

C57BL/6 小鼠急性溃疡性结肠炎动物模型的对比及优化

李萌¹, 马富智², 唐泽惟², 章从恩¹, 马致洁³, 饶全¹

(1.首都医科大学 附属北京友谊医院, 北京 100050; 2.云南中医药大学 中药学院, 昆明 650500;

3.首都医科大学 附属北京地坛医院 药学部, 北京 100015)

摘要: [目的] 对3种常用方法(DSS, TNBS, OXZ)诱导的C57BL/6小鼠急性溃疡性结肠炎(UC)动物模型进行对比研究及方法优化。[方法] 选取一般状态、体质量变化率、DAI评分、结肠长度、结肠组织病理学损伤和炎症因子几个方面来评价造模效果。[结果] 3种模型组小鼠均出现不同程度的体质量下降、稀便以及便血等急性溃疡性结肠炎临床症状。与正常组比, 各模型组小鼠DAI评分显著升高($P < 0.01$), 结肠长度明显缩短($P < 0.05$)。组织病理学检查可见模型组小鼠结肠出现溃疡、炎性细胞浸润等病理特征。[结论] 3种造模方法均可以成功建立C57BL/6小鼠急性实验性溃疡性结肠炎模型, 但不同模型组小鼠在症状、发病时间、恢复时间、病理和免疫结果方面存在一定差异。

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 动物模型; C57BL/6小鼠

中图分类号: R574

文献标志码: A

文章编号: 1000-2367(2025)04-0124-08

溃疡性结肠炎(UC)是一类炎症性肠病(IBD), 属于自身免疫性疾病(AID)范畴。该病症缺乏特异性表现, 其病因尚未被完全揭示, 治疗难度较大, 通常存在肠黏膜炎症的缓解与复发表现, 始发部位多为直肠, 且连续病变可累及至结肠^[1-2]。临床症状包括: 复发性或持续性腹泻伴有腹痛, 便血或黏液脓血便, 病情严重时可引发局部或全身并发症, 并增加患癌的风险^[3]。历史数据显示, 欧洲与北美发生率较高, 然而, 近些年UC在亚洲、非洲和南美洲的患病率迅速上升, 已成为遍及全球性的重大疾病^[4-5]。在探索发病机制, 诊断和治疗, 新药研发等方面的科学研究中, 必须以动物模型为基础进行临床前研究, 因此, 理想的UC动物模型至关重要。至今, 科研人员已探索建立了诸多不同的UC动物模型, 包括化学诱导、微生物诱导、过继性T细胞迁移、自发突变、基因工程等, 在这些模型中, 化学诱导模型具有低成本、可控性良好等多种优点, 应用广泛^[6-7]。本研究对常用的下述3类化学诱导UC的方法进行了对比: ①葡聚糖硫酸钠(DSS)造模法; ②2,4,6-三硝基苯磺酸-乙醇(TNBS)造模法; ③恶唑酮(OXZ)-乙醇造模法^[8-10]。为指导后期选择UC造模方法, 研究发病病机与治疗思路提供科学参考。

1 材料及方法

1.1 实验动物

实验动物选择SPF级C57BL/6小鼠、雄性、6~8周龄, 共44只, 均购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,

收稿日期: 2024-03-27; 修回日期: 2024-07-30.

基金项目: 国家自然科学基金(82004038); 北京市自然科学基金(7222267; 7202033).

作者简介: 李萌(1989—), 女, 北京人, 首都医科大学附属北京友谊医院主管药师, 研究方向为中药药理, E-mail: lm349051@163.com.

通信作者: 马致洁, E-mail: 13811647091@163.com; 饶全, E-mail: 616511849@qq.com.

引用本文: 李萌, 马富智, 唐泽惟, 等. C57BL/6小鼠急性溃疡性结肠炎动物模型的对比及优化[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2025, 53(4): 124-131. (Li Meng, Ma Fuzhi, Tang Zewei, et al. Comparison and optimization of acute ulcerative colitis animal models induced in C57BL/6 mice[J]. Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition), 2025, 53(4): 124-131. DOI: 10.16366/j.cnki.1000-2367.2024.03.27.0002.)

实验单位使用许可证编号:SYXK(京)2022-0022.动物实验均在首都医科大学附属北京友谊医院实验动物中心开展,饲养方法遵循国家卫生研究院确立的《实验室动物指南》,正式实验前,先进行7 d适应性饲养.该研究经首都医科大学动物伦理委员会批准(伦理批准号:21-2015).

1.2 主要试剂及仪器

DSS(MP Biomedicals,S8634);4-乙氧基亚甲基-2-苯基-2-恶唑啉-5-酮(恶唑酮,Sigma公司,862207);TNBS(Sigma公司,SLCG2384);HE染液(武汉博尔夫生物科技有限公司,BH0001);阿利新蓝染色液(南京森贝伽生物科技有限公司,BP-DL242);光学显微镜(尼康,ECLIPSE CI);荧光定量PCR仪(ABI,QuantStudio 7 Flex).

1.3 实验方法

1.3.1 建立DSS诱导的实验性结肠炎动物模型

随机将16只小鼠分为2组,每组8只,分别设为空白对照组(CON)和DSS模型组.称取DSS粉末30 g,置于1 L蒸馏水中充分溶解,配制成30 g/L DSS溶液.对DSS组小鼠实施1周的30 g/L DSS溶液自由饮用处理,CON组则采取正常饮水.第8天,DSS组调整为正常饮水^[11].第9天,采用经腹腔注入戊巴比妥钠的方式,对各组小鼠实施麻醉后安乐死处理,解剖获取结肠,并对结肠状况展开观察和测量.通过预冷生理盐水对结肠实施清洗处理,采集1 cm与盲肠端接近的结肠组织放入RNA保存液内,-20℃存储,剩余结肠组织则先经瑞士卷卷肠后,用40 g/mL多聚甲醛浸泡24 h后,再实施石蜡包埋与切片处理,并行苏木精伊红(HE)与阿利新蓝(AB)染色处理,最后在显微镜下观察并进行图像扫描.

1.3.2 建立OXZ诱导的实验性结肠炎动物模型

随机将12只小鼠分为2组,每组6只,分别设为空白对照组(CON)和OXZ模型组,每组6只.OXZ组接受背部剃毛处理,面积约为2 cm×2 cm,剃毛处涂抹质量分数3%的OXZ(溶解于无水乙醇中)200 μL,自然风干,1 d后重复1次,CON组采用生理盐水对照处理.致敏后第5天造模,造模前24 h禁食,抓握小鼠轻抚腹部诱导其排便,使用异氟烷轻度麻醉后,使小鼠头朝下,用直径1.6 mm的无菌聚乙烯灌胃导管连接1 mL注射器,用甘油涂抹导管表面进行润滑,轻轻插入肛门,进入约4 cm,注射质量分数1%OXZ(溶解于体积分数50%乙醇溶液)150 μL,并保持肛门高位至少30 s,避免倒流,待清醒后正常喂养.CON组小鼠采用生理盐水对照处理.第7天采用经腹腔内注入戊巴比妥钠的方式,对各组小鼠实施麻醉后安乐死处理,解剖获取结肠,并对结肠状况展开观察和测量.通过预冷生理盐水对结肠实施清洗处理,采集1 cm与盲肠端接近的结肠组织放入RNA保存液内,-20℃存储,剩余结肠组织则先经瑞士卷卷肠后,用40 g/mL多聚甲醛浸泡24 h后,再实施石蜡包埋与切片处理,并行苏木精伊红(HE)与阿利新蓝(AB)染色处理,最后在显微镜下观察并进行图像扫描.

1.3.3 建立TNBS诱导的实验性结肠炎动物模型

随机将16只小鼠分为2组,每组8只,分别设为空白对照组(CON)和TNBS模型组.造模前24 h禁食处理,抓握小鼠轻抚腹部诱导其排便,使用异氟烷轻度麻醉后,使小鼠头朝下,用直径1.6 mm的无菌聚乙烯灌胃导管连接1 mL注射器,用甘油涂抹导管表面进行润滑,轻轻插入肛门,进入约4 cm,注射TNBS(质量分数5%)与无水乙醇体积比为1:1的溶液100 μL,保持肛门高位至少30 s防止倒流.待清醒后放入笼中,12 h后再灌注一次,具体操作同前,CON组小鼠则采用生理盐水对照处理.第9天采用经腹腔内注入戊巴比妥钠的方式,对各组小鼠实施麻醉后安乐死处理,解剖获取结肠,并对结肠状况展开观察和测量.通过预冷生理盐水对结肠实施清洗处理,采集1 cm与盲肠端接近的结肠组织放入RNA保存液内,-20℃存储,剩余结肠组织则先经瑞士卷卷肠后,用体积分数4%多聚甲醛浸泡24 h后,再实施石蜡包埋与切片处理,并行苏木精伊红(HE)与阿利新蓝(AB)染色处理,最后在显微镜下观察并进行图像扫描.

1.3.4 疾病活动指数(disease activity index,DAI)评分

在实验过程中,每日15:00对实验动物体重进行监测记录,对基本状况展开观察,查看精神状况、排便情况等,按照DAI评分标准^[11]进行疾病活动指数评分(见附录表S1),DAI总分为体质量下降评分、粪便性状评分、便血情况评分三者的合计值.

1.3.5 结肠黏膜组织学损伤评分^[11]

此项评分涉及以下4个方面:是否发生炎症、病变面积、病变深度、隐窝受损程度.评分范围是0~4分.将

病变结肠组织扫描图像送至病理科,由 2 名病理专家负责查看组织学变化,根据组织病理评分相应标准,采取盲法进行评分(见附录表 S2).

1.3.6 RT-qPCR 检测结肠细胞因子

通过 Trizol 试剂盒对结肠组织的总 RNA 进行提取,再对 RNA 浓度展开测定,经反转录试剂盒完成 cDNA 的逆转录,再借助实时定量 PCR 仪对 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 于组织内的表达水平展开测定,内参选择 GAPDH.序列 IL-6 寡核苷酸引物序列为上游 5'-AGCCAGAGTCCTTCAGAGAGA-3';下游 5'-GC-CACTCCTTCTGTGACTCC-3',IL-1 β 寡核苷酸引物序列为上游 5'-TGTGAAATGCCACCTTTTGA-3';下游 5'-GTCAAAGGTTTGAAGCAG-3',TNF- α 寡核苷酸引物序列为上游 5'-CTCCAGGCGGTGC-CTATGT-3';下游 5'-GAAGAGCGTGGTGGCCC-3',mGAPDH 寡核苷酸序列为:上游 5'-AGGTCGGT-GTGAACGGATTTG-3';下游 5'-GGGGTCGTTGATGGCAACA 反应条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,共 40 个循环,结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行定量分析,计算目的基因的拷贝数并比较.

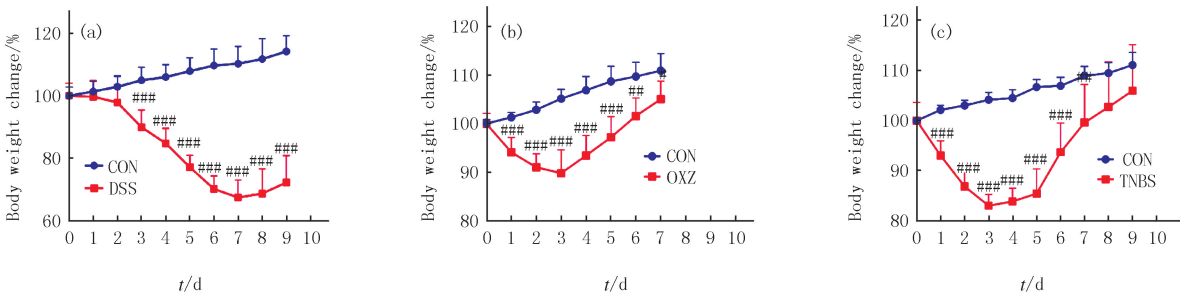
1.3.7 数据处理

采用 GraphPad Prism 8 软件,各组所得数值皆为平均值 $\pm$ 标准误(SE).数据正态分布时,总体均数差异性对比所用方法为 t 检验与单因素方差分析(ANOVA).进行方差齐性检验,若具方差齐性,用 ANOVA 对总体均数差异性进行统计,若缺乏方差齐性,则采取秩和检验.1 组及以上数列若为偏态分布,选择非参数检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 实验结果

2.1 实验动物基本情况

CON 组动物毛发光亮,反应灵敏,精神活跃,进食无异常,大便为纺锤样,无腹泻,无便血,体质量稳定升高.DSS 组小鼠毛发干燥,精神不活跃,反应不敏捷,使用 30 g/L DSS 诱导的小鼠在3~5 d 开始显示出明显的饮食和饮水减少、腹泻、肉眼可见的血便、体质量下降等症状,分别在第 6 天和第7 天死亡 1 只小鼠,死亡率为 25%.恢复正常饮水后 2 d 体质量稍有恢复,其他症状持续.OXZ 组:在模型建立的第 2 天,小鼠开始表现出各种程度的懒散、大便不成形、体质量下降,实验期间未发生死亡.自第 4 天起,实验动物的体质量慢慢回升,第 7 天左右病情开始好转.TNBS 组建模后的第 2 天,动物出现腹泻,且慢慢加剧,进而出现黏液脓血便,饮食减少,体质量降低,倦怠懒动,见拖尾、拱背表现.在第 4 天和第 6 天,分别有 1 只小鼠死亡.死亡率达到 25%,从第 4 天开始,体质量逐步增加,于第 8 天左右病情开始出现好转.体质量变化率如图 1 所示.



(a) DSS 诱导急性 UC 造模期间小鼠体质量变化率; (b) OXZ 诱导急性 UC 造模期间小鼠体质量变化率; (c) TNBS 诱导急性 UC 造模期间小鼠体质量变化率. 不同模型组与 CON 组比较. #表示 $P<0.05$, ##表示 $P<0.01$, ###表示 $P<0.001$, 全文同.

图1 小鼠体质量变化率
Fig.1 Rate of body weight change in mice

2.2 DAI 评分

参照 Hamamoto 标准对每只小鼠进行评分,CON 组小鼠 DAI 评分基本为 0 分,DSS 组小鼠给药期间 DAI 评分进行性升高,第 3 天开始与 CON 组比出现显著性差异,随之逐渐加重,正常饮水后两天仍保持较高评分.OXZ 组建模后第 2 天 DAI 评分显著升高,症状可维持 5~6 d,第 7 天左右可见症状缓解.TNBS 组造

模后第 2 天 DAI 评分显著升高,症状可维持 6~7 d,第 8 天左右可见症状缓解,结果见图 2.

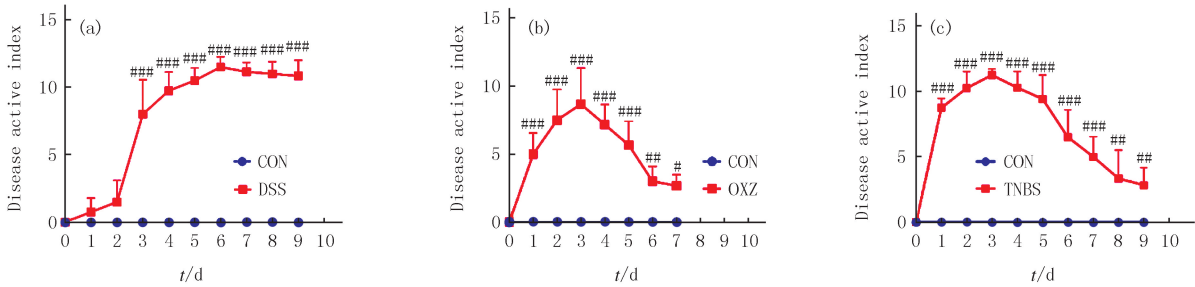


图2 小鼠DAI评分
Fig.2 DAI scores of mouse

2.3 结肠一般状态及长度

正常小鼠结肠柔软,无黏膜充血或者水肿的情况,结肠长度为(7.038±0.672) cm;DSS 组小鼠平均结肠长度为(4.467±0.333) cm,与正常组比结肠长度显著缩短,并且可以观察到黏膜的充血、水肿以及炎症病变(图 3).TNBS 组小鼠结肠平均长度为(4.780±0.522) cm,与正常组比结肠长度显著缩短,结肠柔软度和弹性降低,可观察到肠壁水肿、炎性病变.OXZ 组小鼠结肠平均长度为(5.525±0.719) cm,与正常组比结肠长度显著缩短,可观察到肠壁水肿、炎性病变.



图3 小鼠结肠一般状态及结肠长度
Fig.3 General status of mouse colon and colon length

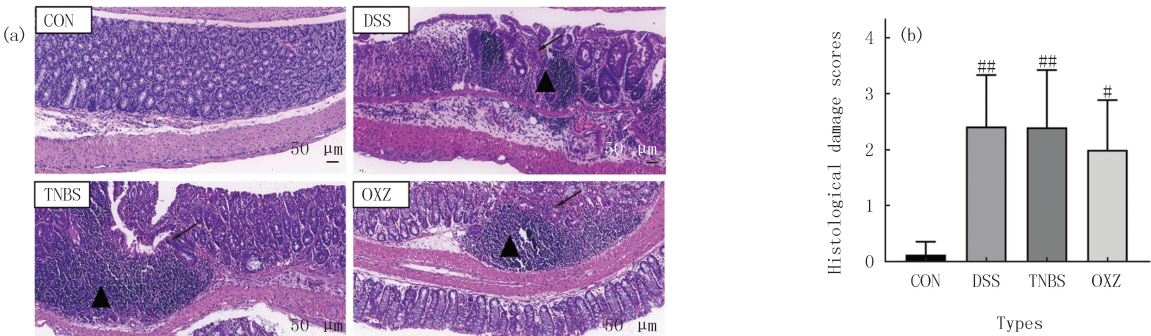
2.4 结肠组织病理学改变

结肠组织损伤评分:对实验动物的结肠病理切片进行组织学损伤评分,结果显示 3 个模型组动物结肠组织学损伤总评分皆出现一定升高表现.CON 组、DSS 组、OXZ 组与 TNBS 组的组织学损伤评分依次是 0.125±0.231、2.417±0.917、2.000±0.886、2.400±1.025.OXZ、DSS、TNBS 3 组分别与 CON 组比较皆有显著差异($P<0.05$),3 组间对比皆未见明显差异($P>0.05$)(如图 4(b)所示).

经 HE 染色发现,各模型组动物总体结肠组织学损伤均有不同程度的升高,阿利新蓝染色结果显示,各模型组动物杯状细胞(GC)皆有所减少(图 4 和 5).具体情况如下:CON 组动物结肠组织细胞整齐排列,具完整结构,未见炎性细胞入侵与 GC 缺失现象.DSS、OXZ、TNBS 各造模组病理结果中均可观察到肠道组织水肿,炎症细胞浸润及溃疡,杯状细胞排列出现紊乱、变形及缺失.DSS 结肠炎病理可见炎症细胞浸润,溃疡形成,肠壁增厚,隐窝变形或缺失,杯状细胞数量均值与空白组比下降了 38.58%($P<0.01$);TNBS 结肠炎模型病理显示结肠壁增厚、肿胀,结肠病理改变易发生在远端结肠,炎症的影响范围在黏膜及其下层,其特点是炎症细胞的浸润和隐窝脓肿,杯状细胞数量与空白组比下降了 33.86%($P<0.01$);OXZ 结肠炎小鼠病理征显示局灶性浅溃疡形成和炎症细胞浸润,隐窝缺失,杯状细胞数量与空白组比下降了 39.7%($P<0.01$).

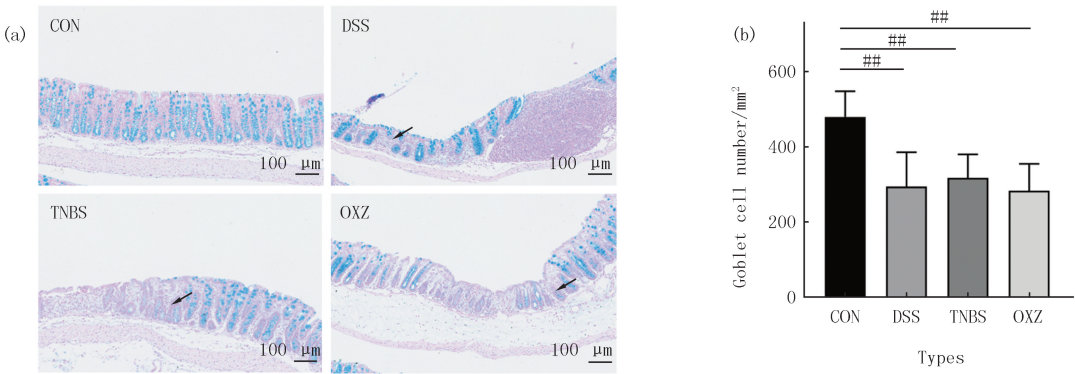
2.5 结肠炎症因子 mRNA 表达

RT-qPCR 结果显示 DSS 组、TNBS 组、OXZ 组小鼠结肠组织中 IL-6、IL-1 β 在 mRNA 水平的表达与 CON 组相比均有显著提高.与 CON 组比,DSS 组、TNBS 组小鼠结肠的 TNF- α 在 mRNA 水平的表达与 CON 组比较均有显著性增加,而 OXZ 组未有显著增加,结果见图 6.



(a) 为小鼠结肠HE染色(放大倍数200),▲标注炎症细胞浸润;→标注隐窝变形缺失. (b) 为小鼠结肠病理评分,不同模型组与CON组比较均有显著性差异.

图4 小鼠结肠组织病理
Fig.4 Colonic tissue pathology in mice



(a) 为小鼠结肠组织阿利新蓝染色(放大倍数200),杯状细胞显蓝色,→标注杯状细胞缺失; (b) 为杯状细胞数量统计分析,不同模型组与CON组比较均有显著性差异.

图5 小鼠结肠组织阿利新蓝染色及杯状细胞数统计分析

Fig.5 Alcian blue staining and goblet cell number statistical analysis of mouse colon tissue

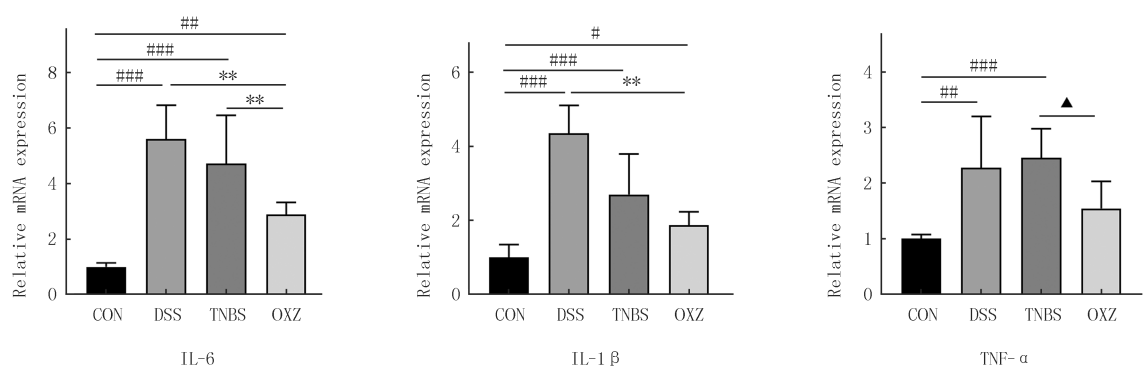
3 灌肠器材改良

TNBS 和 OXZ 造模诱导溃疡性结肠炎均需要灌肠操作,传统器材有 PVC 管或灌胃针.前期课题组采用 PVC 管连接 1 mL 注射器自制灌肠管,但由于前方开口较锋利,容易损伤肠壁造成肠漏,导致小鼠死亡.而灌胃针由于金属材质无法随肠壁弯曲,给周龄较小的小鼠灌肠进入 4~5 cm,容易造成肠漏,导致小鼠死亡.改良后灌肠器材选择幼龄动物灌胃管,为直径 1.6~2.0 mm 的 PVC 软管,侧方开口,可与 1 mL 注射器连接紧密,有刻度标记,操作方便,基本无溢液现象,造模效果良好,不易造成肠漏,安全性高,是比较好的造模器材(见图 7).

4 讨 论

C57BL/6 小鼠属于近交品系,基因组序列已清楚,与人的基因具有极高的相似度,是动物实验中应用最广泛的品系之一.本研究选取 C57BL/6 小鼠作为建立急性结肠炎的动物模型,DSS、OXZ、TNBS 3 种化学诱

导方法均成功建立了 C57BL/6 小鼠实验性结肠炎模型,但各造模组小鼠症状、发病时间、恢复时间,病理特征存在一定差异,且 C57BL/6 小鼠对 DSS、OXZ、TNBS 3 种药物的敏感性存在较大差异^[12].



注:与CON组比较;与OXZ组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与TNBS组比较,▲ $P<0.05$.

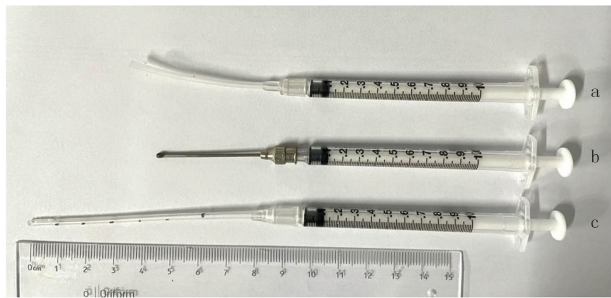
图6 结肠组织炎症因子mRNA相对表达量

Fig. 6 Relative mRNA expression of inflammatory factors in colonic tissues

C57BL/6 小鼠对 DSS 诱导敏感性较高,本研究 DSS 诱导的小鼠均在 3~5 d 开始出现以下表现:食欲减退、毛色干枯、腹泻、倦怠懒动、体质量明显降低、肉眼血便等.镜下显示多发性结肠溃疡、GC 受损或缺失、隐窝发生形变,主要表现为淋巴细胞(Lym)浸润,结肠组织见 IL-6、TNF-α 与 IL-1β mRNA表达量增多表现.然而此模型常会受到一些因素的干扰,诸如 DSS 批次不同、小鼠性别与周龄、饮水量和局部微生物组的变异性影响,小鼠个体差异较大,且停药后恢复较快^[13].DSS 属于硫酸化多糖,其分子量可变.研究证实,DSS 自身非肠道炎症的直接致因,DSS 进入体内后,于结肠腔内联合中链脂肪酸(MCFAs)产生复合物,形成纳米囊泡,与结肠细胞膜融合,产生结肠上皮屏障功能的损伤,使固有层暴露于肠道细菌和管腔抗原,进而引发炎症^[14-15].一般会明显出现亚急性发炎、结肠腺体的损害或功能缺失、溃疡形成、表层细胞过度增生以及黏膜下层出现水肿等病理现象,这些病变在组织学上与人类溃疡性结肠炎(UC)的病理特征相似.然而,DSS 模型是导致炎症的化学诱导损伤模型,而不是疾病自发发展的模型.

TNBS 属于一种半抗原类物质,将以乙醇为溶剂的 TNBS 溶液通过灌肠的方式来诱发疾病,利用乙醇作为有机溶剂,可以有效地破坏肠道屏障并使半抗原与结肠组织蛋白相互作用,蛋白质与半抗原分子的偶联使这些蛋白质具有免疫原性,从而触发宿主先天性和适应性免疫反应.通过灌肠操作,该模型一旦建立,会对远端结肠造成一致的局部损伤.然而 C57BL/6 小鼠对 TNBS 具有一定的抵抗性,有研究采用预致敏的方法可以增加 C57BL/6 小鼠对 TNBS 的敏感度,本研究采取 2 次灌肠法,可增加小鼠对药物的敏感度,使症状明显,维持时间增长,可见到明显的结肠水肿及炎性浸润,结肠组织可检测到 IL-6、IL-1β 和 TNF-α mRNA 表达水平升高.因某些免疫学及组织病理学表现与克罗恩(CD)接近,在探究克罗恩(CD)相关因素方面应用广泛^[16].

OXZ 造模法是一种较新的造模方法,属于半抗原类物质,经 OXZ 能够诱发小鼠结肠炎.前期相关研究结果显示,此模型炎症需通过 Th2 细胞诱发的体液免疫活动生成大量 IL-4,同时此炎症活动可被 TGF-β 抑制,使得炎症具有自限性,持续时间较短^[17].研究发现,OXZ 建模动物相较于 DSS、TNBS 组症状较轻,且恢



注:a、b、c分别为普通PVC管、灌胃针、PVC灌胃管.

图7 不同灌肠器材对比

Fig.7 Comparison of different enema equipment

复用时较短,故而此模型的观察期较短,结肠组织存在 IL-1 β 、IL-6 mRNA 表达量增多表现,然而没有发现 TNF- α 表达的大幅上调.相关研究证实,SJL/J 与 C57BL/10 小鼠皆具备较高的敏感度,但 C57BL/6 对 OXZ 所致的结肠炎存在一定抵抗性,因此需要提前进行预致敏,之后再行进行直肠灌肠给药.

TNBS 和 OXZ 造模诱导溃疡性结肠炎均需要灌肠操作,本研究改良后的灌肠器材造模效果良好,安全性高.溃疡性结肠炎模型以脓血便为典型特征,在实验过程中,我们发现小鼠的稀便容易堵塞肛门,导致排便困难,因此在过程中应每日观察和及时清理肛门部位,保证实验小鼠排便通畅.结合动物模型研究是中西医探索 UC 疾病的发病机制和开发治疗方法的关键.本研究在机制研究中仅对部分炎症因子的表达进行了检测,3 种模型对炎症因子的影响存在一定差异,但对于 3 种模型的免疫学机制仍需进一步深入研究,以探索最优的 UC 动物模型,为今后的相关实验提供更有针对性的动物模型选择.

附录见电子版(DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2024.03.27.0002).

参 考 文 献

[1] DU L,HA C.Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J].Gastroenterology Clinics of North America,2020,49(4):643-654.

[2] RAINE T,BONOVAS S,BURISCH J,et al.ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis:medical treatment[J].Journal of Crohn's & Colitis,2022,16(1):2-17.

[3] WANG J,MAO T Y,ZHOU H Y,et al.Global trends and hotspots of ulcerative colitis based on bibliometric and visual analysis from 1993 to 2022[J].Medicine,2024,103(5):e37095.

[4] ZHANG S S,ZHAO L Q,SHEN H,et al.International clinical practice guideline on the use of traditional Chinese medicine for ulcerative colitis by board of specialty committee of digestive system disease of world federation of Chinese medicine societies(2023)[J].Phytotherapy Research,2024,38(2):970-999.

[5] LE BERRE C,HONAP S,PEYRIN-BIROULET L.Ulcerative colitis[J].Lancet,2023,402(10401):571-584.

[6] 石磊,李军祥,史端,等.溃疡性结肠炎的动物模型研究进展[J].解放军医药杂志,2020,32(12):107-112.

SHI L,LI J X,SHI R,et al.Research progress on animal models of ulcerative colitis[J].Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army,2020,32(12):107-112.

[7] 贾申宗,林梦君,卢荣华,等.黑水虻油替代豆油对淇河鲫生长性能、血清生化指标和肠道消化酶活力的影响[J].河南师范大学学报(自然科学版),2022,50(2):129-135.

JIA S Z,LIN M J,LU R H,et al.Effect of replacing soybean oil with black soldier fly(Hermetia illucens) larvae oil on the growth performance,serum Biochemical index and intestinal digestive enzyme of Qihe crucian carp(*Carassius auratus*)[J].Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition),2022,50(2):129-135.

[8] DA COSTA MELO N M,ALMEIDA M V S,DE OLIVEIRA CAMPOS D M,et al.Animal models for inducing inflammatory bowel diseases:integrative review[J].Revista Ciências Em Saúde,2021,11(1):80-87.

[9] 刘闯,李依林,左泽平,等.急性慢性溃疡性结肠炎小鼠模型的建立与比较研究[J].广东药科大学学报,2024,40(1):95-100.

LIU C,LI Y L,ZUO Z P,et al.Establishment and comparison of acute and chronic ulcerative colitis mice models[J].Journal of Guangdong Pharmaceutical University,2024,40(1):95-100.

[10] 桑力轩,高楠,常冰,等.DSS、TNBS、OXZ 诱导结肠炎动物模型的对比[J].胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(12):1221-1224.

SANG L X,GAO N,CHANG B,et al.Comparison of DSS,TNBS and OXZ-induced colitis in animal models[J].Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology,2013,22(12):1221-1224.

[11] WU H,RAO Q,MA G C,et al.Effect of triptolide on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis and gut microbiota in mice[J].Frontiers in Pharmacology,2019,10:1652.

[12] WIRTZ S,POPP V,KINDERMANN M,et al.Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation[J].Nature Protocols,2017,12(7):1295-1309.

[13] EICHELE D D,KHARBANDA K K.Dextran sodium sulfate colitis murine model:an indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis[J].World Journal of Gastroenterology,2017,23(33):6016-6029.

[14] 崔海燕,纪龙翔,朱宇晴,等.黄芪多糖对脂多糖诱导肠上皮细胞 IPEC-J2 氧化应激和炎症反应的缓解作用[J].河南师范大学学报(自然科学版),2022,50(4):101-106.

CUI H Y,JI L X,ZHU Y Q,et al.Astragalus polysaccharides alleviate lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammation in IPEC-J2 cells[J].Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition),2022,50(4):101-106..

[15] YANG C H,MERLIN D.Unveiling colitis: a journey through the dextran sodium sulfate-induced model[J].Inflammatory Bowel Diseases,2024,30(5):844-853.

[16] SILVA I,PINTO R,MATEUS V.Preclinical study in vivo for new pharmacological approaches in inflammatory bowel disease:a systematic review of chronic model of TNBS-induced colitis[J].Journal of Clinical Medicine,2019,8(10):1574.

[17] HELLER F,FUSS I J,NIEUWENHUIS E E,et al.Oxazolone colitis,a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis,is mediated by IL-13-producing NK-T cells[J].Immunity,2002,17(5):629-638.

Comparison and optimization of acute ulcerative colitis animal models induced in C57BL/6 mice

Li Meng¹, Ma Fuzhi², Tang Zewei², Zhang Congen¹, Ma Zhijie³, Rao Quan¹

(1. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Chinese Materia Medica, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: [Objective]To compare and optimize three commonly used methods(DSS, TNBS, OXZ) for inducing acute ulcerative colitis(UC) animal models in C57BL/6 mice. [Methods]General condition, weight change rate, DAI score, colon length, colonic histopathological damage and inflammatory factors were selected to evaluate the modeling effect. [Results]Mice in all three model groups exhibited varying degrees of weight loss, diarrhea, and rectal bleeding, typical clinical symptoms of acute UC. Compared with the control group, mice in each model group showed significantly elevated DAI scores($P<0.01$) and noticeably shortened colon lengths($P<0.05$). Histopathological examination revealed ulceration and inflammatory cell infiltration in the colons of model group mice. [Conclusion]All three modeling methods successfully established acute experimental ulcerative colitis models in C57BL/6 mice, but there were certain differences among the model groups in terms of symptoms, onset time, recovery time, pathology and the immunological results.

Keywords: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; animal model; C57BL/6 mice

[责任编辑 刘洋 赵晓华]

表 S1 疾病活动指数(DAI)评分标准
Tab. S1 Disease activity index(DAI) scoring criteria

记分	体质量下降/%	粪便性状	便血情况
0	0	正常	隐血(-)
1	>0~5	介于两者之间	介于两者之间
2	>5~10	半稀便	隐血(+)
3	>10~15	介于两者之间	介于两者之间
4	≥15	稀便	肉眼可见血便

表 S2 组织病理评分标准
Tab. S2 The scoring criteria for histopathology

评分	项目
0	正常
1	极低白细胞浸润,<10%高倍视野
2	少量白细胞浸润,10%~25%高倍视野
3	中量白细胞浸润,>25%~50%高倍视野,血管密集,肠壁增厚
4	大量白细胞浸润,>50%高倍视野,血管密集,隐窝破坏