

方磊, 乔立超, 顾一帆, 等. 克罗恩病大小鼠动物模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(5): 688-694.

Fang L, Qiao LC, Gu YF, et al. Progress on animal model of Crohn's disease in rats and mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(5): 688-694.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2020.05.015

克罗恩病大小鼠动物模型研究进展

方磊, 乔立超, 顾一帆, 徐雪梅, 杨柏霖, 陈红锦*

(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

【摘要】 克罗恩病是慢性炎症性肠病的一种,其发病机制一直以来是医学的研究热点及难点,选择合适的动物模型用于研究该病,对发掘潜在的治疗靶点,开发新的治疗药物显得尤为重要。随着分子生物技术的发展,可用于研究克罗恩病的动物模型越发地多样化,从最初的化学诱导动物模型,到后来的自发动物模型、细胞移植动物模型,再到如今使用广泛的基因工程动物模型等,研究人员有了更多更合适的选择。本文主要概述了这些动物模型的发病机制及优缺点,为基础研究提供参考。

【关键词】 克罗恩病;大鼠;小鼠;模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 05-0688-07

Progress on animal model of Crohn's disease in rats and mice

FANG Lei, QIAO Lichao, GU Yifan, XU Xuemei, YANG Bolin, CHEN Hongjin*

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Corresponding author: CHEN Hongjin. E-mail: chjltp@163.com

【Abstract】 Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease, the pathogenesis of which has long been a hotspot of medical research but remained difficult to clarify. The selection of suitable animal models for the study of Crohn's disease is particularly important to discover potential therapeutic targets and develop new therapeutic options. As biotechnology advances, the animal models available for studying Crohn's disease are becoming more diverse, from the original chemically induced animal models to later spontaneous animal models, cell transplantation animal models, to the widely used genetically engineered animal models available today, giving researchers more and more suitable options. This paper provides an overview of the pathogenesis and advantages and disadvantages of these animal models, providing a reference for basic research.

【Keywords】 Crohn's disease; rat; mouse; model

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

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种非特异性肠道炎性疾病,属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种,其病变可累及全消化道,最常见的是回肠或结肠的透壁间断性炎症,随

着疾病的发展,半数患者会出现并发症(狭窄、肠瘘或脓肿),通常需要手术治疗^[1]。CD的确切发病机制尚不明确,一般认为是因环境、遗传、免疫以及微生物间复杂的相互作用而致病的^[2]。西方发达国家

【基金项目】南京中医药大学中医学优势学科三期项目立项开放课题(ZYX03KF045),国家自然科学基金面上项目(81673973),2020年江苏省研究生实践创新计划(SJCX20_0599)。

Funded by the Third Phase of Advantageous Disciplines of Chinese Medicine Open Subject of Nanjing University of Chinese Medicine (ZYX03KF045), National Natural Science Foundation of China(81673973), Postgraduate Practice and Innovation Plan of Jiangsu Province(SJCX20_0599).

【作者简介】方磊(1989—),男,硕士,研究方向:结直肠外科。Email: stonerdog084@hotmail.com

【通信作者】陈红锦(1965—),女,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:结直肠外科。Email: chjltp@163.com

家 CD 的发病率已趋于稳定,而我国的发病率正逐年上升,且呈低龄化发展^[3]。目前用于治疗 CD 的药物也只是缓解患者症状,维持治疗,而不是改变或逆转潜在的致病机制。在剖析特定药物的可能作用机制,研究开发其他替代治疗方案中,动物模型发挥着至关重要的作用。近些年用于研究 CD 的动物模型主要包括化学诱导模型、自发模型、基因工程模型和细胞移植模型等。这些模型为研究疾病的发病机制以及发掘潜在的治疗靶点提供了可能。本文旨在对 CD 动物模型进行综述,并阐述其机制、模型应用的优缺点。

1 化学诱导动物模型

1.1 2,4,6-三硝基苯磺酸动物模型

2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)是一种半抗原,可与高分子组织蛋白结合成为抗原,诱发以 T 细胞介导的细胞免疫反应,从而造成结肠炎症。目前 TNBS 诱导多选用 SD、Wistar 大鼠和 BALB/c、S/JL/J、WT、C57BL/6J 小鼠,大鼠模型在形态上与人类肠道结构相似方面表现出优势,并且易于操作,而小鼠模型具有更广泛的遗传特征。用药采用灌肠的方式,用乙醇作为载体增加黏膜的通透性^[4],使 TNBS 可进入局部肠组织,与高分子组织蛋白结合。不同品系的大小鼠对 TNBS 的易感浓度不同,可能与不同品系的大小鼠携带的肠道菌株不同有关,临床上在使用 TNBS 诱导 CD 动物模型时需根据个体优化 TNBS 浓度^[5]。动物组织可见肠壁增厚,溃疡形成,肌层破坏,肉芽肿形成,类似 CD^[6]。TNBS 诱导的结肠炎可用于研究急性结肠炎、中程结肠炎以及慢性结肠炎,其中慢性结肠炎与纤维狭窄型 CD 具有相似的病理改变^[5]。该模型具有造模简单、模型持续时间长、费用低以及与人 CD 有相似的病理改变等优点。但 TNBS 动物模型缺乏自发性复发和进行性的体重减轻、血性腹泻等症状,且动物死亡率高。

1.2 2,4-二硝基苯磺酸动物模型

2,4-二硝基苯磺酸(dinitrobenzene sulfonic acid, DNBS)与 TNBS 一样,也是半抗原,同样也需要乙醇作为载体来破坏黏膜屏障,并选用 SD 大鼠和 WT、Wistar、NMRI 小鼠作为诱导动物。DNBS 较 TNBS 少一个活性硝基,所以需要更高的浓度才易与组织高分子蛋白质结合成抗原,但在结合蛋白质时 DNBS 具有选择性,它只与赖氨酸的 ϵ -氨基团结

合^[7]。研究^[8]表明 DNBS 动物模型的肠道损伤与活性氧(reactive oxygen species, ROS)有关, DNBS 在动物体内代谢的产物会导致氧化应激,增加 ROS 的产生,过多的 ROS 会增加谷胱甘肽的消耗,更多的不饱和和脂质降解而损伤肠道。DNBS 动物组织肉眼可见结肠、盲肠和直肠存在严重炎症和出血性溃疡,病理改变为广泛的形态学紊乱、水肿、弥漫性白细胞浸润以及结肠黏膜下层的淋巴细胞浸润^[9]。该模型的结肠炎特征与 TNBS 模型相似,有明显的血性腹泻和体重减轻,但相对危害较小^[10]。同样具有重复性高,价格低廉等优点,但目前国内对 DNBS 动物模型的报道较少,仍需进一步验证该模型的适用面。

1.3 吲哚美辛动物模型

吲哚美辛是一种非甾体类抗炎药,本法用到的吲哚美辛需用无水乙醇彻底溶解后再用 5% 的碳酸氢钠溶液稀释。动物模型一般选用 SD、Wistar 大鼠,多采用皮下注射的方式进行给药,皮下给药 24 h 急性炎症达到最高峰,后期每天再给药诱导慢性炎症,这种慢性炎症至少会持续两周,临床会出现急性肠炎,以肠壁增厚、肠系膜出血、肠系膜粘连以及小肠和结肠的多发性黏膜溃疡为主要特点^[11]。虽然小肠溃疡和透壁炎症与 CD 有相似之处,但动物模型的慢性溃疡主要存在于小肠而不是回肠^[11]。通常认为吲哚美辛抑制了前列腺素、前列腺环素、环氧合酶,打破了肠黏膜的动态平衡,并在肠道菌群的参与下诱发了肠炎^[12]。该模型的肠道急性或慢性炎症的制备比较容易,溃疡与 CD 有许多相似之处,缺点是其溃疡发生部位不是特征性的回肠。

1.4 肽聚糖-多糖动物模型

肽聚糖-多糖(peptidoglycan-polysaccharide, PG-PS)是细菌细胞壁成分,在体内和体外均有良好的促炎作用^[13-14]。PG-PS 的肽聚糖部分含有 NOD2 配体的胞壁酰二肽部分,后者是 CD 的主要致病易感基因的产物^[13]。目前 PG-PS 动物模型多选用易感的 Lewis 大鼠造模^[13,15-17],并需剖腹将药物注射进肠道壁内,主要注射部位有回肠最远端两个派尔斑、远端回肠系膜、盲肠尖端和盲肠壁^[13,18]。PG-PS 动物模型的急性炎症期在 1~2 d 到达高峰,7~10 d 为静止期,随后 12~17 d 进入慢性肉芽肿性炎症阶段,并伴有显著的肠纤维化改变^[15,17,19]。与其他动物模型相比,PG-PS 诱导的慢性小肠结肠炎模型具有的特点^[16-17]:(1)炎症是慢性的和肉芽肿性的;

(2) 炎症发生了自发的再激活; (3) 肠外损害(关节炎、肝脏肉芽肿、贫血)伴随着肠道炎症; (4) 慢性炎症存在遗传易感性; (5) 在远端的小肠和结肠中发现类似的细菌细胞壁聚合物。该模型的优点是, 病变累及末端回肠和右半结肠, 组织学特征包括肉芽肿性炎症和显著的纤维化, 以及有 CD 患者常见的肠外表现, 如关节炎等。此外, 在这个模型中的炎症是 T 细胞介导的^[17], 且具有相似的炎症细胞因子谱^[14]。当然缺点也很明显, 该诱导方式需要手术操作, 且肠内注射部位需定位准确, 对研究人员要求相对较高。

2 自发性动物模型

自发性动物模型是指未经特殊的人工干预的实验动物, 在自然条件下发生或由于基因突变出现的异常表现, 并通过遗传育种保留下来的动物模型^[20]。目前, 常用的 CD 样自发性动物模型有 SAMP1/Yit 小鼠和 SAMP1/YitFc 小鼠。

SAMP1 品系是由一窝 AKR/J 小鼠经 24 代同胞后代交配所建立的一系列易衰老品系之一, SAMP1 小鼠寿命短(约 9 个月), 并表现出早期衰老的迹象, 如自发性淀粉样变性、脱发和骨质疏松^[21]。在该品系的 F1 代中选择有皮损的小鼠, 进行兄妹间交配 20 余次, 建立了 SAMP1/Yit 品系, 与最初的 SAMP1 不同, SAMP1/Yit 小鼠没有出现淀粉样变性, 寿命也没有缩短, 并且在这个新的亚系中还观察到了回肠炎性疾病^[21]。SAMP1/Yit 小鼠在 20 周龄时首先出现轻度至中度回肠炎, 并在 30 周龄时在回肠末端形成 100% 外显的不连续的透壁炎症病变, 组织学发现回肠病变以炎症和上皮细胞增生导致肠壁增厚, 固有层和黏膜下层炎症细胞浸润为主, 病变的严重程度和发生率随年龄增加, 没有明显的肠外炎症^[22]。

SAMP1/YitFc 小鼠是将原先的 SAMP1/Yit 种群进行超过 20 代的兄妹间交配繁殖, 繁育出带有新的表型的小鼠。与原先的 SAMP1/Yit 小鼠相比, SAMP1/YitFc 小鼠早在 10 周龄时即可出现回肠炎, 并可早在 4 周龄时即可测得高水平 IFN- γ , 在慢性回肠炎病变部位可发现肌肥大和局部胶原沉积, 肠系膜淋巴结中的淋巴细胞活性表型与疾病进展有关, 皮损发生率与肠道炎症发生呈负相关, 大约 5% 的小鼠可产生肛周病变如溃疡或瘘管^[23]。另外

SAMP1/YitFc 小鼠还被报道发展为克罗恩样胃炎(在没有幽门螺杆菌感染的情况下)^[24], 自身免疫性肝炎^[25], 牙周炎^[26]等。SAMP1/Yit 小鼠及 SAMP1/YitFc 小鼠疾病表现与人类 CD 极其相似, 但是成因暂不完全清楚, 小鼠繁殖能力较差, 与其他模型相比, 需要大量的繁殖群体来生产实验小鼠, 维持品系稳定的成本较高。

3 基因工程动物模型

基因工程动物模型即运用基因敲除或转基因手段获得目的基因缺陷的动物模型, 用来研究目的基因在 IBD 免疫发病机制中的作用。近些年基因工程动物模型被广泛用于生物学、医学、药学等领域, 取得了丰硕的研究成果。在人类疾病研究中, 基因工程技术为深入研究人类疾病的本质带来了可能, 并已显示出积极的应用前景, 现就常见的基于基因工程技术建立的 CD 动物模型进行介绍。

3.1 基因敲除动物模型

基因敲除动物模型是指运用分子生物学技术将目的基因去除, 或用其他相近的基因将其替换而得到的动物模型。目前除了单个目的基因敲除动物模型, 应用更多的是将各种目的基因敲除后的动物模型进行杂交, 选取目的基因双重甚至多重敲除后代进一步研究多基因缺陷与 CD 的关系, 从而试图阐明 CD 与特定基因背景的联系。此类动物模型逐年增多, 但都是在单个目的基因敲除的基础上进行杂交, 保留需要的目的基因缺陷动物, 这里就不再一一赘述。总而言之, 目前研究人员通过基于体外逆转录病毒的基因治疗或通过使用可分泌相关细胞因子的转基因细菌进行实验性治疗, 为开发新药提供了新思路, 基因敲除动物模型的应用正逐渐成为研究人员的首选, 下面简要列举几种目前常见的基因敲除动物模型(表 1)。

3.2 转基因动物模型

转基因动物模型是指运用分子生物学实验技术将外源性基因整合到动物体内, 并可稳定表达, 也可稳定遗传给后代的一类动物模型。与基因敲除动物模型不同的是转基因动物模型目的基因为外源性基因, 它突破了种系隔离, 可以进行更广泛的目的基因研究, 例如当想研究人类具有而动物不具有的基因时, 即可以选择该基因的转基因动物模型进行研究。

表 1 克罗恩病基因敲除大小鼠动物模型概况

Table 1 The summary of genetic knockout rat and mouse models of Crohn's disease

模型 Models	机制 Mechanisms	品种品系 Strains	临床表现 Clinical presentation	发病部位 Affected area	应用 Application
IL-10 ^{-/-}	肠道免疫功能受损 Impaired intestinal immunity	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	透壁性全结肠炎、盲肠炎 Transmural colitis, appendicitis	十二指肠、空肠近端、升结肠 Duodenum, proximal jejunum, ascending colon	基因靶向药物筛选, 复合基因敲除动物模型 ^[27-29] Gene Targeted Drug Screening, Complex Knockout Animal Models ^[27-29]
NOD2 ^{-/-}	潘氏细胞缺陷、肠道炎症易感性增加 Pan cell defects, increased susceptibility to intestinal inflammation	C57BL/6J 小鼠 C57BL/6 mice	无肠道组织病理改变 No histopathological changes in the intestine	-	研究 NOD2 对特定肠道病原体的反应 ^[30-31] Investigating the response of NOD2 to specific enteric pathogens ^[30-31]
A20 ^{-/-}	TNF 诱导的 NFκB 反应无法被终止 TNF-induced NFκB response cannot be terminated	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	自发性多器官炎症、恶病质、过早死亡 Spontaneous multi-organ inflammation, malignancy, premature death	结肠 Colon	基因靶向药物筛选 ^[32-34] Genetically targeted drug screening ^[32-34]
IL-23 ^{-/-}	T 细胞依赖的免疫反应受损 Impaired T cell-dependent immune response	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	肠道无明显临床改变 No significant clinical changes in the gut	-	基因靶向研究 ^[35-36] Gene Targeted Research ^[35-36]
NEMO ^{-/-}	增加上皮细胞对 TNF 诱导的凋亡敏感度 Increase the sensitivity of epithelial cells to TNF-induced apoptosis	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	透壁性全结肠炎 Transmural colitis	全结肠 Entire colon	进行 NFκB 相关研究 ^[37] Conducting NFκB-related research ^[37]
SHIP ^{-/-}	微生物动态平衡被破坏 Disruption of microbial dynamic balance	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	自发性透壁性回肠炎 Spontaneous transmural ileitis	回肠 Ileum	基因靶向药物筛选 ^[38] Genetically targeted drug screening ^[38]
ATG16L1 ^{-/-}	潘氏细胞缺陷、肠道炎症易感性增加 Pan cell defects, increased susceptibility to intestinal inflammation	C57BL/6J 小鼠 C57BL/6 mice	无自发性肠炎 No spontaneous enteritis	-	肠道微生物和细胞自噬相关研究 ^[39-40] Studies related to gut microbes and cellular autophagy ^[39-40]
Xbp1 ^{-/-}	潘氏细胞功能障碍、肠上皮过度反应 Pan cell dysfunction, intestinal epithelial overreaction	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	自发性小肠炎 Spontaneous enteritis	小肠 Intestines	肠道微生物和肠道应激相关研究 ^[41-42] Gut Microbes and Gut Stress Related Research ^[41-42]
TNF ^{ΔARE}	TNF 水平增加 Increase in TNF levels	C57BL/6J 小鼠 C57BL/6 mice	多发性关节炎、慢性肠炎、回肠末端肉芽肿性炎 Polyarthritis, chronic enteritis, granulomatous inflammation of the terminal ileum	回肠末端 Terminal ileum	基因靶向药物筛选 ^[43] Genetically targeted drug screening ^[43]

3.2.1 STAT 4 转基因动物模型

STAT 4 基因是一种编码转录调节因子, 与 IL-12 受体信号转导有关, IL-12 对 TH1 细胞因子如 IFN-γ 的调节至关重要^[44]。STAT4 转基因小鼠出

现类似人 CD 的体重减轻、腹泻和严重结肠炎^[45]。这种模型的致病机制可能是异常的 IL-12 参与激活 Th1 途径, 破坏肠黏膜免疫平衡, 引起免疫紊乱而出现类似 CD 的结肠炎^[44]。

3.2.2 HLA-B27 转基因动物模型

人类白细胞抗原-27 (human leukocyte antigen-27, HLA-B27) 与人类强直性脊柱炎关系密切^[46]。HLA-B27 转基因大鼠会自发形成 IBD, 影响胃、回肠, 特别是整个结肠, 组织学表现为隐窝增生、黏膜单核细胞浸润和浅表溃疡等^[47]。该模型已广泛用于研究常驻肠道细菌对胃肠道炎症的急性和慢性阶段的作用^[48]。

4 CD45RB^{High} 细胞移植动物模型

CD45RB^{High} 细胞移植动物模型是通过将幼稚 CD45RB^{High} T 细胞经尾部注入重症联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficient, SCID) 小鼠体内, 4 周后 Th1 型免疫反应模型建立, IFN- γ 、TNF- α 水平明显增高^[49]。这些小鼠在细胞转移后的 5 ~ 8 周内出现严重的小肠炎和胰腺炎, 病变以近端结肠为主, 组织学表现主要有肠壁增厚、炎性细胞浸润和隐窝缺失, 类似人 CD 的表现, 结肠炎的严重程度可因供体和受体小鼠的品系而不同^[50-51]。

5 异种小肠移植动物模型

异种小肠移植动物模型用胎龄 12 ~ 18 周人胎小肠移植于 6 ~ 8 周龄的 SCID 小鼠背部皮下或空肠系膜侧, 生长 12 ~ 16 周后收获异种小肠^[52]。人胎儿小肠和大肠移植的成功率约为 62%, 移植后的人胎儿小肠和大肠均能维持 6 个月之久, 并出现新生血管的形成, 所有肠道均具有适龄成熟和正常的大体组织学特征^[53-55]。异种肠道移植中存在人类固有免疫细胞和获得性免疫细胞, 肠道中人 IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- β 、A20 等表达明显升高, 大约 17% 的人体异种肠道移植动物模型会自发地发生肠皮肤瘘, 并与人 CD 瘘管的组织病理学特点极其相似^[56]。该模型成功建立了 CD 瘘管动物模型, 缺点是技术要求高, 成功率低。

6 结语

上述动物模型的建立是目前研究人员在对 CD 病因认识的基础上运用生物学技术诱导的, 其中化学诱导法主要是在肠上皮的完整性被破坏或在黏膜的通透性增加的情况下使得抗原发生免疫反应而致病, 而基因工程动物模型、CD45RB^{High} 动物模型以及异种小肠移植动物模型是基于遗传免疫缺陷诱导了 CD 发生。然而离开共生菌群的参与, 这些

动物模型大部分都无法成功诱导, 有研究^[57]表明在无菌环境下, 这些大小鼠无法发生 IBD, 所以我们仍需对 CD 进行更深层次的研究。随着人们对 CD 的认识逐渐清晰, 肯定会有更多的动物模型被建立, 研究人员才可以更好地利用每种模型的特点选取合适的一种来发掘特定的病理生理问题。虽然目前没有一个单一的动物模型能够概括人类 CD 的所有致病和临床特征, 但每个动物模型对我们更好地理解 CD 的发病机制及发掘可用的治疗靶点能够提供帮助。如果适当地选择动物模型, 则可以探索疾病确切的病理机制, 也将使开发新药和治疗手段变得容易, 动物模型的研发仍然需要我们再做进一步的探索。

参 考 文 献 (References)

- [1] Torres J, Mehandru S, Colombel J, et al. Crohn's disease [J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1741-1755.
- [2] Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(7): 1088-1103.
- [3] 何琼, 李建栋. 炎症性肠病流行病学研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(18): 2962-2966.
He Q, Li JD. Epidemiological progress of inflammatory bowel disease [J]. *J Practi Med*, 2019, 35(18): 2962-2966.
- [4] Catana C, Magdas C, Tabaran F, et al. Comparison of two models of inflammatory bowel disease in rats [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(5): 599-607.
- [5] Kuemmerle JF. Murine trinitrobenzoic acid-induced colitis as a model of Crohn's disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1422: 243-252.
- [6] 刘登瑞, 哈小琴, 高明太. 炎症性肠病动物模型的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(1): 77-80.
Liu DR, Ha XQ, Gao MT. Progress on animal model of inflammatory bowel disease [J]. *Chin J Comp Med*, 2008, 18(1): 77-80.
- [7] 朱代华, 张兴明, 郭丹. 二硝基苯磺酸诱导的鼠溃疡性结肠炎动物模型 [J]. *重庆医科大学学报*, 2004, 29(4): 486-487.
Zhu DH, Zhang XM, Guo D. A DNBS induced model of ulcerative colitis in rats [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2004, 29(4): 486-487.
- [8] Khairy H, Saleh H, Badr AM, et al. Therapeutic efficacy of osthole against dinitrobenzene sulphonic acid induced-colitis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 42-51.
- [9] Joshi SV, Vyas BA, Shah PD, et al. Protective effect of aqueous extract of *oxylym indicum* Linn. (root bark) against DNBS-induced colitis in rats [J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(6): 656-661.
- [10] Dothel G, Vasina V, Barbara G, et al. Animal models of chemically induced intestinal inflammation: predictivity and ethical issues [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(1): 71-86.

- [11] Goyal N, Rana A, Ahlawat A, et al. Animal models of inflammatory bowel disease: a review [J]. *Inflammopharmacology*, 2014, 22(4): 219–233.
- [12] Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(9): 879–888.
- [13] Schmedlin-Ren P, Reingold LJ, Broxson CS, et al. Anti-TNF α alters the natural history of experimental Crohn's disease in rats when begun early, but not late, in disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(4): G688–G698.
- [14] Herfarth HH, Böcker U, Janardhanam R, et al. Subtherapeutic corticosteroids potentiate the ability of interleukin 10 to prevent chronic inflammation in rats [J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(4): 856–865.
- [15] Sartor RB, Cromartie WJ, Powell DW, et al. Granulomatous enterocolitis induced in rats by purified bacterial cell wall fragments [J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(3): 587–595.
- [16] Yamada T, Sartor RB, Marshall S, et al. Mucosal injury and inflammation in a model of chronic granulomatous colitis in rats [J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(3): 759–771.
- [17] Sartor RB, Herfarth H, Van Tol EAF. Bacterial cell wall polymer-induced granulomatous inflammation [J]. *Methods*, 1996, 9(2): 233–247.
- [18] Rahal K, Schmedlin-Ren P, Adler J, et al. Resveratrol has antiinflammatory and antifibrotic effects in the peptidoglycan-polysaccharide rat model of Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(4): 613–623.
- [19] Zimmermann EM, Sartor RB, McCall RD, et al. Insulinlike growth factor I and interleukin 1 beta messenger RNA in a rat model of granulomatous enterocolitis and hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 1993, 105(2): 399–409.
- [20] 周光兴, 高诚, 徐平, 等. 《人类疾病动物模型复制方法学》[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2008.
Zhou GX, Gao C, Xu P, et al. Replication methodology of animal models for human disease [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Press, 2008.
- [21] Matsumoto S, Okabe Y, Setoyama H, et al. Inflammatory bowel disease-like enteritis and caecitis in a senescence accelerated mouse P1/Yit strain [J]. *Gut*, 1998, 43(1): 71–78.
- [22] Kosiewicz MM, Nast CC, Krishnan A, et al. Th1-type responses mediate spontaneous ileitis in a novel murine model of Crohn's disease [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(6): 695–702.
- [23] Rivera-Nieves J, Bamias G, Vidrich A, et al. Emergence of perianal fistulizing disease in the SAMP1/YitFc mouse, a spontaneous model of chronic ileitis [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(4): 972–982.
- [24] Reuter BK, Pastorelli L, Brogi M, et al. Spontaneous, immune-mediated gastric inflammation in SAMP1/YitFc Mice, a Model of Crohn's-Like gastritis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1709–1719.
- [25] Omenetti S, Brogi M, Goodman WA, et al. Dysregulated intrahepatic CD4+ T-Cell activation drives liver inflammation in ileitis-prone SAMP1/YitFc mice [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1(4): 406–419.
- [26] Pietropaoli D, Del Pinto R, Corridoni D, et al. Occurrence of spontaneous periodontal disease in the samp1/yitfc murine model of crohn disease [J]. *J Periodontol*, 2014, 85(12): 1799–1805.
- [27] Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Annu Rev Med*, 2000, 51(1): 289–298.
- [28] Berg DJ, Davidson N, Kühn R, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(4): 1010–1020.
- [29] Rennick DM, Fort MM. Lessons from genetically engineered animal models XII. IL-10-deficient (IL-10 $^{-/-}$) mice and intestinal inflammation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278(6): G829–G833.
- [30] Al Nabhani Z, Lepage P, Mauny P, et al. Nod2 deficiency leads to a specific and transmissible mucosa-associated microbial dysbiosis which is independent of the mucosal barrier defect [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(12): 1428–1436.
- [31] Pauleau AL, Murray PJ. Role of nod2 in the response of macrophages to toll-like receptor agonists [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(21): 7531–7539.
- [32] Garcia-Carbonell R, Yao SJ, Das S, et al. Dysregulation of intestinal epithelial cell ripk pathways promotes chronic inflammation in the ibd gut [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1094.
- [33] Vereecke L, Sze M, Guire CM, et al. Enterocyte-specific A20 deficiency sensitizes to tumor necrosis factor-induced toxicity and experimental colitis [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(7): 1513–1523.
- [34] Lee EG. Failure to Regulate TNF-Induced NF-kappa B and cell death responses in A20-deficient mice [J]. *Science*, 2000, 289(5488): 2350–2354.
- [35] Indramohan M, Sieve AN, Break TJ, et al. Inflammatory monocyte recruitment is regulated by interleukin-23 during systemic bacterial infection [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(12): 4099–4105.
- [36] Ghilardi N, Kljavin N, Chen Q, et al. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-Deficient mice [J]. *J Immunol*, 2004, 172(5): 2827–2833.
- [37] Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation [J]. *Nature*, 2007, 446(7135): 557–561.
- [38] Dobranowski PA, Tang C, Sauvé JP, et al. Compositional changes to the ileal microbiome precede the onset of spontaneous ileitis in SHIP deficient mice [J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(5): 578–598.
- [39] Duckworth CA. Understanding gene-environment interactions in a mouse model of Crohn's disease [J]. *Dis Model Mech*, 2010, 4(1): 7–8.
- [40] Zhang H, Zheng L, McGovern DP, et al. Myeloid ATG16L1

- facilitates host-bacteria interactions in maintaining intestinal homeostasis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 2133–2146.
- [41] Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, et al. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation[J]. *Nature*, 2013, 503(7475): 272–276.
- [42] Kaser A, Lee A, Franke A, et al. XBP1 Links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease[J]. *Cell*, 2008, 134(5): 743–756.
- [43] Butto LF, Schaubeck M, Haller D. Mechanisms of microbe-host interaction in Crohn's disease: dysbiosis vs. pathobiont selection [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 555.
- [44] Marafini I, Angelucci E, Pallone F, et al. The IL-12/23/STAT Axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease: mechanisms and evidence in man[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(1): 113–119.
- [45] Wirtz S, Finotto S, Kanzler S, et al. Cutting edge: chronic intestinal inflammation in STAT-4 transgenic mice; characterization of disease and adoptive transfer by TNF- plus IFN-gamma-producing CD4+ T cells that respond to bacterial antigens[J]. *J Immunol*, 1999, 162(4): 1884–1888.
- [46] Jacques P, Mielants H, Coppieters K, et al. The intimate relationship between gut and joint in spondyloarthropathies[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(4): 353–357.
- [47] Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, et al. Lactobacillus GG prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment[J]. *Gut*, 2003, 52(3): 370–376.
- [48] Rath HC, Wilson KH, Sartor RB. Differential induction of colitis and gastritis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*[J]. *Infect Immun*, 1999, 67(6): 2969–2974.
- [49] Aranda R, Sydora BC, Mcallister PL, et al. Analysis of intestinal lymphocytes in mouse colitis mediated by transfer of CD4+, CD45RB^{high} T cells to SCID recipients[J]. *J Immunol*, 1997, 158(7): 3464–3473.
- [50] Powrie F. T cells in inflammatory bowel disease: protective and pathogenic roles[J]. *Immunity*, 1995, 3(2): 171–174.
- [51] Powrie F, Leach MW, Mauze S, et al. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells [J]. *Immunity*, 1994, 1(7): 553–562.
- [52] Nagy N, Marsiano N, Bruckner RS, et al. Xenotransplantation of human intestine into mouse abdomen or subcutaneous tissue: Novel platforms for the study of the human enteric nervous system [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(3): e13212.
- [53] Golan L, Livneh Kol A, Gonen E, et al. Mycobacterium avium paratuberculosis invades human small-intestinal goblet cells and elicits inflammation[J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(3): 350–354.
- [54] Golan L, Gonen E, Yagel S, et al. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* induce attaching and effacing lesions and hemorrhagic colitis in human and bovine intestinal xenograft models[J]. *Dis Model Mech*, 2010, 4(1): 86–94.
- [55] Canavan JB, Scottà C, Vossenkämper A, et al. Developing in vitro expanded CD45RA+ regulatory T cells as an adoptive cell therapy for Crohn's disease[J]. *Gut*, 2016, 65(4): 584–594.
- [56] Bruckner RS, Nissim-Eliraz E, Marsiano N, et al. Transplantation of human intestine into the mouse: a novel platform for study of inflammatory enterocutaneous fistulas[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(6): 798–806.
- [57] Sollid LM, Johansen F. Animal models of inflammatory bowel disease at the dawn of the new genetics era [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(9): e198.

[收稿日期] 2020-04-09