

SD大鼠和比格犬的血液学、血清生化、血凝指标背景参考值范围的探讨

孔庆喜¹, 刘欢¹, 王建², 胡译文¹, 汪巨峰^{1*}

1. 康龙化成(北京)生物技术有限公司, 北京 102206

2. 北京亦庄海关, 北京 100176

摘要: 目的 总结康龙化成(北京)生物技术有限公司安评机构临床病理实验室2014—2016年测定的SD大鼠和比格犬的血液学、生化、血凝指标的参考值范围。方法 收集并分析了2014—2016年的SD大鼠和比格犬的血液学、血清生化、血凝指标数据, 其中548只SD大鼠(266只雄性和282只雌性)和2010只比格犬(998只雌性和1012只雄性)。SD大鼠平均10~12周龄, 雄性SD大鼠体质量350~400 g, 雌性SD大鼠体质量220~270 g。比格犬平均7~9月龄, 体质量8~11 kg。收集终末期剖检时对照组SD大鼠的血液样本、最近1次给药前比格犬健康体检的血液样本。采血前实验动物禁食过夜, SD大鼠使用70% CO₂和30% O₂混合麻醉, 比格犬不麻醉。测试使用Siemens Advia 2120i血常规分析仪、Hitachi 7080生化分析仪、Instrumentation Laboratory ACL 9000血凝分析仪。采用均数加减1.96个标准差计算出正常参考值范围。结果 计算得出的SD大鼠的血液学、血清生化、血凝指标背景参考值与已有国外报道的文献基本一致; 比格犬的血液学、血清生化、血凝指标背景参考值未见报道, 填补了本部分研究的空白。结论 得出的SD大鼠和比格犬的血液学、血清生化、血凝指标背景参考值有助于毒理学家、病理学家分析比较, 判定解释实验结果。

关键词: SD大鼠; 比格犬; 血液学; 生化; 血凝; 正常参考值范围

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)12-2601-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.011

Study on background reference value range of hematology, serum biochemistry and hemagglutination indexes of SD rats and Beagle dogs

KONG Qingxi¹, LIU Huan¹, WANG Jian², HU Yiwen¹, WANG Jufeng¹

1. Pharmaron (Beijing) Biotechnology Co., Ltd., Beijing 102206, China

2. Beijing Yizhuang Customs, 100176, China

Abstract: **Objective** To summarize and introduce how to establish the range of reference values for SD rat and Beagle dog in Pharmaron's pathology laboratory. **Methods** Clinical pathology data within three years (2014—2016) from 548 SD rats (266 males and 282 females) and 2010 Beagle dogs (1012 males and 998 females) were collected and analyzed. The average age of SD rats and Beagle dogs were 10 to 12 weeks (body weight at 350—400 g for male rats, at 220—270 g for female rats) and 7 to 9 months (body weight at 8—11 kg for dogs), respectively. Blood samples of SD rats were collected from control groups at the phase of terminal sacrifice, while Beagle dogs' were collected from all groups at the phase of recent pre-dose prior to randomization. All rats and dogs were food fasted over night for clinical pathology blood sampling. Analysis were performed using Bayer Advia 2120i hematology analyzer, Hitachi 7080 automatic chemistry analyzer and Instrumentation Laboratory ACL 9000 coagulation analyzer. Statistical analysis determined the mean ($\bar{x}$), standard deviation (s) and 95% confidence intervals using the formula of $\bar{x} \pm 1.96s$ to calculate the range of reference value. **Results** By comparison, our clinical pathology data of SD rats were similar to the results from existing reports. The background reference values of hematology, serum biochemistry and blood coagulation indexes of Beagles dogs have not been reported, which fills the blank of this part of the study. **Conclusion** The results indicated that our clinical pathology parameters from SD rats and Beagle dogs were reliable and useful for toxicological pathologists and study directors in their data interpretation.

收稿日期: 2021-05-19

第一作者: 孔庆喜, 男, 康龙化成(北京)生物技术有限公司病理部总监, 主要从事毒性病理组织学研究。Tel: (010)56375333 E-mail: keith.kong@pharmaron-bj.com

*通信作者: 汪巨峰, 男, 康龙化成(北京)生物技术有限公司高级副总裁、安评机构负责人, 主要从事新药临床前安全评价研究与评审。Tel: (010)56375129 E-mail: Jufeng.wang@pharmaron-bj.com

Key words: SD rat; Beagle dog; hematology; clinical chemistry; coagulation; reference intervals

临床前研究中,需要对检验数据进行比较分析,以确定哪些改变是给药相关的,除了与同时期对照组动物比较外,更需要参考历史背景值以排除是否是个体差异引起的偶发性改变,尤其是在单组的某性别动物样本数少于3的情况下。

实验动物的各项生理学指标包括体质量、血液学指标、血清生化指标等,在实验动物科学的疾病诊断、健康评价、实验动物病理模型建立以及生理、药理、毒理试验研究和安全评价等多个领域都有广泛的应用。在新药、保健食品等与健康相关产品的安全性试验中,评价血液学及血清生化指标时,要分析其是否具有毒理学或生物学意义,指标测定值是否超出或低于正常参考值的范围将作为重要参考依据和/或判定标准。动物的血液学和生化指标通常容易受动物品系、年龄、体质量、来源、饲养环境、营养状况和检测方法等多种因素的影响^[1]。因此在临床前安全性评价机构中建立一致的参考值数据库作为历史对照就显得非常重要。

Sprague-Dawley (SD)大鼠是生物医学研究中常用的大鼠品系,其血液学、血清生化指标不仅与遗传物质有关^[2],还与年龄、性别、环境以及营养因素等诸多因素有关^[3-5],其中任何一个因素发生变化都可能引起最终测定值的改变,因此对不同实验室的SD大鼠血液学指标应分别进行测定与统计,获得各项指标正常参考值范围,可为毒理学试验的结果判定提供有力证据^[6-7]。比格犬因其稳定的生物学特性常被用于毒理学研究^[8],是通用于毒理学研究的标准非啮齿类种属之一,而且具有广泛的历史研究背景。本课题组收集并整理了最近3年来本机构安全评价毒理实验中的SD大鼠和比格犬的血液学、生化和血凝指标并进行统计分析,为本机构毒理学安全性评价工作提供正常的范围,并为其他类似研究提供数据参考。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级548只SD大鼠,平均10~12周龄,雌雄各半,雄性体质量350~400 g,雌性体质量220~270 g,购自北京维通利华动物实验技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2011-0011。

2010只比格犬,平均7~9月龄,体质量8~11 kg,雄性1 012只,雌性998只,购自北京玛斯生物技术有限公司,实验动物生产许可证号

SCXK(京)2016-0001。

1.2 主要试剂

啮齿类饲料、犬饲料(北京科澳协力饲料有限公司);血液学指标测定试剂主要购自西门子医疗诊断产品(上海)有限公司;血清生化指标测定试剂主要购自Wako Diagnostics;血凝指标测定试剂主要购自沃芬医疗设备国际贸易(上海)有限公司。

1.3 实验仪器

Siemens Advia 2120i血常规分析仪,购自西门子医疗诊断产品(上海)有限公司;Hitachi 7180生化分析仪,购自日立仪器(苏州)有限公司;Instrumentation Laboratory ACL 9000血凝分析仪,购自沃芬医疗设备国际贸易(上海)有限公司。

2 方法

2.1 实验动物饲养管理

将2~3只SD大鼠同性别合笼饲养于聚碳酸酯实底鼠盒中(随机分组同组合笼),垫料为玉米芯。动物日常饲养自由采食啮齿类饲料,通过水瓶自由摄入饮水。动物饲养于受控环境中(温度设定在20~26℃,相对湿度设定在40%~70%)。每间动物房的温湿度由Metasys/BMS系统进行监控。除被试验相关操作打断,动物房照明保持12 h明暗交替。每间动物房换气频率至少保持15次/h。动物在给药前,将在本机构至少检疫/适应3 d。

比格犬将单笼饲养于带排水系统的不锈钢笼具内,每只动物每天提供大约250 g犬饲料,通过水盒自由摄入饮水,自来水通过连续4层过滤(5~10、1.0~4.9、0.2~0.5、0.10~0.19 μm),再通过紫外消毒系统制备成动物的饮用水。动物饲养于受控环境中(温度控制设定在18~26℃,相对湿度控制设定在40%~70%)。每间动物房的温湿度由Metasys/BMS系统进行监控。动物房照明保持12 h明暗交替。动物房换气频率保持至少10次/h。实验所使用的犬在给药前在本机构隔离/适应至少14 d。

2.2 血液样本的采集

在样本采集之前,所有动物前1夜需禁食。使用70% CO₂和30% O₂混合麻醉SD大鼠后通过静脉采集终末期对照组的血液样本。比格犬在采血前不麻醉,收集最近1次给药前比格犬健康体检的静脉血液样本。血液学检测、生化检测、血凝检测所使用的采血管分别含EDTA(K₂)、血清分离凝胶、柠

柠檬酸钠。

2.3 测定指标及方法

2.3.1 样本处理方法 所有血液样品均送到康龙化成(北京)生物技术有限公司临床病理实验室进行处理和分析。用于血清生化检测的血样于取血后在室温下放置30~60 min, 4℃、1 800×g离心15 min得到血清。用于血液学分析和凝血功能测试的血样在取血后上下颠倒采血管数次, 以保证血液与抗凝剂充分混合, 用于凝血功能测试的血样4℃、1 800×g离心15 min得到血浆样品。

2.3.2 指标检测 使用Siemens Advia 2120血常规分析仪测定红细胞计数(RBC)、红细胞容积(HCT)、血红蛋白(HGB)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、白细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞(ABNEUT)、淋巴细胞(ABLYMP)、单核细胞(ABMONO)、嗜碱性粒细胞(ABBASO)、嗜酸性粒细胞(ABEOS)、血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)和网织红细胞计数(ABRETIC), 共计15项血液学指标。

使用Hitachi 7080生化分析仪测定或计算丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、白蛋白与球蛋白比值(A/

G)、总胆红素(TBIL)、血尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、血尿素氮与肌酐比值(BUN/C)、血糖(GLU)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、钠(Na)、钾(K)、氯(Cl)、钙(Ca)和磷(P), 共计22项血液生化指标。

使用Instrumentation Laboratory ACL 9000血凝分析仪测定活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和纤维蛋白原(FIB), 共计3项血凝指标。

2.4 数据收集与统计分析

收集本机构2014—2016年安全评价毒理实验中的终末期对照组的SD大鼠血液样本处理数据和比格犬健康体检的相关数据。各组实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 95%参考值范围以均数加减1.96个标准差的形式表示, 采用Excel 2007对数据进行处理。

3 结果

3.1 10~12周龄SD大鼠血液学、血清生化、血凝指标检测结果及95%参考值范围

10~12周龄SD大鼠血液学、血清生化和血凝指标的平均值及95%参考值范围见表1~3。

3.2 7~9月龄比格犬血液学、血清生化、血凝指标检测结果及95%参考值范围

7~9个月比格犬血液学、血清生化和血凝指标的平均值及95%参考值范围见表4~6。

表1 10~12周龄SD大鼠血液学指标参考值范围

Table 1 Hematological index reference value range in SD rats of 10 to 12 weeks old

指标	雄性			雌性		
	n/只	平均值	95%参考值范围	n/只	平均值	95%参考值范围
RBC/($\times 10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	235	8.12 $\pm$ 0.40	7.33~8.91	196	7.94 $\pm$ 0.25	7.45~8.43
HCT/%	216	47.9 $\pm$ 1.8	44.3~51.5	230	45.8 $\pm$ 2.0	42.0~49.7
HGB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	234	154.5 $\pm$ 5.7	143~166	240	149.5 $\pm$ 5.9	138~161
MCV/fL	229	59.2 $\pm$ 2.5	54.4~63.9	223	57.7 $\pm$ 1.9	54.1~61.4
MCH/pg	225	18.9 $\pm$ 0.7	17.5~20.3	227	18.9 $\pm$ 0.6	17.8~20.1
MCHC/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	236	322.8 $\pm$ 8.9	305~340	242	327.3 $\pm$ 9.8	308~347
WBC/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	228	12.80 $\pm$ 2.34	8.29~17.37	216	9.83 $\pm$ 2.31	5.34~14.34
ABNEUT/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	203	1.33 $\pm$ 0.32	0.72~1.95	198	0.95 $\pm$ 0.31	0.37~1.55
ABLYMP/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	229	10.74 $\pm$ 2.05	6.94~14.60	206	8.01 $\pm$ 1.78	4.51~11.50
ABMONO/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	202	0.32 $\pm$ 0.10	0.13~0.52	216	0.26 $\pm$ 0.10	0.05~0.46
ABBASO/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	247	0.03 $\pm$ 0.02	0.00~0.07	236	0.02 $\pm$ 0.01	0.00~0.05
ABEOS/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	231	0.08 $\pm$ 0.03	0.02~0.15	235	0.07 $\pm$ 0.03	0.02~0.13
PLT/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	221	1 053 $\pm$ 105	848~1 259	182	1 096 $\pm$ 80	939~1 254
MPV/fL	211	8.6 $\pm$ 0.6	7.5~9.8	225	8.6 $\pm$ 0.7	7.2~10.0
ABRETIC/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	192	167.8 $\pm$ 24.2	120.9~214.4	182	159.9 $\pm$ 22.3	116.2~203.5

表2 10~12周龄SD大鼠血清生化指标参考值范围

Table 2 Serum biochemical parameters reference value range in SD rats of 10 to 12 weeks old

生化指标	雄性			雌性		
	n/只	平均值	95% 参考值范围	n/只	平均值	95% 参考值范围
ALT/(U·L ⁻¹)	226	29±4	21~37	222	25±4	17~33
AST/(U·L ⁻¹)	217	86±9	69~103	202	78±7	64~92
ALP/(U·L ⁻¹)	181	135±20	96~174	224	73±15	43~102
GGT/(U·L ⁻¹)	N/A	N/A	0.0~2.3	N/A	N/A	0.0~2.3
CK/(U·L ⁻¹)	171	117±19	80~153	189	87±14	61~114
LDH/(U·L ⁻¹)	189	142.2±38.8	66.1~218.3	189	104.7±22.4	61.0~148.2
TP/(g·L ⁻¹)	236	61.0±3.4	54.5~67.5	254	66.2±4.6	57.2~75.0
ALB/(g·L ⁻¹)	235	44.4±2.2	40.1~48.8	231	51.0±3.2	45.1~57.2
GLO/(g·L ⁻¹)	234	16.7±2.7	11.4~22.1	232	15.7±2.6	10.5~20.5
A/G	175	2.53±0.28	1.99~3.09	212	3.18±0.53	2.15~4.21
TBIL/(μmol·L ⁻¹)	141	0.38±0.18	0.00~0.73	221	0.82±0.34	0.00~1.49
BUN/(mmol·L ⁻¹)	200	4.94±0.51	3.95~5.89	232	5.32±0.63	4.10~6.53
CRE/(μmol·L ⁻¹)	250	25±3	19~31	257	29±3	23~35
BUN/C	211	22.34±2.32	17.99~26.79	244	21.36±2.37	16.72~25.98
GLU/(mmol·L ⁻¹)	188	6.14±0.62	4.96~7.35	221	5.87±0.51	4.89~6.85
TC/(mmol·L ⁻¹)	225	1.63±0.27	1.13~2.16	245	1.76±0.33	1.11~2.41
TG/(mmol·L ⁻¹)	217	0.37±0.12	0.14~0.61	252	0.24±0.07	0.10~0.38
Na/(mmol·L ⁻¹)	249	149.1±2.9	143.4~153.9	171	149.1±1.0	147.0~151.1
K/(mmol·L ⁻¹)	200	6.70±0.54	5.65~7.76	215	6.61±0.38	5.89~7.33
Cl/(mmol·L ⁻¹)	241	102.8±1.7	99.6~106.1	233	103.5±1.4	100.8~106.2
Ca/(mmol·L ⁻¹)	212	2.90±0.10	2.71~3.10	248	2.96±0.12	2.73~3.19
P/(mmol·L ⁻¹)	242	3.5±0.4	2.7~4.4	230	3.1±0.3	2.6~3.6

N/A-GGT 检测结果在 Hitachi 7080 生化分析仪的检测限以下

N/A-Detection results of N/A-GGT were below detection limit of Hitachi 7080 biochemical analyzer

表3 10~12周龄SD大鼠血凝指标参考值范围

Table 3 Blood coagulation index reference value range in SD rats of 10 to 12 weeks old

凝血指标	雄性			雌性		
	n/只	平均值	95% 参考值范围	n/只	平均值	95% 参考值范围
APTT/s	200	17.4±2.0	13.5~21.3	211	15.4±2.2	11.2~19.7
PT/s	206	21.2±1.2	18.9~23.5	202	22.4±1.4	19.7~25.1
FIB/(g·L ⁻¹)	59	2.025±0.211	1.675~2.336	54	1.760±0.178	1.451~2.102

4 讨论

血液学和生化指标是判断实验动物是否健康的重要指标,在毒理学试验研究中具有重要的意义。SD大鼠和比格犬是毒理学研究中最常用的标准啮齿类和标准非啮齿类种属之一^[9]。二者的血液学和生化指标分析与毒理学试验结果息息相关,据研究报道,SD大鼠长期重复毒性实验中血液学和生化参考值范围与性别、麻醉剂、抗凝血剂有关^[10-12],因此本课题组选取了20只近同一周龄的雄性SD大鼠,按照使用70% CO₂和30% O₂混合麻醉

方式和注射100 mg/kg戊巴比妥钠麻醉方式分成2组,每组10只,每组中前5只采集腹主动脉血,后5只采集下腔静脉血,血液学、生化和血凝检测结果表明,同一麻醉组静脉血或动脉血的检测结果基本无差异;而2种麻醉组相比,戊巴比妥钠组WBC、ABNEUT、ABLYMP以及ABMONO比70% CO₂和30% O₂混合麻醉组显著下降,生化CK、LDH却显著升高,说明戊巴比妥钠麻醉剂对SD大鼠的血液学指标、生化指标有一定影响。本研究按性别分组统计获得了SD大鼠(使用70% CO₂和30% O₂混合麻

表4 7~9个月比格犬血液学指标参考值范围

Table 4 Reference values of haematological indicators in Beagle dogs at 7 to 9 months old

血液学指标	雄性			雌性		
	n/只	平均值	95%参考值范围	n/只	平均值	95%参考值范围
RBC/($\times 10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	846	6.51 $\pm$ 0.39	5.74~7.27	892	6.78 $\pm$ 0.42	5.97~7.60
HCT/%	867	44.2 $\pm$ 2.6	39.1~49.3	875	46.3 $\pm$ 2.7	41.0~51.6
HGB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	931	147.9 $\pm$ 11.1	126~170	903	154.9 $\pm$ 10.5	137~176
MCV/fL	858	67.8 $\pm$ 1.6	64.6~71.0	881	68.4 $\pm$ 1.7	65.0~71.9
MCH/pg	910	22.7 $\pm$ 0.7	21.3~24.1	897	22.8 $\pm$ 0.7	21.4~24.2
MCHC/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	926	334.7 $\pm$ 8.3	318~351	899	335.4 $\pm$ 7.8	320~351
WBC/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	818	8.34 $\pm$ 1.19	6.01~10.67	824	8.30 $\pm$ 1.23	5.89~10.71
ABNEUT/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	796	4.54 $\pm$ 0.82	2.94~6.15	814	4.60 $\pm$ 0.85	2.94~6.27
ABLYMP/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	834	2.69 $\pm$ 0.42	1.87~3.51	802	2.75 $\pm$ 0.41	1.95~3.55
ABMONO/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	806	0.54 $\pm$ 0.13	0.29~0.80	832	0.48 $\pm$ 0.12	0.24~0.72
ABBASO/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	947	0.03 $\pm$ 0.02	0.00~0.07	916	0.04 $\pm$ 0.02	0.00~0.07
ABEOS/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	835	0.21 $\pm$ 0.07	0.07~0.36	812	0.18 $\pm$ 0.07	0.04~0.33
PLT/($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	843	258 $\pm$ 49	165~354	769	255 $\pm$ 41	174~336
MPV/fL	815	12.0 $\pm$ 1.6	8.8~15.2	818	11.8 $\pm$ 1.7	8.5~15.1
ABRETIC/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	819	46.3 $\pm$ 16.6	14.1~78.9	752	43.6 $\pm$ 15.2	13.7~73.4

表5 7~9个月比格犬血清生化指标参考值范围

Table 5 Reference value range of serum biochemical indexes of Beagle dogs from 7 to 9 months old

生化指标	雄性			雌性		
	n/只	平均值	95%参考值范围	n/只	平均值	95%参考值范围
ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	888	27 $\pm$ 5	17~37	873	28 $\pm$ 5	18~38
AST/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	897	34 $\pm$ 5	24~44	896	34 $\pm$ 5	24~45
ALP/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	811	104 $\pm$ 19	66~142	826	100 $\pm$ 20	61~139
GGT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	785	3.2 $\pm$ 0.5	0.0~4.2	695	3.0 $\pm$ 0.5	0.0~3.9
CK/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	770	225 $\pm$ 51	124~326	783	216 $\pm$ 50	117~313
LDH/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	706	99.9 $\pm$ 25.4	50.8~149.6	628	98.2 $\pm$ 21.1	56.9~139.4
TP/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	791	54.6 $\pm$ 2.4	49.8~59.4	870	55.1 $\pm$ 2.9	49.4~60.7
ALB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	851	31.9 $\pm$ 1.8	28.4~35.4	846	33.1 $\pm$ 1.9	29.4~36.8
GLO/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	831	22.9 $\pm$ 1.9	19.2~26.5	873	21.9 $\pm$ 1.8	18.3~25.6
A/G	833	1.35 $\pm$ 0.13	1.10~1.61	848	1.49 $\pm$ 0.14	1.21~1.77
TBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	669	0.50 $\pm$ 0.22	0.00~0.94	720	0.61 $\pm$ 0.26	0.00~1.13
BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	859	3.93 $\pm$ 0.61	2.74~5.12	831	4.08 $\pm$ 0.59	2.91~5.24
CRE/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	897	49 $\pm$ 6	37~61	927	49 $\pm$ 6	37~61
BUN/C	773	8.91 $\pm$ 1.34	6.32~11.53	802	9.50 $\pm$ 1.50	6.55~12.44
GLU/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	826	5.47 $\pm$ 0.29	4.89~6.04	781	5.38 $\pm$ 0.29	4.82~5.94
TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	841	4.05 $\pm$ 0.50	3.08~5.03	780	3.88 $\pm$ 0.44	3.02~4.74
TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	874	0.35 $\pm$ 0.07	0.21~0.48	841	0.35 $\pm$ 0.07	0.21~0.48
Na/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	835	147.6 $\pm$ 1.2	145.3~149.9	884	148.3 $\pm$ 1.4	145.5~151.1
K/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	783	4.84 $\pm$ 0.20	4.45~5.23	833	4.74 $\pm$ 0.22	4.31~5.18
Cl/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	913	110.8 $\pm$ 1.8	107.3~114.3	873	111.0 $\pm$ 1.6	107.9~114.2
Ca/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	832	2.76 $\pm$ 0.08	2.61~2.91	857	2.77 $\pm$ 0.08	2.61~2.93
P/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	948	2.0 $\pm$ 0.2	1.5~2.5	945	1.9 $\pm$ 0.3	1.4~2.4

表6 7~9个月比格犬血凝指标参考值范围

Table 6 Reference value range of hemagglutination indicators in Beagle dogs from 7 to 9 months old

血凝指标	雄性			雌性		
	n/只	平均值	95% 参考值范围	n/只	平均值	95% 参考值范围
APTT/s	759	13.4±1.0	11.4~15.3	800	14.0±1.2	11.6~16.3
PT/s	934	7.3±0.2	7.0~7.7	909	7.4±0.2	7.0~7.8
FIB/(g·L ⁻¹)	148	3.091±0.503	2.128~4.028	120	2.384±0.282	1.854~2.925

醉)和比格犬的血液学和生化参考值范围,可以为
本研究机构毒理学试验的结果判定提供有力的
佐证。

正常动物的各种生理常数、体液、排泄物中各
种成分含量值又称临床参考值或正常值,由于个
体差异,1项指标的正常值是指该指标对特定正
常群体的正常值范围^[13],即医学参考值不是1
个单一的数值,而是1个范围。大多数(置信区
间常用95%)正常的检测值都在该范围内,在另
外5%超出正常值范围的检测值所对应的个体,
有一部分并没有患病,这一现象称为假阳性;反
之,有一些指标值接近或未超出界值的个体中
仍存在患者,这种现象称为假阴性。按照正态分
布的原理,采用均数加减1.96个标准差的方法
计算95%正常值范围^[14]。而偏态分布资料
医学参考值范围的指定通常是采用百分位数
法。本研究收集并分析了康龙化成(北京)生
物技术有限公司近3年的SD大鼠和比格犬的
血液学、血清生化、血凝指标背景数据,数据
属于正态分布,采用均数加减1.96个标准差
的方法计算95%正常值范围,应用Excel 2007
版软件对数据进行统计分析。结果显示,得到
的SD大鼠参考数据与之前报道的文献相一
致^[15],比格犬的血液学、血清生化、血凝指
标背景参考值未见报道,填补了本部分研究的
空白。计算得出的SD大鼠和比格犬的背景参
考值是可靠的,有助于病理学家和专题负责
人解释实验结果,也为动物试验的设计和分析
提供参考数据,对本研究机构有重要的意义,同
时也可供其他科研工作者参考。不过,由于实
验动物的血液学、血清生化、血凝参数除了受
性别、年龄、生理状况影响外还与其生活环
境、地域来源、营养水平和应激反应等诸多因
素相关,还有待于进一步研究和探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee S M, Kim Y, Choi H J, et al. Soy milk suppresses cholesterol-induced inflammatory gene expression and

improves the fatty acid profile in the skin of SD rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(1): 202-207.

- [2] 王亚东,王海玉,张聪恪,等. SD大鼠30 d喂养试验血液学生化和脏器系数指标参考值探讨 [J]. 实用预防医学, 2007, 14(4): 1037-1038.

Wang Y D, Wang H Y, Zhang C K, et al. Study of reference ranges for biochemical indexes in blood and coefficient of viscera of SD rat in 30 days feeding test [J]. Pract Prev Med, 2007, 14(4): 1037-1038.

- [3] 汪穗福,简敏睿,苏惠虹. 2003年药品无菌检查的研究概况 [J]. 中国药事, 2005, 19(4): 246-247.

Wang H F, Jian M Q, Su H H. Research overview of drug sterility test in 2003 [J]. Chin Pharm Aff, 2005, 19(4): 246-247.

- [4] 胡怡秀,刘秀英,马征,等. 月见草油90 d喂养实验对大鼠的影响观察 [J]. 实用预防医学, 2011, 18(9): 1763-1766.

Hu Y X, Liu X Y, Ma Z, et al. Observation on effect of 90-day feeding of evening primrose oil on rats [J]. Pract Prev Med, 2011, 18(9): 1763-1766.

- [5] 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.

Hu X F, Yang X H, Chen Z L. Comparison of the blood physiological and biochemical indicators among SD rats of different ages and genders [J]. Pract Prev Med, 2013, 20(10): 1173-1176.

- [6] 郎天琦,邹世颖,侯曼,等. SD大鼠90 d喂养试验生理生化指标正常参考值的研究 [J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(12): 99-101.

Lang T Q, Zou S Y, Hou M, et al. Study on the normal reference interval of hematological and serum biochemical indexes in 90d feeding study on SD rats [J]. Chin J Vet Med, 2016, 52(12): 99-101.

- [7] Choi S Y, Hwang J S, Kim I H, et al. Basic data on the hematology, serum biochemistry, urology, and organ weights of beagle dogs [J]. Lab Anim Res, 2011, 27(4): 283-291.

- [8] Jiang J T, Xu N, Wu C P, et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with

- autologous cytokine-induced killer cells [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B): 2237-2242.
- [9] Shin K Y, Won B Y, Ha H J, et al. Preclinical safety of the root extract of *Polygala tenuifolia* willdenow in sprague-dawley rats and beagle dogs [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 570134.
- [10] 齐云, 蔡润兰, 刘彬, 等. 新药长毒试验动物血液生化测定规范化研究系列之五: SPF级SD大鼠血液生化参考值的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(4): 193-196.
- Qi Y, Cai R L, Liu B, et al. Establishment of the range of normal values of blood biochemical measurements in SPF SD rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2006, 16(4): 193-196.
- [11] Lee J M, Lee M A, Do H N, et al. Historical control data from 13-week repeated toxicity studies in Crj: CD (SD) rats [J]. *Lab Anim Res*, 2012, 28(2): 115-121.
- [12] 张阔, 田枫, 康爱君, 等. 戊巴比妥钠、水合氯醛、氨基甲酸乙酯麻醉对雄性SD大鼠血液学指标的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2007, 17(8): 496-498.
- Zhang K, Tian F, Kang A J, et al. Effects of pentobarbital sodium, chloralhydrate and ethylcarbamate on hematology in male SD rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2007, 17(8): 496-498.
- [13] 袁国英, 刘敏. 生理指标个人参考值的建立与应用 [J]. *航空军医*, 1999, 27(5): 231-232.
- Yuan G Y, Liu M. The establishment and application of personal reference value of physiological index [J]. *Flight Surg*, 1999, 27(5): 231-232.
- [14] 李俊芳, 单云芳, 钟震宇, 等. 健康麋鹿血液生理生化指标参考值范围的建立 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017(1): 235-238.
- Li J F, Shan Y F, Zhong Z Y, et al. Establishment of reference value range of blood physiological and biochemical indexes of healthy Milu deer [J]. *Heilongjiang Animal Sci Vet Med*, 2017(1): 235-238.
- [15] Car B D, Eng V M, Everds N E, et al. *Clinical Pathology of the Rat* [M]. Amsterdam: Elsevier, 2006: 127-146.

[责任编辑 兰新新]