

婴幼儿血管瘤治疗相关机制的研究进展

孙兴兴¹, 丁媛^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科, 新疆皮肤性病临床医学研究中心, 新疆皮肤病研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

婴幼儿血管瘤(Infantile Hemangioma, IH)是婴幼儿期最常见的以血管内皮细胞异常增殖的良性血管性肿瘤。尽管大多数婴幼儿血管瘤因其自然病程只需要积极观察, 但部分仍会导致毁容、影响相应功能、甚至危及生命的风险, 需要积极治疗。本文将对近些年婴幼儿血管瘤不同治疗方法及其机制进行综述, 以期婴幼儿血管瘤新的治疗提供理论基础。

关键词

婴幼儿血管瘤, 普萘洛尔, 皮质类固醇, 激光, 抗肿瘤药物

Research Progress on the Mechanism of Treatment of Infantile Hemangioma

Xingxing Sun¹, Yuan Ding^{2*}

¹Postgraduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Dermatology and Venereology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Clinical Research Center for Dermatology and Venereology, Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Infantile hemangioma is the most common benign vascular tumor with abnormal proliferation of vascular endothelial cells in infants. Although most infantile hemangiomas only need active ob-

*通讯作者。

文章引用: 孙兴兴, 丁媛. 婴幼儿血管瘤治疗相关机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1544-1549.

DOI: 10.12677/acm.2024.143877

ervation because of their natural course, some of them will still lead to disfigurement, affect their corresponding functions and even endanger their lives, and need active treatment. This article will review the different treatment methods and mechanisms of infantile hemangioma in recent years, in order to provide a theoretical basis for the new treatment of infantile hemangioma.

Keywords

Infantile Hemangioma, Propranolol, Corticosteroids, Laser, Antitumor Drug

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

婴幼儿血管瘤(Infantile Hemangioma, IH)是婴幼儿时期最常见的以血管内皮细胞异常增殖为病理特征的良性血管性肿瘤,好发于婴幼儿出生时或出生后3~6个月之内,发病率约为1%~2%,在白种人群中这一比例甚至可以高达12% [1]。大多数IH患者不需要特异性的治疗。然而,大约10%病例中,由于其生长部位或生长速度过快,可危及生命。在这些情况下,会出现毁容、气道阻塞或视力下降的风险,需要治疗[2]。目前,IH的主要治疗包括 β 受体阻滞剂(主要是普萘洛尔)、皮质类固醇、抗肿瘤药物、中药、激光治疗和手术切除等[3]。本文将综述近几年不同治疗对IH细胞水平生长和加速退化方面的作用机制。

2. β 受体阻滞剂——普萘洛尔

当前IH治疗的一线药物是 β 受体阻滞剂,尤其是普萘洛尔。2008年首次报道了普萘洛尔作为IH的药物疗法,两名患有IH的婴儿服用普萘洛尔治疗心脏疾病后发现血管瘤迅速消退[4]。但普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的常见不良反应包括腹泻、低血糖、外周血管收缩、睡眠障碍、烦躁不安等[5],其治疗IH的机制尚不清楚。因此,我们总结普萘洛尔在血管生成和内皮细胞进行的研究得出的数据提出可能的机制。关于普萘洛尔对IH治疗研究主要在几种重要细胞类型,包括血管瘤干细胞、血管瘤内皮细胞、血管瘤血管周围细胞等。

普萘洛尔治疗IH的作用机制似乎包括减少血管生成因子的水平以及血管收缩和诱导细胞凋亡[6]。在增殖期IH,血管生成因子(如VEGF, MMP-2和MMP-9)的水平增加;而在消退期,这些因子的水平降低,抗血管生成因子的水平(包括基质金属蛋白酶的抑制剂)则增加[7]。在普萘洛尔对IH肥大细胞的研究中证实[8]普萘洛尔作用于肥大细胞 β_1 和 β_2 肾上腺素能受体,在体外抑制肥大细胞VEGF-A、bFGF、MMP2、MMP9和类胰蛋白酶的表达。普萘洛尔处理的肥大细胞上清液可以抑制婴幼儿血管瘤内皮细胞的增殖并促进其凋亡和自噬。这可能为肥大细胞作为靶细胞治疗婴幼儿血管瘤提供新的理论依据。此外,有研究[9]发现普萘洛尔可以促进血管瘤干细胞(HemSCs)的分化,通过PI3K通路上调PPAR γ ,从而加速并增强HemSCs脂肪生成,这证实普萘洛尔可加速血管瘤干细胞转化为脂肪细胞。

近年来,miRNA在IH中的作用越来越受到学者们的关注。miRNA是小的非编码调节RNA分子,可作为各种细胞行为的转录后基因调节剂,包括增殖、细胞凋亡和血管生成[10]。多项研究证实普萘洛尔治疗IH过程中miRNA起重要作用。有研究[11][12]证实普萘洛尔通过上调miR-187-3p、miR-125b的表达来抑制HemSCs的增殖并促进细胞凋亡。此外,Wu [13]等人的体外研究证实普萘洛尔可以调节miR-424,从而抑制IH细胞的增殖和侵袭,并通过靶向VEGFA诱导细胞凋亡。Li [14]等人的研究证实

在血管瘤来源的内皮细胞系(XPTS-1)细胞中, 普萘洛尔下调 miR-382 表达, 减弱 miR-382 对 PTEN 表达的抑制作用, 促进 PTEN 对 AKT/mTOR 信号通路的抑制作用, 从而抑制细胞迁移和增殖。这些研究为 IH 新治疗方法的提供了见解。

3. 皮质类固醇治疗 IH 的机制

在使用普萘洛尔治疗 IH 以前, 口服或瘤内糖皮质激素一直是婴儿血管瘤的一线治疗方法, 但这种疗法的作用机理尚不清楚。既往有研究[15]认为皮质类固醇可增强细胞色素 b 的表达, 可加速增殖性血管瘤的消退, 并通过增加肥大细胞数量刺激抗血管生成, 减少生长因子、PDGF-A 和-B、IL-6、TGF- β 1 和- β 3 的转录但不影响 bFGF 和 VEGF。目前研究[16]证实地塞米松在鼠模型中可抑制血管瘤来源的干细胞的血管生成潜力。其在体外可抑制血管瘤来源的干细胞表达 VEGF-A, 而沉默 VEGF-A 的表达可抑制这些细胞在体内的血管生成潜力。此外, Zhang [17]等人的研究发现雌激素通过与其受体联合可促进血管生成, 上调 HemSCs 中 VEGF-A 的表达, 促进 IH 的增殖。这些发现为皮质类固醇治疗 IH 的作用机理提供了见识。大多数患者在接受皮质类固醇治疗后血管瘤得到改善或稳定。但部分患者治疗会有不良反应如情绪变化、失眠、胃肠道症状、高血压和 HPA 轴抑制、以及骨质疏松症和神经发育并发症[18]。因此有必要进行更多的研究, 以进一步阐明这些观察到的不良反应的临床意义。

4. 抗肿瘤药物治疗 IH 的机制

1) 平阳霉素(也称为博来霉素 A5)是由轮状链霉菌变种产生的, 对多种肿瘤具有细胞毒性。然而, 对平阳霉素抗血管瘤治疗作用的分子机制了解甚少。目前研究[19]证实平阳霉素能够诱导 HemECs 凋亡, 并伴随 p53, PIDD, PUMA, PIG3 和 Bax 的上调, 以及 MDM2 的下调。这表明, 平阳霉素对婴儿血管瘤的治疗作用与诱导 p53 依赖性细胞凋亡有关。但该研究的结果是否可以转化为体内环境仍需进一步探索。

2) 干扰素- α (IFN- α)是一种细胞因子, 具有抗肿瘤作用。其可以抑制细胞增殖、影响致癌基因表达和生长因子产生、诱导分化和抑制转化。关于 IFN- α 在 IH 相关细胞水平的研究较少, 研究[20]仅在组织水平证实 IFN- α 可诱导 IH 凋亡并且在人真皮微血管内皮细胞(HDMEC)验证 IFN- α 以时间和剂量依赖性方式在体外诱导 HDMEC 细胞凋亡, 但这些数据表明 IFN- α 对血管瘤的治疗是基于诱导内皮细胞的凋亡来发挥作用。未来仍需进一步研究来证实其治疗机制及治疗作用。

5. 激光治疗 IH 的机制

激光通过选择性光热作用治疗 IH, 在特定的波长下, 激光与血红细胞中的氧合血红蛋白结合, 瞬间吸收大量能量, 产生局部热损伤破坏血管内皮及外壁而达到治疗作用。脉冲染料激光(Pulsed Dye Laser, PDL)是治疗浅表性 IH 的首选[21]。有研究[22]证实 PDL 照射在体外对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)产生凋亡诱导作用, IH 患儿的血清 VEGF 水平在接受 PDL 治疗后显著降低。PDL 照射可促进细胞凋亡率, 降低 VEGF mRNA 表达。这为 PDL 治疗体内 IH 的机制提供了有价值的证据。其次, 该研究还发现增殖期血管瘤患儿血清 VEGF 浓度明显高于消退期血管瘤患者和健康人。IH 患儿接受 PDL 治疗后血清 VEGF 水平显著下降, 提示血清 VEGF 水平检测可能对激光治疗的评估具有重要意义, 甚至可以作为判断预后的客观指标。虽然之前的各种研究已经通过提供临床和组织学证据证明了激光治疗对婴儿血管瘤的影响, 但 PDL 照射的确切分子机制仍有待阐明。

6. 其他药物治疗 IH 的机制

1) 咪喹莫特是一种咪唑啉, 被批准用于除血管瘤以外的一些皮肤病症。研究[23]发现咪喹莫特可

诱导血管瘤凋亡, 在亚致死条件下, 随着血管瘤细胞上肌动蛋白细胞骨架的解体, 细胞迁移(血管生成的关键步骤)以肿瘤选择性的方式被抑制。这指出了咪喹莫特对转化的内皮细胞的选择性细胞毒性作用, 证明了咪喹莫特可作为减少广泛的浅表血管瘤病变的治疗替代方案的潜力。

2) 雷帕霉素已被确定为婴儿血管瘤的新型候选药物。脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4)在正常和病理组织中广泛表达, 可促进细胞增殖, 内皮细胞的存活和迁移, 并因此促进血管生成。目前研究[24]证实雷帕霉素可通过阻断 mTOR/FABP4 途径抑制血管瘤中内皮细胞的增殖。尽管有必要进行更详尽的研究以阐明 FABP4 表达的潜在复杂调控机制, 但 FABP4 和雷帕霉素的抑制剂可能是治疗婴儿血管瘤的潜在治疗药物。此外, 高[25]等人的研究证实 4EBP1 作为 mTOR 的下游靶基因, 选择雷帕霉素干预 mTOR/4EBP1 信号通路可导致细胞周期停止于 G0/G1 期而促进细胞凋亡。这些研究表明雷帕霉素可通过独特的机制来抑制 IH 的血管生成潜力。

3) 伊曲康唑是常见的抗真菌药物。Ran [26]等人报告了 6 例 IH 患者口服伊曲康唑治疗成功的病例。有研究[27]证实伊曲康唑治疗可显著抑制小鼠血管瘤细胞内皮细胞系和婴儿原发性血管瘤内皮细胞的增殖并促进细胞凋亡。此外, 伊曲康唑还能显著降低血管瘤内皮细胞的血管生成。重要的是, 伊曲康唑显著降低了血小板源性生长因子 D 水平, 从而抑制血小板源性生长因子的激活, 并减弱了其下游的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 这在 IH 的发病机制中起着重要作用。目前关于伊曲康唑疗效、不良反应及作用于 IH 机制仍需进一步研究和观察。

4) 塞来昔布是一种非甾体类抗炎药, 作为环加氧酶-2 (COX-2)的选择性抑制剂, 它可以通过减少前列腺素 E2 (PGE2)的产生来抑制血管生成, 而前列腺素 E2 (PGE2)可通过不同机制促进肿瘤进展[28]。有研究[29]发现塞来昔布可在体外抑制血管瘤来源的间充质干细胞(Hem-MSCs)的增殖并诱导其成脂分化。因此, 塞来昔布可能是通过诱导脂肪生成和抑制成纤维细胞形成而用于 IH 治疗的潜在药物, 但这可能导致肿瘤残留瘢痕, 应在未来的研究中评估塞来昔布治疗后脂肪生成相关因子和蛋白质的表达。

7. 小结

IH 是一种良性肿瘤, 具有独特的自然进程。在许多情况下, 早期识别、风险评估和干预可改善 IH 患者的预后。在分子、细胞和临床水平上更好地了解 IH 的病理生理学可能会有更好的治疗。反应不佳的 IH 尤其需要改进治疗方法。随着对 IH 治疗机制的深入了解, 有助于加强对其进一步研究以及 IH 的治疗。目前普萘洛尔在大多数情况下对 IH 消退是有效的。对于普萘洛尔无反应或不完全反应的 IH 患者, 或有治疗禁忌症的患者, 替代疗法的选择尤为重要。未来从相关研究中获得的见解将使靶向特异性药物的开发成为可能, 不仅适用于 IH, 还适用于恶性血管瘤和肿瘤血管生成。

参考文献

- [1] Léauté-Labrèze, C., Prey, S. and Ezzedine, K. (2011) Infantile Haemangioma: Part I. Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Features, Life Cycle and Associated Structural Abnormalities. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **25**, 1245-1253. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04102.x>
- [2] Greenberger, S. and Bischoff, J. (2011) Infantile Hemangioma-Mechanism(S) of Drug Action on a Vascular Tumor. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **1**, a006460. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006460>
- [3] Satterfield, K.R. and Chambers, C.B. (2019) Current Treatment and Management of Infantile Hemangiomas. *Survey of Ophthalmology*, **64**, 608-618. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.02.005>
- [4] Léauté-Labrèze, C., Dumas De La Roque, E., Hubiche, T., et al. (2008) Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*, **358**, 2649-2651. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0708819>
- [5] Pandey, V., Tiwari, P., Imran, M., et al. (2021) Adverse Drug Reactions Following Propranolol in Infantile Hemangioma. *Indian Pediatrics*, **58**, 753-755. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2286-3>
- [6] Makkeyah, S.M., Elseedawy, M.E., Abdel-Kader, H.M., et al. (2022) Vascular Endothelial Growth Factor Response

- with Propranolol Therapy in Patients with Infantile Hemangioma. *Pediatric Hematology and Oncology*, **39**, 215-224. <https://doi.org/10.1080/08880018.2021.1961956>
- [7] Rotter, A. and De Oliveira, Z.N.P. (2017) Infantile Hemangioma: Pathogenesis and Mechanisms of Action of Propranolol. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **15**, 1185-1190. <https://doi.org/10.1111/ddg.13365>
- [8] Ye, Y., Zhong, H., Dou, L., et al. (2022) Propranolol Inhibits the Angiogenic Capacity of Hemangioma Endothelia via Blocking β -Adrenoceptor in Mast Cell. *Pediatric Research*, **92**, 424-429. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01683-4>
- [9] Li, H.H., Lou, Y., Zhang, R.R., et al. (2019) Propranolol Accelerats Hemangioma Stem Cell Transformation into Adipocyte. *Annals of Plastic Surgery*, **83**, e5-e13. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002104>
- [10] Zhao, Z.L., Liu, C., Wang, Q.Z., et al. (2022) Engineered Exosomes for Targeted Delivery of MiR-187-3p Suppress the Viability of Hemangioma Stem Cells by Targeting Notch Signaling. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article 621. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4138>
- [11] Liu, C., Zhao, Z., Ji, Z., et al. (2019) MiR-187-3p Enhances Propranolol Sensitivity of Hemangioma Stem Cells. *Cell Structure and Function*, **44**, 41-50. <https://doi.org/10.1247/csf.18041>
- [12] Huang, J., Jiang, D., Zhao, S., et al. (2019) Propranolol Suppresses Infantile Hemangioma Cell Proliferation and Promotes Apoptosis by Upregulating MiR-125b Expression. *Anti-Cancer Drugs*, **30**, 501-507. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000762>
- [13] Wu, Z.B., Shi, S.L., et al. (2021) Propranolol Inhibits Infantile Hemangioma by Regulating the MiR-424/Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGFA) Axis. *Translational Pediatrics*, **10**, 1867-1876. <https://doi.org/10.21037/tp-21-244>
- [14] Li, D., Li, P., Guo, Z., et al. (2017) Downregulation of MiR-382 by Propranolol Inhibits the Progression of Infantile Hemangioma via the PTEN-Mediated AKT/MTOR Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **39**, 757-763. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2863>
- [15] Hasan, Q., Tan, S.T., Gush, J., et al. (2000) Steroid Therapy of a Proliferating Hemangioma: Histochemical and Molecular Changes. *Pediatrics*, **105**, 117-120. <https://doi.org/10.1542/peds.105.1.117>
- [16] Greenberger, S., Boscolo, E., Adini, I., et al. (2010) Corticosteroid Suppression of VEGF-A in Infantile Hemangioma-Derived Stem Cells. *New England Journal of Medicine*, **362**, 1005-1013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903036>
- [17] Zhang, L., Wu, H.W., Yuan, W., et al. (2017) Estrogen-Mediated Hemangioma-Derived Stem Cells through Estrogen Receptor- α for Infantile Hemangioma. *Cancer Management and Research*, **9**, 279-286. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S138687>
- [18] George, M.E., Sharma, V., Jacobson, J., et al. (2004) Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants with Hemangiomas. *Archives of Dermatology*, **140**, 963-969. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.8.963>
- [19] Tu, J.B., Li, Q.Y., Jiang, F., et al. (2014) Pingyangmycin Stimulates Apoptosis in Human Hemangioma-Derived Endothelial Cells through Activation of the P53 Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 301-305. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2174>
- [20] Sgonc, R., Fuerhapter, C., Boeck, G., et al. (1998) Induction of Apoptosis in Human Dermal Microvascular Endothelial Cells and Infantile Hemangiomas by Interferon- α . *International Archives of Allergy and Immunology*, **117**, 209-214.
- [21] 范琴, 王树坚, 李娜, 等. 婴儿血管瘤的研究进展[J]. 当代医学, 2022, 28(17): 187-190.
- [22] Cao, Y., Wang, F., Jia, Q., et al. (2014) One Possible Mechanism of Pulsed Dye Laser Treatment on Infantile Hemangioma: Induction of Endothelial Apoptosis and Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Level Changes. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, **5**, 75-81.
- [23] Rocco, R., Alegre, N., Pozner, R., et al. (2018) Selective Hemangioma Cell Dysfunction and Apoptosis Triggered by *in Vitro* Treatment with Imiquimod. *Toxicology Letters*, **288**, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.01.016>
- [24] Wang, Y., Chen, J., Tang, W., et al. (2017) Rapamycin Inhibits the Proliferation of Endothelial Cells in Hemangioma by Blocking the MTOR-FABP4 Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **85**, 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.021>
- [25] 高晓芸, 温俊平, 杨宇. PI3K/AKT/MTOR/4EBP1 信号通路在体外培养血管瘤血管内皮细胞中的表达[J]. 中外医学研究, 2019, 17(3): 1-4.
- [26] Ran, Y., Chen, S., Dai, Y., et al. (2015) Successful Treatment of Oral Itraconazole for Infantile Hemangiomas: A Case Series. *Journal of Dermatology*, **42**, 202-206. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12724>
- [27] Chen, S., Zhuang, K., Sun, K., et al. (2019) Itraconazole Induces Regression of Infantile Hemangioma via Downregulation of the Platelet-Derived Growth Factor-D/PI3K/Akt/MTOR Pathway. *Journal of Investigative Dermatology*, **139**, 1574-1582. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.028>
- [28] Xie, C., Xu, X., Wang, X., et al. (2018) Cyclooxygenase-2 Induces Angiogenesis in Pancreatic Cancer Mediated by

Prostaglandin E2. *Oncology Letters*, **16**, 940-948. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8786>

- [29] Wang, Y., Kong, L., Sun, B., *et al.* (2022) Celecoxib Induces Adipogenic Differentiation of Hemangioma-Derived Mesenchymal Stem Cells through the PPAR- γ Pathway *in Vitro* and *in Vivo*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, Article No. 375. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11303>