

冠心病现有的治疗主要为药物治疗以及介入手术,但该疾病存在反复发作的特点,给患者带来了许多精神以及经济等方面的负担。因此,提高冠心病早期诊断及疗效显得尤为重要。在冠心病的发展中,许多血清因子发生了变化,相应的干预措施也影响着这些血清因子的表达,如:急性心肌梗死手术治疗后 72 h,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平的降低可能预示着心功能的不良^[2]。故研究 VEGF 等血清因子在冠心病中的作用机制,有望提高冠心病诊断及治疗的有效性。

1 VEGF

1.1 VEGF 的概述 血清 VEGF 最初是由 Harold D. Dvorak 1979 年时在 Miles 实验当中测试来自多种人类和动物肿瘤细胞的游离细胞上清发现的一种因子,因其效价约为组胺的 50 000 倍,因此被命名为血管通透因子(vascular permeability factor, VPF)^[3]。1989 年, Ferrara 与 William J. Henzel 发现并报道从牛脑垂体滤泡细胞条件培养基中分离出一种可扩散的内皮细胞特异性有丝分裂原,为反映该分子的限制性靶细胞特异性,给这种有丝分裂原命名为 VEGF^[3]。Ferrara 表明,发现 VEGF 时已经能够从牛脑垂体中分离培养出一群非激素分泌细胞,这种分泌细胞被命名为“卵泡”或“卵泡一星状”细胞,同时, Ferrara 也表明早期的研究者注意到它们与垂体血管周围间隙建立了密切的联系,可以在垂体血管的发育或维持中发挥作用^[3]。1989 年时 Connolly 与 Monsanto 公司的同事证明了 VPF 在体外是内皮有丝分裂原,在体内是血管生成因子^[3]。在 VEGF 被发现的这些年,其加深了人们对血管生成的认识。血管生成对于人体稳态具有十分重要的作用,但是异常的血管生长也有可能促进许多疾病的发生,譬如肿瘤与眼内血管疾病,因此,明确 VEGF 家族在人体中的调控机制,是一个十分有意义并且很重要的课题^[4]。

VEGF 是肝素结合蛋白家族,除了参与血管、淋巴管的生成以外,在抗氧化应激、调节脂质代谢和炎症的过程中起到一定的作用^[5]。VEGF 家族主要由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)以及内分泌腺来源的血管内皮生长因子(endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor, EG-VEGF)组成,其中 VEGF-A、VEGF-B、PlGF、VEGF-C 和 VEGF-D 为人体内 VEGF 家族的 5 种主要基因产物。经文献报道^[5], VEGF-A、VEGF-B、PlGF 在人体体内主要调节血管生长,而 VEGF-C 和 VEGF-D 主要调节淋巴管的生成。而 VEGF-E、VEGF-F、EG-VEGF 分别为病毒来源、蛇毒来源以及内分泌腺来源的血管内

皮生长因子。VEGF 有 3 种受体,分别是血管内皮生长因子受体 1-FLT1 基因(VEGFR1)、KDR 基因(VEGFR2)、FLT4 基因(VEGFR3)。其中, VEGFR1 与 VEGFR2 受体主要表达于血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VECs),而 VEGFR3 主要表达于淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LECs)^[6]。

1.2 VEGF-A 功能的研究现状 VEGF-A 是一种高度保守的分泌信号蛋白,是 VEGF 家族中最成熟的因子之一,通常也被称之为 VEGF。VEGF-A 可通过与受体 VEGFR1 和 VEGFR2 结合,而介导新生血管的生成,在与受体结合以后,还能一定程度上改变血管的通透性以及介导一些炎症反应,因此 VEGF-A 也被称为 VPF^[7]。虽然 VEGF-A 对 VEGFR1 有较高的亲和力,但其主要的信号作用是通过 VEGFR2 实现^[4]。血管新生可分为生理性与病理性两种,生理性血管新生为涉及多种信号的级联反应, VEGF-A 是该过程的核心,对血管生成和内皮细胞功能的维持至关重要,而病理性血管生成是炎症和缺血性疾病的标志。GARCIA R 等^[8]共纳入 2010—2017 年[平均年龄(57±10)岁; 84%男性]患者 147 例,经过对照分析后发现 VEGF-A 水平与 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)微血管闭塞(microvascular occlusion, MVO)以及中期左心室射血分数(mid-term left ventricular ejection fraction, LVEF)有一定的相关性。因此,对于 STEMI 患者 MVO, VEGF-A 可作为相关生物标志物,并可应用于治疗预后的分层。但对于 VEGF-A 在动脉粥样硬化患者中的作用机制,研究者们存在一定的争议,如:有研究^[7]认为 VEGF-A 的表达增加既能促进血管增生以代偿心肌缺氧,又能增强血管通透性以加速炎症反应。但也有观点认为^[9], VEGF 的高表达会使动脉粥样硬化斑块血管的密度增加,使得组织内的新生血管形成并向血管内膜延伸,从而加速动脉粥样硬化的进程。在冠心病患者中,由于局部炎症、机械牵张力和细胞因子的作用,心肌会分泌 VEGF-A,导致心肌畸变、收缩和心肌细胞恢复受损。BRAILE M 等^[10]在特异性去除 VEGF-A 的小鼠实验模型中发现,低表达水平 VEGF-A 诱导心脏心内膜向间充质转化,而高表达水平的 VEGF-A 阻断这种转化,这一信号可能通过 the calcineurin/NFAT pathway(钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子途径, the calcineurin/nuclear factor of activated T cells pathway)由内皮衍生的反馈过程调节。VEGF-A 除了可在心肌细胞产生外,在一定条件下也能产生于软骨细胞、肿瘤细胞、角膜细胞等。

经文献总结后发现, VEGF-A 可参与多种疾病的发生发展。肿瘤细胞发生骨转移时往往伴随着严重的

疼痛综合征, FAN L J 等^[11]假设并实验验证后发现, 通过在小鼠股骨内注射 Lewis 肺癌(Lewis lung carcinoma, LLC) 细胞建立的癌性骨痛(cancer-induced bone pain, CIBP)小鼠模型中, 鞘内注射外源性 VEGF-A 可以通过 VEGFR2 介导的蛋白激酶 C 的激活引起幼鼠痛觉过敏。此外, 脊髓 VEGF-A 或 VEGFR2 的阻断也抑制了 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 的激活和下游 Ca^{2+} 依赖的信号传导。因此可推断脊髓 VEGF-A/VEGFR2/NMDAR 信号通路可能是癌性骨痛的关键。上文中提到肿瘤细胞在一定条件下也能产生 VEGF-A, WANG G B 等^[12]采用 ELISA 法检测 106 例初诊大肠癌(colorectal cancer, CRC)患者和 69 例正常对照者外周静脉血血清中 Eph A2 和 VEGF-A 水平后发现, CRC 患者血清 Eph A2 和 VEGF-A 水平较高, 联合检测 CEA、Eph A2 和 VEGF-A 可显著提高结肠癌患者诊断的准确性。

除此之外, 在角膜细胞中, 一些情况下也能诱使 VEGF-A 等因子产生, 从而继发一些病理情况, 如: 在使用细针抽吸术(fine needle diathermy, FND)破坏和消退病理性角膜血管和淋巴管时, 可能会引起角膜新生血管的反弹, LE V N H 等^[13]在雌性 BALB/c 小鼠中, 使用角膜缝线炎性角膜新生血管模型来诱导血液和淋巴管生成后实验发现, FND 烧灼虽然作为单药治疗在早期显著消除(淋巴)血管生成, 但是, 这种治疗导致继发的角膜血管和淋巴管生成, 并伴有促(淋)血管生成因子 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D 的显著上调和巨噬细胞的浸润, 故联合 VEGF TrapR(1)R(2)治疗可能优于 FND 手术的单药治疗。

2 冠心病

据文献报道^[14], 中国心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患病率处于持续上升阶段, 其中冠心病患者占有 34.5%; 2012—2020 年, 冠心病死亡率逐渐上升, 农村地区上升明显, 2016 年时, 农村冠心病死亡率已超过城市水平。近些年许多文献致力于冠心病危险因素的研究, 以提高冠心病的预防与治疗; KATTA N 等^[15]表示超重以及肥胖与 CVD 的传统或新型危险因素存在相关性, 并表示低心肺适能(cardiorespiratory fitness, CRF)促进超重或肥胖的冠心病患者发生死亡, 保留 CRF 与适当体力活动, 可降低超重和肥胖对冠心病患者的影响, 但减轻体重可以改善 CVD, 这一结论的临床证据仍然很少。SHAYA G E 等^[16]表示循环血液当中载脂蛋白-B(apolipoprotein-B, apo-B)水平增加被认为是导致动脉粥样硬化的主要危险因素。但, 充分降低 apo-B 水平的人群, 仍然存在显著的残余冠心病风险, 包括高密度脂蛋白、高甘油三酯血症、胰

岛素抵抗、糖尿病等。MUSCELLA A 等^[17]研究后表明, apo B / apo A1 可能是比 LDL/HDL 更好的冠心病风险预测因子, 但 apo B / apo A1 与 VEGF 等冠心病相关血清因子是否存在相关性, 需要进一步探究。另有 LIU H G 等^[18]研究者, 经对肠道菌群研究后表明, 肠道菌群与肥胖、糖尿病、血脂异常、高血压等冠心病的危险因素相关, 但肠道菌群与 VEGF 等冠心病相关血清因子是否存在相关联, 需要进一步实验探究。

3 VEGF 与冠心病

3.1 HIF-1 α 与 VEGF 的调控 HIFs 是一种调节细胞低氧反应的核心氧感受因子, 主要由功能亚基(HIF-1 α 、HIF-2 α)和调节亚基(HIF- β)共同参与低氧应答。低氧时, 体内的脯氨酰羟化酶(proline hydroxylase domain, PHD)活性受抑, HIF- α 进入细胞核与 HIF- β 形成二聚体, 与低氧反应元件(Hypoxia-response element, HRE)结合调节靶基因的表达^[19]。HIF-1 α 与 HIF-2 α 有着部分共同的靶基因, 但其在低氧下对这些靶基因的调控却又相互独立。李治材等^[20]总结后表明, VEGF 主要受 HIF-1 α 调控, 而 VEGFR1、VEGFR2 则主要受 HIF-2 α 调控, HIF-1 α 在低氧早期以及严重缺氧时活性最高, 通过与靶基因 VEGF、EPO 转录相关区域结合启动最初的低氧反应。而在慢性缺氧条件下是由 HIF-2 α 调节下游基因 EPO、VEGFR1、VEGFR2 的表达。血清 VEGF 具有促进血管内皮细胞增殖与迁移作用, 心肌缺血、缺氧时可刺激血管内皮细胞分泌 VEGF, 而 VEGF 可进一步促进血管内皮细胞的增殖和迁移。曾宪斌等^[21]研究认为血清 VEGF 的表达水平与患者发生心肌缺血、缺氧的严重程度有密切的关系。虽然对于缺血缺氧的心脏组织, VEGF 具有重要的保护意义, 但同时也有加速动脉粥样硬化的进程, 主要是由于 VEGF 的高表达, 使得斑块血管的密度增加, 致使组织内的新生血管形成并向血管内膜延伸。经研究证明^[22], 动脉粥样硬化斑块中存在低氧的情况, 低氧可以促进脂质的聚集, 使得炎症增加以及新生血管的形成, 从而促进血管斑块的进展。当心肌细胞发生缺血缺氧时, HIF-1 α 可以通过调节 VEGF 等靶基因加速新血管的产生以及促进红细胞的生成等, 但是, 若 HIF-1 α 被过度表达, 会造成心肌功能的恶化; 由以上叙述可知, 血清 HIF-1 α 和 VEGF 的浓度水平与冠心病严重程度密切相关, 可以通过检测 HIF-1 α 和 VEGF 水平来帮助冠心病患者的诊断与评估。除此之外, 也有文献报道称^[23], 冠心病和心肌肥厚(cardiac hypertrophy, CH)是缺血性心脏病的两大主要病因, 急性冠心病可导致左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)。长期持续的 CH 是有害的, 可逐渐发展为心功能不全和心力衰竭。

有研究者使用大鼠疾病模型探究二甲双胍(metformin, Met)缓解 CH 的机制,发现无论是在体内还是体外, Met 均显著降低心肌细胞的大小,减少乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放,并下调肥大标志物 ANP(心房钠尿肽, atrial natriuretic peptide)、VEGF-A 和 GLUT1(葡萄糖转运蛋白 1, Glucose transporter type 1)的表达。不仅如此, Met 处理后 HIF-1 α 和 PPAR- γ 蛋白水平均降低,给予其激动剂去铁敏(deferoxamine, DFO)或罗格列酮(rosiglitazone, Ros)后, Met 对 CH 的保护作用明显减弱。此外, DFO 上调 PPAR- γ 的表达,而 Ros 不影响 HIF-1 α 的表达。由此可知, Met 可以通过 HIF-1 α /PPAR- γ 信号通路减轻 CH。

3.2 VEGF 与动脉粥样硬化 关于 VEGF 在动脉粥样硬化中的作用机制,近几年存在不同的争议论点且十分激烈。有学者认为 VEGF 的表达增加可以加速动脉粥样硬化的进程,如 ZHOU Y 等^[7]认为, VEGF 的表达增加既能促进血管增生以代偿心肌缺氧,又能增强血管通透性以加速炎症反应,从而加速动脉粥样硬化的进程^[24]。曾宪斌等^[9]同样认为, VEGF 的高表达会使斑块血管的密度增加,使新生血管形成并向血管内膜延伸,从而加速动脉粥样硬化的进程。也有学者认为 VEGF 的表达增加可以减缓动脉粥样硬化的进程,如 KAI H 等^[24]研究表明,长链非编码 RNA NORAD 通过招募组蛋白去乙酰化酶 HDAC6 促进 H3K9 去乙酰化,抑制 VEGF 基因转录,从而增强血管内皮细胞损伤和动脉粥样硬化,即 VEGF 基因转录蛋白质可能减缓血管内皮细胞损伤和动脉粥样硬化。产生争议点的主要原因,可能是因为大部分研究者没有考虑机体缺氧程度与一些炎症因子对 VEGF 表达的影响。CAI L X 等^[25]研究后表明,轻度缺氧不能诱导发育期小鼠心脏中的冠状动脉血管新生和 VEGF 表达。由此可以看出,机体缺氧的程度不同,可能对 VEGF 表达影响不同;杜红丽等^[26]通过研究后表明,黄芩素可能可以通过抑制缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/VEGF 通路抑制类风湿关节炎大鼠的炎症反应和病理性血管生成,由此可知, VEGF 与炎症反应以及病理性血管生成可能存在相关。随着缺氧程度的加重, VEGF 逐渐开始表达,加速了炎症反应,产生一些如白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等的炎症因子,使得 VEGF 表达增加,从而使新生血管形成并向血管内膜延伸,加剧动脉粥样硬化的进程。

3.3 VEGF 与药物治疗 关于 VEGF 表达与冠心病治疗预后,同样存在不同的争议点。康竹青等^[2]经病例对照研究后表明,急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮

冠状动脉介入手术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后 72 h,心功能良好组 VEGF 水平高于心功能较差组,即 VEGF 表达水平越高,患者治疗预后情况越好。但张国英^[22]研究后表明,心肌缺血程度越重,体内 HIF-1 α 、VEGF 表达水平越高。另外,李洪等^[27]研究后同样表明, VEGF 水平呈高表达可能导致冠心病患者 PCI 术后再狭窄的发生。

针对上述争议点,产生的主要原因可能是早期生长反应转录因子(early growth response, Egr3)等因子影响^[28]以及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)的影响^[29]。LING X C 等^[30]研究后表明,在女婴中,携带 T 等位基因的 VEGF rs3025035 可能预测早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)严重程度,携带 C 等位基因的 VEGF rs3025010 可能对严重 ROP 有保护作用。另有 KO E J 等^[31]通过基因-环境组合分析后表明, VEGF+1725AA 基因型与多个临床因素(如体重指数、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇等)的联合作用增加了冠心病的发病风险。虽然有研究表明^[22], VEGF 表达水平越高,冠心病患者治疗预后越差,但 SNPs 的影响,可能使 VEGF 在冠心病病情发展过程中起到不同于现有许多研究结论的作用,即 VEGF 携带的等位基因不同,而产生不同的作用; VEGF 携带不同的等位基因,在冠心病病情发展中起到保护作用,还是起到加速病情作用,此研究并不是很透彻,需要更多的临床实验研究进一步论证。

3.4 药物治疗与 VEGF 有研究表明^[32], VEGF 可以特异性的对血管内皮产生作用,使得斑块中形成新生血管,同时改变血管的通透性使管壁发生水肿,从而加重动脉粥样硬化。有研究得出^[32],冠心病患者经过瑞舒伐他汀药物治疗后,主动脉 VEGF 表达受到一定程度的影响,其相关蛋白表达的阳性率降低,从而增加了动脉粥样硬化残腔的周长,使粥样斑块的面积缩小,起到对抗动脉粥样硬化的作用,且瑞舒伐他汀高剂量使用时,其对抗作用要优于低剂量组。

除瑞舒伐他汀之外,临床上还有许多药物可以通过调节 VEGF,在冠心病的治疗当中起到积极的作用,如:有研究表明^[33],美托洛尔和辛伐他汀可以通过调节基质金属蛋白酶抑制因子-1(matrix metalloproteinase inhibitor-1, TIMP-1)与 VEGF 的表达水平抑制冠心病的发展,改善其生理状态,促进其病情的有效恢复,且就治疗效果来说,美托洛尔和辛伐他汀联合治疗冠心病患者优于单独使用美托洛尔。除上文叙述以外,有研究者表明^[34]给予冠心病患者或冠心病 PCI 手术患者中药干预后,也能改善患者的血管内皮功能及炎症反应。如:补气活血汤联合 PCI 术后心脏康复对

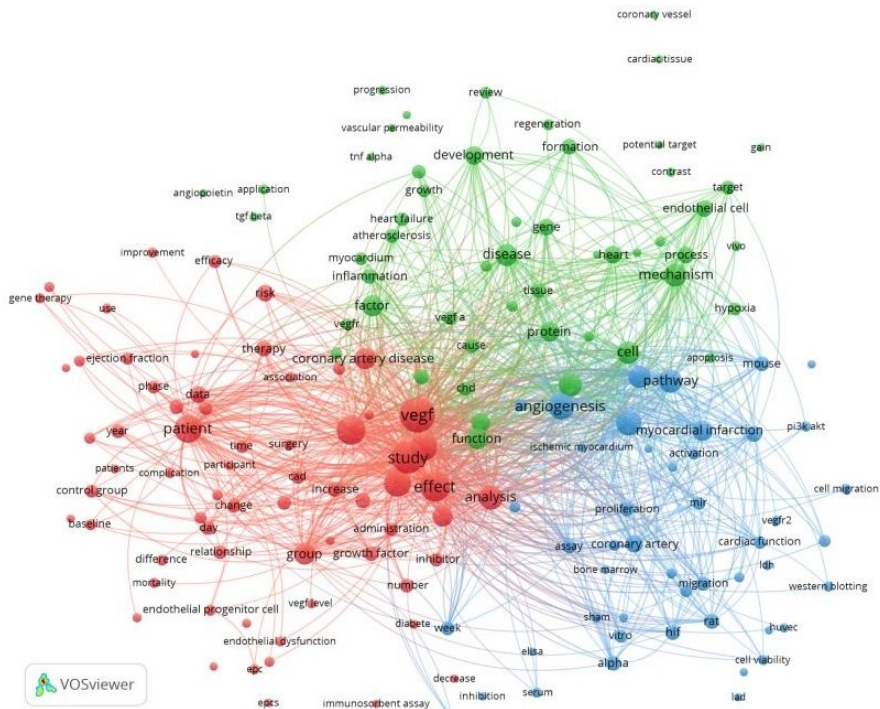


图 3 Web of Science 2020—2022 年 VEGF 与冠心病研究热点关键词突显图谱

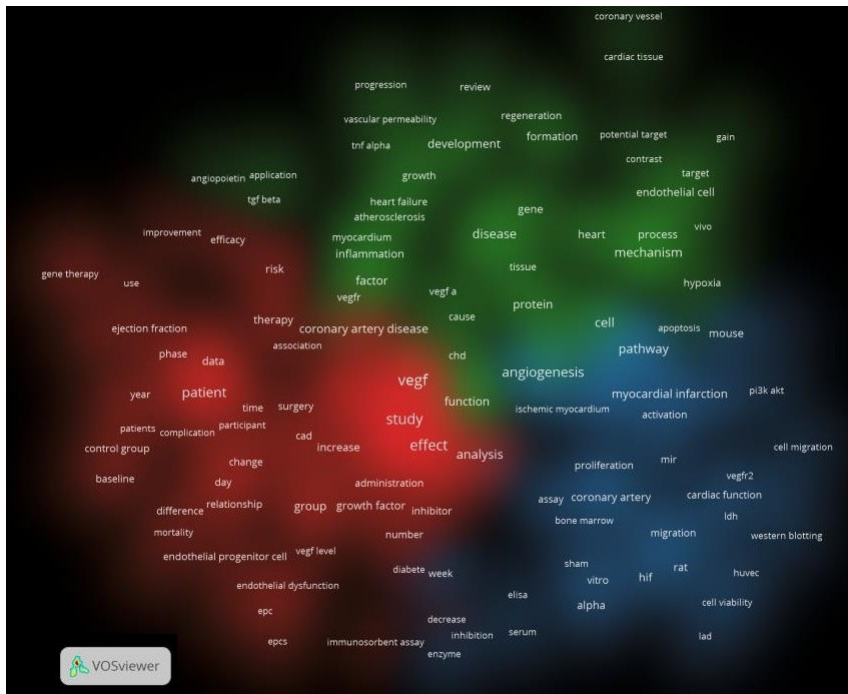


图 4 Web of Science 2020—2022 年 VEGF 与冠心病研究热点关键词密度分布图谱

参考文献:

[1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.

[2] 康竹青,刁景兰. 冠心病患者 PCI 手术前后 FGF-21、VEGF 变化及其与心功能的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(8): 883-886.

[3] RIBATTI D. The discovery of the fundamental role of VEGF in the development of the vascular system[J]. Mech Dev, 2019, 160: 103579.

[4] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in Signaling

and Disease: Beyond Discovery and Development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.

[5] DABRAVOLSKI S A, KHOTINA V A, OMELENKO A V, et al. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 931.

[6] HOKKANEN K, TIRRONEN A, YLÄ-HERTTUALA S. Intestinal lymphatic vessels and their role in chylomicron absorption and lipid homeostasis[J]. Curr opin lipidol, 2019, 30(5): 370-376.

[7] ZHOU Y, ZHU X, CUI H, et al. The Role of the VEGF

- Family in Coronary Heart Disease[J]. *Frontiers in Cardiovasc Med*, 2021, 8: 738325.
- [8] GARCIA R, BOULETI C, SIROL M, et al. VEGF-A plasma levels are associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 291: 19-24.
- [9] 曾宪斌, 曹玉琳, 贾宙. 冠心病患者血清 BNP、VEGF、FKN 水平与疾病类型、预后的相关性[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(3): 330-332.
- [10] BRAILE M, MARCELLA S, CRISTINZIANO L, et al. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5294.
- [11] FAN L J, KAN H M, CHEN X T, et al. Vascular endothelial growth factor-A/vascular endothelial growth factor2 signaling in spinal neurons contributes to bone cancer pain[J]. *Mol pain*, 2022, 18: 17448069221075891.
- [12] WANG G B, WANG Y G, YANG X D, et al. The expression and diagnostic value of serum levels of EphA2 and VEGF-A in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2021, 31(4): 399-408.
- [13] LE V N H, HOU Y H, BOCK F, et al. Supplemental Anti Vegf A-Therapy Prevents Rebound Neovascularisation After Fine Needle Diathermy Treatment to Regress Pathological Corneal (LYMPH) Angiogenesis[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 3908.
- [14] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(32): 3975-3994.
- [15] KATTA N, LOETHEN T, LAVIE C J, et al. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3): 100655.
- [16] SHAYA G E, LEUCKER T M, JONES S R, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond[J]. *Trends in Cardiovasc Med*, 2022, 32(4): 181-194.
- [17] MUSCELLA A, STEFÀNO E, MARSIGLLANTE S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease[J]. *Am J physiol Heart circ physiol*, 2020, 319(1): H76-H88.
- [18] LIU H G, ZHUANG J L, TANG P, et al. The Role of the Gut Microbiota in Coronary Heart Disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(12): 77.
- [19] LIU H H, TANG F, SU J, et al. EPAS1 regulates proliferation of erythroblasts in chronic mountain sickness[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2020, 84: 102446.
- [20] 李治材, 肖军, 李翠莹. 低氧环境下 VEGF 及其受体的造血调控作用及机制研究进展[J]. *临床输血与检验*, 2022, 24(5): 676-680.
- [21] 曾宪斌, 曹玉琳, 贾宙. 冠心病患者血清 BNP、VEGF、FKN 水平与疾病类型、预后的相关性[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(3): 330-332.
- [22] 张国英. 血清 HIF-1 α 和 VEGF 与冠心病严重程度的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(5): 879-880.
- [23] LIU Y, ZHANG Q, YANG L, et al. Metformin Attenuates Cardiac Hypertrophy Via the HIF-1 α /PPAR- γ Signaling Pathway in High-Fat Diet Rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 919202.
- [24] KAI H H, WU Q Y, YIN R H, et al. LncRNA NORAD Promotes Vascular Endothelial Cell Injury and Atherosclerosis Through Suppressing VEGF Gene Transcription via Enhancing H3K9 Deacetylation by Recruiting HDAC6[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(7): 701628-701644.
- [25] CAI L X, ALKASSIS F F, KASAHARA H. Defective coronary vessel organization and reduction of VEGF-A in mouse embryonic hearts with gestational mild hypoxia[J]. *Dev Dyn*, 2020, 249(5): 636-645.
- [26] 杜红丽, 张晨宇, 赵清. 黄芩素通过调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制类风湿关节炎大鼠的炎症反应和病理性血管生成[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(12): 2213-2219.
- [27] 李洪, 朱强, 石梦然, 等. 外周血 Cyp A、NF- κ B 及 VEGF 水平与 CHD 患者术后再狭窄的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(11): 1871-1874.
- [28] CHEN J H, LIANG X D, ZHANG S S, et al. Two faces of bivalent domain regulate VEGFA responsiveness and angiogenesis[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(1): 75.
- [29] MEZA-ALVARADO J C, PAGE R A, MALLARD B, et al. VEGF-A related SNPs: a cardiovascular context[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1190513.
- [30] LING X C, KANG E Y C, CHEN K J, et al. Associations of VEGF Polymorphisms With Retinopathy of Prematurity[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(7): 11.
- [31] KO E J, KIM I J, LEE J Y, et al. Study of the Association between VEGF Polymorphisms and the Risk of Coronary Artery Disease in Koreans[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(5): 761.
- [32] 张俊华, 马永宾, 苏建华, 等. 瑞舒伐他汀对动脉粥样硬化 APOE-/-小鼠 VCAM-1、VEGF 和 TNF- α 表达的影响[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(3): 20-24, 33.
- [33] 陆再强. 酒石酸美托洛尔片联合辛伐他汀片治疗冠心病心绞痛对 VEGF、TIMP-1 的影响[J]. *人人健康*, 2019(6): 232.
- [34] DU H P, FU H, YU J, et al. Efficacy of Buqi Huoxue Decoction Combined with Cardiac Rehabilitation Nursing after Coronary Intervention in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Its Influence on Prognosis [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 4008966.
- [35] 黄喜春. 基于 CiteSpace 的中药治疗冠心病心绞痛可视化分析[J]. *现代信息科技*, 2022, 6(1): 136-139.
- [36] 赵攀, 石英杰, 刘成源. 基于 CiteSpace 分析冠心病痰瘀互结证的研究热点及趋势[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(7): 1184-1188.
- [37] 李鹏, 逯金金, 李宇轩, 等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 对补阳还五汤治疗冠心病心绞痛研究热点趋势可视化分析[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(23): 139-143.
- [38] 狄艳薇, 杨珺, 刘梦华, 等. 基于 VOSviewer 的冠心病合并失眠的研究现状与趋势的可视化分析[J]. *全科护理*, 2022, 20(20): 2737-2742.

收稿日期: 2023-11-10; 修回日期: 2023-12-07