

· 综述 ·

中医药调控血管新生作用机制的研究进展

张泽明¹, 刘兰椿¹, 李启杨², 孙璇¹, 张若琪¹, 张翼遥¹, 王阶^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 湖北中医药大学, 武汉 430000)

[摘要] 血管新生作为维持组织灌注和修复缺血损伤的核心机制,在冠心病、外周动脉疾病等缺血性疾病中发挥关键作用。中医药凭借其多靶点、协同调节的优势,为血管再生治疗提供了独特视角。基于此,笔者拟深入探讨血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体(VEGF/VEGFR)、Notch、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)及血管生成素/内皮细胞TEK酪氨酸激酶(Ang/Tie2)等关键信号通路的协同作用,并阐释内皮细胞代谢重编程与外泌体介导的细胞间通讯在其中的驱动机制。基于现有文献,总结了中药天然活性成分(如萜类、丹参酮类及黄酮类等)对血管新生的微环境依赖性与双向调控特征。此外,系统论述了中医经典复方如何通过保护神经-血管单元、募集周细胞及重塑微环境,实现血管生成与功能完善。现有文献强调了中医药的多靶点协同与时序调控优势,但也存在异质性强、缺乏功能性评估与高质量临床试验等问题;未来需整合多组学解析网络机制、优化复方配伍,并开展多中心研究,推动创新制剂开发。该综述凸显了中医药在血管新生中的学术价值,为缺血性疾病提供证据基础,并支持多学科融合创新。

[关键词] 血管新生; 双向调节; 缺血性疾病; 信号通路; 中医药; 多途径协同

[中图分类号] R242;R543;R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0277-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260262

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260302.1031.002>

[网络出版日期] 2026-03-02 11:05:32 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Regulating Angiogenesis: A Review

ZHANG Zeming¹, LIU Lanchun¹, LI Qiyang², SUN Xuan¹, ZHANG Ruoqi¹, ZHANG Yiyao¹, WANG Jie^{1*}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430000, China)

[Abstract] Angiogenesis, as a core mechanism for maintaining tissue perfusion and repairing ischemic injury, plays a crucial role in ischemic diseases such as coronary heart disease and peripheral arterial disease. Traditional Chinese medicine (TCM), with its advantages of multi-target and synergistic regulation, provides a unique perspective for therapeutic angiogenesis. Based on this, this article intends to delve into the synergistic effects of key signaling pathways, including vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor (VEGFR), Notch, phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR), and angiopoietin/endothelial TEK tyrosine kinase (Ang/Tie2), and elucidate the driving mechanisms of endothelial cell metabolic reprogramming and exosome-mediated intercellular communication within this process. Based on existing literature, it summarizes the microenvironment-dependent and bidirectional regulatory characteristics of natural active components of TCM (such as terpenes, tanshinones, and flavonoids) on angiogenesis. Furthermore, it systematically discusses how classical TCM formulas achieve blood vessel formation and functional maturation by protecting the neurovascular units, recruiting pericytes, and remodeling the microenvironment. Current evidence highlights the advantages of multi-target synergy and temporal regulation in TCM, but also reveals challenges such as high heterogeneity and a lack of functional evaluations and high-quality clinical trials. Future efforts should integrate multi-omics to decipher network mechanisms, optimize formula compatibility, and conduct multicenter studies to promote the development of innovative preparations. This review highlights the academic value of TCM in angiogenesis, provides an

[收稿日期] 2025-12-04

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(82230124);中央高水平中医医院临床科研业务项目(HLCMHPP2023083);国家中医药管理局第二届全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号);重大疑难疾病中西医临床协作项目(ZDYN-2024-A-016)

[第一作者] 张泽明,在读硕士,从事中西医结合防治心血管疾病研究,E-mail:19103122980@163.com

[通信作者] *王阶,博士,博士生导师,主任医师,从事中西医结合防治心血管疾病研究,E-mail:wangjie0103@126.com

evidence base for treating ischemic diseases, and supports multidisciplinary integration and innovation.

[Keywords] angiogenesis; bidirectional regulation; ischemic diseases; signaling pathways; traditional Chinese medicine; multi-channel collaboration

血管新生是指从既有血管网络形成新生血管的生物学过程,作为维持组织灌注、支持生理功能及应对缺血损伤的核心机制,在多种缺血性疾病中具有关键治疗意义。该过程始于内皮细胞(ECs)在血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等调控因子作用下发生增殖、迁移与分化,最终通过周细胞覆盖及基底膜重塑形成结构及功能完整的微血管单元^[1]。在冠心病等缺血性心脏病中,血管新生主要包括动脉生成与血管生成2种形式,二者协同作用,通过建立侧支循环改善心肌血流灌注,从而减轻缺血损伤、延缓心室重构并改善临床预后^[2]。从流行病学角度看,以血管闭塞为基础的缺血性疾病是全球范围内致残与致死的主要原因。据世界卫生组织统计,2022年心血管疾病导致约1 980万人死亡,约占全球总死亡人数的32%,其中约85%归因于心肌梗死与卒中^[3]。此外,外周动脉疾病中慢性肢体威胁性缺血的患病率达11%,约2/3伴组织缺损的患者最终需要接受截肢手术,反映出当前缺血性疾病临床管理的严峻挑战与未满足的治疗需求^[4-5]。

目前,针对缺血性疾病的血管再生治疗策略主要包括药物血管扩张、血运重建手术及基因治疗等,然而上述手段在安全性、靶向性及持续疗效方面仍存在局限,随着祖国医学与现代医学的融合日益深化,其在缺血性疾病治疗中的潜力日益受到重视。中医药在长期临床的实践中形成了以“活血化瘀”“益气通络”为代表的治法理论,并在多种复方与单体成分中显示出明确的促血管生成活性,为血管再生治疗提供了独特视角。然而,当前中医药领域的相关文献繁杂且分散,尚未构建起系统的研究体系,这对后续相关研究构成了显著的实质性挑战。据此,本综述重点梳理中医药在血管新生领域的基础与临床研究证据,旨在为治疗缺血性疾病提供治疗思路及中药临床治疗提供依据。

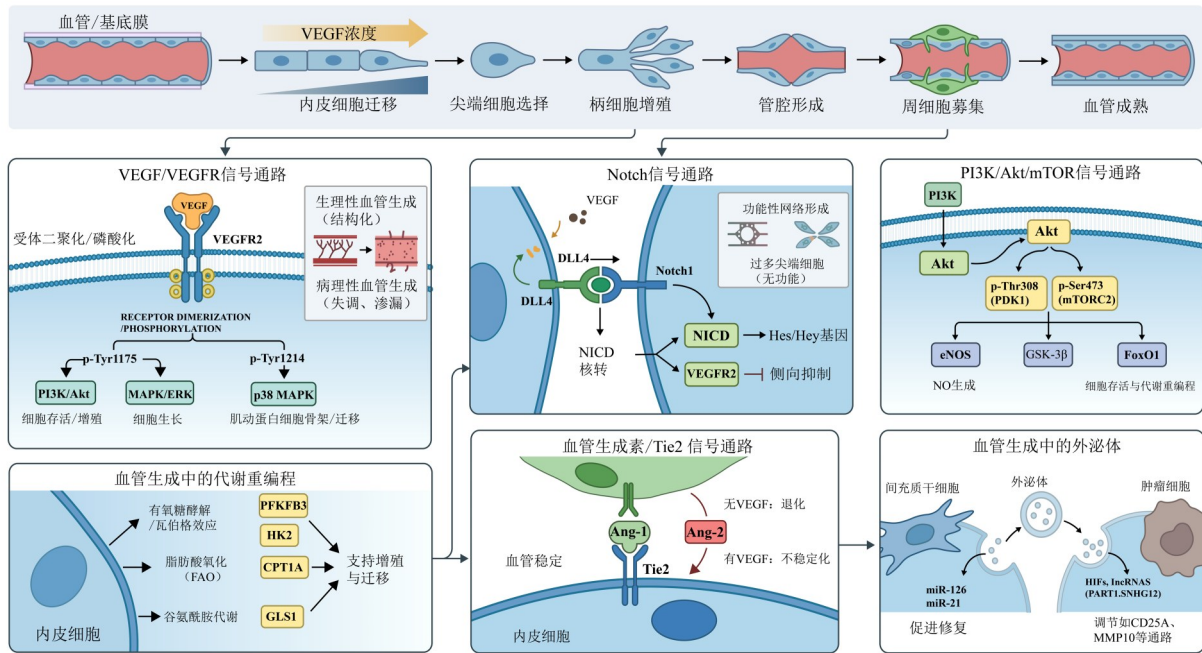
1 血管新生调控机制的研究

血管新生由多层级信号网络与代谢重编程共同驱动,兼具组织修复与病理进展的双重功能。在缺血或缺氧刺激下,VEGF形成浓度梯度,引导ECs定向迁移与出芽。其中,前沿细胞分化为尖端细胞,引导新生血管延伸;后方细胞则作为柄细胞,增殖并参与管腔形成。随后,周细胞被募集,基底膜与细胞外基质发生重塑,共同促进血管结构的成熟与稳定。在分子层面,VEGF与血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)结合后,激活下游信号通路,包括磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号,进而调控内皮细胞的存活、增殖与骨架重排。与此同时, δ 样配体4(DLL4)/Notch受体1(Notch1)信号介导侧向抑制,维持尖端细胞与柄细胞的比例平衡,确保血管网络的有序形成和有效灌注。代谢调控亦是血管新生的重要维度。内皮细胞主要以糖酵解供能,关键酶如6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷

酸酶3(PFKFB3)与己糖激酶2(HK2)表达上调,增强能量代谢以支持细胞迁移与管腔形成。此外,血管生成素(Ang)系统在血管稳定性调控中发挥双重作用,Ang-1通过其受体内皮细胞TEK酪氨酸激酶(Tie2)维持血管稳定,而Ang-2则在VEGF存在时促进血管去稳定化,利于血管重塑。除了局部信号传导,细胞间通讯也在血管新生中扮演重要角色。外泌体作为信息载体,可递送微小RNA(miRNA)与长链非编码RNA(lncRNA),参与远程调控与损伤修复反应,拓展了血管新生调控的网络维度。血管生成核心过程及关键信号网络见图1。

1.1 VEGF/VEGFR 信号通路 VEGF/VEGFR信号通路在血管新生中具有典型的双面性,适度激活可促进组织修复,而过度失衡则会驱动病理性的血管生成与渗漏。VEGF(以VEGFA为主要亚型)与VEGFR2结合后,诱导受体二聚化;受体胞内不同酪氨酸位点的磷酸化,决定了下游信号通路的分支走向。其中,Tyr1175位点磷酸化激活PI3K/Akt/MAPK等通路,驱动ECs增殖与存活,被视为血管新生的关键启动机制^[6-7];而Tyr1214位点磷酸化则通过p38 MAPK通路调控肌动蛋白骨架重构,直接推动ECs迁移^[8]。在生理条件下,VEGF/VEGFR信号可促成结构规整、通透性适中的新生血管。但在肿瘤微环境中,VEGF等促血管生成信号持续升高,驱动血管异常重塑,形成形态紊乱、灌注低效且通透性升高的网络^[9-10]。因此,靶向VEGF信号的治疗应以实现“血管正常化”为目标,而非完全阻断。在合适剂量与时序下,抗血管生成治疗可在一定时期内改善血管结构与功能,具体表现为减少渗漏、改善灌注与氧合,并为联合治疗或药物递送创造时间窗。同时,该治疗可激活DLL4/Notch1负反馈环路,抑制过度血管芽生,促进周细胞覆盖,从而增强血管成熟度与稳定性。综上所述,对VEGF信号通路的干预应侧重于实现“信号重平衡”^[11],通过剂量可控的方式降低VEGFR2的持续磷酸化,可减轻血管渗漏并改善灌注^[12];而对迁移相关分支(如Tyr1214-p38通路)进行选择调节,则有望抑制无序血管芽生、推动血管功能正常化,为联合治疗提供更优的时间窗^[13]。

1.2 Notch 信号通路 血管新生的核心并非ECs的单纯扩增,而是构建有序的树枝状网络。这一过程由VEGF浓度梯度与DLL4/Notch1信号通路协同调控。VEGF梯度引导前沿ECs特化为尖端细胞,介导血管芽生;后方细胞则分化为柄细胞,参与管腔形成,由此构成血管新生的基本调控格局^[14]。DLL4/Notch1信号通过“侧向抑制”精准维持尖端细胞与柄细胞的比例。在VEGF高浓度区,ECs上调DLL4成为尖端细胞^[15];其与相邻细胞表面的Notch1受体结合后,触发Notch胞内段入核,上调Hes/Hey表达并下调VEGFR2,从而使相邻细胞稳定分化为柄细胞^[16-17]。若阻断Notch信号,将导致尖端细胞过多而柄细胞不足,形成“无功能性血管”,



注: eNOS. 内皮型一氧化氮合酶; GSK-3 β . 糖原合成激酶-3 β ; FoxO1. 叉头框蛋白O1

图1 血管生成核心过程及关键信号网络概览

Fig. 1 Overview of core angiogenesis process and key signaling networks

这证实了该信号通路的平衡作用对于构建功能性血管网至关重要^[18]。从功能分工来看,尖端细胞伸出大量丝状伪足,沿 VEGF 梯度定向迁移,发挥引导作用;而柄细胞主要承担增殖与管腔延伸,实现“引导-延长”的高效协作^[19]。值得注意的是,尖端细胞与柄细胞的比例并非固定不变。在 Notch/VEGFR 信号通路的动态调控下,ECs 可通过改变 VEGFR1/VEGFR2 的相对表达水平,从而实现位置互换与动态竞争,进而提高血管分支形成的适应性与稳定性^[20]。

1.3 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 血管 ECs 虽处于高氧环境,却高度依赖糖酵解供能,其代谢与存活主要受 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的精细调控^[21]。PI3K 激活后,促使 Akt 向细胞膜易位,并在 2 个关键位点被磷酸化: Thr308 由 3-磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 催化, Ser473 由 mTORC2 催化。只有这 2 个位点同时被磷酸化, Akt 才能实现完全激活^[22]。从功能层面看,激活后的 Akt 通过磷酸化多种下游底物,参与血管稳态调控。一方面, Akt 可磷酸化 eNOS, 激活其催化活性, 促进一氧化氮 (NO) 生成并增强血管舒张功能; 另一方面, Akt 还可靶向作用于 GSK-3 β 、叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 等关键分子, 通过调控能量代谢通路与抑制细胞凋亡信号, 在维持 ECs 存活的同时介导其代谢重编程过程^[23-24]。在血管新生阶段, VEGF/VEGFR2 常作为上游触发器, 招募 PI3K 并放大磷脂酰肌醇三磷酸 (PIP3) 信号, 从而推动 ECs 增殖、迁移与管腔形成。研究表明, Akt1 对出生后血管生成至关重要, 其促血管效应主要通过 eNOS/NO 信号通路介导^[25]。此外, mTORC2 还可独立于 Akt 调控黏附斑激酶活性、细胞骨架重塑与基质黏附, 直接支持芽生血管形成, 提示其对尖端细胞迁移尤为关键^[26]。在代谢层面, PFKFB3 驱动的糖酵解为伪足运动提供快速三磷酸腺苷 (ATP), 并在

Notch 信号受抑时维持尖端细胞表型, 增强血管分支^[27]。同时, VEGF 还能通过活化转录因子 6/蛋白激酶 R 样内质网激酶 (ATF6/PERK) 信号通路与中枢调控因子发生串扰, 进一步激活 mTORC2/Akt (Ser473) 信号通路, 增强内皮细胞存活与成管能力, 从而促进高效血管生成^[28]。

1.4 Ang/Tie2 信号通路 Ang/Tie2 信号通路在血管新生过程中对血管的成熟与稳定起关键作用。Ang-1 是 ECs 表面 Tie2 受体的激动剂, 能够促进 ECs 之间的紧密连接, 并招募周细胞等壁细胞, 从而使血管趋于成熟稳定^[29]。相比之下, Ang-2 则被认为是 Ang-1 的天然拮抗因子^[30], 在 VEGF 缺乏时, Ang-2 拮抗 Tie2 受体, 导致现有血管退化; 而在 VEGF 存在时, Ang-2 使血管进入“去稳定化”状态, 有利于新生血管的出芽^[31]。因此, 血管新生后期 Ang-1 与 Ang-2 比例的平衡, 是决定血管能否进一步成熟的重要因素。从机制层面看, Ang-1 多由周细胞或血管平滑肌细胞分泌, 与 Tie2 结合后诱导受体磷酸化, 进而激活 PI3K/Akt 等下游存活通路。该信号通路的激活可稳定血管内皮钙黏蛋白 (CD144) 介导的黏附连接、降低血管通透性, 并抵抗 VEGF 或炎症介质引起的渗漏^[32]。与此相对, Ang-2 主要由 ECs 表达, 并可储存于 Weibel-Palade 小体内。在凝血酶、组胺等刺激下, Ang-2 可快速释放, 导致 Tie2 下降, 从而放大血管的“去稳定化”作用^[33]。进一步研究表明, Ang-2 具有 VEGF 依赖的“双相作用”。当 VEGF 充足时, Ang-2 促进基底膜重塑、内皮迁移与出芽; 而当 VEGF 被抑制时, Ang-2 则诱导 ECs 死亡和血管回缩^[34]。血管新生从“出芽扩增”向“稳定成熟”的转归, 依赖于 Ang-1 主导的 Tie2 持续激活及 Ang-2 的及时回落。基于这一机制, 针对 Ang-2 或增强 Tie2 激动的干预策略, 被认为有助于促进病理血管“正常化”并改善灌注损伤^[35]。

1.5 血管新生中的代谢重编程 近年来,一系列研究明确了代谢重编程在血管新生中的核心驱动地位。ECs并非被动接收营养的细胞,而是通过调控特定代谢通路,主动调控一系列功能表型。其中,糖酵解是血管新生中ECs的主要能量来源。即使在氧气充足的条件下,ECs仍呈现显著的Warburg效应^[36],通过PFKFB3、HK2等关键酶介导的有氧糖酵解生成85%以上的ATP。这种代谢模式可迅速为丝状伪足形成及细胞骨架重排提供能量支持,既能满足ECs迁移的高能量需求,又能为周围组织节约氧气^[37]。进一步研究表明,细胞骨架蛋白Rho相关卷曲螺旋激酶1(ROCK1)通过非激酶结构域与代谢信号偶联,维持糖酵解通量以驱动血管生成。此外,脂肪酸氧化(FAO)也在ECs增殖中发挥关键作用,在限速酶的介导下,FAO进入三羧酸循环,促进天冬氨酸生成,为DNA/RNA合成提供关键碳源^[38];在冠心病等代谢性疾病中,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 肉毒碱棕榈酰转移酶1A(CPT1A)信号通路受损,可导致ECs代谢通量降低;而恢复该通路功能则可有效提升血管修复能力^[39]。凸显了这一代谢通路在病理状态下的治疗潜力。谷氨酰胺代谢同样不可或缺。其主要依赖谷氨酰胺酶1(GLS1)的催化,维系ECs的氧化还原平衡与生物量合成。在高糖环境下,GLS1的特异性下调会抑制内皮增殖^[40],这一发现凸显了GLS1作为代谢挽救靶点的重要价值。

1.6 外泌体对于血管新生 外泌体是细胞来源的囊泡,通过定向装载并递送母细胞特有的核酸、蛋白质与脂质,在血管微环境中构建起复杂的细胞间通讯网络,成为调控血管新生的关键“信息载体”。在生理性修复过程中,骨髓间质干细胞等来源的外泌体可作为再生信号载体,通过向ECs递送促修复性miRNA(如miR-126、miR-21等),促进内皮修复、激活再生潜能,并加速受损血管的修复进程^[41-42];在病理条件下,这一通讯网络常被肿瘤细胞“劫持”。肿瘤源性外泌体携带缺氧诱导因子(HIFs)等分子,诱导ECs向肿瘤相关表型转化,从而驱动病理性血管生成^[43]。例如,食管癌来源的外泌体可将相关激素调控转录物递送至ECs,其可通过竞争性结合miRNA发挥内源性竞争RNA功能,进而上调细胞分裂周期25A(CDC25A)表达^[44];乳腺癌外泌体中的小核仁宿主基因12(SNHG12)则通过调控多溴蛋白1/基质金属蛋白酶-10(PBRM1/MMP-10)信号通路促进血管新生^[45]。

2 中药活性成分促进血管新生的研究进展

2.1 萜类化合物 萜类化合物是中药中一类重要的天然活性产物,可依据萜单位的数目进一步分为单萜、倍半萜、二萜等多种类型^[46]。研究表明,人参皂苷对血管新生的调控呈结构依赖性 & 双向特征。其母核类型及糖基侧链构型的差异可导致相反的生物学效应,原人参三醇(PPT)型皂苷多呈促血管生成作用,而原人参二醇(PPD)型皂苷则以抑制血管生成为主^[47]。在PPT型皂苷中,代表性成分人参皂苷R_g可快速激活PI3K/Akt/eNOS信号通路,促进NO释放,进而刺激ECs增殖、迁移及管腔形成^[48];在缺氧条件下,人参皂苷R_g还能稳定HIF-1 α 并上调VEGF,继而激活VEGFR-2/MAPK级联反应,促进血管新生^[49]。相较之下,PPD型皂苷多具有

抗血管新生活性。以人参皂苷R_g为例,其可通过多靶点、多环节抑制肿瘤血管新生。其一,抑制MMP-2/9活性以阻断内皮基底膜降解^[50]。其二,下调肿瘤组织VEGF表达并抑制ECs的VEGFR-2信号传导,同时抑制肿瘤微环境中的上皮-间质转化(EMT),从而减少肿瘤侵袭与血管拟态形成^[51]。研究亦提示,人参皂苷R_g对血管生成可能存在浓度依赖性的双向调节。低浓度时抑制血管生成,而高浓度时可能经由PPAR- γ 通路上调VEGF表达,进而促进血管生成^[52]。同时,人参皂苷R_b可通过PPAR- γ /miR-33a通路提高色素上皮衍生因子(PEDF)表达,诱导ECs凋亡并抑制其趋化迁移,从而抑制异常血管增生并限制血管新生进程^[53]。人参皂苷R_d与人参皂苷R_h同样具有抗血管生成活性。人参皂苷R_d可通过阻断Akt/mTOR通路抑制VEGF诱导的血管生成^[54];人参皂苷R_h则可抑制激活蛋白-1(AP-1)与核转录因子- κ B(NF- κ B)活性,下调MMP、环氧合酶-2(COX-2)等基因表达,从转录水平抑制血管生成^[55]。除人参皂苷外,雷公藤红素作为一种五环三萜化合物,也显示出显著的抗血管新生活性。其可抑制VEGFR-2磷酸化,从而阻断PI3K/Akt及丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路,进而抑制ECs增殖、迁移和管腔形成。其还能下调MMP-9和整合素 β 3(α v β 3)的表达,限制血管芽的侵袭能力。并在主动脉环实验和前列腺癌异种移植模型中,其均能显著抑制微血管出芽并抑制肿瘤生长^[56-57]。

2.2 丹参酮类化合物 丹参酮类化合物是丹参的主要二萜醌成分,具有典型的微环境依赖性血管调控特性,其中丹参酮II_A的相关证据最为充分^[58]。在脑与心脏缺血模型中,其表现出明确的内皮保护效应,并呈现促进血管修复的作用取向。其作用机制主要体现在2条路径上,其一为上调VEGF/VEGFR-2与Ang-1/Tie-2信号通路,促进血管生成并推动血管结构稳定化^[59],其二为依赖乙醛脱氢酶2(ALDH2)缓解氧化应激并抑制铁死亡,从而维持内皮稳态^[60]。在心肌梗死模型中,其还可通过调控miR-499-5p/张力蛋白同源物(PTEN)信号通路,改善内皮细胞功能并增强治疗性血管新生。动物实验结果显示,该干预可上调心肌VEGF与Ang-1表达,减轻梗死面积与炎症浸润,并改善心脏收缩功能,包括左室射血分数(LVEF)与左心室缩短分数(LVFS)提高^[61]。相较之下,在肺癌、肝癌等肿瘤微环境中,血管调控方向呈现相反趋势。其可抑制HIF-1 α 及Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路,下调VEGF、细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)与原癌基因蛋白(c-Myc)蛋白表达,并降低微血管密度(MVD),从而发挥抗血管生成作用^[62-63]。除丹参酮II_A外,丹参酮I与隐丹参酮亦可从炎症与代谢层面影响血管生成过程。丹参酮I可抑制ECs管腔形成及转移相关表型,其机制涉及两方面作用。其一为干扰AP-1与NF- κ B对白细胞介素-8(IL-8)启动子的结合,从而抑制IL-8转录激活;其二为抑制信号转导与转录激活因子3(STAT3)磷酸化,进而阻断酪氨酸蛋白激酶(JAK)/STAT3通路。上述效应共同削弱IL-8介导的促血管生成与迁移作用^[64]。隐丹参酮可抑制11 β -羟类固醇脱氢酶1型(11 β -HSD1),通过调节局部糖皮质激素代谢改善内

皮功能,从而对病理性血管生成形成间接抑制^[65]。

2.3 苯丙素类化合物 苯丙素类化合物是一类兼具抗氧化活性与信号转导调控功能的天然多酚,可在血管新生过程中呈现环境依赖性的多靶点调节效应。以姜黄素为代表,该类化合物的抗血管生成作用主要与炎症相关信号抑制有关。姜黄素可抑制 I κ B 激酶 (IKK) 活性,阻止 NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 降解,进而抑制 NF- κ B 核转位,并降低转录因子 AP-1 活性及 COX-2 表达。上述作用可减少 VEGF 等促血管生成因子的合成,并削弱前列腺素 E₂ (PGE₂) 与 VEGF 之间的正反馈环路^[66]。此外,其还可促进 HIF-1 α 降解,削弱缺氧信号向血管生成通路的传递,其结构优化产物如 EF24 等类似物在稳定性与抗血管生成活性方面均有所增强^[67]。与姜黄素的抑制倾向不同,丹酚酸 B 在缺血修复情境中更偏向促修复效应。相关研究显示,丹酚酸 B 可上调 VEGF/VEGFR2 表达并激活 ERK1/2 与 Akt 信号通路,从而增强缺血区域 ECs 的存活、增殖与迁移能力。同时,在心肌缺血模型中,丹酚酸 B 可上调自噬活性并增强内皮细胞迁移与成管能力,促进缺血心肌血管新生^[68-69]。阿魏酸与丹酚酸 B 在血管修复方面具有一定协同潜力,其在不同病理环境中呈现双向调控特征。在心肌梗死模型中,阿魏酸可上调 VEGF 与碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 水平,促进侧支循环形成^[70]。在视网膜病变等模型中,则表现为抗血管生成效应。其可抑制成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1)/PI3K/Akt 通路及活性氧 (ROS)/NF- κ B 信号通路,并调节小胶质细胞与巨噬细胞的极化状态,使其偏向抗血管生成表型,从炎症与免疫 2 个层面共同干预血管新生^[71]。五味子乙素可抑制 ERK 与特异性蛋白 1 (Sp1) 活性,并通过调控肿瘤蛋白 p53 (p53)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白/Bcl-2 (Bax/Bcl-2) 信号通路促进肿瘤细胞凋亡。同时,其还可下调 VEGF 及内皮标志物 (如 CD31 与 CD34) 表达,降低 MVD^[72],从而间接抑制血管新生。

2.4 黄酮类化合物 黄酮类化合物具有典型的 C6-C3-C6 骨架,呈现显著的抗氧化与抗炎生物活性^[73],并在血管新生调控中表现出明显的微环境依赖性与双向性特征。不同黄酮单体的作用方向与机制差异较大,其中淫羊藿苷以促血管生成效应较为突出。相关研究显示,淫羊藿苷可激活 PI3K/Akt/eNOS 通路及 MEK/ERK 通路,上调 eNOS 与 Cyclin D₁ 表达,促进 NO 生成并增强 ECs 增殖能力;同时,PI3K 或 eNOS 抑制剂的应用可显著削弱甚至近乎完全阻断其促血管生成效应^[74]。在骨修复场景中,淫羊藿苷还可稳定成骨细胞内 HIF-1 α 并诱导 VEGF 分泌,从而强化“成骨-血管”耦联的协同过程^[75]。与淫羊藿苷的促血管生成效应不同,黄芩素与黄芩苷更常通过抗炎相关机制呈现抗血管生成倾向。黄芩素可抑制 AP-1 与 12-脂氧合酶 (12-LOX) 活性,进而下调 MMP-2/9 及 VEGF 表达,从而抑制炎症微环境中血管相关细胞的迁移与增殖^[76];黄芩苷则表现出剂量依赖性的双相效应。低剂量时,黄芩苷可经由雌激素相关受体 α (ERR α) 介导的信号通路上调 VEGF 表达,呈促血管生成活性;高剂量时,黄芩苷可诱导细胞凋亡并引发细胞周期阻滞,作用方向转为抗血管生成^[77]。槲皮素可作为多靶点激酶抑制剂参与

血管生成调控,其抑制效应具有多层次特征。其一,其可抑制 VEGFR-2 及其下游 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,进而限制内皮细胞的代谢与生长进程^[78];其二,在视网膜病变及缺氧肿瘤模型中,其可抑制 MAPK/Akt/NF- κ B 信号通路活性并促进 HIF-1 α 降解,从转录层面降低 VEGF 及黏附分子表达,进一步减轻炎症反应并降低血管渗漏^[79]。

2.5 多糖与生物碱和萜醌类 中药多糖与生物碱对血管新生呈现明确的双向调控特征,多糖类成分在缺血相关疾病模型中多表现为促血管修复效应,代表性成分包括黄芪多糖与枸杞多糖。在心肌梗死、肢体缺血等缺血性疾病模型中,黄芪多糖可上调 VEGF、bFGF 等促血管生成因子,促进缺血区域血管再生^[80];在肺癌模型中,其血管调控方向则表现为抑制效应,通过下调表皮生长因子受体 (EGFR) 与 VEGF 表达,抑制肿瘤血管生成并减缓转移进程^[81]。枸杞多糖在糖尿病视网膜病变中的作用较为突出,其可抑制 HIF-1 α /VEGF 通路及炎症反应,保护血-视网膜屏障,同时恢复 miR-15a-5p 表达,从而抑制异常新生血管形成与渗漏并改善血管功能状态^[82],生物碱类成分多在病理性血管生成背景下表现为抑制效应,部分成分在特定情境下亦可参与组织修复。小檗碱表现出显著的环境依赖性药理效应。在肿瘤微环境中,小檗碱可抑制 HIF-1 α 、COX-2 及 MMPs 等关键促血管生成因子,从而抑制肿瘤血管生成^[83],在脑缺血后,小檗碱可激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通路,促进小胶质细胞向具有神经保护作用的 M2 表型极化,改善局部微环境,并促进血管与神经修复^[84]。青藤碱可下调 bFGF 与 COX-2 表达,并抑制核因子 E₂ 相关因子 2/抗氧化反应元件 (Nrf2/ARE) 信号通路,从而干预类风湿关节炎 (RA) 的病理过程并抑制滑膜血管翳形成^[85]。萜醌类成分大黄素在肿瘤血管调控方面亦有报道,相关机制具有一定特异性。在乳腺癌模型中,大黄素可通过调节 VEGFA 转录共调控因子丝氨酰-tRNA 合成酶 (SerRS),降低 VEGFA 表达。另有研究提示,其还可通过沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 介导的去乙酰化途径抑制血管生成^[86]。中药天然活性成分对血管新生的调节方向及关键分子机制汇总见增强出版附加材料。

3 中药复方促进血管新生的研究进展

3.1 活血化痰类复方 活血化痰类复方对血管新生的调控并非依赖单一生长因子通路的激活,而是以“促新生”与“提质量”为核心的多维度干预,具有多通路协同、时序精准调控、功能成熟导向特征,与西药单靶点差异显著,优势独特。不同中药复方的作用机制虽各有侧重,但大多围绕神经-血管单元保护这一核心原则。补阳还五汤作为经典名方,其作用机制体现为对关键信号通路的双向调节。该方可上调 VEGFR2 磷酸化水平并激活 VEGFR2/PI3K/Akt 通路,同时抑制该通路的重要负向调控因子磷酸酶及 PTEN,从而增强 PI3K/Akt-eNOS-NO 信号通路介导的 ECs 存活信号,并减弱内源性去磷酸化抑制对信号传导的限制^[87];在急性心肌梗死模型中,其还可通过调节小窝蛋白-1 (Cav-1) 与 VEGFR2 的互作增强信号效能,促进内皮祖细胞整合进入功能性血管结构,进而支持神经-血管单元的整体保护^[88]。桃红四物汤同

属活血化瘀类经典方剂,其对修复性血管新生的促进作用可归纳为多环节协同。其一,该方可增强糖酵解水平并促使ECs发生能量代谢重编程,为血管新生提供代谢支持。其二,该方可上调Ang-1与血小板衍生生长因子-B与其受体(PDGF-B/PDGFR- β)相关信号,促进周细胞与平滑肌细胞向新生血管周围募集,从而有助于血脑屏障结构完整性的恢复^[89]。其三,该方可抑制CC趋化因子配体2与其受体(CCL2/CCR2)介导的炎症信号,并诱导巨噬细胞向M2表型极化;同时,其成分羟基红花黄色素A(Hydroxysafflor yellow A)与上述过程协同,上调或稳定HIF-1 α 相关表达,支持较低炎症负荷的再生环境形成^[90]。又一经典名方-血府逐瘀汤,其作用特点更突出时序相关性,可与上述复方形成一定互补。与外源性VEGF对ECs增殖、迁移及管腔形成的广泛激活效应不同,其更倾向于优先增强早期管腔形成过程,同时对ECs过度增殖表现出一定限制。该方可激活MAPK/ERK通路,促进ECs迁移与管腔形成;同时还可通过MAPK/PPAR相关信号改善脂代谢异常背景下的内皮损伤^[91-92]。除上述经典复方外,丹红注射液、通心络等现代中药制剂的研究亦显示出类似的调控取向,强调对血管再生与功能完善的同步促进。相关机制多涉及VEGF-PI3K/Akt-eNOS信号通路及还原型辅酶II氧化酶4(Nox4)等多靶点通路的协同调节,并在心肌梗死周边缺血区域促进功能性血管网络重建^[93]。

3.2 清热解毒类复方 清热解毒类复方多通过多靶点抑制干预血管生成相关环节,从而削弱病变组织在异常微环境下获取营养与氧供的能力并形成治疗效应。在病灶微环境中,传统医学所称的“热毒”表型常与慢性炎症、缺氧等现代病理因素并存,并共同参与异常血管新生的驱动过程。黄连解毒汤为该方剂的典型代表。在缺氧适应层面,其可促进HIF-1 α 降解并下调VEGF等促血管生成因子,降低病灶对缺氧环境的适应性^[94];在细胞增殖层面,其还可下调细胞周期蛋白B₁(Cyclin B₁),诱导细胞周期阻滞于G₂/M期,并激活p53相关通路,从而对异常细胞增殖与血管新生形成协同抑制^[95]。在免疫调节层面,其可激活Toll样受体7/8(TLR7/8)介导的免疫反应,促使病灶相关巨噬细胞由M2表型向具有清除病理细胞效应的M1表型转化,进而增强整体治疗效应^[96]。片仔癀同样表现出多环节阻断特征。其可抑制信号转导与STAT3的激活,从而降低VEGF-A、bFGF等基因的转录水平并减少MVD^[97]。同时,其可下调HIF-1 α 与VEGF-A表达,并降低ECs表面的VEGFR2水平,从配体与受体两端削弱VEGF信号传导。相关研究还提示,该方可干扰Wnt/ β -catenin通路并下调增殖相关基因表达,从而促进异常血管结构的退化^[98]。解毒消癥饮为肝细胞癌常用方剂之一,其作用侧重于干预病变细胞与基质细胞之间的旁分泌信号环路。CAO等^[99]发现该方可同步下调病变细胞VEGF-A与ECs中VEGFR2的表达,削弱促血管生成信号的旁分泌通讯,并导致MVD显著降低。

3.3 补肾填髓类复方 补肾填髓类复方在血管生成调控中的作用,可与中医“肾主骨生髓”相关认识及现代“血管-成骨

耦合”概念相互印证^[100]。从作用阶段来看,温补肾阳的右归丸更偏向骨损伤早期干预。研究提示,其在骨损伤早期可快速激活HIF-1 α /VEGF信号通路,从而增强缺血条件下的血管生成能力^[101]。此外,右归丸还可调节胰岛素与胰高血糖素相关代谢信号通路,为ECs增殖与迁移提供能量代谢支持。滋补肾阴的左归丸则更强调骨修复中后期的微环境重塑。其可抑制破骨细胞活性,下调NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)并上调骨保护素(OPG),从而改善骨吸收与骨形成的平衡状态;同时可促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,为新生血管生长提供更稳定的基质条件^[102]。进一步研究显示,左归丸可上调Ppiv、Rb1cc1等基因,参与成骨细胞增殖节律与自噬过程的调控,并上调骨形态发生蛋白-2(BMP-2)与VEGF表达,从而强化成骨细胞与ECs之间的双向反馈,促进成骨与血管新生的同步增强^[100-103]。除右归丸外,其他补肾阳复方如补肾通络方,其同样被证实可通过调控血管生成发挥骨保护作用。研究显示,补肾通络方可激活HIF-1 α 信号通路,进而上调VEGF表达,促进内皮细胞增殖、迁移及管腔形成,从而有助于新血管的建立^[104]。不同复方类别代表方剂在疾病模型中的血管新生调控作用与分子机制见增强出版附加材料。

4 总结与展望

本文概述缺血性疾病中血管新生研究进展。血管新生由VEGF等因子触发内皮细胞增殖迁移,随后周细胞覆盖与基底膜重塑促使血管稳定成熟。冠心病等缺血状态下,动脉生成与血管生成协同形成侧支循环,改善灌注并有利于预后。分子层面涉及VEGF/VEGFR、DLL4/Notch、PI3K/Akt/mTOR、Ang/Tie2等通路,并受代谢重编程与外泌体通讯影响。中医药研究表明,人参皂苷、丹参酮、姜黄素及补阳还五汤等可在不同微环境中呈现促修复、抑病理的双向调节,兼顾血管生成与功能质量提升。

但是目前存在以下问题有待解决:①现有证据存在显著异质性,研究过于侧重MVD、CD31/VEGF表达等“数量”指标,而缺乏对灌注功能、通透性、周细胞覆盖率及基底膜重塑等“质量”指标的可靠评估;②复方配伍的物质基础、其君臣佐使配伍架构内的功能分工与协同机制,以及相关的分子网络机制,仍未能得到充分阐明;③中医药在血管生成中虽展现出显著的双向调控作用,但其作用的剂量、时序及微环境依赖性边界仍有待明确界定;④临床证据基础相对薄弱,主要由于缺乏高质量、长随访周期的随机对照试验,以及对制剂质量标准和生产批次间一致性的报告不足,也会影响治疗效应的可重复性,从而可能阻碍其临床转化。尽管中医药调控血管新生已积累一定阶段性成果,实现基础到临床的顺畅转化仍需突破关键瓶颈。一是强化整体系统视角下的机制解析,进一步整合多组学与单细胞测序,构建“多成分-多靶点-多通路”的调控网络,重点聚焦内皮代谢重编程及其与血管生成的因果关联,并深入挖掘外泌体介导的细胞间通讯在血管新生中的核心作用;二是借助系统药理学与实验验证联动,系统解析复方配伍规律,明确关键成分与关键靶点及其在血管新生不同环节中的协同作用,为复方优化与质量控制

提供依据;三是搭建更完善的临床转化与评价体系,结合影像学与特异性生物标志物,开展多中心、大样本循证研究,形成可比较、可重复的疗效证据链;四是依托前沿技术推动创新中药研发,结合人工智能开展药物筛选与活性预测并进行精准药效验证,围绕缺血性心脏病、肿瘤等重大疾病需求,开发兼具传统特色与现代证据的创新制剂,提升临床应用价值。

[利益冲突] 王阶是《中国实验方剂学杂志》副主编,未参与审稿等任何环节;本研究不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] CARMELIET P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis[J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 389-395.
- [2] BERRY C, BALACHANDRAN K P, L'ALLIER P L, et al. Importance of collateral circulation in coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(3): 278-291.
- [3] World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [EB/OL]. (2024-11-09)[2026-04-13]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [4] KALRA A, KUMAR A. Endovascular reperfusion strategy for infra-popliteal chronic limb threatening ischaemia[J]. *Lancet*, 2023, 401(10390): 1749-1750.
- [5] BENOIT E, O'DONNELL T F J R, IAFRATI M D, et al. The role of amputation as an outcome measure in cellular therapy for critical limb ischemia: Implications for clinical trial design [J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1): 165.
- [6] ASARE-BEDIAKO B, RAMSHEKAR A, NGUYEN J, et al. Short-term selective activation of phospho-Y1175 (p-Y1175) on VEGFR2 suppresses retinal endothelial cell migration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(7): 2197.
- [7] SONG Y Y, LIANG D, LIU D K, et al. The role of the ERK signaling pathway in promoting angiogenesis for treating ischemic diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1164166.
- [8] SHIYING W, BOYUN S, JIANYE Y, et al. The different effects of VEGFA121 and VEGFA165 on regulating angiogenesis depend on phosphorylation sites of VEGFR2 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(4): 603-616.
- [9] JAIN R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy [J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 987-989.
- [10] CARMELIET P, JAIN R K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6): 417-427.
- [11] JAIN R K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- [12] OLSSON A K, 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.
- [13] LAMALICE L, HOULE F, HUOT J. Phosphorylation of Tyr1214 within VEGFR-2 triggers the recruitment of Nck and activation of Fyn leading to SAPK2/p38 activation and endothelial cell migration in response to VEGF [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(45): 34009-34020.
- [14] SIMONS M, GORDON E, CLAESSEON-WELSH L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 611-625.
- [15] HELLSTRÖM M, PHNG L K, HOFMANN J J, et al. DLL4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis [J]. *Nature*, 2007, 445(7129): 776-780.
- [16] WILLIAMS C K, LI J L, MURGA M, et al. Up-regulation of the Notch ligand Delta-like 4 inhibits VEGF-induced endothelial cell function [J]. *Blood*, 2006, 107(3): 931-939.
- [17] SIEKMANN A F, LAWSON N D. Notch signalling limits angiogenic cell behaviour in developing zebrafish arteries [J]. *Nature*, 2007, 445(7129): 781-784.
- [18] ESTRACH S, CAILLETEAU L, FRANCO C A, et al. Laminin-binding integrins induce DLL4 expression and Notch signaling in endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2011, 109(2): 172-182.
- [19] GERHARDT H, GOLDING M, FRUTTIGER M, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia [J]. *J Cell Biol*, 2003, 161(6): 1163-1177.
- [20] JAKOBSSON L, FRANCO C A, BENTLEY K, et al. Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10): 943-953.
- [21] KARAR J, MAITY A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 51.
- [22] NITULESCU G M, VAN DE VENTER M, NITULESCU G, et al. The Akt pathway in oncology therapy and beyond (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(6): 2319-2331.
- [23] 魏晓涛,何志军,刘涛,等. 中药干预皮瓣血管再生相关信号通路研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(19): 275-282.
- WEI X T, HE Z J, LIU T, et al. Research progress on Chinese medicine intervention in signaling pathways related to flap vascular regeneration [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(19): 275-282.
- [24] CHHAING R, MA Q, SCHUH M, et al. Downregulation of Akt induces proximal tubule epithelial cell apoptosis via FOXO and BIM pathway in proteinuric states [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 37661.
- [25] SCHLEICHER M, YU J, MURATA T, et al. The Akt1-eNOS axis illustrates the specificity of kinase-substrate relationships in vivo [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(82): ra41.
- [26] FARHAN M A, CARMINE-SIMMEN K, LEWIS J D, et al. Endothelial cell mTOR complex-2 regulates sprouting angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135245.
- [27] KARALI E, BELLOU S, STELLAS D, et al. VEGF signals through ATF6 and PERK to promote endothelial cell survival and angiogenesis in the absence of ER stress [J]. *Mol Cell*,

- 2014,54(4):559-572.
- [28] DE BOCK K, GEORGIADOU M, SCHOORS S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting [J]. *Cell*, 2013,154(3):651-663.
- [29] HAWIGHORST T, SKOBE M, STREIT M, et al. Activation of the tie2 receptor by angiopoietin-1 enhances tumor vessel maturation and impairs squamous cell carcinoma growth [J]. *Am J Pathol*, 2002,160(4):1381-1392.
- [30] MAISONPIERRE P C, SURI C, JONES P F, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis [J]. *Science*, 1997,277(5322):55-60.
- [31] AUGUSTIN H G, KOH G Y, THURSTON G, et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009,10(3):165-177.
- [32] THURSTON G, RUDGE J S, IOFFE E, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage [J]. *Nat Med*, 2000,6(4):460-463.
- [33] FIEDLER U, SCHARPFENECKER M, KOIDL S, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies [J]. *Blood*, 2004,103(11):4150-4156.
- [34] LOBOV I B, BROOKS P C, LANG R A. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002,99(17):11205-11210.
- [35] PARK JS, KIM IK, HAN S, et al. Normalization of tumor vessels by Tie2 activation and Ang2 inhibition enhances drug delivery and produces a favorable tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2016,30(6):953-967.
- [36] FITZGERALD G, SORO-ARNAIZ I, DE BOCK K. The Warburg effect in endothelial cells and its potential as an anti-angiogenic target in cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018,6:100.
- [37] EELEN G, DE ZEEUW P, TREPS L, et al. Endothelial cell metabolism [J]. *Physiological Reviews*, 2018,98(1):3-58.
- [38] SCHOORS S, BRUNING U, MISSIAEN R, et al. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells [J]. *Nature*, 2015,520(7546):192-197.
- [39] WU Y, TANG X, LEE S, et al. Endothelial PPAR δ facilitates the post-ischemic vascular repair through interaction with HIF1 α [J]. *Theranostics*, 2022,12(4):1855-1869.
- [40] PEYTON K J, LIU X M, YU Y, et al. Glutaminase-1 stimulates the proliferation, migration, and survival of human endothelial cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018,156:204-214.
- [41] LIU W, LI L, RONG Y, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126 [J]. *Acta Biomater*, 2020,103:196-212.
- [42] PAN Q, WANG Y, LAN Q, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells ameliorate hypoxia/reoxygenation-injured ECs via transferring microRNA-126 [J]. *Stem Cells Int*, 2019,2019:2831756.
- [43] DOU Q, WANG J, YANG Y, et al. Roles of exosome-derived non-coding RNA in tumor micro-environment and its clinical application [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023,52(4):429-438.
- [44] DING N, SONG X, YU H, et al. Mechanism of exosomal lncRNA PART1 in esophageal cancer angiogenesis by targeting miR-302a-3p/CDC25A axis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023,22:15330338231184327.
- [45] CHEN Y, ZHOU Y, CHEN J, et al. Exosomal lncRNA SNHG12 promotes angiogenesis and breast cancer progression [J]. *Breast Cancer*, 2024,31(4):607-620.
- [46] 郑雪,任家慧,吴雨,等. 蒞类化合物的研究进展:提取、鉴定、生物活性与作用靶点 [J]. *食品科学*, 2025,46(23):387-400.
- ZHENG X, REN J H, WU Y, et al. Research progress of terpenoid compounds: Extraction, identification, bioactivity and targets [J]. *Food Sci*, 2025,46(23):387-400.
- [47] NAG S A, QIN J J, WANG W, et al. Ginsenosides as anticancer agents: In vitro and in vivo activities, structure-activity relationships, and molecular mechanisms of action [J]. *Front Pharmacol*, 2012,3:25.
- [48] SENGUPTA S, TOH S A, SELLERS L A, et al. Modulating angiogenesis: The Yin and the Yang in ginseng [J]. *Circulation*, 2004,110(10):1219-1225.
- [49] LU Y W, ZHANG J T, CHEN C, et al. Targeting angiogenesis: effects and mechanisms of action of ginsenosides [J]. *Phytomedicine*, 2025,148:157353.
- [50] YUE P Y, WONG D Y, WU P K, et al. The angiostatic effects of 20(R)- ginsenoside Rg₃ [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006,72(4):437-445.
- [51] 闫飞,刘颖,冯年平. 调控EMT的中药有效成分纳米递送系统抑制肿瘤转移的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020,26(4):235-241.
- YAN F, LIU Y, FENG N P. Research progress on nanodelivery systems of active components of Chinese medicines regulating EMT to inhibit tumor metastasis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020,26(4):235-241.
- [52] MOHANAN P, SUBRAMANIYAM S, MATHIALAGAN R, et al. Molecular signaling of ginsenosides Rb₁, ginsenoside Rg₁, and Rg₃ and their mode of actions [J]. *J Ginseng Res*, 2018,42(2):123-132.
- [53] LU H, ZHOU X, KWOK H H, et al. Ginsenoside-Rb1-mediated anti-angiogenesis via regulating PEDF and miR-33a through the activation of PPAR- γ pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2017,8:783.
- [54] ZHANG E, SHI H, YANG L, et al. Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth [J]. *Oncol Rep*, 2017,38(1):359-367.
- [55] LI X, CHU S, LIN M, et al. Anticancer property of ginsenoside Rh2 from ginseng [J]. *Eur J Med Chem*, 2020,203:112627.

- [56] PANG X, YI Z, ZHANG J, et al. Celastrol suppresses angiogenesis-mediated tumor growth through inhibition of AKT/mammalian target of rapamycin pathway [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 1951-1959.
- [57] CHANG K F, LIU C Y, HUANG Y C, et al. Downregulation of VEGFR2 signaling by cedrol abrogates VEGF-driven angiogenesis and proliferation of glioblastoma cells through AKT/P70S6K and MAPK/ERK1/2 pathways [J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(2): 342.
- [58] 单晓晓,洪帮振,刘洁,等.丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J].*中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5496-5511.
- SHAN X X, HONG B Z, LIU J, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of *Salvia miltiorrhiza*, and predictive analysis of quality markers [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2021, 46(21): 5496-5511.
- [59] XU J, ZHANG P, CHEN Y, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate ameliorates cerebral ischemic injury through regulation of angiogenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1122.
- [60] WANG X, WU C. Tanshinone IIA improves cardiac function via regulating miR-499-5p dependent angiogenesis in myocardial ischemic mice [J]. *Microvasc Res*, 2022, 143: 104399.
- [61] ZHANG F, LI L, LIU Q, et al. Tanshinone I promotes angiogenesis and improves ventricular remodeling post-myocardial infarction via ALDH2 signaling-mediated ferroptosis inhibition [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1601017.
- [62] ZOU W, QIAN C, ZHANG S, et al. Targeting the Ang2/Tie2 axis with tanshinone IIA elicits vascular normalization in ischemic injury and colon cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 7037786.
- [63] MAJNOONI M B, FAKHRI S, GHANADIAN S M, et al. Inhibiting angiogenesis by anti-cancer saponins: From phytochemistry to cellular signaling pathways [J]. *Metabolites*, 2023, 13(3): 323.
- [64] LEE C Y, SHER H F, CHEN H W, et al. Anticancer effects of tanshinone I in human non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(11): 3527-3538.
- [65] DENG X, HUANG S L, REN J, et al. Development and structure-activity relationships of tanshinones as selective 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2022, 12(1): 36.
- [66] BINION D G, OTTERSON M F, RAFIEE P. Curcumin inhibits VEGF-mediated angiogenesis in human intestinal microvascular endothelial cells through COX-2 and MAPK inhibition [J]. *Gut*, 2008, 57(11): 1509-1517.
- [67] BAE M K, KIM S H, JEONG J W, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1 [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1557-1562.
- [68] XIAO Z, LIU W, MU Y P, et al. Pharmacological effects of salvianolic acid B against oxidative damage [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 572373.
- [69] CHEN Q, XU Q, ZHU H, et al. Salvianolic acid B promotes angiogenesis and inhibits cardiomyocyte apoptosis by regulating autophagy in myocardial ischemia [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 155.
- [70] CHEN J, WANG Y, WANG S, et al. Salvianolic acid B and ferulic acid synergistically promote angiogenesis in HUVECs and zebrafish via regulating VEGF signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114667.
- [71] SUN X, MA L, LI X, et al. Ferulic acid alleviates retinal neovascularization by modulating microglia/macrophage polarization through the ROS/NF- κ B axis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 976729.
- [72] FANG Y, PAN J, WANG P, et al. A comprehensive review of Schisandrin B's preclinical antitumor activity and mechanistic insights from network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1528533.
- [73] WANG Y, LI C, LI Z, et al. Computational chemistry strategies to investigate the antioxidant activity of flavonoids: An overview [J]. *Molecules*, 2024, 29(11): 2627.
- [74] CHUNG B H, KIM J D, KIM C K, et al. Icaritin stimulates angiogenesis by activating the MEK/ERK- and PI3K/Akt/eNOS-dependent signal pathways in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2): 404-408.
- [75] SONG C, JIANG Y, CAI W, et al. *Epimedium*/Icaritin promotes angiogenesis through HIF-1 signaling pathway [J]. *Research Square*, 2023, doi: 10. 21203/rs. 3. rs-2765468/v1.
- [76] LIU J J, HUANG T S, CHENG W F, et al. Baicalin and baicalin are potent inhibitors of angiogenesis: Inhibition of endothelial cell proliferation, migration and differentiation [J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(4): 559-565.
- [77] ZHU D, WANG S, LAWLESS J, et al. Dose dependent dual effect of baicalin and herb Huang Qin extract on angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0167125.
- [78] PRATHEESHKUMAR P, BUDHRAJA A, SON Y O, et al. Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR-2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47516.
- [79] LEE M, YUN S, LEE H, et al. Quercetin mitigates inflammatory responses induced by vascular endothelial growth factor in mouse retinal photoreceptor cells through suppression of nuclear factor kappa B [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2497.
- [80] YU J M, ZHANG X B, JIANG W, et al. Astragalosides promote angiogenesis via vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in a rat model of myocardial infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6718-6726.
- [81] ZHAO L, ZHONG Y, LIANG J, et al. Effect of Astragalus

- polysaccharide on the expression of VEGF and EGFR in mice with Lewis transplantable lung cancer[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4):392-394.
- [82] WU B, WANG X, ZHANG W, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide inhibits retinal neovascularization and inflammation in vitro and in vivo[J]. Int J Ophthalmol, 2025, 18(2):216-221.
- [83] OCH A, PODGÓRSKI R, NOWAK R. Biological activity of berberine: A summary update [J]. Toxins (Basel), 2020, 12(11):713.
- [84] ZHU J, CAO D, GUO C, et al. Berberine facilitates angiogenesis against ischemic stroke through modulating microglial polarization via AMPK signaling [J]. Cell Mol Neurobiol, 2019, 39(6):751-768.
- [85] KOK T W, YUE P Y, MAK N K, et al. The anti-angiogenic effect of sinomenine[J]. Angiogenesis, 2005, 8(1):3-12.
- [86] ZOU G, ZHANG X, WANG L, et al. Herb-sourced emodin inhibits angiogenesis of breast cancer by targeting VEGFA transcription[J]. Theranostics, 2020, 10(15):6839-6853.
- [87] CUI H J, YANG A L, ZHOU H J, et al. Buyang huanwu decoction promotes angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-2 activation through the PI3K/Akt pathway in a mouse model of intracerebral hemorrhage [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15(1):91.
- [88] ZHU J Z, BAO X Y, ZHENG Q, et al. Buyang Huanwu decoction exerts cardioprotective effects through targeting angiogenesis via Caveolin-1/VEGF signaling pathway in mice with acute myocardial infarction[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:4275984.
- [89] TANG L, LIU Z, JI Z, et al. Promotion of mature angiogenesis in ischemic stroke by Taohong Siwu decoction through glycolysis activation[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1395167.
- [90] LI J, ZHANG L, XUE S, et al. Exploration of the mechanism of Taohong Siwu decoction for the treatment of ischemic stroke based on CCL2/CCR2 axis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1428572.
- [91] LIN F, CHEN B L, WANG Y Z, et al. *In vitro* angiogenesis effect of Xuefu Zhuyu decoction and vascular endothelial growth factor: A comparison study [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(8):606-612.
- [92] HAN J, MIAO Y, SONG L, et al. Xuefu Zhuyu decoction improves hyperlipidemia through the MAPK/NF- κ B and MAPK/PPAR α /CPT-1A signaling pathway [J]. FASEB J, 2025, 39(2):e70363.
- [93] YUAN R, SHI W L, XIN Q Q, et al. Holistic regulation of angiogenesis with Chinese herbal medicines as a new option for coronary artery disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018:3725962.
- [94] LIAO F, HE D, LIU C, et al. Isolation and identification of angiogenesis-promoting components in Huanglian Jiedu decoction using live cell bio-specific extraction [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303:115961.
- [95] LI M, SHANG H, WANG T, et al. Huanglian decoction suppresses the growth of hepatocellular carcinoma cells by reducing CCNB1 expression[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(10):939-958.
- [96] LIU S, ZHANG Y, ZHU X, et al. Huang Lian Jie Du decoction enhances the anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors by activating TLR7/8 signalling in melanoma [J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1):156.
- [97] SHEN A, LIN J, CHEN Y, et al. Pien Tze Huang inhibits tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of multiple cellular pathways [J]. Oncol Rep, 2013, 30(4):1701-1706.
- [98] CHEN Q, HONG Y, WENG S, et al. Traditional Chinese medicine Pien-Tze-Huang inhibits colorectal cancer growth and immune evasion by reducing β -catenin transcriptional activity and PD-L1 expression [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:828440.
- [99] CAO Z, LIN W, HUANG Z, et al. Jiedu Xiaozheng Yin, a Chinese herbal formula, inhibits tumor angiogenesis via downregulation of VEGF-A and VEGFR-2 expression *in vivo* and *in vitro* [J]. Oncol Rep, 2013, 29(3):1080-1086.
- [100] SHEN Z, CHEN Z, SHI X, et al. Comparison between tonifying kidney yang and yin in treating segmental bone defects based on the induced membrane technique: An experimental study in a rat model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:6575127.
- [101] 章建华, 裴佳韦, 商佳璐, 等. 右归丸活性成分对成骨-破骨共育体系 Wnt/ β -catenin、OPG/RANKL/RANK 通路相关因子 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(7):3456-3463.
- ZHANG J H, QIU J W, SHANG J L, et al. Effects of active components of Yougui pill on mRNA expression of factors related to Wnt/ β -catenin and OPG/RANKL/RANK pathways in an osteoblast-osteoclast co-culture system [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(7):3456-3463.
- [102] MEI S, YU C, DING J, et al. A network pharmacology study on the similarities and differences in the mechanisms of Zuo Gui Wan/You Gui Wan for the treatment of premature ovarian failure [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(6):1167-1179.
- [103] YANG A, YU C, YOU F, et al. Mechanisms of Zuogui pill in treating osteoporosis: Perspective from bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018:3717391.
- [104] JIAO Y, WANG X, WANG Q, et al. Mechanisms by which kidney-tonifying Chinese herbs inhibit osteoclastogenesis: Emphasis on immune cells [J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1077796.

[责任编辑 吕冬梅]