

婴儿血管瘤发病过程中的关键信号通路

杨开颖 陈思源 吉毅

610041 成都, 四川大学华西医院小儿外科(杨开颖、吉毅), 重症医学科(陈思源)

通信作者: 吉毅, Email: jijiyuanyuan@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2017.06.014

【摘要】 婴儿血管瘤是婴幼儿期最常见的良性肿瘤,其发病机制尚未阐明。研究证实,异常的血管发生与血管生成是导致婴儿血管瘤增殖的病理学基础。多条关键的信号通路参与婴儿血管瘤的血管发生与血管生成的调控,包括血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体信号通路、Notch 信号通路、血管紧张素/Tie 信号通路、哺乳动物西罗莫司靶蛋白信号通路、肾素-血管紧张素系统信号通路以及 β 受体信号通路。这些信号通路相互作用,共同促进婴儿血管瘤的异常增殖。

【关键词】 血管瘤; 婴儿; 信号传导; 血管内皮生长因子类; 西罗莫司

基金项目: 国家自然科学基金(81401606、81400862), 四川大学优秀青年学者基金(2015SU04A15)

Critical signaling pathways in the development of infantile hemangiomas Yang Kaiying, Chen Siyuan, Ji Yi

Department of Pediatric Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Yang KY, Ji Y); Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Chen SY)

Corresponding author: Ji Yi, Email: jijiyuanyuan@163.com

【Abstract】 Infantile hemangiomas are the most common benign tumor in infancy. Their pathogenesis has not been fully elucidated. Studies have demonstrated that aberrant angiogenesis and vascularization are the pathobiological basis for the growth of infantile hemangiomas. Multiple critical signaling pathways are involved in the regulation of angiogenesis and vascularization of infantile hemangiomas, including vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor signaling pathway, Notch signaling pathway, angiotensin/Tie signaling pathway, mammalian target of rapamycin complex (mTOR) signaling pathway, renin-angiotensin system signaling pathway and β -adrenergic receptor signaling pathway. These signaling pathways interact with each other, and jointly promote the aberrant growth of infantile hemangiomas.

【Key words】 Hemangioma; Infant; Signal transduction; Vascular endothelial growth factors; Sirolimus

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81401606, 81400862); Science Foundation for Excellent Youth Scholars of Sichuan University (2015SU04A15)

婴儿血管瘤(IH)是婴幼儿期最常见的良性肿瘤,好发于头面颈部,发病率为4%~5%^[1]。IH发病的危险因素包括患儿早产、出生低体重、女性,母亲高龄产妇、先兆子痫和前置胎盘等^[1-2]。IH在出生后3个月内迅速增长(生后第5.5周至第7.5周生长最为迅速),通常在1岁后进入漫长的消退期^[3]。由于IH具有自行消退的特点、且大多数IH不会引起并发症或遗留严重的瘢痕或色素沉着,大部分IH并不需要干预。但是,约有10%的IH可导致溃疡、毁容或损害器官功能,甚至危及生命,需要及时有效的治疗^[3-5]。IH除影响患儿生活质量,还可影响患儿父

母的心理健康,增加家庭负担^[3,6-7]。虽然普萘洛尔、糖皮质激素、卡托普利等方法均可治疗IH,但其治疗原理与IH发病机制尚不完全清楚。同时,由于耐药、复发及反弹病例的出现,为临床治疗增加了困难。因此,了解调节IH发生发展的相关信号通路,不仅能加深对IH发病机制的认识,还能指导临床治疗,并为研发抗IH的分子靶向药物提供思路。

1 血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)信号通路

VEGF家族由配体:VEGF-A(VEGF)、VEGF-B、

VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E 及其受体: VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 组成。VEGF 能调控尖端细胞的选择; 促进内皮细胞的增殖、迁移, 增加血管的通透性, 使得血浆蛋白渗出并沉积于细胞外基质, 从而维持血管内环境稳态, 促进血管成熟等重要作用^[8]。研究证实, 增生期 IH 瘤体组织中的 VEGF 表达水平明显高于消退期^[9-10]。出生前, 组织缺氧可导致缺氧诱导因子 1 α 的产生, 诱导干细胞迁移、并促进血管瘤前体形成; IH 增殖期, 由于瘤体的迅速增长, 加重组织缺氧, 缺氧诱导因子 1 α 表达增多并上调 VEGF-A, 从而进一步促进瘤体增殖; 消退期, VEGF 表达明显减少, 内皮细胞凋亡增多, 血管组织逐渐消退并被脂肪组织替代^[10-12]。

Boscolo 等^[13]发现, VEGF-A 激活 VEGFR-1 后可以诱导血管瘤干细胞分化为血管瘤内皮细胞。VEGF-A 是 VEGF 信号通路的主要调控因子, VEGF-A 有多种亚型, 其中 VEGF-A165 是正常组织和肿瘤组织中表达最多的亚型, 由 VEGF-A 的 mRNA 可变剪接产生^[14]。VEGF-A165 由 VEGF-A165a 和 VEGF-A165b 构成。Ye 等^[15]发现, VEGF-A165a 能促进 IH 血管生成, 而 VEGF-A165b 抑制 IH 细胞增殖和血管生成。此外, IH 消退期 VEGF-A165a 表达明显减少而 VEGF-A165b 表达增多。VEGFR-2 是 VEGF-A 主要的受体, 二者结合后形成的二聚体复合物, 可以激活并启动细胞内下游信号通路如活化丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族中的细胞外信号调节激酶(ERK), 从而促进血管生成^[15-16]。VEGF-A165b 能通过灭活 VEGFR-2 来抑制 VEGF-A165a 调控的血管生成作用^[15]。Boye 等^[17]发现, 在欧洲人种的血管瘤患者中, VEGFR-2 中 C482R 错义突变比例明显升高, 但其病理作用机制不明。近期, Sarabipour 等^[16]证实, 即使没有 VEGF 的激活, C482R 也可使 VEGFR-2 胞外段发生构象变化进而导致 VEGFR-2 磷酸化位点 Tyr1175 的激活。以上研究提示, VEGF-A 可变剪接与 VEGFR-2 的 C482R 突变, 可能参与了 IH 病理发展的调控。但 C482R 突变在亚洲人种中较为罕见, 二者之间是否存在相互作用, 从而共同导致 IH 发生, 或是否有其他 VEGFR-2 突变参与, 尚需更深入的研究。

鉴于 VEGF/VEGFR 信号通路在 IH 发生发展过程中的重要作用, 该信号通路近年来成为 IH 药物治疗作用机制研究的热点。Greenberger 等^[9]发现, 糖皮质激素能抑制血管瘤干细胞分泌 VEGF-A, 降低血管瘤干细胞形成新生血管的能力。目前, 普萘洛

尔已成为治疗 IH 的一线药物, 研究证实, 普萘洛尔可通过抑制缺氧诱导因子 1 α 来降低血管瘤内皮细胞中 VEGF 的表达, 抑制血管瘤内皮细胞的活性和迁移, 诱导血管瘤内皮细胞凋亡^[12]。但 Ji 等^[18]发现, 普萘洛尔对血管瘤内皮细胞的作用可能不具有特异性, 与普通的血管内皮细胞相比, 血管瘤内皮细胞耐受普萘洛尔诱导凋亡的能力明显提高, 而 VEGF/VEGFR-2 信号通路的上调是维持血管瘤内皮细胞抗凋亡能力的关键。此外, 普萘洛尔也能直接作用于血管瘤干细胞, 通过激活 VEGFR-2 下游的 MAPK/ERK 通路, 抑制血管瘤干细胞的增殖并诱导其凋亡, 从而促进瘤体消退^[19]。这些研究表明, VEGF 信号通路在调控 IH 血管发生和血管生成中起重要作用, 而 VEGF/VEGFR-2 与 β 肾上腺素能受体 (β -AR) 信号通路可通过下游的共同靶点而相互联系。

2 Notch 信号通路

Notch 信号通路由受体 Notch1-4 和配体 Jagged1、2 和 Dll1、3 和 4 组成^[20]。Notch 信号通路在血管发生与血管生成中起重要作用, 如尖端细胞的选择、干细胞增殖及周细胞的成熟等^[8]。在 IH 消退期和血管瘤内皮细胞中 Jagged1 和 Notch1、4 高度表达, 在血管瘤内皮细胞中 Dll4 中度表达; Notch3 主要在血管瘤干细胞和血管瘤周细胞中表达^[21]。Adepoju 等^[22]更多关注于 Notch 胞内信号的转导, 他们发现, 在 IH 组织与细胞中 Notch 信号下游靶基因 HES/HEY 表达升高, 提示 Notch 信号通路处于激活状态。Ji 等^[23]发现, Jagged1 在 IH 消退期比增生期表达高, 而 Notch3、HES1 和 HEYL 在消退期血管瘤周细胞高度表达。以上研究表明, Notch 信号通路可能与 IH 的发生发展有关。值得关注的是, Notch3 在血管瘤干细胞和血管瘤周细胞中高表达, 但在血管瘤内皮细胞中几乎不表达, Wu 等^[21]推测, Notch3 可能参与血管瘤干细胞分化为血管瘤周细胞的调控。近期, Boscolo 等^[24]证实, 内皮来源的 Jagged1 可诱导血管瘤干细胞分化为血管瘤周细胞。虽然血管瘤周细胞可促进内皮细胞增殖、迁移, 还能分泌 VEGF-A 和下调血管紧张素 II 的表达, 维持 IH 的异常增殖^[25]。但 Ye 等^[15]发现, 血管瘤周细胞和血管瘤内皮细胞也可通过 Dll4 而抑制血管生成。Calicchio 等^[26]发现, IH 增生期表达升高的 Jagged1 和 Notch4 可能与血管瘤内皮细胞和血管瘤周细胞间的相互作用有关。这些研究提示, VEGF/VEGFR 与 Notch

信号通路在血管瘤内皮细胞和血管瘤周细胞之间存在相互调控。在增殖期,血管瘤周细胞来源的VEGF与血管瘤内皮细胞来源的Jagged1可通过旁分泌方式,促进细胞的分裂增殖。不过,与VEGF/VEGFR信号通路从增殖期到消退期逐渐减弱不同,Notch信号通路在调控IH发生发展过程中可能存在时空效应^[27]。Ji等^[23]研究表明,Jagged1能激活消退期血管瘤周细胞中Notch3,而Jagged1/Notch3信号通路的激活,能抑制消退期血管瘤周细胞增殖,并促进消退期血管瘤周细胞成熟。消退期血管瘤周细胞血管收缩的能力比增生期血管瘤周细胞强,可有效控制IH血流,促进IH消退,但其具体调控机制尚不明^[23,25]。

3 Ang-Tie信号通路

血管紧张素(Ang)信号通路由受体Tie1、2及配体Ang1、2和3组成。Ang1是Tie2的激动剂,激活Tie2后可维持内皮细胞处于静止状态,同时促进壁细胞和基底膜包绕血管;Ang2是Ang1的竞争性拮抗剂,与Tie2结合后能促进内皮细胞增殖^[8]。研究发现,在IH组织和血管瘤内皮细胞中,Tie1、2及Ang2高表达,而Ang1低表达;高表达的Tie2可增强血管瘤内皮细胞对Ang1刺激的敏感性^[28]。Calicchio等^[26]证实,与胎盘组织相比,Ang2在IH增殖期组织中表达增多,而Ang1表达减少。Boscolo等^[26]发现,与视网膜周细胞相比,增生期和消退期血管瘤周细胞中的Ang1表达明显降低,导致血管瘤周细胞维持血管成熟的能力明显减弱。Zhou等^[29]发现,血管畸形中存在Tie2突变,而IH中却无类似突变,但是Tie2的mRNA表达水平在IH组织中比血管畸形中明显要高。以上研究表明,Ang-Tie信号通路在IH细胞间相互作用上起重要作用,该通路参与IH发生发展的调控。但Ang2调控血管内皮细胞的作用受VEGF表达水平的影响。在VEGF高表达时,Ang2促进内皮细胞增殖和迁移;但在VEGF低表达时,Ang2诱导内皮细胞凋亡并促进血管消退^[30]。因此,Ang-Tie与VEGF/VEGFR信号通路在IH增殖与消退过程中的相互作用,值得进一步研究。

4 哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mTOR)信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)的下游靶效应器是mTOR,mTOR是包括VEGFR-2、 β

肾上腺素受体、Tie2等多个膜蛋白分子共同的下游靶点。血管瘤内皮细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活可增强P70S6K的表达,P70S6K进而上调下游靶信号缺氧诱导因子的表达,进而提高血管瘤内皮细胞表达VEGF-A能力。西罗莫司可能通过抑制AKT与P70S6K的磷酸化,从而阻止PI3K/AKT/mTOR/P70S6K通路的激活,降低血管瘤内皮细胞中缺氧诱导因子和VEGF-A的表达,发挥抑制血管瘤内皮细胞增殖的作用^[31-32]。PTEN是PI3K-AKT-mTOR信号通路的抑制剂,近期有研究发现,普萘洛尔能通过上调PTEN的表达,阻断PI3K/AKT/mTOR信号通路的活化,进而抑制血管瘤内皮细胞的增殖与迁移,最终诱导IH的消退^[33]。以上研究表明,mTOR信号通路与IH的发病机制有关。国外已有学者使用mTOR抑制剂如西罗莫司作为治疗IH的二线药物^[34]。Ji等^[35]通过多中心研究证实,mTOR抑制剂西罗莫司治疗进展期Kaposi样血管内皮瘤疗效确切。不过,西罗莫司治疗儿童脉管肿瘤的最佳用药剂量、疗程及远期潜在不良反应尚不完全明确。

5 RAS信号通路

Itinteang等^[36]研究发现,在增生期IH内皮祖细胞中可表达血管紧张素转化酶(ACE)和血管紧张素II(AT II)受体2,而AT II能诱导体外的内皮祖细胞增殖。Ma等^[37]发现,AT II的浓度在IH患者中比在健康者中高。进一步研究发现,AT II通过激活AT II受体2来促进IH细胞增殖^[38]。Dornhoffer等^[39]研究发现,血管紧张素原、ACE和AT II受体1的mRNA表达水平均比正常组织高,其中ACE和AT II受体1的mRNA和蛋白表达水平在增生期明显高于消退期。肾素能将血管紧张素原转化为AT I,AT I在ACE的作用下形成AT II^[36-37]。临床研究证实,ACE抑制剂卡托普利能抑制IH增殖并促进消退^[40],其作用机制可能为卡托普利降低IH组织中ACE和AT II的表达水平^[41-42]。而 β -AR阻滞剂普萘洛尔不仅能抑制肾脏产生肾素,还能减少ACE、ATI和血管紧张素原受体1的表达,从而促进IH消退^[39,41-42]。此外,临床观察发现高加索人、女性和早产儿的肾素水平表达更高,而这些人群患IH的可能性也更高^[41]。以上研究表明,RAS与IH病变密切相关,ACE或ATR抑制剂可能成为IH治疗的新选择。不过,近期的临床随机对照试验显示,普萘洛尔抑制

IH 增殖的能力明显强于 ACE 抑制剂卡托普利^[42]。

6 β -AR 信号通路

普萘洛尔诱导 IH 消退的机制不明,有作者认为,普萘洛尔的作用可能与 β -AR 在 IH 中的异常表达有关,但体、内外的相关研究结果并不一致。Rössler 等^[43]发现,在 IH 组织和血管瘤干细胞中, β_1 -AR 的 mRNA 表达水平最高, β_2 -AR 次之, β_3 -AR 最低。Phillips 等^[44]通过对 IH 瘤体组织分析,发现增殖期 β_1 -AR 的表达水平比消退期和普萘洛尔治疗组高, β_2 -AR 在 3 组间差异无统计学意义。Lee 等^[45]发现, β_2 -AR 在血管瘤周细胞中比在膀胱平滑肌细胞中表达更高,而普萘洛尔主要是通过 β_2 -AR 抑制血管瘤周细胞的增生并增强其收缩活性。Ji 等^[46]发现,血管瘤内皮细胞表达 β_1 -AR 与 β_2 -AR,刺激 β -AR 可通过反式激活 VEGF/VEGFR-2 信号通路,从而促进血管瘤内皮细胞增殖。Li 等^[47]发现,普萘洛尔通过作用 β_2 -AR,而不是 β_1 -AR 来抑制 IH 细胞增殖。但 β_1 -AR 与 β_2 -AR 可在细胞膜上形成同源二聚体或异源二聚体,两者对配体的激活或抑制可表现出不同的生物学特性^[48]。

普萘洛尔是治疗 IH 的一线用药,但由于其阻断的非选择性,抑制 β_2 -AR 能增加支气管痉挛、低血糖和低血压等并发症产生的可能性,影响中枢神经系统发育,因而选择性 β_1 -AR 抑制剂可能会减低这类并发症的发生^[4,49]。目前,已有作者将选择性 β_1 -AR 抑制剂如阿替洛尔作为普萘洛尔的替代治疗^[50]。但各类药物临床疗效与不良反应的差异,以及其可能的作用机制,还需深入研究。

综上所述,不同的信号通路在 IH 发生发展的过程中起不同的作用,并相互作用,表明 IH 的发病受多种机制共同调控。针对不同信号通路的靶向药物可以对 IH 实施更加精准的治疗,但不同的信号通路之间存在着相互联系,导致单一信号通路抑制的药物在治疗 IH 的疗效不是很理想。因此,未来可着力于深入研究不同信号通路之间、细胞之间或二者之间的相互作用与联系。

参 考 文 献

- [1] Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies[J]. Br J Dermatol, 2014, 170 (4): 907-913. DOI: 10.1111/bjd.12804.
- [2] Auger N, Fraser WD, Arbour L, et al. Pre-eclampsia and risk of infantile haemangioma[J]. Br J Dermatol, 2017, 176 (2): 371-377. DOI: 10.1111/bjd.14958.
- [3] Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us[J]. Pediatrics, 2012, 130 (2): e314-320. DOI: 10.1542/peds.2011-3683.
- [4] Léauté-Labreze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma[J]. Lancet, 2017, 390 (10089): 85-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- [5] Ji Y, Li K, Xiao X, et al. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47 (12): 2216-2223. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.008.
- [6] Chamlin SL, Mancini AJ, Lai JS, et al. Development and validation of a quality-of-life instrument for infantile hemangiomas[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135 (6): 1533-1539. DOI: 10.1038/jid.2015.18.
- [7] Cazeau C, Blei F, González Hermosa MDRF, et al. Burden of infantile hemangioma on family: an international observational cross-sectional study[J]. Pediatr Dermatol, 2017, 34 (3): 295-302. DOI: 10.1111/pde.13133.
- [8] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature, 2011, 473 (7347): 298-307. DOI: 10.1038/nature10144.
- [9] Greenberger S, Boscolo E, Adini I, et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells[J]. N Engl J Med, 2010, 362 (11): 1005-1013. DOI: 10.1056/NEJMoa0903036.
- [10] Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Local serum levels of vascular endothelial growth factor in infantile hemangioma: intriguing mechanism of endothelial growth[J]. Cytokine, 2010, 49 (2): 141-147. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.11.012.
- [11] Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27 (12): 2664-2667. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.150284.
- [12] Chim H, Armijo BS, Miller E, et al. Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1 α -mediated inhibition of VEGF-A[J]. Ann Surg, 2012, 256 (1): 146-156. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318254ce7a.
- [13] Boscolo E, Mulliken JB, Bischoff J. VEGFR-1 mediates endothelial differentiation and formation of blood vessels in a murine model of infantile hemangioma[J]. Am J Pathol, 2011, 179 (5): 2266-2277. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.07.040.
- [14] Xin H, Zhong C, Nudleman E, et al. Evidence for pro-angiogenic functions of VEGF-Ax[J]. Cell, 2016, 167 (1): 275-284. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.054.
- [15] Ye X, Abou-Rayyah Y, Bischoff J, et al. Altered ratios of pro- and anti-angiogenic VEGF-A variants and pericyte expression of DLL4 disrupt vascular maturation in infantile haemangioma[J]. J Pathol, 2016, 239 (2): 139-151. DOI: 10.1002/path.4715.
- [16] Sarabipour S, Ballmer-Hofer K, Hristova K. VEGFR-2 conformational switch in response to ligand binding[J]. Elife, 2016, 5: e13876. DOI: 10.7554/eLife.13876.
- [17] Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise[J]. J Craniofac Surg, 2009, 20 (Suppl 1): 678-684. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318193d6c1.
- [18] Ji Y, Chen S, Li K, et al. Upregulated autocrine vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor-2 loop prevents apoptosis in haemangioma-derived endothelial cells[J]. Br J Dermatol, 2014, 170 (1): 78-86. DOI: 10.1111/bjd.12592.
- [19] Munabi NC, England RW, Edwards AK, et al. Propranolol targets hemangioma stem cells via cAMP and mitogen-activated protein kinase regulation[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5 (1): 45-55. DOI: 10.5966/sctm.2015-0076.
- [20] 吉毅, 陈思源, 徐畅, 等. Notch 信号通路对婴幼儿血管瘤周细胞分化的调控作用[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37 (9): 653-

657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.09.004.
- [21] Wu JK, Adepoju O, De Silva D, et al. A switch in Notch gene expression parallels stem cell to endothelial transition in infantile hemangioma [J]. *Angiogenesis*, 2010, 13 (1): 15 - 23. DOI: 10.1007/s10456-009-9161-5.
- [22] Adepoju O, Wong A, Kitajewski A, et al. Expression of HES and HEY genes in infantile hemangiomas [J]. *Vasc Cell*, 2011, 3(1): 19. DOI: 10.1186/2045-824X-3-19.
- [23] Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Jagged1/Notch3 signaling modulates hemangioma - derived pericyte proliferation and maturation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40 (5): 895 - 907. DOI: 10.1159/000453148.
- [24] Boscolo E, Stewart CL, Greenberger S, et al. JAGGED1 signaling regulates hemangioma stem cell - to - pericyte/vascular smooth muscle cell differentiation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(10): 2181-2192. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232934.
- [25] Boscolo E, Mulliken JB, Bischoff J. Pericytes from infantile hemangioma display proangiogenic properties and dysregulated angiotensin-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(3): 501-509. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300929.
- [26] Calicchio ML, Collins T, Kozakewich HP. Identification of signaling systems in proliferating and involuting phase infantile hemangiomas by genome-wide transcriptional profiling [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174 (5): 1638-1649. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080517.
- [27] Ji Y, Chen S, Li K, et al. Signaling pathways in the development of infantile hemangioma [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7 (1): 13. DOI: 10.1186/1756-8722-7-13.
- [28] Yu Y, Varughese J, Brown LF, et al. Increased Tie2 expression, enhanced response to angiotensin - 1, and dysregulated angiotensin - 2 expression in hemangioma - derived endothelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(6): 2271-2280. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63077-5.
- [29] Zhou M, Jiang R, Zhao G, et al. Classification and Tie2 mutations in spinal and soft tissue vascular anomalies. [J] *Gene*, 2015, 571 (1): 91-96. DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.048.
- [30] Eklund L, Kangas J, Saharinen P. Angiotensin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(1): 87-103. DOI: 10.1042/CS20160129.
- [31] Medici D, Olsen BR. Rapamycin inhibits proliferation of hemangioma endothelial cells by reducing HIF - 1 - dependent expression of VEGF [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e42913. [2012 - 08 - 10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042913>. DOI: 10.1371/journal.pone.0042913.
- [32] Du W, Gerald D, Perruzzi CA, et al. Vascular tumors have increased p70 S6 - kinase activation and are inhibited by topical rapamycin [J]. *Lab Invest*, 2013, 93 (10): 1115 - 1127. DOI: 10.1038/labinvest.2013.98.
- [33] Li D, Li P, Guo Z, et al. Downregulation of miR - 382 by propranolol inhibits the progression of infantile hemangioma via the PTEN - mediated AKT/mTOR pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3): 757-763. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2863.
- [34] Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome [J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30 (6): e194 - 197. DOI: 10.1111/pde.12023.
- [35] Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter retrospective study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141 (4): 848 - 855. DOI: 10.1002/ijc.30775.
- [36] Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, et al. Expression of components of the renin - angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol - induced accelerated involution [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64 (6): 759-765. DOI: 10.1016/j.bjps.2010.08.039.
- [37] Ma X, Zhao T, Xiao Y, et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China [J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(5): 653-659. DOI: 10.1007/s00431-012-1928-9.
- [38] Itinteang T, Marsh R, Davis PF, et al. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile haemangioma via angiotensin II receptor 2 activation [J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68 (5): 346 - 350. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202794.
- [39] Dornhoffer JR, Wei T, Zhang H, et al. The expression of renin-angiotensin-aldosterone axis components in infantile hemangioma tissue and the impact of propranolol treatment [J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(1): 155-163. DOI: 10.1038/pr.2017.93.
- [40] Tan ST, Itinteang T, Day DJ, et al. Treatment of infantile haemangioma with captopril [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167 (3): 619-624. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11016.x.
- [41] Sulzberger L, Baillie R, Itinteang T, et al. Serum levels of renin, angiotensin - converting enzyme and angiotensin II in patients treated by surgical excision, propranolol and captopril for problematic proliferating infantile haemangioma [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69 (3): 381 - 386. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.10.020.
- [42] Zaher H, Rasheed H, El-Komy MM, et al. Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): a randomized controlled trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74 (3): 499-505. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.061.
- [43] Rössler J, Haubold M, Gilsbach R, et al. β 1-Adrenoceptor mRNA level reveals distinctions between infantile hemangioma and vascular malformations [J]. *Pediatr Res*, 2013, 73 (4 Pt 1): 409-413. DOI: 10.1038/pr.2013.16.
- [44] Phillips JD, Zhang H, Wei T, et al. Expression of β -adrenergic receptor subtypes in proliferative, involuted, and propranolol-responsive infantile hemangiomas [J]. *JAMA Facial Plast Surg*, 2017, 19(2): 102-107. DOI: 10.1001/jamafacial.2016.1188.
- [45] Lee D, Boscolo E, Durham JT, et al. Propranolol targets the contractility of infantile haemangioma-derived pericytes [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(5): 1129-1137. DOI: 10.1111/bjd.13048.
- [46] Ji Y, Chen S, Li K, et al. The role of β -adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells [J]. *Cell Div*, 2013, 8(1): 1. DOI: 10.1186/1747-1028-8-1.
- [47] Li P, Guo Z, Gao Y, et al. Propranolol represses infantile hemangioma cell growth through the β 2-adrenergic receptor in a HIF-1 α -dependent manner [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 3099-3107. DOI: 10.3892/or.2015.3911.
- [48] Ji Y, Chen S, Xu C, et al. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172 (1): 24 - 32. DOI: 10.1111/bjd.13388.
- [49] Ji Y, Wang Q, Chen S, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: a prospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3908. DOI: 10.1097/MD.0000000000003908.
- [50] 王琦, 向波, 吉毅, 等. 普萘洛尔与阿替洛尔治疗婴儿血管瘤的比较研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2016, 49(10): 683-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.10.001.

(收稿日期: 2017-015-31)