



GLP 屏障环境动物实验室 SD 大鼠标准生物学指标的建立

王丽芳 代宝强 谭余庆 刘 婷 王 洋

(中国中医科学院中药研究所,北京 100029)

摘要:目的 建立中药安全评价中心(GLP)屏障环境动物实验室的正常SD大鼠在长期毒性试验中的生物学指标,为以后研究人员提供参考指标。**方法** 收集长期毒性试验的10批次正常对照组SD大鼠,正常饲养,每周测定一次体质量增长及摄食量,在第3、6个月及恢复期结束时各测定一次脏器指数、血液和生化指标。**结果** 雄性SD大鼠的摄食量较高,体质量呈线性增长趋势,高于雌性,雄性大鼠的脏器指数有所下降,表明雄性大鼠生长发育、饲料利用率比雌性大鼠快,血液和生化指标无明显变化。**结论** 这些正常数据指标可为以后GLP屏障环境动物实验室的大鼠试验提供参考指标。

关键词: GLP;SD大鼠;指标

中图分类号: Q95-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-6179(2019)01-0010-08

DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2019.01.003

大鼠是实验室广泛使用的模型动物,在毒理学、药物、行为学、营养学和代谢疾病等多个研究中都有较为广泛的应用^[1-2],大鼠可作为许多疾病模型,如自发性高血压、抑郁症、子宫内膜炎、过敏性哮喘、神经性疼痛、糖尿病、大鼠高脂血症和房颤等^[3-10],马秀兰等^[11]探讨了成年大鼠脏器系数,陈长勋等^[12]测定了正常SD大鼠的部分生物数据,孙于兰等^[13]探讨了喂养SD大鼠30 d的食物利用率及脏器系数的正常值,由于样本数较小,环境不一,且统计数据较少,因此具有局限性,但是由于试验过程中大鼠的遗传、周龄、性别、个体差异、喂养环境、设施、测量仪器、来源等多项因素的差异,对一些应激产生的反映也各不相同,大鼠的组织、脏器等的生长发育、运行状态也不尽相同,对大鼠的血液及生理生化指标也会产生影响^[14-18],目前GLP屏障环境动物实验室正常SD大鼠的标准生物学指标尚未十分明确。本文统计分析GLP屏障环境动物实验室10批次长期毒性试验的正常对照组SD大鼠饲喂过程中的日常摄食量、体质量增长、脏器指数、血液指标及生化指标,建立正常SD大鼠的标准生物学指标数据,为以后SD大鼠长期毒性试验提供全面、可靠的正常值数据参照标准,和以后GLP屏障环境动物实验室的大鼠

试验提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 试验动物及饲养管理

实验在中国中医科学院中药安全评价中心屏障环境动物实验室进行,选取SPF级,体质量120~140 g健康SD大鼠,饲养在中国中医科学院中药研究所屏障环境动物实验室,使用许可证SYXK(京)2013-0035,各组均正常给予饲料及饮水,饲料经⁶⁰Co照射、饮水经反渗透净化处理、垫料均采用125℃高压灭菌。雌2 000只,雄2 000只,分成10批次,每批次雌雄各200只,每组10只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号SCXK(京)2012-0001,饲料为大鼠维持饲料,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。分笼饲养,每5只一笼,雌雄分开,室温20℃左右,雄性大鼠体质量达到200 g时再次分笼。

1.2 大鼠一般情况与行为学观察及摄食量、体质量检测

10批次作为长期毒性试验的正常对照组SD大鼠适应性饲喂一周后,再饲养7个月,包括6个月测试时期和1个月恢复期,每天观察大鼠的一般情况与行为

收稿日期:2018-05-30

作者简介:王丽芳(1973—),女,主管技师,研究方向:专业公共事业(卫生事业)管理. E-mail:wanglifang73@163.com

通信作者:王 洋(1989—),女,博士后,研究方向:中药药理学. E-mail:364271130@qq.com

学,包括精神状态,皮毛色泽,运动,对外界的反应是否灵敏,有无多饮多食,有无腹泻、便秘交替。每周精确称取一次大鼠的体质量与摄食量,并做好记录。

1.3 大鼠脏器指数、血液指标及血清生化指标检测

分别饲喂大鼠 3、6 个月按照 48 mg/kg 体质量注射 0.8% 戊巴比妥钠麻醉各组大鼠,解剖检查及计算大鼠心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、脑、睾丸/卵巢、附睾/子宫系数等脏器系数。相对脏器系数计算公式为:脏器系数 = 脏器质量(g)/体质量(g)×100%。

分别于 3、6、7 个月采用腹主动脉采血,使用全自动生化分析仪(东芝,40FR)分析各组大鼠中血液指标,包括 RBC、HCT、MCV、RDW、HGB、MCH、MCHC、PLT、PCT、MPV、PDW、WBC、LYM%、NEUT%、EOS%、BASO%、MONO%、RET、PT、APTT。另取静脉血,3 000 g 离心 15 min 分离血清,测量血生化指标,包括:TP(g/L)、ALB(g/L)、TBIL(μmol/

L)、AST(U/L)、ALT(U/L)、ALP(U/L)、GGT(U/L)、CK(U/L)、CRE(μmol/L)、UREA(mmol/L)、GLU(mmol/L)、CHO(mmol/L)、TG(mmol/L)、A/G(mmol/L)、GLB(mmol/L)和 O/P(mmol/L)。

1.4 统计方法

使用 SPSS20.0 统计软件对各组数据进行统计分析,采用单因素方差分析(One-way ANOVA)比较显著性差异,结果表示为($\bar{x}\pm s$),检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般行为学观察、体质量及摄食量观察

通过观察各组大鼠的一般行为学状态正常:精神状态良好,皮毛色泽洁白,有光泽,运动状态良好,对外界的反应灵敏,无多饮多食,无腹泻、便秘交替现象。同性别大鼠摄食量无显著差异,体质量呈增长迅速,雄性比雌性增长速度快,摄食量也多,说明雄性 SD 大鼠比雌性生长发育速度快(表 1~4)。

表 1 10 批正常 SD 大鼠(♂)7 个月中的摄食量变化(g, $\bar{x}\pm s$)
Table 1 Dietary change of ten batches of normal SD rats(♂) during 7 months(g, $\bar{x}\pm s$)

时间	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	7 W	8 W	9 W	10 W
个数	40	40	40	44	44	65	76	76	76	76
平均值	21.49±2.66	25.40±1.79	26.33±2.66	27.25±2.71	28.42±2.50	26.69±5.35	29.14±2.33	28.90±2.54	29.29±2.62	28.81±2.48
最小值	16.60	19.91	18.12	18.85	20.00	11.30	23.40	22.80	23.40	21.70
最大值	26.10	28.15	30.90	33.80	32.80	34.07	35.60	35.36	34.72	34.50
时间	11 W	12 W	13 W	14 W	15 W	16 W	17 W	18 W	19 W	20 W
个数	76	76	74	55	55	55	55	55	55	55
平均值	28.90±2.69	28.89±3.22	28.37±2.43	27.55±2.22	28.70±4.04	28.52±3.10	28.95±2.99	28.47±2.15	28.63±1.71	28.47±2.26
最小值	21.50	23.17	22.50	22.83	21.33	19.30	23.00	21.90	25.14	24.48
最大值	41	42.2	35.9	32.6	47.9	39.3	38.5	32.24285714	32.76190476	34.8
时间	21 W	22 W	23 W	24 W	25 W	26 W	27 W	28 W	29 W	30 W
个数	55	55	55	55	55	55	20	20	20	20
平均值	28.40±2.68	27.91±2.21	28.55±1.85	28.02±2.03	28.92±1.87	28.49±1.96	28.41±2.06	28.63±1.77	29.05±1.52	29.32±2.21
最小值	23.50	23.93	24.19	22.96	25.50	23.80	22.00	24.90	25.36	25.70
最大值	39.50	34.40	33.40	33.20	32.60	32.10	30.75	31.78	31.83	33.10

表 2 10 批正常 SD 大鼠(♀)7 个月中摄食量变化(g, $\bar{x}\pm s$)
Table 2 Dietary change of ten batches of normal SD rats(♀) during 7 months(g, $\bar{x}\pm s$)

时间	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	7 W	8 W	9 W	10 W
个数	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
平均值	17.53±2.37	17.97±1.16	18.32±1.46	19.54±1.61	19.77±1.94	18.86±2.48	19.44±1.66	18.74±1.70	18.72±2.15	18.55±2.26
最小值	10.40	14.80	15.10	16.90	14.30	11.80	16.60	14.90	13.40	13.10
最大值	23.80	20.10	20.82	26.60	25.21	24.65	25.67	25.59	26.32	27.56
时间	11 W	12 W	13 W	14 W	15 W	16 W	17 W	18 W	19 W	20 W
个数	40	40	39	30	30	30	30	30	30	30
平均值	18.89±1.54	18.79±1.61	18.11±2.03	17.88±1.79	18.18±1.77	18.11±1.37	18.27±1.34	18.37±1.84	18.26±1.58	18.72±1.60
最小值	16.00	15.71	13.90	12.20	13.50	13.80	15.80	13.10	14.10	13.40
最大值	24.22	25.25	22.74	20.57	21.35	20.30	21.17	21.28	22.94	21.70
时间	21 W	22 W	23 W	24 W	25 W	26 W	27 W	28 W	29 W	30 W
个数	30	30	30	30	30	30	10	10	10	10
平均值	18.82±1.88	18.70±1.67	18.44±1.67	18.42±1.75	18.94±2.08	19.08±1.67	18.12±1.96	18.78±3.05	18.95±1.63	19.61±2.34
最小值	13.80	13.30	14.80	14.80	14.10	15.20	15.90	13.50	17.12	16.80
最大值	22.74	22.50	21.92	23.07	22.29	21.51	21.80	22.42	21.68	22.57

表 3 10 批正常 SD 大鼠(♂)7 个月中体质量增长(g, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Weight gain of ten batches of normal SD rats(♂) during 7 months(g, $\bar{x} \pm s$)

时间	0 W	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	7 W	8 W	9 W	10 W
个数	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
平均值	130.37±12.27		250.56±24.82		355.30±31.52		428.69±40.62		481.32±49.08		520.85±54.01
		188.17±24.25		309.49±27.54		392.59±36.96		456.50±44.46		502.36±52.11	
最小值	104.30	119.70	182.20	231.10	259.40	282.70	302.00	314.00	330.40	353.10	363.00
最大值	157.50	227.00	300.30	370.10	431.50	483.90	527.80	571.80	603.00	629.10	653.00
时间		11 W	12 W	13 W	14 W	15 W	16 W	17 W	18 W	19 W	20 W
个数		200	200	190	150	150	150	150	150	150	150
平均值		539.53±57.58		563.95±62.36		588.01±65.21		610.55±68.51		630.96±72.58	
			551.43±60.18		578.73±65.21		599.05±65.76		620.29±70.18		637.52±73.31
最小值		375.80	392.80	393.30	399.60	410.10	418.50	426.90	438.00	447.00	464.00
最大值		680.30	707.40	721.60	743.40	743.20	751.50	776.40	785.60	808.90	815.20
时间		21 W	22 W	23 W	24 W	25 W	26 W	27 W	28 W	29 W	30 W
个数		150	150	150	150	150	149	50	50	50	50
平均值		646.09±76.47		661.24±77.85		677.94±80.74		682.61±72.72		696.36±75.39	
			653.21±76.71		670.05±79.00		683.31±82.01		690.89±72.86		702.86±76.03
最小值		462.10	468.30	477.20	487.70	497.00	496.30	522.00	529.50	525.60	536.80
最大值		834.30	840.10	854.00	866.90	882.40	883.00	882.70	878.90	894.10	904.10

表 4 10 批正常大鼠(♀)7 个月中体质量增长(g, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Weight gain of ten batches of normal SD rats(♀) during 7 months(g, $\bar{x} \pm s$)

时间	0 W	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	7 W	8 W	9 W	10 W
个数	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
平均值	121.06±10.17		185.34±15.08		228.05±18.74		257.03±22.13		271.97±23.59		284.59±24.57
		155.57±15.57		209.91±16.40		243.76±21.02		266.08±22.42		277.99±24.33	
最小值	93.90	115.60	148.00	168.70	180.80	180.30	193.70	201.70	200.90	211.70	214.00
最大值	146.30	191.50	234.10	262.30	289.60	313.30	335.10	345.70	377.30	405.20	388.00
时间		11 W	12 W	13 W	14 W	15 W	16 W	17 W	18 W	19 W	20 W
个数		200	200	190	150	150	150	150	150	150	150
平均值		290.09±26.17		299.28±27.93		308.33±30.52		315.87±32.43		323.44±33.77	
			294.83±27.80		303.39±29.62		311.02±31.72		319.11±33.37		326.18±34.92
最小值		222.70	218.90	223.40	228.50	221.30	221.50	230.20	235.00	237.90	238.40
最大值		396.70	413.10	440.80	460.60	462.00	461.10	463.90	467.60	475.40	480.60
时间		21 W	22 W	23 W	24 W	25 W	26 W	27 W	28 W	29 W	30 W
个数		150	150	150	150	150	150	50	50	50	50
平均值		330.76±35.84		337.43±37.08		345.83±40.44		349.33±34.67		355.59±38.03	
			333.67±36.74		341.18±38.28		349.08±40.99		353.29±37.11		362.14±37.87
最小值		246.70	250.60	250.40	244.80	251.90	254.00	292.20	292.10	290.10	283.40
最大值		489.60	494.70	502.40	512.40	529.70	531.50	439.10	449.10	459.80	471.10

2.2 大鼠脏器指数、血液指标及血清生化指标检测

第 3 个月、6 个月和 7 个月试验周期结束检测脏器指数、生化指标、血液指标(表 5~13)。数据表明雄

性大鼠的脏器指数逐渐下降,雌性脏器指数无明显变化,表明大鼠的脏器质量随着体质量逐渐增加,各个时间段大鼠的血液和血清生化指标无明显差异。

表 5 10 批正常大鼠 6 个月中第 3 个月脏器系数($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Organ coefficients at 3 months of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

性别	心系数/%	肝系数/%	脾系数/%	肺系数/%	肾系数/%	肾上腺系数/%	胸腺系数/%	脑系数/%	睾丸/卵巢系数/%	附睾/子宫系数/%
♂ 样本数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
平均值	0.32±0.04	2.60±0.18	0.17±0.02	0.34±0.03	0.64±0.06	0.013±0.02	0.08±0.02	0.42±0.042	0.68±0.08	0.29±0.04
最小值	0.26	2.22	0.13	0.19	0.534	0.01	0.04	0.320	0.49	0.23
最大值	0.40	2.95	0.23	0.41	0.78	0.02	0.13	0.52	0.820	0.39
♀ 样本数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
平均值	0.35±0.03	2.79±0.38	0.27±0.42	0.49±0.07	0.69±0.07	0.03±0.01	0.12±0.03	0.70±0.08	0.05±0.01	0.23±0.08
最小值	0.30	2.23	0.153	0.40	0.57	0.01	0.08	0.56	0.034	0.13
最大值	0.42	3.98	3.12	0.83	0.83	0.04	0.27	0.93	0.09	0.52

表 6 10 批正常大鼠 6 个月验中第 6 个月脏器系数($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Organ coefficients at 6 months of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

性别	心系数/%	肝系数/%	脾系数/%	肺系数/%	肾系数/%	肾上腺系数/%	胸腺系数/%	脑系数/%	睾丸/卵巢系数/%	附睾/子宫系数/%
♂ 样本数	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
平均值	0.29±0.04	2.49±0.32	0.15±0.03	0.33±0.06	0.58±0.07	0.01±0.01	0.06±0.08	0.38±0.11	0.52±0.17	0.26±0.04
最小值	0.21	1.95	0.11	0.25	0.45	0.01	0.03	0.26	0.04	0.16
最大值	0.39	4.54	0.25	0.57	0.85	0.10	0.12	0.78	0.79	0.41
♀ 样本数	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
平均值	0.35±0.04	2.66±0.28	0.18±0.03	0.44±0.06	0.65±0.08	0.03±0.01	0.08±0.03	0.62±0.08	0.05±0.01	0.24±0.06
最小值	0.25	2.15	0.13	0.32	0.47	0.01	0.04	0.40	0.03	0.10
最大值	0.46	3.49	0.33	0.62	0.85	0.04	0.30	0.84	0.09	0.37

表 7 10 批正常大鼠(♂)恢复期脏器系数($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Organ coefficients at recovery phase of ten batches of normal SD rats($\bar{x}\pm s$)

性别	心系数/%	肝系数/%	脾系数/%	肺系数/%	肾系数/%	肾上腺系数/%	胸腺系数/%	脑系数/%	睾丸/卵巢系数/%	附睾/子宫系数/%
♂ 样本数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
平均值	0.28±0.03	2.49±0.30	0.15±0.02	0.32±0.03	0.58±0.05	0.01±0.00	0.06±0.01	0.34±0.03	0.56±0.07	0.25±0.03
最小值	0.24	0.77	0.11	0.22	0.49	0.01	0.03	0.26	0.39	0.19
最大值	0.35	2.97	0.21	0.39	0.69	0.02	0.10	0.41	0.74	0.34
♀ 样本数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
平均值	0.34±0.04	2.65±0.28	0.18±0.03	0.43±0.05	0.63±0.07	0.03±0.01	0.08±0.02	0.60±0.07	0.05±0.01	0.22±0.07
最小值	0.28	2.04	0.14	0.33	0.48	0.02	0.03	0.47	0.03	0.04
最大值	0.42	3.32	0.25	0.55	0.76	0.04	0.12	0.76	0.08	0.37

表 8 10 批正常 SD 大鼠 6 个月中第 3 个月的血液指标($\bar{x}\pm s$)

Table 8 Blood indicators at 3 months of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

项目	♂					♀				
	样本数	平均值	最小值	最大值		样本数	平均值	最小值	最大值	
1 RBC/(10^{12} /L)	50	8.40± 0.71	7.10	10.66		50	7.76± 0.71	6.56	10.01	
2 HCT/(%)	50	44.83± 3.19	36.90	53.00		50	43.02± 3.92	36.20	54.40	
3 MCV/(fL)	50	53.51± 2.54	49.20	61.00		50	55.52± 2.20	51.50	60.00	
4 RDW/(%)	50	12.60± 0.81	11.30	16.20		50	11.77± 0.74	10.70	14.80	
5 HGB/(g/L)	50	14.72± 1.16	11.80	17.80		50	14.33± 1.28	11.80	18.50	
6 MCH/(pg)	50	17.53± 0.88	15.90	19.10		50	18.49± 0.89	16.30	20.50	
7 MCHC/(g/L)	50	32.84± 1.40	30.90	36.70		50	33.35± 1.64	30.00	38.10	
8 PLT/(10^9 /L)	50	980.40±165.40	657.00	1374.00		50	918.00±225.50	504.00	1862.00	
9 PCT/(%)	45	0.66± 0.16	0.41	1.11		45	0.62± 0.18	0.34	1.33	
10 MPV/(fL)	45	7.11± 0.67	5.40	8.00		45	7.09± 0.71	5.50	8.60	
11 PDW/(%)	45	52.04± 5.75	41.00	66.00		45	50.19± 4.42	43.00	60.70	
12 WBC/(10^9 /L)	50	6.22± 3.20	2.05	20.65		50	21.72±121.78	0.51	865.24	
13 LYM/(%)	50	74.10± 7.35	54.50	91.00		50	73.78± 9.90	39.90	88.50	
14 NEUT/(%)	50	20.02± 8.98	2.20	41.70		50	19.36± 8.06	5.00	53.70	
15 EOS/(%)	25	1.64± 0.72	0.70	3.90		25	1.46± 0.55	0.30	2.60	
16 BASO/(%)	25	0.00± 0.00	0.00	0.00		25	0.00± 0.02	0.00	0.10	
17 MONO/(%)	50	3.49± 4.58	1.00	25.00		50	4.00± 5.65	0.90	25.00	
18 RET/(%)	25	1.97± 0.28	1.39	2.71		25	1.96± 0.46	1.10	2.55	
19 RET/(10^{12} /L)	50	0.17± 0.03	0.11	0.32		50	0.16± 0.04	0.08	0.23	
20 PT/(s)	50	15.02± 1.77	11.30	18.60		50	13.04± 1.36	8.00	16.60	
21 APTT/(s)	50	23.42± 4.96	14.10	35.20		50	20.40± 4.21	12.50	30.90	

表 9 10 批正常 SD 大鼠 6 个月中第 6 个月的血液指标 ($\bar{x}\pm s$)

Table 9 Blood indicators at 6 months of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

项目		♂				♀			
		样本数	平均值	最小值	最大值	样本数	平均值	最小值	最大值
1	RBC/($10^{12}/L$)	98	8.59± 0.75	4.46	9.99	100	7.51± 0.46	6.56	8.85
2	HCT/(%)	98	44.57± 2.96	29.10	49.80	100	41.87± 2.58	37.00	47.80
3	MCV/(fL)	98	52.11± 3.66	46.90	79.20	100	55.82± 1.75	50.80	59.80
4	RDW/(%)	88	12.93± 0.83	11.20	16.50	90	11.34± 0.59	10.30	13.80
5	HGB/(g/L)	98	14.72± 1.02	9.80	17.00	100	14.09± 0.90	12.30	16.10
6	MCH/(pg)	98	17.22± 1.41	14.70	27.10	100	18.79± 0.82	16.10	21.60
7	MCHC/(g/L)	98	33.05± 1.19	30.20	36.70	100	33.67± 1.51	31.50	37.50
8	PLT/($10^9/L$)	98	931.50±159.60	282.00	1476.00	100	819.20±113.20	599.00	1188.00
9	PCT/(%)	88	0.57± 0.14	0.16	0.96	90	0.47± 0.091	0.32	0.84
10	MPV/(fL)	88	6.29± 0.89	4.90	9.20	90	5.97± 0.71	5.00	8.40
11	PDW/(%)	88	55.48± 6.06	38.60	73.90	90	52.42± 4.48	41.70	61.90
12	WBC/($10^9/L$)	98	6.09± 2.038	2.42	12.11	100	3.30± 1.176	1.15	6.97
13	LYM/(%)	98	66.32± 11.5	24.50	89.00	100	68.39± 8.93	44.40	88.40
14	NEUT/(%)	98	28.31± 11.19	5.40	62.10	100	25.41± 8.22	6.30	47.00
15	EOS/(%)	49	1.94± 0.71	0.70	4.40	50	2.19± 0.88	0.80	5.40
16	BASO/(%)	49	0.01± 0.03	0.00	0.10	50	0.01± 0.04	0.00	0.10
17	MONO/(%)	98	2.66± 2.94	0.80	30.10	100	3.02± 3.09	0.50	32.30
18	RET/(%)	49	1.88± 0.42	1.24	3.87	50	1.97± 0.38	1.10	2.86
19	RET/($10^{12}/L$)	98	0.17± 0.04	0.01	0.37	100	0.16± 0.032	0.05	0.24
20	PT/(s)	98	16.43± 3.35	11.40	27.50	100	13.05± 1.48	7.30	16.60
21	APTT/(s)	98	23.27± 7.19	10.30	72.00	100	18.72± 4.25	8.75	29.20

表 10 10 批正常 SD 大鼠 6 个月中恢复期的血液指标 ($\bar{x}\pm s$)

Table 10 Blood indicators at recovery phase of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

项目		♂				♀			
		样本数	平均值	最小值	最大值	样本数	平均值	最小值	最大值
1	RBC/($10^{12}/L$)	50	8.50± 0.73	4.46	9.74	50	7.58± 0.36	6.56	8.30
2	HCT/(%)	50	44.52± 2.26	35.30	49.40	50	42.49± 2.17	37.00	47.50
3	MCV/(fL)	50	52.71± 4.39	48.00	79.20	50	56.08± 2.07	50.80	63.20
4	RDW/(%)	50	13.26± 0.80	11.20	15.40	50	11.51± 0.60	10.20	13.80
5	HGB/(g/L)	50	14.87± 1.03	12.10	18.00	50	14.34± 1.07	12.00	16.70
6	MCH/(pg)	50	17.61± 1.69	15.60	27.10	50	18.92± 1.15	16.10	21.90
7	MCHC/(g/L)	50	33.43± 1.83	31.10	38.50	50	33.77± 1.67	31.60	38.00
8	PLT/($10^9/L$)	50	952.20±180.40	282.00	1476.00	50	862.30±106.70	680.00	1078.00
9	PCT/(%)	45	0.56± 0.12	0.16	0.82	45	0.52± 0.09	0.38	0.74
10	MPV/(fL)	45	6.07± 0.92	4.90	9.20	45	6.24± 0.61	5.30	7.90
11	PDW/(%)	45	54.44± 8.31	38.60	101.10	45	52.32± 4.51	41.70	61.60
12	WBC/($10^9/L$)	50	5.42± 1.38	2.77	8.38	50	3.04± 0.90	1.09	4.96
13	LYM/(%)	50	65.22± 11.60	24.50	84.00	50	66.21± 8.07	48.90	84.70
14	NEUT/(%)	50	29.23± 10.93	13.20	62.10	50	28.26± 7.82	11.90	45.40
15	EOS/(%)	25	2.14± 0.67	0.80	3.80	25	2.23± 0.95	1.00	5.30
16	BASO/(%)	25	0.02± 0.04	0.00	0.10	25	0.02± 0.05	0.00	0.20
17	MONO/(%)	50	2.71± 1.12	0.90	6.30	50	2.72± 0.94	1.30	5.90
18	RET/(%)	25	1.99± 0.31	1.51	2.74	25	1.99± 0.42	1.42	3.16
19	RET/($10^{12}/L$)	50	0.18± 0.037	0.01	0.25	50	0.16± 0.04	0.11	0.25
20	PT/(s)	50	15.00± 1.41	13.00	18.80	50	14.09± 1.67	11.90	19.20
21	APTT/(s)	50	20.20± 4.83	11.60	29.20	50	19.25± 3.88	13.60	28.60

表 11 10 批正常 SD 大鼠 6 个月中第 3 个月的生化指标 ($\bar{x}\pm s$)

Table 11 Biochemical indices at 3 month of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

项目		♂				♀			
		样本数	平均值	最小值	最大值	样本数	平均值	最小值	最大值
1	TP/(g/L)	50	56.56±3.38	50.20	65.20	50	63.59±5.80	49.20	77.30
2	ALB/(g/L)	50	35.33±2.33	30.30	39.90	50	41.00±3.82	32.60	51.50
3	AST/(U/L)	50	114.00±36.20	33.00	193.00	50	95.40±46.10	29.00	353.00
4	ALT/(U/L)	50	44.50±21.30	26.00	129.00	50	38.20±20.40	20.00	115.00
5	ALP/(U/L)	50	92.60±21.80	54.00	161.00	50	47.50±19.20	19.00	121.00
6	GGT/(U/L)	50	0.46±0.30	-0.35	1.08	50	0.70±0.35	0.06	1.96
7	BUN/(mmol/L)	50	5.70±0.78	3.70	7.18	50	6.57±1.52	3.63	11.46
8	CRE/(mmol/L)	50	29.40±4.40	20.00	39.00	50	33.60±6.10	23.00	50.00
9	GLU/(mmol/L)	50	8.33±1.76	5.73	12.50	50	8.02±2.32	5.88	17.86
10	TBIL/(mmol/L)	50	1.09±0.44	0.00	2.20	50	1.47±0.52	0.30	2.70
11	CHO/(mmol/L)	50	1.48±0.36	0.81	2.35	50	1.88±0.61	0.95	3.50
12	TG/(mmol/L)	50	0.56±0.30	0.14	1.35	50	0.36±0.14	0.12	0.70
13	CK/(U/L)	50	461.50±256.60	112.00	1277.00	50	368.70±284.10	48.00	1504.00
14	血 Na/(mmol/L)	50	142.78±3.77	129.30	150.10	50	143.55±3.70	133.60	154.20
15	血 K/(mmol/L)	50	4.22±0.44	3.29	5.24	50	3.81±0.46	2.85	5.22
16	血 Cl/(mmol/L)	50	104.39±4.65	97.50	114.60	50	104.47±3.69	96.70	112.00

表 12 10 批正常 SD 大鼠 6 个月中第 6 个月的生化指标 ($\bar{x}\pm s$)

Table 12 Biochemical indices at 6 month of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

项目		♂				♀			
		样本数	平均值	最小值	最大值	样本数	平均值	最小值	最大值
1	TP/(g/L)	99	58.32± 3.99	48.60	68.20	99	67.80± 4.48	57.70	82.60
2	ALB/(g/L)	99	35.27± 2.36	29.20	42.50	99	43.07± 3.05	35.30	51.40
3	AST/(U/L)	99	95.70± 44.30	25.00	406.00	99	97.80± 56.40	20.00	339.00
4	ALT/(U/L)	99	45.70± 28.10	23.00	195.00	99	47.30± 27.80	17.00	166.00
5	ALP/(U/L)	99	67.20± 26.50	21.00	188.00	99	30.30± 11.30	9.00	65.00
6	GGT/(U/L)	99	0.74± 0.59	0.00	3.78	99	0.59± 0.39	0.00	2.19
7	BUN/(mmol/L)	99	5.46± 0.81	4.12	8.91	99	6.26± 1.16	4.20	10.97
8	CRE/(mmol/L)	99	31.80± 7.70	16.00	53.00	99	33.30± 9.10	10.00	56.00
9	GLU/(mmol/L)	99	8.97± 2.63	5.00	18.11	99	7.55± 2.04	4.89	15.36
10	TBIL/(mmol/L)	99	1.05± 0.54	0.10	3.00	99	1.49± 0.52	0.39	3.20
11	CHO/(mmol/L)	99	1.67± 0.44	0.80	3.44	99	2.28± 0.54	1.10	3.74
12	TG/(mmol/L)	99	0.73± 0.41	0.21	2.11	99	0.57± 0.39	0.13	2.22
13	CK/(U/L)	99	347.20±303.50	31.00	1589.00	99	291.40±266.20	38.00	1857.00
14	血 Na/(mmol/L)	99	143.21± 3.19	135.50	149.90	99	144.33± 8.77	118.50	215.00
15	血 K/(mmol/L)	99	4.25± 1.17	3.02	13.29	99	3.59± 0.54	2.64	5.74
16	血 Cl/(mmol/L)	99	104.11± 4.64	97.80	115.70	99	104.61± 7.67	84.80	161.40

表 13 10 批正常 SD 大鼠 6 个月中恢复期的生化指标 ($\bar{x}\pm s$)

Table 13 Biochemical indices at recovery phase of ten batches of normal SD rats during 6 months($\bar{x}\pm s$)

项目		♂				♀			
		样本数	平均值	最小值	最大值	样本数	平均值	最小值	最大值
1	TP/(g/L)	49	58.15± 3.29	50.00	66.10	50	68.24± 5.28	58.70	82.50
2	ALB/(g/L)	49	35.24± 2.08	31.30	39.60	50	43.04± 3.49	37.50	52.10
3	AST/(U/L)	49	101.50± 35.00	34.00	202.00	50	102.50± 134.40	20.00	1000.00
4	ALT/(U/L)	49	39.50± 15.90	23.00	113.00	50	47.30± 66.00	16.00	492.00
5	ALP/(U/L)	49	63.80± 18.20	18.00	113.00	50	27.00± 10.50	7.00	58.00
6	GGT/(U/L)	49	0.71± 0.33	0.25	1.86	50	0.69± 0.55	0.05	2.36
7	BUN/(mmol/L)	49	5.59± 0.92	3.10	7.71	50	5.94± 1.17	3.91	8.95
8	CRE/(mmol/L)	49	29.80± 6.00	17.00	44.00	50	32.80± 6.30	22.00	53.00
9	GLU/(mmol/L)	49	8.44± 1.38	6.30	11.41	50	6.97± 0.95	4.49	8.70
10	TBIL/(mmol/L)	49	0.98± 0.38	0.30	1.80	50	1.35± 0.47	0.30	2.70
11	CHO/(mmol/L)	49	1.80± 0.53	0.75	3.31	50	2.25± 0.71	0.70	4.23
12	TG/(mmol/L)	49	0.70± 0.30	0.11	1.43	50	0.51± 0.31	0.05	1.96
13	CK/(U/L)	49	375.20± 335.40	66.00	2319.00	50	196.10± 107.00	44.00	519.00
14	血 Na/(mmol/L)	49	141.92± 2.89	133.30	146.80	50	143.11± 1.79	140.50	147.50
15	血 K/(mmol/L)	49	4.20± 0.44	3.54	5.82	50	3.50± 0.40	2.94	4.89
16	血 Cl/(mmol/L)	49	102.83± 3.65	97.30	112.50	50	101.70± 12.81	16.30	112.20

3 讨论

本次试验统计结果的特点为:样本量大,误差小;实验地点固定:全部在中国中医科学院 GLP 中心屏障动物实验室进行;饲喂条件固定:SPF 级,给予充足饲料及饮水;品系、来源相同:同为 SD 大鼠,且雌雄分开;周龄固定;初始体重质量接近;各项指标均标准化;具有一定的代表性,能够为以后在中国中医科学院 GLP 中心屏障动物实验室进行的 SD 大鼠长期毒性试验提供良好的数据支持,结果表明 SD 大鼠的雄性生长发育较快,饲料利用率较高,脏器质量随着体质量的增长而逐渐增加,血液指标和生化指标在各个时期无明显变化。能够作为大鼠长期毒性试验的标准生物学指标,为以后中国中医科学院 GLP 中心屏障动物实验室 SD 大鼠的长期毒性试验及饲养提供参考标准。

参 考 文 献

[1] 王荫槐.实验动物与动物实验[M].北京:中国建材工业出版社,1999,43-59.

[2] 魏泓.医学实验动物学[M].成都:四川科学技术出版社,74-92.

[3] 高婷,刘健,樊小农,等.自发性高血压大鼠模型的应用概况[J].实验动物科学,2013,30(6):57-60.

[4] 汤球,刘志学,崔淑芳,等.大鼠抑郁症模型的建立与评价[J].实验动物科学,2011,28(1):6-9.

[5] 王瑞霞,俞超芹.大鼠子宫内腺异位症模型的建立及应用[J].上海实验动物科学,2004,24(1):55-58.

[6] 崔龙苹,杨永清.过敏性哮喘大鼠模型的制备[J].上海实验动物科学,2000,20(2):69-71.

[7] 任士飞,张林吉,汪鹏旭,等.大鼠 SNL 神经性疼痛模型的建立[J].实验动物科学,2014,31(2):29-31.

[8] 洪丽莉,许冠荪,申国明,等.SD 大鼠 2 型糖尿病模型的建立[J].实验动物科学,2005,15(4):379-381.

[9] 郭建,高福云,李宏.大鼠高脂血症建模的改进方法[J].实验动物科学,2008,25(6):52-53.

[10] 陈春林,巩甜甜,依群,等.SD 大鼠房颤模型的建立[J].实验动物科学,2009,26(3):1-4.

[11] 马秀兰,宋淑云,叶建新,等.对成年大鼠脏器系数的探讨[J].动物学杂志,1996,(3):25-26.

[12] 陈长勋,金若敏,李仪奎,等.正常 SD 大鼠的部分生物数据测定[J].动物学杂志,1996,(4):19-22.

[13] 孙于兰,赵安莎,周容,等.SD 大鼠 30 天喂养试验食物利用率及脏器系数正常值探讨[J].现代预防医学,2003,30(1):36-37.

[14] 杜佳林,包玉龙,李显华,等.辽宁地区普通级和 SPF 级 SD 大鼠血液生理指标检测[J].中华中医药学刊,2008,26(9):1483-1485.

[15] 杨锋,Wang H X,何永亮,等.清洁级、SPF 级 SD 大鼠血液生理、生化测定与比较[J].四川动物,2008,27(4):648-650.

[16] 邓雯,陈莉莉,刘晶,等.SPF 级 SD 大鼠血液学及血清生化指标正常值探讨[J].毒理学杂志,2010,(2):174-174.

[17] 胡雄飞,杨秀鸿,陈志莲.不同周龄雌雄 SD 大鼠血液生理生化指标比较分析[J].实用预防医学,2013,20(10):1173-1176.

[18] 胡建廷,王韶艳,屈卉锦,等.禁食对 SD 大鼠血清生化指标的影响[J].实验动物与比较医学,2011,31(2):126-127.

330 全自动生化分析仪,北京世帝科学仪器公司; LG-PABER 型血小板聚集凝血因子分析仪,美国双杰兄弟集团有限公司。

1.4 方法^[2-7]

1.4.1 分组与给药:健康雌性家兔 48 只,按体质量随机分成 4 组,赋形剂对照组及妇糜康阴道栓浸膏粉低、中、高 3 个剂量组,每组 12 只。妇糜康阴道栓浸膏粉按 0.952 g/kg、2.856 g/kg、8.586 g/kg 体质量(相当于临床拟给药剂量的 6、20、60 倍)阴道给药,每天 1 次,连续给药 6 个月。

1.4.2 观察指标:试验期间,每日观察受试家兔的行为体征、外观形态及药物可能产生的不良反应等。每周称家兔体质量 1 次,观察其体质量最快的变化情况。分别于给药 6 个月及停药 4 周后,各组分别取 6 只家兔,禁食不禁水 18 h,麻醉,腹总动脉采血,检测血液学及血液生化学指标。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对家兔一般状况、体质量的影响

给药期间,各组受试家兔被毛光泽、口周、鼻黏膜无破溃、活动正常,摄食、饮水、大小便均未见异常,亦未发现因药物中毒引起的受试动物死亡或其它毒副反应发生。各给药组受试家兔体质量与赋形剂对照组比差异无显著性($P > 0.05$)。

2.2 对血液生理指标的影响

给药 6 个月及停药 4 周后,各组受试家兔血液生理指标测试,结果见表 1、2。由结果可知,妇糜康阴道栓浸膏粉低、中剂量组家兔血液生理指标与赋形剂对照组比差异无显著性($P > 0.05$)。妇糜康阴道栓浸膏粉高剂量组家兔红细胞数、血红蛋白含量及红细胞压积与赋形剂对照组比均明显增多($P < 0.05$),其它血液生理指标与赋形剂对照组比差异无显著性($P > 0.05$)。停药 4 周后,恢复正常。给药组对血液其它生理指标无明显影响($P > 0.05$)。

表 1 妇糜康阴道栓浸膏粉阴道给药 6 个月对家兔血液生理指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 1 Effect of Administration of Bomixiao Vaginal Suppository on blood hematology indexes in rabbits after six months($\bar{x} \pm s, n = 6$)

血液学指标	赋形剂对照组	妇糜康阴道栓浸膏粉		
		0.952g/kg	2.856g/kg	8.586g/kg
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	7.70± 3.72	7.82± 2.87	8.41± 3.82	7.13± 3.07
红细胞计数/($\times 10^{12}/L$)	6.39± 0.36	6.69± 0.46	6.34± 0.30	7.23± 0.67 *
血红蛋白/(g/L)	135.33± 8.87	136.83±10.76	134.33± 9.60	154.17± 14.73 *
红细胞压积/%	41.22± 2.83	41.88± 3.29	40.97± 2.80	46.88± 3.97 *
血小板计数/($\times 10^9/L$)	467.83±123.06	573.00±85.90	521.00±141.52	421.50±111.89
平均血细胞容积/fL	64.47± 2.73	62.62± 2.57	64.58± 3.50	64.95± 1.66
平均血红蛋白含量/pg	21.15± 0.94	20.45± 0.89	21.15± 1.01	21.30± 0.67
平均血红蛋白浓度/(g/dL)	328.17± 4.75	326.50± 1.87	327.83± 4.83	328.00± 4.69
淋巴细胞百分比/%	39.90± 17.28	28.22± 6.10	41.73± 16.51	37.08± 10.48
单核细胞百分比/%	9.43± 3.31	7.47± 1.40	8.35± 3.80	6.95± 1.38
中性粒细胞百分比/%	6.83± 3.04	5.90± 1.71	6.15± 4.42	4.30± 1.26
嗜酸性粒细胞百分比/%	42.80± 19.96	57.58± 4.25	42.90± 19.41	50.53± 10.63
嗜碱性粒细胞百分比(%)	1.03± 0.21	0.83± 0.22	0.87± 0.18	1.13± 0.15
网织红细胞/%	2.16± 0.65	2.60± 0.76	2.68± 0.67	2.48± 0.26
血浆凝血酶原时间/s	8.35± 0.67	7.97± 1.30	7.75± 1.11	8.18± 0.80

注:赋形剂与对照组比较: * $P < 0.05$
Note: vs. normal control group: * $P < 0.05$

2.3 对血液生化指标的影响

给药 6 个月及停药 4 周后,各组受试家兔血液生化学指标测试结果见表 3、4。由结果可知,各给

药组受试家兔血液生化学指标与空白对照组比,差异无显著性($P > 0.05$)。