

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.005

# 复合应激型 ED 大鼠模型促炎细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 水平的研究\*

马文静<sup>1</sup> 斯依提·阿木提<sup>2</sup> 阿地力江·伊明<sup>2a</sup> 刘凤霞<sup>2</sup> 侯鹏程<sup>2</sup>

(1 新疆医科大学中心实验室 新疆 乌鲁木齐 830011; 2 新疆医科大学基础医学院人体解剖学教研室 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要 目的:** 探讨环境雌激素样饲料联合冷刺激诱导的 ED 大鼠血清与阴茎组织中促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 的变化及其对 ED 大鼠阴茎组织纤维化的影响。**方法:** 取 100 只 SD 雄性大鼠, 20 只为正常组(N), 其余 120 只为建模组, 以环境雌激素样饲料联合冷刺激予以复合干预, 24 周后通过 APO 阴茎勃起实验和交配实验筛选 ED 大鼠, 并从中随机选取 20 只大鼠为勃起功能障碍组(ED 组), 以 ELISA 和 Western blot 法分别检测各组大鼠血清和阴茎组织中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 表达水平, Masson 染色观察阴茎组织纤维化情况。**结果:** (1) ED 组大鼠血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 含量较 N 组显著升高 ( $P < 0.05$ ); (2) ED 组大鼠阴茎组织中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 蛋白相对表达水平较 N 组显著升高 ( $P < 0.05$ ); (3) ED 组大鼠阴茎组织平滑肌/胶原纤维比值显著低于 N 组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 环境雌激素样饲料联合冷刺激建立的复合应激型 ED 大鼠阴茎组织发生纤维化是其发生 ED 的重要组织病理学原因之一, 具体机制可能和血清和组织中促炎细胞因子高表达密切相关。

**关键词:** 促炎细胞因子; 冷刺激; 环境雌激素; 勃起功能障碍; 纤维化

中图分类号: R-33; Q492; R339.21 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2021)05-825-05

## Proinflammatory Cytokines IL-6, TNF- $\alpha$ and TGF- $\beta$ 1 Expression in Rats Model Induced by Compound Stress\*

MA Wen-jing<sup>1</sup>, SIYITI·A-muti<sup>2</sup>, ADILJIANG·Yi-ming<sup>2a</sup>, LIU Feng-xia<sup>2</sup>, HOU Peng-cheng<sup>2</sup>

(1 Central Laboratory, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China;

2 Department of Human Anatomy, College of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the changes of pro-inflammatory factors IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 in the serum and penile tissue of ED rats induced by environmental estrogen-like diet combined with cold stimulation and their effects on the fibrosis of the penile tissue of ED rats. **Methods:** 120 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 2 groups: normal control group (N, n=20) were feeding normal environment and diet, and model group (n=100) were intervened in damp and cold environment and gave estrogen-like feed to model for 24w to screen ED rats, and then ELISA and Western-blot methods were used to detect the expression levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 in the serum and penile tissues of rats in each group, observe the fibrosis of penile tissues by Masson staining. **Results:** (1) IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 in ED rats serum were significantly increased compared with N group ( $P < 0.05$ ); (2) The relative expression levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 protein in the penile tissue of the ED group were significantly higher compared with N group ( $P < 0.05$ ); (3) The penile tissue smooth muscle/collagen fiber ratio of the ED group was significantly lower compared with N group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The fibrosis of the penile tissue of compound stress ED rats induced by environmental estrogen-like diet combined with cold stimulation is one of the important histopathological reasons for the occurrence of ED. The specific mechanism may be closely related to the high expression of pro-inflammatory cytokines in serum and tissues.

**Key words:** Proinflammatory cytokines; Cold stress; Environmental estrogen; Erectile dysfunction; Fibrosis

**Chinese Library Classification(CLC):**R-33; Q492; R339.21 **Document code:**A

**Article ID:**1673-6273(2021)05-825-05

### 前言

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)是指持续不能达到和(或)维持足够的阴茎勃起完成满意的性生活,持续至少6个月以上,它是中老年男性的常见病,ED的合并总体患病率为49.69%<sup>[1]</sup>,并且患病率随着年龄的增长而增加。ED不仅可以作

为一种独立的疾病,单独发病,也可以作为多种疾病不同病理过程中的一种表现出现。ED的发生发展中血管内皮功能障碍起着关键性的作用<sup>[2]</sup>,内分泌功能失调,机体原有的平衡被打破,可导致血管内皮损伤和引发ED。新疆全年中接近二分之一的的时间处于寒冷的冬季,人们长期暴露于较为寒冷的环境中,环境因素对人体内各类激素和细胞因子的分泌也可能产生非

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C239)

作者简介:马文静(1985-),女,硕士,主要研究方向:男性生殖疾病基础研究,E-mail:wdwldts@163.com

△ 通讯作者:阿地力江·伊明(1969-),男,博士,硕士生导师,教授,主要研究方向:男性生殖疾病基础研究,E-mail:adljym@126.com

(收稿日期:2020-07-31 接受日期:2020-08-30)

常重要的影响。有研究表明,长期给予雌二醇或植物雌激素可导致阴茎海绵体雌二醇受体  $\alpha$  及  $\beta$  表达导致勃起功能受损<sup>[3]</sup>。此外低度全身性炎症是 ED 病理生理过程的潜在危险因素,ED 的炎症过程包括细胞因子、趋化因子和粘附分子复杂相互作用的转变。许多临床研究表明,ED 的发生发展与临床炎症标志物和介质表达的增加密切相关<sup>[4,5]</sup>,因此抗炎药物可以作为预防和治疗 ED 的一个治疗手段<sup>[6]</sup>。本课题组前期研究发现环境雌激素样饲料联合冷刺激诱导的 ED 大鼠勃起功能减退,且 iTRAQ 结果分析后发现血清中有大量的炎症细胞因子,但对其来源尚不可知,因此本文通过 ELISA 和 western blot 检测冷应激联合环境雌激素型 ED 大鼠中促炎细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 水平的变化,以及 Masson 染色确定阴茎组织纤维化的情况,探讨炎症与 ED 的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料和试剂

雄性 SD 大鼠(6 周龄,体重:190 $\pm$ 15g)和雌性大鼠(2 月龄,体重:180 $\pm$ 16g)购自新疆医科大学实验动物中心;IL-6(货号:EK0412)、TNF- $\alpha$  (货号:EK0526)和 TGF- $\beta$ 1 (货号:EK0514)ELISA 试剂盒购自于博士德生物工程有限公司;IL-6(货号:ab9324)、TNF- $\alpha$  (货号:ab1793)和 TGF- $\beta$ 1 (货号:ab190503)免疫印迹抗体购自于美国 Abcam 公司;SDS-PAGE BCA 蛋白定量试剂盒(货号:PC0020)和 Masson 三色染色试剂盒(货号:G1340)购自于北京索莱宝科技有限公司;羊多克隆抗鼠二抗和 ECL 化学发光试剂盒购自于北京中杉金桥生物技术有限公司;Proteinsimple Fluor Chem E 化学发光凝胶成像系统(美国 Proteinsimple 公司);阿朴吗啡(Apomorphine, APO, 美国 Sigma 公司,批号:SLBP2431V)。

### 1.2 方法

**1.2.1 冷应激联合环境雌激素型 ED 大鼠的筛选** 随机选取 6 周龄 120 只 SD 雄性大鼠,分为正常对照组(20 只)和造模组(100 只),以冷刺激(7 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C,湿度 85-95%)和雌激素样饲料(苜蓿+菠菜,1 kg 普通动物饲料中各加 150 g)复合条件干预雄性大鼠,造模 24 周后经交配实验和 APO 阴茎勃起实验筛选 ED 大鼠(20 只),未成 ED 者为复合应激组(S 组,该组用于其它实验研究)。造模结束后腹腔注射戊巴比妥钠麻醉,采集各组大鼠外周血和阴茎组织,标记好后放置于 -80 $^{\circ}$ C 保存,具体造模方法同文献<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 ELISA 检测各组大鼠血清中促炎细胞因子的含量** 检测前将 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 ELISA 检测试剂盒中的试剂室温放置 0.5 h, TMB 显色液和 ABC 工作液需 37 $^{\circ}$ C 平衡 0.5 h 后现用现配,且待血清完全融化时检测,血清使用前需使用样品稀释液稀释 100 倍后使用。在已包被抗体的酶标板中分别加入 100  $\mu$ L 标准品和待测样品,混匀后封板膜封板后置于 37 $^{\circ}$ C 恒温箱中培育 1.5 h;甩去酶标板内液体后加入 100  $\mu$ L 生物素抗体工作液,封板膜封板后置于 37 $^{\circ}$ C 恒温箱中培育 1 h;每孔加入 1 $\times$ 洗涤缓冲液(去离子水配置)300  $\mu$ L,洗板 3 次后加入 ABC 工作液 100  $\mu$ L,弃去未反应试剂洗板 5 次后加入 TMB 显色液 37 $^{\circ}$ C 避光反应 15-20 分钟,于每孔中加入 100  $\mu$ L TMB 终止液,混合均匀后用酶标仪在 450nm 处测定 OD 值,通过绘

制标准曲线计算各组大鼠血清中未知待测样品的各促炎细胞因子的浓度。

**1.2.3 Western blot 检测各组大鼠阴茎组织中促炎细胞因子的蛋白表达** 将阴茎组织从 -80 $^{\circ}$ C 冰箱取出放入 EP 管中,根据组织大小加入 300-400  $\mu$ L 的含有 PMSF 的 RIPA 裂解液,用小剪刀充分剪碎于冰上充分裂解 2 h,每隔 15 min 上下颠倒混匀。4 $^{\circ}$ C, 12000 r/min 离心 15 min,收集上清到新的离心管中即为所提蛋白。按照 BCA 蛋白定量试剂盒的操作说明对各组提取的蛋白质进行定量,按每组 20  $\mu$ g 上样量进行 SDS 电泳,经转膜,5%的脱脂奶粉封闭 2 h 后,加入 GAPDH(1:1000)、IL-6(1:1000)、TNF- $\alpha$ (1:500)和 TGF- $\beta$ 1(1:500)一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜封闭,然后经 TBST 清洗后加入二抗,将 ECL 检测试剂盒的 A 液和 B 液按 1:1 比例配置,混匀后均匀加入到 PVDF 膜上,用 Proteinsimple Fluor Chem E 显影仪拍照,采集图像后使用 Image J 软件确定目的蛋白和内参蛋白的灰度值,使用二者的比值(目的蛋白/内参蛋白 GAPDH)来确定各个蛋白在阴茎组织中蛋白表达情况。

**1.2.4 Masson 染色观察各组大鼠阴茎组织纤维化情况** 将石蜡包埋好的阴茎组织进行切片(厚度 4-5  $\mu$ m),按照 Masson 染色试剂盒的操作说明进行操作,光镜下观察拍照记录阴茎组织中平滑肌组织和胶原纤维的分布情况,其中平滑肌组织被染成红色,胶原纤维被染成蓝色,细胞核被染成蓝黑色。采用图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 对每张切片中阴茎海绵体内平滑肌(红色)和胶原(蓝色)的面积进行测量并计算其比值。

**1.2.5 统计方法** 采用 SPSS20.0 统计软件,计量数据以均值加减标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用 t 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大鼠血清和组织中 IL-6、TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 的含量变化

ELISA 结果显示,两组大鼠血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 含量比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),与 N 组相比,大鼠血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 的含量在 ED 组显著升高( $P<0.05$ ),差异具有统计学意义;以 GAPDH 作为内参,应用 Western blot 检测目的蛋白 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 在以下两组阴茎组织中的蛋白表达情况。结果显示,两组大鼠阴茎组织中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 含量比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),与 N 组相比,IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 蛋白相对表达水平在 ED 组显著升高( $P<0.05$ );见表 1、2 和图 1、2。

### 2.2 大鼠阴茎组织 Masson 染色结果

普通光镜下(4 $\times$ 10 倍镜)观察 Masson 染色结果,阴茎组织中平滑肌组织染色后呈现为红色,胶原纤维染色后呈现为蓝色,核呈现为蓝褐色,平滑肌组织与胶原纤维交错排列。光镜下(40 $\times$ 100)观察 N 组大鼠阴茎组织后可知平滑肌组织和胶原纤维排列整齐、致密,分布较均匀,且平滑肌组织较胶原纤维分布数量多;ED 组大鼠阴茎组织中平滑肌组织分布明显减少,而胶原纤维分布数量明显增多。通过比较各组平滑肌与胶原纤维的面积比值可知,与 N 组比较,ED 组中大鼠阴茎组织二者比值均降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3 和图 3。

表 1 ELISA 检测大鼠血清中 IL-6、TNF-α 和 TGF-β1 的水平  
Table 1 Serum levels of IL-6, TNF-α and TGF-β1 detected by ELISA

Groups	IL-6(μg/mL)	TNF-α(μg/mL)	TGF-β1(μg/mL)
N	18.51±7.34	2.09±1.38	150.07±98.19
ED	56.09±14.22*	9.36±2.85*	385.63±67.44*

Note: compared with N group, \*P<0.05.

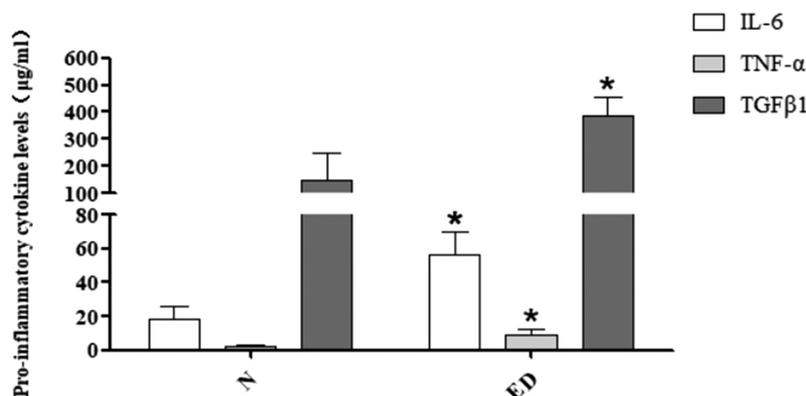


图 1 ELISA 检测大鼠血清中 IL-6、TNF-α 和 TGF-β1 的水平

Fig. 1 Serum levels of IL-6, TNF-α and TGF-β1 by ELISA

Note: N: normal control group, ED: erectile dysfunction group.

表 2 Western blot 检测大鼠阴茎组织中 IL-6、TNF-α 和 TGF-β1 表达  
Table 2 IL-6, TNF-α and TGF-β1 expression in penis tissue detected by Western blot

Groups	IL-6	TNF-α	TGF-β1
N	1	1	1
ED	3.14±1.01*	2.07±0.27*	3.29±0.37*

Note: compared with N group, \*P<0.05.

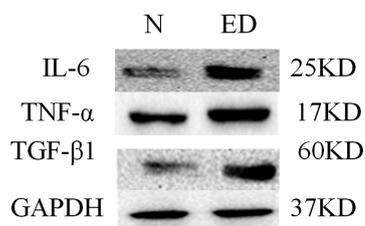


图 2 Western blot 检测大鼠阴茎组织中 IL-6、TNF-α 和 TGF-β1 表达

Fig.2 IL-6, TNF-α and TGF-β1 expression in penis tissue detected by Western blot

Note: N: normal control group, ED: erectile dysfunction group.

表 3 大鼠阴茎组织 Masson 染色结果  
Table 3 Masson staining results of rat penile tissue

Groups	Smooth muscle / Collagen fibers
N	1.923±0.690
ED	0.423±0.117*

Note: compared with N group, \*P<0.05.

### 3 讨论

勃起功能障碍(ED)的病因很多,包括代谢功能紊乱,动脉粥样硬化和慢性低度炎症。慢性低度炎症的特点是血液中炎症相关标志物的水平升高,包括白细胞计数,血清和血浆中急性

期蛋白、细胞因子、趋化因子、可溶性粘附分子和血栓前介质。炎症反应主要通过促炎细胞因子和炎性细胞因子来完成,炎性细胞因子的分泌由促炎细胞因子调控,体内存在多种促炎细胞因子(如 IL-6、TNF-α、iNOS 等)和抗炎介质(如 IL-2 和 IL-10 等),它们都不是单独地发挥效应,而是在不同的环节上相互作用,相互拮抗,形成极其复杂的炎症调控网络。当两者平衡时机体可维持稳态,当两者失衡时,则会产生严重的损害<sup>[9]</sup>。ED 的产生与促炎细胞因子水平升高相关,如 TNF-α、IL-6 和 IL-8<sup>[9,10]</sup>,低度炎症可导致内皮功能障碍和降低一氧化氮(NO)功能和活性<sup>[6,11]</sup>,ED 中促炎细胞因子水平的增加表明,炎症标记物在 ED 发展中起重要的活性剂的作用。纤维化几乎是所有疾病的病理特征,短、长期以及过度纤维化反应均可导致组织瘢痕形成,细胞功能发生障碍和造成器官衰竭。成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化是由纤维化因子(如 TGF-β),细胞因子和血管活性肽诱导的,这些因子是由炎症,损伤,高血糖,低氧和细胞凋亡等刺激产生和/或激活的。TGF 诱导的纤维化促使细胞凋亡,分化的肌成纤维细胞大量产生 ECM 蛋白,最终导致组织纤维化,这可导致大多数器官衰竭,包括阴茎和心脏<sup>[12]</sup>。胶原蛋白合成增加导致促纤维化因子上调和海绵状纤维化,是导致勃起功能障碍(ED)的重要病理原因之一,而促炎细胞因子促进阴茎海绵体纤维化的发生。

本文研究结果显示冷应激联合环境雌激素型 ED 组大鼠

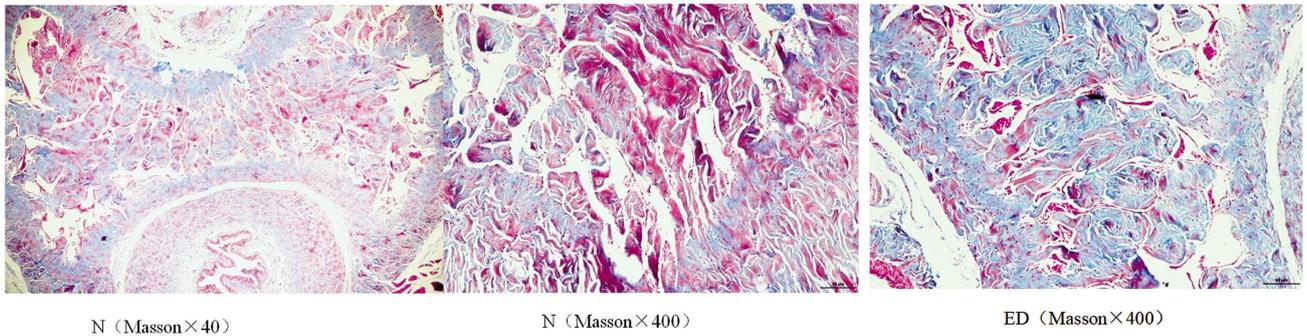


图3 大鼠阴茎组织 Masson 染色结果

Fig. 3 Masson staining results of rat penile tissue

Note: N: normal control group, ED: erectile dysfunction group.

血清和组织中促炎细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 的表达均升高,且显著高于 N 组( $P < 0.05$ ),组织的胶原纤维明显增多,平滑肌组织分布数量明显减少,上述结果表明冷应激联合环境雌激素干预 SD 大鼠后导致了大量促炎细胞的产生从而诱导 ED 的发生,且上述因子大量产生后造成阴茎组织纤维化。本课题组前期通过 iTRAQ 联合 LC-MS/MS 研究发现冷应激联合环境雌激素型 ED 大鼠血清中 C 反应蛋白和  $\alpha$ -1- 巨球蛋白等 12 种上调表达蛋白与炎症相关,上述蛋白大多数属于急性期蛋白,且通过疾病库筛查出 C 反应蛋白(CRP)、血管紧张素原(AGT)、T- 激肽原 1(MAP1)和  $\beta$ -2- 糖蛋白 1 ( $\beta$ 2GP1)与 ED 相关,构建疾病蛋白网络图时发现 IL-6 直接调控上述 4 种蛋白的表达。IL-6 的信号传导是通过两种分子机制实现的,其中一种分子机制是 IL-6 与膜上的 IL-6 结合受体(mIL6R)结合形成复合物,该复合物随后募集两分子的膜结合蛋白 130(Gp130),该过程的形成过程依赖于 Janus 激酶信号转导以及转录激活(STAT)激酶,磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)和 MAP 激酶(如 p38)并向下游传递信号。另一种分子机制是 IL-6 与可溶性 IL-6 受体(sIL6R)结合后形成复合物,继而激活无 mIL6R 受体的细胞上的 gp130,该过程可诱发炎症的产生。通过上述信号传导途径刺激 B 细胞和诱导肝急性期蛋白的产生<sup>[13]</sup>,当机体发生感染或组织损伤时,IL-6 由单核细胞和巨噬细胞迅速产生,并通过激活免疫,血液学和急性期反应,有助于祛除传染原并恢复受损组织,而过量的 IL-6 的产生在各种炎症性疾病的发展中起着病理作用<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$  在急性炎症反应期间主要由巨噬细胞,淋巴细胞,嗜中性粒细胞,角质形成细胞和成纤维细胞产生,它的合成是通过转录激活 TNF- $\alpha$  基因,该基因主要由 5' 启动子区域中的核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)响应元件驱动。TNF- $\alpha$  主要作用于血管内皮细胞,在内皮细胞中,TNF- $\alpha$  不仅诱导炎症基因转录,而且还激活 RhoA 和 ROCK。它在与炎症相关 ED 中主要是通过增加动脉活性氧(ROS)和减少 NO 的水平发挥作用<sup>[15]</sup>,导致内皮功能受损的同时活化血小板,其功能发生改变后释放炎症介质和细胞因子促使 ED 的发生<sup>[16]</sup>。实验性自身免疫性前列腺炎导致 ED 的大鼠阴茎海绵体组织中发现 TNF- $\alpha$  表达升高,NO 和 MDA 水平显著升高,而 SOD 的活性显著降低<sup>[9]</sup>;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并 ED 患者血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 与非 ED 患者相比均升高<sup>[17]</sup>。本研究

中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的升高显示其可能导致复合应激大鼠中炎症细胞因子的大量分泌,出现低度炎症状态诱发 ED。在各种促纤维化因子中,转化生长因子 TGF- $\beta$  被认为是最相关的纤维化细胞因子,TGF- $\beta$ 1 通过激活与受体相关的 Smads(包括 Smad2 和 Smad3)来介导其纤维化作用,它与激活素受体样激酶 5(ALK5)的 I 型受体结合,ALK5 中丝氨酸/苏氨酸残基随立即磷酸化下游信号分子 Smad2 和 Smad3,磷酸化发生时 Smad2/3 形成 Smad4 复合物,易位进入细胞核并调节 TGF- $\beta$ 1 反应基因的转录,从而诱导纤维化相关变化<sup>[18,19]</sup>。有研究表明,TGF- $\beta$ 1 的高表达与阴茎组织低氧状态有关,低氧可以刺激 TGF- $\beta$ 1 的产生同时造成胶原纤维取代平滑肌,而高氧则刺激前列腺素 E1 的产生,它可抑制胶原纤维生成,维持平滑肌细胞增生,以满足阴茎勃起的功能。TGF- $\beta$ 1 在糖尿病引起的勃起功能障碍的发病机理中起重要作用<sup>[20]</sup>,ELISA 和 Western blot 均证实了 TGF- $\beta$ 1 在糖尿病 ED 大鼠中的表达均高于正常大鼠,海绵体平滑肌细胞含量低于正常对照组,海绵体组织结构发生纤维样变<sup>[21]</sup>,本次研究结果与上述研究一致,推测 TGF- $\beta$ 1 能够通过改变冷应激联合环境雌激素型 ED 阴茎海绵体胶原纤维的合成,导致纤维化,减少平滑肌组织的含量,降低平滑肌与胶原纤维的比例,从而改变阴茎海绵体的组织结构。

综上所述,冷应激联合环境雌激素型 ED 大鼠血清和阴茎海绵体组织中促炎细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF $\beta$ 1 水平升高,且阴茎海绵体组织发生纤维化,推测上述三种促炎细胞因子水平的升高可促进体内炎症细胞因子的产生与分泌,并且上述三种促炎因子可能通过不同的信号传导途径能最终诱发 ED,而且 TGF $\beta$ 1 通过 TGF $\beta$ 1/Smad 信号途径可导致阴茎海绵体组织纤维化的发生,但在此过程中信号传导通路中涉及的其它分子或蛋白的变化尚不可知,仍需要进一步的开展后续的研究。

#### 参考文献(References)

- [1] Wang W, Fan J, Huang G, et al. Meta-Analysis of Prevalence of Erectile Dysfunction in Mainland China: Evidence Based on Epidemiological Surveys[J]. Sex Med, 2017, 5(1): e19-e30
- [2] Konstantinovskiy A, Tamir S, Katz G, et al. Erectile Dysfunction, Sleep Disorders, and Endothelial Function[J]. Isr Med Assoc J, 2019, 21(6): 408-411
- [3] 杨滨,周玉春,潘连军,等.植物雌激素大豆黄酮对大鼠阴茎组织一氧化氮合酶表达的影响[J].生殖与避孕, 2009, 29(1): 7-11
- [4] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients

- with or without coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(22): 2640-2648
- [5] ArañaRosafnzmdeJ, Ojeda MO, Acosta JR, et al. Imbalanced lowgrade inflammation and endothelial activation in patients with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2011, 8(7): 2017-2030
- [6] Kaya-Sezginer E, Gur S. The Inflammation Network In The Pathogenesis Of Erectile Dysfunction: Attractive Potential Therapeutic Targets [published online ahead of print [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2020, 26(00): 1-18
- [7] 刘凤霞, 斯依提·阿木提, 阿卜杜热伊木江·如则, 等. 环境激素联合冷应激建立勃起功能障碍大鼠模型的实验研究[J]. *中国男科学杂志*, 2018, 32 (5): 9-13
- [8] Zimmerman JJ. Congenital heart disease, cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response syndrome, compensatory anti-inflammatory response syndrome, and outcome: evolving understanding of critical care inflammation immunology[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(5): 1178 -1179
- [9] Huang T, Wang G, Hu Y, et al. Structural and functional abnormalities of penile cavernous endothelial cells result in erectile dysfunction at experimental autoimmune prostatitis rat [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2019, 16(20): 1-12
- [10] Kataoka T, Hotta Y, Maeda Y, et al. Assessment of androgen replacement therapy for erectile function in rats with type 2 diabetes mellitus by examining nitric oxide-related and inflammatory factors [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2014, 11(4): 920-929
- [11] Maiorino M, Bellastella G, Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected?[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(1): 5-10
- [12] De Oliveira RC, Wilson SE. Fibrocytes, Wound Healing, and Corneal Fibrosis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(2): 1-14
- [13] Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2): 1-17
- [14] Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, et al. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 941: 79-88
- [15] Carneiro FS, Webb RC, Tostes RC. Emerging role for TNF- $\alpha$  in erectile dysfunction[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(12): 3823-3834
- [16] 姜睿, 龙皓. 血小板与阴茎勃起功能障碍[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(9): 771-774
- [17] Bouloukaki I, Papadimitriou V, Sofras F, et al. Abnormal cytokine profile in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and erectile dysfunction[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 568951
- [18] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- $\beta$ /Smad signaling in tissue fibrosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76-83
- [19] Heldin CH, Moustakas A. Signaling Receptors for TGF- $\beta$  Family Members[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(8): 1-33
- [20] Zhou F, Li GY, Gao ZZ, et al. The TGF- $\beta$ 1/Smad/CTGF pathway and corpus cavernosum fibrous-muscular alterations in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Journal of Andrology*, 2012, 33 (4): 651-659
- [21] Zhang LW, Piao S, Choi MJ, et al. Role of increased penile expression of transforming growth factor-beta1 and activation of the Smad signaling pathway in erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2010, 5(10): 2318-2329

## · 重要信息 ·

### 《现代生物医学进展》2021 年封面设计说明

2019 年底爆发的新冠肺炎疫情肆虐全球, 对全球政治、经济、贸易和社会各层次造成了巨大冲击, 到目前为止, 全球新冠病毒感染人数累计达 81715247 人, 死亡人数达 1778294 人。因此, 本年度封面形象的以新冠病毒肆虐地球, 人类重拳出击抵抗新冠疫情为主题设计了封面, 旨在倡导生物学工作者思考和研究更有效的预防和治疗措施以应对新冠病毒。当前, 隔离仍然是遏制新冠病毒快速传播的有效手段, 新冠疫苗研发与接种是克制新冠疫情的内生动力, 而环境消杀是彻底消灭新冠病毒的有力保障。相信通过人类共同努力, 各国携手合作, 众志成城, 一定能够消灭新冠疫情, 开创人类命运共同体的美好明天。

《现代生物医学进展》编辑部