

猕猴前列腺增生动物模型的建立

谢金东^① 杨燕燕^① 周建华^① 李志雄^② 林玮^① 俞春英^①
刘德强^① 王训立^{①*}

① 福建中医药大学实验动物中心 福州 350122; ② 福建省计划生育科学技术研究所 福州 350011

摘要: 利用猕猴 (*Macaca mulatta*) 建立前列腺增生动物模型, 并探讨丙酸睾酮 (TP) 诱导猕猴前列腺增生模型的最佳剂量及给药时间。雄性猕猴 12 只, 随机分为 3 个剂量的实验组和对照组共 4 组, 每组 3 只。去势 8 周后, 皮下注射给药。实验组按低、中、高剂量分别给予丙酸睾酮 (TP) 0.8、2.5、7.5 mg/(kg·d), 对照组给予等体积溶剂, 连续 8 周。B 型超声探测去势前、去势后 8 周及 TP 干预 4 周、8 周时猕猴前列腺体积, 并采集分离各个实验阶段的血清备用。给药 8 周后处死动物, 取前列腺, 称量湿重, 测量体积, 计算前列腺重量指数及体积指数, H.E 染色切片观察前列腺增生情况, 并进一步测量腺腔面积及腺上皮细胞高度。同时, 采用 ELISA 方法测定血清及前列腺组织中二氢睾酮 (DHT) 水平。B 型超声结果显示, 去势 8 周时, 各组猕猴前列腺体积均明显小于去势前 ($P < 0.05$)。TP 干预 4 周及 8 周时, 各剂量组猕猴前列腺体积均显著大于对照组 ($P < 0.05$), 且在干预 4 周 TP 中剂量组达到最佳效果 ($P < 0.01$)。而 TP 干预 4 周与 8 周相比, 各组间并无显著性差异 ($P > 0.05$)。解剖结果显示, 各实验组猕猴前列腺湿重、体积及脏器指数均明显大于对照组 ($P < 0.05$), 且在中剂量组达到最大值。而显微图像分析结果显示, 实验组猕猴前列腺上皮细胞增生, 与对照组比较, 各剂量组猕猴前列腺腺腔面积明显增加 ($P < 0.01$), 腺上皮细胞高度明显增高 ($P < 0.01$)。二氢睾酮 (DHT) 水平检测结果显示, 与对照组相比, 药物干预后各实验组猕猴血清中 DHT 含量明显增高 ($P < 0.01$), 且在中剂量组达到最大值。TP 干预 4 周与 8 周相比, 各组间并无显著性差异 ($P > 0.05$)。同时, 各实验组前列腺组织中 DHT 含量相较于对照组也明显增高, 但剂量-效应关系不显著, 中剂量组优于高、低剂量组。TP 药物干预去势猕猴可成功建立猕猴前列腺增生模型, 初步判定较为适宜的造模条件为丙酸睾酮给药剂量 2.5 mg/(kg·d), 给药时间 4 周。

关键词: 猕猴; 前列腺增生; 双氢睾酮; 丙酸睾酮; B 型超声

中图分类号: Q955 文献标识码: A 文章编号: 0250-3263 (2018) 06-978-08

Establishment of Benign Prostate Hyperplasia Model of Rhesus Monkey

XIE Jin-Dong^① YANG Yan-Yan^① ZHOU Jian-Hua^① LI Zhi-Xiong^② LIN Wei^①
YU Chun-Ying^① LIU De-Qiang^① WANG Xun-Li^{①*}

① Laboratory Animal Center, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122; ② Fujian Province Institute of Science and

基金项目 福建省科技计划项目 (引导性) (No. 2016Y0051);

* 通讯作者, E-mail: wangxunli@139.com;

第一作者介绍 谢金东, 男, 高级实验师; 研究方向: 实验动物学, 生殖生物学; E-mail: 584233760@qq.com。

收稿日期: 2018-01-12, 修回日期: 2018-07-17 DOI: 10.13859/j.cjz.201806015

Technology for Family Planning, Fuzhou 350011, China

Abstract: Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*) were used to provide a better benign prostate hyperplasia (BPH) model, and to explore the optimal conditions. A total of 12 male rhesus monkeys were divided into treatment and control groups at random and were administrated testosterone propionate (TP) through hypodermic injection for eight weeks after castration. Three treatment groups were given 0.8, 2.5, 7.5 mg/(kg·d) TP respectively, and the control group was given the same volume of vehicle. The prostate volumes of rhesus monkeys were measured with ultrasonic diagnosis instrument before castration, at eight weeks after castration, at four weeks and eight weeks after being given TP. Then, the serum of monkeys at all these experimental stages were separated and collected. Eight weeks later of being given TP, the rhesus monkeys were killed and the prostates were prepared. After the wet weight and volume of prostate were measured, paraffine section of BPH was stained by the H.E methods. Pictures were taken by digital camera under microscope, and all the pictures were analyzed by computer for epithelial cell height and acinar luminal area of prostate with micro image analysis soft ware. And then, the dihydrotestosterone (DHT) level of serum and prostate were detected with ELISA kit. The comparison of difference between groups was analyzed with independent-samples T test method using SPSS 13.0. The ultrasonic results showed that the prostate volumes of all the rhesus monkeys at eight weeks after castration were smaller than before castration ($P < 0.05$). After having been administrated TP for four weeks and for eight weeks, the prostate volumes of all treatment groups were larger than the control group ($P < 0.05$), and the best was mid-dose group ($P < 0.01$). But with TP administration for four weeks and for eight weeks, there were no significant differences between treatment groups ($P > 0.05$) (Table 1). The wet weights and volumes of the prostate of all treatment groups were higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the maximum was mid-dose group (Table 3). The results of micro image analysis showed that the acinar luminal area and the epithelial cell height of prostate of all treatment groups were increased than the control group ($P < 0.01$) (Table 4, Fig. 2). The DHT level of serum ($P < 0.01$) and prostate ($P < 0.05$) of the rhesus monkeys of all treatment groups were increased than the control group, and the maximum was mid-dose group. But with TP administration for four weeks and for eight weeks, there were no significant differences between treatment groups ($P > 0.05$) (Table 2 and 4). It is practicable to establish BPH model in rhesus monkeys with TP administration. It is initially determined that the suitable conditions for the TP dose of 2.5 mg/(kg·d), and for the delivery time of 4 weeks.

Key word: Rhesus monkeys, *Macaca mulatta*; Benign prostate hyperplasia; Testosterone propionate; Dihydrotestosterone; Type-B ultrasonic

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性一种常见病, 其发病率随年龄增加而上升, 51 ~ 60 岁的男性中约 50% 表现病理良性前列腺增生, 患者出现不同程度尿频、尿急、排尿不畅等与尿道梗阻相关的一系列下尿路症候群, 严重困扰中老年男性生活。伴随我国人口老龄化加剧, 罹患此

病的人数明显增多 (Xia et al. 2002, 石泉等 2006)。良性前列腺增生发病机制复杂, 国内外学者对其进行了大量研究, 目前应用于良性前列腺增生致病因素、疾病机理及药效学临床前等研究的动物模型主要有丙酸睾酮引起的大鼠 (*Rattus norvegicus*)、小鼠 (*Mus musculus*)、犬 (*Canis lupus familiaris*) 和老龄家犬自发性

良性前列腺增生模型(杨燕玲等 2011, 宋春生等 2013)。但大鼠和小鼠与人类的发病状况相差较远, 难以模拟人的前列腺增生情况, 基于犬的前列腺增生已有详尽研究。非人灵长类动物在解剖结构、免疫、代谢等方面与人类高度相似(田朝阳等 2009), 可以构建近似和最大程度接近人类疾病的动物模型, 有自身特定优势。根据动物实验选择实验动物的相似性原则, 本研究选用与人类亲缘关系更近的灵长类动物——猕猴(*Macaca mulatta*), 建立良性前列腺增生动物模型(Bonsall et al. 1986), 并在活体状态应用一系列实验鉴定动物模型是否稳定, 评价其是否为接近临床的理想模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验猕猴 12 只, 雄性, 年龄 8~12 岁, 体重 7~12 kg, 由福建省计划生育科学技术研究所[许可证号: SCXK(闽)2015-0002]提供。动物饲养在福建省计划生育科学技术研究所实验室[许可证号: SYXK(闽)2015-0007], 每笼 1 只, 正常喂养, 自由饮水, 室温控制在 18~26 °C, 相对湿度 40%~70%, 单笼单只适应性饲养一周后开始实验。

1.2 实验方法

1.2.1 分组与去势 12 只猕猴随机分成正常对照组和丙酸睾酮(testosterone propionate, TP)(纯度 98%, 批号 C10040171, 上海麦克林生化科技有限公司)低、中、高剂量实验组, 共 4 个组, 每组 3 只。丙酸睾酮低、中、高剂量组的注射剂量分别为 0.8、2.5 和 7.5 mg/(kg d)。经盐酸氯胺酮肌注麻醉后, B 型超声腹部探测去势前的前列腺体积; 采血 10 ml 分离血清, 采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)(货号 MD121937, 北京百奥思科生物医学技术有限公司)水平。无菌操作条件进行去势手术, 各组猕猴均摘除双侧睾丸, 术后常规抗感染一周。

去势 8 周后, B 型超声探测猕猴前列腺体积, 采血 10 ml 分离血清, 检测二氢睾酮(DHT)水平。

1.2.2 药物干预 去势 8 周后, 3 个实验组猕猴分别按照设定的低、中、高剂量皮下注射丙酸睾酮(TP)造模, TP 以橄榄油溶解, 对照组以体积相同橄榄油注射, 每天注射 1 次, 累计 8 周。注射 4 周及 8 周时, B 超探测前列腺体积, 同时采集分离猕猴血清, 检测二氢睾酮(DHT)水平。前列腺 B 超体积(V)计算公式 $V = (\pi/6) \times \text{前后径} \times \text{左右径} \times \text{上下径}$ 。

1.2.3 前列腺组织取材 上述实验结束后, 剥离前列腺周围组织(图 1), 取前列腺称量湿重, 利用排水法测量前列腺实际体积, 并计算前列腺重量指数及体积指数。前列腺重量指数为前列腺湿重与体重之比; 前列腺体积指数为前列腺体积与体重之比。定量称取部分前列腺组织, 经组织匀浆后以 ELISA 方式检测二氢睾酮(DHT)水平。另取部分前列腺组织经 4%多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片, 苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, H.E)染色, 通过显微图像分析软件 Motic 6.0(麦克奥迪实业集团有限公司)测量前列腺腺腔面积及腺上皮细胞高度, 每只猕猴取一张切片, 每个切片拍 5 张照片分析。上皮细胞高度 = 像素值 $\times 0.6$ (μm), 腺腔面积 = 像素值 $\times 0.36$ (μm^2)。

1.3 统计分析

应用 SPSS13.0 软件处理, 实验所得数据以平均值 \pm 标准差(Mean \pm SD)表示, 各实验组组间比较用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异极显著。

2 结果

2.1 B 超测量前列腺体积

与去势前相比, 去势 8 周时各组猕猴的前列腺测量体积均明显缩小($P < 0.05$)。丙酸睾酮(TP)干预 4 周及 8 周时, 各剂量组猕猴前列腺体积均显著大于对照组($P < 0.05$), 且在

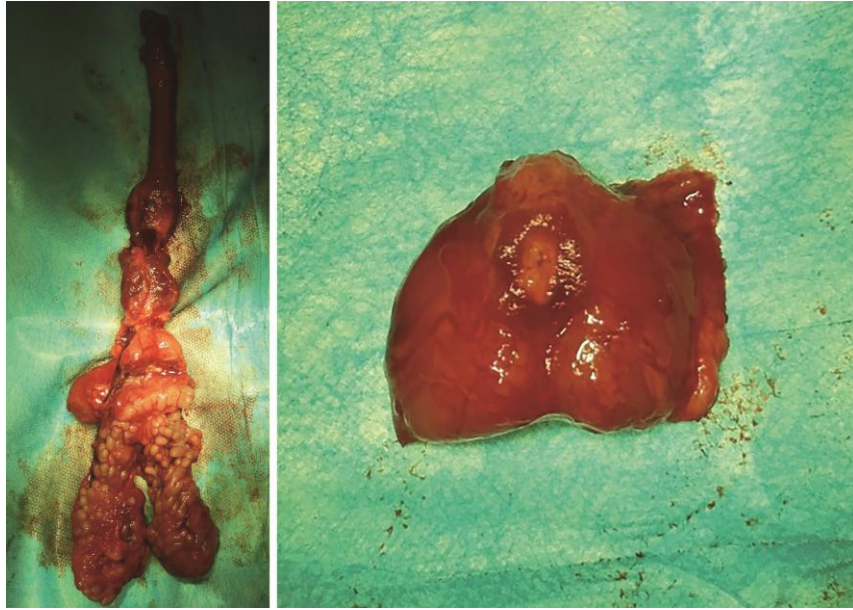


图 1 猕猴解剖取材图片

Fig. 1 The picture of orchiectomy for the Rhesus Monkey

干预 4 周丙酸睾酮 (TP) 中剂量组达到最佳效果 ($P < 0.01$)。但将丙酸睾酮 (TP) 干预 4 周与 8 周组间相比时, 两个时间点各剂量组的前列腺体积变化并无显著性差异 ($P > 0.05$) (图 2, 表 1)。

2.2 血清二氢睾酮水平

血清二氢睾酮 (DHT) 水平, 与去势前相比, 去势 8 周时各组猕猴血清二氢睾酮 (DHT) 含量明显下降 ($P < 0.05$)。丙酸睾酮 (TP) 干预 4 周及 8 周时, 各剂量组血清二氢睾酮 (DHT) 水平均比对照组显著增加 ($P < 0.01$), 中剂量组达到最大值。给药 4 周与 8 周相比, 两个时间点各剂量组血清二氢睾酮 (DHT) 水平并未出现显著性差异 ($P > 0.05$) (表 2)。

2.3 前列腺重量和实际体积及指数

与对照组相比, 给予丙酸睾酮 (TP) 干预 8 周时各剂量组猕猴的前列腺重量及体积明显增加 ($P < 0.05$); 同时, 低、中剂量组猕猴的前列腺重量指数和体积指数也明显增大 ($P < 0.05$)。而各个剂量组之间的前列腺重量及指数、前列腺体积及指数无显著差异 ($P > 0.05$), 丙酸睾酮 (TP) 中剂量组数值最高 (表 3)。

2.4 前列腺组织二氢睾酮含量及组织学结果

与对照组相比, 去势猕猴经丙酸睾酮 (TP) 诱导 8 周后, 前列腺腺体明显增生, 显微图像计算可得各剂量组猕猴前列腺腺上皮细胞高度和腺腔面积均显著增加 ($P < 0.01$) (图 3)。同时, 猕猴前列腺组织的二氢睾酮 (DHT) 含量显著增加 ($P < 0.05$)。而前列腺组织二氢睾酮 (DHT) 及前列腺腺腔面积同时在丙酸睾酮 (TP) 中剂量组达到最佳效果 (表 4)。

3 讨论

良性前列腺增生 (BPH) 病因病机复杂, 国内外学者在研究致病机理过程中, 提出了许多学说, 包括激素-内分泌学说、细胞凋亡学说、基因调控学说、生长因子学说、上皮间质细胞相互作用学说以及遗传学说、免疫学说 (Huggins 1947, 刘绍龔等 2011, Wu et al. 2011) 等。这些学说从不同方面论述了该病发生发展的可能机制, 但研究者普遍认为, 雄激素水平在良性前列腺增生 (BPH) 发生发展中至关重要, 二氢睾酮 (DHT) 是具有较强生物活性的前列腺细胞内雄激素, 进入细胞核与雄激素受

表 1 猕猴前列腺体积的 B 超检测结果 (平均值 ± 标准差, n = 3)

Table 1 Effects of testosterone propionate on prostate volume of Rhesus Monkey (Mean ± SD, n = 3)

分组 Group	体重 (kg) Weight	前列腺体积 Prostate volume (cm ³)				
		去势前 Before castration	去势后 8 周 Eight weeks after castration	给药 4 周 Four weeks after hypodermic injection testosterone propionate	给药 8 周 Eight weeks after hypodermic injection testosterone propionate	
正常对照组 Control group	9.05 ± 0.46	5.65 ± 1.03	3.18 ± 0.48*	2.84 ± 0.46*	3.03 ± 0.54*	
丙酸睾酮 [mg/(kg·d)] Testosterone propionate	0.8	7.93 ± 2.54	5.36 ± 0.32	3.37 ± 0.50**	9.14 ± 2.59*##△	8.29 ± 1.01*##△
	2.5	7.70 ± 0.35	4.26 ± 0.98	2.76 ± 0.13*	11.00 ± 2.99*##△△	9.74 ± 3.81*##△
	7.5	8.28 ± 0.10	5.29 ± 1.15	3.21 ± 0.55*	10.11 ± 4.04*##△	9.72 ± 2.89*##△

与去势前相比, * 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$; 与去势后 8 周相比, # 表示 $P < 0.05$, ## 表示 $P < 0.01$; 给药 4 周与给药 8 周相比, 各组间均无显著性差异 ($P > 0.05$); 给药后, 实验组与对照组相比, △ 表示 $P < 0.05$, △△ 表示 $P < 0.01$ 。

Compared with before castration, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with two months after castration, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with dosing for eight weeks, each group of dosing for 4 weeks had no significant difference ($P > 0.05$); Compared with control group, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$.

表 2 猕猴血清二氢睾酮的含量变化 (平均值 ± 标准差, n = 3)

Table 2 Effects of testosterone propionate on serum dihydrotestosterone (DHT) level of Rhesus Monkey (Mean ± SD, n = 3)

分组 Group		血清二氢睾酮浓度 The dihydrotestosterone level of serum (ng/L)			
		去势前 Before castration	去势后 8 周 Eight weeks after castration	给药 4 周 Four weeks after hypodermic injection testosterone propionate	给药 8 周 Eight weeks after hypodermic injection testosterone propionate
正常对照组 Control group		145.45 ± 7.06	106.51 ± 6.88**	103.32 ± 2.59**	102.71 ± 0.82**
丙酸睾酮 [mg/(kg·d)] Testosterone propionate	0.8	135.56 ± 6.17	99.99 ± 1.78*	217.50 ± 15.11**##△△	213.82 ± 29.39*##△△
	2.5	153.57 ± 25.74	104.64 ± 11.60*	242.71 ± 8.47**##△△	254.47 ± 10.72**##△△
	7.5	135.56 ± 6.17	97.97 ± 6.50**	236.76 ± 17.14**##△△	250.20 ± 13.52**##△△

与去势前相比, * 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$; 与去势后 8 周相比, # 表示 $P < 0.05$, ## 表示 $P < 0.01$; 给药 4 周与给药 8 周相比, 各组间均无显著性差异 ($P > 0.05$); 给药后组内与对照组相比, △ 表示 $P < 0.05$, △△ 表示 $P < 0.01$ 。

Compared with before castration, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with two months after castration, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with dosing for eight weeks, each group of dosing for 4 weeks had no significant difference ($P > 0.05$); Compared with control group, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$.

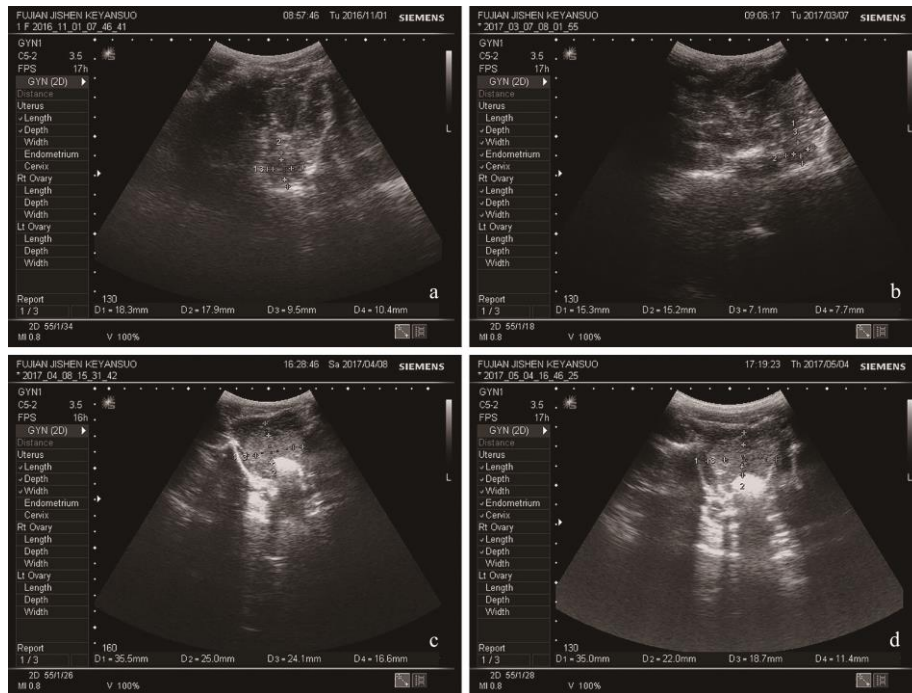


图 2 丙酸睾酮 2.5 mg/(kg·d)组不同实验时间点 B 型超声采集图

Fig. 2 Results of ultrasound detection of the prostate in the group of testosterone propionate 2.5 mg/(kg·d)

a. 去势前; b. 去势后 8 周; c. 给药 4 周[丙酸睾酮 2.5 mg/(kg·d)]; d. 给药 8 周[丙酸睾酮 2.5 mg/(kg·d)].

a. Before castration; b. Eight weeks after castration; c. Four weeks after hypodermic injection testosterone propionate 2.5 mg/(kg·d); d: Eight weeks after hypodermic injection testosterone propionate 2.5 mg/(kg·d).

表 3 猕猴前列腺湿重和实际体积及指数的变化 (平均值 ± 标准差, $n = 3$)

Table 3 Effects of testosterone propionate on prostate weight and actual volume (Mean ± SD, $n = 3$)

分组 Group	前列腺湿重 (g) Prostate weight	前列腺体积 (cm ³) Prostate volume	前列腺重量指数 (%) Prostate weight coefficient	前列腺体积指数 (%) Prostate volume coefficient
正常对照组 Control group	2.67 ± 0.65	3.0 ± 0.5	0.277 ± 0.054	0.313 ± 0.035
丙酸睾酮 [mg/(kg·d)] Testosterone propionate				
0.8	6.20 ± 1.56*	6.2 ± 0.8*	0.652 ± 0.132*	0.659 ± 0.151*
2.5	7.40 ± 2.39*	7.2 ± 2.0*	0.747 ± 0.284*	0.705 ± 0.238*
7.5	5.80 ± 1.51*	6.0 ± 1.3*	0.489 ± 0.140	0.508 ± 0.137

与对照组相比, * 表示 $P < 0.05$ 。Compared with control group, * $P < 0.05$.

体结合, 抑制前列腺细胞的凋亡 (周莉等 2014)。因此, 检测二氢睾酮 (DHT) 水平具有重要意义。通过去势术基本消除了内源性雄激素, 可以去除动物本底激素水平对前列腺组织的影响, 前列腺逐渐萎缩 (Sharpiron et al. 2001)。其次, 良性前列腺增生是一病理学名词, 表现出明显的前列腺体积增大 (洪振丰

2008)。因此, 前列腺体积的大小是前列腺增生的客观标准, 判定良性前列腺增生 (BPH) 的首要指标有前列腺的体积与体积指数、前列腺的重量与重量指数。此外, 还应观察前列腺组织增生的病理形态变化, 测量前列腺上皮细胞高度及腺腔面积等 (吴建辉等 2013)。

本研究 B 超探查显示, 去势 8 周时, 各组

表 4 猕猴前列腺组织中性激素、上皮细胞高度及腺腔面积的变化 (平均值 ± 标准差, $n = 3$)

Table 4 Effects of testosterone propionate on dihydrotestosterone, epithelial cell height and acinar luminal area of prostate (Mean ± SD, $n = 3$)

分组 Group	实验结束时前列腺组织检测 The detection of prostate at the end of the experiment		
	二氢睾酮浓度 (ng/L) Dihydrotestosterone of prostate	增生上皮细胞 (μm) Epithelial cell height of prostate	增生腺腔 (μm ²) Acinar luminal area of prostate
正常对照组 Control group	102.29 ± 10.50	9.71 ± 0.56	5 844.8 ± 3 356.83
丙酸睾酮 [mg/(kg·d)] Testosterone propionate	0.8	176.26 ± 26.24*	17 906.95 ± 6 612.19**
	2.5	290.55 ± 2.20**	20 876.71 ± 2 939.19**
	7.5	250.35 ± 41.14**	12 825.74 ± 1 545.70**

相同指标中各剂量组与对照组相比, * 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$ 。

Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

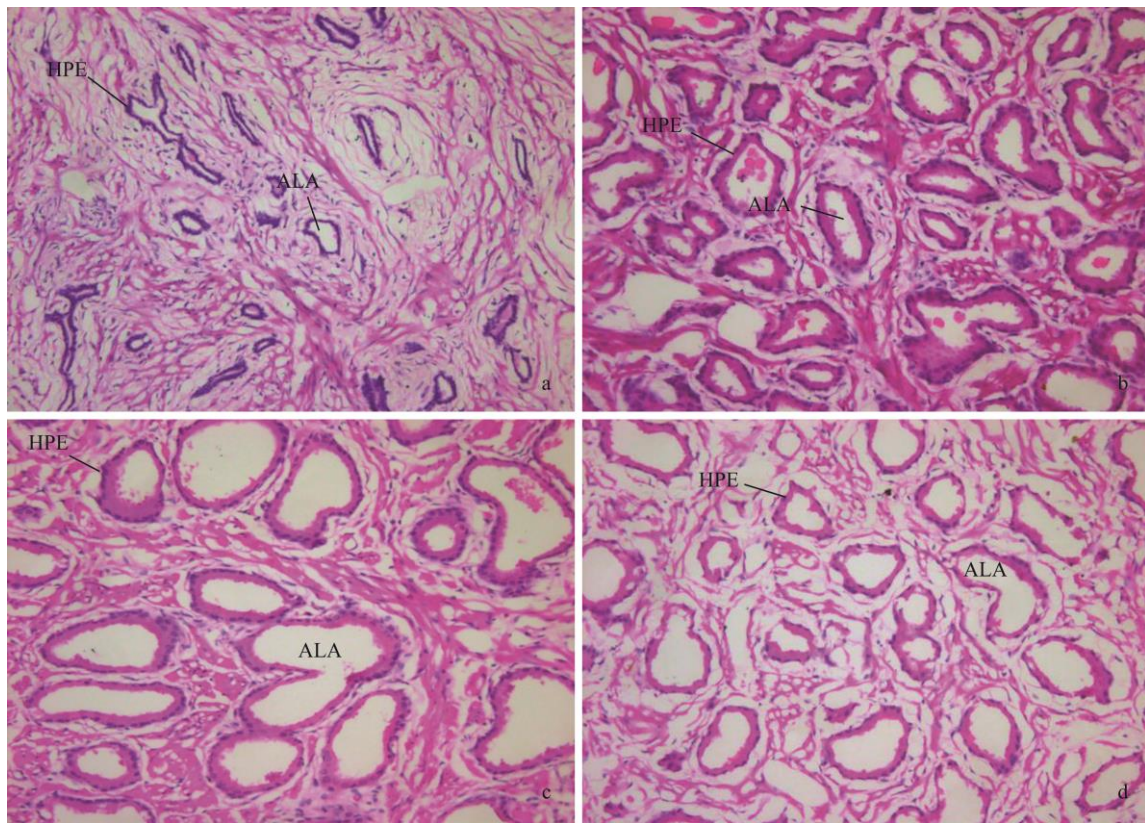


图 3 猕猴正常组和良性前列腺增生模型组前列腺组织学分析 (H.E 染色, 200 倍)

Fig. 3 Comparison of prostate histology of the control group and benign prostatic hyperplasia (BPH) model group of Rhesus Monkey (H.E staining, 200 ×)

a. 正常对照组; b. 丙酸睾酮 0.8 mg/(kg·d); c. 丙酸睾酮 2.5 mg/(kg·d); d. 丙酸睾酮 7.5 mg/(kg·d)。

a. The control group; b. The treatment group of 0.8 mg/(kg·d) testosterone propionate; c. The treatment group of 2.5 mg/(kg·d) testosterone propionate; d. The treatment group of 7.5 mg/(kg·d) testosterone propionate.

ALA. 前列腺腺腔; HPE. 前列腺上皮。ALA. Acinar luminal area; HPE. Height of prostatic epithelium.

猕猴前列腺体积均比去势前显著减小, 去势后给予丙酸睾酮 (TP) 4 周时, 各剂量组猕猴萎缩的前列腺重新增大, 并超过去势前水平, 给予丙酸睾酮 8 周时, 各剂量组猕猴前列腺体积未明显继续增大, 且丙酸睾酮 (TP) 干预 4 周的中剂量组达到最佳效果。B 超探查提示, 继续给药至 8 周, 猕猴前列腺体积略有缩小, 这与吴建辉等 (2003) 的犬前列腺增生模型的报道不一致, 这可能与动物的种类差异有关。剖检显示, 给予丙酸睾酮 (TP) 后, 各剂量组猕猴前列腺重量与重量指数、前列腺体积与体积指数均比对照组明显增大, 但中剂量组猕猴与高剂量组相比无明显剂量-效应关系。组织学结果显示, 给予丙酸睾酮 (TP) 后前列腺组织增生, 腺上皮细胞高度明显增加, 腺腔面积同样明显增大。此外, 本研究给予外源性丙酸睾酮 (TP) 后, 猕猴体内二氢睾酮 (DHT) 含量重新升高并伴随着前列腺的增大, 在一定范围内前列腺体积与二氢睾酮 (DHT) 水平呈正相关, 表明通过提高动物体内二氢睾酮 (DHT) 含量来制造前列腺增生模型是可行方案。但实验组猕猴并没有随着给药剂量及给药时间的持续增加而继续增大, 在给药剂量为 2.5 mg/(kg d) 给药时间 4 周时, 血清二氢睾酮 (DHT) 含量基本达到峰值。

本研究对猕猴前列腺增生模型的建立作了初步探索, 证实通过丙酸睾酮 (TP) 药物干预去势猕猴可成功制备良性前列腺增生 (BPH) 模型, 并初步认为其最佳造模给药剂量为 2.5 mg/(kg d), 最佳给药时间为 4 周。而关于猕猴前列腺增生的机理机制以及与犬、大鼠、小鼠等不同种属动物在前列腺增生方面的差异还有待后续进一步研究。

参 考 文 献

- Bonsall R W, Rees H D, Michael R P. 1986. (3H) Estradiol and its metabolites in the brain, pituitary gland and reproductive tract of the male rhesus monkey. *Neuroendocrinology*, 43(2): 98-109.
- Huggins C. 1947. The etiology of benign prostatic hypertrophy. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 23(23) 696-704.
- Sharpiro E, Steiner M S. 2001. The embryology and development of the prostate // Lepror H. *Prostatic Diseases*. Orlando: W.B. Saunders Press, 1-16.
- Wu J H, Jiang X R, Liu G M, et al. 2011. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicology & Industrial Health*, 27(9): 810-819.
- Xia S J, Xu X X, Teng J B, et al. 2002. Characteristic pattern of human prostatic growth with age. *Asian Journal of Andrology*, 4(4): 269-271.
- 洪振丰. 2008. 良性前列腺增生实验研究的选择指标. *中华男科学杂志*, 14(9): 771-774.
- 刘绍龔, 曹珊, 苗明三. 2011. 中医药治疗前列腺增生的药理作用的分析. *中医学报*, 26(162): 1326-1329.
- 石泉, 姜宁, 王国增, 等. 2006. 浦东新区 50 岁以上男性前列腺增生症流行病学调查. *中国男科学杂志*, 20(7): 36-38.
- 宋春生, 赵家有. 2013. 良性前列腺增生动物模型研究进展. *中国性科学*, 22(1): 13-15.
- 田朝阳, 杨守凯. 2009. 非人灵长类动物在医学科学实验中的应用. *中国比较医学杂志*, 19(6): 74-77.
- 吴建辉, 孙祖越, 朱焰, 等. 2003. 去势 Beagle 犬前列腺增生模型的建立. *中华男科学*, 9(6): 425-428.
- 吴建辉, 徐斯翀, 潘琦, 等. 2013. 自发性及睾酮诱导犬前列腺增生模型比较. *中国实验动物学报*, 21(3): 21-27.
- 杨燕玲, 闵吻, 夏玉叶. 2011. 良性前列腺增生药理学研究中的动物模型. *世界临床药物*, 32(1): 51-55.
- 周莉, 骆永伟, 王永, 等. 2014. 雌激素诱导 SD 大鼠前列腺炎与内环境改变的关系. *中国比较医学杂志*, 24(2): 33-37.