

基于 Ang/Tie 轴探讨左归丸对妊娠糖尿病大鼠及其子代子宫内膜血管生成的影响

孙凯男， 任晓怡， 彭思其， 王超群*
(山西中医药大学, 山西 晋中 030619)

摘要: **目的** 观察左归丸对妊娠糖尿病 (GDM) 大鼠及其子代子宫内膜血管生成的影响。**方法** 选取血糖合格的雌性 SD 大鼠与雄性 SD 大鼠 2 : 1 同笼, 以阴道涂片为依据, 选取受孕雌性大鼠, 随机选取 12 只作为空白组, 其余受孕大鼠腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 复制 GDM 模型, 造模成功后随机分为模型组、胰岛素组 (皮下注射 20 U/kg 甘精胰岛素) 和左归丸低、中、高剂量组 (灌胃 4.5、9、18 g/kg 左归丸药液), 每天给药 1 次, 连续 15 d。各组取孕 18 d 大鼠 6 只、21 日龄幼鼠 12 只; 采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察子宫内膜病理结构; 免疫荧光法检测子宫内膜 Ang-1、Ang-2 蛋白表达; Western blot 法检测子宫内膜 VEGF-A、Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白表达; RT-qPCR 法检测子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 mRNA 表达。**结果** 与空白组比较, 模型组 GDM 大鼠子宫内膜出现炎性细胞浸润、水肿以及固有层出血, MVD 水平降低 ($P<0.01$); TNF- α 、sVCAM-1 水平升高 ($P<0.01$), SOD 活性降低 ($P<0.01$), Ang-2、Tie-2 蛋白和 mRNA 表达升高 ($P<0.01$), VEGF-A 蛋白和 mRNA 表达降低 ($P<0.01$), Ang-1 蛋白表达降低 ($P<0.01$), Ang-1 mRNA 表达升高 ($P<0.01$); 子代幼鼠子宫内膜固有层结构疏松, 结缔组织排列疏松, 细胞间隔增宽, MVD 水平降低 ($P<0.01$), TNF- α 、sVCAM-1 水平升高 ($P<0.01$), SOD 活性降低 ($P<0.01$), Ang-2 蛋白和 mRNA 表达升高 ($P<0.01$), Ang-1、VEGF-A、Tie-2 蛋白和 mRNA 表达降低 ($P<0.01$)。与模型组比较, 胰岛素组和左归丸中、高剂量组 GDM 大鼠 MVD 水平升高 ($P<0.01$); 子宫内膜 TNF- α 、sVCAM-1 水平降低 ($P<0.01$), SOD 活性升高 ($P<0.01$), Ang-2、Tie-2 蛋白和 mRNA 表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), VEGF-A 蛋白和 mRNA 表达升高 ($P<0.01$), Ang-1 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), Ang-1 mRNA 表达降低 ($P<0.01$); 子代幼鼠子宫内膜 MVD 水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 子宫内膜 TNF- α 、sVCAM-1 水平降低 ($P<0.01$), SOD 活性升高 ($P<0.01$), Ang-2 mRNA 表达降低 ($P<0.01$), Ang-1、VEGF-A、Tie-2 蛋白和 mRNA 表达升高 ($P<0.01$)。**结论** 左归丸可能通过上调 GDM 大鼠及其子代子宫内膜组织 Ang-1、VEGF-A、Tie-2 表达, 下调 Ang-2 表达, 降低炎症与氧化应激反应, 改善血管稳态, 从而提高血管生成能力。

关键词: 左归丸; 妊娠糖尿病; 血管生成; Ang/Tie 轴; 炎症反应; 氧化应激

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2026)08-2578-09
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.08.011

Effects of Zuogui Pills on endometrial angiogenesis in gestational diabetes mellitus rats and their offspring based on the Ang/Tie axis

SUN Kai-nan, REN Xiao-yi, PENG Si-qi, WANG Chao-qun*
(Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effects of Zuogui Pills on endometrial angiogenesis in gestational diabetes mellitus (GDM) rats and their offspring. **METHODS** Female and male SD rats with normal blood glucose were housed together in a 2 : 1 ratio. Based on vaginal smear result, pregnant female rats were selected and randomly assigned to a blank group ($n=12$). The remaining pregnant rats were intraperitoneally injected with streptozotocin

收稿日期: 2025-10-27
基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82205173); 山西省基础研究计划青年项目 (202203021212344); 山西省中医药管理局重点研究室项目方药配伍及功用重点研究室 (zyyyis2024023); 山西省中医药管理局项目 (2023ZYYB051); 山西中医药大学博士科研启动基金项目 (ZYYBS202303); 山西中医药大学方剂学学科建设项目 (2025XK26)
作者简介: 孙凯男 (1999—), 男, 硕士, 从事中药药理与方剂配伍作用的研究。E-mail: a15534433883@163.com
* **通信作者:** 王超群 (1992—), 女, 博士, 硕士生导师, 从事中药药理与方剂配伍作用的研究。E-mail: 1529971436@qq.com

(STZ) to establish the GDM model. After successful modeling, they were randomly divided into model group, insulin group (subcutaneous injection of 20 U/kg insulin glargine), and low-, medium-, and high-dose Zuogui Pills groups (intragastric administration of 4.5, 9 and 18 g/kg Zuogui Pills solution, respectively). The treatments were administered once daily for 15 consecutive days. On gestational day 18, 6 rats from each group were selected, and on postnatal day 21, 12 offspring pups were selected. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological structure of the endometrium. Immunofluorescence was used to detect the protein expressions of Ang-1 and Ang-2 in the endometrium. Western blot was used to detect the protein expressions of VEGF-A, Ang-1, Ang-2 and Tie-2 in the endometrium. RT-qPCR was used to detect the mRNA expressions of *Ang-1*, *Ang-2*, *VEGF-A* and *Tie-2* in the endometrium.

RESULTS Compared with the blank group, the GDM rats in the model group exhibited inflammatory cell infiltration, edema, and lamina propria hemorrhage in the endometrium, along with a decreased microvascular density (MVD) level ($P<0.01$). The levels of TNF- α and sVCAM-1 were significantly increased ($P<0.01$), while SOD activity was decreased ($P<0.01$). The protein and mRNA expressions of Ang-2 and Tie-2 were up-regulated ($P<0.01$), whereas the protein and mRNA expressions of VEGF-A were down-regulated ($P<0.01$). The protein expression of Ang-1 was decreased ($P<0.01$), but its mRNA expression was increased ($P<0.01$). In the offspring pups, the lamina propria of the endometrium showed a loose structure with disorganized connective tissue and widened intercellular spaces. MVD level was decreased ($P<0.01$), TNF- α and sVCAM-1 levels were increased ($P<0.01$), and SOD activity was decreased ($P<0.01$). The protein and mRNA expressions of Ang-2 were up-regulated ($P<0.01$), while the protein and mRNA expressions of Ang-1, VEGF-A and Tie-2 were down-regulated ($P<0.01$). Compared with the model group, the insulin group and the medium- and high-dose Zuogui Pills groups showed significantly increased MVD level in GDM rats ($P<0.01$). The endometrial levels of TNF- α and sVCAM-1 were decreased ($P<0.01$), and SOD activity was increased ($P<0.01$). The protein and mRNA expressions of Ang-2 and Tie-2 were down-regulated ($P<0.05$, $P<0.01$), while the protein and mRNA expressions of VEGF-A were up-regulated ($P<0.01$). The protein expression of Ang-1 was increased ($P<0.05$, $P<0.01$), but its mRNA expression was decreased ($P<0.01$). In the offspring pups, the endometrial MVD level was increased ($P<0.05$, $P<0.01$), TNF- α and sVCAM-1 levels were decreased ($P<0.01$), and SOD activity was increased ($P<0.01$). The mRNA expression of *Ang-2* was down-regulated ($P<0.01$), and the protein and mRNA expressions of Ang-1, VEGF-A and Tie-2 were up-regulated ($P<0.01$).

CONCLUSION Zuogui Pills may improve angiogenesis capacity by up-regulating the expressions of Ang-1, VEGF-A and Tie-2 and down-regulating the expression of Ang-2 in the endometrial tissues of GDM rats and their offspring, thereby reducing inflammatory and oxidative stress responses and improving vascular homeostasis.

KEY WORDS: Zuogui Pills; gestational diabetes mellitus; angiogenesis; Ang/Tie axis; inflammatory response; oxidative stress

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是与妊娠相关的最常见的并发症之一, 定义为随妊娠期或妊娠期发生的任何程度的葡萄糖耐受不良^[1]。GDM 不仅会对母体产生负面影响, 也会增加子代糖脂代谢异常、心血管等疾病的发病率。母体高血糖使胎儿处于高胰岛素血症和高血糖状态, 这是 GDM 相关不良围产期疾病发生的重要原因^[2]。有研究显示, GDM 母亲所生后代的内皮功能障碍血管健康可能直接由宫内高糖环境诱导的氧化应激导致, 由于氧化还原和炎症信号通路之间存在高度交叉, 活性氧调节几种促炎分子的基因表

达, 导致促炎血管表型, 从而导致血管功能障碍^[3]。

胎儿-胎盘血管生成和血管发育受到促血管生成因子和抗血管生成因子共同调节, 包括血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、血管生成素 (angiopoietin, Ang) -1、Ang-2 和酪氨酸激酶含免疫球蛋白和表皮生长因子同源结构域-2 (tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2, Tie-2)。VEGF-A 是一种强大的血管生成刺激因子, 其表达与缺氧密切相关^[4]。Tie-2 是血管内皮细胞上的酪

氨酸激酶受体，在血管生成、血管成熟和维持成熟血管内皮的稳定性中起着重要作用，是 Ang-1、Ang-2 的受体。Ang-1 与受体结合可使血管内皮细胞连接作用增强，保持血管壁完整，从而加速血管成熟，而 Ang-2 为 Ang-1 的竞争拮抗剂，对维持 Ang-1 血管稳定有拮抗性，致使机体内血管状况不稳定^[5]。

左归丸作为填补先天肾精的常用方剂，已有研究表明其对雌鼠生殖系统有促进作用。课题组前期研究发现，左归丸不仅可通过促进 Pdx1 路径活化，保护子代胰岛免受氧化损伤，降低 GDM 模型幼鼠的氧化应激水平，促进子代胰腺发育^[6]，也可降低 GDM 大鼠血清炎症因子水平，减缓炎症反应和氧化应激反应的发生^[7]，说明左归丸具有改善 GDM 大鼠炎症环境作用，并通过补充先天肾精促进子代发育。但其是否能够促进 GDM 大鼠及其子代子宫内血管生成仍未可知。故本实验提出假设，左归丸通过补充 GDM 大鼠母体肾精即补充子代生命及血管生成的物质基础，提升 GDM 新生子代的血管生成能力，维持成年子代血管功能。

1 材料

1.1 实验动物 SPF 级雌性 SD 大鼠 90 只，11 周龄，体质量 (260±20) g；雄性 SD 大鼠 45 只，8 周龄，体质量 (200±20) g，均购自北京维通利华实验动物技术有限公司湖北分公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (鄂) 2022-0030]，饲养于山西中医药大学动物实验中心，饲养环境温度 (20±2)℃，相对湿度 (50±10)%，12 h/12 h 交替光照，自由饮水、摄食。本实验获得山西中医药大学实验动物伦理委员会批准 (批号 2022DW125)。

1.2 试剂与药物 左归丸组方药材熟地黄、麸炒山药、菟丝子 (安国市荣华本草中药材有限公司，批号 G177230901、C014230901、C196220303)；枸杞子、山萸肉 (安国市祁澳中药饮片有限公司，批号 2311346135、2309811171)；川牛膝 (河北胡氏宇博药业有限公司，批号 C212220801)；龟甲胶、鹿角胶 (湖北爱敬堂制药有限公司，批号 200809、201008)。链脲佐菌素 (STZ，北京索莱宝科技有限公司，批号 2231116008)；甘精胰岛素注射液 [赛诺菲 (北京) 制药有限公司，批号 DBJL058]；异氟烷 (深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司，批号 20230902)；BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (上海碧云天生物科技股份有限公司，批号 061223231101)；GAPDH 抗体 (武汉爱博泰克生

物科技有限公司，货号 AC026)；VEGFA 抗体 (北京博奥森生物技术有限公司，货号 bs-1957R)；Ang-1、Tie-2 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司，货号 23302-1-AP、84469-5-RR)；Ang-2 抗体 (成都正能生物科技有限责任公司，货号 R382015)；HRP 标记山羊抗兔二抗 (武汉赛维尔生物科技有限公司，货号 GB23303)；HiScript II Q RT SuperMix for qPCR (+ Gdna WIPER)、CHamQ SYBR qPCR Master Mix (南京诺唯赞生物科技股份有限公司，批号 7E0272K4、7E0131J4)；RNAiso Plus、PrimeScript™ RT reagent Kit (日本 TaKaRa 公司，货号 9109、RR037A)；TNF-α、可溶性血管细胞黏附分子-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)、SOD ELISA 试剂盒 (杭州艾贝科生物科技有限公司，批号 WH260803、WH260906、WH260902)。

1.3 仪器 徕卡-2016 转轮式切片机 (德国徕卡公司)；JT-12S 自动脱水机 (武汉俊杰电子有限公司)；BMJ-A 组织包埋机、PHY-Ⅲ病理组织漂烘仪 (常州市中威电子仪器有限公司)；BA210 Digital 数码三目摄像显微镜 (麦克奥迪实业集团有限公司)；GA-3 型血糖仪 (三诺生物传感股份有限公司)；双垂直 DYCZ-24DN 型电泳仪及转印电泳仪 (北京六一生物科技股份有限公司)；Image Quant LAS 500 型化学发光仪 (美国 Alpha Innotech 公司)；Micro Drop 超微量分光光度计 (上海宝予德科学仪器有限公司)；MyCycler 基因扩增仪 (美国 Bio-Rad 公司)；ViiA7 荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药 大鼠适应性喂养 1 周后开始造模，下午 5：00 将雌、雄大鼠按 2：1 同笼，于次日上午 8：00 对雌鼠进行阴道涂片，显微镜下观察见精子者确定为受孕第 0 天 (记为 E0d)。E3d 时，受孕成功的孕鼠腹腔注射 33 mg/kg STZ^[8]，制备 GDM 模型。E6d 时 (即 72 h 后)，检测孕鼠空腹血糖及随机血糖，空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 者视为造模成功^[9]。将未受孕雌鼠按上述方法继续同笼饲养，直到受孕造模成功为止。由于大鼠受孕时间不同，按照分批造模的方式，除去各组中死亡孕鼠外，造模成功 60 只。

E3d 时，应用随机数字表法从正常受孕的雌鼠中选择 12 只作为空白组；将 GDM 模型制备成功的

孕鼠随机分为模型组、胰岛素组和左归丸低、中、高剂量组。胰岛素组皮下注射 20 U/kg 甘精胰岛素，根据《实验动物学》实验动物与人体给药换算关系^[10]，左归丸低、中、高剂量组分别灌胃给予 4.5、9、18 g/kg 左归丸药液，空白组和模型组灌胃给予等体积生理盐水，每天 1 次，连续 15 d。

2.2 样本采集 E18d 时，每组随机选取 6 只大鼠，异氟烷麻醉，腹主动脉取血，解剖后剥离子宫内膜；产后第 21 天（B21d），随机选取雌性幼鼠，每组 12 只，禁食不禁水 12 h，异氟烷麻醉，眼眶取血，解剖后取子宫并剥离子宫内膜。

2.3 HE 染色观察子宫内膜病理结构并计算 MVD 收集 GDM 大鼠及其子代幼鼠子宫内膜组织，放入 4% 多聚甲醛液中进行固定，进行常规脱水、透明与石蜡包埋，制备 3 μm 切片，烘干，经二甲苯脱蜡、乙醇梯度脱水、HE 染色、乙醇梯度脱水、二甲苯透明、梯度乙醇水化和中性胶封片后，于光学显微镜下观察子宫内膜病理形态结构，拍照，使用 Image-Pro Plus 6.0 软件分别测量每张切片中 3 个 100 倍视野内血管数量并测量对应组织面积，计算微血管密度（microvessel density，MVD）。

2.4 ELISA 法检测血清 TNF-α、sVCAM-1 水平和 SOD 活性 将收集到的 GDM 大鼠及其子代幼鼠血液样本静置分层后，4 ℃、3 000 r/min 离心 15 min，取上清，按照大鼠 ELISA 试剂盒说明书操作，检测血清 TNF-α、sVCAM-1 水平和 SOD 活性。

2.5 免疫荧光法检测子宫内膜 Ang-1、Ang-2 蛋白表达及分布 取 GDM 大鼠子宫内膜石蜡切片，脱蜡至水，抗原修复，组化笔画圈，牛血清白蛋白（BSA）血清封闭。滴加一抗（1：100）孵育过夜，滴加对应同属的二抗避光孵育（1：100），DAPI 复染细胞核，抗荧光淬灭封片剂，于荧光显微镜下采集图像。

2.6 Western blot 法检测子宫内膜 VEGF-A、Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白表达 取 GDM 大鼠及其子代幼鼠子宫内膜，匀浆，加蛋白裂解液后裂解，离心后取上清液，BCA 法测定蛋白浓度，封闭后分别加入按比例稀释的 Ang-1、Ang-2、VEGFA、Tie-2 及 GAPDH 一抗，孵育过夜，TBST 洗膜 3 次，加入二抗孵育后，TBST 洗膜 3 次，采用 ECL 法显影成像。

2.7 RT-qPCR 检测子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 mRNA 表达 取 GDM 大鼠及其子代幼鼠子宫内膜，制备组织匀浆，按照试剂盒说明

提取总 RNA，采用 PrimeScript RT Enzyme Mix I 将 RNA 逆转录为 cDNA，采用 TB Green™ Premix Ex Taq™ II 进行扩增，反应条件为 95 ℃ 预变性 30 s，95 ℃ 变性 5 s，55 ℃ 退火 30 s，72 ℃ 延伸 15 s，共循环 45 次。扩增产物熔解曲线反应条件为 95 ℃ 15 s，55 ℃ 15 s，72 ℃ 15 s。引物由生工生物工程（上海）股份有限公司设计、合成，引物序列见表 1，并以 ULTRAPAGE 纯化。使用 QuantStudio™ Design & Analysis SE 软件分析 PCR 过程各检测样本的 C_T 值。通过 2^{-ΔΔCT} 法计算各目的基因相对 mRNA 表达。

表 1 引物序列
Tab. 1 Primer sequences

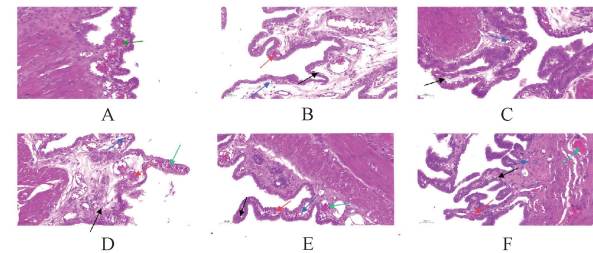
基因	序列
GAPDH	正向 5'-GGCACACTCAAGGCTGAGAATG-3'
	反向 5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGTA-3'
Ang-1	正向 5'-GTCCATAACCTTGTCAGCCTTTGC-3'
	反向 5'-GTCCATCCTCCTCCATTACATCC-3'
Ang-2	正向 5'-AAGTGCTGGACATGGAGGACAAG-3'
	反向 5'-TGCTGCTGCTTCTGAAGGACTG-3'
VEGF-A	正向 5'-AATTGAGACCCTGGTGGACATCTTC-3'
	反向 5'-ATCTCTCCTATGTGCTGGCTTTGG-3'
Tie-2	正向 5'-CAAGCCCTGCTGATACCAAGT-3'
	反向 5'-CCACAACCTTTGCCACTTCCC-3'

2.8 统计学分析 采用 SPSS 27.0 软件进行处理，计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用 Shapiro-Wilk 检验验证正态分布情况，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用最小显著性差异法（LSD）检验，多组间多因素分析采用双因素方差分析法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 左归丸对 GDM 大鼠及其子代幼鼠子宫内膜病理结构的影响 除模型组外，其余各组 GDM 大鼠子宫内膜、肌层和外膜结构清晰，子宫内膜单层柱状上皮，排列较规则，子宫内膜上皮增生，上皮细胞数量增加，子宫腔表面积增大；模型组可见子宫局部上皮细胞变性坏死，见坏死细胞胞核固缩、碎裂，胞质溶解；空白组子宫内膜固有层基质细胞排列较紧密，见单管状的子宫腺体分布，子宫腺体正常，腺上皮细胞排列整齐，其余各组子宫内膜上皮或固有层内见不同程度炎性细胞浸润，主要以核呈杆状或分叶状的中性粒细胞或核圆深染的淋巴细胞为主；模型组、胰岛素组及左归丸各剂量组固有层水肿，见结缔组织间隙增宽；模型组、左归丸各剂量组子宫固有层内血管不同程度出血，见较多红细胞聚集，见图 1。空白组、胰岛素组及左归丸各剂

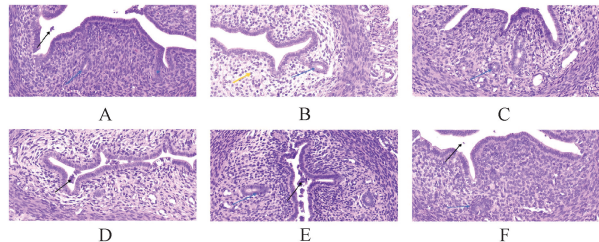
量组子代幼鼠可见子宫内膜较为完整, 上皮细胞为柱状上皮, 排列规则, 固有层可见子宫腺及小血管, 分布均匀, 形态正常, 未见明显病理变化; 模型组上皮细胞形态结构未见明显异常, 固有层结构疏松, 结缔组织排列疏松, 细胞间隔增宽, 固有层可见少量的子宫腺, 肌层平滑肌排列整齐, 见图 2。



注: 黑色箭头表示子宫内膜淋巴细胞浸润; 红色箭头表示局部轻度出血; 蓝色箭头表示子宫内膜上皮细胞变性, 呈空泡状; 绿色箭头表示固有层及肌层血管扩张。A 为空白组, B 为模型组, C 为胰岛素组, D~F 分别为左归丸低、中、高剂量组。

图 1 左归丸对 GDM 大鼠子宫内膜病理结构的影响 (×400)

Fig. 1 Effects of Zuogui Pills on endometrial pathological structure in GDM rats (×400)



注: 黑色箭头表示细胞碎片, 黄色箭头表示固有层结构疏松, 蓝色箭头表示子宫腺。A 为空白组, B 为模型组, C 为胰岛素组, D~F 分别为左归丸低、中、高剂量组。

图 2 左归丸对 GDM 大鼠子代幼鼠子宫内膜病理结构的影响 (×400)

Fig. 2 Effects of Zuogui Pills on endometrial pathological structure in offspring pups of GDM rats (×400)

3.2 左归丸对 GDM 大鼠及其子代幼鼠子宫内膜 MVD 水平的影响 与空白组比较, 模型组 GDM 大鼠及其子代幼鼠 MVD 水平降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 胰岛素组和左归丸中、高剂量组 GDM 大鼠及其子代幼鼠 MVD 水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 左归丸低剂量组子代幼鼠 MVD 水平升高 ($P<0.05$); 与胰岛素组比较, 左归丸各剂量组 GDM 大鼠 MVD 水平降低 ($P<0.01$), 见表 2。

表 2 各组 GDM 大鼠及其子代幼鼠子宫内膜 MVD 水平比较 (n/mm^2 , $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 2 Comparison of endometrial MVD levels in GDM rats and their offspring pups in each group (n/mm^2 , $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	母代	子代
空白组	42.44±3.11	45.14±3.54
模型组	18.40±1.66**	32.16±1.57**
胰岛素组	37.49±1.09##	38.9±1.83##
左归丸低剂量组	21.24±1.46▲▲	36.31±1.35#
左归丸中剂量组	31.33±0.40###▲▲	37.61±0.69##
左归丸高剂量组	28.78±0.83###▲▲	36.07±0.86#

注: 与空白组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 与胰岛素组比较, ▲▲ $P<0.01$ 。

3.3 左归丸对 GDM 大鼠及其子代幼鼠血清 TNF- α 、sVCAM-1 水平和 SOD 活性的影响 与空白组比较, 模型组 GDM 大鼠及其子代幼鼠 TNF- α 、sVCAM-1 水平升高 ($P<0.01$), SOD 活性降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 胰岛素组和左归丸各剂量组 GDM 大鼠及其子代幼鼠 TNF- α 、sVCAM-1 水平降低 ($P<0.01$), SOD 活性升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与胰岛素组比较, 左归丸各剂量组 GDM 大鼠 TNF- α 、sVCAM-1 水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), SOD 活性降低 ($P<0.01$), 子代幼鼠 SOD 活性降低 ($P<0.01$), 左归丸低剂量组子代幼鼠 TNF- α 、sVCAM-1 水平升高 ($P<0.01$), 见表 3~4。

表 3 各组 GDM 大鼠血清 TNF- α 、sVCAM-1 水平和 SOD 活性比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)
Tab. 3 Comparison of serum TNF- α and sVCAM-1 levels and SOD activity of GDM rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	TNF- α /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	SOD/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	sVCAM-1/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
空白组	0.54±0.08	1.56±0.11	0.30±0.05
模型组	1.67±0.09**	0.51±0.08**	1.42±0.05**
胰岛素组	0.65±0.06##	1.19±0.05##	0.73±0.05##
左归丸低剂量组	1.24±0.09###▲▲	0.71±0.05###▲▲	1.07±0.06###▲▲
左归丸中剂量组	0.87±0.06###▲▲	0.77±0.07###▲▲	0.97±0.09###▲▲
左归丸高剂量组	0.79±0.05###▲	0.73±0.07###▲	0.94±0.11###▲▲

注: 与空白组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, ## $P<0.01$; 与胰岛素组比较, ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$ 。

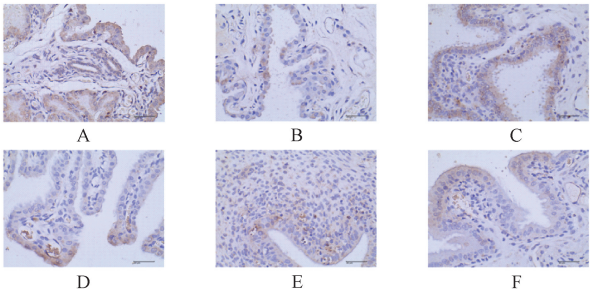
表 4 各组 GDM 大鼠子代幼鼠血清 TNF-α、sVCAM-1 水平和 SOD 活性比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 4 Comparison of serum TNF-α and sVCAM-1 levels and SOD activity in offspring pups of GDM rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	SOD/(ng·mL ⁻¹)	sVCAM-1/(ng·mL ⁻¹)
空白组	0.42±0.04	1.29±0.05	0.51±0.08
模型组	1.08±0.16**	0.60±0.05**	1.31±0.11**
胰岛素组	0.50±0.06##	1.07±0.06##	0.76±0.05##
左归丸低剂量组	0.78±0.06##▲▲	0.73±0.05##▲▲	1.02±0.03##▲▲
左归丸中剂量组	0.60±0.02##	0.87±0.09##▲▲	0.80±0.07##▲
左归丸高剂量组	0.55±0.06##	0.84±0.11##▲▲	0.76±0.04##

注：与空白组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ ；与胰岛素组比较，▲ $P<0.05$ ，▲▲ $P<0.01$ 。

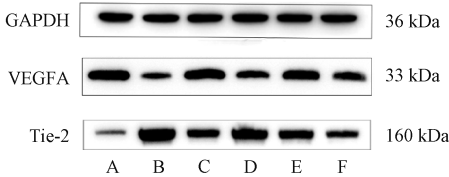
3.4 左归丸对 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 蛋白表达的影响 与空白组比较，模型组 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1、VEGF-A 蛋白表达降低 ($P<0.01$)，Ang-2、Tie-2 蛋白表达升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，胰岛素组和左归丸中、高剂量组 Ang-1、VEGF-A 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)，Ang-2、Tie-2 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)；与胰岛素组比较，左归丸低、中剂量组 Ang-1、VEGF-A 蛋白表达降低 ($P<0.01$)，Ang-2 蛋白表达升高 ($P<0.01$)，左归丸高剂量组 Ang-1、VEGF-A 蛋白表达降低 ($P<0.01$)，见图 3~5、表 5。



注：A 为空白组，B 为模型组，C 为胰岛素组，D~F 分别为左归丸低、中、高剂量组。

图 4 左归丸对 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1 蛋白表达的影响 (×400)

Fig. 4 Effects of Zuogui Pills on Ang-1 protein expression in endometrium of GDM rats (×400)

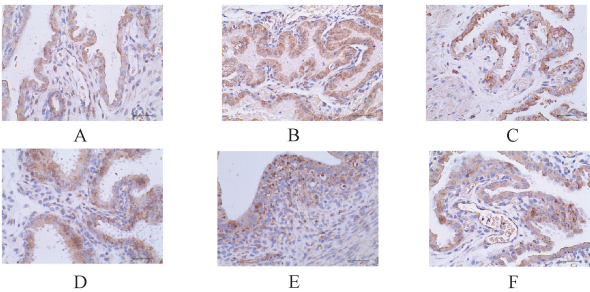


注：A 为空白组，B 为模型组，C 为胰岛素组，D~F 分别为左归丸低、中、高剂量组。

图 3 左归丸对 GDM 大鼠 VEGF-A、Tie-2 蛋白表达的影响

Fig. 3 Effects of Zuogui Pills on VEGF-A and Tie-2 protein expressions in GDM rats

3.5 左归丸对 GDM 大鼠子代幼鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 蛋白表达的影响 与空白组比较，模型组子代幼鼠子宫内膜 Ang-1、VEGF-A、



注：A 为空白组，B 为模型组，C 为胰岛素组，D~F 分别为左归丸低、中、高剂量组。

图 5 左归丸对 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-2 蛋白表达的影响 (×400)

Fig. 5 Effects of Zuogui Pills on Ang-2 protein expression in endometrium of GDM rats (×400)

表 5 各组 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGFA、Tie-2 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 5 Comparison of Ang-1, Ang-2, VEGFA, and Tie-2 protein expressions in endometrium of GDM rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	Ang-1	Ang-2	VEGF-A	Tie-2
空白组	1.67±0.11	5.64±0.95	1.21±0.07	0.37±0.12
模型组	0.53±0.11**	17.72±0.99**	0.48±0.05**	1.62±0.38**
胰岛素组	1.24±0.06##	7.10±0.84##	1.11±0.05##	0.89±0.28##
左归丸低剂量组	0.60±0.07▲▲	14.21±0.99##▲▲	0.68±0.05##▲▲	1.19±0.20
左归丸中剂量组	0.83±0.19#▲▲	10.70±1.03##▲▲	0.90±0.07##▲▲	1.02±0.18#
左归丸高剂量组	0.79±0.13#▲▲	8.15±0.20##	0.70±0.06##▲▲	0.67±0.24##

注：与空白组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ ；与胰岛素组比较，▲▲ $P<0.01$ 。

Tie-2 蛋白表达降低 ($P<0.01$), Ang-2 蛋白表达升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 胰岛素组和左归丸各剂量组子代幼鼠子宫内膜 Ang-1、VEGF-A 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 胰岛素组和左归丸中、高剂量组 Tie-2 蛋白表达升高 ($P<0.01$), 胰岛素组和左归丸中剂量组 Ang-2 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与胰岛素组比较, 左归丸低剂量组 Ang-1、Tie-2 蛋白表达降低 ($P<0.01$), 见图 6、表 6。

3.6 左归丸对 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 mRNA 表达的影响 与空白组比较, 模型组 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、Tie-2 mRNA 表达升高 ($P<0.01$), VEGF-A mRNA 表达

表 6 各组 GDM 大鼠子代幼鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 6 Comparison of Ang-1, Ang-2, VEGF-A, and Tie-2 protein expressions in endometrium of offspring pups of GDM rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	Ang-1	Ang-2	VEGF-A	Tie-2
空白组	1.38±0.08	0.24±0.09	1.60±0.15	1.61±0.16
模型组	0.21±0.05**	1.14±0.31**	0.57±0.10**	0.46±0.08**
胰岛素组	1.01±0.08##	0.59±0.15##	1.11±0.07##	1.14±0.30##
左归丸低剂量组	0.69±0.09##▲▲	1.05±0.13	0.74±0.04#	0.65±0.13▲▲
左归丸中剂量组	1.13±0.16##	0.76±0.07#	1.14±0.14##	1.03±0.09##
左归丸高剂量组	1.12±0.14##	1.28±0.25	1.05±0.02##	0.99±0.16##

注: 与空白组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 与胰岛素组比较, ▲▲ $P<0.01$ 。

降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 胰岛素组和左归丸各剂量组 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、Tie-2 mRNA 表达降低 ($P<0.01$), 胰岛素组 和左归丸中、高剂量组 VEGF-A mRNA 表达升高 ($P<0.01$); 与胰岛素组比较, 左归丸各剂量组 Ang-1、Ang-2

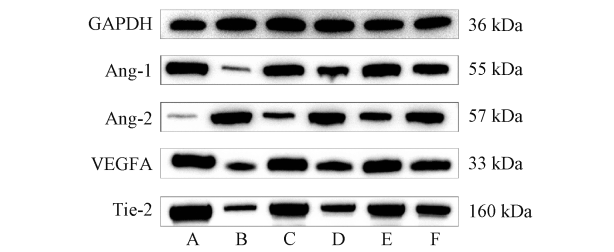
表 7 各组 GDM 大鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 7 Comparison of Ang-1, Ang-2, VEGF-A, and Tie-2 mRNA expressions in endometrium of GDM rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	Ang-1	Ang-2	VEGF-A	Tie-2
空白组	1.05±0.08	0.92±0.09	2.06±0.04	0.80±0.02
模型组	3.11±0.14**	3.85±0.37**	1.00±0.09**	4.20±0.03**
胰岛素组	1.21±0.22##	2.30±0.16##	1.73±0.04##	1.00±0.03##
左归丸低剂量组	2.93±0.11##▲▲	3.49±0.08##▲▲	1.15±0.05▲▲	3.00±0.25##▲▲
左归丸中剂量组	2.22±0.20##▲▲	2.78±0.12##▲▲	1.48±0.23##	2.60±0.12##▲▲
左归丸高剂量组	1.82±0.17##▲▲	2.27±0.10##▲▲	1.30±0.13##▲▲	0.98±0.04##

注: 与空白组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, ## $P<0.01$; 与胰岛素组比较, ▲▲ $P<0.01$ 。

3.7 左归丸对 GDM 大鼠子代幼鼠子宫内膜 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2mRNA 表达的影响 与空白组比较, 模型组 GDM 大鼠子代幼鼠子宫内膜 Ang-1、VEGF-A、Tie-2 mRNA 表达降低 ($P<0.01$), Ang-2 mRNA 表达升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 胰岛素组和左归丸中、高剂量组 GDM 大鼠子代幼鼠子宫内膜 Ang-1、VEGF-A、Tie-2 mRNA 表达升高



注: A 为空白组, B 为模型组, C 为胰岛素组, D~F 分别为左归丸低、中、高剂量组。

图 6 左归丸对 GDM 大鼠子代幼鼠 Ang-1、Ang-2、VEGFA、Tie-2 蛋白表达的影响

Fig. 6 Effects of Zuogui Pills on Ang-1, Ang-2, VEGFA, and Tie-2 protein expressions in offspring pups of GDM rats

mRNA 表达升高 ($P<0.01$), 左归丸低、高剂量组 VEGF-A mRNA 表达降低 ($P<0.01$), 左归丸低、中剂量组 Tie-2 mRNA 表达升高 ($P<0.01$), 见表 7。

($P<0.01$), Ang-2 mRNA 表达降低 ($P<0.01$); 与胰岛素组比较, 左归丸各剂量组 Ang-1、Ang-2、VEGF-A、Tie-2 mRNA 表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 见表 8。

4 讨论

妊娠糖尿病作为妊娠期严重并发症之一, 在炎症以及氧化应激的影响下发生血管功能异常^[11],

表 8 各组 GDM 大鼠子代幼鼠子宫内膜 *Ang-1*、*Ang-2*、*VEGF-A*、*Tie-2* mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 8 Comparison of *Ang-1*, *Ang-2*, *VEGF-A*, and *Tie-2* mRNA expressions in endometrium of offspring pups of GDM rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	<i>Ang-1</i>	<i>Ang-2</i>	<i>VEGF-A</i>	<i>Tie-2</i>
空白组	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	0.49±0.22**	2.44±0.17**	0.75±0.11**	0.50±0.02**
胰岛素组	1.17±0.03##	1.01±0.08##	2.20±0.16##	1.63±0.22##
左归丸低剂量组	0.47±0.10▲▲	0.68±0.01##▲▲	1.28±0.08##▲▲	0.68±0.17▲▲
左归丸中剂量组	0.73±0.08##▲▲	0.80±0.01##▲	1.46±0.13##▲▲	1.15±0.27##▲
左归丸高剂量组	0.84±0.16##▲▲	0.75±0.10##▲▲	1.45±0.18##▲▲	0.97±0.06##▲▲

注：与空白组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，## $P<0.01$ ；与胰岛素组比较，▲ $P<0.05$ ，▲▲ $P<0.01$ 。

各种血管因素影响血管的正常生长，遗传因素在此病理过程中也起着重要的作用^[12]。而课题组前期研究发现，左归丸作为填补先天肾精、滋补肾之真阴的常用方剂，可降低 GDM 大鼠血清炎症因子水平并通过补充先天肾精促进子代胰腺发育^[7]。且有研究表明，左归丸可通过增加大鼠子宫血管数量，促进生殖系统血管形成^[13]，并上调胎盘生长因子、肝细胞生长因子等与血管生成密切相关的基因表达，促进大鼠卵巢血管生成，改善大鼠卵巢功能^[14]。这进一步说明血管生成与左归丸填补肾精、滋补真阴的作用息息相关。

随着妊娠的进展，子宫内膜血管会发生适应性扩张，这种扩张不仅是血管官腔的直径增大，还包括血管数量增加，对胚胎的着床、发育乃至整个妊娠过程都至关重要。血管生成是一个生理过程，包括血管发芽、小管多生、血管的稳定和适应等几个步骤，从现有的血管形成新的血管^[15]。VEGF-A 有多个同工型，它们对硫酸乙酰肝素蛋白聚糖有不同的亲和力，通过形成梯度促进血管生成芽的形成和血管分支^[16]。Ang/Tie 信号通路主要由 Tie 受体和血管生成素配体组成，该通路在调节血管发育、血管稳定、血管重塑和血管生成等方面起着至关重要的作用^[17]。Tie 受体主要表达于血管和淋巴管内皮细胞，包括 Tie-1 和 Tie-2。Tie-2 通过结合血管生成素配体发挥作用，Ang-1 以激活 Tie-2 受体，维持血管的稳定性^[18-19]。而在炎症状态下，Ang-2 表达上调，通过阻止 Ang-1 与 Tie-2 相结合而干扰 Ang-1 的生物活性作用，导致内皮细胞凋亡、未成熟新血管失稳和新血管退行^[20]。且在 Ang-2 表达的情况下，VEGF 诱导生成的血管通透性会增加 3 倍进而破坏血管稳态^[21]。在缺乏 VEGF 的情况下，高血糖会破坏血管生成素/Tie-2 平衡，有利于 Ang-2 表达，并减弱 Ang-1/Tie-2 血管生成信号，从而导

致 SMC 募集受损，未成熟的新血管形成，血管生成减少^[17]。sVCAM-1 是血管内皮功能障碍的标志物，下调 sVCAM-1 可减少内皮损伤，促进抗炎、内皮保护特性^[22]。本研究发现，模型组 GDM 大鼠及其子代中 Ang-2 表达异常升高，而 Tie-2 表达却成相反的趋势，且 VEGF-A 表达降低，说明 GDM 模型大鼠体内高糖、缺氧与炎症环境促进 Ang-2 表达，与 Ang-1 拮抗性竞争 Tie-2，使得 Ang-1 的活化作用受抑制，说明内皮细胞活化，新生血管活跃，血管通透性增加导致新生血管不断破坏与重塑。模型组 GDM 大鼠 Tie-2 表达异常升高，一方面可能是由于新增殖的内皮细胞表达 Tie-2，导致总受体水平升高，另一方面可能是为维持信号通路敏感性，短期反馈性促进 Tie-2 转录，二者协同反应保证孕期血管的相对稳定。而 Tie-2 在模型组子代表达却与在母体表达相反，这是由于子代在母代宫内高糖与炎症环境长期刺激下，Ang-2 竞争性结合 Tie-2 能力增强导致的长期效应。与本实验病理染色结果中 GDM 模型大鼠固有层出血，炎性细胞浸润、水肿、MVD 降低等病理表现相符合。本研究发现，模型组血清 TNF- α 水平升高，SOD 活性降低，提示处于炎症与氧化应激状态；血清 sVCAM-1 水平升高进一步验证 GDM 大鼠子宫内膜内皮功能障碍，血管生成能力减弱。给药后大鼠 Ang-2 表达降低，Tie-2 表达升高，促血管生成作用占主导，新生血管活跃，TNF- α 水平降低，SOD 活性升高，通透性降低，血管趋于稳定，sVCAM-1 水平降低，内皮功能障碍得到缓解，子宫内膜病理结构得到明显改善。子代子宫内膜病理染色结果显示，只有模型组出现固有层结构疏松，结缔组织排列疏松，细胞间隔增宽。不仅与 Ang-1 激活 Tie-2 抑制病理性新生血管生长，阻止血管渗漏，减轻炎症反应，在病理性血管生成中起负向调节作用有

关^[23]；也与左归丸具有改善妊娠糖尿病大鼠体内高糖环境并降炎症因子的表达^[7]，减轻宫内环境对胚胎发育不良影响的作用有关。

综上所述，左归丸可能通过上调 GDM 大鼠及其子代子宫内膜组织 Ang-1、VEGF-A、Tie-2、SOD 表达，下调 Ang-2、TNF- α 、sVCAM-1 表达，降低炎症与氧化应激反应，改善新血管稳态，从而提高血管生成能力，修复妊娠糖尿病宫内异常环境对子宫内膜的病理性损伤，进而保护子代正常发育。

参考文献：

[1] Muñoz-Islas E, Santiago-SanMartin E D, Mendoza-Sánchez E, *et al.* Long-term effects of gestational diabetes mellitus on the pancreas of female mouse offspring[J]. *World J Diabetes*, 2024, 15(4): 758-768.

[2] Porto N P, Jucá D M, Lahlou S, *et al.* Effects of K⁺ channels inhibitors on the cholinergic relaxation of the isolated aorta of adult offspring rats exposed to maternal diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(6): 360-363.

[3] Sallam N A, Palmgren V A C, Singh R D, *et al.* Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3665.

[4] Tan S, Zang G, Wang Y, *et al.* Differences of angiogenesis factors in tumor and diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 3375-3388.

[5] 郑超, 郑滨扬, 袁瑞. 药物流产后异常子宫出血妇女血管生成素-1 和血管生成素-2 的表达及子宫内膜病理组织学变化[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(11): 2583-2585.

[6] 冯忆, 孙凯男, 任晓怡, 等. 基于 Pdx1 路径探讨左归丸对妊娠糖尿病模型子鼠胰腺 β 细胞超微结构及氧化应激的影响[J]. *中草药*, 2024, 55(19): 6599-6606.

[7] 王超群, 王永辉, 刘涛, 等. 左归丸对妊娠糖尿病大鼠血清相关指标及胰腺 PDX-1 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(19): 114-119.

[8] 江心泳. 妊娠糖尿病 SD 大鼠模型的构建[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.

[9] 黄俊巧, 李映桃, 刘梦玥, 等. 2022 年中国妊娠期高血糖诊治指南与美国糖尿病学会妊娠合并糖尿病诊治指南比较[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(6): 691-699.

[10] 陈民利, 苗明三. 实验动物学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 184-189.

[11] Bedell S, Hutson J, de Vrijer B, *et al.* Effects of maternal obesity and gestational diabetes mellitus on the placenta; current knowledge and targets for therapeutic interventions[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(2): 176-192.

[12] Bolatai A, He Y, Wu N. Vascular endothelial growth factor and its receptors regulation in gestational diabetes mellitus and eclampsia[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 400.

[13] 袁真英, 段恒, 吴笛, 等. 左归丸对初老大鼠循环 EPCs 及其促动员因素 E2、VEGF 水平的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(2): 13-17.

[14] 唐立明, 段恒, 肖彩仙, 等. 左归丸对大鼠卵巢血管生成与胎盘生长因子、肝细胞生长因子及其受体关系的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(5): 582-588.

[15] Al-Ofi E, Alrafiah A, Maidi S, *et al.* Altered expression of angiogenic biomarkers in pregnancy associated with gestational diabetes[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 3367-3375.

[16] Peach C J, Mignone V W, Arruda M A, *et al.* Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1264.

[17] Chen J X, Stinnett A. Disruption of Ang-1/Tie-2 signaling contributes to the impaired myocardial vascular maturation and angiogenesis in type II diabetic mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9): 1606-1613.

[18] Tan S, Zang G, Wang Y, *et al.* Differences of angiogenesis factors in tumor and diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 3375-3388.

[19] 王蕊, 黄美娟, 许燕艳, 等. Ang-Tie 轴在血管和淋巴系统相关疾病中作用的研究进展[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(8): 2633-2644.

[20] Sha L, Zha Y, Li S, *et al.* Insights to Ang/Tie signaling pathway: another rosy dawn for treating retinal and choroidal vascular diseases[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 898.

[21] Peters S, Cree I A, Alexander R, *et al.* Angiopoietin modulation of vascular endothelial growth factor; effects on retinal endothelial cell permeability[J]. *Cytokine*, 2007, 40(2): 144-150.

[22] Wang X, Liu S, Lei Z, *et al.* Mechanisms of Yiqi Huoxue Granule in atherosclerosis treatment: insights from UPLC-Q-exactive orbitrap-MS analysis, network pharmacology, molecular docking, and experimental verification[J]. *J Inflamm Res*, 2026, 19: 566368.

[23] 刘春梦, 丁珊, 刘雪英, 等. Ang/Tie 信号轴在新生血管性年龄相关性黄斑变性发病及治疗中的作用[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(6): 485-490.