前列腺增生大鼠模型的建立*

楚元奎[1]，杨 文[2]，冉林武[2]，郎多勇[2]，李红兵[2]，杨 丽[2]**
（1. 宁夏医科大学 检验学院，宁夏 银川 750004；2. 宁夏医科大学 实验动物中心，宁夏 银川 750004）

[摘 要] **目的**：探讨丙酸睾酮对去势和不去势 SD 大鼠前列腺增生的影响。**方法**：8 周龄雄性 SD 大鼠 25 只，随机分为正常对照组（$n=5$）、不去势模型组（$n=15$）及去势模型组（$n=5$）；不去势模型组按注射丙酸睾酮剂量又分为不去势低剂量组、中剂量组和高剂量组，注射剂量分别为 1.25，2.5，5 mg/（kg·d）；去势模型组无菌切除双侧睾丸 1 周后注射丙酸睾酮 5 mg/（kg·d）；去势模型组和不去势模型组均连续注射丙酸睾酮 4 周，于末次给药后分离大鼠前列腺，检测其湿重、体积和脏器系数；组织切片 HE 染色，光镜下观察前列腺组织变化。**结果**：不去势小剂量组和中剂量组的前列腺湿重、体积和脏器系数增加，与正常对照组相比差异有统计学意义（$P<0.05$），不去势高剂量组和去势组的前列腺体积和脏器系数与正常对照组相比，差异均具有统计学意义（$P<0.01$）；去势组和不去势组大鼠前列腺体积和腺腔大小均较正常对照组增大，且不去势组前列腺腺体与周围组织界限更清楚，腺腔内乳头状突起也比去势组更加明显。**结论**：使用不去势、皮下注射 5 mg/（kg·d）丙酸睾酮的方法可有效的建立前列腺增生大鼠模型。

[关键词] 前列腺增生；大鼠，Sprague-Dawley；模型，动物；丙酸睾酮；去势
[中图分类号] R697.32 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707（2014）05-0657-03

Establishment of Prostatic Hyperplasia Model of Rats

CHU Yuankui[1], YANG wen[2], RAN Linwu[2], LANG Duoyong[2], LI Hongbing[2], YANG Li[2]
（*1. School of Laboratory Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China;*
2. Laboratory Animal Center, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China）

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the effect of testosterone propionate on prostatic hyperplasia in castrated and uncastrated SD rats. **Methods**: A total of 25 SD male adult rats aged 8 weeks, were equally randomized into 5 groups: normal control group, uncastrated group and castrated group, according to injection dose of testosterone propionate, uncastrated group was divided into low dose group, medium dose group and high dose group, dose were 1.25, 2.5 and 5 mg/（kg·d）respectively. Uncastrated group and castrated group received testoterone propionate injection for 4 weeks, to carry out anatomy after the final injection and isolate the prostate. Testing the wet weight, volume and organ coefficient; after histological section, HE dying, and observing the morphological changes of prostate issue by light microscope. **Results**: The wet weight, volume of prostate and organ coefficient of uncastrated low dose group and medium dose group, compared with that of normal control group, differences have statistical significance（$P<0.05$）, and volume of prostate and organ coefficient of uncastrated high dose group and castrated group, differences have statistical significance（$P<0.01$）. The volume and the gland cavity of prostate in castrated and uncastrated group were larger compared with the normal control group, the surrounding tissue boundaries and the papillae of prostate gland in uncastrated groups were more visible than the castrated groups. **Conclusions**: Prostatic hyperplasia model of rats can be established by using the uncastrated and hypodermic injection with testosterone propionate at 5 mg/kg·d.

*［基金项目］国家自然科学基金（81201344）；宁夏医科大学面上项目（XM2011008）
**通信作者 E-mail：yanglinxykd@163.com
网络出版时间：2014－09－23 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20140923.1700.025.html

[**Key words**] prostatic hyperplasia; rats, Sprague-Dawley; model, animal; testosterone propionate; castrate

良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia,BPH)是中老年男性的常见病之一,严重影响中老年男性的生活质量,发病率也随着年龄增长而增高。BPH 在 40 岁以上的男性发病率在 50% 以上,到 80 岁发病率可达 80% 以上[1]。目前 BPH 的发病机理尚未完全阐明,建立一种理想的前列腺增生的动物模型,对于研究前列腺增生发病机制以及治疗药物的筛选具有重大的意义。本实验采用不去势、皮下注射不同剂量丙酸睾酮的方法制作大鼠前列腺增生模型,并与去势方法建立的前列腺增生模型进行比较,以期筛选理想的建模方法,为前列腺增生症的相关研究提供理想和稳定的模型动物。

1 材料与方法

1.1 材料 雄性 SD 大鼠 25 只,体重 300 ~ 350 g,8 周龄,由宁夏医科大学实验动物中心提供[合格证号:SYXK(宁)2011 - 0001]。丙酸睾酮注射液(25 g/L),由上海通用药业股份有限公司生产,批号 100501。使用时用注射用油配成相应浓度。

1.2 动物分组 25 只实验大鼠随机分为正常对照组、不去势模型组(低剂量组、中剂量组、高剂量组)和去势模型组 5 组,每组 5 只。不去势模型大鼠皮下注射丙酸睾酮的剂量分别为 1.25、2.5、5 mg/(kg · d);去势模型组大鼠经 0.3% 戊巴比妥钠以 1 mL/kg 剂量腹腔注射麻醉后,无菌切除双侧睾丸,经 1 周自然恢复后,开始皮下注射丙酸睾酮,剂量为 5 mg/(kg · d)。各实验组大鼠均定期称量体重,根据体重计算给药量,给药体积均为 0.1 mL/100 g,连续给药 4 周。各实验组大鼠均于末次给药后用 0.3% 戊巴比妥钠腹腔注射进行麻醉,随后手术完整摘取前列腺组织,用于后续相关检测。

1.3 检测指标 检测动物体重、前列腺湿重、体积以及前列腺脏器系数[(前列腺重量/大鼠体重) × 100%],用水取代法测量前列腺体积。前列腺组织结构的观察:取相同部位前列腺组织,用福尔马林溶液固定,石蜡包埋、切片,HE 染色后,镜检阅片。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.5 分析软件对相关数据进行统计学处理,结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠前列腺湿重、体积和脏器系数 不去势小剂量组和中剂量组大鼠的前列腺湿重、体积和脏器系数与正常对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),不去势高剂量组和去势组大鼠的前列腺体积和脏器系数与正常对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);不去势的低、中、高剂量组及去势组两两比较,差异无统计学意义($P > 0.5$);不去势组,试验剂量范围内,随着丙酸睾酮注射剂量的增高,前列腺湿重、体积和脏器系数值呈逐渐升高的趋势。见表 1。

表 1 各组大鼠前列腺湿重、前列腺体积与前列腺指数($\bar{x} \pm s$)

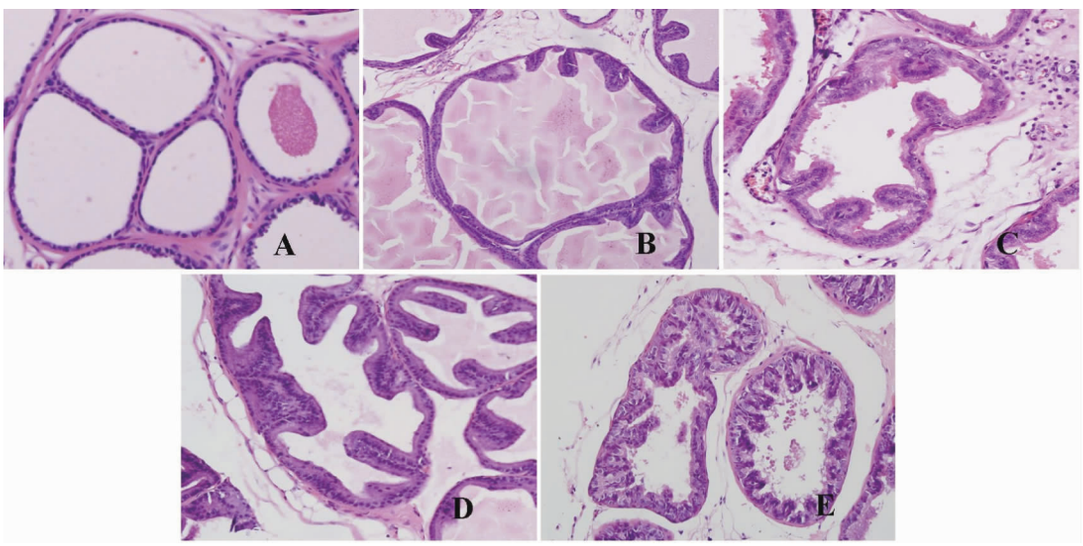
Tab. 1 Wet weight of prostate, prostate volume and prostate indexes of rats in different groups

组 别	n	丙酸睾酮(mg/kg)	前列腺湿重 (g)	前列腺体积(mL)	前列腺脏器系数
正常对照组	5	0	1.44 +0.09	7.46 +0.34	0.35 +0.02
丙酸睾酮小剂量组	5	1.25	2.22 +0.45$^{(1)}$	12.10 +0.74$^{(1)}$	0.56 +0.11$^{(1)}$
丙酸睾酮中剂量组	5	2.50	2.32 +0.14$^{(1)}$	12.74 +0.25$^{(1)}$	0.62 +0.05$^{(1)}$
丙酸睾酮高剂量组	5	5.00	2.75 +0.30$^{(1)}$	13.00 +0.35$^{(2)}$	0.70 +0.10$^{(2)}$
去势模型组	5	5.00	2.68 +0.22$^{(1)}$	13.34 +0.50$^{(2)}$	0.70 +0.05$^{(2)}$

与正常对照组比较,$^{(1)}P < 0.05$,$^{(2)}P < 0.01$

2.2 前列腺组织学分析 正常对照组大鼠前列腺组织表面光滑、平整,易与周围组织剥离,结构完整,前列腺上皮细胞呈立方状、排列整齐,主要由单层柱状或假复层上皮细胞组成(图 1 A);不去势组

大鼠腺体增大，表面较光滑，与周围组织界限明显，腺上皮呈扁平状排列，腺腔明显扩张，腔内可见较多的液体，腺体腔内乳头状突起增多、增高（图 1 B、C、D）；去势组大鼠前列腺腺体与周围组织粘连，不易剥离，腺体增大，部分腺体有糜烂坏死，腺腔内乳头状突起增多明显，但上皮边缘粗糙，不光滑（图 1 E）。



注：A 为正常对照组，B、C、D 分别为不去势丙酸睾酮低、中、高剂量组，E 为去势组

图 1　各实验组大鼠前列腺腹侧叶组织切片（HE，200 ×）

Fig. 1　Tissue slices of ventral lobe of rat prostates in different groups

3　讨论

目前 BPH 的发病机理尚未完全阐明，建立一种理想的前列腺增生动物模型，对于前列腺增生发病机制的研究及治疗药物的筛选具有重大的意义。研究发现，体内雄激素水平直接影响到前列腺组织的变化，雄性大鼠去势后由于雄激素减少，使得正常生理状态下雌/雄激素的动态平衡失衡，雌激素相对浓度升高，促进前列腺基质细胞增殖，引起前列腺增生[2]。前列腺增生主要以腺体的增生为主，但同时还伴有间质的增生[3-4]。目前常见的几种动物模型如大鼠、小鼠及犬单纯用雄激素诱导，导致模型的前列腺组织主要以腺上皮的增生为主。雌/雄激素的变化是导致前列腺增生的主要原因，单独使用雄激素可以引起前列腺组织的增生[2,5]。本研究证实，皮下注射一定剂量的丙酸睾酮可使前列腺组织明显增生，试验剂量范围内（1.25 ~ 5）mg/（kg · d），随着丙酸睾酮注射剂量的增高，前列腺湿重、体积和脏器系数值呈逐渐升高的趋势，前列腺组织学分析发现，模型组大鼠前列腺腺体组织出现了腺体增大，腺腔明显扩张，和腔内乳头状突起增多的现象，而间质组织未见明显的增生变化，表明增生的前列腺组织主要是腺体组织，该结果与丙酸睾酮诱导的前列腺增生动物模型主要以腹侧叶腺体增生为主[6-8]的报道一致。

本研究还发现，不去势模型组动物在早期体重变化不明显，而去势模型组动物在早期体重有所下降，且毛色和体况也不如前者，此外，尽管去势组与不去势组大鼠在前列腺湿重、体积和脏器系数方面并无显著差异，但是其在组织学方面的差异却十分明显。这些现象可能跟去势后前列腺内微循环血灌注量减少、凋亡漂移现象、血管内皮细胞凋亡增加、血管生成素 Ⅰ 和 Ⅱ 及受体减少等有关[9-10]。本研究之所以对去势和不去势模型组大鼠进行相关的比较，是由于中老年人发生 BPH 时更能如实反映人类有睾丸存在前提下所发生 BPH 的真实特征；并且，先去势就打乱了体内原有的性激素及其比例平衡，机体处于非正常状态。本研究证实去势与不去势大鼠在前列腺增生方面存在明显差异，不去势动物模型的建立更有利于研究前列腺增生的发病机理和药物的治疗效果。

本实验采用不去势、皮下注射不同剂量丙酸睾酮的方法制作大鼠前列腺增生模型，并与去势方法建立的前列腺增生模型进行比较，发现使用皮下注

（下转第 663 页）

丁对重症颅脑损伤患者神经功能恢复以及记忆与智能障碍方面的恢复情况好于吡拉西坦,说明其对改善神经功能以及记忆和智力,维护生命体征、提高患者生存质量和预后方面效果确切。

综上所述,乌司他丁对重型颅脑损伤患者疗效确切,优于吡拉西坦,值得在在临床上推广及进一步研究。

4　参考文献

[1] 刘晓晖. 重症颅脑损伤 32 例死亡分析[J]. 安徽医药, 2008 (4):344.

[2] 景丙文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展[J]. 中国危重症急救医学, 2006(2):117 - 120.

[3] 王开磊. 创伤性颅脑损伤后细胞免疫和相关生化指标的动态变化及乌司他丁的干预作用临床对照研究[D]. 上海:第二军医大学, 2009.

[4] Du HG, Yin LC, He M, et al. Application of ulinastatin in severe craniocerebral injuries[J]. Chin J Traumatol, 2005 (4): 236 - 9.

[5] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001:216 - 221.

[6] 田彬,谢梦玲,梁义章. 颅脑损伤后血糖变化对预后的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2011(5):526 - 528.

[7] 左永明,蒲云学. 191 例创伤性颅脑损伤流行病学特征分析[J]. 贵阳医学院学报, 2011(2):181 - 183.

[8] White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury[J]. J Neurol Sci, 2000 (S1 - 2):1 - 33.

[9] 李燕真. 吡拉西坦固体脂质纳米粒的制备和脑靶向性的研究[D]. 开封:河南大学, 2010.

[10] Shu Y, Yang Y, Qiu W, et al. Neuroprotection by ulinastatin in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Neurochem Res, 2011(11):1969 - 1977.

[11] Pramod KD, Jing Z. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury[J]. Neurotherapeutics, 2010 (7):100 - 114.

[12] Shu YQ, Yang Y, Wang YG, et al. Combined therapy with methylprednisolone and ulinastatin in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Chin Med J (Engl), 2013 (18): 3439 - 3445.

[13] 章国军,杜杭根,殷利春,等. 乌司他丁在重型颅脑损伤应用中血浆内皮素水平的变化[J]. 浙江中医学院学报, 2004(2):212 - 214.

(2014-07-08 收稿,2014-08-23 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周　凌

(上接第 659 页)

射 5 mg/kg · d 丙酸睾酮,连续注射 4 周的方法可有效的建立前列腺增生大鼠模型,且与去势组在组织形态方面存在明显不同,与之相比,更能反映机体的真实状态,可为前列腺增生症的相关研究提供更为理想和稳定的模型动物。

4　参考文献

[1] 周洁, 史丽萍. 良性前列腺增生与代谢综合征发病机制相关性探讨[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版, 2012 (4): 316 - 319.

[2] 王毅, 邵继春, 张蜀武. 雄激素致去势大鼠前列腺增生的组织形态学研究[J]. 中华男科学, 2002 (8): 190 - 193.

[3] 郭应禄. 前列腺增生与前列腺癌[M]. 北京:中国医药出版社, 1998:51 - 53.

[4] 牛远杰, 董克权, 白景文, 等. 去势前后犬前列腺的动态病理学改变[J]. 中华泌尿外科杂志, 1998(7): 429 - 432.

[5] 吴建辉, 徐斯翀, 潘琦, 等. 自发性及睾酮诱导犬前列腺增生模型的比较[J]. 中国实验动物学报, 2013 (3):21 - 26.

[6] 蓝儒竹, 叶章群, 杨为民, 等. 去势后大鼠腹叶前列腺微循环的改变[J]. 中华男科学杂志, 2005(2):119 - 123.

[7] 叶章群, 蓝儒竹, 周盛, 等. 去势前后大鼠腹叶前列腺形态学的动态变化[J]. 临床泌尿外科杂志, 2002 (3):124 - 126.

[8] JohanssonA, Rudolfsson SH, Wikström P, etal. Altered levels of angiopoietin1 and tie2 are associated with androgen-regulated vascular regression and growth in the ventral prostate in adult mice and rats[J]. Endocrinology, 2005 (8):3463 - 3470.

[9] 夏同礼, 吴刚, 苏晋伟, 等. 良性前列腺增生临床表现的病理基础[J]. 中华泌尿外科杂志, 1998(5):283 - 286.

[10] 孙伟桂, 甘兰平, 余国强, 等. 睾酮对去势与非去势小鼠前列腺增生影响的实验研究[J]. 中华男科学杂志, 2009(2):153 - 157.

(2014-06-15 收稿,2014-07-27 修回)

中文编辑: 刘　平; 英文编辑: 赵　毅