

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.048

内质网应激及线粒体功能障碍在糖尿病血管内皮损伤中作用的研究进展*

王沛坚^{1,2} 王芳^{1,2} 万进东^{1,2} 汤攀² 谢仕军² 周鹏^{1,2}

(1 成都医学院第一附属医院心血管内科 四川 成都 610500; 2 衰老与血管稳态四川省高校重点实验室 四川 成都 610500)

摘要: 血管内皮损伤是糖尿病血管并发症的起始环节,涉及多种机制,氧化应激被认为其中关键的环节,但补充外源性抗氧化剂的治疗目前仍存在争议。内质网及线粒体是参与细胞内活性氧生成的关键细胞器,探讨内质网应激、线粒体功能障碍及氧化应激之间的相互关系可能对于阐明糖尿病相关血管内皮功能障碍的发病机制有重要的意义。本文综述了近年关于内质网及线粒体功能障碍在糖尿病相关血管并发症中的研究进展并分析了二者的相互作用在氧化应激中的重要作用。

关键词: 糖尿病; 血管内皮功能障碍; 内质网应激; 线粒体功能障碍; 氧化应激

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)02-389-04

Research Progress of the roles of Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondria Dysfunction in Diabetic Related Endothelium Injury*

WANG Pei-jian^{1,2}, WANG Fang^{1,2}, WAN Jin-dong^{1,2}, TANG Pan², XIE Shi-jun², ZHOU Peng^{1,2}

(1 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

2 Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis, Sichuan Provincial Universities, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT: Endothelial injured is the first step of the Diabetes Mellitus (DM) related vascular complication. It involved complex mechanisms and oxidative stress plays key role in endothelial dysfunction. But supplied of exogenous antioxidative drugs focus on oxidative stress still disputed. Endoplasmic reticulum and mitochondria play important role in ROS generation, hence, it is important to explore the relationship of Endoplasmic reticulum stress(ERS), mitochondrial dysfunction and oxidative stress in DM related endothelium dysfunction. In this review, we summarized the researches of endoplasmic reticulum and mitochondria dysfunction in the DM related vascular complication and also analyzed the relationship between ERS and mitochondria dysfunction in the oxidative stress.

Key words: Diabetes Mellitus; Endothelium Dysfunction; Endoplasmic Reticulum Stress; Mitochondria Dysfunction; Oxidative Stress

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-389-04

前言

心肌梗死、脑卒中、肾功能衰竭、外周血管病变等糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)相关血管并发症是危害人类健康的重大疾病。目前全球已有超过4亿的DM患者,而早在2013年,上海瑞金医院等发表在JAMA杂志上的数据表明我国已有约1.14亿的DM患者,而成人中更有约50%属DM前期^[1]。全球不同地区的流行病学调查研究表明约50%~80%的DM患者最终死于心脑血管并发症^[2,3],早期血管病变可控,晚期病变则无法逆转及难以控制。DM患者具有冠状动脉多支病变及反复卒中、预后差的特征^[4]。目前,DM的治疗仅针对降糖及所合并的心血管危险因素的控制,而单纯的降糖治疗是否能有效降低糖尿病患者心脑血管并发症主要终点事件仍存在较大的争议^[5]。研究表明血管内皮损伤是糖尿病血管并发症的起始环节,是DM相关血管并发症防治的关键节点。因此,本文主要对DM

时血管内皮损伤的机制进行综述如下。

1 氧化应激与DM血管内皮损伤

高糖环境或DM病理状态下血管内皮损害涉及多种机制如糖基化终末产物(AGEs)的聚积、多元醇代谢途径的激活、RASS系统的激活、线粒体功能障碍、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、氧化应激、胰岛素抵抗、炎症机制等^[6]。上述的机制中,氧化应激被认为是最关键的环节,因上述所有途径在DM血管内皮损害过程中均涉及氧化应激损伤机制^[6]。但针对氧化应激机制的治疗方案如补充维生素C、维生素E等在动物实验中有良好的效果,但在一些大型的临床研究,如GISI、HOPE研究等并未显示出改善心脑血管终点的结果,长期大量应用还存在不同程度的副作用^[7,8]。因此,关于补充外源性抗氧化剂如维生素C、维生素E等预防心脑血管事件仍存在较大的争议。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400289);四川省科技厅应用基础研究计划项目(2015JY0275);四川省科技计划项目青年基金项目(2016JQ0032);四川省卫生计生委科研项目(150047);四川省教育厅自然科学重点项目(16ZA0277)

作者简介:王沛坚(1979-),医学博士,副教授, E-mail: wpjmed@aliyun.com

(收稿日期:2016-07-12 接受日期:2016-07-30)

ROS 是细胞内级联信号的调节者,其产生与清除之间的平衡对维持细胞的氧化还原稳态极为重要。而实际上,机体在进化过程中已具备较为完善的抗氧化应激防御体系,可清除过多生成的氧自由基,维持体内的氧化还原稳态。机体对于 ROS 的攻击具有感受、反馈机制,激活机体内源性抗氧化系统(亦称酶抗氧化系统),使细胞合成更多超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (Catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽 (Glutathione GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione peroxidase, GSH-Px)、血红素氧合酶 1(Heme oxygenase 1, HO-1)等从而清除过多的 ROS^[9,10]。但机体通过何种机制感知 ROS 水平的变化进而调控内源性抗氧化酶系的表达和活性目前尚未明确。

DM 时,ROS 水平的上升源于还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)活性增加,随后 ROS 攻击线粒体和内质网(Endoplasmic Reticulum, ER),导致 ERS 和线粒体功能障碍,“瀑布式”的 ROS 生成造成对血管内皮的持续性损伤^[11]。原有的防御体系将不能有效清除体内过多的活性氧簇(Reactive oxidative species, ROS)。因此,关于 ERS、线粒体、氧化应激之间的关系在 DM 血管并发症中的作用成为近年研究的热点。

2 ERS 与 DM 血管内皮损伤

ER 是调控细胞蛋白质合成、折叠和钙稳态的重要亚细胞器,对于细胞应激刺激极为敏感。钙稳态失衡、氧化应激、蛋白质合成增加和误折叠蛋白质聚集等应激刺激均可导致 ER 功能紊乱,即 ERS。经典的 ERS 又称为未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)。该反应包括三条信号转导途径:(1)蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ERkinase, PERK)途径,(2)需肌醇酶-1 (inositol-requiring enzyme-1, IRE1)途径,(3)活化转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)途径^[12]。适当的 ERS 或 UPR 通过阻止蛋白质的翻译、或激活参与蛋白质折叠相关的分子生成增加以及信号通路激活而恢复 ER 功能稳态。持续或过度的 ERS 则使 ER 功能紊乱,诱导凋亡途径的激活^[13]。

体外实验证实高糖通过 ERS 可直接导致血管内皮的损伤,可能与血糖能为 ER 折叠蛋白提供能量来源,而 ER 本身对葡萄糖的水平亦十分敏感有关。高糖状态下,血管内皮细胞代谢增强,蛋白质合成增加,长期的高血糖状态可致 ER 的分泌功能衰竭。高糖不仅可使 NADPH 活性增高,通过 CHOP 介导 ERS 诱导血管内皮细胞的凋亡,还可使 ROS 水平增加^[6,11]。ERS 不但可独立于氧化应激存在并造成血管内皮的损伤,ROS 本身则还可诱导 ERS 造成血管内皮细胞的进一步损伤^[14]。ROS 在多种药物诱导的 ERS 过程中起着介导和调节作用,可能作为 ERS 介导的细胞凋亡途径的上游信号。ER 中 ROS 的产生是通过 NADH-细胞色素 P450 还原酶将电子传递给 O₂ 形成 O₂⁻·,在 NADH 的辅助下,核膜上的电子传递链将电子传递给 O₂,便产生了 ROS。利用 ERS 诱导剂-衣霉素(tunicamycin)引发血管内皮细胞 ERS 可发现 ROS 水平显著增加及凋亡信号通路的激活^[14]。

因此,目前 ERS 被认为是机体从稳态到功能紊乱的关键环节,是应激适应相关疾病发病共同的细胞分子机制,ERS 在

心血管系统慢性应激适应不良如 DM 导致其功能稳态失衡和心血管疾病的发生发展中具有重要作用,是心血管疾病发病的重要细胞分子机制。

3 线粒体功能障碍与 DM 血管内皮损害

高糖或 DM 状态下线粒体功能障碍导致 O₂-O₂水平升高被认为是血管内皮损伤的始动环节^[5,15]。线粒体呼吸产生的 ROS 主要是指 O₂ 的单电子还原产物, O₂-O₂ 及其衍生物 HO₂·、H₂O₂、OH·、单线态氧和活性氮等^[16]。线粒体 ROS 的产生主要集中在电子传递链中的两个关键环节,即复合物 I(NADH 脱氢酶)和复合物 III(泛醌-细胞色素 c 还原酶)^[16]。体内多种酶均可催化 ROS 的产生,如 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、一氧化氮合酶、脂氧化酶、线粒体酶产生^[17]。由于线粒体内膜具有庞大的面积(可达 14000 m²),上述所有这些酶所产生的 ROS 总和远远不及线粒体所产生的 ROS^[16,17]。在正常状态下,线粒体对氧化应激具有一定的适应能力,可通过氧化磷酸化解耦联和启动抗氧化防御系统对抗 ROS 损伤细胞。如存在于线粒体内膜的解耦联蛋白 2(Uncoupling protein 2, UCP2)激活导致线粒体内膜快速的电子流动,通过降低线粒体膜电位(Δψ),可抑制 ROS 的产生^[18]。

高糖或 DM 时, NADPH 来源的 ROS 可攻击线粒体,尤其是线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),而 mtDNA 由于缺乏保护性组蛋白和不完善的 DNA 保护机制,此外 mtDNA 还紧邻呼吸链,对 ROS 极其敏感。因此,近年有专家建议采用 mtDNA 作为血管损伤的标志物^[17]。ROS 还可干扰 DNA 和 RNA 复制、氧化线粒体蛋白质和呼吸链酶复合物,使蛋白质丧失正常的催化和降解功能;作用于膜磷脂,引起膜脂质过氧化;过量 ROS 还可诱导线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放,引起线粒体肿胀、破裂、释放细胞色素 C(cytochrome C)、破坏线粒体结构,导致线粒体功能障碍, ROS/RNS 产生增多,造成对细胞的持续性损害,导致细胞凋亡^[19]。

4 线粒体及 ER 相互作用在 DM 血管内皮损害的机制

上述研究表明 DM 血管内皮损害中, ROS 是线粒体功能障碍与 ERS 的共同机制。近年研究发现线粒体外膜与 ER 膜存在特殊的物理结构(结构基础为蛋白质),称为线粒体-ER 结构偶联 (mitochondria endoplasmic reticulum physical coupling)^[20]。线粒体-ER 间偶联部位存在高浓度 Ca²⁺ 区域,并证实可影响细胞内钙信号^[20]。进一步研究证实该偶联结构可通过“募集”数十种蛋白质(如 mitofusion、IP3R、grp75、PACS-2 等)构成细胞器间的偶联“平台”,将线粒体和 ER 功能联系起来,与线粒体形态调控、ERS 等有密切的联系^[20]。

细胞浆中的核因子 E2 相关因子 2(Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2, Nrf2)与 DM 相关的心血管并发症的发生、发展存在密切的联系,可能是治疗 DM 心血管并发症的一个重要靶点^[21]。Nrf2 目前被认为是体内最重要的抗氧化应激蛋白,其调控 ROS 的生成涉及胞浆、线粒体及 ER 机制^[22,23]。Nrf2 通过对 NADPH 氧化酶 NOX1 和 NOX2 等亚基的活性调节,减少

线粒体及胞浆中的 ROS 生成^[24]。DM 小鼠模型、大鼠模型及 DM 病人心肌和血管组织中的 Nrf2 表达显著下降, ERS 相关蛋白, 如 CHOP、GRP78 和 GRP94 等则显著上升, 上调 Nrf2 的表达可有效防治 DM 相关血管损害^[25,26]。因此, Nrf2 的功能异常是导致高糖环境下心血管组织氧化应激损伤的关键因素, 通过上调 Nrf2 的表达或促进 Nrf2 的转位可显著改善高糖环境诱导的血管内皮损伤^[27]。

近年研究发现存在于线粒体的 UCP2 不但在 DM 相关血管内皮损害中发挥重要的作用, 还与 ERS 存在密切的联系^[28]。UCP2 敲除降低线粒体内基线 Ca^{2+} 水平以及组胺介导的 ER 内 Ca^{2+} 的释放, 减少从 ER 中流向线粒体的 Ca^{2+} 水平, 导致线粒体内 Ca^{2+} 水平下降, 抑制线粒体功能, 加重缺氧诱导的肺动脉高压^[28]。UCP2 敲除加重脑星形细胞的 ERS, 增加了 ROS 的生成从而介导星形细胞的炎症反应。上述的研究提示线粒体 UCP2 参与线粒体与 ER 内的 Ca^{2+} 调控^[29]。UCP2 与 DM 血管内皮损害同样存在密切的联系。敲除 UCP2 可加重 DM 小鼠血管内皮损害, 机制涉及对 NADPH 活性的抑制, 减轻 eNOS 的脱偶联有关^[30]。

上述研究证实了 Nrf2、UCP2 等调控 ROS 的生成涉及线粒体与内质网机制, 但该过程中 Nrf2、UCP2、线粒体和内质网之间是否存在直接的联系目前并无相关的报道。

5 小结与展望

ERS 和线粒体功能障碍均为 DM 血管内皮损害的重要因素, 二者间存在密切的联系, 而 ROS 则是二者造成血管损伤的共同关键环节。在高糖或 DM 病理状态下, NADPH 介导的 ROS 生成增多, 直接介导了 ERS 和线粒体功能障碍发生。ERS 与线粒体间同样存在密切的联系, ERS 和线粒体功能障碍均可显著增加 ROS 水平。因此, 如何针对氧化应激这一节点实施有效的干预策略是糖尿病相关血管并发症的关键。线粒体靶向抗氧化剂从源头上减少氧自由基的产生, 保护线粒体功能, 从而减轻氧化应激对心血管的损伤, 使更多的心血管疾病患者获益, 但目前大部分的抗氧化剂仅限于帮助捕获并中和已产生的自由基, 从而祛除或减轻氧自由基对人体的损害。

从目前的研究来看, 通过调控内源性抗氧化应激靶点可能是拮抗氧化应激的有效途径, 相关的研究目前仍处于研究的初始阶段, 在机制上仍需进一步明确, 能否取得足够的临床证据支持是关键。虽然补充外源性抗氧化剂在长期的临床观察中未能得到改善相关心脑血管疾病终点的结果, 但单纯增强和(或)修复内源性抗氧化应激靶点是否足以拮抗失衡的氧化/抗氧化体系? 因此, 我们不能就此否定外源性抗氧化剂的作用, 或许, 在增强或修复抗氧化应激靶点的同时给予补充适量的外源性抗氧化剂是更为值得期待的方案。

参考文献(References)

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959
- [2] Evans JL, Goldfine ID. A New Road for Treating the Vascular Complications of Diabetes: So Let's Step on the Gas[J]. Diabetes, 2016, 65(2): 346-348
- [3] Jeni Staykova, Antoaneta Manolova, Galia Tzolova. Diabetes Mellitus Type 2 Prevalence, Risk Factors and Complications in the Region of Kardzhali, Bulgaria[J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 2: 145-151
- [4] Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 372(23): 2197-2206
- [5] van den Born JC, Hammes H-P, Greffrath W, et al. DFG GRK International Research Training Group 1874 Diabetic Microvascular Complications (DIAMICOM). Gasotransmitters in vascular complications of diabetes[J]. Diabetes, 2016, 65: 331-345
- [6] Evans JL, Goldfine ID. A New Road for Treating the Vascular Complications of Diabetes: So Let's Step on the Gas[J]. Diabetes, 2016, 65(2): 346-348
- [7] Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293(11): 1338-1347
- [8] Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial [J]. JAMA, 2008, 300 (18): 2123-2133
- [9] Park Y, Kim H, Park L, et al. Effective Delivery of Endogenous Antioxidants Ameliorates Diabetic Nephropathy [J]. PLoS One, 2015; 10(6): e0130815
- [10] Chan JY, Chan SH. Activation of endogenous antioxidants as a common therapeutic strategy against cancer, neurodegeneration and cardiovascular diseases: A lesson learnt from DJ-1 [J]. Pharmacol Ther, 2015, 156: 69-74
- [11] C. Rask-Madsen, G. L. King. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors [J]. Cell Metab, 2013, 17 (1): 20-33
- [12] S S Cao, R J Kaufman. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(3): 396-413
- [13] Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 213
- [14] Galán M, Kassan M, Kadowitz PJ, et al. Mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced vascular endothelial dysfunction[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(6): 1063-1075
- [15] Joshi MS, Williams D, Horlock D, et al. Role of mitochondrial dysfunction in hyperglycaemia-induced coronary microvascular dysfunction: Protective role of resveratrol [J]. Diab Vasc Dis Res, 2015; 12(3): 208-216
- [16] Xiong S, Wang P, Ma L, et al. Antagonizing endothelial mitochondrial lesion ameliorates coronary dysfunction through TRPV1-mediated PKA/UCP2 pathway[J]. Hypertension, 2016, 67(2): 451-60
- [17] Yuliya Mikhed, Andreas Daiber, Sebastian Steven. Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7): 15918-15953
- [18] Sun J, Pu Y, Wang P, et al. TRPV1-mediated UCP2 upregulation ameliorates hyperglycemia-induced endothelial dysfunction [J].

- Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 69
- [19] Weiss JN, Korge P, Honda HM, et al. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease [J]. *Circ Res*, 2003, 93(4): 292-301
- [20] 薛亮,尹长城. 线粒体-内质网结构偶联的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 12: 1791-1796
- Xue Liang, Yin Chang-cheng. Research progress of mitochondria endoplasmic reticulum physical coupling [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2013, 12: 1791-1796
- [21] Zheng H, Whitman SA, Wu W, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 3055-3066
- [22] Cullinan SB, Diehl JA. Perk-dependent activation of nrf2 contributes to redox homeostasis and cell survival following endoplasmic reticulum stress[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 20108-20117
- [23] Albená T, Dinkova-Kostova, Andrey Y. Abramov. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 88(ParB): 179-188
- [24] Stjepana Kovac, Plamena R. Angelova, Kira M. Holmström, et al. Abramova. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(4): 794-801
- [25] Luciano Cominacini, Chiara Mozzini, Ulisse Garbin, et al. Endoplasmic reticulum stress and Nrf2 signaling in cardiovascular diseases [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 88 (11): 233-242
- [26] Palsamy P, Bidasee KR, Shinohara T. Selenite cataracts: activation of endoplasmic reticulum stress and loss of Nrf2/Keap1-dependent stress protection[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9): 1794-805
- [27] Fang Wang, Chunhua Pu, Peng Zhou, et al. Cinnamaldehyde Prevents Endothelial Dysfunction Induced by High Glucose by Activating Nrf2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 315-324
- [28] Dromparis P, Paulin R, Sutendra G, et al. Uncoupling protein 2 deficiency mimics the effects of hypoxia and endoplasmic reticulum stress on mitochondria and triggers pseudohypoxic pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2013, 113(2): 126-36
- [29] Ming Lu, Xiu-Lan Sun, Chen Qiao, et al. Uncoupling protein 2 deficiency aggravates astrocytic endoplasmic reticulum stress and nod-like receptor protein 3 inflammasome activation [J]. *Neurobiology of Aging*, 2014, 35(2): 421-430
- [30] Tian X Y, Wong W T, Xu A, et al. Uncoupling protein-2 protects endothelial function in diet-induced obese mice [J]. *Circ Res*, 2012, 110(9): 1211-1216

(上接第 365 页)

- [16] Mitchell V, Boitrelle F, Pigny P, et al. Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predictive of testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: a study of 139 men[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2147-2150
- [17] Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(12): 3215-3221
- [18] Huang X, Bai Q, Yan LY, et al. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men[J]. *Chinese Medical Journal*, 2012, 125(16): 2885-2889
- [19] 邓伟, 杨杰, 陕文生, 等. 血清抑制素 b 与卵泡刺激素对非阻塞性无精子症睾丸精子抽吸成功的预测价值的 Meta 分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 8: 115-117
- Deng Wei, Yang Jie, Shan Wen-sheng, et al. A Meta analysis of predictive value of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone on sperm testicular extraction in non-obstructive azoospermia [J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2015, 8: 115-117
- [20] 王鸿祥, 陈斌, 胡凯, 等. 抑制素 b 用于预测少弱精症患者精索静脉曲张术后预后研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(1): 14-17
- Wang Hong-xiang, Chen Bin, Hu Kai, et al. The prediction for prognosis of asthenozoospermia patient after varicocele surgery by serum InhB [J]. *China's Journal of family planning & gynecology*, 2015, 7(1): 14-17
- [21] 廖森成, 王君龙, 张玉勤, 等. 超声联合血清抑制素 b 在无精子症分型诊断中的应用价值 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2014, 5: 371-375
- Liao Sen-cheng, Wang Jun-long, Zhang Yu-qin, et al. Value of ultrasound combined with serum INHB in classification of azoospermia [J]. *Journal of Diagnostic Imaging & Interventional Radiology*, 2014, 5: 371-375