

睾丸支持细胞相关激素影响的研究进展

潘思颖¹, 黄群², 覃天资¹, 周威¹, 龙毅¹

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000 E-mail: 617367068@qq.com;

2. 右江民族医学院附属医院泌尿外科, 广西 百色 533000)

摘要: 睾丸支持细胞(Sertoli cells, SCs)是构成睾丸的主要细胞成分,其附着在睾丸中曲精小管的基膜上,为精子的产生提供营养和结构支持。研究表明,多种激素调节 SCs 的生长、发育、增殖、分化及代谢等过程,包括雄激素、雌激素、卵泡刺激素及胰岛素等,各激素及其信号通路之间也存在相互作用和影响。多种原因引起的激素调节异常都可能引起精子参数的异常,进而导致男性不育症的发生。目前多种激素对 SCs 的具体作用机制尚未完全明确,探讨各激素对 SCs 的具体调控机制,明确它们之间的相互作用关系,对男性不育症的预防、诊治及预后具有重大意义。本文就 SCs 激素影响的研究进展作一综述。

关键词: 睾丸支持细胞;激素影响;增殖;分化;代谢

中图分类号: R321.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)01-0082-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.023

睾丸支持细胞(SCs)从1865年被发现并经历了最初的细胞形态学阶段研究至今,已有一个半世纪的历史^[1]。SCs附着在曲精小管的基膜上,伸出丝状的细胞质分支到达小管内腔,丝状突出物之间排列着生殖细胞。SCs之间的“开放”“关闭”两种连接状态,具有调节 SCs 与生精细胞之间的相互作用和促进精子向小管腔运动的功能。SCs还通过接收、整合激素信号来调节精子的生成,并为生精细胞提供结构和营养支持^[2]。在人体中,激素如雄激素、雌激素、卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)、胰岛素等水平的异常状态,将导致 SCs 的增殖、分化、代谢等状态的异常,进而导致精子参数变化,严重将导致男性不育。近年来已有较多针对 SCs 的激素影响与男性不育相关的研究,本文就调控 SCs 的相关激素研究进展作一综述。

1 雄激素

雄激素大多由睾丸中的睾丸间质细胞分泌,在男性生殖系统发育中起着重要作用,包括对血睾屏障和精子发生的形成和维持。在成熟的 SCs 中,雄激素是通过雄激素受体(androgen receptor, AR)信号转导调控精子发生的关键介质。Hazra 等^[3]创建了一个独特的功能获得性转基因小鼠模型,其可以直接区分在干细胞成熟和减数分裂生殖细胞发育过程中所涉及的重要的 AR 调控基因和调控途径,并揭示了在精子生成的诱导或维持过程中,AR 起关键作用。而在缺乏功能性 AR, O'Shaughnessy 等^[4]的 AR 敲除小鼠模型(ubiquitous deletion of the AR, ARKO) 研究结果中显示, SCs 数量从出生到成年都有所减少,在睾丸支持细

胞雄激素受体特异性缺失(Sertoli-cell specific deletion of the AR, SCARKO)的小鼠模型中则对生殖细胞数量有较小的影响。此外,在青春期之前,大多数睾丸支持细胞的发展更多地依赖于 FSH 的作用;在成年期,雄激素和 FSH 通过对 SCs 的共同作用,对生殖细胞数量有明显的协同控制。Soffientini 等^[5]在缺乏卵巢刺激激素受体(lacking follicle-stimulating hormone receptors, FSHRKO)小鼠和 SCARKO 小鼠的双敲除以及单独敲除基因的研究结果发现,在发育过程中 Sertoli 细胞特异性转录是 FSH 和雄激素依赖性的,表明 FSH 和雄激素之间存在协同作用。

尽管在 SCs 中雄激素能够通过经典和非经典机制发挥作用,但雄激素中的睾酮,其睾酮效应大多数与经典机制相关。在经典机制中,雄激素通过质膜扩散并与 SCs 胞内 AR 结合,然后形成的激素受体复合体被转移到细胞核,在其中它结合雄激素反应元件,导致共激活因子的聚集和基因表达的调控^[6-7]。非经典机制中,雄激素作用于 SCs 细胞膜促进细胞内信号传导途径的激活,并在数秒到数分钟内改变细胞过程^[8]。比如,在青春期前大鼠的 SCs 中,睾酮作用于 SCs 细胞膜通过激活 G 蛋白耦联型受体和激活磷脂酶 C-磷脂酰肌醇 4-5 磷酸二酯水解,引起的 K⁺ ATP 通道关闭和钙内流,导致细胞膜的抗性增加和细胞的去极化^[9]。da Rosa LA 等^[10]研究还发现非经典作用中 FSH 和睾酮/表睾酮存在相互影响的电生理反应,FSH 对 SCs 细胞膜电位产生快速超极化、去极化的双向效应,而睾酮/表睾酮则引起膜电位超极化时间延长,减少了去极化时间。此外, Deng 等^[11]报道,在 MEK 和 Akt 磷酸

化信号通路介导下,生理睾酮浓度诱导经典 AR 的膜结合。这提供了非经典行为可以调节经典途径的证据。另外,Lan 等^[12]发现雄激素/AR 信号通路可抑制 Sox9 基因的表达,继而进一步抑制抗苗勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)的分泌。如该信号通路缺乏抑制导致 Sox9 基因表达上调,将会促进 AMH 的分泌,这是造成唯支持细胞综合征患者其 SCs 受损的重要原因之一。还有研究认为,睾酮不足引起进展期 2 型糖尿病的 SCs 功能改变,并指出睾酮在调节 SCs 的生精代谢支持中起着关键性的作用,尤其是在代谢性疾病患者中^[13]。这可能是糖尿病相关性的男性不育的基础。

2 雌激素

在雄性动物中,雌激素的主要来源是 SCs、睾丸间质细胞。也有研究表明生殖细胞也可能将雄激素转化为雌激素^[14]。Lucas 等^[15]发现雌激素促进 SCs 增殖和信号级联激活,并确定了雌激素受体 ESR1 和 ESR2 都存在于 SCs 中。雌激素通过与经典核雌激素受体 ESR1 相互作用发挥生物学效应,并且也通过和 ESR2 非经典膜受体,即一种 G 蛋白偶联的雌激素受体 1 (GPER)相互作用发挥作用。ESR1 和 GPER 在 SCs 中介导的快速雌激素动员,反过来又可以调节 SCs 功能以及维持正常的睾丸发育^[16]。在随后的研究中, Lucas 等^[17]发现 ESR1 参与介导细胞周期退出,ESR2 则促使细胞周期抑制剂和转录因子增加,从而调节 SCs 的增殖。另外,最近的研究表明^[18-19],在大鼠 SCs 中 17 β 雌二醇调节碳酸氢根转运蛋白的表达,这是 17 β 雌二醇调节 SCs 生理学的证据。而内源性雌二醇代谢物,2-羟基雌二醇和 2-甲氧基雌二醇被证明在 SCs 中诱导 DNA 片段化,但雌二醇代谢产物对 SCs 具体的毒害机制尚不明确^[20]。

3 卵泡刺激素

FSH 是由下丘脑-垂体-性腺轴控制的睾丸功能基本激素调节剂,促性腺激素释放激素神经元通过产生促性腺激素释放激素,与垂体上的促性腺激素膜受体结合,刺激 FSH 的生物合成。生成的 FSH 通过与 SCs 和睾丸间质细胞中的 FSH 受体结合发挥作用^[21]。FSH 被认为是影响围生期 SCs 的增殖及其衍生物合成的重要介质,这些衍生物对生殖细胞的存活和发育中的睾丸,以及成熟睾丸的正常功能运转至关重要^[22]。FSH 结合并激活属于 G 蛋白偶联受体超家族的细胞膜受体,由于其具有能与不同 G 蛋白结合并刺激多种信号通路的能力,故 FSH 能够通过多种 G 蛋白受体及信号通路调节 SCs 功能,从而调节睾丸发育

和精子发生^[23]。Migrenne 等^[24]研究证明,在胚胎晚期小鼠中,FSH 受体失效的情况下,FSH 和 FSH 信号通路可调节 SCs 的增殖和分化,而 SCs 分泌的旁分泌因子还具有调节睾丸间质细胞的功能;在胚胎或新生小鼠中,观察到的大多数 FSH 依赖效应与在前青春期睾丸中观察到的结果有所不同。SCs 从增殖到分化状态转变时,由 FSH 触发的信号通路发生变化^[25];在未成熟大鼠 SCs 中,FSH 通过激活 ERK 发挥促有丝分裂作用,FSH 受体/G 蛋白的双重偶联引起 ERK 磷酸化;在产后 20 d 龄大鼠的 SCs 中促性腺激素激活 cAMP/PKA 途径又抑制 ERK 的激活,而 cAMP 依赖性磷酸二酯酶-4 活性大幅度增加可引起 cAMP 激活反应达到最大。FSH 对 SCs 的调控过程还受其他激素的影响。Pitetti^[26]的体内研究发现,FSH 并不是导致 SCs 增殖的唯一因素,未成熟 SCs 的增殖需要胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路参与调节。另外, Haverfield 等^[27]通过使用外源性睾酮探讨拮抗剂治疗大鼠体内促性腺激素作用与血睾屏障功能之间的联系时,发现了 FSH 的分泌。这与其他研究^[5,10]一样都证明了 SCs 内 FSH 与雄激素的信号通路间存在关联。

4 胰岛素

研究表明,在精子产生过程中,胰岛素通过刺激脂质酯化可影响 SCs 的脂质代谢;胰岛素,FSH 和胰岛素生长因子 I 也通过刺激 SCs 产生乳酸^[28]。SCs 中的胰岛素缺乏将导致葡萄糖代谢改变和乳酸分泌显著降低,主要的生殖细胞能量底物乳酸产生明显减少,进而不能满足生殖细胞的正常能量需求^[29]。有观察表明,危及胰岛素产生/作用的病理状态,如糖尿病,通常伴有睾酮水平的改变^[30]。Ahn 等^[31]认为,胰岛素是通过直接作用于睾丸间质细胞来改变睾酮浓度。不仅如此,胰岛素还与下丘脑神经元的相互作用调节促性腺激素的分泌,改变精子发生所必需的血清激素水平^[32]。这些发现揭示了胰岛素在男性和动物模型中调节激素分泌的重要性。此外,胰岛素还控制着代谢相关基因的 mRNA 表达,直接影响了精子的发生,从而影响男性的生育能力^[33]。Nef 等^[34]证明了小鼠胚胎发育中胰岛素信号通路是雄性性别决定所必不可少的。Dias 等^[35]认为 1 型糖尿病相关的不育问题可能是与 SCs 中胰岛素相关的代谢失调和凋亡信号表达有关,并通过实验确定了胰岛素缺乏对大鼠 SCs 一些凋亡标志物的表达产生影响。Yan 等^[36]用胰岛素敏化剂二甲双胍对高脂饮食肥胖大鼠进行干预,可明显改善精液质量,并且显著提高精原细胞和睾丸间质细胞的数量。而临床研究证据也表明二甲双胍治疗代谢

综合症的男性寡畸弱精子症获得了满意的效果^[37]。虽然胰岛素对 SCs 影响的证据越来越充分,但目前对胰岛素如何调控 SCs 的机制尚需进一步探讨。

5 其他激素

除了上述激素对 SCs 增殖、分化具有调控作用外,其他激素对 SCs 也有着较大影响,如甲状腺激素、褪黑素等。Zanatta 等^[38]发现,未成熟 SCs 中甲状腺激素的活性代谢物 rT3 可增加钙摄取,促进未成熟大鼠 SCs 的分泌活动。而仔猪 SCs 的增殖则被甲状腺激素通过 PI3K/Akt 信号通路抑制^[39]。Pitetti 等^[26]研究发现,在缺乏胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路的情况下,甲状腺功能减退会增加 SCs 数,并认为 T3 和胰岛素/胰岛素样生长因子是通过不同的途径和机制调节 SCs 的数量。Rocha 等^[40]认为褪黑素可降低基础乳酸产量,但上调大鼠 SCs 胰岛素水平而刺激乳酸产生,揭示了褪黑素是通过调节 SCs 代谢而影响精子发生的。褪黑素还具有许多功能,在 SCs 中调节其生长、增殖、氧化/抗氧化状态、能量代谢和促进前列腺素生成^[41]。而体外 SCs 还受 AMH 不同浓度下的差异性调节,低浓度可促进 SCs 的增殖,而高浓度则促进 SCs 的凋亡^[42]。另外,广泛出现在饮食成分中的大豆异黄酮,是一类存在于豆荚类植物中的植物雌激素,其可能通过上调 SCs 的抑制素 α 亚基 mRNA 表达,下调 FSH 受体,转铁蛋白以及波形蛋白 mRNA 表达,最终影响精子发生^[43]。而且 Zhu 等^[44]的研究证实,大豆异黄酮可降低 SCs 中波形蛋白的表达,对未成熟的睾丸有潜在的危害作用,进而影响精子发育过程。但对于大豆异黄酮的详细作用机制,目前尚未有文献报道。

6 小结

SCs 的激素调控是一个复杂的过程,它涉及到多种激素和信号通路在不同阶段的不同调控机制。SCs 细胞增殖、分化和代谢等状态的异常,最终影响精子质量。目前的动物模型尚不能明确揭示具体作用机制。因人类男性受所患疾病如糖尿病、唯支持细胞综合征等人类特有疾病的影响,在动物模型上的研究具有一定的局限性。Guo 等^[45]的研究结果表明,人类成年男性的 SCs 可以长期培养和扩增细胞数量,并保持其主要形态、表型和信号通路。基于 Guo 的研究可能更接近反映人体内的实际变化情况,这给后续的 SCs 相关研究提供重要的指导和帮助。

本综述总结了 SCs 的主要影响激素,大多数为研究较深入的内源性激素,对于食品、药品等外源性激素相关报道较少。鉴于目前全球男性精子质量逐渐下降已被多方报道,男性不育可能成为一个新的高发疾病,

其中的病因不乏人体内各种病因所致的激素水平异常,也不除外食品、药品及环境污染带来的激素变化。希望通过更多的研究明确更多种类激素对 SCs 的具体调控机制,以指导激素的摄入或人为调控,对男性不育的激素相关预防、诊治及预后提供帮助。

参考文献:

- [1] Franca LR, Hess RA, Dufour JM, et al. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity[J]. *Andrology*, 2016, 4(2):189-212.
- [2] Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, et al. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood[J]. *Reproduction*, 2003, 125(6):769-784.
- [3] Hazra R, Corcoran L, Robson M, et al. Temporal role of Sertoli cell androgen receptor expression in spermatogenic development[J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(1):12-24.
- [4] O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Abel M. Testicular development in mice lacking receptors for follicle stimulating hormone and androgen[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35136.
- [5] Soffientini U, Rebouret D, Abel MH, et al. Identification of Sertoli cell-specific transcripts in the mouse testis and the role of FSH and androgen in the control of Sertoli cell activity[J]. *BMC Genomics*, 2017, 18(1):972.
- [6] Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2010, 365(1546):1557-1569.
- [7] Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(1):46-56.
- [8] Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(2):169-181.
- [9] Loss ES, Jacobus AP, Wassermann GF. Rapid signaling responses in Sertoli cell membranes induced by follicle stimulating hormone and testosterone: calcium inflow and electrophysiological changes[J]. *Life Sci*, 2011, 89(15-16):577-583.
- [10] da Rosa LA, Escott GM, Cavalari FC, et al. Non-classical effects of androgens on testes from neonatal rats[J]. *Steroids*, 2015, 93:32-38.
- [11] Deng Q, Zhang Z, Wu Y, et al. Non-Genomic Action of Androgens is Mediated by Rapid Phosphorylation and Regulation of Androgen Receptor Trafficking[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1):223-236.
- [12] Lan KC, Chen YT, Chang C, et al. Up-regulation of SOX9 in sertoli cells from testiculopathic patients accounts for increasing anti-mullerian hormone expression

- via impaired androgen receptor signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76303.
- [13] Rato L, Alves MG, Duarte AI, et al. Testosterone deficiency induced by progressive stages of diabetes mellitus impairs glucose metabolism and favors glycogenesis in mature rat Sertoli cells[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2015, 66: 1-10.
- [14] Santos PRS, Oliveira FD, Arroyo MAM, et al. Steroidogenesis during postnatal testicular development of *Galea spixii* [J]. *Reproduction*, 2017, 154(5): 645-652.
- [15] Lucas TF, Siu ER, Esteves CA, et al. 17beta-estradiol induces the translocation of the estrogen receptors ESR1 and ESR2 to the cell membrane, MAPK3/1 phosphorylation and proliferation of cultured immature rat Sertoli cells[J]. *Biol Reprod*, 2008, 78(1): 101-114.
- [16] Royer C, Lucas TF, Lazari MF, et al. 17Beta-estradiol signaling and regulation of proliferation and apoptosis of rat Sertoli cells[J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(4): 108.
- [17] Lucas TFG, Lazari MFM, Porto CS. Differential role of the estrogen receptors ESR1 and ESR2 on the regulation of proteins involved with proliferation and differentiation of Sertoli cells from 15-day-old rats[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 84-96.
- [18] Bernardino RL, Martins AD, Jesus TT, et al. Estrogenic regulation of bicarbonate transporters from SLC4 family in rat Sertoli cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 408(1-2): 47-54.
- [19] Bernardino RL, Costa AR, Martins AD, et al. Estradiol modulates Na(+) -dependent HCO3(-) transporters altering intracellular pH and ion transport in human Sertoli cells: A role on male fertility? [J]. *Biol Cell*, 2016, 108(7): 179-188.
- [20] Valencia C, Molina C, Florez M, et al. 2-hydroxyoestradiol and 2-methoxyoestradiol, two endogenous oestradiol metabolites, induce DNA fragmentation in Sertoli cells [J]. *Andrologia*, 2016, 48(10): 1294-1306.
- [21] Kaprara A, Huhtaniemi IT. The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men[J]. *Metabolism*, 2017. pii: S0026-0495(17)30330-X.
- [22] Meachem SJ, Ruwanpura SM, Ziolkowski J, et al. Developmentally distinct in vivo effects of FSH on proliferation and apoptosis during testis maturation[J]. *J Endocrinol*, 2005, 186(3): 429-446.
- [23] Jacobus AP, Loss ES, Wassermann GF, et al. Pertussis toxin nullifies the depolarization of the membrane potential and the stimulation of the rapid phase of $^{45}\text{Ca}^{2+}$ entry through L-type calcium channels that are produced by follicle stimulating hormone in 10- to 12-day-old rat Sertoli cells[J]. *Frontiers in Physiology*, 2010, 1: 138.
- [24] Migrenne S, Moreau E, Pakarinen P, et al. Mouse testis development and function are differently regulated by follicle-stimulating hormone receptors signaling during fetal and prepubertal life[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e53257.
- [25] Levallet G, Bonnamy PJ, Levallet J. Alteration of cell membrane proteoglycans impairs FSH receptor/Gs coupling and ERK activation through PP2A-dependent mechanisms in immature rat Sertoli cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(6): 3466-3475.
- [26] Pitetti JL, Calvel P, Zimmermann C, et al. An essential role for insulin and IGF1 receptors in regulating sertoli cell proliferation, testis size, and FSH action in mice[J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(5): 814-827.
- [27] Haverfield JT, Meachem SJ, Nicholls PK, et al. Differential permeability of the blood-testis barrier during reinitiation of spermatogenesis in adult male rats[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(3): 1131-1144.
- [28] Rato L, Alves MG, Socorro S, et al. Metabolic regulation is important for spermatogenesis [J]. *Nat Rev Urol*, 2012, 9(6): 330-338.
- [29] Alves MG, Socorro S, Silva J, et al. In vitro cultured human Sertoli cells secrete high amounts of acetate that is stimulated by 17beta-estradiol and suppressed by insulin deprivation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(8): 1389-1394.
- [30] Schoeller EL, Albanna G, Frolova AI, et al. Insulin rescues impaired spermatogenesis via the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in Akita diabetic mice and restores male fertility[J]. *Diabetes*, 2012, 61(7): 1869-1878.
- [31] Ahn SW, Gang GT, Kim YD, et al. Insulin directly regulates steroidogenesis via induction of the orphan nuclear receptor DAX-1 in testicular Leydig cells [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(22): 15937-15946.
- [32] Sliwowska JH, Fergani C, Gawalek M, et al. Insulin: its role in the central control of reproduction[J]. *Physiol Behav*, 2014, 133: 197-206.
- [33] Oliveira PF, Alves MG, Rato L, et al. Effect of insulin deprivation on metabolism and metabolism-associated gene transcript levels of in vitro cultured human Sertoli cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(2): 84-89.
- [34] Nef S, Verma-Kurvari S, Merenmies J, et al. Testis determination requires insulin receptor family function in mice[J]. *Nature*, 2003, 426(6964): 291-295.
- [35] Dias TR, Rato L, Martins AD, et al. Insulin deprivation decreases caspase-dependent apoptotic signaling in cultured rat sertoli cells [J]. *International Scholarly Re-*

- search Notices,2013,2013:1-8.
- [36] Yan WJ, Mu Y, Yu N, et al. Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(7):1097-1104.
- [37] Morgante G, Tosti C, Orvieto R, et al. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome[J]. Fertil Steril, 2011, 95(6):2150-2152.
- [38] Zanatta AP, Zanatta L, Goncalves R, et al. Rapid responses to reverse T₃ hormone in immature rat Sertoli cells: calcium uptake and exocytosis mediated by integrin[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77176.
- [39] Sun Y, Yang W, Luo H, et al. Thyroid hormone inhibits the proliferation of piglet Sertoli cell via PI3K signaling pathway[J]. Theriogenology, 2015, 83(1):86-94.
- [40] Rocha CS, Martins AD, Rato L, et al. Melatonin alters the glycolytic profile of Sertoli cells: implications for male fertility[J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(11):1067-1076.
- [41] Frungieri MB, Calandra RS, Rossi SP. Local Actions of Melatonin in Somatic Cells of the Testis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(6):1170-1210.
- [42] Rehman ZU, Worku T, Davis JS, et al. Role and mechanism of AMH in the regulation of Sertoli cells in mice [J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2017, 174:133-140.
- [43] 印德娇, 朱彦锋, 刘林夕, 等. 大豆异黄酮对大鼠睾丸支持细胞的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, 39(6):598-604.
- [44] Zhu Y, Xu H, Li M, et al. Daidzein impairs Leydig cell testosterone production and Sertoli cell function in neonatal mouse testes: An in vitro study [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(6):5325-5333.
- [45] Guo Ying, Hai Yanan, Yao Chencheng, et al. Long-term culture and significant expansion of human Sertoli cells whilst maintaining stable global phenotype and AKT and SMAD1/5 activation[J]. Cell Communication and Signaling, 2015, 13:20.

收稿日期:2018-01-12

(上接第74页)

- [19] Xiao HF, Chen ZY, Lou X, et al. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging[J]. European Radiology, 2015, 25(12):3423-3430.
- [20] Price SJ, Young AM, Scotton WJ, et al. Multimodal MRI can identify perfusion and metabolic changes in the invasive margin of glioblastomas[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2016, 43(2):487-494.
- [21] Hoefnagels FW, De witt Hamer P, Sanz-Arigita E, et al. Differentiation of edema and glioma infiltration: proposal of a DTI-based probability map [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2014, 120 (1):187-198.
- [22] 周旭嘉. DTI定量参数在评价胶质瘤分级及浸润程度中的应用探索[D]. 大连:大连医科大学, 2015.
- [23] Sauwen N, Acou M, Van CS, et al. Comparison of unsupervised classification methods for brain tumor segmentation using multi-parametric MRI[J]. NeuroImage: Clinical, 2016, 12:753-764.
- [24] Hu J, Wu W, Zhu B, et al. Cerebral Glioma Grading Using Bayesian Network with Features Extracted from Multiple Modalities of Magnetic Resonance Imaging[J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153369.
- [25] Guo J, Yao C, Chen H, et al. The relationship between Cho/NAA and glioma metabolism: implementation for margin delineation of cerebral gliomas[J]. Acta Neurochir(Wien), 2012, 154(8):1361-1370.
- [26] Guisado DI, Singh R, Minkowitz S, et al. A Novel Methodology for Applying Multivoxel MR Spectroscopy to Evaluate Convection-Enhanced Drug Delivery in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas[J]. AJNR American Journal of Neuroradiology, 2016, 37(7):1367-1373.
- [27] Schuknecht B, Baráth K, Hofer S. Advanced neuroimaging techniques for diagnosis and treatment evaluation in neuro-oncology[J]. memo - Magazine of European Medical Oncology, 2012, 5(3):210-217.

收稿日期:2017-08-07;修回日期:2017-12-16