

Cyp4a14 基因对小鼠肠炎模型肠道黏膜氧化应激反应的影响

肖中岳¹ 轩青霞² 高 强¹

摘要 目的 探讨 Cyp4a14 基因、丙二醛(MDA)及相关炎症因子对小鼠肠道黏膜氧化应激反应的影响。方法 选取雄性 Cyp4a14 野生型(Cyp4a14^{+/+})和基因敲除纯合型(Cyp4a14^{-/-})小鼠,随机分为 Cyp4a14^{+/+}对照组、Cyp4a14^{+/+}DSS组、Cyp4a14^{-/-}对照组、Cyp4a14^{-/-}DSS组。两对照组均给予饮用水自由饮用6d,两葡聚糖硫酸钠(DSS)组均给予3.0% DSS溶液自由饮用6d。肠道炎症情况通过体质量变化、疾病活动度(DAI)、结肠长度和HE染色等方法进行综合评估。通过实时定量PCR技术分别检测小鼠结肠组织中炎症因子白细胞介素1β(IL-1β)和肿瘤坏死因子α(TNF-α)mRNA的表达情况,并利用生物化学方法检测血清中MDA浓度评价结肠组织氧化应激程度。结果 两对照组均无肠炎表现,Cyp4a14^{-/-}DSS组呈轻度肠炎表现,Cyp4a14^{+/+}DSS组小鼠呈重度肠炎表现。Cyp4a14^{+/+}DSS组和Cyp4a14^{-/-}DSS组小鼠结肠组织中炎症因子IL-1β和TNF-α mRNA在结肠中的表达均升高,且Cyp4a14^{+/+}DSS组较Cyp4a14^{-/-}DSS组进一步升高。MDA在Cyp4a14^{-/-}对照组小鼠血清中浓度较Cyp4a14^{+/+}对照组下降,与两对照组相比,Cyp4a14^{+/+}DSS组和Cyp4a14^{-/-}DSS组小鼠血清MDA浓度均升高,尤以Cyp4a14^{+/+}DSS组升高更显著,四组小鼠之间均有差异($F = 573.233, P < 0.001$)。结论 Cyp4a14基因敲除后小鼠结肠组织脂质过氧化物MDA产生减少,且对DSS诱导的结肠炎敏感性下降,结果提示Cyp4a14基因可能是小鼠结肠组织氧化应激的促进因素,并通过MDA参与炎性反应对肠道组织的损伤。

关键词 丙二醛; Cyp4a14; 炎症性肠病; 结肠炎
中图分类号 R 574.62
文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2021)01 - 0038 - 05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2021.01.008

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类目前临床上尚无法治愈的慢性肠道病变^[1]。炎症因子引起的机体过氧化反应是IBD发病时引起肠道损伤的重要因素。肿瘤坏死因子-α(tumor

necrosis factor-α, TNF-α)诱发细胞核因子κB(NF-κB)表达,而NF-κB可进一步诱发炎症因子如白细胞介素1-β(interleukin-1β, IL-1β)和TNF-α的表达,加强机体炎症反应^[2]。丙二醛(malondialdehyde, MDA)作为氧化应激的重要标志物,可以有效地反映组织氧化应激反应的程 度^[3]。Cyp4a14基因可调节宿主细菌感染引起的结肠组织炎症反应,但其发生机制尚不清楚^[4]。该研究使用葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)建立Cyp4a14野生型(Cyp4a14^{+/+})和基因敲除纯合型(Cyp4a14^{-/-})小鼠肠炎模型,探讨Cyp4a14基因与MDA及相关炎症因子对小鼠肠道黏膜氧化应激反应的影响,为进一步研究Cyp4a14基因对IBD发病的调节作用和新型药物研发提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 所选健康清洁级129S1/SvJ种系Cyp4a14^{+/+}和Cyp4a14^{-/-}小鼠(河南科技大学第一附属医院动物实验中心饲养),保持小鼠生活环境清洁卫生及通风良好,给予足量SPF级混合配方颗粒饲料(购于北京华阜康生物公司)和新鲜饮水,自由饮食。入组标准:雄性,6~8周龄,体质量20~23g。

1.1.2 主要材料 DSS试剂购于美国MP Biomedicals公司;MDA试剂盒购于上海碧云天生物技术研究 所;RNA提取试剂购于美国Invitrogen公司;逆转录和PCR试剂盒购于日本Takara公司;引物合成于上海生工生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 入组前基因鉴定 选用Cyp4a14^{+/+}和Cyp4a14^{-/-}小鼠作为种鼠,子代可出现3种表型:野生型Cyp4a14^{+/+}、杂合子Cyp4a14^{+/-}和基因敲除纯合型Cyp4a14^{-/-}。剪取小鼠尾巴尖端约0.5cm,抽提尾尖DNA,采用PCR扩增,最后用琼脂糖凝胶电泳鉴定基因。引物序列:Cyp4a14^{+/+},5'-TCAgggTT-gAAAAgAATgAC-3'; Cyp4a14^{+/-},5'-TgCCCATTTTTCACACAAAA-3'; Cyp4a14^{-/-},5'-gCCAgAggCCAC

2020 - 07 - 13 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81370487)

作者单位: ¹河南科技大学第一附属医院肿瘤科, 洛阳 471003

²洛阳市妇幼保健院超声科, 洛阳 471023

作者简介: 肖中岳,男,硕士,主治医师,责任作者, E-mail: xi-aozhongyue@126.com

TTgTgTA_g-3'。Cyp4a14^{+/+}和Cyp4a14^{-/-}目的片段长分别为299、199 bp, Cyp4a14^{+/-}目的片段长为299、199 bp, 根据条带判断每只小鼠的基因型(图1), 选择Cyp4a14^{+/+}和Cyp4a14^{-/-}小鼠入组实验。

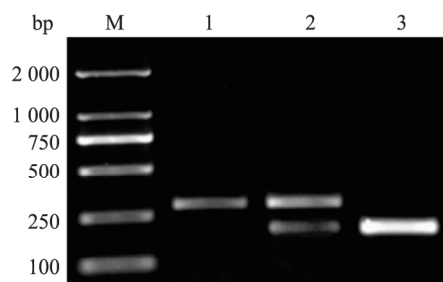


图1 小鼠基因鉴定

M: Marker; 1: Cyp4a14^{+/+}; 2: Cyp4a14^{+/-}; 3: Cyp4a14^{-/-}

1.2.2 入组与取材 将小鼠以个体为单位用掷硬币的方法(正面代表实验组、反面代表对照组)随机分配到对照组和实验组(DSS组): Cyp4a14^{+/+}小鼠分为Cyp4a14^{+/+}对照组、Cyp4a14^{+/+}DSS组, Cyp4a14^{-/-}小鼠分为Cyp4a14^{-/-}对照组和Cyp4a14^{-/-}DSS组, 每组10只, 共40只。所有入组小鼠适应性喂养1周后, 对照组给予饮用水, DSS组给予3.0% DSS饮用水, 均自由饮用6 d。足量饲料喂养。期间定时观测小鼠体质量变化、进食饮水量、粪便情况及精神状态等。参照Jackson et al^[5]的方法进行疾病活动度(disease activity index, DAI)评分。于第6天造模结束乙醚麻醉后脱颈椎处死小鼠, 打开胸腔, 抽取小鼠心脏血, 离心后取血清冻存备用。剖腹取出全段结肠, 测量结肠长度, 并参照张静等^[6]的方法进行结肠内出血评分。PBS漂洗后, 自远端依次取0.5 cm、1.0 cm、1.0 cm长度结肠组织, 分别用于: 固定包埋切片, 备HE染色等使用; 放入RNA Later液中, 供提取RNA使用; 放入液氮罐中冻存待用。

1.2.3 组织病理学观察 HE染色后, 高倍镜下每张切片随机选择10个视野, 参照Esworthy et al^[7]实验方法进行组织病理学评分。

1.2.4 炎症因子IL-1 β 和TNF- α mRNA表达水平 提取结肠组织RNA, 测量其纯度和含量。使用Takara试剂盒将RNA逆转录为cDNA。冰上制备PCR反应体系(表1), 置于PCR仪进行扩增, 设置扩增程序: 95 $^{\circ}$ C、30 s 95 $^{\circ}$ C、5 s 59 $^{\circ}$ C、30 s 95 $^{\circ}$ C、15 s, 循环40次。以 β -actin基因为内参, 每样本3个复孔, 使用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法分析各指标mRNA的相对表达倍数。

表1 引物序列

引物名称	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)
IL-1 β	F: TGCCACCTTTTGACAGTGATG R: AAGGTCCACGGGAAAGACAC	220
TNF- α	F: AGGCTCTGGGCCATAGAAGT R: CCACCAGCTCTTCTGTCTAC	161
β -actin	F: GGCTGTATTCCCCTCCATCG R: CCAGTTGGTAACAATGCCATG	154

1.2.5 检测血清MDA浓度 将血清加入硫代巴比妥酸中, 在较高温度环境中反应15 min, 酶标仪测量535 nm处混合物的吸光度, 测定血清中MDA浓度。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计分析, 所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料采用单因素方差分析, 计数资料采用秩和检验, 取 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况及DAI评分 Cyp4a14^{+/+}对照组和Cyp4a14^{-/-}对照组小鼠生长发育良好, 皮毛光泽, 活动、饮食、饮水未见异常。Cyp4a14^{-/-}DSS组小鼠于造模第4天出现进食、饮水量下降, 精神萎靡等, 部分小鼠出现肛周潮湿、稀便等现象; 数只小鼠于第6天出现稀血便, 平均体质量下降近10%。Cyp4a14^{+/+}DSS组小鼠于造模第3天出现进食、饮水减少, 并出现体毛凌乱、稀血便或血便等现象; 第6天全组小鼠均出现血水便, 平均体质量下降达20%, 但无小鼠死亡。与两对照组相比, Cyp4a14^{+/+}DSS组和Cyp4a14^{-/-}DSS组DAI评分均增高, 且Cyp4a14^{+/+}DSS组进一步增高($F = 1242.298$, $P < 0.001$) (图2)。

2.2 结肠长度及结肠内出血评分 造模结束后解剖小鼠, 测量全段结肠长度, 并对结肠内出血评分。Cyp4a14^{+/+}对照组和Cyp4a14^{-/-}对照组小鼠结肠长度无差异, 且均无结肠内出血; Cyp4a14^{-/-}DSS组小鼠结肠长度缩短, 部分小鼠出现不同程度的结肠内出血; Cyp4a14^{+/+}DSS组的结肠长缩短更多, 且结肠内出血现象也更加严重(表2)。

2.3 组织病理学评分 光镜下观察, Cyp4a14^{+/+}对照组和Cyp4a14^{-/-}对照组小鼠结肠黏膜结构完整, 无炎细胞浸润现象; Cyp4a14^{-/-}DSS组小鼠结肠黏膜呈轻度炎症表现, 结肠黏膜腺体大体完整, 部分隐窝破坏及炎细胞局部浸润; Cyp4a14^{+/+}DSS组小鼠结肠黏膜呈重度炎症表现, 黏膜变薄, 上皮细胞大量缺失, 黏膜及黏膜下细胞结构排列紊乱, 炎细胞广泛

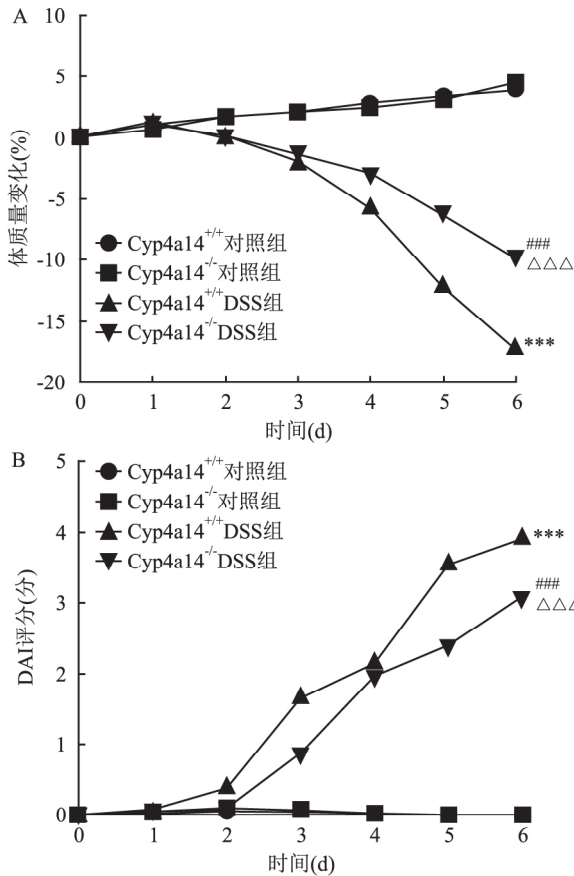


图2 各组小鼠体质量变化及DAI评分

A: 各组小鼠体质量变化; B: 各组小鼠疾病活动指数评分; 与 Cyp4a14^{+/+} 对照组比较: *** $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{-/-} 对照组比较: ### $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{+/+} DSS 组比较: $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

表2 各组小鼠结肠长度和结肠内出血评分 ($n = 10 \bar{x} \pm s$)

组别	结肠长度 (cm)	结肠内出血评分
Cyp4a14 ^{+/+} 对照	8.24 ± 0.60	0.00 ± 0.00
Cyp4a14 ^{-/-} 对照	8.22 ± 0.72	0.00 ± 0.00
Cyp4a14 ^{+/+} DSS	4.00 ± 0.43 ***	2.80 ± 0.42 ***
Cyp4a14 ^{-/-} DSS	5.54 ± 0.28 ### $\Delta\Delta\Delta$	1.80 ± 0.63 ### $\Delta\Delta$
F 值	153.531	18.000
P 值	< 0.001	0.011

与 Cyp4a14^{+/+} 对照组比较: *** $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{-/-} 对照组比较: ### $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{+/+} DSS 组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

浸润(图3、4)。

2.4 结肠组织中 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 的表达

炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 在 Cyp4a14^{+/+} 对照组和 Cyp4a14^{-/-} 对照组小鼠结肠组织中表达均无差异,但随炎症程度增加,IL-1 β 和 TNF- α mRNA 在 Cyp4a14^{+/+} DSS 组和 Cyp4a14^{-/-} DSS 组小鼠结肠组织中表达不同程度升高(IL-1 β : $F = 1057.379$, $P < 0.001$; TNF- α : $F = 40.819$, $P < 0.001$) (图5)。

2.5 血清 MDA 浓度

MDA 浓度在 Cyp4a14^{-/-} 对

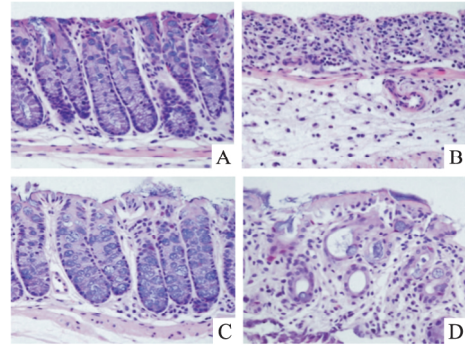


图3 小鼠结肠组织染色 HE 染色 $\times 400$

A: Cyp4a14^{+/+} 对照组; B: Cyp4a14^{+/+} DSS 组; C: Cyp4a14^{-/-} 对照组; D: Cyp4a14^{-/-} DSS 组

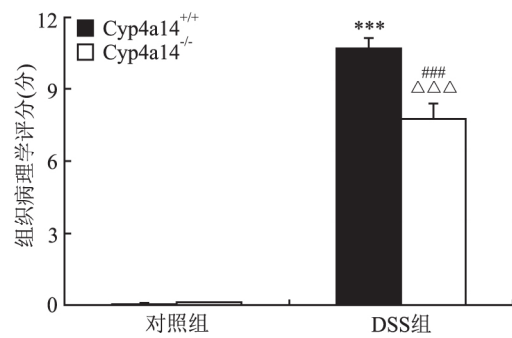


图4 小鼠组织病理学评分

与 Cyp4a14^{+/+} 对照组比较: *** $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{-/-} 对照组比较: ### $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{+/+} DSS 组比较: $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

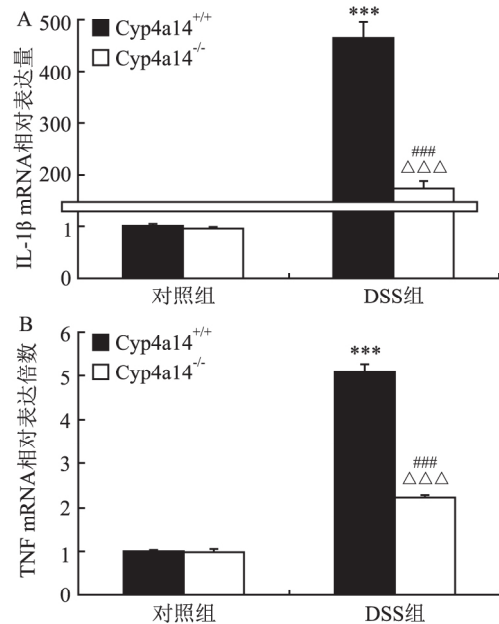


图5 结肠组织中炎症因子 mRNA 相对表达倍数

与 Cyp4a14^{+/+} 对照组比较: *** $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{-/-} 对照组比较: ### $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{+/+} DSS 组比较: $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

对照组小鼠血清中较 Cyp4a14^{+/+} 对照组下降,与两组对照组相比,Cyp4a14^{+/+} DSS 组和 Cyp4a14^{-/-} DSS 组小鼠血清 MDA 浓度均升高,尤以 Cyp4a14^{+/+} DSS 组升高更显著,四组小鼠之间均有差异($F = 573.233, P < 0.001$) (图 6)。

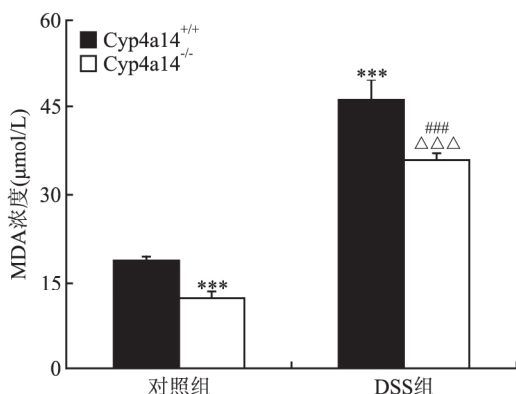


图 6 各组小鼠血清中 MDA 含量

与 Cyp4a14^{+/+} 对照组比较: *** $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{-/-} 对照组比较: ### $P < 0.001$; 与 Cyp4a14^{+/+} DSS 组比较: $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

3 讨论

溃疡性结肠炎和克罗恩病是 IBD 最常见的两种类别,是一组影响消化系统的慢性炎症性疾病,IBD 患者常出现反复发作的临床症状,如合并有黏液的血便或单纯血便、腹泻、腹痛等^[8]。部分严重的患者可能出现肠穿孔、肠道狭窄、梗阻等并发症需要住院甚至手术治疗^[9]。临床上目前对于 IBD 的主要治疗药物是咪唑硫嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤等免疫抑制剂及英利夫单抗等 TNF- α 抑制剂,但 TNF- α 是一种多效的免疫因子,长期使用这类药物可能造成心力衰竭甚至恶性肿瘤等严重并发症^[10],因此研制新型治疗 IBD 的药物显得尤为重要。临床治疗的主要方法就是抑制免疫失调,减少肠道损伤,使肠道黏膜有时间自行修复并减少肠瘘或狭窄等并发症。

Cyp4a 亚家族是细胞色素 P450 脂肪酸羟化酶,可以催化机体中长链脂肪酸和前列腺素 ω -羟化。不同于其他 P450 氧化酶,Cyp4a 亚家族更容易诱导 $\omega-1$ 和 $\omega-2$ 碳基的第 2 个 C-H 结合点氧化,从而降解长链脂肪酸为二羧酸,提供给细胞线粒体或过氧化物酶 β 过氧化使用^[11]。研究^[12-14] 表明 Cyp4a14 基因不仅在脂肪酸代谢方面起重要作用,而且参与了炎症反应在内的机体的多个生理过程,如 Cyp4a14 下调可以使机体的炎症反应变得温和并

终止过度炎症反应对机体的损伤。本研究表明 Cyp4a14^{+/+} DSS 组小鼠实验期间出现活动异常、体质量骤降、严重血便等严重肠炎表现,Cyp4a14^{-/-} DSS 组也出现稀血便、体质量下降等炎症表现,但较 Cyp4a14^{+/+} DSS 小鼠出现延迟且表现较轻。同样的 DAI 评分、结肠长度、结肠内出血评分和组织病理学结果也提示 Cyp4a14 基因缺乏的小鼠炎症较轻。进一步实验结果表明两 DSS 组小鼠结肠组织中 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 水平与对照组相比均升高,且 Cyp4a14^{+/+} DSS 组升高程度较 Cyp4a14^{-/-} DSS 组更甚。这与 Nyagode et al^[4] 研究结果一致,以上提示 Cyp4a14 基因缺失使得小鼠对 DSS 诱导的肠道炎症反应敏感性下降,肠道黏膜损伤更轻。

MDA 是脂质过氧化反应的代谢产物,其本身也可以损伤肠黏膜组织,MDA 浓度可以有效的反映组织发生氧化应激反应的程度^[15]。该研究表明两组 DSS 组小鼠血清中 MDA 浓度要远高于对照组,说明炎症发生时小鼠结肠组织出现过量的脂质过氧化反应,从而产生了大量的 MDA。Cyp4a14^{+/+} DSS 组 MDA 增加较 Cyp4a14^{-/-} DSS 组更显著,且两组对照组血清中 MDA 的浓度也有差异,即 Cyp4a14^{-/-} 对照组较 Cyp4a14^{+/+} 对照组浓度下降。以上实验结果表明,Cyp4a14 基因缺失会使小鼠体内 MDA 浓度下降,提示 Cyp4a14 基因可以促进机体的脂质过氧化反应。当小鼠受到病原体、化学物质等外界刺激时,Cyp4a14^{+/+} 小鼠和 Cyp4a14^{-/-} 小鼠体内脂肪过氧化反应均加剧,产生大量的 MDA,而 Cyp4a14^{+/+} 小鼠体内氧化应激的程度要高于 Cyp4a14^{-/-} 小鼠,推测 Cyp4a14 可能通过破坏体内氧化-抗氧化系统平衡,导致氧化产物和 MDA 产生,进而促进了机体的炎症反应。

综上所述,该研究表明 Cyp4a14 基因缺失使得小鼠体内发生脂质过氧化反应水平下降,对 DSS 引起的肠道炎症反应不敏感,提示 Cyp4a14 基因可能是小鼠结肠组织氧化应激的促进因素,并通过 MDA 参与炎症反应对肠道组织的损伤。

参考文献

- [1] Sairenji T, Collins K L, Evans D V. An update on inflammatory bowel disease[J]. Prim Care 2017, 44(4): 673-92.
- [2] Cohn H M, Dave M, Loftus Jr E V. Understanding the cautions and contraindications of immunomodulator and biologic therapies for use in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(8): 1301-15.
- [3] Busch C J, Hendrikx T, Weismann D, et al. Malondialdehyde

- epitopes are sterile mediators of hepatic inflammation in hypercholesterolemic mice [J]. *Hepatology* ,2017 ,65(4) : 1181 –95.
- [4] Nyagode B A , Williams I R , Morgan E T. Altered inflammatory responses to citrobacter rodentium infection , but not bacterial lipopolysaccharide , in mice lacking the Cyp4a10 or Cyp4a14 genes [J]. *Inflammation* 2014 ,37(3) : 893 –907.
- [5] Jackson L N , Zhou Y , Qiu S , et al. Alternative medicine products as a novel treatment strategy for inflammatory bowel disease [J]. *Am J Chin Med* 2008 ,36(5) :953 –65.
- [6] 张 静,韩 英,纪 欣等. GSH在 DSS 诱导的小鼠实验性肠炎中的作用[J]. *世界华人消化杂志* ,2005 ,13(12) : 1400 –3.
- [7] Esworthy R S , Kim B W , Larson G P , et al. Colitis locus on chromosome 2 impacting the severity of early-onset disease in mice deficient in GPX1 and GPX2 [J]. *Inflamm Bowel Dis* ,2011 ,17(6) : 1373 –86.
- [8] Bernstein C N , Eliakim A , Fedail S , et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease: update August 2015 [J]. *J Clin Gastroenterol* 2016 ,50(10) :803 –18.
- [9] Burisch J , Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease [J]. *Scand J Gastroenterol* 2015 ,50(8) :942 –51.
- [10] Damião A O M C , de Azevedo M F C , Carlos A S , et al. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: a systematic literature review [J]. *World J Gastroenterol* 2019 ,25(9) :1142 –57.
- [11] Wang R , Wang L , He J , et al. Specific inhibition of CYP4A alleviates myocardial oxidative stress and apoptosis induced by advanced glycation end-products [J]. *Front Pharmacol* 2019 ,10: 876 –87.
- [12] Zhou Y , Yu J , Liu J , et al. Induction of cytochrome P450 4A14 contributes to angiotensin II-induced renal fibrosis in mice [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* ,2018 ,1864(3) :860 –70.
- [13] Zhang X , Li S , Zhou Y , et al. Ablation of cytochrome P450 omega-hydroxylase 4A14 gene attenuates hepatic steatosis and fibrosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ,114(12) :3181 –5.
- [14] Lukaszewicz K M , Lombard J H. Role of the CYP4A/20-HETE pathway in vascular dysfunction of the Dahl salt-sensitive rat [J]. *Clin Sci(Lond)* 2013 ,124(12) :695 –700.
- [15] Busch C J , Binder C J. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* ,2017 ,1862(4) :398 –406.

Effect of Cyp4a14 gene on intestinal mucosal oxidative stress in mice with enteritis

Xiao Zhongyue¹ , Xuan Qingxia² , Gao Qiang¹

(¹Dept of Oncology , The First Affiliated Hospital , Henan University of Science and Technology , Luoyang 471003; ²Dept of Ultrasound , Luoyang Maternal and Child Health Hospital , Luoyang 471023)

Abstract Objective To investigate the effects of Cyp4a14 gene , Malondialdehyde(MDA) and the related inflammatory factors on intestinal mucosal oxidative stress in mice. **Methods** Male mice of Cyp4a14^{+/+} and Cyp4a14^{-/-} were selected and randomly divided into 4 groups: Cyp4a14^{+/+} control group , Cyp4a14^{+/+} DSS group , Cyp4a14^{-/-} control group , Cyp4a14^{-/-} DSS group. Both control groups were given cleaning water to drink for 6 days , and both DSS groups were given 3. 0% DSS solution to drink for 6 days. Colon inflammation was comprehensive evaluated by changes in constitution/quantity , disease activity index(DAI) , colonic length and HE staining. The mRNA levels of pro-inflammation cytokines(IL-1 β and TNF- α) were quantified by Real-time PCR. The concentration of MDA in serum was measured by biochemical method to evaluate the degree of oxidative stress. **Results**

There was no signs of enteritis in the two control groups , Cyp4a14^{-/-} DSS group showed mild enteritis , while Cyp4a14^{+/+} DSS group showed severe enteritis. The expressions of IL-1 β and TNF- α in the colon increased both in Cyp4a14^{+/+} DSS group and Cyp4a14^{-/-} DSS group , and Cyp4a14^{+/+} DSS group increased more significant than Cyp4a14^{-/-} DSS group. The serum concentration of MDA in Cyp4a14^{-/-} control group decreased compared with that in Cyp4a14^{+/+} control group. Compared with the two control groups , serum MDA concentrations both increased in the Cyp4a14^{+/+} DSS group and the Cyp4a14^{-/-} DSS group , especially in the Cyp4a14^{+/+} DSS group , There were differences among the four groups($F = 573. 233$, $P < 0. 001$). **Conclusion** Lipid peroxides MDA decreases in colon tissues of mouse knockout of Cyp4a14 gene , and the sensitivity to DSS-induced colitis decreases , suggesting that Cyp4a14 gene may be a promoter of oxidative stress in colon tissues of mice.

Key words malondialdehyde; Cyp4a14; inflammatory bowel disease; colonitis