

田嘉军,黄聘和,岳茜岚,等. 免疫力低下小鼠动物模型建立及快速检测研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 77-82.
Tian JJ, Huang PH, Yue QL, et al. Establishment of immunosuppressive animal models in mice and their rapid detection [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(3): 77-82.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 03. 013

免疫力低下小鼠动物模型建立及快速检测研究

田嘉军,黄聘和*,岳茜岚,何其励

(四川省疾病预防控制中心,成都 610041)

【摘要】 目的 快速建立免疫力低下的 KM 小鼠动物模型,用简单快速的方法鉴定动物模型成立。**方法** 环磷酰胺经口灌胃,剂量为 100 mg/kg;氢化可的松经口灌胃,剂量为 80 mg/kg;60%乙醇溶液经口灌胃,剂量为 20 mL/Kg;UVA 紫外线皮肤照射(长波),剂量为 10 J/cm²,各组连续 3 d 给药处理。分别测定小鼠试验前后体重,测定小鼠血清中的 IgG、IgA、IgM 的含量,用流式细胞仪测定小鼠外周血 B 淋巴细胞 CD19、T 淋巴细胞 CD3 的含量,用全自动血液分析仪分析小鼠外周血细胞情况。**结果** 环磷酰胺组和氢化可的松组的 KM 小鼠免疫力低下模型成立;60%乙醇组和紫外线照射组免疫力低下模型不成立,需进一步试验探索。测定小鼠体重,检测小鼠血清中的 IgG、IgA、IgM 的含量和小鼠外周血 B、T 淋巴细胞以及小鼠血常规分析,可以做为 KM 小鼠免疫力低下的模型成立的参考检测指标。**结论** 连续经口灌胃 3 d 100 mg/Kg 的环磷酰胺建立的 KM 小鼠免疫力低下的动物模型是成立的。从各种检测指标简易程度上来看,体重、血清免疫球蛋白含量、血常规这三个指标简单易得,检测成本低廉且时间周期短,检出有效率高,可作为日常检测工作的动物模型建立确认的指标。

【关键词】 免疫力低下;动物模型;快速检测

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 03-0077-06

Establishment of immunosuppressive animal models in mice and their rapid detection

TIAN Jiajun, HUANG Pinghe*, YUE Qianlan, HE Qili

(Sichuan provincial disease prevention and control center, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective Animal models of low immunity were established in mice using a simple and rapid method.
Methods Cyclophosphamide was administered orally at a dose of 100 mg/Kg, hydrocortisone was administered orally at a dose of 80 mg/Kg, a 60% ethanol solution was administered orally at a dose of 20 ml/kg, and skin was irradiated by UVA (long wave) at a dose of 10 J/cm². Each group was treated with medicine for 3 consecutive days. The body weight of mice was measured before and after the test, and the levels of IgG, IgA, and IgM in the serum of mice was determined. In mice, the proportions of CD19⁺ B cells in peripheral blood lymphocytes and CD3⁺ T cells in peripheral blood lymphocytes were measured by flow cytometry. The peripheral blood cells of mice were analyzed by an automatic hematology analyzer.
Results Immunosuppressive mouse models using cyclophosphamide or hydrocortisone were established. Immunosuppressive models using 60% ethanol or ultraviolet irradiation were not established, and require further study. The body weight of mice, the levels of IgG, IgA, and IgM in the serum, B and T lymphocytes in peripheral blood, and the

[基金项目] 四川省疾病预防控制中心自立科研课题(ZX201616)。
[作者简介] 田嘉军(1973—),男,副研究员,本科,研究方向:健康相关产品毒理学检测。E-mail: jiajuntian@163.com
[通信作者] 黄聘和(1962—),男,主管技师,大专,研究方向:毒理学试验。E-mail: m18981958633@163.com

routine analysis of blood in mice can be used as reference indexes for the establishment of models of low immunity in mice.

Conclusions A model of immunosuppression established in mice by the oral administration of cyclophosphamide at 100 mg/kg for 3 days was established. Regarding the various detection indexes, body weight, serum immunoglobulin content, and routine blood analysis are simple to perform, rapid, and of low cost with a high detection rate. These can be used as indexes for the routine detection of established animal models.

【Keywords】 immunosuppressive; animal model; rapid detection

在市售提高免疫力功能的保健食品中,绝大部分产品提及适用人群是免疫力低下的人群,然而在《保健食品检验与评价技术规范》(以下简称《规范》)中,保健食品中的增强免疫力功能试验只设了阴性对照组动物,建议必要时设阳性对照组。阴性对照组动物只需蒸馏水灌胃,不做其他处理,我们可以理解为正常免疫力功能的动物。这样往往与检测样品的最终目的不同,因为有许多保健食品的保健功能是针对免疫力低下的人群。因此,免疫力低下小鼠动物模型的建立,将阳性对照加入到试验设计中,阳性对照组动物就是免疫力低下动物组,相对于正常免疫力动物组,对完善增强免疫力功能检验试验具有重大意义,这一动物模型的建立,对以后《规范》里增强免疫力功能检验试验是否添加阳性对照积累原始实验数据。

怎样制造动物免疫力低下、怎样快速验证动物模型成立,这是本文的目的。但在《规范》根本没有涉及这些方面的内容,免疫力低下动物模型和评判指标也没有标准可查。因此,本研究通过四种处理方法,对比寻找出快速有效建立免疫力低下的小鼠动物模型,并筛选部分检测指标快速确定动物模型是否成立。提出简单可靠的检测指标,也是本研究的创新点之一。

1 材料和方法

1.1 实验动物

由四川省中医药科学院实验动物中心提供的 KM 小鼠,6~8 周龄 100 只,全雌,体重 18~22 g,SPF 级,[SCXK(川)2018-19];实验动物房为屏障系统,[SYXK(川)2016-043]。温度 20℃~25℃,相对湿度 40%~70%。本研究所有动物试验,严格按照“实验动物饲养管理和使用指南”进行,过程中按实验动物使用的 3R 原则给与人文关怀,并经四川省疾病预防控制中心实验动物伦理委员会批准(SCCDCDWLL2017007)。

1.2 主要试剂与仪器

环磷酰胺:江苏盛迪医药有限公司生产,批号:

16112625。氢化可的松:武汉福鑫化工有限公司生产,批号:170823。无水乙醇:成都金山化学试剂有限公司,批号:20170426。小鼠免疫球蛋白 A、G、M ELISA 检测试剂盒:均由深圳子科生物科技有限公司生产,批号均为:201709。流式细胞仪(BD_FACSCalibur,贝克曼公司,美国)。全自动血液分析仪(SYSMEX XT-2000i 型,奥林巴斯公司,日本)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组

将 100 只全雌 KM 小鼠随机分成 I、II、III、IV、V 组五个组,每组 20 只;每组又分成 A、B 两部分,每部分为 10 只。

1.3.2 动物给药途径及剂量

I 组:环磷酰胺经口灌胃,剂量为 100 mg/kg^[1-3],连续 3 d;II 组:氢化可的松经口灌胃,剂量为 80 mg/kg^[4-6],连续 3 d;III 组:60%乙醇溶液经口灌胃,剂量为 20 mL/kg,连续 3 d;IV 组:UVA 紫外线皮肤照射(长波),剂量为 10 J/cm²,连续 3 d,照射时间=(10 000 mJ/cm²)÷光强度;V 组:蒸馏水经口灌胃,剂量为 20 mL/Kg,连续 3 d。

1.3.3 小鼠实验前后体重对比

实验动物引进动物房观察 3 d 后,小鼠无异常,称量各试验组小鼠体重,然后连续 3 d 给药或处理,第 4 天取血前小鼠称重^[7-8]。

1.3.4 小鼠血清免疫球蛋白含量测定

在第 4 天结束实验后,各组 A 部分动物取小鼠血至小玻璃试管中,水浴 37℃,1 h,离心 3000 r/min,5 min,取上层血清备用。用免疫球蛋白检测试剂盒测定各组小鼠血清中 IGG、IGA、IGM 的含量。

1.3.5 小鼠外周血测定

第 4 天结束实验后,各组 B 部分小鼠取血至含抗凝剂的小玻璃试管中,充分摇匀,制备抗凝血备用。用全自动血液分析仪测定小鼠外周血血常规指标。用 BD_FACSCalibur 流式细胞仪测定小鼠全血中 B 淋巴细胞 CD19、T 淋巴细胞 CD3 的含量,并观察 CD19/CD3 的比值情况^[9-12]。

1.4 统计学方法

所有结果用平均数±标准误差($\bar{x} \pm s\bar{x}$)表示,用 SPSS 19.0 软件进行统计,采用 ANOVA 进行方差分析,用 LSD 检验进行组间比较,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠实验前后体重称量结果

实验动物引进动物房观察 3 d 后,进行完全随机分组,称量实验前及实验结束后体重。从表 1 可见,环磷酰胺组(I 组)、氢化可的松(II 组)和 60%乙醇溶液组(III 组)体重均较对照组(V 组)有明显差异。特别是 60%乙醇溶液组(III 组)小鼠,体重还有下降的趋势,体重均值比实验前还低,3 d 高浓度的乙醇连续灌胃,可能导致动物机体功能损伤。环磷酰胺组(I 组)和氢化可的松(II 组)由于药物作用,实验动物生长缓慢,动物机体功能有一定的影响。紫外线皮肤照射组(IV 组)体重基本没有受到影响,估计在此强度下的紫外线照射对实验小鼠对机体损伤不大。

2.2 小鼠血清免疫球蛋白含量测定结果

按照小鼠免疫球蛋白检测试剂盒的要求加入待检血清样 10 μ L,根据试剂盒提供的标准品测量得到的 OD 值绘制标准品工作曲线,将各组待测血

清测得的 OD 值按曲线方程计算各样本浓度值。从表 2 可见,环磷酰胺组(I 组)和 60%乙醇溶液组(III 组)小鼠血清 IGG、IGA、IGM 的含量较对照组有明显下降。氢化可的松(II 组)小鼠血清 IGG 和 IGA 含量亦有下降,提示机体免疫能力有下降。紫外线皮肤照射组(IV 组)三者测量值与对照组(V 组)比较未见有统计学上的差异。

2.3 小鼠外周抗凝血血常规测定结果

选取白细胞数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值 7 个血常规指标作为观察对象。环磷酰胺组(I 组)的白细胞数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值 6 个指标与对照组(V 组)比较有统计学上的差异;氢化可的松(II 组)的淋巴细胞百分比、淋巴细胞绝对值 2 个指标与对照组(V 组)比较有统计学上的差异;60%乙醇溶液组(III 组)的白细胞数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、淋巴细胞绝对值 4 个指标与对照组(V 组)比较有统计学上的差异;紫外线皮肤照射组(IV 组)的淋巴细胞百分比、淋巴细胞绝对值 2 个指标与对照组(V 组)比较有统计学上的差异。其余各组各项指标与对照组(V 组)比较未见有统计学上的差异(见表 3)。

表 1 小鼠试验前后体重($\bar{x} \pm s\bar{x}$, $n=20, g$)
Table 1 Weight of mice before and after the test

组别 Group	实验前体重 Body weight before test	实验后体重 Body weight after test
I 组(I Group)	18.55±0.76	20.40±1.27 ^a
II 组(II Group)	18.40±0.50	20.85±1.31 ^a
III 组(III Group)	18.75±0.85	18.35±2.28 ^a
IV 组(IV Group)	18.60±0.82	22.90±1.65
V 组(V Group)	18.45±0.69	23.70±1.22

注:与 V 组(空白对照组)比较,^a $P<0.01$ 。
Note. Compared with the V Group(control group),^a $P<0.01$.

表 2 小鼠血清免疫球蛋白含量
Table 2 Serum immunoglobulin content in mice

组别 Groups	动物数(只) Number of animals	IGG 含量(μ g/mL) IGG content	IGA 含量(μ g/mL) IGA content	IGM 含量(μ g/mL) IGM content
I 组(I Group)	10	1346.0±122.13 ^a	53.9±13.29 ^a	117.1±25.60 ^a
II 组(II Group)	10	1468.3±125.26 ^a	59.7±16.23 ^b	137.0±28.15
III 组(III Group)	10	1446.4±87.48 ^a	51.8±16.08 ^a	128.5±40.71 ^a
IV 组(IV Group)	10	1895.7±129.97	64.7±16.57	152.9±24.85
V 组(V Group)	10	2008.5±131.90	78.9±18.03	168.2±28.05

注:与 V 组(空白对照组)比较,^a $P<0.01$,^{aa} $P<0.05$ 。
Note. Compared with the V Group(control group),^a $P<0.01$,^{aa} $P<0.05$.

表 3 小鼠实验后血常规各项指标
Table 3 Blood routine index after mouse test

血常规指标 Blood routine index	组别 Groups	动物数(只) Number of animals	检验结果 Result
白细胞数 WBC	I 组(I Group)	10	1.06±0.31 ^a
	II 组(II Group)	10	3.52±1.25
	III 组(III Group)	10	3.32±0.88 ^b
	IV 组(IV Group)	10	3.89±0.47
	V 组(V Group)	10	4.96±1.22
中性粒细胞百分比 NEUT%	I 组(I Group)	10	45.26±14.88 ^a
	II 组(II Group)	10	27.87±19.11
	III 组(III Group)	10	27.66±9.60 ^a
	IV 组(IV Group)	10	16.27±6.49
	V 组(V Group)	10	11.01±2.86
淋巴细胞百分比 LYMPH%	I 组(I Group)	10	50.18±13.35 ^a
	II 组(II Group)	10	64.01±15.09 ^b
	III 组(III Group)	10	66.59±10.71 ^a
	IV 组(IV Group)	10	79.24±2.99 ^a
	V 组(V Group)	10	84.65±2.54
单核细胞百分比 MONO%	I 组(I Group)	10	0.62±0.86 ^a
	II 组(II Group)	10	2.74±1.66
	III 组(III Group)	10	4.03±3.52
	IV 组(IV Group)	10	2.28±0.69
	V 组(V Group)	10	2.36±1.20
中性粒细胞绝对值 NEUT#	I 组(I Group)	10	0.47±0.18
	II 组(II Group)	10	0.87±0.47
	III 组(III Group)	10	0.87±0.23
	IV 组(IV Group)	10	0.62±0.23
	V 组(V Group)	10	0.56±0.25
淋巴细胞绝对值 LYMPH#	I 组(I Group)	10	0.55±0.26 ^a
	II 组(II Group)	10	2.36±1.07 ^a
	III 组(III Group)	10	2.25±0.84 ^a
	IV 组(IV Group)	10	3.08±0.44 ^a
	V 组(V Group)	10	4.19±1.01
单核细胞绝对值 MONO#	I 组(I Group)	10	0.01±0.01 ^a
	II 组(II Group)	10	0.10±0.06
	III 组(III Group)	10	0.13±0.11
	IV 组(IV Group)	10	0.09±0.03
	V 组(V Group)	10	0.11±0.04

注:与 V 组(空白对照组)比较,^aP<0.01,^bP<0.05。
Note. Compared with the V Group(control group) ,^aP<0.01 ,^bP<0.05.

2.4 小鼠外周抗凝血 B 淋巴细胞 CD19、T 淋巴细胞 CD3 含量测定结果

环磷酰胺组(I 组)的 B 淋巴细胞 CD19、T 淋巴细胞 CD3 含量有明显下降,远远小于对照组(见图 1);氢化可的松(II 组)的 B 淋巴细胞

CD19 含量有减少,CD19/CD3 比值与对照组(V 组)比较有统计学上的差异;60%乙醇溶液组(III 组)和紫外线皮肤照射组(IV 组)与对照组(V 组)比较均未见有统计学上的差异(见表 4)。

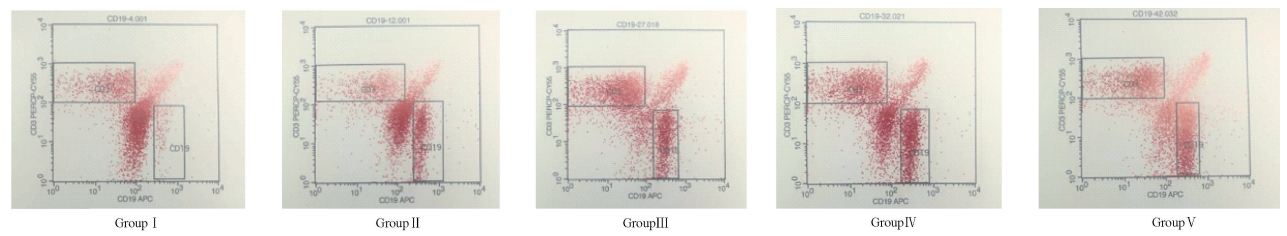


图 1 淋巴细胞计数图

Figure 1 Lymphocytes counting map

表 4 小鼠外周抗凝血 B 淋巴细胞 CD19、T 淋巴细胞 CD3 含量($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Levels of CD19⁺ B lymphocytes and CD3⁺ T lymphocytes in anticoagulant peripheral blood of mice

组别 Group	B 淋巴细胞 CD19 含量 B-Lymphocyte CD19 content	T 淋巴细胞 CD3 含量 T-Lymphocyte CD3 content	CD19/CD3 比值 CD19/CD3 Ratio
I 组(I Group)	72±42. 5 ^a	839±304. 8 ^a	0. 086±0. 042 ^a
II 组(II Group)	1482±318. 1 ^b	1874±364. 4	0. 824±0. 260 ^b
III 组(III Group)	1553±1012. 3	1790±503. 1	0. 809±0. 376
IV 组(IV Group)	2103±552. 5	2203±626. 3	1. 019±0. 338
V 组(V Group)	2955±1039. 1	2321±687. 8	1. 292±0. 380

注:与 V 组(空白对照组)比较, ^a $P<0. 01$, ^b $P<0. 05$ 。
Note. Compared with the V Group(control group), ^a $P<0. 01$, ^b $P<0. 05$.

3 讨论

在免疫毒理学中常见的阳性物有地塞米松、氢化可的松、环磷酰胺等。这些阳性物能造成动物的免疫抑制。在众多的相关文献中,我们发现用环磷酰胺建立免疫力低下的动物模型,可以通过各种方式达到。邓少嫦等^[13]用剂量 100 mg/kg 的环磷酰胺 3 d 连续腹腔注射,郭静等^[14]用剂量为 50 mg/kg 的环磷酰胺 4 d 连续腹腔注射,张芮琪等^[15]则用剂量为 75 mg/kg 的环磷酰胺隔天分 3 次腹腔注射,高敏等^[16]还用偏最小二乘法(PLS)数学建模分析不同剂量环磷酰胺建立模型的情况,可以看出,以往的研究大多是以腹腔注射为给药途径,而为了与试验组给药途径一致,本研究建立以灌胃为给药途径,连续 3 d 100 mg/kg 剂量的环磷酰胺,也可致 KM 小鼠免疫力低下模型成立。用本实验条件下的环磷酰胺试验组可引起 KM 小鼠体重明显下降,小鼠血清免疫球蛋白含量(包括 IGG、JGM、IGM)显著下降,血常规指标白细胞数、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比等指标都出现异常,小鼠外周血 B 淋巴细胞 CD19、T 淋巴细胞 CD3 含量显著下降。由结果可得,环磷酰胺具有明显的免疫抑制作用,选择其作为保健食品增强免疫力功能评价实验免疫力低下模型建立的阳性物是适宜的,动物模型在此条件下成立。

本实验条件下的氢化可的松实验组制造免疫

力低下的动物模型某些指标没有环磷酰胺实验组理想,如血清免疫球蛋白 IGM 含量没有显著性差异,白细胞和单核细胞百分比没有显著性差异、外周血 T 淋巴细胞浓度亦没有显著性差异。氢化可的松可以建立小鼠免疫力低下的模型国内外很多研究已证明,大多为 5 次肌肉注射氢化可的松 40 mg/(kg·BW),本实验条件为经口灌胃 3 d 80 mg/(kg·BW)氢化可的松,可能在该实验条件下,没有肌注给药途径理想,但为了保持和实验研究对象保持相同的给药途径,我们还是想优先考虑相同途径,至于经口氢化可的松如何能达到理想的动物模型,有待我们进一步的研究。

本实验条件下 60%乙醇溶液组虽然能造成血清免疫球蛋白 IGG、IGA、IGM 含量显著性下降,但造成动物体重显著下降,对机体产生了严重的损害,不适宜作为免疫抑制的阳性物,至于用 15%乙醇溶液灌胃 30 d,这是含酒精产品做阴性对照组的灌胃条件,这样是否会造成小鼠免疫力低下,需进一步研究。

本实验条件下紫外线皮肤照射组没有得出的满意的结果,估计是紫外线照射剂量不合适,本实验照射剂量是参考豚鼠皮肤光毒实验剂量,在此剂量下豚鼠可以造成皮肤伤害,可能是豚鼠和小鼠存在种间差异的缘故。王丽英等提出紫外线对免疫系统的影响可能有双重作用^[17-22],亦有可能诱发机体免疫抑制,又有可能诱导机体免疫保护,并对此

种差异的产生列举了 4 种不同因素有关,故紫外线对免疫系统的影响在学术界依然存在着很大的争议。

因此,连续经口灌胃环磷酰胺(100 mg/kg)3 d,建立的 KM 小鼠免疫力低下的动物模型是成立的,是本实验室首选条件。这一实验条件的建立和实验证明是建立免疫力低下小鼠动物模型的创新,在其他文献资料中鲜见。

如何检测免疫抑制动物模型成立,方法有很多,常见的有:脏器指数,血常规及生化指标,血清免疫球蛋白含量,NK 活性细胞测定,碳廓清实验,抗体生成细胞检测,脾淋巴细胞转化实验等等,从各种检测指标简便容易程度上来看,体重、血清免疫球蛋白含量、血常规这三个指标简单易得,检测成本低廉且时间周期短,检出有效率高。而外周血 B 淋巴细胞 CD19、T 淋巴细胞 CD3 含量的检测费用高,检测时间长,但测出的数值可靠性强^[23-25]。本次研究这四种指标都相互验证了实验结果的可靠性,作为日常检测工作的动物模型建立确认的指标,本研究推荐动物体重、血清免疫球蛋白含量、血常规三项易得的指标。推荐的这三项指标,亦是本研究大胆开创性的尝试,期望在以后更多的实践工作中同行能用实验验证与改进。

参考文献:

- [1] 宋雁,贾旭东,崔文明,等. 不同途径和剂量环磷酰胺建立小鼠免疫抑制模型的对比研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2013, 25(3): 218-225.
- [2] 齐丽娟,宋雁,王伟,等. 用环磷酰胺建立小鼠免疫抑制动物模型[J]. 卫生研究, 2010, 39(3): 313-315,325.
- [3] 高芑,钱嘉林,刘长喜,等. 环磷酰胺对小鼠免疫抑制的动物模型建立[J]. 环境与职业医学, 2004, 21(4): 314-318.
- [4] 吕颖坚,黄俊明,蔡玟,等. 氢化可的松对小鼠免疫功能低下模型的建立及其验证[J]. 毒理学杂志, 2013, 27(3): 194-196.
- [5] 吕颖坚,黄俊明,蔡玟,等. 环磷酰胺和氢化可的松建立免疫抑制模型方法比较[J]. 卫生研究, 2012, 41(6): 951-955.
- [6] 张涵淇,王娇,崔圆圆,等. 不同浓度环磷酰胺和地塞米松对小鼠免疫抑制模型建立的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2015, 29(6): 461-462,465.
- [7] 杨颖,蔡玟,黄志彪,等. 环磷酰胺致小鼠免疫功能低下模型建立与评价[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(5): 581-583.
- [8] 赵弋清,罗霞,陈东辉,等. 不同剂量环磷酰胺诱导正常小鼠

免疫抑制的对比研究[J]. 免疫学杂志, 2005, 21(z1): 122-124,128.

- [9] 张长城,赵海霞,蒋美杰,等. 竹节参多糖对环磷酰胺致免疫力低下小鼠的恢复作用研究[J]. 中药材, 2011, 34(1): 91-94.
- [10] 应军,肖百全,杨威,等. 鸡血藤提取物对环磷酰胺致白细胞低下大鼠的影响[J]. 中草药, 2011, 42(4): 752-755.
- [11] 张霄翔,王艳萍,王玉凤,等. 瓜蒌皮对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠免疫功能的影响[J]. 中国药房, 2009, 20(9): 648-650.
- [12] 贾林,陆金健,周文雅,等. 桔梗多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节[J]. 食品与机械, 2012, 28(3): 112-114.
- [13] 邓少嫦,罗银珠,李航,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌系统性感染小鼠模型的制备[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(6): 596-600.
- [14] 郭静,许建宁,王全凯,等. 大豆提取物(CKBN)对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(12): 45-49.
- [15] 张芮琪,陈正礼,罗启慧. 黄芪多糖干预环磷酰胺所致免疫抑制小鼠的免疫功能[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(4): 389-394.
- [16] 高敏,侯衍豹,杨勇,等. 不同条件环磷酰胺建立小鼠免疫力低下模型的比较及偏最小二乘法(PLS)数学建模分析[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(9): 62-69.
- [17] 王丽英,常宝珠,郑家润. 长波紫外线对免疫系统的影响[J]. 国外医学皮肤性病学分册, 2002, 28(4): 218-221.
- [18] 王丽英,顾恒,邵长庚. 紫外线对人体免疫系统的影响[J]. 国外医学皮肤性病学分册, 2001, 27(1): 40-43.
- [19] 孙天国,麦少美. 紫外线照射对人体对免疫系统的影响[J]. 康复与疗养杂志, 1994, 9(4): 186-189.
- [20] 李家伦,雷世庸. 六味地黄汤对免疫功能低下小鼠的药理作用[J]. 中国医药指南, 2008, 6(16): 13-14.
- [21] 甄荣,郑辉,廖京辉,等. 洋参多糖提高放射性免疫功能低下小鼠免疫功能实验观察[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2004, 24(6): 545-547.
- [22] 杨敏,王宝玺,常建明. 紫外线照射对皮肤免疫系统的抑制作用[J]. 中国皮肤性病杂志, 2004, 18(5): 302-304.
- [23] 江敬珏,邵美琪,韩淑华,等. 正常小鼠血清中三种免疫球蛋白的检测[J]. 上海实验动物科学, 1989, 9(1): 28-31.
- [24] 杨颖,李志,黄俊明,等. 灵芝孢子粉增强免疫力模型的建立及流式细胞术检测的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(6): 1286-1288.
- [25] 张强,罗浚阳,胡金曹. 两种免疫比浊法测定血清免疫球蛋白的结果差异探讨及解决方法[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(2): 198-199.

[收稿日期]2019-06-10