

幼龄 SD 大鼠自发性病变分析

黄暨生^{1,2,3}, 吴淑仪¹, 詹锦河¹, 倪庆纯¹

(1. 广州医药研究总院有限公司药物非临床评价研究中心, 广州 510240;

2. 南方医科大学博士后科研流动站基础医学院, 广州 510515;

3. 广州医药集团有限公司博士后科研工作站, 广州 510130)

[摘要] 目的 研究幼龄 SPF 级 SD 大鼠自发性病变的发生情况, 为药物临床前安全性评价研究特别是儿科药物临床前评价研究提供资料。方法 收集近 2 年幼龄 SD 大鼠药物重复给药毒性研究试验中出生 51 d(PND51)、出生 65 d(PND65)、出生 111 d(PND111)、出生 139 d(PND139) 阴性对照组大鼠, 制作病理切片, 光学显微镜下观察 SD 大鼠病变的种类及组织形态学特点, 并统计其病变发生率。结果 分析报告了幼龄 SPF 级 SD 大鼠发育不同时间的自发性病变, 主要有心脏、肝脏、肾脏等脏器病变, 其中肝脏、心脏、肾脏自发性病变发生率及程度随着大鼠的发育有所提高和加深。结论 幼龄 SPF 级 SD 大鼠发育不同时间的自发性病变及其发生率可为药物重复给药毒性研究提供参考。

[关键词] 幼龄动物; SD 大鼠; 发育毒性; 自发性疾病; 组织病理学

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)02-0128-08

新药研发过程中, 传统的毒理研究设计仅能提供成年动物给药的安全性评价(安评)资料, 无法充分提供儿科用药的安全性数据^[1], 目前对新生和幼龄动物非临床发育毒性研究的需求变得越来越迫切。我国尚未发布儿科用药非临床安评指导原则, 仅国家食品药品监督管理总局(CFDA)在 2014 年颁布了《化学药物儿科人群药代动力学研究技术指导原则》, 药品审评中心分别在 2015 年和 2017 年发布了《儿科人群药物临床试验技术指导原则》和《儿科用药非临床安全性研究技术指导原则》征求意见稿^[2-4]。近年来, 国内虽逐渐开展了幼龄 SD 大鼠非临床安评相关的研究, 但

有关幼龄 SD 大鼠自发性病变的研究还不够深入。为此, 本文研究了幼龄 SPF 级 SD 大鼠发育不同时间的自发性病变的发生情况, 以期为提高实验动物质量和医药科学研究提供资料。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级幼龄 SD 大鼠为本中心近 2 年开展幼龄 SD 大鼠药物重复给药毒性研究试验中阴性对照组动物, 成年雄鼠及雌鼠均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[SCXK(京)2016-0011]。动物使用与管理均通过广州医药研究总院有限公司药物非临床评价研究中心 IACUC 审查(IACUC 号: IA-AP2017003-01M, IA-AP2017005-01M)。

1.2 饲养条件

SD 大鼠均饲养于 SPF 级屏障设施[SYXK(粤)2018-0003], 3~5 只/笼饲养。环境指标均符合 GB14925-2010 屏障环境技术要求。

日常饲喂的⁶⁰Co 照射消毒饲料由上海普路腾

[收稿日期] 2019-08-26

[基金项目] 广州市科信局生物产业重大专项
(201300000053)

[作者简介] 黄暨生(1985-), 男, 医学博士、病理学博士后, 从事药物药理毒理研究。

E-mail: ziyuanhuang@163.com

[通信作者] 倪庆纯(1968-), 女, 主任药师, 从事药物药理毒理研究。E-mail: kgk_888@163.com

生物科技有限公司提供[沪饲证(2018)04001], 购进的饲料每年至少检测1次, 检查的内容主要有粗灰分(g/kg)、粗脂肪(g/kg)、粗纤维(g/kg)、粗蛋白(g/kg)、水分和其他挥发性物质(%)、钙(g/kg)、总磷(g/kg)、菌落总数(CFU/g)、大肠菌群(MPN/100 g)、霉菌和酵母数(CFU/g)、沙门菌等; 最近一次由广东省微生物分析检测中心检测, 以上各项检测内容均符合标准(检测报告日期: 2018年08月)。

饮用水为过滤除菌水, 动物饮水由饮水瓶自由摄取, 动物饮用水每年至少由第三方检测2次。最近一次检测由广东省微生物分析检测中心检测, 检验合格(检测报告日期: 2019年05月08日), 确保动物饮用水符合国家饮用水标准。饮用水检测的内容主要有菌落总数(CFU/mL)、pH、色度(度)、总硬度(mg/L)、砷(mg/L)、铬(六价, mg/L)。

1.3 方法

1.3.1 合笼交配 试验选取检疫合格的成年雄鼠20只, 雌鼠40只, 按照1:2或1:1的比例同笼。交配期为2周, 次日开始, 每日早上09:00前进行阴栓和阴道涂片检查, 查到精子或阴栓确定妊娠后, 将妊娠孕鼠取出, 不锈钢笼饲养。在妊娠鼠分娩前3~5 d, 放入PVC盒, 单独饲养, 每日检查2次(上午、下午各一次), 记录分娩时间。仔鼠出生21 d (PND21)断乳, 母仔分离饲养。在PND20选取健康合格的仔鼠, 按性别和体质量随机分组进行试验。

1.3.2 动物处理 根据CFDA药物重复给药毒性试验技术指导和ICH S11支持儿科用药开发的非临床安全性评价^[5-7], 于PND51(16只)、PND65(12只)、PND111(24只)、PND139(14只)分别处死部分大鼠, 雌雄各半。动物处死前禁食12 h, 不禁水, 经20%乌拉糖麻醉, 用注射器通过腹主动脉采血后放血处死。取材后置于体积分数10%中性甲醛溶液中固定。

1.3.3 组织病理学检查 根据CFDA药物重复给药毒性试验技术指导原则^[5], 对心脏、肝脏、脾脏、肺脏(附主支气管)、肾脏、肾上腺、胸腺、脑(大脑、小脑、脑干)、主动脉、唾液腺、颈部淋巴结、食道、气管、甲状腺(甲状旁腺)、

胰腺、肠系膜淋巴结、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、皮肤(腹部)、坐骨神经、骨骼肌、骨(股骨, 附带一侧关节)、眼、哈德腺、垂体、脊髓(颈、胸、腰段)、骨髓(胸骨)、膀胱、睾丸、附睾、前列腺、精囊、子宫和子宫颈、卵巢、输卵管、阴道、乳腺等42个脏器进行常规石蜡制片(ASP 300S型脱水机、EG1160包埋机, 德国Leica公司), 切片厚度约2~3 μm (RM2235型轮转式切片机、H1210型摊片机、HI1220型烤片机, 德国Leica公司), HE染色(ST5020/CV5030型全自动染色/封片工作站, 德国Leica公司)在光学显微镜(BX53+DP73型荧光生物、cellSens Standard采图系统, 日本Olympus公司)下进行组织病理学检查。

1.3.4 病理诊断标准 病理诊断术语及标准主要参照INHAND^[8-23], HE染色采用“1(轻微)、2(轻度)、3(中度)、4(重度)、5(严重)”表示组织学改变程度^[8]。

2 结果

2.1 PND51 SD大鼠自发病变

PND51 SPF级SD大鼠自发病变见表1和图1。

2.1.1 肝脏 肝间质内有少量淋巴细胞、粒细胞等炎细胞增生浸润形成的炎症小灶(图1A); 肝汇管区周围肝细胞内见大小不等的空泡(图1B); 肝中央小静脉周围有数个增生小胆管形成(图1C)。

2.1.2 肺脏 局部肺泡间隔变宽, 细支气管周围有炎细胞浸润, 血管扩张充血, 肺泡腔变小(图1D)。

2.1.3 肾脏 肾盂和肾乳头管局部有少量炎细胞浸润, 乳头上皮增生(图1E)。

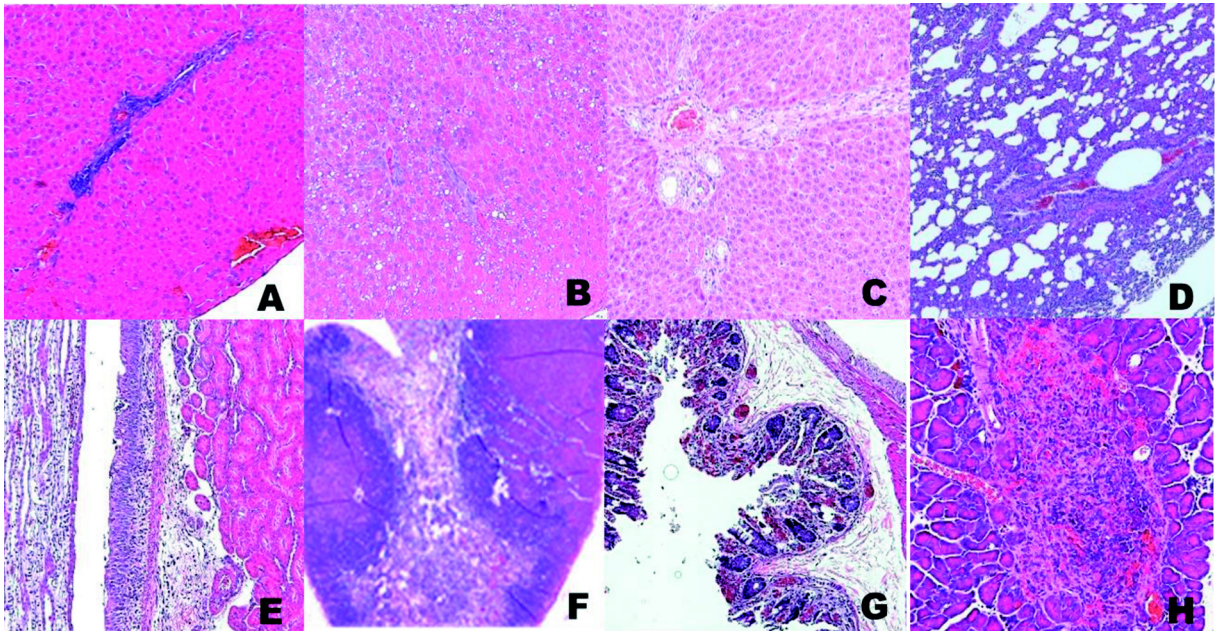
2.1.4 肠系膜 淋巴结皮质比例减少, 髓质比例增多, 淋巴小结淋巴细胞发生中心淋巴细胞增生(图1F)。

2.1.5 盲肠 肠道黏膜出血伴有炎细胞浸润, 局部上皮细胞排列紊乱, 坏死脱落, 黏膜下血管扩张充血, 肌层及浆膜层结构完整(图1G)。

2.1.6 胰腺 胰腺间质有大量淋巴细胞、粒细胞、巨噬细胞等炎细胞增生浸润, 伴有少量出血及纤维素样渗出(图1H)。

表 1 PND51 SD 大鼠自发病变发生率 (n=16)
Table 1 The incidence of spontaneous histopathological lesions of SD rat in PND51 (n=16)

脏器名称	病理变化	组织学改变程度 1		组织学改变程度 2		合计	
		例数	%	例数	%	例数	%
肝脏	单核细胞浸润	1	6.25	0	0	1	6.25
	肝细胞空泡变性	1	6.25	0	0	1	6.25
	胆管增生	1	6.25	0	0	1	6.25
肺脏	单核细胞浸润	1	6.25	0	0	1	6.25
肾脏	肾盂单核细胞浸润	1	6.25	0	0	1	6.25
肠系膜淋巴结	淋巴细胞减少	0	0	1	6.25	1	6.25
盲肠	出血	0	0	1	6.25	1	6.25
胰腺	单核细胞浸润	0	0	1	6.25	1	6.25



A: 肝脏单核细胞浸润(100 ×); B: 肝细胞空泡变性(100 ×); C: 肝脏胆管增生(100 ×); D: 肺脏单核细胞浸润(40 ×)
E: 肾脏肾盂单核细胞浸润(100 ×); F: 肠系膜淋巴结细胞减少(40 ×); G: 盲肠出血(100 ×); H: 胰腺单核细胞浸润(200 ×)

图 1 PND51 SD 大鼠自发病变 (HE 染色)

2.2 PND65 SD 大鼠自发病变

PND65 大鼠自发病变见表 2 和图 2。

- 2.2.1 心脏 局部心肌纤维断裂, 伴有大量淋巴细胞浸润(图 2A)。
- 2.2.2 肺脏 局部肺泡间隔变宽伴炎细胞浸润, 肺泡腔变小甚至闭塞融合成片, 伴有大量巨噬细胞增生, 形成肉芽肿性病变(图 2B)。
- 2.2.3 肾脏 肾小管腔内有一些颗粒状物质(图 2C); 局部肾小管上皮细胞变性、坏死, 有些脱落至管腔(图 2D)。

- 2.2.4 胸腺 皮髓质中充满红细胞(图 2E)。
- 2.2.5 前列腺 局部前列腺间质内有一些炎细胞浸润(图 2F)。
- 2.2.6 肝脏 肝细胞空泡变性, 肺脏单核细胞浸润, 同 2.1 节相关内容。

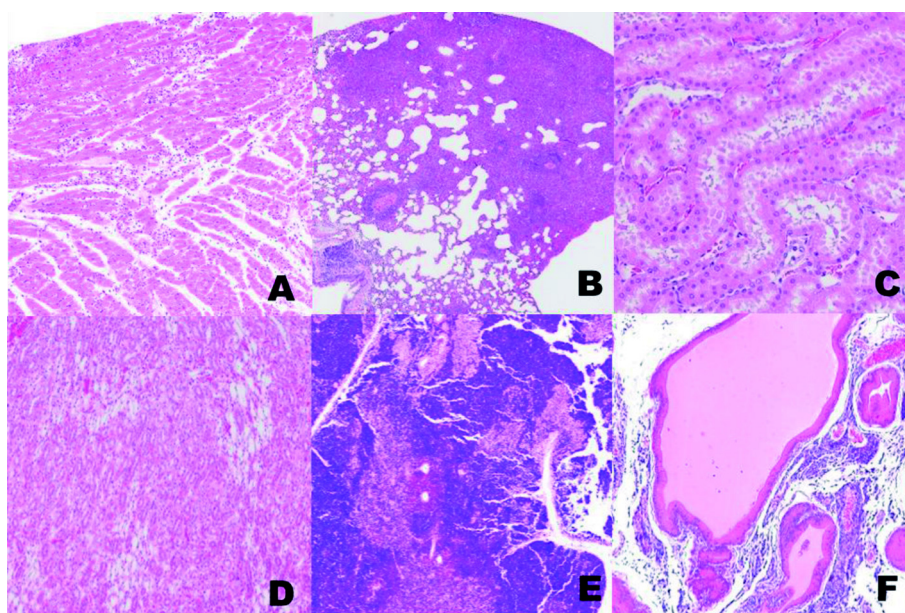
2.3 PND111 SD 大鼠自发病变

PND111 大鼠自发病变见表 3 和图 3。心脏心肌炎细胞浸润, 肝脏肝细胞空泡变性、单核细胞浸润, 肺脏单核细胞浸润, 肾脏肾小管上皮细胞坏死, 胸腺出血, 同 2.1、2.2 节相关内容。

表 2 PND65 SD 大鼠自发病变发生率 (n=12)

Table 2 The incidence of spontaneous histopathological lesions of SD rat in PND65 (n=12)

脏器名称	病理变化	组织学改变程度 1		组织学改变程度 2		合计	
		例数	%	例数	%	例数	%
心脏	单核细胞浸润	1	8.33	0	0	1	8.33
肝脏	肝细胞空泡变性	1	8.33	0	0	1	8.33
肺脏	单核细胞浸润	1	8.33	0	0	1	8.33
	坏死性肉芽肿性炎	0	0	1	8.33	1	8.33
肾脏	红细胞管型	1	8.33	0	0	1	8.33
	肾小管上皮细胞坏死	1	8.33	0	0	1	8.33
胸腺	出血	1	8.33	0	0	1	8.33
前列腺	间质单核细胞浸润	2	16.67	0	0	2	16.67



A: 心脏心肌炎细胞浸润(100 ×); B: 肺脏坏死性肉芽肿性炎(40 ×); C: 肾脏红细胞管型(100 ×)
D: 肾脏肾小管上皮细胞坏死(100 ×); E: 胸腺出血(40 ×); F: 前列腺间质单核细胞浸润(100 ×)

图 2 PND65 SD 大鼠自发病变(HE 染色)

表 3 PND111 SD 大鼠自发病变发生率 (n=24)

Table 3 The incidence of spontaneous histopathological lesions of SD rat in PND111 (n=24)

脏器名称	病理变化	组织学改变程度 2		合计	
		例数	%	例数	%
心脏	单核细胞浸润	2	8.33	2	8.33
肝脏	肝细胞空泡变性	2	8.33	2	8.33
	单核细胞浸润	2	8.33	2	8.33
肺脏	单核细胞浸润	1	4.17	1	4.17
肾脏	肾小管上皮细胞坏死	1	4.17	1	4.17
胸腺	皮质 / 髓质比例减少	1	4.17	1	4.17
	出血	1	4.17	1	4.17
哈德腺	单核细胞浸润	1	4.17	1	4.17

2.3.1 胸腺 胸腺实质细胞减少, 纤维组织增生(图 3A)。

2.3.2 哈德腺 哈德腺细胞间有淋巴细胞、巨噬细胞等炎细胞增生浸润, 形成多个炎症灶(图 3B)。

2.4 PND139 SD 大鼠自发病变

PND139 大鼠自发病变见表 4 和图 4。肝脏中肝细胞空泡变性同 2.1 节; 肺脏单核细胞浸润同 2.1 节; 肾脏局部肾间质中有大量炎细胞浸润(图 4A), 肾集合管管腔内有大量红细胞(图 4B)。

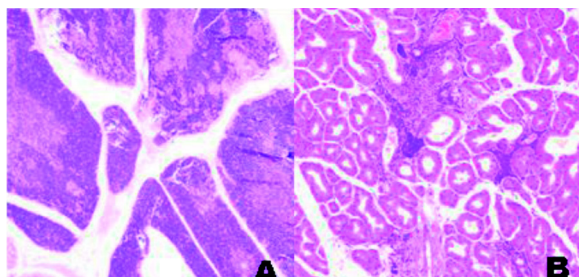
3 讨论

SD 大鼠作为医学研究最常应用的实验动物之一, 对幼龄 SPF 级 SD 大鼠发育不同时间的自发性病变的发生情况的总结可以帮助我们更好地判别医学研究中大鼠病理变化是自发还是某医学研究过程引起的, 对正确评价研究结果起到了重要作用^[24-27]。大鼠寿命为 2.5~3 年, 一般 20~21 d 离乳, 6~8 周龄性成熟^[28-29]。本文总结了 SPF 级

表 4 PND139 SD 大鼠自发病变发生率 (n=14)

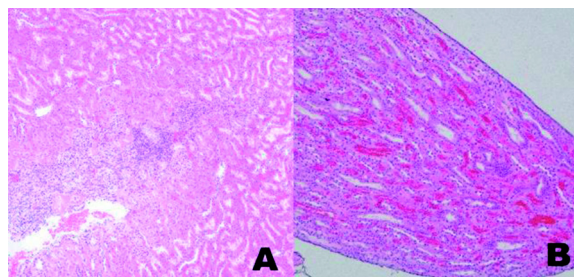
Table 4 The incidence of spontaneous histopathological lesions of SD rat in PND139 (n=14)

脏器名称	病理变化	组织学改变程度 2		合计	
		例数	%	例数	%
肝脏	肝细胞空泡变性	5	35.71	5	35.71
肺脏	单核细胞浸润	1	7.14	1	7.14
肾脏	单核细胞浸润	1	7.14	1	7.14
	出血	1	7.14	1	7.14



A: 胸腺皮质 / 髓质比例减少(40 ×); B: 哈德腺单核细胞浸润(100 ×)

图 3 PND111 SD 大鼠自发病变 (HE 染色)



A: 肾脏单核细胞浸润(40 ×); B: 肾脏出血(100 ×)

图 4 PND139 SD 大鼠自发病变 (HE 染色)

幼龄 SD 大鼠药物重复给药毒性研究中阴性对照大鼠在发育不同时间的自发性病变, 有心脏心肌炎细胞浸润、肝脏单核细胞浸润、肝细胞空泡变性、胆管增生、肺脏单核细胞浸润、坏死性肉芽肿性炎、肾脏肾盂单核细胞浸润、红细胞管型、肾小管上皮细胞坏死、单核细胞浸润、肾脏出血、肠系膜淋巴细胞减少、盲肠出血、胰腺单核细胞浸润、胸腺皮质 / 髓质比例减少、胸腺出血、前列腺间质单核细胞浸润、哈德腺单核细胞浸润等, 其中肝脏、心脏、肾脏自发性病变发生率及程度随着大鼠的发育有所提高和加深。

本研究发现, 肝脏自发性病变主要为肝细胞

空泡变性, 其病变发生率及程度随着大鼠发育时间有较明显的提高和加深, 其发生主要是甘油三酯在肝细胞内蓄积有关, 可能由营养过剩或营养不良引起: ①肝细胞质内脂肪酸增多, 如高脂饮食或营养不良时, 体内脂肪组织分解, 过多的游离脂肪酸经由血液入肝; ②脂蛋白、载脂蛋白减少, 如营养不良时, 肝细胞中脂蛋白、载脂蛋白合成减少, 细胞输出脂肪受阻而堆积于细胞内^[30]。少量脂肪沉积肝细胞内时, 线粒体因存在一定代偿功能而没有明显损伤, 在肝细胞严重脂肪变性后, 则存在明显的线粒体能量代谢障碍, 且能量代谢障碍程度与脂肪变性程度密切相

关。肝细胞线粒体能量代谢障碍越严重,肝细胞对脂肪的处理、转运能力越低,肝脏脂肪的沉积也越多,形成恶性循环^[31-32]。本研究还发现其余肝脏自发性病变还包括肝脏单核细胞浸润、胆管增生。

其次是心脏自发炎症病变,心肌炎细胞浸润有一定程度加深,镜下可见伴随心肌细胞坏死后白细胞浸润和细胞质碎片的吞噬,尤其是年龄大者,一般3~4月龄的大鼠可见其早期病变,发病的原因不明确,可能与感染或饮食等因素有关。有报道^[33-34]称,在大多数品种的大鼠中,可偶尔见到小的坏死灶、局灶性炎症和纤维化,且随年龄增长而加重。有研究者认为这些病灶可能与心脏血管功能障碍引起的灶性缺血有关^[35],支持这种假设的事实是这些病变主要位于心内膜下和乳头肌,是最易于缺血的区域。

随着大鼠年龄的增长,自发性病变逐渐增多。已有研究报道8周龄大鼠的各种自发性病变发生率基本小于5%^[36];而SD大鼠在试验期12个月,对照组雄性和雌性大鼠慢性间质性肾炎的发生率均为100% (10/10),雄性大鼠心肌病的发生率为30% (3/10),雌性大鼠胰腺局部萎缩的发生率为50% (5/10)^[37]。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、试验人员态度和技术水平、病理诊断标准等因素有关。各实验室应注意建立自己的历史对照值,为进一步开展大鼠重复给药毒性研究提供技术支撑。本文报告了4.5月龄前用于药物重复给药毒性研究的SPF级幼龄SD大鼠在发育不同时间的自发性病变发生情况,以期有关技术人员提供参考。

参考文献:

- [1] 孙祖越,周莉,韩玲. 儿科用药非临床安全性评价要则及中药评价的特殊性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(1):13-20.
- [2] Center for Drug Evaluation of CFDA. 化学药物儿科人群药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=201>.
- [3] Center for Drug Evaluation of CFDA. 儿科人群药物临床试验技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=22207>.
- [4] Center for Drug Evaluation of CFDA. 儿科用药非临床安全性研究技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=255>.
- [5] Center for Drug Evaluation of CFDA. 药物重复给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=192>.
- [6] FDA. Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products [EB/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079247.pdf>.
- [7] 黄芳华,王庆利, JIM Ridings, 等. 幼龄动物毒理学研究: 试验设计、实施和结果分析[J]. 中国新药杂志, 2017 (2):151-161.
- [8] Mann PC, Vahle J, Keenan CM, et al. International harmonization of toxicologic pathology nomenclature: an overview and review of basic principles[J]. Toxicol Pathol, 2012, 40(4 Suppl):7S-13S.
- [9] Renne R, Brix A, Harkema J, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract[J]. Toxicol Pathol, 2009, 37(7 Suppl):5S-73S.
- [10] Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system[J]. Toxicol Pathol, 2010, 38(7 Suppl):5S-81S.
- [11] Kaufmann W, Bolon B, Bradley A, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse central and peripheral nervous systems[J]. Toxicol Pathol, 2012, 40(4 Suppl):87S-157S.
- [12] Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, et al. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status [J]. Hepatology, 2001, 33(4):808-815.
- [13] Rudmann D, Cardiff R, Chouinard L, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse mammary, zymbal's, preputial, and clitoral glands[J]. Toxicol Pathol, 2012, 40(6 Suppl):7S-39S.
- [14] Creasy D, Bube A, de Rijk E, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive[J]. Toxicol Pathol, 2012, 40(6 Suppl):40S-121S.
- [15] Greaves P, Chouinard L, Ernst H, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse soft tissue, skeletal muscle and mesothelium[J]. J Toxicol Pathol, 2013, 26 (3 Suppl):1S-26S.
- [16] Mecklenburg L, Kusewitt D, Kolly C, et al. Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse integument [J]. J Toxicol Pathol, 2013, 26(3 Suppl):27S-57S.
- [17] Dixon D, Alison R, Bach U, et al. Nonproliferative and

- proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system[J]. *J Toxicol Pathol*, 2014, 27(3/4 Suppl):1S-107S.
- [18] Thomas N, Patricia BW, Charles D, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse[J]. *J Toxicol Pathol*, 2016, 29(1 Suppl):1S-125S.
- [19] Brian RB, Vasanthi M, Hirofumi N, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse[J]. *J Toxicol Pathol*, 2016, 29(3 Suppl): 1S-47S.
- [20] Fossey S, Vahle J, Long P, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse skeletal tissues (bones, joints, and teeth) [J]. *J Toxicol Pathol*, 2016, 29 (3 Suppl):49S-103S.
- [21] Brändli-Baiocco A, Balme E, Bruder M, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse endocrine system[J]. *J Toxicol Pathol*, 2018, 31(3 Suppl):1S-95S.
- [22] Meg FR, Julia B, Elke-Astrid A, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse special sense organs (ocular [eye and glands], olfactory and otic) [J]. *J Toxicol Pathol*, 2018, 31(3 Suppl):97S-214S.
- [23] Willard-Mack CL, Elmore SA, Hall WC, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse hematolymphoid system[J]. *J Toxicol Pathol*, 2019, 46(6): 665-783.
- [24] Department of Pathology of Sun Yat-sen University of Medical Science, Tongji Medical University. *Surgical Pathology*[M]. Wuhan: Hubei Science and Technology Press, 1999:651-684.
- [25] 朱奎成, 刘娜, 王纯耀, 等. 比格犬自发疾病的病理组织学研究[J]. *实验动物科学*, 2011(2):80-81,84.
- [26] 赵玺龙, 李学锋, 陈玥, 等. 不同年龄实验恒河猴自然死亡的肝脏病变谱分析[J]. *中国实验动物学报*, 2011(3): 52-56,103.
- [27] 程树军, 黄韧, 秦瑶. 比格犬肝脏自发病变的组织学研究[J]. *上海实验动物科学*, 2003, 23(4):200-202.
- [28] 秦川. *实验动物学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 99.
- [29] 方喜业. *医学实验动物学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995:116-125.
- [30] 李玉林. *病理学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 5-111.
- [31] 魏永杰, 张华. 细胞因子在非酒精性脂肪性肝炎发病机制中的作用[J]. *国际消化病杂志*, 2006, 26(1):14-16.
- [32] Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, et al. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: Effect of the nutritional status[J]. *Hepatology*, 2001, 33(4):808-815.
- [33] Cornwell GG, Thomas BP. Cardiac fibrosis in the aged germfree and conventional Lobund-Wistar rat[J]. *Prog Clin Biol Res*, 1989, 287:69-74.
- [34] Cornwell GG 3rd, Thomas BP, Snyder DL. Myocardial fibrosis in aging germ-free and conventional Lobund-Wistar rats: the protective effect of diet restriction[J]. *J Gerontol*, 1991, 46(5):B167-B170.
- [35] 今井清, 榎本真, 任进. *图解毒性病理学*[M]. 昆明: 云南科学技术出版社, 2006:35.
- [36] 汪会玲, 杨华, 于洲, et al. 不同品系清洁级8周龄大鼠肾脏常见病理变化及其自发率[J]. *卫生研究*, 2006(3):98-99.
- [37] Johannsen FR, Levinskas GJ. 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.

Analysis of Incidence of Spontaneous Histopathological Lesions in Young SD Rats

HUANG Jisheng^{1,2,3}, WU Shuyi¹, ZHAN Jinhe¹, NI Qingchun¹

(1. Drug Non-clinical Evaluation Center of Guangzhou Institute of Pharmaceutical Industry,
Guangzhou General Pharmaceutical Research Institute Co. Ltd., 510240, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Center for Post-Doctoral Studies of
Southern Medical University, 510515, China;

3. Post-Doctoral Research Center of Guangzhou Pharmaceutical Holdings Ltd., 510130, China)

[Abstract] **Objective** To study the incidence of spontaneous histopathological lesions of young SPF SD rats at different growth and development stages, to provide information for drug nonclinical safety evaluation especially for pediatric drugs. **Methods** The samples were collected from SD rats in day 51 (PND51), day 65 (PND65), day 111 (PND111) and day 139 (PND139) after born as control groups in safety evaluation studies in recent 2 years. The pathological sections and histomorphological features of SD rats were observed under an optical microscope, and the incidence of pathological changes was also observed. **Result** The spontaneous lesions of young SPF SD rats at different times were analyzed and reported. The high incidence lesions occurred mainly in heart, liver, kidney and other organ lesions. The incidence and levels of spontaneous histopathological lesions of liver, heart and kidney were increased and developed with the rats growing. **Conclusion** The spontaneous lesions and their incidence in young SPF SD rats in drug toxicology research can provide some reference for relevant scientist.

[Key words] Juvenile animal; SD Rat; Developmental toxicity; Spontaneous lesions; Histopathology