

【 专 论 】

临床前药物安全评价毒性病理学靶器官毒性的检查及评价

霍桂桃¹, 吕建军^{1*}, 林志^{1*}, 屈哲¹, 杨艳伟¹, 张頔¹, 耿兴超¹, 霍艳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: 临床前药物安全评价毒性病理学靶器官毒性的检查和评价要结合大体病理学、组织病理学及临床病理学检查结果进行全面考虑、逐步分析, 并使用国际统一推荐的诊断术语及诊断标准, 避免主观、不确切的诊断。简要介绍了临床前药物安全评价毒性病理学靶器官毒性检查的基本原则, 大体病理学检查, 组织病理学检查, 毒性病理学诊断方法、程序及注意事项, 诊断术语及诊断标准的国际统一, 临床病理学参数分析, 解剖病理学与临床病理学数据结合一致性分析等内容, 以期为我国临床前药物安全评价毒性病理学靶器官毒性检查及评价提供一定参考。

关键词: 临床前药物安全评价; 毒性病理学; 靶器官毒性; 临床病理学

中图分类号: R994.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2017) 09-1235-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.008

Examination and assessment of target organ toxicity in toxicologic pathology of preclinical safety evaluation of drugs

HUO Gui-tao¹, LV Jian-jun¹, LIN Zhi¹, QU Zhe¹, YANG Yan-wei¹, ZHANG Di¹, GENG Xing-chao¹, HUO Yan¹, 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: Examination and assessment of target organ toxicity in toxicologic pathology of preclinical safety evaluation of drugs should combine the results of the gross pathology, histopathology and clinical pathology examination data in a well-considered, stepwise approach. In addition, the nomenclature and diagnostic criteria recommended by INHAND should be used to avoid subjective and inappropriate diagnosis. In this paper, we briefly introduced the basic principles for the examination of organ toxicity in toxicology studies, gross pathology, histopathology, diagnostic approach, procedures, and considerations, international harmonization of diagnostic term and criteria, clinical pathology parameters analysis, results of a well-concerted combination of anatomical and clinical pathology data so as to provide some reference for the examination and assessment of target organ toxicity in toxicologic pathology in the field of preclinical safety evaluation of drugs in China.

Key words: preclinical safety evaluation of drugs; toxicologic pathology; target organ toxicity; clinical pathology

毒性病理学是临床前药物安全性评价的重要组成部分, 其从形态学角度研究实验动物在给予外源性物质后所出现的器官组织、细胞及亚细胞形态结构的变化差异, 进而阐明外源性物质所引起的形

态变化差异的剂量-效应关系, 确定毒性损伤的靶器官、靶部位、形态变化的性质特点和程度以及病理变化的过程和转归, 分析其致病机制, 为药物安全性评价提供形态学依据和结论^[1]。临床病理学也

收稿日期: 2017-05-01

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

林志, 副研究员, 研究方向为临床前药物安全性评价毒性病理学诊断。Tel: (010)67872233-8210 E-mail: linzhi@nifdc.org.cn

是临床前药物安全性评价的重要内容,通常包括血常规、凝血功能、血生化及尿常规检查。临床病理学检查结果能为重要的器官组织和系统提供代谢功能和病理生理反应方面的数据,有助于在毒性病理学检查时确定靶器官、建立剂量-效应关系、评估药物毒性作用的严重程度以及量化某些药效学作用。临床病理学检查结果还可在临床试验时为临床医生监控药物引起的不良反应提供重要的参考信息^[2]。

由于动物和人存在解剖学和生理学的差异,因此动物和人的组织器官对药物所致的形态学反应和敏感性有所不同。机体对药物的毒性反应可以呈全身性表现(免疫系统),或者可能在单一系统(皮肤)或单个器官(肝脏)中产生特异性毒性作用^[3]。因此,器官毒性可能是药物对靶器官的直接和原发性作用或在靶器官具有生理依赖性的器官组织中产生继发性作用。因此,器官毒性的评估必须考虑到体内组织和器官复杂的生理依赖性。

本文简要介绍了临床前药物安全评价毒性病理学靶器官毒性检查及评价的基本原则,大体病理学检查,组织病理学检查,毒性病理学诊断方法、程序及注意事项,诊断术语及诊断标准的国际统一,临床病理学参数的分析,解剖病理学与临床病理学数据结合一致性分析,强调毒理学研究中器官毒性的检查和评价必须结合大体病理学、组织病理学及临床病理学的检查结果,避免主观、不确切的诊断,以期为我国临床前药物安全评价毒性病理学靶器官毒性检查及评价提供一定参考。

1 器官毒性检查的基本原则

临床前药物安全性评价单次给药毒性试验或长期毒性试验是通过解剖病理学检查来明确供试品引起的器官组织结构和形态改变的。在活体试验阶段和动物剖检前评估临床病理学参数(如血液学和尿液分析)可为器官的功能代谢紊乱提供重要的生物标志物以及潜在器官(如肝脏或肾脏)毒性的首个指标^[3]。大体病理学检查、组织病理学检查及临床病理学检查是全面考虑、逐步分析器官毒性必不可少,其检查结果互相结合、综合判断及分析是确保准确的组织病理学诊断和可靠的器官毒性评价的基础。

2 大体病理学检查

在动物活体试验结束后,根据标准化、系统化的程序对所有实验动物进行剖检。通常情况下,实验方案的设计基于最新颁布的指南(如,经济合作

与发展组织的化学品测试指南)^[4]。剖检时每只动物的所有观察结果和大体病变都要进行手工记录,或记录于经过验证的电子数据采集系统中(采用计算机化系统的临床前药物安全评价机构)^[5]。对需要称重的器官(如肝脏、肾脏、肾上腺等)进行称重。脏器质量通常是与供试品相关效应的敏感指标,脏器质量的改变可以提供潜在毒性靶器官的初步信息(如,作为酶诱导剂的化合物通常会使肝或甲状腺的质量增加)^[6-7]。剖检期间的大体病理学检查也可提示可能的靶器官(如,肝脏黄褐色或类似于黏土样变色提示肝脏的退行性变化,肝脏肿块提示可能存在慢性炎症过程、脓肿或恶性肿瘤)^[8]。因此关注脏器质量的变化和大体病理学检查结果是动物实验研究中发现器官毒性的重要组成部分^[9]。实验方案中通常列出需要进行组织病理学检查的器官组织,记录大体病变及脏器称重后要要进行器官组织的保存和固定。

3 组织病理学检查

由接受过良好训练且诊断经验丰富的毒性病理学家对各个器官组织进行组织病理学检查(光学显微镜检查)是毒理学实验中器官毒性评估最重要且最耗时的工作。原则上选择与药物基本代谢和解毒过程高度相关的器官组织(如肝脏)、与药物给药途径相关并可能与药物直接接触的器官组织(如胃肠道、肺脏、皮肤)以及对排泄至关重要的器官组织(如肝脏、肾脏、膀胱和胆道系统)^[6]。

此外,免疫和造血系统(两个淋巴结,其中一个淋巴结接近给药部位,胸腺、脾脏、骨髓)、骨骼系统(骨骼、关节、骨骼肌)和神经系统(包括大脑和小脑的各种冠状切面、脊髓两至三个横切面及纵切面以及1个外周神经)选择代表性的器官组织进行镜检^[10-11]。心血管系统(动脉、静脉)是大多数毒理学实验的常规检查脏器,但有时候需要对心脏的1个或多个特定切面及主动脉的1个切面进行检查。生殖系统需要检查的组织器官包括睾丸、附睾、前列腺、附属性腺、卵巢、输卵管、子宫、阴道及乳腺^[12]。进行全面的组织病理学检查非常重要,因为没有脏器质量和临床病理参数改变时,组织病理学检查能够确定药物的毒性作用。

4 诊断方法、程序及注意事项

4.1 诊断方法及程序

病理学家应对所有剂量组及对照组动物的所有脏器进行镜检及记录,至少要记录高剂量组动物

和对照组动物的所有器官组织的病理学改变,制成表格后统计病变的发生率并分析所见病变是否与给药相关(使用计算机化系统的药物安全评价机构应将组织病理学检查结果输入经过验证的数据录入系统中,生成表格以确定病理学改变的发生率)^[3, 13]。病理学家要使用适当的形态学描述性诊断术语,并在病理报告中更详细地描述组织器官的病理学改变^[14]。

4.2 注意事项

4.2.1 病变程度的分级 病理学家必须对病理学改变的严重程度进行分级,以确定药物对组织器官的毒性损伤是否存在剂量-效应关系^[15]。病理学家对不同种属实验动物自发性病变的掌握可帮助区分自发性病变及给药相关性病变,有时给药相关性的病变仅表现为常见的自发性损伤(如慢性进行性肾病)严重程度的增加^[16-17]。对病变程度的分级是主观的,分级系统也因病理学家而异,因此要明确病变程度分级的定义以确保诊断结果分级的一致性。有些病变(如肿瘤、囊肿、自溶和先天性生理异常)可以不进行严重程度分级,只需记录为“存在”。目前没有关于病变程度分级的标准化指南,通常使用四级或五级严重程度分级,由描述性术语或数字等级指定,如五级严重程度分级包括极轻度、轻度、中度、中度严重和重度,以表示组织受累的程度和(或)组织损伤的程度。病理学家使用的病变严重程度分级还应考虑研究类型(暴露持续时间)和观察到的病理改变的性质。

4.2.2 “盲检”的应用及诊断分歧的解决 由于“盲检”可能增加漏诊或误诊与给药相关的细微病变的风险,因此不建议对最初的组织病理学检查进行“盲检”^[3, 18]。在组织病理学检查及评估的后期阶段一般采用盲检,如在确定特定器官毒性的无作用剂量(no observable effect level, NOEL)以及专题病理学家对细微或临界病变的一致性诊断时。如果专题病理学家与同行评议病理学家对病变的描述与解释存在不同的看法,那么可通过病理工作组(pathology working group, PWG)重新对病变进行“盲检”^[19-20]。PWG可解决专题病理学家与同行评议病理学家的分歧,确保诊断结果的准确性。同行评议通过比较专题病理学家和评议病理学家的诊断结果以解释或解决存在的明显分歧,组织病理学诊断及结果解释中的任何分歧均需通过讨论达成共识来解决。如果专题病理学家和同行评议病理学

家通过非正式咨询第三方病理学家后不能达成共识,可通过正式组建PWG进行解决^[21-22]。PWG以“盲检”的方式对切片进行诊断,如果对某一病变的诊断不能达成共识,则通过对该病变的诊断进行表决,以大多数同意的诊断作为最终一致性诊断,并讨论病变的生物学意义^[19]。

5 诊断术语及诊断标准的国际统一

5.1 诊断术语和诊断标准统一的必要性

目前,毒性病理学在药物安全性评价应用中主要存在以下问题^[23]:(1)诊断标准不统一;(2)诊断术语不明确;(3)检查结果的片面性等。尤其是病理学诊断术语和诊断标准尚未完全统一,严重影响了不同国家和地区实验室间病理诊断人员对病变的描述及记录、病理报告的解读以及同行间案例交流和诊断水平的提高。毒性病理学的术语和诊断标准的统一,尤其关于大鼠和小鼠的,已成为病理学家多年来努力的目标。国际上主要的毒性病理学方面的学会,如欧洲毒性病理学会(European Society of Toxicologic Pathology, ESTP)、英国毒性病理学会(British Society of Toxicological Pathology, BSTP)和美国毒性病理学会(Society of Toxicologic Pathology, STP)一直致力于开展毒理学研究中毒性病理学术语使用的命名法和诊断标准的协调工作。这些活动均以全球病理学家需要使用相同的病理形态学诊断标准来描述给予药物和化学物质后的病理学改变为指导。如,使用相同的诊断标准区分乳腺增生与乳腺腺瘤,而不考虑病变发生的部位^[24-25]。

随着制药公司和化工企业的日益全球化,单一化合物的临床前安全和毒理学实验可能在不同地区的研究机构进行。因此,在毒性病理学诊断标准方面达成共识是非常重要的。最初,人们主要关注啮齿类动物的增生性病变,这些病理学改变的诊断术语很容易在国际毒性病理学家学会之间达成一致。因此,来自欧洲和美洲的毒性病理学家工作组于1992年至2001年间出版了大鼠和小鼠的《啮齿类动物肿瘤国际分类标准》^[1]。这些标准帮助协调了啮齿类动物致癌性实验中肿瘤的诊断。然而,仍存在临界病变和肿瘤生长模式方面的标准不适合具体病变的情况,病理学家必须根据自身经验做出判断。

5.2 大鼠和小鼠病变术语和诊断标准的国际统一项目

2005年,ESTP和STP与欧洲工业毒理学动物

注册数据库 (Registry of Industrial Toxicology Animal-data, RITA) 一起审查、更新并启动了啮齿类动物现有诊断术语、资料 and 数据库的统一。BSTP 和日本毒性病理学会 (Japanese Society of Toxicologic Pathology, JSTP) 于 2006 年加入上述活动。该项目被称为大鼠和小鼠病变术语和诊断标准的国际统一 (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice, INHAND) 项目, 旨在协调国际认可的既适用于增生性病变、又适用于非增生性病变的命名和诊断术语及诊断标准^[1, 3]。

截至 2016 年, INHAND 已经出版了大鼠及小鼠的呼吸系统 (2009 年), 肝胆系统 (2010 年), 泌尿系统 (2012 年), 神经系统 (2012 年), 雄性生殖系统 (2012 年), 乳腺、外耳道皮脂腺、包皮和阴蒂腺 (2012 年), 皮肤 (2013 年), 软组织、骨骼肌及间皮 (2013 年), 雌性生殖系统 (2014 年) 及胃肠道、胰腺和唾液腺 (2016 年), 心血管系统 (2016 年), 骨骼组织 (骨、关节和牙齿) (2016 年) 的增生性和非增生性病变术语。INHAND 命名法可在 goRENI 网页上查询, 网址 www.goreni.org。

6 临床病理学参数

临床病理学数据对发现药物的器官毒性非常重要。在动物活体试验阶段按实验方案规定的时间点采集血液和尿液样本, 并至少应在终末剖检前进行一次血液和尿液的采集, 检测和分析多种血液学参数 (如红细胞计数和白细胞计数、血红蛋白浓度、平均红细胞压积、凝血时间和白细胞分类计数等) 和尿液参数 (pH 值、尿比重、尿胆原、隐血、白细胞、尿蛋白、酮体等)^[3, 26-27]。由于这些参数的检测是高度自动化的, 所以临床病理参数检测结果可以在组织病理学检查之前提供给病理学家, 对诸如贫血及炎症之类的疾病进行初步评估。

血液样本分析还包括提示肝脏或肾脏等器官毒性的临床生化参数 (如转氨酶、尿素、肌酐、血清蛋白水平等)^[2, 28]。通常, 在动物实验中选择临床病理参数的最小标准参数组成需要遵循有关指南的建议, 并旨在检测供试品引起的主要代谢变化。如果供试品的毒性作用方式是已知的, 临床病理学检测可以进行特殊设计, 并且可增加要分析的参数 (如激素)。将临床病理学数据同大体病理学、脏器质量和组织病理学数据相结合进行综合分析, 可以更加可靠地确定特异性器官毒性。

7 病理学检查结果与临床病理数据结合一致性分析

在大多数情况下, 通过光学显微镜检查苏木精-伊红染色 (HE 染色) 的组织切片的标准方法足以检测出药物的器官毒性。然而, 也有需要利用更复杂的方法来确定器官毒性的情况。通过光学显微镜观察到的肝细胞肿胀 (小叶中心性肝细胞肥大) 可能预示肝实质的退行性或适应性反应。导致肝细胞死亡的退化过程比肝细胞的适应性过程更重要, 因适应性过程所表现的形态学变化是基于肝组织的生理特性, 是完全可逆的反应。

许多酶诱导剂可通过滑面内质网 (Smooth Endoplasmic Reticulum, SER) 的增殖产生适应性的肝细胞肿胀^[29]。SER 增殖的形态学改变与细胞色素 P450 酶超家族和外源性物质 (有毒化学物质和药物) 代谢过程中主要酶的诱导有关。在形态上, 可以通过电子显微镜以及临床生物化学方法分析特异性酶 (如乙氧基抗坏血酸-O-脱乙酰酶和戊氧基脱氧- α -邻氨基转移酶) 进行最终诊断^[3, 30]。这两种方法也可鉴定另一组可诱导小叶中心性肝细胞肥大的物质, 如过氧化物酶体增生剂, 其在脂质代谢中起重要作用, 可导致特异性胞浆内细胞器过氧化物酶体的集聚。过氧化物酶体可以通过细胞化学或免疫组织化学方法进行选择性染色, 并可进行形态学的定量分析, 后一种方法的染色结果与棕榈酰辅酶 A 氧化增加相关^[3]。

上述例子说明临床病理学和解剖病理学方法的互补使用可确保某些类型的器官毒性的准确诊断和解释, 并有助于理解外源性物质的作用方式。

8 结语

器官毒性是器官组织在药物的作用下其生理功能障碍和结构改变的结果, 临床病理学检测、大体病理学检查及组织病理学检查是检测和评价器官毒性的互补方法。尽管现代分子生物学技术 (如基因组学、代谢组学) 发展迅速, 但是常规临床病理学参数检测和 HE 染色组织切片的组织病理学检查仍然是临床前药物安全性评价检测毒理学研究中器官毒性的主要方法。

毒性靶器官确定后, 可以通过电子显微镜、免疫组织化学和分子病理学等更复杂的检测方法来补充组织病理学的检查结果, 并且可以帮助确定药物的毒性作用方式。目前一般使用体外实验来预测药物或化学物质的毒性作用, 但该方法不能模拟机体内的复杂代谢途径。可见, 体外实验往往无法预测

药物在不同实验动物（包括人类）体内的复杂毒性和特定的毒理学特征。因此，在临床前药物安全评价的毒理学研究中，毒性病理学家综合分析解剖病理学及临床病理学数据，准确诊断并综合判断及分析，是确保可靠的器官毒性评价的基础。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Sahota P S, Popp J A, Hardisty J F, et al. Toxicologic pathology nonclinical safety assessment [M]// Hall R L. *Chapter 6 Principles of Clinical Pathology*. Boca Raton/London/New York: CRC Press, 2013: 133-168.
- [3] Reichl F X, Schwenk M. Regulatory Toxicology [M]//Kaufmann W, Jacobsen M C. *Examination of Organ Toxicity*. Berlin Heidelberg: Springer, 2014: 89-98.
- [4] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting Test Guidelines 451, 452 and 453: Second Edition, OECD Series on Testing and Assessment, No. 116 [EB/OL]. (2012-04-13) [2016-08-10]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789-264221475-en>.
- [5] Robert A E. Toxicologic pathology in the 21st century [J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41: 689-708.
- [6] Crissman J W, Goodman D G, Hildebrandt P K, et al. Best practices guideline: toxicologic histopathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32: 126-131.
- [7] 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.
- [8] Thoolen B, Maronpot R R, Harada T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38: 5S-81S.
- [9] 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: 751-755.
- [10] Haschek W M, Rousseaux C G, Wallig M A, et al. *Handbook of Toxicologic Pathology* [M]. 2nd ed. San Diego CA: Academic Press, 2002.
- [11] Greaves P. *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies* [M]. 4th ed. Amsterdam: Elsevier, 2012: 861-885.
- [12] 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.
- [13] Long R E, Smith A, Machotka S V, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee (SRPC) Paper: validation of digital pathology systems in the regulated nonclinical environment [J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41: 115-124.
- [14] Fikes J D, Patrick D J, Francke S, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee Review: Review of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) Guidance on the GLP requirements for peer review of histopathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2015, 43(7): 907-914.
- [15] Mann P C, Vahle J, Keenan C M, et al. International harmonization of toxicologic pathology nomenclature: an overview and review of basic principles [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40: 7S.
- [16] Frazier K S, Seely J C, Hard G C, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(4 Suppl): 14S-86S.
- [17] Greaves P. *Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation* [M]. 4th ed. Amsterdam: Academic/Elsevier, 2012: 1-7.
- [18] Dodd D C. Blind slide reading or the uninformed versus the informed pathologist [J]. *Comm Toxicol*, 1988, 2: 81-91.
- [19] 吕建军, 霍桂桃, 林志, 等. 组织病理学同行评议病理工作组简介 [J]. *中国药事*, 2016, 10(30): 977-981.
- [20] 中国国家认证认可监督管理委员会. RB/T193-2015 良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2016: 4.
- [21] Peters T S. Pathology peer review — a concept for consideration [J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24(5): 654-656.
- [22] Mann P C, Hardisty J H. Pathology Working Groups [J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(1): 283-284.
- [23] 任进. 毒性病理学基本原则和方法的探讨 [J]. *毒理学杂志*, 2007, 21(4): 280.
- [24] Mann P, Vahle J, Keenan C M, et al. International

- harmonization of toxicologic pathology nomenclature: an overview and review of basic principles [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40: 7S-13S.
- [25] 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.
- [26] Powles-Glover N, Kirk S, Wilkinson C, et al. Assessment of toxicological effects of blood microsampling in the vehicle dosed adult rat [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, 68(3): 325-331.
- [27] Caron A, Lelong C, Bartels T, et al. Clinical and anatomic pathology effects of serial blood sampling in rat toxicology studies, using conventional or microsampling methods [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38(5): 796-798.
- [28] 梁金强, 付新录, 郭芬芬, 等. 药物安全性评价中实验动物临床检验指标的综合分析 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(6): 538-540.
- [29] Tanala T, Watanabe J, Asaka Y, et al. Quantitative analysis of endoplasmic reticulum and cytochrome P-450 in hepatocytes from rats injected with methlcholanthrene [J]. *Eur J Cell Biol*, 1997, 74(1): 20-30.
- [30] Celander M, Hahn M E, Stegeman J J. Cytochromes P450 (CYP) in the poeciliopsis lucida hepatocellular carcinoma cell line (PLHC-1): dose- and time-dependent glucocorticoid potentiation of CYP1A induction without induction of CYP3A [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1996, 329(1): 113-122.