

参芎化瘀胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠推荐使用剂量的研究及其对 VEGF 表达的影响

牛静, 李建民*, 赵雅宁, 马荣丽, 黄海玲, 张爱国
(河北联合大学护理与康复学院, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的: 筛选参芎化瘀胶囊对治疗全脑缺血再灌注损伤大鼠的推荐使用剂量, 为提高临床疗效奠定基础。方法: 成年健康雄性 SD 大鼠 110 只随机分为假手术组、模型组及参芎化瘀胶囊低、中、高剂量组 (240, 360, 480 mg·kg⁻¹), 改良的 Pulsineli 4 血管阻断 (4-VO) 法制作全脑缺血模型, 术后 24, 48, 72 h 苏木精-伊红 (HE) 染色观察各组脑组织病理学形态的变化; 72 h 后应用横木行走实验 (BWT) 和抓握力量测试评估并记录感觉运动整合功能水平; 选择最佳剂量组应用免疫组化法检测血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达。结果: 与假手术组比较, 光镜下观察脑缺血后神经元内细胞形态明显受损伤, 神经元密度减少, 感觉运动整合功能水平明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 参芎化瘀胶囊组神经元密度以及感觉运动检测评分均高于模型组 ($P < 0.05$), 上述变化在高剂量组最为明显。选择高剂量组进行免疫组化检测 VEGF, 假手术组呈较低水平表达; 与假手术组比较, 模型组表达明显增加 ($P < 0.05$), 参芎化瘀胶囊用药干预组 VEGF 表达进一步增加 ($P < 0.01$)。结论: 参芎化瘀胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤有治疗作用, 推荐剂量是 480 mg·kg⁻¹, 其疗效机制可能与促进 VEGF 表达有关。

[关键词] 参芎化瘀胶囊; 脑缺血再灌注; 血管内皮生长因子; 推荐剂量

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0234-05

Study of Recommended Dose of Shenxiong Huayu Capsule in Rats with Cerebral Ischemia Reperfusion Injury and its Influence on the Expression of VEGF

NIU Jing, LI Jian-min*, ZHAO Ya-ning, MA Rong-li, HUANG Hai-ling, ZHANG Ai-guo
(Nursing and Rehabilitation Institute of Hebei United University, Tangshan 063000, China)

[收稿日期] 20120709(007)

[基金项目] 河北省卫生厅课题 (20110527); 河北省教育厅重点课题 (ZD2010106)

[第一作者] 牛静, 硕士研究生在读, 从事急危重症护理研究, Tel: 15081590672, E-mail: 779095569@qq.com

[通讯作者] * 李建民, Tel: 0315-3725385, E-mail: zyning789@126.com

- [9] 胡明, 肖新莉, 刘勇. 低氧诱导因子-1 研究进展[J]. 医学综述, 2006, 12(21): 1283.
- [10] Pugh C W, Ratcliffe P J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system [J]. Nat Med, 2003, 9: 677.
- [11] Mazure N M, Brahim-Horn M C, Pouyssegur J. Protein kinases and the hypoxia-inducible factor-1, two switches in angiogenesis [J]. Curr Pharm Des, 2003, 9: 531.
- [12] Papandreou I, Cairns R A, Fontana L, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively down regulating mitochondrial oxygen consumption [J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 187.
- [13] 于如同, 高文昌, 赵序元, 等. 腺病毒介导低氧诱导因子-1 α 基因对创伤性脑损伤后细胞凋亡的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2004, 8(1): 27.
- [14] Matorne C, Pingatoarq Molinaro, Pardridge W M. et al. HIF-1 α reveals a binding activity to the promoter of iNOS gene after permanent middle cerebral artery occlusion [J]. Neurochem, 2004, 90(2): 368.
- [15] Yamakawa M, Liu LX, Date T. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factor [J]. Circ Res, 2003, 93(7): 664.

[责任编辑 聂淑琴]

[Abstract] Objective: To select the recommended dose of the Shenxiong Huayu capsule in the treatment of global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. **Method:** Adult male SD rats were divided into five groups randomly: sham group, model group, low, medium and high dose group of Shenxiong Huayu capsule group (240, 360, 480 mg·kg⁻¹). Global cerebral ischemia model was formed by improved four-vessel occlusion as described according to the description of Pulsinelli's method. Morphological changes were observed by HE staining in 12, 24, 48 h after injury. Beam walking test and bilateral forepaws grasp was used to detecte sensorimotor integration after 72 h. The best dose group was selected by using immunohistochemistry method to detect the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF). **Result:** Compared with sham group, neuronal morphous was damaged, the density of neurons was reduced, the level of sensorimotor integration was decreased obviously ($P < 0.01$) in model group. Compared with model group, the number of neurons and the level of sensorimotor integration were increased obviously in Shenxiong Huayu capsule group ($P < 0.05$); the above mentioned changes were more significant in high dose of Shenxiong Huayu capsule group. The expression of VEGF in high dose group was increased significantly, compared with model group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shenxiong Huayu capsule have good therapeutic effect on ischemia-reperfusion injury and the recommended dose is 480 mg·kg⁻¹, which is related to regulating VEGF expression.

[Key words] Shenxiong Huayu capsule; cerebral ischemia reperfusion injury; VEGF; recommended dose

缺血性脑血管病是临床上常见的高致残率、高病死率和高复发率的疾病。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种特异性作用于血管内皮细胞的多功能因子,参与了脑缺血后脑组织的病理修复过程,其主要作用为促进血管形成,促进侧支循环,抑制神经细胞凋亡^[1]。参芎化瘀胶囊为河北联合大学附属医院研制的中药复方制剂(批准文号冀药制字 20051586),研究表明其对缺血性脑血管疾病有良效^[2]。本实验拟用3种不同剂量参芎化瘀胶囊进行干预,进一步研究单次应用该药的推荐剂量,并观察其对脑缺血大鼠脑内 VEGF 表达情况。

1 材料

1.1 动物 清洁级健康的雄性 SD 大鼠 110 只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号为 SCXK(京)2010-0013,体重为 200 ~ 250 g,在河北联合大学动物实验室喂养,自由进食,室温控制在(23 ± 2) °C,自然光照,在实验前适应喂养 10 d。

1.2 药物、试剂和仪器 参芎化瘀胶囊(Shenxiong Huayu capsule)主要由人参、地鳖虫、川芎、乳香(制)、没药(制)、全蝎、紫河车、龙血竭、五味子、石菖蒲、郁金、桑椹子等多种中药成分组成的复方制剂,由河北联合大学附属医院研制,批号 Z20051586,规格为每粒装 0.4 g,实验时用蒸馏水配置成药液(质量浓度为 24, 36, 48 g·L⁻¹)备用。VEGF 鼠单克隆抗体(购自北京中杉金桥生物技术有限公司),SABC 显色试剂盒(武汉博士德生物工

程有限公司)。显微镜(日本 Olympus Ixto),全自动图像分析仪(德国 Kontron IBAS 2.0)全自动图像分析系统(由河北联合大学形态学实验室提供)。

2 方法

2.1 动物分组 实验动物随机分为 5 组:假手术组、脑缺血 15 min/再灌注组(模型组)、脑缺血 15 min/再灌注 + 参芎化瘀胶囊低剂量组(240 mg·kg⁻¹)、脑缺血 15 min/再灌注 + 参芎化瘀胶囊中剂量组(360 mg·kg⁻¹)、脑缺血 15 min/再灌注 + 参芎化瘀胶囊高剂量组(480 mg·kg⁻¹),每组 20 只大鼠。药物组造模前 10 d 及造模期间 ig 给药,术后 24, 48, 72 h 取材。

2.2 模型制备 根据采用改良的 Pulsineli 4 血管阻断(4-VO)法^[3]制作 SD 大鼠全脑缺血模型:动物常规麻醉,颈正中切口,分离双侧颈总动脉,在其下置线备用。枕后部正中切开,暴露双侧第一颈椎横突翼孔,直视下热凝其下通过的椎动脉,电凝每次时间约 2 ~ 4 s,使翼小孔后双侧椎动脉永久闭塞。术后大鼠缝皮回笼,24 h 后以无创性微动脉夹夹闭双侧颈总动脉,缺血 15 min 后松开动脉夹,实行再灌注。术中大鼠肛温保持在 36.5 ~ 37.5 °C,以防止低温对脑缺血损伤的保护作用。假手术组分离暴露血管,但不电凝椎动脉、不夹闭颈总动脉。

2.3 给药 参芎化瘀胶囊高、中、低剂量治疗组 ig 给药,每日 1 次,于术前 7 d,分别连续经 ig 参芎化瘀胶囊悬液(240, 360, 480 mg·kg⁻¹) 10 mL·kg⁻¹。假手术组和模型组给予同样剂量的生理盐水 ig,最

后 1 次 ig 2 h 后制备全脑缺血再灌注模型。

2.4 病理形态学观察 全脑缺血 15 min 再灌注 24, 48, 72 h, 随机选取 5 只大鼠, 用 10% 水合氯醛麻醉动物, 开胸 暴露心脏, 4% 多聚甲醛行心脏灌注, 断头取脑, 在视交叉后 1~6 mm 处冠状面切开, 取中间块入 4% 多聚甲醛固定液固定, 石蜡包埋, 切片(片厚 5 μm)。切片常规脱蜡至水, 苏木素-伊红染色(HE 染色), 光学显微镜下观察脑组织病理变化。

2.5 大鼠肢体运动感觉功能测定 全脑缺血 15 min 再灌注 72 h 后观察各组大鼠运动感觉功能。
方法一: 参照 Ohlsson 等^[4] 横木行走实验 (Beam walking test, BWT), 建立模型前一周开始连续训练 7 d, 每天 1 h, 至能熟练完成横木行走为止, 评定大鼠感觉运动整合功能的水平。评分等级: 0~6 分, 0 分: 不能站立, 立即掉下; 1 分: 不能前进, 但能够站在横木上; 2 分: 在前进中掉下; 3 分: 能到达终点, 但受累肢体在前进中不起作用; 4 分: 能到达终点, 但有大于 50% 的路程中出现脚滑现象; 5 分: 能到达终点, 少量脚滑现象; 6 分: 能到达终点, 无脚滑现象。
方法二: 抓握力量测试肌力测验(或双侧前爪抓握 bilateral forepaws grasp)^[5] 直径 0.15 mm 铁丝绳, 长 46 cm, 置于距地面 70 cm 高度上, 其下放高 3.5 cm 泡沫箱。将大鼠两个前爪放在绳上, 放开, 记录大鼠在绳上的时间。0 分: 挂在绳上 0~2 s; 1 分: 挂在绳上 3~4 s; 2 分: 挂在绳上 5 s; 3 分: 挂在绳上 5 s, 将后腿放在绳上。

2.6 VEGF 免疫组织化学测定 标本多聚甲醛固定, 经过脱水、透明、浸蜡、包埋、切片, 按试剂盒说明进行 VEGF 免疫组化染色(SABC 法)。一抗为 VEGF, 浓度为 1:200, 免疫组化简要步骤如下: 切片经脱蜡至水后用 3% 过氧化氢孵育 5 min, 以消除内源性过氧化物酶的活性, 微波加热经行抗原修复 10 min; 正常羊血清室温下孵育 20 min, 吸干, 加一

抗抗体 4 ℃ 过夜; 加生物化二抗工作液, 37 ℃ 下孵育 15 min; 以上各步骤结束时均须磷酸盐缓冲液冲洗 3 次, DAB 显色, 苏木精复染。磷酸盐缓冲液终止反应后, 常规贴片、脱水、透明、封片、镜检并照相, 利用多媒体彩色病理分析系统计值, 取均值。

2.7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计分析软件对数据进行数据处理, 所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差分析及 *t* 检验进行统计学处理, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠脑组织病理改变 假手术组动物神经元结构完整, 排列整齐致密, 未见变性坏死的神经元; 缺血再灌注组各可见坏死神经元, 表现为细胞间隙加大, 细胞核浓缩、深染, 溶解、消失, 神经元密度均明显减少(*P* < 0.05), 且这种变化在术后 24 h 损伤最严重; 参芎化瘀胶囊组存活神经元较缺血组明显增多, 可见部分神经元变性, 但染色程度减轻, 神经元密度均明显增加, 上述变化在高剂量组中更为明(*P* < 0.05)。见表 1 和图 1。

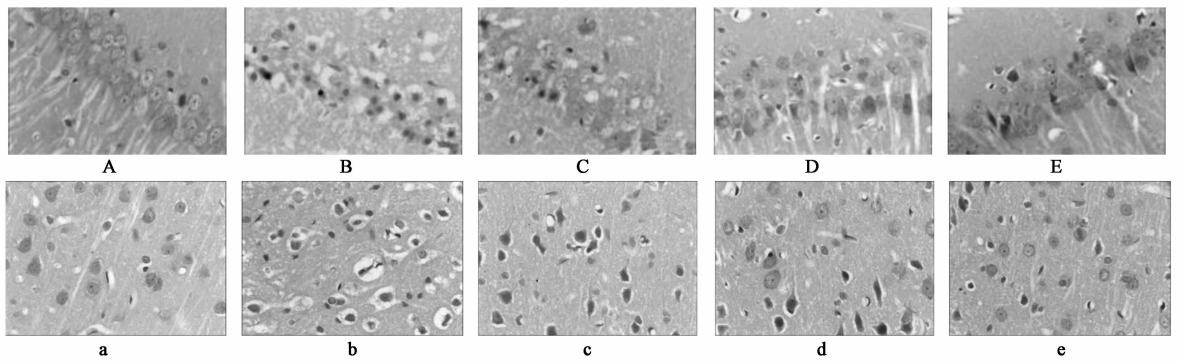
3.2 参芎化瘀胶囊对运动感觉功能测定 假手术组无运动感觉功能受损, 模型组运动感觉功能明显受损, 分值明显下降(*P* < 0.01); 与模型组比较, 参芎化瘀胶囊干预组的运动感觉功能明显改善, 分值高于模型组(*P* < 0.05), 且以高剂量组改善最为明显。见表 2。

3.3 VEGF 免疫组织化学测定 VEGF 阳性染色显棕黄色, 表达在海马 CA1 区、皮质细胞均有 VEGF 免疫阳性神经元分布。假手术组阳性细胞表达较弱, 缺血再灌注组 VEGF 阳性细胞显著增多(*P* < 0.01), 染色棕黄; 与模型组比较, 参芎化瘀胶囊组 VEGF 阳性细胞数目显著增多(*P* < 0.05), 染色更加深, VEGF 表达高峰在 2 d; 与低剂量组比较, 参芎化瘀胶囊中剂量组 VEGF 蛋白表达显著高于低剂量组

表 1 各组大鼠神经元密度比较($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	皮质			海马		
		1 d	2 d	3 d	1 d	2 d	3 d
假手术	-	25.33 ± 4.27	26.01 ± 3.96	25.63 ± 4.05	24.69 ± 3.96	25.01 ± 4.11	24.89 ± 3.88
模型	-	7.15 ± 2.90 ¹⁾	8.23 ± 2.67 ¹⁾	12.64 ± 2.78 ¹⁾	7.16 ± 2.86 ¹⁾	8.06 ± 2.79 ¹⁾	12.57 ± 2.69 ¹⁾
参芎化瘀胶囊	240	10.26 ± 3.17 ^{1,2)}	12.64 ± 3.12 ^{1,2)}	13.78 ± 3.16 ^{1,2)}	10.08 ± 3.25 ^{1,2)}	12.46 ± 3.01 ^{1,2)}	13.59 ± 3.19 ^{1,2)}
	360	13.65 ± 3.45 ^{2,3)}	15.01 ± 3.46 ^{2,3)}	16.26 ± 3.38 ^{2,3)}	13.55 ± 3.36 ^{2,3)}	14.92 ± 3.55 ^{2,3)}	16.08 ± 3.22 ^{2,3)}
	480	16.74 ± 4.02 ^{3,4)}	20.89 ± 4.12 ^{3,4)}	21.00 ± 4.19 ^{3,4)}	16.46 ± 3.77 ^{3,4)}	19.95 ± 4.11 ^{3,4)}	20.88 ± 4.07 ^{3,4)}

注: 与假手术组比较¹⁾ *P* < 0.01; 与模型组比较²⁾ *P* < 0.05; 与低剂量参芎化瘀胶囊组比较³⁾ *P* < 0.05; 与中剂量比较参芎化瘀胶囊组比较⁴⁾ *P* < 0.05(表 2~3 同)。



A. 假手术组;B. 模型组;C. 参芎化瘀胶囊 240 mg·kg⁻¹组;D. 参芎化瘀胶囊 360 mg·kg⁻¹组;E. 参芎化瘀胶囊 480 mg·kg⁻¹组(海马区)
a. 假手术组;b. 模型组;c. 参芎化瘀胶囊 240 mg·kg⁻¹组;d. 参芎化瘀胶囊 360 mg·kg⁻¹组;e. 参芎化瘀胶囊 480 mg·kg⁻¹组(皮质区)

图1 各组大鼠神经细胞病理改变(HE染色,×400)

表2 各实验组运动功能检测评分($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	横木行走实验 /分	肌力测试 /分
假手术	-	6.00 ± 0.00	3.0 ± 0.00
模型	-	1.17 ± 0.65 ¹⁾	0.8 ± 0.84 ¹⁾
参芎化瘀胶囊	240	2.53 ± 0.74 ^{1,2)}	1.2 ± 0.55 ^{1,2)}
	360	3.75 ± 0.38 ^{2,3)}	1.7 ± 0.55 ^{2,3)}
	480	4.98 ± 0.36 ^{3,4)}	2.0 ± 0.45 ^{3,4)}

($P < 0.05$),与中剂量组比较,高剂量组表达显著高于中剂量组($P < 0.05$)。见表3,图2。

4 讨论

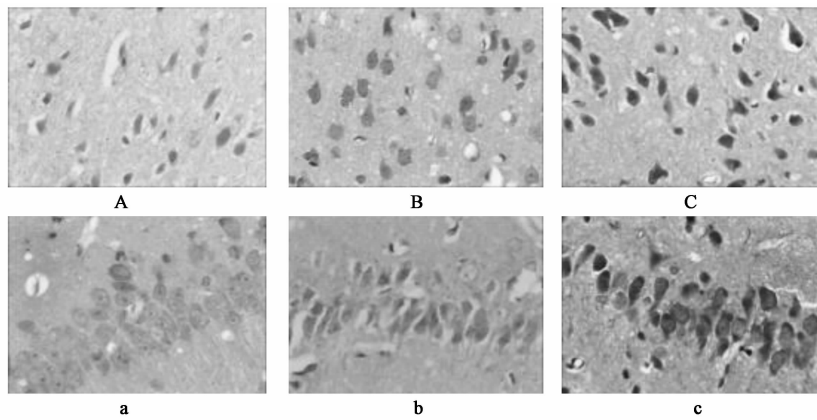
缺血性脑血管病属祖国医学中风范畴,气虚血瘀是其病理机制,瘀血阻滞脑络,髓失养,从而导致全身运动和感觉功能障碍^[6-7]。现代中医多以益气活血、涤痰开窍、补肾活血等方法治疗缺血性脑血管病。目前,在临床上常用的治疗缺血性中风药物有川芎、人参、乳香、全蝎等。研究^[8]以川芎为主药的大川芎丸的保护机制可能与上调大鼠缺血脑组织中 VEGF 表达有关;李朝晖等使用川芎给予大鼠 ig 发现其能改善缺血大鼠的认知功能障碍^[9];李世昌^[10]等应用黄精四草汤治疗缺血性脑血管疾病发现可改善血液供应,促进血液循环,其有效成分含全

蝎;周美红等^[11]应用补阳还五汤加味治疗脑梗死效果良好,其有效成分含川芎、地鳖虫、全蝎和石菖蒲等。药理研究表明参芎化瘀胶囊综合含有以上复方药物中多种有效成分,其主要成分川芎含量为 7.5%,功效是活血行气;人参含量为 3.5%,功效是大补元气、生津安神,两药共奏益气活血之效为臣药,有养血益气、化瘀通络、疗伤定通等作用;全蝎含量为 3%,其助川芎活血通络之功效;石菖蒲涤痰开窍,为其佐使,含量为 5%;五味子含量为 5%,具有保护神经细胞的作用^[12]。此外本药还含有郁金、桑椹等等,诸多药物合用,共奏益气活血之功效。

VEGF 是强有力血管生长因子,在新生血管生成之前,对神经系统起着直接的保护作用,有助于延长细胞的存活时间^[13]。Sun 等^[14]采用大鼠 MACO 模型,从梗死后 24 h 起连续 3 d 将 VEGF 注入脑室,发现实验组缺血半暗带内新生血管密度增高,脑梗死体积较对照组缩小约 35%,同时还观察到神经功能评分改善。张永强^[15]等应用白藜芦醇对局灶性脑缺血动物进行干预,显示其可以诱导脑缺血后 VEGF 早期表达,促进缺血区域新生血管形成,发挥脑保护作用。研究发现 VEGF 的表达受许多因素的调控,缺血或缺氧是诱导 VEGF 表达的最主要的因素,本实验中,模型组中 VEGF 表达明显增加,提示

表3 各组大鼠脑 VEGF 阳性细胞个数($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	皮质			海马		
		1 d	2 d	3 d	1 d	2 d	3 d
假手术	-	5.12 ± 2.23	5.13 ± 1.98	5.13 ± 2.51	4.98 ± 2.08	5.02 ± 2.11	5.01 ± 2.13
模型	-	9.01 ± 2.11 ¹⁾	16.20 ± 2.76 ¹⁾	15.58 ± 1.92 ¹⁾	8.87 ± 2.12 ¹⁾	16.07 ± 2.58 ¹⁾	14.96 ± 2.21 ¹⁾
参芎化瘀胶囊	480	10.04 ± 1.98	28.13 ± 2.68 ^{1,2)}	27.61 ± 2.94 ^{1,2)}	9.89 ± 2.01	27.96 ± 2.47 ^{1,2)}	27.57 ± 2.39 ^{1,2)}



A. 假手术组; B. 模型组; C. 参芎化瘀胶囊 480 mg·kg⁻¹ (皮质区); a. 假手术组; b. 模型组; c. 参芎化瘀胶囊 480 mg·kg⁻¹ (海马区)

图 2 各组脑缺血后海马区 VEGF 免疫组化表达情况 (免疫组化, ×400)

缺血再灌注启动了机体内源性保护机制, 结果与 Levy^[16] 的实验结果一致; 在我们的实验中还观察到, 神经元死亡最严重的时间是缺血再灌注后 1 d, 而 VEGF 表达的高峰在术后 2 d, VEGF 的表达高峰存在着滞后性, 究其原因可能是由于该药物通过其他途径进一步激活 VEGF, 且存在表达时间的延后, 具体机制还需要进一步的研究。

综上所述, 结果显示参芎化瘀胶囊用药干预组的感觉运动整合功能水平明显高于模型组, 随着用药剂量的增加, 评分的值越高, 结合光镜下观察的神经细胞损伤后的形态结构变化, 可以说明参芎化瘀胶囊促进缺血后大鼠感觉运动功能的恢复, 减轻神经细胞的损伤, 并且以高剂量效果最好, 其治疗脑缺血损伤的机制可能与促进脑内 VEGF 表达有关。

[参考文献]

[1] Losord D W, Vale P R, Isner J M. Geng therapy for myocardial angiogenesis [J]. *Am Heart J*, 1998, 98 (25):2800.
[2] 刘斌, 毛文静, 李爱春, 等. 参芎化瘀胶囊对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 p38 丝裂原活化蛋白激酶表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(8):161.
[3] Pulsineli W A, Brieley J B. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat [J]. *Stroke*, 1979, 10(3):267.
[4] Kawamura S, Shirasawa M, Fukasawa H. Attenuated neuropathology by nilvadipine after middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *Stroke*, 1991, 22:51.
[5] Dean R L, Scozafava J, Goas J A, et al. Age related differences in behavior across the life span of the C57BL/6J mouse [J]. *Exp Aging Res*, 1981, 7:427.

[6] 包祖晓, 赵国平. 试论缺血性中风气虚血瘀病机学说 [J]. *中医药研究*, 2001, 17(5):4.
[7] 许成勇, 张岗, 黄泉智, 等. 参龙健脑胶囊对脑缺血损伤大鼠海马区胆碱乙酰基转移酶表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(22):191.
[8] 张志坚, 孔双艳, 周东, 等. 大川芎丸对大鼠缺血脑组织中血管内皮细胞生长因子的影响 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2006, 37(2):246.
[9] 李朝晖, 江东波, 吴万征. 川芎对慢性脑缺血大鼠认知功能的影响 [J]. *中药材*, 2011, (7):1116.
[10] 李世昌, 范金凤, 李世平, 等. 黄精四草汤加味治疗缺血性脑血管疾病疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, (06):376.
[11] 周美红. 补阳还五汤加味治疗脑梗死后遗症 43 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2009, (01):32.
[12] 沈报春, 赵静峰, 胡玮, 等. 五味子中木脂素的药理活性及临床应用 [J]. *昆明医学院学报*, 2005, 26 (1):102.
[13] 李罡, 杨学军. 内皮祖细胞在神经科疾病治疗中的新进展 [J]. *中华神经外科杂志*, 2007, 23(12):958.
[14] Sun Y, Jin K, Xie L, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia [J]. *Clin Invest*, 2003, 111:1843.
[15] 张永强, 章翔, 曹卫东, 高大宽, 程岗, 彭岱. 白藜芦醇诱导 VEGF 表达促进缺血再灌注小鼠新生血管形成 [J]. *科学技术与工程*, 2010(16):3843.
[16] Levy A P. Hypoxic regulation of VEGF mRNA stability by RNA-binding proteins [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 1998, 8(6):246.

[责任编辑 聂淑琴]