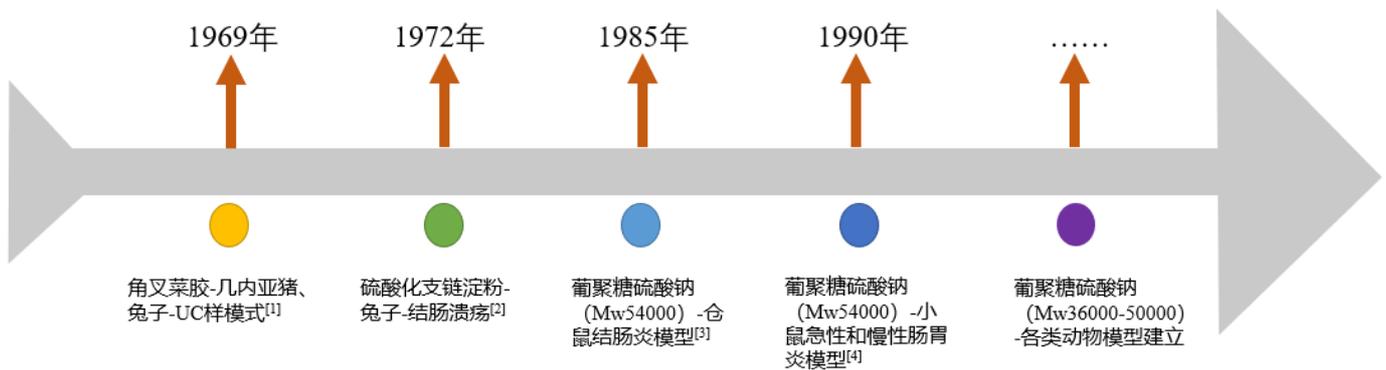


○ 结肠炎造模

一、DSS造模发展历程

目前有多种动物模型被广泛用于研究炎症性肠炎（inflammatory bowel disease, IBD）的病因、发病机制及测试新开发药物药效等，尤其以葡聚糖硫酸钠盐（Dextran Sulfate Sodium Salt, DSS MW:36000~50000）结肠炎（ulcerative colitis, UC）模型应用最广。



- 【1】 Marcus R, Watt J. Seaweeds and ulcerative colitis in laboratory animals. *Lancet*. 1969 Aug 30;2(7618):489-90.
 【2】 Watt J, Marcus R. Ulceration of the colon in rabbits fed sulphated amylopectin. *J Pharm Pharmacol*. 1972 Jan;24(1):68-9.
 【3】 Ohkusa T. Production of experimental ulcerative colitis in hamsters by dextran sulfate sodium and changes in intestinal microflora. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1985 May;82(5):1327-36.
 【4】 Okayasu I A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology*. 1990 Mar;98(3):694-702.

图1 DSS溃疡病结肠炎模型发展历程

二、DSS 构建的UC模型特点

通过给予动物自由饮用不同浓度的DSS（MW:36000~50000）水溶液，根据用药时间及用药周期可制成急性和慢性两种结肠炎模型。该模型症状表现与人类UC极为相似，主要表现为腹泻、黏液样便、粪便潜血、肉眼血便、重量减轻、活动度减少，毛色变差等。

表1 DSS结肠炎模型组织学特征

DSS结肠炎模型类别	急性期结肠炎模型	慢性期结肠炎模型
组织学改变	结肠充血、水肿、变短、变脆、重量长度比增加	结肠明显缩短

出现不同程度的结肠溃疡	粘膜增厚、淋巴结肿大
黏膜水肿、杯状细胞缺失、隐窝肿胀破坏	杯状细胞缺失、隐窝缺失
黏膜和黏膜下层出现不同程度的炎症细胞浸润，上皮细胞损伤	小部分动物出现腺瘤性息肉、肿瘤样改变

三、DSS UC模型的优势

- 1、症状表现与人UC极度相似，可用于研究急、慢性结肠炎的发生发展机制，也可用于药物的药效研究。
- 2、自由饮用DSS水溶液的建模方式，简单易行，成模率高，重复性强。
- 3、用不同浓度的DSS、给药时间和给药频率，可以实现急性和慢性两种结肠炎模型。模型持续时间长，体现了急性向慢性转化的动态过程，解决了UC的慢性化和维持问题，这是以前许多模型无法比拟的。
- 4、多种属动物中均可造模：小鼠、大鼠、斑马鱼、猪、果蝇等。
- 5、联合氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM) 用药，可用于诱发结肠炎相关性癌症 (colitis associated cancer, CAC) 动物模型，成功模拟IBD诱发CAC的过程。

四、DSS UC模型构建实例

1、小鼠造模

- 1) BALB/c小鼠，雌，6-8周，25 g；
- 2) 用无菌水配置3% DSS饮用水，然后用0.22 μm的滤膜过滤；
- 3) 给小鼠连续饮用7天，HE染色；
- 4) 实验结果：小鼠的组织水肿充血，有明显的炎症现象。

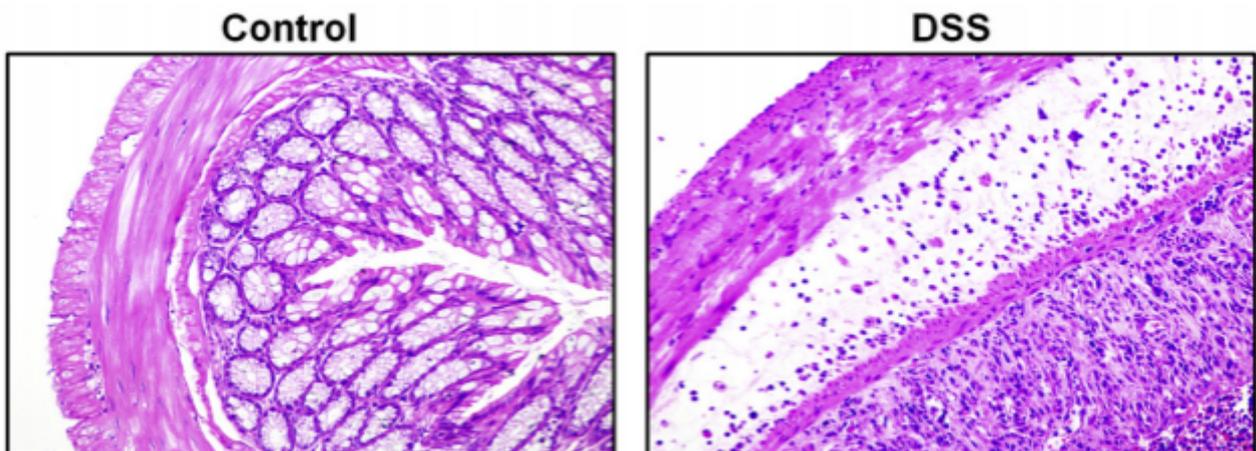


图2 DSS急性结肠炎切片HE染色结果

2、斑马鱼造模

- 1) 将斑马鱼胚胎培养在含甲基蓝的E3胚胎培养基中，28.5 °C，培养至1 dpf；
- 2) 用E3培养基配置0.5% DSS饮用水，然后用0.22 μm的滤膜过滤；
- 3) 用0.5%的DSS处理斑马鱼，从3 dpf处理到6 dpf。
- 4) 实验结果：0.5%的DSS药物处理均会导致斑马鱼肝脏颜色变深，产生炎症应激。

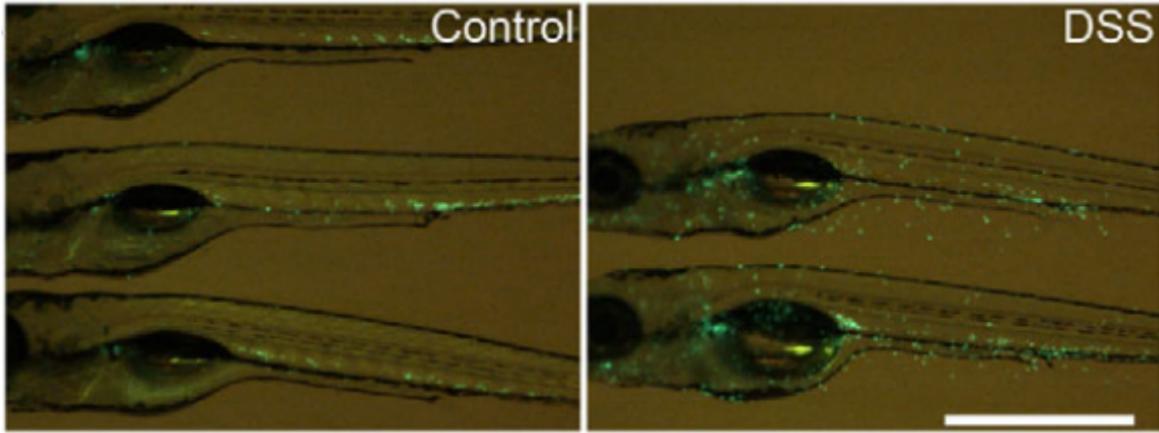


图3 DSS导致斑马鱼肝脏产生炎症反应

3、果蝇造模

- 1) 将5~10日的雌果蝇放在一个装有2.5×2.5×1cm的空小瓶中培养中，用5%蔗糖溶液润湿的3.75-cm色谱纸（Fisher）进料介质；
- 2) 用5%的蔗糖溶液分别配制含有不同成分的喂食培养基，类别包括各含3%的DSS，25 μg/ml博来霉素；
- 3) 果蝇放入含有层析纸的瓶中，29°C培养三天，期间每天将存活的果蝇移入含有新鲜培养基的空瓶中；
- 4) 实验结果：DSS有致死的功能，且DSS诱导ISC前体细胞增殖。

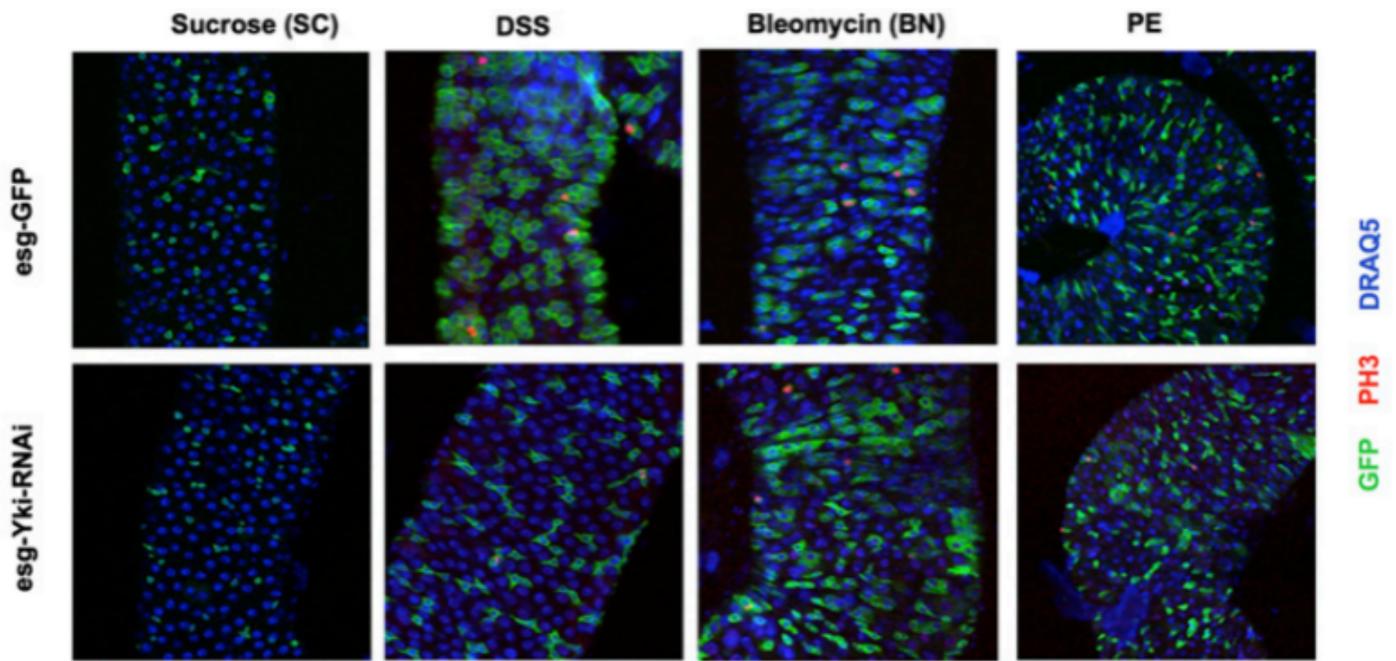


图5 DSS诱导果蝇中ISC前体细胞增殖

五、如何评价造模是否成功？

1、疾病活跃指数评分（Disease Activity Index, DAI score）

从三个方面进行评估打分，分别为体重、粪便粘稠度、粪便潜血等指标，DAI评分为三个指标之和。

表2 DAI评分细则

评分	体重下降百分比	粪便粘稠度	粪便潜血
0	0	正常	阴性
1	1-5%	软便	浅蓝
2	5-10%	黏液样便	蓝色
3	10-20%	稀液状便	深蓝
4	>20%		肉眼血便

2、组织学变化评分

组织学变化评分为上述各指标之和，在急性结肠炎模型中淋巴结形成不做评分。组织学分析的标准方法为HE染色。

表3 组织学变化评分

评分	溃疡 (个)	上皮细胞变化	炎症浸润	淋巴结(个)

0	0	正常	无	无
1	1	杯状细胞缺失	隐窝周围浸润	1
2	2	杯状细胞大面积缺失	黏膜肌层出现浸润	2
3	3	隐窝缺失	黏膜肌层普遍浸润，黏膜增厚	3
4	>3	隐窝大面积缺失或息肉状再生	黏膜下层浸润	>3

3、结肠长度

急性结肠炎模型中，第8天可检测到结肠长度缩短；慢性结肠炎模型中，结肠长度缩短更加明显。

4、总结

DSS UC动物模型构建应先进行预实验，摸索建模条件，建议预实验每组样本8-10只，并设立对照组。通常出现体重减轻、稀便、腹泻、血便或粪便潜血、溃疡可视为DSS药物有效，造模成功。

六、DSS建模案例

ReportBio DSS (Cat.NO: RC0021, MW:36000~50000) 广泛应用于UC模型的构建。我们发现急性结肠炎成模时间主要集中在7天左右，效果十分显著。下表是部分客户的数据反馈。

表4 用DSS构建不同类型的肠炎模型

模型	建模样本	造模方案	造模结果	使用评价
急性结肠炎	BALB/c小鼠，雌，6-8周，25 g	3%-5% DSS连续自由饮用7天	Day5出现，结肠长度缩短、HE染色，炎症明显	成模速度快，用时短。符合急性结肠炎模型特征
	C57BL/6小鼠，雄，8周，20 g	3%-5% DSS灌胃，持续给药	Day5出现，结肠长度缩短、体重下降、便血、拉稀	成模率高，用时短。符合急性结肠炎模型特征
慢性结肠炎	C57BL/6小鼠，雄，8周，22 g	1-2% DSS灌胃，持续给药	Day40出现，结肠长度缩短、体重下降、便血、拉稀	成模率高。符合慢性结肠炎模型特征
结肠癌	C57BL/6小鼠，雄，8周，21 g	1%-2% DSS自由饮用5天，持续3周	14周出现，结肠长度缩短、体重下降、HE染色，炎症明显	成模率高。符合结肠癌模型特征

产品特点：

- 1、症状与人类UC高度相似：可用于研究结肠炎发生机制和药效研究。
- 2、成模率高：自由饮用DSS水溶液，简单易行、重复性强。

- 3、可构建多种结肠炎模型：急性结肠炎、慢性结肠炎，还可以联合AOM构建结肠炎相关性癌症（CAC）模型。
- 4、适用于多种属动物造模：小鼠、大鼠、斑马鱼、猪、果蝇等。
- 5、安全性高：DSS可被自然生态系统降解，对环境安全；
- 6、纯度高：高纯度（98%），硫含量17-19%；

七、常见问题

无论急性DSS结肠炎模型还是慢性DSS结肠炎模型，肠炎严重程度与成功与否均与小鼠种属（不同基因背景）、DSS浓度、给药周期等相关。

表5 DSS结肠炎造模常见问题

可能出现的问题	可能的原因	建议解决办法
小鼠致死率高	DSS浓度太高	降低DSS给药浓度
小鼠无肠炎症状或低肠炎症状	DSS浓度太低	升高DSS给药浓度；减少循环间隔时间（10-14天）
同一组小鼠，肠炎症状差异大	瓶盖堵塞	每天检查小鼠饮水瓶

八、产品订购

热卖产品，建模效率与进口产品一致，产品价格低至进口价格的1/5，大量现货库存。

产品名称	货号	规格	价格（元）
Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS) 结肠炎建模用葡聚糖硫酸钠盐 MW:36000~50000	RC0021	25 g	520.00
Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS) 结肠炎建模用葡聚糖硫酸钠盐 MW:36000~50000	RC0021	100 g	1450.00
Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS) 结肠炎建模用葡聚糖硫酸钠盐 MW:36000~50000	RC0021	500 g	6800.00
Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS) 结肠炎建模用葡聚糖硫酸钠盐 MW:36000~50000	RC0021	1 kg	12500.00
Hematoxylin and Eosin Staining Kit 苏木素伊红（H&E）染色试剂盒	RK1000	2×100 mL	220.00