

## 新生儿坏死性小肠结肠炎动物模型的相关进展

刘群鹏, 杨广承\*

承德医学院附属医院 河北承德

**【摘要】**坏死性小肠结肠炎(NEC)是早产儿中一种极具破坏性的严重疾病,也是新生儿重症监护病房(NICU)中最为常见的肠道紧急状况之一。NEC 不仅对患儿的生存构成直接威胁,还可能导致长期的健康问题。为了更好地理解 NEC 的病因、发病机制以及病理生理学变化,并探索有效的预防和治疗策略,研究者们在过去五十多年中开发了多种动物模型,如大鼠、小鼠和仔猪。这些模型为 NEC 的研究提供了重要工具,但每种模型均有其独特的优势和局限性。因此,本文将对 NEC 模型的开发历程、应用特点及其在研究中的价值进行详细综述,以期未来的研究方向提供参考。

**【关键词】**坏死性小肠结肠炎; 大鼠; 小鼠; 动物模型

**【收稿日期】**2025 年 4 月 18 日

**【出刊日期】**2025 年 5 月 25 日

**【DOI】**10.12208/j.ijcr.20250235

### Advances in animal models of neonatal necrotizing enterocolitis

Qunpeng Liu, Guangcheng Yang\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei

**【Abstract】** Necrotizing Enterocolitis (NEC) is a highly destructive and severe disease predominantly affecting preterm infants and represents one of the most common gastrointestinal emergencies in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). NEC poses a direct threat to the survival of affected infants and can lead to long-term health complications. To enhance our understanding of the etiology, pathogenesis, and pathophysiological changes associated with NEC and to explore effective preventive and therapeutic strategies, researchers have developed a variety of animal models over the past five decades, including rats, mice, and piglets. These models have provided essential tools for NEC research, each with its unique strengths and limitations. Therefore, this review aims to provide a comprehensive overview of the development, application characteristics, and research value of NEC models, offering insights for future research directions.

**【Keywords】** NEC; Rat; Mice; Animal model

坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)是新生儿期一种严重的胃肠道疾病,也是新生儿死亡的主要原因之一。相关研究显示,在新生儿重症监护病房中,NEC 的发病率约为 2%到 5%。在极低出生体重新生中,NEC 的发病率更高,达到 4.5%到 8.7%,且病死率在 20%到 30%之间。对于超低出生体的新生儿,NEC 的病死率则更高,介于 30%到 50.9%之间<sup>[1]</sup>。由于 NEC 的临床表现复杂且缺乏可靠的早期诊断标志物,及时诊断 NEC 并将其与其他新生儿疾病区分开来面临巨大挑战。通过临床样本分析,我们对 NEC 的病理生理机制有了逐步深入的认识,确定其发病与一些因素有关,如遗传易感性、早产、肠内配方奶喂养及活性血

管和炎症介质的作用<sup>[2]</sup>,但 NEC 的确切病因和发病机制仍未完全明确。因此,构建一个能够模拟 NEC 疾病过程且具有高稳定性和可重复性的模型,对于新生儿 NEC 的研究极为关键。

NEC 是一种复杂的多因素疾病,其病理过程的复杂性决定了目前没有任何单一动物模型能够完全复刻人类 NEC 的全部特征。每种模型都有其独特的优势和局限性,因此,研究者需要深入理解不同模型之间的差异,以便针对具体的研究问题选择最合适的模型。在选择模型时,需综合考虑多种因素,如动物的早产存活率、体型、遗传多样性以及实验成本等<sup>[3]</sup>。本文对目前用于 NEC 研究的常见动物模型进行了综述,涵盖大鼠、小

作者简介:刘群鹏(1998-)男,汉族,河南省濮阳市,硕士在读,方向:小儿外科;

\*通讯作者:杨广承(1974-)男,回族,河北省承德市,硕士,主任医师,方向:小儿外科。

鼠、仔猪和兔子等, 每种模型都为揭示 NEC 的病理生理学提供了独特的视角。

### 1 NEC 大鼠模型

NEC 大鼠模型是最早开发的 NEC 动物模型, Barlow<sup>[4]</sup>等人在 1974 年通过配方奶喂养和间歇性的冷或缺氧处理, 成功在早产大鼠中诱发了类似 NEC 的组织病理学表现。此后, 多个研究团队基于这个模型进行了改进。例如, 1994 年, Caplan<sup>[5]</sup>等研究者发现, 在配方奶中添加细菌能够诱发 NEC, 这一发现揭示了细菌定植在 NEC 发病过程中的重要作用。脂多糖 (LPS) 作为内毒素, 是一种能够穿透肠道黏膜屏障的炎症分子, Zani<sup>[6]</sup>等研究者将 LPS 与配方奶混合后用于喂养新生大鼠, 建立了病理变化更显著、稳定性更佳的 NEC 模型。Wolski<sup>[7]</sup>等人开发了一种改良的 NEC 模型, 鉴于临床上患儿通常仅经历一次应激事件, 研究团队同样仅对大鼠进行一次缺氧冷刺激, 并联合配方奶喂养, 成功构建了 NEC 模型, 并在实验中观察到大多数样本表现出 NEC 的组织学特征。

这些大鼠模型在揭示 NEC 病理生理过程方面发挥了关键作用, 但它们同样存在一些不足之处。由于在大鼠模型中难以实现基因组的精准操控, 我们无法深入探究疾病发展过程中特定通路的作用机制。此外, 配方奶无法提供足够的热量, 导致所有幼崽都出现营养不良, 这与人类 NEC 患儿能够获得的肠外营养支持存在差异。而且, 由于无法为小鼠幼崽提供类似重症监护的条件, 这些大鼠通常于 NEC 诱导后的最初几天内即死亡。尽管存在这些局限性, 这些大鼠模型仍然为 NEC 的研究提供了重要的工具, 帮助我们更深入地理解这一复杂疾病的发病机制。

### 2 坏死性小肠结肠炎 (NEC) 小鼠模型

在坏死性小肠结肠炎 (NEC) 的动物模型研究中, 小鼠的应用日益增多。最早尝试利用小鼠建立 NEC 模型的研究者采用了手术夹闭和放开肠系膜上动脉的方法来引发肠道的缺血-再灌注, 从而导致肠道病变<sup>[8]</sup>, 然而, 这种方法与临床 NEC 的关联性并不理想。目前, 较为广泛使用的小鼠 NEC 模型多基于 2006 年 Jiling 及其同事建立的方法<sup>[9]</sup>, 他们通过对早产小鼠联合使用配方奶喂养、缺氧和低体温刺激来诱导 NEC。Zhang 等人采用了一种创新的方法, 通过结合化学潘氏细胞消融和诱导肺炎克雷伯菌感染, 成功开发出一种新的 NEC 模型<sup>[10]</sup>。Ginzel 及其团队的研究发现, 以含有葡聚糖硫酸钠的配方奶粉喂养 3 日龄的小鼠幼仔, 能够引发一种影响小肠和结肠的 NEC 样病变<sup>[11]</sup>。徐<sup>[12]</sup>等研

究者对 NEC 小鼠模型的建立方法进行了比较研究。在该研究中发现间断性缺氧联合含有严重 NEC 患儿肠内细菌的配方奶喂养, 导致的肠道组织学和肠道上皮屏障蛋白损伤最为严重, 肠上皮细胞死亡和炎症反应也更为明显。

选择小鼠作为研究模型具有诸多优势。一方面, 小鼠的饲养成本低廉且繁殖迅速。另一方面, 小鼠与人类基因组在结构和功能上高度相似, 尤其是在与炎症和代谢相关的基因方面, 这使得小鼠模型能够为揭示人类 NEC 的发病机制提供重要的参考依据。然而, 使用小鼠进行 NEC 诱导也存在一些挑战。例如: 小鼠体型较小, 这使得在进行人工喂养和诱导 NEC 时操作难度较高。此外, 早产小鼠的脆弱性也增加了实验过程中的死亡风险。这些因素都需要在实验设计和操作过程中予以充分考虑和解决。

### 3 坏死性小肠结肠炎 (NEC) 仔猪模型

与小鼠幼崽相比, 仔猪的平均出生体重与早产儿相似, 这使它们成为针对这一患者群体进行药物开发的更理想模型。啮齿动物 NEC 模型通常需要暴露于多种应激条件下才能诱发 NEC, 相反, 仔猪在配方饲料喂养后可以自发发展 NEC<sup>[13]</sup>, 这一过程类似于人 NEC 发病机制。这些早产的仔猪也可以接受在新生儿重症监护病房对人类新生儿进行的类似干预。此外, 猪的肠道微生物群与人类具有一定的相似性, 这一特点使其成为研究消化系统疾病的重要模型<sup>[14]</sup>。

首个仔猪 NEC 模型是通过在早产仔猪中诱发缺氧性肠道损伤建立的<sup>[15]</sup>。此后, 研究者引入了低体温刺激及婴儿配方奶粉喂养, 成功加重了 NEC 病变程度<sup>[16]</sup>。2006 年, Sangild 等仅以配方奶喂养早产仔猪, 无需暴露于缺氧或低体温刺激, 便成功诱导了 NEC 模型<sup>[17]</sup>。Good 等人使用从手术 NEC 患者中分离的培养肠道细菌诱导了早产仔猪的肠道病变<sup>[18]</sup>。Ragan 等人采用了一种创新的方法来诱导早产仔猪的 NEC<sup>[19]</sup>, 与前人以初始肠外营养支持后再开始肠内喂养来建立的 NEC 模型不同, 他们通过完全肠内营养喂养早产仔猪来诱导 NEC。虽然这种方法相对降低了 NEC 的发病率, 但显著提高了仔猪的存活率。

仔猪作为 NEC 模型具有多方面优势, 其体型、生理和解剖结构与人类高度相似, 且可通过早产方式获得, 便于在未成熟宿主中研究未成熟肠道。然而, 该模型也存在一些局限性, 如实验成本较高; 缺乏遗传多样性, 限制了对特定基因相关研究的开展; 且可用于猪的抗体种类有限, 给实验检测带来一定不便。

#### 4 坏死性小肠结肠炎 (NEC) 兔子模型

除了上述 NEC 模型外, 一些研究人员还采用兔子来重现 NEC 样肠损伤。Clark<sup>[20]</sup>等描述了一种造成兔子 NEC 样肠道损伤的技术, 作者将兔子肠道结扎成环, 同时保持其血运。在结扎环中注射酸化酪蛋白, 导致了 NEC 样肠道损伤。Miller 等人<sup>[21]</sup>通过向家兔的肠袢透壁注射酸化酪蛋白和葡萄糖酸钙溶液, 模拟了患病新生儿肠道内的环境条件, 并诱发了 NEC 模型。Gurien 等人<sup>[22]</sup>建立了一种兔子 NEC 模型, 在他们的研究中, 2 日龄的兔幼崽在接受雷尼替丁和吡哆美辛口服处理的基础上, 通过肛门阻塞模拟早产儿的肠道功能不良和运动障碍, 并灌食坂崎克罗诺杆菌来诱导 NEC。

尽管兔子体型较大且操作相对便捷, 但其饲养和实验成本显著高于小鼠和大鼠。此外, 兔子在生理和解剖结构上缺乏仔猪所具有的独特优势, 这使得兔子模型在坏死性小肠结肠炎 (NEC) 研究中的应用并不广泛。兔子的遗传背景较为复杂且多样性高, 这一特点进一步限制了其在 NEC 研究中的应用潜力。

#### 5 总论

NEC 的潜在病因至今尚未完全明确, 这为开发能够准确模拟临床状况的动物模型带来了诸多挑战。现有的动物模型都存在一定的局限性, 研究人员在选择和使用这些模型时需充分考虑其适用性和伦理问题。随着新的治疗靶点不断被发现, 实验技术和对疾病机制理解的进步将推动动物模型的持续改进。至关重要的一点是, 在 NEC 研究中使用动物模型时, 必须严格遵守动物伦理原则, 尽量减少动物的痛苦。我们期待当前针对 NEC 预防的研究能够取得实质性进展, 从而减少对新动物模型的需求, 并探索非动物替代方案的可能性。

#### 参考文献

- [1] 黄兰,熊涛,唐军,等.新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020)[J].中国当代儿科杂志,2021,23(01):1-11.
- [2] Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 27;24(3):2471.
- [3] Sulisty A, et al. Animal models of necrotizing enterocolitis: review of the literature and state of the art. *Innov Surg Sci*. 2018;3(2):87-92.
- [4] Barlow B, Santulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN. An experimental study of acute neonatal enterocolitis-the importance of breast milk. *J Pediatr Surg*. 1974;IX(5).
- [5] Caplan MS, Hedlund E, Adler L, Hsueh W. Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol*. 1994;14(6):1017-1028.
- [6] Zani A, Eaton S, Leon FF, et al. Captopril reduces the severity of bowel damage in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2008;43(2):308-314.
- [7] Wolski M. Modification of Experimental Model of Necrotizing Enterocolitis (NEC) in Rat Pups by Single Exposure to Hypothermia and Hypoxia and Impact of Mother's Milk on Incidence of Disease. *Med. Sci. Monit*. 2024;30:e943443.
- [8] Krasna IH, Howell C, Vega A, Ziegler M, Evertt Koop C. A mouse model for the study of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1986;21(1):26-29.
- [9] Billing T, Simon D, Lu J, et al. The Roles of Bacteria and TLR4 in Rat and Murine Models of Necrotizing Enterocolitis[J]. *Journal of Immunology*, 2006, 177(5):3273-82.
- [10] Zhang C, Sherman MP, Prince LS et al. Paneth cell ablation in the presence of *Klebsiella pneumoniae* induces necrotizing enterocolitis (NEC)-like injury in the small intestine of immature mice. *Dis Model Mech* 2012;5:522-532
- [11] Ginzel M, Feng X, Kuebler JF et al. Dextran sodium sulfate (DSS) induces necrotizing enterocolitis-like lesions in neonatal mice. *PLoS One* 2017;12:e0182732.
- [12] 徐铃琪,马淑蓉,陈璐璐,等.坏死性小肠结肠炎动物模型建立方法的改进与评价[J].临床小儿外科杂志,2023, 22(06): 569-575.
- [13] Ghoneim N, et al. Delayed initiation but not gradual advancement of enteral formula feeding reduces the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm pigs. *PLoS one*. 2014;9:e106888.
- [14] Gonzalez LM, Moeser AJ, Blikslager AT. Porcine models of digestive disease: The future of large animal translational research. *Transl. Res*. 2015;166:12-27.
- [15] Sibbons P, Spitz L, et al. Relationship of birth weight to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in the neonatal piglet. *Pediatr Pathol*. 1988;8:151-162.

- [16] Cohen IT, Nelson SD, Moxley RA, Hirsh MP, Counihan TC, Martin RF. Necrotizing enterocolitis in a neonatal piglet model. *J Pediatr Surg*. 1991;26(5):598–601.
- [17] Sangild PT, Siggers RH, et al. Diet- and colonization-dependent intestinal dysfunction predisposes to necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Gastroenterology*. 2006;130:1776–1792.
- [18] Good M, Sodhi CP, Ozolek JA, Buck RH, Goehring KC, Thomas DL, et al. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 decreases the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal mice and preterm piglets: evidence in mice for a role of TLR9. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. (2014) 306:G1021–1032.
- [19] Ragan MV, Wala SJ, Sajankila N, et al. Development of a novel definitive scoring system for an enteral feed-only model of necrotizing enterocolitis in piglets. *Front Pediatr*. 2023;11:1126552.
- [20] Clark DA, Thompson JE, Weiner LB, McMillan JA, Schneider AJ, Rokahr JE. Necrotizing enterocolitis: intraluminal biochemistry in human neonates and a rabbit model. *Pediatr Res*. 1985;19(9):919–921.
- [21] Miller MJ, McNeill H, Mullane KM, et al. SOD prevents damage and attenuates eicosanoid release in a rabbit model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1988;255:G556–65.
- [22] Gurien LA, Stallings-Archer K, Smith SD. Probiotic *Lactococcus lactis* decreases incidence and severity of necrotizing enterocolitis in a preterm animal model. *J Neonatal Perinatal Med* 2018;11:65–9.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**