

# 低雄激素状态引起勃起功能障碍的分子机制\*

姜睿 曾洋

(西南医科大学附属医院泌尿外科, 四川 泸州 646000)

**【摘要】** 雄激素对于维持阴茎海绵体组织正常结构和功能有重要作用, 而随着前列腺癌发生率的增长, 需要维持低雄激素状态的患者越来越多。在低雄激素状态下, 雄激素对阴茎海绵体平滑肌的营养作用下降, 平滑肌细胞数量减少、舒张功能下降, 致使阴茎血流充盈减少, 是导致勃起功能障碍(ED)的重要原因。了解低雄激素状态引起 ED 的分子机制对于改善需维持低雄激素状态患者的勃起功能具有重要意义。本文就低雄激素状态引起勃起功能障碍的分子机制作一述评, 为临床提供一定的参考。

**【关键词】** 雄激素; 勃起功能障碍; 分子机制

**【中图分类号】** R697<sup>+</sup>.14 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 001

## Advances in molecular mechanism of erectile dysfunction induced by low androgen status

JIANG Rui, ZENG Yang

(Department of Urology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

**【Abstract】** Androgen plays an important role in maintaining the normal structure and function of penile corpus cavernosum. More and more patients need to keep low androgen status with the increasing incidence of prostate cancer. In low androgen status, nutritional function of androgen on the smooth muscle of penile corpus cavernosum impaired, and the number and relaxation of smooth muscle cells decreased, which result in reduced blood flow in penis and lead to erectile dysfunction (ED). Understanding the molecular mechanism of ED induced by low androgen status is key to improve erectile function in patients requiring maintenance of low androgen status.

**【Key words】** Androgen; Erectile dysfunction; Molecular mechanism

**基金项目:**四川省人力资源和社会保障厅出国留学人员科研基金  
[川人社办发(2019)76号]

**执行编委简介:**姜睿, 医学博士, 西南医科大学附属医院泌尿外科主任医师、教授、博士生导师、科主任, 四川省有突出贡献的优秀专家, 四川省卫健委学术技术带头人, 国际性医学会(ISSM)会员, 中国性学会性医学分会常委, 中国中西医结合学会泌尿外科专委会委员, 中国医师协会男科与性医学医师分会委员, 四川省医师协会泌尿外科分会常委, 四川省医学会男科学专委会副主任委员, 四川省医学会泌尿外科专委会常委, 四川省中西医结合学会男科专委会副主委、泌尿外科专委会常委, 四川省肿瘤学会泌尿系统肿瘤专委会副主委, 四川省康复医学会泌尿外科专委会副主委, 四川省抗癌协会泌尿生殖系肿瘤专委会常委, 四川省医学会尿控学组副组长。四川省科技进步一等奖, 四川省医学科技一等奖、二等奖各一项, 四川省科技进步三等奖三项。主持国家自然科学基金面上项目等科研课题 10 余项, 发表论文 260 余篇, 其中 SCI 收录论文 45 篇。E-mail: jiangrui@126.com

**共同第一作者:**曾洋, Tel: 15283069878

**引用本文:**姜睿, 曾洋. 低雄激素状态引起勃起功能障碍的分子机制[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 157-161. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 001

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)是指男性不能够持续获得和维持足够的阴茎勃起以完成满意的性生活<sup>[1-2]</sup>。ED患者主要见于40岁以上的男性, 患病率随着年龄的增长而增加, 并且在60岁以上的男性中, 重度ED比中度ED的患病率增长速度更快<sup>[3-4]</sup>。

ED的发生、发展与许多因素相关, 其中雄激素水平下降是重要原因之一。雄激素对阴茎海绵体平滑肌具有营养作用, 是阴茎海绵体平滑肌松弛增加阴茎血流引起勃起过程的重要条件。生理浓度的睾酮可以抑制动脉平滑肌细胞钙离子通道开放, 通过减少动脉平滑肌细胞钙离子内流诱导血管舒张而充盈阴茎血流, 促进阴茎勃起, 低雄激素状态则抑制勃起<sup>[5-6]</sup>。雄激素替代治疗安全有效, 能够改善ED患者的治疗效果<sup>[7-9]</sup>。然而前列腺癌的发生率逐年上升, 雄激素阻断是治疗前列腺癌的重要方法, 在患者体内维持低

雄激素状态可抑制前列腺癌细胞的生长,但同时抑制患者勃起功能。因此,了解低雄激素状态引起 ED 相关分子机制是制定有效治疗方案的关键。

## 1 NO/cGMP 信号通路

一氧化氮(NO)/环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路是阴茎正常勃起的关键通路<sup>[10]</sup>。在性刺激时,阴茎海绵体血管内皮细胞在内皮性一氧化氮合酶(eNOS)的催化下合成并释放 NO,后者进一步活化鸟苷酸环化酶,将三磷酸鸟苷(GTP)转化为 cGMP,cGMP 浓度增加降低了平滑肌细胞胞质内钙离子浓度,从而引起平滑肌松弛,增加阴茎血流,促进勃起。通过 NO/cGMP 信号通路促使阴茎勃起具有睾酮依赖性<sup>[11]</sup>,该信号通路是目前低雄激素状态引起 ED 研究最多的分子机制,并且多数研究显示低雄激素状态通过调控其上游信号分子,间接作用于 NO/cGMP 信号通路抑制阴茎勃起。

1.1 P2Y 受体、P2X 受体 细胞外核苷酸是重要的血管活性因子,在血管张力调节中发挥重要的作用。与胞外核苷酸相结合的细胞表面受体称为嘌呤(Purine,P)受体。P 受体分为 P1 受体和 P2 受体,其中 P2 受体存在于许多组织中,P2 受体通过与核苷酸及其相关类似物相结合,发挥调控血管舒张的功能。P2 受体可根据其信号传导机制和特征分子结构分为配体门控离子通道 P2X 受体与代谢型 P2Y 受体<sup>[12]</sup>,P2X 受体激活以后能促进细胞外钙离子的进入,P2Y 受体的激活则导致钙离子从细胞内钙离子储存库释放出细胞。低雄激素状态可能通过下调 P2Y 受体的表达、上调 P2X 受体表达抑制了 eNOS 活化和表达,使 NO 生成减少,进一步抑制下游反应,增加了平滑肌细胞胞质内钙离子浓度,从而引起平滑肌收缩,阴茎血流减少,抑制了勃起<sup>[13-14]</sup>。

1.2 SKca3、IKca 钾离子通道开放能够通过诱导阴茎海绵体平滑肌细胞(Smooth muscle cell, SMC)超极化,达到 SMC 舒张效应,而这一生理过程主要是通过位于细胞膜上或肌质网的钙离子通道的关闭,钙库或细胞外流入细胞质内的钙离子减少,钙离子与 SMC 钙调蛋白结合减少来实现的。钾离子通道根据其在不同组织细胞中功能特点、激活机制不同主要有内向整流钾通道、三磷酸腺苷敏感 K<sup>+</sup> 通道、电压依赖的 K<sup>+</sup> 通道和依赖钙离子活化的钾通道(Kca)<sup>[15]</sup>。其中 Kca 通道按照其电导率、药理学特点和基因分型不同,主要分为 big conductance Ca<sup>2+</sup>-activated potassium-channel (BKca)、intermediate conductance Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channel (IKca)与 small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channel (SKca)三大类<sup>[16]</sup>。

低雄激素状态可能通过下调大鼠阴茎海绵体中 SKca 亚型 SKca3 和 IKca 表达,抑制 eNOS 的表达或活性,引发下游系列反应,增加了平滑肌细胞胞质内钙离子浓度,抑制 SMC 舒张,减少了阴茎血流使勃起功能下降<sup>[17]</sup>。

1.3 二氧化硫(sulfur dioxide, SO<sub>2</sub>) SO<sub>2</sub> 是一种新型的气体信号分子,它的生理学效应主要包括以下几点:①舒张血管。②改善血管结构的重构。③抑制心脏的正常功能。④抑制炎症反应的进行。⑤抗氧化作用等<sup>[18]</sup>。内源性 SO<sub>2</sub> 一方面可以通过促进 NO 的产生在调节血管舒张过程中起着重要作用,另一方面也可增加大鼠主动脉中 eNOS 的活性和表达<sup>[19]</sup>。低雄激素状态抑制了 SO<sub>2</sub> 信号,进而下调 eNOS 减少 NO 的生成,最终抑制阴茎海绵体舒张功能,导致 ED<sup>[20]</sup>。

1.4 eNOS 二聚体 eNOS 单体耦联可形成二聚体产生 NO 舒张平滑肌<sup>[21]</sup>。四氢叶酸(BH<sub>4</sub>)是稳定 eNOS 二聚体活性的重要辅助因子。在内皮细胞中,BH<sub>4</sub> 和二氢叶酸(BH<sub>2</sub>)可相互转化,当 BH<sub>4</sub>/BH<sub>2</sub> 下降时,eNOS 解耦联增加<sup>[22-24]</sup>。3-硝基酪氨酸(3NT)也可促进 eNOS 解耦联<sup>[25]</sup>。低雄激素状态降低了 BH<sub>4</sub>/BH<sub>2</sub> 比值并增加了 3NT 含量从而促进 eNOS 发生解耦联,进一步减少 NO 生成,抑制了大鼠勃起功能<sup>[26]</sup>。

1.5 A2B 受体 腺苷(Adenosine)是核苷的一种,包括 4 种亚型:A1、A2A、A2B、A3。其中 A2B 受体则广泛分布于泌尿系统、心血管系统中,在内皮细胞、心肌细胞中均有表达,在血管舒张、缺血缺氧性心肌损伤、炎症因子的释放等方面均有调控作用<sup>[27-29]</sup>。腺苷也是重要的扩血管因子,参与调控阴茎的勃起过程,在阴茎海绵体内直接注射腺苷能够诱发阴茎勃起<sup>[30]</sup>。低雄激素状态能抑制大鼠阴茎海绵体组织中腺苷 A2B 受体的表达,抑制 eNOS/cGMP 信号通路,导致去势大鼠勃起功能下降<sup>[31]</sup>。

1.6 细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs) EVs 是指具有双层膜结构的胞外囊泡体,大小约 40~1000 nm。EVs 主要分为两类:一类大小约 100~1000 nm,它从胞膜上直接脱离,当细胞被活化、受到损伤或者出现凋亡时产生,被称为微囊泡;另一类大小约 40~100 nm,它从胞质内的多囊小体中间排出,被称为外泌体<sup>[32]</sup>。对大鼠阴茎海绵体内注射间充质干细胞来源的外泌体,可以发现在大鼠阴茎海绵体组织中 eNOS 的表达明显增强,阴茎动脉损伤 ED 大鼠的勃起功能明显改善<sup>[33]</sup>。低雄激素状态可导致携带 eNOS 的 EVs 减少使阴茎海绵体内皮细胞中 NO 减

少从而抑制勃起<sup>[34]</sup>。

**1.7 细胞焦亡** 细胞焦亡是近年来发现的一种依赖性胱天蛋白酶的程序性细胞死亡方式。目前有两种分子信号通路介导细胞焦亡,分别为依赖 Caspase-1 的经典炎症小体途径和依赖 Caspase-4/5/11 的非经典炎症小体途径,两条途径最终都通过炎症胱天蛋白酶切割 Gasdermin-D(GSDMD)释放出具有成孔特性的 GSDMD-N 端而引起焦亡<sup>[35]</sup>。其中,NLRP3 炎症小体介导的经典细胞焦亡途径研究最多,NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 和 IL-1 $\beta$  是该途径中的重要蛋白。内皮细胞焦亡可通过下调 eNOS 和 NO 表达引起内皮功能障碍<sup>[36-37]</sup>。脂多糖+三磷酸腺苷可诱导小鼠阴茎海绵体组织 NLRP3 炎症小体形成,并引起 Caspase-1、IL-1 $\beta$  表达增加和勃起功能下降<sup>[38]</sup>。在低雄激素状态下,NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$  等表达上调,促进大鼠阴茎海绵体组织平滑肌细胞和内皮细胞焦亡,导致阴茎海绵体组织纤维化增加、NO 生成减少,抑制大鼠勃起功能<sup>[39]</sup>。

**1.8 S1P1、S1P2、S1P3** NO/cGMP、RhoA/Rho 激酶分别是勃起过程中关键的舒张和收缩因子,各种原因导致上述信号通路的改变均有可能导致 ED 的发生。1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine-1-phosphate, S1P)是一种具有重要生理功能的信使分子,与 NOS、RhoA/Rho 激酶之间有密切联系,研究发现 1-磷酸鞘氨醇受体 1-3(S1P1-3) 在人类阴茎海绵体和阴茎血管中均有表达<sup>[40]</sup>。低雄激素状态大鼠勃起功能下降,可能与低雄激素状态下阴茎海绵体内 S1P1 表达下调、抑制 eNOS/NO/cGMP 信号通路,同时 S1P2、S1P3 表达升高、激活 RhoA/Rho 信号通路有关<sup>[41]</sup>。应用十一酸睾酮进行雄激素替代治疗可以通过抑制 S1P2/RhoA/Rho 激酶的激活,从而抑制阴茎海绵体平滑肌收缩,改善去势大鼠勃起功能<sup>[42]</sup>。

## 2 CO 信号通路

一氧化碳(Carbon monoxide, CO)被认为是重要的气体信使分子,在体内主要由血红素氧合酶(Heme oxygenase, HO)的亚型 HO<sup>-2</sup> 分解血红素产生,CO 通过和可溶性鸟苷酸环化酶的亚铁血红素结合,使其变构、激活、增加 cGMP 的生成来调节血管张力,参与阴茎的勃起。低雄激素状态可使 HO<sup>-2</sup> 表达下降,导致体内 CO 减少,进一步使阴茎勃起受到抑制<sup>[43-44]</sup>。

## 3 H<sub>2</sub>S 信号通路

硫化氢(Sulfureted hydrogen, H<sub>2</sub>S)是继 NO 和 CO 之后发现的第 3 种新型气体信号分子,广泛存在于人体和哺乳动物体内各个器官组织,特别是在神经系统和平滑肌细胞内,发挥着重要的生理调节功能,

具有血管舒张调节功能<sup>[45]</sup>。胱硫醚- $\beta$ -合成酶(Cystathionine beta-synthase, CBS) /胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(Cystathionine-gamma-lyase, CSE)是催化 L-半胱氨酸产生 H<sub>2</sub>S 的 2 种限速酶<sup>[46]</sup>。有研究<sup>[47]</sup>表明,低雄激素状态下阴茎海绵体组织 CBS、CSE 表达下降引起 H<sub>2</sub>S 信号通路受抑可能是雄激素缺乏引起大鼠勃起功能下降的机制之一。

## 4 其它靶分子

阴茎海绵体平滑肌细胞胞质内钙离子浓度的变化决定平滑肌的收缩与舒张,进而影响阴茎勃起和疲软的生理过程。兰尼碱受体 1(Ryanodine receptor 1, RyR1)是平滑肌细胞肌质网中调控胞内钙离子浓度的重要受体,电压门控钙离子通道 1.3 (CaV1.3)参与细胞内外钙离子交流,两者共同调节平滑肌细胞内钙离子浓度而调控平滑肌舒张和收缩。低雄激素状态下下调了 RyR1、CaV1.3 的表达,从而引起阴茎勃起受到抑制<sup>[48]</sup>。细胞外信号调节激酶 Erk1/2 与平滑肌及内皮系统功能关系密切,低雄激素状态可能通过上调了 Erk1/2 表达进而引起 ED<sup>[49]</sup>。低雄激素状态抑制阴茎海绵体雄激素受体/血管内皮生长因子(Androgen receptor/vascular endothelial growth factor, AR/VEGF)表达,用十一酸睾酮进行雄激素替代治疗可通过调节 AR/VEGF 表达保护内皮细胞完整性从而改善去势大鼠勃起功能<sup>[50]</sup>。

## 5 小结与展望

低雄激素状态主要通过调控多个靶点分子影响阴茎勃起过程中重要的 NO/cGMP 和 RhoA/Rho 激酶信号转导,同时调控其它与阴茎海绵体平滑肌细胞收缩和舒张有关的信号通路如 H<sub>2</sub>S、SO<sub>2</sub> 等。这些信号通路构成了调控阴茎勃起的复杂信号转导网络系统,而寻找具有治疗作用的关键分子或信号通路是治疗低雄激素 ED 的基础。

## 【参考文献】

- [1] GRATZKE C, ANGULO J, CHITALEY K, *et al.* Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction[J]. J Sex Med, 2010,7(1 Pt 2):445-475.
- [2] KONSTANTINOS HATZIMOURATIDIS, EDOUARD AMAR, *et al.* Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation[J]. EurUrol, 2010,57(5):804-814.
- [3] SHAMLOUL R, GHANEM H. Erectile dysfunction[J]. Lancet, 2013,381(9861):153-165.
- [4] YAFI F A, JENKINS L, ALBERSEN M, *et al.* Erectile dysfunction[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 4(2):16003.
- [5] BHASIN S, ENZLIN P, COVIELLO A, *et al.* Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders[J]. Lancet,

- 2007,369(9561):597-611.
- [6] KELLY D M, JONES T H. Testosterone: a vascular hormone in health and disease[J]. *J Endocrinol*, 2013,217(3):47-71.
- [7] 姜涛,郑磊,孙东晨,等. 睾酮替代治疗雄激素缺乏 ED 患者 65 个月 1 例报告及文献复习[J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(2): 152-155.
- [8] 高庆强,陈赞,陈海,等. 小剂量他达拉非联合十一酸睾酮治疗中老年男性迟发性性腺功能减退伴勃起功能障碍的临床研究[J]. *实用老年医学*, 2017,31(11):1076-1078.
- [9] FARID SAAD, MONICA CALIBER, GHEORGHE DOROS, *et al.* Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality[J]. *Aging Male*, 2020,23(1):81-92.
- [10] TRAISH A M, GOLDSTEIN I, KIM N N. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction[J]. *EurUrol*, 2007,52(1):54-70.
- [11] SHABSIGH R. Testosterone therapy in erectile dysfunction [J]. *Aging Male*, 2004, 7(4):312-318.
- [12] BURNSTOCK G. Purine and pyrimidine receptors[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007,64(12):1471-1483.
- [13] LIU P, JIANG J, XIA J, *et al.* Effect of Low Androgen Status on the Expression of P2Y Receptors in the Corpus Caverosum of Rats[J]. *Urology*, 2018,116:229. e1-229. e6.
- [14] GUO C, JIANG J, CHENG B, *et al.* Low androgen status inhibits erectile function by up-regulating the expression of P2X receptors in rat corpus cavernosum[J]. *Andrologia*, 2020, 52(7):e13627.
- [15] GONZALEZ-CORROCHANO R, LA FUENTE J, CUEVAS P, *et al.* Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel (KCa) stimulation improves relaxant capacity of PDE5 inhibitors in human penile arteries and recovers the reduced efficacy of PDE5 inhibition in diabetic erectile dysfunction[J]. *Br J Pharmacol*, 2013,169(2): 449-461.
- [16] CHEN M X, GORMAN S A, BENSON B, *et al.* Small and intermediate conductance Ca(2+)-activated K<sup>+</sup> channels confer distinctive patterns of distribution in human tissues and differential cellular localisation in the colon and corpus cavernosum[J]. *NaunynSchmiedebergs ArchPharmacol*, 2004,369(6):602-615.
- [17] ZHAO F, JIANG J, XIA J, *et al.* Effect of low androgen levels on IKca and SKca3 channels in rat penile corpus cavernosum[J]. *Andrologia*, 2018,50(9):e13075.
- [18] WANG X B, JIN H F, TANG C S, *et al.* The biological effect of endogenous sulfur dioxide in the cardiovascular system[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011,670(1):1-6.
- [19] LI J, LI R, MENG Z. Sulfur dioxide upregulates the aortic nitric oxide pathway in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010,645(1-3):143-150.
- [20] LI X, JIANG J, XIA J, *et al.* Effect of low androgen levels on the sulphur dioxide signaling pathway in rat penile corpus cavernosum[J]. *Andrologia*, 2019,51(1):e13167.
- [21] MÉNDEZ-CARMONA N, WYSS R K, *et al.* Differential effects of ischemia/reperfusion on endothelial function and contractility in donation after circulatory death[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019,38(7):767-777.
- [22] XIE X, ZHANG Z, WANG X, *et al.* Stachydrine protects eNOS uncoupling and ameliorates endothelial dysfunction induced by homocysteine[J]. *Mol Med*, 2018,24(1):10.
- [23] CRABTREE M J, TATHAM A L, HALE A B, *et al.* Critical role for tetrahydrobiopterin recycling by dihydrofolate reductase in regulation of endothelial nitric-oxide synthase coupling: relative importance of the de novo biopterin synthesis versus salvage pathways[J]. *J Biol Chem*, 2009,284(41):28128-28136.
- [24] WU W, GENG P, ZHU J, *et al.* KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation[J]. *Chem Biol Interact*, 2019,305:105-111.
- [25] TENG R J, WU T J, BISIG C G, *et al.* Nitrotyrosine impairs angiogenesis and uncouples eNOS activity of pulmonary artery endothelial cells isolated from developing sheep lungs[J]. *Pediatr Res*, 2011,69(2):112-117.
- [26] XIONG W, KONG X, JIANG J, *et al.* Low androgen status inhibits erectile function by inducing eNOS uncoupling in rat corpus cavernosum[J]. *Andrology*, 2020,8(6):1875-1883.
- [27] MOUSAVI S, PANJEHPOUR M, IZADPANAHI M H, *et al.* Expression of adenosine receptor subclasses in malignant and adjacent normal human prostate tissues[J]. *Prostate*, 2015, 75(7):735-747.
- [28] OLAH M E, STILES G L. The role of receptor structure in determining adenosine receptor activity[J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(2):55-75.
- [29] ELTZSCHIG H K, BONNEY S, ECKLE T, *et al.* Attenuating myocardial ischemia by targeting A2B adenosine receptors[J]. *Trends Mol Med*, 2013,19(6): 345-354.
- [30] FILIPPI S. Functional adenosine receptors in human corpora cavernosa[J]. *Int J Androl*, 2000,23(4):210-217.
- [31] KONG X, JIANG J, CHENG B, *et al.* Effect of low androgen status on the expression of adenosine A2A and A2B receptors in rat penile corpus cavernosum[J]. *Andrologia*, 2019,51(9):e13344.
- [32] TKACH M, THERY C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016,164(6):1226-1232.
- [33] LIU Y, ZHAO S, LUO L, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate erection by reducing oxidative stress damage of corpus cavernosum in a rat model of artery injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2019,23(11):7462-7473.
- [34] YAN L T, YANG Z H, LIN H, *et al.* Effects of androgen on extracellular vesicles from endothelial cells in rat penile corpus cavernosum[J]. *Andrology*, 2021,9(3):1010-1017.
- [35] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis[J]. *Curr Biol*, 2016,26(13):568-572.
- [36] ZHANG Y, LI X, PITZER A L, *et al.* Coronary endothelial dysfunction induced by nucleotide oligomerization domain-like receptor protein with pyrin domain containing inflammasome activation during hypercholesterolemia: beyond inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015,22(13):1084-1096.

- [37] LUO M, MENG J, YAN J, *et al.* Role of the Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3 Inflammasome in the Endothelial Dysfunction of Early Sepsis[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4):1561-1571.
- [38] FAIS R S, RODRIGUES F L, PEREIRA C A, *et al.* The inflammasome NLRP3 plays a dual role on mouse corpora cavernosa relaxation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16224.
- [39] CHEN Z B, LI G, LIN H, *et al.* Low androgen status inhibits erectile function by increasing pyroptosis in rat corpus cavernosum[J]. *Andrology*, 2021, 9(4):1264-1274.
- [40] DIVILLA BIANCA R D, SORRENTINO R, SORRENTINO R, *et al.* Sphingosine 1-phosphate induces endothelial nitric-oxide synthase activation through phosphorylation in human corpus cavernosum[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(2):703-708.
- [41] 陈学勤, 夏纪毅, 程波, 等. 1-磷酸鞘氨醇受体 1-3(S1P1-3) 在去势雄性大鼠阴茎海绵体组织中的表达[J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(5):393-400.
- [42] 崔凯, 李瑞, 王涛, 等. 雄激素调控 RhoA/Rho 激酶改善去势大鼠勃起功能障碍的机制研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(2):145-148.
- [43] 邓青富, 姜睿. 血红素氧合酶 2 在去势大鼠阴茎海绵体内的表达[J]. *中华男科学杂志*, 2008, 14(60):503-506.
- [44] 刘竞, 姜睿. 血红素氧合酶在去势大鼠阴茎海绵体的表达[J]. *中华男科学杂志*, 2009, 15(3): 212-217.
- [45] WANG R. The gasotransmitter role of hydrogen sulfide[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5(4):493-501.
- [46] WANG R. Two's company, three's a crowd: Can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter? [J]. *FASEB J*, 2002, 16(13):1792-1798.
- [47] 左川, 黄一鸣, 姜睿, 等. 雄激素缺乏对大鼠阴茎海绵体 H<sub>2</sub>S 信号通路的影响[J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(7):605-612.
- [48] 骆华, 杨海帆, 姜睿. 雄激素对大鼠阴茎海绵体平滑肌中兰尼碱受体 1 和电压门控钙离子通道 1.3 表达的影响研究[J]. *中华男科学杂志*, 2009, 15(10):895-900.
- [49] 许陈祥, 毛俊彪, 姜睿. 细胞外信号调节激酶和蛋白激酶 B 在去势大鼠阴茎海绵体的表达[J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(2): 112-117.
- [50] 矫阳田, 崔凯, 李瑞, 等. 雄激素调节雄激素受体/血管内皮生长因子改善去势大鼠勃起功能障碍的机制[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(19):1502-1506.

(收稿日期: 2022-05-26; 编辑: 王小菊)

## 《西部医学》2023 年各期重点内容安排

期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容
1	呼吸 感染	4	影像 介入	7	消化 普外	10	内分泌 血液
2	肾内 泌尿	5	妇产 儿科	8	骨科 创伤	11	风湿免疫 全科
3	心内 心外	6	神内 神外	9	肿瘤 血管外	12	急诊 重症

注:请广大作者按各期重点内容提前 6 个月投送符合本刊要求的学术论文

(本刊编辑部)