



毒理病理学应用研究丛书

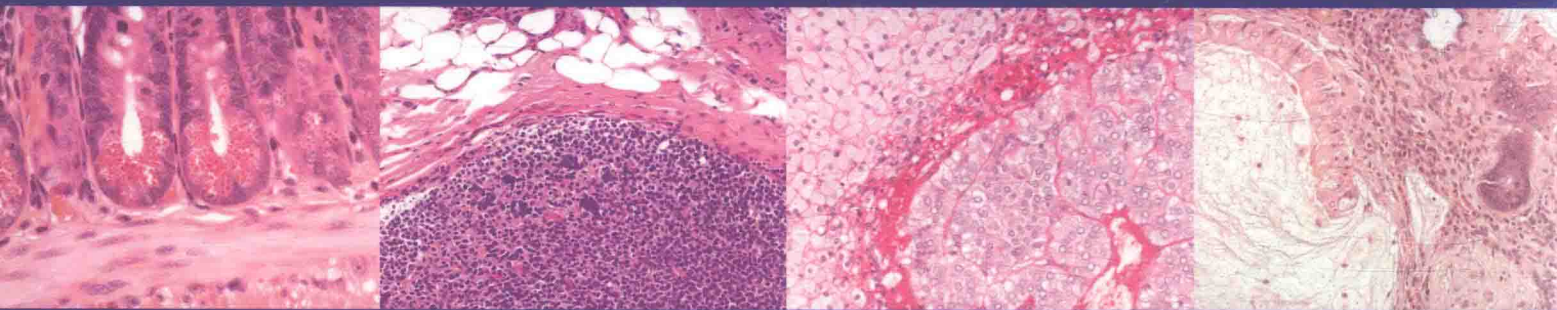
实验动物背景病变 彩色图谱

Background Lesions in Laboratory Animals **A Color Atlas**

主编 [英] Elizabeth F. McInnes

主译 孔庆喜 吕建军 王和枚 刘克剑

序言 Peter Mann





毒理病理学应用研究丛书

实验动物背景 病变彩色图谱

主 编 [英] Elizabeth F. McInnes

主 译 孔庆喜 吕建军 王和枚 刘克剑

译 者 (按姓氏笔画排序)

王和枚 王铜铜 孔庆喜 吕 艾 吕建军 刘克剑

何亚男 屈 哲 霍桂桃

序 言 Peter Mann

北京科学技术出版社

著作权合同登记号：图字 01-2018-3241

图书在版编目 (CIP) 数据

实验动物背景病变彩色图谱/ (英) 伊丽莎白·白金尼斯 (Elizabeth F. McInnes) 主编; 孔庆喜等主译. — 北京: 北京科学技术出版社, 2018.10

(毒理病理学应用研究丛书)

书名原文: Background Lesions in Laboratory Animals, A Color Atlas

ISBN 978-7-5304-9796-8

I. ①实… II. ①伊… ②孔… III. ①实验动物-毒理学-病理学-图谱 IV. ①R996.3-64

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第185184号

实验动物背景病变彩色图谱

主 编: [英] Elizabeth F. McInnes

主 译: 孔庆喜 吕建军 王和枚 刘克剑

责任编辑: 于庆兰

责任印制: 吕 越

图文制作: 北京永诚天地艺术设计有限公司

出 版 人: 曾庆宇

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街16号

邮政编码: 100035

电话传真: 0086-10-66135495 (总编室)

0086-10-66113227 (发行部)

0086-10-66161952 (发行部传真)

电子信箱: hjkj@bjkjpress.com

网 址: www.bkydw.cn

经 销: 新华书店

印 刷: 北京捷迅佳彩印刷有限公司

开 本: 889mm × 1194mm 1/16

字 数: 471千字

印 张: 16.5

版 次: 2018年11月第1版

印 次: 2018年11月第1次印刷

ISBN 978-7-5304-9796-8/R · 2503

定 价: 228.00元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

其他编著者

Alys Bradley

BSc, BVSc, MAnimSc, DipRCPath, FRIPH, MRCVS, FRCPath
Director of Pathology, Preclinical Services,
Charles River Laboratory, Tranent, Edinburgh, UK

Ronnie Chamanza

BVSc, MSc, MRCVS, FRCPath
Principal Pathologist, Preclinical Services,
Charles River Laboratory, Tranent, Edinburgh, UK

Dianne Creasy

PhD, DipRCPath (Tox), FRCPath
Senior Scientific Advisor, Huntingdon Life Sciences,
New Jersey, USA

Cheryl Scudamore

BVSc, Dip Mgmt, PhD, MRCVS, FRCPath
Professor of Toxicological Pathology, Royal
Veterinary
College, Hatfield, UK

Ian Taylor

BSc, DIBT, CBiol, MSB
Principal Pathologist, Department of Pathology
Huntingdon Life Sciences, Suffolk, UK

中文版序言

Six years ago, I was honored to be asked to write the Foreword to the English edition of *Background Lesions in Laboratory Animals, A Color Atlas*. Although I knew that it would be an important addition to our profession, I did not realize that it would become an instant classic. Since the publication in 2012, I have been pleased to see the book on the shelves of toxicologic pathologists in the United States, Europe, England, India, Australia, and China. The fact that it is used on a daily basis is a testament to its value and an affirmation of the hard work of the contributing authors.

After much hard work, the Chinese edition of the book is now available. The translators,

6年前,我有幸受邀为《实验动物背景病变彩色图谱》英文版撰写序言。虽然我知道这本书对我们从事的毒理病理专业将大有裨益,但仍然没有料到它很快就成为了一本经典参考书。自2012年英文版出版以来,我非常高兴地看到它出现于美国、欧洲、英国、印度、澳大利亚和中国毒理病理学家的桌边案头。作为日常参考书,它向人们证明了其实用价值,也是诸位作者卓越工作的明证。

经过努力,本书中文版终于出版。翻译者孔庆喜、吕建军、王和枚和刘克剑等是来自中

Keith QX Kong, Jianjun Lyu, Hemei Wang and Kejian Liu are all toxicologic pathologists from China, and their combined experience assures that the Chinese edition will accurately convey the essence of the original English edition.

The honor that I felt six years ago is magnified by the growing impact of the book across the globe. The new Chinese translation is an excellent addition to the field of toxicologic pathology, and I hope to see it on the shelves of pathologists in China for years to come.

Peter Mann, DVM, Diplomate, ACVP,

Fellow IATP

September 2018

国的毒理病理学家。他们的认真态度和经验将保证中文版准确地传达英文原版的精髓。

随着本书在全球的影响越来越大,6年前本书为我带来的荣光也逐年增加。中文版的出版是对毒理病理学领域增光添彩的工作,我也热切地希望今后本书能成为中国的毒理病理学家们的案头参考书。

Peter Mann, DVM, Diplomate, ACVP,

Fellow IATP

2018年9月

中文版前言

Background Lesions of Laboratory Animals, A Color Atlas was first published in 2011 and has gone on to become a best selling classic. Since publication the book has been used by toxicologic pathologists all over the world. The Atlas is consulted daily and provides an invaluable reference for veterinary and toxicologic pathologists, at all stages of their training or career, who want to know more about background lesions in laboratory animals.

The Atlas describes background lesions in all of the major species of laboratory animal commonly used in toxicology studies and illustrates most with a color image and provides

extensive references. There is also a chapter on artifacts caused during the death process (agonal) and during the processing of tissues. Finally, there is a chapter on background lesions in the reproductive system of all laboratory animals.

The new Chinese translation is an excellent addition to the field of pathology and will be an essential tool for toxicologic pathologists in China for years to come.

Elizabeth McInnes, BVSc, PhD, FRCPath,
FIATP, MBA, MRCVS
September 2018

《实验动物背景病变彩色图谱》英文版2011年首次出版，并已成为一本畅销的经典著作。自出版之日起，本书被全球的毒理病理学家所使用，作为日常工具书，可为处于培训和职业生涯不同阶段的兽医病理学家和毒理病理学家们提供宝贵的参考资料，以帮助其了解更多的实验动物背景病变。

《实验动物背景病变彩色图谱》英文版描述了毒理学研究中常用主要实验动物种属的背景病变，大多数病变配有彩色图片进行说明，并提供了大量参考文献。本书专章介绍了在死

亡过程中（濒死）和组织处理过程中产生的人工假象，并在最后一章介绍了所有实验动物生殖系统的背景病变。

《实验动物背景病变彩色图谱》简体中文译本是病理学领域的很好补充，必将成为今后几年中国毒理病理学家必不可少的一本工具书。

Elizabeth McInnes, BVSc, PhD, FRCPath,
FIATP, MBA, MRCVS
2018年9月

序言

你手中的这本书揭示了一个秘诀，即作为毒理病理学家，我们应该如何认识到：未给药动物并非是没有病变的动物。日常的行为习惯及其他因素能够引起动物的一些器官产生许多组织学改变。McInnes 博士及她的同事 Chamanza、Taylor 和 Bradley 博士，以及 Scudamore 教授，这些经验丰富的病理学家选择并描述了此类病变，每位作者在其诊断工作中也曾为书中的这些病变困惑过。本书中的每种病变都被列入目录，在正文中也都配有彩色插图。关于毒理学试验中常用的大部分种属的实验动物每个主要的器官系统的背景病变，书中均有完整且非常有条理的描述。此外，本书包含与每一种属有关的重要且详细的文献清单，在描述病理学改变或向监管机构呈递材料时，本书将是非常有用的。除了分别讲述不同

种属动物的章节，还有一章重点讲述人工假象，让我们能更好地认识到与背景病变类似的“虚假”的改变，以便与受试品相关的改变区分。最后，Creasy 博士详细描述了雌性和雄性生殖系统的正常改变，这会帮助我们在这些复杂的系统中将受试物相关的病变与背景病变相区分。

我们作为毒理病理学家需要学习的第二个秘诀是，与受试物相关的改变可能加重某些背景病变。借助本书和充分的对照动物数据，毒理病理学家在繁忙工作中将会拥有更好的背景病变经验，他们也将能够自信地描述给药相关性病变。

Peter Mann

2011

组织病理学评价不仅涉及直接由给药或疾病导致的病变识别,也包括背景病变的确认。一个有经验的病理学家应该熟悉某一组织或器官自发或偶发的背景病变(Shackelford et al, 2002)。毒理病理学家需要识别不同年龄动物的背景病变,以便这些病变不会被错误地归因于受试物。可以理解,毒理学家和监管部门都渴望确保背景病变不会被错误地归因于受试物。本书将为所有处于培训或职业生涯阶段的兽医和毒理病理学家提供他们所需的实验室动物背景病变。

背景病变是一种在可接受参考范围内的一系列个体差异(Shackelford et al, 2002)。它们通常是先天或遗传性病变,即某一动物种属所特有的组织学正常改变。有时,背景病变包括创伤的影响,也包括正常老龄化改变及一些退行性疾病。在啮齿类动物中,背景病变包括正常的改变,如脾的造血功能、长骨生长板吸收不全、门齿持续生长、骨髓细胞数目较多及肝细胞多倍体、巨核和双核。创伤性背景病变包括骨折和灌胃损伤、咬伤和足部损伤。背景病变也包括一些其他情况,如与正常生理或激素水平有关的胸腺萎缩、卵巢和子宫萎缩,也常包括轻微的发育异常,如囊肿和异位组织。由老龄化过程导致的退行性背景病变包括慢性肾病、淀粉样变、心房血栓、心肌病、多动脉炎、肝局灶性改变和泌尿系综合征。

背景病变偏离正常的范围可能与以下因素有关,如动物供应商和(或)地理来源的改变、遗传、性成熟年龄(犬和猴)、饮食、饲

养环境以及病理学家的经验和培训、对背景病变主观阈值的偏好、是否熟悉以往试验中使用的相同或不同来源的动物。遗传和地理因素对背景病变的影响可发生在食蟹猴身上(Drevon-Gaillot et al, 2006; Stevison & Kohn, 2008),疾病易感性、疾病血清学状态和应激反应也能够影响某些背景病变的发生率(Menninger et al, 2002; Drevon-Gaillot et al, 2006)。这本图谱旨在提供给病理学家多种病变的清晰描述和图片,帮助他们更好地识别背景病变,尽管诊断偏差不能够完全避免。

一些病理学家愿意使用阈值来筛选背景病变,这可能导致对某一特殊的病变诊断不足。病理学家也可以使用广义的术语来概括若干病变,例如病理学家可以使用“心肌病”这一术语来表述心肌坏死、心肌纤维化和心肌炎性细胞浸润。病变以这种方式组合在一起可能掩盖了某些与给药有关的病变,尤其是在长期试验中。通常,与经验不足的同行相比,经验丰富的病理学家记录的背景病变较少。虽然提倡使用标准化术语,但病变种类繁多,同一病变常有几种术语。使用不同的诊断术语描述同一病变对正确检索历史对照数据具有挑战性。在本图谱中,我们尽力给每一种病变一个准确的术语,同时也会将同一病变的同义词包含在内。

本图谱描述的背景病变大部分附有彩图说明。文中包含毒理学试验中常用的大部分品系的实验动物,在每章中对每一品系主要器官系统的背景病变均进行了完整有条理的描述,还

有一章专门描述所有实验室动物的背景病变。由于正常生理、饲养条件和年龄（如青春期前后）方面的影响，生殖系统存在大量的背景病变，因此将生殖系统与其他组织器官系统分开讨论。由于样本量小且青春期前后可能会出现大量与受试物相关改变类似的背景病变，对非人灵长类动物的生殖系统的评价可能很困难。生殖系统一章包含非人灵长类动物、犬和啮齿类动物的激素变化的详细描述。最后一章是关于死亡过程中（濒死）和组织处理过程中的人工假象。本书包含全部参考文献。

我们相信，你会发现这本书既实用又有趣。

参考文献

- Drevon-Gaillot, E., Perron-Lepage, M.F., Clément, C., et al., 2006. Review of background findings in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) from three different geographical origins. *Exp. Toxicol. Pathol.* 58, 77–88.
- Menninger, K., Wieczorek, G., Riesen, S., et al., 2002. The origin of cynomolgus monkey affects the outcome of kidney allografts under neoral immunosuppression. *Transplant Proc.* 34, 2887–2888.
- Shackelford, C., Long, G., Wolf, J., et al., 2002. Qualitative and quantitative analysis of non-neoplastic lesions in toxicology studies. *Toxicol. Pathol.* 30, 93–96.
- Stevison, L.S., Kohn, M.H., 2008. Determining genetic background in captive stocks of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Med. Primatol.* 37, 311–317.

致谢

作者对以下人士在图像方面给予的慷慨帮助表示感谢: Carlos Lopez, Antonio de Molina, Nigel Young, David Bell (HLS), David J. Lewis, J. Bowles (GSK), Matt Jacobsen, Jayne Harris (Astrazeneca), Alys Bradley, Ronnie Chamanza, Ana Blanco, Stuart Naylor (Charles River), Heinrich Ernst (Fraunhofer

Institute for Toxicology and Experimental Medicine) 和 Gloria del Fiero (Cerberus)。

我们尽可能地对单幅照片注明感谢,但有些时候很难做到照顾周全。

献给

Peter、Edward 和 Simon (EM)。

目 录

■ 第1章	非人灵长类动物：食蟹猴、恒河猴和普通狨猴.....	1
■ 第2章	Wistar 及 Sprague-Dawley 大鼠	31
■ 第3章	比格犬	71
■ 第4章	小鼠	87
■ 第5章	仓鼠与豚鼠	147
■ 第6章	小型猪	161
■ 第7章	新西兰白兔	171
■ 第8章	组织病理学中的人工假象	181
■ 第9章	大鼠、小鼠、犬、非人灵长类动物和小型猪的生殖系统	195
■ 索引		235

非人灵长类动物：食蟹猴、恒河猴和普通狨猴

1

引言

非人灵长类动物是广泛应用于临床前毒性试验中的非啮齿类动物，主要是因为它们的系统发育和生理接近于人类。最常用的种属有三种，分别是食蟹猴〔或称长尾猕猴（*Macaca fascicularis*）〕、恒河猴（*Macaca mulatta*）和普通狨猴（*Callithrix jacchus*）。食蟹猴和恒河猴是旧大陆猴（来自非洲和亚洲）中的猕猴亚科猕猴属，而狨猴是新大陆猴（来自中美洲和南美洲）中的狨猴属。食蟹猴因其成本和可用性优势逐渐取代恒河猴作为最常用的实验室用非人灵长类动物。狨猴因为体型小，非常适合于针对数量有限的受试物的试验。它们也更易于处理并且更便宜。作为实验室用专门繁育、不含特定疾病的动物，这三种年轻动物（1~5岁）现在都可以从已认证的供应商那里获取。一旦从供应商处获得，年轻猕猴很容易被圈养而不会爆发重大疾病，但狨猴的圈养管理仍然是一个巨大的挑战，可能与应激和狨猴所需的严格饮食要求有关。

尽管非人灵长类动物在预测人体反应时优势明显，但在管理和使用中需要更多考虑伦理和科学层面的问题。在目前的规范下，只有在没有其他合适的替代动物时，才可以使用非人灵长类动物。这必须要科学地证明没有其他符合试验目的的非啮齿类动物可用。但随着生物技术衍生产品或生物制品的出现，如人源性单克隆抗体，其药理学试验需要高度种属相关性的实验动物，类似的情况越来越多，也就使与人类药效反应相近的种属需求在不断增长。对

非人灵长类动物背景病变，包括那些可能与受试物作用相混淆的偶发性病变的发生率与范围的了解的需求也越来越强。

本章讨论了非人灵长类动物常见的、偶发性的病变，这些病变可能发生于毒性试验对照组中较年轻的食蟹猴、恒河猴和狨猴。病变范围反映了在严格的屏障系统内饲养的年轻动物的情况，对于狨猴来说，反映的就是与圈养相关的饮食及营养问题。通常先天性和退行性病变最常见，增生性病变比较罕见，炎性病变多限于在一些组织中出现单形核细胞浸润。

心血管系统

临床前安全性评价试验中，对照组非人灵长类动物最常见的自发性改变是心脏的病变。在这类病变中，最常见的偶发性病变是特发性心肌炎症细胞浸润和局灶性心肌炎。虽然用来描述这两种看上去不同的心肌炎性病变的诊断术语有许多（Drevon-Gaillot et al, 2006; Keenan & Vidal, 2006; Lowenstine, 2003; Qureshi, 1979; Scott, 1999; Shimoi et al, 1998），但普遍公认的是它们代表同一种病理改变，只是严重程度不同（Chamanza et al, 2006）。病理变化为连续性的，从心肌轻微到轻度的、局灶性的淋巴浆细胞样炎症细胞浸润同时几乎不出现心肌细胞变性和坏死（图 1.1），到以心肌细胞坏死为特征的局灶性心肌炎伴随水肿或纤维素沉积（图 1.2）。这两种情况最常见于心内膜下或心外膜下，也可能同时发生。但是，这些发现并没有与之相关联的临床症状或肉眼可见病变，也没

有确定或分离出相关的病原体 (Chamanza et al, 2006)。最可能的病因是由于捕捉或圈养引起的应激和儿茶酚胺释放, 与实验室中的非人灵长类动物相比, 野外捕获的猴子此类病变的发生率更高 (Qureshi, 1979)。有人已经提议对这些病变使用概括性术语, 例如“局灶性特发性心肌炎”, 在常规毒性试验中评估非人灵长类动物, 以邻近的心肌组织是否发生退行性或炎症改变进行病变分级 (Chamanza et al, 2006)。

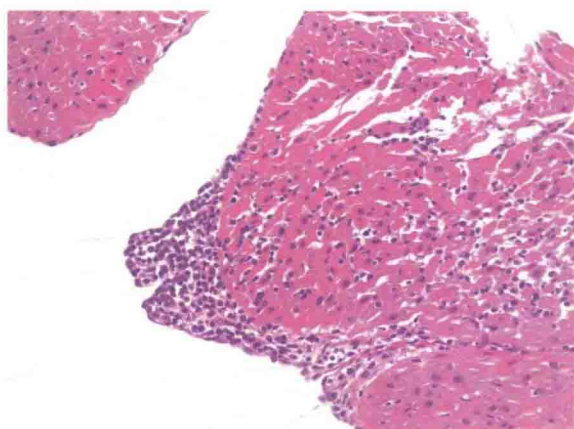


图 1.1 食蟹猴心脏心肌炎症细胞浸润 (×200)

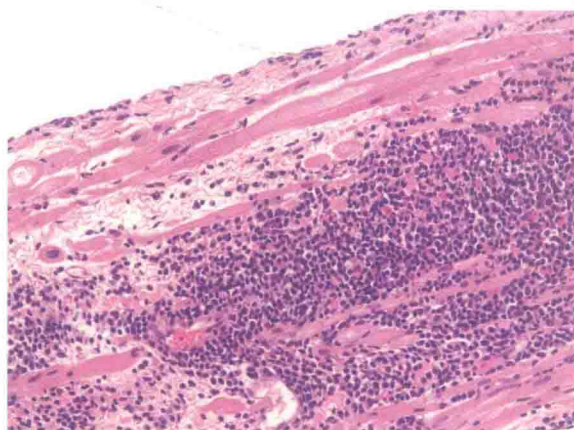


图 1.2 雌性食蟹猴局灶性心肌炎 (×200)

伴有巨核的心肌变性是特发性局灶性肌纤维变性或心肌病 (Vidal et al, 2010; Zabka et al, 2009) 在各种来源和起源的食蟹猴中均有描述。尽管该病变并不常见, 但在有些试验中发生率却很高 (Chamanza et al, 2010)。该病变

的特征为极轻度至中度灶性心肌变性, 伴有极轻度到中度的巨核、心肌纤维肥大和空泡变及极轻度的炎症或纤维化 (图 1.3)。在早期病变中, 仅出现心肌纤维的脂质耗竭空泡变性和嗜碱性增强的巨核, 而后期的病变可能伴发炎症、出血、矿化和广泛纤维化。按心脏受累区域的病变发生率由高到低排序: 心尖部的心外膜下、室间隔 (房室瓣下方)、乳头肌尖端、左右心室的心内膜下 (Chamanza et al, 2010)。

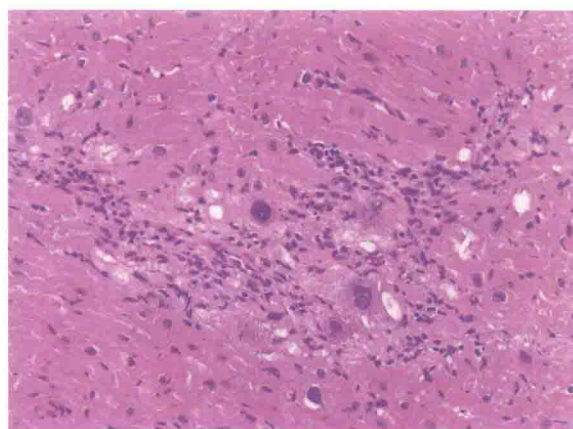


图 1.3 雄性食蟹猴心肌变性和巨核 (×200)

2

嗜酸性的核内包涵体可偶见于肥大心肌纤维的细胞核, 是由细胞质内陷到增大的细胞核内引起的, 表现为细胞质内嗜酸颗粒或透明颗粒 (通常位于细胞核的两极) (图 1.4)。由细胞质内细胞器 (包括线粒体) 向细胞核内陷引起的核内 (假) 包涵体可见于人类肥大的心肌纤维中 (Engedal et al, 1977), 而位于细胞核两极的透明、蜡样和脂褐素等细胞质颗粒可见于食蟹猴的心肌 (Jasty et al, 1984)。

在乳头肌或心内膜下区域出现的急性出血性坏死 (图 1.5) 和 (或) 纤维化 (图 1.6a 和 b) 与 β -受体激动剂和作用于心脏的强心药物 (Greaves, 2000) 导致的个别动物 (包括狨猴) 的缺血性病变相似 (图 1.6a 和 b)。

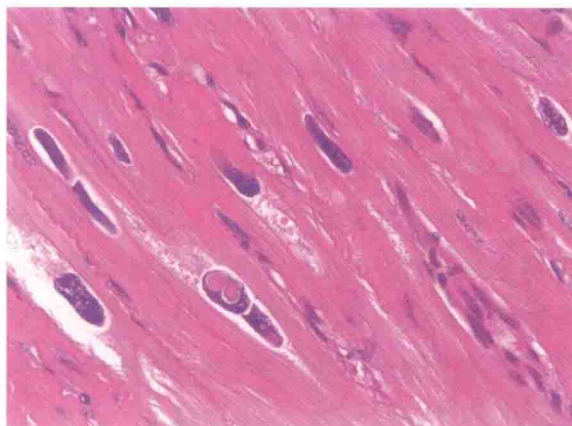


图 1.4 心肌嗜酸性核内包涵体和胞质颗粒 (×400)

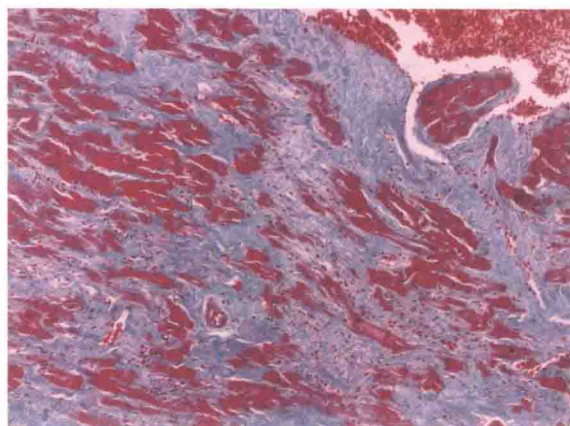


图 1.6b 狨猴心脏纤维化, 马松三色染色 (×100)

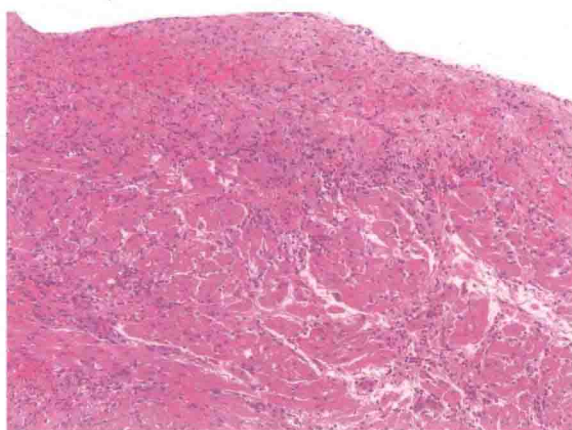


图 1.5 雌性食蟹猴心肌变性和出血 (×100)

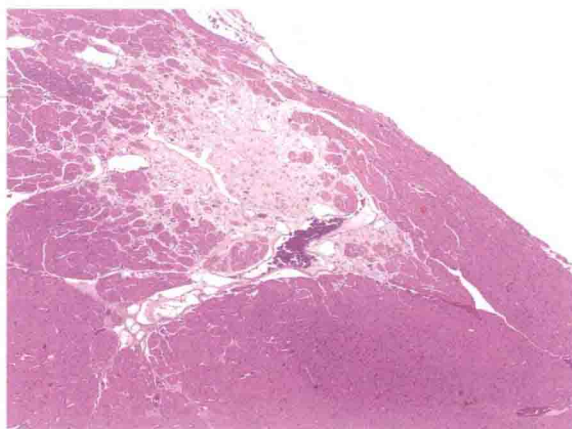


图 1.6a 狨猴心内膜下心肌纤维化 (×50)

已经有人提出儿茶酚胺在这种特发性心肌变性中的可能作用。类似的前述病变, 如心肌纤维肥大、巨核和空泡变 (Khullar et al, 1989) 可见于有活动性血管瘤样嗜铬细胞瘤的恒河猴 (Vogel & Fritz 2003), 在一些直接注射儿茶酚胺的动物中也可观察到类似的病变。

被覆不同类型上皮细胞 (从鳞状上皮细胞到立方或柱状上皮细胞) 的异位囊肿或腺样结构, 在包括人、牛和小鼠在内的各种种属中, 如牛和小鼠中, 均有描述 (De Lacroix & Hübner, 1974; Thomas & van Wesep, 1990; Bundza & Dukes, 1978; Elwell & Mahler, 1999)。在非人灵长类动物, 主要有三种类型的异位囊肿可见于食蟹猴、恒河猴和狨猴中 (Chamanza et al, 2006; Drevon-Gaillot et al, 2006; Kaspereit et al, 2003)

尽管角化或非角化的鳞状上皮囊肿 (图 1.7)、无中央腔的鳞状上皮斑块和充满嗜酸性液体的甲状腺滤泡样上皮囊肿在这三个种属中发生率较低, 但也均有报道。角化鳞状上皮囊肿特点是囊壁衬覆一层完全或不完全的薄层扁平上皮, 囊腔衬充满同心层状排列的角蛋白 (图 1.8), 其发生可能与上皮性囊壁破裂或不完整, 从而角蛋白与周围邻近组织直接接触发生的异物炎症反应有关 (Chamanza et al,

2006)。非角化鳞状上皮囊肿由一层较厚的环绕中央囊腔的复层鳞状上皮构成,囊腔内有少量炎症细胞、无定形的细胞碎片或嗜酸性胶样物质。非角化鳞状上皮囊肿的囊壁基底部通常由一层不同厚度的纤维结缔组织包绕。



图 1.7 猴心脏囊肿内覆鳞状细胞 (×100)



图 1.8 食蟹猴心脏鳞状上皮囊肿 (×100)

鳞状上皮斑块是没有中央腔的不完全囊肿,可能位于鳞状上皮囊肿附近,在这种情况下,它们被认为是邻近的鳞状上皮囊肿囊壁的弦切面。然而,一些跟完全的鳞状上皮囊肿无关的鳞状上皮斑块也可见于心外膜或心内膜处。角化或非角化鳞状上皮囊肿和鳞状上皮斑

块通常位于心尖与心底之间的心外膜下或心内膜下区域,因此,在解剖时很容易在心脏表面或室间隔可见黄白色结节。

异位甲状腺组织或甲状腺滤泡样结构主要见于心底心外膜下,包括心耳和大血管壁,解剖时不是很容易辨认。鳞状上皮囊肿和鳞状上皮斑块可能起源于前肠,而异位甲状腺组织可起源于舌骨导管 (Elwell & Mahler, 1999; Kaspereit et al, 2003)。

据报道,血管可有多种类型的自发病变,但在实验室非人灵长类动物中发生率很低 (Chamanza et al, 2006, 2010)。除了连续静脉输液研究外,局部注射部位和全身血管病变是与受试物给药操作有关的常见背景病变 (Lilbert & Burnett, 2003),在实验室非人灵长类动物中,血管炎症病变较为罕见。

有两项研究报道了食蟹猴中结节性多动脉炎,它是一种从小动脉到中动脉发生的全身性坏死性血管炎 (Albassam et al, 1993; Porter et al, 2003)。最常见的血管炎症病变是轻度至中度的局部血管炎或血管周围炎,特点是血管壁淋巴浆细胞性炎症细胞浸润、不伴随血管中膜大范围的坏死或大量的纤维素沉积。最常见易受影响的器官包括大肠 (壁)、肺、脑和脊髓 (脑膜)、心脏 (图 1.9)、膀胱和坐骨神经。

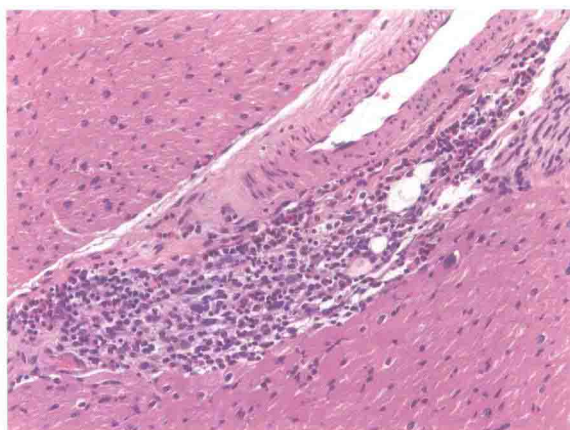


图 1.9 心脏血管周围炎 (×200)

动脉自发性退行性病变，如动脉粥样硬化在非人灵长类动物中不常发生，但偶尔会遇到冠状动脉和主动脉内膜增厚及动脉硬化形成（纤维性斑块），有时还会导致血管闭塞（Chamanza et al, 2010; Scott, 1999）。在由饮食诱导的动脉硬化斑块中，血管内膜被平滑肌细胞、黏多糖和纤维组织浸润，并可见少量的或不可见泡沫细胞或细胞外脂质（图 1.10）。内膜增生或纤维细胞性内膜增厚也可见于对照组食蟹猴肺部，常继发于输液部位形成的小型肺部栓子的机化。

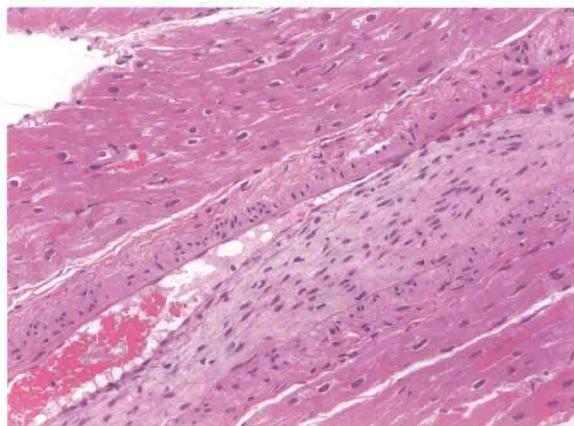


图 1.10 血管内膜增厚和动脉粥样硬化（×200）

在年轻猕猴中，另一紧密相关的动脉退行性病变是在心脏和主动脉内皮下出现黏多糖聚积或黏液化。用于毒性试验的食蟹猴中主动脉内膜黏蛋白聚积的发生率低，并伴随内膜细胞增生，将中膜的弹性纤维分开，但很少波及中膜（图 1.11a）（Chamanza et al, 2010）。黏蛋白或黏多糖聚集在主动脉内膜内以及心腔和心瓣膜的内膜下（图 1.11b）的情况在人类和其他非人灵长类动物中也有描述（Lindsay & Chaikoff, 1966; Scott, 1999）。非人灵长类动物动脉壁（尤其在内膜）上的黏多糖含量通常比人类更丰富（Scott, 1999）。猕猴主动脉退行性病变导致大量黏多糖在内膜下聚集，引起内膜局部膨胀或扩张并伴有内膜中层弹性纤维破裂（图 1.11a）。

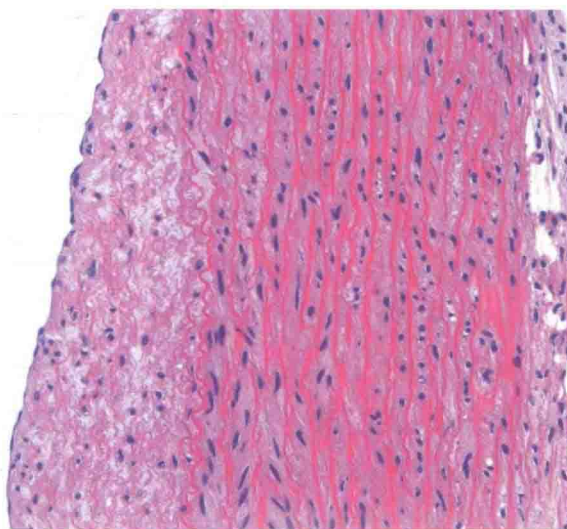


图 1.11a 食蟹猴主动脉内膜变性和黏多糖聚积（×200）

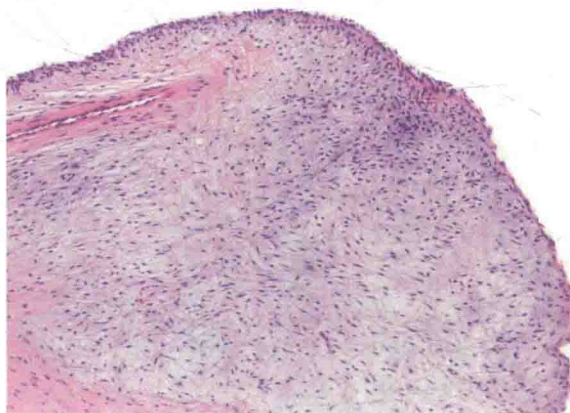


图 1.11b 心房黏液样变性（×100）

淋巴造血系统

髓外造血（Extramedullary Hematopoiesis, EMH）常发生于狨猴的肾上腺（图 1.53）、肝、肾和其他组织或器官中。这种改变的严重程度和发生率的高低通常与采血频率有关，因为狨猴对频繁的出血非常敏感（Tucker, 1984）。这种自发性改变应与炎症、炎症细胞浸润或给药相关的髓外造血区别开来。猕猴极其罕见自发性髓外造血，健康对照组食蟹猴的淋巴结零星可见自发性髓外造血（Chamanza et al, 2010）。

多核的合胞体淋巴细胞，与麻疹的华佛小体（Warthin-Finkeldey bodies）类似（图 1.12），常见于正常健康食蟹猴支气管相关淋巴组织（bronchial-associated lymphoid tissue, BALT）和大肠的肠道相关淋巴组织（gut associated lymphoid tissue, GALT）中（Chamanza et al, 2010）。但在这些淋巴小结中未见淋巴细胞坏死，淋巴细胞中也未见病毒包涵体，所以尚不清楚多核的合胞体淋巴细胞的出现是否意味着亚临床麻疹感染。狨猴和猕猴发生麻疹自然感染的感染源可能来源于动物管理人员（Scott, 1999）。

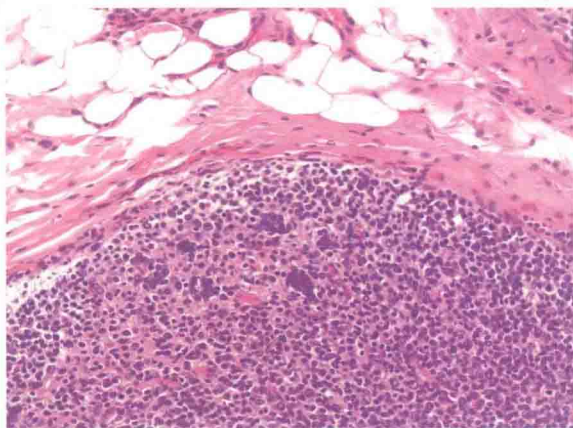


图 1.12 非人灵长类动物肠道相关淋巴组织中的华佛小体（ $\times 100$ ）

骨髓中出现明显的淋巴滤泡是猕猴常见的背景病变（图 1.13）。这种病变，连同淋巴滤泡增生和其他部位如脾（图 1.14）、淋巴结和颌下腺出现显著的生发中心，均与亚临床 D 型反转录病毒感染有关（Guzman et al, 1999; Lowenstine, 1993）。然而，用于临床前试验的非人灵长类动物大多数都经过常规筛选，不会携带猴反转录酶病毒（D 型）。在相对无疾病环境下培育的、无主要病原体的动物其脾和其他组织中淋巴滤泡的增生常被认为是动物机体非特异性免疫监视作用的增强。牙周疾病、舌炎和扁桃体炎是其他常见的微小炎症病变，已知与其他一些器官的淋巴滤泡增生和单形核细胞浸润有关。

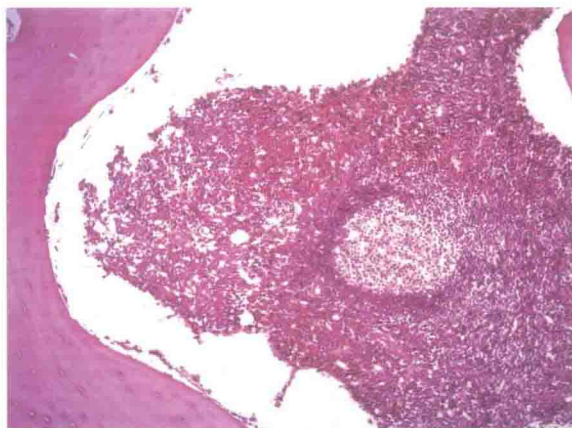


图 1.13 食蟹猴骨髓内生发中心（ $\times 100$ ）

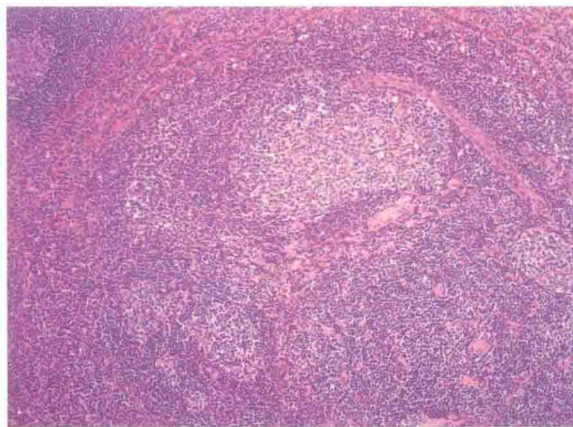


图 1.14 食蟹猴淋巴结内明显的伴有玻璃样变的淋巴滤泡（ $\times 100$ ）

非人灵长类动物脾淋巴滤泡中心明亮的嗜酸性无定形物质（玻璃样变）积聚是一种常见的、没有已知临床意义的改变。这种嗜酸性物质的成分是蛋白性的，由抗原-抗体复合物组成。玻璃样变的生发中心附近偶尔可见拉塞尔小体，进一步证明了这一无定形物质是由免疫球蛋白组成的理论。

呼吸系统

肺炎在实验猕猴中并不常见，但局灶性间质性炎症或极轻度到轻度的纤维化比较常见。病变发生在胸膜下或肺叶尖部。细支气管-肺泡上皮可见增生、纤维化，肺泡内可见巨噬细