

安全性评价中毒性病理学研究存在的问题及标准化的途径

于 洲 徐海滨

(中国疾控中心营养与食品安全所,北京 100021)

摘 要: 毒性病理学是安全性评价的基础之一,但因为毒性病理的检验过程中缺少标准化的程序要求,检验结果的可比性差诊断质量难以提高。因此病理检验的标准化是发展和完善毒性病理学诊断的最佳途径,通过综述病理诊断标准、术语、结果和讨论方面存在的问题及标准化的途径,指出要形成统一的、完全接受和认可的毒性病理学标准化检查和评价程序,仍有大量的问题需要病理工作者在实践工作中去考虑,并不断地加强沟通。

关键词: 毒理学;法学;评价研究;安全

Problems in toxicopathology for safety evaluation and approach to solution

YU Zhou , XU Hai-bin

(National Institute for Nutrition and Food Safety , Chinese CDC , Beijing 100021 , China)

Abstract: Toxicologic pathology is a part of the base of safety evaluation , but because of the lack of standard process of examination , the diagnostic value of its result is usually low . So the standardization of pathological examination is highly necessary . The problems in criteria of diagnosis , nomenclature , outcome and discussion are reviewed , and the approach to standardization of pathological examination is proposed .

Key word: Toxicology ; Jurisprudence ; Evaluation Studies ; Safety

实验动物病理学检查是毒理学研究工作的一个重要组成部分,它从形态学角度提供毒物对机体的毒作用部位、方式、损害性质及程度的证据^[1]。在有关食品安全性评价的资料中,毒性病理学研究资料是必不可少的组成部分。如何把握和理解包括毒性病理结果在内的其它安全评价资料,并对其进行正确的解读,是判断受试物安全性的基础。在目前的安全性评价工作中,毒性病理学的诊断还存在一些问题,比如缺乏严格的整套毒性病理学的评价规范,对特殊检查和机制分析的研究做的不够深入,组织病理诊断质量不高,专业术语混乱,有时由于出现不适当的遗漏造成资料信息的丢失,使病理检查无法得出正确的结论。毒性病理检查程序的标准化是解决上述问题的较好办法之一。

1 存在的主要问题及原因

1.1 诊断标准的模糊 病理报告中最常见的问题是诊断结果中关于损伤的描述是否符合病理切片所反映的实际情况,目前没有统一的衡量的依据,这就是说如果在没有相关的诊断标准对损伤的分布和严

重程度进行判定的情况下,要作出损伤是由受试物引起的,并且具有生物学意义的结论对于检验人员来说很困难,特别是当不同的检验人员对最终损伤的程度有不同的看法和意见时,这点显得尤为突出。

难以形成诊断标准并达成共识的原因是多方面的,这与毒性病理学自身的一些特点有关^[2],总结起来主要有以下几点:1)毒性病理学研究的对象是生物体,而生物体不可避免地存在着个体间差异,比如对受试物的敏感性,对饲养环境的适应性等等,虽然可以通过随机化原则加以消除,但在样本量还不是绝对大的情况下对结果的正确判断仍有一定程度的影响。2)对毒性病理结果的判定主要依赖长期工作的检验人员的经验,而每位检验人员经验的获得与教育背景、工作能力、工作年限密切相关,由于不可预知的原因,在检验工作过程中,结果往往会带有检验人员自身的主观性和局限性,且容易受一些客观因素的影响。3)实验动物的质量目前虽有了标准,但实验动物中自发性疾病的发生仍不可避免,在没有全面的关于实验动物自发性疾病的病理检查排除和判别机制形成前,毒性病理学所罗列的自发性病变和损伤病变的鉴别很难确定,需要大量的工作才能建立鉴别诊断的标准。

作者简介:于洲 男 实习研究员

通讯作者:徐海滨 男 研究员

安全性评价中毒性病理学研究存在的问题及标准化的途径——于 洲 徐海滨

— 59 —

1.2 诊断术语不明确 在毒性病理检验过程中,另一个突出的矛盾就是诊断术语的不统一。如果不对使用的诊断术语的通用性加以解释,就会影响人们对毒性病理学检查结果的正确理解,干扰实验人员对结果的统计和判定^[3]。

病理检查术语的一致性要求使用特定的诊断术语去记录某种损伤。在存在有2个或3个术语可以相互替换情况下,就可能存在不同的检验人员对同一病理损伤在不同时期或不同的诊断上使用不同的诊断术语的现象。比如,肝细胞癌和恶性肝细胞瘤两个诊断术语可用于同一诊断,又比如“c-cell”、“clear cell”、“light cell”和“parafollicular cell”4个不同的诊断术语都可用于描述鼠类甲状腺的损伤^[3]。另一方面由2个或2个以上的检查人员做出病理诊断结论时,诊断术语使用的差别也会经常出现,有人进行过分析,当约有1/3的实验动物组织病理诊断是由普通病理工作人员进行检查,剩余的则由病理学者进行评价时,两者之间在诊断术语使用上的差别很明显^[4]。为了避免上述情况的出现,需要对诊断术语的意义及适用范围做明确的限定和说明,如果病理检查中没有对诊断术语进行确定,会因为描述和记录不同的病理损伤类型上出现的差别,而得出错误的检验结论。

1.3 检验结果的片面性 通常病理报告中缺少对病理结果的评价和讨论,有些只是得出结论但却没有详细地解释从报告中的病理数据怎样得出这样的结论,做出结论的理论依据是什么。而还有一些报告中的结论则完全只建立在对实验数据的统计的基础上,忽略了考虑所有与检验结果相关的其它实验数据,而这些数据往往会有一些重要的信息包含其中^[4]。这些步骤的缺失必然影响到毒性病理结论的准确性,损失大量有用的信息,因此病理结果的讨论应当成为病理检查程序的组成环节,并加以重视。

2 毒性病理学的标准化手段和方法

2.1 建立病理学历史数据库 历史数据的分析与标准化对于构建病理数据库至关重要,因为一个完善和具有较高水平的数据库的数据应来自不同实验室中不同病理工作者的实验资料^[5]。在统一标准前提下建立的历史病理资料数据库,对各种病变类型进行区分,同时也对病变程度等级进行规定,有利于达成大部分病理学者及病理学术界认同的标准^[6]。在这方面,有关的病理学历史数据在对啮齿类动物致癌物研究的解释和评价中已经显示出了它的价值。如果要对实验研究所获得的数据进行分析,或者想判断某种物质是否具有潜在的致癌性,可以通

过病理学历史数据获得的标准化的诊断标准和程序,使各项实验具有可比性,得出能反映受试物真实性毒性病理结果的报告^[7]。

2.2 鉴别和区别自发性病变 鉴别和区别自发性病变也是建立诊断标准的关键因素。鉴别出所有在组织和器官上病变和损伤是由自发性病变或受试物引起的,是毒性病理学做出正确诊断的前提^[8]。通常做法是在进行分析时将自发性病变设为一个阈值或者将其从已见的病变中分离出去再进行诊断和评价^[9]。在实验动物繁育过程中由于动物的自身原因和环境条件的改变等,或多或少存在自身疾病的诱因,因此对于自发性病变的考虑要求检验人员对自发性疾病在实验动物中的分布情况加以熟悉,性别、年龄、种系、等级、繁育机构等等都应成为综合考虑的因素,只有准确地排除了自发性病变的干扰,诊断标准才更科学,更能反映实际情况。

2.3 动物模型的建立 实验动物损伤模型也可用于诊断标准的建立。通过观察不同剂量毒性物质对实验动物特定组织和器官的损伤程度,建立合适的损伤等级模型,从而确定诊断标准。为了符合这种要求,需要足够的动物数量及合理的剂量设计,以涵盖各种主要的、可能的病变及程度,从而用标准和规范术语描述^[10,11]。目前已经建立了用于致癌物研究的小型鱼类鳗鱼的肝脏病变诊断标准,主要选择了针对非肿瘤性的、退化的、炎性的肝脏病理变化作为指标,病变的标准包括以下几种:肝细胞胞质内空泡、肝细胞炎性水肿、肝细胞透明样变、肝细胞囊肿和肝细胞坏死。炎性损伤标准为:肉芽肿,慢性炎症,巨嗜细胞集合,聚集性淋巴细胞浸润^[12]。该标准获得了美国国家病理工作组PWG(pathology working group)的认可。

2.4 形成规范的术语模式 诊断术语的命名要有严格的定义和规划,这是进行检验结果数据分类的前提,如果有的术语还未统一,此时可采用大多数有经验的学者或病理学术界比较一致意见的术语^[13]。在这方面,北美实验动物数据库、世界卫生组织等权威机构已做了大量的工作,他们纷纷推出了自己的诊断术语表,将病变类型与规范的诊断术语一一对应,对一些还无法统一的,通过一定的程序,面向世界范围征求意见,为最终的规范打下基础。

2.5 实验数据的正确判断和分析 病理检查中与病变相关连的资料可以通过初级数据资料和数据资料的形式加以分析。首先通过与损伤的程度和范围有关的标准来对原始实验数据进行有针对性的分列,所获得就是初级数据资料,然后在初级数据资料基础上再由人工或电子设备来完成数据分析,并使

用影象分析和立体技术,进而得到可用于结果判定的数据资料^[14]。病理结果的讨论,应掌握与受试物相关的资料和实验动物病理学的背景资料,如受试物的特点及暴露水平,自发性的病变以及历史性的对照资料等,同时讨论还应当包括对损伤的本质的描述,而且对对照组和实验组间差异显著的描述也成为对病理结果解释和评价的组成部分^[15]。在进行评价时,也要考虑各种病变出现和现象,如在研究过程中动物发生疾病,动物意外死亡,同时这些问题可能对研究结论所产生的影响应当列入讨论范围。当病理实验结果与历史对照病理结果的发生率存在差异时,也应予以讨论。病理检查的结果只是整个实验结论的组成部分,其它的相关资料比如体重、生物化学检测结果对得出完整的评价结论至关重要^[16]。因此在总结病理结果时,将上述的检验结果通盘考虑,会使结果更加客观、全面,远胜于单一的病理结论。

3 实验动物病理检验标准化进程的展望

随着毒性病理学的发展,越来越多的人认识到形成一套可行的毒性病理学检验和评价程序化标准,可以有效地减少系统误差造成的结果的偏倚,提高毒性病理学诊断结果的准确性和一致性,成为判断受试物安全性可靠的基础。目前虽然实验动物病理学已被广泛地应用于毒理学安全性评价过程,但应当看到,由于病理检验的特殊性以及人们对于毒性病理学检验和评价标准化的意义与可行性的认识仍有分歧,要形成统一的、完全接受和认可的毒性病理学标准化检查和评价程序,仍有大量的问题需要病理工作者在实践中去考虑,并不断地加强沟通。

参考文献

- [1] 张桥,主编. 卫生毒理学基础[M]. 北京:人民卫生出版社,2001.
- [2] Keen C, Hughes Earle A, Case M. The north american control animal database: a resource based on standardized nomenclature and diagnostic criteria [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(1): 75-79.
- [3] Shankelford C, Long G, Wolf J. Qualitative and quantitative analysis of nonneoplastic lesions in toxicology studies [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(1): 93-96.

- [4] Office of food additive safety. Toxicology principles for the safety assessment of food ingredients [M]. Red Book, 2000.
- [5] Deschl U, Kittle B, Rittinghausen S. The value of historical control data: scientific advantages for pathologists, industry and agencies [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(1): 80-87.
- [6] McAuslane JA, Lumley CE, Walker SR. The need for a control animal pathology database: an international survey [J]. *Toxicol Pathol*, 1999, 10(3): 205-213.
- [7] Haseman J K, Huff J, Boorman GA. Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents [J]. *Toxicol Pathol*, 1984, 12(2): 126-135.
- [8] Bomhard E, Karbe E, Loeser E. Spontaneous tumors of 2000 wistar TNO/W. 70 rats in two-year carcinogenicity studies [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1986, 7(1-2): 35-52.
- [9] Hardisty JF. Factors influencing laboratory animal spontaneous tumor profiles. *Toxicol Pathol*, 1985, 13(2): 95-104.
- [10] Gold LS, Manley NB, Slone TH. Compendium of chemical carcinogens by target organ: results of chronic bioassays in rats, mice hamsters, dogs, and monkeys [J]. *Toxicol Pathol*, 2001, 29(6): 639-652.
- [11] Carla L, Rick R, Daniel G. Recommended tissue list for histopathologic examination in repeat-dose toxicity and carcinogenicity studies: a proposal of the society of toxicologic pathology (STP) [J]. *Toxicol Pathol*, 2003, 31(2): 252-253.
- [12] Boorman GA, Botts S, Bunton TE. Diagnostic criteria for degenerative, inflammatory, pro-liferative nonneoplastic liver lesions in medaka (*Oryzias latipes*): consensus of a National Toxicology Program Pathology Working Group [J]. *Toxicol Pathol*, 1997, 25(2): 202-210.
- [13] Maronpot RR, Montgomery CA, Boorman GA. National toxicology program nomenclature for hepatoproliferative lesions of rats [J]. *Toxicol Pathol*, 1986, 14(2): 263-273.
- [14] Boorman GA, Haseman J K, Waters MD. Quality review procedures necessary for rodent pathology databases and toxicogenomic studies: the National Toxicology Program experience [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(1): 88-92.
- [15] Robert D, Andrea Rosner, Michael A. Validation: the new challenge for pathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(1): 31-39.
- [16] Ward JM, Hardisty JF, Haiely JR. Peer review in toxicologic pathology [J]. *Toxicol Pathol*, 1995, 23(2): 223-234.

[收稿日期:2004-11-11]

中图分类号:R15;R994.4 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2005)01-0059-03