

李 甦 等 译

毒理实验中实验动物 各种指标的正常值

〔苏〕И. М. 特拉赫金别尔格 等编著

9-33

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

“毒理实验中实验动物各种指标正常值”一书是苏联毒理学家И.М.特拉赫金别尔格等人的专著。该书主要介绍实验动物功能状态的生理、生化、血液、免疫和生殖方面的指标的正常值。此外，还论述了现代生物学标准的概念、评价标准的方法学途径和选择实验动物的主要原则。

本书可供毒理学、药理学、病理生理学、卫生学和其它医学、生物学专业人员使用。

毒理实验中实验动物各种 指标的 正 常 值

〔苏〕И.М.特拉赫金别尔格 等编著
李 甦 等译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)
北京通县印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

850×1168毫米32开本 9¹/₄印张 4插页 255千字
1984年1月第1版 1984年1月第1版第1次印刷
印数：00,001—9,500
统一书号：14048·4392 定价：1.75元
〔科技新书目51—72〕

ПОКАЗАТЕЛИ НОРМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ
ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(современные представления и метаболические
особенности, основные параметры и константы)

И.М. ТРАХТЕНБЕРГ, Р.Е. СОВА, В.
О. ШЕФТЕЛЬ, Ф.А. ОНИКИЕНКО

Москва, «Медицина» -1978

译 者 的 话

苏联毒理学家 И.М.特拉赫金别尔格等编著的“毒理实验中实验动物各种指标的正常值”是一本手册性专著，主要为从事毒理学及其它学科动物实验的专业人员提供一本有关实验动物生理、生化、血液、免疫、生殖等方面正常值的书籍。

书中也论及对正常值的概念、评价方法和选择实验动物的原则等内容。

目前国内缺少专门介绍实验动物各种指标正常值的专著，故此书对从事工业毒理、环境毒理、生理、药理、病理生理研究工作以及其它医学、生物学动物实验的专业人员，不失为一本有益的工具参考书。

译者在翻译过程中对原书个别内容作了必要的删节。

由于我们的水平有限，故译文中难免有错误或不足之处，希望得到读者的批评和指正。

前 言

近年来, 研究外界环境中有害因素对机体影响这一课题具有广泛的社会卫生学和医学生物学意义。这项研究要求对卫生学研究的重要组成部分——毒理学实验的原则、方法和途径不断加以改进。由于工农业生产化学化的迅速发展, 毒理学实验的作用和意义就更显得重要。

应该着重指出, 目前动物实验在医学理论和实践的研究中已得到了广泛的应用。例如由苏联医学科学院动物饲养基地在两年中提供给实验者1140万只动物, 这一事实就足以说明这一点。

苏联医学科学院实验生物学模型的科学研究实验室所作的统计表明: 苏联每年总共消耗二千万只小鼠、大鼠、豚鼠和家兔, 并且每年平均递增5%。

众所周知, 在进行毒理学实验和分析、综合实验资料时, 最大的困难在于如何评价和解释所发生的波动; 如何与生物正常值(即生理学、生物化学、血液学和免疫学等的参数)相比。只有通过这种比较性的评价, 才使卫生学家和毒理学家有可能论证机体在被研究的化学物质影响下所发生的变化性质的程度, 进而评价被研究的化学物质是否有害。显然, 为了进行这种评价, 必须研究与实验动物各项指标的正常值有关的一些原则和具体问题。

本书的作者为实验工作者对用于工农业生产中的新化学物质进行卫生毒理学评价提供方便而编写此书。应当指出, 迄今关于实验动物各种指标正常值的有关文献资料, 在内容上是不够完整的, 例如Н.П.Сахаров等(1958), В.С.Асатиани(1960), Н.Н.Пушкина(1968), И.П.Западнюк(1974)等人所引用的资料也不够充分。另外, 有关毒理学研究原则和方法的若干著作所引用的表格亦不能满足卫生毒理学的需要, 因为在这些著作中大都没有记载实验动物的数量、性别、质量及相应指标的

测定方法。即使在饲养和应用实验动物的手册和指南中亦未包括目前在毒理实验中广泛应用的指标和试验，故不能反映卫生毒理学研究的特点。

鉴于上述情况，本书作者根据卫生毒理学研究的具体任务，系统地综合了实验动物各项指标的正常值资料。为此，首先引用在卫生毒理学实验中最常见的能反应实验动物功能状态的指标，进而详细列举了在卫生毒理学中常用指标的正常值和有关试验的正常值。

本书除书名所包括的内容外，还探讨了在实验卫生学研究中如何评价正常值的现代方法和原则的若干问题。

推荐本书时应强调指出，采用本书作者所指出的那些用以评价偏离正常值的一些数据的方法和基准，既有理论意义，又有实用意义。再次指出，制订卫生标准问题的顺利解决以及可靠的卫生标准在实际工作中的应用，对苏联卫生科学均极为重要。而且由于苏联学者的创造性劳动，又建立并成功地发展了理论原理和实验方法。假如没有这些，就无法判断新生产过程、新原料及采用的新材料，在何种程度上和何种条件下是无害的。

由此可以看出本书的问世将为进一步发展实验卫生学理论作出贡献，并以此为依据来改进制订卫生标准的原理和方法。

苏联医学科学院院士 Ф.Г. Кротков 教授

目 录

译者的话.....	(2)
前言.....	(1)
第一部份 毒理学研究中各种阐述正常值的基本论点...	(3)
第一章 生物正常值的现代概念.....	(3)
第一节 从哲学角度探讨正常值的概念和它的定义	(3)
第二节 生物正常值的相对性和机体自稳作用.....	(8)
第三节 确定正常值的概率方法.....	(10)
第二章 评价正常值的方法学途径.....	(16)
第一节 若干实际问题	(16)
第二节 指标的生物学意义和其变异性的评价.....	(18)
第三节 指标的生物学意义、变异性及其可靠性	(22)
第四节 季节性正常值及其计算	(24)
第三章 选择实验动物的原则	(26)
第一节 选择实验动物	(27)
第二节 动物检疫和对患病动物的处理	(28)
第三节 测定观察指标的正常值	(29)
第四节 去除指标明显异常的动物	(29)
第五节 动物的分组	(31)
第六节 组间差异性的统计学处理	(31)
第二部份 毒理实验中常用动物的生理、生化、血液学 和其它指标的正常值和常数表.....	(37)
关于正常值表格的一些说明	(37)
1. 解剖参数和生理指标.....	(39)
2. 生化指标	(78)
3. 血液学指标	(190)
4. 免疫学指标	(198)

5. 生殖功能状态和染色体的指标	(207)
6. 某些指标的季节性变动	(220)
结束语	(234)
参考文献	(241)

前 言

近年来，研究外界环境中有害因素对机体影响这一课题具有广泛的社会卫生学和医学生物学意义。这项研究要求对卫生学研究的重要组成部分——毒理学实验的原则、方法和途径不断加以改进。由于工农业生产化学化的迅速发展，毒理学实验的作用和意义就更显得重要。

应该着重指出，目前动物实验在医学理论和实践的研究中已得到了广泛的应用。例如由苏联医学科学院动物饲养基地在两年中提供给实验者1140万只动物，这一事实就足以说明这一点。

苏联医学科学院实验生物学模型的科学研究实验室所作的统计表明：苏联每年总共消耗二千万只小鼠、大鼠、豚鼠和家兔，并且每年平均递增5%。

众所周知，在进行毒理学实验和分析、综合实验资料时，最大的困难在于如何评价和解释所发生的波动；如何与生物正常值（即生理学、生物化学、血液学和免疫学等的参数）相比。只有通过这种比较性的评价，才使卫生学家和毒理学家有可能论证机体在被研究的化学物质影响下所发生的变化性质的性质和程度，进而评价被研究的化学物质是否有害。显然，为了进行这种评价，必须研究与实验动物各项指标的正常值有关的一些原则和具体问题。

本书的作者为实验工作者对用于工农业生产中的新化学物质进行卫生毒理学评价提供方便而编写此书。应当指出，迄今关于实验动物各种指标正常值的有关文献资料，在内容上是不够完整的，例如Н.П.Сахаров等（1958），В.С.Асатиани（1960），Н.Н.Пушкина（1968），И.П.Западнюк（1974）等人所引用的资料也不够充分。另外，有关毒理学研究原则和方法的若干著作所引用的表格亦不能满足卫生毒理学研究的需要，因为在这些著作中大都没有记载实验动物的数量、性别、质量及相应指标的

测定方法。即使在饲养和应用实验动物的手册和指南中亦未包括目前在毒理实验中广泛应用的指标和试验，故不能反映卫生毒理学研究的特点。

鉴于上述情况，本书作者根据卫生毒理学研究的具体任务，系统地综合了实验动物各项指标的正常值资料。为此，首先引用在卫生毒理学实验中最常见的能反应实验动物功能状态的指标，进而详细列举了在卫生毒理学中常用指标的正常值和有关试验的正常值。

本书除书名所包括的内容外，还探讨了在实验卫生学研究中如何评价正常值的现代方法和原则的若干问题。

推荐本书时应强调指出，采用本书作者所指出的那些用以评价偏离正常值的一些数据的方法和基准，既有理论意义，又有实用意义。再次指出，制订卫生标准问题的顺利解决以及可靠的卫生标准在实际工作中的应用，对苏联卫生科学均极为重要。而且由于苏联学者的创造性劳动，又建立并成功地发展了理论原理和实验方法。假如没有这些，就无法判断新生产过程、新原料及采用的新材料，在何种程度上和何种条件下是无害的。

由此可以看出本书的问世将为进一步发展实验卫生学理论作出贡献，并以此为依据来改进制订卫生标准的原理和方法。

苏联医学科学院院士 Ф.Г. Кротков 教授

第一部份 毒理学研究中各种阐述正常值的基本论点

第一章 生物正常值的现代概念

第一节 从哲学角度探讨正常值的概念和它的定义

在生物学和医学中，正常值这一概念是医学生物学和哲学在相互结合中，具有最广泛和普遍性的概念之一。因此，对正常值和病理这些概念的解释在唯物论和唯心论中间存在着争论。

持主观唯心论立场的哲学家在解决有关正常值的实质问题时，倾向于夸大知识相对性，它去掉标准的客观内容而使医学无能为力。持客观唯心论立场的哲学家，将生物正常值视为某种观念的形式，论为它发生在种系和个体发育过程之中，正常值只是观念的反映。而那种认为健康是“精神标准”的结果的现代身心论者，暴露出主观唯心论者对正常值的荒谬认识。与此相反，生物学唯物论者则认为正常值是机体客观状况的反映，是结构和机能的征象及表现的总和。

Williams [727] 是一位认为正常值是有条件性的权威人士，在其《生物化学的个体特征》一书中批判性地阐述了个体具有区分为正常和不正常的可能性。因为一切个体都在某一方面具有异常。他在书中写道：“不应忘记的是，在可测定的一些征象中，能见到相互没有关联性或有大幅度波动的征象，因而很难划分什么是正常的或不正常的”。如果说在群体中有 95% 在一项被测的指标是正常的，那么很容易计算出，在两项被测指标中正常的只有 90.2% (0.95)；而 10 项和 100 项独立指标中，则只有 60%

(0.95) 和0.59% (0.95)。

Williams 的这一概念曾在哲学文献中受到批判，认为他只看到正常值的相对性，并把正常值的质量绝对化，而不考虑相对和绝对、稳定与变化的辩证统一。

如果考察有关正常值和病理这两个概念的演变，就能看到这些概念带有一定历史时期的色彩。只是有了在恩格斯和列宁的著作影响下形成的自然科学的辩证唯物主义世界观，才真正揭示出生物学“正常值”和“病理”的客观含义。Адо 和 Царегородцев(7)强调指出，“正常值”的生物学定义与限度的哲学范畴密切相关，它具有鲜明的数量和质量特征。他们写道：“正常值是上限和下限的分界界限，在此界限内可能有各种各样的量度，但并不引起机体形态的质变。通常发生在机体本身或周围环境的过程所引起的偏离平均水平的情况，大多数并不是病理变化，而应看作是保持正常生命活动的机体适应性的表现。

质和量的统一，往往是用这种或那种现象所表现的程度来表示。但在论及生物正常值时，为了确定由正常到病理这一转变，就不能只单纯研究外部表现，也不能只局限于观察一种或几种指标的量变。

对于生物正常值的本质的认识，存在着截然不同的观点，这有两种情况：一种是忽视通过实践的途径来确定生物的正常值，即使有正常的理论前提，也很少有帮助；另一种是引证科技文献中很少的有关资料，通常不大注意探索每一征象的变异性。我们的结论来源是用卫生毒理学实验来确定机体内的异常（变动）这一事实。Williams 指出：“由于忽略了个体的差异结果可能只搜集到少量同我们感兴趣的问题有直接关系的资料”。Герцен(106)指出：“医学家通常引证尚未上升到理论的资料，他们搜集的往往不是全部事实；如果全部实验并未作完，搜集的资料很可能是不充分的，甚至过多地强调事实，因此无论怎样搜集也无止境。但这并不妨碍恰当地提出问题。”

在 Williams 以后20年，另一名美国学者 Role(726) 在苏联杂志上写道：“差异引起人们的注意。一些较为经常出现的类

似现象能不加讨论地被接受，而且也不考虑其意义如何。”在生物学领域内尽管广泛采用“正常值”这一概念，但至今仍缺少一个通用的定义。苏联大百科全书给“正常值”一词下的定义是“某知识领域内的规则、法则、如语法标准”；医学大百科全书对正常值下的定义是“在外界环境条件下，机体及其器官和功能处于平衡的条件性标志”。在许多情况下，正常值和健康状态的含意相同。在世界卫生组织的章程中则给健康一词下的定义是：“不仅没有疾病和生理缺陷，而且在身心和社会方面也是健全的。”

当今关于“正常值”的概念与过去传统的概念相比并没有显著的进步。下面举出以往的几个关于“正常值”的定义：“机体内部的最大协调和为生存而斗争的最大力量”（Пашутин, 1885年）。“内部各种功能呈现最良好的相互关系，并在生存斗争中具有最大力量的那种机体状况”（Иванов, 1903）。Подвысоцкий（1905）认为：“机体健康状态是机体的一种适应性，在有适应性的情况下和机体各部分具有最大的协调性，同时向周围环境尽量显现其能力”。Боткин（1950）则明确指出，正常值是“反映机体机能在平衡状态下的生命表现”。

下面引述一些目前被研究人员采用的“正常值”概念：“机体各器官和系统功能的灵活的平衡”；“机体的最合理的形式和功能，它们处于相互适应并与周围环境相适应之中”；“在形态学和生理学上，机体对不断改变的外环境条件的动态性适应”〔456〕；“生命系统的最适宜的状态，在此种状态下，机体能保持其最大的适应性”〔222〕。Степанов〔583〕认为正常值结束于疾病开始之处。并提出如何正确回答：疾病是从哪里开始的？什么是不正常的现象？诚然，在许多著作中，“正常值”一词的概念常用作“异常”、“病理”等的反意概念。

Соколов和Грибова〔571〕引证许多学者解释“正常值”这一概念的定义，提出在医学上对这一概念下的定义是：“医学中的正常值是指机体各系统和器官的结构和功能适应于不断变化的外界环境的状态，是这些功能的动态性协调，以保障机体实现那

些同其生物学组织有关的一切活动”。换言之，“正常值”就是机体与周围环境相适应的最佳状态〔143、245、644〕。

从作者的观点看，能够最全面反映出生物学和医学中正常值实质的现代观点是能揭示正常值内容的定义。而这个正常值的内容即可作为衡量机体及其各组成部分的适当的生命活动的尺度。这一尺度决定着机体在动态的条件下得以自我生存，可作为稳定遗传型的基础，可作为通过表现型而显现出来的反应性基质和反应形式的基础〔281〕。

近年来，卫生学家不仅注意指标的正常值，而且越来越重视机体受某因素影响引起的病理前期改变。Сидоренко 和 Прокопенко〔557〕指出，虽然关于确定病理前期的方法学标准尚未建立，但是为了及时采取预防措施和防止污染环境，发现病理前期对卫生学家是十分重要的。

在正常和不正常之间，机体存在着许多中间状态，难以划一条清晰的分界线，因此许多研究者认为，“正常值”这一概念是难以确定的。

假如我们把正常状态看作是某一范围的表现形式，而这一范围的界线又相当容易改变，那么我们也许会逐步接近真理。用统计学的均数表示正常值，实际上是最为方便的。医学大百科全书对正常值下的定义是：“经过大量观察所取得的稳定参数”。Cohnheim (1878) 写道：“应该把那种在大量个体中最常重复出现的现象认为是正常的”。Крейль (1911) 认为：“如果一个机体的生命活动与大多数个体相同，那么我们就认为它是正常的”。Корольков〔245〕也提出类似的定义：“正常值是在现实中已经形成的那种大量的事实。”

Tandeloo 认为超出算术平均数的现象就是病理现象。在此之前 Johansen 指出，均值是作为纯数量定义的均值，如果说可能有意义，也只是在遗传上“纯系”的群体之中。必须认为，作为生物学均数的正常值的意义是有局限性的。正常值不仅是某种现象或某种过程的统计均值，而且也是这一数值在一定范围内的一系列偏离。然而研究人员清楚地知道，所谓“一定范围”通常

难以确定，甚至某些专家得出这样的结论：正常和不正常状态之间的界限是难以辨别的。正常值变为假定的事物，因难以辨别其实质，不能给它下定义。从认识论上尽管可以想象，但在实际生活中却不能表现出什么肯定的事物〔720〕。Амосов〔10〕认为，正常值是一个颇为相对的和个体的概念。从正常值的相对性而言，医学大百科全书为正常值下的定义是一种“平衡状态的有条件的标志”。

自然选择的理论，可对单个物种或整个群体的正常值和正常特征的“差异性”作出令人信服的解释。Шмальгаузен写道：任何种类的有机体都有潜伏于杂合状态的，而且有引起明显遗传改变的可能。这种可能性在必要的情况下可能被动用，并成为这些物种的高度可塑性的基础。

研究人员很早就注意到有生命的机体结构的适应性。拉马克（Ламарк）最早提出了进化的理论。但他的尝试没有成功，因为拉马克理论认为外环境因素对机体直接或间接的影响都可引起适应性的变化。达尔文彻底解决了生物学适应性的问题，但指出它具有相对性，而这种相对性表现在机体对赖以世代发育的那些生存条件的适应之中。

众所周知，遗传的特异性传递是靠脱氧核酸（DNA）的聚合链的复制来实现的，在这一过程中有决定意义的是四个不同单体准确而连续地传递，最终实现机体特征的总合。任何《错误》的复制都会改变所传递的信息，而严重改变遗传信息的重大错误，可妨碍个体发育的完成，导致个体的死亡。尽管在复制过程中出现《某些偏差》，但完成了自身发展的有机体仍具有对正常值的某种偏离。因为如果说遗传信息存在于分子结构中，则信息的改变发生于影响分子组合的那些因素作用之下，因此决定着突变性及其频数的，显然是理化的规律，而不是生物的规律。突变过程的存在为群体中的大量变异提供了可能性，这将大大地增加评价和解释机体内正常和异常现象的困难。

第二节 生物正常值的相对性 和机体自稳作用

许多研究者着重指出，那些用以说明哺乳动物体内环境的许多常数是高度稳定的。这种观点形成了体内自稳作用学说。这一学说的建立是与法国卓越的生理学家Bernard分不开的。他最早提出关于高等生物内环境与外环境有差别的思想，在这方面他强调了机体和环境的密切联系，即“内环境要保持稳定，必须先使机体对外界每一瞬间变化都善于发挥代偿作用和平衡作用”。

Cannon (1929, 1939), Штерн (1935) 和其他学者进一步发展了 Bernard 的思想，现在已有大量报告描述并分析诸如体温、血液容积、电解质浓度、血糖水平等指标保持稳定的机理。Кассиль [213] 把血中氢离子浓度看做是最稳定的常数之一。同时也有许多学者指出只有少数变数具有严格的稳定性。但是在大多数情况下，这种稳定性具有相对性。因为波动性的存在是生命系统的基本特征。我们要了解生物体若干特征的正常值，就不可避免地会遇到被研究对象的动态性质，也就是说它们是不时地变化着的。

生物体具有动态特性是不容争辩的事实。在任何生物系统中都可观察到器官、组织、细胞的化学组成部分的更新。生存要求个体经常更替。一年四季、气候、地理纬度、海拔高度和其它生态学因素也决定着生物正常值的概念的相对性，使之向某一方面发生偏离。所以在肯定生物正常值的概率概念的同时，必须牢记 Колмогоров [230] 的意见——聚集于常数周围的频数具有假定的趋向，其本身只有在那些不能永远存在和永远准确的条件下存在时才是正确的（这也正如关于某种现象偶然性的假定一样）。

从分子、细胞到整个机体的生命系统的各个水平都存在着循环过程，如随年度、季节、月亮、星期、昼夜二十四小时生理节奏等而发生的节律是人所共知的 [163]，生理系统的每一个水平都具有一定的周期性，其间存在着相对性变动。基于上述认识，

Баевский [34] 认为节律的稳定性和同步性是正常值的最重要特征之一。

近年来的实验和临床资料证明：生物节律的季节性对中枢神经系统的高级部位、内分泌腺（垂体、肾上腺等）的活性以及许多代谢过程有影响。许多生化过程也有明显的季节性变动〔118〕。

豚鼠血液和器官的抗坏血酸含量的资料可以说明季节条件的影响〔150〕。小鼠在春季入睡时间最短，巴比妥纳药物睡眠时间最长，这是机体衰弱状态的全身性反映〔119〕。因此探讨实验动物《季节性正常值》资料的积累和途径是十分迫切的任务。

生物正常值包含有遗传性差异和生理性差异。所谓遗传性差异，应该认为是生物种间的和种内的因素，而生理性差异则应理解为年龄、性别、营养状况、妊娠等方面的差异。

动物出生后，其肝脏中许多酶的活性增高，这样能使其代谢过程适应于新的、独立的生存环境。新生小鼠、大鼠、豚鼠和家兔没有微粒体酶（包括细胞色素 P-450 酶），而这种酶通过其氧化作用可代谢外源性化合物。

成年雄性大鼠对许多化学物质的代谢速度比雌性大鼠快。雄性大鼠某些肝脏微粒体酶活性的增高是性激素作用所致，因为性激素只有在性成熟期出现（Parke, 1967）。

对于正常值的硬性规定是具有很局限性的。因为任何测定只有一定程度的准确性，进行一次测量不会是绝对准确的。通常我们只取得一个范围，其中包含有一个被测特征的真正数值，如身长、体重、组织中维生素和微量元素的含量等。这个范围，只有在改进测定技术条件下才能得到某种程度的缩小。任何研究人员都知道，提高测定我们所要了解的特征的准确性，要有更合理的范围。如果说测定实验动物血中红细胞含量的误差会对检查结果产生影响（这种影响如同试验中没有考虑到的因素一样），那么红细胞计数技术的进一步改进，就不会产生阳性结果。

在很多情况下，测定误差可能对实验结果造成重大影响，特别是由于实验者的疏忽，其数值可接近于生物系统在被研究的外界因素作用下可能有的变化。测定生物体任何特征时，我们得到