

低雄激素诱导下对大鼠阴茎血管内皮损伤的研究

周伟, 罗天燕, 李静, 王蕾, 李明联

合江县中医医院泌尿外科 四川 泸州 646200

基金项目: 泸州市医学会科研项目(2024-YXXM-160); 合江县经济信息科学技术局项目(HJK-202416)。

摘要: **目的:** 探讨低雄激素诱导下对雄性大鼠阴茎血管的内皮损伤的作用进行研究。**方法:** 将 18 只雄性 SD 大鼠喂养一周后随机分为假手术组、去势组和去势+睾酮组。其中假手术组只切开阴囊不挤出睾丸, 去势组除去睾丸, 去势+睾酮组除去睾丸并在 1 天以后以 3mg/kg/2d 丙酸睾酮进行皮下注射。在第 8 周处死大鼠, HE 染色观察血管病理变化; 免疫荧光检测血管组织闭合蛋白 ZO-1, claudin 1, JAM-A 的表达量。**结果:** 与假手术组相比, 去势组阴茎血管组织萎缩, 管腔变小。ZO-1, claudin 1, JAM-A 的表达量在假手术组中最高, 去势组中最低。**结论:** 低雄激素水平下, 大鼠阴茎血管内皮结构损伤明显, 而增加体内睾酮含量会促进损伤修复。

关键词: 血管内皮; 雄激素; 内皮损伤; 阴茎血管

血管内皮作为血液与内皮的天然屏障, 在机体中起着诸如调节血管通透性、转导剪切力、抗凝、调节炎症反应等重要作用。血管内皮参与白细胞在血管内的白细胞翻转移位。随着年龄增长, 男性体内睾酮水平逐渐下降, 性功能也逐渐下降, 血管内皮细胞的受损。炎症标志物在血管内皮损伤中扮演重要功能。ZO-1 是一种紧密连接相关蛋白, 维持内皮细胞紧密行^[1]。claudin 1 上皮中维持其内环境稳定^[2]。JAM-A 是细胞连接发育早期间段的蛋白, 维持上皮屏障功能^[3]。本研究以雄性 SD 大鼠为实验模型, 伦理编号: 20241128013 (详见伦理审查单), 观察了低雄激素诱导下对雄性大鼠阴茎血管内皮损伤。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 18 只, 体质量 250~280g, 购自四川里来生物

技术有限公司。SPF 级实验室分笼（每笼 6 只）喂养，室温 23~25℃，相对湿度 40%~70%。

1.1.2 试剂与仪器 戊巴比妥钠、聚维酮碘溶液、植物油、丙酸睾酮，-80℃冰箱；冰冻切片机；恒温箱，北京六一仪器厂；显微镜，海门远泰；生物分光光度计。

1.2 方法

1.2.1 去势模型大鼠的建立和分组 将 18 只雄性 SPF 级雄性 SD 大鼠喂养 1 周后每只大鼠均抽取尾静脉血液检测血清睾酮水平，并进行分组，随机分为假手术组，去势组和去势+睾酮组，每组各 6 只。

1.2.2 造模后各组给药情况 假手术组 1d 后以等量植物油注射。去势组 1d 后以等量植物油注射。去势+睾酮组 1d 后以 3mg/kg/2d 丙酸睾酮皮下注射。

1.2.3 血管内皮细胞的形态观察 在第 8 周时，处死大鼠，取大鼠阴茎根部约 0.5cm 用 9 g/L 冰生理盐水冲洗后，置入 10%福尔马林液中固定 24 h，依次进行石蜡包埋、切片、HE 染色后，在普通光学显微镜下观察，分别在 100 倍下和 400 倍下观察 5 个不重叠视野，采用 Image-Pro Plus 图像分析软件分析平均光密度值，并观察测量血管环的壁厚和横截面积。

1.2.4 阴茎血管内皮的变化 取出阴茎，清除尿道海绵体和阴茎背静脉等组织，收集阴茎组织样品。荧光抗体染色，共聚焦显微镜下观察大鼠阴茎血管内皮细胞紧密连接 ZO-1 和 claudin 1 蛋白移位，免疫荧光检测血管组织闭合蛋白 ZO-1, claudin 1, JAM-A 的表达量，评估大鼠阴茎血管内皮细胞紧密连接破坏程度。

1.2.5 统计学分析：采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理。

2.结果

2.1 血管内皮细胞的形态观察 假手术组：阴茎血管组织内膜、中膜和外膜三层结构完整清晰。与假手术组相比，去势组与去势+睾酮组都出现了，阴茎血管组织萎缩，管腔变小，有内皮细胞脱落突入管腔，中膜层增厚等现象，其中去势组阴茎血管组织病理改变程度显著加重。与去势组相比，去势+睾酮组阴茎血管组织病理改变程度有所减轻（图 1 和图 2）。



图 1 各组大鼠内皮细胞 HE 染色结果（HE 染色 $\times 100$ ）

注：A 图代表假手术组，B 图代表去势组，C 图代表去势+睾酮组。

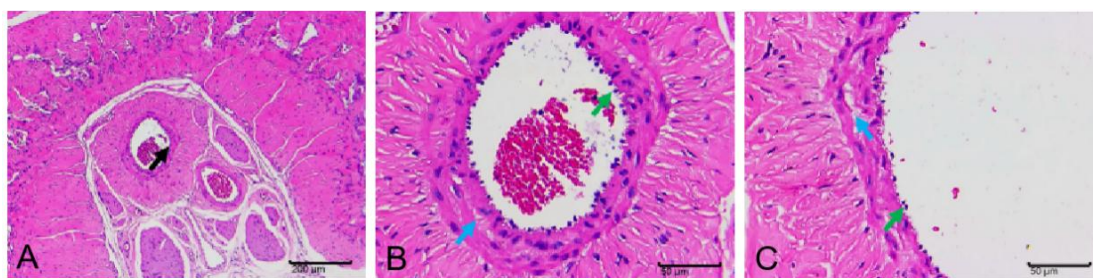


图 2 各组大鼠内皮细胞 HE 染色结果（HE 染色 $\times 400$ ）

注：A 图代表假手术组，B 图代表去势组，C 图代表去势+睾酮组。

图 1 及图 2：各组的血管壁内、外径面积及横截面积在假手术组中最大，其次是去势+睾酮组。而去势组面积最小，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）；各组中膜层厚度在去势组最大，去势+睾酮组居中，假手术组最小，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。

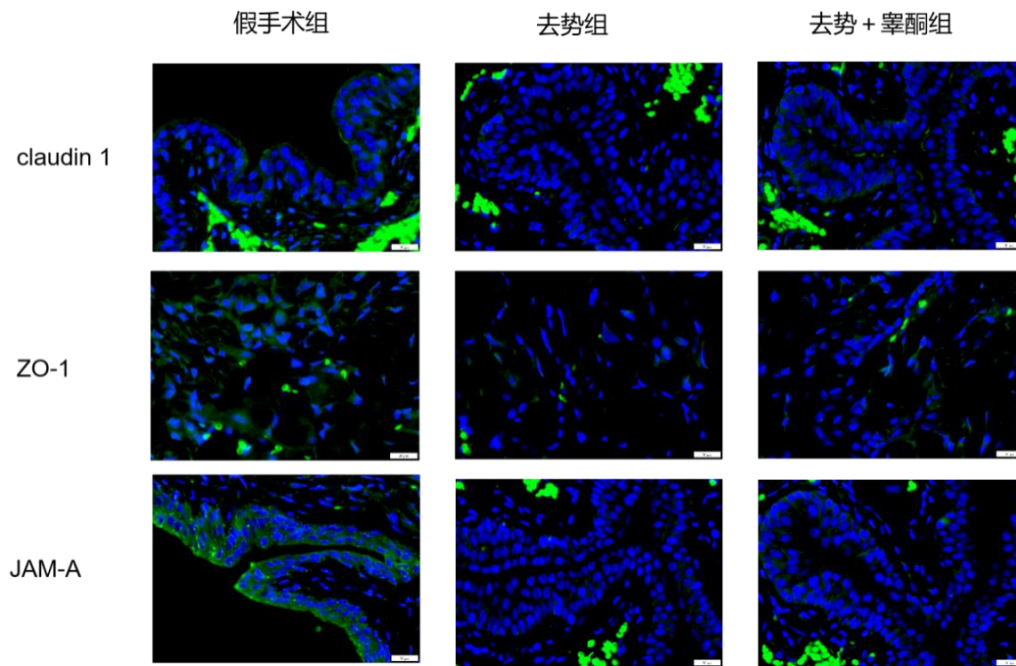


图3 免疫荧光检测各组大鼠血管组织闭合蛋白 ZO-1, claudin 1, JAM-A

图3: 血管内皮紧密连接结构: 低雄激素状态大鼠阴茎血管内皮 ZO-1 和 claudin-1 蛋白着色减少, 紧密结构明显缺失。内皮细胞紧密连接破坏程度去势组最大, 手术组最小;

3 讨论

有研究发现, 持续进行血液透析的男性病人, 由于长期透析使雄激素丢失, 血管舒张功能明显降低。在男性中, 低雄激素水平是血管内皮功能失调的一个独立决定因素。同样的本研究结果表明, 与假手术组相比, 去势组与去势+睾酮组都出现了阴茎血管组织萎缩, 管腔变小, 有内皮细胞脱落突入管腔, 中膜层增厚等现象, 其中去势组阴茎血管组织病理改变程度显著加重。这说明雄激素水平降低会影响血管内皮细胞的生存, 从而导致血管内皮功能失调。

JAM 蛋白通过亲和作用维持内皮和上皮细胞紧密连接的完整性, 促进单核细胞、T 细胞的黏附以及跨细胞迁移^[4]。claudin-1 表达降低会使肠粘膜紧密连接通透性增强^[5]。ZO-1 是第一个被证实的紧密连接附着蛋白, 是细胞紧密连接的重要组成部分之一^[6]。本研究显示各组大鼠的阴茎内皮组织中 claudin-1、JAM-A、ZO-1 蛋白含量假手术组含量最高, 其次是去势+睾酮组, 去势组中含量最低。

这些结果都说明了, 在睾酮水平低下的情况下, 阴茎血管内皮细胞结构发生改变, 紧密连接程度遭到破坏。增加睾酮的水平会具有保护内皮细胞、修复内膜

的作用。这对于临床医生在诊断和治疗相关疾病时具有重要的指导意义。同时，这一研究也为开发针对低雄激素状态的治疗策略提供了理论依据，例如通过补充雄激素或使用其他药物来减少内皮细胞凋亡，从而改善血管功能。

参考文献

- [1] Kuo WT, Odenwald MA, Turner JR, et al. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1514(1): 21-33.
- [2] Fan SL, Boerner K, Muraleedharan CK, et al. Epithelial JAM-a is fundamental for intestinal wound repair *in vivo* [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(17): e158934.
- [3] Nepali S, Chen M, Karthikeyan B, et al. Claudin 1 dysregulation disrupts coronary microvascular integrity and impairs cardiac function [J]. *Atherosclerosis*, 2025, 403: 119149.
- [4] 何芳芳. 植物 MIR156a 通过下调 JAM-A 抑制内皮细胞对单核细胞的黏附 [D]. 南京: 南京大学, 2019.
- [5] 孔武明, 李光, 龚均. 紧密连接蛋白 claudin-1 在肠易激综合征患者肠黏膜中的表达及意义 [J]. *山东医药*, 2008, 48(2): 27-29.
- [6] 邓心情. 血红蛋白对内皮细胞磷酸化肌球蛋白轻链及紧密连接蛋白 ZO-1 和 claudin-5 的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.