



# F344 大鼠常见非增殖性病变病理学观察

尹纪业, 董延生, 袁本利, 瞿文生, 余寿忠, 原野, 王和枚, 丁日高

(军事医学科学院 毒物药物研究所国家北京药物安全评价中心, 北京 100850)

**【摘要】** 目的 建立 F344 大鼠自发性非增殖性病变背景数据, 为药物安全性评价提供基础。方法 SPF 级 F344 大鼠 336 只, 雌雄各半, 8 周龄, 本中心屏障环境下饲养, 随机分为 4 个组, 分别于 6、12、18 和 24 个月 4 个时间点处死动物 32、64、64、176 只, 常规病理学取材制片后显微镜检查, 观察统计四个时间点动物自发性病变的病变类型和发病率。结果 主要的非增殖性病变包括乳头肌纤维化、肺细支气管旁慢性炎症、肾脏病变包括肾小管扩张、蛋白管型、肾小管萎缩和钙沉积等, 睾丸精子生成障碍、卵巢生长卵泡数量减少等生殖器官组织的退行性改变等。结论 在本中心现有条件下, 随动物生存期的延长, F344 大鼠自发性非增殖性疾病病变程度和发病率均有所增加。本实验丰富了 F344 大鼠自发性病变的背景资料, 为药物安全性评价提供基础。

**【关键词】** 大鼠; 病理学

**【中图分类号】** Q95-33; R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)06-0026-03

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.06.006

## Pathological Observation at Common Non-proliferative Spontaneous Lesions of F344 Rats

YIN Ji-ye, DONG Yan-sheng, YUAN Ben-li, YU Shou-zhong, Qu Wen-sheng,  
YUAN Ye, WANG He-mei, DING Ri-gao

(National Beijing Center for Drug Safety Evaluation and Research, Institute of Pharmacology and Toxicology,  
Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**【Abstract】 Objective** To establish the background database of non-proliferative spontaneous lesions of F344 rats for drug safety evaluation. **Methods** SPF F344 rats 336, male and female in half, 8 months old, kept under the center barrier, were randomly divided into four groups, animals were killed 32, 64, 64, 176 at respectively 6, 12, 18 and 24 months time points. Tissues were examined under microscopic, and statistics 4 time points observed spontaneous animal disease type and disease incidence. **Results** Non-proliferative lesion consists of murine progressive cardiomyopathy, BALB, tubular lesions, and genital tissue degeneration such as reduction of ovarian cells or inhibition of spermatogenesis. **Conclusions** Under the condition of center barrier, the incidence of non-proliferative lesions of F344 rat increased. The present study enriched the existing F344 rat pathology background information, and laid the foundation for carrying out drug safety evaluation and research.

**【Key words】** Rat; Pathology

动物自发性病变包括非增殖性和增殖性病变, 安评工作中需要首先排除自发性病变, 因此对自发

[基金项目] 本课题受国家科技部“重大新药创制”科技专项(2008ZX09305-003)资助。

[作者简介] 尹纪业(1979-), 男, 助理研究员, E-mail: yjywsx@yahoo.com.cn。并列第一作者董延生(1979-), 男, 博士生, 实验师。

[通讯作者] 王和枚, 男, 副研究员。E-mail: whemei@yahoo.com.cn。

性病变的认识是安评工作的基础。动物自发性疾病的研究受到国内外学者的普遍重视。F344 大鼠非增殖性病变发病率高,种类多,目前对该品系自发性疾病仍缺乏系统的认识。本课题受到国家科技部重大新药专项资助,利用我中心屏障环境单纯饲养 F344 大鼠 336 只,观察 2 年内非增殖性病变的种类和发生率等相关病理学背景资料,为药物安全性评价奠定基础。

## 1 材料和方法

**1.1 动物** SPF 级 F344 大鼠 336 只,雌雄各半,8 周龄,购于北京维通利华实验动物技术有限公司 [SCXK(京)2006-0009]。

**1.2 实验分组** 按动物剖杀时间分为 6、12、18 和 24 个月组,各组动物数分别为 32、64、64、176 只。

**1.3 饲养条件** 在本中心屏障环境中,动物自然生存状态,不加任何影响和条件限制,动物设施使用许可证号 SYXK(军)2007-008。

**1.4 病理学检查** 每组动物腹腔麻醉(戊巴比妥钠,50 mg/kg)后放血处死,处死的动物解剖检查并选取各脏器标本。检查内容包括动物体质、发育和营养状况等,脏器的位置、大小、色泽、有无粘连,以及脏器的质地、有无积液等。

**1.5 脏器系数** 取心、肺、肝、脾、肾、胸腺、肾上腺、

睾丸或卵巢、附睾或子宫和脑等器官称重其重量并计算脏器系数。

**1.6 组织病理学** 试验结束后,取心、肺、肝、脾、肾、胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠、胰腺、颌下腺、食管、气管、甲状腺、甲状旁腺、胸腺、肾上腺、肠系膜淋巴结、睾丸、附睾、前列腺、卵巢、子宫、乳腺、皮肤、膀胱、脑(大脑皮质、脑干和小脑皮质)、垂体、颈髓、视神经、主动脉(弓)、胸骨骨髓和肌肉及坐骨神经等组织 10% 中性福尔马林固定。组织经充分固定后,逐级乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,制备 4  $\mu\text{m}$ 切片,HE 染色,光学显微镜检查。

**1.7 诊断依据** 将自发性病变分为非增殖性病变和增殖性病变,本文重点讨论非增殖性病变,诊断术语和标准参见 Guides for Toxicologic Pathology. STP/ARP/AFIP, Washington, DC。

## 2 结果

### 2.1 大体检查

大体检查结果如表 1 所示,12 个月开始出现肉眼可见的病理变化,包括垂体淤血肿大,子宫的肿大等,至 18 个月、24 个月肝脏、肾脏外观呈细颗粒状改变可能与自发性炎症等病变有关,脾脏多因动物患白血病而肿大,睾丸因间质细胞增生或间质细胞瘤出现白色斑点或絮状外观。

表 1 各组大体检查出现病变的例数 (n/N)

Tab.1 The number of lesions in different group at gross appearance (n/N)

病变 Lesions		6 个月 6 months	12 个月 12 months	18 个月 18 months	24 个月 24 months
肝脏 Liver	细颗粒状改变 Granular appearance	0/32	0/64	22/64	35/174
脾脏 Spleen	肿大 Hypertrophy	0/32	0/64	1/64	36/174
肾脏 Kidney	肿大颗粒状外观 Granular swelling appearance	0/32	0/64	7/64	43/174
睾丸 Testes	白色斑点、絮状外观 Pale spots with flocculence	0/32	0/64	22/32	73/86
子宫 Uterus	肿大 Swelling	0/32	1/32	7/32	10/86
垂体 Pituitary gland	淤血肿大 Swelling	0/32	4/64	10/64	53/174
胸腺 Thymus	萎缩 Atrophy	0/32	0/64	6/64	16/174
眼球 Eyeball	白内障 Cataract	0/32	0/64	2/64	11/174

注:n/N 表示出现病变例数/各组总动物数,N 因动物组织自溶数量减少,下同

Note:The incidence of the lesion in each group were presented as n/N

### 2.2 镜下检查结果

如表 2 所示,镜下可见病变随月龄增加病变种类和发病率明显增加。6、12、18、24 个月病变种类分别为 5、6、9、14,其中 24 个月组 9 种病变发病率均在 50% 以上。如心脏乳头肌纤维化是鼠进行性心肌病的主要病变,各组发病率均在,对每种病变其范围和程度都较高,但范围和程度上 6 个月组以

轻度为主,局限在心内膜浅层,范围小,12 个月组加重,至 24 个月范围大,达中重度以上,且多伴随炎症细胞浸润心肌细胞变性坏死等改变。大鼠肾脏病变种类多样,包括肾小管扩张,管型,肾小管萎缩,钙盐沉积等,在 6 个月组可见少量动物发病,24 个月组上述改变加重,且伴有间质炎细胞浸润等慢性肾病的改变。

表 2 各组镜下检查非增殖性病变出现的例数和发病率 (n/N)  
Tab. 2 The number of non-proliferative lesions in different group (n/N)

病变 Lesions	6 个月 6 months	12 个月 12 months	18 个月 18 months	24 个月 24 months	
心 Heart	乳头肌纤维化 Papillary muscles fibrosis	19/32	35/64	43/64	131/174
肺 Lung	细支气管旁慢性炎症灶 Bronchus-associated lymphoid tissue	25/32	40/64	55/64	132/174
肾脏 Kidney	肾小管扩张,蛋白管型 Cystic tubules with protein cast	4/32	16/64	57/64	145/174
	肾小管萎缩 Tubule atrophy	14/32	30/64	32/64	105/174
	钙盐沉积 Mineralization	—	18/64	21/64	45/174
	慢性炎症 Chronic inflammation	—	—	9/64	71/174
脾脏 Spleen	淋巴细胞增生 Lymphocyte proliferation	—	—	9/64	48/161
	白髓萎缩 Atrophy of white pulp	—	—	0/32	44/161
胸腺 Thymus	萎缩 Atrophy	—	24/64	35/64	74/86
睾丸 Testes	曲细精管萎缩 Atrophy of seminiferous tubules	—	—	19/32	84/87
前列腺 Prostate	萎缩 Atrophy	—	—	0/32	67/71
卵巢 Ovary	生长卵泡减少 Decrease of growing follicle	—	—	0/32	68/76
子宫 Uterus	扩张 Dilation	—	—	0/32	5/82

### 3 讨论

3.1 F344 大鼠出现的主要非增殖性病变包括:鼠进行性心肌病、支气管相关淋巴组织、自发性肾小管病变、胸腺萎缩和性腺退变等,主要特点及诊断要点简述如下。

#### 3.1.1 心肌病理改变:

STP 定义为鼠进行性心肌病 (murine progressive cardiomyopathy),组织学观察可见心肌纤维化,常伴有炎细胞浸润,心肌纤维变性坏死,形成肉眼可见的白色斑点,文献报道 24 个月大鼠发病率达 100%<sup>[1]</sup>。

#### 3.1.2 肺病理改变:

6 个月至 24 个月动物均可见细支气管旁慢性炎症灶,发病率分别为 78.1%、62.5%、87.5%、74.7%。为肺间质血管旁及细支气管旁淋巴细胞等单核细胞聚集增生,又称为支气管相关淋巴组织 (bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)<sup>[2,3]</sup>。

#### 3.1.3 肾脏病理改变:

自发性病变以肾小管病变为主,包括肾小管扩张和蛋白管型、肾小管萎缩、色素沉着和钙盐沉积等,在 6 个月组部分动物即可见上述改变,发病率随年龄增长而增加,可能与营养等多种因素有关<sup>[4]</sup>。

#### 3.1.4 胸腺退行性改变:

12 个月时可见胸腺的萎缩,胸腺淋巴细胞数量减少,至 24 个月时部分萎缩的胸腺会出现“荒芜”图像。

#### 3.1.5 生殖器官退行性改变:

24 个月雌性大鼠的可见卵巢退化表现为卵母细胞变性坏死,成熟卵泡的减少和消失,子宫扩张或萎缩,内膜增生等改变均较常见。24 个月雄性大

鼠睾丸曲细精管萎缩,生精细胞减少,间质细胞增生,及前列腺萎缩、上皮增生,炎症等改变亦较常见。

3.2 在本中心屏障环境及 GLP 条件下, F344 大鼠自发性疾病种类和发病率文献数据相差不大,随动物生存期的延长,动物增殖性和非增殖性疾病发病率均有所增加。12 个月以内,大鼠自发性病变种类少,程度较轻,12 个月以上 F344 大鼠自发性疾病种类多,病变程度重,24 个月时病变种类 10 种以上,发病率 60% 以上的就有 4 种,另外,24 个月肿瘤性病变尤为突出,并成为动物死亡的主要原因。

### 4 结论

在本中心现有条件下,随动物生存期的延长, F344 大鼠自发性非增殖性疾病病变程度和发病率均有所增加,在范围和程度上有逐渐加重的趋势。本实验丰富了 F344 大鼠自发性病变的背景资料,为药物安全性评价提供基础。作为药物毒性病理诊断的重要内容,非增殖性疾病的认识和研究,将对药物毒性病理学发展起到重要的作用。

#### 参考文献:

- [1] 任进, 榎本真, 今井清主编. 图解毒性病理学 [M]. 云南出版集团公司. 2006 年 10 月第 1 版, P35.
- [2] Pabst R, Gehrke I. Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? [J]. Am J Respir Cell Mol Biol. 1990; 3 (2): 131-5.
- [3] Renne RA, Dungworth DL, Keenan CM, et al. Non-proliferative lesions of the respiratory tract in rats. R-1. In: Guides for Toxicologic Pathology. STP/ARP/AFIP. Washington, DC.
- [4] Chandra M, Frith CH. Non-neoplastic renal lesions in Sprague-Dawley and Fischer-344 rats [J]. Exp Toxicol Pathol. 1994; 45 (7): 439-47.

(修回日期) 2011-01-11