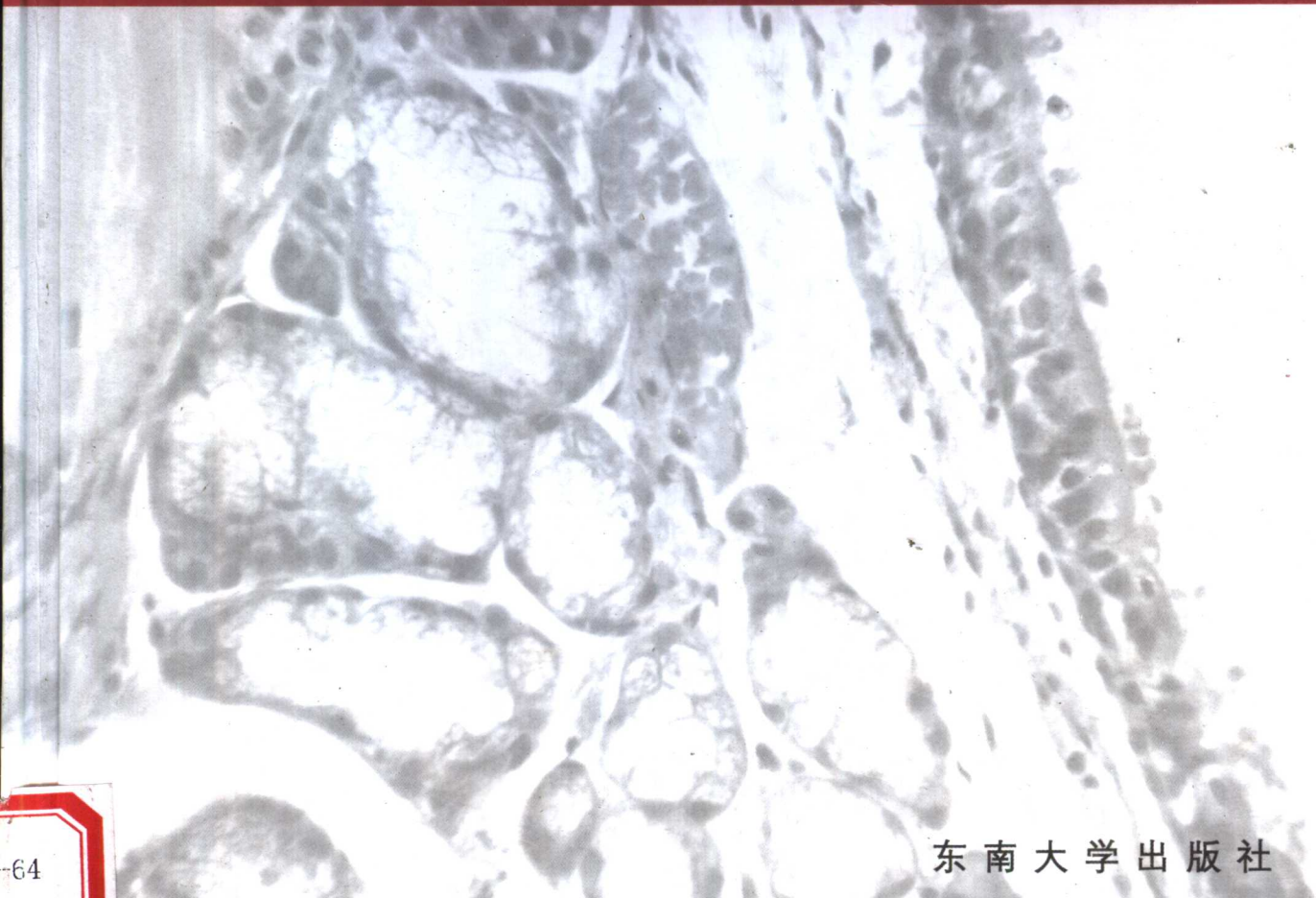


新药毒理实验  
动物组织病理学图谱

主编 苏宁 姚全胜



# 新药毒理实验 动物组织病理学图谱

主编：苏宁 姚全胜

参编人员：苏宁（江苏省药物安全性评价中心，东南大学基础医学院）

姚全胜（江苏省药物安全性评价中心）

陈平圣（东南大学基础医学院）

潘玉英（江苏省药物安全性评价中心）

白文霞（江苏省药物安全性评价中心）

张晓明（东南大学基础医学院）

照片采集：苏宁 潘玉英 白文霞 陈平圣

组织切片制作：潘玉英 张晓明

(江苏省药物安全性评价中心)

东南大学出版社

南京

## 内 容 提 要

本书精选 590 幅彩色照片,以大鼠组织病变图片为主,展示正常动物的组织形态,正常动物出现的自发性病变及药物毒性反应所致的病变。对实验性动物模型复制方法做适当的文字描述,对所出现的特定器官的病变作详细的图片展示。

本书是从事动物研究的病理工作者的必备书籍,对从事与动物实验有关的药品及药理工作者及其他相关科研人员也是重要的学习及参考资料。

### 图书在版编目 ( C I P ) 数据

新药毒理实验动物组织病理图谱/苏宁,姚全胜主编.  
—南京:东南大学出版社,2005.4  
ISBN 7-81089-877-9

I. 动... II. ①苏... ②姚 III. 动物学—毒理学—组织学  
(生物)—病理学—图谱 IV. R996.3-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 104240 号

东南大学出版社出版发行  
(南京四牌楼 2 号 邮编 210096)

出版人:宋增民

江苏省新华书店经销 江苏省南通市印刷总厂有限公司印刷

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:9.5 字数:226 千字

2005 年 5 月第 1 版 2005 年 5 月第 1 次印刷

印数:1~3000 定价:70.00 元

(凡因印装质量问题,可直接向发行部调换。电话:025-83795801)

# 前言

## Preface

长期以来我国缺乏动物组织病理图谱,为此我们编写了这本彩图,以适应开发各类新药对组织病理学的要求,提高药品非临床研究质量管理规范(GLP)程度,有助于研究生及相关科研人员了解、分析动物实验的结果。

本图谱以大鼠主要器官的组织病理学为基础,小鼠、比革犬、兔有关器官的组织病变为辅。全书分为上、下两篇,共 11 章。上篇为系统组织病理图,介绍了 9 个系统 52 种脏器的正常组织学、自发性病变及药物毒性反应所致的病变。下篇为动物模型及药物刺激实验组织病理图。在第一章动物模型组织病理图中,选用与人类常见病、多发病相类似的 28 种动物模型,例如心肌缺血损伤模型,动脉粥样硬化模型,肝脂变、肝硬化模型,脑缺血模型,糖尿病模型等,并附有模型复制法的文字说明。在第二章药物刺激试验组织病理图中,介绍药物对黏膜、肌肉、血管及眼球的刺激性试验及这些器官的正常组织学。

全书图片 590 幅,选自日常工作中积累的精华部分。在编写过程中力求将内容与实际应用结合起来,因而毒性反应最常累及的器官如肝、肾、肺篇幅多。在文字叙述上力求简明扼要,概念明确,专业用词新颖。

在编写的过程中不少单位及个人提供有关的动物模型及图片,在此深表感谢。这些单位有南京中医药大学海洋中心毒理研究室,南京中医药大学药理教研室许惠琴主任,南京中医药大学国家植物药研究与新药开发中心药理毒理室,南京中医药大学急难症研究室,中国药科大学药理教研室部分研究者,以及在此未署名的单位及个人,对他们的无私支持一并表示诚挚的谢意。

本图谱获得“国家 863 计划课题”基金资助,该课题负责人为江苏省药物研究所姚全胜教授。

本图谱是我国第一部用自己的动物实验所获得的病理资料编绘而成,在此献给广大的动物实验工作者。

限于编者水平有限,时间紧迫,动物自发性病变与药物毒性所致病变鉴别上的困难,编写中出现的缺点和问题恳请读者及同道批评、指正,以达互帮、互学,共同探索,共同提高的目的。

苏宁

2005 年 1 月

# 目 录

## Contents

### 上篇 系统组织病理图

<b>第一章</b>	<b>心脏和大动脉</b> .....	(3)
第一节	心脏(heart) .....	(3)
第二节	大动脉(large artery) .....	(4)
<b>第二章</b>	<b>消化系统</b> .....	(6)
第一节	口腔(oral tissues) .....	(6)
第二节	消化管(digestive tract) .....	(8)
第三节	消化腺(digestive glands) .....	(18)
<b>第三章</b>	<b>呼吸系统</b> .....	(29)
第一节	鼻腔(nasa cavity) .....	(29)
第二节	气管和支气管(trachea and bronchus) .....	(30)
第三节	肺脏(pulmonary) .....	(32)
<b>第四章</b>	<b>泌尿系统</b> .....	(35)
第一节	肾脏(kidney) .....	(35)
第二节	膀胱(urinary bladder) .....	(38)
<b>第五章</b>	<b>雄性生殖系统</b> .....	(40)
第一节	睾丸(testis) .....	(40)
第二节	附睾(epididymis) .....	(41)
第三节	前列腺(prostate gland) .....	(43)
第四节	精囊(seminal vesicule) .....	(44)
<b>第六章</b>	<b>雌性生殖系统</b> .....	(45)
第一节	卵巢(ovary) .....	(45)
第二节	子宫(uterus) .....	(47)
第三节	阴道(vagina) .....	(49)
第四节	乳腺(mammary gland) .....	(50)
<b>第七章</b>	<b>神经系统</b> .....	(52)
第一节	大脑(cerebrum) .....	(52)
第二节	小脑(cerebellum) .....	(54)
第三节	脑干与脊髓(brain stem and spinal cord) .....	(55)

第四节	视神经(optic nerve)	(56)
第五节	坐骨神经(ischiatic nerve)	(57)
<b>第八章</b>	<b>淋巴造血系统</b>	<b>(59)</b>
第一节	脾脏(spleen)	(59)
第二节	胸腺(thymus)	(62)
第三节	淋巴结(lymph node)	(64)
第四节	胸骨及骨髓(thorax and bone marrow)	(66)
第五节	股骨及骨髓(femoris and bone marrow)	(67)
<b>第九章</b>	<b>内分泌系统</b>	<b>(69)</b>
第一节	甲状腺和甲状旁腺(thyroid and parathyroid)	(69)
第二节	肾上腺(adrenals)	(71)
第三节	垂体(hypophysis)	(73)

## 下篇 动物模型及药物刺激实验组织病理图

<b>第一章</b>	<b>常见的动物模型组织病理图</b>	<b>(77)</b>
第一节	异丙肾上腺素致大鼠心肌损伤模型	(77)
第二节	四氯化碳诱发大鼠肝损伤模型	(78)
第三节	脂肪肝模型	(80)
第四节	氨基半乳糖实验性大鼠肝炎模型	(83)
第五节	四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化模型	(84)
第六节	异种血清诱导的大鼠肝纤维化模型	(86)
第七节	小鼠支气管肺炎模型	(87)
第八节	急性呼吸窘迫综合征家兔模型	(88)
第九节	链脲菌素复制大鼠糖尿病肾病模型	(89)
第十节	牛磺胆酸钠盐复制大鼠胰腺炎模型	(93)
第十一节	豚鼠胆囊炎模型	(95)
第十二节	氯化高汞致小鼠急性肾损伤模型	(97)
第十三节	大鼠肾功能衰竭模型	(99)
第十四节	幽门结扎法致大鼠胃溃疡模型	(102)
第十五节	乙酸法致大鼠胃溃疡模型	(105)
第十六节	豚鼠溃疡性结肠炎模型	(107)
第十七节	大鼠化脓性脑膜炎模型	(108)
第十八节	电凝大鼠大脑中动脉致脑缺血模型	(109)
第十九节	大鼠自体血致脑水肿模型	(111)
第二十节	大鼠前列腺炎模型	(112)
第二十一节	丙酸睾酮致大鼠前列腺增生模型	(114)
第二十二节	化学致癌剂诱发大鼠乳腺癌模型	(116)

第二十三节	乳腺增生动物模型 .....	(118)
第二十四节	大鼠慢性盆腔炎模型 .....	(119)
第二十五节	大鼠子宫平滑肌瘤模型 .....	(120)
第二十六节	大鼠骨质疏松症模型 .....	(122)
第二十七节	骨折模型的复制及愈合 .....	(124)
第二十八节	大鼠佐剂性关节炎模型 .....	(127)
<b>第二章</b>	<b>药物刺激试验组织病理图 .....</b>	<b>(130)</b>
第一节	家兔耳缘静脉刺激试验 .....	(130)
第二节	颊黏膜刺激试验 .....	(132)
第三节	家兔阴道黏膜刺激试验 .....	(133)
第四节	肌肉刺激试验 .....	(136)
第五节	眼刺激性试验 .....	(138)
<b>附录:</b>	<b>动物的自发性病变 .....</b>	<b>(142)</b>

上 篇

# 系统组织病理图

(动物正常组织学、自发性病变及药物毒性反应引起的病变)





# 第一章 心脏和大动脉

## 第一节 心脏(heart)

心脏是个厚壁的肌性有腔器官,分为三层,即心内膜(endocardium)、心肌层(myocardium)及心外膜(epicardium)。心内膜表覆内皮,单层扁平状,与血管的内皮相连。心外膜为间皮,心外膜下为疏松结缔组织,常富含血管,肥胖的大鼠常有大量脂肪集聚。心肌层主要由心肌纤维(cardiac muscle fiber)组成。心肌纤维即心肌细胞,是短柱状、有分支、有横纹的细胞,每个心肌纤维有一个椭圆形的核,位于细胞中央。心肌细胞末端互相连接成网,细胞间连接处称为闰盘,在HE染色切片中呈深红色,铁苏木素染色可清楚地显示横纹及闰盘。心肌细胞的肌浆丰富,嗜伊红染,其中含有丰富的线粒体、糖原和少量的脂滴。心肌纤维之间有结缔组织、血管、淋巴管与神经。

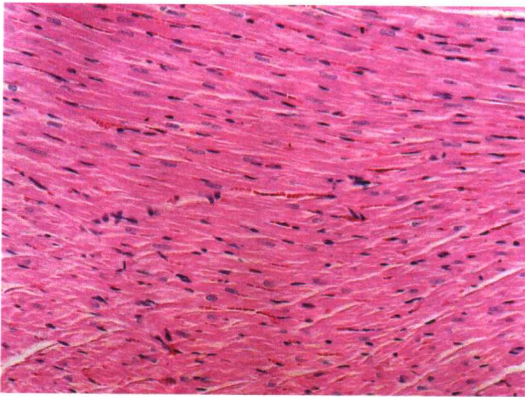


图 1-1-1-1 正常心肌(纵切面)

心肌细胞的纵切面,横纹清晰,核居中,间质为少量血管及结缔组织。(HE,×100)

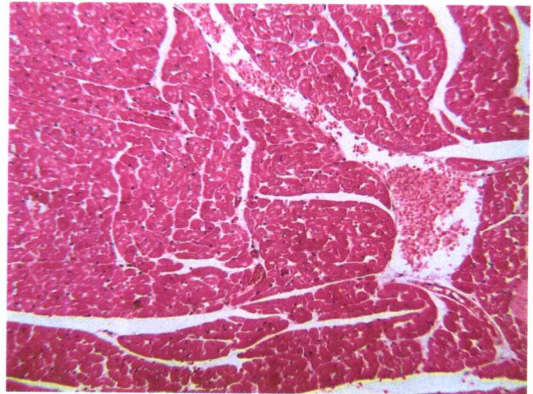


图 1-1-1-2 正常心肌(横切面)

心肌细胞横切面为不规则的多角形,细胞核位于中间,核周围可见点状放射状排列的肌原纤维。(HE,×100)

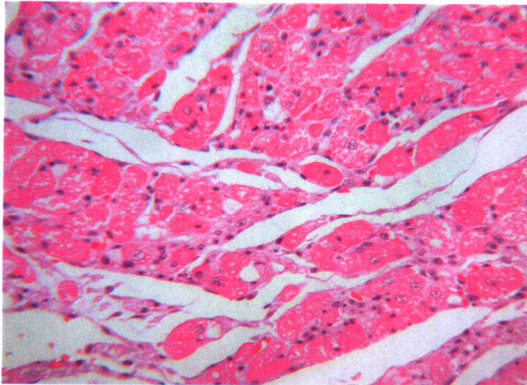


图 1-1-1-3 心肌水肿

心肌间质增宽,有淡伊红染色水肿液。(HE,×100)

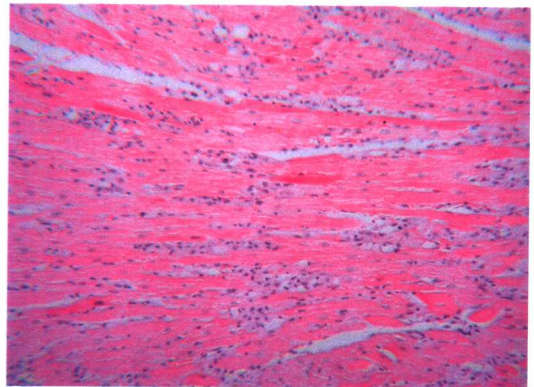


图 1-1-1-4 心肌小灶性坏死

小灶性心肌细胞变性、坏死,局部有炎细胞浸润。(HE,×100)

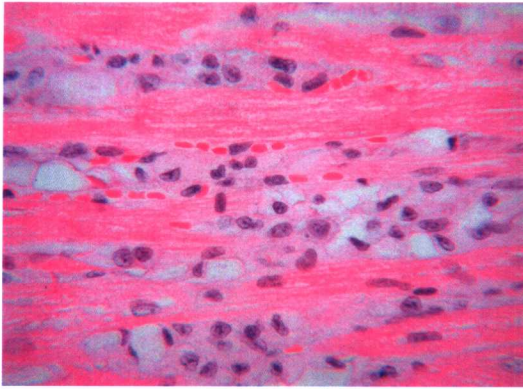


图 1-1-1-5 心肌小灶性坏死

坏死处心肌细胞肌浆溶解或空泡变，局部有炎细胞浸润。(HE, ×400)

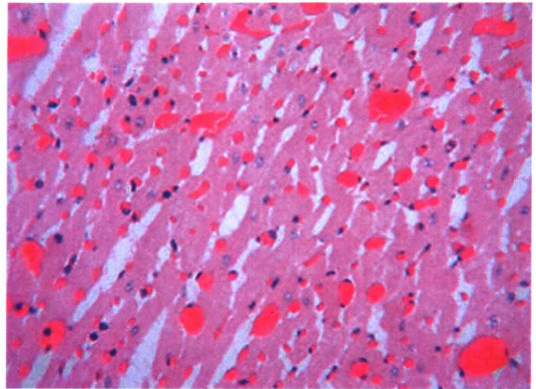


图 1-1-1-6 心脏淤血

心肌间质血管扩张充血，以毛细血管和小血管为主，腔内仅有单个或数个红细胞。(HE, ×200)

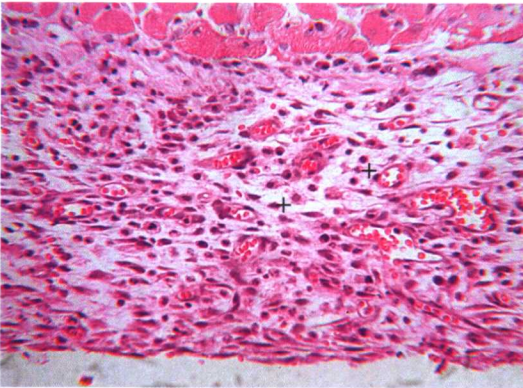


图 1-1-1-7 心包炎机化

心包膜下充血水肿，有肉芽组织形成(+)示，内有多量中性粒细胞和单核巨噬细胞浸润(图上方为心肌纤维)。(HE, ×100)

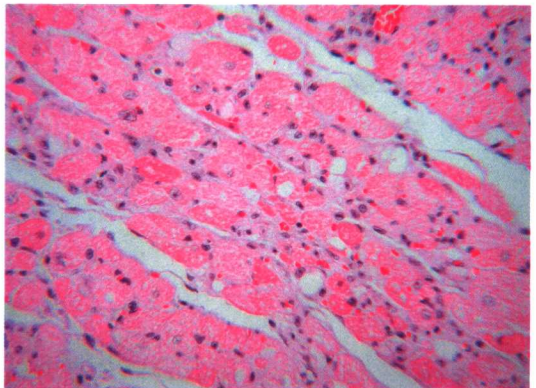


图 1-1-1-8 心肌变性

心肌细胞胞浆内出现脂滴空泡，个别心肌细胞坏死，局部有炎细胞浸润。(HE, ×100)

## 第二节 大动脉(large artery)

大动脉包括主动脉、肺动脉、无名动脉、颈总动脉和锁骨下动脉等。此型血管的管壁中含有多层弹性膜和大量弹性纤维，富有弹性，平滑肌则较少，故又称为弹性动脉(elastic artery)。大动脉管壁由内膜、中膜和外膜组成。内膜(tunica intima)表被单层扁平上皮，内膜下为致密的结缔组织、内弹性膜。中膜(tunica media)主要由弹性膜组成，其间有平滑肌细胞、弹性纤维、胶原纤维及基质。外膜(tunica adventitia)较薄，为疏松结缔组织，外膜外常可见脂肪组织及结缔组织。



图 1-1-2-1 大鼠腹主动脉

图示完整的血管,腔内可见红细胞,外膜外有脂肪组织。(HE,×40)

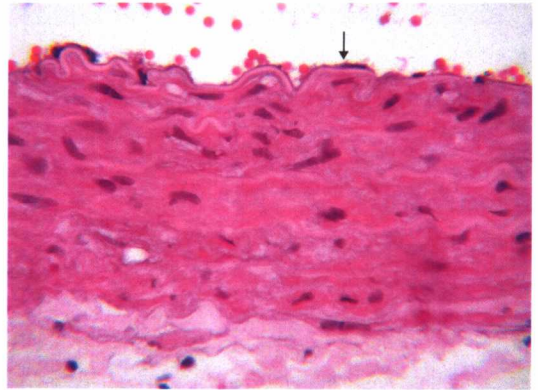


图 1-1-2-2 大鼠腹主动脉

高倍镜下内弹性膜和中膜的弹性纤维明显可见,内皮下层不明显(↑示内皮细胞及内弹性膜)。(HE,×400)

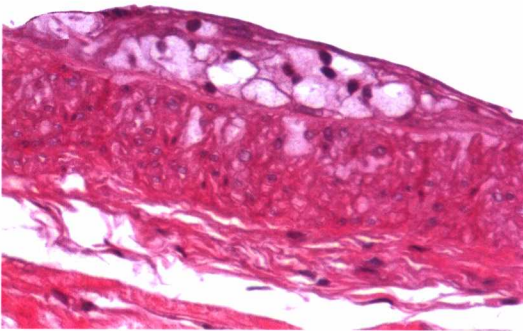


图 1-1-2-3 冠状动脉粥样硬化

冠状动脉内皮下有少量泡沫细胞灶性积聚。(HE,×400)

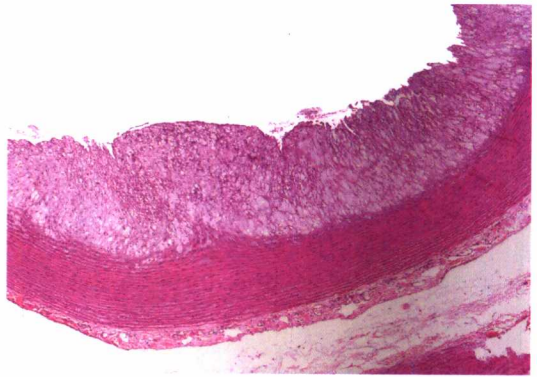


图 1-1-2-4 主动脉粥样硬化

主动脉内膜下有大量的泡沫细胞积聚,肉眼观局部隆起。(HE,×50)



图 1-1-2-5 小鼠腹主动脉

图示完整的血管,管壁较大鼠薄,外膜外有多量脂肪组织。(HE,×100)



图 1-1-2-6 小鼠腹主动脉

管壁弹性纤维明显可见,呈波浪状。(PAS,×400)

## 第二章 消化系统

消化系统 (digestive system) 由消化管和消化腺组成, 消化管包括口腔、咽、食管、胃、小肠、大肠、和肛门。消化腺包括三对大唾液腺、肝脏、胰腺以及散布于消化管壁内的小唾液腺。本章介绍如下。

### 第一节 口腔 (oral tissues)

#### 一、口腔黏膜

正常大鼠口腔黏膜被覆复层鳞状上皮, 表面角化, 上皮下为致密结缔组织组成的固有层及肌肉, 散布有黏液性和浆液性小唾液腺。

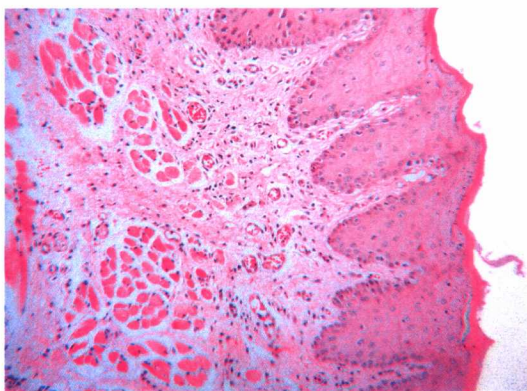


图 1-2-1-1 大鼠颊黏膜

颊黏膜被覆复层鳞状上皮, 表面角化, 上皮下为致密结缔组织和肌肉。(HE, ×100)

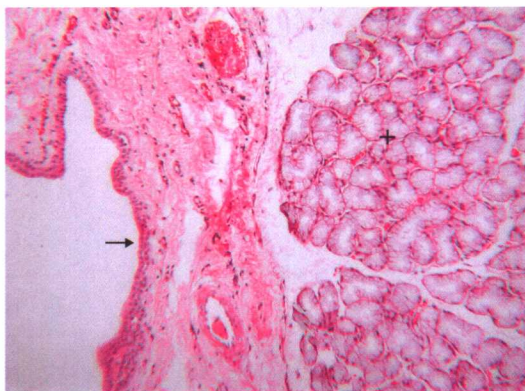


图 1-2-1-2 颊部小唾液腺(黏液腺)

左侧为颊黏膜被覆上皮(↑示), 深部的小唾液腺(+示)由黏液腺泡组成。(HE, ×100)

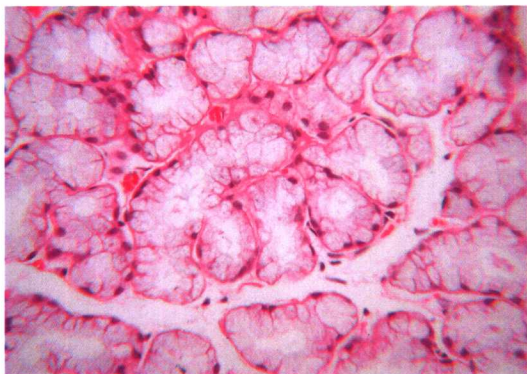


图 1-2-1-3 颊部小唾液腺(黏液腺)

小黏液腺高倍镜下组织学结构同一般的黏液腺。(HE, ×400)

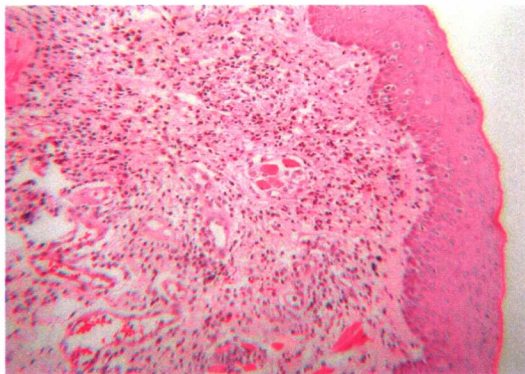


图 1-2-1-4 颊黏膜炎症

颊黏膜固有层血管扩张充血, 有炎细胞浸润。(HE, ×40)

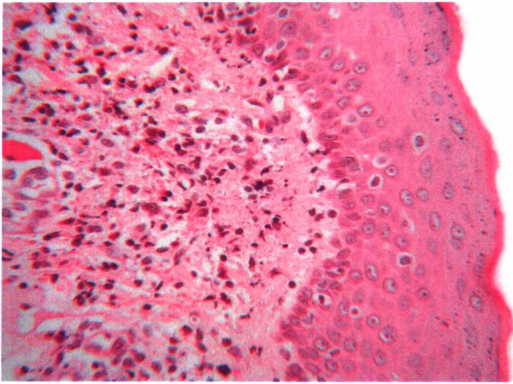


图 1-2-1-5 颊黏膜炎症

中倍镜下固有层有炎细胞浸润, 主要为中性粒细胞及巨噬细胞。(HE, ×200)

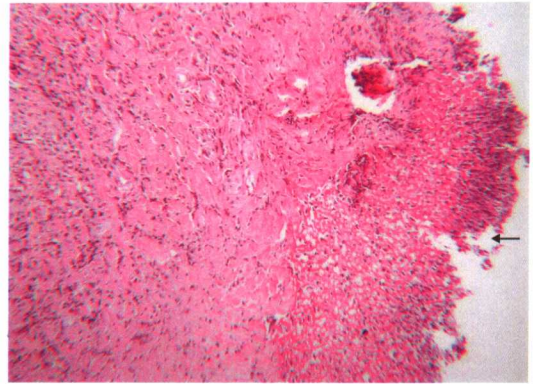


图 1-2-1-6 颊黏膜溃疡

黏膜上皮坏死脱落(↑示), 形成溃疡, 表面有多量炎性坏死组织及渗出物。(HE, ×100)

## 二、舌 (tongue)

舌是肌性器官, 主要由纵横及垂直的横纹肌纤维丛组成, 有利于舌的运动。舌背被覆复层扁平上皮, 黏膜面粗糙, 在舌前 2/3 可见三种乳头。在舌前部和中部是丝状乳头 (filiform papillae), 数目最多; 在舌尖部及背隆起黏膜上为菌状乳头 (fungiform papillae), 呈淡红色小点, 略隆起; 在舌跟前约 4mm 处有巨大的单一轮廓乳头 (circumvallate papillae), 位于第三臼齿水平处有一对叶状乳头。乳头部位常含有味蕾, 味蕾是味觉感受器, 由 20~30 个上皮细胞分化形成的卵圆形小体, 顶端有小孔, 与口腔相通。

舌腹面 (ventral surface) 没有乳头, 其上皮仍为复层扁平上皮。舌根部、臼齿水平处颌舌骨肌和舌内肌之间有小舌下腺。



图 1-2-1-7 舌

舌背被覆复层扁平上皮, 黏膜面粗糙, 可见许多乳头。(HE, ×100)

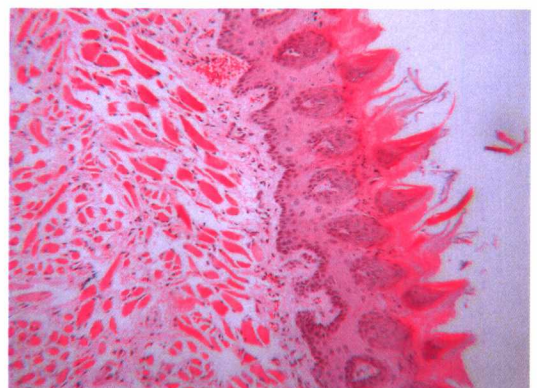


图 1-2-1-8 舌

舌中部的丝状乳头, 呈圆锥状。(HE, ×100)

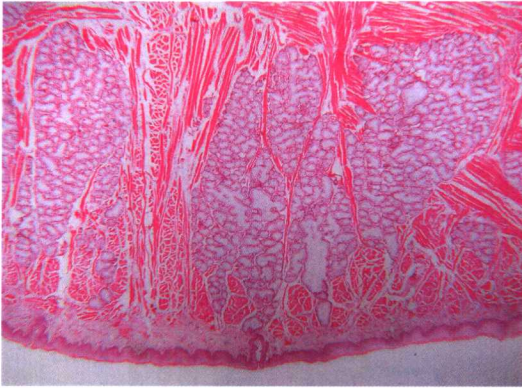


图 1-2-1-9 舌根部小舌下腺

小舌下腺位于舌根部两侧,上皮,肌纤维之间,由黏液性腺泡组成。(HE,×40)

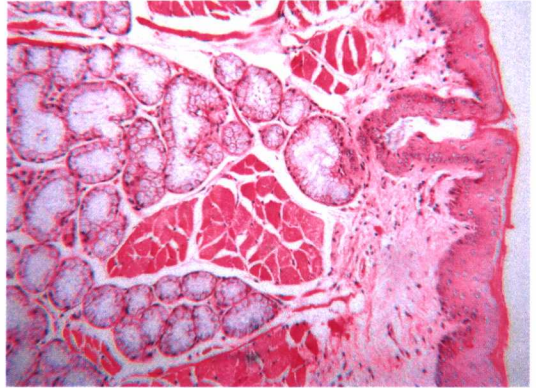


图 1-2-1-10 舌根部小舌下腺

小舌下腺由黏液性腺泡组成。(HE,×200)

## 第二节 消化管(digestive tract)

### 一、食管(esophagus)

食管可分为颈、胸、腹三部分,沿气管背侧走行。成年大鼠食管颈、胸段长约 75mm,穿过食管裂孔后的腹段长约 15mm。

显微镜下食管壁由黏膜层(mucosa)、黏膜下层(submucosa)、肌层(muscularis)及外膜(adventitia)组成,食管外膜又称纤维膜(fibrosa)。黏膜上皮为复层扁平上皮(stratified squamous epithelium),表面有中度到高度角化,固有层致密,主要由纤维结缔组织组成。黏膜下层为疏松结缔组织,内无腺体。肌层由内环形、外纵形两层肌纤维组成,以横纹肌为主体。



图 1-2-2-1 正常食管

颈部食管全景观,食管壁由黏膜层、黏膜下层、肌层及外膜组成。(HE,×40)

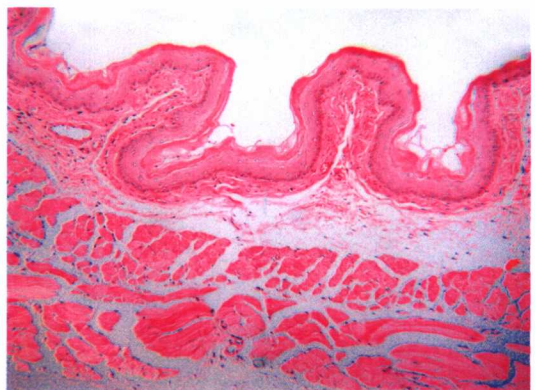


图 1-2-2-2 正常食管

食管腔面有纵形皱襞,管壁由 4 层组成,黏膜下无腺体。(HE,×100)

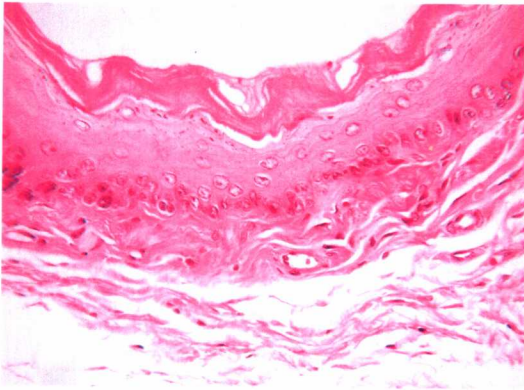


图 1-2-2-3 正常食管

食管壁黏膜表被复层扁平上皮,表面角化明显,上皮浅层细胞胞质内含粗大的透明角质颗粒,HE染色时呈强嗜碱性。(HE,×400)

## 二、胃(stomach)

胃的重量为体重的 0.5%,按部位可分为胃大弯、胃小弯、贲门部、幽门部。胃在幽门处逐渐狭窄,在向十二指肠过度处形成一清晰的缩细部。

胃壁由黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层组成。根据组织学结构的不同,又分为皮胃和腺胃。皮胃又称为前胃 (forestomach),黏膜为复层鳞状上皮,表面有角化,固有膜薄,黏膜肌层发达,黏膜下层为疏松的结缔组织,富含血管。腺胃 (glandular stomach) 黏膜为单层柱状上皮,固有膜内有大量紧密排列的腺体,腺体间有少量结缔组织。腺胃黏膜肌层很发达,黏膜下层比皮胃厚,肌层厚度均匀一致。

根据部位和结构不同,胃腺可分为贲门腺、胃底腺和幽门腺。贲门腺 (cardiac gland) 为管状的黏液腺。胃底腺 (fundic gland) 为复管状腺,上段比较直,开口于小而浅的胃小凹。胃底腺可分为腺颈、腺体和腺底三个部分,由四种细胞组成。颈粘液细胞 (mucous neck cell) 较少,主细胞 (chief cell) 即胃酶原细胞数量较多,主要分布在腺底部。壁细胞 (parietal cell) 即泌酸细胞数量也较多,分布在腺体各部位,以腺体与腺底部较多。腺上皮细胞间散布有具内分泌作用的嗜银细胞,或称肠道嗜铬细胞。幽门腺 (pyloric gland) 为分枝少的管状腺,位于胃远端约 5~10 mm 宽的区域内,开口于浅的胃小凹,腺腔较宽,主要由柱状的粘液细胞组成,粘液细胞间有时可见少量泌酸细胞。

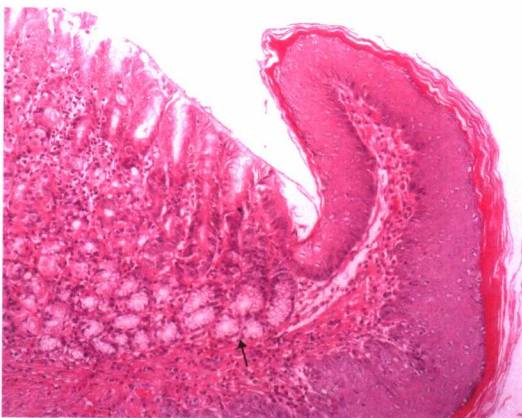


图 1-2-2-4 正常胃

皮胃与腺胃交界处,可见粘液细胞(↑示)。

(HE,×100)

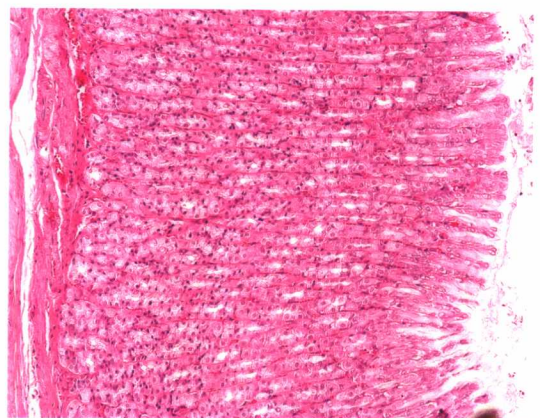


图 1-2-2-5 正常腺胃

黏膜中充满胃底腺,胃底腺开口于小而浅的胃小凹。图中可见主细胞及胞浆红染的壁细胞。(HE,×100)



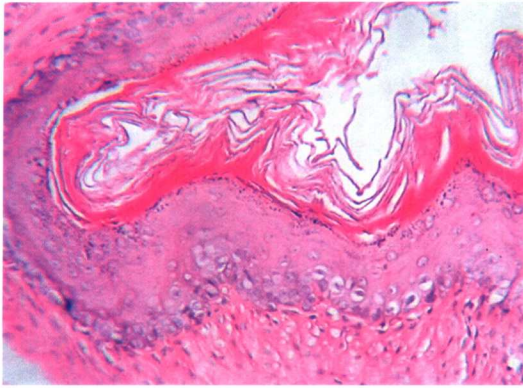


图 1-2-2-6 正常皮胃

皮胃被覆复层鳞状上皮,表面角化现象明显,与食管黏膜相似。(HE, ×400)

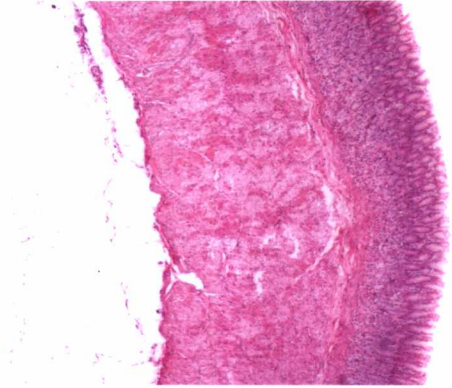


图 1-2-2-7 正常胃(近幽门部)

幽门处胃黏膜层较腺胃其他部位薄,黏膜下层薄,肌层厚。(HE, ×40)

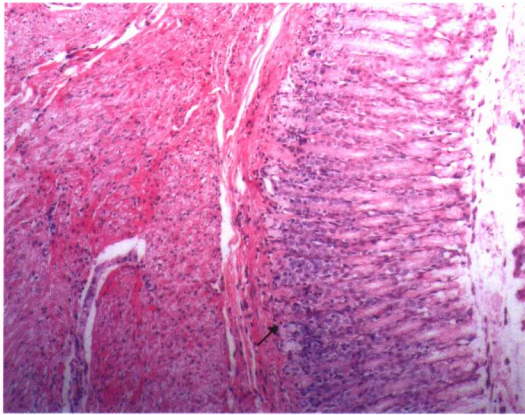


图 1-2-2-8 正常胃(近幽门部)

黏膜深部见少量粘液细胞,胞浆染色淡,细胞核位于基底,深部固有层有少量慢性炎细胞(↑示)。(HE, ×100)

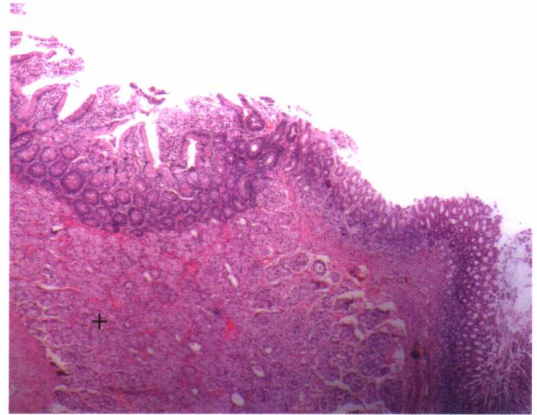


图 1-2-2-9 正常胃与十二指肠交界处

图右侧为胃幽门部,左侧为十二指肠,深部为幽门腺和十二指肠腺(+示)。(HE, ×40)

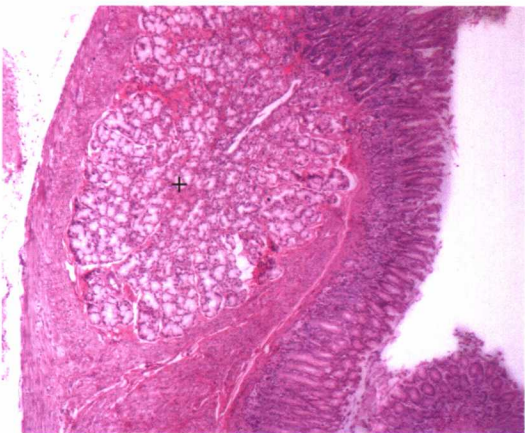


图 1-2-2-10 胃与十二指肠交界处

黏膜下层有大量的十二指肠腺(+示)。(HE, ×40)

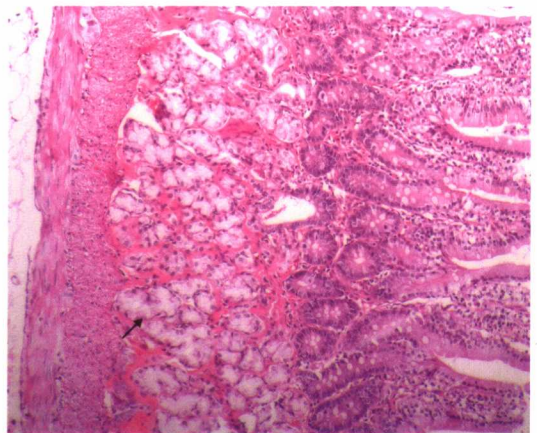


图 1-2-2-11 胃与十二指肠交界处十二指肠侧

黏膜下层有丰富的十二指肠腺(↑示)。(HE, ×200)