



不同周龄 C57-*ras* 转基因小鼠模型杂交 1 代 CB6F1 小鼠的脏器及血液学参数测定

魏 杰, 王 洪, 刘甦苏, 陈 航, 李芳芳, 范昌发, 岳秉飞

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

【摘要】 目的 测定 4 周龄和 8 周龄不同性别 CB6F1 小鼠的脏器及血液生理生化指标正常值, 并比较周龄、性别对各项指标的影响。**方法** 分别取 20 只雌雄各半的 4 周龄和 8 周龄的 CB6F1 小鼠, 活体称重, 解剖称取主要脏器重量, 采血测定血液生理指标和血清生化指标。**结果** 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 在体重、心、肝、脾、右卵巢、左睾丸、右睾丸、白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、血小板压积(PCT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、淋巴细胞(LYM)、总蛋白(TP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、磷(P)、甘油三酯(TG)这 22 项指标上差异存在显著性($P < 0.01$), 在左肾、右肾、右肾上腺、胸腺、左卵巢、红细胞分布宽度(RDW)、单核细胞百分比(MON%)、尿素(BUN)这 8 项指标上差异有统计学意义($P < 0.05$)。从性别上比较, 4 周龄 CB6F1 在体重、心、肝、脾、肺、左肾、右肾、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、LYM、ALT、ALP、葡萄糖(GLU)、P、总胆固醇(CHO)这 14 项指标上都有雌雄间的显著差异($P < 0.01$), 在右肾上腺、WBC、PCT、平均血小板体积(MPV)、总蛋白(TP)、BUN 这 6 项指标上存在雌雄间的统计学差异($P < 0.05$); 8 周龄 CB6F1 在体重、心、肝、肺、左肾、右肾、MCV、PCT、LYM、淋巴细胞百分比(LYM%)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、ALT、GLU、P、CHO 这 15 项指标上都有雌雄间的显著差异($P < 0.01$), 在 WBC、RBC、MPV、中性粒细胞(NEUT)、TP 这 5 项指标上存在雌雄间的统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 本文测定了不同周龄不同性别 CB6F1 小鼠的脏器及血液生理生化指标, 为其建立正常检测指标和应用提供参考。

【关键词】 CB6F1 小鼠; 脏器重量; 血液生理生化指标

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 08-0006-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.008.002

Determination of hematological and visceral weight parameters of F1 carcinogenesis transgenic C57-*ras* model CB6F1 mice

WEI Jie, WANG Hong, LIU Su-su, CHEN Hang, LI Fang-fang, FAN Chang-fa, YUE Bing-fei
(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To determine the normal range of hematological and visceral weight parameters of F1 4-week and 8-week old, male and female transgenic CB6F1 mice. The influence of gender and week age on the biochemical parameters was assessed. **Methods** 4-week and 8-week old CB6F1 mice, half male and half female ($n = 20$ in each group), were weighed alive, dissected to weigh the main viscera, and blood samples were collected to test the physiological and biochemical parameters. **Results** When 4-week old and 8-week old CB6F1 mice were compared, there were

[基金项目] 国家科技支撑计划(2013BAK11B03)。

[作者简介] 魏杰(1982-), 女, 硕士。研究方向: 免疫遗传检测。E-mail: jane3040320@163.com。

[通讯作者] 岳秉飞(1960-), 男, 研究员, 博士。研究方向: 动物遗传学。E-mail: y6784@126.com。

significant differences in 22 parameters (body weight, heart, liver, spleen, left ovary, left testis, right testis, WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, PCT, MPV, PDW, LYM, TP, ALT, ALB, P and TG) ($P < 0.01$ for all), and in 8 parameters (left kidney, right kidney, right adrenal, thymus, left ovary, RDW, MON% and BUN) ($P < 0.05$ for all). When male and female 4-week CB6F1 mice were compared, there were significant differences in 14 parameters (body weight, heart, liver, spleen, lung, left kidney, right kidney, MCHC, LYM, ALT, ALP, GLU, P and CHO) ($P < 0.01$ for all), and in 6 parameters (right adrenal, WBC, PCT, MPV, TP and BUN) ($P < 0.05$ for all). For male and female 8-week old CB6F1 mice, there were significant differences in 15 parameters (body weight, heart, liver, lung, left kidney, right kidney, MCV, PCT, LYM, LYM%, NEUT%, ALT, GLU, P and CHO) ($P < 0.01$ for all), and in 5 parameters (WBC, RBC, MPV, NEUT and TP) ($P < 0.05$ for all). **Conclusions** The normal range of hematological and visceral weight parameters of 4-week and 8-week old male and female CB6F1 mice are determined. Our study establishes normal detection indexes of CB6F1 mice and provides useful reference for its application.

【Key words】 CB6F1 mice; Viscera weight; Blood physiological and biochemical parameters

肿瘤是一类威胁人类生命健康的重大疾病。C57-*ras* 转基因小鼠作为常用的自发肿瘤动物模型在肿瘤病理机制、治疗等方向的研究中发挥着重要作用^[1]。然而自发肿瘤过高,也会影响其在肿瘤药物筛选和安全性评价中的应用^[2]。在实际工作中为降低自发肿瘤的背景影响,通常使用的是 *ras* 转基因动物与 BALB/c 杂交 F1 代 CB6F1^[3-4]。

实验动物脏器重量和血液生理生化参数都是其主要的生物学特性指标,与其遗传品质密切相关,也是在药物长期毒性研究必须观测的项目^[5]。已有研究测定了 32 周龄的 CB6F1 小鼠的脏器及血液参数,但其他周龄小鼠的各项指标尚没有研究报道^[6]。本文即测定了不同周龄 C57-*ras* 致癌性转基因模型杂交 1 代 CB6F1 的脏器及血液学参数,为 CB6F1 小鼠的监测及应用提供更为广泛的数据基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物及处理

以本单位雄性 C57-*ras* 转基因阳性鼠为父本,雌性 BALB/cJ 鼠为母本,进行交配,并通过 PCR 方法在 F1 代中筛选出 *ras* 基因阳性鼠 CB6F1 (c-Ha-*ras*^{+/+})^[7]。CB6F1 鼠饲养于屏障环境,饲喂 SPF 级小鼠颗粒饲料,饮用灭菌自来水。动物生产许可证号为 SCXK(京)2009-0017。

在 4 周和 8 周各取 20 只,雌雄各半。空腹 12 h 后,活体称重。眼静脉采抗凝血 20 μ L 测定血液生理指标。摘眼球采全血并分离血清,用以测定血清生化指标。安乐死后解剖脏器称量脏器重量。实验动物使用许可证号为 SYXK(京)2011-0008。

1.2 主要仪器及设备

日本光电 Mek7222 血细胞分析仪,奥林巴斯

AU400 全自动生化分析仪,Sartorius CPA 423S 电子天平。

1.3 试剂

清洗液 DH520、清洗液 DH620、稀释液 DH640、溶血剂 DH910、溶血剂 DH680 均购自上海东湖生物医学有限公司;碱性磷酸酶等 13 项血清生化指标检测试剂均来自中生北控生物科技股份有限公司。

1.4 测定项目及方法^[8]

体重和脏器指标:活体称重记录体重。解剖取出心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、卵巢和睾丸,剔除脂肪和包膜,用生理盐水清洗血渍,滤纸吸干表面水分后用电子天平称重(单位:g),精确到 0.001 g。

血液生理指标:红细胞计数(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(RDW)、白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MON)、中性粒细胞计数(NEUT)、嗜酸性粒细胞计数(EOS)、嗜碱性粒细胞计数(BAS)、淋巴细胞百分比(LYM%)、单核细胞百分比(MON%)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)、嗜碱性粒细胞百分比(BAS%)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板压积(PCT)和血小板分布宽度(PDW),共 22 项。用日本光电 MEK-7222K 血球分析仪测定,仪器精度:WBC 2.0%、RBC 1.5%、HGB 1.5%、MCV 1.0%、PLT 4.0%。

血液生化指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素(BUN)、肌酐(CREA)、葡萄糖(GLU)、钙(CA)、磷(P)、总胆固醇

(CHO)、总胆红素 (Tbili) 和甘油三酯 (TG), 共 13 项。用 Olympus AU400 全自动生化分析仪测定。

1.5 统计学方法

所得数据按照不同周龄, 不同性别分类整理, 用 SPSS 软件进行统计, 作单因素方差分析, 统计结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 体重及脏器重量测定结果

从 4 周龄和 8 周龄总体均值比较, 除肺和左肾上腺以外的 12 项指标均有统计差异。其中, 体重、

心、肝、脾、右卵巢、左睾丸、右睾丸 7 项指标上都有不同周龄间的差异显著性 ($P < 0.01$); 左肾、右肾、右肾上腺、胸腺、左卵巢 5 项指标在不同周龄间差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)。结果详见表 1。

从性别间比较, 4 周龄 CB6F1 在体重、心、肝、脾、肺、左肾、右肾 7 项指标上差异都有雌雄间的显著性 ($P < 0.01$), 在右肾上腺指标上差异存在统计学意义 ($P < 0.05$); 8 周龄 CB6F1 仅在体重、心、肝、肺、左肾、右肾 6 项指标上差异都有雌雄间的显著性 ($P < 0.01$)。结果详见表 2。

表 1 不同周龄 CB6F1 的体重脏器指标 (g)
Tab.1 Body weight and visceral parameters of CB6F1 mice at different weeks of age (g)

项目 Items	4 周龄 (n = 20)	8 周龄 (n = 20)
	4-week old	8-week old
体重 Body weight▲▲	18.165 ± 2.338	21.125 ± 3.122
心 Heart▲▲	0.104 ± 0.021	0.117 ± 0.021
肝 Liver▲▲	1.044 ± 0.223	1.197 ± 0.213
脾 Spleen▲▲	0.093 ± 0.014	0.076 ± 0.007
肺 Lung	0.137 ± 0.024	0.141 ± 0.027
左肾 Left kidney▲	0.132 ± 0.028	0.157 ± 0.035
右肾 Right kidney▲	0.130 ± 0.029	0.153 ± 0.030
左肾上腺 Left adrenal	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001
右肾上腺 Right adrenal▲	0.003 ± 0.001	0.004 ± 0.001
胸腺 Thymus▲	0.102 ± 0.027	0.087 ± 0.015
左卵巢 Left ovary▲·★	0.003 ± 0.002	0.006 ± 0.002
右卵巢 Right ovary▲▲·★	0.004 ± 0.002	0.006 ± 0.002
左睾丸 Left testis▲▲·★	0.064 ± 0.012	0.110 ± 0.019
右睾丸 Right testis▲▲·★	0.065 ± 0.014	0.103 ± 0.018

注: ▲表示 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 间 $P < 0.05$, ▲▲表示 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 间 $P < 0.01$; ★表示 $n = 10$ 。
Note. ▲ indicates $P < 0.05$ between 4-week-old and 8-week-old CB6F1 mice, while ▲▲ indicate $P < 0.01$; ★ indicates $n = 10$.

表 2 不同性别 CB6F1 的体重脏器指标 (g)
Tab.2 Body weight and visceral parameters of different gender CB6F1 mice (g)

项目 Items	4 周龄 (4-week old)		8 周龄 (8-week old)	
	雌 ♀ (n = 10)	雄 ♂ (n = 10)	雌 ♀ (n = 10)	雄 ♂ (n = 10)
体重 Body weight	16.540 ± 1.211	19.790 ± 2.051▲▲	18.640 ± 1.690	23.610 ± 2.000★★
心 Heart	0.090 ± 0.008	0.118 ± 0.020▲▲	0.105 ± 0.011	0.134 ± 0.017★★
肝 Liver	0.867 ± 0.087	1.220 ± 0.170▲▲	1.013 ± 0.079	1.381 ± 0.118★★
脾 Spleen	0.088 ± 0.014	0.098 ± 0.012▲▲	0.077 ± 0.007	0.073 ± 0.005
肺 Lung	0.124 ± 0.012	0.151 ± 0.026▲▲	0.124 ± 0.013	0.158 ± 0.025★★
左肾 Left kidney	0.112 ± 0.014	0.151 ± 0.025▲▲	0.128 ± 0.016	0.186 ± 0.022★★
右肾 Right kidney	0.110 ± 0.012	0.151 ± 0.026▲▲	0.127 ± 0.011	0.179 ± 0.016★★
左肾上腺 Left adrenal	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.001
右肾上腺 Right adrenal	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001▲	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001
胸腺 Thymus	0.114 ± 0.022	0.091 ± 0.027	0.093 ± 0.017	0.081 ± 0.011
左卵巢 Left ovary	0.003 ± 0.002	/	0.006 ± 0.002	/
右卵巢 Right ovary	0.004 ± 0.002	/	0.006 ± 0.002	/
左睾丸 Left testis	/	0.064 ± 0.012	/	0.110 ± 0.019
右睾丸 Right testis	/	0.065 ± 0.014	/	0.103 ± 0.018

注: ▲表示 4 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.05$, ▲▲表示 4 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.01$; ★表示 8 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.01$ 。
Note. ▲ indicates $P < 0.05$ in 4-week-old CB6F1 mice of different genders, while ▲▲ indicate $P < 0.01$; ★ indicates $P < 0.01$ in 8-week-old CB6F1 mice of different genders.

表 3 不同周龄 CB6F1 的血液生理指标
Tab. 3 Blood physiological parameters of different week old CB6F1 mice

项目 Items	单位 Unit	4 周龄 4-week old (n = 20)	8 周龄 8-week old (n = 20)
白细胞计数 WBC ^{▲▲}	$\times 10^9/L$	3.96 ± 0.66	2.71 ± 0.58
红细胞计数 RBC ^{▲▲}	$\times 10^{12}/L$	8.43 ± 0.48	9.85 ± 0.47
血红蛋白浓度 HGB ^{▲▲}	g/L	129.15 ± 7.76	145.45 ± 7.48
红细胞压积 HCT ^{▲▲}	%	43.11 ± 2.25	48.00 ± 2.02
平均红细胞体积 MCV ^{▲▲}	fL	51.13 ± 0.93	48.80 ± 1.06
平均红细胞血红蛋白 MCH ^{▲▲}	pg	15.33 ± 0.34	14.77 ± 0.38
平均红细胞血红蛋白浓度 MCHC	g/L	299.55 ± 7.07	303.00 ± 6.19
红细胞分布宽度 RDW [▲]	%	14.71 ± 0.71	14.06 ± 0.97
血小板计数 PLT	$\times 10^9/L$	655.75 ± 95.11	627.75 ± 46.77
血小板压积 PCT ^{▲▲}	%	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.01
平均血小板体积 MPV ^{▲▲}	fL	1.70 ± 0.14	1.46 ± 0.15
血小板分布宽度 PDW ^{▲▲}	%	18.00 ± 0.76	16.80 ± 0.89
淋巴细胞计数 LYM ^{▲▲}	$\times 10^9/L$	2.94 ± 0.80	1.94 ± 0.55
单核细胞计数 MON	$\times 10^9/L$	0.00 ± 0	0.00 ± 0.00
中性粒细胞计数 NEUT	$\times 10^9/L$	1.03 ± 0.48	0.77 ± 0.47
嗜酸性粒细胞计数 EOS	$\times 10^9/L$	0.00 ± 0	0.01 ± 0.02
嗜碱性粒细胞计数 BAS	$\times 10^9/L$	0.00 ± 0	0.00 ± 0.00
淋巴细胞百分比 LYM%	%	73.37 ± 12.97	71.45 ± 13.36
单核细胞百分比 MON% [▲]	%	0.25 ± 0.16	0.12 ± 0.22
中性粒细胞百分比 NEUT%	%	26.11 ± 12.99	13.36 ± 13.36
嗜酸性粒细胞百分比 EOS%	%	0.22 ± 0.13	0.45 ± 0.61
嗜碱性粒细胞百分比 BAS%	%	0.06 ± 0.09	0.06 ± 0.13

注:▲表示 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 间 $P < 0.05$,▲▲表示 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 间 $P < 0.01$ 。

Note. ▲ indicates $P < 0.05$ between 4-week-old and 8-week-old CB6F1 mice, while▲▲ indicate that $P < 0.01$.

2.2 生理指标测定结果

从 4 周龄和 8 周龄总体均值比较,在 WBC、RBC、HGB、HCT、MCV、MCH、PCT、MPV、PDW、LYM 这 10 项指标上都有不同周龄间的差异显著性($P < 0.01$),且在 RDW、MON% 这 2 项指标上差异存在统计学意义($P < 0.05$)。结果详见表 3。

从性别间比较,4 周龄 CB6F1 在 WBC、PCT、MPV 这 3 项指标上差异有雌雄间的统计学意义($P < 0.05$),在 MCHC、LYM 这 2 项指标上差异存在显著性($P < 0.01$);8 周龄 CB6F1 在 WBC、RBC、MPV、NEUT 这 4 项指标上差异有雌雄间的统计学意义($P < 0.05$),在 MCV、PCT、LYM、LYM%、NEUT% 这 5 项指标上差异有雌雄间的显著性($P < 0.01$)。结果详见表 4。

2.3 生化指标测定结果

从 4 周龄和 8 周龄总体均值比较,在 TP、ALT、ALB、P、TG 这 5 项指标上都有不同周龄间的显著差异($P < 0.01$),而仅在 BUN 这 1 项指标上存在统计学差异($P < 0.05$)。结果详见表 5。

从性别间比较,4 周龄 CB6F1 仅在 TP、BUN 这 2 项指标上有雌雄间的统计学差异($P < 0.05$),在 ALT、ALP、GLU、P、CHO 这 5 指标上存在显著差异

($P < 0.01$);8 周龄 CB6F1 在 TP 项目上有雌雄间的统计学差异($P < 0.05$),在 ALT、GLU、P、CHO 这 4 项指标上有雌雄间的显著差异($P < 0.01$)。结果详见表 6。

3 讨论

3.1 年龄、性别对 CB6F1 小鼠体重及脏器重量的影响

实验动物的体重及脏器重量受到自身和试验等多种因素影响,在正常状态下,主要受性别、年龄、品种等自身因素影响^[9]。从本研究中的 14 项体重脏器指标来看,4 周龄和 8 周龄 CB6F1 小鼠仅在肺重量 1 项上没有周龄差异,其余 13 项均有差异或显著差异。且随着周龄增长,脾、胸腺免疫器官重量呈降低趋势,其余指标则呈持平或升高趋势。这种变化趋势符合一般小鼠的生长发育特性。

4 周龄 CB6F1 小鼠仅有胸腺和左肾上腺两项指标没有性别差异,其余 8 项均有性别差异。8 周龄 CB6F1 小鼠则在脾、左肾上腺、右肾上腺、胸腺 4 项指标上没有性别差异,其余 6 项则差异显著。不同的周龄和性别的 CB6F1 小鼠在体重和脏器重量多数指标中均有差异。

3.2 年龄、性别对 CB6F1 小鼠生理指标的影响

本研究共测定了 22 项血液生理指标。其中, 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 小鼠在 WBC、RBC、HGB、HCT、MCV、MCH、PCT、MPV、PDW、LYM、RDW 和 MON% 这 12 项指标上均有差异, 其余 10 项无差异;

且随着周龄增长, WBC、MCV、MCH、RDW、PLT、PCT、MPV、PDW、NEUT、LYM%、MON%、NEUT% 这 12 项指标有降低趋势, 其余 10 项指标呈持平或升高趋势。

表 4 不同性别 CB6F1 的血液生理指标

Tab. 4 Blood physiological parameters in the CB6F1 mice of different genders

项目 Items	单位 Unit	4 周龄 4-week old		8 周龄 8-week old	
		雌 ♀ (n = 10)	雄 ♂ (n = 10)	雌 ♀ (n = 10)	雄 ♂ (n = 10)
白细胞计数 WBC	* 10 ⁹ /L	4.28 ± 0.68	3.64 ± 0.48 [▲]	3.01 ± 0.54	2.40 ± 0.47 [★]
红细胞计数 RBC	* 10 ¹² /L	8.66 ± 0.49	8.21 ± 0.37	9.91 ± 0.46	9.79 ± 0.49 [★]
血红蛋白浓度 HGB	g/L	132.40 ± 7.63	125.90 ± 6.74	147.90 ± 6.40	143.00 ± 7.99
红细胞压积 HCT	%	43.81 ± 2.51	42.40 ± 1.82	48.14 ± 2.18	47.86 ± 1.94
平均红细胞体积 MCV	fL	50.58 ± 0.81	51.67 ± 0.71	48.64 ± 0.96	48.96 ± 1.18 ^{★★}
平均红细胞血红蛋白 MCH	pg	15.30 ± 0.32	15.35 ± 0.37	14.93 ± 0.28	14.60 ± 0.41
平均红细胞血红蛋白浓度 MCHC	g/L	302.20 ± 6.61	296.90 ± 6.79 ^{▲▲}	307.30 ± 2.21	298.70 ± 5.91
红细胞分布宽度 RDW	%	14.76 ± 0.85	14.65 ± 0.57	14.39 ± 1.13	13.72 ± 0.68
血小板计数 PLT	* 10 ⁹ /L	698.80 ± 110.22	614.70 ± 56.61	637.50 ± 37.00	618.00 ± 55.11
血小板压积 PCT	%	0.12 ± 0.03	0.10 ± 0.01 [▲]	1.00 ± 0.01	0.09 ± 0.01 ^{★★}
平均血小板体积 MPV	fL	1.77 ± 0.13	1.62 ± 0.12 [▲]	1.52 ± 0.15	1.39 ± 0.12 [★]
血小板分布宽度 PDW	%	17.79 ± 0.51	18.20 ± 0.93	16.91 ± 0.77	16.69 ± 1.02
淋巴细胞计数 LYM	* 10 ⁹ /L	3.48 ± 0.65	2.39 ± 0.52 ^{▲▲}	2.33 ± 0.49	1.54 ± 0.24 ^{★★}
单核细胞计数 MON	* 10 ⁹ /L	0.00 ± 0	0.00 ± 0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
中性粒细胞计数 NEUT	* 10 ⁹ /L	0.80 ± 0.19	0.57 ± 0.57	0.67 ± 0.28	0.86 ± 0.61 [★]
嗜酸性粒细胞计数 EOS	* 10 ⁹ /L	0.00 ± 0	0.00 ± 0	0.01 ± 0.03	0.00 ± 0.00
嗜碱性粒细胞计数 BAS	* 10 ⁹ /L	0.00 ± 0	0.00 ± 0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
淋巴细胞百分比 LYM%	%	80.72 ± 5.57	66.02 ± 14.29	76.67 ± 8.26	66.22 ± 15.75 ^{★★}
单核细胞百分比 MON%	%	0.27 ± 0.16	0.22 ± 0.18	0.07 ± 0.16	0.16 ± 0.26
中性粒细胞百分比 NEUT%	%	18.73 ± 5.63	33.49 ± 14.26	22.77 ± 7.84	33.09 ± 16.01 ^{★★}
嗜酸性粒细胞百分比 EOS%	%	0.23 ± 0.15	0.21 ± 0.12	0.41 ± 0.58	0.49 ± 0.66
嗜碱性粒细胞百分比 BAS%	%	0.05 ± 0.07	0.06 ± 0.11	0.08 ± 0.17	0.04 ± 0.07

注: [▲]表示 4 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.05$, ^{▲▲}表示 4 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.01$; [★]表示 8 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.05$, ^{★★}表示 8 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.01$ 。

Note: [▲] indicates $P < 0.05$ in 4-week-old CB6F1 mice of different genders, ^{▲▲} indicate $P < 0.01$; [★] indicates $P < 0.05$ in 8-week-old CB6F1 mice of different genders, ^{★★} indicate $P < 0.01$.

表 5 不同周龄 CB6F1 的血清生化指标

Tab. 5 Serum biochemical parameters of different week old CB6F1 mice

项目 Items	单位 Unit	4 周龄 (n = 20)	8 周龄 (n = 20)
		4-week old	8-week old
丙氨酸氨基转移酶 ALT	U/l	50.10 ± 17.79	55.50 ± 27.56
天冬氨酸氨基转移酶 AST	U/l	313.05 ± 127.94	397.20 ± 153.25
总蛋白 TP ^{▲▲}	g/L	35.55 ± 2.40	42.02 ± 2.66
白蛋白 ALB ^{▲▲}	g/L	6.83 ± 0.41	7.47 ± 0.44
碱性磷酸酶 ALP ^{▲▲}	U/l	310.50 ± 27.88	220.35 ± 25.13
尿素 BUN [▲]	mmol/L	4.02 ± 0.83	3.59 ± 0.51
肌酐 CREA	μmol/L	53.10 ± 11.92	54.12 ± 2.89
葡萄糖 GLU	mmol/L	9.39 ± 1.42	8.80 ± 1.43
钙 CA	mmol/L	2.04 ± 0.14	1.97 ± 0.08
磷 P ^{▲▲}	mmol/L	2.93 ± 0.37	2.54 ± 0.44
总胆固醇 CHO	mmol/L	1.47 ± 0.24	1.35 ± 0.22
甘油三酯 TG ^{▲▲}	mmol/L	1.05 ± 0.33	0.76 ± 0.28
总胆红素 T. Bili	μmol/L	3.45 ± 0.45	3.75 ± 0.55

注: [▲]表示 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 间 $P < 0.05$, ^{▲▲}表示 4 周龄和 8 周龄 CB6F1 间 $P < 0.01$ 。

Note: [▲] shows $P < 0.05$ between 4-week-old and 8-week-old CB6F1 mice, ^{▲▲} indicate $P < 0.01$.

表 6 不同性别 CB6F1 的血清生化指标
Tab. 6 Serum biochemical parameters of different gender CB6F1 mice

项目 Items	单位 Unit	4 周龄 4-week old		8 周龄 8-week old	
		雌 ♀ (n = 10)	雄 ♂ (n = 10)	雌 ♀ (n = 10)	雄 ♂ (n = 10)
丙氨酸氨基转移酶 ALT	U/l	37.50 ± 7.11	62.70 ± 16.28 ^{▲▲}	41.4 ± 10.18	69.60 ± 32.52 ^{★★}
天冬氨酸氨基转移酶 AST	U/l	272.70 ± 99.48	353.40 ± 145.06	365.40 ± 181.52	429.00 ± 119.94
总蛋白 TP	g/L	34.50 ± 2.59	36.60 ± 1.73 [▲]	40.86 ± 3.07	43.17 ± 1.58 [*]
白蛋白 ALB	g/L	6.78 ± 0.49	6.87 ± 0.33	7.56 ± 0.56	7.38 ± 0.29
碱性磷酸酶 ALP	U/l	311.40 ± 28.91	309.60 ± 28.35 ^{▲▲}	230.10 ± 22.85	210.60 ± 24.49
尿素 BUN	mmol/L	3.59 ± 0.71	4.45 ± 0.73 [▲]	3.45 ± 0.38	3.74 ± 0.59
肌酐 CREA	μmol/L	50.19 ± 16.50	56.01 ± 3.01	53.88 ± 2.76	54.36 ± 3.14
葡萄糖 GLU	mmol/L	8.50 ± 1.31	10.28 ± 0.90 ^{▲▲}	7.84 ± 0.85	9.77 ± 1.23 ^{★★}
钙 CA	mmol/L	1.99 ± 0.16	2.09 ± 0.11	1.94 ± 0.08	1.99 ± 0.08
磷 P	mmol/L	2.66 ± 0.32	3.20 ± 0.15 ^{▲▲}	2.20 ± 0.31	2.87 ± 0.25 ^{★★}
总胆固醇 CHO	mmol/L	1.27 ± 0.17	1.67 ± 0.09 ^{▲▲}	1.17 ± 0.12	1.53 ± 0.13 ^{★★}
甘油三酯 TG	mmol/L	0.94 ± 0.32	1.15 ± 0.31	0.82 ± 0.29	0.71 ± 0.27
总胆红素 T. Bili	μmol/L	3.30 ± 0.24	3.60 ± 0.57	3.72 ± 0.32	3.78 ± 0.73

注: ▲表示 4 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.05$, ▲▲表示 4 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.01$; *表示 8 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.05$, **表示 8 周龄 CB6F1 雌雄间 $P < 0.01$ 。

Note. ▲ indicates $P < 0.05$ in 4-week-old CB6F1 mice of different genders, ▲▲ indicate $P < 0.01$; * indicates $P < 0.05$ in 8-week-old CB6F1 mice of different genders, ** indicate $P < 0.01$.

4 周龄 CB6F1 小鼠有 WBC、MCHC、PCT、MPV、LYM 这 5 项指标有性别差异,其余 17 项没有性别差异。8 周龄 CB6F1 小鼠则在 WBC、RBC、MPV、NEUT、MCV、PCT、LYM、LYM%、NEUT% 这 9 项上有性别差异,其余 13 项无性别差异。血液生理指标在成年 CB6F1 小鼠中的性别差异更为明显。

3.3 年龄、性别对 CB6F1 小鼠生化指标的影响

在测定的 13 项血清生化指标中,4 周龄和 8 周龄 CB6F1 小鼠在 TP、ALT、ALB、P、TG、BUN 这 6 项指标上存在差异,其余 7 项无差异;且随着周龄增长,ALP、BUN、GLU、CA、P、CHO、TG 这 7 项指标呈降低趋势,其余 6 项呈升高趋势。

4 周龄和 8 周龄 CB6F1 小鼠雌雄间均有 1 项 (TP) 存在统计学差异 ($P < 0.05$)、4 项 (ALT、GLU、P、CHO) 显著差异 ($P < 0.01$) 和 6 项 (AST、ALB、CREA、CA、TG、T. Bili) 无统计学差异。仅有 ALP 和 BUN 两项在 4 周龄 CB6F1 小鼠中差异显著而 8 周龄无统计学差异。血液生化指标在未成年 CB6F1 小鼠中的性别差异更为明显。

3.4 CB6F1 的选择与应用

CB6F1 小鼠是一种在肿瘤及药物筛选中有着重要应用的实验动物^[4]。OECD 规定需要使用 6 ~ 8 周龄的实验动物进行致癌性实验。左琴等^[6]曾对 32 周龄的 CB6F1 小鼠的血液生理生化和脏器重量进行过研究,比较了 *ras* 基因转入对于该周龄小鼠各项指标的影响,但对不同周龄的 CB6F1 小鼠的各项指标尚没有报道。本实验研究了 4 周龄和 8 周龄

的 CB6F1 小鼠体重、脏器重量、生理生化指标,为进行致癌性实验提供了初始可参考数据,同时通过比较年龄、性别对各项指标的影响,也为其应用提供了更广泛的数据基础。

参考文献:

- [1] 林红英,殷润婷,奚涛,等. 在肿瘤研究中转基因小鼠模型的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(1): 4-8.
- [2] Saitoh A, Kimura M, Takahashi R, et al. Most tumors in transgenic mice with human c-Ha-ras gene contained somatically activated transgenes [J]. Oncogene, 1990, 5(8): 1195-1197.
- [3] Urano K, Tamaok N, Nomura T. Establishing a laboratory animal model from a transgenic animal: RasH2 mice as a model for carcinogenicity studies in regulatory science [J]. Vet Pathol, 2012, 49(1): 16-23.
- [4] 吕建军,刘魁苏,左琴,等. C57-ras 转基因小鼠模型的 MNU 验证实验 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(11): 1935-1941.
- [5] 恽时锋,胡玉红,田小芸. 不同品种实验兔主要脏器重量及脏器系数的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(6): 350-354.
- [6] 左琴,李波,岳秉飞,等. C57-ras 致癌性转基因模型杂交 1 代的脏器及血液学参数测定 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(5): 5-9.
- [7] 刘魁苏,吴曦,周舒雅,等. C57-ras 转基因小鼠模型杂交 1 代 CB6F1 的生长发育特性 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(4): 18-22.
- [8] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程 (第 3 版) [M]. 东南大学出版社. 2006:121-143, 406-451.
- [9] 孙建新,安娟,连军. 影响实验动物脏器重量及脏器系数因素分析 [J]. 实验动物科学, 2009, 26(1): 49-51.

[修回日期]2015-06-28