

## 中药对斑马鱼血管新生干预作用的研究进展

方子寒<sup>1</sup>, 漆仲文<sup>1</sup>, 谢盈或<sup>1</sup>, 张军平<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

**摘要:** 心血管疾病和恶性肿瘤等重大疾病的发生发展均有新生血管的参与, 促进或抑制血管新生被认为是控制疾病发病进展的关键因素。中药因其良好的临床治疗效果、对血管新生显著的干预作用已成为研究的热点, 斑马鱼模型作为理想的动物模型也为血管生成相关研究提供了良好的实验基础。基于斑马鱼动物模型实验, 以中药单体、有效部位、复方及中成药等为研究对象, 对中药干预斑马鱼血管新生的研究进展进行综述, 旨在为斑马鱼实验模型的进一步开发应用以及中医药干预血管新生的深入研究提供参考。

**关键词:** 斑马鱼; 血管新生; 中药单体; 中药提取物; 中药复方

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)14-3441-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.034

## Intervention of Chinese materia medica in angiogenesis of zebrafish

FANG Zi-han<sup>1</sup>, QI Zhong-wen<sup>1</sup>, XIE Ying-yu<sup>1</sup>, ZHANG Jun-ping<sup>2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. The First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381, China

**Abstract:** Angiogenesis involves the occurrence and development of serious diseases such as cardiovascular and cerebrovascular diseases and malignant tumors. Promoting or inhibiting angiogenesis is considered to be a key factor in controlling the progression of the disease. Chinese materia medica (CMM) has become a research hotspot because of its good clinical therapeutic effect and significant intervention on angiogenesis. The zebrafish model as an ideal animal model also provides a good experimental basis for the study of angiogenesis. CMM monomers, extracts, prescriptions and Chinese patent medicine, and other forms of intervention were selected as the research object. Based on zebrafish animal model experiments, we summarize domestic and foreign relevant research and review the research progress of the effect of CMM on angiogenesis in zebrafish, aiming to provide reference for further development and application of zebrafish as a model and further study of CMM intervention in angiogenesis.

**Key words:** zebrafish; angiogenesis; Chinese materia medica (CMM) monomers; CMM extracts; CMM formulas

血管新生是新血管从已有的血管结构中迁移、长出的过程, 在机体的多种生理、病理过程中发挥着举足轻重的作用<sup>[1]</sup>。随着中药干预血管新生研究在临床治疗、新药研发、药理作用阐释、分子机制剖析等领域的不断开展, 实验模型的选择显得至关重要。斑马鱼是一种重要的模式生物, 因其体表透明利于观察、发育迅速便于培养等独特优势, 已成为理想的血管生成模型<sup>[2]</sup>。本文以斑马鱼模型实验为基础, 以中药单体、提取物、复方及中成药等为

研究对象, 对中药干预斑马鱼血管新生的研究进展进行综述, 以期斑马鱼实验模型的进一步开发应用以及中医药干预血管新生的深入研究提供参考。

### 1 斑马鱼模型的建立与优势

20 世纪 70 年代以来, 已有多种动物模型用于模拟体内血管生成过程。其中鼠模型是最常使用的动物模型, 其优点是作为哺乳动物, 遗传学与人类高度相似, 但在解剖后的可视化观察和量化评估中限制了结果的获取, 需耗费大量的精力和费用。而

收稿日期: 2018-05-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473634); 第二批国家“万人计划”百千万工程领军人才项目资助

作者简介: 方子寒 (1992—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗心血管疾病。E-mail: 851510509@qq.com

\*通信作者 张军平 E-mail: tjzhtcm@163.com

斑马鱼模型的问世,克服了许多其他模式生物在研究中的局限和弊端,其主要优势:(1)身体透明。斑马鱼幼体受精 5 d 后即光学透明,肉眼可直接观察内部组织结构,便于记录血管的动态发育过程。(2)基因同源。大多数人类基因与鱼类具有直向同源性,可通过观察药物对斑马鱼的靶向作用进而预测其对人体的影响<sup>[3]</sup>。(3)发育快速。斑马鱼幼体在受精后 24 h 即可建立简单有效的血液循环,具备成鱼的所有生理功能,可明显缩短实验周期。(4)体型微小。受精后 3 d 的斑马鱼幼体体长仅 2~3 mm,可排列至微孔板内,便于高通量筛选。(5)饲养便捷。斑马鱼繁殖力旺盛、生存用水量少,可大大降低饲养精力和经费投入。以上诸多优点,使斑马鱼模型成为了血管生成研究的理想动物模型,广泛用于药物筛选、疗效观察及机制探究。

## 2 血管新生在疾病进程中的作用

血管新生过程参与多种疾病的发展、治疗及预后,并在其中起到重要作用。例如,我国发病率和死亡率排名前 2 位的疾病心血管疾病和恶性肿瘤均与血管新生有关<sup>[4]</sup>。心肌缺血区的新生血管相当于“自我搭桥”,可建立有效的侧支循环,因此促血管新生可能成为缺血性心脏病的一种治疗策略<sup>[5]</sup>;恶性肿瘤的生长和转移有赖于血管新生,新生的血管同时也为肿瘤的血行转移提供了通道<sup>[6]</sup>,抗血管新生已成为肿瘤治疗的新靶标<sup>[7]</sup>。换言之,缺血区组织的新血管生成不足会加重缺血坏死,而生成过度或重塑异常又会促进癌症的发展,新生血管对组织的作用,可谓“过犹不及”。究其实质,血管新生是促血管的形成因子和抑制因子协调作用的复杂过程,疾病的发生发展往往是由于二者平衡关系被破坏<sup>[8]</sup>。而中药的突出优势,便是“以草木之偏性,调脏腑之阴阳”,纠正异常的亢进、抑制水平,最终达到阴平阳秘的平衡状态。已有研究表明其作用机制主要为对内皮祖细胞(EPCs)分化、内皮细胞增殖和迁移、血管新生相关生物因子及传导通路水平、基质金属蛋白酶合成及活化等多方面的调节<sup>[9-10]</sup>。

## 3 中药对斑马鱼血管新生的促进作用

### 3.1 中药单体及有效部位对斑马鱼血管新生的促进作用

中药单体是从中药复杂的成分中分离、提纯出的单一化学成分,化学结构清晰,作用效果明确。多酚类化合物白藜芦醇广泛存在于藜芦、虎杖、决

明子等植物中,具有很强的促血管生成活性<sup>[11]</sup>。有研究探讨了白藜芦醇对转基因品系斑马鱼(Fli1-GFP)模型血管和组织再生的干预作用,发现白藜芦醇可促进斑马鱼成鱼剪尾后的尾鳍再生,并发现其作用机制可能与上调血管内皮生长因子(VEGF)及其受体的基因表达水平有关<sup>[12]</sup>。三七总皂苷是三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的主要有效成分,在内皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(VRI)诱导健康转基因斑马鱼血管损伤模型中,以不同浓度的三七(根)和三七花总皂苷分别干预后发现二者均可呈浓度依赖性地促进斑马鱼肠下静脉血管(SIVs)和节间血管(ISVs)的生长,在验证三七(根)总皂苷药理活性的同时,还发现应用较少的三七花总皂苷有更明显的促血管新生和保护血管作用<sup>[13]</sup>。在斑马鱼模型中同样验证了淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim. 中的淫羊藿苷<sup>[14]</sup>、土茯苓 *Smilax glabra* Roxb. 中的落新妇苷<sup>[15]</sup>等亦有恢复受损血管生成的作用。

中药有效部位是采用现代科学技术,对传统中药材进行提取加工而得到的一类产物,其常有明确的物质基础、特定的药理活性和严格的质量标准,逐渐受到研究者关注。采用不同部位、不同质量浓度的蛤蚧水煎液干预 VRI 诱导的斑马鱼血管损伤模型,发现各类水煎液对斑马鱼的损伤血管均有一定的保护作用,且以蛤蚧尾部分效果最佳<sup>[16]</sup>。以不同质量浓度的人参水煎液干预 VRI 诱导的斑马鱼血管损伤模型,实验结果显示低浓度人参水煎液具有一定促血管新生作用,而高浓度则相反<sup>[17]</sup>,再次体现了中药成分的复杂性。以瓜蒌 70%乙醇、石油醚、醋酸乙酯、正丁醇和水层 5 种提取物分别对血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR2)抑制剂 PTK787 诱导的斑马鱼血管抑制模型进行干预,结果显示 10 μg/mL 瓜蒌正丁醇提取物和 1 μg/mL 水提取物能够增加节间血管数,促进斑马鱼血管生成<sup>[18]</sup>。

### 3.2 中药复方对斑马鱼血管新生的促进作用

采用中药复方干预斑马鱼模型既可以综合评价方剂或成药多靶点的作用,又可模拟人体内吸收、代谢过程,使基础与临床更加紧密结合,在实验研究中多见于经典方剂、经验组方或是上市中成药疗效的验证和机制探讨。如经典补血方剂当归补血汤干预 VRI 诱导的斑马鱼血管损伤模型的实验中,以原方的配伍比例(黄芪-当归 5:1)干预后,无论是有效成分的含量还是促血管新生的作用强度,都

优于其他配伍比例<sup>[19]</sup>,为当归补血汤配伍理论的深入研究提供了依据。以活血化瘀方(三棱、莪术)、通阳活血方(桂枝、三棱、莪术)或活血软坚方(三棱、莪术、海藻、牡蛎)分别干预 VRI 诱导的斑马鱼背部节间血管丢失模型,结果发现此类组方均能明显促进斑马鱼节间血管生长,并发现其机制可能与上调 VEGF 受体相关基因 *flt1*、*kdr*、*kdr1* 的表达水平有关,充分验证了各组方的疗效<sup>[20-22]</sup>。麝香保心丸作为中药治疗冠心病的中成药代表之一,有显著的抗心肌缺血作用。有实验通过拍摄观察和测量药物干预后的斑马鱼肠下血管生成情况,发现麝香保心丸对斑马鱼血管新生的促进作用优于重组碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)<sup>[23]</sup>,进一步证实了麝香保心丸促血管新生的作用。丹红注射液(DHI)是由丹参、红花提取物按一定比例配伍而成,经长期临床实践表明其对心血管疾病有显著疗效。采用 DHI 对斑马鱼 ISVs 损伤模型进行干预,发现其对斑马鱼 ISVs 具有明显的促进再生和修复损伤作用<sup>[24]</sup>。

#### 4 中药对斑马鱼血管新生的抑制作用

##### 4.1 中药单体及有效部位对斑马鱼血管新生的抑制作用

已有大量中药有效成分被证实有抑制斑马鱼血管新生的作用。有研究发现京大戟 *Euphorbia pекinensis* Rupr. 的乙酸制剂(WEVEP)可明显抑制斑马鱼的节间血管发育,并从基因水平揭示了 WEVEP 可以抑制大多数肿瘤血管生成相关基因的表达<sup>[25]</sup>。同样,冬凌草 *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara 的主要活性成分冬凌草甲素可通过降低体内 VEGF 受体相关基因的表达水平来抑制斑马鱼胚胎期节间血管生成和成鱼期的损伤后血管再生<sup>[26]</sup>。南蛇藤 *Celastrus orbiculatus* Thunb. 及同属中药过山枫 *Celastrus aculeatus* Merr. 有抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[27]</sup>,其有效成分南蛇藤素、扁蒴藤素以及南蛇藤总萜中分离出的活性成分 nimbidiol 均被证实具有明显抑制斑马鱼胚胎的血管新生活性<sup>[28-29]</sup>。两面针 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC. 在抗炎、抗肿瘤方面有广泛的应用价值<sup>[30]</sup>,其主要活性成分氯化两面针碱可下调血管生成相关基因 VEGF、VEGFR-2 和成纤维生长因子-2(FGF2)的表达,从而抑制斑马鱼胚胎肠下静脉血管生成<sup>[31]</sup>。

一系列的研究表明,中药中广泛存在具有抑制血管新生作用的天然植物活性成分。如大青叶 *Isatis indigotica* Fort. 中的靛玉红、紫草 *Arnebiae Radix*

中的紫草素、五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 中的五味子酯甲、土党参 *Campanumoea javanica* Bl. 中的金钱豹苷、吴茱萸 *Euodiae Fructus* 中的生物碱等中药单体成分均可不同程度地抑制斑马鱼血管新生<sup>[32-35]</sup>,一些广泛存在于天然植物中的活性成分,如熊果酸、姜黄素、甜橙黄酮、红酒多酚等亦可通过不同途径实现对斑马鱼血管新生的抑制作用<sup>[36-39]</sup>。此外,虫类药物有破血逐瘀、攻毒散结的功效,以其药力峻猛已广泛应用于肿瘤治疗,如蜈蚣<sup>[40]</sup>、全蝎<sup>[41]</sup>中的蛋白复合物对斑马鱼的血管新生具有显著的抑制作用。但中药抗肿瘤并非简单的“以毒攻毒”,需严格注意用法用量,如有毒中药马钱子,虽有研究证明随着提取物浓度的增加,其对斑马鱼的节间血管生成的抑制作用增强,但同时显示出明显的毒性<sup>[42]</sup>,临床使用仍需谨慎。

##### 4.2 中药复方对斑马鱼血管新生的抑制作用

中药在肿瘤的防治中具有稳定病灶、改善症状、延长生存期、提高生活质量等作用,以中药成分研制的注射液或中成药在临床上占有重要地位。有研究发现复方苦参注射液联用化疗药物顺铂可增强对斑马鱼血管新生的抑制作用<sup>[43]</sup>,为中西医结合治疗肿瘤巩固了理论基础。西黄丸的甲醇浸提液可显著抑制斑马鱼胚胎节间血管生长<sup>[44]</sup>,组成中的乳香与人工牛黄是发挥作用的主要药味<sup>[45]</sup>。小金胶囊可抑制斑马鱼人乳腺癌细胞(MCF-7)移植瘤模型中移植瘤生长,诱导细胞凋亡和血管新生,证明中药复方在抗肿瘤治疗中有很好的疗效<sup>[46]</sup>。

##### 5 中药对斑马鱼血管新生的双向调节作用

大量研究结果表明,有些中药的有效成分对斑马鱼血管新生过程表现出双向调节作用,如活血化瘀中药丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge<sup>[47]</sup>。在斑马鱼模型实验中,丹参乙酸镁为主的丹参多酚酸盐、磺酸化结构修饰后的丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠及丹参素与川芎嗪偶联修饰后得到的化合物 ADTM 等,均可通过不同信号通路表现出促血管新生和保护血管的作用<sup>[48-50]</sup>;而丹参的水溶性成分丹酚酸 A、B、C,隐丹参酮以及 One-pot 组合修饰的丹参酮衍生物则更多地作为血管新生的抑制剂<sup>[51-53]</sup>。虽然丹参在血管生成研究中有着多成分干扰、多因子协调等困难,但斑马鱼模型的推广势必会缩小造模、给药及指标观测过程中的误差,规范药物干预血管生成的研究流程,有望加快丹参及其他中药量效关系和作用机制的研究。

## 6 结语

血管新生即是新血管形成的过程,在多种疾病中起着关键作用。在过去的几十年中,对这一过程涉及的疗效验证和分子机制研究一直是研究的热点,并建立了多种体内或体外模型来观察和研究新生血管网络的形成,同时评估促进或抑制血管新生的条件和效果。斑马鱼以其基因同源、结构类似、便于观察、成本低廉等独特优势从SD大鼠、鸡胚绒毛尿囊膜等诸多动物模型中脱颖而出,成为血管生成相关研究理想的模式生物。在斑马鱼模型的基础上,研究者通过大量的实验研究明确了中药有效成分的药理活性、验证了临床验方成药的治疗作用、积极开展了新药的研发工作,并努力探究中药疗效的作用靶点与机制。

目前国内斑马鱼相关的实验研究仍存在着以下问题:(1)造模方法局限。现有研究中斑马鱼的造模方法多是利用VRI、PTK787等内皮生长因子受体相关蛋白抑制剂,对应各系统疾病的针对性不强,导致研究方法模式单一,实验观测指标大同小异;(2)药物形式问题。中药单体诠释临床疗效或有些片面,而复方成分复杂难以阐释作用机制。特别是单味药水提物的研究,脱离临床实际,指导价值不大。(3)机制研究缺乏。国内此类研究多为对比观察和常规指标测定,而缺乏更深层次的探究,对作用靶点、信号通路的体系建设尚待继续完善。因此,斑马鱼模型有待进一步完善,通过探索新的研究模式,使中药干预血管新生的研究能够不断深入,为中医药临床工作提供更有价值的指导与依据。

## 参考文献

- [1] Xu Y Y, Xu X G, Gao X H, *et al.* Shikonin suppresses IL-17-induced VEGF expression via blockage of JAK2/STAT3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 327-333.
- [2] 彭蕴茹, 韦英杰, 丁永芳, 等. 基于斑马鱼模型的药物毒性研究进展与中药毒性研究新策略 [J]. *中草药*, 2017, 48(1): 17-30.
- [3] Rubinstein A L. Zebrafish: from disease modeling to drug discovery [J]. *Curr Opin Drug Discover Dev*, 2003, 6(2): 218-223.
- [4] 何柳, 石文惠. 人口老龄化对中国人群主要慢性非传染性疾病死亡率的影响 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(2): 121-124.
- [5] 王培利, 雷燕, 陈可冀. 血管新生——治疗心血管疾病的新策略 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(2): 173-176.
- [6] Xue S, Hu M, Li P, *et al.* Relationship between expression of PD-L1 and tumor angiogenesis, proliferation, and invasion in glioma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49702-49712.
- [7] 赵川, 李俊萱, 刘雪梅, 等. 肿瘤血管生成机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(1): 130-132.
- [8] 陈荣荣, 郭浩, 徐砚通, 等. 中药复方和有效成分对血管新生促进或抑制作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(23): 3413-3421.
- [9] Zhuang P W, Jiang Y B, Zhang Y J, *et al.* Induction of angiogenesis and neurogenesis by serum from rats treated with Shunaoxin Dropping Pills [J]. *Chin Herb Med*, 2011, 3(1): 41-46.
- [10] 陈文元, 吴立娅, 陈岩, 等. 中药影响血管新生作用机制研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(3): 237-239.
- [11] Wang H, Zhou H, Zou Y, *et al.* Resveratrol modulates angiogenesis through the GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin/TCF dependent pathway in human endothelial cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(9): 1386-1395.
- [12] 田丽莉, 盛东来, 朱国福. 白藜芦醇对斑马鱼尾鳍再生的促进作用及机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(5): 1098-1101.
- [13] 张哲睿, 黎响, 王佑华, 等. 三七及三七花总皂苷对斑马鱼模型促血管新生作用的研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27(1): 45-49.
- [14] 李菲, 黄晓慧, 龚其海, 等. 淫羊藿苷对受损斑马鱼胚胎血管发生的促进作用 [J]. *遵义医学院学报*, 2014, 37(4): 397-399.
- [15] 应军, 李晶晶, 黎响, 等. 落新妇苷对斑马鱼心脑血管疾病模型的作用研究 [J]. *广东药学院学报*, 2014, 30(4): 472-474.
- [16] 魏易洪, 李翠, 朱灵妍, 等. 蛤蚧水煎液对斑马鱼血管生长的作用 [J]. *河南中医*, 2016, 36(12): 2090-2092.
- [17] 魏易洪, 周忠焱, 朱灵妍, 等. 人参水煎液对斑马鱼血管生长作用 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(4): 8-10.
- [18] 段文娟, 赵伟, 李月, 等. 瓜蒌不同部位对斑马鱼促血管生成及心脏保护作用 [J]. *中成药*, 2017, 39(6): 1261-1264.
- [19] 谢瑞芳, 林评兰, 王瑛, 等. 不同配伍比例当归补血汤化学成分及促血管新生作用比较 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(6): 83-87.
- [20] 周忠焱, 赵外荣, 范竹鸣, 等. 通阳活血方在内皮细胞及斑马鱼模型上促血管新生作用及其机制的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(12): 2868-2870.
- [21] 赵外荣, 范竹鸣, 陈昕琳, 等. 基于斑马鱼和 EA.hy926 细胞模型评价活血化癥方的促血管新生作用 [J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(1): 40-44.

- [22] 朱思行, 曲 畅, 朱灵妍, 等. 活血软坚方在斑马鱼和内皮细胞模型上的促血管新生作用及其机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 129-136.
- [23] 李惠玲. 麝香保心丸促进斑马鱼血管生成作用 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(16): 173-175.
- [24] 李 艳, 刘晓金, 王 平, 等. 丹红注射液对斑马鱼促血管作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2270-2273.
- [25] Zhang W T, Liua B, Feng Y, *et al.* Anti-angiogenic activity of water extract from *Euphorbia pekinensis* Rupr [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206(12): 337-346.
- [26] 田丽莉, 盛东来, 朱国福. 冬凌草甲素抑制血管生成活性及作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 166-171.
- [27] Hou Y, Yuan L, Qian Y Y. *Celastrus orbiculatus* extract inhibits the xenograft tumor growth of HepA1-6 hepatoma in mice [J]. *Tumor*, 2011, 31(11): 999-1003.
- [28] 赵 洋, 颜妙虹, 白殊同, 等. 过山枫有效成分南蛇藤素和扁蒴藤素对斑马鱼节间血管生成的抑制作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 537-540.
- [29] 白殊同, 邓秋狄, 谢 扬, 等. 南蛇藤活性成分 Nimbidol 抑制血管新生作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(5): 900-904.
- [30] Liu L M, Liu H G. Effects of chloride on gene expression profile in human hepatocarcinoma HepG2 transplanted tumor in nude mice [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2012, 28(11): 1522-1527.
- [31] 金 秋, 刘华钢, 蒙 怡, 等. 氯化两面针碱对斑马鱼胚胎血管生成的影响 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(11): 1602-1605.
- [32] 夏小艳, 刘可春, 王思锋, 等. 大青叶中靛玉红的抗血管生成活性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(3): 187-189.
- [33] 何育霖, 杨雨婷, 何贝轩, 等. 紫草素对斑马鱼胚胎毒性和血管抑制作用 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 241-245.
- [34] 杨大松, 李资磊, 王 雪, 等. 土党参的化学成分及其抗血管生成活性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 470-475.
- [35] 尹元元, 刘珊珊, 韩利文, 等. 吴茱萸生物碱类化学成分及其抗血管生成活性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 45-53.
- [36] 陈锡强, 程丽芳, 徐新刚, 等. 熊果酸对斑马鱼血管生成及斑马鱼移植瘤的抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(7): 1004-1008.
- [37] 高晓平, 陈丽晓, 殷志琦, 等. 益智仁中二苯基庚烷类化合物的血管生成抑制活性 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(1): 85-88.
- [38] 杨彬睿, 林衍祺, 王佑华, 等. 甜橙黄酮对斑马鱼及人脐静脉内皮细胞抗血管新生活性的作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(4): 76-80.
- [39] 孙海燕, 王 华, 徐志民, 等. 葡萄皮和葡萄酒抗氧化活性与抑制斑马鱼血管生成研究 [J]. 农业机械学报, 2017, 48(1): 260-266.
- [40] 邓秀梅, 陈 丽, 余 伟, 等. 蜈蚣多糖蛋白复合物抗斑马鱼胚胎血管生成活性研究 [J]. 咸宁学院学报: 医学版, 2011, 25(1): 9-11.
- [41] 侯 林, 周芹芹, 崔清华, 等. 不同分子质量段全蝎蛋白对转基因斑马鱼血管生成的影响 [J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3490-3492.
- [42] 倪媛媛, 赵崇军, 冯娅茹, 等. 基于斑马鱼模型探讨马钱子的抗血管生成活性 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(9): 1534-1538.
- [43] 薛 迪, 韩利文, 何秋霞, 等. 复方苦参注射液联合顺铂对斑马鱼血管生成的协同作用 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1585-1587.
- [44] 王思锋, 刘可春, 王希敏, 等. 西黄丸对斑马鱼胚胎血管生成的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(10): 821-823.
- [45] 陈锡强, 侯海荣, 刘可春, 等. 西黄丸及其拆方药味对斑马鱼胚胎血管生成的影响 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 50-53.
- [46] 黄志军, 兰小红, 赵 刚, 等. 小金胶囊对斑马鱼移植瘤的抗肿瘤作用 [J]. 中成药, 2016, 38(9): 1902-1906.
- [47] 王爱云, 陶 丽, 陆 茵, 等. 丹参干预肿瘤和缺血性疾病血管生成研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1399-1404.
- [48] 吴 峰, 王国坤, 安丽娜, 等. 丹参多酚酸盐对斑马鱼胚胎血管新生的影响及分子机制初步研究 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(36): 7005-7007.
- [49] 陈 飞, 乔 祺, 王张生, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠在缺血性斑马鱼模型中的促血管新生作用 [J]. 中国临床医学, 2017, 24(2): 166-170.
- [50] 崔国祯, 徐燕玲, 孙安露, 等. 丹参素衍生物对斑马鱼促血管新生作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(6): 795-800.
- [51] 刘洪亮, 吕 靖, 赵志敏, 等. 丹参水溶性成分抑制肝窦内皮细胞功能及血管新生的活性评价 [J]. 中草药, 2016, 47(3): 938-943.
- [52] Zhang Z R, Li J H, Li S, *et al.* *In vivo* angiogenesis screening and mechanism of action of novel tanshinone derivatives produced by one-pot combinatorial modification of natural tanshinone mixture from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100416.
- [53] Zhu Z J, Zhao Y, Li J B, *et al.* Cryptotanshinone, a novel tumor angiogenesis inhibitor, destabilizes tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA via decreasing nuclear-cytoplasmic translocation of RNA-binding protein HuR [J]. *Mol Carcinogen*, 2016, 55(10): 1399-1410.