

## Ang1~7对婴幼儿血管瘤内皮细胞增殖及凋亡的影响

位印<sup>1</sup>, 吴泽勇<sup>2</sup>, 黄海华<sup>2</sup>, 彭智<sup>2</sup>

1. 天津市天津医院整形外科, 天津 300211;

2. 广东医科大学附属第一医院整形外科, 广东 湛江 524000

**【摘要】** 目的 研究血管紧张素1~7 (Ang1~7)对婴幼儿血管瘤内皮细胞(Hem ECs)的增殖、凋亡及Mas受体mRNA表达的影响。方法 收集2016—2017年间在广东医科大学附属第一医院整形外科经手术切除的临床及病理诊断为增殖期婴幼儿血管瘤组织块3例,采用贴壁法培养并经第Ⅷ因子相关抗原鉴定为Hem ECs, qRT-PCR、Western blot检测Hem ECs中Mas受体mRNA及蛋白质的表达。MTT法检测不同浓度Ang1~7对Hem ECs增殖的影响, qRT-PCR检测Mas受体mRNA表达的影响。采用Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测Ang1~7作用Hem ECs 24 h、48 h后Hem ECs的凋亡率。结果 成功培养并经第Ⅷ因子相关抗原鉴定为Hem ECs, qRT-PCR及Western blot检测结果显示:Hem ECs中有Mas受体mRNA及蛋白质的表达,与人脐静脉内皮细胞相比较表达增强,差异有统计学意义( $P<0.05$ ); Ang1~7浓度大于1  $\mu\text{mol/L}$ 抑制Hem ECs的增殖,且呈时间浓度依赖性,可上调Mas受体mRNA表达,差异有统计学意义( $P<0.05$ ); Ang1~7作用Hem ECs后24 h细胞总凋亡率为(0.79 $\pm$ 0.13)%, 48 h细胞总凋亡率为(1.48 $\pm$ 0.18)%, Ang1~7作用Hem ECs 48 h细胞凋亡率显著增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 Hem ECs中有Mas受体蛋白及mRNA的表达, Ang1~7可以抑制Hem ECs增殖,促进其凋亡并上调Mas受体mRNA的表达。

**【关键词】** 婴幼儿血管瘤; 血管紧张素1~7; Mas受体; 细胞增殖; 细胞凋亡

**【中图分类号】** R732.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)05—0550—05

**Effects of Angiotensin 1-7 on proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells *in vitro*.** WEI Yin<sup>1</sup>, WU Ze-yong<sup>2</sup>, HUANG Hai-hua<sup>2</sup>, PENG Zhi<sup>2</sup>. 1. Department of Plastic Surgery, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, CHINA; 2. Department of Plastic Surgery, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of Angiotensin 1-7 (Ang1-7) on proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells (Hem ECs) and the mRNA expression of Mas receptor in Hem ECs. **Methods** Three infantile hemangioma tissue blocks were collected from Department of Plastic Surgery, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University from 2016 to 2017, which were resected by surgery and diagnosed as proliferative stage clinically and pathologically. Cells were obtained through the tissue explants adherent method and identified by immunocytochemical staining of anti-factor VIII and morphology as Hem ECs, and then the expression of Mas receptor protein and the mRNA in Hem ECs were examined by Western blot and qRT-PCR. The effect of different concentrations of Ang1-7 on the proliferation of Hem ECs was determined by MTT, and the expression of MAS receptor mRNA was detected by qRT-PCR. Annexin V-FITC/PI double staining flow cytometry was used to observe the apoptosis of Hem ECs at 24 and 48 hour under the treatment of Ang1-7. **Results** Hem ECs were successfully cultured and identified by immunocytochemical staining of anti-factor VIII. qRT-PCR and western blot results showed that there were Mas receptor mRNA and protein expression in Hem ECs, and the expression level was significantly higher than those in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). When the drug concentration was greater than 1  $\mu\text{mol/L}$ , Ang1-7 inhibited the proliferation of Hem ECs with dependence of concentration and time and up-regulated Mas receptor mRNA expression ( $P<0.05$ ). The apoptosis rate of Hem ECs was (0.79 $\pm$ 0.13)% at 24 h and (1.48 $\pm$ 0.18)% at 48 h under the treatment of Ang1-7. The apoptosis rate of Hem ECs was significantly increased at 48 h by the treatment of Ang1-7 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There were Mas receptor protein and mRNA expression in Hem ECs. Ang1-7 inhibited cell proliferation of Hem ECs and promoted their apoptosis. Ang1-7 might significantly up-regulate the expression of Mas receptor mRNA in Hem ECs.

**【Key words】** Infantile hemangioma; Angiotensin1-7; Mas receptor; Cell proliferation; Cell apoptosis

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是儿童常见的肿瘤,多见于女孩、双胞胎、早产儿、低出生体质量以及白色人种婴儿<sup>[1]</sup>。IH增殖期的持续时间为

8~12个月<sup>[2]</sup>,一般在5~10年内缓慢消退<sup>[3]</sup>,在组织病理学检查中发现单个小动脉供血的多结节样结构<sup>[4]</sup>,结节由增生性内皮细胞组成,随着血管瘤逐渐消退,纤

通讯作者:彭智, E-mail: weiyinx@163.com

维化变得愈发明显<sup>[5]</sup>。IH的发病机理仍未阐明,普遍认为与新血管生成相关,血管内皮细胞生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、基质金属蛋白酶-9等在增殖期婴幼儿血管瘤中高表达<sup>[6-7]</sup>,而这些因子促进新血管生成。在缺氧时,促血管生成作用相较于抗血管生成作用更强,从而使肿瘤细胞和基质细胞表达 VEGF、bFGF 等而促进血管生成<sup>[8-9]</sup>。ITINTEANG 等<sup>[10]</sup>研究表明肾素血管紧张素系统经典轴中的血管紧张素转化酶(ACE)和血管紧张素 II 受体 2(AT II R2)在血管瘤中表达,经典轴中的血管紧张素 II 可促使婴幼儿血管瘤内皮细胞(Hem ECs)的增殖<sup>[11]</sup>。肾素血管紧张素系统中的血管紧张素转化酶 2(ACE2)-Ang1~7-Mas受体新轴被认为是经典轴的反调节轴<sup>[12-13]</sup>。肾素血管紧张素系统已被证实存在多种肿瘤中存在<sup>[14]</sup>,Ang1~7可发挥抑制肝癌增殖、抑制血管生成及促进肿瘤凋亡作用,机制可能为下调 AT II R1 和上调 AT II R 2 以及 Mas 受体<sup>[15]</sup>。PEI 等<sup>[16]</sup>发现在鼻咽癌组织和细胞系中发现 Mas 受体 mRNA 和蛋白的表达水平显著上调,Ang1~7的增加可明显抑制细胞的增殖和迁移。在鼻咽癌的异种移植中,Ang1~7显著减小了鼻咽癌体积,而且显著降低血管密度。此外,研究发现 Ang1~7可抑制 VEGF 和胎盘生长因子的表达。经典轴中 ACE 和 AT II R2 已被学者证实存在在血管瘤中表达,ACE2-Ang1~7-Mas受体新轴是否存在,是否反向调节血管紧张素 II (Ang II)对 Hem ECs 的作用,为此本课题研究了 Ang1~7对 Hem ECs 的影响。

## 1 材料与方法

1.1 实验材料及主要实验试剂 实验标本来自于 2016—2017 年广东医科大学附属第一医院整形外科经手术切除的未经任何治疗的增殖期的婴幼儿血管瘤组织块 3 例,患儿家属知情同意,人脐静脉内皮细胞由广州莱德尔生物科技有限公司提供,Ang1~7由 MEC 公司提供,Ang1~7 Mas 受体兔抗人多克隆抗体购于 Alomone 公司,Annexin V-FITC 试剂盒由 Keygen 公司提供,SYBR Green qPCR SuperMix 由 Invitrogen 公司提供。

### 1.2 实验方法

1.2.1 Hem ECs 的培养及传代 超净台内磷酸盐缓冲(PBS)液冲洗新鲜婴幼儿血管瘤组织标本,将组织块剪成 1 mm<sup>3</sup>大小,平铺在细胞培养瓶壁,缓缓翻转培养瓶,加入 1.5 mL 血管瘤内皮细胞培养液,4~6 h 后翻转细胞培养瓶,48 h 后更换细胞培养液,定期更换培养液。轻敲细胞培养瓶,使贴于瓶底的血管瘤组织块松脱,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗,加入胰酶消化 1 min 后加入血管瘤内皮细胞培养液,1:3 接种,用进入对数增长期的细胞进行后续实验。

1.2.2 Hem ECs 的鉴定培养 所得细胞经多聚

甲醛固定 0.5 h、山羊血清封闭 0.5 h、一抗(1:200)第 VIII 因子相关抗原兔抗人抗体 4℃ 孵育过夜、滴加标记二抗(1:200)鼠抗兔第二抗体,室温避光孵育 1 h 后加入 C 液室温孵育 0.5 h, DAB 显色,苏木素染色(空白对照组滴加 PBS 液),封片拍照。

1.2.3 Hem ECs 中 Mas 受体 mRNA 及蛋白质的表达 将 Hem ECs 和 Mas 受体阳性对照人脐静脉内皮细胞(HUVEC)分别进行 RNA 抽提,检测 RNA 纯度和完整性并进行逆转录和定量 PCR,设计的 Mas、18s rRNA 引物序列见表 1。准备 Hem ECs、HUVEC、等游离子上机,95℃ 5 min,95℃ 15 s,65℃ 15 s,72℃ 32 s,40 个循环,每个样品重复 3 次。 $\Delta\Delta Ct$ =血管瘤内皮细胞组(目标基因 Ct - 内参 Ct) - HUVEC 组(目标基因 Ct - 内参 Ct),相对表达量= $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值进行数据统计。进行 Hem ECs 及阳性对照 HUVEC 总蛋白抽提及 BCA 法蛋白溶液浓度测定。SDS-PAGE 电泳用 80 V 至指示染料分离胶,继而用 120 V 至染料刚出胶底部,转 PVDF 膜,封闭后加入一抗稀释液(1:200) 4℃ 冰箱过夜,滴加二抗稀释液(1:20 000)孵育 1 h,涂抹化学发光液后曝光显影。

1.2.4 Ang1~7 对 Hem ECs 增殖及 Mas 受体 mRNA 表达的影响 调整血管瘤内皮细胞悬液浓度为  $1 \times 10^5$  个/mL,每孔接种细胞悬液 100  $\mu$ L,将不同浓度(0、0.01  $\mu$ mol/L、0.10  $\mu$ mol/L、5.00  $\mu$ mol/L 及 10.00  $\mu$ mol/L) Ang1~7 加入 Hem ECs 中,分别培养 24 h、48 h、72 h 后收集各个时间点细胞加入检测试剂,酶标仪读数。qRT-PCR 检测 Ang1~7 (10  $\mu$ mol/L)作用于血管瘤内皮细胞 24 h、48 h 的 Mas 受体 mRNA 的表达, $\Delta Ct$ =目的基因 Ct - 内参 Ct, $\Delta\Delta Ct$ =待测样品中目的基因  $\Delta Ct$  - 空白对照组中目的基因  $\Delta Ct$ ,所得相对表达量= $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值进行数据统计。

表 1 引物序列

基因	引物序列 5'-3'
Mas-F	CTTCGCTATGCCCATGAGA
Mas-R	AGCCCTGGTCAGAACAACCTT
18s rRNA-F	CCTGGATACCGCAGCTAGGA
18s rRNA-R	GCGGCGCAATACGAATGCCCC

1.2.5 流式细胞仪检测 Ang1~7 对 Hem ECs 凋亡的影响 实验分组为空白对照组和 Ang1~7 (10  $\mu$ mol/L) 组,将 Hem ECs 悬液调整细胞密度约  $1 \times 10^6$  个细胞/mL,取 0.5 mL 置于离心管内,加入 10  $\mu$ mol/L Ang1~7,分别在 0 h、24 h、48 h 滴加 1.25  $\mu$ L Annexin V-FITC,室温避光反应 15 min 并离心,用 0.5 mL 预冷的结合缓冲液轻轻重悬,加入 10  $\mu$ L Propidium Iodide,用流式细胞仪检测分析 Hem ECs 的凋亡。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行数据统计分析,所有实验进行三次重复实验,实验结果中

计量资料符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 Student's *t* test 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HemECs 的培养及鉴定** 从血管瘤组织块中成功培养出 HemECs, 200 倍倒置显微镜下细胞呈多角形或梭形,待细胞融合后呈“旋涡状”排列,第Ⅷ因子

相关抗原呈阳性,见图1。

**2.2 血管瘤内皮细胞 Mas 受体的表达** qRT-PCR 结果表明血管瘤内皮细胞中有 Mas 受体 mRNA 的表达,与 HUVEC 相比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。Western blot 结果表明血管瘤内皮细胞中有 Mas 受体蛋白质的表达,与 HUVEC 相比较差异有显著统计学意义 ( $P<0.01$ ),见图2。

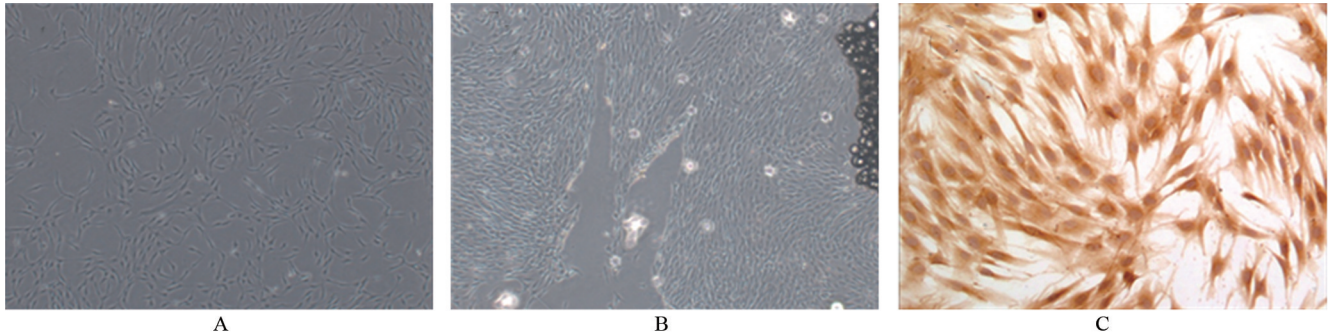


图1 体外培养的 HemECs 形态学观察结果及细胞鉴定(200×倒置显微镜下)

注:A,细胞呈多角形或梭形;B,细胞融合后呈“旋涡状”排列;C,细胞第Ⅷ因子相关抗原表达阳性。

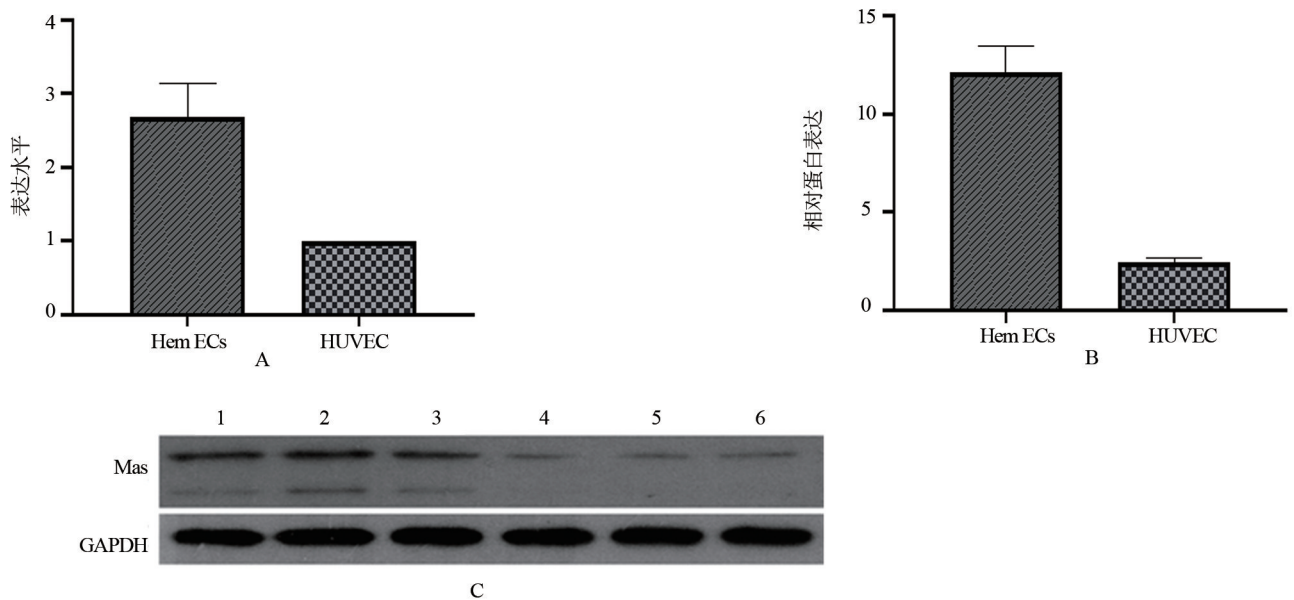


图2 Hem ECs 中有 Mas 受体 mRNA 及蛋白的表达

注:A, Hem ECs 与阳性对照 HUVEC 的 Mas 受体 mRNA 表达比较,  $P<0.05$ ; B, Hem ECs 与阳性对照 HUVEC 的 Mas 受体蛋白表达比较,  $P<0.01$ ; C, Mas 受体蛋白质的表达; 1、2、3 表示 Hem ECs, 4、5、6 表示 HUVEC。

**2.3 Ang1~7 对血管瘤内皮细胞增殖及 Mas 受体表达的影响** Ang1~7 浓度大于  $1.00 \mu\text{mol/L}$  时可发挥抑制血管瘤内皮细胞增殖的作用,  $10 \mu\text{mol/L}$  抑制细胞增殖的作用最明显, 差异有显著统计学意义 ( $P<0.001$ ), 见图3。空白对照组、Ang1~7 组 24 h、48 h 血管瘤内皮细胞的 Mas 受体 mRNA 的相对表达量 =  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  值, 见表2。实验数据表明 Ang1~7 与空白对照组 24 h 相比较时, 血管瘤内皮细胞 Mas 受体 mRNA 的表达差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), Ang1~7 与空白对照组 48 h 相比较时, 血管瘤内皮细胞 Mas 受体 mRNA 的表达差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ), 提示 Ang1~7 可能上调 Mas

受体 mRNA 的表达, 见表2。

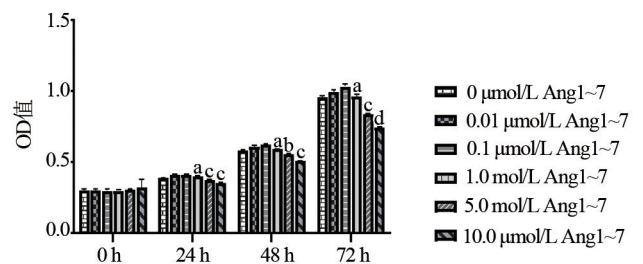


图3 不同浓度 Ang1~7 对 Hem ECs 增殖的影响

注:  $10 \mu\text{mol/L}$  Ang1~7 抑制 Hem ECs 增殖的作用最明显;  $^a P>0.05$ ,  $^b P<0.05$ ,  $^c P<0.01$ ,  $^d P<0.001$ 。

表 2 Mas 受体 mRNA 的相对表达量( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	24 h	48 h
空白对照组	1.00±0.00	1.67±0.48
Ang1~7 组	1.37±0.25	5.46±0.60
t 值	-2.068	-5.307
P 值	0.175	0.006

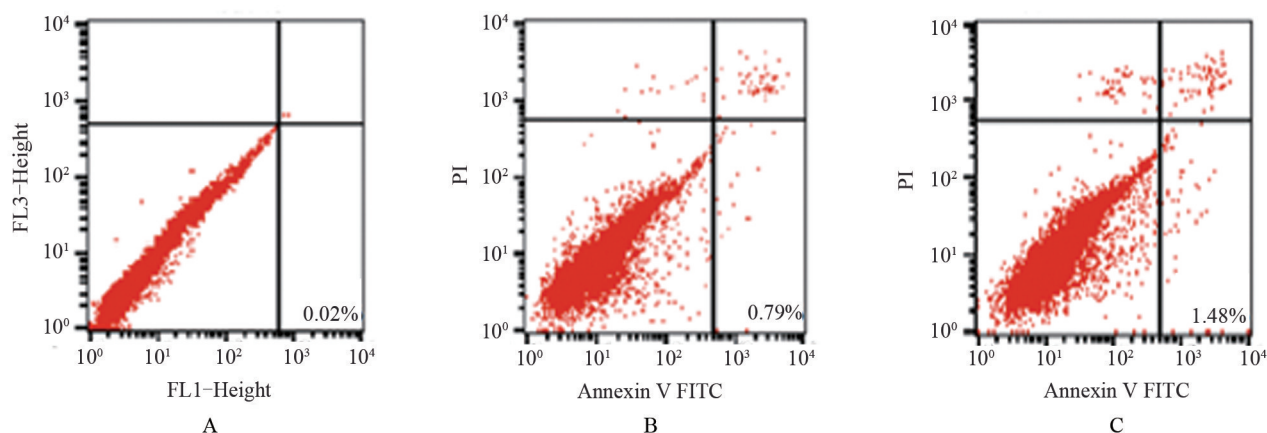


图 4 Ang1~7 作用于 Hem ECs 24 h、48 h 细胞凋亡情况

注:A, 0 h 时 Hem ECs 细胞凋亡情况; B, Ang1~7 作用于 Hem ECs 24 h 细胞凋亡情况; C, Ang1~7 作用于 Hem ECs 48 h 细胞凋亡情况。

### 3 讨论

近年来, ACE2-Ang1~7-Mas 受体新轴受到了研究者的广泛关注, RAS 系统经典轴在婴幼儿血管瘤中可能发挥作用已有学者证实<sup>[10-11]</sup>, 为了解其发病机制提供了一个新思路。本实验研究 RAS 系统新轴中 Mas 受体在婴幼儿血管瘤内皮细胞中是否存在, 以及重要肽 Ang1~7 对其增殖及凋亡的影响, 完善了 RAS 系统在婴幼儿血管瘤中可能发挥的作用。本实验研究表明婴幼儿血管瘤内皮细胞中存在 Mas 受体 mRNA 及蛋白质的表达, 且 Ang1~7 可抑制血管瘤内皮细胞增殖、促进其凋亡并上调 Mas 受体 mRNA 的表达, 这表明 Ang1~7 极有可能通过上调 Mas 受体而发挥抑制细胞增殖及促进细胞凋亡作用, 通过此实验也进一步证实 RAS 系统新轴在婴幼儿血管瘤中可能发挥促进血管瘤消退的作用。

近年来, 越来越多的学者认为肾素血管紧张素系统(RAS)在癌症中可能发挥作用, 在头颈部鳞状细胞癌<sup>[17]</sup>、结肠腺癌肝转移<sup>[18]</sup>、转移性大脑黑色素瘤<sup>[19]</sup>、人胶质母细胞瘤<sup>[20]</sup>等多种类型的癌症中, 肿瘤干细胞有 RAS 系统中 ACE、血管紧张素 II 受体等的表达。在人胶质母细胞瘤<sup>[20]</sup>中, ACE、血管紧张素 II 受体等分布于微血管局部<sup>[21]</sup>, 这些研究表明, 通过调节 RAS 系统可能为胶质母细胞瘤等多种癌症提供新的靶点<sup>[22]</sup>。Ang1~7 也可显著抑制前列腺癌 DU145 癌细胞的增殖<sup>[23]</sup>。LUO 等<sup>[24]</sup>发现乳腺浸润性导管癌相较于乳腺良性疾病 Mas 水平显著降低, Mas 受体与表皮生长因子受体(EGFR)、EGFR-2 的表达以及细胞增殖均呈负相关。在表达 Mas 受体的乳腺癌细胞系 4T1 以及 MDA-MB-468 中,

2.4 Ang1~7 对血管瘤内皮细胞凋亡的影响 Ang1~7 作用于 Hem ECs 后 24 h 细胞总凋亡率为 (0.79±0.13)%; 48 h 细胞总凋亡率为 (1.48±0.18)%, 与空白对照组相比, Ang1~7 组在 48 h 细胞凋亡率显著增高, 提示 Ang1~7 可能诱导 Hem ECs 的凋亡, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

Ang1~7 可作用于 Mas 受体而抑制乳腺癌细胞系的生长及侵袭等, 而下调 Mas 受体可削弱这种作用。PAULA 等<sup>[25]</sup>以“ACE”、“Ang1~7”、“ACE2”、“Ang II”、“Mas 受体”、“儿科”和“肿瘤”等为关键字在 Pubmed、Scopus 和 Scielo 数据库中检索相关文献, 说明 Ang1~7 可抑制肿瘤生长, 减少局部炎症和血管生成。

ITINTEANG 等<sup>[26]</sup>通过免疫组织化学、质谱分析及 NanoString 技术等证实血管瘤中有组织蛋白酶 B、D、G 的表达。组织蛋白酶 B 促进肾素的产生, 而 D 则促进血管紧张素原向血管紧张素 I (Ang I) 转化, 组织蛋白酶 G 促进 Ang I 向 Ang II 转化, 组织蛋白酶 B、D 和 G 可阻止 Ang II 的产生, Ang II 可促血管瘤内皮细胞的增殖<sup>[11]</sup>, 组织蛋白酶 B、D 和 G 可能调节 RAS 系统而在婴幼儿血管瘤中发挥作用。婴幼儿血管瘤中 RAS 系统研究的逐渐深入将为婴幼儿血管瘤的治疗提供更多可能有效的靶点。

### 参考文献

- [1] DARROW DH, GREENE AK, MANCINI AJ, et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma [J]. Pediatrics, 2015, 136(4): e1060-104.
- [2] TOLLEFSON MM, FRIEDEN IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us [J]. Pediatrics, 2012, 130(2): e314-e320.
- [3] CHANG LC, HAGGSTROM AN, DROLET BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management [J]. Pediatrics, 2008, 122(2): 360-367.
- [4] TOMPKINS VN, WALSH TS. Some observations on the strawberry nevus of infancy [J]. Cancer, 1956, 9(5): 869-904.
- [5] TAN ST, VELICKOVIC M, RUGER BM, et al. Cellular and extracellular markers of hemangioma [J]. Plast Reconstr Surg, 2000, 106(3):

- 529-538.
- [6] YIN RR, HAO D, CHEN P. Expression and correlation of MMP-9, VEGF, and p16 in infantile hemangioma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15): 4806-4811.
- [7] OSZAJCA K, SZEMRAJ J, WYRZYKOWSKI D, et al. Single nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(10): 1201-1207.
- [8] DE JONG S, ITINTEANG T, WITHERS AH, et al. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(4): 219-227.
- [9] 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): 2664-2670.
- [10] ITINTEANG T, BRASCH HD, TAN ST, et al. Expression of components of the rennin angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution [J]. *Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64(6): 759-765.
- [11] ITINTEANG T, MARSH R, DAVIS PF, et al. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile haemangioma via angiotensin II receptor 2 activation [J]. *Clin Pathol*, 2015, 68(5): 346-350.
- [12] IWAI M, HORIUCHI M. Devil and angle in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT(1) receptor axis *vs* ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis [J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(7): 533-536.
- [13] SANTOS RAS, FERREIRA AJ, AND SIMOESACSE. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis [J]. *ExpPhysiol*, 2008, 93(5): 519-527.
- [14] GEORGE AJ, THOMAS WG, HANNAN RD. The renin angiotensin system and cancer: Old dog, new tricks [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(11): 745-759.
- [15] LIUYU, LIB, WANGXM, et al. Angiotensin-(1-7) suppresses hepatocellular carcinoma growth and angiogenesis via complex interactions of angiotensin II type 1 receptor [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 626-636.
- [16] PEI N, WAN RQ, CHEN XL. et al. Angiotensin-(1-7) decreases cell growth and angiogenesis of human nasopharyngeal carcinoma xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(1): 37-47.
- [17] NALLAIAH S, LEE VMY, BRASCH HD, et al. Cancer stem cells within moderately differentiated head and neck cutaneous squamous cell carcinoma express components of the renin-angiotensin system [J]. *Plast Reconstr Aesthetic Surg*, 2019, 72(9): 1484-1493.
- [18] NARAYANAN A, WICKREMESEKERA SK, VAN SCHAIJIK B, et al. Cancer stem cells in liver metastasis from colon adenocarcinoma express components of the renin-angiotensin system [J]. *Cancer Metastasis Treat*, 2019, 24(5): 36.
- [19] WICKREMESEKERA AC, BRASCH HD, LEE VM, et al. Cancer stem cell subpopulations in metastatic melanoma to the brain express components of the renin-angiotensin system [J]. *Cancer Metastasis Treat*, 2019, 27(5): 62.
- [20] TAN DC, ROTH IM, WICKREMESEKERA AC, et al. Therapeutic targeting of cancer stem cells in human glioblastoma by manipulating the renin-angiotensin system [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1364.
- [21] BRADSHAW AR, WICKREMESEKERA AC, BRASCH HD, et al. Glioblastoma multiforme cancer stem cells express components of the renin-angiotensin system [J]. *Front Surg*, 2016, 27(3): 51.
- [22] ROTH IM, WICKREMESEKERA AC, WICKREMESEKERA SK, et al. Therapeutic targeting of cancer stem cells via modulation of the renin-angiotensin system [J]. *Front Oncol*, 2019, 8(9):745.
- [23] DOMIŃSKA K, OKŁA P, KOWALSKA K, et al. Angiotensin 1-7 modulates molecular and cellular processes central to the pathogenesis of prostate cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15772.
- [24] LUO Y, TANABE E, KITAYOSHI M, et al. Expression of MAS1 in breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(9): 1240-1248.
- [25] DE PAULA, GONZAGA ALAC, PALMEIRA VA, et al. ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human cancer: potential role for pediatric tumors [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(9): 892-901.
- [26] ITINTEANG T, CHUDAKOVA DA, DUNNE JC, et al. Expression of cathepsins B, D, and G in infantile hemangioma [J]. *Front Surg*, 2015, 17(2): 26.

(收稿日期:2020-08-24)