

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.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.04.022

葡聚糖硫酸钠诱导鼠溃疡性结肠炎模型研究进展

陈素傲,金世柱*

(哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科,哈尔滨 150081)

【摘要】 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病的一种主要类型,近年来,UC发病率逐年增加,其发病机制及其治疗成为人们关注的热点,葡聚糖硫酸钠(Dextran Sodium Sulfate, DSS)诱导的鼠UC模型因与人类溃疡性结肠炎表现最相似而备受人们关注。本文对近年来DSS诱导UC动物模型的作用机制、造模方法及影响因素的研究进展进行综述。

【关键词】 溃疡性结肠炎;葡聚糖硫酸钠;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 04-0147-05

Murine model of dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis

CHEN Suao, JIN Shizhu*

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

【Abstract】 Ulcerative colitis is a major type of inflammatory bowel disease. Its pathogenesis and treatment have become a focus of concern because of the increasing number of patients in recent years. A model of ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate has attracted much attention because it is the most similar model to human ulcerative colitis. This paper reviews research progress in recent years, mechanism and influencing factors of dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis animal models.

【Keywords】 ulcerative colitis; dextran sodium sulfate; animal model

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、特发性炎症紊乱性疾病,病变通常累及直肠,也可累及结肠的任何部位。临床上以持续的便血、腹痛、里急后重为典型症状^[1]。近20年来,其发病率逐渐增加^[2-3]。其发病机制尚不明确,遗传因素、环境因素、微生物因素及肠道免疫系统分子成分等可能促成了疾病的发生和发展^[4]。目前,多种造模方法可用于诱导UC动物模型,如化学法、免疫复合法、基因法、中医模型等^[5-6],各种造模方法均有其不同特点(见表1)。其中,化学法中葡聚糖硫酸钠

(Dextran Sodium Sulfate, DSS)诱导的UC模型因与人类溃疡性结肠炎表现最相似被广泛应用^[7-8]。本文对近年来DSS诱导UC动物模型的最新研究进展做一概述。

1 DSS致溃疡性结肠炎作用机制

DSS是一种水溶性硫酸多糖体,对肠道上皮细胞具有直接毒性作用,破坏肠道屏障完整性,导致急性结肠炎的发生,表现为直肠出血、腹泻、溃疡和粒细胞浸润,和人类溃疡性结肠炎临床和组织学表

【作者简介】陈素傲(1994—),女,硕士,主要从事溃疡性结肠炎的诊断及治疗研究。E-mail:1515948929@qq.com

【通信作者】金世柱(1977—),男,博士,主任医师,副教授,博士生导师,主要从事干细胞移植治疗消化系统疾病的研究。

E-mail: drshizhu@126.com

现相似^[9]。DSS 不仅能直接损伤上皮细胞,还能改变结肠黏液层菌群变化,致使肠内细菌更易进入上皮细胞造成上皮损伤^[10]。DSS 能使结肠紧密连接蛋白和紧密连接相关蛋白 occludin、Zo-1 表达下降,破坏结肠黏膜屏障紧密性从而导致溃疡性结肠炎的发生^[11]。DSS 诱导 UC 模型还可能与 DSS 具有肝素样作用,能抑制血液凝固、血小板聚集和增强纤维蛋白溶解的作用及结肠黏膜组织缺氧有关^[12-13]。DSS 诱导 UC 的发生还与肠道菌群的失衡有关。DSS 可降低肠道菌群多样性和丰富性,降低

菌群稳定性,从而导致肠道菌群失调。乳酸杆菌、双歧杆菌等菌群对溃疡性结肠炎有保护作用,而大肠杆菌对 UC 的发生发展有促进作用^[14-16]。此外,DSS 诱导 UC 的发生发展与炎症因子表达失衡密切相关。促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的表达增加和抑炎因子如 IL-4、IL-10 等表达下降促进结肠损伤从而诱导溃疡性结肠炎的发生发展^[17-18]。最后,RhoA/ROCK 信号通路、AKT2 信号通路及 NF- κ B 等信号通路的异常也是 DSS 诱导结肠炎发生的重要机制之一^[19-21]。

表 1 不同造模方法比较
Table 1 Comparison of different Murine model

诱导模型 Models	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
葡聚糖硫酸钠 DSS	简单易行,成功率高,重复性好,可模拟 UC 急性和慢性炎症过程,与人类 UC 病变相似 Easy, high success rate and good reproducibility. It can simulate the acute and chronic inflammatory processes of UC. It is similar to human UC lesions.	不能完全模拟人类 UC 病变点 It can't fully simulate human UC lesion points.
醋酸法 Acetic acid	经济实惠,操作简便,适应性强,周期短,可诱导急性炎症反应过程 It is economical, easy to use, highly adaptable, and has a short cycle, which can induce the acute inflammatory response process.	不能模拟人类 UC 慢性、复发特点,不适合免疫机制的研究 It can't simulate the chronic and recurring characteristics of human UC, and is not suitable for the study of immune mechanisms.
三硝基苯磺酸 TNBS	可模拟 UC 急性、慢性动态过程 It can simulate acute and chronic dynamic processes of UC.	小剂量炎症维持时间短、易自愈;大剂量动物死亡率高 Small doses lead to short duration of inflammation and easy self-healing; large doses lead to high animal mortality.
噁唑酮法 OXZ	操作简便,实验周期短,可重复性好 It is easy to use, the experiment cycle is short, and the repeatability is good.	病变维持时间短,易自愈,缺少慢性过程 Short duration of lesions, easy healing, lack of chronic processes.
免疫学方法 Immunological methods	模型与人类 UC 免疫发病机制和病理变化相接近,有助于人类 UC 免疫学研究 The model is close to human UC, which is helpful for human UC immunology research.	实验周期长,技术要求高,成功率低 Long experiment cycle, high technical requirements and low success rate.
复合法 Compound method	可克服单一诱导法的缺点,更全面的模拟人类 UC 病变特点 It can overcome the shortcomings of single induction method and more comprehensively simulate the characteristics of human UC lesions.	操作繁琐、应用较少 Cumbersome operation and few applications.
中医模型 Traditional chinese medicine model	可复制人类 UC 模型,有助于发展中药药理,探索 UC 治疗新方法 It can replicate human UC model, help to develop Chinese medicine pharmacology, and explore new methods of UC treatment.	机制较复杂,影响因素较难控制,应用较少 The mechanism is more complex, the influencing factors are difficult to control, and few applications
基因法 Genetic model	能较好地模拟人类 UC 模型,确定易感基因,揭示病因,阐明疾病的遗传发病机制 It can better simulate the human UC model, identify susceptible genes, reveal the etiology, and elucidate the genetic pathogenesis of the disease.	操作复杂,技术要求高,应用较少 Complex operation, high technical requirements and few applications.

2 DSS 诱导溃疡性结肠炎模型

DSS 诱导鼠溃疡性结肠炎模型因其操作简便、成功率高等优点被广泛应用。根据不同的实验目的,研究人员可选择不同的造模方法制成急性或慢性 UC 模型。急性 UC 模型通常采用 2%~5% DSS (分子量 $36\times 10^3\sim 50\times 10^3$) 溶液,饮用 5~7 d 的方法制成。如 Nunes 等^[22] 给予 C57BL/6 小鼠 2% DSS 溶液自由饮用 7 d 诱导急性 UC 模型; Jin 等^[23] 给予 C57BL/6 小鼠 2.5% DSS 溶液自由饮用 7 d 诱导急性 UC 模型。处理 7 d 后,小鼠出现明显的结肠炎症状,包括显著的腹泻、便血,体重下降,结肠缩短,疾病活动指数评分和组织学评分的增加。结肠损伤相关的炎症因子如 TNF- α 、iNOS、COX-2、MPO 等表达增加。慢性 UC 模型则通过反复周期性给予 DSS 溶液诱导结肠炎模型。如葛君等^[24] 给予 C57BL/6 小鼠自由饮用 1.5% DSS 溶液 4 个周期,第一周期给予 7 d DSS 溶液,10 d 蒸馏水,之后的三个周期分别给予 5 d DSS 溶液和蒸馏水,共 47 d 来诱导慢性 UC 模型; Ajayi 等^[25] 给予 BALB/c 小鼠自由饮用 2.5% DSS 溶液 3 个周期,每个周期包括 2.5% DSS 溶液自由饮用 7 d,随后换成 14 d 正常饮用水来诱导慢性 UC 模型。Zhang 等^[26] 给予 C57BL/6 小鼠 2% DSS 溶液 5 d 共三个周期,间隔 2 个 14 d 期间给予正常饮用水成功建立慢性 UC 模型。诱导成功后,小鼠出现便血、体重下降,结肠长度缩短等表现,病理提示隐窝萎缩、扭曲等结构改变,肠壁出现淋巴细胞、浆细胞等炎症细胞浸润,肠壁变薄等慢性炎症改变。相应的, TNF- α 、IL-1 β 、MPO 等表达增加。

3 DSS 诱导溃疡性结肠炎影响因素

DSS 诱导溃疡性结肠炎模型受多种因素影响,如 DSS 分子量、DSS 浓度、DSS 给药时间及给药方式等,选择适合的药物浓度、给药方式及给药时间等有助于节省时间、人力,从而有助于建立高成功率的 UC 模型。

3.1 DSS 分子量

DSS 具有高度可变的分子量,分子量不同诱导溃疡性结肠炎模型的炎症程度不同,其中,分子量 36 000~50 000 的 DSS 最适合用来诱导结肠炎,因为其他形式的 DSS 不能诱导可重复的结肠炎,或导致高死亡率。Kitajima 等^[27] 给予 BALB/c 小鼠三种不同分子量的 5% DSS (5×10^3 , 40×10^3 , 500×10^3) 溶

液自由饮用 7 d 诱导结肠炎模型。分子量为 5×10^3 和 40×10^3 DSS 处理组小鼠出现结肠炎,表现为隐窝消失,黏膜层和黏膜下层炎症细胞浸润,黏膜水肿、糜烂和溃疡形成。而分子量为 500×10^3 的 DSS 处理组小鼠无上述表现。而分子量 5×10^3 和 40×10^3 所导致的结肠炎又有所不同,后者诱导的结肠炎表现相比于前者较重,分子量 5×10^3 的 DSS 导致的结肠炎病变主要集中在盲肠及近段结肠,而分子量 40×10^3 的 DSS 诱导的结肠炎病变主要在远端结肠。分子量为 500×10^3 的 DSS 诱导小鼠无结肠炎表现可能由于分子量过大不能通过黏膜层而不能发挥作用有关。Hirono 等^[28] 证实不同 DSS 分子量有不同的结肠致癌活性,分子量为 54 000 的 2.5% DSS 饮食处理大鼠致癌活性最高,而分子量为 52 000 和 9500 的 DSS 无明显致癌活性。另外,研究发现相同分子量的 DSS 含硫量不同诱导的结肠炎模型严重程度也不同^[29]。

3.2 DSS 浓度

不同 DSS 浓度诱导的溃疡性结肠炎严重程度不同,正确选择 DSS 浓度是 UC 模型成功的关键。顾思臻等^[30] 给予 C57BL/6J 小鼠自由饮用不同 DSS 浓度溶液 (3%、4%、5%) 6 d 来建立溃疡性结肠炎模型,结果发现各组小鼠均有体重下降、便血、黏膜层及黏膜下层炎症浸润和 IL-1 β 、TNF- α 表达增加等结肠炎表现,以 4% DSS 组表现最典型,死亡率低,是 DSS 诱导小鼠 UC 模型的最佳方案。王倩等^[31] 分别用 2 种质量浓度 DSS 溶液 (30 g/L、50 g/L) 建立 SD 大鼠 UC 模型,大鼠自由饮用 DSS 溶液 7 d 后,观察大鼠一般状态,对疾病活动指数 (DAI) 和结肠损伤指数 (CMDI) 进行评估。结果显示,与 DSS 低浓度组相比, DSS 高浓度组 DAI 评分和 CMDI 评分增加,溃疡性结肠炎表现更加明显,但鉴于 30 g/L DSS 即可诱发急性 UC 模型,因此认为 30 g/L DSS 更适合用来诱导大鼠 UC 模型。Shimizu 等^[32] 给予断奶 Wistar 幼鼠不同浓度 DSS 溶液 (2%、3%、4%) 自由饮用 7 d 诱导结肠炎模型。结果表明,随给药浓度的增加,结肠炎表现更明显,严重程度增加。因此,可以选择不同浓度 DSS 作为儿童不同程度结肠炎模型。2% DSS 溶液可用来制作儿童轻度 UC 模型; 3% DSS 溶液用作中度 UC 模型; 4% DSS 溶液用来作为重度 UC 模型。Egger 等^[33] 给予 BALB/c 小鼠自由饮用不同浓度 DSS 溶液 (2.5%、5%、7.5%) 7 d 诱导结肠炎模型,评估结肠黏膜损伤和炎症因子表达情况。研究证实随 DSS 浓度增加,结肠损伤严重程度增加,而结肠黏膜损伤程度取决于饮

用水中 DSS 浓度,并不是摄入的 DSS 总剂量。李欣等^[34]给予雄性 C57BL/6J 小鼠不同浓度 DSS 溶液(3%、5%、7%)饮用 6 d,观察小鼠一般情况及结肠损伤情况,检测炎症因子表达,结果表明随着 DSS 浓度的增加,小鼠成模率增加,TNF- α 、IF-17 等促炎因子增加,抑炎因子 IF-4、IF-10 等表达下降,小鼠死亡率增加。

3.3 DSS 给药时间

随着 DSS 给药时间的延长,溃疡性结肠炎表现更严重,给药时间的长短决定了溃疡性结肠炎的慢性过程,因此 DSS 给药时间的长短对建立 UC 模型至关重要。李富凤等^[35]给予 C57BL/6 小鼠自由饮用 3% DSS 溶液 1 周,再恢复正常饮水 3 周建立 UC 模型,分别于 1、2、3、4 周 4 个时间点动态观察小鼠表现。结果发现不同时间段,小鼠结肠炎表现不同。造模 1 周后,小鼠体重下降、便血、腹泻,炎症细胞浸润黏膜层,符合 UC 模型急性期表现;造模 2 周后,小鼠整体表现有所改善,病理示浆细胞、淋巴细胞浸润肌层组织,炎症因子进一步增高,符合炎症后期表现;造模 3、4 周后,肌层纤维结构紊乱,炎症评分下降,符合 UC 缓解期表现。Oishi 等^[36]通过给予 Wistar 大鼠自由饮用 5% DSS 溶液 5 d(急性期),接着给予 2% DSS 溶液 10 d(慢性期)来诱导结肠炎模型。结果发现,随着给药时间的增加,结肠损伤程度不同。诱导 4~6 d 时被认为是结肠炎损伤最严重的时期,疾病活动指数评分最高,相应炎症因子 TNF- α 、iNOS、IL-6 mRNA 及中性粒细胞趋化因子-1 等表达最高。Yan 等^[37]通过在预定时间给予 C57BL/6 小鼠自由饮用 3.5% DSS 溶液建立结肠炎模型。实验观察到随着 DSS 给药时间的延长,结肠炎表现逐渐加重,而撤回 DSS 溶液,小鼠结肠炎模型会逐渐恢复。DSS 给药时间的不同引起不同的结肠炎表现,因此,研究人员可根据不同的实验目的选择不同的给药时间,从而构建理想的 UC 模型。

3.4 DSS 给药方式

目前 DSS 诱导 UC 模型的主要给药方式为自由饮用,也有一些研究者采用灌胃的方式诱导 UC 模型。如黄循铷等^[38]给 ICR 小鼠通过灌胃方式给予 2.5% DSS 溶液容易成功诱导结肠炎模型。衡宇等^[39]探讨了 DSS 自由饮用与灌胃 2 种给药方式诱导 UC 模型疾病相关指标的差异。结果发现,自由饮用与灌胃 2 种给药方式均可诱导 UC 模型,但自由饮用的方式无法控制鼠摄入 DSS 总剂量,容易出现实验误差,而灌胃组小鼠动物表现更均一,各项指标的变异系数小,离散度低,实验成本低,是最佳

的给药方式。

3.5 动物种系

不同种系、不同部位对 DSS 诱导溃疡性结肠炎敏感程度不同。Mähler 等^[40]给予不同种系小鼠自由饮用 3.5% DSS 溶液 5 d 诱导结肠炎模型。结果发现,C3H/HeJBir, C3H/HeJ, NOD/LtJ, NOD-scid 小鼠对 DSS 诱导结肠炎高度敏感,病变集中在盲肠和远端结肠,而 NON/LtJ 和 NON.H2g7 有一定耐受性。C57BL/6J 和 129/SvPas 小鼠的结肠对 DSS 诱导的结肠炎敏感,病变主要集中在中段和远端结肠,而盲肠有高度耐受性。这些不同表现可能与遗传变异有关。

4 结语

DSS 诱导的 UC 模型因其与人类 UC 表现最为相似,所以得到更广泛的应用。了解 DSS 致溃疡性结肠炎作用机制及造模过程中的相关影响因素,研究者可以根据不同实验目的选择相应的种系、DSS 浓度、给药方式及给药时间,有利于提高造模效率,建立高成功率的 UC 模型,从而为 UC 发病机制及相关治疗等研究奠定基础。

参考文献:

- [1] Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance [J]. *Drugs Context*, 2019, 8: 212572.
- [2] Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(1): 158-161.
- [3] Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 158-165.
- [4] Holtmann MH, Galle PR. Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2004, 389(5): 341-349.
- [5] 徐阳,唐艳萍. 溃疡性结肠炎中西医动物模型研究进展 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2013, 19(4): 469-472.
- [6] 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.
- [7] 张忠,程富胜,贾宁,等. 小鼠溃疡性结肠炎模型的建立及病理组织学比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(6): 69-72, 99.
- [8] Oh SY, Cho KA, Kang JL, et al. Comparison of experimental mouse models of inflammatory bowel disease [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(2): 333-340.
- [9] Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Moschetta A. Exploration of inflammatory bowel disease in mice: chemically induced murine models of inflammatory bowel disease (IBD) [J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2017, 7(1): 13-28.

- [10] Pei LY, Ke YS, Zhao HH, et al. Role of colonic microbiota in the pathogenesis of ulcerative colitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 10.
- [11] 吴巍芸. 实验性结肠炎小鼠结肠紧密连接蛋白的变化及意义 [J]. *广东医学院学报*, 2016, 34(5): 467-470
- [12] Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2014, 104(1): 5-25.
- [13] Shah YM. The role of hypoxia in intestinal inflammation [J]. *Mol Cell Pediatr*, 2016, 3(1): 1.
- [14] 庄志奇, 黄彪, 吴巧凤, 等. 基于葡聚糖硫酸钠造模法研究溃疡性结肠炎发病机制的进展 [J]. *生物技术进展*, 2017, 7(6): 639-643.
- [15] Håkansson Å, Tormo-Badia N, Baridi A, et al. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice [J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15(1): 107-120.
- [16] 韩晓霞, 侯天舒, 杨阳, 等. 葡聚糖硫酸钠致溃疡性结肠炎大鼠模型的肠道微生态 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(35): 3445-3451.
- [17] Zhang Z, Yang L, Wang B, et al. Protective role of lirioidendrin in mice with dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 203-210.
- [18] Li YH, Adam R, Colombel JF, et al. A characterization of pro-inflammatory cytokines in dextran sulfate sodium-induced chronic relapsing colitis mice model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 194-201.
- [19] Wang Y, Shou Z, Fan H, et al. Protective effects of oxymatrine against DSS-induced acute intestinal inflammation in mice via blocking the RhoA/ROCK signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): pii: BSR20182297.
- [20] Liu L, Liang L, Liang H, et al. *Fusobacterium nucleatum* aggravates the progression of colitis by regulating M1 macrophage polarization via AKT2 pathway [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1324.
- [21] Shen J, Li N, Zhang X. Daidzein ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by regulating NF- κ B signaling [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(1): 29-39.
- [22] Nunes NS, Chandran P, Sundby M, et al. Therapeutic ultrasound attenuates DSS-induced colitis through the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *EBioMedicine*, 2019, 45: 495-510.
- [23] Jin DX, He JF, Zhang KQ, et al. EtOAc extract of *H. attenuatum Choisy* inhibits inflammation by suppressing the NF- κ B and MAPK pathways and modulating the gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 292-304.
- [24] 葛君, 李亚俊, 刘爱琴, 等. 慢性溃疡性结肠炎小鼠的肠黏膜屏障受损的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(48): 3950-3953.
- [25] Ajayi BO, Adedara IA, Farombi EO. Protective mechanisms of 6-gingerol in dextran sulfate sodium-induced chronic ulcerative colitis in mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(10): 1054-1068.
- [26] Zhang CL, Zhang S, He WX, et al. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL-33 expression [J]. *Life Sci*, 2017, 186: 125-132.
- [27] Kitajima S, Takuma S, Morimoto M. Histological analysis of murine colitis induced by dextran sulfate sodium of different molecular weights [J]. *Exp Anim*, 2000, 49(1): 9-15.
- [28] Hirono I, Kuhara K, Yamaji T, et al. Carcinogenicity of dextran sulfate sodium in relation to its molecular weight [J]. *Cancer Lett*, 1983, 18(1): 29-34.
- [29] Bamba S, Andoh A, Ban H, et al. The severity of dextran sodium sulfate-induced colitis can differ between dextran sodium sulfate preparations of the same molecular weight range [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2): 327-334.
- [30] 顾思臻, 薛艳, 王宇, 等. 3 种浓度葡聚糖硫酸钠诱导小鼠溃疡性结肠炎模型比较 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(19): 2053-2056, 2095.
- [31] 王倩, 包永欣. 2 种质量浓度 DSS 致急性溃疡性结肠炎大鼠模型的构建与比较 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(4): 574-577.
- [32] Shimizu T, Suzuki M, Fujimura J, et al. The relationship between the concentration of dextran sodium sulfate and the degree of induced experimental colitis in weanling rats [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(4): 481-486.
- [33] Egger B, Bajaj-Elliott M, MacDonald TT, et al. Characterisation of acute murine dextran sodium sulphate colitis: cytokine profile and dose dependency [J]. *Digestion*, 2000, 62(4): 240-248.
- [34] 李欣, 武文卿, 张卓超, 等. 不同浓度葡聚糖硫酸钠对小鼠炎症性肠病模型建立及其致病相关免疫因子表达的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(4): 336-341.
- [35] 李富凤, 王汝俊, 潘华新, 等. DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎模型的动态评估 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(11): 1721-1727.
- [36] Oishi M, Tokuhara K, Miki H, et al. Temporal and spatial dependence of inflammatory biomarkers and suppression by fluvastatin in dextran sodium sulfate-induced rat colitis model [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(9): 2126-2135.
- [37] Yan Y, Kolachala V, Dalmasso G, et al. Temporal and spatial analysis of clinical and molecular parameters in dextran sodium sulfate induced colitis [J]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e6073.
- [38] 黄循伽, 王承党, 王瑞幸, 等. 溃疡性结肠炎小鼠肠道通透性改变与 TNF- α 及 NF- κ B P65 的关系 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(2): 112-115.
- [39] 衡宇, 李晰, 孙涛. 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.
- [40] Mähler M, Bristol IJ, Leiter EH, et al. Differential susceptibility of inbred mouse strains to dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(3): G544-G551.