

CBA/CaJ 小鼠脏器重量、血液生理生化指标及免疫细胞的比例

曹敏, 向钦, 刘阳, 何明忠, 赖国旗, 衣启营*

(重庆医科大学实验动物中心, 重庆 400016)

【摘要】 目的 测定 SPF 级 CBA/CaJ 小鼠的基础生物学指标, 为更好利用该品系小鼠, 从事生物医药等研究工作奠定基础。**方法** 选取 6 周龄和 12 周龄的 CBA/CaJ 雌性和雄性小鼠, 分别称量不同性别小鼠的主要脏器重量, 应用全自动血液生理、生化分析仪检测血液生理、生化指标并利用流式细胞仪检测外周血免疫细胞比例。**结果** 主要脏器重量显示同周龄(6 周或 12 周)雌雄小鼠相比较, 雄鼠体重、心脏、肝、肾重量均显著高于雌鼠($P < 0.01$); 同性别 CBA/CaJ 小鼠, 12 周龄雄鼠体重显著高于 6 周龄($P = 0.000$)。血液学生理指标显示 6 周龄雄鼠 MCV、RDW、PLT、P-LCR、BUN 及 CHOL 均显著高于雌鼠($P < 0.01$), 而雄性的 MCHC 显著低于雌鼠($P = 0.000$)。血液学生化指标显示 12 周龄雄鼠的 ALKP 显著低于雌鼠($P = 0.001$), CHOL 显著高于雌鼠($P = 0.000$)。12 周龄同性别 CBA/CaJ 小鼠 MCV、RDW、MCH 及 ALKP 明显低于 6 周龄($P < 0.01$), 而 BUN 显著高于 6 周龄($P < 0.01$)。外周血免疫细胞比例显示该品系小鼠 B 细胞、T 细胞、NK 细胞和粒细胞都占有一定比例。**结论** 建立了 CBA/CaJ 小鼠的基础生物学数据。CBA/CaJ 小鼠是具有免疫活性的小鼠, 其龄期和性别因素对其基础生物学指标都有一定的影响。

【关键词】 CBA/CaJ 小鼠; 脏器重量; 血液生理生化指标; 血液生化指标; 免疫细胞

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 04-0418-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.04.002

Organ weights, blood physiological and biochemical indices and proportion of immune cells in CBA/CaJ mice

CAO Min, XIANG Qin, LIU Yang, HE Mingzhong, LAI Guoqi, YI Qiyong*

(Chongqing Medical University Laboratory Animal Center, Chongqing 400016, China)

Corresponding author: YI Qiyong. E-mail: 109180604@qq.com

【Abstract】 Objective To make better use of CBA/CaJ mice in biomedical research, the basic biological indicators of SPF CBA/CaJ mice were determined. **Methods** CBA/CaJ mice at six and twelve weeks of age were selected, and the main organ weights were detected. The blood physiological and biochemical parameters, and proportion of immune cells were measured using a full-automatic blood physiological and biochemical analyzer and flow cytometer, respectively. **Results** Compared with the male and female mice at the same age (6 or 12 weeks), body weight, heart, liver, kidney weight of males were significantly higher than females ($P < 0.01$). Mice with the same genders, the body weight of male mice at 12 weeks was significantly higher than the 6-week old male mice ($P = 0.000$). Compared the male and female mice at six weeks, blood physiological parameters showed that MCV, RDW, PLT, P-LCR, BUN and CHOL of males were significantly higher than females ($P < 0.01$), while MCHC of male was significantly lower than female ($P =$

【基金项目】 重庆市科委社会民生项目 (No. cstc2017shmsA130097); 国家自然科学基金资助项目 (No. 81570541); 重庆市教委科研项目 (No. KJ1702013)。

Funded by Livelihood Project of Chongqing Science & Technology Commission (No. cstc2017shmsA130097), National Natural Science Foundation of China (No. 81570541), Livelihood Project of Chongqing Science & Education Commission (No. KJ1702013)。

【作者简介】 曹敏 (1991—), 女, 硕士研究生, 专业: 动物学。Email: 1126870237@qq.com

【通信作者】 衣启营 (1980—), 男, 助理研究员, 研究方向: 实验动物。Email: 109180604@qq.com

0.000)。Blood biochemical indexes showed that ALKP of male mice was lower than female at 12 weeks ($P=0.001$), while CHOL was higher than female ($P=0.000$)。Mice with the same genders and different weeks, MCV, RDW, MCH and ALKP of 12-week old mice were significantly lower than six weeks ($P<0.01$), while BUN was higher than six weeks mice ($P<0.01$)。The result of blood immune cell analysis showed that all mice had a certain proportion of B, T, NK cells and granulocytes. **Conclusions** The basic biological data of CBA/CaJ mice are established. The result suggest that the cellular immune system for the CBA/CaJ mice is intact, and these indicators are affected by age and gender.

【Key words】 CBA/CaJ mouse; organ weight; physiological indices; blood; biochemical indices; Immune cells

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

CBA 小鼠是实验动物的常用品系,1920 年 Leonell C. Strong 通过对雌性 Bagg 小鼠 A 和雄性 DBA 小鼠交配后,进行近交培育成功,命名为 CBA。1932 年引入英国,次年 Bonser 进行分离近交获得近交 CBA/Ca 亚系。1948 年 CBA/Ca 被引入杰克逊实验室而命名为 CBA/CaJ。CBA/CaJ 具有遗传基因纯合,个体差异小,对试验反应均一,试验结果更准确可靠等特点^[1],目前已被我国引入并逐渐应用于医学生物学^[2-11]等方面的相关研究。与其他近交系小鼠相比,因常用的基础生物学数据缺乏,限制其广泛应用。小鼠的生长发育、生理生化以及免疫功能等生物学指标是评价动物是否健康的重要依据,尽管已有其他小鼠的基础生物学数据部分报道,但由于动物品种、品系及饲养条件等因素的影响,不同品系的小鼠,甚至同一品系不同性别、不同龄期的小鼠,其生物学数据差异较大^[12]。鉴于目前国内尚未见 CBA/CaJ 小鼠生物学指标的相关文献报道,本研究对幼龄(6 周龄)和成年(12 周龄)的 CBA/CaJ 小鼠的主要脏器重量、血液生理生化值、免疫细胞比例等指标进行了测定,建立了 CBA/CaJ 小鼠生物学指标的标准,研究结果为拓展该品系动物进行生物医药、药品安全性评价等研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 CBA/CaJ 小鼠 4 ~ 8 周龄,雌雄各 5 只,由南京大学国家遗传工程小鼠资源库【SCXK(苏)2015-0001】引进,其温度、相对湿度、换气次数、明暗周期等符合中华人民共和国国家标准(GB 14925-2010)。小鼠的饲料为北京科澳协力饲料有限公司生产的 SPF 大小鼠生长繁殖饲料。根据 Chou 等^[2]的报道,选取幼龄(6 周龄)和成年(12 周龄)的 CBA/CaJ 小鼠各 32 只,雌、雄比例为 1:1,共计 64 只。每组随机抽取 6 只,共 24 只进行免疫细

胞检测;其余 40 只用于脏器系数和血生理生化指标检测。动物实验于重庆医科大学实验动物中心实验室进行【SYXK(渝)2017-0023】。

1.1.2 试剂及仪器

免疫细胞抗体(CD3, CD4, CD8a, CD19, B220, NK1.1 及 CD11b)购于 Invitrogen by Thermo Fisher Scientific 公司。全自动生化分析仪以及配套试剂 IDEXX Catalyst DXTM;全自动血液分析仪 PE-6800 VET;台式高速冷冻离心机 HeraeusTM FrescoTM 21 Microcentrifuge;流式细胞仪 FACS caliber BD;分析天平 Sartorius BS210 s。

1.2 实验方法

1.2.1 体重和脏器重量的测定

实验前禁食 12 h,禁水 1 h,称取小鼠体重,然后,眼眶采血后脱颈椎处死,立即剖取心脏、肝、脾、肺、肾,滤纸吸干表面液体,剔除脏器表面脂肪和筋膜后称重。

1.2.2 血液生理指标测定

从小鼠眼眶后静脉丛采血,取 0.1 mL 血液到 EDTA 抗凝管内,进行 20 项血液生理指标测定,分别为:白细胞(WBC)总数、淋巴细胞比率(LYM%)、中间细胞比率(MID%)、粒细胞比率(NEUTR)、淋巴细胞(LYM)、中间细胞(MID)、粒细胞(GC)、红细胞(RBC)总数、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、血红蛋白含量(MCH)、血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度 SD(RDW-SD)、红细胞分布宽度 CV(RDW-CV)、血小板(PLT)总数、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)、血小板大细胞比率(P-LCR)。

1.2.3 血液生化指标测定

将全血置于生化分析 IDEXX Catalyst 容器内,进行 10 项血液生化指标测定,分别为:血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、钙离子(CA)、白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶

(AST)、碱性磷酸酶(ALKP)、总胆红素(TBIL)、胆固醇(CHOL)、肌酸激酶(CK)。

1.2.4 免疫细胞检测

取小鼠外周血,分别置于 3 支 EDTA 抗凝管中备用,其中一管加 FITC-CD3、PE-CD4 和 APC-CD8a,一管加 FITC-CD19、PE-B220 和 APC-NK1.1,最后一管加 FITC-CD11b 避光室温静置 15 min,然后每管加入溶血素使红细胞溶解并释放出血红蛋白。充分震荡混匀,避光室温静置 10 min。洗后用流式细胞仪检测,并用 FCS Express V3.0 软件分析数据。免疫细胞检测指标: T 细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8a⁺)、B 细胞(CD19⁺、B220⁺)、NK 细胞(NK1.1⁺)、粒细胞(CD11b⁺)。

1.3 统计学方法

实验数据采用 SPSS 20 软件进行独立样本 T 检验分析方法统计,以平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

表 1 CBA/CaJ 小鼠主要脏器重量($\bar{x} \pm s$, $n = 12$, g)

组别 Groups	体重 Weight	心脏 Heart	肝 Liver	脾 Spleen	肺 Lung	肾 Kidney
I	19.5520 ± 1.2211	0.0859 ± 0.0079	0.9505 ± 0.1020	0.0540 ± 0.0068	0.1222 ± 0.0123	0.2411 ± 0.0235
II	22.4637 ± 2.2932 ^A	0.1029 ± 0.0142 ^A	1.0798 ± 0.1592 ^a	0.0519 ± 0.0057	0.1389 ± 0.0127 ^A	0.3750 ± 0.0466 ^A
III	20.5940 ± 1.3365	0.0982 ± 0.0096 ^B	0.9265 ± 0.0874	0.0552 ± 0.0060	0.1262 ± 0.0174	0.2572 ± 0.0211
IV	27.3276 ± 1.4421 ^{AB}	0.1224 ± 0.0091 ^{AB}	1.1436 ± 0.1313 ^A	0.0570 ± 0.0039 ^b	0.1314 ± 0.0215	0.4042 ± 0.1183 ^A

注: I 表示 6 周龄雌鼠, II 表示 6 周龄雄鼠, III 表示 12 周龄雌鼠, IV 表示 12 周龄雄鼠。同周龄小鼠雌雄相比,“a”表示差异有显著性 $P < 0.05$, “A”表示差异有极显著性 $P < 0.01$; 同性别、不同周龄小鼠相比,“b”表示差异有显著性 $P < 0.05$, “B”表示差异有极显著性 $P < 0.01$ 。下表同。

Note. I represents 6-week old female mice. II represents 6-week old male mice. III represents 12-week old female mice. IV represents 12-week old male mice. Compared with the male and female mice of the same age, “a” means $P < 0.05$, and “A” means $P < 0.01$. Compared with the different ages of the same gender, “b” means $P < 0.05$, and “B” means $P < 0.01$. (The same in the following Tables)

2.2 CBA/CaJ 小鼠血液生理指标测定

由表 2 分析可见,6 周龄的雌雄 CBA/CaJ 小鼠相比,NEUTR、LYM、HGB、MCV、MCHC、RDW、PLT、PDW、PCT 和 P-LCR 的值差异有显著性($P < 0.05$),其中 MCV、MCHC、RDW、PLT 和 P-LCR 差异有极显著性($P < 0.01$)。12 周龄的雌雄小鼠,LYM、GC 及 NEUTR 差异有显著性($P < 0.05$)。雌性小鼠,6 周龄小鼠 MCV、MCH 及 RDW 的值显著高于 12 周龄小鼠($P < 0.01$)。雄性小鼠,6 周龄与 12 周龄小鼠 LYM%、MID%、GC 及 NEUTR、HCT、MCV、MCH、MCHC、RDW、PLT、PCT 及 P-LCR 值差异均有显著性($P < 0.05$),其中 LYM%、NEUTR、MCV、MCH、MCHC、RDW、PLT 及 PCT 差异有极显著性($P < 0.01$)。相比,CBA/CaJ 小鼠 LYM%,HGB 和 PLT 6 周龄均显著高于 12 周龄($P < 0.05$),而 HCT、MCV、MCH、RDW-SD 和 RDW-CV 差

以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CBA/CaJ 小鼠脏器测定

由表 1 分析可见,6 周龄的 CBA/CaJ 小鼠,雄鼠的体重、心脏、肝、肺和肾重量均显著高于雌鼠($P < 0.05$),且体重、心脏、肺和肾差异有显著性($P < 0.01$)。12 周龄 CBA/CaJ 小鼠,雄鼠体重、心脏、肝和肾重量均显著高于雌鼠($P < 0.01$)。雌性 CBA/CaJ 小鼠,6 周龄小鼠的心脏重量明显低于 12 周龄小鼠($F = 0.068$, $P = 0.003$)。雄性 CBA/CaJ 小鼠体重、心脏和脾均低于 12 周龄小鼠($P < 0.05$),且体重和心脏差异有显著性。相比,CBA/CaJ 小鼠(雌性 + 雄性)12 周龄体重和心脏显著高于 6 周龄($P < 0.01$)。其余脏器重量差异无显著性。见表 1。

异有显著性($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 CBA/CaJ 小鼠血液生化指标测定

由表 3 分析可见,6 周龄小鼠,雄鼠 BUN、ALT 和 CHOL 的值高于雌鼠($P < 0.05$),且 BUN 和 CHOL 差异有极显著性($P < 0.01$)。12 周龄的 CBA/CaJ 小鼠,雌雄鼠 ALKP 和 CHOL 的值差异有极显著性($P < 0.01$)。雌性的 CBA/CaJ 小鼠,6 周龄与 12 周龄小鼠 BUN、ALKP、TBIL 和 CK 的值差异有显著性($P < 0.05$),且 BUN、ALKP 差异有极显著性($P < 0.01$)。雄性的 CBA/CaJ 小鼠,6 周龄与 12 周龄小鼠 BUN、ALB、ALKP、CHOL 及 CK 的值差异有显著性($P < 0.05$),且 BUN、ALKP 及 CHOL 值差异有极显著性。所有小鼠的 CREA 均小于或等于 0.2 mg/dL。相比,CBA/CaJ 小鼠 BUN 和 TBIL 6 周龄均极显著低于 12 周龄,而 CK 极显著高于 12 周龄($P < 0.01$)。其余指标差异无显著性。

表 2 CBA/CaJ 小鼠血生理指标测定结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 The blood physiological parameters of CBA/CaJ mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Groups	WBC ($10^9/L$)	LYM (%)	MID (%)	NEUTR (%)	LYM ($10^9/L$)	MID ($10^9/L$)	GC ($10^9/L$)
I	9.70 $\pm$ 2.66	66.13 $\pm$ 4.31	10.15 $\pm$ 2.86	23.72 $\pm$ 2.64	6.40 $\pm$ 1.80	0.97 $\pm$ 0.30	2.32 $\pm$ 0.78
II	11.71 $\pm$ 1.89	69.30 $\pm$ 4.27	10.14 $\pm$ 2.00	20.56 $\pm$ 3.17 ^a	8.1 $\pm$ 1.31 ^a	1.19 $\pm$ 0.32	2.42 $\pm$ 0.58
III	11.13 $\pm$ 2.24	66.67 $\pm$ 6.06	10.87 $\pm$ 3.90	22.46 $\pm$ 4.17	7.47 $\pm$ 1.76	1.22 $\pm$ 0.49	2.44 $\pm$ 0.60
IV	11.81 $\pm$ 2.67	59.79 $\pm$ 5.98 ^{ab}	13.11 $\pm$ 3.80 ^b	27.10 $\pm$ 4.47 ^{ab}	7.07 $\pm$ 1.77	1.56 $\pm$ 0.55	3.18 $\pm$ 0.92 ^{ab}
组别 Groups	RBC ($10^{12}/L$)	HGB (g/L)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	RDW-SD (fL)
I	8.38 $\pm$ 0.21	163.00 $\pm$ 4.71	54.25 $\pm$ 1.75	64.83 $\pm$ 1.46	19.41 $\pm$ 0.27	300.20 $\pm$ 8.23	30.47 $\pm$ 1.79
II	8.23 $\pm$ 0.24	158.30 $\pm$ 3.13 ^a	55.04 $\pm$ 1.68	66.95 $\pm$ 0.75 ^A	19.20 $\pm$ 0.27	287.30 $\pm$ 4.69 ^A	33.60 $\pm$ 1.06 ^A
III	8.22 $\pm$ 0.66	154.60 $\pm$ 14.70	51.59 $\pm$ 4.48	62.81 $\pm$ 1.24 ^B	18.74 $\pm$ 0.35 ^B	299.00 $\pm$ 8.10	27.70 $\pm$ 1.39 ^B
IV	7.64 $\pm$ 1.43	142.00 $\pm$ 26.08	47.47 $\pm$ 8.98 ^b	62.18 $\pm$ 0.59 ^B	18.59 $\pm$ 0.56 ^B	299.50 $\pm$ 10.41 ^B	26.95 $\pm$ 1.00 ^B
组别 Groups	RDW-CV(%)	PLT ($10^9/L$)	MPV (fL)	PDW (%)	PCT (%)	P-LCR (%)	
I	16.01 $\pm$ 0.75	550.30 $\pm$ 107.24	7.58 $\pm$ 0.65	8.21 $\pm$ 0.59	0.41 $\pm$ 0.10	14.68 $\pm$ 7.49	
II	17.27 $\pm$ 0.50 ^A	712.00 $\pm$ 115.60 ^A	7.53 $\pm$ 0.32	8.94 $\pm$ 0.66 ^a	0.53 $\pm$ 0.10 ^a	6.86 $\pm$ 0.84 ^A	
III	14.89 $\pm$ 0.57 ^B	555.00 $\pm$ 58.07	7.38 $\pm$ 0.19	8.11 $\pm$ 0.51	0.41 $\pm$ 0.04	9.56 $\pm$ 2.20	
IV	14.62 $\pm$ 0.47 ^B	542.60 $\pm$ 100.78 ^B	7.64 $\pm$ 0.48	8.66 $\pm$ 1.36	0.41 $\pm$ 0.07 ^B	8.59 $\pm$ 2.20 ^b	

表 3 CBA/CaJ 小鼠血生化指标测定结果($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 The blood biochemical parameters of CBA/CaJ mice($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Groups	BUN (mg/dL)	CREA (mg/dL)	CA (mg/dL)	ALB (g/dL)	ALT (U/L)
I	14.5000 $\pm$ 1.0488	$\leq$ 0.2	9.0000 $\pm$ 0.3795	3.0833 $\pm$ 0.2640	47.0000 $\pm$ 11.9830
II	17.3333 $\pm$ 1.0328 ^A	$\leq$ 0.1	9.0333 $\pm$ 0.2944	2.8500 $\pm$ 0.1761	67.3333 $\pm$ 14.3481 ^a
III	21.5000 $\pm$ 2.3452 ^B	$\leq$ 0.1	9.1667 $\pm$ 0.1366	3.1000 $\pm$ 0.8944	42.6667 $\pm$ 9.5009
IV	20.6667 $\pm$ 1.8619 ^B	$\leq$ 0.1	9.3167 $\pm$ 0.3656	3.0667 $\pm$ 0.1506 ^b	52.6667 $\pm$ 8.4538
组别 Groups	AST (U/L)	ALKP (U/L)	TBIL (mg/dL)	CHOL (mg/dL)	CK (U/L)
I	146.8000 $\pm$ 33.6110	238.5000 $\pm$ 23.7550	0.2833 $\pm$ 0.0983	118.5000 $\pm$ 9.0500	1149.6000 $\pm$ 351.7420
II	153.6667 $\pm$ 28.9183	228.3333 $\pm$ 19.7754	0.3167 $\pm$ 0.0983	140.6667 $\pm$ 9.6471 ^A	1268.1670 $\pm$ 299.4912
III	149.5000 $\pm$ 20.7918	175.3333 $\pm$ 7.5542 ^B	0.4500 $\pm$ 0.0837 ^b	114.6667 $\pm$ 7.7115	720.8333 $\pm$ 244.7108 ^b
IV	129.8333 $\pm$ 25.3726	153.1667 $\pm$ 9.4745 ^{AB}	0.4000 $\pm$ 0.1265	160.3333 $\pm$ 9.5847 ^{ab}	853.8333 $\pm$ 215.5490 ^b

2.4 CBA/CaJ 小鼠血液免疫细胞测定

由表 4 分析可见,6 周龄的 CBA/CaJ 小鼠,雌雄小鼠免疫细胞比例差异无显著性。12 周龄的 CBA/CaJ 小鼠,雄鼠的 NK1.1 细胞比例略高于雌鼠($P <$

0.05)。部分 CD19 和 B220 免疫细胞部分流式结果见图 1。其他细胞比例差异无显著性。CBA/CaJ 小鼠 6 周龄与 12 周龄相比,显示各指标差异均无显著性。见表 4。

表 4 CBA/CaJ 小鼠免疫细胞比例结果($\bar{x} \pm s, n = 6, \%$)

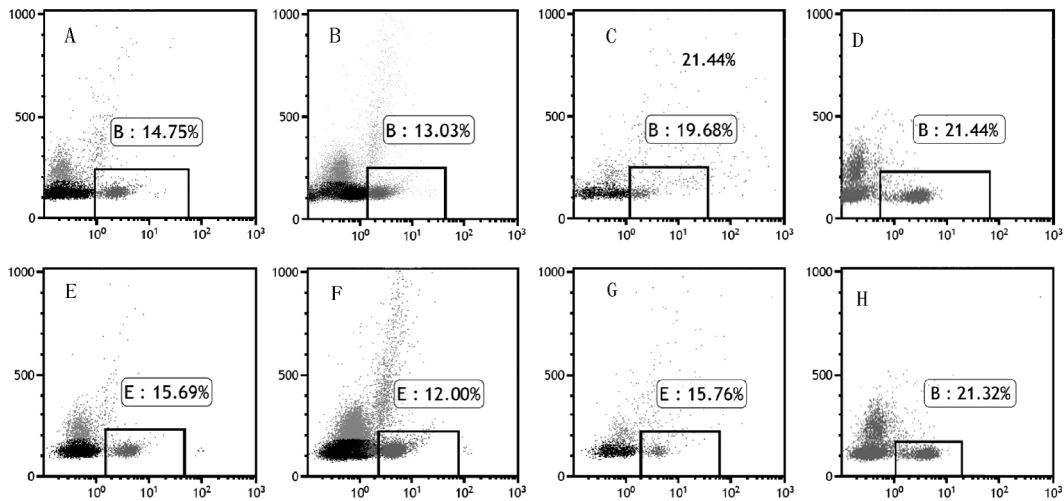
Table 4 The immune cell proportion of CBA/CaJ mice($\bar{x} \pm s, n = 6, \%$)

组别 Groups	CD3	CD4	CD8a	CD19	B220	NK1.1	CD11b
I	55.73 $\pm$ 6.22	76.88 $\pm$ 1.01	21.65 $\pm$ 0.93	15.55 $\pm$ 3.42	15.85 $\pm$ 2.87	0.81 $\pm$ 0.36	14.19 $\pm$ 1.06
II	46.78 $\pm$ 2.38	72.55 $\pm$ 5.64	21.19 $\pm$ 1.12	15.93 $\pm$ 3.10	16.87 $\pm$ 4.33	1.39 $\pm$ 0.21	9.01 $\pm$ 4.25
III	42.05 $\pm$ 8.22	76.63 $\pm$ 2.78	18.32 $\pm$ 3.17	18.47 $\pm$ 4.78	17.42 $\pm$ 5.62	0.66 $\pm$ 0.27	12.72 $\pm$ 3.29
IV	35.77 $\pm$ 5.64	73.71 $\pm$ 6.71	17.37 $\pm$ 4.41	21.25 $\pm$ 3.88	18.49 $\pm$ 2.37	1.32 $\pm$ 0.19 ^a	12.10 $\pm$ 6.63

3 讨论与结论

CBA/CaJ 小鼠作为一种实验动物,已被应用到乙型肝炎病毒感染模型研究^[2],白血病模型^[3],听觉研究动物模型^[4-7],生殖免疫模型^[8],视觉研究^[9-10]以及自身免疫性甲状腺炎的研究^[11]等人类疾病动物模型的建立及药物评价中^[13-19],CBA/CaJ 小鼠在医学生物学及农业科学研究中的应用价值备受关注。虽然在 JAX 网站上可查询到 CBA/J 小鼠的生理生化指

标,但由于 JAX 实验室与我国国标中小鼠饲养标准和微生物控制等标准不尽相同,且目前国内尚未见有关 CBA/CaJ 小鼠的主要脏器系数,血生理生化指标以及免疫细胞等基础生物学数据的报道,而这些指标,是否发生改变并不可知,并且这些指标都是动物实验中的重要参考数据。在新药临床应用前,脏器重量是毒理学研究中评价受试药物毒性作用的重要指标^[20-21],对确认药物毒性作用的靶器官具有重要意义^[22]。血液生理生化值和免疫细胞比例不仅是种属



注: A 表示 6 周龄雌鼠 CD19 细胞比例; B 表示 6 周龄雄鼠 CD19 细胞比例; C 表示 12 周龄雄鼠 CD19 细胞比例; D 表示 12 周龄雌鼠 CD19 细胞比例; E 表示 6 周龄雌鼠 B220 细胞比例; F 表示 6 周龄雄鼠 B220 细胞比例; G 表示 12 周龄雄鼠 B220 细胞比例; H 表示 12 周龄雌鼠 B220 细胞比例。

图 1 CBA/CaJ 小鼠 CD19 和 B220 免疫细胞百分比

Note: A means the proportion of CD19 cells in 6-week old female mice. B means the proportion of CD19 cells in 6-week old male mice. C means the proportion of CD19 cells in 12-week old male mice. D means the proportion of CD19 cells in 12-week old female mice. E means the proportion of B220 cells in 6-week old female mice. F means the proportion of B220 cells in 6-week old male mice. G means the proportion of B220 cells in 12-week old male mice. H means the proportion of B220 cells in 12-week old female mice.

Figure 1 The CD19 and B220 immune cell percentages of CBA/CaJ mice

标准化鉴定的依据,也是医学生物学研究的基础指标和临床医疗的基础数据^[23]。

本研究测定幼龄和成年 CBA/CaJ 小鼠的主要脏器重量、20 项血生理、10 项血生化指标以及免疫细胞比例。结果表明,同周龄的 CBA/CaJ 小鼠的雌雄相比,体重、心脏、肝、肾重量差异具有显著性,与吴旭颖等^[24]检测的 BALB/cA-nu 小鼠研究结果相比,除心脏重量外其他结果一致,且两品系小鼠相比,其脏器重量都具有一定差异;同其他小鼠 (BALB/c、KM、NIH)^[25] 相比较,脏器重量均有差异。不同周龄的雌性 CBA/CaJ 小鼠相比较,20 项生理指标有 4 项差异有显著性;不同周龄的雄性小鼠相比较,生理指标有 13 项差异有显著性,其中 8 项差异有极显著性;6 周龄不同性别的 CBA/CaJ 小鼠相比较,20 项血液生理指标有 11 项差异有显著性,与席晓霞等^[26]报道结果比较,其中 MCHC 及 MCV 与 BALB/c 一致, RDW 及 PTL 与 C57BL/6 一致, RDW 与 DBA/2 一致。12 周龄不同性别的 CBA/CaJ 小鼠相比较,生理指标差异无显著性。不同周龄和性别的 CBA/CaJ 小鼠相比较,血液生化指标有一定差异;6 周龄雌雄小鼠同席晓霞等^[26]报道的 6 ~ 8 周龄三个品系小鼠比较, BUN、ALT 及 CHOL 生化指标与 BALB/c 和 C57BL/6 一致, BUN 和 CHOL 与 DBA/2 一致。免疫细胞比例检测结果发现,12 周龄雌雄小

鼠的 NK1.1 细胞比例有一定差异,其他免疫细胞指标差异无显著性,鉴于 CBA/CaJ 小鼠的 T 细胞, B 细胞, NK 细胞和粒细胞等免疫细胞都占一定比例,所以 CBA/CaJ 小鼠品系是一种免疫活性的小鼠,这与吴旭颖等^[24]报道的 BALB/cA-nu 是一种 T 细胞特异性免疫功能缺陷的小鼠研究结果不同。

总之,不同周龄和性别的 CBA/CaJ 小鼠之间比较及与其他品种品系小鼠相比,脏器重量、血液生理生化指标及免疫细胞比例均存在一定的差异,这些差异可能是品种、品系、性别及龄期不同等原因所致。在基础医学的生物医学研究中,要充分考虑到品种、品系、性别和龄期对实验动物基础生物学指标的影响。本研究获得的 CBA/CaJ 小鼠的基础生物学数据为今后我国利用该品系动物从事生物医药及兽药研究等科研工作奠定基础。

参 考 文 献 (References)

[1] Smith GS, Walford RL, Mickey MR. Lifespan and incidence of cancer and other diseases in selected long-lived inbred mice and their F1 hybrids [J]. J Nat Cancer Inst, 1973, 50(5) : 1195 – 1213.

[2] Chou HH, Chen WH, Wu LL, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2015, 112 (7) : 2175 – 2180.

[3] Rithidech KN, Cronkite EP, Bond VP. Advantages of the CBA

- mouse in leukemogenesis research [J]. Blood Cell Mol Dis, 1999, 25(1): 38–45.
- [4] Peppi M, Kujawa SG, Sewell WF. A Corticosteroid-responsive transcription factor, promyelocytic leukemia zinc finger protein, mediates protection of the cochlea from acoustic trauma [J]. J Neurosci, 2011, 31(2): 735–741.
- [5] 刘洪, 丁大连, 孙虹, 等. CBA 小鼠内耳感觉上皮的参考数据 [J]. 中华耳科学杂志, 2011, 9(2): 224–231.
- Liu H, Ding DL, Sun H, et al. Reference data of sensory epithelium in the inner ear in CBA mice [J]. Chin J Otol, 2011, 9(2): 224–231.
- [6] Zhenga QY, Johnson KR, Erway LC. Assessment of hearing in 80 inbred strains of mice by ABR threshold analyses [J]. Hearing Res, 1999, 130(1–2): 94–107.
- [7] Street VA, Kujawa SG, Manichaikul A, et al. Resistance to noise-induced hearing loss in 129S6 and MOLF mice: Identification of independent, overlapping, and interacting chromosomal Regions [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2014, 15(5): 721–738.
- [8] Riella LV, Dada S, Chabtni L, et al. B7h (ICOS-L) maintains tolerance at the fetomaternal interface [J]. Am J Pathol, 2013, 182(6): 2204–2213.
- [9] 李允允, 钱康伟, 吴小华, 等. CBA/CaJ 小鼠的屈光发育及视觉剥夺所致近视性屈光变化 [J]. 生理学报, 2016, 68(2): 135–140.
- Li YY, Qian KW, Wu XH, et al. Refractive development and form-deprivation induced myopic refractive error in CBA/Ca J mice [J]. Acta Physiol Sin, 2016, 68(2): 135–140.
- [10] Zhang Z, Li H, Liu X, et al. Circadian clock control of connexin 36 phosphorylation in retinal photoreceptors of the CBA/CaJ mouse strain [J]. Visual Neurosci, 2015, 32(32): E009.
- [11] 郭丹, 李丽, 刘苗, 等. 不同种属、不同剂量甲状腺球蛋白诱导 CBM 小鼠实验性自身免疫性甲状腺炎的实验研究 [J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(8): 673–675.
- Guo D, Li L, Liu M, et al. Establishment of experimental autoimmune thyroiditis in CBA/J mice by different species and dosages of thyroglobulin [J]. J China Med Univ, 2011, 40(8): 673–675.
- [12] 胡建武, 卢胜明, 车路平, 等. 10 种常见 SPF 级实验大、小鼠血液学及生化指标正常参考值的探讨 [J]. 实验动物科学, 2007, 24(2): 5–10.
- Hu JW, Lu SM, Che LP, et al. A probe into normal levels of hematological and biochemical indexes in 10 kinds of common SPF rats and mice [J]. Lab Animal Sci, 2007, 24(2): 5–10.
- [13] Longenecker RJ, Galazyuk AV. Development of tinnitus in CBA/CaJ mice following sound exposure [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2011, 12(5): 647.
- [14] Teudt IU, Richter CP. Basilar membrane and tectorial membrane stiffness in the CBA/CaJ mouse [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2014, 15(5): 675–694.
- [15] Neilans EG, Holfoth DP, Radziwon KE, et al. Discrimination of ultrasonic vocalizations by CBA/CaJ mice (*Mus musculus*) is related to spectrotemporal dissimilarity of vocalizations [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85405.
- [16] Steffen LS, Bacher JW, Peng Y, et al. Molecular characterisation of murine acute myeloid leukaemia induced by 56Fe ion and 137Cs gamma ray irradiation [J]. Mutagenesis, 2013, 28(1): 71–79.
- [17] Fernandes VT, Lin VY. Development of an ototoxicity model in the adult CBA/CaJ mouse and determination of a golden window of corticosteroid intervention for otoprotection [J]. J Otolaryngol-Head & Neck Surg, 2014, 43(1): 12.
- [18] Nacer A, Movila A, Sohet F, et al. Experimental cerebral malaria pathogenesis—hemodynamics at the blood brain barrier [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(12): e1004528.
- [19] Tripathi S, Chabtni L, Dakle PJ, et al. Effect of TIM-3 blockade on the immunophenotype and cytokine profile of murine uterine NK cells [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123439.
- [20] 袁本利. 药物安全评价中脏器系数的意义及不足 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(11): 960–963.
- Yuan BL. The significance and shortcoming of organ/body weight ratio used in drug safety evaluation [J]. Chin New Drugs, 2003, 12(11): 960–963.
- [21] 陈华, 乔伯英, 李春海, 等. SPF、清洁及普通级大鼠部分生物学特性的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 1999, 9(1): 28–33.
- Chen H, Qiao BY, Li CH, et al. Comparison on some biologic properties of SPF and clean and conventional rats [J]. Chin J Comp Med, 1999, 9(1): 28–33.
- [22] 董延生, 尹纪业, 陈长, 等. SD 大鼠脏器重量及脏器系数正常参考值的确立与应用 [J]. 军事医学, 2012, 36(5): 351–353.
- Dong YS, Yin JY, Chen Z, et al. Establishment and application of the normal reference values of organ masses and organ/body coefficients in SD rats [J]. Milit Med Sci, 2012, 36(5): 351–353.
- [23] 樊林花, 李丹, 刘茂林, 等. 清洁级 SD 大鼠血液生理及生化指标正常参考值的观察 [J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(19): 33–34.
- Fan LH, Li D, Liu ML, et al. Investigation on normal reference range and values of blood physiological and biochemical indexes in clean SD rat. [J]. Nat Med Front China, 2011, 6(19): 33–34.
- [24] 吴旭颖, 田玉书, 吴金峰, 等. BALB/cA-nu 小鼠主要脏器参数、血生理生化指标和免疫细胞的测定 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(5): 42–46.
- Wu XY, Tian YS, Wu JF, et al. The study on organ weights, blood physiological and biochemical parameters and immune cells in BALB/c A-nu mice [J]. Chin J Comp Med, 2014, 24(5): 42–46.
- [25] 张修彦, 詹纯列. Balb/c、KM、NIH 三种小鼠血常规、主要脏器质量、主要脏器系数的测定与比较 [J]. 湖北农业科学, 2012, 51(5): 962–964.
- Zhang XY, Zhan CL. The measurement and comparison of hematological parameters, main organs mass and main organ coefficient in SPF Balb/c, KM and NIH mice [J]. Hubei Agricul Sci, 2012, 51(5): 962–964.
- [26] 席晓霞, 席栋宾, 吴润, 等. 3 种 SPF 小鼠血液生理生化正常参考值的研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2011, (23): 134–138.
- Xi XX, Xi DB, Wu R, et al. Study on the normal reference value of blood physiology and biochemistry in three SPF mice [J]. Heilongjiang Animal Sci Vet Med, 2011, (23): 134–138.