益气活血方对 VRI 诱导斑马鱼血管损伤后血管新生的影响*

孙思扬，常红波，闫京京，吴鸿✉

河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：目的：探讨血管内皮生长因子酪氨酸酶抑制剂Ⅱ（VEGF receptor kinase inhibitor Ⅱ，VRI）诱导斑马鱼血管损伤后，益气活血方对其血管新生的影响。方法：选择状态良好、发育至受精后 24 h（24 hours post fertilization，24 hpf）的转基因斑马鱼 Tg（fli－1a：EGFP）^{y1}，采用 50、100、200、300、400、500 mg·L^{-1}梯度浓度筛选益气活血方对斑马鱼的安全浓度，并以 300、310、320、330、340、350 mg·L^{-1}细筛确定最大安全浓度。将转基因斑马鱼随机分为对照组（Control 组）、模型组（Model 组）、益气活血方高剂量组（YQHX－H 组，300 mg·L^{-1}）和益气活血方低剂量组（YQHH－L 组，150 mg·L^{-1}），每组 10 条。除 Control 组外，其余组采用 500 μg·L^{-1} VRI 处理 3 h 诱导血管损伤，随后干预 48 h。采用免疫荧光法检测各组斑马鱼肠下静脉血管（subintestinal vessels，SIVs）和节间血管（intersegmental vessels，ISVs）形态，微视行为分析系统检测 ISVs 血流速度，RT－PCR 法检测 *kdr*、*kdrl*、*flt－1* 基因表达水平。结果：益气活血方对斑马鱼的安全浓度为 300 mg·L^{-1}。与 Control 组比较，Model 组斑马鱼 SIVs 和 ISVs 发生损伤，血流速度减慢（$P<0.05$），*kdr* mRNA、*kdrl* mRNA、*flt－1* mRNA 表达水平降低（$P<0.05$）。与 Model 组比较，YQHX－H 组斑马鱼 SIVs 区域毛细血管出芽新生，血流速度加快，*kdr* mRNA、*kdrl* mRNA、*flt－1* mRNA 表达水平升高（$P<0.05$）。结论：益气活血方可促进斑马鱼血管新生并保护受损血管，其机制可能与上调血管内皮生长因子受体 *kdr*、*kdrl*、*flt－1* 基因表达相关。

关键词：益气活血方；血管新生；血管损伤；内皮生长因子受体；斑马鱼；VRI

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.08.266

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2026）08－1774－06

Effect of Yiqi Huoxue Formula on Angiogenesis in Zebrafish After VRI－Induced Vascular Injury

SUN Siyang，CHANG Hongbo，YAN Jingjing，WU Hong

Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Objective：To explore the effect of Yiqi Huoxue Formula on angiogenesis after VEGF receptor kinase inhibitor Ⅱ（VRI）－induced vascular injury in zebrafish. Methods：Healthy transgenic zebrafish Tg（fli－1a：EGFP）^{y1} at 24 hours post fertilization（24 hpf）were selected. Yiqi Huoxue Formula was tested at gradient concentrations of 50，100，200，300，400，and 500 mg·L^{-1} to determine a safe concentration for zebrafish，and then finer screening at 300，310，320，330，340，and 350 mg·L^{-1} was used to find the maximum safe dose. The zebrafish were randomly divided into a control group（Control），a model group（Model），a high－dose Yiqi Huoxue group（YQHX－H，300 mg·L^{-1}），and a low－dose Yiqi Huoxue group（YQHX－L，150 mg·L^{-1}），10 fish per group. Except for the control group，the other groups were treated with 500 μg·L^{-1} VRI for 3 hours to induce vascular injury，followed by an intervention for 48 hours. The morphology of subintestinal vessels（SIVs）and intersegmental vessels（ISVs）was detected using immunofluorescence，ISV blood flow velocity was measured with a micro－behavior analysis system，and RT－PCR was used to assess the expression levels of

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（81673800）；河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG－ZYX05－202142）

作者简介：孙思扬（2001－），女，河南周口人，医学硕士，主要从事中医药防治心血管疾病研究。

✉ **通信作者**：吴鸿，医学博士，教授，博士研究生导师，主要从事中医药防治心血管疾病研究。E－mail：kevin5me@126.com

kdr, *kdrl*, and *flt - 1* genes. Results: The safe concentration of the Yiqi Huoxue Formula for zebrafish is 300 mg · L^{-1}. Compared with the Control group, zebrafish in the Model group showed damage to SIVs and ISVs, slowed blood flow ($P<0.05$), and decreased expression levels of *kdr* mRNA, *kdrl* mRNA, and *flt - 1* mRNA ($P<0.05$). Compared with the Model group, zebrafish in the YQHX - H group showed new capillary sprouts in the SIVs area, faster blood flow, and increased expression levels of *kdr* mRNA, *kdrl* mRNA, and *flt - 1* mRNA ($P<0.05$). Conclusion: The Yiqi Huoxue Formula can promote vascular regeneration in zebrafish and protect damaged vessels, possibly through upregulating the expression of vascular endothelial growth factor receptor genes kdr, kdrl, and flt - 1.

Key words: Yiqi Huoxue Formula; zebrafish; angiogenesis; vascular injury; endothelial growth factor receptor; VRI

冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）作为导致心血管病患者死亡的主要疾病之一，其主要病理基础是心肌缺血。临床上部分冠心病患者由于管腔狭窄严重、血管病变呈弥漫性和多支性等原因不适合采用经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术等方法，故心肌缺血状态不能得到有效改善[1-2]。血管新生可以增加现有冠状动脉侧支血管的血运重建，改善缺血组织微循环，恢复缺血区域血液供应，缓解心肌缺血状态[3-4]，对患有弥漫性冠状动脉疾病以及不适宜血管重建的患者是一种重要的治疗手段。

益气活血方具有益气生血、活血化瘀之效，被广泛用于心血管病症的防治[5]。本课题组前期研究发现，该方可通过增加心肌梗死大鼠缺血心肌微血管密度（microvessel density, MVD）和微血管数量（microvessel count, MVC），上调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）蛋白表达水平[6-7]，从而改善大鼠心肌缺血状态，但其作用机制尚不明确。由于斑马鱼血管系统与哺乳动物较为接近[8]，故而在调控血管的药物研发上被广泛运用。本研究旨在观察益气活血方对斑马鱼血管损伤后血管新生的影响，为益气活血方促血管新生、改善冠状动脉微循环、保护内皮细胞等治疗提供理论依据。

1　材料

1.1　动物　转基因斑马鱼 Tg（fli - 1a: EGFP）^{y1} 由武汉国家斑马鱼资源中心提供，参照 *The Zebrafish Book* 一书所述方法进行饲养，照明 14 h/黑暗 10 h，温度 28 ℃。

1.2　药物及其制备　益气活血方免煎配方颗粒购自四川新绿色药业科技发展有限公司，组成包括黄芪（批号：17010092）、人参（批号：17010055）、红花（批号：16080067）、赤芍（批号：16060138）。取 2 剂原方药物，加生理盐水 25 mL，85 ℃水浴溶解，制备质量浓度为 0.4 g · mL^{-1} 的溶液，4 ℃保存备用，使用时 37 ℃水浴加热。

1.3　试剂与仪器　血管内皮生长因子酪氨酸酶抑制剂Ⅱ（VEGF receptor kinase inhibitor Ⅱ, VRI，德国 Calbiochem 公司，货号：676481）；二甲基亚砜（dimethyl sulfoxide, DMSO, Sigma - Aldrich 公司，货号：D8418）；PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser 试剂盒、TB Green Premix Ex Taq Ⅱ试剂盒（日本 Takara 公司，货号：RR047A、RR820A）。斑马鱼微视行为分析系统（诺达思北京信息技术有限责任公司）；体视显微镜（卡尔蔡司股份公司）。

2　方法

2.1　益气活血方对转基因斑马鱼安全浓度的筛选　选择状态良好、发育至受精后 24 h（24 hours post fertilization, 24 hpf）的转基因斑马鱼 Tg（fli - 1a: EGFP）^{y1} 胚胎，去卵壳，放入含胚胎培养液的 6 孔板中（每孔 15 条），分别加入 50、100、200、300、400、500 mg · L^{-1} 益气活血方，以 0.2% DMSO 为空白组，28 ℃ 环境下培育，发育至 48 hpf 时，更换胚胎培养液，按首日操作方法添加药物。72 hpf 时，观察益气活血方对转基因斑马鱼生长的影响，并以 300、310、320、330、340、350 mg · L^{-1} 细筛确定最大安全浓度。

2.2　分组、造模及给药　选择状态良好、发育至 24 hpf 的斑马鱼 Tg（fli - 1a: EGFP）^{y1} 胚胎，去卵壳，放入含胚胎培养液的 6 孔板中（每孔 10 条），分为对照组（Control 组）、模型组（Model 组）、益气活血方高剂量组（YQHX - H 组，300 mg · L^{-1}）和益气活血方低剂量组（YQHH - L 组，150 mg · L^{-1}），每组 10 条。除 Control 组外，其余组采用 500 μg · L^{-1} VRI 处理 3 h 诱导血管损伤，以胚胎培养液清洁 3 次后，2 个药物组添加相应浓度的益气活血方

(DMSO 溶解),28 ℃饲养箱干预 48 h。随后清洁 6 孔板加药孔,并按前日操作重复加药,72 hpf 时于镜下观察各组斑马鱼肠下静脉血管(subintestinal vessels,SIVs)和节间血管(intersegmental vessels,ISVs)形态。

2.3　RT－PCR 检测 *kdr*、*kdrl*、*flt－1* mRNA 表达水平　采用柱式动物组织总 RNA 抽提纯化法提取各组斑马鱼总 RNA,采用 PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser 试剂盒进行反转录合成 cDNA。采用 TB Green Premix Ex Taq Ⅱ试剂盒配制 20 μL 反应体系,反应条件为:95 ℃预变性 90 s,95 ℃变性 10 s,60 ℃退火/延伸 30 s,65 ℃缓慢加热至 95 ℃,60 s,循环数为 40。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 定量法计算目的基因的相对表达水平。引物合成由上海生工生物有限公司提供,序列见表 1。

表 1　引物序列

基因	引物序列(5′－3′)	长度/bp
kdr	正向:TGGAAAGAGCTCAGTGCTGG	185
	反向:TCAACTCCATTTTCTTCTCCTG	
kdrl	正向:GCCTTGCCTGGTGTTGCTAA	130
	反向:GTTTGCGCACTTTGGTGTCT	
flt－1	正向:TGCAATGCCGCTGTGTATGA	155
	反向:TTCCAGCTCCTGGCTCATTT	
GAPDH	正向:GCGAGATCCCGCTAACATCA	162
	反向:CTCGTGGTTCACACCCATCA	

2.4　统计学方法　采用 GraphPad Prism 10 软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。若数据符合正态分布,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两两比较采用 *LSD* 检验,方差不齐则采用 *Tamhane's T2* 检验。若数据不服从正态分布,采用非参数检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3　结果

3.1　益气活血方对转基因斑马鱼安全浓度筛选结果　益气活血方浓度为 50、100、200、300 mg·L^{-1} 时,斑马鱼未出现畸形或死亡;浓度为 400、500 mg·L^{-1} 时,斑马鱼出现畸形或死亡,见表 2。进一步筛选发现,益气活血方浓度为 300 mg·L^{-1} 时,斑马鱼未出现畸形或死亡;浓度为 310、320、330、340、350 mg·L^{-1} 时,斑马鱼出现畸形或死亡,见表 3。因此,益气活血方干预斑马鱼的安全浓度是 300 mg·L^{-1}。

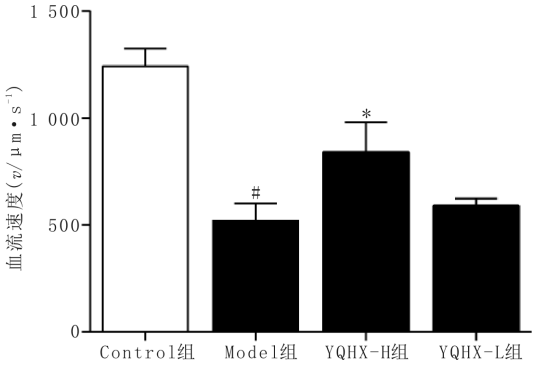
表 2　不同浓度益气活血方对转基因斑马鱼胚胎生长的影响

组别	胚胎数量/个	畸形或死亡数量/条
空白组	15	0
50 mg·L^{-1} 益气活血方	15	0
100 mg·L^{-1} 益气活血方	15	0
200 mg·L^{-1} 益气活血方	15	0
300 mg·L^{-1} 益气活血方	15	0
400 mg·L^{-1} 益气活血方	15	3
500 mg·L^{-1} 益气活血方	15	7

表 3　不同浓度益气活血方对转基因斑马鱼胚胎生长的影响

组别	胚胎数量/个	畸形或死亡数量/条
空白组	15	0
300 mg·L^{-1} 益气活血方	15	0
310 mg·L^{-1} 益气活血方	15	2
320 mg·L^{-1} 益气活血方	15	2
330 mg·L^{-1} 益气活血方	15	5
340 mg·L^{-1} 益气活血方	15	5
350 mg·L^{-1} 益气活血方	15	6

3.2　益气活血方对血管损伤转基因斑马鱼血流速度的影响　与 Control 组比较,Model 组转基因斑马鱼血流速度减慢($P<0.05$);与 Model 组比较,YQHX－H 组转基因斑马鱼血流速度加快($P<0.05$),见图 1。



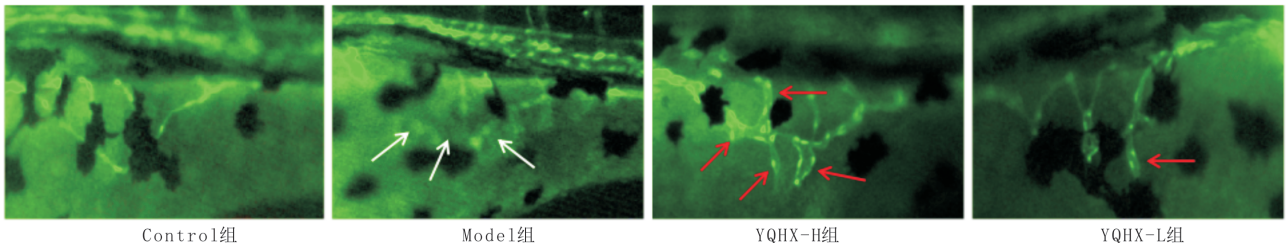
注:与 Control 组比较,#$P<0.05$;与 Model 组比较,*$P<0.05$。

图 1　各组转基因斑马鱼血流速度比较

3.3　益气活血方促进血管损伤转基因斑马鱼 SIVs 新生　受精 2 d 时,Control 组转基因斑马鱼 SIVs 区域呈类似于篮网的光滑拱形结构,内部有 4～6 根血管,SIVs 区域完整。Model 组转基因斑马鱼 SIVs 出现明显缺失,有 1 根完整 SIVs 及 4 根非完整 SIVs。益气活血方处理 48 h 后,SIVs 均逐渐恢复,血管腔径增粗,且血管有出芽现象,并呈浓度依赖性;

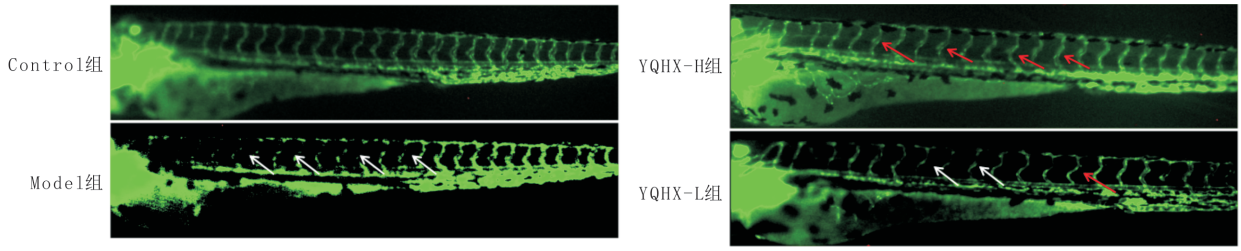
YQHX－H 组转基因斑马鱼完整 SIVs 有 4 根，非完整 SIVs 有 2 根，见图 2。由此表明，益气活血方具有促进血管损伤转基因斑马鱼 SIVs 新生及修复血管损伤的作用。

3.4　益气活血方促进血管损伤转基因斑马鱼 ISVs 新生　受精 2 d 时，Control 组转基因斑马鱼 ISVs 区域完整，平均血管数量为 27 根，完好连接背主动脉与背部纵向吻合血管（dorsal longitudinal anastomotic vessels，DLAVs）。Model 组转基因斑马鱼 ISVs 与 DLAVs 均显著缺失。益气活血方处理 48 h 后，ISVs 持续恢复，且呈浓度依赖性；YQHX－H 组转基因斑马鱼完整 ISVs 平均 23 根，非完整 ISVs 平均 3 根，表明其对损伤 ISVs 具有显著的保护作用，见图 3。



注：白色箭头指损伤血管，红色箭头指血管出芽及管腔径增粗血管。

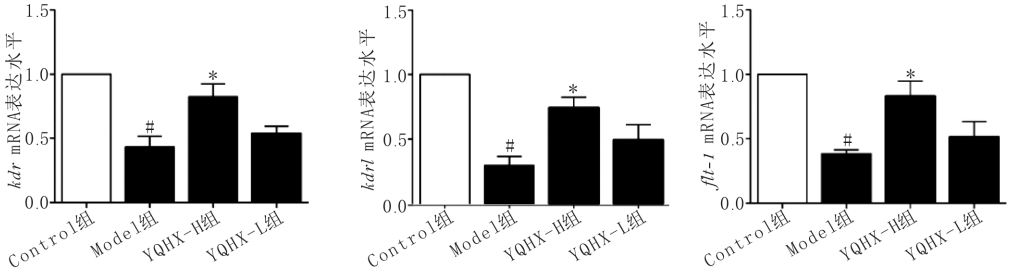
图 2　各组转基因斑马鱼肠下静脉血管新生情况



注：白色箭头指损伤血管，红色箭头指修复后的血管。

图 3　各组转基因斑马鱼节间血管新生情况

3.5　益气活血方对血管损伤转基因斑马鱼 *kdr*、*kdrl*、*flt－1* mRNA 表达的影响　与 Control 组比较，Model 组转基因斑马鱼 *kdr*、*kdrl*、*flt－1* mRNA 表达水平降低（$P<0.05$）。与 Model 组比较，YQHX－H 组转基因斑马鱼 *kdr*、*kdrl*、*flt－1* mRNA 表达水平升高（$P<0.05$），见图 4。



注：与 Control 组比较，#$P<0.05$；与 Model 组比较，*$P<0.05$。

图 4　各组转基因斑马鱼 *kdr*、*kdrl*、*flt－1* mRNA 表达水平比较

4　讨论

冠心病是临床常见疾病之一，部分患者由于血管管腔狭窄严重、血管病变呈弥漫性和多支性等原因尚无特异性的治疗方法[9－10]。血管新生作为冠心病的内科治疗手段，显现出积极的治疗作用[11]。中医学的“生脉”理论认为，通过调理气血可促进血管和组织的修复与再生，这与现代医学中血管新生的观念不谋而合。研究表明，中医药可通过调节体内气血平衡，促进血管的生成和修复。“生肌”等理论强调恢复受损组织的重要性，不仅包括血管修复，还包括对心肌细胞的保护和再生，从而为冠心病提供了一个全面的治疗视角[12－13]。中医学的“祛瘀生新”原则作为这一理论的核心，已被广泛应用于中药治疗冠心病的新药研发[14－15]。

益气活血方是本研究团队根据多年临床观察所确立的针对“气虚血瘀型”冠心病的临床经验方[16]。益气活血法与促进血管新生的理念相契合，其理论

核心是“气能生血”“祛瘀生新”。缺血梗死区形成侧支循环，从而恢复供血的治疗性血管新生过程恰如中医学的“生新”“生血”理论。临床研究数据表明，经过益气与活血类中药治疗的患者，其 VEGF 等血管生长因子的表达水平显著提升，这不仅证实了中医药在促进血管新生方面的有效性，也揭示了其通过增强 VEGF 表达来构建侧支循环，从而实现血流重建的机制[17-18]。血府逐瘀汤在调节 VEGF 等因子、刺激内皮细胞增殖及促进新微血管形成方面展现出显著效果[19-20]。本团队前期研究发现，益气活血法可激活 PI3K/AKT 信号通路，进而有效改善心肌缺血状况[6-7]。由此推测，益气活血方改善心肌缺血的作用机制与血管新生关系密切。本研究显示，300 mg·L^{-1}益气活血方具有明显促进血管新生的作用。

斑马鱼发育过程中体内 SIVs 与 ISVs 区域清晰[21]，在药效评估时主要关注与其相关的两个关键指标：首先是 SIVs 中是否存在拱形芽头，这些芽头通常预示着新生血管形成；其次是 SIVs 内部是否出现了新增的分支血管，这些分支血管是血管新生过程的直接证据。拱形芽头中血管形态的复杂性（主要表现为血管呈现多种形态和分支模式）给标准化计量分析带来挑战[22]，因此本研究仅对出芽血管的数量进行分析。研究发现，VEGF 受体抑制剂如 PTK787、ZK222584、VRI 等在斑马鱼胚胎中有促进血管内皮细胞凋亡的作用[23-25]，其中 VRI 是具有显著抑制血管生成能力的小分子化合物。本研究应用 VRI 以损伤转基因斑马鱼 ISVs 区域，模拟缺血区域的血管内皮损伤，VRI 诱导后出现 SIVs 和 ISVs 血管的缺陷，可限制胚胎的血管新生。

VEGF 受体对血管新生具有促进作用，flt-1 是调节血管内皮生长因子受体 1 的关键基因[26]。本研究发现，在 VRI 损伤模型中，益气活血方可显著恢复 ISVs 和 SIVs 的作用，促进斑马鱼肠下血管生长，使肠下血管的出芽数量和管腔直径增加，并逆转 VRI 诱导的 *kdr*、*kdrl*、*flt-1* mRNA 表达下降。

综上所述，益气活血方可促进血管损伤斑马鱼血管新生并保护受损血管，其机制可能与上调血管内皮生长因子受体 *kdr*、*kdrl*、*flt-1* 基因表达相关。

参考文献：

[1] Venetsanos D, Traff E, Erlinge D, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2021, 107(14): 1145-1151.

[2] Kyto V, Sipila J, Tornio A, et al. Sex-based outcomes after coronary artery bypass grafting[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 112(6): 1974-1981.

[3] Gurses K M, Yalcin M U, Kocyigit D, et al. The association between serum angiogenin and osteopontin levels and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion[J]. Anatol J Cardiol, 2019, 22(2): 77-84.

[4] Scrimgeour L A, Potz B A, Aboul Gheit A, et al. Extracellular vesicles promote arteriogenesis in chronically ischemic myocardium in the setting of metabolic syndrome[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(15): e012617.

[5] 杨雷，毛秉豫，徐国昌，等. 黄芪和丹参提取物配伍对大鼠心肌梗死后心肌组织病理变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(8)：175-179.

[6] 韩丽华，王振涛，索红亮，等. 益气活血方促心梗后大鼠缺血心肌血管新生及对 VEGF-B 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志，2006，12(4)：263-265.

[7] 韩丽华，王振涛，索红亮，等. 益气活血方促心梗后大鼠缺血心肌血管新生的实验研究[J]. 河南中医，2005，25(11)：21-23.

[8] Wang Y, Zhu Y W, Wang Y B, et al. Proteolytic activation of angiomotin by DDI2 promotes angiogenesis[J]. EMBO J, 2023, 42(15): e112900.

[9] Ahmad A, Corban M T, Moriarty J P, et al. Coronary reactivity assessment is associated with lower health care-associated costs in patients presenting with angina and nonobstructive coronary artery disease[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2023, 16(7): e012387.

[10] Saraste A, Maaniitty T. Significance of myocardial flow reserve after revascularization[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imag, 2023, 24(11): 1478-1479.

[11] Li B, Li Y X, Chen S L, et al. VEGF mimetic peptide-conjugated nanoparticles for magnetic resonance imaging and therapy of myocardial infarction[J]. J Control Release, 2023, 360: 44-56.

[12] 徐甜，马重阳，徐文秀，等. 从“血脉相关”探析血瘀证[J]. 北京中医药大学学报，2021，44(9)：854-859.

[13] 杨宝，袁杰，杨传华. 基于血脉理论辨治心脑血管疾病的研究概况[J]. 中医杂志，2017，58(17)：1512-1515.

[14] 唐金平. 注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的临床疗效和代谢组学研究[D]. 天津：天津中医药大学，2021.

[15] 郑蕴慧. 活血化瘀类口服中成药治疗急性缺血性脑卒中有效性的网状 meta 分析[D]. 武汉：湖北中医药大学，2022.

（下转第 1787 页）

testinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine – induced CKD[J]. J Am Soc Nephrol,2015,26(8):1787 – 1794.
[21]Zhang J J,Kobert K,Flouri T,et al. PEAR:a fast and accurate Illumina Paired – End reAd mergeR[J]. Bioinformatics,2014,30(5):614 – 620.
[22]Rognes T,Flouri T,Nichols B,et al. VSEARCH:a versatile open source tool for metagenomics[J]. PeerJ,2016,4:e2584.
[23]Edgar R C,Haas B J,Clemente J C,et al. UCHIME improves sensitivity and speed of Chimera detection[J]. Bioinformatics,2011,27(16):2194 – 2200.
[24]Isaiah A,Parambeth J C,Steiner J M,et al. The fecal microbiome of dogs with exocrine pancreatic insufficiency[J]. Anaerobe,2017,45:50 – 58.
[25]Schloss P D,Westcott S L,Ryabin T,et al. Introducing mothur:open – source,platform – independent,community – supported software for describing and comparing microbial communities[J]. Appl Environ Microbiol,2009,75(23):7537 – 7541.
[26]Paulson J N,Stine O C,Bravo H C,et al. Differential abundance analysis for microbial marker – gene surveys[J]. Nat Methods,2013,10(12):1200 – 1202.
[27]Douglas G M,Maffei V J,Zaneveld J R,et al. PICRUSt2 for prediction of metagenome functions[J]. Nat Biotechnol,2020,38(6):685 – 688.
[28]Friedman J,Alm E J. Inferring correlation networks from genomic survey data[J]. PLoS Comput Biol,2012,8(9):e1002687.
[29]Marzocco S,Fazeli G,Di Micco L,et al. Supplementation of short – chain fatty acid,sodium propionate,in patients on maintenance hemodialysis:beneficial effects on inflammatory parameters and gut – derived uremic toxins,a pilot study (PLAN study)[J]. J Clin Med,2018,7(10):315.
[30]Rohr M W,Narasimhulu C A,Rudeski – Rohr T A,et al. Negative effects of a high – fat diet on intestinal permeability:a review[J]. Adv Nutr,2020,11(1):77 – 91.
[31]Hobby G P,Karaduta O,Dusio G F,et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome[J]. Am J Physiol Ren Physiol,2019,316(6):F1211 – F1217.
[32]Liu P Y,Wang Y B,Yang G,et al. The role of short – chain fatty acids in intestinal barrier function,inflammation,oxidative stress,and colonic carcinogenesis[J]. Pharmacol Res,2021,165:105420.
[33]Niki E. Lipid oxidation that is,and is not,inhibited by vitamin E:Consideration about physiological functions of vitamin E[J]. Free Radic Biol Med,2021,176:1 – 15.
[34]陈香美,倪兆慧,刘玉宁,等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 河北中医,2016,38(2):313 – 317.

收稿日期:2026 – 02 – 25
编辑:刘凯歌

(上接第 1778 页)

[16]吴鸿,王新洲,高水波,等. 益气活血方对内毒素诱导内皮细胞炎症反应的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(2):200 – 205.
[17]何建成,王利. 中医药对血管新生促进或抑制作用的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版),2018,39(6):775 – 778.
[18]王吉佳,刘海鸿,张琳,等. 冠心病患者血清标志物水平与视网膜微血管病变的相关性[J]. 心血管康复医学杂志,2020,29(1):13 – 18.
[19]Zhang J Y,Liu M Q,Huang M H,et al. Ginsenoside F1 promotes angiogenesis by activating the IGF – 1/IGF1R pathway[J]. Pharmacol Res,2019,144:292 – 305.
[20]Cheng S Y,Zhang X X,Feng Q,et al. Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. Life Sci,2019,227:82 – 93.
[21]Boareto M. Patterning via local cell – cell interactions in developing systems[J]. Dev Biol,2020,460(1):77 – 85.
[22]张哲睿,黎晌,王佑华,等. 三七及三七花总皂苷对斑马鱼模型促血管新生作用的研究[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(1):45 – 49.
[23]范竹鸣,王佑华,周昕,等. 降香提取物 B3 对斑马鱼模型促血管新生作用的研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(4):66 – 69.
[24]Saronni D,Gaudenzi G,Dicitore A,et al. Preclinical evaluation of novel tyrosine – kinase inhibitors in medullary thyroid cancer[J]. Cancers,2022,14(18):4442.
[25]Ma C,Wu Z H,Wang X,et al. A systematic comparison of anti – angiogenesis efficacy and cardiotoxicity of receptor tyrosine kinase inhibitors in zebrafish model[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2022,450:116162.
[26]van Daele M,Kilpatrick L E,Woolard J,et al. Characterisation of tyrosine kinase inhibitor – receptor interactions at VEGFR2 using sunitinib – red and nanoBRET[J]. Biochem Pharmacol,2023,214:115672.

收稿日期:2026 – 02 – 25
编辑:刘凯歌