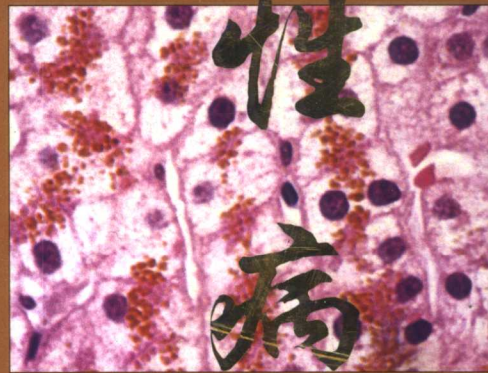
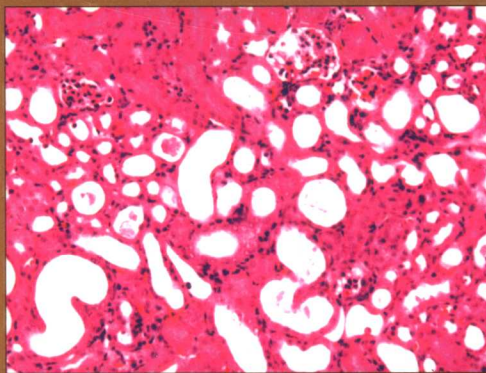
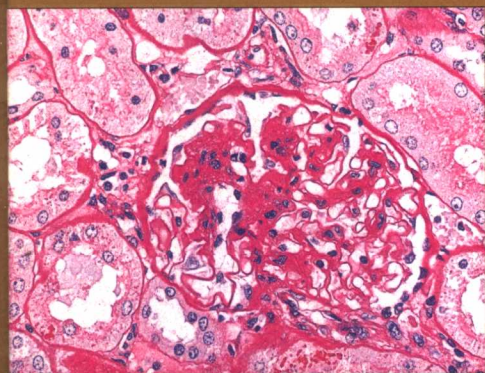


图 解 毒

任 榎 今
进 本 井
主 真 清
编



性 病

日本国(财团法人)食品农医药品安全性评价中心 编 著
中国科学院上海药物研究所药物安全评价研究中心

理 学

云南出版集团公司
云南科技出版社

ATLAS OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY

图解毒性病理学

ATLAS OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY

日本国(财团法人)食品农医药品安全性评价中心 编 著
中国科学院上海药物研究所药物安全评价研究中心

今井清 榎本真 任进 主编

云南出版集团公司
云南科技出版社

特约编辑：侯德勋

责任编辑：刘 康

责任校对：叶水金

责任印制：翟 苑

图书在版编目 (CIP) 数据

图解毒性病理学 / (日) 今井 清, (日) 榎本 真, 任 进
著. —昆明: 云南科技出版社, 2006.10

ISBN 7-5416-2434-9

I . 图 ... II . ①今 ... ②榎 ... ③任 ... III . 毒性 -
病理学 - 图解 IV . R99-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 121059 号

图解毒性病理学

今井 清 榎本 真 任 进 主编

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码: 650034)

昆明 (雅昌) 富新春彩色印务有限公司印刷 全国新华书店经销
开本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 26 版面字数: 575 千字

2006 年 10 月第 1 版 2006 年 10 月第 1 次印刷

印数: 1-3000 定价: 266.00 元

编译委员会名单

主 编：今井 清 榎本 真 任 进

编 辑 委 员：（按姓氏汉字笔画排序）

大平东子 今井 清 任 进

岩田 圣 榎本 真

图 文 执 笔 者：（按姓氏汉字笔画排序）

山川诚己 山下 龙 大平东子

今井 清 木原 亨 长谷川和成

石崎麻悠美 安井雄三 任 进

志贺敦史 细井理代 岩田 圣

铃木麻理 荻原 孝 榎本 真

翻 译 者：（按姓氏汉字笔画排序）

大平东子 大平永敏 王 辉

任 进 宇野冬美 吴煜秋

学术用语校对：何安光 任宏造

特 约 编 辑：侯德勋

卷 头 言

財団法人 佐々木研究所

研究所長 前川昭彦

(日本毒性病理学会名誉会員、前理事長)

この度、財団法人 食品農医薬品安全性評価センターのご努力により、「図解毒性病理学」(中国語版)が発刊されることとなった。云うまでもないことながら、21 世紀に生きる我々は種々の化学物質に囲まれて生活していると云っても過言ではない。生活環境中にあるこれら化学物質の多くは我々の病気を治し、また生活を豊かにする一方で、薬による副作用、化学物質による健康障害や地球規模での環境汚染を引き起こしていることも事実である。それゆえ、これら化学物質の安全性評価はきわめて重要であり、実験動物を用いての各種毒性試験が実施される様になり、化学物質によりこれら動物に惹起される病変の本体や発生機序を解明する為の学問体系として毒性病理学が確立された。

私は、日中友好 JICA 技術協力プロジェクトの一環として、北京に設立された「国家薬物安全評価監視中心」において、各種毒性試験における病理検査に関する技術指導を目的として、2002 年 6 月と 2004 年 10 月の 2 回、同監視中心を訪れる機会があった。そこで痛感したことは、毒性学・毒性病理学関連の書籍がきわめて少なく、特に中国語で書かれた毒性病理学の教科書や図譜が皆無であったことである。それゆえ、今般の毒性病理組織学図鑑の出版はまことに時宜を得たものであり、同監視中心の関係者は勿論、中国各地で毒性病理学に関わる業務に携わっている人々にとって同慶のいたりである。

化学物質による生体への障害(毒性)を研究する上での毒性病理学の重要性は今さら論ずるまでもない。病理学とは生体の疾病(病気)および病的状態に関するあらゆる事柄について研究する学問であり、具体的には病気の原因および本態、さらには予後を追求する学問である。病気の原因には内因と外因があり、外因には細菌、ウイルスや寄生虫などの生物的要因、熱、光や電磁波、放射線などの物理的要因、および天然および合成化学物質などの化学的要因が挙げられるが、一般に生体の病気はこれら内因、外因が複雑に絡み合って発生する。毒性病理学はこれら外因の内、主として化学物質により惹起される生体の障害を研究する学問であり、実験動物を用いた各種毒性試験において、化学物質によりそれら実験動物に惹起される病変の本態、発生機序を解明することにより、化学物質のヒトへの影響を評価することを目的とし、その中心となるのが病理形態学である。我々の生活環境を取りまく化学物質は今なお増加の一途を辿っており、毒性病理学の重要性は今後益々増大するものと考えられる。

一方、近年の医学・生物学領域における分子生物学を中心とする生命科学の発展には目覚ましいものがあるが、それに伴って古典的病理形態学を軽視する傾向が無いわけではない。当然のことながら、病変の徹底的追求や機序の究明、毒性の予測などにおいて、従来の病理形態学的検索では限界があることも事実である。それゆえ、今後は分子生物学的手法をはじめとする新しい知識・技術を積極的に取り入れることが必要であるが、従来の病理形態学が無用である訳ではないことは云うまでもない。

本書の代表執筆者である今井清博士は日本における毒性病理学の第一人者であり、今年1月に開催された第21回日本毒性病理学会では会長を務められた。本書が中国で化学物質の安全性評価の分野での仕事に携わる人々の座右の書として、それら人々の教育、毒性病理学専門家の育成、ひいては中国における毒性病理学の発展に寄与することを祈念すると共に、本書の刊行に多大の労をとられた安評センター・今井清博士、岩田聖博士、太平東子氏はじめ関係の皆様に深甚の謝意を表します。

前言一

(卷头言译文)

这次，在财团法人食品农医药品安全性评价中心的努力下，《图解毒性病理学》出版了。无需论述，进入 21 世纪以来，如果说人们的生活已被种种化学物质所包围，这也一点都不过分。生活环境中所存在的种种化学物质，治疗着人们的疾病，丰富了人们的生活。另一方面，也带来了药物的副作用，由化学物质所引起的对健康的危害，以及地球范围的环境污染等问题。因此，对于化学物质的安全评价就显得极为重要，毒性病理学也被作为一门使用试验动物进行各种毒理试验，解明因化学物质而引起的动物的病变及其发生机制的学问而树立起来。

我在 2002 年 6 月和 2004 年 10 月，两次访问了日中友好 JICA 协力项目：在北京设立的“国家药物安全评价监测中心”，进行了有关各种毒理试验中的病理检查技术指导。指导期间，我深切地感到极其缺乏有关毒理学和毒性病理学的书籍，尤其是缺乏中文版的毒性病理学的书籍和图谱。为此，这本《图解毒性病理学》的出版，审时度势，必将得到国家药物安全评价监测中心，以及分布在中国各地的从事毒性病理学业务的人们的庆贺和欢迎。

今天，研究化学物质给机体所带来的危害（毒性）时，毒性病理学的重要性已无需再来论述。病理学是一门研究有关机体的疾病和病态的学问。具体来说是研究病因和病态及追踪预后的学问。病因包括内因和外因，外因可以列举出，细菌、病毒及寄生虫等来自生物方面的原因，热、光、电磁波、放射线等来自物理方面的原因，以及天然和合成化合物而来的化学原因。但是，一般来说，机体疾病的发生并不单纯，其内因和外因复杂地绞在一起。毒性病理学的目的，是研究这些外因中的，主要是由于化学物质所引起的机体损害，是利用试验动物进行各种毒性试验，使用化学物质诱发试验动物患病，研究其病变、病态及发生机制，以此来评价化学物质对于人体的影响，而其中的核心是病理形态学。今后人们生活环境中的化学物质有增无减，毒性病理学也随之越来越显得重要。

另一方面，由于近来在医学和生物学的领域中，以分子生物学为中心的生命科学取得了显著的发展，带来了一些轻视经典传统的病理形态学的倾向。当然，在彻底追究病变，弄清其发生机制，预测毒性的工作中，仅仅依靠经典的病理形态学的检测探讨已经显得不足。为此，我们需要积极地不断地引进分子生物学及其他的新技术、新方法，但是，轻率地说经典传统的病理形态学已经无用，这是毫无道理的。

本书的执笔代表者今井清博士是当今日本毒性病理学研究者中的杰出专家，他在2005年1月召开的第21届日本毒性病理学学会时，担任了会长的职务。本书可作为在中国从事化学物质安全性评价工作的人们的参考书。期望本书能推动毒性病理学人员的教育和培养，为中国毒性病理学事业的发展做出贡献。同时，我也向为本书的出版而尽力，并做出卓越贡献的安评中心，以今井清博士、岩田圣博士、大平东子先生为首的有关的学者们表示真挚的谢意。

财团法人佐佐木研究所 研究所所长

(日本毒性病理学会荣誉会员、前理事长)

前川昭彦

前言二

进入21世纪后,由于以基因组学为代表的生命科学、组合化学、高通量筛选和信息技术等飞速发展,各种类别迥然不同的新型药物和生物技术产品不断问世。另一方面,由于发现了COX II 抑止剂类非抗心率失常药物所致的Q-T间期延长,中药马兜铃酸及其代谢产物所引起的急性肾功能衰竭,以及基因治疗药物导致白血病等新的严重的药物不良事件,如何科学地预测和评价新药、中药和生物技术产品,以及其他的新的化学物质对人类健康可能产生的危害,提供它们的应用对人类健康可能产生的潜在安全影响的科学根据,即系统的药物安全性评价,实为决定新药能否进入市场、应用于人体的前提和关键因素。

应当指出,在浩如烟海的种种涉及安全性评价的方法、技术和文献之中,最为重要的基础工作,就是药物在不同实验动物中的毒性病理学的检查和诊断。据此,我们可以观察和测定化学物质对机体引起的损害,推测对机体全身的影响及探索发病机理。无论是急性毒性试验、长期毒性试验、致畸试验,还是致癌试验,其病变的发现、部位的确定、病因的追究均需基于毒性病理学的检查和诊断。而且,试验的周期越长,毒性病理学检查的结果就越为重要。虽然,药物安全性评价工作涉及到药物毒性损害的剂量、药效毒性安全比、毒性作用靶细胞、毒性作用持续时间、蓄积毒性及药物结构与毒性强弱关系等多项试验内容,但是,最终为这些试验提供根本依据、科学地描述结果的,多数仍然是毒性病理学检查和诊断报告。据此来判定药物所造成的病理性损伤的部位、程度、性质和预后等最基本的问题,为药物的安全性评价提供最重要的依据。因此,如果说毒性病理学检查和试验的标准和水平左右着整个安全性评价工作的水平,也并不为过。

欣喜看到由日本国(财)食品农医药品安全性评价中心和中国科学院、上海药物研究所药物安全评价研究中心共同努力,历时两年多编写出版了《图解毒性病理学》一书。这是一本理论与实际并重、图片与解说共茂的好书。尤其是书中登载了700多幅动物机体各个系统的病理照片,其区分为各个章节,逐一介绍了实际病变,详尽地说明其鉴别、诊断和病因分析。此外,本书还按照动物种类及其病变部位,具体指导如

何切片、制片等技术和实验手法。

本书不失为一本内容广泛、理论知识丰富、实用性强的毒性病理学指导教材。欣然推荐，本书可作为一部毒性病理学专业人员案头不可少的工具书，可作为从事安全性评价工作，以及动物病理工作的教学、研究和实验人员的有价值的参考书。本书对于从事医学、药学、兽医学、试验动物学等领域的人员也有很大的指导作用。相信本书的出版对于中国毒性病理学的进步将会起到重要的推动作用，亦可望为保证人民安全用药而发挥其不可替代的作用。

中国药品生物制品检定所 所长

中 国 工 程 院 院 士



谢 辞

《图解毒性病理学》的主持编译单位之一，日本国财团法人食品农医药品安全性评价中心成立于1978年，在日本国内具有权威性的安全性评价检测机关。另一个主持编译单位，中国科学院上海药物研究所药物安全评价研究中心也是较早获得中国SFDA GLP认证的，具有国内先进水平的药物安全评价研究机构。双方合作编写出版的这本《图解毒性病理学》，是国内第一部以试验动物病理组织学照片为主的毒性病理学专著，抛砖引玉，将为提高中国的毒性病理学研究水平起到重要的推动作用。中国科学院路甬祥院长最近指出：“在经济全球化加快发展的今天，国际合作显得格外重要。通过国际合作，产生于世界各地的科学技术知识、成果、信息，可以为不同国家和地区的人民所共享，推动科技成果的应用和转化，推进先进科学理念的传播和科学精神的弘扬。它可以有效地促进创新要素，包括创新人才、创新思想、创新资源、创新平台和创新成果。”本书就是中国和日本的毒性病理学学者、研究人员国际友好合作的丰硕果实。

值此《图解毒性病理学》出版发行之际，我衷心地感谢为这本书的编写、翻译付出了心血和精力的三位主编：今井清博士、榎本真博士、任进博士，以及其他各位编者和译者；感谢日本国财团法人食品农医药品安评中心病理室室长岩田圣博士和他指导下的全体工作人员；感谢留日学者吴晋博士；感谢给予协力帮助的各位日本朋友：饭田麻里、磯部香里、加藤睦美、杉浦博子、铃木智子和山本郁夫先生。感谢云南科技出版社侯德勋编审、中国医科大学何安光教授、昆明雅昌图文制作中心梁鹏老师等所有为本书的编辑、校对、制作、出版尽心出力的专家们、朋友们。

中国科学院上海药物研究所所长 医学博士



目 录

总 论

一、毒性病理学的定义	2
二、毒性病理学诊断方法	5
(一) 肉眼观察	5
(二) 组织学观察	6
(三) 肉眼观察和组织学观察的对应性	9
(四) 化学物质引起的机体反应及毒性病理学变化	12
三、病变的病因、种类及其鉴别	14
(一) 循环障碍相关的病理	14
(二) 代谢障碍及退行性病变相关的病理	18
(三) 适应性病变相关的病理	21
(四) 炎症相关的病理	22
(五) 肿瘤相关的病理	25
(六) 先天性异常等其他的病理	26
四、新技术新方法在毒性病理学试验中的应用	27
(一) 激光共聚焦扫描显微镜	27
(二) 激光显微切割技术	28

各 论

一、循环系统	32
● 循环系统的毒性病理	32
(一) 血管	33
1. 血管矿物质沉着	33
2. 结节性多发动脉炎	34
(二) 心脏	35
3. 啮齿类进行性心肌病	35
4. 心瓣膜的血管扩张症	36
5. 心肌肥大	37
6. 心内膜增生	38

7. 心内膜神经鞘瘤.....	39
8. 心壁内神经鞘瘤.....	40
二、造血系统	41
● 造血管器的毒性病理.....	41
9. 骨髓及脾脏的造血细胞发育不良.....	47
10. 骨髓及脾脏中的红细胞系造血细胞增生.....	48
11. 异染颗粒及网织红细胞.....	49
12. 脾脏的含铁血黄素沉着.....	50
13. 骨髓中粒细胞系的细胞增生.....	51
14. 红细胞内的微核.....	52
15. 胸腺及淋巴结的淋巴组织萎缩.....	53
16. 脾脏边缘带的增生.....	54
17. 骨髓组织细胞的局灶性增生.....	54
18. 脾脏及淋巴结组织细胞的局灶性增生.....	55
19. 脾脏的局灶性纤维化.....	56
20. 淋巴结的局灶性淋巴窦扩张.....	56
● 造血系统肿瘤的毒性病理	57
21. 成红细胞白血病.....	59
22. 原始粒细胞白血病.....	60
23. 骨髓粒细胞白血病.....	61
24. 大颗粒性淋巴细胞白血病.....	62
25. 恶性淋巴瘤.....	63
26. 组织细胞肉瘤（恶性组织细胞瘤）.....	64
27. 胸腺淋巴瘤.....	65
28. 肥大细胞瘤.....	66
三、呼吸系统	67
● 呼吸系统的毒性病理.....	67
（一）鼻腔.....	69
29. 细胞质内嗜酸小体.....	69
30. 鳞状上皮化生.....	70
31. 鼻腔粘膜、支持细胞肿大、嗅上皮坏死.....	71
32. 杯状细胞增生.....	72
（二）气管.....	73
33. 纤毛消失、再生.....	73

34. 鳞状上皮化生.....	73
(三) 肺.....	74
35. 骨化生.....	74
36. 肉芽肿性肺炎.....	75
37. 支气管周围的炎症细胞浸润与肺泡内噬细胞聚集.....	76
38. 肺水肿.....	77
39. 肺泡蛋白沉积症.....	78
40. 肺血栓症.....	78
41. 尘肺.....	79
42. 脂质沉积症.....	80
43. 支气管哮喘 A.....	81
44. 支气管哮喘 B.....	82
45. 肺高血压症、肺心病.....	83
46. 博来霉素诱发的肺纤维化.....	84
47. 肺纤维化症肺心病.....	86
48. 肺部结节性增生.....	87
49. II 型肺泡上皮增生与非典型性腺瘤样增生.....	88
50. 肺白色结节.....	88
51. 细支气管 / 肺泡上皮腺瘤.....	89
52. 细支气管 / 肺泡上皮癌.....	90
53. 肺癌 未分化腺癌 瘢痕癌.....	90
54. 鳞癌.....	91
55. 肺的多发性白色结节.....	91
56. 恶性瘤肺转移.....	92
四、消化系统.....	93
● 消化道的毒性病理.....	93
(一) 牙齿.....	94
57. 牙的生长异常.....	94
58. 牙源性囊肿.....	95
59. 牙瘤.....	96
60. 牙源性肿瘤.....	97
(二) 唾液腺.....	98
61. 腺泡萎缩.....	98
62. 嗜碱性肥大细胞灶.....	99
63. 唾液腺肿瘤.....	100

(三) 舌.....	102
64. 舌下囊肿.....	102
65. 鳞状上皮乳头状瘤.....	103
66. 鳞癌.....	104
(四) 食道.....	105
67. 食管扩张.....	105
68. 鳞状上皮增生.....	106
69. 鳞状上皮乳头状瘤.....	107
(五) 胃.....	108
70. 溃疡.....	108
71. 前胃溃疡.....	108
72. 腺胃溃疡.....	109
73. 矿物质沉着.....	110
74. 胃腺萎缩与纤维化.....	111
75. 肠上皮化生.....	112
76. 肠上皮化生和上皮再生.....	113
77. 胃粘膜腺的粘膜下疝气.....	114
78. 前胃鳞状上皮增生.....	115
79. 前胃乳头状瘤.....	116
80. 前胃鳞状上皮乳头状瘤.....	116
81. 腺胃的腺瘤样增生.....	117
82. 胃粘膜交界性病变.....	117
83. 前胃鳞癌.....	118
84. 胃腺癌.....	119
85. 腺胃类癌.....	120
(六) 肠.....	122
86. 小肠(回肠)的胃组织异位.....	122
87. 小肠息肉.....	123
88. 肠套叠.....	123
89. 十二指肠糜烂.....	124
90. 十二指肠上皮再生.....	125
91. 十二指肠腺瘤.....	126
92. 结肠腺瘤.....	127
93. 空肠腺癌.....	128
94. 盲肠腺癌.....	129
95. 十二指肠粘膜的粘膜腺增生.....	130

96. 十二指肠粘膜的交界性病变.....	131
97. 十二指肠腺癌.....	132
98. 结肠粘液癌.....	133
99. 结肠息肉癌.....	133
100. 空肠平滑肌瘤.....	134
(七) 肝脏.....	135
● 肝脏的毒性病理.....	135
101. 肝横膈膜面结节.....	136
102. 肝脏白色斑点.....	138
103. 肝脏弥漫性黄白色斑点.....	138
104. 脂肪肝.....	139
105. 弥漫性脂肪变性.....	139
106. 肝脏肥大.....	140
107. 肝脏细胞肿胀与肥大.....	141
108. 酒精玻璃小体.....	142
109. 毛玻璃样变性 A.....	143
110. 毛玻璃样变性 B.....	144
111. 肝细胞坏死 A.....	145
112. 肝细胞坏死 B.....	146
113. 肝细胞坏死 C.....	147
114. 氟烷造成的药物性肝损伤.....	148
115. ConA 诱发的急性肝损伤.....	149
116. 髓外造血.....	150
117. 微小肉芽肿与肉芽肿性炎症.....	151
118. 肝海绵状变性.....	152
119. 血管扩张.....	153
120. 总胆管内腔扩张.....	154
121. 胆管囊泡.....	155
122. 脂褐素沉积.....	156
123. 胆汁淤滞.....	156
124. 含铁血黄素沉积.....	157
125. 氧化钍胶体的肝内沉积.....	157
126. 病毒性急性肝炎、慢性肝炎和肝纤维化.....	158
127. 胆管增生.....	160
128. 自发性变异肝细胞灶.....	162

129. 诱发性变异肝细胞灶.....	164
130. 肝脏表面粗糙.....	165
131. 肝结节性再生性增生.....	165
132. 肝细胞腺瘤与肝细胞癌.....	166
133. 肝母细胞瘤.....	168
134. 胆管癌.....	169
135. 肝血管瘤.....	170
136. 伊东细胞瘤.....	171
137. 肝组织细胞性肉瘤.....	172
138. 病毒性肝硬化及肝细胞癌.....	173
139. 四氧化碳引发的肝障碍、再生性肥大结节、肝硬化.....	174
(八) 胆囊.....	176
140. 嗜酸性变化与腺瘤样病变.....	176
(九) 胰腺外分泌部.....	178
141. 胰腺内肝细胞巢.....	178
142. 胰腺萎缩.....	180
143. 胰岛母细胞病.....	181
144. 胰泡细胞空泡变性.....	182
145. 腺泡细胞的嗜碱性细胞巢.....	182
146. 胰腺多发性囊肿.....	183
147. 腺泡细胞腺瘤.....	184
148. 胰腺腺癌.....	185
五、泌尿生殖系统.....	186
(一) 肾脏.....	186
149. 肾小球的病变.....	186
150. 肾小管的病变.....	188
151. 矿物质沉着.....	190
152. 马兜铃酸 I 诱发的肾小管损伤.....	191
153. 未成熟 (未发育) 肾小球.....	192
154. 肾小球的脂肪沉着.....	192
155. 肾小球的玻璃样变.....	193
156. 玻璃滴和玻璃小体变性.....	194
157. 慢性肾病 I.....	195
158. 慢性肾病 II.....	196
159. 间质性肾炎.....	198