

# 文冠果油促进斑马鱼血管再生的分子机制研究

陈海燕<sup>1,2</sup> 贾爱玲<sup>1</sup> 刘纪盈<sup>2</sup> 王超<sup>2</sup> 邱智东<sup>1</sup>

(1. 长春中医药大学药学院, 吉林 长春 100300; 2. 长春科技学院生命科学学院, 吉林 长春 100361)

**摘要:** [目的] 探究文冠果油(XSO)对斑马鱼血管再生的促进作用及其作用机制。[方法] 利用PTK787诱导斑马鱼血管缺陷模型, 设置不同质量浓度XSO(0, 25, 50, 75, 100  $\mu\text{g/mL}$ )干预, 通过荧光显微成像分析节间血管(ISV)和肠下血管(SIV)再生情况, 检测氧化应激指标(SOD、MDA、CAT)及Apela蛋白表达水平, 并以丹红注射液为阳性对照。[结果] 75  $\mu\text{g/mL}$  XSO组促血管再生效果最佳: ISV长度恢复至正常组的87.6%(2 234.5  $\mu\text{m}$  vs. 2 550.1  $\mu\text{m}$ ), SIV长度达正常组的105%(662.8  $\mu\text{m}$  vs. 627.9  $\mu\text{m}$ ), 均优于阳性对照组(ISV: 93.7%; SIV: 98.2%)。氧化应激指标显著改善: SOD活性(19.03 U/mg)为正常组的1.41倍, MDA含量(1.305 nmol/mg)降至模型组的56.6%(阳性组1.658 nmol/mg); CAT活性(1.623 4 U/mL)为正常组的1.53倍(阳性组1.32倍)。Apela蛋白表达达49.327 ng/mL, 为模型组的1.26倍(阳性组1.18倍)。[结论] XSO通过调控氧化应激和上调Apela蛋白表达促进血管再生, 其效果优于丹红注射液且无过度血管生成风险。

**关键词:** 文冠果油; 斑马鱼; 血管再生; 氧化应激; Apela蛋白

## Molecular mechanisms underlying *Xanthoceras sorbifolium* oil-promoted vascular regeneration in zebrafish

CHEN Haiyan<sup>1,2</sup> JIA Ailing<sup>1</sup> LIU Jiying<sup>2</sup> WANG Chao<sup>2</sup> QIU Zhidong<sup>1</sup>

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin 100300, China;

2. School of Life Sciences, Changchun University of Science and Technology, Changchun, Jilin 100361, China)

**Abstract:** [Objective] To investigate the effects of *Xanthoceras sorbifolium* oil (XSO) in promoting vascular regeneration in zebrafish and its mechanisms, and to provide a basis for medicine development in cardiovascular repair. [Methods] A PTK787-induced vascular defect model is built in zebrafish. XSO is administered at concentrations of 0, 25, 50, 75, and 100  $\mu\text{g/mL}$ . The regeneration of intersegmental vessels (ISV) and subintestinal vessels (SIV) is analyzed via fluorescence microscopy. Oxidative stress markers (SOD, MDA, CAT) and Apela protein expression levels are detected. Additionally, DHI (Danhong Injection) is set as a positive control. [Results] The 75  $\mu\text{g/mL}$  XSO group shows optimal efficacy in vascular regeneration promotion: ISV length recovers to 87.6% of the normal group (2 234.5  $\mu\text{m}$  vs. 2 550.1  $\mu\text{m}$ ), and SIV length exceeds normal levels by 105% (662.8  $\mu\text{m}$  vs. 627.9  $\mu\text{m}$ ), outperforming the positive control group (ISV: 93.7%; SIV: 98.2%). Oxidative stress indexes are significantly alleviated: SOD is 19.03 U/mg (1.41-fold of the normal group), MDA content is decreased to 56.6% of the model group (1.305 nmol/mg vs. the positive control group 1.658 nmol/mg), and CAT activity reaches 1.623 4 U/mL (1.53-fold of the normal group, 1.32-fold of the positive control group). Apela protein expression is at 49.327 ng/mL (1.26-fold of the model group vs. 1.18-fold of the positive control group). [Conclusion] XSO promotes vascular regeneration by modulating oxidative stress and upregulating Apela protein, demonstrating superior efficacy and safety to DHI without excessive risks of vascular regeneration.

**Keywords:** *Xanthoceras sorbifolium* oil; zebrafish; vascular regeneration; oxidative stress; Apela protein

基金项目: 长春科技学院科学基金项目(编号: 2024ZD001)

通信作者: 陈海燕(1980—), 女, 长春科技学院教授, 博士。E-mail: 100361@cstu.edu.cn

邱智东(1965—), 男, 长春中医药大学教授, 博士。E-mail: qzdeczy@163.com

收稿日期: 2025-02-27 改回日期: 2025-05-29

引用格式: 陈海燕, 贾爱玲, 刘纪盈, 等. 文冠果油促进斑马鱼血管再生的分子机制研究[J]. 食品与机械, 2025, 41(6): 157-163.

Citation: CHEN Haiyan, JIA Ailing, LIU Jiying, et al. Molecular mechanisms underlying *Xanthoceras sorbifolium* oil-promoted vascular regeneration in zebrafish[J]. Food & Machinery, 2025, 41(6): 157-163.

心血管疾病(CVD)长期高居全球死亡病因首位<sup>[1]</sup>。世界卫生组织数据显示,CVD年均致死人数高达1 790万,占全球总死亡人数的32%,其中动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭及心律失常是主要临床表现,构成重大公共卫生挑战<sup>[2]</sup>。尽管现有治疗手段如降脂药物、血管支架植入术可暂时缓解症状,但长期用药依赖性、高昂治疗成本及潜在副作用等问题限制了其应用。因此,开发兼具安全性、经济性和高效性的新型心血管修复药物具有迫切需求<sup>[3]</sup>。

文冠果油(XSO)作为一种天然植物油脂,其种仁含油量达67%,其中90%为亚油酸<sup>[4]</sup>、油酸等人体必需不饱和脂肪酸<sup>[5]</sup>,并富含神经酸等活性成分<sup>[6]</sup>。研究显示,XSO不仅可通过抗氧化和抗炎作用减轻血管内皮损伤,还能调节脂质代谢并增强血管弹性。例如,Zheng等<sup>[7]</sup>发现XSO可通过改善心肌细胞钙离子转运显著提升心脏舒张功能,证明其神经酸成分能修复受损脑血管内皮,降低动脉粥样硬化风险。此外,文冠果油可通过诱导血红素氧合酶-1的表达发挥抗血管炎症作用,这可能为其在血管再生中的潜在作用提供了一定的线索<sup>[8]</sup>。然而,XSO在血管再生中的直接作用靶点及分子机制尚未明确,制约了其临床转化潜力。

斑马鱼因其胚胎透明、血管发育周期短(72 h内完成)及基因高度保守等特性<sup>[9]</sup>,成为研究血管再生的理想模型<sup>[10]</sup>。研究拟基于PTK787<sup>[11]</sup>诱导的斑马鱼血管缺陷模型<sup>[12]</sup>,系统评估不同质量浓度XSO(25~100 μg/mL)对节间血管(ISV)和肠下血管(SIV)再生的促进作用<sup>[13]</sup>,并通过检测超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及过氧化氢酶(CAT)水平解析其抗氧化机制<sup>[14]</sup>,同时结合酶联免疫法测定Apela蛋白表达<sup>[15]</sup>,以揭示XSO调控血管新生的潜在信号通路。

# 1 材料与方法

## 1.1 材料与仪器

Tg(fli1:EGFP)斑马鱼:国家水生生物种质资源库;  
文冠果仁:长春科技学院玄炁草本健康工作室;  
麻醉剂:西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;  
PTK787、BCA蛋白浓度测定试剂盒:碧云天生物技术有限公司;  
PBS磷酸盐缓冲液:上海跃腾生物技术有限公司;  
丹红注射液:山东步长制药股份有限公司;  
MDA测定试剂盒、SOD检测试剂盒、CAT测定试剂盒:南京建成生物工程研究所;  
全波长酶标仪:Multiskan SkyHigh型,美国 Thermo 公司;  
紫外分光光度计:TU-1810PC型,岛津仪器有限公司;  
超净台:DS-CD-1型,苏州净化设备有限公司;

电子分析天平:FA22014N型,上海菁华科技仪器有限公司;

微量高速冷冻离心机:D1524R型,上海向帆仪器有限公司;

倒置荧光显微镜:NIB900型,宁波永新光学股份有限公司。

## 1.2 文冠果油提取工艺优化

1.2.1 单因素试验设计 分别以种仁质量、正己烷用量、无水乙醇用量、回流温度、回流时间作为影响因素进行单因素试验<sup>[16]</sup>。

(1) 无水乙醇用量:在种仁质量25 g、正己烷用量100 mL、回流温度60℃、回流时间2 h的条件下,考察无水乙醇用量(10.0,12.5,15.0,17.5 mL)对文冠果油提取率的影响。

(2) 种仁质量:在正己烷用量100 mL、无水乙醇用量12.5 mL、回流温度60℃、回流时间2 h的条件下,考察种仁质量(20,25,30,35 g)对文冠果油提取率的影响。

(3) 正己烷用量:在种仁质量25 g、无水乙醇用量12.5 mL、回流温度60℃、回流时间2 h的条件下,考察正己烷用量(80,100,120,140 mL)对文冠果油提取率的影响。

(4) 回流温度:在种仁质量25 g、无水乙醇用量12.5 mL、正己烷用量100 mL、回流时间2 h的条件下,考察回流温度(55,60,65,70℃)对文冠果油提取率的影响。

(5) 回流时间:在种仁质量25 g、无水乙醇用量12.5 mL、正己烷用量100 mL、回流温度60℃的条件下,考察回流时间(1.5,2.0,2.5,3.0 h)对文冠果油提取率的影响。

1.2.2 响应面设计 根据单因素试验结果,将物料预处理的回流时间固定为2 h,回流温度固定为60℃,以种仁质量、正己烷用量、无水乙醇用量三因素设计 Box-Behnken 试验进一步优化工艺参数。

1.2.3 文冠果油提取率测定 按式(1)计算提取率。

$$c = \frac{m_1}{m_2} \times 100\%, \quad (1)$$

式中:

$c$ ——文冠果油提取率,%;

$m_1$ ——所有油相总质量,g;

$m_2$ ——种仁干质量,g。

## 1.3 斑马鱼的饲养和鱼卵采集

斑马鱼的养殖<sup>[17]</sup>用水温度定为(27±0.5)℃,pH 7.0~7.6,每日光照14 h,一日喂食2次丰年虾卵。试验前一晚将雌鱼和雄鱼按照1:1的量放入产卵盒中,中间用隔板分开,次日早晨将隔板抽出,打开光照让雌雄亲鱼自行交配4 h,随后收集产下的受精卵,去除异常卵后转移至胚胎培养液中用于后续试验。

#### 1.4 文冠果油对斑马鱼幼苗的急性毒理试验

挑选健康的 24 hpf 野生斑马鱼卵放入 8 mL 离心管中,加入脱膜剂洗脱外膜后用 E3 培养水清洗,放于 6 孔板中,每孔 20 条幼鱼。文冠果油给药组的质量浓度分别是 0, 25, 50, 75, 100  $\mu\text{g/mL}$ , 每组均为 6 mL, 分别标记加入 6 孔板后,将培养板置于恒温培养箱中培育,每隔一段时间对斑马鱼幼苗的畸形发育情况和死亡数量进行观察统计并及时清除死亡的幼鱼,统计持续进行 24 h 后终止<sup>[18]</sup>。试验重复 2~3 次。

#### 1.5 文冠果油对斑马鱼血管生长的影响试验

挑选发育良好的 24 hpf 斑马鱼胚胎在 8 mL 离心管中脱去卵膜并用新鲜 E3 养鱼水清洗后放入 12 孔板,每孔 20 条幼鱼。试验设置空白组、PTK787 组和不同质量浓度的文冠果油给药组,加盖标记后转移至超净工作台中,定期观察并及时移除死亡的幼鱼。24 h 后使用荧光显微镜对每组斑马鱼进行观察。采集图像后统计斑马鱼的节间血管生长情况并测量斑马鱼的节间血管总长度,试验重复 2~3 次。

挑选发育良好的 72 hpf 荧光斑马鱼幼鱼,放入 6 孔板,每孔 20 条幼鱼。试验设置空白组、PTK787 组、不同质量浓度的文冠果油组,加盖标记培育 24 h 后在荧光显微镜下观察各组中斑马鱼的肠下静脉血管网的生长情况并进行统计<sup>[19]</sup>,拍照前使用 MS-222 对斑马鱼进行麻醉。

#### 1.6 文冠果油对斑马鱼酶学指标水平的影响试验

分别取 20 mg 经文冠果油处理组溶液处理 72 h 的胚胎于离心管中,按  $m_{\text{斑马鱼}}:V_{\text{缓冲液}}=1:12.5$  (mg/mL) 将斑

鱼胚胎加入 PBS 缓冲液,于研钵内研磨。4  $^{\circ}\text{C}$ 、1 000 r/min 离心 10 min,取上清液作酶液,4  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。分别取 1 mL 酶液加入 0, 25, 50, 75, 100  $\mu\text{g/mL}$  的文冠果油处理组、清水处理组以及 10  $\mu\text{g/mL}$  的 DHI<sup>[20]</sup> 处理组。先用 BCA 法测定每组酶液蛋白质浓度,随后根据不同氧化因子试剂盒说明书分别测定 SOD、CAT 活性及 MDA 含量。

#### 1.7 文冠果油对斑马鱼 Apela 蛋白水平的影响试验

分别取 20 mg 经文冠果油处理组溶液处理 72 h 的胚胎于离心管中,按  $m_{\text{斑马鱼}}:V_{\text{缓冲液}}=1:12.5$  (mg/mL) 将斑马鱼胚胎加入 PBS 缓冲液,于研钵内研磨。4  $^{\circ}\text{C}$ 、1 000 r/min 离心 10 min,取上清液作酶液,4  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。分别取 1 mL 酶液加入 0, 25, 50, 75, 100  $\mu\text{g/mL}$  的文冠果油处理组、清水处理组以及 10  $\mu\text{g/mL}$  的 DHI 处理组。随后采用酶联法,按照试剂盒说明书检测各组的 Apela 蛋白水平<sup>[21]</sup>。

#### 1.8 统计分析

使用 GraphPad Prism 8.0 软件对试验中获得的数据进行了统计学分析。数据以平均值 $\pm$ 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 单因素试验

由图 1 可知,无水乙醇用量为 10.0~12.5 mL 时,文冠果油提取率不断上升,由 39.90% 增加到最大值 41.10%,之后随着无水乙醇用量的不断增加,文冠果油提取率开始下降。种仁质量为 20~25 g 时,文冠果油提取率不断上

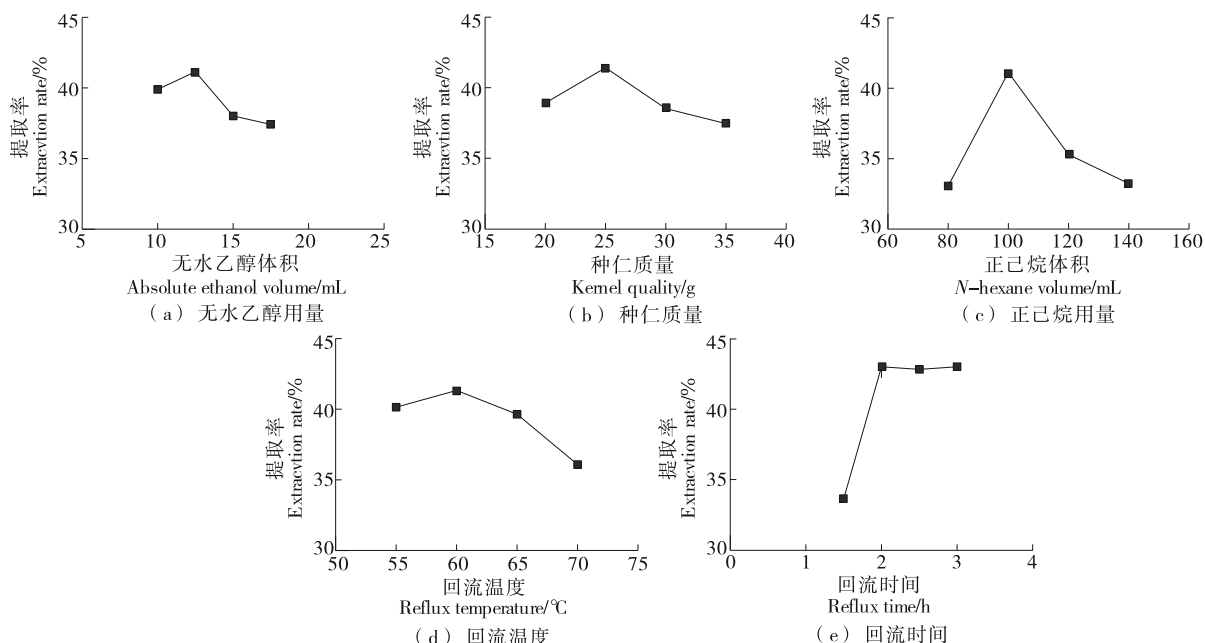


图 1 单因素试验文冠果出油率分析图

Figure 1 Oil yield analysis in single-factor experiment of *Xanthoceras sorbifolium*

升,由 38.90%增加到最大值 41.40%。随着种仁质量不断增加,文冠果油提取率开始下降,并趋于平缓。正己烷用量为 80~100 mL 时,文冠果油提取率不断上升,由 33.00%增加到最大值 41.43%。随着正己烷用量不断增加,文冠果油提取率开始快速下降。回流温度为 55~70 ℃ 时,文冠果油提取率缓慢上升,由 40.16%增加到最大值 41.30%。随着回流温度达到 65 ℃ 时,文冠果油提取率表现为小幅下降。回流时间为 1.5~2.0 h 时,文冠果油提取率快速上升,由 33.50%增加到最大值 43.00%。随着回流时间的增加,文冠果油提取率表现为平缓波动。

2.2 文冠果油提取的响应面试验

根据单因素试验结果,将回流时间固定为 2 h,回流温度固定为 60 ℃,设计种仁质量、正己烷用量、无水乙醇用量的因素水平取值见表 1,试验设计及结果见表 2。

响应面优化模型方程为:

$$Y=42.14+0.062\ 5A-0.125B+0.087\ 5C+0.15AB-0.025AC-2.01A^2-2.98B^2-0.907\ 5C^2。$$
 (2)

表 1 响应面试验因素及水平

Table 1 Design of test factors and levels for response surface analysis

| 水平 | A 种仁质量/g | B 正己烷用量/mL | C 无水乙醇用量/mL |
|----|----------|------------|-------------|
| -1 | 20       | 80         | 10.0        |
| 0  | 25       | 100        | 12.5        |
| 1  | 30       | 120        | 15.0        |

表 2 响应面试验设计及结果

| 试验号 | A  | B  | C  | 提取率/% |
|-----|----|----|----|-------|
| 1   | -1 | 1  | 0  | 36.8  |
| 2   | -1 | -1 | 0  | 37.5  |
| 3   | 0  | -1 | -1 | 38.2  |
| 4   | -1 | 0  | -1 | 39.0  |
| 5   | 1  | 1  | 0  | 37.1  |
| 6   | 0  | 0  | 0  | 42.0  |
| 7   | 1  | 0  | -1 | 39.3  |
| 8   | 0  | 0  | 0  | 42.2  |
| 9   | 0  | -1 | 1  | 38.4  |
| 10  | 0  | 0  | 0  | 42.2  |
| 11  | -1 | 0  | 1  | 39.2  |
| 12  | 0  | 1  | 1  | 38.3  |
| 13  | 1  | -1 | 0  | 37.2  |
| 14  | 1  | 0  | 1  | 39.4  |
| 15  | 0  | 1  | -1 | 38.1  |
| 16  | 0  | 0  | 0  | 42.4  |
| 17  | 0  | 0  | 0  | 42.1  |

由表 3 可知,型极显著( $P<0.000\ 1$ ),失拟项不显著( $P=0.424\ 0$ ),校正决定系数( $R^2_{Adj}=0.994\ 2$ )表明模型可靠性高。二次项( $A^2$ 、 $B^2$ 、 $C^2$ )对提取率影响极显著( $P<0.000\ 1$ ),交互项 AC(种仁 $\times$ 无水乙醇)作用最强( $F=45.50$ )。

表 3 响应面试验方差分析结果<sup>†</sup>

Table 3 Analysis of variance for response surface experiment

| 来源             | 平方和    | 自由度 | 均方     | F 值      | P 值      |
|----------------|--------|-----|--------|----------|----------|
| 模型             | 64.610 | 9   | 7.180  | 303.62   | <0.000 1 |
| A              | 0.031  | 1   | 0.031  | 1.32     | 0.288 0  |
| B              | 0.125  | 1   | 0.125  | 5.29     | 0.055 0  |
| C              | 0.061  | 1   | 0.061  | 2.59     | 0.151 5  |
| AB             | 0.090  | 1   | 0.090  | 3.81     | 0.092 0  |
| AC             | 0.003  | 1   | 0.003  | 0.11     | 0.754 6  |
| BC             | 0.000  | 1   | 0.000  | 0.00     | 1.000 0  |
| A <sup>2</sup> | 17.310 | 1   | 17.310 | 732.08   | <0.000 1 |
| B <sup>2</sup> | 37.960 | 1   | 37.960 | 1 605.47 | <0.000 1 |
| C <sup>2</sup> | 3.620  | 1   | 3.620  | 153.20   | <0.000 1 |
| 残差             | 0.166  | 7   | 0.024  |          |          |
| 失拟项            | 0.078  | 3   | 0.026  | 1.17     | 0.4240   |
| 纯误差            | 0.088  | 4   | 0.022  |          |          |
| 综合             | 64.770 | 16  |        |          |          |

<sup>†</sup>  $R^2=0.997\ 4$ ,  $R^2_{Adj}=0.994\ 2$ 。

模型预测最优参数为种仁质量 25.070 9 g、正己烷用量 99.596 3 mL、无水乙醇用量 12.616 9 mL,理论提取率 42.183 8%。调整参数为种仁质量 25 g、正己烷用量 100 mL、无水乙醇用量 12.5 mL 进行验证,实测提取率为 42.40%,与预测值偏差 0.216% 证实模型有效性。

2.3 文冠果油对斑马鱼幼苗的急性毒理试验

由图 2 可知,当文冠果油质量浓度 $\leq 75\ \mu\text{g/mL}$ 时,各组斑马鱼幼苗存活率均保持在 95%。当文冠果油质量浓度 $> 75\ \mu\text{g/mL}$ 时,斑马鱼幼苗的存活率开始下降至 35%。

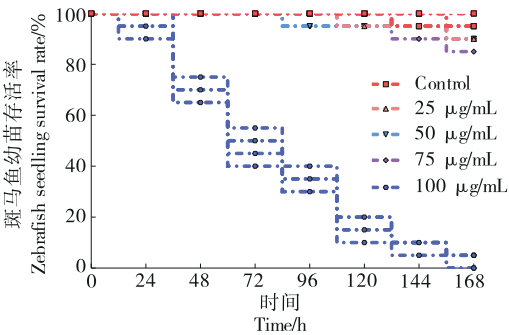


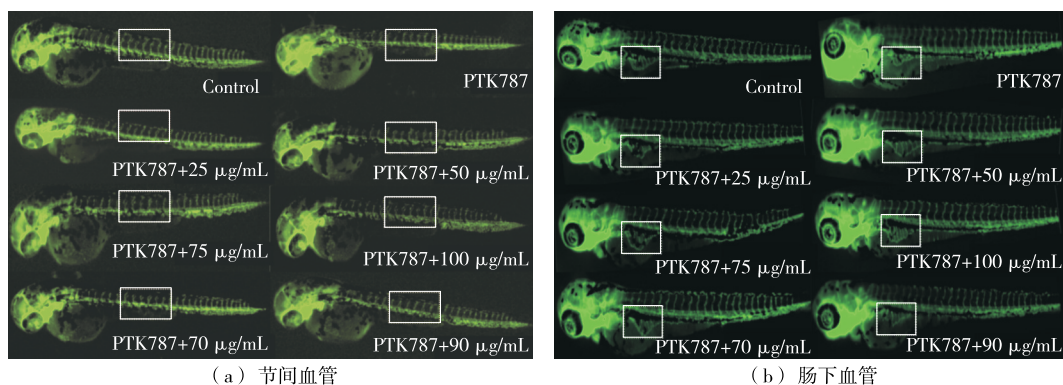
图 2 文冠果油对 168 h 下斑马鱼幼苗存活率的影响  
Figure 2 Survival rate of zebrafish seedlings influenced by XSO for 168 h

因此,在斑马鱼死亡风险可控范围内,选择  $75\ \mu\text{g/mL}$  为试验最佳值。

#### 2.4 文冠果油对斑马鱼血管生长的影响

文冠果油对 Tg 荧光斑马鱼节间和肠下血管影响的影像图如图 3 所示。由图 4 可知,正常组斑马鱼的节间血管长度为  $2\ 550.1\ \mu\text{m}$ ,模型组为  $1\ 289.2\ \mu\text{m}$ 。随着文冠果油质量浓度的增加,其对斑马鱼血管的促生效果呈先上升后下降趋势,其中  $75\ \mu\text{g/mL}$  文冠果油组恢复的最佳,达到

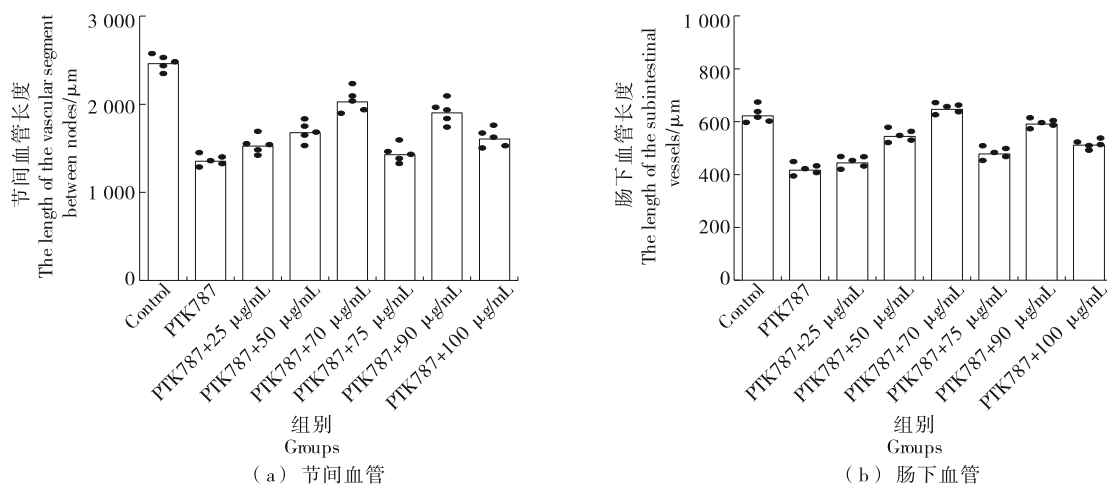
峰值  $2\ 234.5\ \mu\text{m}$ ,已恢复至正常组  $87.6\%$  的水平,较模型组增长  $1.73$  倍;正常组斑马鱼的肠下血管长度为  $627.9\ \mu\text{m}$ ,模型组为  $432.6\ \mu\text{m}$ 。随着文冠果油质量浓度的增加,其对斑马鱼血管的促生效果呈先上升后下降趋势,其中  $75\ \mu\text{g/mL}$  文冠果油组恢复的效果最佳,达到峰值  $662.8\ \mu\text{m}$ ,已恢复至正常组  $105\%$  的水平,较模型组增长  $1.53$  倍。这体现了文冠果油具有较好的促节间血管以及肠下血管再生效果,具有很好的潜在药用价值。



白色虚框包围的细长管状物即为血管

图 3 文冠果油对 Tg 荧光斑马鱼节间和肠下血管影响的影像图

Figure 3 Imaging of the effects of XSO on intersegmental and subintestinal vessels in Tg fluorescent zebrafish



从左至右分别表示清水组、阴性组、文冠果油组 (25, 50, 70, 75, 90, 100  $\mu\text{g/mL}$ )

图 4 文冠果油对 Tg 荧光斑马鱼节间和肠下血管长度的影响

Figure 4 Effects of XSO on the length of intersegmental and subintestinal vessels in Tg fluorescent zebrafish

#### 2.5 文冠果油对斑马鱼酶学水平的影响

由图 5 可知,清水组 MDA、SOD、CAT 分别为  $1.023\ \text{mol/mg}$ 、 $13.50\ \text{U/mg}$ 、 $1.063\ 7\ \text{U/mL}$ ;造模组 MDA、SOD、CAT 分别为  $2.306\ \text{mol/mg}$ 、 $24.01\ \text{U/mg}$ 、 $0.689\ 5\ \text{U/mL}$ ;阳性组 MDA、SOD、CAT 分别为  $1.661\ \text{mol/mg}$ 、 $20.30\ \text{U/mg}$ 、 $1.315\ 0\ \text{U/mL}$ 。随着文冠果油质量浓度的上升,其影响下的 SOD 含量呈先下降后上升趋势,其中  $75\ \mu\text{g/mL}$  文冠果

油组效果最佳,达峰值  $19.03\ \text{U/mg}$ ,是正常组的  $1.41$  倍,下降至模型组  $79.2\%$  的水平,达阳性组  $93.7\%$  的效果;MDA 含量较模型组呈先下降后小幅度上升趋势,其中  $75\ \mu\text{g/mL}$  文冠果油组效果最佳,达谷值  $1.305\ \text{mol/mg}$ ,下降至模型组  $56.6\%$  的水平,较阳性组低  $21.4\%$ ;CAT 含量呈先上升后下降趋势,其中  $75\ \mu\text{g/mL}$  文冠果油组效果最佳,达峰值  $1.623\ 4\ \text{U/mL}$ ,是正常组的  $1.53$  倍,上升至模型组的

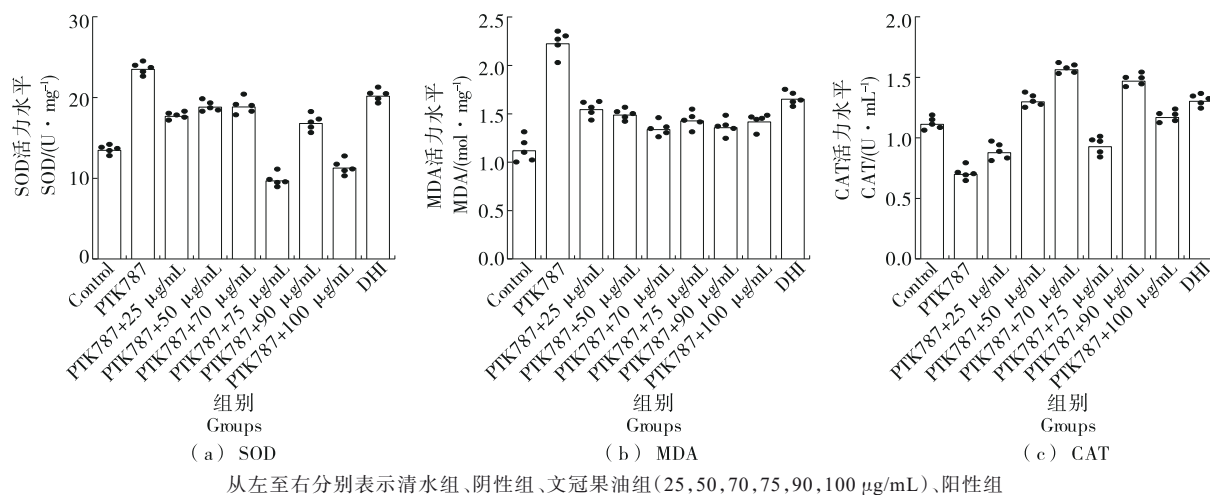


图 5 文冠果油对Tg荧光斑马鱼酶学水平的影响

Figure 5 Effects of XSO on oxidative enzymology levels in Tg fluorescent zebrafish

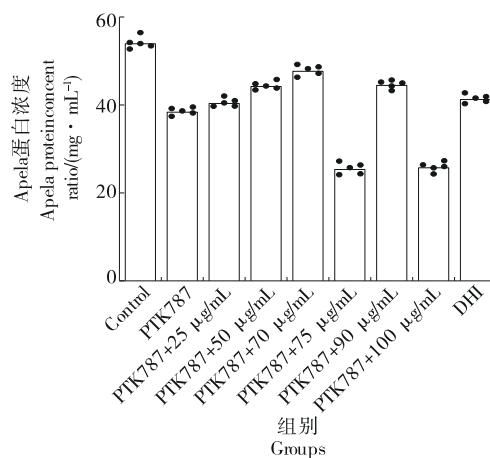
2.35 倍,达阳性组 1.23 倍。这表明文冠果油可通过降低血管缺陷斑马鱼模型中 MDA 水平,升高 SOD 和 CAT 水平,减轻氧化应激,发挥抗氧化作用,来缓和血管缺陷斑马鱼体内的炎症,促进血管缺陷的修复,体现了较好的抗自由基损伤的效果,具有较好潜在药用价值。

## 2.6 文冠果油对斑马鱼 Apela 蛋白含量的影响

由图 6 可知,正常组斑马鱼的 Apela 蛋白含量为 54.247  $\text{mg/mL}$ ,模型组为 39.217  $\text{mg/mL}$ ,阳性组为 41.480  $\text{mg/mL}$ 。随着文冠果油质量浓度的增加,其对斑马鱼 Apela 蛋白含量的影响效果呈先上升后下降趋势,其中 75  $\mu\text{g/mL}$  文冠果油组恢复的效果最佳,达到峰值 49.327  $\text{mg/mL}$ ,已恢复至正常组 91% 的水平,较模型组增长 1.26 倍,较阳性组增长 1.18 倍。这表明文冠果油对血管缺陷斑马鱼具有修复血管的作用,其作用可能与其抗炎、抗氧化及 Apela 影响下的通过 Jagged1-Notch3 信号通路有关。同时也反映出文冠果油能通过促进 Apela 蛋白增加,达到血管再生的效果。因此,文冠果油具有较高的潜在药用价值。

## 3 结论

该研究揭示了文冠果油可通过调控氧化应激促进斑马鱼血管再生,以及存在通过激活 Apela-Jagged1/Notch3 信号通路来恢复血管稳态的潜力,这或将能打开丹参多酚酸等药物仅依赖抗氧化通路促血管恢复的研究局限性。Apela 蛋白作为调控血管再生的新靶点,因其精准的调控机制而备受关注。研究表明,Apela 能够通过激活特定的信号通路,在促进血管新生的同时避免过度增殖,从而维持血管生成的平衡状态。相比之下,传统药物如丹红注射液虽然也能促进血管再生,但由于其作用机制较为广泛,容易导致血管过度激活,进而引发异常增生等不



从左至右分别表示清水组、阴性组、文冠果油组 (25, 50, 70, 75, 90, 100  $\mu\text{g/mL}$ )、阳性组

图 6 文冠果油对Tg荧光斑马鱼胚胎Apela蛋白含量的影响

Figure 6 Effects of XSO on Apela protein content in Tg fluorescent zebrafish embryos

良反应。因此,Apela 蛋白的发现为血管再生治疗提供了更安全、更可控的新策略,有效避免了使用丹红注射液造成过度激活而导致的血管增生风险。此外,明确了文冠果油作用于斑马鱼模型上的剂量-效应关系及安全性阈值 ( $\leq 75 \mu\text{g/mL}$ ),可作为其临床转化的试验依据。尽管该研究取得了重要进展,但仍存在以下问题需进一步探索:文冠果油中神经酸、亚油酸等活性成分对血管再生的具体贡献尚未量化,需通过 HPLC-MS 成分分离与单体验证试验进一步解析;血管再生的时空特异性未明确,需补充胚胎不同发育阶段的干预试验以确定最佳治疗窗口;当前结论仅基于斑马鱼模型,后续需在哺乳动物心肌缺血模型中验证疗效;缺少文冠果油激活 Apela-Jagged1/

Notch3 信号通路的直接证据,后续将通过基因敲除、通路抑制剂等方法证实下游靶基因的表达上调。未来研究可结合代谢组学与基因编辑技术,系统解析文冠果油的作用靶点及其与血管微环境的动态互作,推动基础发现向临床应用的跨越。

### 参考文献

- [1] 刘晓金, 李允江, 张晓明, 等. 基于斑马鱼模型的心血管疾病研究进展[J]. 邵阳学院学报(自然科学版), 2023, 20(5): 110-116.  
LIU X J, LI Y J, ZHANG X M, et al. Research progress of cardiovascular diseases based on zebrafish[J]. Journal of Shaoyang University (Natural Science Edition), 2023, 20(5): 110-116.
- [2] 杨龙, 史江荣, 沈霞, 等. 理想心血管健康的研究现状与进展[J]. 中国心血管病研究, 2024, 22(5): 392-398.  
YANG L, SHI J R, SHEN X, et al. Current status and progress in ideal cardiovascular health research[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research, 2024, 22(5): 392-398.
- [3] SENRUNG A, TRIPATHI T, AGGARWAL N, et al. Phytochemicals showing antiangiogenic effect in pre-clinical models and their potential as an alternative to existing therapeutics[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2024, 24(4): 259-300.
- [4] YANG K, TANG Y, XUE H, et al. Enrichment of linoleic acid from yellow horn seed oil through low temperature crystallization followed by urea complexation method and hypoglycemic activities[J]. Food Science and Biotechnology, 2024, 33(1): 145-157.
- [5] 呼文军, 张棚, 王彬力, 等. 吕梁野生文冠果果仁脂肪含量数据差异性分析[J]. 饲料研究, 2023, 46(23): 108-114.  
HU W J, ZHANG X, WANG B L, et al. Difference analysis of fat content data of wild *Xanthoceras sorbifolia* Bunge in Lüliang [J]. Feed Research, 2023, 46(23): 108-114.
- [6] LIU G, LIU F J, PAN L, et al. Agronomic, physiological and transcriptional characteristics provide insights into fatty acid biosynthesis in yellowhorn (*Xanthoceras sorbifolium* Bunge) during fruit ripening[J]. Front Genet, 2024, 15: 1325484.
- [7] ZHENG Y L, GAO P, WANG S, et al. Comparison of different extraction processes on the physicochemical properties, nutritional components and antioxidant ability of *Xanthoceras sorbifolia* bunge kernel oil[J]. Molecules, 2022, 27(13): 4 185.
- [8] YOON J J, LEE Y J, CHOI E S, et al. Inhibitory effect of *Xanthoceras sorbifolia* on TNF- $\alpha$ -induced vascular dysfunction in human umbilical vein endothelial cells[J]. The FASEB Journal, 2015, 29(S1): 638.
- [9] HONG T, PARK J, AN G, et al. Evaluation of organ developmental toxicity of environmental toxicants using zebrafish embryos[J]. Molecules and Cells, 2024, 47(12): 100144.
- [10] LV H, LIU B, QIN Y W. Investigation of the effects of some cardiovascular drugs on angiogenesis by transgenic zebrafish [J]. Mediators of Inflammation, 2023, 2 023: 1958046.
- [11] SONG N N, TANG Y F, WANG Y G, et al. A SIRT6 inhibitor, marine-derived pyrrole-pyridinimidazole derivative 8a, suppresses angiogenesis[J]. Marine Drugs, 2023, 21(10): 517.
- [12] 冯悦, 潘灿灿, 孟瑞媛, 等. 基于斑马鱼模型的 8-姜烯酚抗血管作用研究[J]. 农产品质量与安全, 2022(4): 5-11.  
FENG Y, PAN Y C, MENG R Y, et al. Study on the anti-angiogenic effect of 8-gingerol based on zebrafish model[J]. Quality and Safety of Agro-products, 2022(4): 5-11.
- [13] PENG W, YI X K, PENG Y Y, et al. Developmental toxicity and mechanism of dibutyl phthalate on the development of subintestinal vessels in zebrafish[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 28464.
- [14] CHEN J J, WEI Y Y, ZHOU J M, et al. Tributyltin-induced oxidative stress causes developmental damage in the cardiovascular system of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Environmental Research, 2024, 252(P1): 118811.
- [15] JIANG Y, GENG N, WANG M Y, et al. 5-HMF affects cardiovascular development in zebrafish larvae via reactive oxygen species and Wnt signaling pathways[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2022, 262: 109452.
- [16] 吕思妍, 马挺军. 溶剂浸取法提取文冠果油的工艺优化[J]. 北京农学院学报, 2023, 38(1): 97-101.  
LYU S Y, MA T J. Process optimization for the solvent extraction of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge oil[J]. Journal of Beijing University of Agriculture, 2023, 38(1): 97-101.
- [17] SARASWATHY V M, MOKALLED M H. VMS-fish: a comprehensive application for zebrafish husbandry management[J]. Zebrafish, 2025, 22(2): 59-63.
- [18] 石秀娟, 魏易洪, 邓兵, 等. 西洋参水煎液对斑马鱼血管生长的干预作用[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(5): 52-56.  
SHI X J, WEI Y H, DENG B, et al. Effects of water decoction of *Panax quinquefolii* Radix on angiogenesis in zebrafish[J]. Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 34(5): 52-56.
- [19] SENK A, DJONOV V. Collagen fibers provide guidance cues for capillary regrowth during regenerative angiogenesis in zebrafish[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 19520.
- [20] FU S F, TAN R B, FENG Y F, et al. *N*-methyl-*N*-nitrosourea induces zebrafish anomalous angiogenesis through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 239: 113674.
- [21] 韩丽华, 吴鸿, 闫京京. 基于斑马鱼模型的 Jagged1-Notch3 信号通路调控血管再生机制[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(2): 301-306.  
HAN L H, WU H, YAN J J. Regulatory mechanism of vascular regeneration via Jagged1-Notch3 signaling pathway based on zebrafish model[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2025, 43(2): 301-306.