

不同成分的饲料对葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎小鼠模型的影响

陈靖¹, 罗福娣¹, 梁少杰², 杨大勇¹, 伍铭滇¹, 钟霖敏¹, 田先兵¹, 柴星星³, 朱达坚^{2*}, 郭莲仙^{1*}
(1. 广东医科大学公共卫生学院东莞市环境医学重点实验室, 广东东莞 523808; 2. 广东医科大学顺德妇幼保健院
(佛山市顺德妇幼保健院) 胃肠外科, 广东佛山 528300; 3. 广东医科大学实验动物中心, 广东东莞 523808)

摘要: **目的** 探讨不同成分的饲料对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导溃疡性结肠炎(UC)小鼠模型的影响。**方法** 68只小鼠随机分为2组, 分别饲喂饲料A($n=42$)和饲料B($n=26$), 适应性喂养后随机分为对照组[A_{Cr}组($n=21$)]和B_{Cr}组($n=6$)]和DSS组[A_{25 DSS}组($n=21$)、B_{25 DSS}组($n=6$)、B_{30 DSS}组($n=6$)、B_{35 DSS}组($n=8$)]。各组小鼠分别饲喂相应的饲料11 d。对照组自由饮用无菌水11 d。DSS组先自由饮用相应质量浓度DSS溶液7 d, 后改成饮用无菌水4 d, 实验结束后评估小鼠身体质量、疾病活动度、结肠炎症状和死亡率等。**结果** 造模结束后, A_{25 DSS}组小鼠的身体质量与B_{25 DSS}、B_{30 DSS}和B_{35 DSS}组差异无统计学意义($P>0.05$)。A_{25 DSS}组的疾病活动指数显著高于B_{25 DSS}组($P<0.0001$), 与B_{30 DSS}组和B_{35 DSS}组差异无统计学意义($P>0.05$)。A_{25 DSS}组小鼠的死亡率也显著高于B_{25 DSS}、B_{30 DSS}和B_{35 DSS}组($P<0.001$)。**结论** 营养比例高的饲料可能有利于DSS诱导的UC模型的建立。

关键词: 饲料; 葡聚糖硫酸钠; 溃疡性结肠炎; 小鼠

中图分类号: R 965

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 05-0456-08

Effect of different feeds on dextran sodium-induced ulcerative colitis in mice

CHEN Jing¹, LUO Fudi¹, LIANG Shaojie², YANG Dayong¹, WU Mingdian¹, ZHONG Linmin¹, TIAN Xianbing¹, CHAI Xingxing³, ZHU Dajian^{2*}, GUO Lianxian^{1*} (1. Dongguan Key Laboratory of Environmental Medicine, School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Department of Gastrointestinal surgery, Shunde Women and Children's Hospital of Guangdong Medical University (Maternal & Child Healthcare Hospital of Shunde Foshan), Guangdong Medical University, Foshan 528300, China; 3. Laboratory Animal Center, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: **Objective** To investigate the impact of different feeds on dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis (UC) in mice. **Methods** Sixty-eight mice were randomly allocated into two groups, each receiving feeds A ($n=42$) and B ($n=26$). After adaptive feeding, they were randomly divided into control group [A_{Cr} group ($n=21$) and B_{Cr} group ($n=6$)] and DSS group [A_{25 DSS} group ($n=21$), B_{25 DSS} group ($n=6$), B_{30 DSS} group ($n=6$), B_{35 DSS} group ($n=8$)]. Control group drank sterile water freely for 11 days. DSS group drank the corresponding concentration of DSS solution freely for 7 days, and then sterile water for 4 days. At the end of the experiment, the body mass, disease activity index (DAI), colitis symptoms and mortality were evaluated. **Results** After modeling, there was no significant difference in body weight among A_{25 DSS}, B_{25 DSS}, B_{30 DSS} and B_{35 DSS} groups ($P>0.05$). DAI of A_{25 DSS} group was significantly higher than that of B_{25 DSS} group ($P<0.0001$), but similar to B_{30 DSS} and B_{35 DSS} groups ($P>0.05$). The mortality was significantly higher in A_{25 DSS} group than in B_{25 DSS}, B_{30 DSS} and B_{35 DSS} groups ($P<0.001$). **Conclusion** High nutrient diet may be beneficial to the establishment of DSS-induced UC model.

Key word: feeds; dextran sodium sulfate; ulcerative colitis; mice

溃疡性结肠炎(UC)是炎症性肠病的一种,同时也是一种以结肠直肠黏膜炎症持续恶化为特征的进行

性疾病,主要累及直肠和结肠^[1]。截至2023年,全球UC患者已达数百万,且发病率持续上升,跨越各年龄

收稿日期: 2024-08-06

基金项目: 国家自然科学基金(82273757), 广东省自然科学基金(2023B1515020106), 广东医科大学学科建设项目(4SG21014G)

作者简介: 陈靖,男,在读硕士研究生, E-mail: 413228852@qq.com

通信作者: 朱达坚,男,博士,教授, E-mail: zdj123zhudajian123@126.com

郭莲仙,女,博士,教授, E-mail: glx525@gdmu.edu.cn

段^[2-3]。UC的发病机制目前未明了,也无有效的治疗方法。UC给个人和社会带来了沉重的负担。因此,建立UC动物模型研究其发病机制和有效的治疗方法是迫切和必要的。

UC动物模型的建立可以通过化学诱导、基因工程和自发发育3种方式实现,其中化学诱导因其诱导炎症迅速且操作相对简单,是最常用的方法。化学诱导模型包括2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)结肠炎、恶唑酮结肠炎、葡聚糖硫酸钠(DSS)结肠炎,不同的动物品系使用不同的诱导试剂,其中DSS因其最能代表UC疾病的发生、发展而受到青睐^[4-5]。DSS诱导UC小鼠模型是Okayasu等^[6]于1990年首次提出的经典模型,C57BL/6是应用最广泛的近交系。经过几十年的发展,目前使用分子量为35~50 kDa,2%~3% DSS连续诱导小鼠7 d是建立急性UC模型认可度最高的方法^[4]。然而,不成功的建模经常发生,包括过于轻微的结肠炎而没有形成活动性病理损伤,以及过于严重的结肠炎导致死亡率增加而无法进行后续研究。据报道,模型结果的影响因素主要包括动物因素(品系、年龄、性别、肠道微生物组)和试剂因素(分子量、品牌、生产批次)^[4,7]。然而,绝大多数研究忽略了饲料对DSS建模的影响。

在单一营养因子中,维生素A、维生素D、维生素E、精氨酸、色氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、锌和铁等都被报道与UC的发病有关,它们是小鼠基础饲料中的必需成分。饲料作为各营养成分的集合体,包括6类营养素:水、碳水化合物、脂肪(脂质)、蛋白质、矿物质和维生素,为实验动物的生长、维持和繁殖发挥着至关重要的作用^[8]。然而,UC动物模型存在腹泻、便血等情况,营养素的流失远超生理状态,在模型建立的过程中出现营养缺乏和营养不良,推测饲料也可能影响DSS诱导UC建模的结果。本研究通过观察DSS诱导C57BL/6小鼠时饲喂不同饲料后的身体质量、排便情况、饮水量和摄食量,探讨饲料对DSS诱导UC建模结果的影响,以期研究者成功建模提供参考。

1 材料和方法

1.1 饲料来源

购买按GB 14924.3-2010和GB/T 14924.1-2001标准生产的SPF级小鼠生长维持饲料2种。饲料A和饲料B的营养成分(维生素、氨基酸、矿物质)均由Pony test International Group检测。

1.2 动物实验

将DSS[(C₆H₇Na₃O₁₄S₃)_n,平均分子量40 kDa,CAS号:9011-18-1,上海麦克林生化有限公司]溶解于无菌水中,分别制备25、30和35 g/L(Wt/Vol)的DSS溶液。动物实验经广东医科大学实验动物科学研究所动物爱护与使用委员会批准(GDY2204038)。雄性C57BL/6小鼠80只,7~8周龄,SPF级,身体质量为18~20 g,购自广东省医学动物中心。将小鼠随机分为A组(*n*=42)和B组(*n*=26),分别饲喂饲料A和饲料B。适应饲喂1周后随机分为Ctr组[A_{Ctr}组(*n*=21)和B_{Ctr}组(*n*=6)]和DSS组[A_{25 DSS}组(*n*=21)、B_{25 DSS}组(*n*=6)、B_{30 DSS}组(*n*=6)、B_{35 DSS}组(*n*=8)]。Ctr组和DSS组分别饲喂相应的饲料11 d,Ctr组自由饮用无菌水11 d,DSS组先分别自由饮用相应质量浓度DSS溶液7 d,然后改成饮用无菌水4 d。在整个实验过程中,所有小鼠均自由饮水和摄食,置于SPF级环境,温度20~25℃,相对湿度40%~70%,12 h明暗交替循环。所有小鼠均按照广东医科大学实验动物中心护理使用指南处理。将身体质量减轻20%及以上被确认是终止实验的标准。所有小鼠均符合实验要求,实验结束时,小鼠腹腔注射三氯乙醛(400 mg/kg)麻醉,颈椎脱臼处死。

1.3 模型评估

小鼠生理状态评估:实验期间记录小鼠身体质量、粪便特征、粪便潜血、摄食量和饮水量。

根据Murthy评分系统记录每日疾病活动指数(DAI)^[9],见表1。DAI=(身体质量下降评分+粪便性状评分+血便状况评分)/3。血液潜血检测采用粪便潜血(POB)检测试剂(苏州博健生物科技有限公司)。

表1 疾病活动度评分

计分	身体质量下降(%)	粪便性状	血便状况
0	0	正常	阴性
1	1~5	轻度松软	粪便表面伴血丝
2	6~10	松软	粪便表明伴块状血
3	11~20	稀便	粪便与大量血混合
4	>20	水样便	肉眼血便

小鼠结肠炎症状评估^[4,10]:根据造模第7天监测的小鼠精神状态、活动水平、弓背和肛门出血等情况评估小鼠结肠炎症严重程度。每组小鼠出现损伤数超过该组小鼠总数的1/4时记为“+”,超过1/2时记为“++”,超过3/4时记为“+++”,所有小鼠出现损伤时记为“++++”,无损伤记为“-”。

结肠长度测量:小鼠处死后解剖,取结肠,用4℃

预冷PBS液洗涤,测量结肠长度。

1.4 小鼠结肠组织病理学评价

新鲜结肠组织置于10%甲醛溶液中,固定、脱水、包埋,切片。伊红(HE)染色液染色,光学显微镜下观察(Thermo Fisher Scientific)。

1.5 饲料成分对比可视化分析

将两种饲料成分对比数据,利用在线作图工具(<https://www.chiplot.online/>)和Prism 9(v 9.4.1)进行数据可视化分析。

1.6 统计学处理

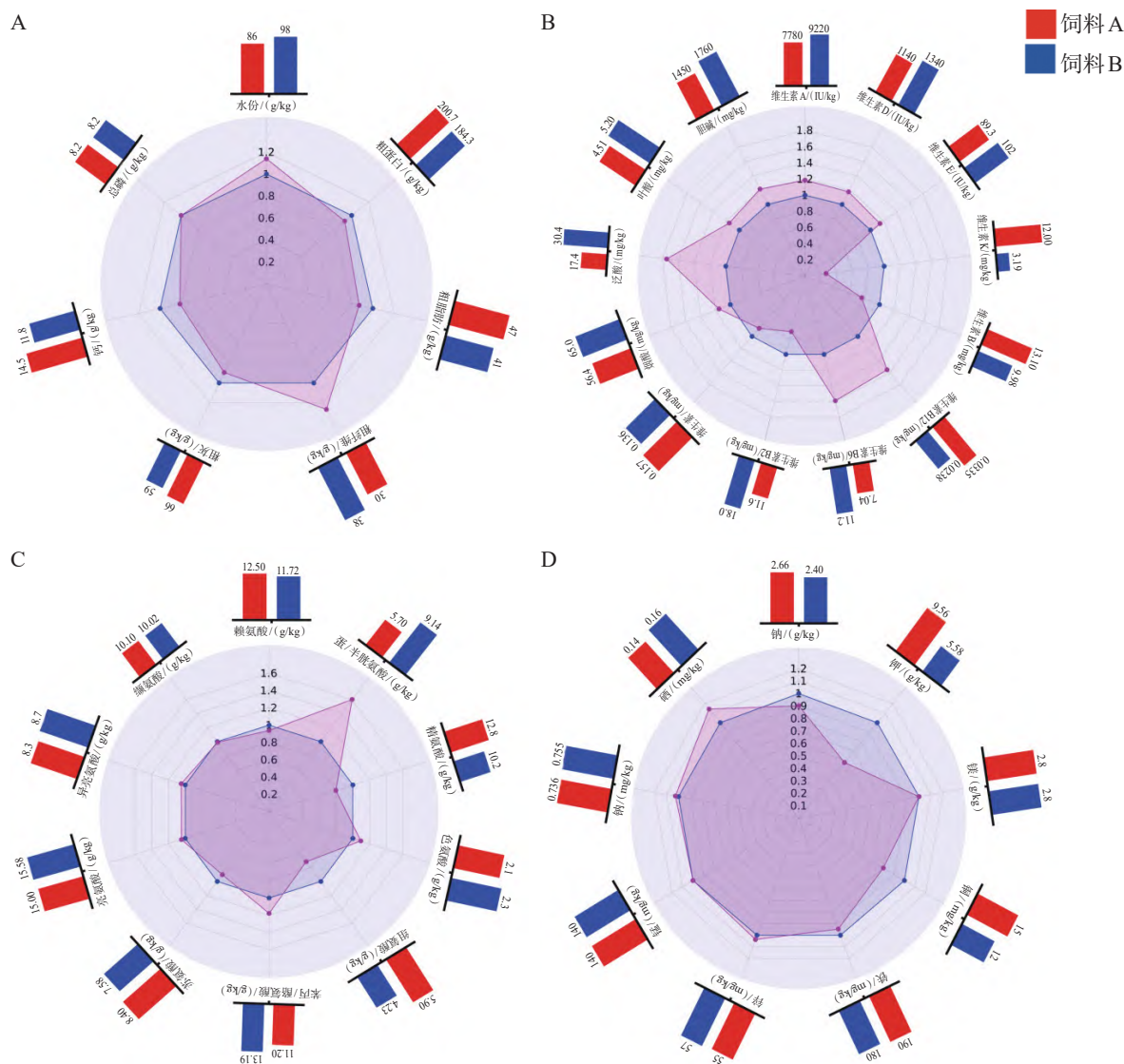
使用Prism 9(v 9.4.1)进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐性的数据采用单因素方差分析;不符合正态分布和方差不齐的数据采

用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 饲料成分对比

饲料营养成分的含量见图1。A饲料的水分和粗纤维含量高于B饲料,B饲料的粗蛋白、粗脂肪、粗灰和钙含量高于A饲料。饲料B中除赖氨酸、精氨酸、组氨酸、苯丙氨酸+酪氨酸外,其余氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、色氨酸)含量均高于饲料A,其中蛋氨酸和半胱氨酸含量最高。另外,天冬氨酸、苏氨酸、谷氨酸、脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸仅在饲料B中存在。饲料B的亲脂性维生素(维生素A、维生素D、维生素E)和大部分水溶性维生素(维生素B)含量均高于饲料A,而维生素K含量明显低于



A. 两种饲料基本成分的比较; B. 两种饲料维生素组成的比较; C. 两种饲料氨基酸组成的比较; D. 两种饲料矿物质组成的比较; 条形图: 红色和蓝色条分别表示饲料A和饲料B; 雷达图: 紫色线表示归一化饲料A成分, 蓝色线表示归一化饲料B成分。

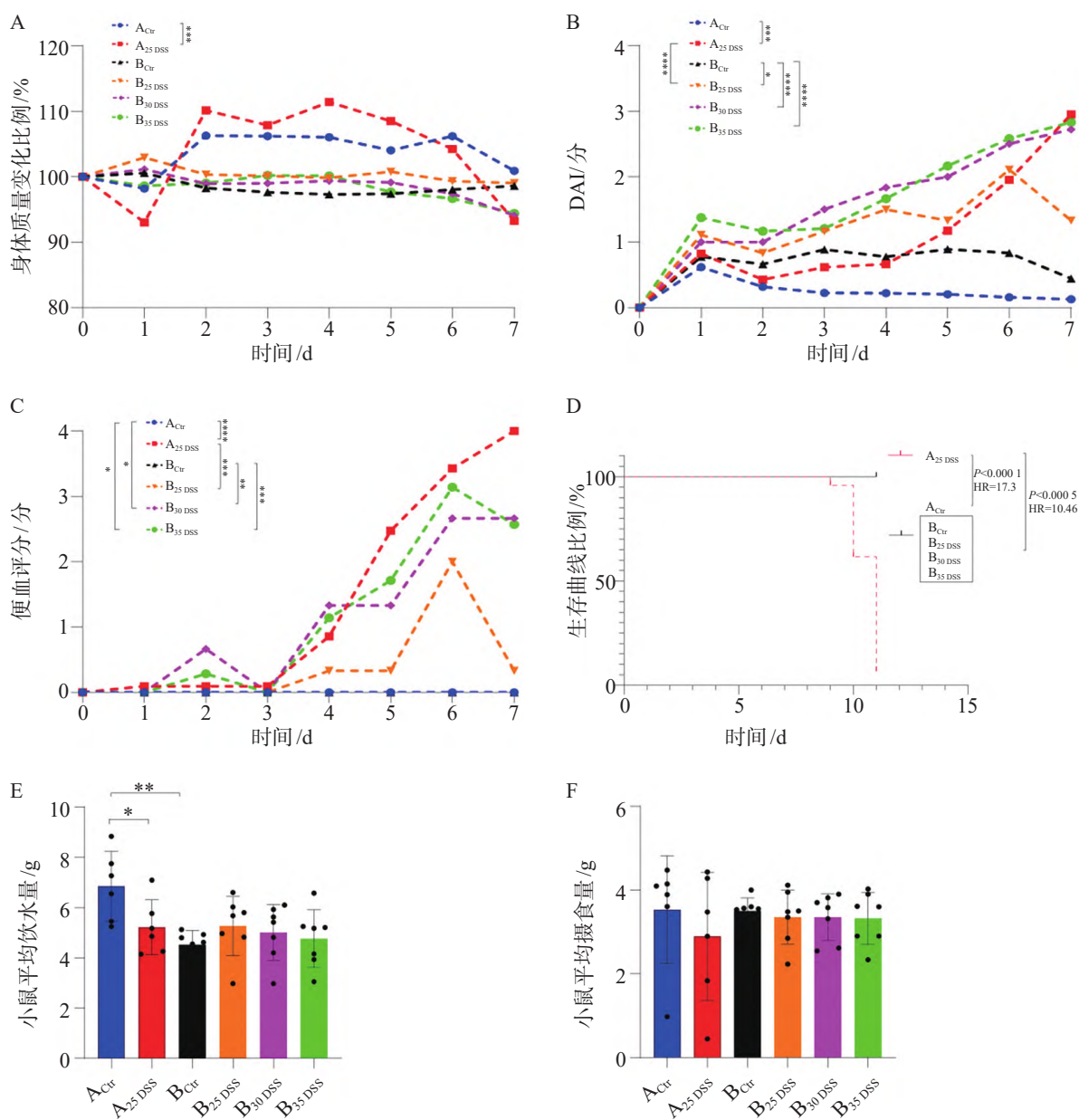
图1 两种饲料的营养成分和比例

饲料A。饲料B中的金属元素大多低于饲料A,其中钾差异最大,其次是铜。

2.2 不同饲料对DSS诱导结肠炎的影响

不同饲料对DSS诱导的结肠炎的影响见图2和表2。与A_{Ctrl}组相比,A_{25 DSS}组出现了严重的结肠炎症状,包括身体质量减轻(约减少10%),DAI更显著($P<0.0001$),结肠炎表型更严重(第4天直肠出血),饮水量减少($P<0.05$)。与B_{Ctrl}组相比,尽管B_{25 DSS}、B_{30 DSS}和B_{35 DSS}组小鼠身体质量差异无统计学意义($P>0.05$),但随着DSS质量浓度增加身体质量下降略有升高。同时,与B_{Ctrl}组相比,B_{DSS}组的DAI和便血评分随着质

量浓度的增加显著升高($P<0.05$),且结肠炎症状更严重(表2)。饲料A和饲料B的DSS组中,尽管各组小鼠身体质量差异无统计学意义($P>0.05$),但A_{25 DSS}组小鼠身体质量降低最严重,B_{30 DSS}组和B_{35 DSS}组次之,B_{25 DSS}组保持初始身体质量,甚至略有增加。在疾病活动度评估中,A_{25 DSS}组小鼠的DAI显著高于B_{25 DSS}组($P<0.0001$),与B_{30 DSS}组和B_{35 DSS}组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。生存曲线结果显示,A_{25 DSS}组小鼠在第9、10、11天分别有2、10和8只死亡,死亡率达95%,而A_{Ctrl}、B_{Ctrl}、B_{25 DSS}、B_{30 DSS}和B_{35 DSS}组在11 d内均未见小鼠死亡,A_{25 DSS}组的生存率与A_{Ctrl}组相比



A. 各组小鼠身体质量变化比例; B. 各组小鼠DAI评分; C. 各组小鼠粪便便血评分; D. 各组小鼠生存曲线; E. 各组小鼠饮水量的比较; F. 各组小鼠摄食量的比较; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。

图2 DSS诱导对不同饲料饲喂小鼠结肠炎的影响

表2 各组小鼠结肠炎症症状

分 组	萎靡	活动	弓背	腹泻	直肠出血	肛门带血
A _{Ctrl} 组	-	-	-	-	-	-
A _{25 DSS} 组	++++	++++	++++	++++	++++	++++
B _{Ctrl} 组	-	-	-	-	-	-
B _{25 DSS} 组	+	++	+	+	+	-
B _{30 DSS} 组	+	++	+	++	++	+
B _{35 DSS} 组	+	++	+	++	++	+

差异有统计学意义 ($P<0.0001$), B_{Ctrl}、B_{25 DSS}、B_{30 DSS} 和 B_{35 DSS} 组的生存率均高于 A_{25 DSS} 组 ($P=0.0005$)。A_{25 DSS} 组饮水量显著低于 A_{Ctrl} 组 ($P<0.05$), 与 B_{25 DSS}、B_{30 DSS} 和 B_{35 DSS} 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。A_{25 DSS}、B_{25 DSS}、B_{30 DSS} 和 B_{35 DSS} 组的摄食量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。由表 2 可知, A_{25 DSS} 组小鼠结肠损伤程度较 B 饲料 DSS 组严重。

2.3 小鼠结肠病理结果

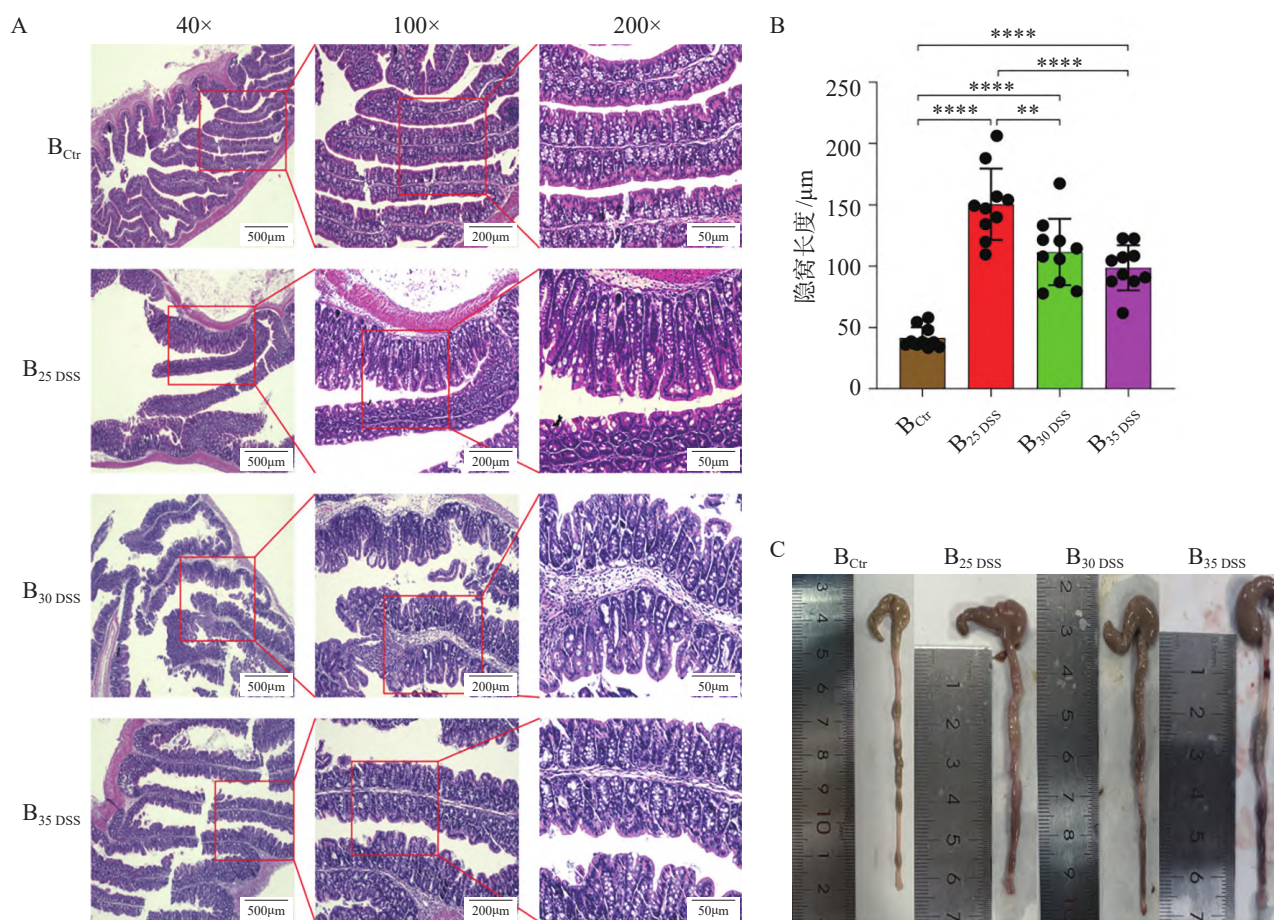
A 组 DSS 小鼠由于 UC 表型过于严重, 在实验结束前几乎全部死亡, 无法获得结肠组织进行病理研究。B 组中, 与 B_{Ctrl} 组相比, B_{25 DSS}、B_{30 DSS} 和 B_{35 DSS} 组有明显的炎症浸润, 随着 DSS 质量浓度的增加, 炎症浸润

也随之加重。在炎症浸润部位未观察到隐窝形态, 表明 DSS 干预引起了炎症和肠上皮结构的损伤。DSS 干预后隐窝深度显著增加 ($P<0.01$), 这通常与肠道损伤有关。见图 3。

3 讨论

饲料是影响建模成功的因素之一。在本研究中, A_{25 DSS} 组的死亡率高达 95% (20/21), 这显然与以往报道的低死亡率不一致^[4]。而饲喂饲料 B 的 DSS 小鼠, 即使 DSS 质量浓度较高 (30 和 35 g/L), 其结肠炎表型症状均较饲喂饲料 A 的小鼠轻。由此可见, 与饲料 A 相比, 饲料 B 能提高小鼠对 DSS 诱导的耐受性, 降低小鼠的易感性, 减轻 DSS 对肠道的损伤。

饲料中丰富的维生素增加了小鼠对 DSS 的耐受性。越来越多的证据表明, 亲脂性维生素对 DSS 诱导的 UC 具有保护作用。例如, 维生素 E 聚合物和维生素 E 对 DSS 诱导的 UC 均有抑制作用, 可减少 DAI 和结肠组织中巨噬细胞的浸润^[11]; 口服补充维生素 E 可通过抑制促炎细胞因子促进 DSS 诱导 UC 的恢复^[12]; 直肠



A. 光学显微镜下石蜡包埋结肠切片; B. ImageJ 测量隐窝长度; C. 各组结肠长度; ** $P<0.01$, **** $P<0.0001$ 。

图3 DSS致急性结肠炎小鼠结肠组织学改变

给予维生素E可减小UC患者DAI^[13]。维生素D可以抑制DSS诱导的小鼠结肠炎的发生^[14]。过量表达肠上皮细胞维生素D受体的小鼠结肠中Claudin-15的表达显著增加,增加了对化学诱导结肠炎的耐受性;而敲除受体的小鼠则降低了Claudin-15的表达,使它们更容易患结肠炎^[15]。一项荟萃分析总结了维生素D信号可以改善上皮屏障的完整性,调节几种紧密连接蛋白、防御因子和黏蛋白的表达,调节炎症反应^[16]。补充维生素A可以引起肠道菌群的显著变化,并改善UC^[17]。综上所述,亲脂性维生素可提高小鼠对DSS诱导结肠炎的耐受性。此外,当炎症性肠病(IBD)发生时,机体可能会经历不同程度的亲水性维生素缺乏。例如,血清叶酸水平与炎症标志物和IBD患者的疾病临床活动性相关,补充叶酸可降低疾病临床活动性^[18]。饲料中的其他亲水性维生素可提高实验小鼠的存活率。Hu等^[19]报道,维生素K2可能通过促进肠道菌群,减少肠道菌群失调,调节SCFAs、炎症细胞因子和肠道屏障蛋白的表达减轻DSS诱导的小鼠结肠炎。在DSS诱导结肠炎小鼠模型中,维生素K缺乏和维生素K膳食补充进一步证实了维生素K的保护作用,其机制可能与IL-6下调有关^[20]。本研究中,饲喂饲料B的DSS小鼠具有较轻的结肠炎表型,可能是由于更高水平的亲脂维生素(维生素A、D、E)和亲水维生素(维生素B)增加了小鼠对DSS的耐受性。这需要通过更多的研究来证实。

饲料中的某些氨基酸对DSS引起的结肠炎具有保护作用。据报道,色氨酸、谷氨酸、甘氨酸和蛋氨酸对DSS诱导的结肠炎有保护作用。色氨酸饲料减轻了野生型小鼠DSS诱导的结肠炎的症状和严重程度,但在芳香烃受体(Ahr)缺陷型小鼠中没有作用,降低了野生型(WT)小鼠炎症因子和趋化因子的mRNA表达,上调Il-22、Stat3 mRNA表达和Ahr表达以保护上皮的完整性,调节Foxp3和Il-17 mRNA表达以维持内稳态^[21]。补充谷氨酸可显著改善UC的DAI,显著减轻肠道组织病理学损伤^[22]。甘氨酸对TNBS或DSS诱导的UC结肠炎模型的疾病指标具有保护作用,并可降低结肠炎组织中髓过氧化物酶(MPO)活性和炎症细胞因子的表达^[23]。膳食蛋氨酸可上调DSS处理小鼠过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低MPO活性、TNF- α 、IL-1 β 水平,逆转NF- κ B信号激活^[24]。本研究饲料B中蛋氨酸、半胱氨酸、色氨酸、谷氨酸、甘氨酸等氨基酸含量较高,证实饲料中氨基酸类型及含量也可能是影响DSS诱导UC小鼠模型

的因素之一。

中等水平的矿物质也可能是影响建模的潜在因素。两种饲料中的大多数矿物质含量相同,但饲料B的锌和铁含量较高,钾含量较低。锌是被认为对实验性结肠炎有益的必需微量元素之一^[25-26]。有研究表明,Polaprezinc(N-3-aminopropionyl-L-histidine zinc)是一种由锌离子、L-肌肽、 β -丙氨酸和L-组氨酸组成的螯合化合物,已被证明可改善DSS诱导的小鼠结肠炎^[27]。此外,锌可以降低C57BL/6小鼠DSS诱导结肠炎的远端结肠DAI和组织学严重程度评分^[28]。Carrier等^[29]研究考察了不同浓度铁对实验性结肠炎肠道炎症和氧化应激的影响,发现3.0%铁和0.3%铁增加了DSS诱导的结肠炎的活性。铁螯合剂还能显著减轻DSS诱导UC小鼠的疾病活性指数,降低促炎细胞因子水平,逆转DSS诱导的细胞铁死亡引起的变化,并重塑肠道微生物群^[30]。膳食钾摄入量与UC风险呈显著负相关^[31]。因此,饲料B中适当的低钾、低钠、低铁、高锌含量可能有助于提高DSS小鼠的成活率。

两种饲料的基础成分相同,但含量却有差异,尤其是粗纤维的含量。有研究表明高纤维饮食可以降低粪便样本中的炎症标志物并减少了肠道菌群失调,从而缓解UC^[32-33]。此外,高蛋白和高脂肪饮食增加肠道负担促进UC的发生^[34]。然而,在本研究中出现了相反的结局,说明饲料中粗纤维、粗蛋白、粗脂肪含量并不是影响模型结果的主要因素,亦或是这些成分的含量本身相对较低,对模型未能产生足够的影响。当然,这仍需要大量的后续研究来证实。

研究发现,单一补充某种类型的营养素可能有助于UC的治疗。例如,亲脂性维生素(维生素A、D、E)可有效降低UC患者的疾病活动性和严重程度,减少结肠黏膜损伤^[13, 35-36]。补充丰富的氨基酸不仅可以改善UC患者的病情,而且对UC患者缓解期的维持也有积极的影响^[37-38]。对于微量矿物质来说,过多的铁元素在UC病理情况下反而加重了疾病的进展,相反,大量的锌元素在UC的发展中起到保护作用^[39]。本研究提示,不同混合营养素可有效抑制DSS诱导的小鼠UC。因此,在饮食中全面均衡的补充营养物质可能是预防和治疗UC的一种策略。当然,饲料是影响DSS模型成功的因素之一,需要引起更多的重视。

综上所述,饲料是动物实验中不可或缺的因子,作为DSS诱导小鼠UC模型的影响因素之一,营养比例高的饲料可能有利于DSS诱导的UC模型的建立。因此,在DSS诱导小鼠UC模型中,研究者应该综合多

方面因素慎重选择合理营养比例的饲料来维持小鼠的生存需要,从而建立一个成功且稳定的模型。

参考文献:

- [1] KRUGLIAK C N, TORRES J, RUBIN D T. What does disease progression look like in ulcerative colitis, and how might it be prevented?[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(5): 1396-1408.
- [2] VOELKER R. What is ulcerative colitis?[J]. *JAMA*, 2024, 331(8): 716.
- [3] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- [4] 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.
- [5] GELMEZ E, LEHR K, KERSHAW O, et al. Characterization of maladaptive processes in acute, chronic and remission phases of experimental colitis in C57BL/6 mice[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(8): 1903.
- [6] OKAYASU I, HATAKEYAMA S, YAMADA M, et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 1990, 98(3): 694-702.
- [7] CHEN X, OPPENHEIM J J, HOWARD O M. BALB/c mice have more CD4+CD25+ T regulatory cells and show greater susceptibility to suppression of their CD4+CD25- responder T cells than C57BL/6 mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(1): 114-121.
- [8] CARTER R L, LIPMAN N S. Feed and bedding[M]. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis: Management of Animal Care and Use Programs in Research, Education, and Testing, 2018: 639-654.
- [9] COOPER H S, MURTHY S N, SHAH R S, et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis[J]. *Lab Invest*, 1993, 69(2): 238-249.
- [10] SUGIMOTO K, HANAI H, TOZAWA K, et al. Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(6): 1912-1922.
- [11] WANG Y, SHEN W, SHI X, et al. Alpha-tocopheryl succinate-conjugated G5 PAMAM dendrimer enables effective inhibition of ulcerative colitis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(14): doi: 10.1002/adhm. 201700276.
- [12] FAN X, YIN J, YIN J, et al. Comparison of the anti-inflammatory effects of vitamin E and vitamin D on a rat model of dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(2): 98.
- [13] MIRBAGHERI S A, NEZAMI B G, ASSA S, et al. Rectal administration of d-alpha tocopherol for active ulcerative colitis: a preliminary report[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(39): 5990-5995.
- [14] GOFF J P, KOSZEWSKI N J, HAYNES J S, et al. Targeted delivery of vitamin D to the colon using beta-glucuronides of vitamin D: therapeutic effects in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(4): G460-G469.
- [15] CHATTERJEE I, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Overexpression of Vitamin D receptor in intestinal epithelia protects against colitis via upregulating tight junction protein claudin 15[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(10): 1720-1736.
- [16] VERNIA F, VALVANO M, LONGO S, et al. Vitamin D in inflammatory bowel diseases. Mechanisms of action and therapeutic implications[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 269.
- [17] PANG B, JIN H, LIAO N, et al. Vitamin A supplementation ameliorates ulcerative colitis in gut microbiota-dependent manner[J]. *Food Res Int*, 2021, 148(10): 110568.
- [18] MOEIN S, VAGHARI-TABARI M, QUJEQ D, et al. Association between serum folate with inflammatory markers, disease clinical activity and serum homocysteine in patients with inflammatory bowel disease. Does folate level have an effect on maintaining clinical remission?[J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(4): e2020106.
- [19] HU S, MA Y, XIONG K, et al. Ameliorating effects of vitamin K2 on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2986.
- [20] SHIRAISHI E, IJIMA H, SHINZAKI S, et al. Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(4): 346-356.
- [21] ISLAM J, SATO S, WATANABE K, et al. Dietary tryptophan alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis through aryl hydrocarbon receptor in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 42(4): 43-50.
- [22] DAVAATSEREN M, HWANG J T, PARK J H, et al. Poly-gamma-glutamic acid attenuates angiogenesis and inflammation in experimental colitis[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 982383.
- [23] TSUNE I, IKEJIMA K, HIROSE M, et al. Dietary glycine prevents chemical-induced experimental colitis in the rat[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 775-785.
- [24] LIU G, YU L, FANG J, et al. Methionine restriction on oxidative stress and immune response in dss-induced colitis mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44511-44520.
- [25] LUK H H, KO J K, FUNG H S, et al. Delineation of the protective action of zinc sulfate on ulcerative colitis in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 443(1-3): 197-204.
- [26] CHEN B W, WANG H H, LIU J X, et al. Zinc sulphate solution enema decreases inflammation in experimental colitis in rats[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14(11): 1088-1092.
- [27] OHKAWARA T, TAKEDA H, KATO K, et al. Polaprezinc

- (N-(3-aminopropionyl)-L-histidinato zinc) ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(11): 1321-1327.
- [28] TRAN C D, BALL J M, SUNDAR S, et al. The role of zinc and metallothionein in the dextran sulfate sodium-induced colitis mouse model[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(9): 2113-2121.
- [29] CARRIER J, AGHDASSI E, PLATT I, et al. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(12): 1989-1999.
- [30] WU Y, RAN L, YANG Y, et al. Deferasirox alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting ferroptosis and improving intestinal microbiota[J]. Life Sci, 2023, 314(2): 121312.
- [31] KHALILI H, MALIK S, ANANTHAKRISHNAN A N, et al. Identification and characterization of a novel association between dietary potassium and risk of crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Front Immunol, 2016, 7(12): 554.
- [32] FRITSCH J, GARCES L, QUINTERO M A, et al. Low-fat, high-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(6): 1189-1199.
- [33] CHRISTENSEN C, KNUDSEN A, ARNESEN E K, et al. Diet, food, and nutritional exposures and inflammatory bowel disease or progression of disease: an umbrella review[J]. Adv Nutr, 2024, 15(5): 100219.
- [34] HOU J K, ABRAHAM B, EL-SERAG H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(4): 563-573.
- [35] AHAMED Z R, DUTTA U, SHARMA V, et al. Oral nano vitamin D supplementation reduces disease activity in ulcerative colitis: a double-blind randomized parallel group placebo-controlled trial[J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(10): e409-e415.
- [36] MASNADI S K, NIKNIAZ Z, MASNADI S A, et al. Vitamin A supplementation decreases disease activity index in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled clinical trial[J]. Complement Ther Med, 2018, 41(12): 215-219.
- [37] MASNADI S K, SOTOUDEH S, MASNADI S A, et al. Effect of N-acetylcysteine on remission maintenance in patients with ulcerative colitis: a randomized, double-blind controlled clinical trial[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(4): 101532.
- [38] NIKOLAUS S, SCHULTE B, AL-MASSAD N, et al. Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2017, 153(6): 1504-1516.
- [39] KOBAYASHI Y, OHFUJI S, KONDO K, et al. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: a case-control study in Japan[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10): 1703-1710.
- (责任编辑:李 晓)

版权声明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊编辑部已将《广东医科大学学报》的文献数据在中国知网、万方数据-数字化期刊群等以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(在收取发表费时折扣),作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我编辑部上述声明。

本刊编辑部