

徐丽艳,李方珍,王宇欣,等. 斑马鱼模型在炎症性肠病中的应用及研究进展 [J]. 中国实验动物学报,2025,33(10):1539–1545.

XU L Y, LI F Z, WANG Y X, et al. Application and research progress in the use of zebrafish in inflammatory bowel disease research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(10): 1539–1545.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.10.015

斑马鱼模型在炎症性肠病中的应用及研究进展

徐丽艳,李方珍,王宇欣,靳梦,张云,刘可春,王荣春*

(齐鲁工业大学(山东省科学院),生物研究所,济南 250103)

【摘要】 炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,克罗恩病(Crohn's disease,CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是其中两大主要疾病。IBD容易反复发作,其发病机制与免疫功能失调、肠道微环境稳态失衡、饮食、环境或遗传等多种因素有关。目前,其具体发病机制仍不明确。斑马鱼(zebrafish)作为一种新兴的模式动物,由于其独特的生物学优势,近年来被广泛应用于IBD的机制研究、模型构建及抗IBD化合物的活性评价和筛选研究。本文综合近年来国内外斑马鱼在IBD领域的最新研究进展,系统介绍了斑马鱼肠道发育特点、组织结构、肠道免疫、IBD模型及其在药物筛选中的应用,以展现斑马鱼在IBD研究中的应用价值。

【关键词】 斑马鱼;炎症性肠病;动物模型;药物筛选

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2025)10-1539-07

Application and research progress in the use of zebrafish in inflammatory bowel disease research

XU Liyan, LI Fangzhen, WANG Yuxin, JIN Meng, ZHANG Yun, LIU Kechun, WANG Rongchun*

(Biology Institute, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250103, China)

Corresponding author: WANG Rongchun. E-mail: 1wangrongchun@163.com

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a non-specific chronic inflammatory bowel condition. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the 2 main types of IBD. IBD is prone to recurrent attacks, which is associated with many factors, such as immune dysfunction, intestinal microenvironment homeostasis imbalance, and environmental and genetic factors; however, its specific pathogenesis is still unclear. Zebrafish has recently emerged as an emerging animal model and have been used extensively for mechanistic research into IBD, model construction, activity evaluation, and screening of anti-IBD agents, due to their unique biological advantages. Based on the latest research progress using zebrafish in the field of IBD, this review systematically introduces the intestinal development characteristics, tissue structure, intestinal immunity, IBD model, and the application of drug screening in zebrafish, to demonstrate the value of zebrafish in the study of IBD.

【基金项目】 山东省科技型中小企业创新能力提升工程项目(2024TSGC0145,2023TSGC0242),山东省重点研发计划(2022CXGC020515)。

Funded by the Project for Enhancing the Innovation Capacity of Small and Medium-Sized Technological Enterprises in Shandong Province (2024TSGC0145,2023TSGC0242), Key R&D Program of Shandong Province(2022CXGC020515).

【作者简介】 徐丽艳,女,在读硕士研究生,研究方向:药物筛选与分子药理学。Email:15966535461@163.com

【通信作者】 王荣春,男,博士,副研究员,研究方向:药理学。Email:1wangrongchun@163.com

[Keywords] zebrafish; inflammatory bowel disease; animal model; drug screening

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 属于慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其中克罗恩病和溃疡性结肠炎是 IBD 中的两大主要类型。在临床上, 患有这类疾病的患者往往会出现腹泻、腹痛、便血、体质量减轻等症状, 对患者的生活质量产生了严重的影响^[1-2]。此外, IBD 也常常伴有如肝胆疾病、皮肤黏膜改变、关节炎、血栓栓塞性疾病等症状, 重者可能发生癌变, 严重危害人体的生命健康^[3-4]。IBD 首次发作可见于任何年龄段, 近年来, 随着人们生活节奏的加快和饮食结构的改变, IBD 的发病率逐年上升。IBD 容易复发, 其具体发病机制仍不清楚, 目前普遍认为可能与免疫功能失调、肠道微环境稳态失衡、饮食、环境因素以及遗传因素有关^[1,5-6]。目前, IBD 的常规治疗用药包括糖皮质激素、免疫抑制剂、美沙拉嗪等, 但长期服用会造成耐受性下降, 且常具有头痛、恶心、腹泻等不良反应, 疗效显著、不良反应小的治疗 IBD 的药物还比较缺乏^[7]。因而, 防治 IBD 药物的研发已成为当务之急。

尽管动物模型在 IBD 的研究中起到了关键作用, 但传统小鼠、大鼠、狗的 IBD 模型存在明显的局限性。例如, 小鼠模型的繁殖速度较慢, 实验周期长, 此外, 小鼠等模型中的病理变化难以进行实时观察, 同时遗传操作也相对困难^[8-9]。这些动物模型的不足促使研究者探索其他模型来研究 IBD 的发病机制和治疗方法。

目前, 斑马鱼凭借其独特的生物学、基因组学、遗传学、发育学等特点, 成为一种重要的脊椎动物模型, 在药理学、毒理学、神经生物学、免疫学等生物、医学领域受到广泛的应用, 基于斑马鱼已经建立多种人类疾病的动物模型^[10-14]。近年来, 随着代谢组学、宏基因组学、基因编辑、单细胞测序及活体成像等研究方法和技术的不断进步, 斑马鱼成为研究肠道疾病发病机制及药物开发的良好模式生物^[15-16]。

本文综合国内外斑马鱼在 IBD 领域的最新研究进展, 系统介绍了斑马鱼肠道发育过程、结构特点、肠道免疫、IBD 模型及在抗肠炎化合物筛

选和评价中的应用, 以展现斑马鱼在 IBD 机制及抗肠炎药物筛选中的巨大潜力。

1 斑马鱼特点

斑马鱼, 鲤科 (*Cyprinidae*), 原产于印度、巴基斯坦等地, 是一种热带鱼, 全身布满像斑马一样的深蓝色与银白色相间的纵向条纹, 因此得名。20 世纪 70 年代, 斑马鱼成为模式动物开始在心血管研究方面受到应用^[17], 2005 年斑马鱼全基因组测序成功^[18], 其基因组与人类基因组具有高达 87% 的相似性^[19], 在蛋白质功能、信号通路、细胞类型、组织结构等方面, 也表现出很高的保守性^[20]。目前, 在发育生物学、遗传学、神经生物学、药理学、毒理学等领域受到广泛应用, 是主要的模式生物之一^[21]。

与其他模式生物相比, 斑马鱼受精后 3 个月即可性成熟, 一年四季可以产卵, 繁殖周期短 (≥ 1 周), 产卵量大 (每次每条雌鱼产卵可以高达 200 枚), 个体差异小; 胚胎体外受精, 发育快, 受精后 7 d, 肝、心脏、肾、神经系统等各主要组织器官即完成发育^[14]; 斑马鱼胚胎和幼鱼在 2 周内身体透明, 易于遗传操作与显微成像^[22]; 基因编辑和突变技术的快速发展, 已经建立多种斑马鱼遗传品系^[16], 为科学研究提供了便利。与小鼠等模式动物相比, 斑马鱼模型具有快速、经济、可靠等优点, 在疾病研究、药物筛选等领域有极大的优势。

2 斑马鱼肠道发育

肠道是消化吸收营养物质的主要场所, 同时作为关键的免疫器官, 在机体对抗外部入侵的抗原、阻挡有害物侵袭时, 发挥着主力军的作用, 是守护机体健康的重要防线。因此, 维持肠道的正常生理结构和功能极为重要。斑马鱼肠道与哺乳动物肠道在发育过程、细胞组成 (上皮细胞、杯状细胞 (goblet cell)、免疫细胞 (肥大细胞、淋巴细胞等)、内分泌细胞)、结构和功能 (消化与免疫) 上具有很高的相似性^[23]。

斑马鱼与哺乳动物肠道的发育过程均具有

较高的保守性。斑马鱼在受精 18 h 后 (18 h past fertilization, 18 hpf) 肠道开始发育, 内胚层细胞出现极化现象。在节段管腔处, 上皮细胞、基质细胞慢慢开始形态发生和分化。斑马鱼肠道发育过程与哺乳动物存在相似之处, 二者均是先从肠的吻侧开始发育, 接着是后肠和中肠的发育^[24]。在受精后 5 d 肠道系统发育完成, 斑马鱼可以进食如草履虫等小原生动动物。在几个星期的过程中, 肠道发育, 同时多个细菌物相继在此定植^[15]。此外, 斑马鱼幼鱼固有免疫系统发达, 在鱼卵受精后 1 ~ 4 d 发育成熟。受精 4 d 后 (4 d past fertilization, 4 dpf), T 细胞和 B 细胞开启发育进程, 一直到 4 ~ 6 周后, 它们的功能才发育成熟, 因此, 对于斑马鱼在研究固有免疫在 IBD 中的作用具有很大的优势^[10, 25-26]。

斑马鱼的肠道整体处于腹腔的底部位置, 在体内呈“Z”字形排布, 可分为前、中、后三段, 起始端膨大, 呈长管状, 肠道起始于腹腔内第一肋, 然后第五到第七肋回折, 至第一、二肋之间再次折返, 然后延伸至泄殖腔^[27]。在斑马鱼的肠道结构中, 前肠起着关键作用, 是进行消化与吸收的核心区域。就免疫细胞分布而言, 上皮内淋巴细胞在前肠、中肠以及后肠均有大量散布, 而肥大细胞则主要集中于后肠上皮的基底膜周边。斑马鱼肠道的黏膜层有着特殊构造, 它向着肠腔内部弯折, 进而形成了肠绒毛, 这些肠绒毛极大地扩充了肠道的表面积, 促进营养物质的更好吸收^[23]。

在肠道免疫方面, 斑马鱼具有完整的机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障。肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 是肠道黏膜屏障的重要组成部分, 上皮细胞为高柱状, 细胞之间有发达的连接复合体, 可以防止肠腔内物质的渗入, 构成完整的机械屏障; 组织内部的上皮细胞之间分布有数量众多的杯状细胞, 可以分泌大量的中性粘多糖蛋白。与其他生物活性物质构成化学屏障; 肠道内免疫细胞 (上皮淋巴细胞、肥大细胞等) 分泌各种免疫球蛋白 IGA 等免疫因子, 形成高效的免疫屏障^[28-30]; 此外, 在肠黏膜表面拥有大量的肠道微生物, 来抵抗致病菌的定植, 形成肠黏膜的生物屏障, 维持肠道生态平衡^[15]。

3 斑马鱼在 IBD 研究中的优势

现阶段, 以小鼠、大鼠、斑马鱼、猴等生物作为模式生物, 成功构建出多种 IBD 模型。大鼠、小猪和狗拥有较大的器官, 可以提供更接近人类疾病的病理模型; 河豚具有较小的基因组, 因而在基因注释具有优势; 鸡、非洲爪蟾、青鳉鱼和斑马鱼使研究人员能够了解动物早期的发育过程^[31]。其中, 小鼠模型堪称最为成熟的 IBD 动物模型, 截至目前, 它依旧在众多研究中被最为广泛地运用, 尤其是在肠道免疫反应探究、肠道菌群剖析以及发病机制揭秘等诸多关乎 IBD 的研究方向上, 立下汗马功劳^[32-33]。不过, 不可忽视的是, 小鼠等动物模型也存在一些明显的缺陷。首先, 在实时跟踪 IBD 免疫学变化、病理发展过程中, 小鼠模型难以做到动态地实时监测。此外, 小鼠建模需耗费大量的时间, 养殖成本高。如在利用葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulphate, DSS) 构建小鼠 IBD 模型时, 通常选择 6 ~ 9 周龄的小鼠进行建模, 整个周期大概需要花费 1.5 ~ 2 个月^[34]。再者, 在药物活性评价环节, 像小鼠这类动物模型对药物的需求量极大, 相较于其他模型, 往往需要投入更多的药物才能完成相应的活性评测^[35]。因此, 小鼠等 IBD 动物模型的缺点在一定程度上限制了其在药物开发、抗 IBD 活性评价等方面的大规模应用。

斑马鱼模型很好地弥补了小鼠等 IBD 模型的缺陷, 一方面斑马鱼繁殖周期较短, 受精 18 hpf 斑马鱼肠道开始发育, 受精 5 hpf 肠道结构发育完全, 而且 2 周内斑马鱼身体透明, 可以在显微镜下直接观察肠道蠕动、排空等变化。CHOE 等^[36]研究发现当幼鱼发育到 120 ~ 144 hpf 时, 在不喂食的情况下, 肠道会自发蠕动。此时可以通过实时观察各种药物对斑马鱼肠道蠕动的影响, 实现对斑马鱼肠道功能活性的评价。此外, 特异性基因启动子启动荧光蛋白, 可以实现不同细胞类型 (中性粒细胞、神经细胞、血小板等), 特定组织 (肝、心脏、肾等), 特定系统 (神经系统) 中进行示踪和表达, 从而建立多种斑马鱼转基因品系^[37]; 如利用如 LYZ 启动子启动荧光蛋白, 可以实现中性粒细胞的标记, 可以在荧光显微镜下实时监控 IBD 发病过程中免疫细胞的迁移、聚集等现

象^[38]。BRUGMAN 等^[39]发现转基因鱼可用于先天和适应性免疫细胞,其在肠道功能和形态方面具有高度同源性,这也使深入分析肠道炎症的过程成为可能。同时,斑马鱼养殖成本低,产卵量大,可以实现抗 IBD 活性物质的高通量筛选和评价,对于需要大量样本进行研究的 IBD 领域来说,是一个显著的优势。斑马鱼 IBD 模型具有高通量、活体成像、实时监控、经济等特点,不仅可以大大提高研究效率,还有助于深入了解 IBD 发病机制,为新药的开发和疾病的诊疗提供了重要的实验平台,显示出在 IBD 研究领域的重要性和独特价值。

4 斑马鱼 IBD 模型的构建及药物活性评价

目前,斑马鱼 IBD 模型主要是化学诱导及基因突变模型。目前,由化学药物诱导的斑马鱼 IBD 模型主要有 3 种,分别是由唑酮诱导的 IBD 模型、葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的 IBD 模型以及 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的 IBD 模型。ZHAO 等^[40]发现使用 CRISPR-Cas9 方法敲除 tRNA 甲基转移酶 5 基因,斑马鱼肠道表现出 IBD 病理特征,包括上皮破坏、杯状细胞衰竭和免疫系统过度激活,进一步研究发现,益生菌可以部分缓解突变造成的病理表型。

ZHAO 等^[41]发现敲除 *pik3c3*⁻/*vps34*⁻ 基因的斑马鱼幼鱼在 8 ~ 9 dpf 时上皮细胞的脱落、小肠褶皱的消失、膜蛋白定位异常,并且有大量中性粒细胞在小肠部位聚集,而且 *tnf α*、*il1b* 和 *cxcl8a* 等炎症因子基因表达水平显著升高,然后斑马鱼幼鱼很快死亡,表明 *pik3c3* 基因对于肠道上皮细胞稳态维持具有重要的作用。UYTTEBROEK 等^[42]发现采用 TNBS 进行诱导,会使得斑马鱼的远肠段内的胆碱能神经元比例出现明显下降的情况,同时,在炎症发生期间,整个肠道中血清素能神经元的比例有着显著的升高。除 IBD 模型外,斑马鱼还可用于其他炎症模型的建立,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)建立的系统性炎症模型、断尾建立的机械损伤模型、硫酸铜诱导的急性炎症模型以及病原菌感染建立的感染模型

等^[43]。以上研究表明斑马鱼作为动物模型,在 IBD 的发病机制及模型构建方面拥有独特的优势。

肠道菌群对于肠道的结构和功能具有重要的作用,在肠道营养物质的吸收、机体免疫调节过程中起到重要的作用。XIAO 等^[44]研究发现在斑马鱼的发育过程中,环境发生转换并不会对其肠道菌群的组成造成影响。不过,处于不同发育阶段时,斑马鱼的肠道菌群呈现出明显的特异性,各个发育阶段之间,肠道菌群多样性的差异程度可高达 46.2%。LIANG 等^[45]研究发现斑马鱼肠道生细菌索氏鲸杆菌(*Cetobacterium somerae*)可以通过调节 TLR2-嗜中性粒细胞-I 型干扰素信号通路,发挥抗鲤春病毒血症病毒感染作用,索氏鲸杆菌的胞外多糖可与 TLR2 结合,并激活 I 型干扰素反应,是抗病毒免疫过程中的关键效应分子。

5 斑马鱼炎症性模型在活性化合物筛选中的作用

目前基于斑马鱼 IBD 模型,已经开展了大量抗 IBD 活性化合物的筛选和评价工作,包括中药来源成分、海洋来源的化合物、已经合成的化合物等。YU 等^[46]通过斑马鱼 IBD 模型筛选具有抗炎活性的中药成分,发现巴马汀、大豆苷等 6 种中药来源的化合物抑制肠道中性粒细胞的迁移和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,具有显著的抗肠炎效果。LI 等^[47]研究发现深海真菌来源的 Altechromone A 可以通过抑制核转录因子 NF-κB 和炎症小体 NLRP3 信号通路抑制 TNBS 诱导的斑马鱼 IBD,改善肠道蠕动和排空能力,提高肠道黏膜的完整性,并抑制肠道 ROS 的产生,从而发挥抗 IBD 的作用。CAO 等^[48]发现脉红螺来源的多肽 LLTRAGL 可以抑制 TNBS 诱导的斑马鱼 IBD, XU 等^[49]发现来源于藻类的多肽可以通过调节 MAPK/Nrf2 信号通路抑制 TNBS 诱导的斑马鱼 IBD。近年来,斑马鱼 IBD 模型为抗 IBD 先导化合物的筛选和评价做出了巨大的贡献。

6 斑马鱼的局限性

动物模型与人类 IBD 疾病症状相似,为 IBD

的发生、发展提供了很好的研究模型,但由于遗传背景、肠道结构、免疫机制、肠道菌群等的差异,目前尚无法完全模拟人类 IBD 的发病过程。斑马鱼 IBD 模型具有快速、实时监控、经济等优点,但是该模型也存在一定的局限性:首先,斑马鱼与人类肠道结构存在差异,如缺少隐窝结构:隐窝中的干细胞具有分化成肠上皮细胞的潜能。当 IBD 患者的肠上皮细胞大量脱落,肠道屏障受损时,隐窝干细胞能够分化成肠上皮细胞^[50],因此,斑马鱼模型并不适用于对肠隐窝干细胞分化成肠上皮细胞这一过程及其分子机制展开研究,此外,斑马鱼本身还缺少肠腺及潘氏细胞。其次,肠道菌群组成不同:斑马鱼的菌群构成中,变形杆菌占据主要地位,而对于小鼠和人类来说,其菌群则是以拟杆菌和厚壁菌门为主要组成部分^[51]。斑马鱼是水生生物,有一部分生存在哺乳动物肠道内的微生物无法在斑马鱼肠道中进行定植,使得肠道菌群对宿主免疫、代谢功能影响方面的研究存在局限性^[52]。

7 小结与展望

近年来,随着生活节奏和饮食结构的变化,IBD 的发病率逐年上升。IBD 发病机制复杂多样,与免疫、肠道微环境、遗传等多种因素有关,IBD 的传统治疗药物会造成耐受性下降,且常具有头痛、恶心、腹泻等不良反应。因此,对 IBD 发病机制的研究和相关药物的研发已成为当务之急。

动物模型可以帮助研究者确定疾病机制,从而开发药物和靶向治疗。迄今为止,小鼠模型仍是探究 IBD 最成熟的模型,其在肠道微生物群、免疫反应、感染和遗传等方面为 IBD 的研究做出了巨大贡献^[53]。然而小鼠等模型建模周期长,动态观察需处死动物获取组织样本,迫切需要探索其他模型来研究 IBD 的发病机制和治疗方法。

斑马鱼具有和人类相似的肠道结构,而且胚胎/幼鱼期透明,拥有多种转基因品系,可以实时观察肠道炎症的发病过程,而且具有实验周期短、遗传操作简单、免疫系统保守、体积小、发育快、样品用量少等优点,使得斑马鱼在 IBD 的发病机制研究和相关药物的开发中显示出巨大的价值和广阔的应用前景。

参 考 文 献 (References)

- [1] BRUNER L P, WHITE A M, PROKSELL S. Inflammatory bowel disease [J]. *Prim Care Clin Off Pract*, 2023, 50 (3): 411-427.
- [2] HEMMER A, FOREST K, RATH J, et al. Inflammatory bowel disease: a concise review [J]. *S D Med*, 2023, 76 (9): 416-423.
- [3] PARK S K, WONG Z, PARK S H, et al. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease in Asian patients: a multinational study [J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(2): 196-201.
- [4] FAGGIANI I, FANIZZA J, D'AMICO F, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: from pathophysiology to treatment [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8): 1839.
- [5] AHADI M, ROUHBAKHSH ZAHMATKESH M R, EBRAHIMI P, et al. The role of dietary habits in the pathogenesis and development of inflammatory bowel disease: a narrative review [J]. *Middle East J Dig Dis*, 2024, 16(1): 5-11.
- [6] DUNLEAVY K A, RAFFALS L E, CAMILLERI M. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease: underpinning pathogenesis and therapeutics [J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(12): 4306-4320.
- [7] YAO D, RAN Z. New progress of small-molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(5): 556-558.
- [8] WEI Y, DU X, GUO Y, et al. Elucidation of physicochemical properties of polysaccharides extracted from *Cordyceps militaris* fruiting bodies with different drying treatments and their effects on ulcerative colitis in zebrafish [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 980357.
- [9] LOVE D R, LAN C C, DODD A, et al. Modeling inflammatory bowel disease: the zebrafish as a way forward [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2007, 7(2): 177-193.
- [10] NOVOA B, FIGUERAS A. Zebrafish: model for the study of inflammation and the innate immune response to infectious diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 946: 253-275.
- [11] CHOE S K, KIM C H. Zebrafish: a powerful model for genetics and genomics [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (9): 8169.
- [12] HENKE K, FARMER D T, NIU X, et al. Genetically engineered zebrafish as models of skeletal development and regeneration [J]. *Bone*, 2023, 167: 116611.
- [13] PENG Y, LI M, HUANG Y, et al. Bifenazate induces developmental and immunotoxicity in zebrafish [J]. *Chemosphere*, 2021, 271: 129457.
- [14] XU L, SHI Y, HUANG J, et al. Developmental toxicity assay of xanthatin in zebrafish embryos [J]. *Comp Biochem*

- Physiol C Toxicol Pharmacol, 2024, 283: 109957.
- [15] HAMMER A J, GAULKE C A, GARCIA-JARAMILLO M, et al. Gut microbiota metabolically mediate intestinal helminth infection in zebrafish [J]. bioRxiv, 2024, 9: e00545-24.
- [16] LI H, LIU X, CHEN X, et al. Application of zebrafish models in inflammatory bowel disease [J]. Front Immunol, 2017, 8: 501.
- [17] DABRAVOLSKI S A, KHOTINA V A, POPOV M A, et al. Non-rodent models of atherosclerosis: repurposing of existing drugs and search for novel treatment strategies [J]. Curr Cardiol Rev, 2025, 21(1): e1573403X316529.
- [18] AMSTERDAM A, BECKER T S. Transgenes as screening tools to probe and manipulate the zebrafish genome [J]. Dev Dyn, 2005, 234(2): 255-268.
- [19] HOWE K, CLARK M D, TORROJA C F, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome [J]. Nature, 2013, 496(7446): 498-503.
- [20] KETTLEBOROUGH R N W, BUSCH-NENTWICH E M, HARVEY S A, et al. A systematic genome-wide analysis of zebrafish protein-coding gene function [J]. Nature, 2013, 496(7446): 494-497.
- [21] SIEBER S, GROSSEN P, BUSSMANN J, et al. Zebrafish as a preclinical *in vivo* screening model for nanomedicines [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 151/152: 152-168.
- [22] FRANZA M, VARRICCHIO R, ALLOISIO G, et al. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model system to investigate the role of the innate immune response in human infectious diseases [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(22): 12008.
- [23] WANG X, LU T, YANG B, et al. Exposure to resorcinol bis (diphenyl phosphate) induces colonization of alien microorganisms with potential impacts on the gut microbiota and metabolic disruption in male zebrafish [J]. Sci Total Environ, 2024, 932: 172892.
- [24] WALLACE K N, AKHTER S, SMITH E M, et al. Intestinal growth and differentiation in zebrafish [J]. Mech Dev, 2005, 122(2): 157-173.
- [25] SMITH C. The potential of zebrafish as drug discovery research tool in immune-mediated inflammatory disease [J]. Inflammopharmacology, 2024, 32(4): 2219-2233.
- [26] RENSHAW S A, LOYNES C A, TRUSHELL D M I, et al. A transgenic zebrafish model of neutrophilic inflammation [J]. Blood, 2006, 108(13): 3976-3978.
- [27] XIA H, CHEN H, CHENG X, et al. Zebrafish: an efficient vertebrate model for understanding role of gut microbiota [J]. Mol Med, 2022, 28(1): 161.
- [28] ISMAIL A S, SEVERSON K M, VAISHNAVA S, et al. Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(21): 8743-8748.
- [29] TELPAZ S, BEL S. Autophagy in intestinal epithelial cells prevents gut inflammation [J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(10): 817-819.
- [30] HOHMAN L S, OSBORNE L C. A gut-centric view of aging: do intestinal epithelial cells contribute to age-associated microbiota changes, inflammaging, and immunosenescence? [J]. Aging Cell, 2022, 21(9): e13700.
- [31] LIU Y, BAI X, WU H, et al. Ginsenoside CK alleviates DSS-induced IBD in mice by regulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota modulation [J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(17): 9867-9879.
- [32] NIE S, ZHANG Z, JI Y, et al. CR1g⁺ macrophages deficiency enhanced inflammation damage in IBD due to gut extracellular vesicles containing microbial DNA [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2379633.
- [33] WANG Y, ZHANG Y, LU B, et al. hucMSC-ex alleviates IBD-associated intestinal fibrosis by inhibiting ERK phosphorylation in intestinal fibroblasts [J]. Stem Cells Int, 2023, 2023: 2828981.
- [34] NEMOTO M, KUDA T, EDA M, et al. Protective effects of mekabu aqueous solution fermented by *Lactobacillus plantarum* sanriku-SU7 on human enterocyte-like HT-29-luc cells and DSS-induced murine IBD model [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2017, 9(1): 48-55.
- [35] SANN H, VON ERICHSEN J, HESSMANN M, et al. Efficacy of drugs used in the treatment of IBD and combinations thereof in acute DSS-induced colitis in mice [J]. Life Sci, 2013, 92(12): 708-718.
- [36] CHOE C P, CHOI S Y, YUN K, et al. Transgenic fluorescent zebrafish lines that have revolutionized biomedical research [J]. Lab Anim Res, 2021, 37(1): 26.
- [37] LU Y, ZHANG J, YI H, et al. Screening of intestinal peristalsis-promoting probiotics based on a zebrafish model [J]. Food Funct, 2019, 10(4): 2075-2082.
- [38] HALL C, FLORES M V, STORM T, et al. The zebrafish lysozyme C promoter drives myeloid-specific expression in transgenic fish [J]. BMC Dev Biol, 2007, 7: 42.
- [39] BRUGMAN S, NIEUWENHUIS E E S. Oxazolone-induced intestinal inflammation in adult zebrafish [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1559: 311-318.
- [40] ZHAO Q, CHANG H, ZHENG J, et al. A novel Trmt5-deficient zebrafish model with spontaneous inflammatory bowel disease-like phenotype [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 86.

- [41] ZHAO S, XIA J, WU X, et al. Deficiency in class III PI3-kinase confers postnatal lethality with IBD-like features in zebrafish [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2639.
- [42] UYTTEBROEK L, PYPE C, HUBENS G, et al. Effect of TNBS-induced colitis on enteric neuronal subpopulations in adult zebrafish [J]. *Eur J Histochem*, 2020, 64(3): 3161.
- [43] ZANANDREA R, BONAN C D, CAMPOS M M. Zebrafish as a model for inflammation and drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(12): 2201–2211.
- [44] XIAO F, ZHU W, YU Y, et al. Host development overwhelms environmental dispersal in governing the ecological succession of zebrafish gut microbiota [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7(1): 5.
- [45] LIANG H, LI M, CHEN J, et al. The intestinal microbiome and cetobacterium somerae inhibit viral infection through TLR2-type I IFN signaling axis in zebrafish [J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 244.
- [46] YU Y, CHEN J, ZHANG X, et al. Identification of anti-inflammatory compounds from Zhongjing formulae by knowledge mining and high-content screening in a zebrafish model of inflammatory bowel diseases [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 42.
- [47] LI L, HUANG J, FENG L, et al. Altechromone A ameliorates inflammatory bowel disease by inhibiting NF- κ B and NLRP3 pathways [J]. *Mar Drugs*, 2024, 22(9): 410.
- [48] CAO Y, XU F, XIA Q, et al. The peptide LLTRAGL derived from *Rapana venosa* exerts protective effect against inflammatory bowel disease in zebrafish model by regulating multi-pathways [J]. *Mar Drugs*, 2024, 22(3): 100.
- [49] XU F, YANG F, QIU Y, et al. The alleviative effect of C-phycoyanin peptides against TNBS-induced inflammatory bowel disease in zebrafish via the MAPK/Nrf2 signaling pathways [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2024, 145: 109351.
- [50] THANGAVELU L, MOHAN S, ALFAIFI H A, et al. Safety and efficacy of stem cell therapy for Crohn's disease: an umbrella review of systematic reviews [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(12): 7495–7507.
- [51] DÍAZ-SÁNCHEZ S, VAZ-RODRIGUES R, CONTRERAS M, et al. Zebrafish gut microbiota composition in response to tick saliva biomolecules correlates with allergic reactions to mammalian meat consumption [J]. *Microbiol Res*, 2024, 285: 127786.
- [52] LI P, ZHANG J, LIU X, et al. The function and the affecting factors of the zebrafish gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 903471.
- [53] MIZOGUCHI A. Animal models of inflammatory bowel disease [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 105: 263–320.

[收稿日期] 2024-12-30