

周欣欣,刘茜茜,任珍,等. 溃疡性结肠炎动物模型的特点及应用分析 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(7): 896-904.

Zhou XX, Liu XX, Ren Z, et al. Characteristics and application analysis of animal models of ulcerative colitis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(7): 896-904.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.07.008

溃疡性结肠炎动物模型的特点及应用分析

周欣欣,刘茜茜,任珍,蒋鑫,白莉,苗明三*

(河南中医药大学药学院,郑州 450046)

【摘要】 目的 通过总结溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 动物模型的造模特点,为建立理想的 UC 动物模型提供参考依据。**方法** 本文以“溃疡性结肠炎”和“动物”为主题在中国知网 (CNKI) 进行检索,筛选出 2012 年 1 月 ~ 2022 年 7 月有关 UC 动物实验的相关文献,通过 Excel 2017 表格建立数据库,对其研究内容、动物品系、造模方法、检测指标等内容进行整理,分析 UC 动物模型的模型特点及主要应用方向。**结果** 经过对比分析得到:造模时的动物品系以 SD 大鼠 (247 例,43.03%) 和 Wistar 大鼠 (105 例,18.29%) 为主;动物性别以雄性 (355 例,64.43%) 为主;药效验证和机制研究的造模方法均以 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS)-乙醇溶液灌肠 (231 例,39.69%) 和葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 自由饮用 (225 例,38.66%) 居多;其中检测指标以结肠病理检查 (269 次,13.63%)、疾病活动指数 (DAI) 评分 (246 例,12.46%)、一般情况 (231 例,11.70%) 及血清生化指标 (225 例,11.40%)、结肠组织蛋白表达 (171 例,8.66%) 等居多。**结论** UC 动物实验常选用雄性 SD 大鼠和 Wistar 大鼠,以 TNBS-乙醇溶液灌肠和 DSS 自由饮用法造模,有造模方法简便、成模率高、经济实惠等优点,结合结肠组织病理学、DAI 评分、一般情况、血清生化指标、结肠组织蛋白表达等,为 UC 动物实验提供依据和参考价值。

【关键词】 溃疡性结肠炎;数据挖掘;动物模型;造模条件;检测项目

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 07-0896-09

Characteristics and application analysis of animal models of ulcerative colitis

ZHOU Xinxin, LIU Xixi, REN Zhen, JIANG Xin, BAI Li, MIAO Mingsan*

(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Corresponding author: MIAO Mingsan. E-mail: miaomingsan@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the modeling characteristics of animal models of ulcerative colitis (UC) and provide a reference to establish an ideal animal model of UC. **Methods** We searched the China Knowledge Base for topics of “ulcerative colitis” and “animals”, screened the relevant literature on animal experiments of UC from January 2012 to July 2022, and constructed a database using Excel 2017. The research contents, animal strains, modeling method, and detection indexes were sorted to analyze the model characteristics and main application directions of UC animal models. **Results** After comparative analysis, we found that SD rats (247 reports, 43.03%) and Wistar rats (105 reports, 18.29%) were the animal strain used for modeling, male (355 reports, 64.43%) was the main sex, and TNBS-ethanol solution enema (231 reports, 39.69%) and DSS-free drinking (225 reports, 38.66%) were the most common modeling method for both drug efficacy verification and mechanistic studies. Among these tests, colon pathology (269 reports,

【基金项目】 河南省重大公益专项 (201300310100), 河南省科技攻关项目 (212102310351), 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZYD02)。

Funded by Major Public Welfare Special Project of Henan Province (201300310100), Science and Technology Tackling Project of Henan Province (212102310351), Special Project of Scientific Research on Traditional Chinese Medicine of Henan Province (20-21ZYD02).

【作者简介】 周欣欣 (1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: 18530668349@163.com

【通信作者】 苗明三 (1965—), 男, 教授, 博士, 研究方向: 中药学。Email: miaomingsan@163.com

13.63%), disease activity index (DAI) score (246 reports, 12.46%), general condition (231 reports, 11.70%) and serum biochemical indices (225 cases, 11.40%) and colonic tissue protein expression (171 reports, 8.66%) were predominant. **Conclusions** UC animal experiments are often performed in male SD and Wistar rats, which are modeled by a TNBS-ethanol enema and DSS-free drinking method. These method ologies have the advantages of ease, a high model establishment rate, and low cost, combined with colon histopathology, DAI scores, general conditions, serum biochemical indexes, and Colonic tissue protein expression, which provide the basis for UC animal experiments.

[Keywords] ulcerative colitis; data mining; animal model; modeling conditions; test items
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是由多因素、异常免疫介导的一类肠道疾病。目前尚未明确其发病机制,多数学者认为 UC 的发病机制主要与遗传、感染、免疫及精神等多种因素有关,尤以免疫学的改变为主^[1-2]。UC 发生后严重影响患者的日常生活及心情,治愈率低且易复发,因此寻找更好的治疗方法迫在眉睫。动物实验是药效验证和机制研究的关键环节,建立符合临床病症发生特点的动物模型至关重要,现多以化学刺激等方法进行造模,并新增免疫复合法、中医因素造模法等通过免疫因素及中医影响因素进行造模的方法。本文通过数据挖掘 UC 动物实验相关文献,整理各种 UC 动物模型的造模方法、检测指标等内容,为建立更加理想的 UC 动物模型、为后续实验研究及新药开发提供新思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“溃疡性结肠炎”和“动物”为主题,在中国知网数据库高级检索界面选定期刊项进行检索,时间范围为 2012 年 1 月 ~ 2022 年 7 月,总查询到期刊文献 1014 篇。

1.2 纳入和排除标准

选择研究溃疡性结肠炎完整动物实验文献纳入范畴;排除综述类和资料不全的文献。最终筛选出符合纳入标准的文献 580 篇,将文献中实验动物品系、性别、应用类别、造模方法、检测指标等录入 Excel 2017 进行总结处理,以此创建溃疡性结肠炎动物模型的数据库。

2 结果

2.1 动物品系应用情况

将检索的 580 篇实验文献中的实验动物品系进行分类处理,整理共得出 13 类实验动物,同一文献中记载的多个动物品系均统计在内(其中有 3 篇文

献记载两种动物品系;9 篇文献中未明确记录实验动物品系,故不统计),累积频率共 574 次。从其结果分析可以看出,使用品系最多的为 SD 大鼠,详情见表 1。

表 1 溃疡性结肠炎模型动物品系分布
Table 1 Distribution of animal strains in the ulcerative colitis model

动物品系 Animal strain	分布情况(例) Distribution(cases)	百分比(%) Percentage(%)
SD 大鼠 SD rats	247	43.03
Wistar 大鼠 Wistar rats	105	18.29
C57BL 小鼠 C57BL mice	92	16.03
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	74	12.89
KM 小鼠 KM mice	40	6.97
兔 Rabbit	4	0.70
雏鸡 Chicks	3	0.53
ICR 小鼠 ICR mice	3	0.53
BALB/c 大鼠 BALB/c rats	2	0.35
Wistar 小鼠 Wistar mice	1	0.17
SIRT6 ^{IKO} 小鼠 SIRT6 ^{IKO} mice	1	0.17
仔猪 Piglets	1	0.17
犬 Dogs	1	0.17

2.2 动物性别分布情况

对纳入文献的动物性别进行统计,文献出现多次动物性别则全统计在内,共计频次 551 次(其中有 3 篇文献记载两种动物及性别;有 30 篇未对动物性别做出说明、2 例表述不准确,故不做统计),其中雄性(355 例,64.43%),雌雄各半(148 例,26.86%),雌性(43 例,7.80%),雌雄不拘(5 例,0.91%),实验动物性别分布情况见图 1。

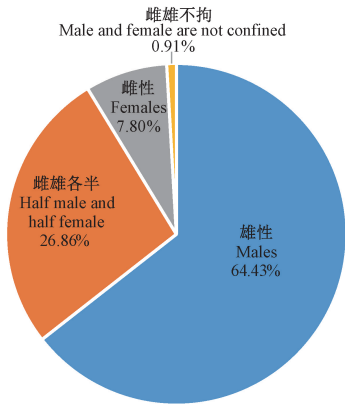


图 1 实验动物性别分布情况

Figure 1 Gender distribution of experimental animals

2.3 造模方法

将检索到的 580 篇文献中的造模方法进行统

计,得到单纯化学刺激法、复合法、免疫复合法、中医因素造模法四类造模方法,共计频次 582 次,同一篇文献出现多种方法全记录在内(其中有两篇文献记载两种造模方式),目前文献中采用较多的方法是 TNBS-乙醇溶液灌肠法 231 例,占比 39.69%,不同浓度 DSS 自由饮用 225 例,占比 38.66%,二者是目前较为公认的造模方法,近年来,基于中医药基础指导下的动物模型逐渐增多,例如脾虚型与湿热蕴结型等。表仅统计频次 ≥ 4 的造模方法,具体结果见表 2。

2.4 模型应用分析

目前,对于 UC 动物实验研究主要集中在药效验证与机制分析,在纳入统计范围的 580 篇文献中,药效验证 269 篇(占比 38.71%),机制研究 381 篇

表 2 常见 UC 造模方法统计表

Table 2 Statistical table of common UC modeling methods

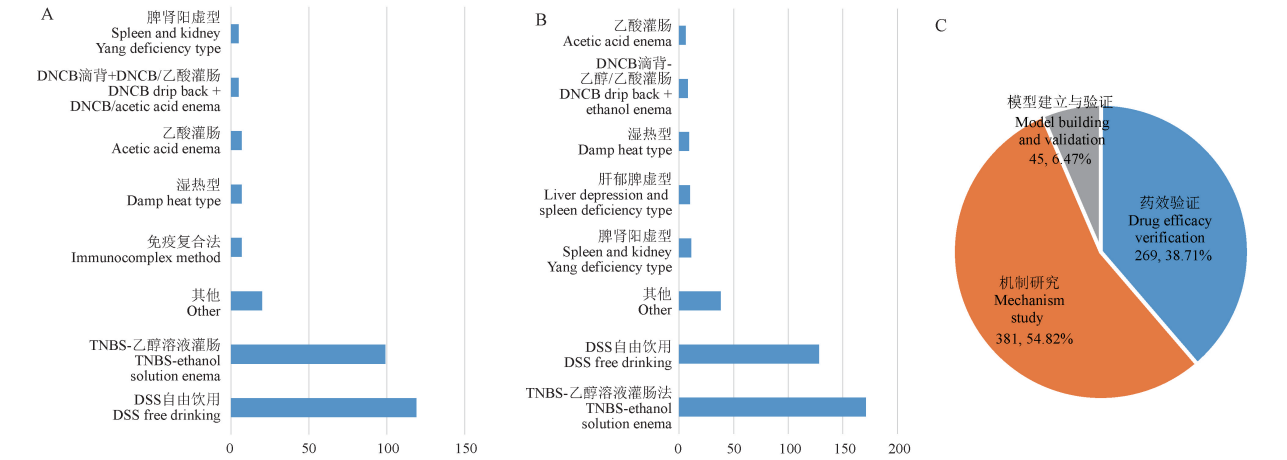
分类 Classification	模型分类 Model classification	造模方法 Molding method	频次(例) Frequency (cases)	占比(%) Percentage (%)
单纯化学刺激法 Simple chemical stimulation method	DSS 刺激 UC 动物模型 ^[3-5] DSS stimulated UC animal model ^[3-5]	DSS 自由饮用 DSS free drinking	225	38.66
	乙酸刺激 UC 动物模型 ^[6-7] Acetic acid stimulated UC animal model ^[6-7]	乙酸灌肠 Acetic acid enema	12	2.06
	恶唑酮刺激 UC 动物模型 ^[8] Oxazolone stimulated UC animal model ^[8]	恶唑酮灌肠 Oxazolone enema	4	0.69
	TNBS-乙醇复合 UC 动物模型 ^[9-10] TNBS-ethanol complex UC animal model ^[9-10]	TNBS-乙醇溶液灌肠 TNBS-ethanol solution enema	231	39.69
复合法 Composite method	化学试剂滴背致敏/束缚法/饮食法 + 乙酸/乙醇灌肠 UC 动物模型 ^[11-12] Chemical reagent drip-back sensitization/restraint method/diet method + acetic acid/ethanol enema UC animal model ^[11-12]	2,4-二硝基氯苯(2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB)/恶唑酮滴背致敏或束缚法/高脂高糖饮食 + TNBS-乙醇/乙酸溶液灌肠 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)/oxazolone drip-back sensitization or restraint method/high-fat, high-sugar diet + TNBS-ethanol/acetic acid solution enema	20	3.44
免疫复合法 Immunocomplex method	抗原免疫 + TNBS-乙醇/乙酸/甲醛 UC 动物 ^[13-15] Antigen immunization + TNBS-ethanol/acetic acid/formaldehyde UC animals ^[13-15]	兔/人结肠组织细胞 + TNBS-乙醇/乙酸/甲醛灌肠 Rabbit/human colon tissue cells + TNBS-ethanol/acetic acid/formaldehyde enema	6	1.03
中医因素造模法 Chinese medicine factor modeling method	湿热型 ^[16-18] Damp heat type ^[16-18]	高脂高糖辛辣饮食 + 免疫复合法 + TNBS-乙醇/DNCB 灌肠/DSS 自由饮用 High-fat, high-sugar, spicy diet + immune complex + TNBS-ethanol/DNCB enemas / DSS free drinking	16	2.75
	脾肾阳虚型 ^[19-21] Spleen and kidney Yang deficiency type ^[19-21]	番泻叶灌胃 + TNBS-乙醇溶液灌肠/DSS 自由饮用 + 高脂高糖辛辣饮食 Senna gavage + TNBS-ethanol solution enema / DSS free drinking + high fat and high sugar spicy diet	16	2.75
	脾虚湿困型 ^[22-23] Spleen deficiency and dampness trapped type ^[22-23]	番泻叶灌胃 + TNBS-乙醇溶液灌肠 + 氢化可的松注射 Senna gavage + TNBS-ethanol solution enema + hydrocortisone injection	8	1.37
	肝郁脾虚型 ^[24] Liver depression and spleen deficiency type ^[24]	大黄酒煎液/TNBS-乙醇溶液灌肠 + 束缚法 + 饮食失节 Gastric TNBS-ethanol solution enema + restraint + eating disorders	13	2.23

(占比 54.82%), 模型建立与验证 45 篇 (占比 6.47%), 各类使用最多的模型类型详情见图 2。从图中可以看出, DSS 自由饮用和 TNBS-乙醇溶液灌肠是机制研究和药效验证应用最广泛的模型。此两种造模方法操作简单、模型稳定性好、使用频率高, 对于药效验证和机制研究等应用最广, 但目前对于免疫通路或中医相关机制的研究常以此两种方法为基础进行造模研究。

2.5 检测指标

将检索到的 580 篇实验文献中的全部检测指标进行归纳整理。在检测指标中, 同一组织有多个检

测指标, 则分开统计, 如结肠组织既做病理观察又进行生化检测; 多种检测方法检测同一组织的多个同类型指标, 则将其归为一类, 合并统计, 如结肠组织中进行 Western Blot 及免疫组化蛋白检测等, 则把这些指标统称为结肠组织蛋白检测, 同一实验只计入 1 次。结果表明, 580 篇实验文献检测指标出现频次 1974 次。其中检测较多的指标为结肠病理 (269 次, 13.63%)、DAI 评分 (246 次, 12.46%)、一般情况 (231 次, 11.70%)、血清生化指标 (225 次, 11.40%)、结肠组织蛋白表达 (171 次, 8.66%) 等。下表仅统计出现频次 ≥ 10 的检测指标, 详见表 3。



注:A:药效验证造模方法占比;B:机制研究造模方法占比;C:研究方向占比。
图2 UC动物模型药效、机制研究占比
Note. A. Percentage of modeling methods for pharmacodynamic validation. B. Percentage of modeling methods for mechanistic studies. C. Percentage of research directions.

Figure 2 Percentage of studies on the efficacy and mechanism of UC animal models

表3 检测指标分类及分布情况

Table 3 Classification and distribution of detection indicators

检测指标 Testing index	频次(次)Frequency(time)	占比(%)Percentage(%)
结肠病理 Colonic pathology	269	13.63
DAI评分 DAI score	246	12.46
一般情况 General	231	11.70
血清生化指标 Serum biochemical indicators	225	11.40
结肠组织蛋白表达 Colonic tissue protein expression	171	8.66
结肠组织生化指标 Biochemical indicators of colon tissue	161	8.16
结肠大体形态损伤指数评分(CMDI) Colonic Macromorphic Impairment Index score (CMDI)	122	6.18
病理组织学评分 Pathological histology score	120	6.08
结肠组织 mRNA 表达 Colonic tissue mRNA expression	103	5.22
结肠长度 Colon length	71	3.60
结肠损伤指数评分(TDI) Colonic Damage Index score (TDI)	64	3.24
粪便性状评价 Evaluation of fecal traits	35	1.77
肠道菌群分析 Intestinal flora analysis	23	1.17
脏器指数(脾、肺、肝、胸腺等) Organ indices (spleen, lung, liver, thymus, etc.)	21	1.06
外周血细胞检查 Peripheral blood cell test	20	1.01
结肠质量系数 Colonic quality factor	11	0.56

3 讨论

3.1 动物品系及动物性别的选择

已有的溃疡性结肠炎动物模型构建以大、小鼠为主,鼠类在孕育周期、实验价格、操作过程等方面更具优势。其中使用最多的为 SD 大鼠、Wistar 大鼠,炎症部位易于观察,在实验过程中便于操作。小鼠易于饲养,对多种病菌、病毒及化学品的刺激反应敏感,但死亡率较大鼠高^[25],使用频率低于大鼠;既往实验中溃疡性结肠炎实验动物常需选择雄性动物,可能与体内雌激素水平改变,引起炎症因子的变化有关^[26]。

3.2 造模方法的选择

建立与临床病症相似的动物模型有助于其机制研究及新药开发。自发性及基因工程动物模型更贴近临床疾病的发生,但自发性溃疡性结肠炎模型,病情轻重不一,实验时较难控制;基因工程模型价格昂贵、来源较少,故实验中仍需人工加以复制。建立溃疡性结肠炎模型主要是使动物的大肠黏膜及黏膜下层发生慢性非特异性炎症改变^[27],结肠的组织病理改变,模仿疾病临床发生过程。从已有文献来看,无论是药效验证还是机制分析,目前 UC 的造模方法主要集中在 TNBS-乙醇溶液灌肠、DSS 自由饮用两种造模方法。TNBS-乙醇溶液灌肠诱导 UC 模型的机制可能为^[28]动物肠壁接触乙醇会导致其粘膜屏障受损,造成不同程度肠粘膜的损伤,而 TNBS 作为半抗原与体内蛋白结合形成全抗原后产生一系列的肠道免疫反应及炎症反应,诱发 UC 炎症^[29];TNBS-乙醇溶液灌肠法造模方法简单、性价比高、成模率高、炎症持续时间长,适用于研究慢性复发性 UC;其次为 DSS 自由饮用,其诱导机制可能为 DSS 作为一种硫酸多糖具有抗凝血作用,可破坏结肠上皮屏障的完整性,增加肠粘膜通透性,从而导致多糖等大分子物质更易渗入肠粘膜组织中,引发一系列炎症反应^[30],且其抗凝血功能增强可能导致肠道出血^[31],DSS 自由饮用法造成的动物模型的病理表现与人类 UC 临床表现相似,且该造模方法成模率高、易于操作、可重复性强^[32]。这两种造模方法均可在短时间内破坏肠粘膜屏障通透性,使结肠部位发生严重炎症,诱导出近似人临床病理相似的表现。基于这两种造模方法稳定且可重复性强,在建立新的在造模方法时,常以此为基础进行改造。

众多实验研究表明溃疡性结肠炎的发生与免

疫系统密不可分,造模时添加免疫因素已成为 UC 造模时常用手段。抗原常选用患者结肠或兔结肠,制备成抗原乳化液,注射动物足跖、腹股沟、背部皮下及腹腔造成免疫过度或者无节制免疫反应,再联合化学刺激诱导的溃疡性结肠炎模型,使动物局部炎症病变与全身异常免疫变化相结合,尽可能与人类自然发生 UC 的病变特点相贴合^[33-34],此模型的病变持续时间较长,与人类 UC 免疫发病机制较为相似;但其有操作繁琐、造模时间长等缺点,需分批多次注射抗原以维持其致敏状态。中医药对于此类慢性肠炎性疾病有良好的疗效,近年来添加中医因素造模也越来越多^[35],中医上本无“溃疡性结肠炎”记载,根据其病因病机常将其归属为“肠癖”“痢疾”等,参照《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)》《消化系统常见病溃疡性结肠炎中医诊疗指南》(基层医生版)^[36]将其分为大肠湿热证、脾肾阳虚证、热毒炽盛证、肝郁脾虚证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、阴血亏虚证 7 类,可见 UC 具有“湿”、“热”、“虚”的特点,且与大肠、脾、肝等脏腑相关,在使用中医因素造模时,多使用番泻叶、大黄等泻下药灌胃造成脾虚,高脂高糖饮食造成大肠湿热,捆绑束缚造成肝郁等。使用中医因素造模,更贴近临床疾病的发生,促进中药新药的开发与研究,但由于动物与人存在较大差异性,病证结合动物模型的建立仍存在许多问题^[37]。

3.3 检测指标的选择

在溃疡性结肠炎模型造模之后,动物出现血便、黏液稀便、状态明显变差及病变部位病理学改变。根据统计发现,检测指标特主要围绕行为学指标、病变部位相关结肠病理、mRNA 表达、结肠组织、血清中细胞因子表达等方面进行。行为学指标包括比较给药前后一般情况评价(包括大鼠精神状态、纳食情况、粪便性状、运动量、体重等生理活动变化情况)、DAI 评分,可初步了解动物病症发展的严重程度。根据统计结果发现使用不同方法检测结肠病变组织的相关蛋白质表达是占比较高的检测指标,其中以髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)^[38]、NF- κ B p65 等相关蛋白研究较多,普遍存在于真核细胞的一种转录因子为核因子(NF- κ B),在炎症及免疫反应中用于调节炎症和免疫相关因子及炎症递质的表达。NF- κ B 在 UC 中呈现过度激活状态,并过度释放黏附分子及细胞因子,从而扩大炎症反应^[39]。研究发现肠道黏膜感染的标志物

为 NF- κ B, 因此 NF- κ B 的含量与疾病的严重有关^[40]。中性粒细胞在炎症组织中浸润程度的重要指标之一是 MPO 活性^[41], 文献研究表明, UC 患者及 UC 大鼠模型肠道 MPO 水平正常比对照组明显升高^[42]; 在进行病理观察时首先会进行结肠大体形态损伤指数 (CMDI) 或结肠损伤指数 (TDI) 的评价及病理组织学 (HS) 的评价, 再进行 HE 染色进行显微镜下观察, 可确认动物炎症病变程度及评价药物的疗效。从纳入范围的 580 篇文献中可知, 结肠组织及血清中所检测生化指标较多的是 IL-4、IL-6、IL-10、IL-8、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 、CRP、IgG 等, 这些细胞因子包括炎症因子及抗炎因子, 可以有效反映炎症的发生。肠炎的发生与肠道菌群状态联系紧密, 溃疡性结肠炎患者常出现不同程度的肠道菌群失调, 而粪便球杆比失衡是菌群失调患者最早表现之一, 粪便球杆比能够及早判断其菌群比例^[43], 因此分析肠道菌群的菌群特点可判断迅速 UC 的发生。

本文通过对近 10 年有关溃疡性结肠炎动物模型文献的整理与研究, 总结了 UC 常用动物实验的造模方法及检测指标, 比较不同造模方法对模型成功率的影响, 结果建议在溃疡性结肠炎动物模型中选用雄性 SD 大鼠和 Wistar 大鼠; 造模方式选择 TNBS-乙醇溶液灌肠和 DSS 自由饮用法造模; 检测指标选择结肠组织病理学、DAI 评分、一般情况、血清生化指标、结肠组织蛋白表达等。希望本文可以为建立更理想的动物模型提供依据, 并促进临床对溃疡性结肠炎的研究与发展。

参 考 文 献 (References)

- [1] Zhang X, Chen Y, Yu S, et al. Inhibition of C3a/C3aR axis in diverse stages of ulcerative colitis affected the prognosis of UC by modulating the pyroptosis and expression of caspase-11 [J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2128–2136.
- [2] Qiu P, Liu L, Fang J, et al. Identification of pharmacological autophagy regulators of active ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 769718.
- [3] Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis [J]. *Lab Invest*, 1993, 69(2): 238–249.
- [4] 魏思逸, 刘妙华, 潘源乐, 等. 香参丸对溃疡性结肠炎小鼠炎性树突状细胞的调节作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7): 94–97, 266.
Wei SY, Liu MH, Pan YL, et al. Effect of Xiangshen pill on regulation of inflammatory dendritic cells in mice with ulcerative colitis [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(7): 94–97, 266.
- [5] 王佳俊, 杨显娟, 王立映, 等. 黄连厚朴汤改善溃疡性结肠炎的网络药理学机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 217–224.
Wang JJ, Yang XJ, Wang LY, et al. Mechanism of Huanglian houpotang on ulcerative colitis by network pharmacology and experimental verification [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(13): 217–224.
- [6] 杨永刚, 王丹丹, 张艳秋, 等. 猴头菌多糖对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道短链脂肪酸含量的影响 [J]. *中国药房*, 2019, 30(20): 2763–2767.
Yang YG, Wang DD, Zhang YQ, et al. Effects of Hericium erinaceus polysaccharide on the content of short-chain fatty acids in the intestine of ulcerative colitis model rats [J]. *Chin Pharm*, 2019, 30(20): 2763–2767.
- [7] 周瑾, 朱莹, 陈雨波, 等. 溃结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织黏膜屏障的作用 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(11): 1934–1937.
Zhou J, Zhu Y, Chen YB, et al. Effect of kuijiening ointment acupoint application on colonic mucosal barrier in rats with ulcerative colitis [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28(11): 1934–1937.
- [8] Morris GP, Beck PL, Herridge MS, et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon [J]. *Gastroenterology*, 1989, 96(2): 795–803.
- [9] 尹国缘, 宾东华, 刘颖, 等. 溃疡性结肠炎病证结合动物模型的制备与评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(15): 207–215.
Yin YY, Bin DH, Liu Y, et al. Establishment and evaluation of ulcerative colitis animal model in combination of disease and syndrome [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(15): 207–215.
- [10] 严长宝, 余万鑫, 赵妤, 等. 康复新液缓解乙酸诱导大鼠急性溃疡性结肠炎及机制研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(12): 1456–1461.
Yan CB, Yu WX, Zhao Y, et al. Study on the mechanism and effect of kangfuxin on acute ulcerative colitis induced by acetic acid in rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2019, 36(12): 1456–1461.
- [11] 钟宇, 郑学宝, 叶华, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF- κ B 通路的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(7): 1450–1456.
Zhong Y, Zheng XB, Ye H, et al. Effect of Shaoyao Tang on ulcerative colitis in rats via regulation of TLR4/NF- κ B signal pathway [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2019, 44(7): 1450

- 1456.
- [12] 王海强, 郑丽红, 朱峰, 等. 肠愈宁颗粒对大鼠溃疡性结肠炎的药效及作用机制 [J]. 中医学报, 2019, 34(4): 754-759.
- Wang HQ, Zheng LH, Zhu F, et al. Pharmacodynamics and mechanism of changyuning granule on ulcerative colitis in rats [J]. Acta Chin Med, 2019, 34(4): 754-759.
- [13] 徐雨生, 张俊, 杜雯雯, 等. 蜚蠊提取部位灌胃给药对异体抗原联合醋酸诱导的大鼠慢性溃疡性结肠炎的作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 59-63, 267.
- Xu YS, Zhang J, Du WW, et al. Effect of gastrointestinal administration of extract of *Periplaneta americana* on allogeneic antigen combined with acetic acid-induced chronic ulcerative colitis in rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(4): 59-63, 267.
- [14] 付骞卉, 柯愈诗, 宋铭晶, 等. 野罂粟碱对哮喘和溃疡性结肠炎模型大鼠肺及结肠组织相同差异表达基因的干预作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 7-13, 66.
- Fu QH, Ke YS, Song MJ, et al. Effect of intervention with *Papaver nudicaule* L. on the same differentially expressed genes in lung and colon tissues of asthmatic and ulcerative colitis rats [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 7-13, 66.
- [15] 丁凌辉, 贾育新, 成映霞, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠 IL-13, IL-23 及 COX-2, CREB 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 67-72.
- Ding LH, Jia YX, Cheng YX, et al. Effect of Shenling Baizhu San on expressions of IL-13, IL-23 and COX-2, CREB in ulcerative colitis rats with spleen deficiency and dampness [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(11): 67-72.
- [16] 祖健, 赵党生, 王凤仪, 等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠疾病活动指数及血清 IL-8 的影响 [J]. 西部中医药, 2019, 32(4): 29-32.
- Zu J, Zhao DS, Wang FY, et al. Impacts of ShaoYao Decoction on disease activity index and the levels of IL-8 of the rats with ulcerative colitis of damp-heat internal accumulation pattern [J]. West J Tradit Chin Med, 2019, 32(4): 29-32.
- [17] 徐敏, 王凤仪, 赵党生, 等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠 TLR4, NF- κ B p65 和 IL-6 表达的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 53-58.
- Xu M, Wang FY, Zhao DS, et al. Effect of Shaoyao tang on expressions of TLR4, NF- κ B p65 and IL-6 in rats with damp-heat ulcerative colitis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(14): 53-58.
- [18] 郑风萍, 罗巨利, 王爱华. 清热燥湿方保留灌肠对大肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠模型 Th1/Th2 的影响 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(27): 181-182.
- Zheng FP, Luo JL, Wang AH. Effect of retention Enema with Qingre Zaoshi prescription on Th1/Th2 in rats with ulcerative colitis of damp-heat type of large intestine [J]. Chin Foreign Med Res, 2019, 17(27): 181-182.
- [19] 王爱华, 何兰娟, 朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 Toll 样受体 4 及其负性调控因子 IRAK-M 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 70-76.
- Wang AH, He LJ, Zhu XD. Effect of sishenwan on toll-like receptor 4 and IRAK-M expression in colonic tissue of rats with ulcerative colitis of spleen-kidney Yang deficiency type [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(14): 70-76.
- [20] 王燕, 柳荣, 朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的免疫组化影响 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 42-48.
- Wang Y, Liu R, Zhu XD. Immunohistochemical effect of Sishen pill on PI3K/Akt/mTOR signal pathway in colonic tissue of rats with ulcerative colitis model of spleen kidney Yang deficiency [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 42-48.
- [21] 柳荣, 王燕, 朱向东, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 16-23.
- Liu R, Wang Y, Zhu XD, et al. Effect of sishenwan on PI3K/akt/mTOR signal pathway in colonic tissue of rats with ulcerative colitis model of spleen kidney Yang deficiency [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(4): 16-23.
- [22] 陈烁, 龚银银, 张德文, 等. 参苓白术散联合美沙拉嗪对脾虚湿困型溃疡性结肠炎小鼠结肠组织 NF- κ B p65 蛋白表达及炎症反应的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1532-1536.
- Chen S, Gong YY, Zhang DW, et al. Effects of Shenling Baizhu San and mesalazine on the protein expression of NF- κ B p65 of colon tissue and inflammatory reaction in the mice of ulcer colitis of spleen deficiency and damp retention type [J]. World J Integr Tradit West Med, 2018, 13(11): 1532-1536.
- [23] 常艺, 张相安, 郭海霞, 等. 基于胆汁酸-肠道菌群轴探讨溃疡性结肠炎肝郁脾虚病机的生物学内涵 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 229-236.
- Chang Y, Zhang XA, Guo HX, et al. Biological connotation of pathogenesis of ulcerative colitis with liver depression and spleen deficiency based on bile acid-intestinal flora axis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(8): 229-236.
- [24] 满运军, 肖旻, 苏敏, 等. 柴芍六君汤对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠炎症因子的影响 [J]. 世界中西医结合杂志,

- 2021, 16(10): 1836–1840, 1868.
- Man YJ, Xiao Y, Su M, et al. Effect of Chaishao LiuJun Decoction on inflammatory factors in rats with ulcerative colitis of liver stagnation and spleen deficiency [J]. World J Integr Tradit West Med, 2021, 16(10): 1836–1840, 1868.
- [25] 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.
- He YP, Du ZC, Hou XT, et al. Research progress of animal models of ulcerative colitis [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2020, 22(2): 423–433.
- [26] Cook LC, Hillhouse AE, Myles MH, et al. The role of estrogen signaling in a mouse model of inflammatory bowel disease: a *Helicobacter hepaticus* model [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94209.
- [27] 李亚兰, 刘佳静, 马沛广, 等. 葛根芩连汤调控 MMP-9/p38 MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 8–15.
- Li YL, Liu JJ, Ma PG, et al. Gegen Qinlian tang regulates MMP-9/p38 MARK pathway to repair intestinal mucosal barrier function in mice with ulcerative colitis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(4): 8–15.
- [28] Wirtz S, Popp V, Kindermann M, et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation [J]. Nat Protoc, 2017, 12(7): 1295–1309.
- [29] 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.
- Chen SA, Jin SZ. Murine model of dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(4): 142–146.
- [30] Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice [J]. Curr Protoc Immunol, 2014, 104(1): 15.25.1–15.25.14.
- [31] Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: an indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(33): 6016–6029.
- [32] 刘胜帅, 张俊, 戴莉萍, 等. 康复新液对人工诱导的大鼠慢性溃疡性结肠炎的作用及机制初探 [J]. 中国兽医杂志, 2019, 55(3): 100–104, 110.
- Liu SS, Zhang J, Dai LP, et al. Effect and mechanism of research kangfuxin liquid on artificially induced ulcerative colitis in rats [J]. Chin J Vet Med, 2019, 55(3): 100–104, 110.
- [33] 张俊, 吴定宇, 戴莉萍, 等. 异体抗原联合醋酸诱导大鼠慢性溃疡性结肠炎模型的优化与评价 [J]. 实验动物科学, 2017, 34(3): 43–48.
- Zhang J, Wu DY, Dai LP, et al. Optimization and evaluation of allogeneic antigen combined with acetic acid in rats with chronic ulcerative colitis [J]. Lab Anim Sci, 2017, 34(3): 43–48.
- [34] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585–3589.
- Zhang SS, Shen H, Zheng K, et al. Consensus opinion of TCM diagnosis and treatment experts on ulcerative colitis (2017) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(8): 3585–3589.
- [35] 薛宁, 朱正望, 苗明三, 等. 基于中西医临床病症特点的溃疡性结肠炎动物模型分析 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(5): 106–111.
- Xue N, Zhu ZW, Miao MSS, et al. Analysis of animal models of ulcerative colitis based on the clinical disease characteristics of Chinese and Western medicine [J]. Chin Pharmacol Clin, 2023, 39(5): 106–111.
- [36] 沈洪, 唐志鹏, 唐旭东, 等. 消化系统常见病溃疡性结肠炎中医诊疗指南(基层医生版) [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4155–4160.
- Shen H, Tang ZP, Tang XD, et al. Clinical practice guideline of TCM for common digestive system diseases: ulcerative colitis (Edition for primary physician) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(9): 4155–4160.
- [37] 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3971–3978.
- Song YG, Li Y, Cui LL, et al. Modern application and thinking of traditional Chinese medicine disease and syndrome combined with animal model [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(16): 3971–3978.
- [38] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 NF- κ B p65 蛋白表达及相关炎症因子的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(5): 315–317, 360.
- Li ZH, Wang J, Cai RL, et al. Effects of Shenling Baizhu San on the protein expression of NF- κ B p65 and the serum level of related inflammatory cytokines in the colon tissue of rats with ulcerative colitis due to dampness retention and spleen deficiency [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2015, 38(5): 315–317, 360.
- [39] Shrestha MP, Taleban S. Management of ulcerative colitis in the elderly [J]. Drugs Aging, 2019, 36(1): 13–27.
- [40] Nyboe Andersen N, Gøtz S, Frisch M, et al. Reduced risk of UC in families affected by appendicitis: a Danish national cohort study [J]. Gut, 2017, 66(8): 1398–1402.

[41] Aggarwal A, Sabol T, Vaziri H. Update on the use of biologic therapy in ulcerative colitis [J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2017, 15(1) : 155-167.

[42] Lowenberg M, de Boer N, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis [J]. Clin Exp Gastroenterol, 2014; 53.

[43] 王艳, 李俊霞, 王化虹, 等. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调与

免疫球蛋白水平的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32 (10) : 1631-1634.

Wang Y, Li JX, Wang HH, et al. Relationship of intestinal flora imbalance and immunoglobulin in patients with ulcerative colitis [J]. J Pract Med, 2016, 32(10) : 1631-1634.

[收稿日期] 2023-01-12

《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址 : <http://zgswdw.cnjournals.com/>
期待您的来稿!