

药物安全性评价毒性病理形态学检查能力验证研究

李珊珊^{1#}, 张颀^{1#}, 李双星¹, 霍桂桃¹, 杨艳伟¹, 项新华^{1*}, 屈哲^{1,2*}(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 药品监管科学全国重点实验室, 北京 102629)

摘要 **目的:** 通过评价参与能力验证实验室的诊断能力, 提升药物毒性病理学评价质量。**方法:** 根据中国合格评定国家认可委员会相关文件要求, 制备能力验证样品并发放, 参照每例案例样品的指定值及评分标准, 对参加实验室案例样品的组织病理学诊断、诊断要点描述、相关病理机制和其他病变描述 4 个方面的阐述, 给予相应得分, 总分 100 分。**结果:** 本次能力验证共有 92 个实验室参与并提交了诊断报告。79 个实验室结果被评定为“满意”, 13 个实验室结果为“不满意”。**结论:** 参加药物非临床安全性评价毒性病理形态学检查能力验证的实验室的诊断能力整体良好, 不满意的实验室需查明原因并进行整改, 以提升其诊断能力。

关键词: 毒性病理; 形态学检查; 能力验证; 实验室比对; 评价结果

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2025)11-1257-008

doi: 10.16153/j.1002-7777.2025-08-0021

Study on Proficiency Testing of Toxicologic Pathology Morphological Examination in Drug Safety Evaluation

Li Shanshan^{1#}, Zhang Di^{1#}, Li Shuangxing¹, Huo Guitao¹, Yang Yanwei¹, Xiang Xinhua^{1*}, Qu Zhe^{1,2*}(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To improve the quality of toxicologic pathology evaluation in non-clinical drug safety assessment by implementing a proficiency testing (PT) program to assess the diagnostic capabilities of participating laboratories. **Methods:** According to the relevant documents issued by the China National Accreditation Service for Conformity Assessment (CNAS), PT samples were prepared and distributed. Based on the designated values and scoring criteria for each case sample, the performance of each laboratory was evaluated and scored in four aspects: histopathological diagnosis, description of diagnostic features, interpretation of related pathological mechanisms, and description of other lesions. The total possible score was 100 points. **Results:** A total of 92 reference laboratories participated in this PT and submitted diagnostic reports. Among them, 79 laboratories were rated as “satisfactory,” while 13 laboratories were rated as “unsatisfactory.” **Conclusion:** Overall, the diagnostic capabilities of laboratories participating in the PT for toxicologic pathology examination in

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室: 基于人工智能的 CAR-T 细胞治疗产品药效及毒性评价病理辅助诊断技术研究 (编号 2025SKLDRS0364)

作者简介: 李珊珊 Tel: (010) 53851358; E-mail: lishanshan@nifdc.org.cn

共同第一作者: 张颀 Tel: (010) 67872233; E-mail: skystar.night@163.com

通信作者: 项新华 Tel: (010) 53851353; E-mail: xiangxh@nifdc.org.cn

屈哲 Tel: (010) 67872233; E-mail: quzhe@nifdc.org.cn

non-clinical safety evaluation were generally satisfactory. Laboratories with unsatisfactory results should identify the reasons and make rectifications to improve their diagnostic performance.

Keywords: toxicity pathology; morphological examination; proficiency testing; laboratory comparison; evaluation results

能力验证 (Proficiency Testing, PT) 也称能力验证活动, 是利用实验室间比对, 并根据预先制定的准则对参加者提交的检测结果进行评价, 从而确定实验室质量体系运行状态并提供能力证明的信息^[1]。能力验证作为一种外部评价实验室能力的手段, 可补充和完善实验室内部质量控制, 充分利用好这个手段, 可以起到多种作用^[2]。我国监管机构要求检验检测机构积极参加相关能力验证活动, 以确保其技术能力持续符合资质认定要求^[3], 例如原国家食品药品监督管理总局发布的《非临床研究质量管理规范》(2017 年版) 中第七条规定, 机构负责人的职责之一包括“确保研究机构根据研究需要参加必要的检测实验室能力验证和比对活动”; 同时, 国际实验室认可标准规定, 实验室应通过与其他实验室的结果比对 (例如参加能力验证) 来监控自身能力水平^[4-5]。研究^[6]表明, 参加能力验证对增强实验室检测能力、提高检测质量和加强实验室管理具有重要意义。

毒性病理形态学检查是临床前药物安全性评价中用于判定药物毒性作用靶器官、确定未观察到不良反应水平 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)、分析动物死亡原因等关键指标的“金标准”^[7]。然而, 由于我国毒性病理学科的起步和发展较晚, 相应的培训及考核体系尚不完善, 导致国内各 GLP 机构的诊断水平良莠不齐, 严重制约了我国药物安全性评价行业的发展。毒性病理形态学检查能力验证能够客观评价实验室在组织病理学诊断方面的能力水平, 发现影响诊断一致性的薄弱环节, 为实验室有针对性地改进提供依据。目前国内尚缺乏针对毒性病理形态学检查的实验室能力验证数据报道。

为了更好地服务于药物安全性评价的科学监管, 依据 ISO/IEC 17043《合格评定能力验证的通用要求》^[8], 中国食品药品检定研究院 (简称中检院) 于 2024 年首次在全国范围内开展规范性的毒性病理形态学检查实验室能力验证活动, 本研究旨在通过病变的一致性诊断和毒性病理学标准化术语的规范使用, 对参与实验室的诊断结果进行分析评

价, 并探讨存在的问题及改进建议, 为今后建立该领域能力验证工作的长效机制提供参考; 也为我国药物安全性评价行业标准化发展提供病理学专业技术支持, 并为监管部门科学监管提供依据。

1 方法

1.1 能力验证样品的准备与发放

本项能力验证样品为存入 U 盘中的 1 套案例, 包括 10 例全切片数字扫描图像, 在 20 倍放大率下, 图像像素大小为 0.46 μm , 对应分辨率约为 55000 dpi; 在 40 倍放大率下, 图像像素大小为 0.23 μm , 对应分辨率约为 110000 dpi。U 盘加密后通过邮寄方式随机发放给各个实验室。

1.2 样品检测方法要求

本项目测试 10 个病理数字图像的阅片, 案例来源于多品种药物的多类型临床前药物安全性评价研究。涉及的药品种包括化药、中药、生物制品、细胞治疗产品、纳米制剂; 涉及的试验类型包括致癌性试验、重复给药毒性试验、单次给药毒性试验、局部毒性试验、疾病模型、特殊部位给药试验等。每个案例需要从组织病理学诊断、诊断要点描述、相关病理机制和其他病变 4 个方面进行描述和评分。毒性病理学诊断术语和描述建议参照《国际通用毒性病理术语及诊断标准 (INHAND)》和《毒性病理学术语集 (第一版)》等毒性病理学相关出版书籍。

1.3 能力验证方案实施方法和流程

本次能力验证的实施分为 3 个阶段。

1.3.1 第一阶段: 项目筹备

(1) 构建毒性病理图像数据库, 数据库的图像均为全切片数字扫描图像 (像素大小 0.23 μm , 放大率 =40 \times , 约 110000 dpi; 0.46 μm , 放大率 =20 \times , 约 55000 dpi)。案例图像收集自全国各重点非临床药物安全性评价机构。

(2) 建立毒性病理学专家库, 专家需具有美国兽医病理学会 (ACVP) 或日本毒性病理学会 (JSTP) 认证的兽医病理专科医师资质, 或在国内

从事毒性病理学工作 15 年以上的知名专家, 并确定此次能力验证专家组组长。

(3) 制定项目实施方案。方案中明确能力验证项目的性质和目的、参加条件、样品特性、存储运输要求、日程安排、结果判定标准、防串通措施、计划费用等关键信息。

1.3.2 第二阶段: 案例筛选、专家一致性诊断及发样

按照难、中、易(比例为 6:3:1)选出由专家达成一致性诊断的 14 例案例作为能力验证的样品。分设 A、B、C 3 套考核案例(均来自中检院安评所构建的病理图像数据库, 每套案例的病例均备注了来源毒理试验的类型), 每套案例含 10 个病例, 即肿瘤性病变 4 例和非肿瘤性病变 6 例; 其中有 2 例中等难度的病例为差异案例(为防止串通而在不同单位间分配的不同考核案例)。3 套案例病变来自大鼠、小鼠、家兔和食蟹猴, 涉及呼吸系统、泌尿生殖系统、神经系统、淋巴造血系统、内分泌系统、消化系统、骨骼、特殊感官。案例样本通过加密 U 盘寄送方式随机分发给参加单位。

1.3.3 第三阶段: 结果判定、结果报告发布及证书发放

根据专家的一致性诊断和评分标准, 由评分组专家对各实验室提交的结果进行评分, 计算总分, 汇总参加单位的得分情况, 形成评价结果报告。结果报告主要内容包括各参加单位的诊断结果、差异结果的原因分析、本次能力验证的满意率情况, 以及进一步提高诊断水平的技术建议。最后, 向结果判定为满意的参加单位发放证书。

1.4 结果评价原则和标准

1.4.1 指定值确定

对案例诊断结果进行定性评价。按照《能力验证结果的统计处理和能力评价指南》^[9](CNAS-GL002)关于指定值的确定, 采用专家参加者确定的共识值作为指定值。本项目中, 每个案例的指定值(诊断结果)由毒性病理学专家库中的 7 位专家经讨论一致确定, 并据此制定评分标准。

1.4.2 评价方法及标准

本次活动要求参加实验室从案例的组织病理学诊断、诊断要点描述、相关病理机制和其他病变描述 4 个方面对每例案例进行阐述。每个参加单位需诊断 10 个案例, 总分 100 分。参照每例案例的指

定值及评分标准, 根据各个实验室提交的案例诊断结果与指定值的符合程度, 给予相应得分。评分由两位专家独立进行。如果两位专家评分分差小于等于 2 分, 则平均值为该案例最终得分; 如果分差大于 2 分, 则两位专家协商重新评分或调整分数; 如果仍无法达成一致, 则由评分组组长给出评分。评分组组长最终对所有案例的得分进行复审和确认。

本次能力验证结果评价分为“满意”和“不满意”, “满意”结果中分为“合格”和“优秀”两个等级。依据 10 个案例的总得分进行判定。

满意-优秀: 总得分高于 80.00 分(含 80.00 分), 判定为“优秀”。

满意-合格: 总得分在 60.00~80.00 分(含 60.00 分, 不含 80.00 分), 判定为“合格”。

不满意: 总得分低于 60.00 分, 判定为“不满意”。

2 结果与分析

2.1 参加单位总体评价结果

本次能力验证共收到 92 家单位的结果, 参加单位来自全国 22 个省、自治区和直辖市。其中以广东省、江苏省、上海市和北京市的参加单位居多。结果判定为满意-合格的有 34 家(占比 37%), 满意-优秀的 45 家(占比 49%), 不满意的 13 家(占比 14%)。本次毒性病理形态学检查能力验证项目的总体满意率为 86%。

2.2 案例样品得分结果

本次能力验证共包含 14 个案例, 其中 8 个为通用案例, 6 个为替换案例。14 个案例中有 11 个案例平均得分大于 6.00 分, 其余 3 个案例平均得分在 4.00~5.00 分。案例平均得分及误诊情况见表 1。

其中, 平均分最高的案例是肝脏的“肝细胞空泡化/脂肪变性”, 平均 9.00 分; 该案例为常见病变, 诊断特征相对单一, 为得分较高的主要原因。平均分最低的案例是睾丸的“生精小管扩张、精子瘀滞、生精小管变性/萎缩和支持细胞空泡变性”, 平均 4.48 分; 该案例存在诊断描述不全面, 未抓住主要病变特征, 生精小管扩张漏诊或误诊为变性/萎缩等问题, 导致得分较低。

4 个肿瘤性病变案例的平均分分别为胃鳞状细胞乳头状瘤 7.77 分、肾脏肾母细胞瘤 8.10 分、脾脏血管肉瘤 7.36 分、皮肤基底细胞癌 7.84 分。总体来看, 肿瘤案例的诊断准确率相对较高, 各实验

室对肿瘤病变特征的描述也较为全面。相反,部分非肿瘤性病变案例得分偏低。例如,大腿骨“小梁骨和皮质骨增多、骨髓造血细胞数量减少”案例的平均得分是 5.34 分,颌下腺“间质混合细胞聚集/间质炎症细胞浸润、腺泡萎缩、小叶导管/小叶间导管、上皮细胞变性/坏死、小叶导管/小叶间导管、鳞状上皮化生”案例平均得分 5.43 分。这 2 个案例来自某细胞治疗产品的临床前安全性评价研究,具

有受试物特征性的组织病理学改变,参加这 2 个案例诊断的实验室各有 30 家,前者 and 后者中分别有 7 家与 10 家实验室将上述病变误诊为肿瘤性病变。其余非肿瘤性病变案例的平均分在 6.00~8.00 分,病变类型包括局部刺激给药毒性相关病变、大型实验动物常见自发性或偶发性背景病变、典型疾病模型的病变等。这些案例的诊断准确率相对较高,失分主要体现在描述的准确性和全面性方面。

表 1 案例平均得分及误诊情况

案例序号	案例诊断	平均得分	误诊或漏诊情况(出现比例)
1	胃鳞状细胞乳头状瘤	7.77	胃溃疡(2%);非腺胃鳞状上皮细胞增生、非典型性增生(5%);胃黏膜上皮重度上皮瘤变(1%);前胃鳞癌(2%);角化过度、腺胃萎缩(2%);正常胃黏膜(1%)
2	肾脏肾母细胞瘤	8.10	肾脏黏液性管状和梭形细胞癌(1%);肾细胞癌(1%);肾移行细胞浸润癌(1%);后肾间质瘤(1%);肾间叶性肿瘤(1%)
3	肝脏肝细胞空泡化/脂肪变性	9.00	磷脂质沉积(1%)
4	耳血管周围/皮下炎症;皮肤溃疡愈合伴结痂形成;血管周围肉芽组织形成;血栓/机化	6.90	诊断不完整(62%)
5	脾脏肉芽肿性炎症	7.79	脾结核(2%);脾脏多结节性血管瘤(1%);纤维肉瘤(1%);淋巴瘤(1%);脾梗死(3%);脾局灶性坏死,可能为缺血性坏死(1%)
6	结肠糜烂/溃疡;黏膜坏死萎缩/肠腺腺腔扩张;黏膜再生/再生性增生	6.93	只诊断结肠炎、肠炎、炎症(21%);腺癌(3%)
7	脾脏血管瘤	7.36	脾脏错构瘤(1%);纤维化(2%);血管瘤(早期形成)(3%);肥大细胞白血病(1%);纤维肉瘤(1%);组织细胞肉瘤(3%);淋巴瘤(1%);重度淋巴萎缩、淋巴细胞减少(4%);组织细胞增多、髓外造血抑制、间质增生、基质细胞增生(5%);脾脏坏死、纤维化(1%);隐球菌感染(1%);结节状增生(1%)
8	皮肤基底细胞癌(皮脂腺细胞癌)	7.84	基底细胞瘤(8%);鳞状细胞癌(4%);乳腺癌(导管癌、腺癌)(3%);皮脂腺瘤(3%)
9	肾脏肾小球肾炎	8.01	肾小球内炎症细胞浸润(3%);肾小管变性、透明管型、肾间质炎症细胞浸润(3%)
10	大腿骨小梁骨和皮质骨增多;骨髓造血细胞数量减少	5.34	骨纤维瘤(3%);纤维骨性病(17%);骨肉瘤(17%);组织细胞肉瘤(3%);慢性骨髓炎(3%)
11	肺脏间质性肺炎/间质性炎症	7.21	肉芽肿性炎症、肺泡水肿、肺泡出血(16%);纤维素性肺炎(3%);急性肺损伤(3%);肺淤血、实质增生(3%)
12	脊髓白质空泡变性;轴突变性/神经纤维变性;胶质细胞增生	6.45	实验性变态反应性脑脊髓炎、损伤性脊髓炎(33%);脱髓鞘(17%);髓鞘内水肿(7%);脊髓损伤修复(3%);噬神经细胞作用(3%);神经元变性坏死(13%)

续表 1

案例序号	案例诊断	平均得分	误诊或漏诊情况 (出现比例)
13	颌下腺间质混合细胞聚集 / 间质炎症细胞浸润; 腺泡萎缩; 小叶导管 / 小叶间导管, 上皮细胞变性 / 坏死; 小叶导管 / 小叶间导管, 鳞状上皮化生	5.43	诊断不完整, 只诊断炎症或萎缩 (30%); 疑似接种的为鳞癌或腺癌细胞系浸润 (3%); 恶性淋巴瘤、淋巴瘤、髓系白血病、转移淋巴瘤 (23%); 鳞状细胞癌 (7%); 淋巴细胞性涎腺炎 (3%)
14	睾丸生精小管扩张; 精子瘀滞; 生精小管变性 / 萎缩; 支持细胞空泡变性	4.48	只诊断生精小管萎缩未诊断扩张 (63%); 生精功能低下、生精小管精子生成降低、睾丸损伤性改变 (9%); 睾丸间质细胞减少 (3%)

注: 参加案例序号 1~8 答题的实验室分别有 92 家; 参加案例序号 11 和 14 答题的实验室分别有 32 家; 参加案例序号 9、10、12 和 13 答题的实验室分别有 30 家。

2.3 案例样品差异诊断结果分析

2.3.1 肿瘤性病变

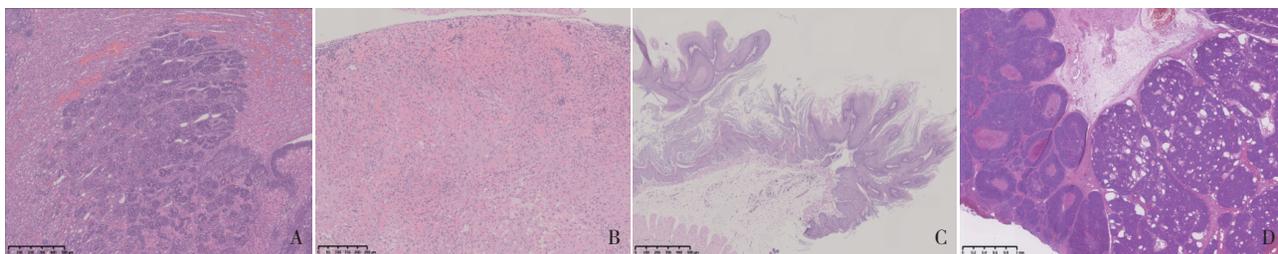
(1) 在肿瘤性病变案例样品中, 部分实验室存在误诊情况。例如, 有少数参加单位将 SD 大鼠肾脏的肾母细胞瘤误诊为肾脏黏液性管状和梭形细胞癌^[10]、肾细胞癌^[11]、肾移行细胞浸润癌^[12]、后肾间质瘤和肾间叶性肿瘤^[13]。肾母细胞瘤的起源是后肾胚基, 肿瘤细胞高度嗜碱性, 可分化形成较幼稚的肾小球和肾小管, 见图 1-A。相较之下, 肾脏黏液性管状和梭形细胞癌及肾细胞癌起源于肾小管上皮细胞, 肾移行细胞浸润癌起源于尿路上皮细胞, 后肾间质瘤和肾间叶性肿瘤则起源于间叶组织细胞。本案例的肿瘤组织中未见梭形样的间质成分细胞及黏液, 肿瘤细胞形态与肾母细胞瘤特征相符。肾母细胞瘤因为组织形态与肾间质瘤易混淆, 在 Seely JC^[14] 的报道中也有相关的描述。

(2) 转基因小鼠致癌试验中, 脾脏血管瘤^[15]病变表现典型, 见图 1-B。误诊主要在于未能识别其肿瘤性病变性质, 一些实验室将其诊断为错构瘤^[16]、血管瘤 (早期形成)、肥大细胞白血病、纤维肉瘤、组织细胞肉瘤或淋巴瘤。分析原因主要在

于混淆了其他类别的软组织肉瘤, 未能鉴别血管瘤肿瘤细胞形成血管这一特征 (血管瘤为内皮细胞源性肿瘤)。

(3) 转基因小鼠致癌试验中, 胃鳞状细胞乳头状瘤病变也较典型, 见图 1-C。该肿瘤呈特征性的指状 / 叶状突起 (外生性), 被覆不同厚度的鳞状上皮, 形成单个或多个复杂的分支纤维血管轴心, 误诊包括胃鳞状上皮细胞增生、非典型性增生和胃鳞癌。一些实验室未能准确判断肿瘤细胞是否突破基底膜来鉴别良恶性^[17]。对于此类鳞状上皮源性的增生性病变、瘤和癌, 诊断者需要加强鉴别诊断能力。

(4) 在 SD 大鼠慢性致癌性试验中, 有 1 案例皮肤同时具有皮肤基底细胞癌和皮脂腺细胞癌^[18]成分的复合性肿瘤, 见图 1-D。该案例中, 肿瘤的部分区域分化为皮脂腺上皮细胞, 另一部分区域为基底样肿瘤细胞, 可见有丝分裂象和坏死, 提示恶性程度较高。许多实验室将此案例误诊为鳞状上皮细胞癌、乳腺癌或皮脂腺瘤。但实际上, 在本案例中并未见鳞状上皮细胞癌的典型角化珠结构^[19], 也未呈现非腺样的肿瘤细胞特征, 而且恶性程度较高, 因此上述诊断不正确。



A. 食蟹猴肾脏肾母细胞瘤; B. 转基因小鼠脾脏血管瘤;
C. 转基因小鼠胃鳞状细胞乳头状瘤; D. SD 大鼠皮肤基底细胞癌和皮脂腺细胞癌。

图 1 肿瘤性病变

2.3.2 炎症性病变

本次考核的 4 例炎症性病变案例样品分别来自兔耳血管刺激试验部位组织、食蟹猴脾脏肉芽肿性炎症、食蟹猴结肠的糜烂 / 溃疡性炎症以及 BALB/c 小鼠呼吸道病毒感染模型的间质性肺炎，见图 2。

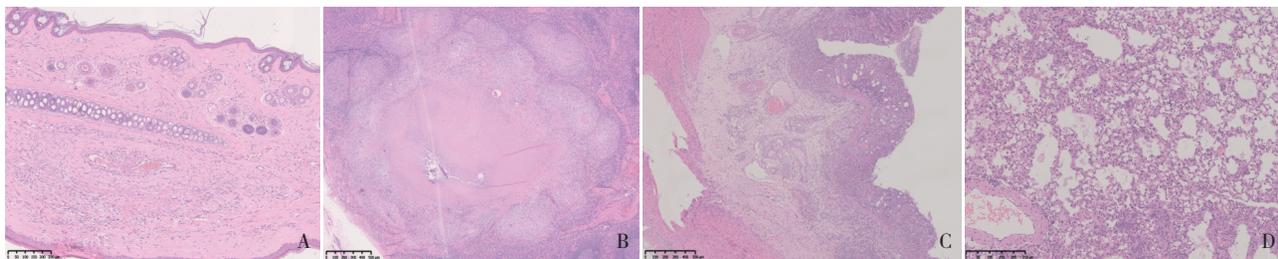
兔耳组织的病变表现为血管周围大量炎症细胞浸润、肉芽组织形成、血管内血栓及机化以及表皮脓疱和溃疡，以上病理变化属于给药操作引起的局部炎症反应。此案例的诊断要求是对于脾脏肉芽肿性炎症，需要指出炎症细胞的类型，包括活化的巨噬细胞、上皮样细胞、多核巨细胞及淋巴细胞等。有的实验室将该病变误诊为血管瘤、纤维瘤等肿瘤性病变；也有的将其诊断为结核，然而“结核”属于需要特殊染色才能确诊的诊断术语^[20]，

不建议在 HE 染色切片诊断中使用，应尽量采用描述性术语。

食蟹猴结肠的糜烂 / 溃疡性炎症是该动物种属常见的背景性病变，严重的肠道溃疡是导致动物死亡的原因之一^[21]。此类病变通常可见大量炎症细胞浸润，诊断时应注意区分“糜烂”和“溃疡”的定义^[22]。

呼吸道感染引起的小鼠间质性肺炎最具特征性的病变是肺泡上皮细胞和终末细支气管上皮细胞融合形成合胞体细胞。但是一些实验室容易漏诊这一特征。

总体而言，各实验室在炎症性病变的诊断中失分的主要原因是描述不够全面，以及少数情况的漏诊和误诊（将炎症误判为肿瘤）。



A. 兔耳局部血管刺激试验部位的炎症（血管周围炎症、肉芽组织形成、血栓及机化、表皮脓疱和溃疡）；
B. 食蟹猴脾脏肉芽肿性炎症；C. 食蟹猴结肠糜烂 / 溃疡性炎症；D. Balb/c 小鼠间质性肺炎。

图 2 炎症性病变

2.3.3 其他病变

在其他病变案例样品中，得分率较低的案例包括 1 例 CAR-T 细胞治疗产品引起的颌下腺复杂病变，表现为间质混合细胞聚集 / 间质炎症细胞浸润、腺泡萎缩、小叶导管 / 小叶间导管的上皮细胞变性 / 坏死、小叶导管 / 小叶间导管的鳞状上皮化生。该案例病变较为复杂，首先要注意该案例提供的信息中已提示受试物为 CAR-T 细胞产品，否则容易将大量的混合细胞或炎症细胞浸润误诊为淋巴瘤。此外，对于腺泡的病变也应从减少、坏死、化生等方面进行全面的描述。这个案例的结果反映了毒性病理从业者对新类型药物毒性特点的认识有待加强。

又如，对于生殖系统（例如睾丸）、神经系统（例如脊髓）及骨组织等案例的病变诊断。本次考核也是从特殊组织器官系统病变类型方面来全面考察实验室的诊断水平。从误诊的情况来看，有些将

睾丸生精小管扩张误诊为萎缩，将大腿小梁骨和皮质骨增生误诊为骨肉瘤，将神经纤维空泡变性和炎症改变诊断为水肿。以上误判反映出部分实验室诊断人员对形态相似病变的鉴别，以及对特殊器官病变特征掌握的不足。

3 讨论

本次开展的全国范围药物非临床安全性评价毒性病理形态学检查能力验证是我国毒性病理学领域的一次有益尝试，客观地反映出我国药物非临床安全性评价研究毒性病理评价能力现状，大部分参加实验室的毒性病理诊断能力良好。

从本次能力验证的结果分析可以看出，各实验室在病理诊断技术上存在的主要不足包括：（1）存在一定的错误诊断率：对于肿瘤性病变的诊断，部分人员无法根据肿瘤的组织结构和细胞形态准确判断肿瘤的组织来源及良恶性。（2）诊断描述不够准确、全面：对于非肿瘤病变，如果无法用一

个准确、概括的诊断术语描述,应采用多个具有描述性的术语进行诊断。一些实验室在描述病变时用词不当或不充分,影响了诊断准确性。(3) 毒性病理术语使用不规范:诊断过程中存在使用不规范术语的情况,例如将“损伤性改变”“损伤修复”等更符合临床症状或预后描述的词语用于病理诊断,不利于结果的规范表达。(4) 相关背景知识储备不足:对常用实验动物种属的自发性或偶发性病变缺少足够了解,对新药品种可能引起的毒性病理学改变缺乏诊断经验,影响了对特殊病变的判断。

针对本次能力验证中发现的上述问题,结果判定为不满意的实验室需查明原因并进行整改,以提升其诊断能力。

为提高各参加实验室的毒性病理诊断能力,提出以下建议:(1) 加强培训和交流:坚持定期参加毒性病理读片会,通过病理学同行评议、利用权威的毒性病理学工具书(例如《国际通用毒性病理术语及诊断标准(INHAND)》^[23])和查阅最新文献等方式,不断培训和学习,积累毒性病理学理论知识和诊断经验。(2) 熟练掌握诊断方法:掌握毒性病理诊断的一般思路和方法,总结并回顾药物相关的特征性病变类型,熟悉不同种属实验动物常见的自发性和偶发性背景病变,了解病变与药物或疾病的相关机制,为判断药物引起的不良反应病变提供依据。(3) 规范使用诊断术语:在诊断中严格使用标准化的病理学术语,避免使用模糊或不规范的表述。对不能确切命名的病变,应采用描述性诊断,并尽量避免使用需要特殊检查才能确诊的诊断名词,以提高诊断结论的准确性和可理解性。(4) 丰富相关背景知识:加强对常用实验动物背景病变的学习,尤其关注新药、新治疗技术可能引发的特殊组织病理学改变。通过案例积累和文献学习,提高对形态相似病变的鉴别能力,增强对特殊器官系统病变特征的掌握。

4 结语

中检院举办的首次全国范围的毒性病理形态学检查能力验证活动计划周全,项目实施按照预期顺利完成。评价结果准确、客观地反映了我国毒性病理学学科领域的整体水平,有利于促进我国毒性病理学培训和考核体系的完善,为我国建立常态化的毒性病理学室间质量评价机制提供了经验。该项目的开展服务于国家药品监管战略目标,为保障我

国创新药物研究发展、监管部门实施科学监管提供了技术支撑。

参考文献:

- [1] 国家标准化管理委员会. GB/T 27043—2012/ISO/IEC 17043 合格评定能力验证的通用要求[S]. 2023.
- [2] 郝铃竹, 薛雅光. 谈能力验证在实验室质量管理中的作用[J]. 中国医药指南, 2019, 17(33): 385-386.
- [3] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RLD2 能力验证规则[S]. 2018.
- [4] 国家市场监督管理总局. 检验检测机构能力验证管理办法[S]. 2023.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 58: Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies[S]. 2025.
- [6] 姜亚军, 国原源, 何国忠, 等. 我国实验室能力评价研究进展[J]. 中国医学装备, 2023, 20(11): 173-177.
- [7] 霍桂桃, 吕建军, 杨艳伟, 等. 毒性病理学家全球资质认证的必要性及关注点[J]. 中国药事, 2018, 32(2): 184-189.
- [8] International Organization for Standardization. ISO/IEC 17043: 2023 “Conformity Assessment General Requirements for the Competence of Proficiency Testing Providers[S]. 2023.
- [9] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL002 能力验证结果的统计处理和评价指南[S]. 2018.
- [10] Rzymkowska J, Dudek M, Ligaj M, et al. Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma[J]. Cent Eur J Urol, 2012, 65(3): 164-166.
- [11] Mannan R, Wang X, Bawa PS, et al. Characterization of Intercalated Cell Markers KIT and LINC01187 in Chromophobe Renal Cell Carcinoma and Other Renal Neoplasms[J]. Int J Surg Pathol, 2023, 31(6): 1027-1040.
- [12] Militernol G, Bazzo R, Bevilacqua D, et al. Transitional Cell Carcinoma of the Renal Pelvis in Two Dogs[J]. Vet Med, 2003, 50: 457-459.
- [13] Hard GC, Seely JC, Betz LJ. A Survey of Mesenchyme-Related Tumors of the Rat Kidney in the National Toxicology Program Archives with Particular Reference to Renal Mesenchymal Tumor[J]. Toxicol Pathol, 2016, 44(6): 848-855.
- [14] Seely JC. Renal Mesenchymal Tumor vs Nephroblastoma:

- Revisited[J]. *J Toxicol Pathol*, 2004, 17: 131-136.
- [15] Meilan Jin, Sayaka Matsumoto, Yasuaki Dewa, et al. Extremely Weak Tumor-Promoting Effect of Troglitazone on Splenic Hemangiosarcomas in RasH2 Mice Induced by Urethane[J]. *Arch Toxicol*, 2008, 82: 771-777.
- [16] Kaza RK, Azar S, Al-Hawary MM. Primary and Secondary Neoplasms of the Spleen[J]. *Cancer Imaging*, 2010, 10: 173-82.
- [17] Tsukamoto T, Mizoshita T, Tatematsu M. Animal Models of Stomach Carcinogenesis[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35: 636-648.
- [18] Senoh H, Kasai T, Hirai S, et al. Multi-Organ Carcinogenicity by Inhalation Exposure to 2-Bromopropane in Rats[J]. *J Occup Health*, 2023, 65(1): e12388.
- [19] 姚仕伟, 余晗. 胃鳞状细胞癌发生来源及机制研究进展[J]. *局部手术学杂志*, 2024, 33(10): 841-843.
- [20] 穆晶, 赵丹, 董宇杰, 等. 结核病病理学诊断的研究进展与临床应用[J]. *结核病与肺部健康杂志*, 2017, 6(4): 386-389.
- [21] Padovan D, Cantrell C. Causes of Death of Infant Rhesus and Squirrel Monkeys[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1983, 183(11): 1182-1184.
- [22] Parker GA, Gilmore CJ, Dubois A. Spontaneous Gastric Ulcers in a Rhesus Monkey[J]. *Brain Res Bull*, 1981, 6(5): 445-7.
- [23] P. 格里夫斯等编著, 任进等翻译. 国际通用毒性病理术语及诊断标准 (INHAND)[M]. 第一版. 北京: 科学出版社, 2023.

(收稿日期 2025 年 8 月 12 日 编辑 郑丽娥)