

β -受体阻滞药治疗婴幼儿血管瘤作用机制的研究进展

武会芝^{1,2*}, 李勇³, 王霞^{1,2}, 李健和^{1,2#} (1.中南大学湘雅二医院药学部,长沙 410011;2.中南大学药学院,长沙 410013;3.南华大学附属南华医院药剂科,湖南衡阳 421002)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1143-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.44

摘要 目的:了解 β -受体阻滞药治疗婴幼儿血管瘤(IH)的作用机制,为其临床应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对 β -受体阻滞药治疗IH的分子生物学机制的研究进行归纳、总结。结果: β -受体阻滞药对IH早期、中期和末期的作用可能有不同机制,在IH早期可收缩血管,缩小瘤体体积;在IH中期抑制血管生成,阻滞血管瘤生长;在IH末期诱导并加速细胞凋亡,促进血管瘤消退。结论: β -受体阻滞药治疗IH的作用机制是多方面相互作用的结果。随着分子生物学的发展及对IH研究的深入,其作用机制将进一步明确。

关键词 β -受体阻滞药;婴幼儿血管瘤;作用机制

婴幼儿血管瘤(Infantile hemangiomas, IH)是婴幼儿时期最常见的先天性血管系统发育异常,是一种错构瘤,由中胚叶的正常血管组织过度增殖所致,具有畸形和肿瘤的双重特性。IH在新生儿群体中的发病率为2%~3%,但<1岁儿童的发病率高达10%^[1]。IH好发于头、面、颈部等要害部位,或因瘤体生长迅速、面积大而严重影响机体相应功能,应在病变较局限时采用手术等治疗,若不及时治疗,待瘤体增大后切除可因大面积组织缺损导致严重术后畸形,甚至危及生命,故对IH应采取及时干预。目前,对IH主要采取等待观察、药物治疗、手术治疗、激光治疗以及介入治疗等^[2-4],均存在一定局限。Léauté-Labrèze C等^[5]于2008年6月首次报道了 β -受体阻滞药普萘洛尔对IH的疗效, β -受体阻滞药这一新适应证引起了各国学者们的关注,为探索治疗IH的新途径提供了突破口,开创了 β -受体阻滞药治疗血管瘤的先河,但 β -受体阻滞药治疗IH的作用机制暂未明确。笔者查阅近年来国内外相关文献,拟就 β -受体阻滞药治疗IH的分子生物学机制的研究作一综述,为其临床应用提供参考。

1 β -受体阻滞药可作为治疗IH的一线药物

自普萘洛尔被意外发现可用于治疗血管瘤后,诸多研究证实了其在治疗IH方面的显著疗效^[6-8]。Izadpanah A等^[6]对1 162篇相关文献进行Meta分析,对IH的一线药物糖皮质激素和普萘洛尔的治疗效果进行比较,其中,糖皮质激素的有效率为69%,普萘洛尔的有效率为97%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。Saa-iq M等^[7]报道了1例严重IH患儿全身多处出现病变,发展迅速,右侧脸颊出现溃烂和反复性出血致右眼无法睁开,入院口服普萘洛尔4周后,病情明显好转。Vivas-Colmenares GV等^[8]研究纳入18例延误治疗的IH患儿,结果显示口服普萘洛尔对72.2%的患儿完全有效,对27.8%的患儿部分有效。

多种其他的 β -受体阻滞药均被尝试运用于IH的治疗,同为非选择性 β -受体阻滞药的马来酸噻吗洛尔被发现对眶周和面部浅表型IH有效^[9]。特异性 β_1 -受体阻滞药阿替洛尔对IH的疗效与普萘洛尔相当,且重度的药品不良反应少^[10]。Blanchet C等^[11]研究显示,特异性 β_1 -受体阻滞药醋丁洛尔可缩小IH瘤

体。Peridis S等^[12]将普萘洛尔与糖皮质激素、长春新碱对IH的疗效进行Meta分析,结果显示普萘洛尔的疗效明显优于其他两种药物。相对于糖皮质激素类传统药物, β -受体阻滞药具有耐受性好、起效快、疗效确切、不良反应少、个体差异小等优点,有逐步取代糖皮质激素的趋势,成为IH治疗的一线药物。

2 作用机制

β -受体阻滞药治疗IH的疗效显著,迅速成为治疗IH的首选口服药物。目前, β -受体阻滞药治疗IH的作用机制尚未明确,推测其可能是多因素相互作用的结果:(1)收缩早期IH局部血管,缩小瘤体体积;(2)抑制中期IH血管生成,阻滞IH生长;(3)诱导并加速末期IH细胞凋亡,促进IH消退^[13]。

2.1 血管收缩

2.1.1 阻滞肾上腺素 血管紧张度受各种内在因素影响,包括肾上腺素、内皮素、血管紧张素(Angiotensin, Ang)、环前列腺素、一氧化氮(NO)等。 β -受体阻滞药能选择性与 β -肾上腺素受体结合,拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β -受体的激动作用,通过阻滞肾上腺素的作用实现血管收缩。Léauté-Labrèze C等^[5]研究显示,由普萘洛尔引起的供血毛细血管收缩导致血管瘤瘤体内血流减少,在其治疗开始后的1~3 d可观察到瘤体颜色的变化及触诊瘤体变软。Gelmetti C等^[14]研究显示,患儿给予普萘洛尔后,临床上可较迅速地观察到瘤体体积缩小、颜色变浅,可能由于 β -受体阻滞药通过 β -受体介导,抑制血管扩张、收缩周围血管,从而发挥治疗IH的作用。

2.1.2 抑制内皮型NO合酶(eNOS)活化 NO在调节血管张力和血流量、抑制血管平滑肌细胞增殖、调节白细胞与血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)的相互作用中有重要地位。eNOS是催化NO生成和肿瘤血管生成的关键酶,eNOS/NO通路在血管瘤中起调节作用。Hou F等^[15]研究表明,在增殖期血管瘤中,eNOS的组织表达强,通过激活 β_2 -肾上腺素受体而扩张血管,活化的eNOS最终导致血管平滑肌松弛和血管舒张。Dai Y等^[16]研究了普萘洛尔处理后不同时期血管瘤ECs的eNOS蛋白的表达情况,发现消退期的ECs的eNOS蛋白的表达水平显著低于增生期,且普萘洛尔组eNOS蛋白表达明显减少,推测普萘洛尔可能是通过对eNOS/NO通路的抑制,使NO的合成和释放减少,致血管收缩、血供减少、瘤体体积缩小、质地变软、颜色变浅。

2.2 血管生成抑制

* 硕士研究生。研究方向:新制剂与新剂型。电话:0731-85292093。E-mail:whz0903@sina.cn

通信作者:副主任药师,副教授,硕士生导师,硕士。研究方向:新制剂与新剂型。电话:0731-85292093。E-mail:lijianhexy@126.com

2.2.1 抑制血管生成因子的表达 血管生成因子和抑制因子之间的不平衡导致IH的ECs过度增殖。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)能促进ECs分裂、增殖和迁移,增加血管通透性,促进血管新生和基质细胞生长。碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)是一种能刺激VEGF分泌的多肽生长因子,能使ECs迁入细胞外基质,诱导毛细血管生成。VEGF和bFGF在血管瘤形成中起着重要作用。

Przewratal P等^[17]对IH患儿血清中VEGF及可溶性VEGF受体(VEGFRs)水平进行的检测发现,消退期VEGF的水平显著降低,而血清中VEGFRs略微失调,推测VEGF参与血管瘤的形成,而VEGFRs对这一过程影响较小。Itinteang T等^[18]研究表明,VEGF、bFGF与血管瘤密切相关,血管瘤标本中VEGF和bFGF的mRNA在增殖期的表达水平高于消退期,而且VEGF的表达明显强于bFGF。Zhang L等^[19]采用免疫组化法检测IH经普萘洛尔处理后VEGF和bFGF的表达,结果显示VEGF和bFGF蛋白质水平明显降低,且细胞活力、迁移能力均下降。Pan WK等^[20]证明了普萘洛尔对由VEGF诱导的VEGF 2型受体的酪氨酸酶磷酸化具有抑制作用,导致了下游信号紊乱,从而抑制血管瘤生长。

2.2.2 抑制基质金属蛋白酶(MMP)的分泌 MMP是多肽类水解酶的家族酶,可促进血管内VEGF及bFGF等释放,刺激血管生成,同时可降解细胞外基质,促进ECs迁移及管状结构的形成^[21]。

β -受体阻滞药可通过抑制肾上腺素或去甲肾上腺素的作用上调MMP-2、MMP-9的表达,抑制血管生成。Thaivalappil S等^[22]研究表明,普萘洛尔可下调体外培养的血管瘤ECs的MMP-2 mRNA表达,推测普萘洛尔可降低MMP-2的分泌而抑制血管新生。Annabi B等^[23]在离体培养的 β -受体高表达的人大脑微ECs中加入普萘洛尔,研究发现其血管生成显著减少,MMP-9的分泌降低,提示普萘洛尔可抑制人脑微ECs的生成及抑制MMP-9分泌,从而实现血管生长的抑制。李铭等^[21]的研究发现,普萘洛尔可下调MMP-2、MMP-9的表达,上调MMP抑制剂(Tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)-1和TIMP-2的表达,从而抑制血管瘤ECs增殖以及血管新生,达到治疗目的。但也有与此相悖的观点,Honda N等^[24]研究指出,MMP水平的波动产生的影响在不同的临床案例中不同,MMPs与血管瘤之间的关系尚不明确,需进一步研究。

2.2.3 抑制血管内皮祖细胞(EPCs)的迁移 EPCs是ECs的前体细胞,具有高潜能的增殖特性,有游走特性,可进一步分化为成熟的ECs。胡梦叶等^[25]研究表明,EPCs可参与出生后缺血组织的血管新生和血管损伤后的修复,血管瘤病变部位EPCs的迁移可能在肿瘤血管形成中发挥着重要作用。CD133是EPCs选择性表达的胆固醇结合糖蛋白,可作为鉴定EPCs的标记物。李娜^[26]检测了不同时期IH中CD133等的表达,发现其在增生期明显高于消退期,提示EPCs可能与IH的增生有关。Zou HX等^[27]采用不同剂量的普萘洛尔干预EPCs,结果显示普萘洛尔可抑制EPCs的迁移,且呈剂量和时间依赖性,提示普萘洛尔可通过抑制EPCs的迁移影响新生血管的形成,促使IH消退。鉴于EPCs在血管新生迁移、增殖分化方面的特性,国内外学者们开展了大量相关研究,成为新的研究热点^[28]。

2.2.4 下调缺氧诱导因子(HIF)-1 α 的表达 HIF-1 α 是在缺氧条件下一种广泛存在于人体内的转录调控因子,被认为是血管瘤血管形成的关键因素,其能从基因水平上直接调控血管

VEGF的表达,并促进血管瘤血管的生成^[29]。Itinteang T等^[30]研究发现,IH中存在单核细胞与粒细胞,血管瘤形成可能与局部的低氧环境有关。刘柳等^[31]研究发现,增生期IH中HIF-1 α 等的表达明显高于消退期IH和正常婴幼儿皮肤软组织,提示IH可能与HIF-1 α 的高表达有关。IH的ECs大量增殖,但并未形成完整的血管管腔,有氧血供应不足,从而引起组织缺氧,促进了组织中HIF-1 α 的表达上调,是机体组织对缺氧的一种代偿机制,以缓解缺氧状态。

Chin H等^[32]研究发现,普萘洛尔可降低血管瘤ECs的活力、迁移和小管的形成,并可降低HIF-1 α 的表达,进一步降低VEGF的表达,提示普萘洛尔对IH的消退作用的一个可能的作用机制是与下调HIF-1 α 的表达有关。凌彬等^[33]研究发现,随着时间的延长,IH中可检测到的HIF-1 α 呈逐渐减少趋势;并随治疗时间增加,瘤体缩小,推断普萘洛尔对HIF-1 α 表达的抑制呈时间依赖性,但其抑制作用是否会持续下去,需进一步深入研究。

有关HIF-1 α 的研究还处于初始阶段,很多相关领域还未涉及。随着基础研究的推进,以HIF-1 α 靶点为基础治疗IH的方法有可能成为新的治疗手段之一。

2.3 诱导细胞凋亡

2.3.1 B淋巴细胞(Bcl)-2过度表达 原癌基因Bcl-2可阻滞线粒体释放凋亡介导因子,从而调控细胞凋亡。Bcl-2相关X蛋白质(Bcl-2-associated X protein, Bax)与Bcl-2属于同源基因,其作用为促进细胞凋亡。Bax与Bcl-2可相互结合形成异源或同源二聚体,调控细胞凋亡,其比值对于细胞凋亡与否起着关键作用^[34]。如果Bcl-2量相对高于Bax量,则Bcl-2同源二聚体的数量增多,细胞得以生存;反之,细胞凋亡^[35]。Yang H等^[36]研究发现,在IH增殖期,Bcl-2高表达、Bax低表达;在IH消退期,Bax表达占优势,血管瘤细胞凋亡,引起血管瘤的消退。提示Bcl-2和Bax参与调节血管瘤细胞的细胞凋亡,可能是IH自发消退的原因之一。Xie W等^[37]检测了普萘洛尔干预后IH细胞Bcl-2相关因子的磷酸化水平,结果提示普萘洛尔诱导细胞凋亡可能与Bcl-2的过度表达有关。Ji Y等^[38]从IH标本中分离得到人血管瘤ECs(Human hemangioma endothelial cell, HemECs),用普萘洛尔进行处理。结果显示,普萘洛尔对HemECs的活力和增殖都有抑制作用,且处理后的HemECs的凋亡显著增加。检测发现,Bcl-2的表达较Bax占明显优势,推测Bcl-2的过度表达是 β -受体阻滞药最终导致IH中ECs凋亡的原因之一。

2.3.2 抑制肾素-Ang系统(RAS) RAS是机体的体液调节系统,是绝大多数生理功能和疾病的发病机制的基础。2011年,Itinteang T等^[39]从RAS中的两种基本物质Ang转化酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)和Ang受体(Angiotensin receptor, ATR)2在IH增殖期的表达,推测普萘洛尔加速诱导IH的消退可能与抑制RAS系统有关。 β -受体阻滞药能抑制肾素的产生,进而下调Ang I、Ang II,从而使IH增殖期的ECs下降,促进细胞凋亡^[40]。这一推断引导学者们使用ACE作为潜在治疗IH的靶点,Tan ST等^[41]在IH增殖期患儿中使用ACE抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)卡托普利进行治疗,结果显示当剂量至1.5 mg/kg时,患儿溃疡部位快速愈合,瘤体尺寸明显减小。但相关研究尚不多,这一机制还有待进一步研究验证。

3 结语

综上所述,以普萘洛尔为代表的 β -受体阻滞药治疗IH的

作用机制是多方面、多因素相互作用的结果。 β -受体阻滞药在IH早期可促进收缩血管,中期抑制血管瘤血管生成,末期加速相关细胞凋亡,从而达到最终的治疗目的。随着分子生物学的发展及对IH研究的深入, β -受体阻滞药治疗IH的作用机制将进一步明确,为其在IH治疗上的推广提供依据,使更多IH患儿获益。

参考文献

- [1] Chen W, Yang C, Liu S, *et al.* Curative effect study of pulsed dye laser in the treatment of 43 patients with hand infantile hemangioma[J]. *Eur J Dermatol*, 2014, 24(1): 76
- [2] 李健和,胡焰,王霞,等.肾上腺素 β -受体阻滞药治疗婴幼儿血管瘤的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2013,32(10):780.
- [3] Xu S, Jia R, Ge S, *et al.* Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids[J]. *J Paediatr Child Health*, 2014, 50(4): 271.
- [4] Ran Y, Chen S, Dai Y, *et al.* Successful treatment of oral itraconazole for infantile hemangiomas: a case series[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(2):202.
- [5] Léauté-Labrèze C, Dumas RE, Hubiche T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2 649.
- [6] Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, *et al.* Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 131(3):601.
- [7] Saaiq M, Ashraf B, Siddiqui S, *et al.* Successful propranolol treatment of a large size infantile hemangioma of the face causing recurrent bleeding and visual field disruption [J]. *World J Plast Surg*, 2015, 4(1): 79.
- [8] Vivas-Colmenares GV, Bernabeu-Wittel J, Alonso-Arroyo V, *et al.* Effectiveness of propranolol in the treatment of infantile hemangioma beyond the proliferation phase [J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(3):348.
- [9] Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, *et al.* Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases[J]. *Dermatology*, 2011, 223(4):330.
- [10] Graaf MD, Raphael MF, Breugem CC, *et al.* Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(12):1 732.
- [11] Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M, *et al.* Management of infantile subglottic hemangioma: acebutolol or propranolol?[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(8): 959.
- [12] Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, *et al.* A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(4):455.
- [13] Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(2):269.
- [14] Gelmetti C, Frasin A, Restano L. Innovative therapeutics in pediatric dermatology[J]. *Dermatol Clin*, 2010, 28(3): 619.
- [15] Hou F, Dai Y, Dornhoffer JR, *et al.* Expression of endoglin (CD105) and endothelial nitric oxide synthase in head and neck arteriovenous malformations[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(3):237.
- [16] Dai Y, Hou F, Bukmiller L, *et al.* Decreased eNOS protein expression in involuting and propranolol-treated hemangiomas[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138(2):177.
- [17] Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Soluble receptors for vascular endothelial growth factor (sVEGFR1/sVEGFR2) in infantile hemangioma[J]. *Growth Factors*, 2010, 28(6):417.
- [18] Itinteang T, Withers AH, Davis PF, *et al.* Biology of infantile hemangioma[J]. *Front Surg*, 2014, 1:38.
- [19] Zhang L, Mai HM, Zheng J, *et al.* Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 7(1):48.
- [20] Pan WK, Li P, Guo ZT, *et al.* Propranolol induces regression of hemangioma cells via the down-regulation of the PI3K/Akt/eNOS/VEGF pathway[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(8):1.
- [21] 李铭,陈幸生,郭志辉,等.口服普萘洛尔对婴幼儿血管瘤MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2表达水平的影响[J].第三军医大学学报,2012,34(23):2 403.
- [22] Thaivalappil S, Bauman N, Saieg A, *et al.* Propranolol-mediated attenuation of MMP-9 excretion in infants with hemangiomas[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(10):1 026.
- [23] Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, *et al.* Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(5):438.
- [24] Honda N, Miyai T, Nejima R, *et al.* Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(4):466.
- [25] 胡梦叶,汤建萍.普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的分子机制[J].儿科药学杂志,2014,20(6):61.
- [26] 李娜.CD133、Glut-1在不同时期的血管瘤与血管畸形中的表达及意义[D].武汉:华中科技大学,2007.
- [27] Zou HX, Jia J, Zhang WF, *et al.* Propranolol inhibits endothelial progenitor cell homing: a possible treatment mechanism of infantile hemangioma[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(3):203.
- [28] Liu L, Kakiuchi-Kiyota S, Arnold LL, *et al.* Pathogenesis of human hemangiosarcomas and hemangiomas[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(10):2 302.

活血化癥抗肿瘤中草药作用机制的研究进展

汤芷妮^{1*}, 骆云鹏², 葛菲³, 胡生福^{3#a}, 陆锦^{4#b}(1.江西中医药大学药学院,南昌 330004;2.重庆医科大学肿瘤研究室,重庆 400016;3.江西中医药大学中药资源学科组,南昌 330004;4.重庆植恩药业有限公司质量管理部,重庆 400039)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1146-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.45

摘要 目的:为活血化癥抗肿瘤中草药的临床应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对活血化癥抗肿瘤中草药的作用机制进行归纳和总结。结果与结论:常见的活血化癥抗肿瘤中草药有三七、灯盏细辛、红花、赤芍、当归、姜黄、三棱、莪术、丹参等。活血化癥抗肿瘤中草药可通过抑制肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖、提高机体免疫力及降低肿瘤细胞侵袭力等作用机制发挥作用。

关键词 活血化癥;抗肿瘤;中草药;作用机制

根据全国肿瘤登记中心发布的《2012中国肿瘤登记年报》,我国恶性肿瘤发病率为285.91/10万,每年新发肿瘤病例约为312万例,平均8 550例/d,每分钟约6人被诊断为恶性肿瘤^[1]。现代医学在肿瘤防治过程中的主要方法为手术、化疗和放疗,放疗和化疗的毒副作用对身体机能损害较大,大大降低了患者生存质量(Quality of life, QOL),寻找有效且毒副作用低的抗肿瘤药物,是近年来抗肿瘤药物领域的研究热点。多

数恶性肿瘤患者有血癥的表现,血癥、血脉不通是其主要病理机制,气滞血癥贯穿于肿瘤的发病过程和各个病理阶段。基于血癥证与恶性肿瘤的相关性,改善患者血癥状态,有可能起到治疗肿瘤的作用。本文拟就活血化癥抗肿瘤中草药的研究进展作一综述。

1 活血化癥抗肿瘤中草药的作用机制

脏腑经络、四肢百骸之中,如果气滞不畅、血癥不行、凝滞

- [29] 王胜春,宋俐,王胜,等.缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子在婴幼儿血管瘤的表达及意义[J].河南医学研究,2014,23(4):1.
- [30] Itinteang T, Tan ST, Jia J, *et al.* Mast cells in infantile haemangioma possess a primitive myeloid phenotype[J]. *J Clin Pathol*, 2013,66(7):597.
- [31] 刘柳,陈石海,段红钰,等.缺氧诱导因子-1 α 在血管瘤中的表达及其与细胞增殖的关系[J].微创医学,2010,5(6):552.
- [32] Chin 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.
- [33] 凌彬,刘洁,张静,等.缺氧诱导因子1 α 在普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤患者中的表达与意义[J].口腔医学研究,2014,30(7):659.
- [34] Huang YD, Li P, Tong X, *et al.* Effects of bleomycin A5 on caspase-3, P53, bcl-2 expression and telomerase activity in vascular endothelial cells[J]. *Indian J Pharmacol*, 2015,47(1):55.
- [35] Fu H, Wang Q, Luo Q, *et al.* Simvastatin inhibits apoptosis of endothelial cells induced by sepsis through upregulating the expression of Bcl-2 and downregulating Bax[J]. *World J Emerg Med*, 2014,5(4):291.
- [36] Yang H, Deng C, Shen S, *et al.* Expression and significance of Bcl-2, Bax, Fas and caspase-3 in different phases of human hemangioma[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2006,26(4):402.
- [37] Xie W, Xie H, Liu F, *et al.* Propranolol induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells through downregulation of CD147[J]. *Br J Dermatol*, 2013,168(4):739.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Itinteang T, Withers AH, Leadbitter P, *et al.* Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis?[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011,128(2):499.
- [41] Tan ST, Itinteang T, Day D, *et al.* Treatment of infantile haemangioma with captopril[J]. *Br J Dermatol*, 2012,167(3):619.

* 本科生。研究方向:抗肿瘤中药。电话:0791-87118997。E-mail:928354665@qq.com

#a 通信作者:讲师,硕士。研究方向:中药资源开发与利用研究。电话:0791-87118997。E-mail:hhsf@163.com

#b 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学,质量控制管理。电话:023-66096667-850。E-mail:lujin@zhienyaoye.com

(收稿日期:2015-04-22 修回日期:2015-06-16)

(编辑:陶婷婷)