

本文引用:贺冰,刘晓丹,李亮,李平,张伟.整合素 $\alpha v\beta 3$ 介导EPCs修复损伤血管内皮及补阳还五汤的干预作用[J].湖南中医药大学学报,2018,38(3):261-265.

## 整合素 $\alpha v\beta 3$ 介导EPCs修复损伤血管内皮及补阳还五汤的干预作用

贺冰<sup>1</sup>,刘晓丹<sup>2</sup>,李亮<sup>3</sup>,李平<sup>2</sup>,张伟<sup>4\*</sup>

(1.湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙410005;2.中医药防治心脑血管疾病湖南省重点实验室,湖南长沙410208;

3.湖南中医药大学中医学院,湖南长沙410208;4.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南长沙410208)

**〔摘要〕**目的 探讨补阳还五汤促进EPCs修复损伤血管内皮的作用,从归巢环节阐释其作用机制,为中医药防治心脑血管疾病提供参考。方法 以补阳还五汤灌胃及尾静脉输注EPCs作用于内皮损伤的模型大鼠,从血管内皮形态、EPCs归巢等方面评价内皮损伤修复情况,从整合素 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 介导的SDF-1/CXCR-4信号通路了解该方促进EPCs归巢的机制。结果 与单用EPC组(E组)和单用药物组(b组)比较,补阳还五汤联合EPC组(B组) $\alpha v\beta 3$ 表达显著增加( $P<0.05$ ),血管SDF-1表达显著增高( $P<0.01$ )。结论 补阳还五汤能促进EPC修复损伤的血管内皮,其作用机制可能与该方能上调整合素 $\alpha v\beta 3$ 介导的SDF-1信号通路相关蛋白,促进EPCs的归巢有关。

**〔关键词〕**整合素 $\alpha v\beta 3$ ;整合素 $\alpha v\beta 5$ ;内皮祖细胞;补阳还五汤;归巢

**〔中图分类号〕**R289 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.03.008

### Intervention Effect of Buyang Huanwu Decoction on Integrin $\alpha v\beta 3$ -Mediated EPCs in Repairing Damaged Vascular Endothelium

HE Bing<sup>1</sup>, LIU Xiaodan<sup>2</sup>, LI Liang<sup>3</sup>, LI Ping<sup>2</sup>, ZHANG Wei<sup>4\*</sup>

(1. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China; 2. Hunan Key Laboratory of TCM Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Changsha, Hunan 410005, China;

3. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

4. College of Integrated Chinese and Western medicines, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**〔Abstract〕** Objective To investigate the role of Buyang Huanwu decoction (BYHWD) in promoting endothelial progenitor cell (EPC)-induced recovery of injured endothelial cells, and explain the mechanism from EPCs homing. Methods The endothelial injured rats were given gavage with BYHWD and vena caudalis injection of EPC. The repaired situation of injured endothelium was observed. The effect of BYHWD on EPC homing was analyzed from integrin  $\alpha v\beta 3$  and integrin  $\alpha v\beta 5$ -mediated SDF-1/CXCR-4 signaling pathway. Results Compared with group EPC (group E) and BYHED group (group b), the protein expression of vascular  $\alpha v\beta 3$  in BYHWD combined with EPC (group B) increased more significantly ( $P<0.05$ ), vascular SDF-1 expression increased significantly ( $P<0.01$ ). Conclusion BYHED could promote EPC repairing damaged endothelium, the mechanism may be related to promote EPCs homing through upregulating  $\alpha v\beta 3$ -mediated SDF-1 signaling pathway.

**〔Keywords〕** integrin  $\alpha v\beta 3$ ; integrin  $\alpha v\beta 5$ ; Endothelial progenitor cell; Buyang Huanwu decoction; homing

**〔收稿日期〕**2017-12-04

**〔基金项目〕**国家自然科学基金资助项目(81001494);湖南省教育厅重点实验室开放基金项目(15k059);湖南省自然科学基金项目(2016JJ4069)。

**〔作者简介〕**贺冰,女,硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合防治妇科疾病研究。

**〔通讯作者〕**\*张伟,男,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:zeen6463@sina.com。

血管内皮损伤是动脉粥样硬化等多种心脑血管疾病的始动因素和共同的病理基础<sup>[1]</sup>。因而,及时有效地修复损伤的血管内皮是防治心脑血管疾病发生发展的有效手段和重要策略。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是修复血管内皮的种子细胞<sup>[2]</sup>,由于种子细胞的生存依赖于快速的血管化<sup>[3]</sup>,因而促进 EPCs 的快速准确的归巢具有重要的科学意义。整合素的主要功能是黏附和信号传导,介导细胞、基质之间的相互作用,参与调节细胞的黏附、增殖、分化、迁移、凋亡、血管发生等<sup>[4-5]</sup>,基质细胞衍生因子-1(the stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其唯一受体趋化因子受体-4(CXC chemokine receptor 4, CXCR-4)轴在 EPCs 的归巢、动员和分化中发挥着关键作用<sup>[6]</sup>。因此整合素与 SDF-1/CXCR-4 轴是否为调控 EPCs 归巢并发挥修复作用的关键环节值得进一步探讨。中医药在防治心脑血管疾病方面积累了丰富的经验,补阳还五汤(BYH-WD)是中医益气活血法的代表方剂,本团队已有研究表明该方能促进内皮损伤的修复<sup>[7-9]</sup>,其机制与促进 EPCs 的归巢有关,但具体的作用环节和机制尚不清楚。因此,从整合素促进归巢环节加以研究补阳还五汤对 EPCs 修复受损内皮的调控机制,对于该方的合理运用具有重要意义,亦为中医药防治心脑血管疾病提供了新靶点、新参考。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

成年雄性 SD 大鼠,体质量 180~200 g,湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号:scxk(湘)2011-0003。

### 1.2 主要试剂和仪器

兔抗鼠多克隆 SDF-1 抗体(R&D Systems, Inc., USA),兔抗鼠单克隆 CXCR-4 抗体(abcam, USA),兔抗鼠多克隆  $\alpha$ v $\beta$ 3、 $\alpha$ v $\beta$ 5 抗体(Boster, WuHan),羊抗兔二抗(Boster, WuHan)等。DF5000B Leica 荧光显微镜、Leica CM 1850 冰冻切片机(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany);DYY-6C 电泳仪、DYCP-40D 迷你转印电泳仪(槽)(北京六一, CHN),图像分析软件 IPP6.0 等。

## 2 方法

### 2.1 EPCs 的培养、鉴定和标记

SD 大鼠适应性喂养 3 d 后颈椎脱臼处死,采用改良密度梯度离心的方法获取单个核细胞后培养<sup>[10]</sup>,

72 h 后半量换液,14 d 左右可见细胞铺满培养瓶后可进行鉴定或传代。(1)EPCs 功能学鉴定:按照文献方法<sup>[11-12]</sup>,完成 EPCs 细胞表面标志物及功能学鉴定,细胞传代备用。(2)参考文献<sup>[13]</sup>对 EPCs 进行标记。取培养 14 d 的 EPCs,将荧光染色剂 DAPI 加入 EPCs 中,终浓度为 50 mg/mol,在 37 °C CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 24 h,标记后的 EPCs 用无菌 PBS 冲洗 6 次,除去未结合的 DAPI,荧光显微镜下观察标记的 EPCs。

### 2.2 血管内皮损伤模型的建立

根据文献建立大鼠血管内皮损伤模型<sup>[14]</sup>,SD 雄性大鼠随机分组后,以配方为 2%胆固醇、0.5%胆酸钠、3%猪油、0.2%丙基硫氧嘧啶和 94.3%基础饲料的高脂饲料喂养,辅以 VitD 腹腔注射,70 万 U/kg,分 2 次注射,高脂喂养 2 周后第 1 次注射,又 2 周后第 2 次注射,各 35 万 U,持续高脂饲料喂养 12 周。随机取 5 只大鼠,观察内膜形态,计量检测内膜厚度,SA- $\beta$ -Gal 法检测内皮衰老情况,可见大鼠主动脉内膜增厚,出现动脉粥样硬化样改变,内皮衰老检测呈阳性,据此推测造模成功。

### 2.3 分组、给药及处理

模型大鼠随机分为单用补阳还五汤组(b组)、补阳还五汤联合 EPC 组(B组)、单纯 EPC 输注组(E组),模型组(M组)共 4 组,并以健康 SD 大鼠设为空白对照组(C组),合计 5 个组。按组别给予药物处理,B、b 组以中药灌胃补阳还五汤(生药 11.1 g/kg,1 次/d,连用 30 d),每周称体重调整灌胃药量,其余各组灌胃蒸馏水。B、E 组输注数量约为  $2 \times 10^6$  的 DAPI 标记的 EPCs 以 1 mL PBS 混悬,通过尾静脉于给药的第 8 d 一次性输注,其余各组输注 1 mL PBS,药物干预 30 d 后处死动物取材进行检测。

### 2.4 血管内皮 $\alpha$ v $\beta$ 3、 $\alpha$ v $\beta$ 5、SDF-1、CXCR-4 蛋白表达检测

分组、方法同前。各组大鼠于给药 30 天后即末次给药后次日,麻醉后处死动物,取出胸腹主动脉,将组织碾磨之后收集于干净 Ep 管中,Bradford 法测定蛋白质含量。用 SDS-PAGE 凝胶电泳法将蛋白转移至 PVDF 膜后加入 5%蛋白封闭液在室温下摇动孵育 2 h。加入 3 mL 用 TBST 稀释的 I 抗( $\alpha$ v $\beta$ 3、 $\alpha$ v $\beta$ 5:1 000、SDF-1 1:200、CXCR-4 1:1 000),4 °C 缓慢摇动过夜后加入入羊抗鼠、羊抗兔第 II 抗体 3 mL(1:4 000),37 °C 孵育 1 h。将膜放置于荧光成像仪内,用凝胶成像系统曝光后将胶片进行扫描,

用图像分析软件 IPP 6.0 对图像进行光密度分析。

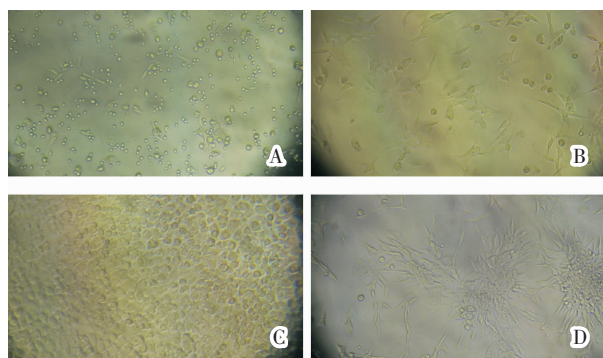
## 2.5 统计分析方法

运用统计学软件 SPSS 17.0 进行数据分析,实验结果所有数据均采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,多组间均数比较用单因素方差分析,组间两两比较方差齐者用 LSD 法,方差不齐者先将数据进行自然对数转换后再作单因素方差分析和两两比较。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 内皮祖细胞的生长情况

原代培养细胞后 48 h 可见大部分细胞贴壁,72 h 后可见细胞伸出伪足,5 d 后可见细胞呈铺路石状,7 d 后细胞梭形生长并开始融合,9 d 左右可达到融合 70%~80%,通过传代换液后细胞呈指数生长,14 d 左右可见集落形成。与单纯密度梯度离心法比较,一是获取细胞数量显著增加;二是细胞更易融合形成集落,大大加速了生长和传代,见图 1。



注:A.细胞培养 5 d 的形态;B.细胞培养 7 d 的形态;C.细胞培养 9 d 的形态;D.细胞培养 14 d 的形态

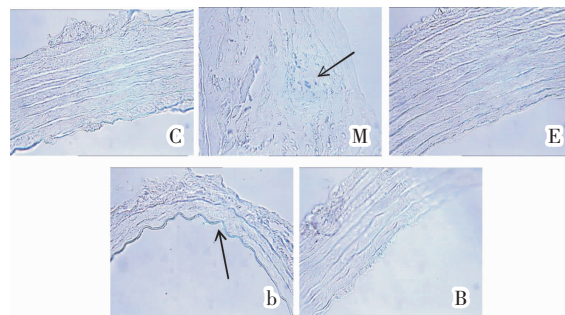
图 1 EPCs 培养形态( $\times 40$ )

### 3.2 各组造模情况比较

结果显示,M 组可见血管内膜显著增生,血管内膜中可见到 SA- $\beta$ -gal 染色阳性,呈中等强度表达,而 C 组表达呈阴性。与 M 组比较,E 组血管各层细胞排列整齐,血管内膜未见阳性表达,b 组血管内膜可见弱阳性表达,而 B 组血管内膜未见阳性表达,见图 2。

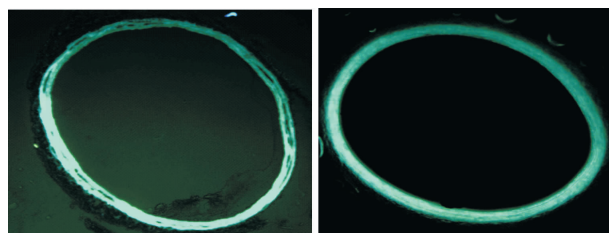
### 3.3 EPCs 的归巢

荧光显微镜下 B 组和 E 组血管壁可见蓝色荧光,尤其是在内膜部位及损伤严重部位的荧光表达更强;结合血管形态学及管壁计量检测结果可见输注 EPCs 的各组损伤修复较好,由此可知输注的 EPCs 归巢到损伤血管分化为内皮细胞参与了损伤血管内皮的修复,见图 3。



注:C.为空白对照组;M.为模型组;E.为 EPCs 组;b.为补阳还五汤组;B.为 EPC 联合补阳还五汤组。

图 2 各组造模情况的比较图( $\times 100$ )C 为对照组



注:左图为 B 组,右图为 E 组。

图 3 荧光下各组 EPCs 归巢情况图( $\times 40$ )

### 3.4 各组整合素表达的比较

与空白对照组比较,模型组  $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$  表达降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,各治疗组  $\alpha v\beta 3$  的表达均增加( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );与单纯 EPC 组比较,补阳还五汤联合 EPC 组  $\alpha v\beta 3$  表达有所增加但差异不明显( $P>0.05$ )。与单用补阳还五汤组比较,补阳还五汤联合 EPC 组  $\alpha v\beta 3$  表达显著增加( $P<0.05$ )。与模型组比较,各治疗组  $\alpha v\beta 5$  的表达增加( $P<0.05$ ),但各治疗组之间的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1,图 4。

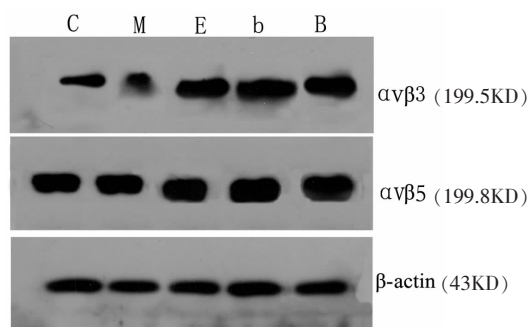
表 1 各组整合素分子  $\alpha v\beta 3$  和  $\alpha v\beta 5$  蛋白表达的比较

Group	n	$(\bar{x}\pm s, IOD)$	
		$\alpha v\beta 3/\beta$ -actin	$\alpha v\beta 5/\beta$ -actin
C	6	1.28 $\pm$ 0.09	0.66 $\pm$ 0.09
M	7	0.87 $\pm$ 0.10 <sup>*</sup>	0.59 $\pm$ 0.10 <sup>*</sup>
E	8	1.43 $\pm$ 0.09 <sup><math>\Delta</math></sup>	0.79 $\pm$ 0.07 <sup><math>\Delta</math></sup>
b	8	1.09 $\pm$ 0.10 <sup><math>\bullet</math></sup>	0.78 $\pm$ 0.09 <sup><math>\Delta</math></sup>
B	8	1.48 $\pm$ 0.12 <sup><math>\Delta\Delta</math>*</sup>	0.78 $\pm$ 0.10 <sup><math>\Delta</math></sup>

注:与 C 组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与 M 组比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P<0.05$ , <sup>$\Delta\Delta$</sup>  $P<0.01$ ;与 E 组比较, <sup>$\bullet$</sup>  $P<0.05$ ;与 b 组比较, <sup>$\star$</sup>  $P<0.05$ 。

### 3.5 各组 SDF-1、CXCR-4 表达的比较

结果表明:与空白对照组比较,模型组 SDF-1 蛋白表达显著升高( $P<0.05$ )。与模型组比较,补阳还五汤联合 EPC 组 SDF-1 蛋白表达显著升高 ( $P<$



注:C为空白对照组;M为模型组;E为单纯EPC输注组;b为单用补阳还五汤组;B为补阳还五汤联合EPC组。

图4 各组  $\alpha v\beta 3$  和  $\alpha v\beta 5$  蛋白表达图谱

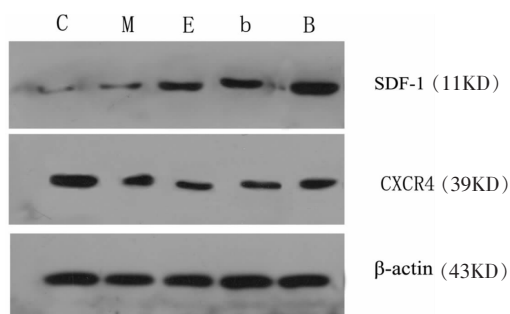
0.01), 而单用EPC组、补阳还五汤组与模型组比较无统计学意义( $P>0.05$ )。与单用EPC组比较,补阳还五汤联合EPC组SDF-1表达显著增高( $P<0.01$ )。与单用药物组比较,补阳还五汤联合EPC组SDF-1表达显著高于补阳还五汤组( $P<0.05$ )。

在CXCR-4蛋白表达方面,与空白组比较,模型组CXCR-4表达显著降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,b组表达下降( $P<0.05$ ),其余各治疗组CXCR-4变化无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2、图5。

表2 各组SDF-1、CXCR-4蛋白表达的比较 ( $\bar{x}\pm s$ , IOD)

Group	n	SDF-1/ $\beta$ -actin	CXCR4/ $\beta$ -actin
C	6	0.23 $\pm$ 0.15	0.80 $\pm$ 0.12
M	7	0.50 $\pm$ 0.10*	0.51 $\pm$ 0.11*
E	8	0.57 $\pm$ 0.12	0.57 $\pm$ 0.20
b	8	0.54 $\pm$ 0.09	0.36 $\pm$ 0.11 $\Delta$
B	8	0.89 $\pm$ 0.11 $\Delta\Delta\bullet\bullet\bullet$	0.54 $\pm$ 0.13*

注:与C组比较,\* $P<0.05$ ;与M组比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$ ;与E组比较, $\bullet\bullet P<0.01$ ;与b组比较,\* $P<0.05$ 。



注:C为空白对照组;M为模型组;E为单纯EPC输注组;b为单用补阳还五汤组;B为补阳还五汤联合EPC组。

图5 各组SDF-1、CXCR-4蛋白表达图谱

## 4 讨论

补阳还五汤出自清代名医王清任《医林改错》,

具有益气活血之功效,为治疗缺血性脑血管病及后遗症的有效方剂。已有研究表明<sup>[15-16]</sup>该方能通过增强VEGF及受体的表达和提高蛋白水平达到保护血管内皮的作用,能通过各种途径促进血管内皮细胞表达NO,从而达到保护血管内皮的作用<sup>[17]</sup>。在抗动脉粥样硬化方面,补阳还五汤内服加外敷治疗闭塞性周围动脉粥样硬化有显著疗效<sup>[18]</sup>。可以通过抑制诱导型一氧化氮合酶的表达降低动脉粥样硬化小鼠一氧化氮水平,防治动脉粥样硬化<sup>[19]</sup>。还能下调MMP-9的表达,降低血脂,具有抗动脉粥样硬化作用<sup>[20]</sup>。由此可见,该方具有较好的改善内皮功能的作用。其作用机制主要在于降血脂、抗氧化损伤、调节内皮活性物质分泌、抗栓与促栓平衡、抗细胞凋亡等方面。

整合素是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚单位组成,它们之间以非共价形式相连,目前研究已经发现形成24个异源二聚体<sup>[21]</sup>。其中 $\alpha v\beta 3$ 在新生血管内皮细胞有高度表达, $\alpha v\beta 3$ 与配体结合后通过丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)途径使内皮细胞增殖,分化和迁移形成血管。整合素家族的粘附分子在EPC的归巢中也起重要的作用,Schroeter等<sup>[22]</sup>发现瘦素(Leptin)能通过上调 $\alpha v\beta 5$ 促进EPC的修复损伤的血管。Walter等<sup>[23]</sup>的研究表明整合素 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 能加快EPC粘附至血管损伤处。另有研究表明,SDF-1/CXCR-4轴参与造血干/祖细胞、T细胞等细胞的趋化和迁移过程<sup>[24]</sup>。因而整合素与SDF-1/CXCR-4轴在EPCs的作用环节是否具有相关性有待证实。

本实验结果表明,与模型组相比,各实验组 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 的表达均有所增强,结合受损内皮修复情况和整合素的现代研究,可以推论 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 介导了EPC对损伤血管内皮的修复。与单用复方比较,复方联合EPC后 $\alpha v\beta 3$ 的表达增加。与单独输注EPC组比较,药物联合EPC输注组两类整合素的表达未见明显增加。从而提示,整合素在促进EPC归巢方面亦有一定的积极作用,这可能与整合素的支持、粘附作用有关。

SDF-1/CXCR4调控归巢方面,药物联合EPCs输注组的SDF-1表达高于单独输注EPCs组,亦高于两单独药物组。以上结果提示药物联合EPCs可能通过上调SDF-1的表达而促进EPCs迁移、归巢,促进了损伤内皮的修复。

综上所述,整合素 $\alpha v\beta 3$ 和SDF-1在EPCs的

归巢方面发挥了积极的作用,而补阳还五汤能上调前两者的表达,促进了 EPCs 的归巢,从而发挥修复损伤血管内皮的作用,两者的表达具有一定的正相关性,从而为整合素、SDF-1/CXCR4 轴作为调控 EPCs 的重要环节提供了实验参考,这方面的研究尚属空白,两者之间的沟通机制还有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] BARTON M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis endothelin receptor antagonists as novel therapeutics[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2000, 2(1):84-91.
- [2] YU J X, HUANG X F, LV W M, et al. Combination of stromal-derived factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor gene-modified endothelial progenitor cells is more effective for ischemic neovascularization[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(3):608-616.
- [3] VITACOLONNA M, BELHARAZEM D, HOHENBERGER P, et al. In-vivo quantification of the revascularization of a human acellular dermis seeded with EPCs and MSCs in co-culture with fibroblasts and pericytes in the dorsal chamber model in pre-irradiated tissue[J]. *Cell & Tissue Bank, Banking*, 2016, 19(3): 1-17.
- [4] SILVA R, D'AMICO G, HODIVALA-DILKE K M, et al. Integrins: the keys to unlocking angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(10):1703-1713.
- [5] ZHU C Q, POPOVA S N, BROWN E R, et al. Integrin  $\alpha 11$  regulates IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(28):11754-11759.
- [6] WOJAKOWSKI W, TENDERA M. Mobilization of bone marrow-derived progenitor cells in acute coronary syndromes[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2005, 43(4):229-232.
- [7] 井汶,吴颖昕,柴毅.加味补阳还五汤对氧化型低密度脂蛋白损伤血管内皮细胞的保护作用[J].*中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3):128-133.
- [8] 游宇,刘志勇,肖雄,等.补阳还五汤通过调节血管平滑肌细胞 CX43 作用于动脉粥样硬化的研究[J].*中药药理与临床*, 2016, 32(6):6-10.
- [9] 张淑萍,梁燕,邓常青.补阳还五汤和其有效部位对大鼠脑缺血再灌注后 IL-1 $\beta$  及相关因子表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*, 2007, 27(2):24-27.
- [10] YIN T, MA X L, ZHAO L, et al. Angiotensin II promotes NO production, inhibits apoptosis and enhances adhesion potential of bone marrow-derived endothelial progenitor cells[J]. *Cell Res*, 2008, 18(7):792-799.
- [11] ZHAO M, WANG X X, WAN W H. Effects of the ginkgo biloba extract on the superoxide dismutase activity and apoptosis of endothelial progenitor cells from diabetic peripheral blood[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1):220-227.
- [12] ZHANG J C, LÜ G. Effect of 17 $\beta$  estradiol in rat bone marrow derived endothelial progenitor cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(1): 178-182.
- [13] 黎叶飞,盛臻强,王毅,等.内皮祖细胞和胰岛素样生长因子-1 联合移植治疗急性心肌梗死的实验研究[J].*南通大学学报(医学版)*, 2016, 36(1):29-34
- [14] 沈丽,卢维晟,姚俊宇,等.不同方法建立动脉粥样硬化大鼠模型型的比较[J].*心脏杂志*, 2005, 17(1):18-20.
- [15] 黄昕,周胜强,刘胜贤,等.补阳还五汤对去势脑缺血雌性大鼠海马神经干细胞增殖及 ERK/CREB 信号通路的影响[J].*湖南中医药大学学报*, 2006, 36(12):1-6.
- [16] 卢永康,彭康,张家杰,等.补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠模型血管内皮生长因子表达的影响[J].*辽宁中医杂志*, 2008, 35(11):1756-1758.
- [17] 张伟,吴露,陈北阳,等.补阳还五汤及有效组分对大鼠增生血管内膜细胞外基质蛋白表达的影响[J].*中国病理生理杂志*, 2010, 26(1):169-173.
- [18] 景国际.补阳还五汤加味治疗闭塞性周围动脉粥样硬化疗效观察[J].*中外健康文摘(医药月刊)*, 2008, 5(6):375-377.
- [19] 孙学刚,赵益业,谢小丹,等.补阳还五汤对动脉粥样硬化小鼠诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J].*中药药理与临床*, 2006, 22(1): 9-11.
- [20] 张红珍,李丽,刘亚明.补阳还五汤对动脉粥样硬化模型主动脉基质金属蛋白酶表达量的影响[J].*中国中医急症*, 2008, 17(5): 649-652.
- [21] CARMONA G, CHAVAKIS E, KOEHL U, et al. Activation of Epc stimulates integrin-dependent homing of progenitor cells [J]. *Blood*, 2008, 111(5):2640-2646.
- [22] SCHROETER M R, LEIFHEIT M, SUDHOLT P, et al. Leptin enhances the recruitment of endothelial progenitor cells into neointimal lesions after vascular injury by promoting integrin-mediated adhesion[J]. *Circ Res*, 2008, 103(5):536-544.
- [23] WALTER D H, RITTIG K, BAHLMANN F H, et al. Statin therapy accelerates re-endothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells[J]. *Circulation*, 2002, 105(25):3017-3024.
- [24] 余勤,林洁,刘丽珍,等.SDF-1/CXCR4 轴通过调控间充质干细胞定向分化修复缺氧缺血性脑损伤[J].*中国病理生理杂志*, 2012, 28(8):1424-1430.

(本文编辑 李杰)