

·专题· 脉管异常类疾病

NF- κ B 因子在普萘洛尔治疗裸鼠血管瘤模型过程中的表达张 明^{1,2} 彭 强^{1,3} 刘 铭¹

【摘要】 目的 研究核转录因子-kappa B (nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B) 在普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤裸鼠模型过程中的表达情况,探讨其作用及机制。 **方法** 手术切除增殖期婴幼儿血管瘤,采用组织块移植法,移植于裸鼠皮下,建立婴幼儿血管瘤的裸鼠移植模型。在移植后的第45天,将移植瘤组织存活的50只实验裸鼠随机分到普萘洛尔干预组(灌注普萘洛尔溶液)和生理盐水对照组(灌注生理盐水),每组25只,进行干预,观察移植瘤的生长变化情况。分别在干预前和干预后第7天、第14天、第21天、第28天,用颈椎脱臼法随机处死两组中各5只裸鼠,每次10只,切取血管瘤组织,检测移植瘤体积和形态改变;采用免疫组化检测移植瘤组织中 NF- κ Bp65、I κ B- α 、Bcl-2 的表达情况;采用半定量 RT-PCR 检测 NF- κ Bp65 mRNA 的表达情况。 **结果** 普萘洛尔干预组瘤体较干预前逐渐缩小,并有大量纤维脂肪组织。生理盐水对照组瘤体在第7天、第14天时较干预前增大;第21天、第28天时较干预前缩小,色泽变淡,质地变硬。在干预后各个时间点上,普萘洛尔干预组 NF- κ Bp65 的表达低于生理盐水对照组,干预前普萘洛尔干预组 NF- κ Bp65 平均光密度值为 0.12 ± 0.07 ,干预后第28天为 0.02 ± 0.11 。干预前普萘洛尔干预组 NF- κ Bp65 mRNA 值为 0.981 ± 0.479 ,干预后第28天为 0.267 ± 0.115 。普萘洛尔干预组 I κ B- α 的表达高于生理盐水对照组,普萘洛尔干预组 Bcl-2 的表达低于生理盐水对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);普萘洛尔干预组 NF- κ Bp65 与 Bcl-2 呈正相关($r = 0.901$, $P < 0.01$)。在干预后各个时间点上,普萘洛尔干预组瘤体 NF- κ Bp65 mRNA 的相对表达低于生理盐水对照组($P < 0.05$)。 **结论** 普萘洛尔可使裸鼠模型血管瘤组织 I κ B- α 表达升高, NF- κ Bp65 和 Bcl-2 表达降低。普萘洛尔促进裸鼠模型中的血管瘤消退的作用机制,可能与其降低 NF- κ B 表达,从而促进血管瘤内皮细胞凋亡有关。

【关键词】 血管瘤;核转录因子;普萘洛尔;治疗

【中图分类号】 R732.2 R730.51

Expression of NF-kappa B in propranolol treatment for infantile hemangioma in nude mice model.

Zhang Ming^{1,2}, Peng Qiang^{1,3}, Liu Ming¹. 1. Department of Pediatric Surgery, Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Pediatric Surgery, First Municipal People's Hospital, Lianyungang 222000, China; 3. Municipal Central Women & Children's Hospital, Chengdu 610031, China. Corresponding author: Peng Qiang, Email: pengqiangpq@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the expression and mechanism of nuclear transcription factor-kappa B (NF- κ B) in propranolol treatment of infantile hemangioma nude murine model. **Methods** Proliferative infantile hemangioma tissue was transplanted into nude mice for establishing the model of hemangioma. Fifty surviving mice were randomly divided into two groups of propranolol and saline solution (control). At Days 7, 14, 21 and 28 post-intervention, five nude mice from each group were randomly sacrificed by cervical dislocation. The samples of transplanted tumor were tested for NF-kappa Bp65, I κ B- α and Bcl-2 by immunohistochemistry. And the expression of NF-kappa Bp65 mRNA in samples was detected by semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** After intervention, the transplanted tumors in propranolol group

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.008

作者单位:1. 西南医科大学附属医院小儿外科(四川省泸州市,646000); 2. 连云港市第一人民医院小儿外科(江苏省连云港市,222000); 3. 成都市妇女儿童中心医院(四川省成都市,610031)

通信作者:彭强, Email: pengqiangpq@sina.com

shrank, became lighter and hardened. In saline group, transplanted tumors enlarged initially at Days 7 and 14 and there were numerous hemangioma endothelial cells. Then at Days 21 and 28, tumor tissue shrank, became lighter and hardened. At each timepoint, NF- κ Bp65 in propranolol group was lower than that in saline group ($P < 0.05$); At various timepoints post-intervention, the expression of NF- κ Bp65 was lower in propranolol group than that in normal saline group. The average optical density of NF- κ Bp65 was 0.12 ± 0.07 pre-intervention and 0.02 ± 0.11 at Day 28 post-intervention. The value of NF- κ B 65 mRNA in propranolol group was 0.981 ± 0.479 pre-intervention and 0.267 ± 0.115 at Day 28 post-intervention. I κ B- α was higher in propranolol group than that in saline group ($P < 0.05$); Bcl-2 was lower in propranolol group than that in saline group ($P < 0.05$). At the same time, a positive linear correlation existed between NF- κ Bp65 and Bcl-2 in propranolol group ($r = 0.901, P < 0.01$). During each phase, NF- κ Bp65 mRNA was significantly lower in propranolol group than that in saline group ($P < 0.05$). **Conclusion** Propranolol may up-regulate the expression of kappa b-alpha and down-regulate the expressions of NF- κ Bp65 and bcl-2 in hemangioma tissues of nude mice. The mechanism by which propranolol promotes the regress of hemangioma in nude murine model may be related to its effect of suppressing the anti-apoptosis mediated by NF- κ B.

【Key words】 Hemangioma; Nuclear transcription factor; Propranolol; Treatment

血管瘤是以血管瘤内皮细胞异常增殖和大量血管增生为主要病理学特征的婴幼儿常见良性肿瘤。近年来,有研究发现 β 受体阻断剂普萘洛尔可有效治疗婴幼儿血管瘤。有研究认为血管瘤的发病机制与细胞凋亡有关^[1]。其中,NF- κ Bp65、抑制因子 I κ B- α 和抗凋亡因子 Bcl-2 在婴幼儿血管瘤治疗机制中发挥了重要作用^[2,3]。本研究通过检测普萘洛尔干预裸鼠血管瘤模型过程中核转录因子 NF- κ Bp65、抑制因子 I κ B- α 和抗凋亡因子 Bcl-2 的表达情况,探讨 NF- κ B 等抗细胞凋亡因子在普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中的作用。

材料与方法

一、实验材料

雌性裸鼠 50 只,鼠龄 18~21 d,平均 19 d,体重 16~20 g,平均为 18 g,所有裸鼠均由中科院北京实验动物中心提供,许可证号是 SCXK(京)2009-0007;在 SPF 级的恒温层流室内分笼培养。

血管瘤组织标本来源于一名 4 月龄女性患儿,实验设计经医院科学实验伦理委员会审核通过。

兔抗人 NF- κ Bp65、I κ B- α 、Bcl-2 多克隆抗体由北京博奥森生物技术有限公司提供;EnVision 试剂盒由上海 Dako 公司提供;盐酸普萘洛尔片购自云鹏制药;NF- κ Bp65 引物由北京泰吉兴科生物科技有限公司合成。

二、实验方法

在无菌条件下手术切除血管瘤组织,少部分瘤体组织送病理检查,按 Mulliken 分类标准证实为增

殖期婴幼儿型毛细血管瘤。其他大部分瘤体组织用生理盐水洗净血液,冲洗 3 次后立即置于 4℃ 的无菌湿盒中,转运至实验室进行移植。血管瘤组织块移植到裸鼠皮下,建立婴幼儿血管瘤的裸鼠异种移植动物模型,实验裸鼠继续按原条件饲养。

移植瘤体后密切观察裸鼠及肿瘤生长情况,隔日观察 1 次;在移植后的第 45 天,筛选出两处移植瘤体均存活的 50 只实验裸鼠,随机分为普萘洛尔干预组($n = 25$)和生理盐水对照组($n = 25$)。普萘洛尔干预组裸鼠予以普萘洛尔溶液经口灌胃,灌入约 0.5 mL,灌药量按 0.1~0.2 mL/10 g,隔日 1 次。普萘洛尔溶液浓度为 0.25 mg/mL,在无菌条件下制备;药物干预剂量按常用实验动物及人体表面积比例对照表进行剂量换算。生理盐水对照组裸鼠予以生理盐水 0.5 mL 灌胃,隔日 1 次;继续原条件饲养裸鼠。

在分组当日药物干预前及药物干预后的第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天,用颈椎脱臼法将每组裸鼠各随机处死 5 只,切取移植的血管瘤组织,用游标卡尺测量两组移植瘤的最大直径 a 和横径 b ,根据公式 $V = \pi/6 \times a \times b^2$,估算移植瘤的体积,并观察瘤体颜色及质地变化。部分组织经 4% 多聚甲醛固定 24 h,常规石蜡包埋,制成 5 μ m 厚切片,行 HE 染色,在光学显微镜下观察移植瘤的组织形态特点;同时行 NF- κ Bp65、I κ B- α 、Bcl-2 免疫组化染色检测。另取部分组织行半定量 RT-PCR 检测 NF- κ Bp65 mRNA 的表达情况。

三、实验内容

1. 检测瘤体体积和形态学改变;

2. NF- κ Bp65、I κ B- α 、Bcl-2 免疫组化染色检测: 每张切片在光镜下观察免疫组化染色结果,在 400 倍镜下随机选取 10 个视野,使用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析图片,计算平均光密度值(mean density, MD = IOD SUM/area),来反映阳性颗粒表达强度。

3. NF- κ Bp65 mRNA 的表达情况: 行 NF- κ Bp65 mRNA 的 RT-PCR 产物电泳测定,运用 Quantity One 4.52 软件采用泳道/条带轨迹定量法进行半定量分析。

四、统计学处理

实验数据采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。对 NF- κ Bp65 与 Bcl-2 表达的相关性分析采用 Pearson 线性相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、移植瘤体积和形态学改变

在实验过程中,无实验裸鼠意外死亡。在干预前,两组瘤体体积无明显差异($P > 0.05$)。在干预后第 7 天,普萘洛尔干预组中的瘤体体积与生理盐水对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明瘤体体积有缩小,并在干预后第 14 天、第 21 天、第 28 天时体积进一步缩小;同时与组内干预前相比

较,瘤体体积也缩小了($P < 0.05$)。而生理盐水对照组瘤体体积在干预后第 7 天、第 14 天继续增大,而在干预第 21 天、第 28 天缩小。普萘洛尔干预组瘤体组织颜色苍白、弹性差,并附着脂肪组织;而生理盐水对照组移植瘤体组织在第 7 天、第 14 天颜色红润,血供良好,较有弹性,而第 21 天、第 28 天瘤体血供变差,颜色变淡,质地偏硬。

二、NF- κ Bp65、I κ B- α 、Bcl-2 免疫组化染色检测结果

干预前两组间 NF- κ Bp65 平均光密度值分别为 0.12 ± 0.07 和 0.11 ± 0.03 ,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在干预后各时间点(除干预后第 7 天),普萘洛尔干预组 NF- κ Bp65 的平均光密度值均低于生理盐水对照组($P < 0.05$),见表 1、图 1。NF- κ Bp65 的表达随干预时间表现为逐渐降低;而生理盐水对照组则表现为先升后降,在干预后第 14 天时为高峰状态。

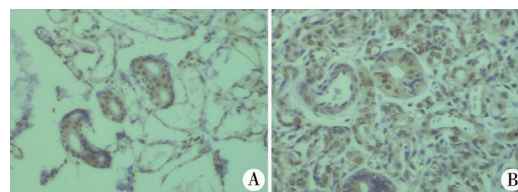


图 1 NF- κ Bp65 免疫组化染色情况($\times 400$) A: 普萘洛尔干预组第 14 天时 NF- κ Bp65 的表达情况; B: 生理盐水对照组瘤体中 NF- κ Bp65 的表达

Fig. 1 Immunohistochemical staining with NF- κ Bp65 ($\times 400$)

表 1 移植瘤组织 NF- κ Bp65 表达情况

Table 1 Expression status of NF- κ Bp65MD in transplanted tumor tissues

组别	例数	干预前	干预后第 7 天	干预后第 14 天	干预后第 21 天	干预后第 28 天
普萘洛尔干预组	25	0.12 ± 0.07	0.10 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.11
生理盐水对照组	25	0.11 ± 0.03	0.16 ± 0.09	0.38 ± 0.27	0.20 ± 0.13	0.10 ± 0.04
P 值	-	0.355	0.054	0.011	0.022	0.031

干预前两组间 I κ B- α 平均光密度值无明显差异($P > 0.05$)。在干预后各时间点,I κ B- α 的表达普萘洛尔干预组明显高于生理盐水对照组($P < 0.05$),而在生理盐水对照组中 I κ B- α 的平均光密度表现为在干预后第 7 天、第 14 天时较组内干预前下降,然后在干预第 21 天、第 28 天表达逐渐升高(表 2)。

干预前两组间 Bcl-2 平均光密度值无明显差异

($P > 0.05$)。在干预后各时间点上,普萘洛尔干预组 Bcl-2 平均光密度值明显低于生理盐水对照组($P < 0.05$),随干预时间而表现为持续降低;而生理盐水对照组的表达呈先升后降的趋势(表 3)。

对普萘洛尔干预组中 NF- κ Bp65 与 Bcl-2 的表达呈正相关($r = 0.901, P < 0.01$),见图 2。

表 2 移植瘤组织 I κ B- α 表达情况($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression status of I κ B- α MD in transplanted tumor tissue ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预后第 7 天	干预后第 14 天	干预后第 21 天	干预后第 28 天
普萘洛尔干预组	25	0.10 ± 0.07	0.16 ± 0.21	0.23 ± 0.73	0.31 ± 0.55	0.40 ± 0.37
生理盐水对照组	25	0.09 ± 0.12	0.06 ± 0.37	0.05 ± 0.76	0.12 ± 0.20	0.27 ± 0.41
P 值	-	0.256	0.0342	0.0112	0.0358	0.0419

表3 移植瘤组织 Bcl-2 表达情况($\bar{x} \pm s$)Table 3 Expression status of Bcl-2MD in transplanted tumor tissue($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预后第7天	干预后第14天	干预后第21天	干预后第28天
普萘洛尔干预组	25	0.25 ± 0.10	0.18 ± 0.13	0.10 ± 0.22	0.06 ± 0.81	0.04 ± 0.15
生理盐水对照组	25	0.24 ± 0.14	0.28 ± 0.12	0.37 ± 0.51	0.31 ± 0.14	0.20 ± 0.40
P 值	-	0.342	0.0513	0.0502	0.0245	0.0214

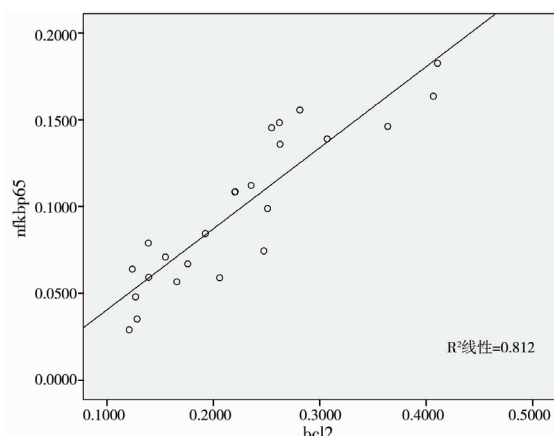


图2 NF-κBp65 与 Bcl-2 表达的散点图

Fig. 2 Linear correlation analysis of scatter diagram for the expressions of nf-kappa65 and bcl-2

三、NF-κBp65 mRNA 的 RT-PCR 检测结果

220 bp 处条带为 NF-κBp65 mRNA 的扩增产物, 450 bp 处条带为内参基因 GAPDH 的扩增产物,

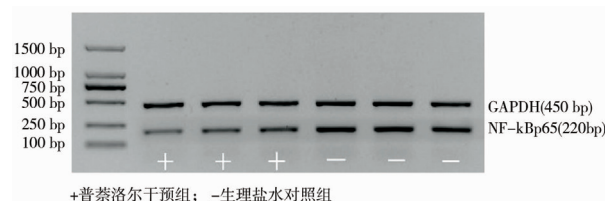


图3 NF-κBp65 mRNA 的基因及内参基因在干预后2周的电泳图

Fig. 3 Electrophoretic map of nf-kappa65 mRNA and reference genes at 2 weeks post-intervention

以亮度强弱判定产物量(图3)。如表4所示,干预前两组间 NF-κBp65 mRNA 相对表达量无差异($P > 0.05$)。在各个干预时间段内,普萘洛尔干预组 NF-κBp65 mRNA 的相对表达低于生理盐水对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。普萘洛尔干预组 NF-κBp65 mRNA 的表达持续下降而生理盐水对照组则表现为先升后降的趋势。

表4 NF-κBp65 mRNA 在干预后各时间段内表达情况($\bar{x} \pm s$)Table 4 Expressions of nf-kappa65 mRNA at different timepoints after intervention($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预后第7天	干预后第14天	干预后第21天	干预后第28天
普萘洛尔干预组	25	0.981 ± 0.479	0.776 ± 0.045	0.677 ± 0.106	0.421 ± 0.472	0.267 ± 0.115
生理盐水对照组	25	0.982 ± 0.482	1.162 ± 0.247	1.200 ± 0.047	1.062 ± 0.034	0.791 ± 0.143
P 值	-	0.584	0.0442	0.0256	0.0294	0.0363

讨 论

目前普萘洛尔已成为治疗血管瘤的一线用药。但其对血管瘤的治疗机制仍不完全明确。研究表明,普萘洛尔在早期可激活一氧化氮,从而使瘤内平滑肌收缩,使之色泽变淡,瘤体缩小;在中后期可降低血管瘤内皮生长因子(endothelial growth factor, VEGF)等细胞因子的表达,使其增殖能力减弱^[4]。普萘洛尔除了降低相关细胞因子表达外,也可通过抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)如 MMP-2、MMP-9 等的表达,直接作用于血管瘤内皮细胞壁,促使瘤体消退^[5]。此外,有文献还表明, caspase 级联激发可以引发血管瘤细胞凋亡^[6]。

NF-κBp65 蛋白对血管内皮生长因子有正向调

节作用,可促进肿瘤细胞的血管增殖。应用 NF-κB 的抑制剂 IκB 可以阻断血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶的产生与激活,进而阻止动脉瘤发展^[7]。通过比较皮肤血管瘤不同时期 NF-κBp65 的表达,证明增生期血管瘤组织中 NF-κBp65 表达水平明显高于退化期^[8]。

本研究表明, NF-κBp65 在普萘洛尔干预后的瘤体中表达明显低于生理盐水对照组,而 IκB-α 的表达则高于生理盐水对照组;生理盐水对照组中的 NF-κBp65 表达呈现为先升后降,而 IκB-α 表现为先降后升;同时研究发现两项指标都在干预后第14天,即瘤体体积差异最大时,表达差异最大。这提示在普萘洛尔对裸鼠模型中的血管瘤干预过程中, IκB-α 作为 NF-κB 的重要抑制因子,被广泛激活,而进一步抑制 NF-κBp65 的活性,减少细胞中增殖相

关因子的转录和表达,使细胞增殖活力降低,进而降低肿瘤细胞的抗凋亡能力,从而使得瘤体消退。当然,二者的关系尚需进一步研究。NF- κ B 在肿瘤中起到重要逃逸凋亡作用,而 Bcl-2 是重要的抗凋亡基因,二者是否存在联系,是否相互作用,是否在肿瘤抗凋亡作用上相互影响,目前有待进一步研究。Bravo 等^[9]在研究人类慢性粒细胞白血病 U937 细胞时,发现化疗药物在降低 NF- κ Bp65 磷酸化的同时降低了 Bcl-2 的表达,该研究还指出 Bcl-2 基因启动子具有 NF- κ B 的结合位点,NF- κ B 可能参与 Bcl-2 的调控。唐小云等^[10]在研究裸鼠脾细胞凋亡过程中发现细胞凋亡率升高可能是通过降低 NF- κ Bp65 与 Bcl-2 来实现的。本实验通过普萘洛尔干预血管瘤裸鼠模型,对瘤体组织 NF- κ Bp65 与 Bcl-2 的平均光密度值进行相关性分析,发现两者存在正相关,这提示在普萘洛尔干预后,婴幼儿血管瘤裸鼠模型中的瘤体消退过程中,NF- κ Bp65 和 Bcl-2 都发生了改变,瘤体细胞抗凋亡能力下降,增殖能力减弱,从而使得瘤体消退。

综上所述,普萘洛尔可使裸鼠模型血管瘤组织 I κ B- α 表达升高,NF- κ Bp65 和 Bcl-2 表达降低。普萘洛尔促进裸鼠模型中血管瘤消退的作用机制,可能与其降低 NF- κ B 表达,从而促进血管瘤内皮细胞凋亡有关。

参考文献

- 1 Yao TH, Pataer P, Regmi KP, et al. Propranolol induces hemangioma endothelial cell apoptosis via a p53/BAX mediated pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 684-694.
- 2 Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, et al. PGE(2)-EP(2) signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-kappa B[J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(6): 1237-1249. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01358.x.
- 3 俞松,刘文英,胡月光,等. Fas、bcl-2 与移植血管瘤自然退化的动态研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2007, 28(3): 149-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2007.03.011.
Yu S, Liu WY, Hu YG, et al. Apoptosis and the expressions of Fas and bcl-2 in xenografted human hemangioma[J]. Chin J Pediatr Surg, 2007, 28(3): 149-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2007.03.011.
- 4 Lin ZY, Wang LH, Huang G, et al. Propranolol inhibits the activity of PI3K, AKT, and HIF-1 alpha in infantile hemangiomas[J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34(11): 1233-1238. DOI: 10.1007/s00383-018-4347-9.
- 5 Wnek A, Andrzejewska E, Kobos J, et al. Molecular and immunohistochemical expression of apoptotic proteins Bax, Bcl-2 and Caspase 3 in infantile hemangioma tissues as an effect of propranolol treatment[J]. Immunol Lett, 2017, 185(7): 27-31.
- 6 Xu W, Li S, Yu F, et al. Role of thrombospondin-1 and nuclear factor-kappa B signaling pathways in anti-angiogenesis of infantile hemangioma[J]. Plast Reconstr Surg, 2018, 142(3): 310-321.
- 7 Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, et al. PGE(2)-EP2 signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-kappa B[J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(6): 1237-1249.
- 8 张永婷,徐伟立,李索林,等. TSP-1 与 NF- κ B 通路蛋白在婴幼儿毛细血管瘤中的表达[J]. 中华整形外科杂志, 2016, 32(6): 441-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2016.06.011.
Zhang YT, Xu WL, Li SL, et al. Expression and significance of the proteins in TSP-1 and NF- κ B signal pathways of infantile capillary hemangioma[J]. Chin J Plast Surg, 2016, 32(6): 416-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2016.06.011.
- 9 Bravo-Cuellar A, Hernández-Flores G, Lerma-Díaz JM, et al. Pentoxifylline and the proteasome inhibitor MG132 induce apoptosis in human leukemia U937 cells through a decrease in the expression of Bcl-2 and Bcl-XL and phosphorylation of p65[J]. Biomed Sci, 2013, 28(20): 13-18.
- 10 唐小云,李霞,宋宝辉,等. 小柴胡汤对免疫抑制小鼠脾细胞凋亡的影响及其机制[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(3): 242-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2010.03.020.10.
Tang XY, Li X, Song BH, et al. Influence of bupleuri decoction on the apoptosis of splenic cells of immunosuppressed mice and its mechanism[J]. Int J Immunol, 2010, 33(3): 242-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2010.03.020.10.

(收稿日期:2019-07-08)

本文引用格式:张明,彭强,刘铭. NF- κ B 因子在普萘洛尔治疗裸鼠血管瘤模型过程中的表达[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(8): 655-659. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.008.

Citing this article as: Zhang M, Peng Q, Liu M. The Expression of NF-kappa B in the treatment for infantile hemangioma in nude mice model with propranolol[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(8): 655-659. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.008.