

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.006

慢性间歇性缺氧降低 SD 大鼠精子数量和活力的研究 *

马小娟¹ 王 鹏² 于文燕¹ 孙 湛¹ 姚巧玲^{3Δ}

(1 新疆医科大学基础医学院病理生理学教研室 新疆 乌鲁木齐 830054;

2 新疆医科大学第四附属医院泌尿科 新疆 乌鲁木齐 830054; 3 新疆医科大学基础医学院生理学教研室 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要 目的:通过制备大鼠慢性间歇性缺氧的动物模型,观察间歇性缺氧对雄性大鼠精子数量和活力的影响,并初步探讨其可能的发生机制。**方法:**16 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组和缺氧组。间歇性缺氧 8 周后分别测定两组大鼠精子活力和精子浓度,睾丸组织中 P53 的表达量和细胞的凋亡水平,以及血清睾酮(T)、促卵泡素(FSH)和黄体生成素(LH)的浓度。**结果:**与对照组比较,缺氧组大鼠精子的浓度和活力均降低($P>0.05$),并且前向运动的精子数明显减少($P<0.05$)。同时,缺氧组睾丸组织 P53 mRNA 的表达和睾丸组织中凋亡的细胞均多于对照组,血清 T、LH 的浓度低于对照组($P<0.05$)。**结论:**间歇性缺氧时可能影响了下丘脑-垂体-性腺轴,不仅使睾酮合成减少,还降低了对 P53 的抑制作用而诱导了大量细胞的凋亡,最终降低了 SD 大鼠的精子数量和活力。

关键词:间歇性缺氧;精子数量和活力;凋亡;雄性激素

中图分类号:R-33;Q132.7;Q492 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)15-2830-04

Study on the Decrease of Sperm Count and Motility in SD Rats by Chronic Intermittent Hypoxia*

MA Xiao-juan¹, WANG Peng², YU Wen-yan¹, SUN Zhan¹, YAO Qiao-ling^{3Δ}

(1 Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China;

2 Urology Department, The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China;

3 Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT Objective: By replicating the model of chronic intermittent hypoxia, the effects of intermittent hypoxia on sperm count and motility in SD rats were observed and the possible mechanism was discussed. **Methods:** Sixteen male SD rats were randomly divided into control group and hypoxia group. After 8 weeks of intermittent hypoxia, sperm motility and sperm concentration, expression of P53 and cell apoptosis level, as well as serum concentrations of testosterone (T), follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were measured. **Results:** Compared with the control group, the sperm concentration and motility of rats in the hypoxia group were decreased($P>0.05$), and the sperm in the forward movement was significantly decreased($P<0.05$). At the same time, the expression of P53 mRNA and apoptosis cells in the hypoxia group more than those in the control group, but the concentration of serum T and LH was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Intermittent hypoxia may effect the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which not only reduces the synthesis of testosterone, but also reduces the inhibitory effect on P53 and induces the apoptosis of a large number of cells, ultimately decreasing the sperm count and motility in SD rats.

Key words: Intermittent hypoxia; Sperm count and motility; Apoptosis; Male hormone

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q132.7; Q492 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2830-04

前言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS)是睡眠过程中呼吸道低通气或通气暂时停止的临床综合征^[1,2]。指由于反复的上呼吸道阻塞导致的夜间低氧血症和睡眠呼吸暂停,其特征性的病理生理改变是慢性间歇性缺氧(Intermittent hypoxia, IH)^[3]。近年来 OSAS 逐渐被认识和重视。调查发现,男性 OSAS 患者明显多于女性。OSAS 不仅降低了患者的生活质量,而且还可引起全身多个系统损害^[4-6]。

有研究显示,OSAS 男性患者常伴有勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)^[7,8], 但是对精子数量和活力的影响尚未见报道。因此,本研究构建慢性间歇性缺氧的大鼠模型,模拟人类中重度 OSAS 慢性间歇性缺氧的程度,研究慢性间歇性缺氧对雄性大鼠精子数量和活力的影响,并初步探讨其相关机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

雄性 SD 大鼠 16 只,体重 300-400 g,月龄 8 个月。由新疆

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C221)

作者简介:马小娟(1979-),女,博士研究生,副教授,主要研究方向:睡眠与生殖,电话:0991-43602449, E-mail: 528974942@qq.com

Δ 通讯作者:姚巧玲,女,博士研究生,教授,主要研究方向:睡眠呼吸障碍, Email: ql.yao@hotmail.com

(收稿日期:2020-12-28 接受日期:2021-01-25)

医科大学实验动物中心提供。随机分为两组,对照组和缺氧组(每组 8 只)。

1.2 实验方法

1.2.1 构建慢性间歇性缺氧模型 向低氧舱预充高纯氮使舱内氧浓度降至 7%后,维持 30 秒,之后充入氧气,将氧浓度恢复至 21%,维持 30 秒,一个循环用时约 90 秒,此过程通过氧浓度传感器实时监测,电磁阀自动开启或关闭,控制氮气和氧气的充入。间歇性缺氧 8 周后进行后续实验。

1.2.2 精子参数的检测 大鼠麻醉后,分离左侧附睾尾部,剪碎后在培养液中保温 30 分钟,待精子充分游离出后,血细胞计数板计数精子密度。精子的活力通过镜下观察不少于 5 个视野、200 个精子数,每个视野分别数出前向运动和单视野精子总数,通过二者比值反映精子的活力。

1.2.3 P53 mRNA 的检测 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测两组大鼠睾丸组织 P53 mRNA 的表达水平。将 100 mg 睾丸组织放入盛有液氮的研钵中研碎,装入 DEPC 水处理后的 EP 管,Trizol(1 mL)法提取 RNA。质检后用 M-MLV 第一链合成系统反转录为 cDNA,并以此为模板进行 PCR 扩增。产物经 1%琼脂糖凝胶电泳,测定 P53 与 β -actin 的相对吸光度值并进行半定量分析。

目的基因引物序列:

P53-F:5'-ACCGCCGACCTATCCTTACCA-3',

P53-R:5'-GG GCAGGCACAAACACGAAC-3'。

β -actin-F:5'-CATCCTGCGTCTGGACCTGG-3',

β -actin-R:5'-TAATGTCACGCACGATTTCC-3'。

PCR 扩增: 反转录产物 1 μ L, Primer A (10 μ M) 0.5 μ L, Primer B (10 μ M) 0.5 μ L, PCR H₂O 13 μ L, 2 $\times$ SYBGREEN PCR Master Mix 15 μ L。上机 95 $^{\circ}$ C, 10 min; 95 $^{\circ}$ C, 15 s; 60 $^{\circ}$ C, 60 s, 共 40 个循环。

1.2.4 细胞凋亡的检测 严格按照 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒操作(博士德生物,武汉)。显微镜下可观察到凋亡的细胞核呈黄色。

1.2.5 血清睾酮(T)、促卵泡素(FSH)和黄体生成素(LH)的测定 按照酶联免疫分析试剂盒操作(江莱生物,上海)。

1.2.6 睾丸组织 HE 染色 取右侧睾丸常规固定、包埋、切片、染色。光镜下观察各组大鼠睾丸形态学的变化。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件包处理数据: 各实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较经方差齐性检验及方差分析后行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 精子参数的检测

缺氧组大鼠精子的浓度和活力均低于对照组($P>0.05$),并且前向运动的精子明显减少,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组大鼠精子活力及浓度的比较($\bar{x} \pm s$, n=8)

Table 1 Comparison of sperm motility and concentration between two groups of rats($\bar{x} \pm s$, n=8)

	Forward motion(%)	Sperm motility(%)	Sperm concentration(/nl)
Control group	32.21 $\pm$ 10.69	19.28 $\pm$ 8.80	6.52 $\pm$ 2.75
Hypoxia group	15.38 $\pm$ 8.86 [▲]	10.41 $\pm$ 5.46	3.43 $\pm$ 0.55

Note: compared with the control group, [▲] $P<0.05$.

2.2 P53 mRNA 的表达

图 1 可见缺氧组中 P53 mRNA 的表达与对照组比较明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

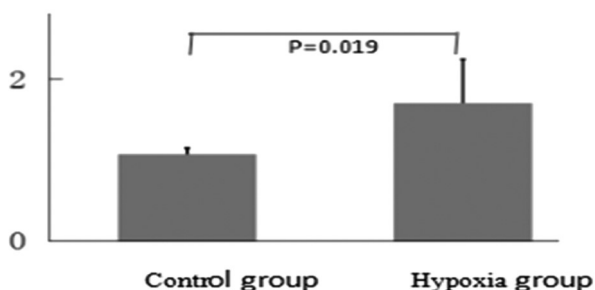


图 1 睾丸组织中 P53 mRNA 的表达

Fig.1 The expression of P53 mRNA in the testicular tissue

2.3 细胞的凋亡

细胞核中有棕黄色颗粒者为阳性细胞,即凋亡细胞。由图可见,缺氧组睾丸组织中有大量的凋亡细胞,明显多于对照组,见图 2。

2.4 血清睾酮(T)、黄体生成素(LH)和促卵泡素(FSH)的浓度

如表 2 所见,缺氧组大鼠血清 T、LH 的浓度均明显高于对照组($P<0.05$),FSH 的含量也升高,但与对照组比较无统计学差异($P>0.05$)。

2.5 形态学改变

镜下可见(图 3 所示),对照组生精小管分布密集,形态规则,细胞丰富。各级生精细胞排列整齐,管腔内有大量成熟精子。缺氧组生精小管形态不规则,管腔内细胞少且分布紊乱。生精小管管壁变薄,各级生精细胞排列混乱,生精细胞层数和成熟精子数量明显减少,可见细胞脱落现象,生精细胞成团脱落于管腔中。

3 讨论

本课题组参照国内外学者建立的 IH 动物模型^[9,10],并在此基础上进行了改良,自然地模拟了间歇性低氧环境^[11]。

OSAS 时反复发生的低氧血症和高碳酸血症可损害多器官功能^[12-14]。研究表明,70%左右的男性 OSAS 患者并发 ED^[15],ED 有时是 OSAS 患者就诊的主要症状^[16,17]。通过问卷调查也发现,OSAS 与 ED 高度相关(OR 值和 P 值分别为 2.12,0.003)^[18]。提示 OSAS 是男性性功能减退的独立危险因素^[19]。

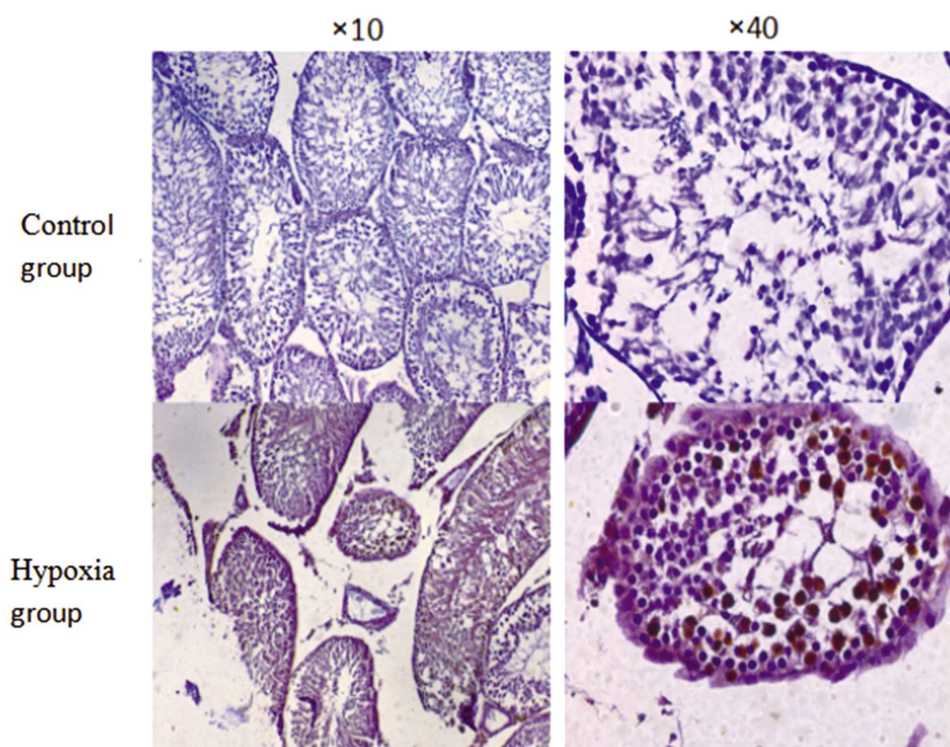


图 2 睾丸组织的凋亡

Fig.2 Apoptosis of testicular tissue

表 2 血清性激素的比较($\bar{x} \pm s$, n=8)

Table 2 Comparison of sex hormones in serum($\bar{x} \pm s$, n=8)

	T(nmol/L)	LH(mIU/ml)	FSH(IU/L)
Control group	5.87ml	22.31l	4.726l
Hypoxia group	2.621l [▲]	14.84l [▲]	5.014l

Note: compared with the control group, [▲] $P < 0.05$.

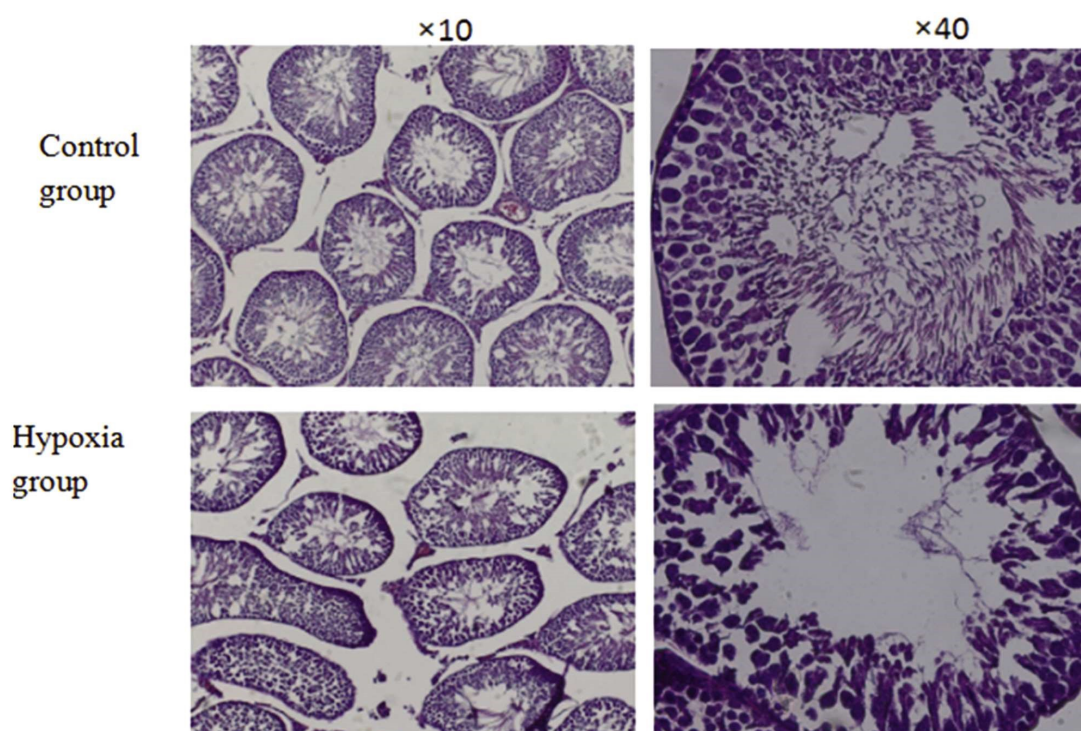


图 3 各组睾丸组织病理学的改变

Fig.3 The change of testis histopathology in each group

下丘脑-垂体-性腺轴是调节生殖器官生长发育和维持正常生殖功能活动的机能中心^[20]。既往的研究表明,慢性低压缺氧环境可影响下丘脑-垂体-性腺轴的分泌^[21,22]。本研究显示,缺氧组大鼠精子的浓度和活力均低于对照组,并且前向运动的精子明显减少;缺氧组大鼠血清 T 和 LH 的含量也低于对照组 ($P<0.05$)。考虑在间歇性缺氧的条件下,下丘脑-垂体-性腺轴受抑,影响垂体释放 LH。减少的 LH 与相应受体结合后,通过 G 蛋白-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA 信号转导途径,使生精过程和睾酮的合成受到影响。因此,作为体内生物活性最强的雄激素,一旦减少将会影响精子的生成和发育。同时也观察到,睾丸的结构发生了明显的变化。这些改变均提示,间歇性缺氧对生殖功能有一定的抑制作用。这与胡海翔等人的研究结果相一致^[23]。

睾丸内的生殖细胞是通过凋亡过程清除受损或者具有畸形染色体的生殖细胞,从而保持生殖细胞和支持细胞之间一定的比例,以保证正常数量和质量的精子生成^[24]。有研究显示,生精细胞凋亡加剧可能是精子数目减少的重要原因之一^[25,26]。因此课题组考虑,间歇性缺氧时是否会通过启动凋亡程序而进一步影响精子。

细胞凋亡又称为程序性细胞死亡。在多种诱导凋亡相关因素(如射线、细菌、缺氧等)作用下启动信号转导,凋亡相关基因接受死亡信号后按预定程序启动合成凋亡所需的多种酶,通过级联反应等降解底物,最终导致细胞死亡^[27]。其中,野生型 P53 蛋白具有诱导细胞凋亡及抑制细胞增殖的作用^[28,29]。能够调控 P53 的蛋白很多,有研究发现,G 蛋白偶联受体激酶(GRKs)与 P53 之间存在直接的相互作用^[30-32]。本研究显示,缺氧组大鼠睾丸组织中 P53 mRNA 的表达低于对照组,考虑可能是缺氧影响了性腺轴的功能,使 G 蛋白偶联障碍,一方面影响精子发生和睾酮合成,另一方面 G 蛋白对 GRKs 的负反馈抑制作用减弱,从而使 GRKs 对 P53 的抑制作用减弱,过度表达的 P53 基因通过启动线粒体凋亡途径、死亡受体凋亡途径和细胞生存及增殖信号途径最终诱导细胞凋亡。

综上所述,慢性间歇性缺氧一方面可能通过降低大鼠睾酮和黄体生成素的水平,影响精子的生成和发育;另一方面也可能通过直接或间接作用促进了睾丸组织 P53 mRNA 的表达,从而诱导了睾丸组织细胞的凋亡。二者共同作用,最终导致了间歇性缺氧大鼠精子数量和活力的降低。后续将进一步研究慢性间歇性缺氧导致大鼠雄性激素降低的机制及其与 P53 表达的关系。

参考文献(References)

- [1] Skoczyński S, Nowosielski K, Minarowski, et al. Sexual disorders and dyspnoea among women with obstructive sleep apnea[J]. *Advances in medical sciences*, 2020, 65(1): 189-196
- [2] 赵红英. 儿童肥胖和常见呼吸系统疾病的相关性[J]. *河北医药*, 2020, 42(13): 2055-2059
- [3] 魏晓娟, 李永霞. 慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停的相关治疗的研究进展[J]. *航空航天医学杂志*, 2020, 31(10): 1238-1239
- [4] Handa SS, Baba S, Yamashita K, et al. The severity of obstructive sleep apnea syndrome cannot predict the accumulation of brain amyloid by imaging with [11C]-Pittsburgh compound BPET computed tomography in patients with a normal cognitive function[J]. *Annals of nuclear medicine*, 2019, 33(7): 541-544
- [5] Karaman Koç, Arzu, Koçak, Hasan Emre, et al. Sever OSAS causes systemic microvascular dysfunction clinical evaluation of ninety-eight OSAS patients [J]. *Clinical Otolaryngology*, 2019, 44 (3): 412-415
- [6] Tatti P, Tahrani A, Passali D, et al. The Relationship between Disturbed Sleep, OSAS, and Metabolic Diseases [J]. *Journal of diabetes research*, 2019, 2019: 1-2
- [7] 何磊, 黄永汉. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征并发勃起功能障碍的机制及治疗[J]. *医学综述*, 2013, 19(23): 4341-4343
- [8] David Margel, Maxim Cohen, Pinhas M Livne, et al. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction[J]. *Urology*, 2003, 63(3): 545-549
- [9] 李秀翠, 蔡晓红, 温正旺, 等. 间歇性低氧动物模型的建立及验证[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(7): 57-61
- [10] Fletcher EC, K Lesske, W Qian, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats [J]. *Hypertension*, 1992, 19(6 Pt 1): 555-561
- [11] 温雯, 姚巧玲, 陈玉岚, 等. 经典瞬时受体电位通道 C 相关蛋白在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征大鼠心脏和肾脏中的表达 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020[Epub ahead of print]
- [12] 陈雄, 鲁沈源, 刘永锋, 等. AMPK 对大鼠 OSAS 模型所致胰岛素抵抗的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(2): 203-206
- [13] Arzu Karaman Koç, Hasan Emre Koçak, Bilgen Çakıl Erdoğan, et al. Severe OSAS causes systemic microvascular dysfunction: Clinical evaluation of ninety-eight OSAS patients [J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(3): 412-415
- [14] Xie Jiayong, Yu Wenjuan, Wan Zongren, et al. Correlation Analysis between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Heart Rate Variability [J]. *Iranian Journal of Public Health*, 2017, 46 (11): 1502-1511
- [15] Budweiser S, Enderlein S, Jörres RA, et al. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction[J]. *The Journal of Sex Medicine*, 2009, 6(11): 3147-57
- [16] SCHULZ R, BISCHOF F, GALETKA W, et al. CPAP therapy improves erectile function in patients with severe obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Medicine*, 2019, 53: 189-194
- [17] 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
- [18] Andersen ML, Santos-Silva R, Bittencourt LR, et al. Prevalence of erectile dysfunction complaints associated with sleep disturbances in Sao Paulo, Brazil: a population-based survey [J]. *Sleep Medicine*, 2010, 11(10): 1019-1024
- [19] 杨婷婷, 刘维英, 李兰凤, 等. 间歇低氧对大鼠下丘脑-垂体-性腺轴功能和超微结构的影响及还原型谷胱甘肽的干预机制研究 [J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(10): 710-712
- [20] Moustafa Amira, Meccariello Rosaria. Effect of Light-Dark Cycle Misalignment on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis, Testicular Oxidative Stress, and Expression of Clock Genes in Adult Male Rats[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2020, 2020[Epub ahead of print]

- [17] Yue X, Wang P, Xu J, et al. MicroRNA-205 functions as a tumor suppressor in human glioblastoma cells by targeting VEGF-A[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(4): 1200-1206
- [18] Zhang D, Liu Z, Zheng N, et al. MiR-30b-5p modulates glioma cell proliferation by direct targeting MTDH [J]. *Saudi J Bio Sci*, 2018, 25(5): 947-952
- [19] 马小军, 刘尚禹. miRNAs 在儿童中枢神经系统常见恶性肿瘤中的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(2): 234-236
- [20] Fang B, Li G, Xu C, et al. MicroRNA miR-1249 downregulates adenomatous polyposis coli 2 expression and promotes glioma cells proliferation[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(5): 1324-1336
- [21] 张蓓蕾, 吴涛, 肖西锋, 等. 氧化石墨烯递送 miRNA-21 拮抗剂抑制卵巢癌细胞迁移和侵袭的研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(7): 501-505
- [22] 姜鹏玲, 张思浩, 徐织, 等. Exosomal miRNAs 在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *临床普外科电子杂志*, 2019, 7(2): 35-39
- [23] 韩婕. 体外实验探讨 miR-638 对脂质代谢的影响[D]. 中国人民解放军医学院, 2017
- [24] Yu H, Duan P, Zhu H, et al. miR-613 inhibits bladder cancer proliferation and migration through targeting SphK1 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1213-1221
- [25] Ren W, Li C, Duan W, et al. MicroRNA-613 represses prostate cancer cell proliferation and invasion through targeting Frizzled7 [J]. *BBRC*, 2016, 469(3): 633-638
- [26] Li B, Xie Z, Li Z, et al. MicroRNA-613 targets FMNL2 and suppresses progression of colorectal cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 18(12): 5475-5484
- [27] 黄学涛. VEGFA 单克隆抗体对血管内皮细胞调节胶质瘤细胞侵袭迁移作用的影响[D]. 华中科技大学, 2017
- [28] 潘继明, 胡佳, 薛昆, 等. 上皮细胞膜蛋白 2 与血管内皮生长因子 A 表达与神经胶质瘤患者预后的相关性 [J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(2): 327-329
- [29] Zhou X, Yan T, Huang C, et al. Melanoma cell-secreted exosomal miR-155-5p induce proangiogenic switch of cancer-associated fibroblasts via SOCS1/JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 242
- [30] 马吉玲, 马臻棋. Ang-2 在常见消化道肿瘤中的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 6(59): 103-104+106

(上接第 2833 页)

- [21] Xiao-qing Ye, Jing Liu. Effects of pyrethroid insecticides on hypothalamic-pituitary-gonadal axis: A reproductive health perspective [J]. *Environ Pollut*, 2019, 245: 590-599
- [22] 李彬, 阳盛洪, 高亮, 等. 高原低氧环境下男性性功能研究进展[J]. *中国性科学*, 2016, 25(07): 5-7
- [23] 胡海翔, 孙梯业, 方红, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与勃起功能障碍的相关性研究[J]. *中国性科学*, 2016, 25(8): 19-23
- [24] 马子龙, 张玉沛, 周瑾, 等. 模拟高原缺氧环境对大鼠生殖细胞凋亡的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(10): 108-110+140
- [25] 朱登祥, 孟昭影, 魏会平, 等. 男性不育与精子凋亡关系的研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 1: 89-90
- [26] Xu Ya-wei, Ou Ning-jing, Song Yu-xuan, et al. Seminal plasma miR-210-3p induces spermatogenic cell apoptosis by activating caspase-3 in patients with varicocele [J]. *Asian journal of andrology*, 2020, 22(5): 513-518
- [27] 王建枝, 钱睿哲. 病理生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 146-147
- [28] 孙晓润, 陈革革, 林悦, 等. 天然黄酮类化合物抗肿瘤作用靶点研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(06): 218-228
- [29] 丁良梅, 马红, 汪亮, 等. 冷诱导对猪睾丸支持细胞凋亡和基因表达的影响[J]. *吉林农业大学学报*, 2020[Epub ahead of print]
- [30] 朱慧玲. 蛋白偶联受体激酶与的相互作用及其对功能影响的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009
- [31] Xiao Ping-ping, Huang Xi-shi, Huang Lan-zhen, et al. G protein-coupled receptor kinase 4-induced cellular senescence and its senescence-associated gene expression profiling [J]. *Experimental cell research*, 2017, 360(2): 273-280
- [32] 李瑞瑞, 蒋晓山. 非视紫质 G 蛋白偶联受体激酶对肿瘤的调控作用[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(04): 367-370