

ICS 65.020.30

B 44



中国实验动物学会团体标准

T/CALAS 108-2021

实验动物 骨与关节疾病食蟹猴模型 评价规范

Laboratory animal—Evaluation specification for bone and joint diseases of cynomolgus models

2022-01-10 发布

2022-01-10 实施

中国实验动物学会 发布

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。

本文件由中国实验动物学会归口。

本文件由全国实验动物标准化技术委员会（SAC/TC281）技术审查。

本文件由中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会提出并组织起草。

本文件起草单位：广东省实验动物监测所、广东药科大学、广州春盛生物研究院有限公司、从化市华珍动物养殖场（普通合伙）。

本文件主要起草人：贾欢欢、陈梅丽、李文德、卢丽、吴玉娥、班俊峰、关业枝、赵维波、陈梅玲、黄韧、廖金娥、马荣华、许良知。

实验动物 骨与关节疾病食蟹猴模型评价规范

1 范围

本文件规定了两种食蟹猴常见的骨与关节疾病膝骨关节炎和强直性脊柱炎食蟹猴疾病模型的评价方法。

本文件适用于自发性或诱发性膝骨关节炎和强直性脊柱炎食蟹猴疾病模型的评价。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注明日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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。

《骨关节炎诊疗指南》（中华医学会，2018年）

《强直性脊柱炎诊断标准》[纽约标准（修订），1984年]

《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》（中华医学会风湿病学会，2010年）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

膝骨关节炎 knee osteoarthritis (KOA)

多种因素引起的膝关节软骨退化损伤、关节边缘和软骨下骨反应性增生的一种退行性病变。

3.2

强直性脊柱炎 ankylosing spondylitis (AS)

以骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要症状的一种全身性自身免疫性疾病。

3.3

人类疾病动物模型 animal models of human diseases

为阐明人类疾病的发生机制或建立治疗方法而制作的，具有人类疾病模拟表现的实验动物。

3.4

鉴别诊断 differential diagnosis

与其他疾病鉴别，并排除其他疾病可能的诊断。

3.5

检测指标缩略语

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; HGB: 血红蛋白; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; GLOB: 球蛋白; ALP: 碱性磷酸酶; Ca: 钙; P: 磷; CRP: C-反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率(血沉); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-17: 白细胞介素-17; IL-6: 白细胞介素-6; IgM-RF: 类风湿因子 IgM; 抗 CCP 抗体: 抗环瓜氨酸肽抗体; PCT: 降钙素原; ASO 抗体: 抗链球菌溶血素 O 抗体; CT: 电子计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像。

4 检查及评价程序

4.1 膝骨关节炎食蟹猴疾病模型检查及评价程序

膝骨关节炎食蟹猴疾病模型检查及评价程序见图 1。

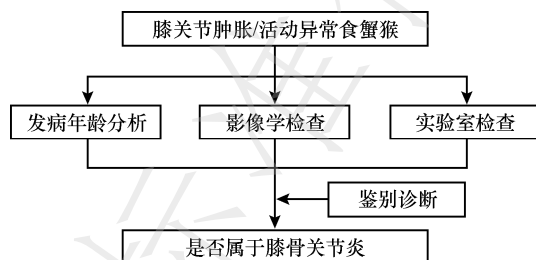


图 1 膝骨关节炎食蟹猴疾病模型检查及评价程序

4.2 强直性脊柱炎食蟹猴疾病模型检查及评价程序

强直性脊柱炎食蟹猴疾病模型检查及评价程序见图 2。

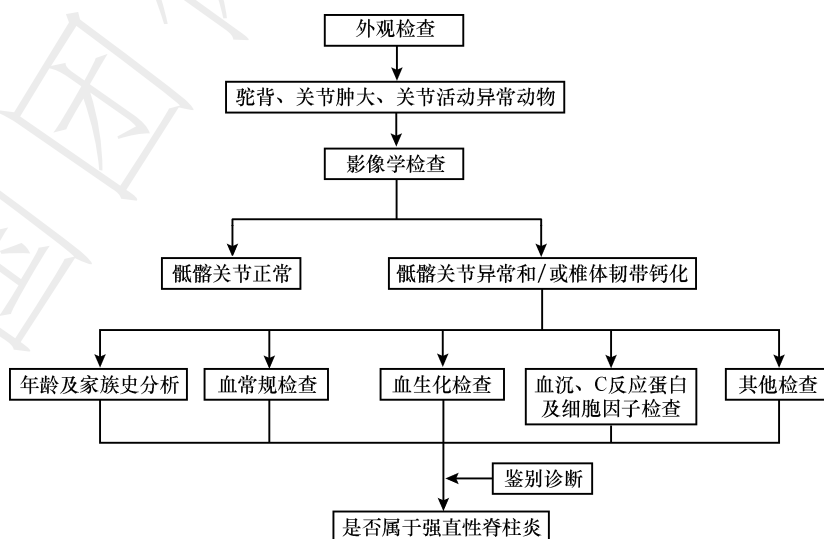


图 2 强直性脊柱炎食蟹猴疾病模型检查及评价程序

5 检查内容及评价规则

5.1 膝骨关节炎食蟹猴疾病模型

5.1.1 检查内容

5.1.1.1 临床症状检查

观察动物膝关节是否存在畸形、活动受限、骨摩擦音及肌肉萎缩等临床症状。

5.1.1.2 影像学检查

动物麻醉后，对双侧膝关节进行影像学检查（X光、CT和MRI检查），分析关节间隙宽度、关节积液、软骨下骨、关节软骨及半月板的病变。

5.1.1.3 其他检查

采外周血进行ESR检查，分离血清进行CRP、IgM-RF、PCT、ASO抗体检测。

5.1.2 评价规则

5.1.2.1 临床症状

- 关节活动受限：骨赘、软骨损伤、疼痛等引起膝关节活动度受限。
- 关节畸形：骨赘、关节滑膜炎积液造成的关节肿大。
- 骨摩擦音：关节软骨破坏，关节面不平整，关节活动时出现骨摩擦音。
- 肌肉萎缩：关节疼痛和活动能力下降导致受累关节周围肌肉萎缩，关节无力。

5.1.2.2 影像学表现

a) X光检查：表现为受累关节非对称性关节间隙狭窄，软骨下骨硬化和（或）囊性变，关节边缘骨赘形成。部分动物可有不同程度的关节肿胀，关节内可见游离体，甚至关节变形。

b) CT检查：表现为受累关节间隙狭窄、软骨下骨硬化、囊性变和骨赘增生等。

c) MRI检查：表现为受累关节软骨变薄，缺损，骨髓水肿、半月板损伤及变性、关节积液及腭窝囊肿。

5.1.2.3 实验室检查

若伴有滑膜炎时，疾病动物外周血CRP及ESR会轻度升高。

5.1.2.4 鉴别诊断

需与类风湿性关节炎、感染性关节炎、强直性脊柱炎进行鉴别诊断。

5.1.3 评价标准

满足影像学改变及临床症状任意2条，可评价为膝骨关节炎。外周血ESR及CRP结果可作为辅助评价指标。

5.2 强直性脊柱炎食蟹猴疾病模型

5.2.1 检查内容

5.2.1.1 临床症状检查

观察动物是否存在驼背、四肢肌肉萎缩、关节活动程度下降和运动状态变差等临床症状。

5.2.1.2 影像学检查

动物麻醉后，对骶髂关节、脊柱进行 X 光检查，对于无法准确判断骶髂关节是否有病变的动物进行 CT 或 MRI 检查。

5.2.1.3 ESR、CRP 及细胞因子检查

采集外周血进行 ESR 检测，分离血清进行 CRP 及相关细胞因子（TNF- α 、IL-17 及 IL-6 等）检测。

5.2.1.4 血常规及血生化检查

采集外周血进行血常规检测，分离血清进行血生化相关指标（TP、ALB、GLOB、ALP、Ca、P 等）检测。

5.2.1.5 年龄及家族史分析

对于自发性动物模型，影像学检查骶髂关节异常动物，分析其年龄及家族患病史。

5.2.1.6 其他检查

采集外周血分离血清进行 IgM-RF、抗 CCP 抗体、PCT、ASO 抗体检测。

5.2.2 评价规则

5.2.2.1 临床症状

AS 食蟹猴普遍会出现驼背、四肢肌肉萎缩、关节活动程度下降、运动状态变差等临床症状。

5.2.2.2 影像学表现

AS 食蟹猴骶髂关节均会出现不同程度的影像学改变，如关节面骨侵蚀、增生硬化及囊性变，关节边缘呈锯齿样改变，关节面模糊，骨皮质不连续，关节间隙增宽或变窄，严重者出现完全性关节强直。AS 食蟹猴椎体常存在不同程度的影像学改变，如韧带钙化、骨赘、骨桥，严重者椎体呈“竹节样”改变。

骶髂关节影像学诊断标准分为 5 期。

a) 0 级为正常骶髂关节。

b) 1 期为可疑骶髂关节炎。

c) 2 期为骶髂关节边缘模糊，略有硬化和微小侵袭病变，关节间隙无改变。

d) 3 期为中度或进展性骶髂关节炎，伴有一项（或以上）变化：近关节区硬化、关节间隙变窄或增宽、骨质破坏或部分强直。

e) 4 期为关节完全融合或强直，伴随或不伴随骨硬化。

5.2.2.3 ESR、CRP 及细胞因子检查

AS 食蟹猴炎症急性期 ESR、CRP、TNF- α 及 IL-17 水平升高。

5.2.2.4 血常规及血生化检查

AS 食蟹猴外周血 WBC 数量升高或正常，PLT 升高，HGB 下降；血清中 ALP、GLOB、TP 水平升高，ALB 水平下降。

5.2.2.5 年龄及家族史表现

对于自发性模型，AS 食蟹猴 2 岁或更早时可出现明显的骶髂关节病变和/或椎体韧带钙化，并伴随一定的家族聚集性。

5.2.2.6 其他检查

AS 食蟹猴外周血血清中 IgM-RF、抗 CCP 抗体、PCT 及 ASO 抗体均不会出现明显改变。

5.2.2.7 鉴别诊断

需与骨性关节炎、类风湿性关节炎、感染性关节炎、弥漫性特发性骨质增生症等模型进行鉴别诊断。

5.2.3 评价标准

部分满足临床症状表现，双侧骶髂关节影像学分级大于或等于 2 级，或单侧骶髂关节影像学分级在 3~4 级，可评价为强直性脊柱炎。ESR、CRP 及细胞因子、血常规、血生化、年龄及家族史等结果可作为辅助评价指标。

附录 A

（资料性附录）

影像学检查方法

A.1 主要仪器

X 光机、计算机 X 光断层摄影机（CT 机）、磁共振成像仪（MRI 机）。

A.2 检查方法

A.2.1 动物麻醉

动物采用合适的麻醉剂麻醉，X 光及 CT 检查可使用短效麻醉剂，MRI 检查需使用长效麻醉剂。

A.2.2 X 光检查

A.2.2.1 检查部位：双侧膝关节。

A.2.2.2 检查方法：膝骨关节炎模型动物麻醉后，分别仰卧和侧卧于 X 光机检查台，对双侧膝关节分别进行正位和侧位检查，根据仪器类型及图片清晰度调整电流与电压设置。强直性脊柱炎动物麻醉后，侧卧于 X 光机检查台，进行颈椎、胸椎、腰椎侧位检查；动物仰卧于 X 光机检查台，可借助外力对胫骨或股骨进行适当牵拉，进行骶髂关节正位检查。

A.2.3 CT 检查

A.2.3.1 检查部位：双侧膝关节。

A.2.3.2 检查方法：膝骨关节炎模型动物麻醉后，分别仰卧和侧卧于 CT 机检查台，对双侧膝关节进行检查，强直性脊柱炎动物麻醉后，俯卧于 CT 机检查台，分别对颈椎、胸椎、腰椎、骶髂关节 4 个部位进行检查，扫描厚度约 1 mm。

A.2.4 MRI 检查

A.2.4.1 检查部位：膝骨关节炎模型动物主要检查双侧膝关节，强直性脊柱炎动物主要检查脊柱及骶髂关节。

A.2.4.2 检查方法：动物麻醉后，分别仰卧和侧卧于 MRI 机检查台，对相应部位进行检查，磁场强度建议不低于 1.5 T。

附录 B

(资料性附录)

鉴别诊断

B.1 膝骨关节炎模型与类风湿性关节炎模型鉴别诊断

类风湿性关节炎是一种全身自身免疫性疾病，多发于对称性关节，类风湿因子会出现明显升高。KOA 属于一种退行性疾病，多发于年老动物，非对称性关节病变中，类风湿因子不会出现明显变化。

B.2 膝骨关节炎模型与感染性关节炎模型鉴别诊断

感染性关节炎一般由细菌、病毒等微生物入侵关节腔引起，微生物培养阳性，外周血 ASO 及 PCT 会出现明显升高。KOA 食蟹猴外周血 ASO 及 PCT 不会出现明显变化，微生物培养阴性。

B.3 膝骨关节炎模型与强直性脊柱炎模型鉴别诊断

强直性脊柱炎累及骶髋关节及脊柱，多发于青壮年动物。KOA 不侵犯骶髋关节及脊柱，多发于中老年动物。

B.4 强直性脊柱炎模型与类风湿性关节炎模型鉴别诊断

类风湿性关节炎不侵犯骶髋关节，多见于对称性的外周关节，且抗 CCP 抗体及 IgM-RF 常出现显著性升高。AS 食蟹猴骶髋关节均会出现不同程度病变，且抗 CCP 抗体和 IgM-RF 不出现明显变化。

B.5 强直性脊柱炎模型与感染性关节炎模型鉴别诊断

感染性关节炎一般由细菌、病毒等微生物入侵关节腔引起，关节液中白细胞数量明显升高，滑液黏度及糖含量明显下降，微生物培养阳性，外周血 ASO 及 PCT 均会出现明显升高。AS 食蟹猴上述指标均不会出现明显变化。

B.6 强直性脊柱炎模型与弥漫性特发性骨质增生症模型鉴别诊断

弥漫性特发性骨质增生症多发于老年动物，不侵犯骶髋关节，血常规、血生化指标一般不发生明显改变。AS 食蟹猴发病年龄一般集中在青壮年（食蟹猴为 2~10 岁），血常规及血生化部分指标可能会出现显著性改变，且均会侵犯骶髋关节。