

5 周龄至 109 周龄 Wistar 大鼠体质量的正常参考值及增长速度

陈巍 侯粉霞 杨慧芳

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所 毒理室,北京 100050)

摘要:目的 了解 Wistar 大鼠在其大部分生命中的体质量及其增长速度。方法 慢性毒性与致癌合并试验中的对照组,采用 4 周龄 SPF 级 Wistar 大鼠,雌、雄性大鼠各 60 只,试验前观察 1 周,常规饲料喂饲;试验期为 104 周,在试验的前 13 周内,每周测量一次体质量,之后每 4 周测量一次体质量。结果 Wistar 大鼠自 5 周龄至 109 周龄生命过程中共 37 个时点的体质量及其增长速度:(1)随着鼠龄的增长,大鼠体质量持续增长,雄性和雌性分别在 94 周龄和 102 周龄达到体质量最大值,分别为 $(755.7 \pm 103.4) \text{ g}$ 和 $(515.4 \pm 96.6) \text{ g}$,之后体质量逐渐减低。(2)体质量增长速度随鼠龄的增长呈逐渐减慢的趋势,雄性和雌性分别在第 66 周龄和第 82 周龄首次出现负增长,负增长的幅度最终变得更大。结论 Wistar 大鼠 5 周龄至 109 周龄共 37 个时点的体质量正常参考值及其增长速度,可对已有的 Wistar 大鼠体质量正常值的相关文献资料进行进一步完善和补充,为 Wistar 大鼠体质量正常值的实验室间比较或相关技术人员提供一些有用的参考。

关键词: Wistar 大鼠;体质量;正常值

中图分类号: Q95-3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-6179(2019)06-0050-05

DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2019.06.010

Wistar 大鼠是医学及生物学实验中常用的大鼠品系,建立其体质量正常参考值对于开展 Wistar 大鼠相关研究具有重要的参考作用。本实验室最近开展了一项为期 2 年的 Wistar 大鼠喂饲试验,记录了正常对照组 Wistar 大鼠自 5 周龄至 109 周龄在其大部分生命过程中 37 个时点的体质量及其增长速度,这些资料可对已有的 Wistar 大鼠体质量正常参考值的相关文献资料进行进一步完善和补充,为 Wistar 大鼠体质量的实验室间比较或相关技术人员提供一些有用的参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物:SPF 级 Wistar 大鼠(4 周龄),购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号为 SCXK-(京)2006-0009;经随机分组后正常对照组有雄性和雌性大鼠各 60 只。试验前观察 1 周,之后

开始试验。试验开始时(大鼠 5 周龄)雄性和雌性大鼠的体质量分别为 $(132.0 \pm 11.2) \text{ g}$ 和 $(122.2 \pm 5.8) \text{ g}$ 。

1.1.2 饲养条件:动物饲养于中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所动物实验室,屏障环境,许可证号为 SYXK(京)2009-0032;每笼 5 只。雄性动物于试验的第 14 周调整为每笼 3 只,雌性动物于试验的第 37 周调整为每笼 4 只。试验期为 104 周,整个试验期内正常对照组大鼠自由摄食常规饲料(由科澳协力饲料有限公司制备,其合格证号为 SCXK(京)2009-0012)、自由饮水。试验符合 3R 原则,伦理审批号为 EAWE-2010-013。

1.2 方法

1.2.1 体质量测量:于试验开始当日(试验的 0 周,此时大鼠 5 周龄)测量大鼠的体质量,之后在试验的前 13 周内,每周测量一次体质量,实验 13 周之后每 4 周测量一次体质量。采用电子天平(编号:DW1101-5,常熟市双杰测试仪器厂,量程 1 000 g,精

收稿日期:2019-06-03

作者简介:陈巍(1969—),男,主管技师,研究方向:农药及工业化学品的毒性鉴定.E-mail:cdccv@163.com

通信作者:侯粉霞(1966—),女,博士,研究员,研究方向:化学品毒性鉴定、风险评估及毒性机制研究.E-mail:houloufenxia66@163.com

度 0.1 g)对大鼠体质量进行测量。

1.2.2 计算体质量的增长速度:根据各时点体质量与前一时点体质量之差,除以两时点之间的周数,计算各时点每周增长的克数,即为体质量的增长速度。

1.3 统计方法

各时点的体质量及体质量增长速度表示为均值±标准差($\bar{x}\pm s$)。

2 结果

2.1 体质量

雄性和雌性 Wistar 大鼠在 5 周龄至 109 周龄(共 37 个时点)的体质量见表 1 和图 1。随着鼠龄的增加,体质量呈持续增长趋势,雄性大鼠在 94 周龄达到最大体质量(755.7 ± 103.4)g,雌性大鼠在 102 周龄达到最大体质量(515.4 ± 96.6)g,之后体质量呈减低趋势。

表 1 5 周龄至 109 周龄 Wistar 大鼠的体质量(g, $\bar{x}\pm s$)
Table 1 Body weight of Wistar rat in age from 5 to 109 weeks

试验周次/周 Weeks of test/week	动物周龄/周 age of animals/week	雄性		雌性	
		动物数 Number of animals	体质量/g Body weight/g	动物数 Number of animals	体质量/g Body weight/g
0	5	60	132.0±11.2	60	122.2±5.8
1	6	60	185.2± 10.8	60	162.8± 8.6
2	7	60	253.4± 13.9	60	187.4± 11.9
3	8	60	312.5± 18.5	60	212.0± 15.2
4	9	60	344.7± 22.8	60	233.4± 15.7
5	10	60	377.0± 27.3	60	248.6± 17.6
6	11	60	406.2± 32.7	60	261.7± 17.6
7	12	60	433.4± 37.0	60	273.2± 21.5
8	13	60	451.7± 39.2	60	279.2± 21.9
9	14	60	469.8± 42.3	60	289.7± 22.7
10	15	59	484.0± 44.2	60	294.2± 21.4
11	16	59	500.7± 47.8	60	298.9± 23.9
12	17	59	512.5± 50.2	60	306.3± 23.6
13	18	59	523.5± 53.2	60	312.4± 24.9
17	22	59	558.6± 56.1	60	323.0± 25.3
21	26	59	585.3± 62.8	60	336.6± 28.8
25	30	59	605.2± 64.5	60	349.7± 32.8
29	34	59	635.0± 68.4	60	362.2± 38.4
33	38	59	648.0± 74.7	60	375.7± 43.8
37	42	58	669.6± 81.1	60	389.5± 50.0
41	46	58	691.2± 86.1	60	397.3± 53.6
45	50	58	710.1± 89.6	60	415.8± 60.1
49	54	58	718.8± 99.1	59	424.0± 60.3
53	58	56	732.5± 95.8	57	434.8± 62.4
57	62	56	747.3± 93.0	56	455.9± 62.8
61	66	56	740.0± 91.5	56	466.7± 70.9
65	70	56	738.9± 95.4	56	478.2± 71.9
69	74	54	742.4±102.5	55	489.0± 80.2
73	78	53	752.2±105.2	54	498.6± 87.4
77	82	52	745.9±103.9	51	491.3± 86.6
81	86	45	749.3± 98.7	50	499.6± 91.1
85	90	42	751.9±110.5	47	507.3± 95.7
89	94	38	755.7±103.4	44	508.2± 89.9
93	98	36	739.6±110.9	42	511.8± 96.6
97	102	35	713.0±103.8	37	515.4± 96.6
101	106	35	685.4±105.1	33	511.2± 92.3
104	109	35	654.5±117.0	33	503.2±102.8

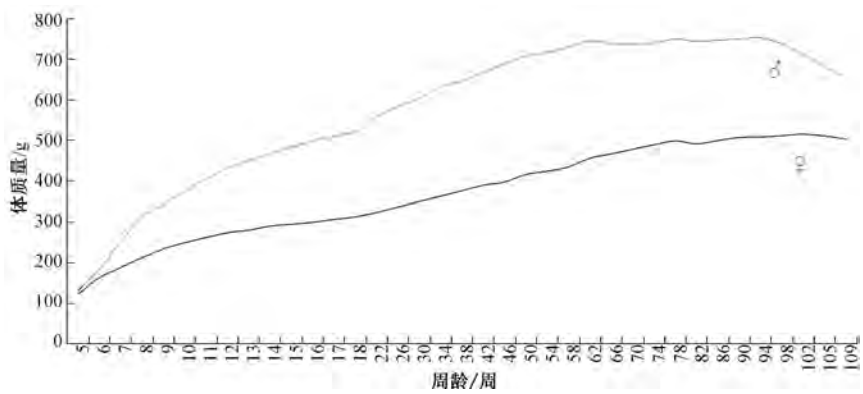


图 1 5 周龄至 109 周龄 Wistar 大鼠的体质量

Fig.1 Body weight of Wistar rat in age between 5 and 109 weeks

2.2 体质量的增长速度(每周增长的克数)

雄性和雌性 Wistar 大鼠在 5 周龄至 109 周龄的体质量增长速度见表 2 和图 2。随着鼠龄的增加，大鼠的体质量增长速度总体上呈逐渐减慢的趋势。

鼠龄越小的时候,体质量增长速度越大;鼠龄越大的时候,体质量增长速度越小;雄性大鼠在 66 周龄、雌性大鼠在 82 周龄首次出现了负增长,负增长的幅度最终变得更大。

表 2 5 周龄至 109 周龄 Wistar 大鼠体质量的增长速度(g/周, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 The rate of body weight gain of Wistar rat in age from 5 to 109 weeks(g/周, $\bar{x} \pm s$)

试验周次/周 Weeks of test/week	动物周龄/周 age of animals/week	雄性		雌性	
		动物数 Number of animals	体质量/g Body weight/g	动物数 Number of animals	体质量/g Body weight/g
0	5	60		60	
1	6	60	53.2±12.0	60	40.6± 6.6
2	7	60	68.3±12.8	60	24.6± 8.6
3	8	60	59.1± 9.2	60	24.6±10.9
4	9	60	32.2± 8.4	60	21.4± 8.1
5	10	60	32.3± 7.0	60	15.2± 7.9
6	11	60	29.2± 7.1	60	13.1± 8.9
7	12	60	27.2± 6.0	60	11.5±10.5
8	13	60	18.3± 5.3	60	6.0± 9.3
9	14	60	18.2± 8.0	60	10.5± 9.4
10	15	59	13.6± 7.4	60	4.4±12.0
11	16	59	16.7± 8.3	60	4.7±11.2
12	17	59	11.8± 8.2	60	7.4± 7.5
13	18	59	11.0±10.6	60	6.1± 7.7
17	22	59	8.8± 3.4	60	2.6± 2.1
21	26	59	6.7± 3.4	60	3.4± 2.6
25	30	59	5.0± 1.7	60	3.3± 3.0
29	34	59	7.5± 2.1	60	3.1± 3.5
33	38	59	3.2± 2.9	60	3.4± 4.3
37	42	58	5.0± 6.9	60	3.5± 3.7
41	46	58	5.4± 2.6	60	1.9± 3.4
45	50	58	4.7± 3.0	60	4.6± 4.0
49	54	58	2.2± 5.9	59	2.4± 7.8
53	58	56	3.2± 5.2	57	2.4± 3.9
57	62	56	3.7± 2.9	56	5.0± 3.3
61	66	56	-1.8± 4.6	56	2.7± 3.8
65	70	56	-0.3± 7.4	56	2.9± 3.1
69	74	54	-0.2± 7.5	55	3.0± 4.4
73	78	53	1.5± 5.0	54	2.0± 6.2
77	82	52	-2.8±11.6	51	-0.7± 5.8
81	86	45	-1.9± 9.6	50	1.3± 6.4
85	90	42	-1.0±10.2	47	1.5± 4.6
89	94	38	-0.3± 5.0	44	2.2± 5.5
93	98	36	-4.4± 7.7	42	-0.3± 9.5
97	102	35	-6.2± 8.8	37	-1.6± 9.9
101	106	35	-6.9± 9.5	33	-2.4± 6.4
104	109	35	-10.3±14.1	33	-2.6±10.1

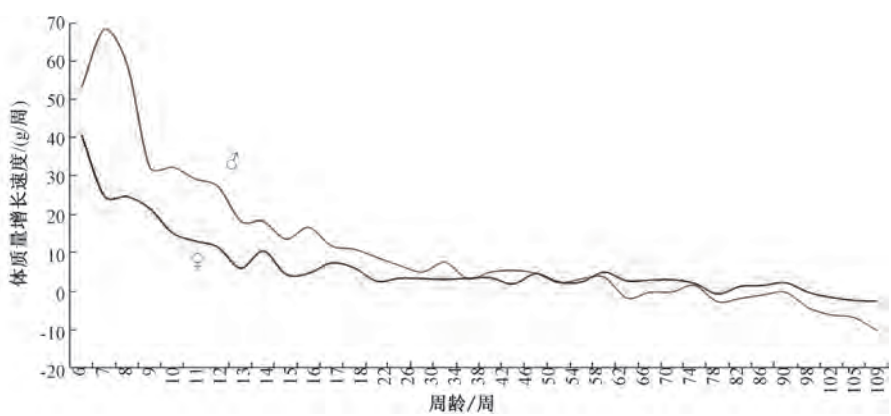


图 2 5 周龄至 109 周龄 Wistar 大鼠的体质量增长速度的减低趋势

Fig.2 The decrease trend of weight gain rate of Wistar rat in age between 5 and 109 weeks old

3 讨论

体质量几乎是在开展各种动物实验时都需要测量的一项指标。首先,它是计算动物染毒或给药剂量的依据,因为染毒或给药剂量是按每公斤体质量给药量来表示的,而且在动物染毒过程中,还常常需要根据动物的体质量来调整染毒量;其次,体质量是一项最直接、最客观的毒性评价指标,染毒引起动物发生的系统毒性可直接反映在体质量的改变(主要表现为体质量减低),如果染毒组体质量与对照组相比显著减低且具有剂量-效应关系,则可说明受试物产生了一定的毒性效应。在慢性毒性和致癌试验中,高剂量的剂量设计原则是“不应引起严重的毒性或动物死亡,但应表现出毒性效应,如,体质量增长降低了 10%”^[1-3],这进一步说明了体质量在反映毒性效应的直接性;体质量的客观性在于很容易对体质量进行准确的定量测量。动物实验过程中,除了染毒因素外,动物体质量还会受多种因素的影响,主要是饲养环境条件和人员操作,如动物过度拥挤、噪声、温度、湿度超标、不及时换垫料、缺水、缺食等照顾不周、发生自发性疾病等,因此,相同鼠龄的大鼠在实验室间会存在一定的差别,建立体质量正常参考值需要积累多个实验室的大量相关数据。

本研究报告了正常对照组 Wistar 大鼠自 5 周龄至 109 周龄在其大部分生命过程中共 37 个时点的体质量及其增长速度。通过全面查阅国内外与大鼠体质量正常值相关的文献,发现国内关于大鼠体质量正常参考值的研究中,SD 大鼠相关的文献较多,而 Wistar 大鼠相关的文献较少,而且 Wistar 大鼠的

相关文献目前仅涉及 18 周龄以内的大鼠^[4-8]。此外,国内外开展的 2 年慢性毒性和致癌试验中,国内多使用 SD 大鼠,国外多使用 Fischer 344 大鼠;有关使用 Wistar 大鼠进行的 2 年慢性毒性和致癌试验研究中,多数情况下对体质量资料不做详细介绍^[9-12],或用图来表示体质量的变化趋势,不报告体质量的具体数据^[13-14];有体质量具体数据的文献中体质量测定的时点数较少,如王静等^[15]在 24 个月的慢性毒性试验研究中仅报告了 9 个时点的体质量、Otabe 等^[16]在 104 周的慢性毒性试验期内报告了 20 个时点的体质量;比较这些文献的结果,发现大鼠 8 周龄以前各实验室报告的体质量基本一致,鼠龄越大,各实验室报告的体质量差异越大,以最大体质量为例,王静等^[15]报告的雄性和雌性大鼠的最大平均体质量分别为 515.4 g 和 354.0 g,Otabe 等^[16]报告的雄性和雌性大鼠的最大平均体质量分别为 624 g 和 396 g;本研究 5~10 周龄鼠的体质量与文献基本一致,但雄性和雌性大鼠的最大平均体质量较高,分别为 755.7 g 和 515.4 g。

本研究不仅建立了我实验室 Wistar 大鼠自 5 周龄至 109 周龄不同时点体质量的正常参考值,也可对已有的 Wistar 大鼠体质量正常值的相关文献资料进行进一步完善和补充,为 Wistar 大鼠体质量正常值的实验室间比较或相关技术人员提供一些有用的参考。

参 考 文 献

[1] OECD. OECD guideline for the testing of chemicals 451: Carcinogenicity studies, 2018; 5. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788?_ga=2.147366263.1365916530.

- 1546394415-1601010392.1536718379.
- [2] OECD. OECD guideline for the testing of chemicals 452: Chronic toxicity studies, 2018; 6. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788?_ga=2.147366263.1365916530.1546394415-1601010392.1536718379.
- [3] OECD. OECD guideline for the testing of chemicals 453: Combined chronic toxicity/carcinogenicity, 2018; 6. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788?_ga=2.147366263.1365916530.1546394415-1601010392.1536718379.
- [4] 田永路,于洪江,张希牧,等. 5~7 周龄 SD 和 Wistar 大鼠主要脏器系数及体尺的测定 [J]. 实验动物科学, 2009, **26** (6): 21-25.
- [5] 郭建强,齐娜,苏忆兰,等. SPF 级大鼠体重和主要脏器正常参考值的探讨 [J]. 卫生毒理学杂志, 2002, **16** (4): 255-257.
- [6] 李岩,高虹,孙井江,等. Wistar 大鼠体重和主要脏器参考值的研究 [J]. 实用预防医学, 2009, **16** (6): 1708-1711.
- [7] 王燕,厉彦翔. Wistar 大鼠血液生化指标、体重及主要脏器系数参考值的研究 [J]. 中国民族民间医药, 2011, (23): 9-10.
- [8] 杨斐,顾祖曦,施映霞,等. 不同周龄 SPF 级 Wistar 大鼠血常规规值、主要脏器重量系数及体重、体尺的测定 [J]. 实验动物科学与管理, 2003, **20** (4): 1-5.
- [9] 田庆伟,李袭丽,商瑞明,等. 富马酸二甲酯慢性毒性与致癌性研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 1996, **8** (6): 349-354.
- [10] 李袭丽,白成江,许尔怡,等. 甜菊甙的慢性毒性与致癌性研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 1992, **4** (2): 21-26.
- [11] 郭联杰,吕瑞珍,张秀华,等. 氰戊菊酯的慢性毒性和致癌性研究 [J]. 卫生研究, 1990, **19** (1): 1-4.
- [12] Takagi A, Sekita K, Saitoh M, *et al.* Acute, subchronic and chronic toxicity studies of a synthetic antioxidant, 2, 2'-isobutylidenebis(4,6-dimethylphenol) in rats [J]. J Toxicol Sci, 2005, **30** (4): 275-285.
- [13] Theophilus E H, Hayes J R, Ayres P H, *et al.* Toxicological evaluation of smokeless tobacco: 2-year chronic toxicity and carcinogenicity feeding study in Wistar Han rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2015, **67** (10): 539-550.
- [14] Yoshida M, Takahashi M, Inoue K, *et al.* Lack of chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administrated catechin mixture in Wistar Hannover GALAS rats [J]. J Toxicol Sci, 2011, **36** (3): 297-311.
- [15] 王静,王晓军,杨友润,等. 异丙基硫杂蒽酮 (ITX) 的大鼠致癌性实验研究 [J]. 毒理学杂志, 2008, **22** (5): 352-355.
- [16] Otabe A, Fujieda T, Masuyama T. Chronic toxicity and carcinogenicity of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat [J]. Food Chem Toxicol, 2011, **49** (suppl 1): 35-48.

The Normal Reference Value of Body Weight and the Rate of Body Weight Gain in Wistar Rats Aged from 5 to 109 Weeks

CHEN Wei, HOU Fenxia, YANG Huifang

(National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: Objective To learn about the body weight and rate of body weight gain of Wistar rat during most of its life. **Method** The control group of a combined chronic toxicity and carcinogenicity test included 60 male and 60 female Specific Pathogen-Free Wistar rats (4 weeks old). The rats were acclimated for 1 week prior to initiation of the test. The rats were dieted with conventional feed. The study duration was 104 weeks. Body weight were measured weekly for the first 13 weeks and once every 4 weeks thereafter. **Result** The body weight and rate of body weight gain of Wistar rats at 37 time points during their life from 5 to 109 weeks were reported; (1) With the increase of age of the rats, the body weight increased continuously; males and females reached their maximum body weight at 94 and 102 weeks, which were (755.7 $\pm$ 103.4) g and (515.4 $\pm$ 96.6) g, respectively; their body weight decreased thereafter. (2) The rate of body weight gain decreased with the increase of rat age; the negative rates were first observed at 66 and 82 weeks for males and females, respectively; the negative rate became more negative finally. **Conclusion** The data about the normal reference body weight and the rate of body weight gain of Wistar rats at 37 time points during their life from 5 to 109 weeks reported in this paper may further improve and supplement the existing literature on Wistar rats' normal reference body weight; and provide some useful reference for its inter-laboratory comparison and for the relevant technical staffs.

Key words: Wistar rat; body weight; normal reference value