀水样便。DAI 评分 = 三项指标计分总和 / 3。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对实验结果数据进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐时用单因

素方差分析, 方差不齐时进行非参数检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

DSS-3% 组平均每只小鼠 7 d 内总饮水量为 26.54 mL, 计算可得 DSS-3% 组每只小鼠 7 d 的总 DSS 摄入量为 39.75 mg/g; DSS-5 g/kg 和 DSS-6 g/kg 组平均每只小鼠 7 d 内总 DSS 摄入量分别为 35 mg/g 和 42 mg/g。因此, 3 组小鼠的 DSS 摄入量均达到了溃疡性结肠炎成模剂量, 且以 DSS-6 g/kg 组小鼠的 DSS 摄入量最高。

造模后, DSS-3% 组、DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠体质量均呈下降趋势, DAI 评分均呈上升趋势 (图 1)。给药第 3 天起, DSS-3% 组小鼠出现软便; 第 5 天出现血便; 第 6 天起粪便呈血水样, 小鼠毛色无光泽, 精神萎靡, 与空白组比较 DAI 评分明显升高 ($P < 0.01$)。从开始造模至给药结束, DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠粪便性状无明显变化, DAI 评分与空白组比较均无明显差异 ($P > 0.05$)。给药第 5 天起, 与空白组比较, DSS-3% 组、DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠的体质量均明显降低 ($P < 0.01$), 第 8 天时 DSS-3% 组小鼠体质量下降更明显, 显著低于 DSS-5 g/kg 和 DSS-6 g/kg 组 (均 $P < 0.01$)。

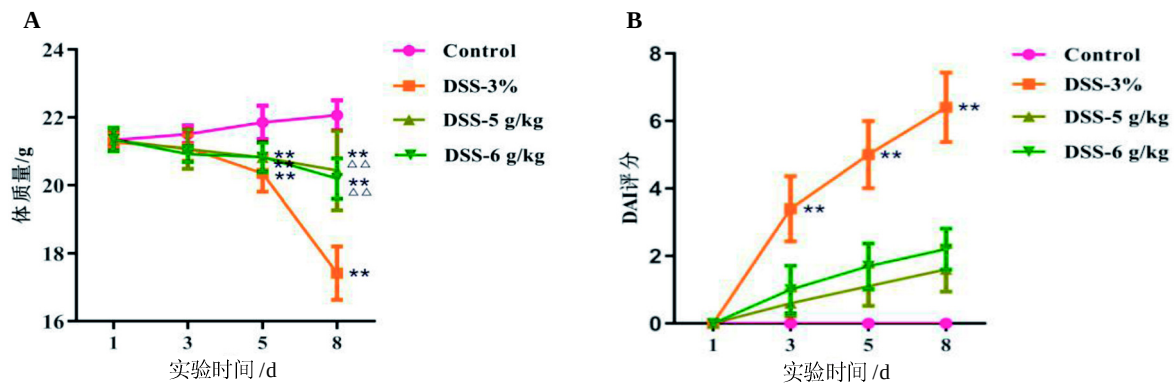
2.2 结肠长度

结肠萎缩是溃疡性结肠炎的一个重要病理特征。本研究发现, DSS-3% 组、DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠结肠均有不同程度的萎缩, 与空白组比较均明显缩短 (均 $P < 0.01$); DSS-3% 组与 DSS-5 g/kg 组、DSS-6 g/kg 组相比, 小鼠结肠萎缩更明显, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。见图 2。

表 2 组织病理学评分标准

Table 2 Histopathological scoring criteria				
炎症反应	病变累及深度	隐窝破坏	病变范围 /%	计分
无	无	无	< 1	0
轻度	黏膜下层	基底 1/3 隐窝被破坏	1~25	1
中度	肌层	基底 2/3 隐窝被破坏	26~50	2
重度	浆膜层	全部隐窝被破坏, 但有完整的上皮	51~75	3
—	—	全部隐窝及上皮被破坏	76~100	4

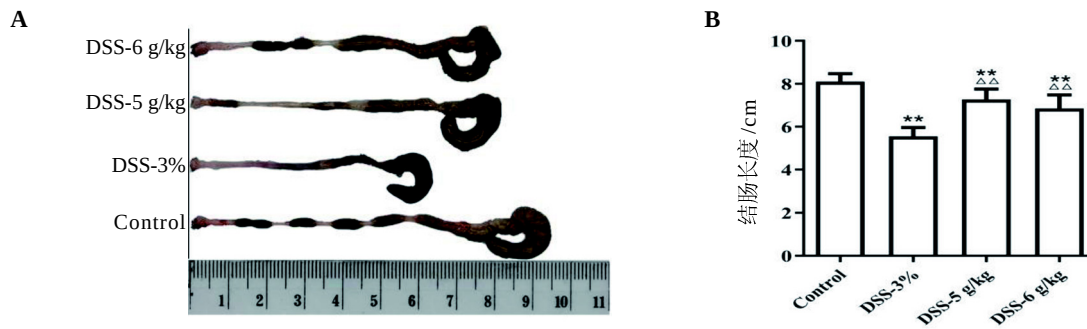
注: 组织病理学评分 = (炎症反应 + 病变深度 + 隐窝破坏) 计分 × 病变范围计分。



注: Control 为空白组, DSS-3% 为 3% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 自由饮用组, DSS-5 g/kg 为 5 g/kg DSS 灌胃组, DSS-6 g/kg 为 6 g/kg DSS 灌胃组。与 Control 比较, $**P < 0.01$; 与 DSS-3% 比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图 1 不同给药方式对小鼠体重 (A) 及 DAI 评分 (B) 的影响

Figure 1 Effects of different administration methods on body weight (A) and DAI score (B) of mice



注: Control 为空白组, DSS-3% 为 3% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 自由饮用组, DSS-5 g/kg 为 5 g/kg DSS 灌胃组, DSS-6 g/kg 为 6 g/kg DSS 灌胃组。与 Control 比较, $**P < 0.01$; 与 DSS-3% 比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图 2 不同给药方式对小鼠结肠形态 (A) 及结肠长度 (B) 的影响

Figure 2 Effect of different administration methods on colon morphology (A) and colon length (B) of mice

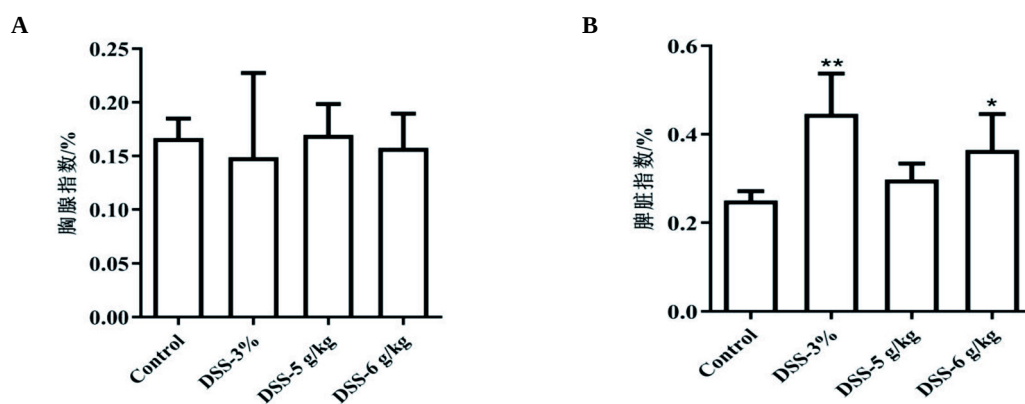
2.3 免疫器官指数

免疫器官指数可以反映机体的炎症反应水平, 而 DSS 诱导的溃疡性结肠炎可降低小鼠胸腺指数, 增加脾脏指数^[12-13]。本实验结果表明, 与空白组相比, DSS-3% 组、DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组之间小鼠胸腺指数差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 但 DSS-3% 组和 DSS-6 g/kg 组的小鼠胸腺指数均有所下降; 与空白组相比, DSS-3% 组和 DSS-6 g/kg 组的小鼠脾脏指数均明显升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 其中自由饮用组升高更为明显; DSS-5 g/kg 组的小鼠脾脏指数虽有升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

2.4 组织病理学

HE 染色结果显示, 空白组小鼠的结肠组织

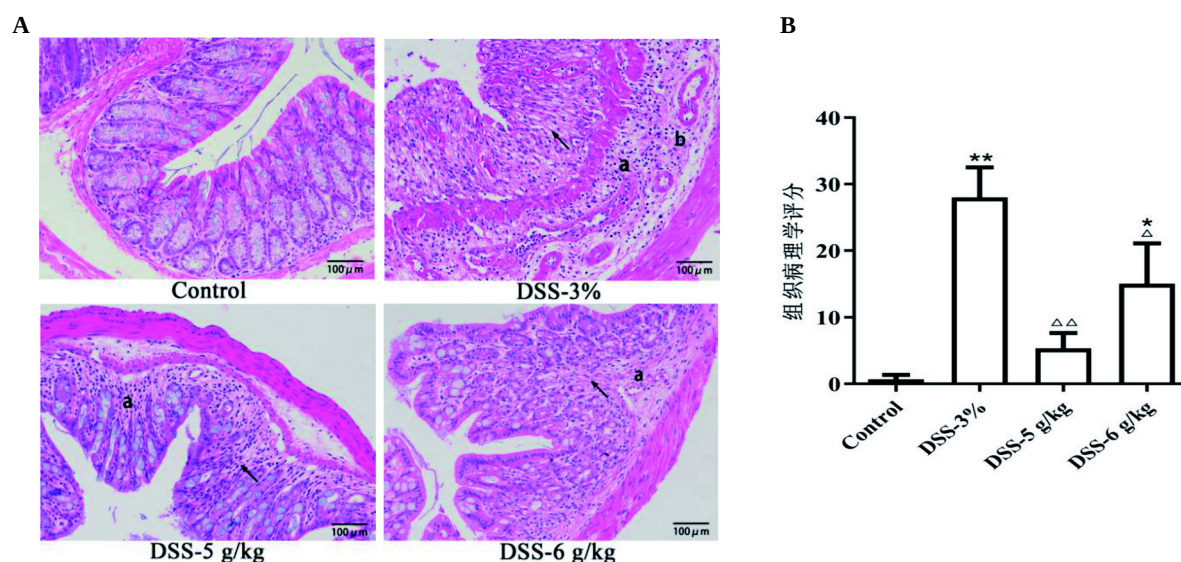
黏膜上皮完整, 腺体排列整齐, 隐窝结构正常, 无炎性细胞浸润; DSS-3% 组小鼠的结肠组织黏膜上皮严重缺损, 大量腺体破坏, 隐窝结构消失, 黏膜下层水肿, 并伴有大量炎性细胞浸润。与空白组、DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠相比, DSS-3% 组小鼠的结肠组织病理学评分均明显升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠的结肠组织黏膜上皮基本完整, 部分腺体及隐窝结构变形破坏, 黏膜下层有较多炎性细胞浸润。与空白组相比, DSS-6 g/kg 组小鼠的结肠组织病理学评分明显升高 ($P < 0.05$), 而 DSS-5g/kg 组虽有所升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。



注: Control 为空白组, DSS-3% 为 3% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 自由饮用组, DSS-5 g/kg 为 5 g/kg DSS 灌胃组, DSS-6 g/kg 为 6 g/kg DSS 灌胃组。* 与 Control 比较, $P < 0.05$; ** 与 Control 比较, $P < 0.01$ 。

图 3 不同给药方式对小鼠胸腺指数 (A) 及脾脏指数 (B) 的影响

Figure 3 Effects of different administration methods on thymus index (A) and spleen index (B) of mice



注: Control 为空白组, DSS-3% 为 3% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 自由饮用组, DSS-5 g/kg 为 5 g/kg DSS 灌胃组, DSS-6 g/kg 为 6 g/kg DSS 灌胃组。与 Control 比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$; 与 DSS-3% 比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。a 示炎性细胞浸润, b 示黏膜下水肿, $\rightarrow$ 示腺体及隐窝破坏。

图 4 不同给药方式对小鼠结肠组织病理形态学 (A) 和组织病理学评分 (B) 的影响 (HE, $\times 200$)

Figure 4 Effects of different administration methods on histopathomorphology (A) and histopathological score (B) of colon tissue in mice (HE, $\times 200$)

3 讨论

溃疡性结肠炎是消化系统的一种慢性炎症反应, 其发病因素复杂, 可能与环境、免疫、肠道菌群及患者精神状况等有一定的关系^[14-15]。近年来, 溃疡性结肠炎在亚洲的发病率普遍上升,

且趋于年轻化。溃疡性结肠炎一旦发病, 难以治愈, 大部分患者均需终生用药治疗, 工作和生活均受到严重的影响^[16]。目前, 临床上针对溃疡性结肠炎一般采用美沙拉嗪口服联合栓剂给药治疗, 严重者可选用肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 抑制剂 (如英夫利昔等)

进行治疗, 但仍有超过 40% 的患者对 TNF- α 抑制剂抵抗^[17-18]。因此, 治疗溃疡性结肠炎的药物治疗尤为迫切, 而建立一个稳定成熟的实验动物模型是溃疡性结肠炎药物研究的基础。

目前, 建立溃疡性结肠炎动物模型的方法主要有化学刺激法、免疫法、基因修饰法等^[19-20]。其中, 化学刺激法中以乙酸、DSS 和三硝基苯磺酸最为常见; 免疫法中以胎鼠结肠种植、大鼠结肠细菌菌株移植和结肠黏膜组织致敏为主; 基因修饰则主要是采用现代技术对特定基因敲除而引发溃疡性结肠炎。由于免疫法对环境和操作技术的要求严格, 成功率较低, 而基因修饰法价格昂贵, 因此以往研究仍以化学刺激法居多。然而, 乙酸建立的溃疡性结肠炎模型在发病机制上与人类差异很大; 三硝基苯磺酸建立的溃疡性结肠炎模型的免疫反应以辅助性 T 细胞 1 (T helper-cells 1, Th1) /Th17 为主, 更适合克罗恩病的研究。通过控制 DSS 的不同给药浓度和给药周期能够建立稳定的急性或慢性溃疡性结肠炎模型, 且其引起的免疫反应和病理表现症状与人类相似。由于 DSS 给药多采用自由饮水的方式, 小鼠饮水量的差异会影响到造模效果的均一性, 因此本课题组尝试通过 DSS 灌胃的方式来建立更稳定、均一的急性溃疡性结肠炎小鼠模型。

DAI 评分和结肠组织病理学变化是溃疡性结肠炎模型建立成功的金标准^[21-22]。实验结果显示, 与空白组相比, DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠的 DAI 评分均无明显差异 (均 $P > 0.05$); 而 DSS-3% 组小鼠自第 3 天起, DAI 评分就明显升高 ($P < 0.01$); 与空白组相比, DSS-3% 组、DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠的结肠长度虽都明显缩短 (均 $P < 0.01$), 但 DSS-3% 组与 DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组相比缩短更为明显 (均 $P < 0.01$)。从组织病理学观察也可看出, DSS-3% 组小鼠的溃疡性结肠炎病理表现较 DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠更为明显。连续 7 d 灌胃给予小鼠 5 g/kg 或 6 g/kg DSS, 总摄入量分别为 35 mg/g 与 42 mg/g, 已达到溃疡性结肠炎成模所需的最低摄入量 (30 mg/g), 但仍不能建立稳定的溃疡性结肠炎模型; 而连续 7 d 自由饮用 3% DSS, 摄入量为 39.75 mg/g, 虽不

及 6 g/kg DSS 灌胃组, 但可成功建立稳定的溃疡性结肠炎模型。

此外, 本研究发现 DSS-3% 组小鼠造模期间出现的体质量减轻、黏液脓血便、结肠缩短及组织病理学变化均与临床上的溃疡性结肠炎患者症状具有相似性, 而且胸腺萎缩, 说明小鼠免疫功能受到该造模方法的影响, 这与以往文献报告^[23-24]一致。而 DSS-5 g/kg 组和 DSS-6 g/kg 组小鼠在给药过程中并未出现黏液脓血便, 胸腺也未受到影响; 这一结果与衡宇等^[9]的研究结果不一致。衡宇等^[9]研究表明, 4 g/kg 灌胃组部分小鼠于第 5 天时出现肉眼血便, 第 8 天时出现血水样便; 而本研究发现, 3% DSS 自由饮用组造模第 5 天时全部出现肉眼血便, 第 6 天转为黏液脓血便, 同时伴随饮食量和饮水量下降, 毛色无光泽。Thorsten 等^[6]研究 DSS 摄入量与溃疡性结肠炎模型的关系时也发现, 7 d 内小鼠摄入 DSS 量超过 30 mg/g 才能建立有效的溃疡性结肠炎模型, 而 4 g/kg DSS 灌胃量持续 7 d 并不能达到造模明显的有效剂量。由于研究目的不同, 灌胃建立轻微病变的溃疡性结肠炎模型也可能满足部分实验要求。

总之, 本研究采用 5 g/kg 和 6 g/kg DSS 的灌胃剂量仍然没有建立明显的溃疡性结肠炎模型。这可能是由于自由饮用 DSS 组小鼠为缓慢持久摄入, 可起到长久刺激机体的作用; 而灌胃组小鼠给药后药物代谢速度快, 刺激时间短, 故给药量虽大, 但作用时间短。因此, DSS 灌胃造模的效果不及自由饮用法。此外, 小鼠种属和体质量等因素也可能影响造模结果^[25]。后续本课题组将尝试每天少量多次灌胃 DSS 溶液来做对照研究, 以期建立更稳定、均一的模型。

参考文献:

- [1] YUAN Z W, YANG L H, ZHANG X S, et al. Huang-Lian-Jie-Du Decoction ameliorates acute ulcerative colitis in mice via regulating NF- κ B and Nrf2 signaling pathways and enhancing intestinal barrier function[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1354. DOI:10.3389/fphar.2019.01354.
- [2] WANG R, LUO Y Z, LU Y D, et al. Maggot extracts alleviate inflammation and oxidative stress in acute experimental colitis via the activation of Nrf2[J]. Oxid Med Cell Longev,

- 2019, 2019:4703253. DOI:10.1155/2019/4703253.
- [3] ADAMS S M, BORNEMANN P H. Ulcerative colitis[J]. *Am Fam Physician*, 2013, 87(10):699-705.
- [4] WU Y, SUN M H, WANG D, et al. A PepT1 mediated medicinal nano-system for targeted delivery of cyclosporine A to alleviate acute severe ulcerative colitis[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(10):4299-4309. DOI:10.1039/c9bm00925f.
- [5] 赵亚娇, 王雪明, 苏丽, 等. 复方血竭制剂对远端型溃疡性结肠炎小鼠肺、肠白介素-6表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(21):3352-3360. DOI:10.11569/wcjdv23.i21.3352.
- [6] VOWINKEL T, KALOGERIS T J, MORI M, et al. Impact of dextran sulfate sodium load on the severity of inflammation in experimental colitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(4):556-564. DOI:10.1023/b:ddas.0000026298.72088.f7.
- [7] 崔国宁, 刘喜平, 董俊刚, 等. 溃疡性结肠炎模型建立方法研究进展[J]. *今日药学*, 2018, 28(4):280-284. DOI:10.12048/j.issn.1674-229X.2018.04.018.
- [8] 陈素傲, 金世柱. 葡聚糖硫酸钠诱导鼠溃疡性结肠炎模型研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4):142-146. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2020.04.022.
- [9] 衡宇, 李晰, 孙涛, 等. 葡聚糖硫酸钠自由饮用与灌胃诱导小鼠溃疡性结肠炎模型的对比研究[J]. *中国药师*, 2017, 20(4):603-606. DOI:10.3969/j.issn.1008-049X.2017.04.002.
- [10] WANG J, TIAN M, LI W, et al. Preventative delivery of IL-35 by *Lactococcus lactis* ameliorates DSS-induced colitis in mice[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(19):7931-7941. DOI:10.1007/s00253-019-10094-9.
- [11] SAW T Y, MALIK N A, LIM K P, et al. Oral supplementation of tocotrienol-rich fraction alleviates severity of ulcerative colitis in mice[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2019, 65(4):318-327. DOI:10.3177/jnsv.65.318.
- [12] POSTOVALOVA E A, MAKAROVA O V, KOSYREVA A M, et al. Morphology of the Thymus and the specific features of its cellular composition in experimental acute and chronic ulcerative colitis[J]. *Arkh Patol*, 2019, 81(5):53-63. DOI:10.17116/patol20198105153.
- [13] ZU M H, SONG H L, ZHANG J B, et al. Lycium barbarum lipid-based edible nanoparticles protect against experimental colitis[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 187:110747. DOI:10.1016/j.colsurfb.2019.110747.
- [14] ALIMOHAMMADI N, KOOSHA F, RAFEIAN-KOPAEI M. Current, new and future therapeutic targets in inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(22):2668-2675. DOI:10.2174/1381612826666200406081920.
- [15] 鲁香凤, 张书信, 傅丽元, 等. 人溃疡性结肠炎与大鼠模型的组织病理学变化比较及机制探讨[J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(5):597-602. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.05.010.
- [16] MINAKSHI P, KUMAR R, GHOSH M, et al. Application of polymeric nano-materials in management of inflammatory bowel disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(11):982-1008. DOI:10.2174/1568026620666200320113322.
- [17] KATO S, ISHIBASHI A, KANI K, et al. Optimized management of ulcerative proctitis: when and how to use mesalazine suppository[J]. *Digestion*, 2018, 97(1):59-63. DOI:10.1159/000484224.
- [18] LOPETUSO L R, GERARDI V, PAPA V, et al. Can we predict the efficacy of anti-TNF- α agents?[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9). DOI:10.3390/ijms18091973.
- [19] 曹明泽, 王旭荣, 王磊, 等. 小鼠溃疡性结肠炎模型的建立与评价[J]. *中国畜牧兽医*, 2016, 43(1):171-175. DOI:10.16431/j.cnki.1671-7236.2016.01.025.
- [20] 何育佩, 杜正彩, 侯小涛, 等. 溃疡性结肠炎动物模型研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(2):423-433. DOI:10.11842/wst.20190102006.
- [21] DEROCHE T C, XIAO S Y, LIU X. Histological evaluation in ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2014, 2(3):178-192. DOI:10.1093/gastro/gou031.
- [22] QIU X Y, LI X, WU Z, et al. Fungal - bacterial interactions in mice with dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute and chronic colitis[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(70):65995-66006. DOI:10.1039/c6ra03869g.
- [23] SUN J, CHEN H, KAN J, et al. Anti-inflammatory properties and gut microbiota modulation of an alkali-soluble polysaccharide from purple sweet potato in DSS-induced colitis mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153:708-722. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.03.053.
- [24] ZENG L, TAN J, XUE M, et al. An engineering probiotic producing defensin-5 ameliorating dextran sodium sulfate-induced mice colitis via Inhibiting NF- κ B pathway[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):107. DOI:10.1186/s12967-020-02272-5.
- [25] 赵珊, 王鹏程, 王秋红, 等. 小鼠葡聚糖硫酸钠急性溃疡性结肠炎模型的建立和评价[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(2):42-45. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2016.02.014.

(收稿日期: 2020-06-29 修回日期: 2020-08-03)