

上调作用,而 VEGF 的上调表达进一步促进了 VEGFR-2 细胞内摄取,最终促进了缺血再灌注后血管新生。

参 考 文 献(References)

- [1] Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1994, 25(9): 1794-1798
- [2] Adviy Ergul, Ahmed Alhusban, Susan C. Fagan, Angiogenesis: A Harmonized Target for Recovery After Stroke [J].*Stroke*, 2012,43(8): 2270-2274
- [3] Salvucci O, Tosato G. Essential roles of EphB receptors and EphrinB ligands in endothelial cell function and angiogenesis [J]. *Advances in cancer research*, 2012, 114: 21
- [4] Sawamiphak S, Ritter M, Acker-Palmer A. Preparation of retinal explant cultures to study ex vivo tip endothelial cell responses[J]. *Nature protocols*, 2010, 5(10): 1659-1665
- [5] Sawamiphak S, Seidel S, Essmann C L, et al. Ephrin-B2 regulates VEGFR2 function in developmental and tumour angiogenesis [J]. *Nature*, 2010, 465(7297): 487-491
- [6] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84291
- [7] Krystal L Schaar, Miranda M Brennenman and Sean I Savitz. Functional assessments in the rodent stroke model[J]. *Experimental & Translational Stroke Medicine* 2010, 2(1):13
- [8] Scheffe J H, Lehmann K E, Buschmann I R, et al. Quantitative real-time RT-PCR data analysis: current concepts and the novel "gene expression's C T difference" formula[J]. *Journal of molecular medicine*, 2006, 84(11): 901-910
- [9] Jeltsch M, Leppänen V M, Saharinen P, et al. Receptor Tyrosine Kinase-Mediated Angiogenesis[J]. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2013, 5(9): a009183
- [10] Brantley-Sieders D M, Chen J. Eph receptor tyrosine kinases in angiogenesis: from development to disease[J]. *Angiogenesis*, 2004, 7 (1): 17-28
- [11] Wang Y, Nakayama M, Pitulescu M E, et al. Ephrin-B2 controls VEGF-induced angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Nature*, 2010, 465(7297): 483-486
- [12] Agneta Månsson-Broberg, Anwar J. Siddiqui, Maria Genander, et al. Modulation of Ephrin-B2 leads to increased angiogenesis in ischemic myocardium and endothelial cell proliferation [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008,37 (3) 355-359
- [13] Senger D R, Galli S J, Dvorak A M, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid[J]. *Science*, 1983, 219(4587): 983-985
- [14] Dao-Yi Yu, Paula K Yu, Stephen J Cringle, et al. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature [J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2014,40:53-93
- [15] Kriti Mittal, John Ebos, Brian Rini. Angiogenesis and the Tumor Microenvironment: VEGF and Beyond [J]. *Seminars in Oncology*, 2014, 41(2):235-251
- [16] Wagner P D. The critical role of VEGF in skeletal muscle angiogenesis and blood flow[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2011, 39(6): 1556-1559
- [17] Birgitte Hoier, Clara Prats, Klaus Qvortrup, et al. Subcellular localization and mechanism of secretion of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle [J]. *The FASEB Journal*, 2013, 27(9): 3496-3504
- [12] Dor Y, Porat R, Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustment to perturbations in oxygen homeostasis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(6):C1367-C1374
- [13] 杨思进, 邹腊梅, 白雪. 蛭龙活血通瘀胶囊对心肌梗死大鼠血管新生的作用研究[J]. *泸州医学院学报*, 2013, 36(5):423-426
Yang Si-jin, Zhou La-mei, Bai Xue, et al. Effect of Zhilong Huoxue Tongyu capsule on angiogenesis in rats with myocardial infarction[J]. *Journal of Luzhou Medical College*, 2013,36(5):423-426
- [14] Wang Y, Liu XC, Zhao J, et al. Degradable PLGA scaffolds with basic fibroblast growth factor:experimental studies in myocardial revascularization[J]. *Tex Heart Inst J*, 2009, 36(2):89-97
- [15] 王晓艳, 苏又苏, 苏卓娃, 等. hbFGF 基因治疗心肌梗死的实验研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, (6):707-709
Wang Xiao-yan, Su You-su, Su Zhuo-wa, et al. Research on the treatment of myocardial infarction by gene therapy of hbFGF [J]. *Chinese journal of integrative medicine on cardio/cerebrovascular disease*, 2009,(6):707-709
- [16] Martin T A, Watkins G, Jiang W G. Clinical value of VE-cadherin in assessing angiogenesis in human breast cancer [J]. *Histopathology*, 2005, 46:422-424
- [17] 张洪宇, 董明慧, 张文琪, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对猪急性心肌梗死血管新生的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(12):1936-1938
Zhang Hong-yu, Dong Ming-hui, Zhang Wen-qi, et al. The significance of angiogenesis by Basic fibroblast growth factor on the treatment of pig with acute myocardial infarction [J]. *Chinese journal of laboratory diagnosis*, 2010, 14(12):1936-1938
- [18] Zhang San-yin, Chen Shi-lin, Shen Ying-jun, et al. Puerarin induces angiogenesis in myocardium of rat with myocardial infarction [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(5):945-950
- [19] Zhong L, Guo XN, Zhang XH, et al. TKI-31 Inhibits Angiogenesis by Combined Suppression Signaling Pathway of VEGFR2 and PDGFRb [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5:323-330

(上接第 5848 页)

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.012

三七皂苷 R1 对大鼠缺血心肌 VEGF、bFGF 的影响 *

于俊民 鞠 礼 王慧冬 万晓京 杨敬生 王 勤 张小波

(哈尔滨医科大学附属第四医院老年病一病房 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨三七皂苷 R1 对大鼠缺血心肌 VEGF、bFGF 的影响。方法:选择雄性 Wistar 大鼠 39 只,建立心肌梗死(AMI)模型,术后 24h 存活大鼠随机分为药物组(n=13)、对照组(n=13),另设假手术组(n=8)。药物组给予三七皂苷 R1 水溶液($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)腹腔注射、对照组及假手术组给予等体积生理盐水腹腔注射,用药 4 周。于实验终点处死大鼠,心肌组织取材,Ⅷ因子染色计数微血管数(MVC)及微血管密度(MVD),免疫组织化学法观察缺血心肌 VEGF、bFGF 蛋白的表达。结果:药物组及对照组 MVC、MVD 均高于假手术组,且药物组高于对照组($P<0.05$);大鼠缺血心肌药物组及对照组 VEGF、bFGF 蛋白表达均高于假手术组($P<0.05$),且药物组高于对照组($P<0.05$)。结论:三七皂苷 R1 促进大鼠缺血心肌血管再生同时可上调缺血心肌 VEGF、bFGF 蛋白水平。

关键词:三七皂苷 R1;缺血心肌;血管新生;VEGF;bFGF

中图分类号:Q95-3;R542.22 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)30-5845-04

Effects of Notoginsenoside R1 on VEGF and bFGF Expression in Ischemic Myocardium of Rats*

YU Jun-min, JU Li, WANG Hui-dong, WAN Xiao-jing, YANG Jing-sheng, WANG Qin, ZHANG Xiao-bo

(Department of Geriatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of notoginsenoside R1 on the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in ischemic myocardium of rats. **Methods:** The myocardial infarction (MI) model was established in thirty-nine male Wistar rats. 24h later, the surviving rats were randomly divided into drug group (n=13), control group (n=13), and sham-operated group (n=8). Rats in the drug group were injected with notoginsenoside R1 ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) intraperitoneally, while the control group and the sham-operated group received same volume of saline intraperitoneally. 4 weeks after treatment, the rats were euthanized for myocardial tissue samples. The miniature blood vessel (MVC) and microvascular density (MVD) were quantified according to F VIII staining, and the expression of VEGF and bFGF were detected by immunohistochemistry. **Results:** MVC and MVD were increased in drug and control group compared with sham-operated group and the amount in drug group was higher than in the control group ($P<0.05$). The expression levels of VEGF and bFGF in ischemic myocardial drug group and control group were also higher than sham-operated group ($P<0.05$) and the highest expression levels were observed in drug group ($P<0.05$). **Conclusion:** Notoginsenoside R1 can promote angiogenesis and increase the expression of VEGF and bFGF in ischemic myocardium of rats.

Key words: Notoginsenoside R1; Ischemic myocardium; Angiogenesis; VEGF; bFGF

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R542.22 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)30-5845-04

前言

目前冠心病中西医结合防治研究正在向促进侧支循环建立方向转变,中药影响血管新生机制的研究逐步得到深入。缺血心肌侧支循环建立的主要方式为血管新生(angiogenesis)^[1],中药可能通过一种或多种机制促进血管新生^[2],在心肌缺血发生后促进血管新生,形成或开放冠状动脉侧支循环,改善预后。三七改善缺血心肌供血,其特征性成分三七皂苷 R1 能够促进缺血心肌血管新生,但机制不清楚。本实验通过观察三七皂苷 R1 对缺血心肌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)水平的影响,探讨三七皂苷 R1 促进缺血

心肌血管新生的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康清洁级雄性 Wistar 大鼠 39 只,体重 220-280 g(长春亿思实验动物技术有限责任公司提供)。

1.2 实验器材与试剂

实验器材包括小动物呼吸机、电子天平、分析天平、离心机、电热恒温箱、病理切片机、图像采集系统、酶标仪、眼睑牵开器、眼科镊、眼科剪、持针器双头针等(哈尔滨医科大学第二临床医学院麻醉与危重病实验室及黑龙江中医药大学解剖与组胚教研室提供);试剂三七皂苷 R1(批号: MUST-23091001,成

* 基金项目:黑龙江省中医药科研资助项目(ZHY10-Z94)

作者简介:于俊民(1963-),女,博士研究生,主任医师,主要研究方向:冠心病、高血压的药物治疗,

电话:0451-82576698, E-mail: yjmvp1@sina.com

(收稿日期:2014-03-17 接受日期:2014-04-12)

都曼思特生物有限公司提供); VIII 因子兔源性多克隆抗体、VEGF 兔源性多克隆抗体、bFGF 兔源性多克隆抗体(武汉博士德生物技术有限公司提供); VEGF、bFGF ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司提供)。

1.3 心肌梗死模型建立与实验分组

大鼠称重后以 1% 戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射麻醉, 气管插管后用小动物呼吸机有正压通气。于左侧胸腔第四肋间逐层开胸, 开放心包后挤压右侧胸腔使心脏暴露于胸腔外, 用丝线结扎左冠状动脉前降支后, 将心脏放回正常位置, 并逐层缝合胸腔^[9]。恢复自主呼吸后拔管, 保温待其清醒。术后将建模 24 h 后存活大鼠随机分为 2 组: 药物组 (n=13) 及对照组 (n=13), 另设假手术组 (n=9), 采用相同的方法开胸、穿线, 仅在冠状动脉下留置丝线, 不结扎, 余与制模组相同。药物组给予三七皂苷 R1 水溶液 2 mL (2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 腹腔注射, 对照组及假手术组分别给予等体积生理盐水腹腔注射, 4 周后处死。

1.4 标本采集

于实验终点处死大鼠, 剪去主动脉弓、右心室、心房、心耳等, 左心室生理盐水冲洗, 沿左室梗死区长轴纵行切开, 留取心肌组织于 4% 多聚甲醛液固定 24 h 后, 经脱水、透明、浸蜡、封埋成蜡块后进行组织学检测。

1.5 观察指标

1.5.1 心肌组织病理改变 各组大鼠心肌 HE 染色, 观察心肌的病理变化。

1.5.2 缺血心肌组织 MVC、MVD 计数 对每组大鼠心肌组织中 VIII 因子相关抗原进行测定。阳性点成棕黄色或棕褐色, 定位于血管内皮细胞胞质。参照 Weidner^[10]法, 先用 40 倍光镜扫视整个切片, 选择梗死区周围 5 个血管密度最高的区域作为“热点”, 之后在 400 倍光镜视野下计数热点区染成棕黄色的血管

数目, 相互分离的内皮细胞、内皮细胞簇、内皮细胞条索均按 1 个血管计数, 不考虑管腔或有无红细胞存在, 管腔内径 >20 μm 或有较厚肌层 (3 层以上) 的血管则不予计数, 每份标本均选 5 个高倍视野 (× 400) 计数 MVC。微血管密度 (microvessel density, MVD) 计数每个视野的 MVC, 取其均值作为本只大鼠的 MVD 值, 以微血管数 / 视野作为大鼠的 MVD 值。

1.5.3 缺血心肌组织 VEGF、bFGF 水平检测 采用免疫组织化学染色法显微镜下观察, 阳性点定位于心肌细胞胞质, 呈黄色或棕褐色。采用图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 计算积分光密度 IOD (mean) 值, 每张切片测定蛋白表达最高的 5 个视野, 取其均值作为该大鼠 VEGF、bFGF 的 IOD 值。

1.6 统计学分析

实验数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用 SPSS 17.0 统计软件行统计学分析。组间比较应用 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般基线资料

建模过程中及术后 24 小时共死亡大鼠 5 只。术后 24 小时存活大鼠饲养过程中对照组及药物组各死亡 4 只, 假手术组死亡 1 只, 存活率为 73.5%, 死亡原因考虑严重心律失常、心力衰竭、术后呼吸道护理不充分等。

2.2 心肌组织学特征

大鼠心肌组织 HE 染色后, 显微镜下可见假手术组心肌横纹肌纤维排列整齐, 药物组及对照组梗死区心肌细胞排列紊乱、心肌细胞溶解、横纹断裂消失、心肌纤维化、炎症细胞浸润、非梗死区心肌纤维排列整齐、梗死区与非梗死区边界清楚。见图 1。

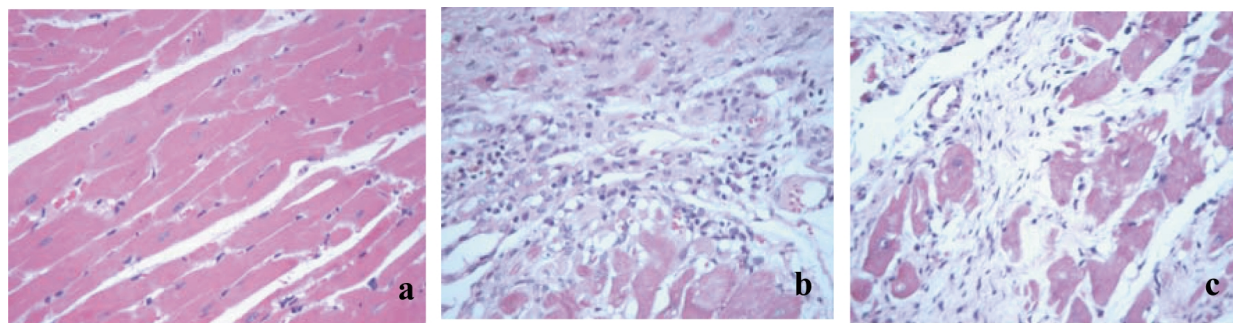


图 1 各组大鼠心肌组织学观察 HE 染色结果 (× 400)

Fig.1 HE staining of rat myocardium (× 400)

注: a. 假手术组; b. 对照组; c. 药物组。

Note: a. sham-operated group; b. control group; c. drug group.

2.3 MVC、MVD 计数

大鼠缺血心肌组织经 VIII 因子染色, 对照组、药物组均可见到新生血管。对照组及药物组大鼠 MVC、MVD 高于假手术组 ($P < 0.01$), 且药物组 MVC、MVD 高于对照组 ($P < 0.05$), 各组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 2、表 1。

2.4 各组大鼠缺血心肌 VEGF、bFGF 蛋白表达

术后 4 周, 对照组及药物组大鼠缺血心肌 VEGF、bFGF 蛋白水平表达高于假手术组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 药物组蛋白表达水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见图 3、图 4、表 2。

3 讨论

心肌梗死 (Myocardial infarction, MI) 发生后, 心肌局部血管新生对心肌的修复至关重要^[5], 然而, 冠心病的自然病程中, 靠再生血管以适应缺血变化的过程缓慢, 一般情况下只能部分代偿冠状动脉阻塞引起的心肌缺血^[6], 中药促进缺血心肌血管新生能够弥补传统治疗的不足以挽救缺血心肌。在中药促进血管新生机制研究中, 细胞因子已成为重要的研究切入点之一。血管再生相关因子在生理状态下处于一定的平衡状态^[7], 当机

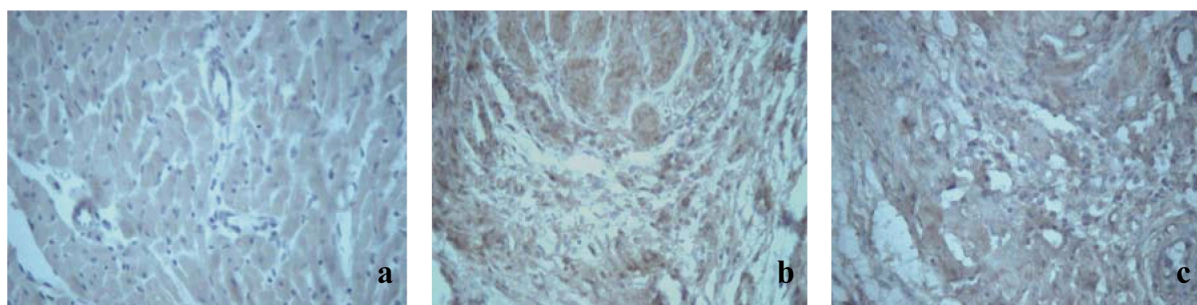


图 2 各组大鼠Ⅷ因子染色情况(× 400)

Fig.2 The Ⅷ coagulation factor expression in ischemic myocardium(× 400)

注:a. 假手术组;b. 对照组;c. 药物组。

Note: a. sham-operated group; b. control group; c. drug group.

表 1 各组大鼠 MVC、MVD 计数情况($\bar{x} \pm s$)Table 1 MVC and MVD in rats with myocardial infarction($\bar{x} \pm s$)

Group	MVC	MVD
Sham-operated group(n=7)	4.71± 2.87	4.71± 2.87
Control group (n=9)	20.33± 4.95 [△]	20.33± 4.95 [△]
Drug group(n=9)	26.19± 6.76 ^{△*}	26.19± 6.76 ^{△*}

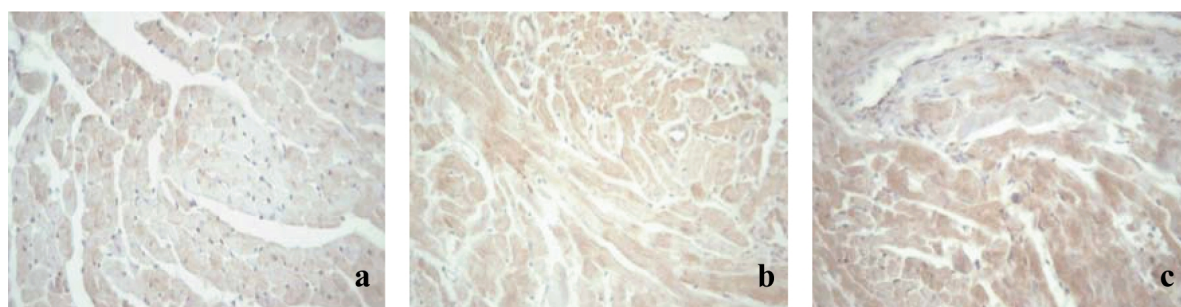
Note: [△] Compared with sham-operated group, P < 0.01; * Compared with control group, P < 0.05.

图 3 各组大鼠 VEGF 表达情况(× 400)

Fig.3. Protein expression of VEGF in ischemic myocardium (× 400)

注:a. 假手术组;b. 对照组;c. 药物组。

Note: a. sham-operated group; b. control group; c. drug group.

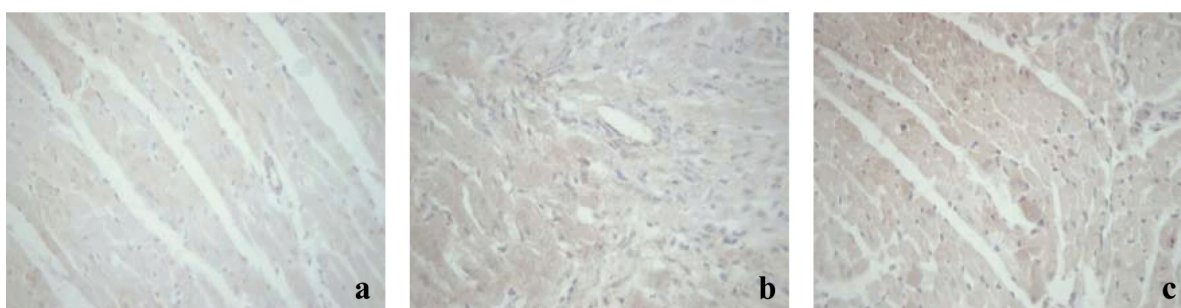


图 4 各组大鼠 bFGF 表达情况(× 400)

Fig.4 Protein expression of bFGF in ischemic myocardium(× 400)

注:a. 假手术组;b. 对照组;c. 药物组。

Note: a. sham-operated group; b. control group; c. drug group.

体组织缺血缺氧时,促血管再生因子与抑血管再生因子失衡,已知的促血管新生的因子有 20 余种,在生理性和病理性血管新生过程中发挥着重要的作用。血管新生受血管新生因子的调控,通过上调血管新生促进因子使心肌血管内皮细胞增殖、黏附、迁移以及管腔形成并开放^[8]。

目前研究认为 VEGF、bFGF 为体内发现的最为有效的促

血管因子^[9]。正常心肌内可有少量的 VEGF 和 bFGF 的表达,心肌缺血、缺氧可反馈地诱导心肌内 VEGF 和 bFGF 的表达量增加,同时开胸、麻醉等损害引起心肌缺氧亦可导致心肌内 VEGF 和 bFGF 的表达量稍增^[10,11],实验中发现各组大鼠缺血心肌组织均可检测到 VEGF、bFGF 蛋白表达,与上述报道相符。已有学者证实 VEGF 具有强烈的促内皮细胞分裂增殖活性,能

表 2 各组大鼠缺血心肌 VEGF 与 bFGF 蛋白表达 (IOD, $\bar{x} \pm s$)Table 2 The expression of VEGF and bFGF in ischemic myocardium in MI rats (IOD, $\bar{x} \pm s$)

Group	VEGF	bFGF
Sham-operated group(n=7)	68.47 $\pm$ 23.77	37.22 $\pm$ 23.96
Control group(n=9)	216.27 $\pm$ 76.83 Δ	83.93 $\pm$ 26.74 Δ
Drug group(n=9)	293.16 $\pm$ 87.86 Δ^*	128.10 $\pm$ 64.25 Δ^{**}

Note: Δ compared with sham-operated group, $P < 0.05$;

* compared with control group, $P < 0.05$;

Δ compared with sham-operated group, $P < 0.05$;

Δ^* compared with control group, $P < 0.05$.

促进细胞迁移并形成血管腔样结构,是血管新生的重要启动因子^[12],在体内外均可特异性地促进血管内皮细胞生长并诱导血管形成^[13]。bFGF 能够促进冠状动脉侧支血管的形成,增加心肌的血管密度,增加侧支血流量,挽救急性心肌梗死边缘区域的濒死心肌,使梗死面积缩小,心室收缩能力改善^[14,15]。

实验通过对大鼠缺血心肌进行Ⅷ因子染色,观察到药物组及对照组 MVC、MVD 均高于假手术组,且药物组 MVC、MVD 高于对照组,同时药物组及对照组 VEGF、bFGF 表达均高于假手术组,且药物组高于对照组。Ⅷ因子相关抗原位于血管内皮细胞的 Weibel-palada 小体上,抗Ⅷ因子抗体是特异的内皮细胞标记物,能较好地显示组织中的小动脉、小静脉和毛细血管^[16],Ⅷ因子相关抗原抗体复合物的免疫组化染色常作为反映血管生成的间接手段^[17],MVD 现已被很多实验用于作为检测血管新生的指标^[18]。实验证实了大鼠心肌梗死 4 周时缺血心肌存在血管新生,三七皂苷 R1 对大鼠缺血心肌血管新生有促进作用并可上调大鼠梗死心肌 VEGF 及 bFGF 水平。

在对中药影响缺血心肌 VEGF 表达及下游信号转导途径的研究中发现,PI3K/Akt 信号通路参与了血管新生和改善内皮祖细胞(endothelial progenitor cell,EPC)功能的过程,抑制 PI3K 信号通路活性可降低 VEGF 及受体 VEGFR2 的活性及其底物水平磷酸化,抑制 VEGF 导致的 EC 增殖、迁移以及管腔形成,从而抑制血管新生^[19]。实验中观察到大鼠 MVC、MVD 计数与缺血心肌 VEGF、bFGF 蛋白表达具有相同趋势,推测三七皂苷 R1 促进大鼠缺血心肌血管新生可能与上调梗死心肌 VEGF、bFGF 蛋白表达水平相关,但目前中药对 bFGF 相应受体和与受体结合后下游信号转导通路的研究却较为有限,三七皂苷 R1 可促进大鼠梗死心肌血管新生,但影响心肌组织中 VEGF、bFGF 表达水平的同时是否对其上下游信号转导途径发挥作用尚不清楚,尚待更进一步的研究和探讨。

参考文献(References)

- [1] 滕伟,惠学志.他汀类药物对兔缺血心肌中血管新生的影响[J].实用医学杂志,2012,28(16):2697-2699
- Teng Wei, Hui Xue-zhi. Effect of statins on neovascularization in rabbit ischemic myocardium [J]. The Journal of Practical Medicine, 2012, 28(16):2697-2699
- [2] 于俊民,鞠礼,王慧冬,等.中药促缺血心肌血管新生机制研究进展[J].现代生物医学进展,2012,12(20):3978-3980
- Yu Jun-min, Ju Li, Wang Hui-dong, et al. Progress of Mechanisms in Traditional Chinese Medicine on Angiogenesis of Ischemic Myocardium[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012,12(20):3978-3980

- [3] 张瑞英,孙艺红,黄永麟.福辛普利、依贝沙坦及二者合用对心肌梗死后心室重塑影响的实验研究[J].中华心血管病杂志,2002,30(10):626
- Zhang Rui-ying, Sun Yi-hong, Huang Yong-lin. Effects of fosinopril, irbesartan and combined treatment on ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Chin J cardiol, 2002,30(10):626
- [4] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol,1995,147(1):9-19
- [5] 金国瑞,朱有法.大鼠心肌梗死后血管新生及 VEGF 表达的形态学观察[J].浙江中医药大学学报,2010,34(6):842-844
- Jin Guo-ying, Zhu You-fa. Morphological Observation on Angiogenesis and the Change of VEGF in the Myocardium of Rats after Myocardial Infarction [J]. Journal of Zhejiang university of traditional Chinese medicine, 2010, 34(6):842-844
- [6] Ware J A, Simons M. Angiogenesis in ischemic heart disease[J].Nature Med, 1997, 3(2):158-164
- [7] 陈品英,刘建魁.中医药促血管再生对周围血管病治疗的应用前景[J].中医药导报,2012,18(4):85-87
- Chen Pin-ying, Liu Jian-kui. The prospect of Traditional Chinese medicine to promote angiogenesis on the treatment of peripheral vascular disease [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012,18(4):85-87
- [8] 胡国恒,陈亚,张婷,等.从肝治心组方对大鼠缺血心肌血管新生因子 Ang-1/Ang-2 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(11):1830-1833
- Hu Guo-heng, Chen Ya, Zhang Ting, et al. The Experimental Study on the Effects of Conggan Zhixin Prescription(CGZXP) in Rat Myocardial Angiogenesis Factor Ang-1/Ang-2 Expression[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2013, 22(11):1830-1833
- [9] 徐杰.碱性成纤维细胞生长因子促进血管再生的研究进展[J].实用医学杂志,2008,24(24):4317-4318
- Xu Jie. Research Progress on the treatment of angiogenesis by basic fibroblast growth factor to promote[J]. The Journal of Practical Medicine, 2008, 24(24): 4317-4318
- [10] Banai S, Shweiki D, Pinson A, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischaemia implication for coronary angiogenesis[J].Cardiovasc Res, 1994,28(8):1176-1179
- [11] Cuevas P, Barrios V, Gimene-Gallego G, et al. Serum levels of basic fibroblast growth factor in acute myocardial infarction [J]. Eur J Med Res, 1997, 2(7):282-284