

【专 论】

毒性病理学评价中动物剖检及大体病理学检查原则

霍桂桃¹, 吕建军^{1*}, 屈哲¹, 林志¹, 杨艳伟¹, 张 頔¹, 霍 艳¹, 耿兴超¹, 王 雪¹, 李 波²

1. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘 要: 毒性病理学在药物安全评价中占有重要地位, 其检查结果可以回答药物造成病理性损伤部位、程度、性质和预后等基本问题。动物解剖及大体病理学检查是毒性病理学评价的重要内容, 程序通常包括动物剖检前的准备、安乐死程序、确定和记录所有肉眼观察病变, 收集实验方案中列出的所有组织, 脏器称质量及组织固定, 以便进行后续病理制片及组织病理学检查, 上述程序必须以一致的方式进行并且符合标准操作规程(SOPs)。简要介绍了毒性病理学评价中动物剖检及大体病理学检查应遵循的一般原则, 以期规范检查程序, 为提高我国临床前药物安全性评价的组织病理学检查水平奠定基础。

关键词: 毒性病理学; 动物剖检; 大体病理学; 安全性评价; 标准操作规程

中图分类号: R994 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)10-1365-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.001

Principles of necropsy and gross pathology examination for toxicologic pathology assessment

HUO Gui-tao¹, LV Jian-jun¹, QU Zhe¹, LIN Zhi¹, YANG Yan-wei¹, ZHANG Di¹, HUO Yan¹, GENG Xing-chao¹, WANG Xue¹, LI Bo²

1. Beijing Key Laboratory for Safety Evaluation of Drugs, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: Toxicologic pathology plays an important role in the safety evaluation of drugs. The results of toxicologic pathology can answer the basic problems of pathological lesions such as location, severity grading, nature and prognosis, etc. Necropsy and gross pathology examination are important aspects of toxicologic pathology assessment. Procedures typically include preparation for the necropsy, euthanasia procedures, identification and recording all gross lesions, collection of tissues listed in the study protocol, determination of organ weight, as well as tissue fixation so as to be ready for the subsequent tissue processing and histopathology examination. All the procedures must be done in a consistent manner and in accordance with standard operating procedures (SOPs). The present paper briefly introduced the principles of necropsy and gross pathology examination for toxicologic pathology in order to standardize the procedures and to lay foundation for the improvement of the histopathology examination in the field of preclinical safety evaluation of drugs of China.

Key words: toxicologic pathology; necropsy; gross pathology; safety evaluation; standard operating procedures (SOPs)

药物临床前安全性评价的目的是提供药物对人类健康危害程度的科学依据, 是药物评价的核心内容之一, 还是判断药物能否进入临床试验的第一

要素。毒性病理学在药物安全评价中占有重要地位, 其检查结果可以回答药物造成病理性损伤的部位、程度、性质和预后等基本问题。因此, 毒性病

收稿日期: 2017-05-21

基金项目: “十二五”国家科技重大专项课题(2015ZX09501004-002, 2015ZX09501007-004)

作者简介: 霍桂桃, 助理研究员, 研究方向为临床前药物安全性评价毒性病理学诊断工作。Tel: (010) 67872233-8210 E-mail: huoguitao@nifdc.org.cn

*通信作者 吕建军, 主任药师, 研究方向为临床前药物安全性评价毒性病理学诊断。Tel: (010) 67872233-8210 E-mail: lujianjun@nifdc.org.cn

理学是毒理学评价中最为重要的组成部分,也是药物临床前安全性评价工作中最基本的环节^[1-2]。

动物剖检及大体病理学检查的目的是确定和记录所有肉眼观察病变,收集并固定实验方案中需要进行组织病理学检查的组织。剖检是活体实验阶段数据和组织病理学结果之间的联系^[3-4]。剖检及大体病理学检查结果通常为药物的靶器官效应提供首要证据,包括药物致癌性和动物死亡原因。此外,剖检还可发现对研究结果解释有影响的并发症或其他影响因素。因为动物剖检及大体病理学检查结果具有不可重现性,一旦发生遗漏将无法弥补,因此动物剖检及大体病理学检查是组织病理学诊断的前提,所有程序必须以一致的方式进行,并且符合标准操作规程(standard operating procedures, SOP),以尽可能减少人工假象和重要数据丢失,避免影响后续的组织处理和组织病理学检查质量^[5]。

本文简要介绍毒性病理学研究动物剖检前的准备、安乐死程序、大体病理学检查、脏器称质量及组织固定应遵循的一般原则,以期规范我国毒性病理学评价中动物剖检及大体病理学检查程序,为提高我国临床前药物安全性评价的组织病理学检查水平奠定一定基础。

1 动物剖检前的准备

在动物剖检前需要做好相关的准备工作,包括召开解剖小组会议,了解在体试验期间动物的临床表现,确认剖检小组人员分工及解剖的时间,确定剖检动物的顺序,掌握实验方案中规定收集、固定的组织器官,需要称量质量的脏器,明确是否需要特殊操作(冷冻、拍照等)。在使用计算机化系统,如Pristima、Provantis pathology等^[6-8]进行病理相关数据采集时,病理学家要对使用病理模块录入大体病变的解剖技术人员进行专门培训,以确保大体病变术语的一致性和正确性。动物剖检必须由经过相关培训的技术人员并在合格毒性病理学家的监督下进行^[9],同时剖检小组成员需明确各自的职责(表1),并了解实验方案(包括方案变更)、SOP及临床记录等。

一般情况下,实验方案中阐述了实验目的、实验系统、观察和测定的项目、数据的处理和统计以及原始记录及资料的保存等内容,剖检相关SOP规定了实验方案中要求的在动物剖检期间进行的具体操作步骤,这些SOPs是监管部门所要求的,并且有助于进行有效和全面的剖检。每只动物的临床

表1 剖检小组成员及职责

Table 1 Members and responsibilities of the necropsy team

剖检小组成员	职责
病理学家	负责大体病变描述术语的一致性及准确性并记录
剖检主管	负责协调剖检人员及剖检人员培训
剖检人员	负责动物解剖
麻醉人员	负责动物麻醉
采血人员	负责血液样品的收集
称质量人员	负责脏器称质量及记录
脏器确认及固定人员	负责脏器称质量后的确认及固定
其他人员	负责非标准的组织处理(如冷冻等)

记录必须提供给剖检人员以确保在体实验中观察到的任何异常病变得以确认并进行收集,以便进行显微镜检查。在剖检之前,技术人员应该熟知相关的SOPs,如果在解剖的时候出现问题,应能及时查阅SOPs。剖检前需要做的准备内容包括:装有生理盐水的喷雾瓶、10%中性缓冲福尔马林溶液(固定一般组织)、Davidson's氏液(固定睾丸、附睾和眼球)、标本瓶、包埋盒、剖检记录单、血液样本采集管、标签纸、无菌注射器、解剖台、解剖器械、数字天平、尺子、数码相机(采集大体病变图像)等^[4]。

2 安乐死程序

动物安乐死程序应遵循美国兽医协会《安乐死指南》^[10]和《实验动物管理及使用指南》^[11]的建议。安乐死程序应减少动物的疼痛和痛苦,容易一致性执行,并且应尽可能地减少器官组织的人工假象。安乐死药物及方法的选择取决于动物种属和实验目的。安乐死方法应经过实验机构动物管理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)的审查和批准。一般来说,吸入或非吸入化学药物优于物理方法(如断头术)^[12]。

许多病理学参数可能会受到安乐死方法及安乐死药物的影响。例如巴比妥类药物可引起脾脏的血液淤积,引起犬的脾脏增大(脾肿大)和淤血^[4, 13]。如果脾脏可能是供试品的靶器官,则应考虑使用另一种安乐死方法,或者至少解释大体病理学检查结果和脏器质量数据时应考虑巴比妥类药物对脾脏的影响。安乐死也可产生特定的组织病理学变化,不应与给药相关的变化相混淆,如二氧化碳麻醉可能会在肺部产生局灶性、急性肺泡出血^[4]。

为了减少死后组织自溶和人工假象的发生,安乐死和剖检间隔应尽量减少。安乐死与剖检间隔时间过长可能会对脏器质量和组织形态产生显著的影响,如肝脏绝对质量和相对质量增加,安乐死与剖检间隔 25 min 即可造成肝脏的细小空泡变性^[14]。因此,剖检应在安乐死后 5 min 内开始,每只动物的剖检时间不应超过 20 min。

3 大体病理学检查

3.1 大体病理学检查方法及注意事项

各药物临床前安全评价机构应制定不同种属动物、不同类型剖检 SOPs,如批量剖检猴、狗、兔、小型猪、大鼠、小鼠等实验动物的剖检 SOPs,还要制定濒死动物剖检及死亡动物剖检 SOPs。进行大体病理学检查的剖检人员应具有相关实验动物的解剖学知识,并经过动物剖检相关培训且考核为合格。剖检时剖检人员必须仔细处理未固定的组织,过重的手指按压或解剖器械挤压或穿刺组织可能会造成人工假象,导致镜检时很难区分。在冲洗组织或保持组织湿润时应使用生理盐水,低渗的自来水也可产生人工假象^[3-4]。在脏器确认时要避免不可逆的错误,应严格遵循实验方案并根据需要向病理学专题负责人、专题负责人(study director, SD)或剖检主管咨询要收集的组织和器官。表 2 列出了重复给药毒性研究中美国毒性病理学会(Society of Toxicologic Pathology, STP)推荐的进行组织病理学检查的组织器官列表^[15],可以根据给药途径、受试动物的种属或品系,或已知的毒性靶器官来增加额外的组织。单只动物的剖检记录应包括实验方案要求(和非实验方案要求)收集的所有组织,并且每个组织在放入固定液之前要进行确认。

3.2 大体病变的描述

大体病变的检查和准确描述是剖检时必不可少的方面,因为大体病变的检查结果将指导后续的组织修块和组织病理学检查。大体病变的发现对非方案要求组织尤其重要。为了确保一项实验内部和各个实验之间的一致性,剖检人员应根据标准的描述性术语对肉眼所见进行记录,并由病理学家确认。剖检人员需要熟悉不同种属动物组织器官的正常生理范围,区分器官及组织的正常状态与异常,也要求病理学家在显微镜检查时要将大体病变和显微镜下的病理改变相关联。异常的大体病变一般应使用以下术语来描述:部位、数量、大小、颜色、一致性、分布以及特殊特征^[4, 16]。表 3 列出了用于

表 2 重复给药毒性研究中 STP 推荐的组织病理学检查核心组织列表(适用于所有物种)

Table 2 STP-recommended core list of tissues to be examined histopathologically in repeat-dose toxicity studies (for all species where applicable)

脏器	脏器
肾上腺	外周神经
主动脉	垂体
骨及骨髓 ^a	前列腺
脑	唾液腺
盲肠	精囊
结肠	骨骼肌
十二指肠	皮肤
附睾	脊髓
食管	脾脏
眼球	胃
胆囊	睾丸
哈氏腺	胸腺
心脏	甲状腺
回肠	气管
空肠	膀胱
肾脏	子宫
肝脏	阴道
肺脏	大体病变
淋巴结	组织肿块
乳腺 ^b	与暴露途径相关的组织 ^c
卵巢	种属或品系特异性组织
胰腺(胰腺头、体、尾)	已知靶器官
甲状腺及甲状旁腺	

a: 对于非啮齿类动物,选用肋骨或胸骨;对于啮齿类动物,股骨包括关节软骨;b: 仅雌性动物;c: 如吸入性研究中应收集鼻和喉。

a: For nonrodents, either rib or sternum; for rodents, femur including articular cartilage. b: Females only. c: Such as nose and larynx for inhalation studies.

大体病变描述性术语。在剖检过程中对于组织大体病变的描述应该简明扼要,应使用描述性术语而不是诊断性术语,并注意术语的一致性。

4 脏器称质量

4.1 脏器称质量的必要性

脏器质量也不能在剖检后再现,因此一致性和准确性对于脏器质量数据非常重要。脏器质量改变是靶器官毒性的敏感指标,在其他病理学参数变化之前脏器质量可发生显著改变^[17-18]。如,在毒理学研究中常见与肝细胞色素 P450 诱导相关的肝脏质量增加;肝脏的质量与对照组相比增加达 20%可不

表 3 大体病变描述性术语
Table 3 Descriptive terminology of gross lesion

部位	数量	大小	颜色	一致性	分布	特殊特征
皮肤	单个	减小	黑色	脆的	局灶性	区域性
皮下	两个	增大	蓝色	干酪样	多灶性	粘连
腹膜	四个	体积增大	棕色	纤维蛋白性	弥漫性	局限性
腹部	多于几个	体积减小	透明	坚硬的	斑片状	凹陷性
胸部	多个	精确测量	混浊	易碎的	双侧的	膨胀性
颅部			深色	波动的	对称的	扁平
骶部			绿色	胶冻状	融合的	不规则
腰部			灰色	颗粒状	单侧的	层状
子宫颈			杂色	多脂的	全小叶	线性膨胀性的
腋窝			不透明苍白	质韧的	不规则	分叶状
腹股沟				质硬的	随机的	斑点状
腹侧			粉色	黏液样		肿块
背侧			紫色	油质的		结节
侧面			红色	粗糙的		椭圆形
中间			褐色	有弹性的		乳头状
远端			透明	鳞状的		小突起
近端			半透明	软的		有蒂的
深部			白色	薄的		穿孔的
门区			黄色	黏性的		有凹痕的
壁				水样的		斑块
腔						息肉状
黏膜						凸出的
表面						脐状
浆膜						隆起的
皮质						圆形的
髓质						球状
实质						
周围						
边缘/边						
前部						
后部						
右侧						
左侧						
头部						
尾部						

出现肝细胞肥大的镜检变化或血液生化指标变化。通常毒理学研究中提示供试品影响肾脏质量呈中度剂量相关性变化时,组织病理学检查可提供肾脏不出现细胞形态改变的组织病理学证据^[19-20]。尽管

脏器质量参数的变化可能是供试品相关效应的有用指标,但不能将脏器质量的变化作为靶器官毒性的唯一指标。对脏器质量变化的解释必须结合大体病理学、临床病理学和组织病理学的结果进行综合

分析。在缺乏相关的其他病理学参数变化的情况下，脏器质量变化不一定与给药相关或为不良反应，应慎重解释^[18]。

4.2 影响脏器称质量的因素

由于脏器质量在病理学结果的总体解释中具有重要作用，因此脏器收集和称量方法应该标准化，以确保一致性并避免人为因素导致脏器质量的改变^[21]。动物的解剖顺序应该是随机的或以适当的轮转顺序解剖，避免偏倚发生，因为脏器的质量在1天内存在变化，特别是禁食的啮齿类动物。同样，解剖技术人员也应该轮转剖检动物以确保一个剖检技术人员成比例地解剖某一剂量组的动物，因为摘取脏器和脏器脂肪的剔除技术存在的差异也可影响脏器称质量的结果。如果动物在脏器称量之前彻底放血可保证脏器称质量结果更一致。称量时，应注意要剔除脏器周围多余的组织和血块，并且要防止组织脱水。对于一些小的组织（如啮齿类动物的甲状腺或垂体）固定后再进行称量有助于避免与新鲜组织处理相关的人工假象。对脏器质量改变的

解释需要对个体动物脏器质量进行评估，还要对组间绝对脏器质量、脏器质量/体质量比和脏器质量/脑质量比的平均值进行评估^[4, 22]。为了尽量减少剖检时的称量误差，应获取每个脏器（与实验动物的种属、品系、性别及年龄相匹配）预期的正常质量范围，任何超出这一范围的脏器质量应该在记录前进行核实。

剖检时应进行动物终末体质量测定用于计算脏器/体质量比值以控制由昼夜波动或禁食造成的潜在变化。在某些情况下，脏器质量/脑质量比也是有用的，可以进行常规计算或根据具体情况的要求来计算。因为体质量的变化取决于受影响的脏器可能导致脏器质量/体质量比增加、降低或无变化，了解体质量改变对某一脏器质量的影响在总体评估脏器质量变化中非常重要。

4.3 STP 推荐的称量脏器质量

STP 推荐了持续1周至1年的重复给药毒性研究所要称质量的脏器^[18]，成对的脏器应一起称质量，见表4。除了表4中列出的脏器，根据具体情

表4 持续1周至1年的多剂量重复给药毒性研究中推荐的称质量脏器

Table 4 Recommended organs for weighing in Multidose toxicology studies with study durations of 1 week to 1 year

脏器	物种	注释
肾上腺	大鼠、小鼠、非啮齿类	
脑	大鼠、小鼠、非啮齿类	
附睾		非啮齿类动物和小鼠根据具体情况进行附睾称质量。成年动物附睾称质量更有价值
心脏	大鼠、小鼠、非啮齿类	
肾脏	大鼠、小鼠、非啮齿类	
肝脏	大鼠、小鼠、非啮齿类	
肺脏		
垂体	大鼠、非啮齿类	小鼠可选，因脏器收集和称量过程所产生的人工假象可能会使垂体的镜检评估复杂化，啮齿类动物垂体称量前进行固定可提供准确的质量并改善组织形态
前列腺	大鼠	根据具体情况对非啮齿类动物及小鼠的前列腺称质量，成年动物前列腺称质量更有价值
脾脏	大鼠、小鼠	根据具体情况在非啮齿类动物中对脾脏进行称量，脾脏质量可能受安乐死的方法和放血方法的一致性影响
睾丸	大鼠、小鼠、非啮齿类	成年动物睾丸称质量更有价值
胸腺	大鼠、小鼠	根据具体情况对非啮齿类动物的胸腺进行称量
甲状腺/甲状旁腺	大鼠、非啮齿类	小鼠可选，因为脏器收集和称量过程所产生的人工假象可能会使甲状腺/甲状旁腺的镜检评估复杂化，啮齿类动物甲状腺/甲状旁腺称量前进行固定可提供准确的质量称量并改善组织形态

况对额外的脏器也可进行称质量,这些脏器包括子宫、卵巢、肺脏、淋巴结、胃肠道、胰腺(非啮齿类物种)、精囊、唾液腺,以及胸腺(啮齿类动物)。因为存在明显的动物本身及动物之间的差异,以及不容易与周围脂肪组织分离,不推荐对淋巴结进行称质量。因为动物的老龄化和并发性疾病会引起动物之间的较大差异,可能会影响对脏器质量变化的解释,因此,致癌性试验包括使用替代小鼠模型的致癌性试验均不推荐称量脏器的质量^[4, 23]。同样,由于干扰因素,如营养状态改变、未放血以及未设置匹配的对照组,也会影响脏器质量,死亡动物或在终末期剖检前实施安乐死的动物一般进行脏器称质量。在单次给药(急性)毒性试验或剂量爬坡试验,一般不进行脏器称质量。

5 组织固定

5.1 脏器的留取

大体病理学检查及脏器称质量后固定前要进行脏器留取,须统一留取标准。脏器留取需按照各研究机构的 SOP 具体规定而进行。脏器留取遵循的一般原则:如有病变,留取组织务必包括病变组织及其周围的组织;未见病变时,则所有动物的脏器留取部位要相对一致。

5.2 固定

组织固定时可以选择多种固定液和固定方法,没有任何一种固定液适用于所有器官组织的固定,因此没有通用性固定液。固定程序应由研究目的和研究方案来确定,最常用的固定方法是中性缓冲福尔马林溶液浸入固定。在浸入固定前,应将组织块修剪成约 0.5 cm 厚,然后以固定液与组织体积比为 10:1 至少固定 24~48 h。福尔马林的固定速度相对较快、使用方便、价格低廉,但福尔马林需要进行适当的通风和处理。然而,对于大多数常规研究和大多数组织,通常选择 10%中性缓冲福尔马林溶液作为固定液。其他固定液及固定方法可用于特定组织或程序。常用改良的 Davidson's 固定液固定眼睛、睾丸及附睾^[24]。用于超微结构研究的组织通常采用戊二醛固定。肺脏首选灌注固定,也可用于中空的器官,包括膀胱、胃肠道^[9],再将组织脏器浸入固定液之前将固定液注入到脏器中。灌注固定可用于特殊靶器官毒性研究,如,神经毒性研究中通常采用全身血管灌注 Karnovsky 固定剂^[25]。骨组织常用固定液为 10%中性缓冲福尔马林溶液,即使对较大的骨骼进行长时间固定,该固定液也不会影响

免疫组化染色。福尔马林-锌溶液固定的组织常用来做免疫组化,可增强 HE 和三色染色效果。含戊二醛的 Zenkers 固定液适用于含有骨髓组织的大块骨组织。骨组织的固定时间因骨组织大小和固定条件而定,对较大骨组织每天更换固定液。

6 总结及展望

毒性病理学研究的动物剖检与大体病理学检查过程中可能出现与 SOPs 规定不一致的情况,包括安乐死程序、动物剖检、脏器摘取及称质量、大体病理学观察时所使用的术语,并可能造成干扰后续的组织处理和组织病理学检查的人工假象^[26]。造成人工假象的因素很多,常见的包括动物安乐死后放血不充分、安乐死与剖检间隔时间过长、剖检时对组织脏器的按压、组织过分干燥、使用自来水保持组织湿润、死亡动物尸体剖检前进行冷冻而不是冷藏保存、动物死后的组织自溶以及组织固定不及时、固定不充分等。由此可见,在动物剖检及大体病理学检查过程中的每一个环节都有可能引起干扰组织病理学评估的人工假象。因此,参与毒理学研究中剖检和大体病理学检查的剖检小组成员必须严格遵守 GLP 原则,相关技术人员必须经培训,考核合格后才能上岗,并且在实验操作中严格遵守相关 SOPs,做好相关内容的记录并签名注明日期,做到实验数据的真实、可靠及可溯源。

本文简要介绍的毒性病理学研究动物剖检及大体病理学检查应遵循的一般原则,希望能够规范我国毒性病理学研究中动物剖检及大体病理学检查程序,为提高我国临床前药物安全性评价的组织病理学检查水平奠定一定基础。

参考文献

- [1] 任进. 毒性病理学在药物安全评价研究中的应用[J]. 毒理学杂志, 2005, 19(3): 246.
- [2] 任进, 李向红, 宫丽菟, 等. 毒性病理学研究是新药临床前安全性评价中的重要环节//第二届药品技术审评研讨会论文集 [C]. 北京: 2003, 433-435.
- [3] Dettmeyer R B. The role of histopathology in forensic practice: an overview [J]. Forensic Sci Med Pathol, 2014, 10(3): 401-412.
- [4] Wallace Hayes A, Kruger C L. Hayes' Principles and Methods of Toxicology [M]. 6th ed. Boca Raton: CRC Press. 2014: 572-593.
- [5] Mark S. The study pathologist's role in GLP studies: A Regulator's perspective [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42(1): 285.

- [6] Georgiou A, Westbrook J, Braithwaite. Computerized provider order entry systems-research imperatives and organizational challenges facing pathology services [J]. J Pathol Inform, 2010, 1: 11.
- [7] Cheng C L, Azhar R, Sng S H, et al. Enabling digital pathology in the diagnostic setting: navigating through the implementation journey in an academic medical centre [J]. J Clin Pathol, 2016, 69(9): 784-792.
- [8] 董延生. 药物安全性评价毒性病理平台的规范化建设与实践 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2012.
- [9] Hardisty J F, Eustis S L. Toxicologic Pathology: A Critical Stage in Study Interpretation, in Progress in Predictive Toxicology [M]. Amsterdam: Elsevier, 1990: 41-55.
- [10] Fish R, Danneman P J, Brown M, et al. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals [M]. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2008.
- [11] National Research Council. Guide for Care and Use of Laboratory Animals [S]. 8th ed. Washington DC: National Academy Press, 2011.
- [12] 美国《实验动物饲养管理和使用指南》修订委员会, 美国国家学术研究委员会. 实验动物饲养管理和使用指南 [M]. 王建飞, 周 艳, 刘吉宏, 等译. 第 8 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.
- [13] 李红霞. 犬脾脏肿大的发病机理和诊断 [J]. 养殖技术顾问, 2014, 11: 231-231.
- [14] Li X, Elwell M R, Ryan A M, et al. Morphogenesis of postmortem hepatocyte vacuolation and liver weight increases in Sprague-Dawley rats [J]. Toxicol Pathol, 2003, 31(6): 682-688.
- [15] Bregman C L, Adler R R, Morton D G, et al. Recommended tissue list for histopathologic examination in repeat-dose toxicity and carcinogenicity studies: a proposal of the Society of Toxicologic Pathology (STP) [J]. Toxicol Pathol, 2003, 31(2): 252-253.
- [16] 吕建军, 林 志, 屈 哲, 等. 药物临床前安全性评价毒性病理学诊断术语和诊断标准项目及数据库简介 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(9): 1640-1644.
- [17] Bailey S A, Zidell R H, Perry R W. Relationships between organ weight and body/brain weight in the rat: What is the best analytical endpoint [J]. Toxicol Pathol, 2004, 32(4): 448-466.
- [18] Sellers R S, Morton D, Michael B, et al. Society of Toxicologic Pathology position paper: Organ weight recommendations for toxicology studies [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(5): 751-755.
- [19] Amacher D E, Schomaker S J, Burkhardt J E, et al. The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in rat toxicology studies [J]. Food Chem Toxicol, 1998, 36(9/10): 831-839.
- [20] Craig E A, Yan Z, Zhao Q J. The relationship between chemical-induced kidney weight increases and kidney histopathology in rats [J]. J Appl Toxicol, 2015, 35(7): 729-736.
- [21] Reichl F X, Schwenk M. Regulatory Toxicology//Kaufmann W, Jacobsen M. Examination of Organ Toxicity [M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2014: 89-98.
- [22] Gill S S, Kabanagh M, Cherry W, et al. A 28-day gavage toxicity study in male Fischer 344 rats with 2-methylfuran [J]. Toxicol Pathol, 2014, 2(42): 352-360.
- [23] Haschek W M, Rousseaux C G, Wallig M A, et al. Handbook of Toxicologic Pathology [M]. 2nd ed. San Diego CA: Academic Press, 2002.
- [24] Latendresse J R, Warbritton A R, Jonassen H, et al. Fixation of testes and eyes using a modified Davidson's fluid: Comparison with Bouin's fluid and conventional Davidson's fluid [J]. Toxicol Pathol, 2002, 30(4): 524-533.
- [25] Fix A S, Garman R H. Practical aspects of neuropathology: A technical guide for working with the nervous system [J]. Toxicol Pathol, 2000, 28(1): 122-131.
- [26] Rastogi V, Puri N, Arora S, et al. Artefacts: a diagnostic dilemma- a review [J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(10): 2408-2413.