

# 雌性Sprague-Dawley大鼠的血液學和臨床化學參考值

林世傑<sup>1\*</sup> 賴重義<sup>1</sup> 王朝鐘<sup>2</sup>

Sprague-Dawley (SD)大鼠，其學名為*Rattus norvegicus*，是一種逢機配種族群(outbred stock)大鼠，乃1925年R.W.Dawley於美國威斯康辛州育成的商業化品種<sup>(1)</sup>，Sprague 是其首任夫人的閨名<sup>(2)</sup>。1945年由Sprague-Dawley Inc.引進美國國家衛生研究院，雌鼠源自Wistar研究所。此種大鼠屬於非近親配種品系，因遺傳條件不同，所以在選擇使用動物種類時受到一些限制；不過其性狀良好，每胎產仔數高，價格便宜，仍是一般生物醫學實驗最常用的動物。依據行政院國科會國家實驗動物繁殖及研究中心的統計指出，在民國84到86年的三年期間，該中心總共售出103448隻實驗動物，其中SD大鼠就佔了45707隻(約為44%)<sup>(3)</sup>，為國內最受歡迎的大鼠品系。

在醫學相關研究領域，如病理學、藥理學或毒理學的研究中，常需觀察實驗動物的急性或慢性病理變化；而血液學相關的檢驗可就動物的造血機能、血液毒性、感染情況及凝血能力等加以評估；臨床化學則以血清中的各種生化成分加以定量，可對肝膽功能、腎功能、心血管系統、胰臟功能及醣類代謝等加以評估，而目前這些在人類常見的檢驗項目用於大鼠的研究相當普遍，但其參考值卻很少見，或不夠完整；尤其以斷頭取血法的參考值，尚未有國內的報告。而大鼠性成熟平均年齡約10週，所以我們以12-13週齡雌性SD大鼠為對象，測定血液學和臨床化學參考值，提供相關研究者參考。

## 材料與方法：

無特定病原雌性SD大鼠6隻，約12-13週齡，購自行政院國科會國家實驗動物繁殖及研究中心，實驗前數日以福壽牌的鼠實驗動物配合飼料餵養，並以水瓶無限制供應蒸餾水。實驗時以斷頭方式收集血液檢體，取1ml全血加入Vacutainer<sup>®</sup> EDTA(K<sub>3</sub>)試管中，立刻混合均勻備用；另取3ml全血加入Vacutainer<sup>®</sup> plain試管中，於凝血後離心，取血清於另一乾淨試管備用，並於6小時內完成所有檢驗項目的測定。

## 血液學檢驗：

利用半自動血球計數儀SYSMEX K-1000(日本TOA公司)測定含EDTA(K<sub>3</sub>)全血中八項血液學參數，包括紅血球總數(RBC)、血色素(HGB)、白血球總數(WBC)、血小板總數(Platelet)、血球容積比(HCT)、平均紅血球容積(MCV)、平均紅血球血色素(MCH)、平均紅血球血色素濃度(MCHC)。

另取一滴全血在玻片上作成抹片，以劉氏法(Liu's stain)染色後，在1000倍明視野顯微鏡下觀察100個白血球作分類(Differential count)，並計算出嗜中性球(Neutrophil)、淋巴球(Lymphocyte)、單核球(Monocyte)、嗜酸性球(Eosinophil)、嗜鹼性球(Basophil)所佔百分比。

## 臨床化學檢驗：

利用自動生化分析儀 SYNCHRON-7(美國BECKMAN公司)測定血清中21項生化成分的濃

1\*中山醫學院醫技系 2.生化所 1.中山醫學院附設醫院檢驗科  
通訊地址：台中市南區建國北路一段110號  
電話號碼：(04)4730022-1713

度，包括天門冬胺酸轉胺酶(AST)、丙氨酸轉胺酶(ALT)、鹼性磷酸酶(ALP)、乳酸脫氫酶(LDH)、 $\gamma$ -胺胺轉移酶(GGT)、總膽紅素(T-Bil)、直接膽紅素(D-Bil)、尿酸(UA)、血液尿素氮(BUN)、肌酸酐(Cre)、總蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、鈣(Ca)、鈉(Na)、鉀(K)、氯(Cl)、無機磷(Phos)、三酸甘油酯(TG)、膽固醇(Cho)、葡萄糖(Glu)和澱粉酶(Amy)。

## 結果：

雌性 Sprague-Dawley 大鼠的紅血球總數(RBC)平均值為  $6.84 \times 10^6/\text{mm}^3$ 、血色素(HGB)平均值為  $15.2 \text{ g/dL}$ 、白血球總數(WBC)  $10250/\text{mm}^3$ 、血小板總數(Platelet)為  $714 \times 10^3/\text{mm}^3$ ；白血球分類(Differential count)方面，嗜中性球(Neutrophil)約佔11%、淋巴球(Lymphocyte)約佔84%、單核球(Monocyte)約佔3%、嗜酸性球(Eosinophil)約佔2%(詳見表一)。

天門冬胺酸轉胺酶(AST)的平均值為  $284 \text{ U/L}$ 、丙氨酸轉胺酶(ALT)的平均值為  $49 \text{ U/L}$ 、鹼性磷酸酶(ALP)為  $176 \text{ U/L}$ 、乳酸脫氫酶(LDH)為  $7162 \text{ U/L}$ 、 $\gamma$ -胺胺轉移酶(GGT)為  $0.2 \text{ U/L}$ 、總膽紅素(T-Bil)為  $0.3 \text{ mg/dl}$ 、直接膽紅素(D-Bil)為  $0.13 \text{ mg/dl}$ 、尿酸(UA)為  $2.3 \text{ mg/dl}$ 、血液尿素氮(BUN)為  $22 \text{ mg/dl}$ 、肌酸酐(Cre)為  $0.6 \text{ mg/dl}$ 、總蛋白(TP)為  $8.0 \text{ g/dl}$ 、白蛋白(Alb)為  $2.0 \text{ g/dl}$ 、鈣(Ca)為  $11.2 \text{ mg/dl}$ 、鈉(Na)為  $145 \text{ mmol/L}$ 、鉀(K)為  $7.0 \text{ mmol/L}$ 、氯(Cl)為  $106 \text{ mmol/L}$ 、磷(Phos)  $8.0 \text{ mg/dl}$ 、三酸甘油酯(TG)為  $145 \text{ mg/dl}$ 、膽固醇(Cho)為  $40 \text{ mg/dl}$ 、葡萄糖(Glu)為  $106 \text{ mg/dl}$  和澱粉酶(Amy)為  $1911 \text{ U/L}$ (詳見表二)。

## 討論：

建立一個檢驗項目的參考值，其樣本數量至少要在25-30個以上<sup>(4)</sup>，且必須有95%的可信度<sup>(5)</sup>，亦即平均值加減兩倍標準偏差作為參考範圍。但是這樣的條件在實驗動物不易做到，

通常只用少數幾隻，所以一般動物的參考範圍改用平均值加減壹倍標準偏差來計算；甚至常直接引用別人的參考值來判讀數據，偶爾會導致誤判而不自知，所以每個實驗室應建立自己的參考值<sup>(6)</sup>才是上策。

在血液學方面，RBC參考範圍為  $6.53-7.14 \times 10^6/\text{mm}^3$  與方柏雄等<sup>(1)</sup>報告的10週齡雌鼠參考範圍  $5.7-9.5 \times 10^6/\text{mm}^3$  及 Schermer<sup>(7)</sup>報告的參考範圍  $7.0-9.7 \times 10^6/\text{mm}^3$  相比範圍較狹窄，可能是樣本數較少所造成。血色素(HGB)參考範圍為  $14.6-15.8 \text{ g/dl}$  與方柏雄等<sup>(1)</sup>報告的  $14.4-16.4 \text{ g/dl}$  近似，而 Schermer<sup>(7)</sup>的報告為  $11.4-19.2 \text{ g/dl}$ ，可能是品系、年齡、性別和樣本數的差異所造成。HCT參考範圍為  $38.1-41.5\%$  與方柏雄等<sup>(1)</sup>報告的  $36.6-42.2\%$  近似。Platelet 為  $478-952 \times 10^3/\text{mm}^3$  比方柏雄等<sup>(1)</sup>報告的  $807-985 \times 10^3/\text{mm}^3$  分布範圍為廣；但和 Ringle<sup>(8)</sup>報告的  $500-1000 \times 10^3/\text{mm}^3$  相同，也和 Schermer<sup>(7)</sup>報告的  $430-840 \times 10^3/\text{mm}^3$  相近；而和人類的  $100-300 \times 10^3/\text{mm}^3$  比較，顯然高了約5倍。WBC 為  $8493-12007/\text{mm}^3$  與方柏雄等<sup>(1)</sup>報告的  $5700-9500/\text{mm}^3$  近似。白血球分類方面，Neutrophil 約佔  $5.7-16.7\%$  比方柏雄等<sup>(1)</sup>報告的  $3.2-9.6\%$  略高，但與 Leonard<sup>(9)</sup>報告的平均值  $11.7\%$  相同；大鼠血液抹片中可見到一些細胞核呈戒指環形的中性球，此為未成熟的後骨髓嗜中性球<sup>(4)</sup>，這點和人類呈腰果狀的細胞核有明顯的不同。Lymphocyte 約佔  $77-91\%$  比方柏雄<sup>(1)</sup>等報告的  $84.4-93.2\%$  和 Ringle<sup>(8)</sup>的  $77.7-81.2\%$  分布範圍為廣；大鼠的 Neutrophil、Lymphocyte 的百分比恰與人類的百分比相反。大鼠的 Eosinophil 呈環形，分葉不明顯<sup>(8)</sup> 和人類不同。依據方柏雄等<sup>(1)</sup>的報告指出在性別和年齡交叉效應以 HGB、MCV、Neutrophil、Lymphocyte 等變項，才有統計上的差異存在，其餘皆不受影響。

在臨床化學參考值方面，AST、LDH、TP、TG 四項明顯高於其他報告，相反的 Alb 及 Cho 則有偏低的情況。AST 的參考範圍為  $217-350 \text{ U/L}$  較方柏雄等<sup>(1)</sup>的  $73-187 \text{ U/L}$  高約2倍，也比梁鍾鼎<sup>(3)</sup>等的  $57-102 \text{ U/L}$  高了3.5倍。LDH 的參考範圍為  $6432-7892 \text{ U/L}$  比梁鍾鼎等<sup>(3)</sup>的  $400-$

886 U/L 高了11倍左右。因為AST主要存在心臟、肝臟、骨骼肌、腎臟<sup>(10)</sup>，LDH則主要存在腎臟、肝臟、心臟、骨骼肌及紅血球<sup>(11)</sup>，因為本研究使用斷頭取血，致使頸部肌肉損傷而釋放出大量AST及LDH造成；這是斷頭取血法的缺點，不過若需要解剖放血或需較大量血液時，此法仍是最簡便的。另外Ringle<sup>(8)</sup>曾指出大鼠血中LDH濃度變異極大，使用不同方法所測得的數值很難互相轉換與比較，所以其參考值很難有一致的結論。TP的參考範圍為7.4-8.6 g/dl 比梁鍾鼎等<sup>(3)</sup>的6.2-7.0 g/dl和方柏雄等<sup>(1)</sup>的5.0-5.4 g/dl 略顯偏高，可能是方法不同造成的。Alb的參考範圍為1.86-2.14 g/dl 與梁鍾鼎等<sup>(3)</sup>的3.98-4.56 g/dl和方柏雄等<sup>(1)</sup>的3.4-4.0 g/dl 則顯偏低，乃本研究使用BCP<sup>(12,13)</sup>法，它與大鼠Alb不易反應，原因不明，若改用BCG法，則反應較正常<sup>(3)</sup>。TG的參考範圍為101-189 mg/dl 比梁鍾鼎等<sup>(3)</sup>的63-117 mg/dl略顯偏高。Cho的參考範圍為36-44 mg/dl 較梁鍾鼎等<sup>(1)</sup>的75-89 mg/dl 明顯高低，應是方法不同之故。葡萄糖的參考範圍為93-119 mg/dl 比梁鍾鼎等<sup>(3)</sup>的110-156 mg/dl 略低，但比方柏雄等<sup>(1)</sup>的76-112 mg/dl 則顯高些，也比Bartosek等<sup>(14)</sup>的91-99 mg/dl 要高，Besch等<sup>(15)</sup>指出用乙醚或氯仿麻醉比斷頭法測得數值高了約18%，另外葡萄糖的測定值易受是否添加氯化鈉、血清分離時間、檢體有無細菌等影響<sup>(16,17)</sup>，而有較大的變動範圍。方柏雄等<sup>(1)</sup>報告指出，若考慮週齡和性別交叉效應而言，僅AST、ALP、Cholinesterase、CPK四項有統計上的差異存在。而Ringle<sup>(8)</sup>則指出動物的年齡會影響Glu、Cre、HGB、WBC、MCV和WBC的分類計數；性別會影響TP、Cre、Alb、HGB、WBC和MCV。

影響測定值的因素很多，包括品系、年齡、性別、飼養條件、健康狀況、採血部位、檢體品質及保存方式、測定方法及儀器……等諸多變數的影響，因而要找出一套放諸四海皆準的考範圍是不可能的，所以在動物實驗時一定要有足夠的對照組以為參考或採取用藥前、後分別採血做為比較，也是可行的方法。

## 參考文獻：

1. 方柏雄、廖維鵬、李惠玲、林孫權：無特定病原Sprage-Dawley大鼠的血液和血清生化值。中華獸醫誌1996;22(6):374-380
2. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH: The laboratory rat. vol I. Ed1, New York: Academic press, 1979:29
3. 梁鍾鼎：無特定病原實驗動物血液生化值及血液學基礎資料建立(II)。國家實驗動物繁殖及研究中心簡訊 1998;5(4):7-16
4. Hall RL: Clinical pathology of laboratory animals Gad SC, Chengelis CP (eds) Drug and chemical toxicology, Ed1. New York: Marcel Dekker Inc, 1992:765-811
5. Loeb WF, and Carakostas MC: Changes in serum biochemistry In: Mohr U, Dungworth DL, and Capen CC (eds.) Pathobiology of the aging rat. Vol I, Ed1. Washington DC: ILSI Press, 1992:7-24
6. Evans GO: Animal clinical chemistry. Ed1. London: Taylor & Francis, 1996:21-43
7. Schermer S: The blood morphology of laboratory animals. Ed3. Philadelphia: Davis, 1967:43-49
8. Ringle DH, Dabich L: Hematology and clinical biochemistry. In: Baker HJ, ed. The laboratory rat vol 1 Biology and disease, Ed1. New York: Academic Press, 1979:105-121
9. Leonard R, Rubeen Z: Hematology reference values for peripheral blood of laboratory rats, Lab Anim Sci 1986; 36:277-281
10. King J: Practical enzymology. Ed1. Princeton: D. van Ostrand, 1965:123
11. Tietz NW: Fundamentals of clinical chemistry. Ed2, Philadelphia: W. B. Saunders, 1976:654-655
12. Pinnell AE, Northam BE: New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple.

- Clin Chem 1978;24:80-86
13. Wang J, Zakowski J: A stable liquid albumin reagent using BCP methodology. Clin Chem 1986;32:1121
14. Bartosek I, Guaitani A, Garattini S: Long-term perfusion of isolated rat liver. Pharmacology 1972;8(4):244-258
15. Besch EL, Chou BJ: Physiological responses to blood collection methods in rats. Proc Soc Exp Biol Med 1971;138:1019-1021
16. Mites S, Sanieel-Banrey K: Preservation, distribution and assay of glucose in blood, with special reference to the new born. Clin Chem 1979;25:531-534
17. 林世傑、劉嘉斌：甘露糖用於血糖保存的評估。中山醫學雜誌 1992;3(1):1-6

表1. 雌性 Sprague-Dawley 大鼠的血液學參考值

Test	Unit	Mean $\pm$ S.D.	Range
RBC	$\times 10^6 / \text{mm}^3$	6.835 $\pm$ 0.305	6.53-7.14
HGB	g/dl	15.2 $\pm$ 0.64	14.56-15.84
HCT	%	39.8 $\pm$ 1.67	38.13-41.47
MCV	fl	58.3 $\pm$ 0.79	57.51-59.09
MCH	pg	22.2 $\pm$ 0.37	21.83-22.57
MCHC	%	38.1 $\pm$ 0.31	37.79-38.41
Platelet	$\times 10^3 / \text{mm}^3$	714.5 $\pm$ 237	477.5-951.5
WBC	/mm <sup>3</sup>	10250 $\pm$ 1757	8493-12007
Neutrophils	%	11.2 $\pm$ 5.46	5.74-16.66
Lymphocytes	%	84.0 $\pm$ 6.66	77.34-90.66
Monocytes	%	3.3 $\pm$ 2.19	1.11-5.49
Eosinophils	%	1.67 $\pm$ 0.82	0.85-2.49
Basophils	%	0	0

表2. 雌性 Sprague-Dawley 大鼠的臨床化學參考值

Test	Unit	Mean $\pm$ S.D.	Range
AST	U/L	283.5 $\pm$ 66.6	216.9-350.1
ALT	U/L	48.7 $\pm$ 2.07	46.63-50.77
ALP	U/L	176.3 $\pm$ 51.3	125.0-227.6
LDH	U/L	7162 $\pm$ 730	6432-7892
GGT	U/L	0.167 $\pm$ 0.47	0.303-0.637
T-Bil	mg/dl	0.30 $\pm$ 0.13	0.17-0.43
D-Bil	mg/dl	0.13 $\pm$ 0.052	0.078-0.182
UA	mg/dl	2.3 $\pm$ 0.37	1.93-2.67
BUN	mg/dl	22.2 $\pm$ 1.47	20.73-23.67
Cre	mg/dl	0.6 $\pm$ 0.089	0.511-0.689
TP	g/dl	8.0 $\pm$ 0.61	7.39-8.61
Alb	g/dl	2.0 $\pm$ 0.14	1.86-2.14
Ca	mg/dl	11.2 $\pm$ 0.34	10.86-11.54
Na	mmol/L	144.8 $\pm$ 2.48	142.32-147.28
K	mmol/L	7.00 $\pm$ 0.59	6.41-7.59
Cl	mmol/L	106.0 $\pm$ 1.41	104.59-107.41
Phos	mg/dl	8.0 $\pm$ 0.99	7.01-8.99
TG	mg/dl	144.7 $\pm$ 44	100.7-188.7
Cho	mg/dl	40.2 $\pm$ 3.92	36.28-44.12
Glu	mg/dl	105.8 $\pm$ 13.2	92.6-119.0
Amy	U/L	1911 $\pm$ 558	1353-2469

## Reference values of hematology and clinical chemistry for female Sprague-Dawley rats.

Shyh-Jye Lin<sup>1\*</sup>, Chung-Yih Lai<sup>1</sup>, Chau-Jong Wang<sup>2</sup>

Sprague-Dawley (SD) rats are experimental animals commonly used in biomedical research. However, the reference values in hematology and clinical chemistry have not been determined yet. In this study, we collected blood specimen from six female SD at 12 to 13 week old by decapitation. EDTA(K3)-anticoagulated whole blood were analyzed using thirteen different hematological tests and sera specimen were analyzed using twenty-one different clinical chemistry tests. Reference ranges were calculated from these tests

and displayed as mean value $\pm$ 1 standard deviation. The results will serve as a useful references to investigators in correlate fields.

**Keywords:** Sprague-Dawley rats, reference values, hematology, clinical chemistry