

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220109

• 短篇论著 •

淫羊藿苷对血管性勃起功能障碍大鼠的治疗效果及机制初探

姚俊成, 刘思巧, 颜天, 王磊, 李玉涛, 杨祺, 窦科*

四川省医学科学院·四川省人民医院辅助生殖医学中心, 成都 610072

[摘要] **目的** 观察淫羊藿苷对血管性勃起功能障碍(ED)大鼠的治疗效果,并初步探究其作用机制。**方法** 采用双侧髂内动脉结扎的方式构建血管性ED大鼠模型,将其随机分为5组,每组10只:模型组(每天1 mL生理盐水灌胃),他达拉非组(按每天0.8 mg/kg的剂量给予他达拉非溶液灌胃),淫羊藿苷低、中、高剂量组(分别按每天20、40、80 mg/kg的剂量给予淫羊藿苷混悬液灌胃)。假手术组(10只)给予每天1 mL生理盐水灌胃。造模4周后,刺激大鼠阴茎海绵体神经,测量最大阴茎海绵体内压(ICP_{max}),评估大鼠的勃起功能。连续灌胃30 d后取大鼠阴茎海绵体标本,用ELISA法检测各组大鼠阴茎海绵体中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、鞘氨醇-1-磷酸(S1P)和鞘氨醇-1-磷酸受体1(S1PR1)的表达水平;采用Masson染色测定大鼠阴茎海绵体组织纤维化情况,计算所采集图像的积分光密度(IOD)。对各组大鼠ICP_{max}和阴茎海绵体中 α -SMA、S1P、S1PR1水平进行线性回归分析。**结果** 他达拉非组大鼠的ICP_{max}高于淫羊藿苷低剂量组,低于淫羊藿苷中、高剂量组(P 均 <0.05)。他达拉非组大鼠阴茎海绵体的Masson染色IOD低于淫羊藿苷低、中剂量组,高于淫羊藿苷高剂量组(P 均 <0.05)。他达拉非组大鼠阴茎海绵体中 α -SMA的表达水平低于淫羊藿苷高剂量组,高于淫羊藿苷低、中剂量组(P 均 <0.05)。他达拉非组大鼠阴茎海绵体中S1P的表达水平低于淫羊藿苷中、高剂量组(P 均 <0.05)。他达拉非组大鼠阴茎海绵体中S1PR1表达水平低于淫羊藿苷低、中、高剂量组(P 均 <0.05)。线性回归分析结果显示, α -SMA、S1P、S1PR1水平和ICP_{max}之间存在线性关系(P 均 <0.05)。**结论** 淫羊藿苷可显著改善血管性ED大鼠的勃起功能,其可能通过调节S1P、S1PR1水平促进血管内皮的新生和稳定,达到改善勃起功能的目的。

[关键词] 淫羊藿苷;血管性勃起功能障碍;鞘氨醇-1-磷酸;鞘氨醇-1-磷酸受体1

[引用本文] 姚俊成,刘思巧,颜天,等.淫羊藿苷对血管性勃起功能障碍大鼠的治疗效果及机制初探[J].海军军医大学学报,2023,44(11):1373-1377. DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20220109.

Effect and mechanism of icariin on vascular erectile dysfunction in rats

YAO Juncheng, LIU Siqiao, YAN Tian, WANG Lei, LI Yutao, YANG Qi, DOU Ke*

Department of Assisted Reproductive Medicine Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Science, Chengdu 610072, Sichuan, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of icariin on vascular erectile dysfunction (ED) in rats and explore its mechanism. **Methods** The vascular ED rat model was established by ligation of bilateral internal iliac arteries. Then, they were randomly divided into 5 groups ($n=10$): model group (intra-gastric administration of 1 mL/d normal saline), tadalafil group (intra-gastric administration of tadalafil solution at a dose of 0.8 mg/kg per day), and low-, middle-, and high-dose icariin groups (intra-gastric administration of icariin suspension at doses of 20, 40, and 80 mg/kg per day, respectively). The sham operation group ($n=10$) was given 1 mL/d normal saline intra-gastrically. After 4 weeks of modeling, the maximum intracavernous pressure (ICP_{max}) was measured after stimulating the corpus cavernosum nerve of rats to evaluate the erectile function. After continuous intra-gastric administration for 30 d, the corpus cavernosum of rats was taken, and the levels of α -smooth muscle actin (α -SMA), sphingosine-1-phosphate (S1P), and sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) in the corpus cavernosum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The tissue fibrosis of corpus cavernosum was measured by Masson staining, and the integral optical density (IOD) of the collected images was calculated. The relationship between ICP_{max} and

[收稿日期] 2022-01-29 [接受日期] 2022-07-01

[基金项目] 四川省科技厅重点研发项目(2019YTS0195). Supported by Key Research and Development Project of Science & Technology Department of Sichuan Province (2019YTS0195).

[作者简介] 姚俊成, 硕士, 主治医师. E-mail: 1090654821@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 028-87394466, E-mail: doukk@sina.cn

the levels of α -SMA, S1P, and S1PR1 in corpus cavernosum in each group were analyzed by linear regression. **Results** The ICP_{max} in the tadalafil group was significantly higher than that in the low-dose icariin group, but significantly lower than that in the middle- and high-dose icariin groups (all $P < 0.05$). The IOD of corpus cavernosum in the tadalafil group was significantly lower than that in the low- and middle-dose groups of icariin, but significantly higher than that in the high-dose icariin group (all $P < 0.05$). The expression level of α -SMA in corpus cavernosum of rats in the tadalafil group was significantly lower than that in the high-dose icariin group, but significantly higher than that in the low- and middle-dose icariin groups (all $P < 0.05$). The expression level of S1P in corpus cavernosum in the tadalafil group was significantly lower than that in the middle- and high-dose icariin groups (both $P < 0.05$). The expression level of S1PR1 in corpus cavernosum in the tadalafil group was significantly lower than that in the low-, middle- and high-dose icariin groups (all $P < 0.05$). Linear regression analysis showed that there were linear regression relationships between α -SMA, S1P, S1PR1 levels and ICP_{max} (all $P < 0.05$). **Conclusion** Icariin can significantly improve the erectile function of vascular ED rats. It may improve the erectile function by regulating the levels of S1P and S1PR1 to promote the neogenesis and stability of vascular endothelium.

[**Key words**] icariin; vascular erectile dysfunction; sphingosine-1-phosphate; sphingosine-1-phosphate receptor 1

[**Citation**] YAO J, LIU S, YAN T, et al. Effect and mechanism of icariin on vascular erectile dysfunction in rats[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(11): 1373-1377. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220109.

勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是男性反复或连续出现不能使阴茎充分勃起或持续勃起, 无法获得满意性交的疾病^[1-2]。ED 病因较为复杂, 涉及内分泌激素水平、心血管系统健康状况、心理状态等多方面因素^[3-5]。在 ED 类型中, 血管性 ED 占比最大, 约占 50%^[6-7]。

淫羊藿在中国传统医学记载中有提高男性性功能和生殖能力的作用, 其主要活性成分为淫羊藿苷^[8-10]。长期口服淫羊藿苷可以改善血管及神经损伤性等 ED 大鼠阴茎海绵体平滑肌中神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 和诱导型一氧化氮合酶 (induced nitric oxide synthase, iNOS) 的基因和蛋白表达, 对 ED 病理变化有修复作用, 从而改善勃起功能^[11]。在血管性 ED 的发生、发展中, 血管内皮功能的稳定十分重要, 多种因素在维持血管内皮功能的稳定中发挥重要作用^[12-13]。鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是维持血管内皮功能稳定的分子之一, 研究表明在内环境稳态或其他应激条件下, 血管腔中的 S1P 与鞘氨醇-1-磷酸受体 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1) 的结合是保证血管完整性的重要条件^[14-15]。本研究观察了淫羊藿苷对血管性 ED 大鼠的治疗效果, 并通过检测 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、S1P 和 S1PR1 的表达水平初步探究淫羊藿苷对血管性 ED 大鼠的可能作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物 8 周龄健康雄性 SD 大鼠 60 只, 体重 200~250 g, 购于成都达硕实验动物有限公司 [动物生产许可证号: SCXK (川) 2019-0031]。实验动物由四川省人民医院动物研究所专职人员饲养, 喂养和生活环境相同, 饲养室温度保持在 20~25℃, 相对湿度为 50%~65%, 采用光照定时装置提供适当的昼夜光变化周期 (12 h 光照、12 h 黑暗或 14 h 光照、10 h 黑暗)。本研究的动物实验方法符合医学伦理学要求, 经四川省人民医院动物伦理委员会审批 (S2019-040-03)。

1.2 主要仪器与试剂 RM-6240E 多道生理信号采集处理系统 (成都仪器厂), 淫羊藿苷 (货号: SI8010, 纯度 $\geq 98\%$, 北京索莱宝科技有限公司), 他达拉非片 (批号: H20170284, 美国礼来制药公司), 大鼠 S1P ELISA 检测试剂盒、大鼠 S1PR1 ELISA 检测试剂盒、大鼠 α -SMA ELISA 检测试剂盒 (货号: ZC-35940、ZC-54753、ZC-36249, 上海茁彩生物科技有限公司), 改良 Masson 三色染色液 (货号: BM210430, 合肥博美生物科技有限责任公司)。Pannoramic 250 Flash III 型显微镜玻片扫描仪 (匈牙利 3DHISTECH 公司)。

1.3 血管性 ED 大鼠模型的建立和假手术组大鼠的处理 大鼠经正常 SPF 级饲料和饮用水喂养并适应 1 周后, 采用双侧髂内动脉结扎的方法建立血管性 ED 大鼠模型^[16-17]。已完成双侧髂内动脉结扎

的大鼠分笼饲喂,每笼1只,以利于伤口愈合。假手术组将大鼠固定在手术台上,做中下腹部正中切口,打开腹腔后,寻找并暴露双侧髂内动脉,不做结扎,然后复位腹腔组织内脏器,依次缝合腹膜、肌肉、皮下脂肪和皮肤。

1.4 实验分组及处理 血管性ED模型大鼠共50只,平均分成5组:模型组、阳性对照组及淫羊藿苷低、中、高剂量组,每组10只。阳性对照组大鼠按照每天0.8 mg/kg的剂量给予他达拉非溶液灌胃,淫羊藿苷低、中、高剂量组分别按照每天20、40、80 mg/kg的剂量给予淫羊藿苷混悬液灌胃,模型组和假手术组(10只)大鼠不进行药物干预,只给予每天1 mL生理盐水灌胃。连续灌胃30 d后取大鼠阴茎海绵体标本,置于冻存管中-80℃保存。

1.5 大鼠阴茎最大海绵体内压(maximal intracavernous pressure, ICP_{max})测量 造膜4周后,通过刺激大鼠的阴茎海绵体神经诱发阴茎勃起,测量其ICP_{max},评估大鼠的勃起功能^[18]。具体测量方法:首先将压力转换器与RM-6240E多通道生理信号采集处理系统连接,压力转换器泵头内注入肝素盐水约20 mL。将压力转换器泵头上的26 G注射器针头斜行20°角刺入大鼠左侧阴茎海绵体内,通过RM-6240E多道生理信号采集处理系统观察阴茎海绵体内压(intracavernous pressure, ICP)逐渐稳定后,按照寻找盆腔星状神经节的方法找到海绵体神经,对海绵体神经进行电刺激,观察刺激后的ICP_{max}^[19]。采用相同方法共刺激阴茎海绵体神经2次,2次之间间隔10 min。记录第2次刺激后的ICP_{max}作为该大鼠的阴茎ICP_{max}数据。

1.6 大鼠阴茎海绵体组织Masson染色 取大鼠部分阴茎海绵体组织,按病理学检测的标准作业程序进行脱水、修剪、包埋、切片、染色、封片等,最后镜下观察。采用Masson染色法测定大鼠阴茎海绵体组织纤维化情况。每张切片先在4倍镜下观察全部组织,再根据组织大小及表达情况分别选取3个区域放大40倍采集图像。采用Image-Pro Plus 6.0软件分析采集图像的积分光密度(integral optical density, IOD)。

1.7 大鼠阴茎海绵体中α-SMA、S1P、S1PR1表达水平的检测 采用ELISA试剂盒检测阴茎海绵体中α-SMA、S1P、S1PR1的表达水平。

1.8 统计学处理 应用GraphPad Prism 5软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用Tukey法。对模型组及淫羊藿苷低、中、高剂量组大鼠的ICP_{max}和阴茎海绵体中α-SMA、S1P、S1PR1水平进行线性回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 各组大鼠阴茎海绵体的ICP_{max}和Masson染色IOD比较 假手术组大鼠阴茎海绵体的ICP_{max}高于其他5组(P均<0.05);模型组大鼠的ICP_{max}低于其他5组(P均<0.05);他达拉非组大鼠的ICP_{max}高于淫羊藿苷低剂量组,但低于淫羊藿苷中、高剂量组(P均<0.05)。假手术组大鼠阴茎海绵体的Masson染色IOD低于模型组、他达拉非组及淫羊藿苷低、中剂量组(P均<0.05);模型组大鼠的IOD高于其他5组(P均<0.05);他达拉非组大鼠的IOD低于淫羊藿苷低、中剂量组,但高于淫羊藿苷高剂量组(P均<0.05)。见表1。

表1 各组大鼠阴茎海绵体的ICP_{max}和Masson染色IOD比较

组别	n=10, $\bar{x} \pm s$	
	ICP _{max} /mmHg	IOD
假手术组	62.62 ± 2.92	50.61 ± 2.35
模型组	20.73 ± 1.19*	61.74 ± 3.78*
他达拉非组	39.53 ± 2.82*△	54.28 ± 1.32*△
淫羊藿苷低剂量组	27.05 ± 1.75*△△	57.73 ± 1.60*△△
淫羊藿苷中剂量组	49.70 ± 3.83*△△	57.22 ± 1.79*△△
淫羊藿苷高剂量组	55.80 ± 2.69*△△	51.18 ± 3.67*△△

1 mmHg=0.133 kPa. *P<0.05与假手术组比较; △P<0.05与模型组比较; ▲P<0.05与他达拉非组比较。ICP_{max}:最大海绵体内压;IOD:积分光密度。

2.2 各组大鼠阴茎海绵体中α-SMA、S1P、S1PR1的表达水平 假手术组大鼠阴茎海绵体中α-SMA的表达水平低于淫羊藿苷高剂量组(P>0.05),但高于其他4组(P均<0.05)。假手术组大鼠阴茎海绵体中S1P的表达水平高于模型组、他达拉非组、淫羊藿苷低剂量组(P均<0.05)。假手术组大鼠阴茎海绵体中S1PR1的表达水平高于其他5组(P均<0.05)。模型组大鼠阴茎海绵体中α-SMA、S1P的表达水平均低于其他5组

(P 均 <0.05)。模型组大鼠阴茎海绵体中S1PR1的表达水平低于除他达拉非组外的其余4组(P 均 <0.05)。他达拉非组大鼠阴茎海绵体中 α -SMA的表达水平低于淫羊藿苷高剂量组,但高于淫羊藿苷低、中剂量组和模型组(P 均 <0.05)。他达拉非

组大鼠阴茎海绵体中S1P的表达水平低于淫羊藿苷中、高剂量组(P 均 <0.05)。他达拉非组大鼠阴茎海绵体中S1PR1的表达水平低于淫羊藿苷低、中、高剂量组(P 均 <0.05)。见表2。

表2 各组大鼠阴茎海绵体中 α -SMA、S1P、S1PR1的表达水平

组别	α -SMA	S1P	S1PR1
假手术组	0.685 4 \pm 0.041 5	32.829 \pm 7.782	6.397 \pm 0.388
模型组	0.525 9 \pm 0.022 9*	23.791 \pm 1.467*	4.624 \pm 0.166*
他达拉非组	0.649 7 \pm 0.035 0* Δ	26.970 \pm 1.672* Δ	4.776 \pm 0.296*
淫羊藿苷低剂量组	0.595 1 \pm 0.027 0* Δ \blacktriangle	26.259 \pm 1.730* Δ	5.048 \pm 0.264* Δ \blacktriangle
淫羊藿苷中剂量组	0.617 1 \pm 0.030 1* Δ \blacktriangle	30.782 \pm 1.915 Δ \blacktriangle	5.239 \pm 0.277* Δ \blacktriangle
淫羊藿苷高剂量组	0.693 5 \pm 0.041 5 Δ \blacktriangle	33.268 \pm 1.868 Δ \blacktriangle	5.744 \pm 0.383* Δ \blacktriangle

* P <0.05 与假手术组比较; ΔP <0.05 与模型组比较; $\blacktriangle P$ <0.05 与他达拉非组比较。 α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白;S1P:鞘氨醇-1-磷酸;S1PR1:鞘氨醇-1-磷酸受体1。

2.3 模型组和淫羊藿苷低、中、高剂量组大鼠ICP_{max}与阴茎海绵体 α -SMA、S1P、S1PR1水平之间的线性回归分析 线性回归分析结果显示,大鼠阴茎海绵体 α -SMA水平与ICP_{max}之间($P=0.007 8$, $F=7.896$, $r^2=0.172 0$)、 α -SMA水平与S1P水平之间($P<0.000 1$, $F=27.65$, $r^2=0.421 2$)、 α -SMA水平与S1PR1水平之间($P<0.000 1$, $F=37.64$, $r^2=0.497 6$)、S1P水平与ICP_{max}之间($P=0.006 1$, $F=8.453$, $r^2=0.182 0$)、S1PR1水平与ICP_{max}之间($P=0.047 2$, $F=4.205$, $r^2=0.099 6$)均存在线性关系。

3 讨论

淫羊藿具有补肝益肾、强壮筋骨、祛风湿的功效,是强阳起痿方剂中最常使用的中药材之一^[20]。由淫羊藿制成的中成药被普遍应用于临床ED的治疗中,并取得良好的疗效。淫羊藿在人体内的主要活性成分是淫羊藿苷,目前认为淫羊藿苷治疗ED的机制主要集中在一氧化氮-环鸟苷酸-磷酸二酯酶5通路^[21],尚未发现其他可能的作用机制。本研究观察了淫羊藿苷对大鼠血管性ED的治疗作用,并初步探索其是否通过调节S1P、S1PR1水平促进血管内皮的新生和稳定,达到改善阴茎勃起功能的目的。

本研究通过结扎双侧髂内动脉构建血管性ED大鼠模型,通过测量ICP_{max}确定血管性ED模型是否造模成功。随机将大鼠分成不同组别,比较其组

间勃起功能,进一步评价淫羊藿苷对勃起功能的改善情况,同时比较不同剂量淫羊藿苷与他达拉非改善勃起功能的效果差异。结果表明,中、高剂量淫羊藿苷能有效治疗大鼠血管性ED,且治疗效果优于他达拉非。本研究观察到双侧髂内动脉结扎能够造成大鼠阴茎海绵体的 α -SMA水平显著降低,提示血管性ED模型对阴茎海绵体血管稳态造成了破坏,动脉灌注减少破坏了血管内皮功能。淫羊藿苷可显著提高大鼠阴茎海绵体的 α -SMA水平,提示淫羊藿苷能够提高大鼠阴茎海绵体内血管内皮稳态,促进阴茎海绵体血管平滑肌成熟。他达拉非没有显著提高血管性ED大鼠阴茎海绵体中 α -SMA的水平,提示他达拉非可能不能改善阴茎海绵体血管内环境。淫羊藿苷组大鼠阴茎海绵体的S1P水平明显增加,表明淫羊藿苷能够有效促进S1P表达。本研究同时对淫羊藿苷组大鼠阴茎海绵体的S1P、S1PR1、 α -SMA水平与ICP_{max}进行线性回归分析,得出S1P、S1PR1水平与 α -SMA水平之间存在线性关系, α -SMA、S1P、S1PR1水平与ICP_{max}存在线性关系,初步提示淫羊藿苷可能通过调节S1P、S1PR1水平发挥保护血管内皮并促进血管新生的作用,达到改善血管性ED的目的。但各指标间存在线性关系,并不能确证淫羊藿苷就是通过S1P/S1PR1通路来发挥血管内皮功能保护作用的,后续还需在体外细胞实验中逐一对通路中的每个环节加以验证。

本研究初步探索了不同剂量淫羊藿苷对血管性

ED大鼠的治疗效果,应用于人体的剂量关系在动物实验成熟后还需进一步研究。本研究检测手段较为单一,后续还需用免疫组织化学染色、蛋白质印迹法及qPCR等方法对S1P及S1PR1的水平进行测定,通过多种方法得到更精确可靠的结论。

[参考文献]

- [1] 李曰庆,李海松,王彬.基于阴茎中风学说论阳痿专家共识[J].中国男科学杂志,2020,34(6):3-5,23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2020.06.001.
- [2] 马文静,刘保兴,刘畅,等.联合运用中低能量发散式体外冲击波治疗口服西地那非疗效不佳勃起功能障碍的个案报告[J].中国康复医学杂志,2020,35(10):1252-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.10.021.
- [3] 李国平,姜娜,金晓盛.影响男性阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者阴茎勃起功能障碍的因素[J].温州医科大学学报,2020,50(6):493-496. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2020.06.013.
- [4] 鲍丙豪,王继升,王彬,等.动脉性勃起功能障碍的发病危险因素及治疗研究进展[J].山东医药,2020,60(17):112-114. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.17.033.
- [5] POZZI E, FALLARA G, CAPOGROSSO P, et al. Primary organic versus primary psychogenic erectile dysfunction: findings from a real-life cross-sectional study[J]. *Andrology*, 2022, 10(7): 1302-1309. DOI: 10.1111/andr.13212.
- [6] 郭玉岩,王淑玲,林增秀,等.初发2型糖尿病患者勃起功能障碍与内皮细胞舒张功能关系[J].实用糖尿病杂志,2013,9(5):52-54.
- [7] WANG H, GUO B, HUANG Z, et al. Vardenafil in the treatment of male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(2): 1301-1313. DOI: 10.1007/s12325-020-01559-9.
- [8] XU W, ZHANG Y, YANG M, et al. LC-MS/MS method for the simultaneous determination of icariin and its major metabolites in rat plasma[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45(4): 667-672. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.07.007.
- [9] LIU J, LOU Y J. Determination of icariin and metabolites in rat serum by capillary zone electrophoresis: rat pharmacokinetic studies after administration of icariin[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 36(2): 365-370. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.06.021.
- [10] XIN Z C, KIM E K, LIN C S, et al. Effects of icariin on cGMP-specific PDE5 and cAMP-specific PDE4 activities[J]. *Asian J Androl*, 2003, 5(1): 15-18.
- [11] LIU W J, XIN Z C, XIN H, et al. Effects of icariin on erectile function and expression of nitric oxide synthase isoforms in castrated rats[J]. *Asian J Androl*, 2005, 7(4): 381-388. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2005.00066.x.
- [12] 瞿凯,邱菊辉,王贵学.血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(1):1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.01.002.
- [13] 夏大胜,何强,王丽,等.男性高血压患者血尿酸与勃起功能障碍及血管内皮损伤的关系[J].天津医药,2020,48(9):853-857. DOI: 10.11958/20200310.
- [14] XIONG Y, YANG P, PROIA R L, et al. Erythrocyte-derived sphingosine 1-phosphate is essential for vascular development[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(11): 4823-4828. DOI: 10.1172/jci77685.
- [15] 姜玲,江雪杰.1-磷酸鞘氨醇在急性髓细胞白血病中的研究新进展[J].国际输血及血液学杂志,2021,44(1):29-33. DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20200330-00074.
- [16] 孙成成,刘剑刚,刘美霞,等.双侧颈总动脉结扎致大鼠脑血流低灌注不同时间程的神经功能障碍和病理学变化[J].实验动物与比较医学,2020,40(6):470-476. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2020.06.002.
- [17] 王飞翔,董业浩,翁少峥,等.不同方式大鼠血管性ED动物模型制作以及评价[J].中国男科学杂志,2012,26(8):6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2012.08.002.
- [18] 杨焜木,杨志惠,姜睿.淫羊藿苷上调NRF2改善SHR大鼠勃起功能[J].中华男科学杂志,2021,27(2):106-113. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2021.02.002.
- [19] 赵善坤,康然,刘路浩,等.改良阴茎海绵体穿刺法在大鼠阴茎海绵体内压测定中的应用研究[J].中华泌尿外科杂志,2015,36(12):941-945. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.12.
- [20] 路宇仁,陈映冰,崔元璐,等.淫羊藿苷药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(17):209-220. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20181734.
- [21] LIU Q W, YANG Z H, JIANG J, et al. Icariin modulates eNOS activity via effect on post-translational protein-protein interactions to improve erectile function of spontaneously hypertensive rats[J]. *Andrology*, 2021, 9(1): 342-351. DOI: 10.1111/andr.12875.

[本文编辑] 魏莎莎