

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.004

缓激肽受体 B1R 对 SD 大鼠阴茎勃起功能影响的实验研究 *

斯依提·阿木提 沙丽帕·艾尼瓦尔 阿地力江·伊明[△] 王冰华 薛志琴 刘文娟

(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 830054)

摘要 目的:研究缓激肽受体 B1R 对大鼠阴茎勃起功能的影响。**方法:**通过腹腔注射 B1 受体激动剂[Des-Arg⁹]-Bradykinin 与 B1 受体抑制剂 Lys-(des-Arg⁹, Leu⁸)-Bradykinin, 观察各组大鼠阴茎勃起功能,通过 HE 染色和 Masson 染色观察大鼠阴茎组织形态变化及纤维化水平的变化,通过 Western-blot 检测大鼠阴茎组织 TGF- β 1、TNF- α 与 IL-6 等炎症因子的表达情况。**结果:**(1)B1 受体激动剂显著抑制大鼠阴茎勃起功能,并升高阴茎胶原纤维/肌原纤维比值;而 B1 受体抑制剂显著提升大鼠阴茎勃起功能,并降低阴茎胶原纤维/肌原纤维比值;(2)B1 受体激动剂显著升高大鼠阴茎 TGF- β 1、TNF- α 与 IL-6 蛋白表达水平,而 B1 受体抑制剂降低大鼠阴茎 TGF- β 1、TNF- α 与 IL-6 蛋白表达水平。**结论:**B1 受体可能通过炎症因子、阴茎组织纤维化影响阴茎勃起功能。

关键词:激肽-激肽释放酶系统;缓激肽受体 B1;勃起功能障碍;炎症

中图分类号:R-33;R697.1;Q492.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4219-05

Experimental Study on the Effect of Bradykinin Receptor B1R on the Erectile Function of the SD Rat *

Siyiti Amuti, Shalipa Ainiwaer, Adilijiang Yiming[△], WANG Bing-hua, XUE Zhi-qin, LIU Wen-juan

(Department of Human Anatomy, College of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of bradykinin receptor B1R on the erectile function of the rat penis. **Methods:** By intraperitoneal injection of B1 receptor agonist [Des-Arg⁹]-Bradykinin and B1 receptor inhibitor Lys-(des-Arg⁹, Leu⁸)-Bradykinin, The penile erectile function of rats in each group, the morphological changes and fibrosis level of rat penile tissues were observed, and the expression of TGF- β 1, TNF- α and IL-6 were detected. **Results:** (1) B1 agonists significantly inhibited the erectile function and increased the penile collagen fiber/myogenic fiber ratio, while B1 receptor inhibitors significantly enhanced the erectile function and decreased the penile collagen fiber/myogenic fiber ratio; (2) B1 agonists significantly increased the expression levels of TGF- β 1, TNF- α and IL-6 in the rat penis, while B1 receptor inhibitors decreased TGF- β 1, TNF- α and IL-6 protein expression levels in the rat penis. **Conclusions:** B1 receptor can affect penile tissue fibrosis and ultimately penile erectile function through inflammatory factors and other pathways.

Key words: Kinin-kallikrein system; Bradykinin receptor B1; Erectile dysfunction; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R697.1; Q492.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4219-05

前言

阴茎勃起是一个复杂的神经血管过程的最终结果,在这个过程中,神经、阴茎海绵窦和血管的内皮细胞以及靶器官的平滑肌细胞都参与其中^[1,2]。收缩因子和松弛因子之间的平衡控制着阴茎血管系统和海绵体平滑肌的张力,并决定着阴茎的功能状态:消肿和松弛、肿胀和勃起^[3]。而人体内主要的收缩因子和松弛因子是由肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)和激肽释放酶-激肽系统(kallikrein kinin system, KKS)所主导的。目前 RAS 系统在阴茎勃起功能的研究机制已经较为明确^[4],而 KKS 的相关研究则集中于激肽释放酶^[5-7]为主的相关研究,而作为 KKS 系统发挥生物学功能的受体之一--缓激肽受体 B1(Bradykinin receptor B1, B1R),目前还未有研究报道其在阴茎勃起功能中的作用。因此,本实验旨在研究 KKS

系统主要的受体 B1 在阴茎勃起功能的作用,并对其机制进行探索,具体报道如下:

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 **实验动物** SPF 级清洁性成熟雄性 SD 大鼠 34 只,体重 200 $\pm$ 10 g(新疆医科大学动物实验中心提供)。

1.1.2 **主要仪器与试剂** B1 受体激动剂[Des-Arg⁹]-Bradykinin 购自 MCE 公司;B1 受体抑制剂 Lys-(des-Arg⁹, Leu⁸)-Bradykinin 购自 MCE 公司;TGF- β 1 一抗购自 Affinity 公司, TNF- α 一抗购自 Affinity 公司,IL-6 一抗购自 Abcam 公司,HRP 结合二抗购自中杉金桥公司;Leica 切片机;Nikon 显微镜。

1.2 方法

1.2.1 **动物分组与造模** 34 只 SPF 级成熟雄性 SD 大鼠随机

* 基金项目:新疆维吾尔自治区科学技术厅青年基金项目(2019D01C198)

作者简介:斯依提·阿木提(1989-),男,博士研究生,主要研究方向:生殖疾病的基础研究与转化,E-mail: 18099486440@163.com

[△] 通讯作者:阿地力江·伊明,E-mail: adljym@163.com,电话:13999886213

(收稿日期:2022-04-25 接受日期:2022-05-21)

分为正常对照组, B1R 激动剂组和 B1R 抑制剂组, 经适应性饲养 2 周后, 正常组 ($n=10$) 腹腔注射等量生理盐水, 激动剂组 ($n=12$) 腹腔注射 500 $\mu\text{g/kg}$ 的 [Des-Arg⁹]-Bradykinin, 抑制剂组 ($n=12$) 腹腔注射 500 $\mu\text{g/kg}$ 的 Lys-(des-Arg⁹, Leu⁸)-Bradykinin, 每日一次, 持续 4 周, 激动剂与抑制剂溶于生理盐水, 取材前进行 APO 勃起实验, 实验方法按照文献^[8]进行。

1.2.2 APO 勃起实验 实验参照文献^[8]进行, 在安静、昏暗的环境进行, 将实验大鼠放入观察箱中适应环境一般为 5~10 min, 在大鼠颈项皮肤注射阿朴吗啡 (APO) 90 $\mu\text{g/kg}$ 注射后立刻观察, 观测并记录 30 min 内大鼠的勃起潜伏期和勃起次数。阴茎勃起的标准: 勃起时大鼠呈蹲踞位, 阴茎体末端伸出, 低头舔舐阴茎头。勃起潜伏期为注射后至第一次勃起的时间。勃起次数为注射后 30 min 内大鼠出现阴茎勃起的次数。若 30 min 内未见勃起, 则该大鼠勃起次数记为 0, 勃起潜伏期记为 30 min (1800 s)。

1.2.3 取材 造模结束后, 大鼠称重麻醉取阴茎组织用新鲜配置的 4% 甲醛固定后包埋并切片。

1.2.4 HE 染色与 Masson 染色 阴茎组织标本由 4% 多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片厚 4 μm , 正常操作苏木素-伊红染色与 Masson 染色, 中性树胶封片, 光镜下观察阴茎组织组织形态变化, Nikon 显微镜下观察并采集图像 (40 $\times$)。利用 Image J 软件分析 Masson 染色图片, 分别计算平滑肌 (红色) 和胶原纤维 (蓝色) 区域的大小, 并计算胶原纤维 / 平滑肌的比值, 并进行统计计算。

1.2.5 Western-blot 阴茎组织研碎加入 RIPA 裂解液, 离心取上清, BCA 法蛋白定量计算各蛋白浓度, 加入 4 $\times$ 蛋白上样缓冲液沸水煮使蛋白变性。根据蛋白分子量配制 12% 分离胶、5% 浓缩胶, 上样进行电泳, 将蛋白转印至 PVDF 膜上, 4 $^{\circ}\text{C}$ 恒流转膜 2 h, 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 加入一抗 TGF- β 1 (1:500)、TNF- α (1:500)、IL-6 (1:500) 与 GAPDH (1:500), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST 清洗 4 次, 室温二抗孵育 2 h 后, TBST 清洗 4 次, 目的条带滴加 ECL 化学显影液, 在化学发光凝胶成像系统发光检测蛋白的表达。将获得的图像在 ImageJ 分析软件计算灰度值。

1.3 统计学分析

实验结果采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 多组数据做正态检验和方差齐性检验, 满足条件, 采用单因素方差分析 (ANOVA), 如不满足, 求出秩次进行方差分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 B1R 激动剂与 B1R 抑制剂对大鼠体重的影响

结果如图 1 所示, 药物注射 4 周后激动剂组与抑制剂组体重均与正常组相比无变化 ($P>0.05$)。

2.2 B1R 激动剂与 B1R 抑制剂对大鼠阴茎勃起功能的影响

结果如图 2 所示, 与 N 组相比, 干预后激动剂组大鼠阴茎勃起潜伏期明显延长, 勃起次数显著减少 ($P<0.05$); 与 N 组相比, 抑制剂组大鼠阴茎勃起潜伏期缩短, 勃起次数增加, 且较激动剂组相比出现显著差异 ($P<0.05$)。

2.3 B1R 激动剂与抑制剂对大鼠阴茎组织形态与纤维化的影响

HE 结果如图 3 所示, N 组与抑制剂组大鼠阴茎组织形态正常, 海绵窦丰富, 内皮细胞完整, 激动剂组大鼠阴茎组织海绵窦减少、并出现狭窄, 细胞着色浅, 组织间隙增大, 说明出现水

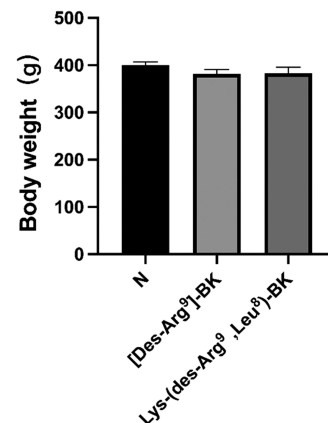


图 1 B1R 激动剂与抑制剂对大鼠体重的影响

Fig. 1 Effect of B1R agonists and inhibitors on body weight of rats
Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm s$, $n=10$ in N group, $n=12$ in [Des-Arg⁹]-Bradykinin group, $n=12$ in Lys-(des-Arg⁹, Leu⁸)-Bradykinin group.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$.

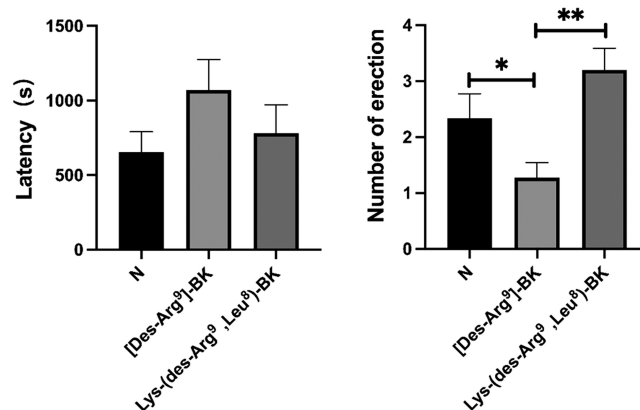


图 2 B1R 激动剂与抑制剂对大鼠阴茎勃起功能的影响

Fig. 2 Effect of B1R agonists and inhibitors on erectile function in rats

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n=10$ in N group, $n=12$ in [Des-Arg⁹]-Bradykinin group, $n=12$ in Lys-(des-Arg⁹, Leu⁸)-Bradykinin group. * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

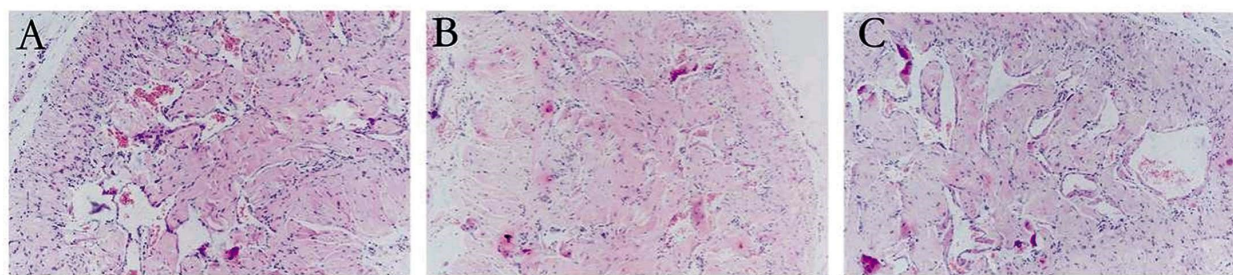


图3 各组大鼠阴茎组织 HE 染色(40×)

Fig. 3 HE staining of penile tissues of rats in each group (40 ×)

A: N 组, B: 激动剂组, C: 抑制剂组

A: N group, B: agonist group, C: inhibitor group

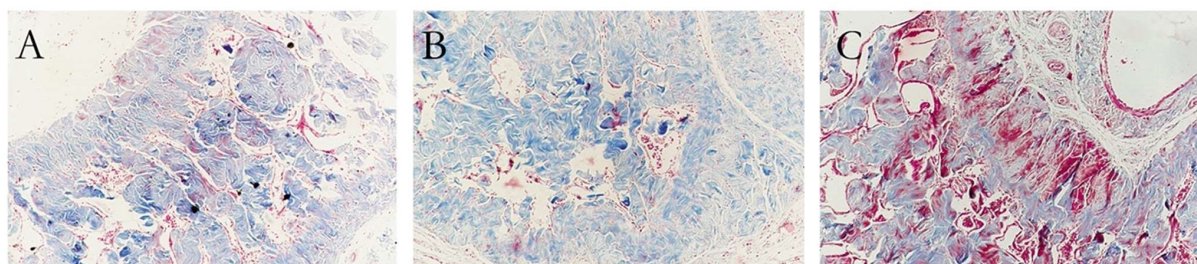


图4 各组大鼠阴茎组织 Masson 染色(40×)

Fig. 4 Masson staining of penile tissues of rats in each group (40 ×)

A: N 组, B: 激动剂组, C: 抑制剂组

A: N group, B: agonist group, C: inhibitor group

肿。Masson 染色结果显示 N 组大鼠阴茎组织平滑肌细胞(红)丰富,间以胶原纤维(蓝),而激动剂组大鼠阴茎组织胶原纤维增加,平滑肌细胞数量减少,胶原纤维/平滑肌比值较 N 组显著降低($P<0.05$),抑制剂组大鼠阴茎组织平滑肌细胞数量较 N 组增加,较激动剂组显著增多,胶原纤维显著减少,且胶原纤维/平滑肌比值较激动剂组显著升高($P<0.05$)(图 4,5)。

2.4 B1R 激动剂与 B1R 抑制剂对大鼠阴茎组织炎症因子的影响

结果如图 6 所示,蛋白印迹结果显示 B1R 激动剂组阴茎组织 TGF- β 1 较 N 组显著升高($P<0.05$),TNF- α ($P=0.09$)、IL-6 ($P=0.05$) 较 N 组明显升高;而抑制剂组 TGF- β 1、TNF- α 、IL-6 均较 N 组降低,且较激动剂组显著降低($P<0.05$)。

3 讨论

阴茎勃起主要涉及神经传导、平滑肌的舒张、血流量的增加和正常静脉闭塞功能等过程^[9]。而勃起功能障碍(Erectile Dysfunction, ED)是指无法充分实现和/或维持阴茎勃起以达到满意性交的一种常见医学疾病。目前主流学者已经达成共识,并提出“勃起功能障碍即内皮功能障碍”这一结论^[10]。

炎症作为血管性疾病的核心变化,是否也在 ED 发生发展中发挥作用?关于此假设已有若干研究证实,马文静等^[11]证实 ED 发生过程中不仅全身还是阴茎组织炎症水平均显著升高, Fernando 等^[12,13]通过正向和反向实验均证实 TNF- α 能够抑制阴茎平滑肌舒张功能并促进 ED, Kenia 等^[14]通过注射血管紧张素 2 证实其通过提高 TNF- α 水平引发 ED。以上研究证明炎症反应是 ED 的原因,而不是伴发或 ED 之后发生的病理变化;同时,抗炎治疗确实能显著改善阴茎勃起功能^[15]。而缓激肽(Bradykinin, BK)作为机体内强效的血管活性物质,主要通过

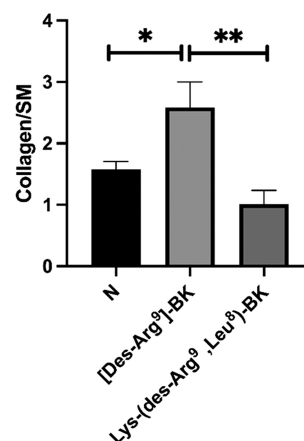


图5 B1R 激动剂与抑制剂对大鼠阴茎纤维化的影响

Fig. 5 Effect of B1R agonists and inhibitors on penile fibrosis in rats

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$, $n=9$ in N group, $n=9$ in [Des-Arg³]-Bradykinin group, $n=9$ in Lys-(des-Arg³, Leu⁸)-Bradykinin group.* $P<0.05$, ** $P<0.01$.

其受体缓激肽受体 B1 (Bradykinin Receptor B1, B1R) 和缓激肽受体 B2 (Bradykinin Receptor B2, B2R) 发挥其生物学活性,这两种受体均属于 GPCR 家族^[16]。而其中 B1R 已经被证实,在高血压、心衰、脑中风、糖尿病和冠心病等血管性疾病中发挥重要作用^[17],多项研究已经证实 B1R 具有较强的促炎和促纤维化的作用^[13-17]。

本研究结果显示 B1R 的激活或抑制均不影响大鼠体重, B1 受体激动剂显著抑制大鼠阴茎勃起功能,并升高阴茎胶原纤维/肌原纤维比值;而 B1 受体抑制剂提升大鼠阴茎勃起功能,并降低阴茎胶原纤维/肌原纤维比值;进一步检测发现 B1

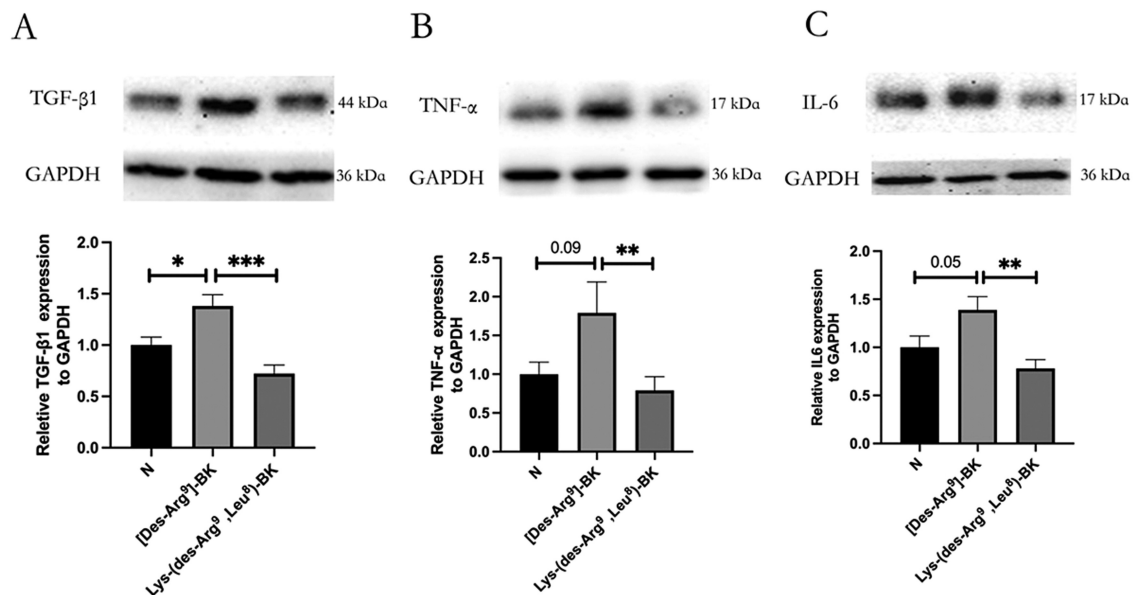


图 6 B1R 激动剂与抑制剂对大鼠阴茎炎症因子表达的影响

Fig. 6 Effect of B1R agonists and inhibitors on the expression of inflammatory factors in the rat penis

Note: Data were expressed as , n=9 in N group, n=9 in [Des-Arg⁹]-Bradykinin group,

n=9 in Lys-(des-Arg⁹, Leu⁸)-Bradykinin group. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

受体激动剂显著升高大鼠阴茎 TGF-β1、TNF-α、IL-6 蛋白表达水平,而 B1 受体抑制剂可降低大鼠阴茎 TGF-β1、TNF-α、IL-6 蛋白表达水平。

在前期研究中,我们已经证实 ED 大鼠阴茎组织中 T 激肽原 1 (T-kininogen 1, TK1) 显著升高、激肽释放酶 1 (kallikrein1, KLK1) 显著降低^[18];而刘继红等^[19]的研究则通过转基因技术证实 KLK1 高表达可显著提升大鼠阴茎勃起功能,但未就其机制进行进一步的研究。在 KKS 系统中,激肽原在激肽释放酶的作用下水解为激肽,激肽通过受体进一步发挥其血管活性功能^[20]。而其中激肽原也可直接与缓激肽受体结合并激活炎症反应。因此,缓激肽受体是 KKS 系统发挥生物学功能的核心, KLK1 的表达升高导致激肽原水平降低,并进一步降低炎症反应似乎是合理的解释。多项研究证实, B1R 的激活可以通过上调 TNF-α、TGF-β、IL-6 等细胞因子直接引发不同类型内皮细胞的炎症反应^[21,22],并导致内皮组织损伤。对 B1R 及其在不同器官纤维化中的作用的研究表明,敲除或抑制 B1R 可以减少肾脏^[23]、皮肤^[24]、鼻窦^[25]的纤维化,在治疗肾脏纤维化方面, B1R 拮抗剂已成为最有希望的药物目标。因此,除了内皮功能紊乱外,勃起组织的纤维化也是导致 ED 的关键因素之一^[26,27]。因此,本研究进一步揭示了 KKS 系统在阴茎勃起生理的具体受体机制,确定 B1R 不仅可以作为心血管疾病的治疗靶点,也可作为 ED 的治疗靶点,为进一步研究奠定了基础并提出可行的方向。

本研究亦有一些不足之处,尤其在分组设立中,缺乏正常组,但多项国内外 ED 动物模型研究中,溶剂腹腔注射、灌胃或阴茎注射均不影响正常大鼠的阴茎勃起功能^[28-31],而本课题在后续研究中将增设一组,确定生理盐水注射对正常大鼠阴茎勃起功能的影响。

综上所述,缓激肽受体 B1 在阴茎勃起中起重要作用,其可能通过 TGF-β1、TNF-α、IL-6 等炎症因子促进阴茎组织纤维化

水平,并最终导致阴茎勃起功能障碍;同时,缓激肽受体可作为 ED 治疗中的潜在靶点。

参考文献 (References)

- [1] Zhang C, Luo D, Li T, et al. Transplantation of Human Urine-Derived Stem Cells Ameliorates Erectile Function and Cavernosal Endothelial Function by Promoting Autophagy of Corpus Cavernosal Endothelial Cells in Diabetic Erectile Dysfunction Rats [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 2168709
- [2] Huang YC, Kuo YH, Huang YH, et al. The Effects of Adipose-Derived Stem Cells in a Rat Model of Tobacco-Associated Erectile Dysfunction[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156725
- [3] Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction[J]. Pharmacol Rev, 2011, 63(4): 811-59
- [4] Zhang Z, Zhang HY, Zhang Y, et al. Correction to: Inactivation of the Ras/MAPK/PPARgamma signaling axis alleviates diabetic mellitus-induced erectile dysfunction through suppression of corpus cavernosal endothelial cell apoptosis by inhibiting HMGCS2 expression[J]. Endocrine, 2021, 71(2): 532-533
- [5] Tang Z, Cui K, Luan Y, et al. Human tissue kallikrein 1 ameliorates erectile function via modulation of macroautophagy in aged transgenic rats[J]. Andrology, 2018, 6(5): 766-774
- [6] Luan Y, Cui K, Tang Z, et al. Human Tissue Kallikrein 1 Improves Erectile Dysfunction of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Inhibition of Excessive Oxidative Stress and Activation of the PI3K/AKT/eNOS Pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 6834236
- [7] Chen GT, Yang BB, Chen JH, et al. Pancreatic kininogenase improves erectile function in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats with erectile dysfunction[J]. Asian J Androl, 2018, 20(5): 448-453
- [8] 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
- [9] Irwin GM. Erectile Dysfunction[J]. Prim Care, 2019, 46(2): 249-255
- [10] Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, et al. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease[J]. J Androl, 2003, 24(6 Suppl): S17-37
- [11] 马文静, 斯依提·阿木提, 阿地力江·伊明, 等. 复合应激型 ED 大鼠模型促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平的研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(05): 825-829
- [12] Carneiro FS, Sturgis LC, Giachini FRC, et al. TNF-alpha Knockout Mice Have Increased Corpora Cavernosa Relaxation [J]. Journal of Sexual Medicine, 2009, 6(1): 115-125
- [13] Carneiro FS, Zemse S, Giachini FRC, et al. TNF-alpha Infusion Impairs Corpora Cavernosa Reactivity [J]. Journal of Sexual Medicine, 2009, 6: 311-319
- [14] Nunes KP, Bomfim GF, Toque HA, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) impairs nitric oxide contributing to Angiotensin II-induced cavernosal dysfunction[J]. Life Sciences, 2017, 191: 219-226
- [15] Nunes KP, de Oliveira AA, Szasz T, et al. Blockade of Toll-Like Receptor 4 Attenuates Erectile Dysfunction in Diabetic Rats[J]. J Sex Med, 2018, 15(9): 1235-1245
- [16] Rex DAB, Deepak K, Vaid N, et al. A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network [J]. Journal of Cell Communication and Signaling, 2021
- [17] Sriramula S. Kinin B1 receptor: A target for neuroinflammation in hypertension[J]. Pharmacol Res, 2020, 155: 104715
- [18] 王天宇, 斯依提·阿木提, 马文静, 等. 激肽系统在 ED 大鼠模型阴茎组织中的表达变化研究[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(6): 3-7
- [19] Cui K, Luan Y, Tang Z, et al. Human tissue kallikrein-1 protects against the development of erectile dysfunction in a rat model of hyperhomocysteinemia[J]. Asian J Androl, 2019, 21(5): 508-515
- [20] Hoevenaar M, Goossens D, Roorda J. Angiotensin-converting enzyme 2, the complement system, the kallikrein-kinin system, type-2 diabetes, interleukin-6, and their interactions regarding the complex COVID-19 pathophysiological crossroads [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2020, 21(4): 1470320320979097
- [21] Mugisho OO, Robilliard LD, Nicholson LFB, et al. Bradykinin receptor-1 activation induces inflammation and increases the permeability of human brain microvascular endothelial cells [J]. Cell Biol Int, 2019
- [22] Ricciardolo FL, Sabatini F, Sorbello V, et al. Expression of vascular remodelling markers in relation to bradykinin receptors in asthma and COPD[J]. Thorax, 2013, 68(9): 803-11
- [23] Wang PHM, Cenedeze MA, Campanholle G, et al. Deletion of bradykinin B1 receptor reduces renal fibrosis [J]. International Immunopharmacology, 2009, 9(6): 653-657
- [24] Pietrovski EF, Otuki MF, Regoli D, et al. The non-peptide kinin receptor antagonists FR 173657 and SSR 240612: preclinical evidence for the treatment of skin inflammation[J]. Regul Pept, 2009, 152(1-3): 67-72
- [25] Tsai YJ, Chi JC, Hao CY, et al. Peptidoglycan induces bradykinin receptor 1 expression through Toll-like receptor 2 and NF- κ B signaling pathway in human nasal mucosa-derived fibroblasts of chronic rhinosinusitis patients[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 7226-7238
- [26] Cui K, Ruan Y, Wang T, et al. FTY720 Supplementation Partially Improves Erectile Dysfunction in Rats With Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Through Inhibition of Endothelial Dysfunction and Corporal Fibrosis[J]. J Sex Med, 2017, 14(3): 323-335
- [27] Kogan MI, Popov IV, Popov IV, et al. [Penile cavernous fibrosis: etiology, morphogenesis, erectile dysfunction] [J]. Urologiia, 2020, (4): 144-150
- [28] 夏磊磊, 王先进, 许天源, 等. 雄激素联合 5 型磷酸二酯酶抑制剂治疗大鼠糖尿病性勃起功能障碍的研究 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2015(5): 347-352
- [29] Durmus N, Toyly A, Evcim S, et al. Time-course changes of nLDL-induced erectile dysfunction [J]. Int J Impot Res, 2017, 29(3): 115-119
- [30] Song J, Sun T, Tang Z, et al. Exosomes derived from smooth muscle cells ameliorate diabetes-induced erectile dysfunction by inhibiting fibrosis and modulating the NO/cGMP pathway [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(22): 13289-13302
- [31] Leite LN, do Vale GT, Simplicio JA, et al. Ethanol-induced erectile dysfunction and increased expression of pro-inflammatory proteins in the rat cavernosal smooth muscle are mediated by NADPH oxidase-derived reactive oxygen species [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 804: 82-93