



毒理病理学应用研究丛书

临床前毒性试验的 组织病理学

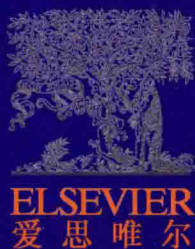
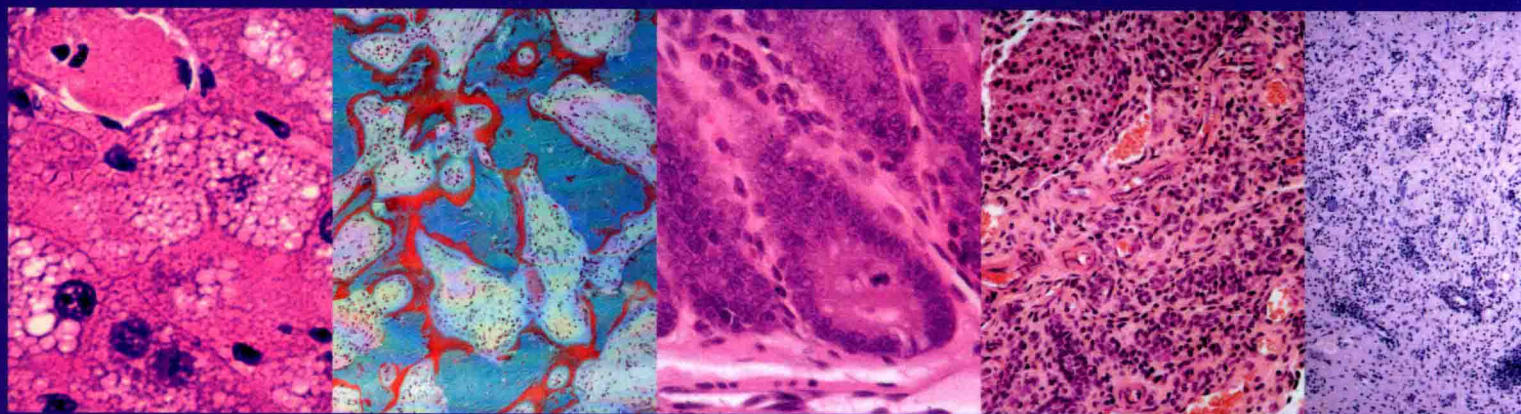
药物安全性评价中的解释与相关性 第4版

**Histopathology of
Preclinical
Toxicity Studies**

Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation

原著 [英] Peter Greaves

主译 王和枚 吕建军 乔俊文 孔庆喜 富欣



北京科学技术出版社



毒理病理学应用研究丛书

临床前毒性试验的组织病理学

——药物安全性评价中的解释与相关性

第4版

著 者 [英] Peter Greaves

主 译 王和枚 吕建军 乔俊文 孔庆喜 富 欣

主 审 任 进 胡春燕 杨秀英 张泽安

译 者 (按姓氏笔画排序)

王 芬	王 莉	王 蕾	王和枚	王莉萍
王浩安	王海林	毛晶晶	孔庆喜	尹纪业
吕建军	朱 琳	乔俊文	任 进	刘 佳
孙景军	杨秀英	邱 爽	宋向荣	张秀娟
张泽安	张思明	陈 珂	陈 涛	林 志
欧周罗	呼雪庆	周 飞	屈 哲	胡春燕
赵 煜	赵文霞	贺 亮	黄明姝	崔 伟
董延生	曾奇兵	富 欣	谢 敏	霍桂桃

 北京科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床前毒性试验的组织病理学: 药物安全性评价中的解释与相关性 / (英) 彼得·格里夫斯 (Peter Greaves) 著; 王和枚等主译. —北京: 北京科学技术出版社, 2018.1

书名原文: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation

ISBN 978-7-5304-9089-1

I. ①临… II. ①彼… ②王… III. ①药物毒性-毒性实验-病理组织学 IV. ①R961-33

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第134691号

著作权合同登记: 图字 01-2017-0832

Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation

Peter Greaves

ISBN: 9780444538567

Copyright © 2012 Elsevier BV. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation edition published by the Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Beijing Science & Technology Publishing Co. Ltd.

Copyright © 2017 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

All rights reserved.

Published in China by Beijing Science & Technology Publishing Co. Ltd. under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong, Macau and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 授予北京科学技术出版社在中国大陆地区 (不包括香港、澳门以及台湾地区) 出版与发行。未经许可之出口, 视为违反著作权法, 将受法律之制裁。

本书封底贴有 Elsevier 防伪标签, 无标签者不得销售。

临床前毒性试验的组织病理学

作者: [英] Peter Greaves

主译: 王和枚 吕建军 乔俊文 孔庆喜 富欣

责任编辑: 于庆兰

责任印制: 李 茗

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: bjkj@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: 1180千字

印 张: 40.5

版 次: 2018年1月第1版

印 次: 2017年10月第1次

ISBN 978-7-5304-9089-1/R · 2328

定 价: 460.00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。

中文版序言

Since the first edition of this book was published in 1990 there have been many exciting advances in medicine, improvements in the understanding of many diseases and the development of new therapies. Despite this and the application of new biotechnological methods to screening of novel drugs, patient safety, particularly during early clinical trials, continues to rely on conventional toxicology studies performed in laboratory animals and histopathological assessment of tissue sections remains an integral part of many of these studies.

The pathologist working on these studies is not only required to distinguish spontaneous laboratory animal pathology from drug-induced lesions but also to indicate the likely pathogenesis of any treatment-induced effects and whether they have relevance for humans. This remains challenging. It requires discrimination between drug-induced tissue alterations which are the consequence of direct adverse effects on vital cellular mechanisms from those which are the result of exaggerated or unexpected pharmacological effects at excessive doses or an exacerbation of spontaneous disease unique to a particular laboratory animal species. Each of these processes may have quite different significance for the human safety of a novel drug.

The aim of this book is to capture in one volume, information relevant to evaluation of pathological changes in toxicity studies and assessment of their relevance to the clinical investigation of new drugs. Whilst it may appear unusual for a single book to contain references to both human and animal pathology, this follows a long tradition practiced by the famous 18th century Italian pathologist Morgagni in Padua, Italy¹. It is hoped that this approach will form a useful basis for the assessment of drug-induced pathology for Chinese readers.

Peter Greaves
London
England

1 Morgagni, G.B. The Seats and Causes of Disease Investigated by Anatomy, (Miller and Cadell, London, 1769).

中文版序言

自从本书的第1版于1990年出版以来，医学上取得了许多令人振奋的进展，对许多疾病的认识有了显著的提高，新疗法的开发也取得明显进步。尽管如此，虽然新的生物技术方法应用于新药筛选当中，但患者的安全性（尤其是在早期临床试验阶段）仍然依赖于在实验动物中进行的常规毒理学研究，对组织切片的病理学评估仍然是许多这些研究的有机组成部分。

从事这些研究的病理学家不仅要将自发实验动物病理学与药物引起的病变区分开来，而且还需要说明任何处理引起效应的可能发病机制，以及它们是否与人类存在关联。这仍然是具有挑战性的。它需要将药物引起的组织改变作为对重要细胞机制直接不良反应的结果，与过度剂量下放大的或非预期的药理作用结果或某些特定实验动物种属所特有的自然疾病恶化的结果区分开来。这些过程可能对新药的人类安全性具有完全不同的意义。

本书的目的是将毒性研究中病理学变化评价的相关信息及其与新药临床研究相关性的评价收集成册。虽然对一本书而言，同时涉及人类和动物病理学可能显得不同寻常，但这也沿袭了18世纪著名意大利病理学家Morgagni（帕多瓦）曾实践过的悠久传统¹。希望这一方法能够为中国读者评价药物所致病理学提供有用的依据。

· 彼得·格里夫斯
于英格兰伦敦

1 Morgagni, G.B. The Seats and Causes of Disease Investigated by Anatomy, (Miller and Cadell, London, 1769).

目 录

第1章 引言.....	1
病理学与新药安全性评价.....	1
参考文献.....	5
第2章 体被系统	9
皮肤和皮下组织.....	9
参考文献.....	35
第3章 乳腺.....	51
参考文献.....	64
第4章 造血系统和淋巴系统	73
血液和骨髓.....	73
淋巴系统.....	79
淋巴结.....	80
脾脏.....	84
胸腺.....	90
淋巴网状系统肿瘤.....	91
参考文献.....	100
第5章 肌肉骨骼系统	115
骨.....	115
关节.....	125
骨骼肌.....	129
参考文献.....	137
第6章 呼吸道	151
鼻、鼻窦、鼻咽、咽.....	153
喉与气管.....	157
支气管和肺脏.....	157
参考文献.....	177

第7章 心血管系统.....189

心脏和心包..... 189

全身血管..... 204

肺血管..... 214

参考文献.....217

第8章 消化系统233

口和咽..... 233

涎腺..... 238

食管..... 243

前胃..... 244

胃（腺胃）..... 248

小肠..... 263

大肠..... 275

参考文献.....284

第9章 肝脏和胰腺.....309

肝脏..... 309

胆管、胆道系统..... 340

胆囊..... 345

胰腺外分泌部..... 346

胰腺内分泌部..... 354

参考文献.....360

第10章 泌尿道385

肾脏..... 385

膀胱..... 414

肿瘤..... 417

参考文献.....421

第11章 雄性生殖道441

前列腺..... 441

包皮腺（和阴核腺）..... 448

附睾..... 448

睾丸..... 449

参考文献.....464

第12章 雌性生殖道.....477

阴核腺..... 479

阴道..... 479

子宫颈.....	480
子宫.....	481
卵巢.....	492
参考文献.....	506
第13章 内分泌腺	517
垂体.....	518
肾上腺.....	527
甲状腺.....	540
甲状旁腺.....	552
参考文献.....	554
第14章 神经系统和特殊感觉器官	569
脑.....	572
脊髓、脊神经根和周围神经.....	581
眼.....	583
耳.....	598
参考文献.....	601

病理学与新药安全性评价

创新药物在被患者首次试用前，对其引起实验动物的病理改变进行评估是新药安全性评价的基石。这种主要基于传统的组织病理学技术的初步评价对开发人类和动物疾病新疗法做出了重大贡献^[1]。

尽管在研究设计和实施的细节上发生了许多变化，但在开展人类试验前，药物试验的原则同60多年前Geiling和Cannon所阐述的原则一样，这些原则是他们在研究一种有毒的磺胺酞剂导致患者死亡的原因及病理学效应后而总结的（表1.1）^[2]。以不同给药期限给予实验动物不同剂量的某种新药并进行细致的临床观察和生化及血液学监测，随后对各种组织进行组织病理学检查，这种范式基本保持未变，并经受住了时间的检验。病理学家不仅需要评估器官和组织的改变及其可能与药物处理间的任何联系，而且需要评估所有与处理相关的病变与患者的相关性。

表1.1 Geiling与Cannon 1938年确立的人类临床试验前药物试验原则

1. 须知晓药物的确切组成；如组成未知，则应知晓制备方法
2. 不同物种动物的急性毒性试验
3. 不同物种动物中不同剂量的慢性毒性实验，以观察累积效应
4. 细致并勤观察动物，汇总各种临床效应
5. 采用适当的染色方法，对组织进行细致的病理学检查
6. 药物对排泄或解毒器官的影响，尤其是肾脏和肝脏
7. 药物的吸收和清除速率、排泄方式和途径、不同时间血液与组织中的浓度
8. 其他药物与食物可能产生的影响
9. 仔细检查任何特异反应或不良反应

采用动物来研究化学品和治疗药物导致的病理变化已有很长的历史。18世纪Morgagni报道了尝试比较人类意外摄入化学品（如砷）与直接给予动物所产生的病理变化^[3]。早在1815年，Orfila发表了一篇全面和系统讨论有关毒物引起人类和动物病理学变化的综述^[4]。尽管从第二次世界大战之前以来，现代已广泛采用啮齿类动物和非啮齿类动物进行药物安全性评价，但很少有人对药物在人类和这些实验动物的效应进行严格的比较。大量潜在有用的信息仍保留在制药公司和政府机构的档案中。然而现有数据表明，采用实验药理学与包含病理学的传统毒理学研究相结合的方法通常足以预测重要的不良反应，并支持人类首次临床试验的安全实施^[1]。的确，给予啮齿类和非啮齿类动物某种新药长达1个月即可识别90%以上曾在传统的动物试验中监测到的不良反应。然而，这些动物试验并不能预测发生在临床实践中的所有药物的不良反应，仍然存在严重高估或低估其对人类的毒性的情况。整体的真阳性符合率（灵敏度）在70%左右，还有约30%的人类毒性未被安全药理学或传统毒性试验预测到^[5]。而且，这种符合率在不同器官和组织间存在差异。因此，每种药物引起的病理学变化需要基于个案原则对其可能的临床相关性进行评估。此外，对于某些系统而言，组织病理学仍然是至关重要的，而对于其他系统则不太重要。例如，动物试验很难预测主观的神经症状，但对抗癌药物处理的实验动物的神经系统进行组织病理学检查可发现人类潜在的严重神经毒性作用。同样，常规毒性试验中皮肤的病理学检查很难识别人类的重要不良皮肤超敏反应，然而对皮下注射和肌肉注射部位的不良反应，动物和人类之间存在很好的相关性^[1]。动物试验似乎高估了肾脏和肝脏毒性，但对于胃肠道的影响通常具有良好的相关性。组织病理学一直都被认为是检测对生殖系统影响的最敏感的技术之一^[6]。然而病理学家也需要意识到，对于人类使用某种药物而言，某些器官（如肝脏）的轻微炎性病变比特定类型的严重损伤（如增强的血流动力学效应所介导的心内膜下心肌坏死）可能具有更大的意义。

在传统的毒性试验中，不同实验动物物种中所发现的处理引起的病变对人类的预测价值也有所不同。虽然资料零碎，但比格犬试验所发现的病变数据整体上似乎比啮齿类动物，甚至令人惊讶地比灵长类动物的数据能更好地预测人类的不良反应^[1]。犬的胃肠和心血管生理学似乎能特别好地模拟人类^[7,8]。

由环氧合酶-2（COX-2）抑制剂突显出来的另一个长期存在的问题是某些治疗与特定的人类疾病间存在不良相互作用。与传统药物相比，由于COX-2抑制剂能感知到的胃肠道副作用低而被用于炎症性疾病的治疗。这种益处一些患者中被升高的心血管疾病发生率所掩盖，但这种药物从市场上退出可能会减少某些关节炎患者可用的有效治疗药物品种^[9]。对罗格列酮也有类似的担忧。与其他非噻唑烷二酮类抗糖尿病药物相比，罗格列酮可以增加缺血性心血管事件的发生，这也一直是药品监管部门限制这种有效药物使用的依据^[10]。这些效应即使能从通常的临床试验预测但也是很难的，更别说常规毒性试验了。不幸的是，在患者中监测某个常见事件（如心脏病发作或脑卒中）的发生率升高很难，因为它需要较高的怀疑指数，即使它可能对公共健康具有很大影响^[11,12]。这种相互作用通常要求专门设计的随机对照试验来寻找此类风险^[11]。需要铭记的是，阿司匹林在大约30年前被公认与雷尔综合征有关，而之前已经使用了100多年。雷尔综合征是儿童中一种破坏性很大的肝脏毒性反应^[13]。虽然雷尔综合征涉及的确切机制不明，但它发病前通常伴有病毒综合征，一般为水痘、胃肠炎或上呼吸道感染（如流感），这些症状显示与摄入阿司匹林有很强的流行病学联系。

兽药

同样的原则也适用于新型兽药的开发和安全性评价，但对于生产可食用动物的兽药而言，为消费者安全考虑需要评估对环境的影响和残留试验。当药物在实验动物中引起的病理学发现相关性的评价需要外推到更广泛的其他种属时，以数倍于目标种属中的治疗剂量开展毒性试验的能力常对此任务

有帮助,但仍需要组织病理学检查的支持^[14]。

毒理学筛查

在系列化合物中通过筛选选择出毒性最小的化合物已有着悠久的历史。1909年Paul Ehrlich为了寻找传染病的治疗方法,利用小鼠、豚鼠和兔筛选了大量含砷化合物^[15]。他发现一种称为#606的化合物不仅可以杀灭梅毒病菌,还能治愈兔梅毒而不导致兔子死亡。这种化合物被作为第一个治疗梅毒的有效药物,以撒尔佛散(Salvarsan)的商品名投放市场。(Gerhard Zbinden及其同事采用标准品与少量动物在一个很短的周期内筛选出了毒性最小的候选新药,示范出了一个对系列相关化合物进行灵活、靶向毒性研究的令人信服的案例)^[16]。这些研究已得到推广,但它们需要精心的设计、严格的模型选择和细致的病理学评价。就这一点而言,在疾病模型上从事的药理学研究中,重要器官(如肝脏和肾脏)的病理学评价也可作为潜在的毒性问题提供借鉴。

致癌作用的评价

对开发用于长期治疗的药物进行潜在致癌性评估往往被视为病理学家进入了其自身的领域。致癌性试验需要对可能发生于啮齿类动物中的多种肿瘤和癌前病变进行仔细诊断。然而,这些试验对于人体安全性的贡献并不明确。过去20年间开发的药物中大约有一半已经在啮齿类动物中显示具有致癌性^[17]。如果排除一些遗传毒性药物,那么似乎大部分药物诱发的肿瘤是由于高剂量下过度或不必要的药效学作用所致,但这一点并不妨碍患者使用这些药物治疗疾病。

多种作用模式与这些肿瘤类型相关,但潜在的机制往往不清楚^[18-22]。然而,从病理的角度来看,非相关性肿瘤往往发生在高剂量下,存在持续的细胞毒性、过度的药效学作用或其他扰动稳态的组织学证据^[23]。相比之下,给予啮齿类动物一系列强DNA活性(遗传毒性)致癌物后引起致瘤反应的证据表明,与自发肿瘤相比,诱发肿瘤中恶性肿瘤增多存在明确的组织学证据。恶性表型的证据是存在

原发肿瘤部位的远隔转移,而不仅仅是细胞学外观。而且,与那些自发肿瘤以及给予非DNA活性化合物后诱发的肿瘤相比,DNA活性致癌物诱发的肿瘤通常发病年龄提前了很多。回顾美国国家毒理学计划(NTP)的数据库也表明,强遗传毒性致癌物在啮齿类动物试验中可产生特征性多部位的肿瘤^[24]。大量相关的信息分散在病理学文献中,但许多病理学综述认为啮齿类动物肿瘤类型对人类的意义存有任何疑问^[18,25-27]。

鉴于存在这些困难,以及在进行传统的为期2年的大鼠和小鼠致癌性试验中的花费和时间成本,人们提出了其他的方法。学术领域长期争论认为,传统的小鼠致癌性试验对致癌性评价很少或根本没有帮助,结果只是一个多余的试验^[28]。鉴于人们对啮齿类动物肿瘤发生认识的提高,Monro认为单单一项12~18个月的大鼠试验就足以识别潜在的人类致癌物^[29]。最近对大量药物的慢性毒性和致癌性试验的结果进行比较后也表明,6个月与12个月的毒性试验可以合理预测为期2年的致癌试验结果^[30,31]。Cohen甚至认为,对仅仅13周期动物试验中的细胞病变进行严格的评价,就可识别出许多在长期试验中继续作用产生肿瘤的化合物^[32]。事实上,精明的病理学家一直在以这种方式评价慢性毒性试验中的病理学发现,以试图预测致癌性并避免2年致癌性试验结果时出现意外。这已成为生物技术药物潜在致癌性评价中必不可少的一部分。对生物技术药物而言,传统的2年试验或许是不可行的^[33]。

鉴于传统的小鼠致癌性试验对潜在致癌性评价贡献甚微的事实,人们已采用基因工程小鼠短期试验来替代。最常用的替代模型是肿瘤抑制基因 $p53^{-/-}$ 杂合小鼠和 $rasH2$ 小鼠模型,后者除内源性的鼠类 $Ha-ras$ 癌基因外,还携带人类 $c-Ha-ras$ 癌基因^[34]。然而,不确定性仍然存在,并且实验结果在某种程度上是混杂的。因此,传统的大鼠和小鼠致癌性试验仍在被广泛采用。

然而,无论采用什么方案,什么种属或品系的啮齿类动物,病理学家在体内致癌性评价中都是不可缺少的。评价体内致癌性试验的发现,为任何肿

瘤的发生提供解释,并指出与人类可能的相关性或缺乏相关性,仍然是病理学家的主要任务。人们已设计出各种框架以帮助肿瘤相关性的评估^[19,20]。

比较病理学

对病理学家而言另一个问题是比较病理学。近些年来随着动物与人类共有受体、介质和基因研究的出现,动物和人类疾病之间的协同作用再次引起了人们的兴趣^[35,36]。然而,很少有病理学家试图去严格和系统地评价动物和人类疾病。英国病理学家Willis所做的述评今天仍然中肯,他在大约50年前就开始研究动物和人类肿瘤。他说“在兽医、饲养员和屠夫间传递的病理学材料应得到更充分的利用,然而其中大部分被浪费了”^[37]。

缺乏严格相关性意味着实验动物与人类病理学的通用术语可能产生误导。用于啮齿类动物病变的术语所反映的病变可能与人类的生物学行为完全不同。例如,大鼠的乳腺癌与妇女中同样的乳腺癌具有不同的生物学行为。小鼠的肺肿瘤为缓慢生长的膨胀性病变,而人类同样的肺癌却有高度侵袭性、预后差。有些情形在啮齿类动物中十分普遍,但在人类罕见,例如组织细胞肉瘤普遍发生于大鼠与小鼠,但两者发生率不同。此外,对相同副作用而言,动物的病理学反应可能不同于人类。皮肤的基底细胞癌是人类与紫外线暴露相关的最常见的癌症,而鳞状细胞癌是在动物中诱发的主要肿瘤类型^[38]。

还有一点值得注意,实验动物和人类肿瘤性病变的诊断方法是不同的。在人类肿瘤的诊断中,由于能逐步通过影像学检查与活检知道肿瘤临床进展情况,许多可能是结节状并取代周围组织或显示细胞异型性的增生性病变在性质上可能被视为非肿瘤性的。这样的背景信息通常在实验情形下是缺乏的,其诊断几乎都是仅仅基于组织学和细胞学特性。因此,用于实验动物的诊断术语可能并不总是等同于人类相同名称的病变。

病理学技术

最近几年来,涌现出大量关于良好规范的优秀

综述,他们适用于毒理学试验中的组织学评价。它们涵盖了各种基本程序,如称重器官的选择、建议的组织列表、组织块包埋和切片程序、数据的收集和同行评议^[39-47]。

也有当诊断或解释存在异议时,成立病理学工作组的规范标准程序^[45]。

此外,现在有许多关于适用于毒性测试的特殊技术,如推荐用抗体进行实验啮齿类动物免疫细胞化学染色和重组DNA技术很好的综述^[48-52]。然而,重要的是应该在仔细分析常规苏木精和伊红染色(H&E染色)的切片后,以一种理智的方式目的明确地使用这些技术。

最重要的是,良好的常规组织病理学分析不可替代。这里也有很多最佳实践的建议可在病理学文献中获得^[53]。此外,现在有一系列国际认可的标准化的病变术语出版物,这些病变可见于常规啮齿类动物试验的绝大多数器官系统。这些正在系统修订中^[54-56]。

遗憾的是关于病理学评价的性质仍然存在广泛的误解。组织病理学检查不是匹配图片的练习。它不仅是比较受处理动物与对照动物的器官组织学,这不能在重要病变和无关病变之间做出鉴别。它意味着对每个动物的组织和细胞形态进行细致的循序渐进的评估。包括评估不同细胞和组织成分的大小、形状、染色特点和组织结构,并且将各种发现整合成有意义的生物学结论。按照定义,良好的组织病理学评价包括半定量评价和对各种特征的整合,如细胞的数量、有丝分裂、血管与其他结构的大小。在这些方面人脑仍然优于计算机。在得出所发现的病变可能与处理相关的结论前,需要评价任何观察到的组间差异,判断是否可能由实验动物间常见的变异或固定引起的,以及是否为处理产生的人工假象。有些变化可能仅仅是动物的自发病理学和环境因素或其他实验变量之间相互作用引起的明显组间差异,而不是受试物处理的直接结果。

病理学报告

报告的撰写是病理学家最后的但也是最重要的任务之一,这方面有针对传统毒性试验推荐的最佳

实践^[57]。报告需要特别简明，因为它面对的是一个非常多样化的读者群。在临床试验中有执业医生依靠病理报告的准确性来设计、实施和监测患者或志愿者的安全。有些医生在其自身专业领域对组织病理学有一个特别好的了解。另一个极端为非专业人员，例如伦理审查委员会，他们仅有一些基本的病理学知识。虽然大多数读者处在这两个极端之间（即对病理学知识有一定的了解），最好需要记住政府监管当局的毒理学家和医生通常会十分仔细地阅读病理学发现相关的文字，无论它是被整合到最终文件还是在一份独立的报告中。此外，表格化的病理总结往往会以同等的关注度被审查。语言表达不清，不恰当、误导性或未经解释的术语，不能由数据合理推出的结论、文本和表格之间的任何不一致，都可能引出不必要的问题。因此，报告简明并对所有发现做出解释是必不可少的。《1984》的作者、英国作家George Orwell提醒我们：“在短词可以表述的情况下，不要使用长词；如果可以减少一个字，一定把它删掉；如果你能想到一个等同的日常用语，就不要使用术语。”

本书章节

随后的内容会像以前的版本一样按器官系统分章节设置。虽然主要目的是描述药物引起的实验动物病理学，但也尝试对动物中发现的病变可能与患者的相关性进行述评。为此，书中也包含了比较解剖学和病理学方面的内容以及患者的药物诱导反应。当然，它不可能很全面。今天的信息是如此庞大而零散，要想匹敌法国拿破仑时代末期Orfila所撰写书中涵盖的惊人信息范围是很难的^[4]：他不仅对由广泛的化学和生物因子（包括那些具有治疗作用的因子，如金属盐、鸦片、箭毒、麦角碱和蛇毒）引起的人体症状和尸检变化方面的资料进行了综述，并且研究了这些因子在动物（绝大多数为犬）的临床和病理学效应；他对剂量、给药途径、盐的形式和配方进行了仔细考虑。从他那里我们了解到，18世纪早期爱丁堡和伦敦的居民为防止痛风和结石，每天早上吞服一定剂量的与食油混合的天然金属

汞，但没有引起不良影响。他在犬上证实这种制剂是无害的，但是如果以一种允许其被降解而吸收的方式使用的话，这种形式的汞可能是有毒的，并能导致死亡。

最终，临床试验的安全实施取决于对临床前发现，特别是病理学的合理解释，这些是基于对不完美的动物试验局限的正确判断和客观理解。我们希望在接下来的章节中提供的全面概述将对致力这方面研究的读者有所帮助。

（曾奇兵译，王和枚校）

参考文献

1. Greaves P, Williams A, Eve M. First dose of potential new medicines to humans: how animals help. *Nat Rev Drug Discov* 2004;**3**:226-36.
2. Geiling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulphanilamide (diethylene glycol) poisoning. *JAMA* 1938;**111**:919-26.
3. Morgani JB. *The seats and causes of disease investigated by anatomy in five books, containing a great variety of dissections with remarks*. London: Millar, A. & Cadell, T. 1769.
4. Orfila MJB. *Traité des poisons. Tirés des regnes minéral, végétal et animal, ou Toxicologie générale, considérée sous les rapports de la physiologie, de la pathologie et de la médecine légale*. Paris: Crochard; 1815.
5. Olsen H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and animals. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;**32**:56-67.
6. Takayama S, Akaike M, Kawashima K, Takahashi M, Kurokawa Y. Study in Japan on optimal treatment period and parameters for detection of male fertility disorders in rats induced by medical drugs. *J Am Coll Toxicol* 1995;**14**:266-92.
7. Dressman JB. Comparison of canine and human gastrointestinal physiology. *Pharmacol Res* 1986;**3**:123-31.
8. Mitchell AR. Hypertension in dogs: the value of comparative medicine. *J R Soc Med* 2000;**93**:451-2.
9. Olsen NJ. Tailoring arthritis therapy in the wake of the NSAID crisis. *N Engl J Med* 2005;**352**:2578-80.
10. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *N Engl J Med* 2010;**363**:1489-91.
11. Drazen JM. COX-2 inhibitors-a lesson in unexpected

problems. *N Engl J Med* 2005;**352**:1131-2.

12. Trontell A. Expecting the unexpected-drug safety, pharmacovigilance and the prepared mind. *N Engl J Med* 2004;**351**:1385-7.
13. Monto AS. The disappearance of Reye's syndrome-a public health triumph. *N Engl J Med* 1999;**340**:1423-4.
14. Woodward KN. Veterinary pharmacovigilance. Part 6. Predictability of adverse reactions in animals from laboratory toxicology studies. *J Vet Pharmacol Ther* 2005;**28**:213-31.
15. Drews J. Paul Ehrlich: Magister Mundi. *Nat Rev Drug Discov* 2004;**3**:797-801.
16. Zbinden G, Elsner J, Boelsterli UA. Toxicological screening. *Regul Toxicol Pharmacol* 1984;**4**:275-86.
17. Davies TS, Monro A. Marketed human pharmaceuticals reported to be tumorigenic in rodents. *J Am Coll Toxicol* 1995;**14**:90-107.
18. Cohen SM. Human carcinogenicity risk evaluation: an alternative approach to the two-year bioassay. *Toxicol Sci* 2004;**80**:225-9.
19. Meek ME, Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, et al. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit Rev Toxicol* 2003;**33**:591-653.
20. Boobis AR, Doe JE, Heinrich-Hirsch B, Meek ME, Munn S, Ruchirawat M, et al. IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans. *Crit Rev Toxicol* 2008;**38**:87-96.
21. Hoenerhoff MJ, Hong HH, Ton T-v, Lahousse SA, Sills RC. A review of the molecular mechanisms of chemically induced neoplasia in rat and mouse models in National Toxicology Program bioassays and their relevance to human cancer. *Toxicol Pathol* 2009;**37**:835-48.
22. Holsapple MP, Pitot HC, Cohen SH, Boobis AR, Klaunig JE, Pastoor T, et al. Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk. *Toxicol Sci* 2006;**89**:51-6.
23. Grasso P. Experimental liver tumors in animals. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1987;**1**:183-205.
24. Gold LS, Manley NB, Slone TH, Ward JM. Compendium of chemical carcinogens by target organ: results of bioassays in rats, mice, hamsters, dogs and monkeys. *Toxicol Pathol* 2001;**29**:639-52.
25. Alison RH, Capen CC, Prentice DE. Neoplastic lesions of questionable significance to humans. *Toxicol Pathol* 1994;**22**:179-86.
26. Grasso P, Sharratt M, Cohen AJ. Role of persistent, non-genotoxic tissue damage in rodent cancer and relevance to humans. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991;**31**:253-87.
27. Williams GM, Iatropoulos MJ, Enzmann HG. Principles of testing for carcinogenic activity. In: Wallace Hayes A, editor. *Principles and methods of toxicology*. Philadelphia, PA: Taylor and Francis; 2008. p. 1265-316.
28. Schach von Wittenau M, Estes PC. The redundancy of mouse carcinogenicity bioassays. *Fundam Appl Toxicol* 1983;**3**:631-9.
29. Monro A. How useful are chronic (life-span) toxicology studies in rodents in identifying pharmaceuticals that pose a carcinogenic risk to humans? *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1993;**12**:5-34.
30. Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG, Wollenberg GK, DeGeorge JJ. An evaluation of chronic 6- and 12-month rat toxicology studies as predictors of 2-year tumor outcome. *Vet Pathol* 2010;**47**:614-29.
31. Jacobson-Kram D. Cancer risk assessment approaches at the FDA/CDER: is the era of the 2-year bioassay drawing to a close? *Toxicol Pathol* 2010;**38**:169-70.
32. Cohen SM. An enhanced 13-week bioassay: an alternative to the 2-year bioassay to screen for human carcinogenesis. *Exp Toxicol Pathol* 2010;**62**:497-502.
33. Vahle JL, Finch GL, Heidel SM, Hovland DN, Ivens I, Parker S, et al. Carcinogenicity assessments of biotechnology-derived pharmaceuticals: a review of approved molecules and best practice recommendations. *Toxicol Pathol* 2010;**38**:522-53.
34. Long GG, Morton D, Peters T, Short B, Skydsgaard M. Alternative mouse models for carcinogenicity assessment: industry use and issues with pathology interpretation. *Toxicol Pathol* 2010;**38**:43-50.
35. Lemon R, Dunnett SB. Surveying the literature from animal experiments. Critical reviews may be helpful-not systematic ones. *Br Med J* 2005;**330**:977-8.
36. Mitchell AR. What could Dr Finlay and Mr Herriot learn from each other? Comparison of human and animal diseases can benefit patients of all species. *Br Med J* 2005;**331**:1220-1.
37. Willis RA. *Pathology of tumours*. London: Butterworths; 1960.
38. de Gruijl F, Forbes PD. UV-induced skin cancer in a hairless mouse model. *Bioessays* 1995;**17**:651-60.
39. Bregman CL, Adler RR, Morton DG, Regan KS, Yano BL. Recommended tissue list for histopathologic examination in repeat-dose toxicity and carcinogenicity studies: a proposal

- of the society of toxicologic pathology (STP). *Toxicol Pathol* 2003;**31**:252-3.
40. Ruehl-Fehlert C, Kittel B, Morawietz G, Deslex P, Keenan C, Mahrt CR, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice-Part 1. *Exp Toxicol Pathol* 2003;**55**:91-106.
 41. Kittel B, Ruehl-Fehlert C, Morawietz G, Klapwijk J, Elwell MR, Lenz B, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice-Part 2. *Exp Toxicol Pathol* 2004;**55**:413-31.
 42. Morawietz G, Ruehl-Fehlert C, Kittel B, Bube A, Keane K, Halm S, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice-Part 3. *Exp Toxicol Pathol* 2004;**55**:433-49.
 43. Mikaelian I, Nanney LB, Parman KS, Kusewitt DF, Ward JM, Naf D, et al. Antibodies that label paraffinembedded mouse tissues: a collaborative endeavor. *Toxicol Pathol* 2004;**32**:181-91.
 44. Sellers RS, Mortan D, Michael B, Roome N, Johnson JK, Yano BL, et al. Society of Toxicologic Pathology position paper: Organ weight recommendations for toxicology studies. *Toxicol Pathol* 2007;**35**:751-5.
 45. Ward JM, Hardisty JF, Hailey JR, Streett CS. Peer review in toxicologic pathology. *Toxicol Pathol* 1995;**23**:226-34.
 46. Greaves P. Pathological techniques in toxicology. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, editors. *General and applied toxicology*, Vol. 2. Chichester, United Kingdom: Wiley; 2009.
 47. Morton D, Sellers RS, Barale-Thomas E, Bolon B, George C, Hardisty JF, et al. Recommendations for pathology peer review. *Toxicol Pathol* 2010;**38**:1118-27.
 48. Gant TW, Greaves P, Smith AG, Gescher AJ. Toxicogenomics applied to understanding cholestasis and steatosis in the liver. In: Borlak J, editor. *Handbook of toxicogenomics*. Weinheim: Wiley-VCH; 2005. p. 369-94.
 49. Kunder S, Calzada-Wack J, Hölzlwimmer G, Müller J, Kloss C, Howat W, et al. A comprehensive antibody panel for immunohistochemical analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded hematopoietic neoplasms of mice: analysis of mouse specific and human antibodies cross-reactive with murine tissue. *Toxicol Pathol* 2007;**35**:366-75.
 50. Randall KJ, Pearse G. A dual-label technique for the immunohistochemical demonstration of T-lymphocyte subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded rat lymphoid tissue. *Toxicol Pathol* 2008;**36**:795-804.
 51. Foster WR, Chen S-J, He A, Truong A, Bhaskaran V, Nelson DM, et al. A retrospective analysis of toxicogenomics in the safety assessment of drug candidates. *Toxicol Pathol* 2007;**35**:621-35.
 52. Malarkey DE, Maronpot RR. Polymerase chain reaction and in situ hybridization: applications in toxicological pathology. *Toxicol Pathol* 1996;**24**:13-23.
 53. Crissman JW, Goodman DG, Hildebrandt PK, Maronpot RR, Prater DA, Riley JH, et al. Best practices guideline: toxicologic histopathology. *Toxicol Pathol* 2004;**32**:126-31.
 54. Vahle J, Bradley A, Harada T, Herbert R, Kaufmann W, Kellner R, et al. The International Nomenclature Project: an update. *Toxicol Pathol* 2009;**37**:694-7.
 55. Renne R, Brix A, Harkema J, Herbert R, Kittel B, Lewis D, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract. *Toxicol Pathol* 2009;**37**:5S-73S.
 56. Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. *Toxicol Pathol* 2010;**38**:5S-81S.
 57. Morton D, Kemp RK, Francke-Carroll S, Jensen K, McCartney J, Monticello TM, et al. Best practices for reporting pathology interpretations within GLP toxicology studies. *Toxicol Pathol* 2006;**34**:806-9.

皮肤和皮下组织

皮肤损伤是临床实践中药物导致的最常见的不良反应之一。尽管在门诊患者中因缺乏资料而很难确定其真实发生率，但有报道称，在住院患者中，麻疹样皮疹、荨麻疹，以及全身瘙痒发生率多达2%或3%^[1-4]；皮肤损伤可能是因药物相关的急诊和入院病例中占比最大的部分之一^[5]。在女性及应用多种药物的老龄患者中，皮肤反应的发生更为频繁。皮肤也是儿童药物反应的常见靶器官之一^[6]。非甾体抗炎药、青霉素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑与皮肤不良反应的高发生率有关，然而更新的药物会导致一些新型的反应模式^[7]。这些皮肤反应多数是由于变态反应或其他免疫介导的反应引起的^[8-9]。大部分皮肤反应并不严重，但有些皮肤反应，尤其是毒性表皮坏死松解症和烫伤样皮肤综合征，若不中断药物处理可能危及生命^[10]。

组织学上，药物反应与多种皮肤或皮下组织炎症反应有关。尽管嗜酸性粒细胞的出现可能是一种典型特征，但似乎没有哪种模式是某种特定药物所特异的^[11]。与全身用药相关的最常见的形式是真皮和皮下组织血管周围以淋巴细胞为主的炎细胞浸润^[4]。由于皮肤对各种不良刺激仅产生相对非特异性的不良反应，因此，常不能准确阐述发病相关的确切机制。

皮肤因其很高的代谢率而成为抗癌药重要的靶器官。癌症患者接受抗癌药物治疗后，已报道有多种形式的皮肤反应，但由于多重治疗且在癌症患者也发现了一系列其他类型的皮肤损伤，因此，很难将某种皮肤损伤归于某种特定药物^[12]。

皮肤药物反应在感染HIV病毒的患者中特别常见，其发生率随着免疫功能的恶化而增加^[13]。皮肤癌的发生率随着免疫抑制治疗时间的延长而升高，特别是在白种移植受者中^[14]。

皮肤是身体的最大器官，它不仅作为物理屏障，同时也起着先天性和适应性免疫防御的作用，因此皮肤好发生药物引起的反应或许并不奇怪。鳞状上皮细胞不仅是物理屏障，也是早期预警系统，其能够释放细胞因子和趋化因子来应对损伤。表皮中的免疫细胞包括特化的树突状细胞（称为朗格汉斯细胞）和上皮内淋巴细胞。正常真皮中的免疫细胞包括树突状细胞、肥大细胞及少量皮肤记忆性T淋巴细胞。真皮毛细血管后微静脉表达黏附分子，促使记忆性T淋巴细胞边集并迁出至非炎性皮肤，在炎症状态下直接募集中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和自然杀伤细胞（NK细胞）^[15]。包含B淋巴细胞、T淋巴细胞的适应性免疫系统，把向局部淋巴结的抗原递呈细胞及非致敏T细胞递送皮肤中所遇抗原的系统整合在一起。正是由于这