

实验动物科学丛书之四

實驗動物病理學

(总论)



1984

实验动物病理学

(总 论)

目 录

第一节	病理学和实验病理学	(1)
第二节	实验病理学和实验动物病理学	(4)
第三节	实验动物病理学的观察方法	(4)
第四节	实验动物病理学观察的意义和局限性	(26)
第五节	实验动物病理学检验技术	孙淑屏 (31)
第六节	实验动物病理学总论	(43)
	一、疾病的发生与发展	(43)
	二、细胞与组织及其萎缩、变性和坏死	(47)
	三、局部血液循环障碍	(69)
	四、炎症	(73)
	五、代偿和修复	(76)
	六、肿瘤	(79)
	七、组织自溶	(92)
	主要参考文献	(93)

实验动物病理学

第一节 病理学和实验病理学

病理学是一门带有基础理论性质的应用科学。它研究患病机体（包括人和实验动物，也包括植物和低等生物）的生命活动现象及其结构变化基础，研究有机个体，在与周围环境相互作用下，发生疾病后其形态与功能方面的改变情况，研究各类疾病的起因、发展经过和结局。为防治疾病，特别是人类的疾病，提供根据。

病理学的研究是以正常机体的胚胎学、组织解剖学和生理学的知识为基础的。不了解有机体的正常构造和功能，不可能认识它的异常表现。所以在研习实验动物病理学之前，要具备有各类实验动物的正常解剖和组织学以及正常生理功能的概念和知识。由于人和实验动物的相当一部分疾病是在各种微生物或寄生虫的直接作用或间接影响下发生的，因此，熟悉微生物学、寄生虫病学以及免疫学的内容也是掌握实验动物病理学的必备条件之一。此外，遗传学、内分泌学、细胞学以及分子生物学等科目也关系到某些种类疾病的发生和发展。

从病理学发展的历史看，自远古一直到18世纪，限于低下的生产力水平和其他历史条件（例如，禁止进行人体解剖、不进行动物实验等），对于有机体的正常结构与功能缺乏了解，从而对疾病的看法，虽然有整体观念，但是总地看来却是笼统的、抽象的，对疾病的本质和发展规律充满猜

测、臆想。举例来说，在中医学里，从《黄帝内经素问》有关病因、病机的章节、^[1]《全匮要略方论》中的记述，^[2]以至瘟病学派的著作来看，都就病人从临床上做了细微的观察和记述，把疾病的原因概括为外感和内伤两大类。外感病因又可分为风、寒、暑、湿、燥、火六种。总的发病机理则是阴阳相对平衡失调，导致阴或阳的偏盛或不足，“阴盛则阳病，阳胜则阴病；阳胜则热，阴胜则寒”，等等。在国外，则有远古的充满迷信色彩的灵气致病学说、希波克拉弟（大约500B.C.）的四种体液失调或污染而致病的学说、根据德莫克拉特（约500B.C.）的原子论而创立的固体病理学说和中世纪的以活力论为出发点的致病学说，等等。^[3]首先建立了科学的病理学的人是德国病理学家Virchow氏（1821~1902）。他在1858年创立的细胞病理学植根于大量的研究结果。面对患病人体的实际尸解材料，反复观察，详予记述，对照生前表现，他认定了患病机体可能发生的几乎所有的基本形态变化。他的工作和学说当然是以细胞学说的创立（Schleiden氏，1838年；Schwann氏，1839年）和光学显微镜的出现为基础的。“眼见是实”。至今，无法否认其理论意义，特别是，无法否认其实用（如判定疾病、加以诊断）的价值。

约近三个世纪的实验研究，结合患病机体的形态学观察和实验治疗学、毒理学的成果，也研究了患病机体各系统的动态功能改变，形成了病理生理学。迄今，病理学借助于各种新技术（透射和扫描电镜技术、组织和器官培养技术、细胞和组织化学技术、同位素技术、计量组织学技术、分子生物学技术以及实验动物科学技术等）其研究和成果已日趋细致而精微，由定性进入定量，形成新的学科分支（如：免疫

病理学、分子病理学等)。虽然如此,有机个体患病后的整体观律仍然不容忽视。因为人是一个整体,实验动物也是一个整体。我们研究病理学(包括实验动物病理学)的最终目的是为了人,为了防治人的疾病,达到健康与长寿。

不论采用哪一个学科的原理和手段,不论是哪一种学科的学者所开展的工作和获得的成果,只要是研究患病有机体的结构和功能的,都能够把它归属于病理学的各个范畴之中。因为在有机体的生命活动中,凡不属于正常的结构与功能表现的,就是病理学的对象。当然,正常与异常的界限,并不是截然分明的,其间常有多阶段的逐渐过渡。就是生与死的界限,也是如此。但是,尽可能在整体上,或在器官、组织、细胞和分子水平上确立这些界限,也是病理学的研究任务之一。

从学科的历史发展和实际工作的需要上看,病理学可大致区分为下列三个方面的内容:

一、尸体解剖病理学:它研究患病机体在其生命终端的全面表现,病变已止于静态,可提供较为详尽的原始资料,供比较、分析和总结。

二、活检病理学:只选取小块活体组织进行观察和研究,可为临床诊断(如外科、妇产科、五官科、皮肤科、肿瘤科之诊断)服务。患病机体尚在,或可重复取得组织和细胞进行动态追踪研究。

三、实验病理学:它利用一切实验科学的手段,在人体、但主要是利用实验动物建立疾病模型,进行动态的实验研究,以期掌握某种疾病的发生、发展规律,不仅仅是限于描述性的或静态的观察上。这一分支领域广阔、对象复杂、方法多样、成果累累。历史上,有不少关键性的发现和独创

性的见解出自实验病理学的观察和研究。

第二节 实验病理学和实验动物病理学

实验病理学研究的主要对象和材料之一就是实验动物和它们所发生的各种疾病。为了有效地利用这一对象和材料，必须对实验动物机体可能发生的病理学改变有所认识。这就是实验动物病理学的内容。概括地说，实验动物所发生的疾病可分为两大类：

一、自然发生的疾病，即实验动物未经任何有意的人工实验处置所发生的一切疾病，简称自发性疾病。

二、实验引发的疾病，即各个学科的研究者根据自己的研究目标采用遗传学选育方法或人工实验方法造成的各种疾病，也就是在实验动物机体上引发的一切先天的或后天的结构或功能上的异常改变。这一类疾病可称之为引发性疾病，或称之为人工建立的实验性疾病模型。也可利用正常的或已经患有某种疾病的实验动物来检验各种物理性的、化学性的或生物性的因子对生活有机体的影响和作用，以期发现这些因子是有益、还是有害（即引起病理性改变）。

前一类疾病是本书论述的主要内容，而且以论述高等实验动物机体的形态学病变为重点。

显然，实验动物的自发性疾病若与人类的相应疾病（如高血压症、肿瘤等）颇为相似时，也可利用作为实验模型。对它们进行研究所获得的结果也有益于人。

第三节 实验动物病理学的观察方法

本节所述方法是指如何进行病理形态学的观察，不谈病

理生理学的方法。

任何科学性的观察，都必须细致、准确，遵循本学科特有的程序和方法，才可能获得有效而可靠的结果。反对：粗枝大叶，丢三忘四，随心所欲，模棱两可，甚至弄虚作假。应该要求研究者的观察结果具有客观性、精确性、全面性和系统性，并通过反复训练和经常锻炼，养成严格、系统的观察习惯，满足这门学科所特定的各项要求。

以发现有机体的异常结构变化为目标的实验动物病理形态学的观察可分为：肉眼的巨体观察、光学显微镜下的观察、电子显微镜下的观察以及其他观察等几个方面。这是一个逐步由粗到细、由定性到定量，由正常到异常、由对照组实验动物到试验组实验动物的循序渐进、而又常常须要反复循环并相互对比印证的过程。

一、肉眼的巨体观察：这是观察的第一步。实验动物所发生的病理学变化，常常是首先要依靠肉眼观察发现。假如肉眼观察毫无结果，就不可能为进一步的细微的显微镜下的观察取得适当的材料。只有无选择地切取全数器官和组织进行大数量的、或大面积的以至连续的切片，才有可能在显微镜下发现肉眼观察没有看到的或被忽略的病理学变化（如极轻度的炎症，极早期的细胞变性，肿瘤病变的初期，如原位癌等）。为了达到某项实验课题的特殊要求，这种做法是必需的。观察的精确程度也与观察的细致程度成正比。但是，这种做法的工作量很大。在大多数实验动物病理学的工作中，不大可能做到这一点。所以，通过认真地不断工作，提高肉眼观察的敏锐性，是很必要的。当然，这种敏锐性是有限度的，正如上列的例子所表明的那样，某些极轻微的初期病变是难以用肉眼观察到的。虽然如此，训练有素的实验动物病理科

学的学者在肉眼观察时几乎毫无所获时，仍然可以根据本次实验的特定要求、既往的发现（如已知的某种病变的好发部位）选取组织进行切片，以求找到镜下才可能观察到的病变。然而，总地看，就靠细致的肉眼观察，对于大部分的实验动物的疾病来说，是会发现异常的。此时，肉眼观察发现异常的多少与实验动物病理学观察者的专业学术水平和技术熟练程度成正比。如果有可能用放大镜或解剖显微镜进行观察，将大有帮助。^[4] 满足上述一系列条件后，抽样的切片检查结果，一般说来，还是可以比较分析的。

在进行实验动物的器官和组织的巨观检查时，应注意下述各点：

（一）按照一定的解剖顺序（参见第五节）切取并放置好各器官和组织，以便观察。然后取材制片，并按编号顺序妥善地存放余下的器官和组织，准备制作大体标本。

（二）解剖器械要合用。常用无齿镊，不用有齿镊。特别是，解剖实验小动物，更要注意选用细巧、锐利的器械。常备的器械包括：

1. 中国式日用剪刀：大小号都要，各备数把。此种剪刀可用于剪开皮肤，剪断实验小动物的肋骨，劈开长骨和开颅等。其优点是：使用时结实有力，用后或有钝损可磨锐或修理。

2. 解剖剪刀：备1~2把。用于分离内脏，剪断或剪开空腔脏器（如气管、支气管、食道、胃肠道、泌尿道等）。其优点是对组织的人为机械性损伤较小，缺点是价格较贵，易于损坏。

3. 眼科剪刀：直头和弯头各一把。可用以剪取甲状腺等较小腺体。

4. 长镊子一把。
5. 外科镊子一把。
6. 解剖镊子两把：这几种镊子用于夹住内脏（如剖开肾脏时）或在移动内脏时钳住其韧带、系膜或周围的结缔组织。

7. 眼科镊子：直头和弯头各一把，用以托起内脏（如小鼠的脑）。

8. 钟表镊子一把：用以剥去实验小动物的颅骨。

9. 窄刃柳叶刀，用以切断脑髓。

10. 有柄剃刀（或单面剃刀片）一把（或数片），用以切开新鲜的或固定后的实质性脏器或组织（如心脏、肝脏、肾脏、脾脏或精囊腺）。

11. 小骨钳一把。

12. 其他辅助用品，包括：解剖台（或板），台式天平，扭力天平，切取组织的砧板（可用软木制做），放大镜或解剖显微镜，针尖磨钝或磨圆的5~7号针头数个，注射器，吸管，量杯，滤纸，棉花，脱脂棉，大小纱布片，卡片纸，大头针，铅笔，编号登记本及纸条，记录表格，生理盐水，各种固定液以及为各种特殊检查（如骨髓涂片检查、组织化学检查）准备的物品和材料。

（三）操作要轻柔，防止人为地造成机械损伤（如挤压致伤，钳夹致伤及钝刀切压伤等）。实验动物愈小，组织愈少，愈要轻柔。如果在切片中发现组织细胞的胞体和胞核变长而浓染，又出现在剖验时易受损伤的部位，变长的细胞略呈平行排列，且无细胞间变现象，周围也没有炎症反应，则是肉眼宏观检查时受器械压挤的结果，应该把它与病理性细胞固缩，或恶性增生区别开来。

(四) 要排除实验动物自然死亡后的变化(如自溶, 被同笼个体咬伤等), 或牺牲实验动物时造成的变化。这将有助于正确选择切片取材的组织。例如, 已死亡相当时间的实验动物, 选取易于自溶的器官的组织切片, 常常是不会看出什么结果的。当然, 轻度的自溶和牺牲造成的变化还要结合光学显微镜下的观察结果才能确认。

(五) 要进行微生物学检查、或进行组织培养, 或染色体组型分析, 或细胞学观察, 或电子显微镜制片取材时, 必须事先准备好一切必要的器械和材料(如培养皿、培养基、鸡胚、饿酸固定液等), 或须以无菌技术进行实验动物尸体的剖验。

(六) 打开实验动物体内的三个腔隙(颅腔、胸腔和腹腔)时, 要有准备地观察腔内改变(如积液、积血、炎性粘连、癌播种等)。

(七) 要按各器官系统逐个检查该系统的全部器官, 不得遗漏一个。

(八) 实质性器官(肝脏、脾脏、肾脏及脑等)要剖开一或多个最大剖面进行观察。空腔器官(心脏、呼吸道、消化道、下泌尿道、生殖道)剖开后, 要注意内容物的性质和腔壁情况。

(九) 要有摄片准备。典型而有意义的病变应及时摄取新鲜组织的照片, 以便分析研究、积累经验和资料。

(十) 典型和有意义的病变组织, 应在巨体的观察时就考虑到留制长期性标本的可能, 不得乱剪乱切。

(十一) 要考虑到因取材不当, 显微镜下观察有疑问, 因而需要重新取材的可能。因此, 每一次经肉眼观察取材后, 所有器官和组织都要放置妥贴, 区分左右前后部位, 按

实验动物的编号或流水式解剖编号分瓶妥善固定和安放好。不得胡乱卷塞，更不能随意抛掉。

(十二) 已如前述，肉眼的巨体观察虽然是初步的、粗略的，但十分重要。因此，这一观察应当尽可能是仔细的、全面的。这一点，最终就要反映在巨观检查的观察记录之中。观察记录要客观、准确、详细、完整而系统。记录反映观察者的工作质量。

从实验动物的整体（如体重、毛色、体态等）及体表（溃疡、肿块、寄生虫等），再皮下、肌层，而体脏和内脏器官，逐层深入地进行观察并记录。对一个器官来说，先记录一个脏器的整体改变（如重量、体积、外形、色泽及表面情况等），再分述其各部分的局部病理学改变（如位置、形状、色泽、质地等）；先记录突出的重要的病变，再记录轻微的、次要的或继发的病变。记录了病理性变化之后，尚可记录病变周围组织的正常表现，以资鉴别，

在具有长期研究计划的实验动物病理学观察工作中，应事先设计好专用的记录格式，以免遗漏必须进行观察的项目。首先根据记录剖验，作记录，促观察。当然，不能忽略意外发现，即使它们不在预计的记录表格中，也应详予记录下来。就是在常规的实验动物尸检观察记录表中，也应有起码的项目和一定的要求。在实验动物科学工作中发现死亡的实验动物后，不观察、不记录、一丢了事的做法不是正确的做法。应当让任何一只死亡的或被牺牲的实验动物为科学、为人类奉献出尽可能多的有用的东西来。这就要根据科学原则，不怕费功夫，仔细观察，详予记录，以便总结。作者所用的常规巨体观察记录纸如图1（正面）和图2（背面）所示。

(十三) 肉眼观察一个脏器或一种组织的巨体变化大多是从其物理性状上着眼，并且需要同该部位的正常情况对比。具体说来，这包括：局部器官和组织的正常位置和结构有无变化，发生了什么样的异常，占据多大的空间，面积如何，数量多少，位于器官的何处，形状、体积、重量、色泽、质地、边界、透明度的准确测量和描写，是囊性（包括内容物的质和量）还是实性，有无被膜，与周围器官或组织的关系如何（如粘连、压迫、浸润等），对本器官或周围器官或组织的影响如何，一共有几种异常表现，它们表现的异同，等等。

应当善于在观察记录上绘出草图，标出异常所见，使之明白易懂。当然，草图与照片二者并不能互相取代。

要边看边记，详予记述。记录中可以使用比喻，但不要对异常的所见予以定性或做结论，即在记录中，不使用诊断性术语，使形态观察的记述是客观的描写性的，不同于肉眼观察后的巨观诊断。例如，剖验一只实验动物肝脏时发现一个灰黄色结节，可喻如黄豆大小，并描述其位置（如居肝右叶）、质地（如质脆）和周界（如与周围肝组织分界清晰）等。但是，不应描述为“肝脓肿”、或“肝癌”（如称“肝右叶发现一个肝癌”等）。

(十四) 与描述性记录不同，在全面的肉眼巨体观察结束后，通过分析并综合观察的结果，可以结合实验动物生前的表现和检查结果（如临床检验、X—线检查、同位素测定、微生物学检查等），尝试做一个巨体观察的总结和结论。对于后者，也可称之为巨观诊断。这个诊断要尽可能全面而系统，不遗漏一种异常的发现，尝试判断各种病变之间的关联。准备与显微镜下的诊断进行对比，积累经验，或可

上海市肿瘤研究所
实验病理学教研组
实验动物剖验记录单

特别注意:

记录编号: 19 年 号

实验第 号	实验名称:	实验开始日期: 19 年 月 日	
实验动物名称:	品系	送交第 代, 第 胎, ♀, ♂, F ₁ , F ₂	
出生日期: 19 年 月 日	编号: () 号	死亡或牺牲日期: 19 年 月 日	
实验方法: 实验动物科学领域 自发性疾病观察 引发性肿瘤 移植性肿瘤 抗致癌实验 实验治疗 预期及实际结果			
实验动物外观和体表所见: 消瘦、中等、肥胖, 毛色 , 皮肤 肌肉 , 浅表血管 , 体重: _____ 克、公斤 面部 乳腺 I 头部 II 五官 III 颈部 IV 胸部 V 腹部 四肢 臀部 外阴部及外生殖器 尾部 肛门口 其他			
附图		宏观草图:	
摄影:	内容:	像片或幻灯片, 编号	张数:
附注: 有、无附页, 编号: a, b, c, d.			

图1. 常规剖验记录(正面)

记录编号: 19 年 号

切取包埋	A ○	F ○	K ○	P ○	U ○
切片修组织	B ○	G ○	L ○	Q ○	V ○
(名称和块数)	C ○	H ○	M ○	R ○	W ○
固定液	D ○	I ○	N ○	S ○	X ○
	E ○	J ○	O ○	T ○	Y ○
<u>肉眼观察</u>			<u>镜下观察(切片、砂网数)</u>		
剖验所见 甲状腺(左、右侧, 重量) 胸腺 脾(左、右上、中、内下、外下) 心 胸膜(左、右)					
横膈 腹膜 口腔(舌, 齿, 颌) 食道 食管 贲门 肠(十二指肠、空肠、回肠、结肠) 肝脏(各叶) 肾脏 脾脏					
肾及输尿管(左、右) 肾上腺(左、右侧及重量) 膀胱					
睾丸(左、右) 卵巢及输卵管(左、右) 子宫(左、右侧及宫颈)					
脑(左、右大脑、小脑、脑干) 脑下垂体 脊髓					
骨骼 淋巴结(部位、数目、长径) 其他					
肿瘤情况(肉眼所见、镜下分型、超微结构、合并表现、转移等, 总结);					
其他: 微生物学情况: 涂片 _____ 电镜 _____ 培养 _____ 免疫学 _____ 寄生虫学情况: 血象 _____ 骨髓象 _____					
最后诊断:					
签名 _____ 19 年 月 日					

图2. 常规检验记录(背面)

有助于提高肉眼观察的敏锐性和准确性，从而可逐步提高为切片而取材的可靠性。

(十五) 重量和容积这两个物理量是巨体观察时的主要定量内容。例如腹水、胸水的容量，膀胱积尿的容量以及任何囊肿其内容物的容积等都要尽可能准确地予以测记。实验动物尸体的重量以及去除内脏后其躯壳的重量也要常规测记，并应在相同条件下与正常（或对照组的）群体的相应数据相比较。各主要实质性器官也需称重，力求数据准确，操作敏捷。似此，应用较精确的衡器（如扭力天平、分析天平等）。动作迅速则可避免称量前器官水份蒸发造成的数据误差。称重前，要把剖下的器官放在垫有湿滤纸片的平皿中，加盖待称。器官重和体重之比、去内脏的躯壳重常能反映实验动物的总的营养状态和内脏的病变情况。当实验动物渐趋消瘦时，肌肉和脂肪组织减重在前，内脏减重在后。在这种状态下，内脏相对较重。对于那些在肉眼观察下体积有明显增大或缩小的器官更要称重，以便与同年龄、同性别的正常个体的数据相比较，可衡量该器官病变的程度。常用实验动物的体重及其实质性脏器的重量见表1。肿瘤或连同生长肿瘤（据肉眼判断）的器官也应测重并记录。居于同一组别的实验动物其牺牲处死的方法应当一样，因为牺牲方式影响器官的重量。如果发现某器官的重量有明显的增加或降低（与正常月龄或年龄、性别、体型的个体比，或与对照组比），暗示实验动物有异常情况，该器官可能有病变。但随器官之不同，其重量变化的趋势亦不尽一致。例如，在绝大多数病理学情况下，肺脏、气管和支气管的总重量（肺气肿是例外）、心脏和甲状腺（脑下垂体前叶功能降低时例外）的重量都是增加的。此种器官重量的改变可称为单向性改变。

而发生了病变的肝脏、肾脏、脾脏、肾上腺和生殖腺等器官其重量则可以增加，也可能减低。它们属于双向性改变的器官。在比较粗放的实验观察中，如果器官发生的病变明显而单纯，器官重量改变的方向也一致，则器官称重本身就能显示出剂量反应关系，可省去病理组织学切片观察这一步骤。如在某种有机毒物引起脑水肿时，氯化物引起肺水肿时，不同激素水平引起靶器官的改变时都是如此。这些也表明测定器官重量的价值和意义。但在多数情况下，器官重量的改变只暗示异常病变的存在，它不一定能显示病变的性质和意义。因为多种不同性质的病变都可以使同一器官的重量发生同一方向的变化。例如，肺脏的充血、水肿、炎症和肿瘤都表现为肺脏重量的增加，脾脏重量的改变可因红髓、或因白髓的病变，也可以是两者同时改变而形成的。肾上腺重量的变化也是如此。肾上腺皮质的病变可影响其重量，髓质的病变也会有影响。所以，在这些情况下，器官重量变化的意义要与其他观察方法所获得的结果相结合，才有助于判别病变的性质和程度。若结合称重，再发现肉眼可见的异常，可使抽样选取组织制作的切片更有命中的把握。进行选择性的器官称重时，选定哪些器官，当根据实验要求和预备性实验所见来确立。在时间、设备等条件不允许时，可于脏器固定1~2日后，用滤纸吸去固定液再称重。但须要严格的对照组以为比较。虽然这样做，这种方法还是不够准确，不适用于脑和肺脏，也不能衡量内脏水肿时的增重程度。

表1 常用实验动物各脏器的重量(%)

动物	性别	体重	单位	肝	脾	肾	心	肺	脑	脑垂体	甲状腺	胸腺	肾上腺	眼球	睾丸
大鼠		350克	克	16.18	0.56	3.09	1.31	2.40		0.0167	0.104		0.3284		3.4221
			%	4.48	0.15	0.86	0.37	0.67		0.0026	0.0161		0.0512		0.5255
小鼠	雄	29克	%	5.18	0.38	0.88	0.50								
	家犬	13公斤	%	2.94		0.30	0.85	0.94	0.59	0.002			0.01	0.1	
家兔		2110克	克	74.25	1.25	7.95	4.90	5.05	3.45	10.25	0.0375	0.565	4.00	0.133	
			%	3.69	0.063	0.40	0.24	0.25	0.17	0.52	0.0019	0.0281	0.199	0.0066	
豚鼠	雌	1860克	克	70.86	2.33	7.18	6.23	5.60	3.77	9.80	0.030	0.327	4.53	0.108	
			%	3.81	0.125	0.39	0.32	0.30	0.20	0.53	0.0016	0.0176	0.243	0.0058	
恒河猴		362克	%	4.48	0.15	0.86	0.37	0.67		0.0026	0.0161		0.512		0.5255
		3.3公斤	%	2.66	0.29	0.61	0.34	0.53	2.78	0.001			0.02		