

• 实验研究 •

大鼠精索静脉曲张模型的制作及变异分析

杨栋^{1,2} 海波¹ 汪隆旺¹ 马彦¹ 韩晓敏¹ 陈朝晖¹ 李兵¹

[摘要] 目的:观察大鼠睾丸—精索静脉脉管系统解剖及变异情况,探索大鼠精索静脉曲张(varicocele, VC)模型的制作。方法:采用左肾静脉部分结扎法制作 80 只 SD 大鼠的 VC 模型,对模型组及对照组大鼠的睾丸—精索静脉脉管系统进行解剖并绘制图谱。结果:64 只成功制成左侧 VC 模型,平均静脉直径从术前的 0.16 mm 增加到 1.3 mm。SD 大鼠左侧精索静脉走行存在多种类型的变异情况。VC 大鼠的睾丸血流由常规的经精索静脉流入下腔静脉变为经 3~4 个静脉侧枝经膀胱前列腺周围静脉丛流入髂静脉。结论:大鼠 VC 模型的制作需要考虑多种静脉变异情况,VC 使得睾丸静脉血回流通路发生改变。

[关键词] 精索静脉曲张;动物模型;大鼠;不育

[中图分类号] R697.24 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)10-0782-03

Analysis of the variation of rat spermatic vein and the establishment of varicocele model

YANG Dong^{1,2} HAI Bo¹ WANG Longwang¹ MA Yan¹HAN Xiaomin¹ CHEN Zhaohui¹ LI Bing¹

(¹Department of Urology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²Department of Urology, Henan Tumour Hospital, Attached Tumour Hospital of Zhengzhou University)

Corresponding author: HAI Bo, E-mail: haibo_112@126.com

Abstract Objective: To study the anatomy and variability of spermatic vein of rats, and to explore the methods in establishing rat varicocele model. **Method:** Experimental varicocele was produced by partial ligation of the left renal vein of rat model. 80 rats were divided into experimental group and control group, which were anatomized systematically, respectively. Anatomical atlas of spermatic vein was generated. **Result:** Sixty-four experimental varicocele model were successfully created. The average diameter of left spermatic vein was increased from 0.16 mm to 1.3 mm in postoperatively. Variations of spermatic vein were frequently observed. The blood flow of spermatic vein, which enters the inferior vena cava in ordinary case, was traced to iliac vein through three to four tributary of venous plexus of bladder/prostate. **Conclusion:** Variations should be considerate in producing rat varicocele model. Varicocele changes the return path of testicular vein.

Key words varicocele; animal models; rat; infertility

精索静脉曲张(varicocele, VC)是男性不育或生育力低下的常见病因之一,发病率约占男性人群的 15%~20%,多发于青壮年^[1]。VC 多发生在左侧,这可能与左、右精索内静脉的解剖结构不同和胚胎起源不同有关^[2]。尽管临床已证实 VC 可导致睾丸体积缩小、精子生成不足和生育能力下降,但确切的致病机制仍未完全阐明^[2]。因此,建立合适的动物模型,对 VC 进行更深入的研究是很有必要的。但由于大鼠左侧精索静脉有较多变异,常导致模型建立失败。为此,我们大量解剖和观察大鼠睾丸—精索静脉脉管系统,以便明确其变异情

况及指导 VC 模型的建立。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物分组和模型建立

120 只雄性 SD 大鼠,6~7 周龄,体重 300~350 g,购于同济医学院动物中心。随机分为手术组($n=80$)、假手术组($n=20$)和正常对照组($n=20$)。模型的建立参考 TURNER 等^[3]介绍的方法,并加以改进。大鼠腹腔注射 10%水合氯醛(3 mg/kg)麻醉,麻醉成功后仰卧位固定,无菌操作下沿腹正中线切开皮肤,打开腹腔,暴露左肾静脉,剥离靠近下腔静脉的左肾静脉段,手术组大鼠于左肾上腺静脉和睾丸静脉内侧、下腔静脉外侧于其下穿一根 4-0 丝线备用。置 0.6 mm 光滑金属探针于肾静脉之上,将其与左肾静脉一起结扎后再将其拔出,立即可见左肾静脉明显扩张,还纳内容物后

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科(武汉, 430022)

²郑州大学附属肿瘤医院,河南省肿瘤医院泌尿外科
通信作者:海波, E-mail: haibo_112@126.com

逐层缝合皮肤。假手术组仅行左精索静脉分离不结扎,对照组不做处理。术后 5 天,每天肌注青霉素 40 万 U/只。3 组大鼠在同一条件下喂养 4 周后进行观察。

1.2 检测方法

左精索静脉变异观察:所有大鼠麻醉后开腹,充分暴露双侧肾静脉和精索内静脉,在建立模型前,先观察并记录精索静脉的分支走向。左精索静脉直径观察:4 周后,所有大鼠麻醉后开腹,显露双侧肾静脉和精索内静脉,左侧精索静脉直径大于 1.0 mm,测量直径比对照组扩张 3 倍以上,且双肾重量相当即为模型建立成功。

1.3 统计学分析

实验数据均采用 t 表示,应用 SPSS 18.0 统计软件,采用独立样本 t 检验分析数据。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

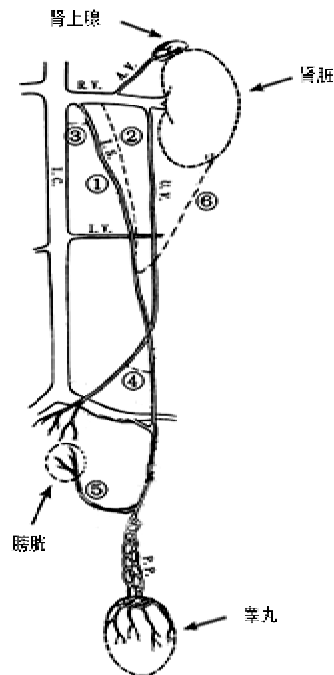
手术组出现如下变异情况:①有 45 只大鼠左侧精索静脉没有分支,直接汇入左侧肾静脉。②有 15 只大鼠左精索静脉在髂腰静脉水平分为两支,均汇入左肾静脉。③有 10 只大鼠左精索静脉在左肾静脉与下腔静脉交接的稍下方汇入下腔静脉。④有 5 只大鼠汇入肾静脉的左精索静脉与左输尿管伴行静脉间有分支联通。⑤有 3 只大鼠汇入肾静脉的左精索静脉发出一个分支,回流到膀胱前列腺周围静脉丛。⑥另有 2 只大鼠左精索静脉在汇入左肾静脉前发出一个分支,汇入左肾下极(图 1,表 1)。

手术组除 4 只因左右侧肾脏重量出现明显差异外,其余大鼠均可见左侧精索内静脉扩张(图 2),但其中有 12 只大鼠左侧精索静脉未达到右侧 3 倍以上,认为模型建立失败。其余 64 只大鼠,左侧精索静脉的平均直径,从术前的 (0.16 ± 0.05) mm 增加到 (1.30 ± 0.21) mm ($P<0.05$),且左右侧肾脏大小无差异;右侧精索静脉无任何变化。同一时期假手术组在手术前后双侧精索静脉直径无任何差异。

3 讨论

VC 与男性不育有关,男性不育患者中约有 30%~50% 伴有 VC^[2],但其发病机制目前仍不十分清楚。同时,由于临床相关的研究只能是无创性的,且受到患者年龄、VC 程度、其他健康状况以及缺乏严格的对照等诸多因素的影响^[3],使得临床上对于 VC 的研究受到较多的限制。因此,通过建立动物模型,来研究 VC 的相关影响,显得尤为重要。

人们很早就开始尝试用大鼠来制作 VC 模型。大鼠是比较常见的实验动物,如能用其来建立 VC

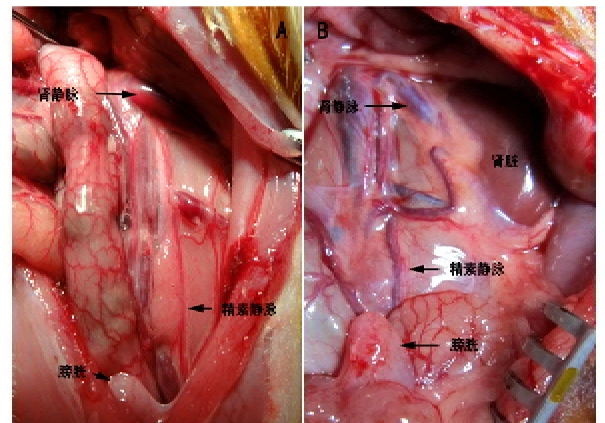


①左侧精索静脉直接汇入左侧肾静脉;②左精索静脉在髂腰静脉水平分为两支,均汇入左肾静脉;③左精索静脉在左肾静脉与下腔静脉交接的稍下方汇入下腔静脉;④左精索静脉与左输尿管伴行静脉间有分支联通;⑤左精索静脉发出一个分支,回流到膀胱前列腺周围静脉丛;⑥左精索静脉在汇入左肾静脉前发出一个分支,汇入左肾下极。(A. V. 肾上腺静脉;R. V. 肾静脉;L. S. 精索静脉;U. V. 输尿管静脉;L. C. 下腔静脉;L. V. 髂腰静脉;P. P. 蔓状静脉丛)

图 1 大鼠左侧精索静脉变异情况

表 1 精索静脉变异情况统计结果

侧别	变异情况	只数	百分率/%
左侧	①	45	56.25
	②	15	18.75
	③	10	12.5
	④	5	6.25
	⑤	3	3.75
	⑥	2	2.50



A:模型建立前,左侧精索静脉较细,约 0.16 mm;B:模型建立后 3 个月,左侧精索静脉明显增粗,约 1.10 mm,且左肾无明显萎缩

图 2 模型建立前后的左侧精索静脉

的模型,则比较容易获取和便于实验的开展。早在 1981 年, SAYPOL 等通过部分结扎大鼠左精索静脉汇入肾静脉处,成功复制出了 VC 动物模型^[6]。但由于一直没有统一的方法,且结果也有很大不同,有时甚至相互矛盾,使得动物模型的使用存在争议。出现这种情况的原因,可能因大鼠精索静脉有较多的变异,和肾静脉-下腔静脉系统以及前列腺周围静脉丛-髂静脉系统之间存在各种复杂的静脉交通支,不同的变异情况导致了不同的实验结果。因此,我们通过解剖一定数量的大鼠,分析其精索静脉系统的不同变异情况,以指导大鼠 VC 模型的建立。

通过我们的研究发现,SD 大鼠左侧精索静脉走行存在多种不同的变异情况。大多数 SD 大鼠左精索静脉直接回流入左肾静脉;有时左精索静脉分为两支,分别回流入左肾静脉;也有的大鼠左侧精索静脉直接回流入下腔静脉;少数情况下,左精索静脉发出分支到膀胱前列腺周围静脉丛,或与左输尿管伴行静脉相交通;偶见极少数大鼠左侧精索静脉发出分支到肾下极。

同时结合我们的研究,我们也建立了一批实验模型,模型的建立要点主要有两个:一是利用自制的无损伤大头针作为支架,结扎左肾静脉,使其直径缩窄到约 1.0 mm 左右(直径太宽静脉压不足以形成 VC,直径太窄会形成实际上的梗阻,使得肾脏血液回流受阻引起肾脏坏死);二是不论左精索静脉如何变异,只保留回流入左肾静脉的分支,其余分支一律结扎,使得睾丸-精索静脉血流只能通过精索静脉-左肾静脉径路回流入下腔静脉,增加静脉压力,提高模型制作的成功率。模型建立成功后,我们也观察到,大多数大鼠左精索静脉的内径明显增粗,表明其回流受阻,压力增高,导致血液向下分流,这与在 VC 患者身上的发现类似^[3,7]。TURNER 等^[8]研究发现,人和大鼠相似,在左肾静脉受压后,由于脉管反应而形成左侧精索内静脉曲张,并建立起相类似的侧支循环,最后回流至髂静脉末端。大鼠与人在曲张发生病理上的相似性,为用大鼠曲张模型去研究人 VC 的病理生理提供了理论基础。由此可见,我们可以通过部分结扎左肾静脉建立大鼠左侧曲张模型来研究人 VC 的相应病理变化。

Saypol 等^[7]用部分结扎左肾静脉的方法建立了 VC 的 SD 大鼠模型。但 12 只模型鼠中仅有 3 只引起了睾丸组织结构的改变,而且精子成活率并没有下降。由此可见其模型的成功率不高,且未能模拟 VC 在人身上的改变。人类发生 VC 时,双侧睾丸明显损伤,生精上皮退化,精子发生停止,生精细胞脱落,曲精小管萎缩^[9,10],而其模型中未能出

现相应的改变,原因可能由于其没有结扎精索静脉相应的变异分支而导致曲张层度及静脉压力不够所致。由于大鼠左精索静脉解剖变异的存在,加之操作方法的差异,以致经常出现模型成功率较低、造模时间较长等情况,使得相关的研究很难得到一致的结果,甚至有些结果自相矛盾。

我们的实验研究通过大量解剖大鼠,观察到 SD 大鼠左精索静脉存在多种不同变异方式,这可能是导致建立 VC 模型不成功的主要原因。我们根据不同的变异方式,采取不同的手术方法,结扎其多余的变异分支,只保留汇入左肾静脉的分支,以保证血液经过左精索静脉回流,更好的模拟人的病理生理变化。因此,我们的实验表明 VC 大鼠模型的建立,需要考虑左侧精索静脉的多种变异情况。

参考文献

- [1] FRENCH D B, DESAI N R, AGARWAL A. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment[J]? Curr Opin Obstet Gynecol, 2008, 20: 269-274.
- [2] BALCI A, KARAZINCIR S, GORUR S, et al. Long-term effect of varicocele repair on intratesticular arterial resistance index [J]. J Clin Ultrasound, 2008, 36: 148-152.
- [3] TURNER T T. The study of varicocele through the use of animal models [J]. Hum Reprod Update, 2001, 7: 78-84.
- [4] EISENBERG M L, LIPSHULTZ L I. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology[J]. Indian J Urol, 2011, 27: 58-64.
- [5] TANRIKUT C, GOLDSTEIN M. Varicocele repair for treatment of androgen deficiency[J]. Curr Opin Urol, 2010, 20: 500-502.
- [6] SAYPOL D C, HOWARDS S S, TURNER T T, et al. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs[J]. J Clin Invest, 1981, 68: 39-45.
- [7] STAHL P, SCHLEGEL P N. Standardization and documentation of varicocele evaluation[J]. Curr Opin Urol, 2011, 21: 500-505.
- [8] TURNER T T, HOWARDS S S. The venous anatomy of experimental left varicocele: comparison with naturally occurring left varicocele in the human[J]. Fertil Steril, 1994, 62: 869-875.
- [9] KO K W, CHAE J Y, KIM S W, et al. The effect of the partial obstruction site of the renal vein on testis and kidney in rats: is the traditional animal model suitable for varicocele research[J]? Korean J Urol, 2010, 51: 565-571.
- [10] ALDEMIR M, İŞIK E, ÖZGÜN G, et al. Comparison of spermatic vein histology in patients with and without varicocele[J]. Andrologia, 2011, Mar 25.

(收稿日期:2012-02-20)