

T/GDPMAA

团体标准

T/GDPMAA 0019—2025

高脂膳食诱导食蟹猴代谢综合征 模型评价规范

Evaluation Criteria for a High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome Model in
Cynomolgus Macaque

(发布稿)

(本文件完成时间：2025.07.29)

2025 - 08 - 01 发布

2025 - 08 - 01 实施

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 模型制备	2
4.1 实验猴筛选	2
4.2 实验猴饲养环境	2
4.3 高脂膳食成分	2
4.4 高脂膳食饲喂方法	2
5 模型评价方法	2
5.1 检测指标	2
5.2 检测方法	2
6 模型判定	3
6.1 食蟹猴代谢综合征模型	3
6.2 代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎	3
6.3 代谢综合征相关的糖尿病	4
6.4 代谢综合征相关的心血管病风险	4
参考文献	5

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由广东省生物技术研究院（广东省实验动物监测中心）提出。

本文件由广东省精准医学应用学会归口。

本文件起草单位：广东省生物技术研究院（广东省实验动物监测中心）、广东省人民医院、深圳市人民医院、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、广州华珍生物科技有限公司。

本文件主要起草人：陈洪毅，刘书华，周丹，罗淞元，金毅，刘炜，蔡磊，黄忠强，李韵峰，关雅伦，杜卓君，臧德跃，刘尧，巢琳琳，杨涵，刘文亮，陈小曲，潘金春，李舸，张钰。

引 言

代谢综合征（Metabolic syndrome, MS）是患者以肥胖、高血压、糖代谢及血脂异常等为主要临床表现的症候群。随着我国近年来经济的高速发展及人民饮食习惯、生活方式的改变，我国MS的患病率近年来快速增长趋势，防治形势严峻。根据我国《健康中国行动（2019-2030）》中重点防治的心血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等四种重大慢性病，MS与之关系密切，开展MS疾病模型研究对开展慢病防治具有重要意义。

非人灵长类动物与人类在遗传和生理上存在高度的相似性，能表现出类似的胰岛素抵抗、脂质代谢异常等特征，可以很好地模拟人类代谢性疾病的病理生理过程。本标准通过给予高脂膳食方式诱导代谢综合征猴模型，评价导致脂肪肝、糖尿病、心血管疾病等风险，为代谢综合征相关疾病研究提供疾病模型规范。

高脂膳食诱导食蟹猴代谢综合征 模型评价规范

1 范围

本文件规定了高脂膳食诱导食蟹猴代谢综合征模型制备、模型评价方法和模型判定方法。本文件适用于高脂膳食诱导食蟹猴代谢综合征模型制备及应用评价。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 14922 实验动物 微生物、寄生虫等级及监测

GB 14925 实验动物 环境及设施

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

代谢综合征 Metabolic syndrome

是指由多种代谢异常聚集而成的综合征，主要包括肥胖（尤其是中心性肥胖）、高血糖、高血压、血脂异常等。这些代谢异常相互关联，共同增加心血管疾病和糖尿病的风险。

3.2

代谢功能障碍相关的脂肪性肝病 Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)

是基于肝细胞内脂肪沉积以及与之相关的多系统代谢功能紊乱的疾病。

3.3

代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)

是一种与代谢功能障碍密切相关的肝脏疾病。主要表现为肝脏内脂肪的过度积累，并伴有显著的肝细胞损伤和炎症，这种损伤和炎症并非由过量饮酒引起，而是与代谢功能障碍密切相关。

3.4

2型糖尿病 Type 2 diabetes

指因为遗传、环境因素引起胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗，导致血糖水平增高的一种慢性疾病。

3.5

代谢性心血管疾病 Cardiometabolic-based chronic disease (CMBCD)

指代谢异常（如肥胖、糖尿病、血脂异常等）与心血管损害之间的因果关系，并导致动脉粥样硬化性心血管病的发生和发展。

3.6

身体质量指数 Body mass index (BMI)

反映身体的匀称程度，且与体脂的含量密切相关，是国际上常用的衡量身体胖瘦程度以及是否健康的一个标准。食蟹猴的BMI ≥ 40 kg/m²为肥胖。

3.7

肝活体组织检查 Liver biopsy

肝活体组织检查，也叫肝穿刺检查，是一种直接采取食蟹猴的肝组织进行病理学和病原学检查的方法。

3.8

磁共振质子密度脂肪含量测定 Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF)

一种非侵入性成像技术，用于量化组织中的脂肪含量，尤其适用于评估肝脏脂肪含量。其测量结果以百分比表示，反映脂肪质子与总质子（脂肪+水）的比例。

3.9

心脏超声检测 Cardiac ultrasound detection

也称为超声心动图，是一种无创的医学检查方法，通过超声波技术来检查和评估食蟹猴的心脏结构、功能和血流动力学。

4 模型制备

4.1 实验猴筛选

高脂膳食诱导代谢综合征模型制备的食蟹猴，宜选择10岁以上，雄性，BMI>30 kg/m²，精神状态良好，被毛光亮，发育良好，肢体健全，活动自如，饮食正常；无心血管疾病、糖尿病、炎性肝胆或肠道疾病等病史；微生物、寄生虫等级满足GB 14922要求。

4.2 实验猴饲养环境

饲养环境满足GB 14925的要求；每笼饲养1只动物，充分保障环境丰富度；房间和笼具每天冲洗一次，每周彻底刷洗一次，消毒一次等。

4.3 高脂膳食成分

高脂膳食饲料须保证基础营养，粗蛋白（干物质）含量不低于15%，尽量保证多源化的脂肪添加，粗脂肪含量不低于20%，胆固醇含量不低于1%。每天按照食蟹猴体重3%-5%（干重）的食物量进行定时投喂。

4.4 高脂膳食饲喂方法

每日投喂分3次，早餐100±5 g普通饲料，午餐150±5 g水果，晚餐150±5 g高脂膳食，自由饮水。

5 模型评价方法

5.1 检测指标

食蟹猴饲喂高脂膳食0月、6月、12月、18月进行BMI、体脂、血液学（血细胞、血液生化）、肝活体组织检查、肝脏脂肪含量、心脏B超等指标检测。

5.2 检测方法

5.2.1 BMI 检测

定期测定实验猴体重和冠臀长度计算BMI。

$$BMI = \frac{W}{L}$$

式中：

BMI——身体质量指数；

W——体重；

L——冠臀长度。

5.2.2 血液学检测

定期采集外周血，为保证空腹血糖值，血液采集时间为早上进食前，根据检测指标确定采血量，一般4-5 mL。血脂指标包括总胆固醇（TCHO）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白（LDL-C）、高密度脂蛋白（HDL-C）；肝功能指标包括丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）等；血糖指标包括葡萄糖（GLU）和糖化血红蛋白（HbA1c）等。当出现临床症状时，可开展炎症指标检测包括C-反应蛋白（CRP）、肿瘤

坏死因子 α (TNF α)、白介素6 (IL-6)、白介素8 (IL-8)、脂联素 (ADPN)、瘦素 (LEPTIN) 和CXC趋化因子配体10 (CXCL10) 等。

5.2.3 肝活体组织检查

保证无菌操作条件下, B超对肝脏扫查确定穿刺部位, 宜选择右侧腋前线至锁骨中线第7、8、9肋间肝脏切面较大处, 避开胆囊、大血管及肝脏上下缘进行穿刺。一次最多不超过3次重复肝穿, 组织长度约1厘米。

5.2.4 肝脂肪定量检测

通过磁共振成像质子密度脂肪分数(MRI-PDF)进行肝脏脂肪定量检测。通过MRI扫描获取肝脏高质量图像, 扫描结构定位和多回波脂肪成像等, 使用成像数据分析软件, 进行肝脏脂肪含量检测。

5.2.5 心脏超声检测

通过心脏超声仪检测心脏四个腔室的大小、容积及室壁厚度, 二尖瓣、主动脉瓣及肺动脉瓣的流速, 利用超声心动图计算左室射血分数(LVEF, %)、左室心输出量(SV, ml)、左室每搏输出量(CO, ml)、左室收缩末期内径(LVESD, cm)、左室收缩末容积(LVESV, cm)、左室舒张末期内径(LVEDD, cm)、左室舒张末容积(LVEDV, ml)、室间隔舒张末径(IVS, cm)、左室后壁舒张末径(LVPW, cm)、左心房前后径(LAD, cm)、左心房容积(LAV, ml)、二尖瓣舒张早期血流速度(E, m/s)、二尖瓣舒张晚期血流速度(A, m/s)、二尖瓣环舒张早期心肌运动速度(Sep-e', m/s)、左室侧壁舒张早期心肌运动速度(Lat-e', m/s)等。通过公式计算左室质量(LVM, g)。

$$LVM = [(LVEDD + IVS + LVPW)^3 - (LVEDD)^3] \times 0.8 \times 1.04 + 0.6$$

式中:

LVM——左室质量;

LVEDD——心室舒张末期内径;

IVS——室间隔舒张末径;

LVPW——左室后壁舒张末径。

6 模型判定

6.1 食蟹猴代谢综合征模型

需至少符合以下4项指标中的3项:

- 1) 肥胖: BMI ≥ 40 kg/m²。
- 2) 高血糖: 空腹血糖值 ≥ 5.5 mmol/L。
- 3) 高血压: 收缩压 ≥ 140 或舒张压 ≥ 90 。
- 4) 高血脂: 空腹TG ≥ 1.7 mmol/L, TCHO ≥ 6.2 mmol/L, LDL-C ≥ 4.1 mmol/L。

6.2 代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎

除应符合6.1要求外, 还应符合以下要求:

- 1) 肝活体组织检查: 肝脏穿刺活检病理学诊断, 随着高脂膳食干预时间增加, 5%以上肝脏细胞中可见明显脂肪变、出现炎细胞浸润灶, 以及肝纤维化病变。根据表1进行病变评分, 肝细胞脂肪变, 肝小叶内出现炎症灶可判定为代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎。
- 2) 肝脂肪含量: MRI-PDF 定量评价代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎脂肪含量 $>5\%$ 。
- 3) 炎症指标: C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素6 (IL-6)、白介素8 (IL-8)、脂联素 (ADPN)、瘦素 (LEPTIN) 和CXC趋化因子配体10 (CXCL10) 显著升高。

表 1 肝组织病理学诊断评分表

病变程度	评分标准			
	0分 (<5%)	1分 (5%-33%)	2分 (34%-66%)	3分 (>66%)
肝细胞脂肪变	0分 (<5%)	1分 (5%-33%)	2分 (34%-66%)	3分 (>66%)
小叶内炎症（200倍光镜视野下计数炎症/坏死灶）	0分 (无)	1分 (<2个)	2分 (2-4个)	3分 (>4个)
纤维化	0分 (无)	肝小叶周边型为主： <1/3 两个临近汇管区之间的距离 窦周型为主：轻度（纤维化局限于肝窦周围，未形成桥接纤维化） 1分	肝小叶周边型为主： 1/3-2/3 两个临近汇管区之间的距离 窦周型为主：中度（纤维化扩展到肝窦周围并形成部分桥接纤维化） 2分	肝小叶周边型为主： >2/3 两个临近汇管区之间的距离 窦周型为主：重度（广泛桥接纤维化，或伴有结节形成） 3分

6.3 代谢综合征相关的糖尿病

除应符合6.1要求外，还应符合以下要求：

- 1) 符合 6.1 的要求，且动物出现多饮、多尿、多食、体重减少现象。
- 2) 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L。
- 3) 糖化血红蛋白 $\geq 6.0\%$ 。

6.4 代谢综合征相关的心血管病风险

除应符合6.1要求外，还应符合以下要求：

- 1) 符合 6.1 的要求。
- 2) B超检查心脏结构和功能发生改变，常见心肌肥厚特征。
- 3) 冠脉造影评估管腔狭窄程度。

参 考 文 献

- [1] 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学分会脂肪肝与酒精性肝病学组等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(10):748-753.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021(008):041.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(12):1000-1038.
- [4] GB/T 35892 实验动物 福利伦理审查指南[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [5] SN/T 1784 猕猴属实验动物人工饲养繁殖技术及管理标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(5): 330-338.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 312-314.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(12): 1000-1038.
-