

致血睾屏障损伤的化学物及其作用机制研究进展

孙玮奇, 周志俊

复旦大学公共卫生学院, 教育部公共卫生安全重点实验室, 上海 200032

摘要:

血睾屏障 (BTB) 是哺乳动物体内最牢固的血液-组织屏障之一, 其特殊的结构使其能够防止精子作为抗原的自身免疫反应, 阻止有害物质进入曲细精管, 其创造的稳定生精内环境对于维持雄性正常生殖功能至关重要。有关 BTB 的研究在雄性生殖毒理学领域属于前沿热点。关注可致 BTB 损伤的化学物及其作用机制对于研究外源性化学物诱导的雄性生殖损伤具有重要意义, 可为预防外源性化学物所致雄性生殖损害以及新型避孕药物的研发提供理论依据。本文介绍了 BTB 的结构组成、生理功能及其在生精过程中维持内环境稳定时的动态变化, 回顾了可引起 BTB 损伤的化学物种类及其毒作用特点, 总结了化学物致 BTB 损伤的可能机制, 并基于以上内容指出了现有研究中存在的不足及未来研究的方向, 旨在为后续研究提供科学理论基础及更多开创性思路。

关键词: 血睾屏障; 雄性生殖; 化学物; 损伤机制

Research progress on chemicals and their mechanisms of action that cause blood-testis barrier injury SUN Wei-qi, ZHOU Zhi-jun (Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

Blood-testis barrier (BTB) is one of the strongest blood-tissue barriers in mammals, and its special structure allows it to prevent sperms from autoimmune reactions as antigens and prevent harmful substances from entering the seminiferous tubules. The stable spermatogenic environment created by BTB is essential for maintaining male reproductive function. Research on BTB is a hot frontier in the field of male reproductive toxicology. Focusing on chemicals that can cause BTB injury and their mechanisms of action is of great significance for studying male reproductive damage induced by exogenous chemicals, and can provide a theoretical basis for the prevention of male reproductive damage caused by exogenous chemicals and the research and development of new contraceptives. This article introduced the structure and physiological function of BTB and its dynamic changes in maintaining stable internal environment during spermatogenesis, reviewed the chemicals that can cause BTB injury and their toxic characteristics, and summarized the possible mechanisms of action of BTB injury caused by chemicals. Based on the above information, the deficiencies in existing studies and the prospects for future research were put forward, aiming to provide scientific theoretical foundations and more pioneering ideas for subsequent research.

Keywords: blood-testis barrier; male reproduction; chemicals; injury mechanism

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20062

基金项目

国家自然科学基金项目 (81872643)

作者简介

孙玮奇 (1995—), 男, 硕士生;
E-mail: 18211020086@fudan.edu.cn

通信作者

周志俊, E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-02-18

录用日期 2020-07-07

文章编号 2095-9982(2020)08-0821-05

中图分类号 R992

文献标志码 A

►引用

孙玮奇, 周志俊. 致血睾屏障损伤的化学物及其作用机制研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (8): 821-825.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20062

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHOU Zhi-jun, E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2020-02-18

Accepted 2020-07-07

►To cite

SUN Wei-qi, ZHOU Zhi-jun. Research progress on chemicals and their mechanisms of action that cause blood-testis barrier injury[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(8): 821-825.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20062

血睾屏障 (blood-testis barrier, BTB) 是位于生精小管上皮支持细胞 (sertoli cell, SC) 间的特殊血液-组织屏障, 是哺乳动物体内最牢固的血液-组织屏障之一。雄性生殖功能的维持依赖于精子的大量生成, 而 BTB 特殊的结构及不间断有序解聚和重组的动态变化过程使得它能够在生精过程中始终发挥重要的屏障作用, 可以防止精子作为抗原外逸进入血液循环从而引起自身免疫反应, 并且能够有效阻止有害物质进入曲细精管干扰精子发生, 始终提供一个特殊稳定的生精内环境, 这些作用对于精子的发生十分必要^[1-2]。如果 BTB 出现连接蛋白表达异常等情况, 使其结构或 (和) 功能发生损伤, 精原细胞将极有可能不能发生分化或减数分裂, 并最终导致雄性生殖损伤^[3]。在雄性生殖毒理学领域中

有关BTB的研究属于前沿热点, BTB自身生理作用及其可能的损伤机制是研究的主要方向, 而在外源性化学物诱导的雄性生殖损伤中, BTB损伤及其调控机制更是重要的研究内容, 可为预防和控制外源性化学物对人类、动物的雄性生殖损害以及新型避孕药物的研发提供重要理论依据。

1 BTB的结构与功能

1.1 BTB的结构组成

BTB将生精上皮从结构上分为基底室和近腔室, 在分子水平上其由紧密连接 (tight junction, TJ)、锚定连接 (anchoring junction, AJ)、缝隙连接 (gap junction, GJ) 和外质特化 (ectoplasmic specialization, ES) 等各种连接复合体共同形成连续不分散的屏障结构。这些连接复合体维持着BTB的完整性, 参与多种生理过程^[3-4]。构成BTB的各种细胞连接呈特征性的微丝束分布, 纤维型肌动蛋白丝 (fibrous actin, F-actin) 垂直于生精上皮内相邻的支持细胞膜, 使BTB的细胞连接较其他生理屏障具有更强的黏附力。同时, 衔接蛋白如闭锁小带蛋白-1 (zonula occludin-1, ZO-1)、 β -连环蛋白等, 作为BTB的重要组成部分, 具有协助细胞黏附的作用^[1, 5]。图1展示了BTB的相对位置及结构组成^[3]。

1.2 BTB在生精过程中的生理功能

BTB在精子发生过程中起着防止自身免疫反应和阻止有害物进入曲细精管的屏障作用, 为生精过程提供了特殊的稳定内环境^[1-2]。精原细胞在基底室经一系列有丝分裂和减数分裂转化为精细胞, 之后分化为具有高度特异性的细长精子, 最后在近腔室进入排精阶段。BTB在此过程中一方面要保证生精细胞的顺利通过, 一方面又要保证其屏障作用持续发挥、不间断, 故其呈现周期性开放, 在生精细胞穿越生精上皮及精子释放进入生精小管腔的过程中, 连接复合体相互作用、有序协调, 经历一系列解聚和重组, 为生精细胞运输和精子生成的有序进行提供微环境保障。基于形态学的研究认为, 为保持BTB在生精过程中的完整性, 在初级精母细胞运输中, 其后方新BTB的形成早于前方旧BTB的完全解聚。生精过程中, 基质金属蛋白 (matrix metalloprotease, MMP)-2作用使顶端ES产生具有诱导BTB重组生物活性的层粘连蛋白片段, 由肌动蛋白结合蛋白、支链肌动蛋白聚合蛋白以及多种信号蛋白的时空表达变化介导重组, 且通过MMP-9作用生成的可溶性细胞间黏附分子也同样具有促进

BTB重组的作用。这些变化的综合结果是导致F-actin网络的重组, 肌动蛋白丝束从“束状”变为“分支/非束状”构型, 从而破坏TJ、基底ES和GJ的功能, 并促进胞吞介导的蛋白质运输, 致使初级精母细胞前方的旧BTB解聚。与此同时, 肌动蛋白丝束从“束状”变为“分支/非束状”构型、胞吞转运和循环也促进位于基底区域的新BTB的形成。正是通过这种机制, 在初级精母细胞的转运过程中BTB这一特殊屏障的完整性始终得以维持^[3-4, 6-7]。

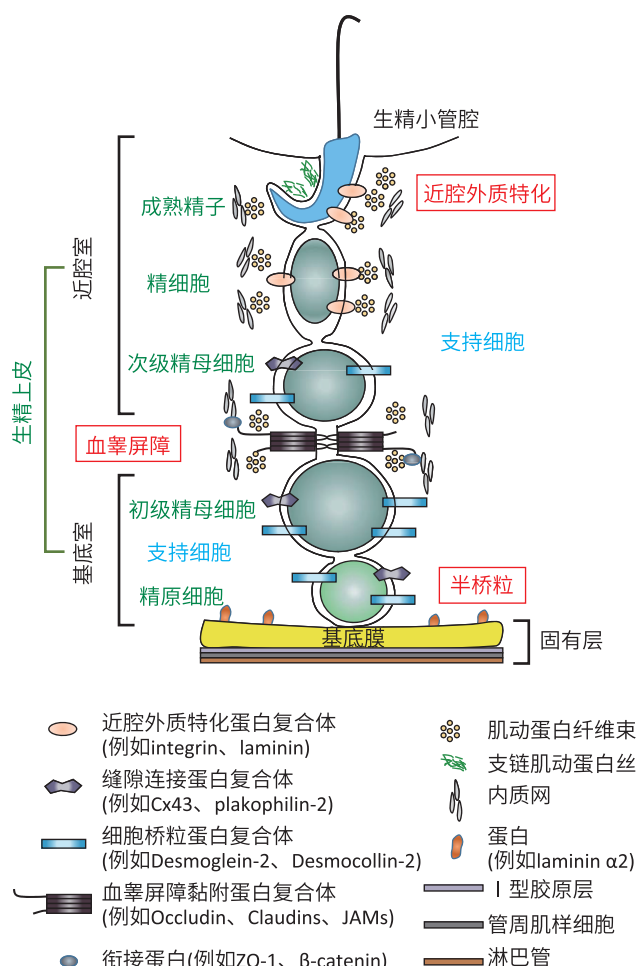


图1 血睾屏障的相对位置及结构组成^[3]

Figure 1 The relative position and structure of blood-testis barrier^[3]

2 引起BTB损伤的化学物

2.1 细颗粒物

多项研究表明细颗粒物 (fine particulate matter, PM_{2.5}) 暴露可致BTB损伤^[8-10]。城市PM_{2.5}暴露可通过过度活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的自噬作用破坏BTB完整性: 暴露于含SO₄²⁻ (15.6%)、NO₃⁻ (0.4%)、NH₄⁺ (1.9%)、Ca (2.7%)、K (2.4%) 等的PM_{2.5}后, 大鼠睾丸中血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达明显升高, 超氧化物歧化酶 (superoxide

dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 明显降低, TJ、GJ 蛋白表达明显下调, 同时伴有自噬降解受损导致的自噬体积累^[8, 10]。还有研究表明, PM_{2.5} [有机碳和碳元素平均质量分数分别为 (222.27±35.55) mg·g⁻¹ 和 (47.97±42.46) mg·g⁻¹, 无机元素中 S、Si、K、Fe 含量最高, 总多环芳烃质量分数为 (1042.80±474.76) μg·g⁻¹] 可通过激活转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) -β₃/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路及降低睾丸激素 (睾酮、黄体生成素) 分泌水平, 抑制 BTB 相关蛋白 (N-Cadherin、Occludin、Claudin-11、Cx43) 的表达, 导致 BTB 受损^[9]。

2.2 农药

吡咯烷酮类除草剂氟咯草酮 (fluorochloridone, FLC) 可以扰乱 BTB 结构与功能。其可通过 ROS 和胞内钙介导的细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 1/2 活化导致 SC 凋亡^[11], FLC 处理后的大鼠 BTB 完整性受损, F-actin、Claudin-11、肌动蛋白相关蛋白 3 (actin-related protein 3, Arp3) 表达下降; 同时, 暴露于 FLC 后, SC 屏障渗透性发生改变, BTB 相关蛋白表达呈剂量、时间依赖性下降。有意思的是, 暴露于 FLC 后, SC 中 Arp3 的表达明显降低, 且通过诱导其过表达可使 SC 屏障和 F-actin 的不良变化得到缓解^[12], 这与氟化钠处理后 Arp3 表达升高的结果^[4]并不一致, 其原因还有待进一步探讨。有机磷农药甲胺磷也可导致 BTB 的损伤, 其机制可能是通过与 TJ 蛋白 ZO-2 形成共价键, 使其特异性定位改变而致使 BTB 开放, 影响其功能^[13]。

2.3 氟化物

有机和无机氟化物暴露均可能导致 BTB 损伤。除上述提到的 FLC 外, 全氟辛烷磺酰基化合物 (perfluorooctane sulfonate, PFOS) 可通过 p38 MAPK/激活转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) /MMP-9 信号通路下调连接蛋白, 从而破坏 BTB。体内实验证实 PFOS 剂量依赖性地增加了 BTB 通透性、p38/ATF2 磷酸化水平以及 MMP-9 表达, 同时降低了 Occludin 和 Cx43 的表达; 体外实验中, PFOS 时间依赖性地增加了以 SC 为基础的 BTB 通透性和磷酸化 p38/ATF2 水平, ATF2 进入细胞核且 MMP-9 表达/活性降低, Occludin 和 Cx43 表达降低^[14]。PFOS 还可由 Cx43 介导, 通过下调磷酸化黏着斑激酶 (酪氨酸 407 位点) 干扰 F-actin 和基于 GJ 的细胞间通讯, 导致肌动蛋白调控蛋白和

黏附蛋白在 BTB 上的定位错误^[15]。对于这些损伤, 有研究表明 Cx43 的过表达可以阻止 GJ-细胞间通讯中断并通过 F-actin 重组的方式使被破坏的 TJ 屏障重新封闭, 修复 PFOS 介导的 SC 损伤^[16]。类似的, 全氟辛酸也可通过激活肿瘤坏死因子-α/p38 MAPK 信号通路来破坏 BTB^[17]。有体内实验证明氟化钠可诱导白细胞介素-1α 升高, 从而降低 F-actin 的表达并使其高度分支化, 同时伴有 Arp3 水平的升高 (高剂量组), 进而导致 BTB 结构和功能的改变^[4]。

2.4 其他化学物

微囊素-亮氨酸-精氨酸 (microcystin-leucine-arginine, MC-LR) 可引起 MMP-8 介导的 Occludin 降解, 导致 BTB 破坏。MC-LR 通过激活 ERK 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 上调核 c-Fos 和核 c-Jun, 并通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B 级联增加核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 水平, c-Fos 和 NF-κB 与 MMP-8 启动子的结合促进了 MMP-8 基因的转录, 从而引起 Occludin 的降解^[18]; MC-LR 还可以通过 Toll 样受体-4/NF-κB 信号通路引起 SC 炎症反应, 进而导致 BTB 损伤^[19]。外源性瘦素可在体外直接降低 SC 中 TJ 相关蛋白水平, JAK 激酶 2/信号传导及转录激活因子、PI3K 和 ERK 通路可能参与了这一过程^[20]。双酚 A 对于 BTB 的损伤作用可能同时与 MAPK 信号通路^[21]和通过减少雄激素受体 (androgen receptor, AR) 表达实现作用的雄激素信号途径^[22]有关。此外, 高脂肪和高胆固醇摄入也会对 BTB 造成损伤, 高脂肪可能通过引起 AR 下降导致 BTB 破坏^[23], 而高胆固醇则会影响 TJ 蛋白分布模式, 血浆胆固醇水平的升高会引起 BTB 完整性受损^[24]。三聚氰胺^[25]、商业多氯联苯混合物 Aroclor1254^[26]、镉^[27-28]等均对 BTB 具有损伤作用, 其损伤机制可能与 MAPK 信号通路有关, 而黄芪甲苷具有保护镉所致 BTB 损伤的作用, 其保护机制与抑制 p38 MAPK 磷酸化有关^[28]。癸酸诺龙可以干扰睾酮的生物合成, 使其分泌水平下降, 进而无法调节 TJ 蛋白的内化和再分配^[29], 睾酮其可以抑制 Rab13 的表达^[30], Rab13 又可以通过影响蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的活性, 从而调节 Occludin 和 F-actin 在 BTB 的分布^[31]。

3 化学物引起 BTB 损伤的可能机制

因化学物性质、暴露方式、作用特点等存在差异,

化学物对于BTB的损伤作用机制十分复杂。既往研究表明, BTB损伤机制可能主要分为氧化应激途径和雄激素信号途径两种。(1) 氧化应激途径^[4, 8-11, 14, 17-21, 25-28]。化学物直接作用于SOD、GSH-Px等, 或是通过细胞因子和(或) MAPK途径来诱导氧化应激, 从而导致BTB破坏。其主要包括两方面机制: 通过影响连接蛋白转录的基因组效应和调控BTB连接蛋白复合体稳态的非基因组效应。基因组效应的一种表现为细胞因子如TGF- β 2、TGF- α 等的大量表达后影响下游转录因子(如NF- κ B)的活性, 从而调控连接蛋白, 或细胞因子直接进入细胞核参与调控; 另一种表现为经MAPK信号通路介导, 使连接蛋白减少从而破坏BTB。非基因组效应表现为化学物诱导的氧化应激发生后, 细胞因子大量表达, 加速连接蛋白的降解, 或其经PI3K介导而促进连接蛋白复合体的内吞作用。(2) 雄激素信号途径^[22-23, 29]。睾丸内雄激素信号主要依赖于SC的转导, 从而参与维持BTB的结构和功能。在经典途径中, 雄激素与AR结合后, 经配体绑定、热休克蛋白释放转位入核, 与雄激素反应元件结合, 从而调控转录, 故降低雄激素水平或敲除AR基因可致BTB破坏; 此外, 还可能存在除经典途径外的其他雄激素信号途径, 其作用还有待进一步研究证明。

图2总结了化学物引起BTB损伤的可能机制。就化学物所致BTB损伤而言, 既可能发生不同化学物存在相似损伤机制的情况, 也可能出现同一化学物具有多种不同损伤机制的情况, 其相关完整信号通路还有待进一步阐明。

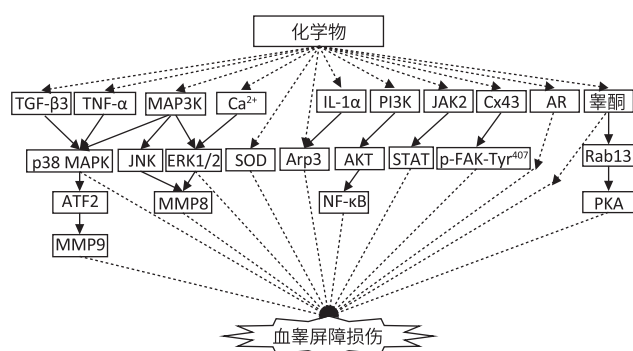


图2 化学物引起血睾屏障损伤的可能机制

Figure 2 Possible mechanisms of chemical-induced blood-testis barrier damage

4 研究展望

BTB完整性对于精子的形成至关重要, 也是多种外源化学物致雄性生殖损害的主要靶点。BTB创造的

稳定生精内环境被破坏会导致精原细胞不能发生分化或减数分裂而导致不育, 因此关注化学物所致BTB损伤及其作用机制具有重要意义。目前可致BTB损伤的化学物种类还未完全探明, 已知可致BTB损伤的化学物的作用机制还未完全清楚, 且不同化学物的损伤机制差异较大, 多数有关BTB损伤的完整信号通路也未厘清, 因此今后的研究重点可以集中于对更多环境中可能致BTB损伤的化学物种类的探索、对不同化学物致BTB损伤的机制研究以及对于完整损伤信号通路的阐释。这些研究在预防控制外源化学物致雄性生殖损害和新型避孕药物的研发领域具有重要意义, 可为其提供科学理论基础及更多开创性思路和科学指导。

参考文献

- [1] CHENG CY, MRUK DD. A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6 (7): 380-395.
- [2] GAO Y, MRUK D, CHEN H, et al. Regulation of the blood-testis barrier by a local axis in the testis: role of laminin α 2 in the basement membrane [J]. *FASEB J*, 2017, 31 (2): 584-597.
- [3] CHENG CY, MRUK DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64 (1): 16-64.
- [4] LIE P P, CHENG CY, MRUK DD. Signalling pathways regulating the blood-testis barrier [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45 (3): 621-625.
- [5] HE X, SUN Z, MANTHARI RK, et al. Fluoride altered rat's blood testis barrier by affecting the F-actin via IL-1 α [J]. *Chemosphere*, 2018, 211: 826-833.
- [6] KAUR G, THOMPSON LA, DUFOUR JM. Sertoli cells—immunological sentinels of spermatogenesis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 30: 36-44.
- [7] XIAO X, MRUK DD, WONG CK, et al. Germ cell transport across the seminiferous epithelium during spermatogenesis [J]. *Physiology*, 2014, 29 (4): 286-298.
- [8] WEI Y, CAO XN, TANG XL, et al. Urban fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure destroys blood-testis barrier (BTB) integrity through excessive ROS-mediated autophagy [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2018, 28 (4): 302-319.
- [9] LIU J, REN L, WEI J, et al. Fine particle matter disrupts the blood-testis barrier by activating TGF- β 3/p38 MAPK pathway and decreasing testosterone secretion in rat [J]. *Environ*

- Toxicol, 2018, 33 (7) : 711-719.
- [10] CAO X N, SHEN L J, WU S D, et al. Urban fine particulate matter exposure causes male reproductive injury through destroying blood-testis barrier (BTB) integrity [J]. Toxicol Lett, 2017, 266 : 1-12.
- [11] LIU L, CHANG X, ZHANG Y, et al. Fluorochloridone induces primary cultured Sertoli cells apoptosis : involvement of ROS and intracellular calcium ions-mediated ERK1/2 activation [J]. Toxicol in Vitro, 2018, 47 : 228-237.
- [12] LIU L, ZHANG Y, CHANG X, et al. Fluorochloridone perturbs blood-testis barrier/Sertoli cell barrier function through Arp3-mediated F-actin disruption [J]. Toxicol Lett, 2018, 295 : 277-287.
- [13] ORTEGA-OLVERA J M, WINKLER R, QUINTANILLA-VEGA B, et al. The organophosphate pesticide methamidophos opens the blood-testis barrier and covalently binds to ZO-2 in mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 360 : 257-272.
- [14] QIU L, QIAN Y, LIU Z, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) disrupts blood-testis barrier by down-regulating junction proteins via p38 MAPK/ATF2/MMP9 signaling pathway [J]. Toxicology, 2016, 373 : 1-12.
- [15] WAN H T, MRUK D D, WONG C K, et al. Perfluorooctanesulfonate (PFOS) perturbs male rat Sertoli cell blood-testis barrier function by affecting F-actin organization via p-FAK-Tyr⁴⁰⁷ : an *in vitro* study [J]. Endocrinology, 2014, 155 (1) : 249-262.
- [16] LI N, MRUK D D, CHEN H, et al. Rescue of perfluorooctanesulfonate (PFOS) -mediated Sertoli cell injury by overexpression of gap junction protein connexin 43 [J]. Sci Rep, 2016, 6 (1) : 29667.
- [17] LU Y, LUO B, LI J, et al. Perfluorooctanoic acid disrupts the blood-testis barrier and activates the TNF α /p38 MAPK signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Arch Toxicol, 2016, 90 (4) : 971-983.
- [18] CHEN Y, WANG J, PAN C, et al. Microcystin-leucine-arginine causes blood-testis barrier disruption and degradation of occludin mediated by matrix metalloproteinase-8 [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75 (6) : 1117-1132.
- [19] ADEGOKE E O, WANG C, MACHEBE N S, et al. Microcystin-leucine arginine (MC-LR) induced inflammatory response in bovine sertoli cell via TLR4/NF-kB signaling pathway [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 63 : 115-126.
- [20] WANG X, ZHANG X, HU L, et al. Exogenous leptin affects sperm parameters and impairs blood testis barrier integrity in adult male mice [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16 (1) : 55.
- [21] TAO S, WANG L, ZHU Z, et al. Adverse effects of bisphenol A on Sertoli cell blood-testis barrier in rare minnow *Gobiocypris rarus* [J]. Ecotoxicol Environ Safety, 2019, 171 : 475-483.
- [22] DE FREITAS A T, RIBEIRO M A, PINHO C F, et al. Regulatory and junctional proteins of the blood-testis barrier in human Sertoli cells are modified by monobutyl phthalate (MBP) and bisphenol A (BPA) exposure [J]. Toxicol in Vitro, 2016, 34 : 1-7.
- [23] FAN Y, LIU Y, XUE K, et al. Diet-induced obesity in male C57BL/6 mice decreases fertility as a consequence of disrupted blood-testis barrier [J]. PLoS One, 2015, 10 (4) : e120775.
- [24] MORGAN D H, GHRIBI O, HUI L, et al. Cholesterol-enriched diet disrupts the blood-testis barrier in rabbits [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 307 (12) : E1125-E1130.
- [25] CHANG L, LU Z, LI D, et al. Melamine causes testicular toxicity by destroying blood-testis barrier in piglets [J]. Toxicol Lett, 2018, 296 : 114-124.
- [26] JIA X, XU Y, WU W, et al. Aroclor1254 disrupts the blood-testis barrier by promoting endocytosis and degradation of junction proteins via p38 MAPK pathway [J]. Cell Death Dis, 2017, 8 (5) : e2823.
- [27] NIN W, LIAO X G, LIU Y P. Correlation between reproductive toxicity of cadmium and structure and function of blood-testis barrier [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2015, 35 (6) : 915-919.
- [28] NIN W, LIAO X G, WANG Y, et al. Cadmium damages the blood-testis barrier in rats and the protective effect of Astragaloside IV [J]. Acta Anatom Sin, 2014, 45 (5) : 704-709.
- [29] BARONE R, PITRUZZELLA A, MARINO GAMMAZZA A, et al. Nandrolone decanoate interferes with testosterone biosynthesis altering blood-testis barrier components [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21 (8) : 1636-1647.
- [30] SU W H, MENG X N, JIA X Y. Testosterone regulates Sertoli cell permeability barrier via inhibiting Rab13 expression [J]. Life Sci Res, 2014, 18 (6) : 500-504.
- [31] SU W H, JIA X Y, MENG X N. Rab13 regulates the distribution of occludin and F-actin at the blood-testis barrier via PKA activity in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23 (4) : 359-364.

(英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣)