



不同周龄、性别、环境下 SD 大鼠自发病变的病理学研究^{*}

李恒华 施汀兰 王天文 罗金萍 张 莉 黄文涛

(重庆市中药研究院,重庆市药物安全评价中心,重庆 400065)

摘要:目的 观察不同环境下、不同周龄、不同性别 SD 大鼠的自发性病变发病情况,为药物安全性研究的病理学评价提供背景资料。**方法** 采用本中心安评试验中空白对照组 SD 大鼠,雌雄兼用,分别饲养于屏障系统和普通环境中,分别在 19、23、32、36 周龄等时间点处死解剖,常规制作病理切片,光学显微镜下观察主要组织器官的病理改变,统计动物自发性病变的类型和发病率。**结果** 与屏障系统相比较,普通环境大鼠呼吸系统的自发病变发生率明显升高;此外,在屏障环境和普通环境饲养条件下,SD 大鼠自发病变发生率均随周龄增长而有增加的趋势;同时,少数病变均呈现较为明显的性别差异,其中以进行性心肌病和肾脏矿物质沉着最为明显。病理组织学检查可见进行性心肌病、肝脏灶性炎细胞浸润、肝细胞空泡变性、自发变异肝细胞灶、肺脏灶性炎细胞浸润、肺泡内泡沫细胞聚集、肾脏矿物质沉着、肾间质炎细胞浸润、胰腺萎缩、气管炎细胞浸润、前列腺间质炎症、睾丸曲细精管萎缩、曲细精管生精上皮细胞脱落、子宫内膜炎症和阴道炎症等主要自发性病变。**结论** 本文报告的 SPF 级 SD 大鼠的各种自发性病变的种类及其发生率丰富了实验动物的背景数据资料,可为相关技术人员提供参考。

关键词: SD 大鼠;自发病变;病理学

中图分类号: Q-332 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-6179(2019)02-0047-08

DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2019.02.009

新药的安全性评价中,实验动物组织器官的毒性病理学检查是非常重要的检测项目。SD 大鼠因其具有个体差异小,试验数据较准确等优点,成为国际上生物医学领域公认的实验动物^[1],也是常用的进行药物安全性评价研究的啮齿类实验动物。由于其自身或外界的影响,常会出现一些自发性疾病(即实验动物未经任何有意识的人工处理,在自然情况下所发生的疾病^[2]),对病理诊断结果的判断产生直接的影响,从而干扰了对药物引起的组织器官病变的正确评价。因此,了解其重要脏器的自发病变情况,才能正确评价实验中出现的病理学改变,从而得出正确的结论。随着现代医学、生物学等生命科学的迅速发展,对实验动物质量的要求也越来

越高。实验动物的质量,直接影响到动物实验研究结果的精确性和可重复性,实验动物的自发病变已成为影响动物质量和干扰动物实验结果的重要因素,对现有饲养条件下自发病变的调查和研究,已成为实验动物标准化和实验动物病理监测的重要内容。

为探讨不同饲养环境下不同周龄以及不同性别 SD 大鼠自发病变的异同,并完善 SD 大鼠自发疾病的病理学背景资料,本研究观察了本中心共计 976 只空白对照 SD 大鼠的主要组织器官的自发性病变的种类及其发生率,并进行了统计和分析,以期为生物医学和药物的安全性评价研究提供动物脏器自发性病变的基本资料。

收稿日期:2018-07-30

^{*} 基金项目:国家科技重大专项项目子课题(No.2015ZX09501004-003-007);重庆市基本科研业务费项目(No.cstc2017jxjl-jbky130010;No.cstc2017jxjl-jbky120028)。

作者简介:李恒华(1980—),女,硕士,研究方向:新药药理与毒理.E-mail:lh8010_2002@163.com

通信作者:黄文涛(1973—),男,助理研究员,研究方向:实验动物病理.E-mail:amu0332@163.com

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

甲醛(重庆川东化工集团有限公司);二甲苯(重庆川东化工集团有限公司);无水乙醇(重庆川东化工集团有限公司);伊红(成都瑞琦科技实业有限公司);苏木素(珠海贝索生物技术有限公司);盐酸(重庆川东化工集团有限公司);组织自动脱水机,德国徕卡有限公司,型号 TP1020;高级智能脱水机,德国徕卡有限公司,型号 ASP300S;生物组织自动包埋机,湖北泰维医疗科技有限公司,型号 TB-718;轮转切片机,德国徕卡有限公司,型号 RM2135 和 RM2235;恒温摊片烤片机,湖北泰维医疗科技有限公司,型号 TK-218;生物组织自动染色机,湖北泰维医疗科技有限公司,型号 TR-180;光学显微镜,奥林巴斯株式会社,型号 CH30 和 CX31。

1.2 动物

SPF 级 SD 大鼠,总计 976 只,为近 8 年内药物安全性评价试验空白对照组用动物,其中 10 周龄雌雄 SD 大鼠总计为 112 只,19 周龄雌雄 SD 大鼠总计为 363 只,23 周龄雌雄 SD 大鼠总计为 128 只,32 周龄雌雄 SD 大鼠总计为 228 只,36 周龄雌雄 SD 大鼠总计为 145 只。动物由本院实验动物中心提供,生产许可证号:SCXK(渝)2007-0006,SCXK(渝)2012-0006。一部分实验大鼠(总计为 650 只)饲养于全屏障 SPF 级动物实验房内(饲养室温度 20~25℃,相对湿度 40%~70%),喂以大小鼠维持饲料,自由进食,饮水为纯化水,装于消毒过的水瓶内自由饮用。一部分实验大鼠(总计为 326 只)饲养于普通级动物实验房内(饲养室温度 19~28℃,相对湿度 40%~70%),喂以大小鼠维持饲料,饮水为生活饮用水,自由进食进水。动物房使用许可证号:SYXK(渝)2007-0003,SYXK(渝)2012-0003。饲料购自北京科澳协力有限公司。

1.3 方法

安乐死方法处死动物,所有动物处死前禁食不禁水,经戊巴比妥钠麻醉,用注射器腹主动脉采血后放血处死后进行大体解剖。观察各脏器的位置、形状、大小、颜色、软硬度等,确定是否有异常情况。将下列组织用 10% 的中性甲醛溶液固定,供进一步组织病理学检查:心、肝、肺、肾、脾、脑、脊髓、气管、支气管、食管、胰腺、胃、肠(十二指肠、空肠、回肠、

结肠、直肠、盲肠)、肾上腺、垂体、甲状腺(包括甲状旁腺)、胸腺、淋巴结、骨髓、眼球、睾丸、附睾、前列腺、精囊腺、卵巢、子宫、乳腺、阴道、膀胱、皮肤、骨骼肌、坐骨神经、主动脉、颌下腺等脏器。取固定的组织和器官,经常规脱水后石蜡包埋、切片、HE 染色、光学显微镜下进行组织病理学检查。

1.4 统计方法

实验数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计处理。两样本率的比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 不同周龄大鼠自发病变及发生率

在屏障系统和普通环境的正常饲养条件下,SD 大鼠连续 30 余周喂养期间,经组织病理学检查,雌雄大鼠均未出现肿瘤病变。心脏、肝脏、肺、肾脏、胰腺、气管、主支气管、前列腺、睾丸、子宫和阴道均发现了各种类型的非肿瘤病变,其主要病变多为炎性细胞浸润,病变程度都较轻,多以点状、灶状为主,总体发病率不高。SD 大鼠大脑、小脑、主动脉、食管、甲状腺、肾上腺、胸腺、小肠、大肠、胃、脾、唾液腺、垂体、骨髓、膀胱、脊髓和卵巢等未发现明显自发病变。

随着大鼠周龄的增长,在屏障环境和普通环境饲养条件下,大鼠常见自发性病变,病变程度和发病率大部分均有所增加,在范围和程度上总体均呈现逐渐加重的趋势。提示 SD 大鼠大部分自发病变及发生率可随周龄增长而增加。受检脏器的数量及自发病变发生率详见表 1、表 2。

2.2 不同性别大鼠自发病变及发病率

SD 大鼠自发性病变中,在屏障环境和普通环境饲养条件下,少数病变均呈现较为明显的性别差异。其中,进行性心肌病雌雄差异最为明显,在两种环境下雄性发病率均远高于雌性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其次为肾脏矿物质沉着,在两种环境下雌性发生率均明显高于雄性($P<0.05$)。雄性胰腺萎缩的发病率也有高于雌性的趋势。其余病变的性别差异无明显统计学意义。详见表 3、表 4。

2.3 不同饲养环境下大鼠自发病变及发生率

与屏障系统相比较,普通环境大鼠肺、气管和主支气管的自发病变率明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其余脏器组织的病理改变两者间未见明显差异。详见表 5(主要列出病变发生率有显著差异的脏器组织)。

表 1 屏障环境下不同周龄 SD 大鼠自发病变及发生率 (%)

Table 1 Spontaneous lesions and incidences of SD rats at different weeks of age under the center barrier(%)		总发病率 (total incidence)				
组织器官病变 (histopathological changes)		10 周龄 (10week)	19 周龄 (19week)	23 周龄 (23week)	32 周龄 (32week)	36 周龄 (36week)
		n = 112	n = 227	n = 82	n = 142	n = 87
心 (heart) :	进行性心肌病	4. 46	7. 49	10. 98	19. 01	21. 84
	progressive cardiomyopathy					
肝 (liver) :	灶性炎细胞浸润	0. 89	1. 32	1. 22	1. 41	2. 30
	focal inflammatory cell infiltrate					
	(含微灶肉芽肿) (granulomatous inflammation included)					
	空泡变性	0. 00	0. 00	0. 00	0. 70	2. 30
	vacuolation					
	自发变异肝细胞灶	0. 00	1. 76	0. 00	0. 70	1. 15
	spontaneous altered hepatocellular focus					
肺 (lung) :	炎细胞浸润	2. 68	2. 20	0. 00	0. 70	0. 00
	focal inflammatory cell infiltrate					
	(含间质性肺炎) (interstitial pneumonia included)					
	肺泡内泡沫细胞聚集	0. 89	2. 20	2. 44	3. 52	4. 60
	aggregates of alveolar macrophages					
	支气管肺炎	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00
	bronchopneumonia					
	骨化生	0. 00	0. 00	0. 00	0. 70	1. 15
	osseous metaplasia					
肾 (kidney) :	矿物质沉着	4. 46	4. 41	0. 00	3. 52	2. 30
	mineralization					
	间质炎细胞浸润	0. 89	1. 32	0. 00	0. 70	0. 00
	interstitial inflammatory cell infiltrate					
	肾盂炎症	0. 00	0. 44	0. 00	0. 00	0. 00
	inflammation of the renal pelvis					
	进行性肾病	0. 00	0. 00	0. 00	1. 41	0. 00
	progressive nephropathy					
	肾小管扩张伴/不伴 蛋白样物沉积	0. 00	0. 44	0. 00	0. 70	0. 00
	tubular dilation with or not with hyaline cast					
	肾小管嗜碱性变	0. 89	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00
	tubular basophilia					
	单纯性囊肿	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00	2. 30
	simple renal cyst					
胰腺 (pancreas) :	萎缩伴炎细胞浸润	1. 79	2. 64	3. 66	8. 45	12. 64
	atrophy and inflammatory cell infiltrate					
气管 (trachea) :	炎细胞浸润	7. 14	7. 49	7. 32	8. 45	9. 20
	inflammatory cell infiltrate					
主支气管 (main bronchus) :	炎细胞浸润	7. 14	5. 73	3. 66	7. 04	4. 60
	inflammatory cell infiltrate					
前列腺 (prostate) :	间质炎症	12. 50	25. 45	25. 00	14. 10	8. 16
	interstitial inflammation	(n = 56)	(n = 110)	(n = 46)	(n = 64)	(n = 38)
睾丸 (testis) :	曲细精管萎缩	1. 79	1. 82	2. 78	3. 85	6. 12
	atrophy of seminiferous tubules					
	曲细精管 生精上皮细胞脱落	1. 79	4. 55	0. 00	3. 85	4. 08
	exfoliation of germ cell of seminiferous tubules					
	内膜炎症	0. 00	2. 56	6. 52	4. 69	2. 63
子宫 (uterus) :	inflammation in endometrium	(n = 56)	(n = 117)	(n = 36)	(n = 78)	(n = 49)
	炎症 inflammation	7. 14	5. 13	4. 35	1. 56	7. 89
阴道 (vagina) :						

表 2 普通环境下不同周龄 SD 大鼠自发病变及发生率 (%)

Table 2 Spontaneous lesions and incidences of SD rats at different weeks of age under the ordinary environment(%)

组织器官病变 (histopathological changes)		总发病率(total incidence)			
		19 周龄 (19week)	23 周龄 (23week)	32 周龄 (32week)	36 周龄 (36week)
		n = 136	n = 46	n = 86	n = 58
心(heart):	进行性心脏病	6. 62	2. 17	10. 47	12. 07
	progressive cardiomyopathy				
肝(liver):	灶性炎细胞浸润	2. 94	0. 00	4. 65	1. 72
	focal inflammatory cell infiltrate				
	(含微灶肉芽肿)(granulomatous inflammation included)				
	空泡变性	0. 00	0. 00	1. 16	1. 72
肺(lung):	vacuolation				
	自发变异肝细胞灶	0. 74	0. 00	0. 00	1. 72
	spontaneous altered hepatocellular focus				
	炎细胞浸润	5. 88	8. 70	6. 98	10. 34
肾(kidney):	focal inflammatory cell infiltrate				
	(含间质性肺炎)				
	(interstitial pneumonia included)				
	肺泡内泡沫细胞聚集	0. 00	2. 17	0. 00	0. 00
支气管肺炎	aggregates of alveolar macrophages				
	支气管肺炎	8. 82	8. 70	3. 49	1. 72
	bronchopneumonia				
	骨化生	0. 00	2. 17	0. 00	0. 00
肾盂炎症	osseous metaplasia				
	矿物质沉着	4. 41	2. 17	3. 49	3. 45
	mineralization				
	间质炎细胞浸润	2. 94	0. 00	5. 81	0. 00
进行性肾病	interstitial inflammatory cell infiltrate				
	肾盂炎症	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00
	inflammation of the renal pelvis				
	进行性肾病	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00
肾小管扩张伴/不伴蛋白样物沉积	progressive nephropathy				
	肾小管扩张伴/不伴蛋白样物沉积	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00
	tubular dilation with or not with hyaline cast				
	肾小管嗜碱性变	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00
胰腺(pancreas):	tubular basophilia				
	单纯性囊肿	0. 00	0. 00	0. 00	0. 00
	simple renal cyst				
	萎缩伴炎细胞浸润	4. 41	4. 35	2. 33	5. 17
气管(trachea):	atrophy and inflammatory cell infiltrate				
	炎细胞浸润	19. 85	17. 39	18. 60	20. 69
	inflammatory cell infiltrate				
	主支气管	22. 06	6. 52	3. 49	1. 72
前列腺(prostate):	inflammatory cell infiltrate				
	间质炎症	13. 24	8. 70	9. 30	6. 90
	interstitial inflammation	(n = 68)	(n = 23)	(n = 43)	(n = 29)
	睾丸(testis):	7. 35	0. 00	2. 33	10. 34
曲细精管萎缩	atrophy of seminiferous tubules				
	曲细精管	1. 47	4. 35	2. 33	0. 00%
	生精上皮细胞脱落				
	exfoliation of germ cell of seminiferous tubules				
子宫(uterus):	内膜炎症	4. 41	4. 35	9. 30	13. 79%
	inflammation in endometrium	(n = 68)	(n = 23)	(n = 43)	(n = 29)
	阴道(vagina):	1. 47	4. 35	4. 65	3. 45%
	炎症 inflammation				

表 3 屏障环境下不同性别 SD 大鼠自发病变及发生率 (%)

Table 3 Spontaneous lesions and incidences of SD rats of different genders under the center barrier (%)											
组织器官病变 (histopathological changes)		发病率 (incidence)									
		10 周龄 (10week)		19 周龄 (19week)		23 周龄 (23week)		32 周龄 (32week)		36 周龄 (36week)	
		(♀)	(♂)	(♀)	(♂)	(♀)	(♂)	(♀)	(♂)	(♀)	(♂)
		n = 56	n = 56	n = 117	n = 110	n = 46	n = 36	n = 64	n = 78	n = 38	n = 49
心 (heart) :	进行性心病	0.00	8.93	0.00	15.45 **	6.52	16.67	1.56	33.33 **	2.63	36.73 **
	progressive cardiomyopathy										
肝 (liver) :	灶性炎细胞浸润	0.00	1.79	1.71	0.91	2.17	0.00	1.56	1.28	0.00	4.08
	focal inflammatory cell infiltrate										
	(含微灶肉芽肿)										
	(granulomatous inflammation included)										
	空泡变性	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.28	0.00	4.08
	vacuolation										
	自发变异肝细胞灶	0.00	0.00	1.71	1.82	0.00	0.00	0.00	1.28	0.00	2.63
	spontaneous altered hepatocellular focus										
肺 (lung) :	炎细胞浸润	3.57	1.79	1.71	2.73	0.00	0.00	1.56	0.00	0.00	0.00
	focal inflammatory cell infiltrate										
	(含间质性肺炎)										
	(interstitial pneumonia included)										
	肺泡内泡沫细胞聚集	1.79	0.00	1.71	2.73	2.17	2.78	3.85	3.13	2.63	6.12
	aggregates of alveolar macrophages										
肾 (kidney) :	支气管肺炎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	bronchopneumonia										
	骨化生	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.28	2.63	0.00
	osseous metaplasia										
	矿物质沉着	7.14	1.79	6.84	1.82	0.00	0.00	7.81 *	0.00	2.63	2.04
	mineralization										
	间质炎细胞浸润	0.00	1.79	2.56	0.00	0.00	0.00	0.00	1.28	0.00	0.00
	interstitial inflammatory cell infiltrate										
	肾盂炎症	0.00	0.00	0.85	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	inflammation of the renal pelvis										
	进行性肾病	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.56	0.00	0.00
	progressive nephropathy										
	肾小管扩张伴/不伴蛋白样物沉积	0.00	0.00	0.85	0.00	0.00	0.00	1.56	0.00	0.00	0.00
	tubular dilation with or not with hyaline cast										
胰腺 (pancreas) :	肾小管嗜碱性变	0.00	1.79	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	tubular basophilia										
	单纯性囊肿	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.63	2.04
	simple renal cyst										
	萎缩伴炎细胞浸润	1.79	1.79	0.00	5.45 *	2.17	5.56	3.13	12.82	5.26	18.37
	atrophy and inflammatory cell infiltrate										
气管 (trachea) :	炎细胞浸润	8.93	5.36	9.40	5.45	8.70	5.56	7.81	8.97	10.53	8.16
	inflammatory cell infiltrate										
主支气管 (main bronchus) :	炎细胞浸润	3.57	10.71	6.84	4.55	4.35	2.78	3.13	10.26	7.89	2.04
	inflammatory cell infiltrate										

注 : * $P<0.05$, 雌 vs 雄 ; ** $P<0.01$; 雌 vs 雄
Note : * $P<0.05$ female vs male ; ** $P<0.01$, female vs male

表 4 普通环境下不同性别 SD 大鼠自发病变及发生率 (%)

Table 4 Spontaneous lesions and incidences of SD rats of different genders under the ordinary environment (%)

组织器官病变 (histopathological changes)		发病率 (incidence)							
		19 周龄 (19week)		23 周龄 (23week)		32 周龄 (32week)		36 周龄 (36week)	
		(♀)	(♂)	(♀)	(♂)	(♀)	(♂)	(♀)	(♂)
		n = 68	n = 68	n = 23	n = 23	n = 43	n = 43	n = 29	n = 29
心 (heart):	进行性心肌病 progressive cardiomyopathy	1.47	11.76 *	0.00	4.35	2.33	18.6 *	6.90	17.24
肝 (liver):	灶性炎细胞浸润 focal inflammatory cell infiltrate (含微灶肉芽肿) (granulomatous inflammation included)	2.94	2.94	0.00	0.00	2.33	6.98	3.45	0.00
	空泡变性 vacuolation	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.33	0.00	3.45
	自发变异肝细胞灶 spontaneous altered hepatocellular focus	1.47	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.45
肺 (lung):	炎细胞浸润 focal inflammatory cell infiltrate (含间质性肺炎) (interstitial pneumonia included)	4.41	7.35	4.35	13.04	9.30	4.65	10.34	10.34
	肺泡内泡沫细胞聚集 aggregates of alveolar macrophages	0.00	0.00	0.00	4.35	0.00	0.00	0.00	0.00
	支气管肺炎 bronchopneumonia	4.41	13.24	8.70	8.70	4.65	2.33	3.45	0.00
	骨化生 osseous metaplasia	0.00	0.00	0.00	4.35	0.00	0.00	0.00	0.00
肾 (kidney):	矿物质沉着 mineralization	8.82 *	0.00	4.35	0.00	6.98	0.00	6.90	0.00
	间质炎细胞浸润 interstitial inflammatory cell infiltrate	0.00	5.88	0.00	0.00	6.98	4.65	0.00	0.00
	肾盂炎症 inflammation of the renal pelvis	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	进行性肾病 progressive nephropathy	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	肾小管扩张伴/不伴 蛋白样物沉积 tubular dilation with or not with hyaline cast	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	肾小管嗜碱性变 tubular basophilia	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	单纯性囊肿 simple renal cyst	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胰腺 (pancreas):	萎缩伴炎细胞浸润 atrophy and inflammatory cell infiltrate	2.94	5.88	4.35	4.35	0.00	4.65	3.45	6.90
气管 (trachea):	炎细胞浸润 inflammatory cell infiltrate	22.06	17.65	26.09	8.70	18.60	18.60	27.59	13.79
主支气管 (main bronchus):	炎细胞浸润 inflammatory cell infiltrate	13.24	30.88	4.35	8.70	4.65	2.33	0.00	3.45

注: * $P < 0.05$, 雌 vs 雄

Note: * $P < 0.05$, female vs male

表 5 不同饲养环境下 SD 大鼠自发病变及发生率 (%)

组织器官病变 (histopathological changes)		总发病率 (total incidence)							
		19 周龄 (19week)		23 周龄 (23week)		32 周龄 (32week)		36 周龄 (36week)	
		屏障环境	普通环境	屏障环境	普通环境	屏障环境	普通环境	屏障环境	普通环境
		n = 227	n = 136	n = 82	n = 46	n = 142	n = 86	n = 87	n = 58
肺 (lung):	炎细胞浸润	2. 20	5. 88	0. 00	8. 70 *	0. 70	6. 98 *	0. 00	10. 34 **
	focal inflammatory cell infiltrate								
	(含间质性肺炎)								
	(interstitial pneumonia included)								
	肺泡内泡沫细胞聚集	2. 20	0. 00	2. 44	2. 17	3. 52	0. 00	4. 60	0. 00
	aggregates of alveolar macrophages								
	支气管肺炎	0. 00	8. 82 **	0. 00	8. 70 *	0. 00	3. 49	0. 00	1. 72
	bronchopneumonia								
	骨化生	0. 00	0. 00	0. 00	2. 17	0. 70	0. 00	1. 15	0. 00
	osseous metaplasia								
气管 (trachea):	炎细胞浸润	7. 49	19. 85 **	7. 32	17. 39	8. 45	18. 60 *	9. 20	20. 69 *
	inflammatory cell infiltrate								
主支气管 (main bronchus):	炎细胞浸润	5. 73	22. 06 **	3. 66	6. 52	7. 04	3. 49	4. 60	1. 72
	inflammatory cell infiltrate								

注: * 普通环境 vs 屏障环境, $P<0.05$; ** 普通环境 vs 屏障环境, $P<0.01$
Note: * the ordinary environment vs the center barrier, $P<0.05$; ** the ordinary environment vs the center barrier, $P<0.01$

3 讨论

在药物安全性评价中,SD 大鼠是应用广泛的实验动物,明确其背景资料,了解其各组织器官的自发性病变种类及发生率对试验研究具有重要的指导意义。本中心对不同饲养环境下 SD 大鼠的主要脏器进行了病理组织学观察,结果发现试验期间 SD 大鼠未出现肿瘤病变。心脏、肝脏、肺、肾脏、胰腺、气管、主支气管、前列腺、睾丸、子宫和阴道等均见不同程度的病理学改变。本研究中所观察到的 SD 大鼠自发病变与其他实验室的报道比较并无特殊的自发病变^[3-6]。

环境因素主要指空气质量、温度、湿度等,也包括原因未明的传染因子。本研究结果显示,与屏障系统相比较,普通环境大鼠肺、气管和主支气管的自发病变率明显升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示实验环境主要对 SD 大鼠呼吸系统的自发病变具有明显影响,因此严格控制实验环境是降低呼吸道自发病变发生率的有效措施,对保证实验结果的可靠性具有重要意义,同时本研究结果也为实验动物饲养环境对动物自身疾病的影响提供了重要依据。

在进行药物多次给药毒性评价时,需要区别组织病理学检查所观察到的病变是染毒相关的病变还是动物的自发病变,这主要通过统计学显著性检验进行判断;与对照组相比,如果高剂量组病变发生率增高具有统计学显著性差异,则可考虑病变的发生

与染毒具有相关性。然而,在每组动物数不变的情况下,如果对照组动物病变(自发性病变)发生率很高,则可降低统计学显著性检验的效率,掩盖受试物所引起的病变发生率的增高,干扰对研究结果的准确评价^[7]。因此,动物自发性非肿瘤病变的发生率对于评价药物多次给药毒性试验结果具有重要的参考价值,实验室背景数据对判定药物是否引起常见自发性疾病的发生率改变至关重要。而正常情况下 SD 大鼠的许多重要组织器官均有不同程度的病理改变,这对生物医学实验和药物的安全性评价有重要影响。所以要加强饲养,提高动物质量,加强实验动物自发病变的病理监测,了解常见病变的发生规律。同时在药物安全性评价中,比较给药组大鼠与对照组大鼠的病理变化时,一定要考虑大鼠的病变是自发还是受试物本身引发的^[8],应详细了解大鼠自发性病变特点的背景资料,慎重分析,合理评估。

此外,本研究还提示,SD 大鼠大部分自发病变及发生率随周龄增长而有增加的趋势。同时,在 SD 大鼠自发性病变中,在屏障环境和普通环境饲养条件下,少数病变均呈现较为明显的性别差异,其中以进行性心肌病和肾脏矿物质沉着最为明显。这些发现与以往的研究报道基本一致^[7-10]。有研究报道^[8],Wistar 大鼠随周龄增加其进行性心肌病的发病率及病变程度均明显增加,雄性发病比雌性早,发病率高,且病变严重,该结果与本研究(SD 大鼠)十分吻合。本研究中肾脏矿物质沉着主要发生在肾小

管内,周围未见明显的病理性病灶,因此主要考虑为转移性钙化;该病变雌性发病率明显高于雄性,与以往研究结果一致^[9-10]。雌雄病变发生率差异的具体原因还有待进一步研究探讨。

目前国内鲜有 SPF 级 SD 大鼠在正常饲养条件下主要脏器常见病理变化的种类及其发生率的报道。本研究积累了 SD 大鼠常见自发病变的数据,作为本实验室的历史对照值,为今后建立组织病理学自发病变背景数据库奠定了基础,也为有关技术人员提供参考,有利于解决准确判断正常或异常数据的技术难题,提高对药物靶点定位的准确度。在不同实验室,大鼠各种自发性病变的发生率会有一定差别,这可能与所采用的大鼠的品系、批次、动物饲养环境条件、动物管理、病理诊断标准等因素有关。各实验室有必要充分了解所选用动物自发疾病的背景资料,并在平时工作中积累实验数据,建立自己实验室的病理自发病变数据库,为正确开展和合理评价药物安全性研究提供基础^[11]。

参考文献

[1] 胡建廷,英永,邱波,等.不同年龄 SPF 级大鼠胰腺自发性病

变的组织学观察[J].动物医学进展,2012,33(8):65-68.

[2] 黄佳宁,陈秀锦,林澍.清洁级成年 SD 大鼠肝脏自发病变的组织病理学研究[J].动物医学进展,2012,33(12):130-133.

[3] Quast J F. Two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats[J].Toxicol Lett,2002,132(3):153-196.

[4] Johannsen F R,Levinskas G J.Comparative chronic toxicity and carcinogenicity of acrylonitrile by drinking water and oral intubation to Spartan Sprague-Dawley rats[J].Toxicol Lett,2002,132(3):197-219.

[5] 徐艳峰,侯粉霞,杨慧芳,等.Wistar 大鼠的自发性非肿瘤病变及其发生率[J].中国比较医学杂志,2013,23(8):44-47.

[6] 张丽丽,陈浩,陈云祥,等.不同年龄段正常大鼠组织病理学变化[J].毒理学杂志,2010,24(4):338-339.

[7] 尹纪业,董延生,袁本利,等.F344 大鼠常见非增殖性病病变病理学观察[J].中国比较医学杂志,2011,21(6):26-28.

[8] 徐艳峰,马春梅,黄澜,等.Wistar 大鼠心脏自发性病变的病理学观察[J].中国比较医学杂志,2012,22(2):6-8.

[9] 汪会玲,杨华,于洲,等.不同品系清洁级 8 周龄大鼠肾脏常见病理变化及其自发生率[J].卫生研究,2006,35(3):351-352.

[10] 黄佳宁,陈秀锦,林澍.清洁级成年 SD 大鼠肾脏自发病变的组织病理学研究[J].中国人兽共患病学报,2014,30(9):951-954.

[11] 朱奎成,刘娜,王纯耀.比格犬自发疾病的病理组织学研究[J].实验动物科学,2011,28(2):76-77,80.

Pathological Study on Spontaneous Lesions of Sprague-Dawley Rats in Different Week-old, Sexs, and Feeding Environments

LI Henghua, SHI Tinglan, WANG Tianwen, LUO Jinping, ZHANG Li, HUANG Wentao

(Chongqing Academy of Chinese Material Medica, Chongqing Center for Safety Evaluation of Drugs, Chongqing 400065, China)

Abstract: Objective To observe the spontaneous lesions of SD Rats of different week-old, sexs, and feeding environments, and to provide the background database for pathological evaluation in drug safety study. **Method** SPF SD rats of normal control groups in drug safety tests, male and female included, separately kept under the center barrier and the ordinary environment, were killed at respectively 19, 23, 32 and 36 weeks time points. Tissues were examined under optical microscope, as well as animal disease type and disease incidence were counted. **Result** Compared with barrier environment, the incidence of spontaneous lesions of respiratory system was markedly increased in SD rats under ordinary environment. In addition, the incidence of spontaneous lesions of SD rat trended to increase with age in both feeding environments. Meanwhile, there were obvious sex differences in a few lesions, especially in progressive cardiomyopathy and mineralization in kidney. Spontaneous lesions consisted of progressive cardiomyopathy, focal inflammatory cell infiltrate (granulomatous inflammation included) in liver, spontaneous altered hepatocellular focus, vacuolation of the hepatic cell, focal inflammatory cell infiltrate in lung, aggregates of alveolar macrophages, mineralization in kidney, interstitial inflammatory cell infiltrate in kidney, atrophy in pancreas, inflammatory cell infiltrate in trachea, interstitial inflammation in prostate, atrophy of seminiferous tubules in testis, exfoliation of germ cell in testis, inflammation in endometrium and inflammation in vagina and so on. **Conclusion** The present study enriched the existing pathology background information of laboratory animal, and provided the reference for relevant technical personnels.

Key words: SD rat; spontaneous lesions; Pathology