

## 黄芪甲苷联合依那普利治疗改善小鼠急性心肌梗死后心功能

孙东岳, 卢飞艳, 丁燕子, 吴恒芳, 卞智萍, 陈相健\*, 杨 笛\*

南京医科大学第一附属医院心脏科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** **目的:**探讨黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)联合依那普利治疗急性心肌梗死小鼠对心功能改善及其促血管新生的作用机制。**方法:**24只8周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为4组:假手术(Sham)组、对照(CTL)组、依那普利(Enalapril)组、黄芪甲苷+依那普利(AS-IV+Enalapril)组,除Sham组外,对CTL组、Enalapril组、AS-IV+Enalapril组3组小鼠均行冠状动脉左前降支结扎术构建心梗模型。对Enalapril组(Enalapril 7.5 mg/kg)、AS-IV+Enalapril组(AS+IV 10 mg/kg + Enalapril 7.5 mg/kg)小鼠分别以对应药物进行治疗。2周后行超声检查测定心功能。以HE染色观察心脏病理改变。以CD31/VEGFR3免疫荧光染色观察各组血管密度及血管新生情况。**结果:**与CTL组相比,Enalapril组和AS-IV+Enalapril组小鼠心功能得到明显改善,且AS-IV+Enalapril组优于Enalapril组;CD31/VEGFR3双荧光染色显示,与CTL组相比,Enalapril组和AS-IV+Enalapril组小鼠梗死边缘区血管密度增高,新生血管比率增高,且AS-IV+Enalapril组优于Enalapril组。**结论:**黄芪甲苷联合依那普利可有效改善急性心肌梗死后小鼠的心功能,并可促进心肌梗死边缘区血管新生。

**[关键词]** 黄芪甲苷;依那普利;小鼠;急性心肌梗死

**[中图分类号]** R542.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)07-945-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20180714

## Astragaloside-IV combined with enalapril improves the cardiac function of mice with acute myocardial infarction

Sun Dongyue, Lu Feiyan, Ding Yanzi, Wu Hengfang, Bian Zhiping, Cheng Xiangjian\*, Yang Di\*

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of astragaloside IV combined with enalapril on cardiac function after acute myocardial infarction (AMI) in mice. **Methods:** Twenty-four 8-week old male C57BL/6 mice were randomly divided into 4 groups, including the sham group, the CTL group, the enalapril group and the AS-IV+enalapril group. The CTL group, the enalapril group and the AS-IV+enalapril group were subjected to left anterior descending coronary artery ligation as AMI model. Mice in the enalapril group (enalapril 7.5 mg/kg) and the AS-IV+enalapril group (AS+IV 10 mg/kg + enalapril 7.5 mg/kg) were treated with the corresponding medicine, respectively. Echocardiography was applied to measure cardiac function 2 weeks later. Pathological changes of heart were studied by HE staining. CD31/ VEGFR3 double immunofluorescent staining were used to observe the density of vessels and angiogenesis. **Results:** Compared to the CTL group, the cardiac function was significantly improved in the enalapril group and the AS-IV+enalapril group, especially the latter one. Compared to the CTL group, there was significantly more angiogenesis to be observed in the peri-infarction region of the enalapril group and the AS-IV+enalapril group. This effect was better in the AS-IV+enalapril group. **Conclusion:** Astragaloside-IV combined with enalapril can effectively improve the cardiac function of mice after myocardial infarction and promote the regeneration of blood vessels in the peri-infarction region.

**[Key words]** astragaloside IV; enalapril; mouse; acute myocardial infarction

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(07):945-949, 1000]

**[基金项目]** 科技部国家重点研发计划(2016YFA0201304);  
江苏省自然科学基金(BK20151587)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: diyang@njmu.edu.cn;  
chenxiangjian@njmu.edu.cn

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是因冠状动脉急性、持续的缺血导致的心肌坏死,在全球有较高的死亡率和发病率,是致死及致残的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。梗死区域的修复作用对维持

心脏结构完整性及心功能恢复有重要意义,而血管再生则是心脏修复的中心环节。已有多项研究提示促进血管再生治疗有利于改善AMI预后,其理论基础是梗死区域血管再生受阻会导致梗死边缘区细胞低灌注、缺血和缺氧,从而进一步加重心肌细胞丧失与心梗范围扩大<sup>[2-4]</sup>。促血管再生治疗可增加梗死边缘区血管数量,增加梗死边缘区组织灌注,从而延缓心肌梗死的进展。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)通过改善心肌重构和减轻心室过度扩张从而减少充盈性心力衰竭发生的效果已得到公认<sup>[5-6]</sup>,但对AMI预后作用仍然不理想。祖国医学中,应用“生脉”、“生新”、“生血”药物治疗缺血性疾病是其特色之一,黄芪就是其中一种药物<sup>[7]</sup>。黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)是黄芪的主要有效成分之一,具有抗心肌肥大、保护心肌和内皮细胞、改善心肌能量代谢等心血管保护作用,其改善AMI动物模型心功能的作用已被多次报道<sup>[8-10]</sup>,但具体机制尚不明确。本研究旨在探究AS-IV联合ACEI类药物依那普利(enalapril)对AMI小鼠的治疗作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

清洁级C57B/L6小鼠24只,体重23.9~29.2 g, 8周龄,雄性[扬州大学比较医学中心(批准号scxk 2012-0004)]。

黄芪甲苷(南京春秋生物工程公司),依那普利(国药准字号H32026567,规格10 mg,扬子江药业集团江苏制药股份有限公司),生理盐水(国药准字号H20033844,河北天成药业股份有限公司);小动物呼吸机(上海奥尔科特生物技术有限公司),高分辨率成像系统(VisualSonics,加拿大);小鼠CD31抗体(ab24590, Abcam公司,英国),大鼠VEGFR3抗体(NBP1-43259, Novus公司,美国);驴抗兔红色荧光二抗(A0453, 上海碧云天);驴抗大鼠绿色荧光二抗(A21208, Life Invitrogen公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组及急性心肌梗死模型建立

将小鼠随机分为4组:假手术(Sham)组、对照(CTL)组、依那普利(Enalapril)组、黄芪甲苷+依那普利(AS-IV+Enalapril)组,每组均6只。在体式显微镜下开胸,Sham组立即关胸缝合,对CTL组、Enalapril组、AS-IV+Enalapril组均在左心耳下缘2 mm处以6-0尼龙结扎线结扎小鼠冠状动脉左前降支构建

心梗模型。术后存活小鼠当日立即给药,对Sham组和CTL组用生理盐水腹腔注射并灌胃,Enalapril组用生理盐水腹腔注射+依那普利灌胃、AS-IV+Enalapril组用黄芪甲苷腹腔注射+依那普利灌胃。生理盐水和依那普利按7.5 mg/kg灌胃,黄芪甲苷浓度1 mg/mL(HPBCD助溶)和生理盐水按10 mg/kg腹腔注射,每日1次,连续治疗2周。

#### 1.2.2 小鼠心功能检查

治疗2周后应用超声心动图检查心功能。将小鼠称重后置于异氟烷麻醉箱中进行麻醉。将小鼠胸部进行脱毛处理,仰卧固定于检测板上,涂上适量的超声耦合剂进行超声心动图检测,图像深度调为2 cm左右,频率为21 MHz,以M型超声心动图进行连续测量左室射血分数(EF%)及短轴缩短率(FS%)。

#### 1.2.3 心肌梗死边缘区域HE染色

超声检查结束后处死小鼠,立即摘取心脏。常规石蜡包埋后,由心尖开始修整直到出现非梗死的心肌组织,连续5 μm切片至远离梗死的部位,切片进行HE染色,显微镜下观察病理改变。其余标本OCT包埋后-80℃保存备用。

#### 1.2.4 免疫荧光检测血管新生标记物

将标本自-80℃冰箱取出,用冰冻切片机(徕卡公司,德国)8 μm切片,室温放置5 min后,双蒸水浸泡5 min, PBS洗2次,每次5 min。0.1% Triton X-100透膜处理10 min。PBS洗3次。免疫羊血清封闭4℃过夜。倾去封闭血清,直接滴加配制好的CD31/VEGFR3一抗共孵育液(CD31一抗1:500稀释; VEGFR3一抗1:200稀释制,4℃湿盒过夜。次日取出,倾去一抗, PBS清洗3次。滴加配制好的驴抗大鼠/驴抗兔二抗共孵育液(驴抗兔二抗1:500稀释; 驴抗大鼠二抗1:200稀释),室温避光湿盒孵育2~4 h。倾去二抗, PBS清洗1遍,加DAPI复染2 min。倾去DAPI, PBS清洗3次。抗淬灭封片剂封片,荧光显微镜下观察并拍照。用图像软件Image Pro Plus 6.0(Media Cybernetics公司)分析新生血管和成熟血管密度,以CD31作为成熟血管标记物, VEGFR3作为新生血管标记物。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件对数据进行统计分析,用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示计量资料,方差齐时,各组均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差异法(LSD);方差不齐时,两两比较用Dunnett's T3方法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 黄芪甲苷联合依那普利改善心肌梗死小鼠心功能

术后2周检测小鼠心功能发现,与Sham组相比,CTL组左室射血分数(EF%)和短轴缩短率(FS%)明显下降( $P < 0.05$ );与CTL组相比,Enalapril组心功能明显改善( $P < 0.05$ ),AS-IV+Enalapril组心功能改善优于Enalapril组( $P < 0.05$ ,表1)。

表1 治疗2周后小鼠左室射血分数和短轴收缩率

Table 1 Left ventricular ejection fraction and fractional shortening in different groups after treatment for 2 weeks (%)

组别	EF	FS
Sham组	78.95 ± 7.47	45.35 ± 9.45
CTL组	24.84 ± 5.87*	11.40 ± 3.27*
Enalapril组	40.28 ± 5.93#	18.99 ± 4.45#
AS-IV+Enalapril组	59.20 ± 5.02 <sup>Δ</sup>	30.41 ± 3.53 <sup>Δ</sup>

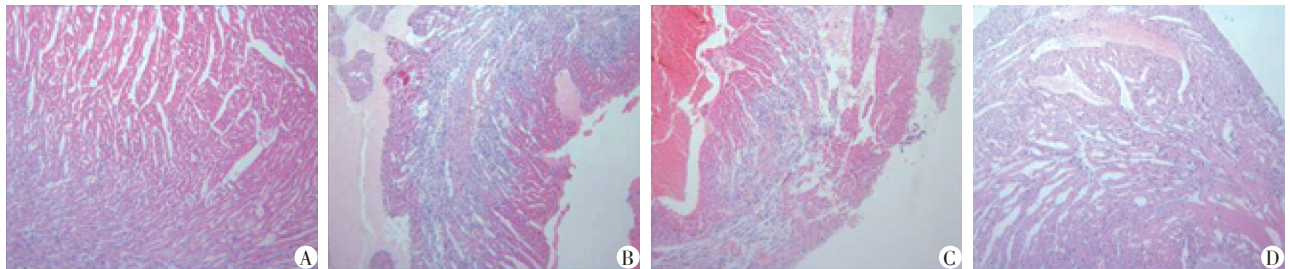
与Sham组比较,\* $P < 0.05$ ;与CTL组比较,# $P < 0.01$ ;与Enalapril组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ( $n=6$ )。

### 2.2 心脏组织病理学观察

显微镜观察小鼠心肌HE染色切片,Sham组细胞间隙均匀,细胞界限清晰,横纹排列整齐,均显示为正常的心肌细胞形态。CTL组心梗边缘区心肌变长变粗,排列错乱,细胞间隙变宽,横纹肌断裂明显,大量炎症细胞浸润。Enalapril组与CTL组相比,心梗边缘区心肌排列较整齐,细胞间隙相对小,炎症细胞相对少。AS-IV+Enalapril组与Enalapril组对比,心梗边缘区细胞间隙较均匀,横纹排列稍整齐,炎症细胞浸润少(图1)。

### 2.3 黄芪甲苷联用依那普利增高心肌梗死小鼠心脏梗死边缘区CD31<sup>+</sup>血管密度

CD31又称为血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31),是血管内皮细胞的标记物。对4组均进行了梗死中心区、梗死边缘区、远离梗死区CD31<sup>+</sup>血管密度测定。结果发现:在梗死中心区,与Sham组比,CTL组的CD31<sup>+</sup>血管密度显著降低( $P < 0.05$ );在梗死边缘区,与Sham组相比,CTL组的血管密度显著降低( $P < 0.05$ );与CTL组相比,Enalapril组的血管



A:Sham组;B:CTL组;C:Enalapril组;D:AS-IV+Enalapril组。

图1 治疗2周后各组心脏形态学观察(HE,×400)

Figure 1 Cardiac morphology in different groups after treatment for 2 weeks(HE,×400)

密度明显升高( $P < 0.05$ );AS-IV+Enalapril组血管密度明显高于Enalapril组( $P < 0.05$ )。在梗死中心区和远离梗死区,CTL组、Enalapril组、AS-IV+Enalapril组无明显差别(图2)。

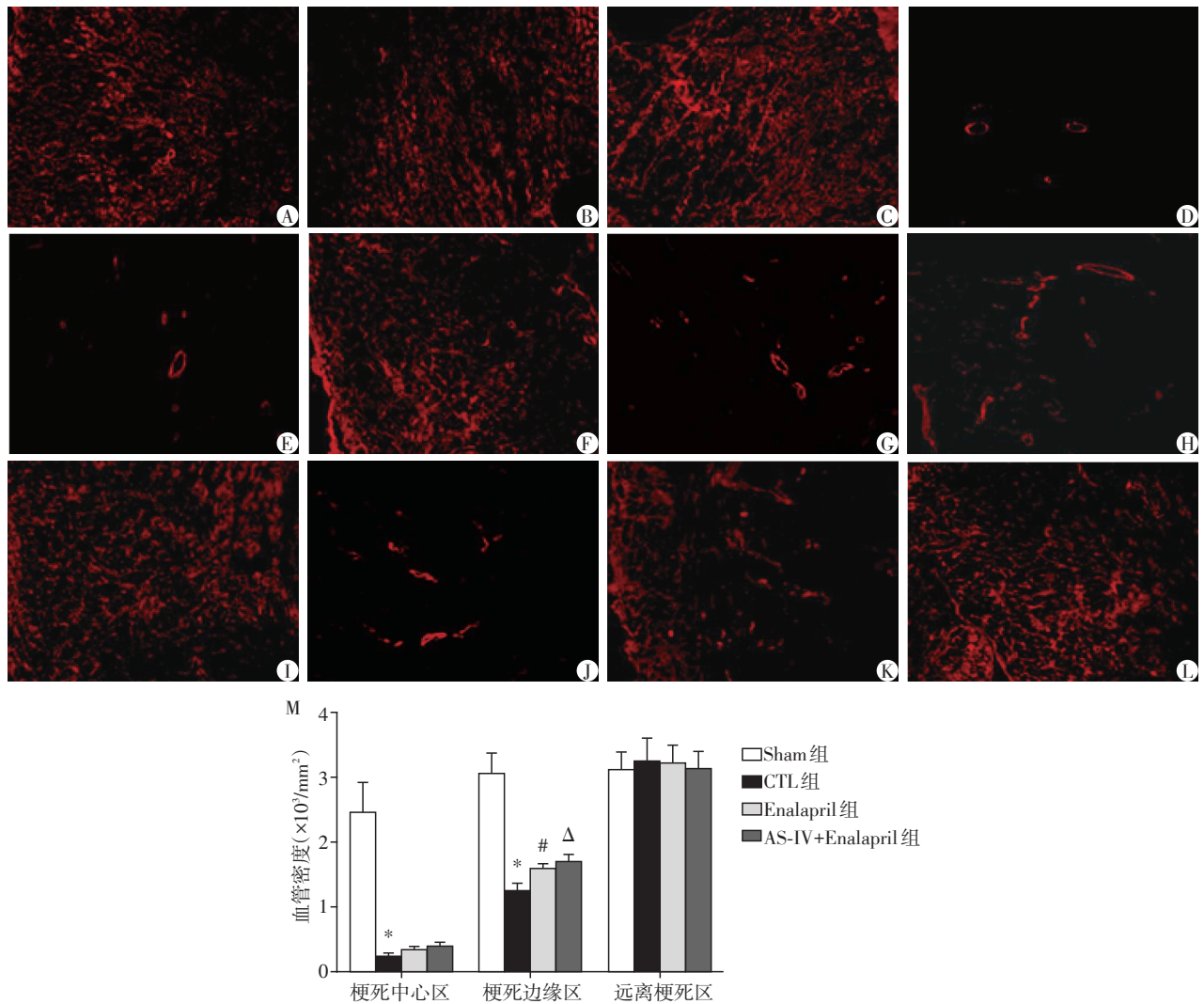
### 2.4 黄芪甲苷联用依那普利增高心肌梗死小鼠心脏梗死边缘区VEGFR3<sup>high</sup>/CD31<sup>low</sup>新生血管比率

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是调节血管再生的重要因子,其配体VEGFR3是血管再生的标记物,新生血管内皮细胞高表达VEGFR3且低表达CD31。VEGFR3<sup>high</sup>/CD31<sup>low</sup>双标免疫荧光染色发现,与Sham组相比,CTL组新生血管比率升高( $P < 0.05$ );和CTL组相比,Enala-

pril组新生血管比率明显升高( $P < 0.05$ );AS-IV+Enalapril组新生血管比率明显高于Enalapril组( $P < 0.05$ ,图3)。

## 3 讨论

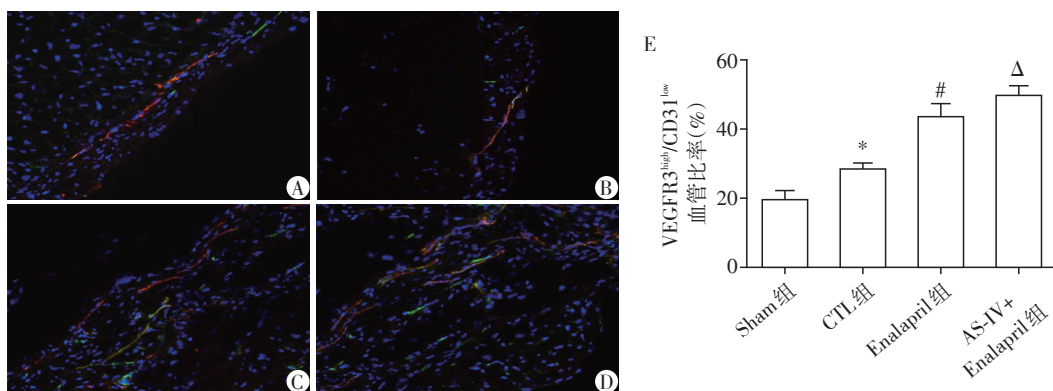
本研究建立小鼠心梗模型,应用黄芪甲苷联合依那普利治疗,改善心梗小鼠的心功能,观察治疗对血管新生的作用。结果显示,CTL组的各项心功能指标较Sham组都有显著下降,表明心梗模型构建成功。与CTL组相比,Enalapril组心功能均有明显改善,这与既往研究结果相一致<sup>[11]</sup>。而与Enalapril组相比,AS-IV联合Enalapril的效果明显优于单用



A、B: Sham组左心室前壁; C: Sham组左心室后壁; D: CTL组梗死区; E: CTL组梗死边缘区; F: CTL组远离梗死区; G: AS-IV组梗死区; H: AS-IV组梗死边缘区; I: AS-IV组远离梗死区; J: Enalapril组梗死区; K: Enalapril组梗死边缘区; L: Enalapril组远离梗死区; M: 各组不同区域CD31<sup>+</sup>血管密度比较, 与Sham组比较, \* $P < 0.05$ ; 与CTL组比较, <sup>#</sup> $P < 0.01$ ; 与Enalapril组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$  ( $n=6$ )。

图2 治疗2周后各组不同区域CD31<sup>+</sup>血管密度(×200)

Figure 2 CD31<sup>+</sup> Vascular density of different regions in different groups after treatment for 2 weeks(×200)



A: Sham组; B: CTL组; C: Enalapril组; D: AS-IV+Enalapril组; E: 2周后各组VEGFR3和CD31双染标记新生血管占血管总数的比例, 与Sham组比较, \* $P < 0.05$ ; 与CTL组比较, <sup>#</sup> $P < 0.01$ ; 与Enalapril组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$  ( $n=6$ )。

图3 治疗2周后各组VEGFR3和CD31免疫荧光双染结果(×200)

Figure 3 VEGFR3 and CD31 double staining marker in different groups after treatment for 2 weeks(×200)

Enalapril。既往研究结果提示AS-IV有缓解缺血/再灌注损伤,降低氧化应激,抑制钙离子超载和调节血管内皮的作用<sup>[12-18]</sup>,AS-IV联合Enalapril存在协同作用。

本研究还观察了联合用药对心梗小鼠血管内皮细胞新生的改善作用。心肌梗死后,心梗边缘区域血管会减少,并伴有血管功能障碍,这会引发细胞死亡,导致心肌细胞收缩功能障碍和心室重构,最终影响心功能。通过保护血管或者促进血管新生的方式改善心梗边缘区的血供将有效阻断这一进程,从而改善灌注、改善冬眠心肌和顿抑心肌功能,减少心室扩张及心室重构<sup>[19]</sup>。CD31是成熟血管内皮细胞的特异性标记物<sup>[20]</sup>,本研究中CD31免疫荧光染色观察到在梗死中心区各组血管密度显著减少,各组之间无明显差异,药物治疗不能改善此区域血管数量的下降。而在梗死边缘区,与CTL组相比,Enalapril组的血管密度升高,AS-IV+Enalapril组血管密度明显高于Enalapril组,这提示Enalapril治疗可以保护梗死边缘区血管密度,有利于边缘区缺血心肌细胞的血流灌注,减小梗死区域,而联用AS-IV可加强Enalapril的作用。

药物增高心梗小鼠梗死边缘区血管密度的可能原因:①保护既有的血管;②促发新生的血管。为探索AS-IV+Enalapril联用对血管新生的影响,本研究中应用VEGFR3免疫荧光标记。VEGFR3在血管再生过程中表达在新生血管内皮细胞上,高表达VEGFR3且低表达CD31的血管可以推断为新生血管<sup>[21-22]</sup>。VEGFR3<sup>high</sup>/CD31<sup>low</sup>双标免疫荧光染色中,CTL组与Sham组相比梗死边缘区血管明显减少,新生血管增多。Enalapril组在梗死边缘区较CTL组有明显的血管生成,联用AS-IV组新生血管作用增强,结果提示Enalapril治疗可促进梗死边缘缺血区促生新生血管以增加冠脉血供,AS-IV增强此作用,有助于缓解心肌缺血,改善心功能<sup>[23-24]</sup>。

综上所述,黄芪甲苷与依那普利联用可以改善心肌梗死后小鼠的心功能,可能与促进心肌梗死边缘区血管新生有关,具体分子机制有待进一步研究。

#### [参考文献]

[1] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(20):2525-2538  
[2] Ahn A, Frishman WH, Gutwein A, et al. Therapeutic angiogenesis: a new treatment approach for ischemic heart disease: part I [J]. *Cardiol Rev*, 2008, 16(4):163-171

[3] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis [J]. *Cell*, 2011, 146(6):873-887  
[4] Boodhwani M, Sodha NR, Laham RJ, et al. The future of therapeutic myocardial angiogenesis [J]. *Shock*, 2006, 26(4):332-341  
[5] 金 玫. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):675-690  
[6] 张 晶,王艳飞,贾新未,等. 咪达普利对非高血压AMI患者溶栓后血浆CRP、BNP水平及心功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(5):460-462  
[7] Yang Y, Chin A, Zhang L, et al. The role of traditional Chinese Medicines in osteogenesis and angiogenesis [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(1):1-8  
[8] Ren S, Zhang H, Mu Y, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: a literature review [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(3):413-416  
[9] Tu L, Pan CS, Wei XH, et al. Astragaloside IV protects heart from ischemia and reperfusion injury via energy regulation mechanisms [J]. *Microcirculation*, 2013, 20(8):736-747  
[10] Cheng S, Yu P, Yang L, et al. Astragaloside IV enhances cardioprotection of remote ischemic conditioning after acute myocardial infarction in rats [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11):4657-4669  
[11] 付珊珊,陈琳琳,傅 强,等. 依那普利对小鼠心肌梗死后Th1/Th2、Treg/Th17的调节作用 [J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(8):1000-1004  
[12] Han XH, Liu P, Zhang YY, et al. Astragaloside IV regulates expression of ATP-sensitive potassium channel subunits after ischemia-reperfusion in rat ventricular cardiomyocytes [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4):321-326  
[13] 胡鸣旭,刘 莉. 黄芪甲苷对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(1):40-42  
[14] Hu T, Fei Z, Wei N. Chemosensitive effects of astragaloside IV in osteosarcoma cells via induction of apoptosis and regulation of caspase-dependent Fas/FasL signaling [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6):1159-1164  
[15] Chen X, Peng LH, Li N, et al. The healing and anti-scar effects of astragaloside IV on the wound repair *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3):721-727  
[16] Yang J, Wang HX, Zhang YJ, et al. Astragaloside IV attenuates inflammatory cytokines by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in isoproterenol-induced myocardial hypertrophy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3):1062-1070  
[17] 蒋洪强,张金国,谭洪勇,等. 黄芪甲苷对慢性心力衰竭 (下转第1000页)

涉及双侧内固定时,也只需行双侧后正中中线旁直切口,创伤小,术后并发症少,效果显著。由于Wiltse入路手术时间短,创伤小,对脊柱的完整性及稳定性影响小,故有利于早期康复锻炼,使术后恢复时间缩短,更能降低术后感染的风险,减少了住院时间<sup>[10]</sup>。

Wiltse入路手术中,也有许多注意点。首先确定Wiltse间隙是手术顺利进行的关键,由于多裂肌在胸腰移行部及下腰部的走行方式不同,因此在切口选择时也需作相应调整,在胸腰移行部,Wiltse间隙靠近后正中中线,因此切口可相应靠近后正中中线,而在下腰部,多裂肌靠外走行,可取后正中中线旁开3~4 cm<sup>[11]</sup>,所以术前MR影像对明确肌间隙位置至关重要。切口长度的选择则根据肿瘤大小确定,一般以肿瘤所在节段,取切口达上下各一节段的棘突平面,这样既能比较好地暴露肿瘤,也过大损伤正常组织。当肿瘤体积较大、累及范围较广时,可去除横突,更好地暴露及切除肿瘤,且并不影响脊柱后柱的稳定性,对术后功能的恢复影响较小。而当肿瘤侵犯椎间孔时,应先明确神经根位置,循神经根探查椎间孔,切除椎间孔内肿瘤,同时注意保护神经根的完整性。与此同时,许多神经鞘瘤存在分叶状生长,因此术前应根据影像资料明确肿瘤大小及位置,术中仔细探查,以防遗漏。

[参考文献]

[1] Watkins MB. Posterolateral fusion of the lumbar and lumbosacral spine[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1953, 35A(4): 1014

[2] Wiltse LL, Bateman JG, Hutchinson RH, et al. The para-

spinal sacrospinalis - splitting approach to the lumbar spine.[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1968, 50(5):919-926

[3] 刘列华,张 鸿,周 强. Wiltse入路在脊柱后路手术中的应用[J]. *局解手术学杂志*, 2015, 24(4):453-457

[4] 蒋宋怡,胡志军,范顺武,等. 两种入路在腰椎椎体间融合术中多裂肌损伤的病例对照研究[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(9):735-740

[5] 庞正宝,庞帮镭,汤优民,等. Wiltse入路治疗单节段胸腰椎骨折对多裂肌影响的研究[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(2):72-80

[6] Olivier E, Beldame J, Ould SM, et al. Comparison between one midline cutaneous incision and two lateral incisions in the lumbar paraspinal approach by Wiltse: a cadaver study[J]. *Surg Radiol Anat*, 2006, 28(5):494-497

[7] 宋碧晖,刘万军,董学海. Wiltse经椎旁肌间隙入路治疗胸腰椎骨折患者疗效观察[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(11):1015-1018

[8] 李 峰,方苏亭,霍雄涛,等. 小切口肌间隙入路在治疗胸腰椎骨折中的应用[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2013, 21(8):18-20

[9] 严清理,张本其,桂春生,等. 传统后正中入路与Wiltse入路治疗胸腰段骨折的比较[J]. *脊柱外科杂志*, 2014, 12(4):231-234

[10] Ulutaş M, Yıldız C, Seçer M, et al. Comparison of Wiltse and classical methods in surgery of lumbar spinal stenosis and spondylolisthesis [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2015, 49(4):251-257

[11] 桂柯科,俞永林,赵明东,等. 中国人Wiltse椎旁肌间隙入路的观察与测量[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(22):3504-3509

[收稿日期] 2018-03-07

(上接第949页)

大鼠心肌纤维化和结缔组织生长因子表达的影响[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(2):165-169

[18] 贺永贵,郑 桓,张国彬,等. 黄芪甲苷对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>所致大鼠心肌细胞线粒体损伤的保护作用及其机制研究[J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(17):1519-1523

[19] Oostendorp M, Douma K, Wagenaar A, et al. Molecular magnetic resonance imaging of myocardial angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2010, 121(6):775-783

[20] Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, et al. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule - 1 (CD31)[J]. *Cur Opin Hematol*, 2016, 23(3):253-259

[21] Zarkada G, Heinolainen K, Makinen T, et al. VEGFR3 does not sustain retinal angiogenesis without VEGFR2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(3):761-766

[22] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling-in control of vascular function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(5):359-371

[23] Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3):563-581

[24] Zhang Y, Hu G, Li S, et al. Pro-angiogenic activity of astragaloside IV in HUVECs *in vitro* and zebrafish *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3):805-811

[收稿日期] 2018-03-15