

· 药理 ·

血府逐瘀汤诱导内皮细胞迁移的机制研究

高冬¹, 陈文元¹, 吴立娅¹, 郑良朴², 林薇², 逯波³, 宋军^{3*}, 陈可冀⁴

(1. 福建中医药大学中西医结合学院, 福州 350108; 2. 福建中医药大学
中西医结合研究院, 福州 350108; 3. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700;
4. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] **目的:** 探讨血府逐瘀汤促进内皮细胞迁移作用及其机制。**方法:** 运用血清药理学方法, 以 1.25%、2.5%、5% 的血府逐瘀汤含药血清和空白血清培养内皮细胞 ECV304, 采用划痕损伤法和侵袭实验检测药物对细胞迁移作用的影响, 并分别通过酶联免疫法和硝酸还原酶法检测细胞培养上清液中血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和一氧化氮(NO)浓度, 荧光探针法检测胞内 NO 浓度, eNOS 酶活性以及 RT-PCR 法检测 VEGF, bFGF, eNOS 基因的表达, 以进一步阐明药物的作用机制。**结果:** 1.25% 含药血清可促进细胞在划痕平面上的迁移作用, 5.0% 含药血清可显著提高细胞侵袭穿越的迁移作用, 而 2.5% 含药血清对这两类迁移均有促进作用。1.25%、2.5%、5.0% 含药血清均可明显提高上清液中 bFGF、胞内外 NO 浓度和胞内 eNOS 活性, 只有 2.5% 含药血清能提高上清液中 VEGF 的含量。RT-PCR 结果显示, 1.25%、2.5%、5.0% 含药血清均可提高 bFGF 的转录; 2.5% 和 5.0% 含药血清可上调 eNOS 的表达; 而药物对 VEGF 的影响较复杂, 仅 2.5% 含药血清上调 VEGF 的表达, 1.25% 含药血清却呈抑制作用。**结论:** 血府逐瘀汤通过上调 VEGF, bFGF, NO 的表达与分泌, 诱导内皮细胞迁移, 从而发挥促血管新生功能。

[关键词] 血府逐瘀汤; 血管新生; 内皮细胞; 细胞迁移

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)16-0120-05

[DOI] CNKI:11-3495/R.20110622.1303.004 **[网络出版时间]** 2011-06-22 13:03

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110622.1303.004.html>

Effect of Xuefu Zhuyu Decoction on Migration of Endothelial Cells

GAO Dong¹, CHEN Wen-yuan¹, WU Li-ya¹, ZHENG Liang-pu², LIN Wei², LU Bo³, SONG Jun^{3*}, CHEN Ke-ji⁴

(1. College of Integrative Medicine, Fujian University of Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China;

2. Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China;

3. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

4. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect and mechanism of Xuefu Zhuyu Decoction inducing endothelial cells migration. **Method:** Serum pharmacology technique was adopted. Endothelial cells ECV304 were incubated with blank serum or Xuefu Zhuyu Decoction containing serum (XFZYD-CS) at final concentrations of 1.25%, 2.5% and 5%. Cell migration was assessed by wound healing assay. Vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor(bFGF) and nitric oxide(NO) level in the culture supernate were evaluated

[收稿日期] 2011-03-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072933);福建省自然科学基金项目(2007J0101);福建省“中西医结合基础与临床”创新团队项目(CKJ20080011)

[第一作者] 高冬, 教授, 硕士, 主要从事血管新生研究, Tel:0591-22861151, E-mail:gd1026@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 宋军, 研究员, 医学博士, 主要从事活血化瘀中药作用机制研究, Tel:010-64014411-3325, E-mail:junsong86@sohu.com

by ELISA and nitrate reductase method respectively; intracellular NO was studied by fluorescent probe; endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity was assessed and VEGF, bFGF and eNOS expression were evaluated by RT-PCR. **Result:** 1. 25% XFZYD-CS could induce cell migration in the wound healing model, 5% XFZYD-CS could induce cell migration in Transwell, and 2. 5% XFZYD-CS could work both methods. All 3 concentrations of XFZYD-CS could elevate bFGF, NO level in the culture supernate, intracellular NO level and eNOS activity. Only 2. 5% XFZYD-CS could elevate supernate VEGF level. RT-PCR results showed that all 3 concentrations of XFZYD-CS could upregulate bFGF expression; 2. 5% and 5% XFZYD-CS upregulated eNOS transcription; only 2. 5% XFZYD-CS elevated VEGF expression, but 1. 25% XFZYD-CS was opposite work. **Conclusion:** Xuefu Zhuyu Decoction could induce endothelial cell migration into angiogenesis via upregulating VEGF, bFGF and eNOS/NO pathways.

[**Key words**] Xuefu Zhuyu Decoction; angiogenesis; endothelial cells; migration

血管新生(angiogenesis)疗法为严重危害人类健康的缺血性疾病治疗带来了新的曙光^[1],多年临床实践证明中医活血化瘀法治疗缺血性疾病疗效显著,血府逐瘀汤为其常用经典方剂之一,本项目组初步研究证实该药物具有包括促血管管腔形成^[2]在内的血管新生^[3]的作用,但其促血管新生机制不明。内皮细胞迁移是血管新生的关键步骤^[4],本研究以内皮细胞 ECV304 为模型,运用血清药理学方法探讨血府逐瘀汤影响细胞迁移作用及其可能机制,为药物促血管新生作用提供进一步的实验支持。

1 材料与方法

1.1 药物制备 血府逐瘀汤中各药量分别为当归 9 g, 生地黄 9 g, 桃仁 12 g, 红花 9 g, 枳壳 6 g, 赤芍 6 g, 柴胡 3 g, 甘草 6 g, 桔梗 4.5 g, 川芎 4.5 g, 牛膝 9 g, 购自福建中医药大学中医药研究院。该方水煎 2 次,煎液过滤,混合后加热浓缩至含生药量 $1.3 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

1.2 含药血清制备 6 周龄 SD 大鼠,体重 $(150 \pm 20) \text{ g}$,雌雄各半,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供(动物批号 0037614),在福建中医药大学实验动物中心普通饲料喂养,自由饮水,随机分为药物组和空白对照组,每组 6 只。药物组以 $13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$ 血府逐瘀汤,空白对照组用等量生理盐水 ig , 2 次/d,连续给药 7 d,于第 8 天给药 2 h 后 3% 戊巴比妥钠 ip 麻醉,腹主动脉取血,静置 1 h 后, $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 30 min 分离血清,经 $56 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 灭活 30 min, $0.22 \text{ } \mu\text{m}$ 过滤除菌后,置 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.3 试剂及设备 明胶,戊巴比妥钠(美国, Sigma 公司), Gibco™ M199 培养基干粉、Trizol、引物(美国, Invitrogen 公司), 南美胎牛血清(FBS)、人 VEGF 和 bFGF ELISA 试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司),

PCR 试剂盒(立陶宛, Fermentas 公司), Boyden 小室(江苏省海门市麒麟医用仪器厂), Costar™ 培养皿、培养板(美国, Corning 公司)。超净工作台(江苏苏州净化设备公司), 二氧化碳培养箱(德国, Heraeus 公司), IX70 倒置相差显微镜及数码摄像装置(日本, Olympus 公司), ELX800 全自动酶标仪(美国, BioTek 公司), Motic Images 2000 1.3, Motic Med 6.0 数码医学图像分析系统(厦门麦克奥迪实业集团有限公司), PE9600 基因扩增仪(美国, PE 公司), 电泳仪、凝胶成像系统(美国, Bio-Rad 公司), 内皮细胞 ECV304(武汉大学中国典型培养物保藏中心)。

1.4 侵袭实验 以 2.5×10^5 个/mL 的密度接种同步化处理后的 ECV304 细胞,待细胞贴壁后弃培养液,随机分成药物组和空白组,分别更换 1.25%, 2.5%, 5% 的含药血清或空白对照血清,培养 24 h 后将各组细胞培养上清液移入 Boyden 小室的下室,上室面覆盖孔径 $8 \text{ } \mu\text{m}$ 的聚碳酸酯膜,加入对应组别的内皮细胞 2×10^4 个,于 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱中培养 16 h,轻轻刮去膜上室面的内皮细胞,下室面的内皮细胞以中性甲醛固定,苏木素常规染色,镜下随机计数 6 个视野($\times 400$ 倍)细胞数。

1.5 划痕损伤实验 参考文献[5]的方法进行。用细胞刮刀在培养同步化内皮细胞的孔板中央划一条宽约 1 mm 的笔直划痕,冲洗刮掉细胞,沿划痕边缘等距离间隔作 6 个数据测定标记点。随机分组,分别加入 1.25%, 2.5%, 5% 含药血清和空白对照血清,于 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱培养 24 h 后视野下($\times 100$ 倍)获取图片,用 Photoshop CS2 软件的度量工具测量划痕间距离以反映药物对内皮细胞迁移能力的影响。划痕两侧的距离越大,表明迁移能力越弱。

1.6 上清液 VEGF, bFGF 和 NO 浓度检测 取各组

细胞上清液,按照相关试剂盒说明书分别测定 VEGF, bFGF 和 NO 浓度。

1.7 细胞内 NO 浓度检测 参考文献[6]采用 DAF-FM DA 荧光探针法进行,流式细胞仪激发波长 495 nm,发射波长 515 nm 检测平均荧光强度,间接反映胞内 NO 浓度。

1.8 eNOS 活性检测 参照文献[7]的方法,按试剂盒说明书进行操作。eNOS 活性计算以每毫克蛋白每分钟生成 1 nmol NO 为 1 个酶活力单位(U)。

1.9 RT-PCR 检测 Trizol 法提取各组细胞总 RNA,取合格 RNA 样品 1 μg 按试剂盒说明进行逆转录。引物序列见表 1。

表 1 引物序列及产物长度

名称	序列	产物长度/bp
人 VEGF	上游 5'-TGGATCCATGAACCTTTCTGCTGTC-3' 下游 5'-TCACCGCCTTGGCTTGCACAT-3'	452
人 bFGF	上游 5'-GGCTGTACTGCAAAAACG-3' 下游 5'-GTGCCACATAACCAACTGG-3'	288
人 eNOS	上游 5'-CCAGCTAGCCAAAGTCACCAT-3' 下游 5'-GTCTCGGAGCCAGGATT-3'	354
内参 GAPDH	上游 5'-CAAGTCATCCATGACAACCTTTG-3' 下游 5'-GTCCACCACCCTGTTGCTGTAG-3'	496

将 10X Taq buffer 5 μL, 10 mmol·L⁻¹ dNTP 1 μL, 25 mmol·L⁻¹ MgCl₂ 3 μL, 10 μmol·L⁻¹ 的上下游引物各 1.5 μL, cDNA 2 μL, 1 U·μL⁻¹ 的 Taq 酶 1 μL, 加灭菌超纯水至 50 μL, 经 94 °C 预变性 3 min, 94 °C 30 s, 58 °C 30 s, 72 °C 45 s 共 35 个循环,总延伸 72 °C 10 min 后,取 5 μL PCR 产物电泳, DNA green 染色,应用凝胶成像系统拍照并进行电泳条带吸光度(A)分析,靶基因条带 A 与内参基因条带 A 之比值作为 mRNA 的表达水平参数。

1.10 统计学方法 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行统计分析,以 *P* < 0.05 为显著水平。

2 结果

2.1 对细胞侵袭作用的影响 血府逐瘀汤诱导内皮细胞 24 h 后,与空白组相比,1.25% 含药血清不能增加下室面的细胞个数,而 2.5% 和 5% 含药血清

可将穿膜到下室面的细胞个数分别增加到 53, 56 个,说明药物具有显著的促进内皮细胞穿越迁移的作用。见表 2。

2.2 对划痕愈合的影响 与空白组相比,1.25% 和 2.5% 含药血清诱导内皮细胞 24 h,可使划痕间的距离明显缩小,显示药物具有促进内皮细胞平面迁移的功能,当含药血清为 5.0%,药物作用消失。见表 2。

2.3 对胞外生长因子含量的影响 胞外 bFGF 和 VEGF 是这 2 种生长因子发挥促血管新生作用的主要形式,血府逐瘀汤诱导内皮细胞 24 h 后,与空白组相比, bFGF 的分泌对药物反应敏感,1.5%, 2.5%, 5.0% 含药血清均可明显提高上清液中 bFGF 浓度;而 VEGF 的分泌与药物反应呈倒 U 型,仅 2.5% 含药血清可显著提高上清液中该生长因子的浓度,较低或较高浓度的药物均无影响。见表 2。

表 2 血府逐瘀汤对细胞迁移及细胞因子含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	血清含量/%	细胞数/个	划痕间距/cm	bFGF/pg·mL ⁻¹	VEGF/pg·mL ⁻¹
血府逐瘀汤	1.25	43.50 ± 5.54	1.85 ± 0.37 ¹⁾	107.33 ± 11.17 ²⁾	661.33 ± 21.52
	2.5	52.50 ± 3.94 ¹⁾	1.93 ± 0.32 ¹⁾	119.67 ± 21.09 ¹⁾	849.83 ± 30.75 ²⁾
	5.0	55.83 ± 3.97 ²⁾	1.98 ± 0.54	117.00 ± 13.89 ²⁾	665.83 ± 37.92
空白血清	1.25	38.00 ± 6.13	2.48 ± 0.26	79.83 ± 9.37	641.67 ± 38.96
	2.5	42.67 ± 6.06	2.47 ± 0.28	74.83 ± 16.77	606.83 ± 25.69
	5.0	43.17 ± 5.12	2.30 ± 0.19	71.17 ± 11.53	667.50 ± 17.92

注:与空白组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01(表 3~4 同)。

2.4 对 NO 合成和分泌的影响 血府逐瘀汤诱导内皮细胞 24 h 后,与空白组相比,1.5%, 2.5%, 5.0% 含药血清不仅明显提高胞外 NO 浓度,还可以提高胞内 NO 所结合的探针荧光强度以及胞内

eNOS 活性,间接说明胞内 NO 浓度显著升高,表明药物可通过提高气体信号分子 NO 的浓度发挥作用。见表 3。

表3 血府逐瘀汤对NO合成和分泌的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	血清含量/%	胞外NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	胞内NO荧光强度	eNOS活性/U
血府逐瘀汤	1.25	49.41 \pm 7.53 ¹⁾	54.61 \pm 5.44 ²⁾	7.44 \pm 1.36 ¹⁾
	2.5	52.10 \pm 5.73 ²⁾	70.60 \pm 5.53 ²⁾	9.19 \pm 1.93 ²⁾
	5	53.10 \pm 2.88 ²⁾	54.64 \pm 5.35 ²⁾	8.02 \pm 1.33 ¹⁾
空白血清	1.25	39.38 \pm 5.60	31.00 \pm 1.59	5.43 \pm 0.69
	2.5	37.49 \pm 3.42	38.42 \pm 1.26	5.18 \pm 0.85
	5	39.66 \pm 3.17	46.03 \pm 2.71	5.97 \pm 0.52

2.5 对bFGF,VEGF,eNOS表达的影响 血府逐瘀汤诱导内皮细胞24 h后,与空白组相比,bFGF对药物敏感,1.25%,2.5%,5.0%含药血清均能显著提高其转录水平;eNOS的敏感性次之,只有2.5%和5%能上调其表达;而VEGF反应复杂,1.25%含药血清对其表达呈抑制作用,2.5%含药血清却呈现相反的显著促进作用,至5%,药效作用消失。见表4。

表4 血府逐瘀汤对相关基因表达的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	血清含量/%	eNOS/ $\times 10^{-1}$	bFGF/ $\times 10^{-1}$	VEGF/ $\times 10^{-1}$
血府逐瘀汤	1.25	8.48 \pm 1.03	5.27 \pm 0.24 ²⁾	1.23 \pm 0.14 ¹⁾
	2.5	9.15 \pm 0.36 ²⁾	5.63 \pm 0.21 ²⁾	2.33 \pm 0.21 ²⁾
	5	8.30 \pm 0.22 ²⁾	5.62 \pm 0.17 ²⁾	1.52 \pm 0.17
空白血清	1.25	7.73 \pm 0.20	3.77 \pm 0.21	1.43 \pm 0.12
	2.5	7.50 \pm 0.25	3.70 \pm 0.21	1.32 \pm 0.19
	5	7.42 \pm 0.18	3.72 \pm 0.28	1.47 \pm 0.14

3 讨论

血管新生是指在原有血管基础上通过血管内皮细胞迁移、增殖、黏附于血管壁、形成管腔样结构,最终形成新血管的过程。内皮细胞的迁移是血管新生不可或缺的环节,划痕损伤法^[8-9]和侵袭实验是常用的检测方法,Biro S等^[9]证实划痕损伤法中,较大宽度如8 mm的划痕愈合同时依赖于内皮细胞的增殖和迁移,而不大于2 mm宽度的划痕愈合只依赖于内皮细胞的迁移,本实验选用的细胞刮刀产生的划痕宽度仅为1 mm,划痕损伤的愈合完全是内皮细胞迁移的结果。相比较于划痕愈合是在一个平面上观察细胞的迁移作用,侵袭实验就是在一个立体结构中,评估细胞变形运动进而穿越迁移的能力。本实验结果表明血府逐瘀汤对内皮细胞运动穿越功能的影响作用呈剂量依赖性,随药物浓度逐步从1.25%提高到5%,药物作用经不影响、显著影响、进而转变成极其显著影响,这个变化趋势与药物对细胞平面迁移能力的影响不一致;较低浓度1.25%和

2.5%含药血清即可明显提高细胞的平面迁移能力,当药物浓度提高到5%,此药效作用消失。2种评价方法得出变化趋势不一致的原因可能是两种迁移方式所涉及的影响机制不同导致的。

血管新生受到众多信号构成的复杂体系调节,其中VEGF,bFGF,NO在这个调控体系中具有重要地位,体内、外实验均表明这3个信号不仅可独立地促进内皮细胞迁移,有较强的促血管新生功能^[10-12],而且还能相互作用,VEGF可经AKT-eNOS-NO信号转导通路与NO协同作用诱导内皮细胞迁移^[13]。本实验结果中,虽然不同浓度的药物对这3个信号的表达影响不尽相同,但从最终发挥作用的上清液中细胞因子以及NO来看,每个药物浓度至少提高了3种信号中的2种浓度,提示血府逐瘀汤促内皮细胞迁移机制存在多途径、多靶点的现象,与项目组开展的基因芯片研究结论一致^[14]。另外,2.5%含药血清对2种类型的迁移皆有显著作用,且该药物水平使得3种信号分子均出现最高浓度这个现象,说明这3个信号在此浓度药物影响下可发挥协同作用。至于这3个信号分子介导的通路是否存在药物调节的交叉点,以及该协同作用是否还涉及到调控网络中的其它信号尚待进一步研究论证。

血府逐瘀汤来源于清代医家王清任所著《医林改错》,全方由桃红四物汤和四逆散加桔梗和牛膝组成,桃红四物汤活血化瘀、四逆散疏肝理气,共奏理气活血之效。本实验中血府逐瘀汤不仅通过bFGF,VEGF,NO3个信号途径诱导内皮细胞迁移,参与血管新生,还可利用后2个信号动员骨髓内皮祖细胞^[15-16],经VEGF-VEGFR途径影响内皮祖细胞功能^[17],加快其分化形成内皮细胞^[18],说明血府逐瘀汤促血管新生作用途径多方面、多靶点,不仅与血管发生有关^[3],还与胚胎后内皮祖细胞和内皮细胞有关。这些研究结果为药物临床治疗缺血性疾病提供了实验依据。

[参考文献]

[1] Tongers J, Roncalli J G, Losordo D W. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: microvascular therapies coming of age [J]. *Circulation*, 2008, 118(1): 9.

[2] GAO Dong, WU Li-ya, JIAO Yu-huan, et al. The Effect of Xuefu Zhuyu Decoction on *in vitro* Endothelial Progenitor Cell Tube Formation [J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(1):50.

[3] 高冬,宋军,胡娟,等. 活血化瘀中药对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005,25(10): 912.

[4] Lamalice L, Le Boeuf F, Huot J. Endothelial cell migration during angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2007, 100(6): 782.

[5] Cai W J, Wang M J, Moore P K, et al. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76(1): 29.

[6] Caporali A, Pani E, Horrevoets A J, et al. Neurotrophin p75 receptor (p75NTR) promotes endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis: implications for diabetes-induced impaired neovascularization in ischemic limb muscles [J]. *Circ Res*, 2008,103(2):e15.

[7] Guo X M, Tang R H, Qin X Y, et al. Effects of carbon disulfide on the expression and activity of nitric oxide synthase in rat hippocampus [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(24):2553.

[8] Shen J, DiCorleto P E. ADP stimulates human endothelial cell migration via P2Y1 nucleotide receptor-mediated mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *Circ Res*, 2008, 102(4): 448.

[9] Biro S, Yu Z X, Fu Y M, et al. Expression and

subcellular distribution of basic fibroblast growth factor are regulated during migration of endothelial cells [J]. *Circ Res*, 1994, 74(3):485.

[10] Ylä-Herttuala S, Rissanen T T, Vajanto I, et al. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(10): 1015.

[11] Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15(3):215.

[12] Murohara T, Witzenschnitzer B, Spyridopoulos I, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cell migration [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999,19(5): 1156.

[13] Dimmeler S, Dernbach E, Zeiher A M. Phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase at ser-1177 is required for VEGF-induced endothelial cell migration [J]. *FEBS Lett*, 2000, 477(3):258.

[14] 高冬,陈文元,吴立娅,等. 血府逐瘀汤诱导内皮细胞促血管新生的基因调控研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010,30(2):153.

[15] 高冬,林薇,郑良朴,等. 血府逐瘀汤动员大鼠骨髓内皮祖细胞的实验研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007,5(9): 829.

[16] 高冬,吴立娅,焦雨欢,等. 血府逐瘀汤动员骨髓内皮祖细胞的影响因素分析 [J]. *中医杂志*, 2010,51(5):457.

[17] 高冬,吴立娅,焦雨欢,等. 血管内皮生长因子通路在血府逐瘀汤影响内皮祖细胞功能中的作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010,16(11):104.

[18] 高冬,吴立娅,焦雨欢,等. 血府逐瘀汤影响内皮祖细胞分化的实验研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2009,15(12):917.

[责任编辑 何伟]