

魏杰,王洪,刘甦苏,等. *hTIM4-EGFP* 小鼠血液生理生化指标测定 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(1): 99–103.
Wei J, Wang H, Liu SS, et al. Evaluation of blood physiological and serum biochemical values of *hTIM4-EGFP* mice [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(1): 99–103.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.01.016

hTIM4-EGFP 小鼠血液生理生化指标测定

魏 杰,王 洪,刘甦苏,贾松华,熊 芮,王辰飞,范昌发,岳秉飞*

(中国食品药品检定研究院,北京 102629)

【摘要】 目的 测定自主建立的转基因小鼠 *hTIM4-EGFP* 的血液生理生化指标。**方法** 分别测定 12 周龄各 8 只雌性和 10 只雄性的同窝阴性小鼠与转基因 *hTIM4-EGFP* 小鼠的 22 项血液生理指标和 12 项血液生化指标,利用统计学方法分析组间差异。**结果** 转基因组与野生组在 10 项生理指标 (WBC、RBC、HGB、HCT、MCH、RDW、PLT、NEUT、LYM%、NEUT%) 和 4 项生化指标 (ALT、AST、TG、P) 间存在差异;转基因组在 MCV、MCH、MCHC、RDW、PLT、NEUT、NEUT%、ALP、CHO 指标中存在雌雄差异。对照组在 RBC、HCT、MCV、LYM、NEUT、LYM%、NEUT%、AST、ALT、P 指标中存在雌雄差异。**结论** 人源化 *Tim4* 基因敲入的 C57BL/6 小鼠的部分血液生理生化指标与野生型存在差异,该测定为 *hTIM4-EGFP* 小鼠的研究应用提供了基础数据。

【关键词】 转基因小鼠;血液;生理;生化

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 01-0099-05

Evaluation of blood physiological and serum biochemical values of *hTIM4-EGFP* mice

WEI Jie, WANG Hong, LIU Susu, JIA Songhua, XIONG Rui, WANG Chenfei, FAN Changfa, YUE Bingfei*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

【Abstract】 Objective To examine blood physiological and serum biochemical values of *Tim4* knock-in C57BL/6 mice (*hTIM4-EGFP*). **Methods** Collected blood samples were tested for 22 physiological values and 12 biochemical values using an auto-analyzer. Data were analyzed by appropriate statistical method. **Results** Ten physiological and four biochemical values were significantly different between transgenic and wild-type groups (WBC, RBC, HGB, HCT, MCH, RDW, PLT, NEUT, LYM%, NEUT%, ALT, AST, TG, and P). Nine values were different between males and females in the transgenic group (MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, NEUT, NEUT%, ALP, CHO), while ten values were different between sexes in the wild-type group (RBC, HCT, MCV, LYM, NEUT, LYM%, NEUT%, AST, ALT, and P). **Conclusions** Differences in blood physiological and serum biochemical values were observed between *Tim4* knock-in and C57BL/6 mice. This study provides support for the application of *hTIM4-EGFP*.

【Keywords】 transgenic mice; blood; physiological values; biochemical values

Tim 基因家族 (T cell immunoglobulin and mucin-domain containing molecules gene family) 是一个通过编码免疫球蛋白和粘蛋白分子而在 Th1、Th2 细胞

表面区别表达的一个基因家族,在机体过敏和肿瘤免疫等疾病中发挥着重要作用^[1-5]。

小鼠的 *Tim* 基因家族有 8 个成员,*Tim4* 与人的

【基金项目】艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项(2017ZX10304402)。

【作者简介】魏杰(1982—),女,副研究员,硕士,研究方向:动物遗传学。E-mail: jane3040320@163.com

【通信作者】岳秉飞(1960—),男,研究员,博士,研究方向:动物遗传学。E-mail: y6784@126.com

基因高度相似,但只能表达在 APC 表面,在人体中 *Tim4* 却可以表达于活化的 $CD4^+T$ 和 $CD8^+T$ ^[6-7]。在小鼠中敲入人源化的 *Tim4* 基因能够更好的研究 T 淋巴细胞的调节作用,以及与 *Tim4* 关联密切的哮喘等免疫疾病^[8]。

对免疫功能和免疫疾病表现通常伴有血象变化,转基因后的 *hTIM4-EGFP* 模型鼠与野生型是否存在差异,以及后期应用于感染实验的血象变化是否来自于基因编辑或是免疫反应,都需要进行血液生理生化指标的前期测定,从而为其应用提供基础数据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

转基因组 *hTIM4-EGFP* 与对照组野生型 C57BL/6 各 18 只,分别有雌性 8 只、雄性 10 只,SPF 级,体重 25~30 g,均来自本单位实验动物资源研究所[SCXK(京)2017-0005]。利用自行建立的 CRISPR/Cas9 技术将 *hTIM4* 基因定点敲入野生型 C57BL/6 小鼠,胚胎注射、转录等操作均在屏障环境中完成[SYXK(京)2017-0013],PCR 检测阳性即为阳性转基因鼠。转基因组与对照组均饲养于屏障环境[SYXK(京)2017-0013]。

满 12 周龄的两组小鼠,空腹 12 h 后,采 20 μ L 眼静脉抗凝血加入稀释液中用于测定血液生理指标,取全血分离血清,用于测定血清生化指标。饲养和实验操作均按照实验动物福利伦理 3R 原则规程进行,并经中国食品药品检定研究院实验动物福利伦理审查委员会审批(中检动(福)第(B)021 号)。

1.2 主要试剂与仪器

清洗液与溶血剂购自上海东湖生物医学有限公司;碱性磷酸酶等生化检测试剂购自中生北控生物科技股份有限公司。日本光电 Mek7222 血细胞分析仪;日立 7080 全自动生化分析仪。

1.3 实验方法

采用日本光电 MEK-7222 K 血球分析仪测定 22 项血液生理指标,仪器精密度:WBC 2.0%,RBC 1.5%,HGB 1.5%,MCV 1.0%,PLT 4.0%。生理测定项目分别为:白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白浓度(HGB)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞分布宽度(RDW)、白细胞五分

类计数、平均血小板体积(MPV)、血小板压积(PCT)和血小板分布宽度(PDW)。

采用日立 7080 全自动生化分析仪测定 12 项血液生化指标:碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHO)、葡萄糖(GLU)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、肌酐(CREA)、钙(CA)、磷(P)、总胆红素(Tbili)。

1.4 统计学方法

按照品种和性别分类整理数据,用 SPSS 软件作独立样本 *t* 检验统计分析,结果均以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 生理指标测定结果

转基因组与对照组在 WBC、RBC、HGB、HCT、MCH、RDW、PLT、NEUT、LYM%、NEUT% 这 10 项指标中存在统计学差异(详见表 1)。其中,转基因组在 WBC、RBC、HGB、HCT、NEUT、NEUT% 这 6 项指标上显著低于对照组($P<0.01$),在 MCH、RDW、PLT 三项指标上也低于对照组($P<0.05$),在 LYM% 指标上显著高于对照组($P<0.01$)。

按照性别比较,转基因雌性组与对照雌性组在 WBC、RBC、HGB、HCT、MCH、MCHC、RDW、PLT、PCT、NEUT、LYM 这 11 项指标中存在差异(详见表 2)。其中,转基因雌性组在 HCT、PCT、NEUT、LYM 四项指标低于对照雌性组($P<0.05$),其余 7 项指标上显著低于对照组雌性($P<0.01$)。转基因雄性组与对照雄性组在转基因组在 WBC、RBC、HGB、HCT、NEUT、NEUT% 这 6 项指标上显著低于对照组,在 MCH、RDW、PLT 三项指标上也低于对照组($P<0.05$),在 LYM% 指标上显著高于对照组($P<0.01$)。转基因雄性组与对照雄性组在 WBC、RBC、HGB、HCT、LYM、NEUT、LYM%、NEUT% 这 8 项指标中存在差异。其中,在 RBC、HGB、HCT、NEUT、NEUT% 五项指标中,转基因雄性组显著低于对照雄性组($P<0.01$),在 WBC、LYM 两项指标中低于对照雄性组($P<0.05$),而在 LYM% 指标上显著高于对照雄性组($P<0.01$)。

对同组进行组内比较,两组别雌雄间均有 7 项指标存在差异。转基因组雌雄在 MCV、MCH、MCHC、RDW、PLT、NEUT、NEUT% 存在统计学差异,对照组雌雄间在 RBC、HCT、MCV、LYM、NEUT、LYM%、NEUT% 存在统计学差异,详见表 2。

表 1hTIM4-EGFP 与 C57BL/6 血液生理指标的比较($\bar{x} \pm s, n=18$)

Table 1Comparison of blood physiological values of hTIM4-EGFP and C57BL/6 mice

项目 Items	单位 Unit	12 周龄 hTIM4-EGFP 小鼠 hTIM4-EGFP mice of 12-week-old	12 周龄 C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice of 12-week-old
白细胞计数 WBC	10 ⁹ /L	2.32±0.79 ^{▲▲}	3.55±0.80
红细胞计数 RBC	10 ¹² /L	8.29±0.72 ^{▲▲}	9.38±1.06
血红蛋白 HGB	g/L	122.58±11.47 ^{▲▲}	141.40±13.97
红细胞压积 HCT	%	36.29±2.91 ^{▲▲}	41.44±4.56
平均红细胞体积 MCV	fL	25.54±2.70	26.52±0.29
平均红细胞血红蛋白 MCH	Pg	8.54±1.01 [▲]	9.08±0.43
血红蛋白浓度 MCHC	g/L	192.90±25.37	205.17±9.07
平均红细胞分布宽度 RDW	%	7.45±0.81 [▲]	7.92±0.39
血小板计数 PLT	10 ⁹ /L	616.09±175.79 [▲]	721.23±71.08
血小板压积 PCT	%	0.12±0.02	0.14±0.04
平均血小板体积 MPV	fL	1.15±0.31	1.14±0.29
血小板分布宽度 PDW	%	9.74±1.20	10.17±0.52
淋巴细胞计数 LYM	10 ⁹ /L	1.96±0.67	2.11±0.75
单核细胞计数 MON	10 ⁹ /L	0.00±0.00	0.00±0.00
中性粒细胞计数 NEUT	10 ⁹ /L	0.36±0.25 ^{▲▲}	1.45±0.88
嗜酸性粒细胞计数 EOS	10 ⁹ /L	0.00±0.00	0.00±0.00
嗜碱性粒细胞计数 BAS	10 ⁹ /L	0.00±0.00	0.00±0.00
淋巴细胞百分比 LYM%	%	48.50±5.93 ^{▲▲}	35.94±12.09
单核细胞百分比 MON%	%	0.19±0.20	0.14±0.13
中性粒细胞百分比 NEUT%	%	8.90±5.02 ^{▲▲}	23.82±12.06
嗜酸性粒细胞百分比 EOS%	%	0.14±0.24	0.07±0.06
嗜碱性粒细胞百分比 BAS%	%	0.04±0.05	0.03±0.05

注:与 C57BL/6 小鼠比较,▲P<0.05,▲▲P<0.01。
Note. Compared with the C57BL/6 mice,▲P<0.05,▲▲P<0.01.

表 2hTIM4-EGFP 与 C57BL/6 血液生理指标组间差异与性别差异比较

Table 2Comparison of blood physiological values of hTIM4-EGFP and C57BL/6 mice in different sexes and groups

项目 Items	单位 Unit	12 周龄 hTIM4-EGFP 小鼠 hTIM4-EGFP mice of 12-week-old		12 周龄 C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice of 12-week-old	
		♀ (n=8)	♂ (n=10)	♀ (n=8)	♂ (n=10)
WBC	10 ⁹ /L	2.62±1.72 ^{★★}	3.28±1.49 [#]	3.62±0.84	3.54±1.04
RBC	10 ¹² /L	7.80±1.84 ^{★★}	8.09±1.71 ^{##}	8.95±0.91 [▲]	9.84±0.93
HGB	g/L	108.70±36.98 ^{★★}	115.34±38.13 ^{##}	136.30±11.79	145.68±14.90
HCT	%	32.32±9.85 [*]	34.02±10.05 ^{##}	39.55±3.89 ^{▲▲}	43.60±3.90
MCV	fL	22.64±6.89 ^{*△}	23.88±6.49	26.55±0.36 ^{▲▲}	26.60±0.23
MCH	pg	7.94±2.02 ^{★★△}	8.52±1.77	9.18±0.49	8.89±0.13
MCHC	g/L	167.82±61.63 ^{★★△}	181.60±59.64	207.25±10.37	200.28±3.48
RDW	%	7.02±1.75 ^{★★△}	7.53±1.56	8.04±0.41	7.67±0.18
PLT	10 ⁹ /L	514.38±236.76 ^{△△★★}	632.52±224.53	719.25±68.87	701.10±72.38
PCT	%	0.81±2.05 [*]	0.82±2.05	0.14±0.05	0.12±0.02
MPV	fL	1.73±1.77	1.67±1.78	1.20±0.34	1.03±0.11
PDW	%	8.92±2.34	9.37±1.97	10.22±0.59	10.24±0.38
LYM	10 ⁹ /L	2.37±1.72 [*]	2.76±1.55 [#]	2.37±0.80 ^{▲▲}	1.60±0.42
MON	10 ⁹ /L	0.72±2.09	0.71±2.09	0.00±0.00	0.00±0.00
NEUT	10 ⁹ /L	0.97±2.01 ^{*△△}	1.23±1.93 ^{##}	1.25±0.94 ^{▲▲}	1.94±0.70
EOS	10 ⁹ /L	0.72±2.09	0.71±2.09	0.00±0.00	0.00±0.00
BAS	10 ⁹ /L	0.72±2.09	0.71±2.09	0.00±0.00	0.00±0.00
LYM%	%	43.61±14.85	42.61±13.38 ^{##}	39.76±12.93 ^{▲▲}	27.58±3.90
MON%	%	0.88±2.04	0.81±2.05	0.15±0.15	0.17±0.13
NEUT%	%	7.25±4.52 ^{△△}	11.83±4.13 ^{##}	20.00±12.86 ^{▲▲}	32.16±3.93
EOS%	%	0.87±2.05	0.75±2.07	0.07±0.08	0.05±0.04
BAS%	%	0.74±2.08	0.73±2.08	0.03±0.05	0.04±0.06

注:雌性 hTIM4-EGFP 小鼠与雌性 C57BL/6 小鼠相比,*P<0.05,★★P<0.01;雄性 hTIM4-EGFP 小鼠与雄性 C57BL/6 小鼠相比,#P<0.05,##P<0.01;hTIM4-EGFP 小鼠雌雄间比较,△P<0.05,△△P<0.01;C57BL/6 小鼠雌雄间比较,▲P<0.05,▲▲P<0.01。
Note. Comparison between the female hTIM4-EGFP mice with the female C57BL/6 mice,*P<0.05,★★P<0.01. Comparison between the male hTIM4-EGFP mice with the male C57BL/6 mice,#P<0.05,##P<0.01. Comparison between male and female of hTIM4-EGFP mice,△P<0.05,△△P<0.01. Comparison between male and female of C57BL/6 mice,▲P<0.05,▲▲P<0.01.

2.2 生化指标测定结果

转基因组在 ALT、AST、TG、P 这 4 项指标上均低于对照组(详见表 3)。其中,在 ALT、TG 和 P 这 3 项指标上显著低于对照组($P<0.01$),在 AST 上低于对照组($P<0.05$)。

按照性别比较,转基因雌性组与对照雌性组在 ALP、CHO、TG 这 3 项指标中存在差异(详见表 4)。其中,转基因雌性组在 ALP 指标显著高于对照雌性组($P<0.01$),其余 2 项指标低于对照雌性组($P<0.05$)。转基因雄性组与对照雄性组在转基因组在 ALT、AST、P 这 3 项指标上均低于对照组。

对同组进行组内比较,两组别雌雄间各有 2 项

和 4 项指标存在差异。转基因组雌雄在 ALP 和 CHO 存在显著差异,对照组雌雄间在 ALT、AST、TP、P 指标上存在统计学差异,详见表 4。

3 讨论

实验动物的血液生理生化指标包含了血细胞的分类构成、血清蛋白含量、血糖、酶活力等反应机体内环境稳态的生理代谢参数,反映了个体物质代谢、能量代谢水平,是判断动物健康状态及遗传稳定性等的标准,其测定受到物种、年龄、性别、环境、营养状态、疾病等因素的影响^[9-12]。

表 3 *hTIM4-EGFP* 与 C57BL/6 血液生化指标的比较($\bar{x} \pm s, n=18$)
Table 3 Comparison of serum biochemical values of *hTIM4-EGFP* and C57BL/6mice

项目 Items	单位 Unit	12 周龄 <i>hTIM4-EGFP</i> 小鼠 <i>hTIM4-EGFP</i> mice of 12-week-old	12 周龄 C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice of 12-week-old
丙氨酸氨基转移酶 ALT	U/L	26.28±9.20 ^{▲▲}	38.83±14.37
天冬氨酸氨基转移酶 AST	U/L	152.61±30.92 [▲]	214.44±105.69
碱性磷酸酶 ALP	U/L	166.61±34.11	145.72±28.50
葡萄糖 GLU	mmol/L	2.64±0.86	2.77±0.85
甘油三酯 TG	mmol/L	0.65±0.16 ^{▲▲}	0.92±0.34
总胆固醇 CHO	mmol/L	2.58±0.57	2.76±0.29
总蛋白 TP	g/L	64.20±4.14	65.24±5.146
白蛋白 ALB	g/L	25.97±1.91	25.81±2.36
钙 CA	mmol/L	2.26±0.12	2.32±0.18
总胆红素 T.Bili	μmol/L	1.01±0.74	0.77±0.40
磷 P	mmol/L	3.48±0.45 ^{▲▲}	4.06±0.65
肌酐 CREA	μmol/L	15.89±4.24	16.33±3.07

注:与 C57BL/6 小鼠比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。
Note. Compared with the C57BL/6 mice,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$.

表 4 *hTIM4-EGFP* 与 C57BL/6 血液生化指标组间差异与性别差异比较
Table 4 Comparison of serum biochemical values of *hTIM4-EGFP* and C57BL/6 mice in different sexes and groups

项目 Items	单位 Unit	12 周龄 <i>hTIM4-EGFP</i> 小鼠 <i>hTIM4-EGFP</i> mice of 12-week-old		12 周龄 C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice of 12-week-old	
		♀ ($n=8$)	♂ ($n=10$)	♀ ($n=8$)	♂ ($n=10$)
ALT	U/L	22.50±6.65	29.30±10.13 ^{##}	29.00±9.17 ^{▲▲}	46.70±13.04
AST	U/L	160.50±38.36	146.30±23.71 [#]	151.00±32.27 [▲]	265.20±117.68
ALP	U/L	191.25±20.37 ^{***△△}	146.90±30.06	137.00±34.21	152.70±22.41
GLU	mmol/L	2.27±0.95	2.94±0.70	3.12±0.91	2.49±0.71
TG	mmol/L	0.56±0.10 [*]	0.72±0.16	1.06±0.47	0.81±0.14
CHO	mmol/L	2.17±0.37 ^{*△△}	2.91±0.49	2.76±0.42	2.77±0.13
TP	g/L	62.21±4.44	65.79±3.26	62.13±5.67 [▲]	67.74±3.04
ALB	g/L	26.08±1.78	25.89±2.10	24.96±2.62	26.49±2.01
CA	mmol/L	2.27±0.12	2.25±0.12	2.24±0.11	2.38±0.20
T.Bili	μmol/L	0.95±1.04	1.05±0.44	0.65±0.40	0.86±0.40
P	mmol/L	3.33±0.50	3.59±0.38 ^{##}	3.55±0.47 ^{▲▲}	4.48±0.46
CREA	μmol/L	17.88±5.41	14.30±2.21	15.75±3.58	16.80±2.70

注:雌性 *hTIM4-EGFP* 小鼠与雌性 C57BL/6 小鼠相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;雄性 *hTIM4-EGFP* 小鼠与雄性 C57BL/6 小鼠相比,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$; *hTIM4-EGFP* 小鼠雌雄间比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$; C57BL/6 小鼠雌雄间比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。
Note. Comparison between the female *hTIM4-EGFP* mice with the female C57BL/6 mice,* $P<0.05$,** $P<0.01$. Comparison between the male *hTIM4-EGFP* mice with the male C57BL/6 mice,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$. Comparison between male and female of *hTIM4-EGFP* mice,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$. Comparison between male and female of C57BL/6 mice,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$.

6~8 周龄的性成熟小鼠是开展实验通常选择的实验对象,而 12 周龄前后,小鼠的骨生物功能才趋于稳定,骨髓造血也趋于稳定,因此本研究选择了 12 周龄的 *Tim4* 转基因鼠与野生型进行比较分析,能够在一定程度反映 *Tim4* 基因敲入对生理生化指标的影响^[13]。

从测定的生理指标上分析,无论按照同性别比较或总体比较,除 LYM% 指标,均存在 WBC、RBC、PLT 等主要指标在内的 11 项或 9 项指标转基因组低于野生型对照组的情况,整体血生理参数与野生型差异较大,但 LYM 计数两者并无明显差异,所以在 LYM% 指标上出现了转基因组高于野生组的情况。淋巴细胞计数指标尤其可以为研究与 *Tim* 基因有关的免疫功能提供借鉴。

从测定的生化指标上分析,转基因组在 ALT、AST、TG、P 四项指标上均低于野生型对照组;从同性别比较而言,除转基因雌性组的 ALP 高于野生型雌性组外,转基因雌性和雄性分别在 ALP、CHO、TG 以及 ALT、AST、P 各 3 项指标中低于野生型对应性别组,反映出两者在在肝功、脂代谢以及内分泌功能上均可存在一定差异。

无论生理生化指标,均存在组间差异大于组内差异。在周龄、饲养等条件一致的情况下,基因敲入可能是导致生理指标差异的最主要因素^[14];由于 *hTim4* 基因的转入可能会带来血液生理稳态改变、以及调低肝脂代谢和内分泌等。该测定建立的血液生理和血清生指标背景资料,为 *hTIM4-EGFP* 小鼠的应用研究提供了基础数据。

参考文献:

[1] 张才成. *Tim* 家族的研究进展及与哮喘的关系[J]. 国外医学(免疫学分册), 2005(5): 62-66.

[2] 胡耀华, 阳慧, 吴翔, 等. *TIM-1* 和 *TIM-4* mRNA 在 HAV 患者中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(14): 35-39.

[3] 姜杰, 杨明浩, 姜召玲, 王国艳, 修燕, 赵培庆. *Tim-4* 促进子宫颈癌细胞 SiHa 侵袭与迁移及其可能机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(3): 270-274.

[4] 代宇, 范小琴, 史玉朋, 叶俊强. 类风湿关节炎患者外周血单个核细胞诱导成熟树突状细胞 *TIM4* 表达[J]. 广东医学院学报, 2016, 34(6): 602-605.

[5] 鲍亮, 赵弘卿. *Tim-4* 在非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(15): 1129-1133.

[6] 陈治中, 胡丽华, 卿吉琳. 人类 *TIM-4-EGFP* 融合蛋白重组体的构建、表达和特性分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(3): 262-268.

[7] 张吉梅, 杨凌骏, 吴从平, 等. 人 *TIM-4* 基因启动子的生物学信息分析[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(9): 979-982.

[8] 续力云, 祁建妮, 梁晓红, 等. 稳定高表达小鼠 *Tim-4* 巨噬细胞系 RAW264. 7-T4 的建立[J]. 山东大学学报(医学版), 2008(6): 551-555.

[9] 何蕾, 马慧萍, 景临林, 等. 模拟高原缺氧环境对不同性别大鼠生理生化指标的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(12): 1-5.

[10] 李百强, 史向华, 薛润苗, 等. 过氧乙酸常规喷雾消毒对 SD 大鼠血液学及血清生化指标的影响[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(19): 2277-2281.

[11] 滕永康, 丛日旭, 刘云波. 30 只普通绵耳猕猴血液学和血清生化指标的测定及分析[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(5): 70-74.

[12] 朱祥宇, 陈烨, 王学文, 等. 自发性基因突变 *SCD1*^{-/-} 小鼠主要脏器参数、血液生理生化指标的观察[J]. 实验动物科学, 2018, 35(6): 22-27.

[13] 李昊, 张西正. 小鼠骨质疏松模型建立方法与评价指标选择概述[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(7): 663-666.

[14] 杨燕燕, 俞春英, 周建华, 等. *FMR1* 基因敲除对 C57BL/6 小鼠部分生物学特性的影响[J]. 动物学杂志, 2016, 51(6): 1010-1017.

[收稿日期] 2019-05-23