DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.02.025

尿生殖窦间质诱导的鼠前列腺增生模型制备

Preparation of mice BPH model induced by urogenital sinus mesenchyme

余 帆* 宋 波 熊恩庆 (第三军医大学附属西南医院泌尿外科) 重庆,400038

提 要 目的: 探讨尿生殖窦间质对上皮生长的影响及诱导的鼠前列腺增生模型的研究。方法: 应用前列腺增生中的间质-上皮相互作用理论,将 BALB/C鼠胚胎尿生窦间质种植于同系成年雄鼠腹侧前列腺内。结果: 形态学观察到前列腺湿重明显增加。病理呈良性前列腺增生改变。结论: 本实验成功地制备了鼠前列腺增生模型。

良性前列腺增生(Benign prostate hyperplasia, BPH)是人类男性常见疾病,动物模型对其病因学研究及临床防治有重要意义。本实验用鼠胚胎尿生殖窦间质(Urogenital sinus mesenchyme, UGM)诱导鼠前列腺增生,建立 BPH动物模型,探讨间质对上皮生长的影响并应用此模型进行深入研究。

1 材料和方法

1.1 尿生殖窦间质(UGM)的制备

方法: 孕 16~18 d的近交系 BALB/C小鼠经脱颈离断处死,取出胚胎,在含有青霉素和链霉素的 0℃~4℃ Dehank液中,于立体显微镜下微解剖,修剪掉胚胎膀胱,Wolffian和 Mullerian管,剩下完整的尿生殖窦(Urogenital sinus, UGS)。将 UGS置入 1%的胰蛋白酶溶液中,4℃,消化 120 min,以去掉上皮成分保留 UGM。用含 50%的小牛血清培养液清洗,终止胰蛋白酶的消化作用。制备好的 UGM保存于 Dehank培养液中,3 h内使用。整个操作过程均在无菌条件下进行[1]。

为验证制备的 UGM符合本实验要求,将 UGM作如下研究: ① 解剖显微镜下,观察 UGM是否残留有 Wolffian和 Mullerian管等附属结构; ② UGM连续切片,HE染色观察是否残存上皮成分; ③ 为进一步证明消化后的 UGM无上皮成分并具有活性,将 UGM种植于同系雄鼠肾包膜下,四周后切取移植物,作连续切片,HE染色观察。

1.2 动物接种

成年雄性近交系 BALB/C小鼠 30只,随机分为: 正常对照组,假手术组,UGM种殖组,每组 10只。乙醚吸入麻醉,妥善将鼠固定于操作台。腹正中切开,暴露膀胱及腹侧前列腺,将制备好的 UGM种植于腹侧前列腺内。假手术组除不种植 UGM外,余步骤同上。

1.3 观察方法

接种后,普通喂养,30 d处死动物,取出腹侧前列腺,称其湿重,计算出各组前列腺湿重的平均值。前列腺标本用 10%甲醛固定,石蜡包埋,切片,HE染色。

1.4 统计学处理

各组前列腺湿重以 $\bar{x}\pm s$表示,均数间比较采用 t检验。

2 结果

2.1 制备的 UGM

制备的 UGM在解剖显微镜及下 HE染色观察,无残存附属结构,无上皮细胞存在,见图 1。UGM在肾包膜下长生四周后,切取并作 HE染色观察,细胞形态与接种前一致,无腺样结构。进一步说明无上皮成分,并具有活性,符合本实验要求。

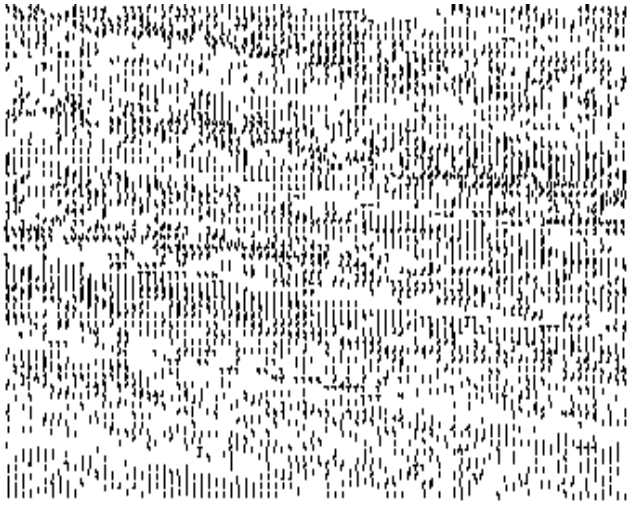


图 1 制备的鼠 UGM,无上皮成分 (HE×400)

* 余帆,男,34岁,主治医师

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 前列腺生长情况,见表 1

表 1 各组前列腺生长对照

组别	小鼠	体重(g)	前列腺湿重(mg)
对照组	10	24.58± 0.42	7.44± 1.14
假手术组	10	24.46± 0.56	7.56± 1.16
UGM种植组	10	24.9± 0.74	15.83± 1.89△

△: $P < 0.01$与对照及假手术组比较

2.3 HE染色观察

对照及假手术组病理表现基本相同,腺上皮呈单层低柱状,较小乳头状突起。腺体显管状,腺腔内少许分泌物,纤维间质较少。UGM种植组腺体及纤维组织增生,以腺体增生为主,腺腔圆形,腺上皮高柱状,有增生,形成较多乳头凸入腔内,腺腔内分泌物增多,纤维间质有增生,见图 2

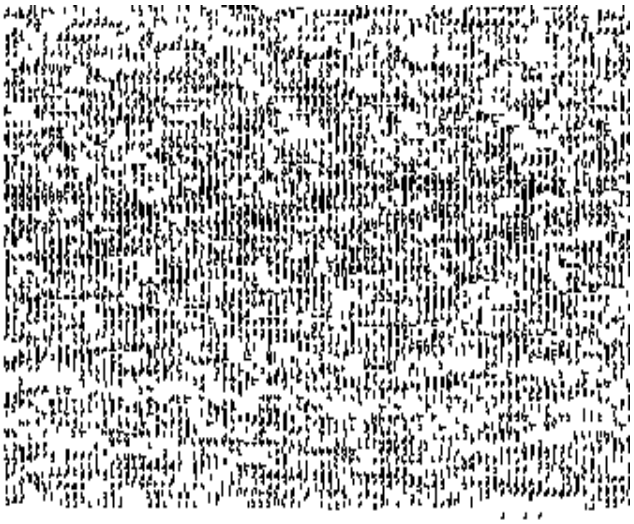


图 2 UGM种植后前列腺 (HE× 200)

3 讨论

3.1 BPH动物模型的构建

BPH动物模型对深入研究良性前列腺增生发病机制及防治有重要的意义。但在自然发生中,只有人和犬在随年龄变化中可能发生 BPH。在以犬作 BPH模型时,发现有以下不足:① 犬的前列腺结构与人类有较大差别,如无腺体和平滑肌混合区域等;② 在犬 BPH中,仅含上皮成分的增生,无结节形成,无类似胚胎间质的基质改变,无形态学证据证明犬的 BPH是胚胎重醒过程;③ 且诱导 BPH时间较长[2]。Lee[3]在对鼠的腹侧前列腺研究时发现其导管系统可分为远段、中段、近段。远段的上皮为高柱状,基质单层平滑肌,而近端上皮为高平或低柱状,基质平滑肌数层。由于间质环境和上皮的这种区域性差异,构成了间质-上皮相互作用时,对雄激素的反应不同。远段腺上皮表现为增生,而近段上皮表现为凋亡。其结构特征和对雄激素的反应性与人尿道周围区和移行区有相似之处。而以鼠胚胎 UGM诱导 BPH发生的过程,又类似于人类 BPH发生的胚胎重醒并能反应 BPH发生中的间质-上皮相互作用机制[4]。因此以鼠 BPH作为动物模型,可能较好地反应人 BPH的发生,且其简便易行,重复性好,诱导时间短,对 BPH病因探讨和防治研究有更好的价值。

3.2 本实验的特点及意义

本实验从胚胎鼠解剖分离出尿生殖窦,经胰蛋白酶消化后,去掉上皮成分保留 UGM,经病理切片证实为间质细胞而无上皮细胞污染,将 UGM种植于同系雄鼠肾包膜下一月,种植物切片观察,仍保持其间质细胞形态,未形成平滑肌和腺组织。制备的 UGM符合本实验要求即具有胚胎特征和活性。当 UGM种植于同系雄鼠腹侧前列腺即与前列腺上皮相联系时,在雄激素作用下,腺上皮表现出明显的增生,分泌活动增强,腺腔中分泌物明显增多。同时纤维间质也有增生。湿重增加。与正常鼠前列腺在形态学和组织学方面有显著差异。

本实验正是基于间质-上皮相互作用的理论,将具有胚胎诱导活性,且不含上皮成分的 UGM种植于同系鼠腹侧前列腺内诱导其前列腺增生,成功地制备了前列腺增生的动物模型。同时也说明间质-上皮相互作用在 BPH发生中有重要意义。

本实验所制备的动物模型对于理解 BPH发生中的间质-上皮相互作用有其价值。对于 BPH的防治研究也有其意义。相信随着研究的深入,动物模型的不断完善,BPH的病因揭示和防治将会取得更大进展。

关键词 良性前列腺增生;疾病模型,动物
中图法分类号 R332

参考文献

1 Miuer G J, Runner M N, Chung L W. Tissue interactions and prostatic growth Ⅱ: Morphological and biochemical characterization of adult mouse prostatic hyperplasia induced by fetal urogenital sinus implants. Prostate, 1985, 6(3): 241

2 McNeal J E. Pathology of benign prostate hyperplasia: insight into etiology. Uro Clin North Amer, 1990, 17(5): 477

3 Lee C, Seniba J A, Dudek S M, *et al*. Prostatic ductal system in rats regional variation in morphological and functional activities, Biol Reprrod, 1990, 43(6): 1079

4 Cunha G R, Alarid E T, Turner T, *et al*. Normal and abnormal development of maleurogenifal tract: role of androgens, mesenchymal-epithelia interactions, and growth factors. J Androl, 1992, 13(6): 465

(收稿: 1998-07-04;修回: 1998-12-10)
(编辑 冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net