

毒性试验组织病理学结果有害作用判断概述

缪成贤[#], 张亚群[#], 闫振龙, 钱 庄, 胡文元, 钟小群, 胡 静, 陈晓俊, 李一昊, 彭瑞楠, 王 娅, 李 慧, 葛建雅, 邵 薇, 吕建军^{*}, 李 华^{*}

益诺思生物技术南通有限公司, 江苏 南通 226133

摘 要: 药物非临床安全性评价毒性试验有害作用的判断非常重要, 因其可为保护临床试验暴露于新化学实体或药物的受试者提供重要信息。毒性试验组织病理学检查可提供受试物毒性作用的形态学数据, 帮助分析和确定有害作用和非有害作用及其剂量水平。参照美国毒性病理学会 (STP) 和欧洲毒性病理学会 (ESTP) 的推荐最佳实践或建议及其他相关文献, 对有害作用的定义、区分有害作用与非有害作用的要素、有害作用数据沟通和使用来评估人类潜在风险等建议等进行简要概述分析, 以期为我国非临床药物安全性评价毒性试验中有害作用判定提供参考。

关键词: 药物安全性评价; 毒性试验; 组织病理学; 有害作用; 美国毒性病理学会; 欧洲毒性病理学会

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 08-1480-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.003

Overview of determination of adverse effects of histopathological findings in toxicity studies

MIAO Chengxian, ZHANG Yaqun, YAN Zhenlong, QIAN Zhuang, HU Wenyuan, ZHONG Xiaoqun, HU Jing, CHEN Xiaojun, LI Yihao, PENG Ruinan, WANG Ya, LI Hui, GE Jianya, SHAO Wei, LYU Jianjun, LI Hua
InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China

Abstract: The determination of adverse effects is crucial in the toxicity studies of nonclinical safety evaluation of drugs because it can provide important information for protecting the health of subjects exposed to new chemical or pharmaceutical entities during clinical trials. Histopathological examination can provide morphological data on the toxic effects of the test article to help the analysis and determination of adverse and non-adverse effects, as well as their dose levels. This paper briefly summarizes and analyzes the definition of adverse effects, discriminating key factors used to differentiate non-adverse effects from adverse effects, the recommendations for the communicating and use of adverse effect data in assessing potential human risk, which refers to the recommended best practices/suggestions of Society of Toxicologic Pathology (STP) and European Society of Toxicological Pathology (ESTP), and other relevant references, in order to provide some references for determining adverse effects in the toxicity studies during nonclinical safety evaluation of drugs in China.

Key words: safety evaluation of drugs; toxicity study; histopathology; adverse effect; Society of Toxicologic Pathology (STP); European Society of Toxicological Pathology (ESTP)

药物非临床安全性评价的目的是提供药物对人类健康风险评估的科学依据, 是药物评价工作的核心内容, 其中毒性研究贯穿于药物研发的全部阶段, 是其中至关重要的环节^[1-2]。随着中国在新药创

制领域的快速发展, 药物非临床安全性评价毒性试验的重要性也日益突出^[3]。在药物非临床安全性评价试验中, 对于有害作用 (adverse effect) 的判断非常重要^[4], 因其可为保护临床试验暴露于新化学实

收稿日期: 2022-03-30

基金项目: 江苏省新药一站式高效临床前评价公共服务平台建设项目 (BM2021002)

[#]共同第一作者: 缪成贤, 研究方向为药物非临床安全性评价。Tel: (0513) 80180668-80709 E-mail: cxmiao@innostar.cn

张亚群, 助理研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。Tel: (0513) 80180668-80710 E-mail: yqzhang@innostar.cn

^{*}共同通信作者: 吕建军, 主任药师, 研究方向为药物非临床安全性评价。Tel: (0513) 80180668-80708 E-mail: jjlv@innostar.cn

李 华, 研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。Tel: (0513) 80180003 E-mail: hli@innostar.cn

体或新药的受试者提供重要信息。通过参考毒性试验相关数据并进行组织病理学检查有助于分析和确定化合物的有害作用和非有害作用(non-adverse effect)。但由于病理学家形态学判断上的主观性和病理改变发病机制的巨大差异,有时判断某一病变是否为有害作用比较困难^[5]。

2016年美国毒性病理学会(Society of Toxicologic Pathology, STP)发表文章,提出了采用综合性证据权重的方法进行有害作用判断的10条推荐最佳实践,并将其结果用于评估对人类的潜在风险^[6]。同年,欧洲毒性病理学会(European Society of Toxicological Pathology, ESTP)发起了病理工作组重新讨论有害作用的定义,并描述了有害作用和非有害作用的特征和类型的建议^[7-8]。2019年Gopinath等^[9]发表文章,建议将毒性研究的组织病理学结果分为3大类:有害作用的组织病理学病变、非有害作用的组织病理学病变以及难以分类的组织病理学病变。这篇文章的建议原则与STP关于有害作用的最佳实践建议基本一致,但由于有害作用判断的复杂性和挑战性,作者也提出了一些不同的观点。

本文参照STP和ESTP的推荐最佳实践和建议,并参考了Gopinath等^[9]的文章,对有害作用的定义、区分有害作用与非有害作用的要素,有害作用数据讨论和使用来评估人类潜在风险等建议进行简要概述分析,以期为我国非临床药物安全性评价工作中毒性试验组织病理学结果有害作用的判断提供参考。

1 有害作用的定义及区分有害作用和非有害作用的要素

2016年,ESTP的专家成立了由来自美国、欧洲和日本相关研究机构的数十位病理学或毒理学专家组成的病理工作组对“有害作用”进行了重新定义,最终形成的定义如下:在非临床毒性研究中,动物模型上出现的与受试物(药品、化学物质或其他)相关的形态学、生理学、生长、发育、生殖或生命周期的改变都是有害作用,很可能造成内环境稳态的破坏,和(或)失去对进一步有害刺激(如免疫功能)的反应能力^[8]。这一定义建议首先关注动物模型的变化,并提倡使用综合方法证实该动物模型功能的受损或进一步对其他刺激的反应能力受损(如免疫功能损伤)。上述基于毒性病理学的关于有害作用的定义对分辨哪些形态学改变是有害作用或非有害作用提供了帮助。

对于如何区分有害作用和非有害作用,2002年Lewis等^[10]提出非有害作用具有以下特征:动物模型或受累器官或组织的功能没有发生改变;属于适应性反应和一过性反应;病变的严重程度不高,并低于诊断的阈值;病变是孤立的或独立的,通常未见其他相关参数的变化;病变不是已知会随着时间推移进展到有害作用的连续性变化的早期病变;病变常继发于其他有害作用;病变属于动物模型的某些固有生物学特性。与之相反,出现功能性病变、出现直接毒性作用、伴有其他参数改变等特点的病理变化则通常考虑为有害作用。

2 STP、ESTP及其他病理学家关于判断是否为有害作用建议的异同点分析

2.1 病变的病理性质

ESTP认为确定受试物相关病变的病理性质和病变的靶细胞、组织、器官是判断有害作用的先决条件。对于一些性质有害的病变,可较为轻易地判断其为有害作用,例如视网膜变性、恶性肿瘤、肢体畸形和神经元坏死。但是对于多数病理改变,还应结合生化、代谢、临床观察等多种数据进行综合判断。按照ESTP的定义,判断是否为有害作用主要考虑某一变化是否会损害细胞、组织、器官的功能或是否失去对其他刺激的反应能力。例如,若鼻腔上皮的病变未影响到呼吸功能、嗅觉功能或清除颗粒物的能力时,该病变可视为非有害作用,只有鼻上皮病变影响了上述功能时才称之为有害作用。一般来说,有害作用应该是定性明确的(是或否),尽量不用“可能”“大概”或者“似乎”等修饰语^[8]。

Gopinath等^[9]认为一旦出现以下几类病变,根据其病理性质即可判断为有害作用:(1)在短期毒性试验中出现受试物相关的肿瘤,无论是直接还是间接机制所诱导,无论良性恶性,都应被视为有害作用。但在致癌试验中,通常无需将肿瘤性或非肿瘤性病变判断为有害作用。(2)短期毒性研究中受试物引起的非典型增生、局灶性增生和结节性增生,应考虑为有害作用,因为这些病变有可能发展为肿瘤,如SD大鼠乳腺的非典型增生、局灶性结肠腺体增生等。(3)坏死和炎症,如果坏死性病变与受试物相关,应考虑为有害作用。例如肝细胞坏死、心肌坏死、肾小管坏死等,因为即使是轻度坏死也对细胞造成了永久性损伤和(或)缺失。原发性受试物相关的炎症反应通常表明有组织损伤,例如受试物相关的肠道炎症、血管炎、肾小球肾炎和间质性肾炎,无论其严重程度如何都应被判断为有害

作用。

2.2 病变的严重程度

ESTP认为对于一些非有害性质的病变,病变的严重程度是判断其是否为有害作用的重要因素,例如肾小管扩张、喉上皮化生、肝细胞脂肪沉积和胆管增生等^[11]。针对这些病变,病理学家经常会基于个人专业知识和工作经验来设定1个阈值作为判断标准,病变超过相应阈值即判断为有害作用。这种情况下,尽管在一定程度上依赖于病理学家的经验和判断,但根据严重程度或发生率来确定有害作用时应尽量客观并清晰地记录。有必要在病理学报告中精确地描述病变程度的分级标准,以便使审评人员了解病变的范围及其对形态学的影响。

有人建议许多组织病理学变化只有在严重程度较高时可能是有害作用,更高的严重程度可能伴有反映功能障碍的临床观察结果或血清生化参数的变化^[12]。例如肺的肺泡巨噬细胞聚集,当其严重程度高到可影响气流和气体交换时,通常被认为是有害作用。肝细胞脂肪蓄积和嗜碱性肾小管在严重程度较高时也通常被认为是有害作用^[7]。严重程度较高的淋巴组织和其他器官与受试物相关的细胞凋亡是有害作用,因为可能伴有提示功能障碍的临床病理学和其他参数异常。Gopinath等^[9]认为早期和程度较轻的退行性变化通常很难分类为有害作用或非有害作用。许多没有功能损伤的器官和组织的与受试物相关的严重程度较轻的退行性病变可被认为是非有害作用,例如病变程度较轻的嗜碱性肾小管、肌纤维变性和肝细胞空泡形成,如果在特定的研究中没有显示功能异常的证据,这些病变都可以被认为是非有害作用。两者关于病变严重程度的建议基本一致。

2.3 是否为病变组合

ESTP认为某一特定病变和相关改变单独存在时可能并非有害作用,但在包括该病变的相关病变组合同时存在时则往往为有害作用。因此,如果1组相关病变用于判断未观察到有害作用剂量(no observed adverse effect level, NOAEL),那么这些相关病变应该被视为1个病变组合而不应该分开或单独考虑。例如,一些化学物质可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)并诱导激活肝细胞色素P450酶,从而导致肝质量增加和肝细胞肥大。当肝细胞肥大程度较轻且不伴有其他改变,例如肝细胞坏死或丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)

升高时,一般认为是非有害作用。然而,当肝细胞肥大伴有肝细胞坏死、脂质沉积、炎症、纤维化和临床病理学指标改变时,肝细胞肥大则为有害作用的一部分,同时可以根据上述病变组合来确定NOAEL^[7,13-14]。在这种情况下,将“模棱两可”的有害作用与其他病变组合共同分析时可提高其为有害作用的证据权重(weight of evidence, WOE)。

有人认为一些诱发病变本身非有害毒性作用,但是当与其他变化一起出现时,例如炎症、溃疡、增生、化生、坏死或纤维化,表明病变涉及更复杂的组织损伤过程,因而可被认为是有害作用^[15]。例如,严重程度较低的肺泡巨噬细胞聚集,当伴有细支气管肺泡上皮的炎症、纤维化和(或)增生时,则被认为是有害作用的一部分^[16]。伴有变性和坏死的肝细胞肥大可能被认为是有害作用,此时通常有组织损伤的证据,如肝特异性酶的升高^[7,13]。喉的鳞状上皮化生,即使在严重程度较低但伴有炎症或溃疡时,也可能是有害作用^[17]。两者关于病变组合的表述也基本一致。

2.4 是否加重了自发性或背景病变

ESTP认为如果受试物引起动物背景病变的程度加重,则可以视为有害作用,例如慢性进行性肾病(chronic progressive nephropathy, CPN)是大鼠常见的年龄相关自发性背景病变,若受试物引起CPN加重进而导致给药组大鼠的肾脏功能受损时,CPN应视为有害作用。

Gopinath等^[9]认为通常与年龄相关的自发性病变的严重程度和发生率可能会因为给予受试物而相应增加,啮齿动物CPN和进行性心肌病(progressive cardiomyopathy)的发生率和严重程度增加就是很好的例子。因为肾毒性通常可以表现为CPN发生率和严重程度增加,尤其是在长期毒性试验中。啮齿动物长期毒性试验中,心脏毒性也会加重进行性心肌病。尽管CPN和进行性心肌病与人类无关,但是,导致功能障碍的与受试物相关的自发性病变的加重可被判断为有害作用。

STP的推荐最佳实践建议中也提到,与受试物相关的动物背景病变程度的加重可以是有害作用,在这一点上各方表述基本一致。

2.5 是直接作用还是间接作用

ESTP认为有害作用的判断不应仅限于原发性反应或直接作用,在某些情况下,由于某一特定的作用机制或通路,间接作用或继发性反应也可能是有害作用,间接作用应综合分析判断其是否为毒性

作用。

Gopinath等^[9]认为某一器官的变化通常继发于另一个器官的原发性变化或宿主的生理变化。例如甲状腺滤泡细胞的肥大常继发于肝酶诱导,当其严重程度较低的弥漫性变化时,可被认为是适应性和非有害作用。此外,雌性生殖系统的轻度激素介导的变化伴有动情周期的改变,在标准毒性试验中被认为是非有害作用,因为这些变化通常是可逆的,在研究背景下不属于对动物功能的损伤而属于生理反应的范畴。Ramot等^[18]于2021年发表的文章中,创建了哥廷根小型猪肝脏和脾脏穿刺模型,并在穿刺部位放置1种新型生物可降解纤维蛋白密封胶,后期镜检发现了预期的降解反应,虽然是由于供试品的特点引起的组织病理学改变,但考虑到这是机体的继发适应性反应,并不认为是有害作用。

STP建议中认为对实验动物的细胞、组织、器官或系统的毒性作用应根据其自身特点进行评估。药理学作用的放大可能是有害作用,在解释有害作用时应考虑所有相关的作用,无论是原发还是继发反应,直接还是间接毒性。STP和ESTP在关于继发性反应是否属于有害作用的观点上基本一致,与Gopinath等的建议有所不同。

2.6 是否为适应性反应

ESTP认为多数情况下,适应性反应不是有害作用,但并不是绝对的。适应性反应只是用来描述病理学改变的某种特点,并没有明确回答这些变化是否会损害功能或维持对其他刺激的反应能力等问题,不可以用来区分病变是否为有害作用^[5]。如Cha等^[19]于2020进行了1项《薯蓣水提取物对大鼠的13周亚慢性毒性试验》研究,发现经过13周给药,肾上腺中的球状带肥大和增生的发生率增加,但因为病变的组织学变化程度很低,且没有伴随血液生化和肾上腺质量的相应变化,因此这些结果被认为是非有害作用的适应性变化。该团队于2021年进行的另外1项桔梗提取物对大鼠的13周亚慢性毒性研究中,经过13周给药供试品组可见大鼠肝脏小叶中心肝细胞肥大、甲状腺弥漫性滤泡细胞肥大和前胃限制嵴鳞状上皮增生的发生率增加,上述病变未伴随脏器质量或临床病理学改变,也考虑为适应性反应^[20]。

Gopinath等^[9]认为一些诱发的病变是可逆的适应性变化,并且几乎对功能没有负面影响。例如啮齿动物喉上皮黏膜轻微至轻度鳞状上皮化生,单独

存在时可被认为是适应性变化而非有害作用^[17, 21-22]。啮齿动物脾和其他器官的轻微至轻度髓外造血的减少或增多,如果不伴有外周血液学或骨髓组织病理学变化,则可被视为非有害作用。整体上来看,Gopinath等^[9]认为适应性反应为非有害作用。

STP建议则认为适应性反应也有可能是有害作用。三者关于适应性反应是否为有害作用的建议不完全一致。

2.7 形态学变化是否可逆

ESTP认为形态学变化是否可逆并不表示病变为非有害作用,而形态学变化的不可逆性则意味着需要额外关注,因为此种情况增加了其为有害作用的可能性。

Gopinath等^[9]认为病变的可逆性数据不应作为判断有害作用的唯一标准,尽管其可能有助于试验中某一病变或剂量水平的证据权重。在某些器官系统中,与供试品相关的病变在恢复期结束时可能不明显,但这并不总是表明病变已恢复。例如,在恢复期结束时由于再生(肝细胞坏死)和(或)完全清除(神经元坏死),肝细胞或神经元坏死的证据几乎看不到,但这些病变依然被认为是有害作用。

Rosner等^[23]最新发表在2022年5月的1项针对rVSV-ΔG-SARS-CoV-2-S疫苗的新西兰兔重复肌肉给药试验中,肌肉注射部位出现了轻度的刺激性,但考虑到发生程度较轻且具有形态学上的可逆性,最终判断观察到的注射部位的改变为非有害作用。

ESTP和Gopinath等^[9]关于形态学变化的可逆性表述基本一致。

2.8 对长期或更高剂量给药结果的推测

ESTP认为对有害作用的判断要基于目前试验所观察到的病理学结果,而不可基于未知的病理学结果,因此不应该外推结果以进行有害作用的假设。STP的建议中提到,有害作用是表示对实验动物病变的术语。应在某一试验的现有结果背景下确定某一病变是有害作用还是非有害作用,而不应在超过现有受试物的剂量、研究的持续时间等可能情况进行推测。ESTP与STP针对此项推测的观点一致。

但Gopinath等^[9]的建议与Kerlin等^[6]和Palazzi等^[8]的建议存在分歧,认为可以考虑一些局灶性、结节性或不典型增生性病变的潜在理论进展,根据其特定形态学特征来判断是否为有害作用,而不是使用实际的毒性研究数据和(或)根据更长期毒性研

究来进一步研究增生性病变的进展。

2.9 外推或与人类的相关性

ESTP认为有害作用只能针对动物实验模型进行判断,之后再讨论病理改变与人类的相关性。这种方法对在实验动物种属中判断为有害作用的病变,明确其是否与人类具有相关性较为可靠。如果某种病变有文献支持和(或)科学界普遍接受其与人类相关,那么其与人类的相关性可以在病理学报告和最终报告中进行讨论。

STP的建议中指出,在非临床研究报告中确定的有害作用应仅适用于该研究实验动物种属和研究条件。当某一实验动物的毒性被认为具有种属特异性而没有人类相关性时,受试物的作用仍是该试验所用实验动物种属的有害反应。治疗指征和患者群体都不应影响该实验动物种属有害作用的判断。两者在表述上有一定区别,而Gopinath等未对此进行阐述。

2.10 是否为预期或放大的药理学作用

ESTP认为预期的药理学作用和放大的药理学作用之间应当设立某种阈值来判断药理学作用是否为有害作用。对药理学作用的靶点、作用方式和发病机制的明确描述将增加对研究结果讨论的可信度,从而支持对后续有害作用的判断。

Gopinath等^[9]认为预期的药理学反应通常在没有造成功能损伤时考虑为非有害作用。例如,免疫增强或免疫抑制可分别引起各种淋巴器官的1个或多个区室细胞数量增加或减少,在严重程度较低时被认为是非有害作用,因为上述变化通常属于预期药理学反应的范畴,且没有功能损伤。有些免疫调节剂(如Toll样受体激动剂)诱导的炎症细胞浸润通常不伴有组织损伤,也被认为是非有害作用^[24]。

STP建议中认为对实验动物的细胞、组织、器官或系统的毒性作用应根据其自身特点进行评估,药理学作用的放大可能是有害作用。STP和ESTP在关于预期或放大的药理学作用是否属于有害作用的观点上基本一致,与Gopinath等^[9]的建议有所不同。

2.11 难以分类的组织病理学病变

Gopinath等^[9]认为,在某些情况下不能明确地判断某些病变是有害作用或非有害作用,有必要将这些病变描述为“难以分类的”的病变。例如,在给予聚乙二醇化合物的动物可见溶媒引起的室管膜内衬细胞空泡形成,通常在较长的恢复期结束时也不会恢复。因此,其长期的生物学意义尚不明确。

然而,如果按照STP建议的最佳操作以及文献中描述其为适应性而非毒性反应,那么有可能将该病变判断为非有害作用^[25-26]。Gopinath等^[9]认为,如果发病机制尚不清楚,吸入途径给予新型化合物所致的肺炎症细胞浸润也可能属于“难以分类的”的病变。STP的建议中提到,在1项非临床研究中,有关受试物相关作用(或1组相关作用)是否为有害作用,应在分报告和(或)最终研究报告中明确说明和讨论。这一点上Gopinath等与STP的建议不一致,而ESTP未进行此项讨论。

3 STP关于非临床毒性试验中有害作用数据讨论和使用的其他建议

针对如何讨论和使用非临床毒性试验的有害作用和NOAEL来评估潜在的人类风险,STP提出了推荐的最佳实践建议^[6]:(1)在最终研究报告中,关于有害作用以及NOAEL的讨论应与研究分报告中的内容一致,并得到分报告的数据支持;无论是有害作用还是非有害作用,与受试物相关的变化都应该记录在分报告中并进行讨论;NOAEL应在最终研究报告而不是分报告中确定和讨论;研究报告中诸如“无生物学相关性”或“无毒理学重要性”之类的模糊表述仅应在有合理理由的情况下使用。(2)有害作用和NOAEL的讨论应包括不同学科研究者之间的直接沟通。(3)受试物的NOAEL应在基于多个研究数据的总结报告中进行讨论。(4)为了将NOAEL置于适当的背景下,在数据表格中使用NOAEL时应在正文中进行讨论。(5)毒理学家、毒性病理学家和解释非临床研究数据的其他专家,应积极参与评估和讨论有害毒性作用对人类的潜在风险。(6)为了确定任何潜在的毒性并预测人类风险,必须将所有非临床研究中的可用数据一起进行综合评估。

4 结语

毒性试验组织病理学结果有害作用判断的STP推荐最佳实践和ESTP建议都是将原本简单笼统的观点逐步进行细化,尽量对具体病变做出更加准确统一的判断,对于未能下定论的病变则建议保持讨论的开放性。STP推荐最佳实践和ESTP建议在判断长期试验或更高剂量给药结果是否为毒性作用上比较一致。但是,目前对于同种病变在不同试验中是否同样为有害作用、局灶性增生或非典型增生中对于较长时间毒性试验的预期结果是否应该进行考虑、关于适应性反应的相关建议,以及如何判断“难以分类”的病变等方面不同毒性病理学家仍

存在一定的分歧。中国毒性病理从业人员应积极学习STP和ESTP关于有害作用判断的推荐最佳实践或建议,使用证据权重法来判断有害作用,并且遵循具体情况具体分析(case-by-case)的原则。对于某些难以明确分类为有害作用或非有害作用的病变,建议使用“难以分类”组织病理学病变作为对这些病变的描述。

总之,目前我国从事药物非临床安全性评价机构和合同研究组织(CRO)的数量和质量有了长足进步,但相较于先进国家而言技术水平仍有待提高,尤其是毒性病理学这一新兴学科。因此,需要进一步与先进国家的毒性病理学会接轨,学习其相关指导原则和最佳实践建议。希望通过本文对毒性试验组织病理学结果有害作用判断的简要概述,能够为中国非临床药物安全性评价毒性试验组织病理学结果有害作用的判断提供一定参考,并为我国创新药物研发和进入国际主流市场奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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): 280-281.
Ren J. Basic principles and methods of toxic pathology [J]. Toxicol, 2007, 21(4): 280-281.
- [2] 霍桂桃, 文海若, 吕建军, 等. 药物毒理学研究中体外替代试验研究现状及展望[J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2133-2141.
Huo G T, Wen H R, Lyu J J, et al. Current situation and prospects of *in vitro* alternative tests in drug toxicological study [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(12): 2133-2141.
- [3] 霍桂桃, 杨艳伟, 吕建军, 等. 药物非临床安全性评价机构毒理学试验解剖病理学质量控制要点[J]. 中国药事, 2020, 34(7): 790-798.
Huo G T, Yang Y W, Lyu J J, et al. Key points of quality control for anatomical pathology of toxicological studies in facilities for nonclinical safety evaluation of drugs [J]. Chin Pharm Aff, 2020, 34(7): 790-798.
- [4] Ankley G T, Bennett R S, Erickson R J, et al. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment [J]. Environ Toxicol Chem, 2010, 29(3): 730-741.
- [5] 尹纪业, 瞿文生, 王全军, 等. 病理学家对临床前药物毒性“有害作用”的新共识[J]. 军事医学, 2018, 42(3): 238-241.
Yin J Y, Qu W S, Wang Q J, et al. Pathologists' new interpretations of "adverse effect" of nonclinical toxicity [J]. Mil Med Sci, 2018, 42(3): 238-241.
- [6] Kerlin R, Bolon B, Burkhardt J, et al. Scientific and regulatory policy committee: Recommended ("best") practices for determining, communicating, and using adverse effect data from nonclinical studies [J]. Toxicol Pathol, 2016, 44(2): 147-162.
- [7] Hall A P, Elcombe C R, Foster J R, et al. Liver hypertrophy: A review of adaptive (adverse and non-adverse) changes-conclusions from the 3rd international ESTP expert workshop [J]. Toxicol Pathol, 2012, 40(7): 971-994.
- [8] Palazzi X, Burkhardt J E, Caplain H, et al. Characterizing "adversity" of pathology findings in nonclinical toxicity studies: Results from the 4th ESTP international expert workshop [J]. Toxicol Pathol, 2016, 44(6): 810-824.
- [9] Gopinath C, Mowat V. Toxicologic pathology forum*: Opinion on designation of adverse and nonadverse histopathological findings in toxicity studies: The pathologist's dilemma [J]. Toxicol Pathol, 2019, 47(5): 564-573.
- [10] Lewis R W, Billington R, Debryune E, et al. Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies [J]. Toxicol Pathol, 2002, 30(1): 66-74.
- [11] Hailey J R, Nold J B, Brown R H, et al. Biliary proliferative lesions in the Sprague-Dawley rat: Adverse/non-adverse [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42(5): 844-854.
- [12] Crissman J W, Goodman D G, Hildebrandt P K, et al. Best practices guideline: Toxicologic histopathology [J]. Toxicol Pathol, 2004, 32(1): 126-131.
- [13] Maronpot R R, Yoshizawa K, Nyska A, et al. Hepatic enzyme induction: Histopathology [J]. Toxicol Pathol, 2010, 38: 776-795.
- [14] Pandiri A R, Kerlin R L, Mann P C, et al. Is it adverse, nonadverse, adaptive, or artifact [J]. Toxicol Pathol, 2017, 45(1): 238-247.
- [15] Schafer K A, Eighmy J, Fikes J D, et al. Use of severity grades to characterize histopathologic changes [J]. Toxicol Pathol, 2018, 46(3): 256-265.
- [16] Nikula K J, McCartney J E, McGovern T, et al. STP position paper: Interpreting the significance of increased alveolar macrophages in rodents following inhalation of pharmaceutical materials [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42(3): 472-486.
- [17] Kaufmann W, Bader R, Ernst H, et al. 1st international ESTP expert workshop: "Larynx squamous metaplasia". a re-consideration of morphology and diagnostic approaches in rodent studies and its relevance for human risk assessment [J]. Exp Toxicol Pathol, 2009, 61(6): 591-603.
- [18] Ramot Y, Steiner M, Lavie Y, et al. Safety and efficacy of sFilm-FS, a novel biodegradable fibrin sealant, in

- Göttingen minipigs [J]. J Toxicol Pathol, 2021, 34(4): 319-330.
- [19] Cha S B, Kim H S, Bae J S, et al. A 13-week subchronic toxicity study of a *Dioscorea Rhizome* water extract in rats [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2021, 120: 104844.
- [20] Cha S B, Li Y, Bae J S, et al. Evaluation of 13-week subchronic toxicity of *Platycodon grandiflorus* (Jacq.) A. DC. root extract in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113621.
- [21] Pandiri A R, Kerlin R L, Mann P C, et al. Is it adverse, nonadverse, adaptive, or artifact [J]. Toxicol Pathol, 2017, 45(1): 238-247.
- [22] Mowat V, Alexander D J, Pilling A M. A Comparison of rodent and nonrodent laryngeal and tracheal bifurcation sensitivities in inhalation toxicity studies and their relevance for human exposure [J]. Toxicol Pathol, 2017, 45(1): 216-222.
- [23] Rosner A, Steiner M, Melamed S, et al. rVSV-ΔG-SARS-CoV-2-S vaccine: Repeated intramuscular (IM) toxicity, local tolerance, immunogenicity and biodistribution study in NZW rabbits [J]. Arch Toxicol, 2022, doi: 10.1007/s00204-022-03302-5.
- [24] Ren S, Wang X, Jin G. Conjugate of ibrutinib with a TLR7 agonist suppresses melanoma progression and enhances antitumor immunity [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18 (1): 166-179.
- [25] Ivens I A, Achanzar W, Baumann A, et al. PEGylated biopharmaceuticals: Current experience and considerations for nonclinical development [J]. Toxicol Pathol, 2015, 43(7): 959-983.
- [26] Irizarry Rovira A R, Bennet B M, Bolon B, et al. Scientific and regulatory policy committee points to consider: Histopathologic evaluation in safety assessment studies for PEGylated pharmaceutical products [J]. Toxicol Pathol, 2018, 46(6): 616-635.

[责任编辑 李红珠]