

基因修饰干细胞治疗阴茎勃起功能障碍的研究进展

胡道远^{1,2} 综述; 肖恒军¹ 审校

(1. 中山大学附属第三医院泌尿外科, 广东 广州 510630;

2. 中山大学附属第六医院泌尿外科, 广东 广州 510655)

【摘要】勃起功能障碍(ED)是常见的男科疾病,缺乏满意的治疗方法。干细胞(SC)具有自我更新及多向分化潜能,可分泌多种活性物质,是再生医学领域研究的重点。SC治疗ED具有广阔的应用前景,然而,由于ED的复杂性及SC的局限性,单纯SC治疗ED效果有限。基因修饰可从多维度提升SC性能,发挥靶基因功能,较单纯SC治疗可更显著改善勃起功能及相应病理变化,近年来已成为男科学领域的研究热点。本文综述基因修饰干细胞治疗ED的相关研究,期望为后续探索提供思路。

【关键词】干细胞; 勃起功能障碍; 基因修饰

中图分类号: R698⁺.1 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2024.04.010 ①

Progress in gene-modified stem cell therapy for penile erectile dysfunction

HU Dao-yuan^{1,2}, XIAO Heng-jun¹

1. Department of Urology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China; 2. Department of Urology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, China

【Abstract】Erectile dysfunction (ED) is a common disorder in men and lacks effective treatment. Stem cell (SC) possess the potential in self-renewal and multi-directional differentiation, and secrete a variety of active substances. Stem cell therapy, as a promising option for the treatment of ED, is a focus in regenerative medicine research. However, the effect of stem cell therapy alone on ED is limited due to the complexity of the condition and the limitations of SC. Gene modification can enhance the performance of SC in multiple aspects and play the role of targeted genes, and therefore can better improve ED and its related pathological changes than SC therapy alone. In recent years, gene-modified stem cell therapy has become a hotspot in andrological research. This review summarizes the advances in the studies of gene-modified SC in the treatment of ED, aiming to provide some ideas for further research.

【Key words】stem cell; erectile dysfunction; gene modification

Supported by grants from National Natural Science Foundation of China – General Project (81771573) and Science and Technology Program of Guangzhou (2024A03J0275).

Correspondence to: XIAO Heng-jun, email: hjxiao555@126.com

Received: January 14, 2024; accepted: March 28, 2024

① 基金信息: 国家自然科学基金面上项目(81771573);广州市院联合资助项目(2024A03J0275)

作者简介: 胡道远(1990-),男,河南濮阳市人,博士研究生,从事泌尿男科学研究。

通讯作者: 肖恒军,Email: hjxiao555@126.com

勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是男性常见的性功能障碍性疾病,其发病率随年龄增长逐渐升高^[1],患者因无法完成或维持充分的阴茎勃起,致使性生活不满意,严重影响其身心健康及家庭和谐^[2]。目前,ED 的治疗方法包括改善生活方式、口服药物、心理干预、真空勃起装置、体外冲击波、海绵体药物注射及阴茎假体植入等^[3],尽管取得了一定疗效,但仍存在不足^[4]。干细胞 (stem cell, SC) 具有自我更新和多向分化潜能,可分泌多种活性物质,SC 治疗被认为是有希望治愈 ED 的方法^[5]。另外,阴茎位于体表,组织壁薄并具有管腔结构,SC 阴茎海绵体移植可操作性强。然而,移植于海绵体内的 SC 局部滞留率低^[6],移植后 SC 存活、功能维持、分化转归、染色体整合风险以及恶变潜能等不确定性因素^[5, 7],制约了 SC 研究及应用的进展。有学者认为可通过基因修饰、低氧预处理及联合治疗等措施克服上述 SC 应用的局限性^[8],其中,基因修饰被认为是提高 SC 治疗效果并削弱其应用弊端的可靠方法^[9-10]。迄今为止,已有多项研究结果显示基因修饰 SC 治疗 ED 的优越性,现综述如下。

1 用于 ED 研究的 SC 种类

文献报道用于 ED 研究的 SC 主要包括成体干细胞、胚胎干细胞及诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC)。其中,隶属于成体干细胞的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 具备组织来源丰富、取材及分离简易、低免疫原性及不受伦理限制等优势^[11],成为众多研究中常用的种子细胞,包括骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)、脂肪源性干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cell, ADSC) 以及尿源性干细胞 (urine-derived stem cell, USC) 等。同源 MSC 免疫相容性最佳,然而取材有创,异源 MSC 由于缺乏 T 细胞共刺激因子,同样具有低免疫原性,能满足使用要求而无需免疫抑制处理,可减少花费并解决 SC 取材不便的困扰^[12]。目前,MSC 治疗 ED 已展开 I 期临床研究,在根治性前列腺切除术及糖尿病 ED 患者中有效,未发现明显副反应。然而,样本量小、疗效不持久及伦理问题等仍束缚着研究的深入^[13-15]。

2 基因修饰 SC 治疗 ED

Chung^[16]认为 ED 的发生涉及多种病理变化,单纯使用 SC 难以充分解决问题。基因治疗本身也是新兴的 ED 治疗方法,其目的是改变细胞群功能,

不同于恶性疾病或系统性炎症需导入基因发挥全身作用,ED 治疗更强调局部效应^[17]。目前,靶基因选择的策略主要从 3 方面入手:① 针对与阴茎勃起机制密切相关的组织结构、功能分子、信号通路等,精准选择靶基因修饰 SC,细胞除发挥其原本作用外,尚作为基因载体展现靶基因功能,包括一氧化氮 (nitric oxide, NO)/环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 通路、离子通道、细胞因子、凋亡及海绵体功能组分基因等;② 鉴于 SC 应用存在的不足,包括移植后细胞局部滞留困难、微环境不耐受、免疫反应、氧化应激、凋亡等^[18],可选择相应基因靶点修饰提高 SC 性能;③ 对于继发性 ED,如继发于纤维化、神经损伤等,可针对病因选择基因靶点。另外,某些基因的调控 (包括多基因联合修饰) 同时影响多方面因素改善 ED,为研究者拓宽了靶点基因选择及组合的范畴。

2.1 阴茎勃起机制 阴茎勃起是受心理因素和激素水平调控的神经血管事件。非肾上腺素能非胆碱能神经及内皮细胞释放的 NO 进入平滑肌,激活鸟苷酸环化酶,增加海绵体内 cGMP 水平,随后,蛋白激酶磷酸化下游分子及离子通道,导致 Ca^{2+} 浓度降低,诱发平滑肌舒张,血管及窦腔充血,海绵体膨大并压迫白膜下静脉丛阻断血液回流。其中,阴茎海绵体平滑肌松弛是阴茎正常勃起的关键步骤,主要由 NO 介导,通过神经型一氧化氮合酶 (nitric oxide synthases, NOS) 启动,并由内皮型 NOS 维持^[19],另外,还需要细胞间缝隙连接介导协同作用^[20]。与正常勃起密切相关的性心理反应、平滑肌、血管、神经、内分泌功能等任一环节的异常都可能导致 ED^[21],可作为修饰 SC 基因选择的潜在靶点。

2.2 NO/cGMP 通路相关基因 NO/cGMP 通路与勃起功能密切相关。Bivalacqua 等^[22]发现内皮型 NOS 基因转染的 MSC 可通过提高内皮源性 NO 释放增强勃起反应,其机制可能与改善 NO/cGMP 通路及 MSC 向内皮及平滑肌样细胞分化有关。Zhang 等^[23]制备过表达诱导型 NOS 的腺病毒转染 ADSC 移植于糖尿病 ED 大鼠,并分离提取阴茎海绵体平滑肌细胞进行共培养实验,结果表明基因修饰的 ADSC 可显著提升大鼠的勃起功能,其机制与 NO 生成增加、抑制海绵体平滑肌内 I 型及 IV 型胶原表达并减轻阴茎海绵体纤维化有关。两项研究均是聚焦 NO/cGMP 通路中的 NOS,结果的异质性体现出不同亚型的 NOS 分子功能的差异及侧重,有助于系统性理解阴茎勃起机制。

2.3 离子通道相关基因 阴茎勃起与细胞兴奋性

密切相关。大电导钙离子激活的钾通道 M 亚族 α 亚基 (potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, alpha member 1, KCNMA1) 是与细胞兴奋性相关的离子通道编码蛋白,参与细胞内 K^+ 外流及细胞膜超极化,降低细胞兴奋性。干预 KCNMA1 可平衡细胞内外 K^+ 和 Ca^{2+} 浓度,调控平滑肌细胞收缩能力并保持膜电位,参与神经递质释放及激素分泌等生物学过程。He 等^[24]将该基因通过慢病毒转染过表达于 BMSC,并移植于糖尿病 ED 大鼠阴茎海绵体,结果显示大鼠勃起功能显著改善,组织内 KCNMA1 高表达,且 MSC 可分化为平滑肌及内皮细胞并分泌多种细胞因子。离子通道构象及组成复杂,该研究为后续以通道相关基因调控为基础的 ED 治疗及机制探究奠定基础。

2.4 细胞因子类基因 细胞因子功能各异,基因修饰后往往是获得基因与细胞功能的有机整合。Liu 等^[25]将肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 修饰的 ADSC 移植于糖尿病 ED 大鼠,较单纯 ADSC 应用更显著提升平滑肌及内皮细胞含量,并抑制细胞凋亡,其机制可能与转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) β 1-Smad 信号通路下调有关。色素上皮源性生长因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 是一种神经营养因子,具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤等作用。Lu 等^[26]将过表达 PEDF 的 ADSC 移植于糖尿病大鼠,改善其勃起功能的同时促进神经营养因子表达,并抑制炎症及氧化应激水平,且 PEDF 可延长 ADSC 体内滞留时间,降低其凋亡率。另外, PEDF 修饰的干细胞用于海绵体神经损伤性 ED 大鼠,可增强干细胞抑制神经损伤、改善内皮功能、提高平滑肌/胶原比例及抑制细胞凋亡的作用^[27]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 具有成血管特性,可促进增殖,延缓衰老,抑制凋亡。Liu 等^[28]通过慢病毒携带 VEGF 转染 ADSC 移植于糖尿病 ED 大鼠,改善勃起功能的效果优于二者单独使用,提高了内皮细胞、平滑肌细胞及周细胞标志分子的表达,并刺激内皮细胞发挥功能。成纤维细胞因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 是常见的丝裂原,参与内皮功能调控,其成血管作用优于 VEGF^[29]。Ouyang 等^[30]以 FGF2 提升 USC 对糖尿病 ED 大鼠的疗效,研究表明组织修复的关键是通过旁分泌作用募集固有内皮细胞及平滑肌细胞。除了靶基因直接修饰,将基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 过表达于 BMSC,也可提高 VEGF 及碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 表达,从

而增强 SC 效能^[31]。

2.5 凋亡调控基因 细胞凋亡是生物体普遍存在的病理生理变化,是 ED 阴茎海绵体主要病变之一^[32]。B 细胞淋巴瘤-2 蛋白 (B cell lymphoma-2 protein, Bcl-2) 是重要的凋亡调控因子,可通过线粒体通路发挥抗凋亡效应。Sun 等^[33]将 Bcl-2 修饰的 BMSC 移植于糖尿病 ED 大鼠,发现 Bcl-2 可增强 BMSC 功能并提高阴茎海绵体内压峰值,促进毛细血管生成,考虑与 Bcl-2 提高 SC 抗凋亡能力、局部滞留及促 VEGF 生成有关。凋亡调控通路其他分子也是潜在的治疗靶点,有待进一步探究。

2.6 基因表达调控相关基因 基因表达调控涉及转录和翻译过程。Zhang 等^[34]以 myocardin 修饰 ADSC,不影响其凋亡,可抑制其增殖,并促进 ADSC 向平滑肌样细胞分化,可能与 myocardin 降低 ADSC 干性有关,修饰后的 ADSC 可显著改善糖尿病 ED 大鼠勃起功能,促进平滑肌标志分子表达,抑制海绵体纤维化及细胞凋亡,增加 ADSC 局部滞留。Liu 等^[35]通过慢病毒转染构建过表达 microRNA-145 (miR-145) 的 BMSC,移植于老年 ED 大鼠阴茎海绵体,可显著提升勃起功能,其作用可能与 miR-145 靶向 Krüppel 样因子 4 及 TGF β 受体 II 有关。myocardin 及 miR-145 与平滑肌细胞增殖、分化相关基因表达调控密切相关^[36],提示平滑肌细胞状态在 ED 发生、发展过程中可能发挥重要作用。Liang 等^[37]通过提取过表达 miR-301a-3p 的 ADSC 外泌体,注射于低氧诱导的 ED 大鼠,可增强细胞自噬及平滑肌细胞标志分子表达,并抑制凋亡,从而改善勃起功能,研究表明其作用机制与 Toll 样受体 4 信号通路有关。并且,应用外泌体一定程度上规避了 SC 使用的弊端,为基于基因修饰 SC 的无细胞化治疗奠定基础。

2.7 基因修饰调控 SC 特性 人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 是端粒酶具有逆转录酶活性的催化组分,可保持端粒长度,维持细胞存活、增殖。Ye 等^[38]构建过表达 hTERT 的内皮祖细胞,可增强其旁分泌、抗氧化应激及增殖能力,促进组织内细胞滞留,改善勃起功能的作用优于单纯细胞的应用。Song 等^[39]通过编码 v-myc 的逆转录病毒转染原代神经嵴干细胞 (neural crest stem cell, NCSC) 构建 HNC10. K10 (K10) 永生化细胞系,移植于大鼠 2 周后可表达内皮及平滑肌细胞标志分子,该细胞可能是通过重塑海绵体结构治疗 ED 的一种理想的细胞来源。胚胎干细胞具有强大的分化潜能,然而取材困难及伦理问题等限制

了其应用。iPSC 是由 Yamanaka 等^[40]通过对体细胞重编程获得,引入 *Klf4*, *Oct3/4*, *Sox2* 和 *c-Myc* 4 种外源基因,赋予体细胞干性,使其具有强大的自我更新和多向分化潜能,且规避了伦理问题,为基于 SC 的治疗提供了更多选择。Chen 等^[41]将 iPSC 来源的间充质干细胞(induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cell, iMSC)移植于神经损伤性 ED 大鼠,可显著改善勃起,提高内皮细胞、平滑肌细胞及盆神经节的功能并抑制凋亡。该研究表明 iMSC 可通过激活宿主的分泌功能发挥作用,研究过程中并未发现困扰 iPSC 应用的转移分化现象,显示其安全性。

2.8 继发性 ED 病理相关基因 Peyronie's 病以白膜纤维化为主要表现,常并发 ED。Gokce 等^[42]通过被膜内移植表达人干扰素 α -2b 的 ADSC 可降低纤维化水平并增强勃起功能,其作用可能与金属蛋白酶组织抑制剂的表达下调有关。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在神经再生中发挥重要作用。BDNF 基因转染的 SC 移植于神经源性 ED 大鼠,结果显示基因修饰组神经型 NOS 阳性神经纤维、平滑肌/胶原比例、平滑肌含量及勃起功能显著提升,有髓鞘与无髓鞘神经纤维均得到恢复,并且基因修饰后的 SC 在盆神经结滞留时间更久^[43-44]。也有将 GDNF 与 VEGF 共过表于 ADSC 起协同作用,效果优于单基因修饰^[45]。

3 基因修饰 SC 面临的挑战

基因修饰 SC 发挥导入基因的特性,增强 SC 功能的同时,解决其滞留困难、存活率低、分化不足等缺陷,然而仍存在问题。首先,常用病毒携带基因转染细胞,转染后基因表达未能得到严格控制,有可能出现不良反应,如病毒携带的 VEGF 可能诱发血管瘤形成^[46]。另外,相关研究缺乏治疗后有效的长期监测,增加了 SC 移植后的不确定性,并且基因修饰后的 SC 分化机制不明确,其在体内、体外诱导分化的差异,以及如何在体外长期培养过程中保持细胞活性及培养的安全性、降低免疫排斥、促进内源性 SC 激活等都是基因修饰 SC 研究亟待解决的问题。其他还包括 SC 免疫源性、最佳传代数确定、注射浓度及剂量、标准给药时间等问题^[47]。上述问题的解决将是提高基因修饰 SC 治疗效果的关键,也是进一步深入研究的方向。

4 前景和展望

基因修饰 SC 治疗 ED 前景广阔,为解决当下

ED 治疗所面临的困境提供了新的思路,现阶段仍以动物实验为主;其临床应用的有效性及其安全性有待进一步探讨,需进行大样本多中心研究,关键在于转染基因的控制、监测,SC 类型、剂量的把控及局部滞留时间、存活率、移植后 SC 分化机制等问题的突破。随着生物工程技术的发展及对 ED 发病机制认识的不断加深,新材料、新技术及新理念的引入,有的放矢地增强 SC 功能并规避 SC 应用的不足,发挥协同效应,不断推进 SC 治疗 ED 相关研究的发展,基因修饰 SC 将为 ED 的治疗带来更多可能和希望。

参考文献

- [1] Wang Y, Fan J, Huang G, *et al.* Meta-analysis of prevalence of erectile dysfunction in mainland china: Evidence based on epidemiological surveys. *Sex Med*, 2017, 5(1): 19-30.
- [2] Sánchez-Cruz JJ, Cabrera-León A, Martín-Morales A, *et al.* Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol*, 2003, 44(2): 245-253.
- [3] Liu MC, Chang ML, Wang YC, *et al.* Revisiting the regenerative therapeutic advances towards erectile dysfunction. *Cells*, 2020, 9(5): 1250.
- [4] Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, *et al.* Effects of low-intensity extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2017, 14(1): 27-35.
- [5] Gur S, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, *et al.* Advances in stem cell therapy for erectile dysfunction. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(11): 1137-1150.
- [6] Gnecci M, Danieli P, Malpasso G, *et al.* Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cells in tissue repair. *Methods Mol Biol*, 2016, 1416: 123-146.
- [7] Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, *et al.* Vascular regenerative therapies for the treatment of erectile dysfunction: current approaches. *Andrology*, 2013, 1(4): 533-540.
- [8] 王毅, 王亚民, 陈晨, 等. 脂肪源性干细胞治疗阴茎勃起功能障碍的研究进展. *中华男科学杂志*, 2017, 23(6): 561-565.
- [9] Alwaal A, Zaid UB, Lin CS, *et al.* Stem cell treatment of erectile dysfunction. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 82-83: 137-144.
- [10] Kim JH, Lee HJ, Song YS. Mesenchymal stem cell-based gene therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2016, 28(3): 81-87.
- [11] Zhou F, Hui Y, Xin H, *et al.* Therapeutic effects of adipose-derived stem cells-based microtissues on erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian J Androl*, 2017, 19(1): 91-97.
- [12] Lin CS, Lin G, Lue TF. Allogeneic and xenogeneic transplanta-

- tion of adipose-derived stem cells in immunocompetent recipients without immunosuppressants. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(15): 2770-2778.
- [13] Yiou R, Hamidou L, Birebent B, *et al.* Intracavernous injections of bone marrow mononucleated cells for postradical prostatectomy erectile dysfunction: final results of the INSTIN clinical trial. *Eur Urol Focus*, 2017, 3(6): 643-645.
- [14] Haahr MK, Jensen CH, Toyserkani NM, *et al.* A 12-month follow-up after a single intracavernous injection of autologous adipose-derived regenerative cells in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy: An open-label phase I clinical trial. *Urology*, 2018, 121: 203.e6-203.e13.
- [15] Al Demour S, Jafar H, Adwan S, *et al.* Safety and potential therapeutic effect of two intracavernous autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells injections in diabetic patients with erectile dysfunction: An open label phase I clinical trial. *Urol Int*, 2018, 101(3): 358-365.
- [16] Chung E. Stem cell therapy in diabetic men with erectile dysfunction: A step closer to safe and effective regenerative technology. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 1): S40.
- [17] Matz EL, Terlecki RP. Stem cell and gene-based therapy for erectile dysfunction: current status and future needs. *Urol Clin North Am*, 2021, 48(4): 611-619.
- [18] Xin ZC, Xu YD, Lin GT, *et al.* Recruiting endogenous stem cells: A novel therapeutic approach for erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2016, 18(1): 10-15.
- [19] Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, *et al.* Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(6): 4061-4066.
- [20] Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000, 342(24): 1802-1813.
- [21] Najari BB. Erectile Dysfunction. *JAMA*, 2016, 316(17): 1838.
- [22] Bivalacqua TJ, Deng W, Kendirci M, *et al.* Mesenchymal stem cells alone or ex vivo gene modified with endothelial nitric oxide synthase reverse age-associated erectile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(3): H1278-H1290.
- [23] Zhang Y, Yang J, Zhuan L, *et al.* Transplantation of adipose-derived stem cells overexpressing inducible nitric oxide synthase ameliorates diabetes mellitus-induced erectile dysfunction in rats. *Peer J*, 2019, 7: e7507.
- [24] He Y, He W, Qin G, *et al.* Transplantation KCNMA1 modified bone marrow-mesenchymal stem cell therapy for diabetes mellitus-induced erectile dysfunction. *Andrologia*, 2014, 46(5): 479-486.
- [25] Liu T, Peng Y, Jia C, *et al.* Hepatocyte growth factor-modified adipose tissue-derived stem cells improve erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Growth Factors*, 2015, 33(4): 282-289.
- [26] Lu J, Xin Z, Zhang Q, *et al.* Beneficial effect of PEDF-transfected ADSCs on erectile dysfunction in a streptozotocin-diabetic rat model. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(3): 623-637.
- [27] Yang Q, Chen X, Zheng T, *et al.* Transplantation of human urine-derived stem cells transfected with pigment epithelium-derived factor to protect erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Cell Transplant*, 2016, 25(11): 1987-2001.
- [28] Liu G, Sun X, Bian J, *et al.* Correction of diabetic erectile dysfunction with adipose derived stem cells modified with the vascular endothelial growth factor gene in a rodent diabetic model. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72790.
- [29] Cao R, Brökenhielm E, Pawliuk R, *et al.* Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2. *Nat Med*, 2003, 9(5): 604-613.
- [30] Ouyang B, Sun X, Han D, *et al.* Human urine-derived stem cells alone or genetically-modified with FGF2 improve type 2 diabetic erectile dysfunction in a rat model. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92825.
- [31] Jeon SH, Zhu GQ, Bae WJ, *et al.* Engineered mesenchymal stem cells expressing stromal cell-derived factor-1 improve erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3730.
- [32] Hu D, Ge Y, Cui Y, *et al.* Upregulated IGFBP3 with aging is involved in modulating apoptosis, oxidative stress, and fibrosis: A target of age-related erectile dysfunction. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6831779.
- [33] Sun X, Luo LH, Feng L, *et al.* B cell lymphoma-2-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation for the treatment of diabetes mellitus-induced erectile dysfunction in a rat model. *Urol Int*, 2017, 98(3): 358-366.
- [34] Zhang H, Chen F, He S, *et al.* In vivo tracking on longer retention of transplanted myocardin gene-modified adipose-derived stem cells to improve erectile dysfunction in diabetic rats. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 208.
- [35] Liu Q, Cui Y, Lin H, *et al.* MicroRNA-145 engineered bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviated erectile dysfunction in aged rats. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 398.
- [36] Cordes KR, Sheehy NT, White M, *et al.* miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate decisions. *Nature*, 2009, 460(7256): 705-710.
- [37] Liang L, Zheng D, Lu C, *et al.* Exosomes derived from miR-301a-3p-overexpressing adipose-derived mesenchymal stem cells reverse hypoxia-induced erectile dysfunction in rat models. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 87.
- [38] Zhang Y, Chen Z, Wang T, *et al.* Treatment of diabetes mellitus-induced erectile dysfunction using endothelial progenitor cells genetically modified with human telomerase reverse transcriptase.

Oncotarget, 2016, 7(26): 39302-39315.

[39] Song YS, Lee HJ, Park IH, *et al.* Human neural crest stem cells transplanted in rat penile corpus cavernosum to repair erectile dysfunction. BJU Int, 2008, 102(2): 220-224.

[40] Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, *et al.* Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. Science, 2008, 322(5903): 949-953.

[41] Chen Z, Han X, Ouyang X, *et al.* Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells improved erectile dysfunction induced by cavernous nerve injury. Theranostic, 2019, 9(22): 6354-6368.

[42] Gokce A, Abd Elmageed ZY, Lasker GF, *et al.* Intratunical injection of genetically modified adipose tissue-derived stem cells with human interferon α -2b for treatment of erectile dysfunction in a rat model of tunica albuginea fibrosis. J Sex Med, 2015, 12(7): 1533-1544.

[43] Song L, Zhu J, Zhang X, *et al.* BDNF-hypersecreting human umbilical cord blood mesenchymal stem cells promote erectile function in a rat model of cavernous nerve electrocautery injury. Int Urol Nephrol, 2016, 48(1): 37-45.

[44] Yang M, Sun JY, Ying CC, *et al.* Adipose-derived stem cells modified by BDNF gene rescue erectile dysfunction after cavernous nerve injury. Neural Regen Res, 2020, 15(1): 120-127.

[45] Yang W, Chen Z, Ma X, *et al.* Co-overexpression of VEGF and GDNF in adipose-derived stem cells optimizes therapeutic effect in neurogenic erectile dysfunction model. Cell Prolif, 2020, 53(2): e12756.

[46] Carmeliet P. VEGF gene therapy: Stimulating angiogenesis or angioma-genesis? Nat Med, 2000, 6(10): 1102-1103.

[47] 庄靖铭, 侯剑刚. 干细胞及其外泌体治疗勃起功能障碍的研究进展. 复旦学报(医学版), 2020, 47(5): 772-777.

(收稿日期:2024-01-14; 接受日期: 2024-03-28)

(本文编辑:赵晓东)

作者 · 读者 · 编者

关于计量单位

1985 年 9 月 6 日制定的《中华人民共和国计量法》规定:“国家采用国际单位制,国际单位制计量单位和国家选定的其他计量单位,为国家法定的计量单位,非国家计量单位应当废除。”

本刊常用的国际基本单位及其符号:长度单位名称为“米”,符号为 m;质量单位为“千克”,符号为 kg;时间单位为“秒”,符号为 s(不是 sec);物质的量单位为“摩[尔]”,符号为 mol。本刊常用的一些不属于国际单位的国家法定计量单位符号:时间单位“小时”的符号为 h(不是 hr),时间单位“日(天)”的符号为 d(不是 day),旋转速度的单位符号为 r/min(不是 rpm)。

单位符号一律用正体字母,一般用小写体;来源与人名的单位,其符号首字母用大写体,如电压的单位符号(V),吸收剂量单位的符号(Gy)等。

(本刊编辑部)