

# 葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎模型的研究进展

农辉, 黄雪

农辉, 黄雪, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

农辉, 主要从事溃疡性结肠炎发病机制及治疗的研究。

2014年广西研究生教育创新计划资助项目, No. YCSZ2014119

作者贡献分布: 本文综述由农辉完成; 黄雪负责审校。

通讯作者: 黄雪, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。

hb960305@163.com

电话: 0771-5356501

收稿日期: 2014-06-03 修回日期: 2014-06-16

接受日期: 2014-06-22 在线出版日期: 2014-08-08

## Murine model of dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis

Hui Nong, Xue Huang

Hui Nong, Xue Huang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital Of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Graduate Student Education Innovation Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. YCSZ2014119

Correspondence to: Xue Huang, Chief Physician, The First Affiliated Hospital Of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. hb960305@163.com

Received: 2014-06-03 Revised: 2014-06-16

Accepted: 2014-06-22 Published online: 2014-08-08

## Abstract

Ulcerative colitis (UC) is an idiopathic, chronic inflammatory disorder of the colonic mucosa, and its etiology remains unclear. Animal models are commonly used to study UC, including the murine model of colitis induced with dextran sulfate sodium (DSS). The murine model of DSS-induced colitis is well appreciated and widely used because of its simplicity, cheapness and high success rate. DSS-induced colitis has many similarities to human UC in location, clinical and histological features. In view of its indispensable position in the study of UC, we provide a brief overview of the animal model of DSS-induced colitis in terms of its features, modelling methods, pathogenesis and influencing factors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Dextran sodium sulfate; Animal model

Nong H, Huang X. Murine model of dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(22): 3245-3250 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3245.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3245>

## 摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种自发性、慢性结肠黏膜炎症病变, 其发病机制目前尚未清楚。大量的动物模型被应用于UC的研究, 如葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型。DSS结肠炎模型是目前应用最为广泛的UC模型之一, 其造模方法简便、价格便宜、成功率较高; 且临床表现、病变部位、病理学表现与人类溃疡性结肠炎极其相似。基于DSS模型在对UC的研究中占有重要地位, 本文将对DSS结肠炎模型特点、造模方法、机制及影响因素的研究进展进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 葡聚糖硫酸钠; 动物模型

**核心提示:** 葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型是目前应用最为广泛的溃疡性结肠炎模型之一。该模型具有造模简便、价格便宜、成功率较高等特点, 且临床表现、病变部位、病理学表现与人类溃疡性结肠炎极其相似, 因此在溃疡性结肠炎的研究中占有重要地位。本文将对DSS结肠炎模型特点、造模方法、机制及影响因素的研究进展作一综述。

农辉, 黄雪. 葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(22): 3245-3250 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3245.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3245>

## 0 前言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 是一种

## ■背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种自发性、慢性结肠黏膜炎症病变, 其病因未明, 因此建立理想的动物模型对研究该病病因及机制尤为重要。葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的结肠炎模型因临床、病理学表现与人类UC极为相似, 且方法简便、价格便宜等特点, 成为目前国内外应用最为广泛的UC动物模型之一。

## ■同行评议者

阴赅宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

## ■ 研发前沿

目前,人们已对DSS结肠炎模型建模机制和影响因素进行了大量的研究,并明确了DSS溶液浓度、分子量、饮用时间、动物品种在建模中的重要地位,但关于建模机制尚未达成一致,有待进一步研究。

病因未明的自发性、慢性结肠黏膜炎症病变,临床症状主要表现为腹泻、黏液脓血便和腹痛,主要侵犯直肠和结肠的黏膜与黏膜下层<sup>[1,2]</sup>。UC发病机制目前尚未明确,可能与环境因素、微生物、人种、基因的易感性及免疫因素有关<sup>[2-4]</sup>。因此,建立理想的溃疡性结肠炎动物模型对该病病因、发病机制至关重要。葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的结肠炎模型是目前国内外应用最为广泛的UC动物模型之一。DSS结肠炎模型具有造模方法简便、价格便宜、成功率较高等特点;且其临床表现、病变部位、病理学表现与人类UC极为相似。基于以上特点, DSS模型在对溃疡性结肠炎的研究中占有重要地位,故本文将对DSS结肠炎模型的特点、造模方法和机制、造模影响因素做一综述。

## 1 DSS诱导的结肠炎模型

**1.1 结肠炎模型现状** 迄今为止,人们已经开发出了多种UC动物模型。这些动物模型大致可分为自发型结肠炎模型、基因修饰型模型、诱导型结肠炎模型<sup>[5-7]</sup>。尽管这些动物模型并不能完全复制人类溃疡性结肠炎,但他们仍然在UC病因研究和药物疗效评估中占有着重要的地位。自发性结肠炎模型指的是自然界中某些动物在其生活过程中能够自发形成与人类UC相似的结肠炎,如C3H/HeJ小鼠<sup>[8]</sup>,其症状、病理学及发病机制与人类UC相近,是较为理想的结肠炎模型,但该模型动物稀少、价格高昂,故难以推广应用。基因修饰型模型是指利用基因修饰技术使动物体内特定基因缺失或过度表达,从而诱导结肠炎模型,如Toll样受体5<sup>-/-</sup>(Toll-like receptor 5, TLR5)模型<sup>[9]</sup>、信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)基因敲除模型<sup>[10]</sup>,这些小鼠模型能够很好地说明了特定基因在结肠炎发病及临床表现中的作用,在UC发病机制方面的研究具有重要地位,但缺点是动物价格昂贵,对喂养条件要求严格。诱导型结肠炎模型即使用化学药物诱导建立结肠炎模型,如三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)和DSS诱导的结肠炎模型,相比于前两者具有价格便宜、成功率较高、造模方法简便等特点,从而在实验研究中被广泛推广。其中TNBS结肠炎模型慢性表现突出,炎症可贯穿肠壁,以辅助性T细胞1(helper T lymphocyte 1, Th1)介导的免疫反应为主,更接近于人类克罗恩病(Crohn's disease, CD)<sup>[11-13]</sup>;而

DSS结肠炎模型可根据实验目的建立急性或慢性模型,炎症表现也与人类UC类似,因此成为研究UC的主要动物模型。

**1.2 DSS结肠炎模型优点** 最早关于使用DSS进行造模的研究报告可以追溯到1985年,日本学者Ohkusa<sup>[14]</sup>成功使用DSS诱导仓鼠结肠炎模型。1990年,Okayasu等<sup>[15]</sup>建成了小鼠DSS结肠炎模型。随后, DSS结肠炎模型便被广泛应用于溃疡性结肠炎的实验研究中<sup>[16-18]</sup>。除具备有诱导型结肠炎模型的费用低、方法简便等优点外, DSS结肠炎模型还可以通过改变给药浓度及时间,诱导建立急性、慢性结肠炎模型,或建立UC相关的结肠肿瘤模型<sup>[6,12,19-21]</sup>。此外,因其建模方法简便、模型产量大等特点, DSS结肠炎模型成为了用于评估药物疗效的最常用的UC模型。许多临床上用于治疗溃疡性结肠炎的药物都曾使用该模型进行研究,如柳氮磺胺吡啶和奥沙拉嗪能够有效改善DSS诱导的结肠炎<sup>[22]</sup>,地塞米松(腹腔注射, 0.25 mg/kg)能使慢性DSS结肠炎模型炎症缓解,但在急性DSS结肠炎模型中未能起作用<sup>[23]</sup>,英夫利昔单抗(5 mg/kg)对DSS诱导的急性结肠炎有明显的改善作用<sup>[24]</sup>。Melgar等<sup>[25]</sup>将3种用于治疗人类炎症性肠病的疗法应用于DSS结肠炎模型,并取得一定疗效,从而认为DSS模型在治疗方面的数据能够在人类IBD中得到复制。

**1.3 DSS结肠炎模型临床表现及病理学表现** DSS结肠炎模型的临床表现及病理学特点与人类溃疡性结肠炎极为相似。在急性DSS结肠炎模型中,小鼠在实验前3 d体质量可以有轻微上升,但随着实验的进行,体质量会逐渐下降,并伴随腹泻、缩背、食欲精神差、毛色光泽变差、黏液血便,甚至出现死亡等临床表现<sup>[26-28]</sup>;而慢性DSS结肠炎模型症状表现为发作期和缓解期交替出现,发作期症状与急性模型相似,而缓解期腹泻、血便逐渐缓解,体质量逐渐增加,甚至可恢复至发病前水平<sup>[29,30]</sup>。急性DSS结肠炎模型结肠肠段炎症反应明显,肉眼可见结肠充血水肿、变短等<sup>[31,32]</sup>。光镜下病理学表现主要为全结肠的多灶性小溃疡,上皮细胞广泛缺失,黏膜层和黏膜下层可见大量炎症细胞,如中性粒细胞、巨噬细胞、浆细胞和部分淋巴细胞,隐窝变形破坏,有时可见隐窝脓肿<sup>[28,31]</sup>;慢性DSS结肠炎模型主要表现为结肠黏膜糜烂、黏膜层及黏膜下层炎症细胞浸润,包括浆细胞、淋巴细胞及巨噬细胞,上皮增生、淋巴结肿大,部分可见肉芽组织增生<sup>[15,33,34]</sup>。

## 2 DSS结肠炎模型的造模方法及机制

**2.1 DSS结肠炎模型造模方法** DSS是一种由蔗糖合成的硫酸多糖体, 并具有抗凝作用的白色或灰白色粉末, 市售DSS分子量(molecular weight, MW)5000-1400000不等, 常温下极易溶于水。造模方法相比于其他UC动物模型相对简便, 即将DSS溶于蒸馏水并配制成相应浓度的DSS溶液给予动物自由饮用一定时间, 浓度按质量-体积百分浓度(W/V)计算。为保证小鼠饮用DSS溶液浓度的稳定性, 可每2天更换一次DSS溶液。国内有针对采用定量灌胃给予DSS溶液的方法进行研究报告<sup>[35]</sup>, 但目前仍以自由饮用DSS溶液常见。此外, 研究人员可根据不同的实验目的, 采用不同的DSS浓度和饮用时间, 制成急性或慢性结肠炎模型。急性DSS结肠炎模型通常采用2%-5%DSS溶液、饮用5-7 d的方法<sup>[17,18,36-38]</sup>, 如Miyauchi等<sup>[37]</sup>给予Balb/c小鼠3.5%DSS溶液(MW 36000-50000)自由饮用5 d, 成功建成小鼠急性DSS结肠炎模型。慢性DSS结肠炎模型则可采用按周期给予DSS溶液的方法, 成模时间相对较长, 如Trivedi等<sup>[39]</sup>给予Swiss小鼠自由饮用3%DSS溶液(MW 36000-40000)7 d, 随后正常饮水14 d后再次给予7 d DSS溶液, 建成小鼠慢性DSS结肠炎模型。

**2.2 DSS结肠炎模型造模机制** DSS诱导结肠炎模型的机制仍未明确, 但目前的研究<sup>[26]</sup>发现DSS能够对结肠上皮屏障起毒性破坏, 损坏结肠上皮屏障的完整性, 从而导致肠黏膜通透性增加, 使得大分子物质能够轻易渗入肠黏膜组织中, 进而引发一系列的炎症反应; 此外, DSS本身的抗凝特性也是导致结肠持续出血的因素之一<sup>[40]</sup>。研究发现<sup>[41]</sup>, 在给予DSS溶液第3天时, 肠黏膜通透性出现增高, 组织学表现为结肠黏膜基底隐窝破坏并伴有炎性细胞浸润。急性DSS结肠炎上皮屏障完整性的破坏被认为与紧密连接蛋白的缺失和再分布有关, 如occludin、ZO-1、claudin-1, -2, -3, -5<sup>[26,41]</sup>。此外, 细胞因子也在DSS结肠炎模型的发病中起重要作用。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、干扰素- $\gamma$ (interferon, IFN- $\gamma$ )、IL-10和IL-12在给予DSS溶液的第1天就被发现表达增高, 且随着给药时间逐渐增加<sup>[42]</sup>; 急性DSS结肠炎模型中IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$  mRNA表达增加, 并被认为与结肠炎的发病有关<sup>[43]</sup>; Th2细胞介导的细胞因子IL-4、IL-10也在慢性DSS结肠炎模型中起重要作用<sup>[33]</sup>。

## 3 DSS结肠炎模型的影响因素

尽管DSS结肠炎模型因其简便及成功率高的特点而被广泛应用, 但在实际建模过程中也必须考虑一些能影响该模型结果的因素, 如DSS溶液浓度、DSS分子量、DSS饮用时间、动物品种等。只有掌握这些影响因素, 才能建立重复性和稳定性均较好的DSS结肠炎模型。

**3.1 DSS溶液浓度** 多项研究均证实了DSS结肠炎模型严重程度与DSS溶液浓度呈正相关。分析近些年的研究报告, 建模所用DSS溶液浓度最高可达10%, 而较常用的建模DSS溶液浓度为3%和5%<sup>[15,44-46]</sup>。根据Okayasu等<sup>[15]</sup>的研究, 采用1%DSS溶液造模的小鼠直到实验第90天才出现血便, 而给予10%浓度的小鼠在实验的第8天就出现了明显的体质量下降和黏液血便。Egger等<sup>[47]</sup>的研究给予Balb/c小鼠不同浓度的DSS溶液(0.0%、2.5%、5.0%、7.5%)自由饮用7 d进行实验, 并对结肠黏膜损伤的组织学表现进行评估, 结果发现DSS溶液浓度越高, 黏膜损伤越严重。国内张艳丽等<sup>[48]</sup>的研究也得到类似结论。他们分别给予C57BL/6小鼠浓度为3%、5%、8%的DSS溶液自由饮用6 d, 以疾病活动指数(disease activity index, DAI)(由体质量下降程度、大便性状及血便情况构成)对小鼠进行评估, 发现DAI评分随着DSS溶液浓度呈线性增加。考虑到不同的实验研究目的可能会对小鼠饮水习惯产生不同的影响, 进而影响DSS的摄取, 故最佳的DSS溶液浓度会因实验研究目的方案而不同。

**3.2 DSS分子量** 目前认为DSS分子量(molecular weight, MW)是影响模型病变严重程度及病变部位的重要因素, 并与DSS结肠炎模型癌变可能性有关。Kitajima等<sup>[49]</sup>给予Balb/c小鼠5%不同分子量的DSS溶液(5000、40000、500000)自由饮用7 d, 结果发现饮用MW 40000的小鼠结肠炎最为严重, 病变集中于中段及远侧结肠; MW 5000组炎症程度较轻, 病变集中于盲肠及近侧结肠; 而MW 500000组无炎症表现, 经分析原因可能是分子量大导致其无法穿透肠黏膜。而另一项关于DSS致癌性的研究发现, MW 54000的DSS能使结肠癌变, 而分子量较大(520000)或较小(9500)无显著致癌性<sup>[50]</sup>。

**3.3 DSS饮用时间** DSS结肠炎模型的炎症程度会随着饮用时间的延长而更加严重, 甚至会出现实验动物死亡。在给予5%DSS(MW 30000-40000)溶液的第3天, 小鼠结肠病理学检查发现黏膜基底隐窝破坏, 而此时并未出现明

## ■ 相关报道

Perse等认为虽然DSS结肠炎模型因其建模简便而成为UC常用的动物模型, 但在建模过程中仍必须注意一些细节问题, 如DSS溶液浓度、分子量、饮用时间、动物品种等, 并指出这些因素有时会成为建模成功与否的关键。



### ■创新盘点

本文介绍了DSS诱导的结肠炎模型的一般情况,并对其特点、造模方法、机制及影响因素进行了重点阐述。

显的临床表现;第4、5天,结肠隐窝进一步被破坏,并表现为糜烂,且可见炎症细胞浸润;第6、7天,结肠病理学表现为大面积的糜烂及大量炎症细胞浸润,包括中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞<sup>[29]</sup>。Iba等<sup>[51]</sup>给予大鼠4%DSS溶液自由饮用,发现大鼠结肠损伤程度随饮用时间的延长而增加。由于DSS饮用时间与模型炎症程度密切相关,过短会导致模型症状不典型,过长会导致造模动物死亡,故需要大量预实验对DSS饮用时间进行探究,并结合DSS溶液浓度及实验具体要求。国内学者<sup>[12]</sup>认为5%造模浓度的最佳饮用时间为5-7 d。

**3.4 动物品种** 与其他类型的结肠炎动物模型一样,动物品种对DSS诱导的结肠炎模型影响同样至关重要。Mähler等<sup>[52]</sup>给予9种品种的小鼠3.5%DSS溶液(MW 36000-46000)自由饮用5 d,发现每种小鼠结肠炎病理表现有显著不同,其中C3H/HeJBir、C3H/HeJ、NOD/LtJ、NOD-scid、C57BL/6J及129/SvPas小鼠表现出对DSS极强的敏感性, NON/LtJ及NON.H2g7小鼠则对DSS不敏感。除了敏感性不同,不同品种的小鼠病变分布也不同,如C3H/HeJBir、C3H/HeJ、NOD/LtJ和NOD-scid小鼠病变集中于盲肠及远侧结肠<sup>[52]</sup>, C57BL/6J及Balb/c小鼠病变常见于中段及远侧结肠<sup>[15,52]</sup>。虽然每种小鼠病变分布不同,但就大多数品种小鼠而言,远侧结肠病变程度较近侧严重。研究人员应首先确定建模动物的品种,并以此品种进行实验探究最合适的DSS溶液浓度及引用时间。

**3.5 其他因素** Vowinkel等<sup>[53]</sup>对C57BL/6小鼠建模并研究后,发现DSS摄入量30 mg/g是建成稳定可靠结肠炎模型的关键,且当小鼠摄入量达到或超过该阈值时,较小的DSS总摄入量差异是不会影响建模结果。除了DSS摄入量外,建模动物的年龄及体质量也是影响建模成功的重要因素。年龄稍小的小鼠进食及饮水的需求量相对较小,从而影响DSS的摄入,建模时可能会出现结肠炎症状表现较轻或出现症状时间较慢,国外学者<sup>[40]</sup>推荐理想的小鼠年龄为6-8 wk,国内学者<sup>[12]</sup>认为建立小鼠DSS结肠炎模型以 $\geq 18$  g(6-8周龄)小鼠为宜,但考虑到所采用动物品种的差异,关于建模动物年龄体质量仍需各位研究人员在正式实验前进行探究。

## 4 结论

因造模简便、价格便宜、成功率高且临床及病

理表现与人类UC相类似,DSS结肠炎模型自开发以来便被迅速推广应用,成为目前应用最为广泛最为理想的UC模型。虽然DSS造模开发已久,且已有大量关于DSS的研究报告,但仍有部分问题未能解决,例如虽然建模机制被认为与DSS毒性有关,但尚未明确;建模DSS摄入量阈值是否因动物种属差异而不同。通过对这些问题的研究,才能完善现有的DSS结肠炎模型的理论体系,从而更好地造福于人类溃疡性结肠炎的研究。

## 5 参考文献

- 1 Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 463-466 [PMID: 24424198 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.028]
- 2 Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6-21 [PMID: 24415853 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6]
- 3 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
- 4 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- 5 Wirtz S, Neurath MF. Mouse models of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 1073-1083 [PMID: 17825455 DOI: 10.1016/j.addr.2007.07.003]
- 6 Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, Neurath MF. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc* 2007; 2: 541-546 [PMID: 17406617 DOI: 10.1038/nprot.2007.41]
- 7 罗凤燕, 白爱平. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 607-613
- 8 Sundberg JP, Elson CO, Bedigian H, Birkenmeier EH. Spontaneous, heritable colitis in a new substrain of C3H/HeJ mice. *Gastroenterology* 1994; 107: 1726-1735 [PMID: 7958684 DOI: S0016508594003689]
- 9 Kutikhin AG. Association of polymorphisms in TLR genes and in genes of the Toll-like receptor signaling pathway with cancer risk. *Hum Immunol* 2011; 72: 1095-1116 [PMID: 21872627 DOI: 10.1016/j.humimm.2011.07.307]
- 10 Alonzi T, Newton IP, Bryce PJ, Di Carlo E, Lattanzio G, Tripodi M, Musiani P, Poli V. Induced somatic inactivation of STAT3 in mice triggers the development of a fulminant form of enterocolitis. *Cytokine* 2004; 26: 45-56 [PMID: 15050604 DOI: 10.1016/j.cyt.2003.12.002]
- 11 Waldner MJ, Neurath MF. Chemically induced mouse models of colitis. *Curr Protoc Pharmacol* 2009; Chapter 5: Unit 5.55 [PMID: 22294401 DOI: 10.1002/0471141755.ph0555s46]
- 12 温红珠, 郝微微, 李佳, 唐志鹏. 葡聚糖硫酸钠结肠炎模型影响因素的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3666-3671
- 13 Wang YH, Ge B, Yang XL, Zhai J, Yang LN, Wang XX, Liu X, Shi JC, Wu YJ. Proanthocyanidins from grape seeds modulates the nuclear factor-kappa B signal transduction pathways in rats with TNBS-

- induced recurrent ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 1620-1627 [PMID: 21642017 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.05.024]
- 14 Ohkusa T. [Production of experimental ulcerative colitis in hamsters by dextran sulfate sodium and changes in intestinal microflora]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1985; 82: 1327-1336 [PMID: 2411981]
- 15 Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* 1990; 98: 694-702 [PMID: 1688816]
- 16 Chou WY, Zhao JF, Chen YM, Lee KI, Su KH, Shyue SK, Lee TS. Role of glycine N-methyltransferase in experimental ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 494-501 [PMID: 24219143 DOI: 10.1111/jgh.12434]
- 17 Shaker ME, Ashamallah SA, Houssen ME. Celastrol ameliorates murine colitis via modulating oxidative stress, inflammatory cytokines and intestinal homeostasis. *Chem Biol Interact* 2014; 210: 26-33 [PMID: 24384223 DOI: 10.1016/j.cbi.2013.12.007]
- 18 Terc J, Hansen A, Alston L, Hirota SA. Pregnane X receptor agonists enhance intestinal epithelial wound healing and repair of the intestinal barrier following the induction of experimental colitis. *Eur J Pharm Sci* 2014; 55: 12-19 [PMID: 24486481 DOI: 10.1016/j.ejps.2014.01.007]
- 19 Tanaka T, Kohno H, Suzuki R, Yamada Y, Sugie S, Mori H. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Cancer Sci* 2003; 94: 965-973 [PMID: 14611673]
- 20 Koh SJ, Kim JM, Kim IK, Ko SH, Kim JS. Anti-inflammatory mechanism of metformin and its effects in intestinal inflammation and colitis-associated colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 502-510 [PMID: 24716225]
- 21 Clapper ML, Cooper HS, Chang WC. Dextran sulfate sodium-induced colitis-associated neoplasia: a promising model for the development of chemopreventive interventions. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1450-1459 [PMID: 17723178 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00695.x]
- 22 Axelsson LG, Landström E, Bylund-Fellenius AC. Experimental colitis induced by dextran sulphate sodium in mice: beneficial effects of sulphasalazine and olsalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 925-934 [PMID: 9768537]
- 23 Kojouharoff G, Hans W, Obermeier F, Männel DN, Andus T, Schölmerich J, Gross V, Falk W. Neutralization of tumour necrosis factor (TNF) but not of IL-1 reduces inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 353-358 [PMID: 9030875]
- 24 Lopetuso LR, Petito V, Cufino V, Arena V, Stigliano E, Gerardi V, Gaetani E, Poscia A, Amato A, Cammarota G, Papa A, Sgambato A, Gasbarrini A, Scaldaferrri F. Locally injected Infliximab ameliorates murine DSS colitis: differences in serum and intestinal levels of drug between healthy and colitic mice. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 1017-1021 [PMID: 23911613 DOI: 10.1016/j.dld.2013.06.007]
- 25 Melgar S, Karlsson L, Rehnström E, Karlsson A, Utkovic H, Jansson L, Michaëlsson E. Validation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis using four therapeutic agents for human inflammatory bowel disease. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 836-844 [PMID: 18442787 DOI: 10.1016/j.intimp.2008.01.036]
- 26 Perše M, Cerar A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 718617 [PMID: 22665990 DOI: 10.1155/2012/718617]
- 27 Oh SY, Cho KA, Kang JL, Kim KH, Woo SY. Comparison of experimental mouse models of inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2014; 33: 333-340 [PMID: 24285285 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1569]
- 28 Wagner AE, Will O, Sturm C, Lipinski S, Rosenstiel P, Rimbach G. DSS-induced acute colitis in C57BL/6 mice is mitigated by sulforaphane pretreatment. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 2085-2091 [PMID: 24231100 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.07.009]
- 29 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249 [PMID: 8350599]
- 30 De Fazio L, Cavazza E, Spisni E, Strillacci A, Centanni M, Candela M, Praticò C, Campieri M, Ricci C, Valerii MC. Longitudinal analysis of inflammation and microbiota dynamics in a model of mild chronic dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2051-2061 [PMID: 24587679 DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.2051]
- 31 Whitem CG, Williams AD, Williams CS. Murine Colitis modeling using Dextran Sulfate Sodium (DSS). *J Vis Exp* 2010; (35): pii: 1652 [PMID: 20087313 DOI: 10.3791/1652]
- 32 Xiao HT, Lin CY, Ho DH, Peng J, Chen Y, Tsang SW, Wong M, Zhang XJ, Zhang M, Bian ZX. Inhibitory effect of the gallotannin corilagin on dextran sulfate sodium-induced murine ulcerative colitis. *J Nat Prod* 2013; 76: 2120-2125 [PMID: 24200352 DOI: 10.1021/np4006772]
- 33 Nagaoka M, Radi ZA. Pharmacologic efficacy in inflammatory bowel disease models. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 1295-1314 [PMID: 22652872]
- 34 Willson TA, Jurickova I, Collins M, Denson LA. Deletion of intestinal epithelial cell STAT3 promotes T-lymphocyte STAT3 activation and chronic colitis following acute dextran sodium sulfate injury in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 512-525 [PMID: 23429443 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828028ad]
- 35 黄循铷, 王承党, 王瑞幸. 葡聚糖硫酸钠自由饮用与定量灌胃诱导小鼠急性结肠炎模型的比较研究. *胃肠病学* 2009; 14: 27-30
- 36 陈欧, 李昌平, 罗彬, 冯凯祥. 姜黄素对DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎疗效的研究. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 680-686
- 37 Miyauchi E, Ogita T, Miyamoto J, Kawamoto S, Morita H, Ohno H, Suzuki T, Tanabe S. Bifidobacterium longum alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing IL-17A response: involvement of intestinal epithelial costimulatory molecules. *PLoS One* 2013; 8: e79735 [PMID: 24255712 DOI: 10.1371/journal.pone.0079735]
- 38 Marín M, María Giner R, Ríos JL, Recio MC. Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 925-934 [PMID: 24140585 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.030]
- 39 Trivedi PP, Jena GB. Melatonin reduces ulcerative colitis-associated local and systemic damage in mice: investigation on possible mechanisms. *Dig*

**■应用要点**  
本文通过总结DSS结肠炎模型的研究进展,一方面加深人们对该模型的认识,另一方面有助于该模型在实验中推广应用。

**■名词解释**  
DSS: 一种由蔗糖合成的硫酸多糖体,并具有抗凝作用的白色或灰白色粉末,分子量(molecular weight, MW) 5000-1400000不等,常温下极易溶于水。

## ■同行评价

本文就DSS结肠炎模型的特点、造模方法、机制及影响因素的研究进展进行了综述,条理清晰,书写规范,论据充分,具有一定的临床实用价值。

- 40 Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, Vijay-Kumar M. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr Protoc Immunol* 2014; 104: Unit 15.25. [PMID: 24510619 DOI: 10.1002/0471142735.im1525s104]
- 41 Poritz LS, Garver KI, Green C, Fitzpatrick L, Rugiero F, Koltun WA. Loss of the tight junction protein ZO-1 in dextran sulfate sodium induced colitis. *J Surg Res* 2007; 140: 12-19 [PMID: 17418867 DOI: 10.1016/j.jss.2006.07.050]
- 42 Yan Y, Kolachala V, Dalmaso G, Nguyen H, Laroui H, Sitaraman SV, Merlin D. Temporal and spatial analysis of clinical and molecular parameters in dextran sodium sulfate induced colitis. *PLoS One* 2009; 4: e6073 [PMID: 19562033 DOI: 10.1371/Journal.Pone.0006073]
- 43 Arai Y, Takanashi H, Kitagawa H, Okayasu I. Involvement of interleukin-1 in the development of ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium in mice. *Cytokine* 1998; 10: 890-896 [PMID: 9878126 DOI: 10.1006/cyto.1998.0355]
- 44 Mishra SK, Kang JH, Kim DK, Oh SH, Kim MK. Orally administered aqueous extract of *Inonotus obliquus* ameliorates acute inflammation in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *J Ethnopharmacol* 2012; 143: 524-532 [PMID: 22819687 DOI: 10.1016/j.jep.2012.07.008]
- 45 Chen X, Zhai X, Shi J, Liu WW, Tao H, Sun X, Kang Z. Lactulose mediates suppression of dextran sodium sulfate-induced colon inflammation by increasing hydrogen production. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1560-1568 [PMID: 23371012 DOI: 10.1007/s10620-013-2563-7]
- 46 Zhang DK, Yu JJ, Li YM, Wei LN, Yu Y, Feng YH, Wang X. A Picrorhiza kurroa derivative, picroliv, attenuates the development of dextran-sulfate-sodium-induced colitis in mice. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 751629 [PMID: 23125487 DOI: 10.1155/2012/751629]
- 47 Egger B, Bajaj-Elliott M, MacDonald TT, Inglin R, Eysselein VE, Büchler MW. Characterisation of acute murine dextran sodium sulphate colitis: cytokine profile and dose dependency. *Digestion* 2000; 62: 240-248 [PMID: 11070407 DOI: 10.1159/000007822]
- 48 张艳丽, 黄循铷, 王承党. 小鼠葡聚糖硫酸钠急性溃疡性结肠炎模型的建立和评价. *胃肠病学和肝病学杂志* 2006; 15: 130-133
- 49 Kitajima S, Takuma S, Morimoto M. Histological analysis of murine colitis induced by dextran sulfate sodium of different molecular weights. *Exp Anim* 2000; 49: 9-15 [PMID: 10803356]
- 50 Hirono I, Kuhara K, Yamaji T, Hosaka S, Golberg L. Carcinogenicity of dextran sulfate sodium in relation to its molecular weight. *Cancer Lett* 1983; 18: 29-34 [PMID: 6186364]
- 51 Iba Y, Sugimoto Y, Kamei C. Participation of mast cells in colitis inflammation induced by dextran sulfate sodium. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24: 15-18 [PMID: 11980382]
- 52 Mähler M, Bristol IJ, Leiter EH, Workman AE, Birkenmeier EH, Elson CO, Sundberg JP. Differential susceptibility of inbred mouse strains to dextran sulfate sodium-induced colitis. *Am J Physiol* 1998; 274: G544-G551 [PMID: 9530156]
- 53 Vowinkel T, Kalogeris TJ, Mori M, Krieglstein CF, Granger DN. Impact of dextran sulfate sodium load on the severity of inflammation in experimental colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 556-564 [PMID: 15185857]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

