

## ·综述·

## 睾丸缺血再灌注损伤分子生物学机制研究进展

夏红亮 综述 汪 健 审校

**【摘要】** 睾丸扭转是男性新生儿及青少年常见的泌尿生殖系统急症,扭转后如果不及时进行处理可导致睾丸组织缺血坏死。同时,睾丸扭转复位后缺血再灌注损伤也是导致睾丸生精功能障碍和激素分泌功能障碍的重要原因。但在睾丸缺血再灌注损伤的病理生理过程中,细胞和分子参与其发生、发展过程的具体机制尚未完全明确,因此笔者将针对睾丸缺血再灌注损伤的分子生物学机制研究进展作一综述。

**【关键词】** 睾丸; 分子生物学; 再灌注损伤

**【中图分类号】** R726.9 R393

**Research advances in molecular biological mechanisms of testicular ischemia-reperfusion injury.** Xia Hongliang, Wang Jian. Department of Urology, Affiliated Children's Hospital, Suzhou University, Suzhou 215025, China. Corresponding author: Xia Hongliang, Email: liangrou@ hotmail. com

**【Abstract】** Testicular torsion is a common urogenital emergency in male neonates and adolescents. If not treated timely, it can lead to ischemic necrosis of testicular tissue. Also ischemia-reperfusion injury after testicular torsion reduction is an important cause of testicular spermatogenic and hormone-secreting dysfunctions. However, during the pathophysiological process of testicular ischemia-reperfusion injury, the specific mechanisms of cells and molecules involved in its occurrence and development have not been fully clarified. Here the authors review researches of molecular biological mechanism of testicular ischemia-reperfusion injury.

**【Key words】** Testis; Molecular Biology; Reperfusion Injury

睾丸扭转是小儿泌尿外科的常见急症之一,多发于新生儿期及青少年期。最新流行病学调查结果显示,睾丸扭转在18岁以下儿童中的发病率约为3.8/100 000<sup>[1]</sup>。根据解剖学特点,临床上多将睾丸扭转分为鞘内型和鞘外型,鞘内型睾丸扭转多见于青少年,而鞘外型则多见于新生儿。如睾丸扭转360°后在6 h内进行复位,睾丸存活率可达90%,在12 h内进行复位睾丸存活率降至50%,而超过24 h复位睾丸存活率则低于10%。此外,扭转的度数越高,发生缺血坏死的速度也就越快<sup>[2]</sup>。睾丸扭转使精索血流中断,睾丸发生缺血、缺氧甚至坏死。在睾丸扭转复位完成后,随着睾丸血流的恢复,会出现典型的缺血再灌注损伤。

睾丸缺血再灌注损伤的病理生理过程是一个快速的级联反应,包含了多个反应过程(如细胞氧

耗竭、炎症细胞和因子激活和趋化、细胞钙超载、过量的自由基和活性氧产生等),这些级联反应过程相互交叉重叠,使得睾丸组织从缺血缺氧性损伤发展至炎症性损伤,继而导致睾丸生精细胞发生凋亡,最终影响患儿生精功能和内分泌功能,甚至导致不育。因此,本文就睾丸缺血再灌注损伤分子生物学机制的研究进展作一综述。

### 一、中性粒细胞和细胞粘附分子

睾丸扭转后会组织缺血缺氧和细胞膜受损,而再灌注损伤可使细胞膜磷脂降解,导致花生四烯酸代谢的产物-白三烯增多,白三烯可趋化中性粒细胞聚集于损伤组织部位<sup>[3]</sup>。中性粒细胞在细胞粘附分子的介导下粘附于血管内皮细胞,于是中性粒细胞被进一步激活,释放更多的炎症趋化因子,使循环状态下的中性粒细胞增多;同时,中性粒细胞与内皮细胞相互作用,使血管内皮的通透性增加。

在中性粒细胞募集趋化的过程中,细胞粘附分子起到了重要的介导作用,其作用机制近来也得到了进一步解释。Jones等<sup>[4]</sup>和Hyvelin等<sup>[5]</sup>分别在

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.07.018

**基金项目:**江苏省卫生与计划生育委员会面上项目(编号:H2017067)

**作者单位:**苏州大学附属儿童医院泌尿外科(江苏省苏州市,215025)

**通信作者:**夏红亮,Email:liangrou@ hotmail. com

肝脏和心肌组织的缺血再灌注损伤研究中发现,在组织缺血再灌注后血管内皮细胞表面 E-选择素和 P-选择素的表达水平增加,与白细胞表面表达的 L-选择素相结合,降低血流中白细胞的运动速度并使白细胞吸附于血管内皮。同时,Jing 等<sup>[6]</sup>和 Hashimoto 等<sup>[7]</sup>发现缺血再灌注后血管内皮表面的细胞间粘附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达上调,协同白细胞表面整合素 (Integrin, 包括 VLA-4、LFA-1、Mac-1 等) 作用,使白细胞牢固粘附于内皮细胞,并渗出至损伤组织内。

在睾丸缺血再灌注损伤中,当中性粒细胞募集至损伤组织处后,首先改变了睾丸组织的微循环。睾丸微血管存在着节律性的舒缩,当睾丸发生扭转并复位后,血管的舒缩功能被抑制,这使得中性粒细胞更容易聚集于毛细血管,随后会发生大量血小板沉积和红细胞聚集,造成毛细血管阻塞,甚至会出现无复流现象 (no-reflow phenomenon)<sup>[8,9]</sup>。其次,中性粒细胞可分泌炎症细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-8 等),这些炎症细胞因子进一步募集和活化血液中的白细胞,形成炎症瀑布反应<sup>[10]</sup>。当中性粒细胞穿过血管内皮细胞进入损伤组织内部后,能够产生多种自由基成分,对组织和细胞造成损伤,并诱导细胞凋亡。

## 二、活性氧

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是一类参与体内反应且反应活性较高的含氧化合物,包括氧自由基和不属于自由基的过氧化氢、单线态氧等。生理状态下,机体内的活性氧处于产生和消除的动态平衡状态,并参与了机体免疫和细胞信号通路的调控<sup>[11]</sup>。在缺血再灌注损伤中,活性氧的生成增多,超过了机体抗氧化能力。而活性氧具有高度的不稳定性,能够氧化各种生物大分子 (如蛋白质、脂类、核酸等),对组织和细胞造成损伤<sup>[12]</sup>。

在睾丸扭转发生缺血再灌注损伤的过程中,Filho 等<sup>[13]</sup>同样发现了活性氧含量增加的现象。睾丸扭转后发生缺血、缺氧,三磷酸腺苷 (ATP) 被代谢成次黄嘌呤,同时黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶。睾丸扭转复位后发生再灌注,缺血时大量蓄积的次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下形成黄嘌呤,黄嘌呤再进一步转化为尿酸,同时产生大量的活性氧<sup>[14]</sup>。另一方面,缺血再灌注发生后,中性粒细胞被募集和活化,耗氧量增加,再灌注获得的氧在中

性粒细胞内还原型辅酶 II 氧化酶 (NADPH oxidase) 和还原型辅酶 I 氧化酶 (NADH oxidase) 的催化作用下获得电子而生成活性氧<sup>[15]</sup>。同时,缺血缺氧后,睾丸细胞的线粒体功能受损,细胞色素氧化酶系统功能失调,导致氧无法被还原成水而被单电子还原成氧自由基<sup>[16]</sup>。

活性氧对细胞的损伤作用首先表现在对细胞膜磷脂的损伤。活性氧可导致细胞膜和线粒体膜的脂质发生过氧化,改变了细胞膜和线粒体膜的通透性,使细胞损伤。其次,活性氧可引起蛋白质的交联、聚合和肽链的断裂,也可使蛋白质与脂质结合形成聚合物,从而使蛋白质功能丧失。另外,活性氧亦可作用于 DNA,引起基因突变和 DNA 链的断裂。因此,在睾丸缺血再灌注损伤中,Ustün 等<sup>[17]</sup>发现睾丸组织活性氧的增加可导致血管内皮细胞以及睾丸生殖细胞的凋亡。

## 三、钙超载

各种原因引起的细胞内钙浓度明显升高并导致细胞出现结构损伤和代谢功能障碍的现象称为钙超载 (calcium overload)。钙超载现象普遍发生于组织的缺血再灌注损伤 (如心肌、脑、肝脏等)<sup>[18]</sup>。Liu 等<sup>[19]</sup>通过对心肌缺血再灌注损伤的研究提出细胞内发生钙超载的机制主要包括以下两个方面。

第一,细胞膜表面  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白的激活。缺血缺氧会使细胞内 ATP 含量减少,钠泵活性降低,造成细胞内高钠环境,再灌注后细胞内高钠除激活钠钾泵外,还会迅速激活  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白,造成细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载。同时,缺血、缺氧环境使糖酵解增加,细胞内  $\text{H}^+$  生成增多,可激活细胞膜表面  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换蛋白,促进细胞内  $\text{H}^+$  排出,而使细胞外  $\text{Na}^+$  内流,细胞内高  $\text{Na}^+$  可继发性激活  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白,促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流,加重细胞钙超载。另外,发生缺血再灌注后,内源性儿茶酚胺增加, $\alpha 1$ -肾上腺素受体促进磷脂酰肌醇分解,生成三磷酸肌醇和甘油二酯,促进细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  释放,甘油二酯可使蛋白激酶 C (PKC) 活化,促进  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换,进而促进  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换,使胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加。

第二,生物膜损伤。在缺血再灌注过程中,氧自由基的增多可导致膜表面脂质发生过氧化,并出现膜功能损伤。肌浆网膜损伤使钙泵功能被抑制,肌浆网摄  $\text{Ca}^{2+}$  减少,胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高。线粒体膜损伤抑制氧化磷酸化过程,使 ATP 生成减少;细胞膜和肌浆网膜钙泵能量供应不足则可促进钙超载的发生。

钙超载导致缺血再灌注损伤首先与线粒体功能的损伤有关,因为胞浆中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高可刺激线粒体和肌浆网的钙泵摄取钙,使胞浆中  $\text{Ca}^{2+}$  的向线粒体和肌浆网中转移,抑制 ATP 合成,使能量生成的过程发生障碍。另一方面,钙超载可激活磷脂酶,促进膜磷脂分解,使细胞膜和细胞器膜受损,在膜磷脂分解过程中产生的游离脂肪酸、前列腺素、白三烯等影响了膜的通透性,进一步损伤细胞。Bodalia 等<sup>[20]</sup>通过对脑缺血再灌注损伤的研究发现细胞内钙超载使钙依赖性蛋白水解酶活性增高,促进黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,使氧自由基生成增多。

#### 四、一氧化氮

一氧化氮(nitric oxide, NO)是机体内重要的信号分子及效应分子,具有介导神经传递及血管舒张的作用。NO 是一种化学性质活泼的自由基气体分子,具有高度的脂溶性,能以扩散的方式快速地通过细胞膜,起到重要的生物活性作用。体内精氨酸在一氧化氮合酶(NOS)的催化下生成 NO 和瓜氨酸。NOS 有 3 个异构体,分别为神经型 NOS(nNOS)、免疫型 NOS(iNOS)和内皮型 NOS(eNOS)。Zini 等<sup>[21]</sup>发现 eNOS 在睾丸间质细胞、支持细胞以及生精细胞中均有表达。

Shiraishi 等<sup>[22]</sup>通过对大鼠睾丸扭转模型缺血再灌注损伤进行研究,发现缺血再灌注损伤发生时,iNOS 的表达水平提高,从而产生了过量的 NO。而缺血再灌注损伤时产生的 NO 可与超氧阴离子结合或与血红蛋白反应生成过氧亚硝酸盐( $\text{ONOO}^-$ ),其中  $\text{ONOO}^-$  是一种氧化性很强的物质,可导致细胞膜脂质过氧化及细胞其他成分的氧化损伤,还可导致线粒体损伤和细胞内钙超载,进一步引起细胞死亡和凋亡<sup>[23]</sup>。

#### 五、缺氧诱导因子

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)是一种广泛存在于人和哺乳动物细胞中的转录因子,在机体缺血缺氧时与靶基因相结合调控转录,产生生物活性。HIF-1 转录因子由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚基组成,其中 HIF-1 $\alpha$  参与了众多的缺氧敏感基因的调控和表达,包括细胞对缺血缺氧的反应(如细胞凋亡、细胞代谢适应、红细胞和血管生成、血管张力调节、细胞生长和分化等)<sup>[24]</sup>。

Palladino 等<sup>[25]</sup>研究发现 HIF-1 $\alpha$  广泛表达于睾丸间质细胞,而相对于生精细胞来说,睾丸间质细胞更能对抗缺血再灌注损伤引起的凋亡,这提示在

睾丸缺血再灌注损伤中 HIF-1 $\alpha$  可能是一个保护性蛋白,激活了抗凋亡基因,从而减少了睾丸间质细胞的凋亡。

因其作用靶基因的不同,HIF-1 $\alpha$  在组织缺血再灌注损伤中的作用体现了不同特性。一方面,在缺血缺氧发生时,HIF-1 $\alpha$  与相应的靶基因结合,调节基因表达以增加红细胞的生成,促进新生血管形成,舒张血管、促进葡萄糖的转运和无氧酵解以提高组织的携氧和耐氧能力,以达到保护组织的目的。另一方面,HIF-1 $\alpha$  表达增加,通过调节机制下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,并协同促凋亡蛋白 p53 作用促进细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

#### 六、细胞凋亡

细胞凋亡又称程序性细胞死亡,是机体发育过程中的一种生理现象,维系着正常发育和机体内环境稳定,在生理状态下睾丸生精细胞亦存在着凋亡<sup>[27]</sup>。睾丸缺血再灌注损伤导致睾丸生精细胞凋亡的机制是目前研究的重点。Turner 等<sup>[28]</sup>在睾丸扭转患者睾丸发生缺血再灌注损伤的研究中发现,炎症反应和活性氧大量产生是导致细胞程序性死亡的重要原因,同时 Lysiak 和 Turner 等<sup>[29]</sup>在大鼠睾丸扭转的动物模型中,在分子水平检测到 mRNA 编码相关蛋白(如 Bax、Bcl-XL 和 FasL 以及细胞色素 C 等凋亡相关分子)的水平升高,并系统阐述了以下两条途径如何诱导睾丸生精细胞的凋亡。

第一条为 Caspase 9 途径。组织缺血再灌注使组织内活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量生成,ROS 既可直接损伤细胞 DNA 诱导细胞凋亡,也可以通过细胞膜脂质过氧化来影响细胞的信号传导系统,激发相关的调控基因诱导凋亡。在该途径中,ROS 作用于线粒体膜,使线粒体膜的通透性发生改变,线粒体膜因势能改变进而导致线粒体释放出细胞凋亡起始因子(AIFs)和细胞凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1),进一步激活半胱氨酸蛋白酶(Caspases),从而诱导凋亡发生。同时缺血再灌注损伤使线粒体内发生钙超载,导致线粒体内膜上通透性转换孔开放,释放细胞色素 C 进入胞浆内,进一步激活 Caspases 诱导细胞凋亡。线粒体膜表面抗凋亡蛋白 Bcl-2 等以及促凋亡蛋白 Bax 等在调控细胞凋亡的过程中构成了一个复杂的网络,而 Bcl-2/Bax 的比值是决定细胞存亡的关键。

另一条为 Fas/FasL 途径,该途径通过 Caspase 8 诱导细胞凋亡。在该途径中,发生缺血再灌注损伤



后,组织内 Fas 表达会升高。Fas 和 FasL 结合后,同时与 Caspase 8 组成死亡信号诱导复合物,激活白细胞介素-1 $\beta$  转化酶,启动蛋白酶级联反应,诱导细胞发生凋亡。此外,Fas 也可通过介导 Fas 死亡结构域相关蛋白(Daxx)或水解神经鞘磷脂产生神经酰胺,从而激活 JUNN 末端激酶(JNk)引起细胞凋亡。

总之,睾丸缺血再灌注损伤是一个复杂的病理生理过程,对睾丸扭转复位后的转归有着重要的意义。目前已经证实,睾丸扭转后复位的缺血再灌注过程不仅会对患侧睾丸产生伤害,也会对健侧睾丸、附睾及输精管造成一定的影响,甚至会影响到患者的生育功能。目前睾丸缺血再灌注损伤的机制尚未完全明确,相信随着研究的深入,研究者们对睾丸缺血再灌注损伤的机制会有进一步的认识,可以为临床处理睾丸缺血再灌注损伤提供新的思路和方法,尽可能挽救睾丸组织并保护睾丸的生精功能和激素分泌功能。

### 参考文献

- 1 Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, et al. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchiectomy and possible measures toward improving the quality of care[J]. J Urol, 2011, 186(5): 2009-2013.
- 2 Ringdahl E, Teague L. Testicular torsion[J]. Am Fam Physician, 2006, 74(10): 1739-1743.
- 3 Bitencourt CS, Bessi VL, Huynh DN, et al. Cooperative role of endogenous leucotrienes and platelet-activating factor in ischaemia-reperfusion-mediated tissue injury[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(12): 1554-1565.
- 4 Jones RT, Toledo-Pereyra LH, Quesnelle KM. Selectins in Liver Ischemia and Reperfusion Injury[J]. J Invest Surg, 2015, 28(5): 292-300.
- 5 Hyvelin JM, Tardy I, Bettinger T, et al. Ultrasound molecular imaging of transient acute myocardial ischemia with a clinically translatable P- and E-selectin targeted contrast agent: correlation with the expression of selectins[J]. Invest Radiol, 2014, 49(4): 224-235.
- 6 Jing L, Wang JG, Zhang JZ, et al. Upregulation of ICAM-1 in diabetic rats after transient forebrain ischemia and reperfusion injury[J]. J Inflamm(Lond), 2014, 11(1): 35.
- 7 Hashimoto H, Ishikawa T, Yamaguchi K, et al. Experimental ischaemia-reperfusion injury induces vascular endothelial growth factor expression in the rat testis[J]. Andrologia, 2009, 41(4): 216-221.
- 8 Widgerow AD. Ischemia-reperfusion injury: influencing the microcirculatory and cellular environment[J]. Ann Plast Surg, 2014, 72(2): 253-260.
- 9 Pantisios C, Kapelios C, Vakrou S, et al. Effect of elevated reperfusion pressure on "no reflow" area and infarct size in a porcine model of ischemia-reperfusion[J/OL]. J Cardiovasc Pharmacol Ther(2015, Nov 20) [2016, Mar 01]. <http://cpt.sagepub.com/content/early/2015/11/19/1074248415617850>.
- 10 Altavilla D, Romeo C, Squadrito F, et al. Molecular pathways involved in the early and late damage induced by testis ischemia: evidence for a rational pharmacological modulation[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(8): 1219-1224.
- 11 Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now?[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(3): 637-644.
- 12 Jaganjac M, Cipak A, Schaur RJ, et al. Pathophysiology of neutrophil-mediated extracellular redox reactions[J]. Front Biosci(Landmark Ed), 2016, 21: 839-855.
- 13 Filho DW, Torres MA, Bordin AL, et al. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury[J]. Mol Aspects Med, 2004, 25(1-2): 199-210.
- 14 Papaharalambus CA, Griendling KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury[J]. Trends Cardiovasc Med, 2007, 17(2): 48-54.
- 15 Eiserich JP, Rakesh PP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules[J]. Mol Aspects Med, 1998, 19(4-5): 221-357.
- 16 Jung JE, Kim GS, Chen H, et al. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection[J]. Mol Neurobiol, 2010, 41(2-3): 172-179.
- 17 Ustün H, Akgül KT, Ayyıldız A, et al. Effect of phosphodiesterase 5 inhibitors on apoptosis and nitric oxide synthases in testis torsion: an experimental study[J]. Pediatr Surg Int, 2008, 24(2): 205-211.
- 18 Bompotis GC, Deftereos S, Angelidis C, et al. Altered Calcium Handling in Reperfusion Injury[J]. Med Chem, 2016, 12(2): 114-130.
- 19 Liu T, O'Rourke B. Regulation of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger by pyridine nucleotide redox potential in ventricular myocytes[J]. J Biol Chem, 2013, 288(44): 31984-31992.
- 20 Bodalia A, Li H, Jackson MF. Loss of endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> homeostasis: contribution to neuronal cell death during cerebral ischemia[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(1): 49-59.

- 13 鲁梦婕,葛建华,龙汉安.四肢末端血管球瘤临床诊治与分析[J].西南医科大学学报,2018,41(3):251-254. DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2018.03.014.  
Lu MJ, Ge JH, Long HA. Clinical diagnosis and treatment of glomus tumor at the distal ends of four extremities[J]. Journal of Southwest Medical University, 2018, 41(3): 251-254. DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2018.03.014.
- 14 Heys SD, Brittenden J, Atkinson P, et al. Glomus tumour: an analysis of 43 patients and review of the literature[J]. British Journal of Surgery, 2010, 79(4): 345-347.
- 15 黄文婷,朱飞,宁金龙.手指血管球瘤的诊治分析[J].现代医药卫生,2018,34(21):3353-3355.  
Huang WJ, Zhu F, Ning JL. Diagnosis and treatment of digital glomus tumor[J]. J Mod Med Health, 2018, 34(21): 3353-3355.
- 16 王强,张丽君,李家庚,等.手指血管球瘤临床特点及显微外科技术应用[J].实用手外科杂志,2015(4):366-368.  
Wang Q, Zhang LJ, Li JG, et al. Clinical characteristics of digital glomus tumor and application of microscopic repair[J]. Journal of Practical Hand Surgery, 2015(4): 366-368.
- 17 范志娜,吴刚,袁建军.高频超声在甲下血管球瘤术前诊断中的价值[J].中华手外科杂志,2016,32(4):309-310.  
Fan ZN, Wu G, Yuan JJ. Value of high frequency ultrasound in the preoperative diagnosis of subungual glomus tumor[J]. Chin J Hand Surg, 2016, 32(4): 309-310.
- 18 Yijun S, Jianming H, Qi M, et al. Application of MRI in the diagnosis of glomus tumor[J]. Chinese Journal of Plastic Surgery, 2015, 31(4): 259.
- 19 金光哲,郭全伟,巨积辉,等.手足部甲外血管球瘤的诊断与治疗[J].中华手外科杂志,2015,31(3):229-230.  
Jin GZ, Guo QW, Ju JH, et al. Diagnosis and treatment of extraungual glomus tumor in hand or foot[J]. Chin J Hand Surg, 2015, 31(3): 229-230.
- 20 Lu H, Chen LF, Chen Q. Rupture of a subungual glomus tumor of the finger[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 505.
- 21 蒋华军,吴成波,曲巍,等.甲下血管球瘤的手术疗效分析[J].中华手外科杂志,2018,34(4):278-280.  
Jiang HJ, Wu CB, Qu W, et al. Clinical analysis of surgical treatment for subungual glomus tumor[J]. Chin J Hand Surg, 2018, 34(4): 278-280.

(收稿日期:2019-01-21)

**本文引用格式:**高石,赵国强,岳晓洁.儿童指端血管球瘤1例报道并文献复习[J].临床小儿外科杂志,2019,18(7):615-618. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.07.019.

**Citing this article as:** Gao S, Zhao GQ, Yue XJ. A case report of a fingertip glomus tumor in children and literature review[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(7): 615-618. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.07.019.

(上接第614页)

- 21 Zini A, O'Bryan MK, Magid MS, et al. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human testis, epididymis, and vas deferens suggests a possible role for nitric oxide in spermatogenesis, sperm maturation, and programmed cell death[J]. Biol Reprod, 1996, 55(5): 935-941.
- 22 Shiraishi K, Naito K, Yoshida K. Nitric oxide promotes germ cell necrosis in the delayed phase after experimental testicular torsion of rat[J]. Biol Reprod, 2001, 65(2): 514-521.
- 23 Gao F, Gong B, Christopher, et al. Anti-apoptotic effect of benidipine, a long-lasting vasodilating calcium antagonist, in ischemic/reperfused myocardial cells[J]. Br J Pharmacol, 2001, 132(4): 869-878.
- 24 Lu X, Kang Y. Hypoxia and hypoxia-inducible factors: master regulators of metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(24): 5928-5935.
- 25 Palladino MA, Shah A, Tyson R, et al. Myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) is a candidate target gene of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) in the testis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2012, 10: 104.
- 26 Corley KM, Taylor CJ, Lilly B. Hypoxia-inducible factor 1alpha modulates adhesion, migration, and FAK phosphorylation in vascular smooth muscle cells[J]. J Cell Biochem, 2005, 96(5): 971-985.
- 27 Sinha Hikim AP, Swerdloff RS. Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis[J]. Rev Reprod, 1999, 4(1): 38-47.
- 28 Turner TT, Bang HJ, Lysiak JL. The molecular pathology of experimental testicular torsion suggests adjunct therapy to surgical repair[J]. J Urol, 2004, 172(6Pt 2): 2574-2578.
- 29 Lysiak JJ, Turner SD, Turner TT. Molecular pathway of germ cell apoptosis following ischemia/reperfusion of the rat testis[J]. Biol Reprod, 2000, 63(5): 1465-1472.

(收稿日期:2017-09-27)

**本文引用格式:**夏红亮,汪健.睾丸缺血再灌注损伤分子生物学机制研究进展[J].临床小儿外科杂志,2019,18(7):611-614. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.07.018.

**Citing this article as:** Xia HJ, Wang J. Research advances in molecular biological mechanisms of testicular ischemia-reperfusion injury[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(7): 611-614. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.07.018.