

·论著·

口服普萘洛尔治疗婴幼儿肝血管瘤的临床研究



全文二维码 开放科学码

杨开颖¹ 彭素华¹ 邱桐¹ 代诗懿¹ 张学鹏² 陈思源² 吉毅¹

【摘要】目的 探讨普萘洛尔治疗婴幼儿肝血管瘤(infantile hepatic hemangioma, IHH)的临床疗效。**方法** 回顾性分析2013年至2018年于四川大学华西医院小儿外科接受普萘洛尔治疗的15例肝血管瘤患儿的病例资料。**结果** 15例患儿中男童4例,女童11例。肝脏肿大(9例,占60%)是最常见的临床表现;合并皮肤血管瘤12例(80.0%),甲状腺功能减退5例,心功能不全1例。15例患儿中,弥散性肝血管瘤2例;多发性肝血管瘤13例,其中包含2例“结合性”肝血管瘤。目前8例已经停止治疗,平均治疗时间23.8(18~30)个月;仍在治疗者6例,平均治疗时间20.5(6~41)个月;1例死于心脏衰竭和肝脏肿大引起的多器官功能障碍。治疗起始时最大瘤体平均体积为15.12 cm³,在治疗6个月后,最大瘤体平均体积为6.49 cm³,获得V级及VI级疗效(体积消退≥50%)者8例(53.3%);治疗12个月后,最大瘤体平均体积为3.56 cm³,获得V级或VI级疗效者10例(83.3%)。与治疗起始时瘤体体积相比,治疗第6个月和第12个月时瘤体消退明显,疗效显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。所有患儿平均随访时间为29.5(2~48)个月,随访期间,无一例发生低血压、低血糖、气道高反应等普萘洛尔相关严重副作用,停药后无复发。**结论** 口服普萘洛尔治疗IHH疗效明确,不良反应少,推荐普萘洛尔作为治疗IHH的有效选择药物。

【关键词】 普萘洛尔;肝;血管瘤/药物疗法;治疗结果;儿童

【中图分类号】 R726 R732.2 R735.7

Clinical study of oral propranolol treatment of infantile hepatic hemangioma. Yang Kaiying¹, Peng Suhua¹, Qiu Tong¹, Dai Shiyi¹, Zhang Xuepeng², Chen Siyuan², Ji Yi¹. 1. Department of Pediatric Surgery; 2. Department of Critical Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China. Corresponding author: Ji Yi, Email: jijiyuanyuan@163.com

【Abstract】Objective To assess the efficacy of propranolol treatment for infantile hepatic hemangioma (IHH). **Methods** A retrospective study of symptomatic or potentially symptomatic IHH was conducted between 2013 and 2018. **Results** There were 4 boys and 11 girls. Hepatomegaly (60%) was the predominant clinical presentation. Twelve (80.0%) patients had cutaneous infantile hemangiomas. Hypothyroidism ($n = 5$) and congestive heart failure ($n = 1$) were noted. The lesions were diffuse ($n = 2$) and multifocal ($n = 13$), including ‘combined’ ($n = 2$). All but one child responded well to propranolol dosing. One non-responder died from congestive heart failure and abdominal compartment syndrome. Eight children stopped dosing during a mean duration of therapy of 23.8 (18.0–30.0) months. The remaining 6 patients on propranolol therapy had a mean treatment duration of 20.5 (6.0–41.0) months. The average size of maximum tumor was 15.12 cm³ pre-treatment. At 6 and 12 months post-dosing, the average size of maximal tumor was 6.49 cm³ and 3.56 cm³ respectively. And V/VI treatment response (desizing ≥50%) were observed in 53.3% and 83.3% at 6 and 12 months post-treatment respectively. As compared with initial treatment, propranolol dosing was associated with a

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.02.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81401606/81400862);四川大学优秀青年学者基金资助项目(编号:2015SU04A15);四川省科技厅重点研发项目(编号:2019YFS0322);四川大学华西医院临床孵化项目(编号:2019HXFH056)

作者单位:1. 四川大学华西医院小儿外科(四川省成都市,610041); 2. 四川大学华西医院重症医学科(四川省成都市,610041)

通信作者:吉毅,Email: jijiyuanyuan@163.com

dramatic sizing decline at 6 and 12 months ($P < 0.05$). The mean follow-up period was 29.5 (2.0 - 48.0) months. Recurrent IHH and significant side effects of propranolol were not observed during follow-ups. **Conclusion** Most IHH cases respond well to oral propranolol dosing. And propranolol is an alternative option for IHH due to its definite efficacy and great safety.

【Key words】 Propranolol; Liver; Hemangioma/DT; Treatment Outcome; Child

婴幼儿肝血管瘤 (infantile hepatic hemangioma, IHH) 是婴幼儿时期肝脏最常见的良性肿瘤, 是婴幼儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH) 累及肝脏导致的一种良性病变^[1-3]。临床上 IHH 可分为 3 类: 局灶性、多发性和弥散性^[4]。其中局灶性 IHH 并非真性 IH, 而是先天性快速消退型血管瘤。局灶性 IHH 在出生前就已形成, 出生后不会继续增长, 而是进入快速消退阶段^[4,5]; 其 IH 特异性标志物葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter-1, GLUT-1) 染色阴性^[6]。多发性和弥散性 IHH 是真性 IH, GLUT-1 表达均为阳性, 通常在出生时不会被发现, 出生后与皮肤 IH 有着相似的生长特征^[4,5]。目前, 普萘洛尔已经成为治疗皮肤 IH 的一线用药^[7]。然而, 应用普萘洛尔治疗 IHH 却鲜有报道。本研究回顾性分析 2013—2018 年在四川大学华西医院小儿外科接受口服普萘洛尔治疗的 15 例 IHH 患儿临床资料, 现报道如下。

材料与方法

一、临床资料

本研究回顾性收集 2013—2018 年在四川大学华西医院小儿外科诊断为多发性 IHH 和弥散性 IHH 的患儿作为研究对象, 纳入标准: ①多发性 IHH; ②弥散性 IHH。排除标准: ①局灶性 IHH; ②其他脉管源性肿瘤或实体肿瘤, 如卡波西样血管内皮瘤、肝母细胞瘤等。IHH 的诊断主要依靠影像学检查, 超声下可见病灶内强回声, 并伴有不规则低回声信号; MRI 检查具有特异性, T1 像多可见低信号或等信号, T2 像呈高信号, 边界清晰^[2,8]。本研究最终纳入 15 例 IHH 患儿。收集患儿的诊断年龄、性别、临床表现、实验室检查、影像学检查 (B 超、CT 或 MRI)、治疗方法和疗效等临床资料。15 例中男童 4 例, 女童 11 例, 年龄 1 个月 6 天至 2 岁 2 个月, 中位年龄 4.2 个月。多发性 IHH 13 例, 其中包含 2 例“结合性”IHH; 弥散性 IHH 2 例。1 例因黄疸就诊发现; 4 例因 B 超检查偶然发现; 4 例因腹胀或肝脏肿大就诊发现; 6 例因皮肤多发血管瘤筛查发现。

二、IHH 分类及定义

依据 2007 年波士顿儿童医院 Christison-Lagay 等^[4]的分类标准, 多发性 IHH 定义为肝脏中存在多个病灶, 但各病灶之间并未融合, 存在正常的肝组织以分隔病灶; 弥散性 IHH 定义为大量的正常肝组织被无数个中心增强的病灶所替代, 病灶之间发生融合。本研究中所有病例初筛时行腹部超声检查, 发现肝脏有异常时再进一步行 CT 和 (或) MRI 检查以明确其为多发性 IHH 还是弥散性 IHH。依据现有分类标准可知, 多发性 IHH 与弥散性 IHH 的本质区别在于正常肝脏组织被瘤体所替代的程度。本研究发现, 在多发性 IHH 中有 2 例影像学特征表现兼具多发性 IHH 与弥散性 IHH 的共同特点, 即: 病灶数量太多以致无法计算, 同时部分病灶又出现了融合。故而在多发性 IHH 病例中, 对于兼具多发性与弥散性 IHH 特征的病例, 本研究称之为“结合性”IHH (图 1)。

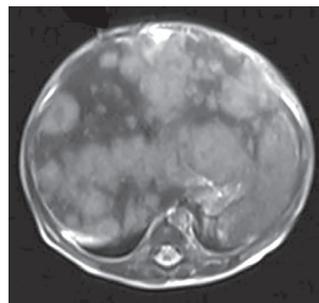


图 1 “结合性”肝血管瘤 MRI 图 注 磁共振 T2 像水平位显示肝内无数个高信号血管瘤, 部分瘤体发生融合, 部分瘤体间存在正常肝组织

Fig. 1 Representative magnetic resonance imaging (MRI) of ‘combined’ infantile hepatic hemangioma. Innumerable lesions with high signal intensity were found in liver on T2 and some lesions had coalesced while others had parenchyma between them

三、治疗方法

所有患儿接受口服普萘洛尔片治疗。在治疗开始前, 所有患儿常规行心电图、超声心动图、血压、心率和血糖的监测。治疗开始后, 第 1 周的剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 3 次服用, 每次间隔 6 ~ 8 h, 在进食同时或进餐后 15 min 内服用, 严禁空腹服用, 以减少低血糖发生的可能。如在治疗第 1 周内未出现如严重腹泻、咳嗽、低血压、低血糖等并发症, 则从第 2 周开始, 剂量调整为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,

药物用法不变,以后按照患儿体重调整每日所需药物总剂量。

四、疗效评估与随访

疗效主要从以下三方面进行评估:①每次门诊复查随访时,用相机拍照采集患儿皮肤 IH 信息,并记录皮肤瘤体面积大小(以最大直径×最大宽径为标准计算皮肤 IH 面积),用来对比治疗前后皮肤 IH 面积的消退情况^[9];②IHH 瘤体变化主要通过对比治疗起始时、治疗第6个月和第12个月时 MRI 的结果,其后再依据患儿病情确定复查时间。每次复查后,均记录当次 MRI 检查时最大瘤体体积大小,并以治疗前后最大瘤体体积的变化来评估瘤体消退情况;③患儿的临床症状和(或)疾病导致的并发症有无改善。

皮肤 IH 的疗效评价标准^[10]:Ⅳ级:瘤体面积缩小>75%;Ⅲ级:50%<瘤体面积缩小≤75%;Ⅱ级:25%<瘤体面积缩小≤50%;Ⅰ级:瘤体面积缩小≤25%。IHH 疗效评价标准:Ⅰ级,瘤体体积增大≥5%;Ⅱ级,瘤体体积缩小<5%或瘤体体积增大<5%;Ⅲ级,5%≤瘤体体积缩小<25%;Ⅳ级,25%≤瘤体体积缩小<50%;Ⅴ级,50%≤瘤体体积缩小<75%;Ⅵ级,75%≤瘤体体积缩小<100%或瘤体完

全消退(100%)。

治疗开始后的第1周、第1个月、第3个月和第6个月分别到门诊复查,其中第1个月和第3个月需复查腹部彩超,第6个月需复查 MRI;治疗6个月,每隔6个月门诊复查1次,同时还需复查 MRI;治疗结束后,每隔1年门诊随访1次。平均随访时间23.9个月,随访时间2~46个月,无一例失访。

五、统计学处理

应用 SPSS 23.0 软件包进行数据的整理与分析,采用配对样本 t 检验比较治疗前后瘤体体积大小。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

一、临床特征

肝脏肿大是 IHH 最常见的临床表现,占60%(9/15);其次是腹胀,占20%(3/15)。12例(80.0%)合并皮肤血管瘤;11例(73.3%)皮肤多发血管瘤>5个;5例伴发甲状腺功能减退者,其促甲状腺激素水平为14.02~73.79 mU/L(正常值:0.27~4.2 mU/L);1例伴有心功能不全。具体临床资料见表1。

表1 15例肝血管瘤患者的临床特征及治疗结果
Table 1 Clinical features, treatments and outcomes of 15 infantile hepatic hemangiomas

序号	性别	年龄	辅助检查	分类	皮肤 IH	症状与体征	并发症	治疗时间(月)	随访时间(月)	瘤体起始体积 (cm ³) [‡]	治疗6个月后瘤体体积 (cm ³) [‡]	治疗12个月后瘤体体积 (cm ³) [‡]
1	女	3个月15天	US + MRI	多发性	无	无	无	16	46	39.06	11.72	3.91
2	男	4个月	US + MRI	多发性	有	肝脏增大	无	22	34	12.96	6.09	3.89
3	女	2个月6天	US + MRI	多发性	无	肝脏增大	无	30 [†]	27	17.33	10.92	9.01
4	女	2岁2个月	US + CT + MRI	弥散性	有	腹胀、肝脏增大	心力衰竭,甲状腺功能减退	4	4	37.44	死亡	死亡
5	男	2个月15天	US + MRI	多发性	有	肝脏增大	无	24	36	7.14	3.21	1.71
6	女	3个月18天	US + MRI	多发性	有	肝脏增大	无	25	30	40.32	16.93	8.06
7	女	1个月6天	US + MRI	结合性	有	无	无	39 [†]	36	6.32	4.74	3.54
8	男	1个月15天	US + MRI	多发性	有	肝脏增大	无	22	48	7.20	2.66	1.15
9	女	1个月15天	US + MRI	多发性	无	黄疸	无	25	36	5.12	1.89	0.92
10	女	3个月	US + MRI	多发性	有	无	无	18 [†]	16	12.24	7.34	4.28
11	女	1个月15天	US + MRI	弥散性	有	腹胀、肝脏增大	甲状腺功能减退	20 [†]	18	8.25	5.78	3.63
12	女	1个月15天	US + MRI	多发性	有	肝脏增大	肝脏增大	28	40	6.72	3.16	1.55
13	女	7个月	US + MRI	多发性	无	无	甲状腺功能减退	8 [†]	6	10.08	7.56	-
14	男	1个月21天	US + MRI	结合性	有	腹胀、肝脏增大	甲状腺功能减退	26	30	7.24	2.76	1.02
15	女	2个月24天	US + MRI	多发性	有	无	甲状腺功能减退	8 [†]	6	9.35	6.08	-

注 † 治疗仍在继续,‡ 最大瘤体体积

二、治疗效果

本研究中,初始诊断时有6例伴有并发症,其余9例虽然无明显并发症,但是短期内复查彩超,发现肝脏瘤体明显增长,为防止远期并发症的出现,这9例也一并纳入治疗。治疗前,最大瘤体平均体积为 15.12 cm^3 ($5.12\sim 39.06\text{ cm}^3$)。治疗6个月后,平均最大瘤体体积为 6.49 cm^3 ,其中瘤体消退50%以上者8例(8/15,53.3%)(图2);V级以下疗效者7例(7/15,46.7%),包括1例治疗无效死亡患儿。治疗6个月与治疗起始时瘤体体积相比,疗效显著,差异具有统计学意义($t=3.317, P=0.006$)。治疗12个月后,平均最大瘤体体积 3.56 cm^3 ,其中V级或VI级疗效者10例(10/12,83.3%),与治疗起始时瘤体体积相比效果显著($t=3.450, P=0.005$)。伴皮肤IH患儿中,IV级消退者12例。对于有甲状腺功能减退患儿,在普萘洛尔和甲状腺素联合治疗后,甲状腺功能都恢复正常,平均服用甲状腺素的时间为1.2个月。

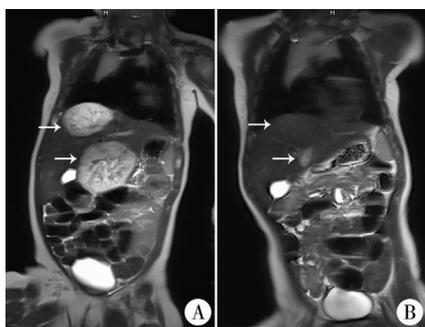


图2 口服普萘洛尔治疗3月龄多发性肝血管瘤患儿MRI结果 A:治疗前,MRI冠状位T2像显示肝内多发血管瘤; B:治疗6个月后,MRI冠状位T2像显示瘤体明显消退

Fig.2 Magnetic resonance imaging (MRI) changes of multifocal infantile hepatic hemangioma before and after propranolol dosing in a 3-month-old girl

截止目前,治疗结束者有8例,平均治疗时间为23.8个月,治疗时长18~30个月;仍在继续治疗者6例,平均治疗时间20.5个月,治疗时长为6~41个月;死亡1例,该患儿死于心力衰竭和肝脏肿大引起的多器官功能障碍。14例存活患儿平均随访时间29.5个月,随访时长为2~48个月。在门诊随访过程中,无复发病例。在整个治疗过程中,无一例出现气道高反应性、低血糖、支气管痉挛等副作用。

讨论

IHH临床表现不一,轻者可无症状,严重者可危及生命。常见临床表现包括:肝脏增大、腹胀、黄

疸、贫血等,严重者可导致呼吸困难、心力衰竭和甲状腺功能减退等并发症^[2,11]。由于IHH具有和皮肤IH一样的生长特点,未经治疗或者未能及时发现的多发性IHH将会持续生长,最终可能演化成弥散性病灶^[11,12]。相比于多发性IHH,弥散性IHH的临床症状更重,更易导致严重并发症,病死率更高^[7,11]。几乎所有弥散性IHH患儿后期都会发生甲状腺功能减退^[3,12]。此外,还可因肝脏肿大导致腹腔间隔室综合症的发生,最终出现心力衰竭或多器官系统衰竭而致患儿死亡。

目前,IHH主要以药物治疗为主。药物包括激素、干扰素、化疗药物及普萘洛尔等。激素在过去很长一段时间内被视为治疗皮肤IH或者IHH的一线药物,但其失败率可高达25%,且常常带来明显的副作用,如生长迟缓、库欣综合征及免疫抑制等^[3]。

自2008年Léauté-Labrèze等^[13]首次报道普萘洛尔治疗严重皮肤IH的显著疗效后,普萘洛尔逐渐成为治疗皮肤IH的一线用药^[7]。临床随机试验也证实普萘洛尔的安全性及有效性均高于激素^[14]。普萘洛尔促进血管瘤消退的机制复杂多样,包括促进血管瘤周细胞调控的血管收缩,抑制血管生成与血管发生和降低肾素-血管紧张素系统的活性等^[15]。近期,有文献报道服用普萘洛尔治疗IHH取得良好效果^[16,17]。Varrasso等^[16]研究发现,以 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量服用普萘洛尔治疗IHH,治疗第6周时瘤体体积便有轻度缩小,治疗12个月时,瘤体明显消退,治疗24个月时,瘤体达到完全消退。Tasseh等^[17]研究发现,服用普萘洛尔($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)1个月后,IHH瘤体缩小20%,治疗8.5个月后,瘤体缩小48%,且整个治疗过程中均未出现普萘洛尔治疗相关并发症。在本研究中,除1例死亡外,其余14例在服用普萘洛尔治疗6个月及12个月后,其最大瘤体平均体积分别缩小57.1% (6.49 cm^3)与76.5% (3.56 cm^3),获得V级及VI级疗效者比例分别达53.3% (8例)与83.3% (10例)。相比于治疗起始时的瘤体体积,治疗6个月与12个月后疗效明显;此外,在随访过程中并没有发现普萘洛尔相关并发症发生。1例死亡可能与患儿就诊时年龄较大,未能早期接受系统治疗,错过了普萘洛尔治疗最佳时机,导致瘤体没有得到很好控制有关;此外,就诊时患儿已并发心力衰竭与弥散性病灶等危险因素,最终导致患儿死亡^[11]。

目前普萘洛尔治疗IHH的停药时机仍存在争

议。临床上不同患儿可能存在不同的症状与并发症,通常难以形成统一的治疗标准。因此,常规的门诊复查随访尤为重要,可以及时有效地针对每位患儿的病情变化制定个体化诊治方案,从而更好地把握停药时机。本研究平均随访时间 29.5 个月。在整个随访期间,没有复发病例出现。部分仍继续接受普萘洛尔治疗的患儿,最主要的原因是瘤体并未达到最大消退程度。我们建议,当瘤体消退达到最大程度,且影像学复查显示瘤体不再明显缩小时,可缓慢停药。但停药后,仍需定期监测瘤体变化,直至瘤体完全消退^[7]。

综上所述,口服普萘洛尔治疗 IHH 没有明显毒副作用,不良反应少,疗效明确,我们推荐普萘洛尔作为治疗 IHH 的一线药物。

参考文献

- Hsi Dickie B, Fishman SJ, Azizkhan RG. Hepatic vascular tumors[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23 (4): 168 - 172. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.018.
- Iacobas I, Phung TL, Adams DM, et al. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring[J]. *J Pediatr*, 2018, 203: 294 - 300. e2. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.08.012.
- Gnarra M, Behr G, Kitajewski A, et al. History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis[J]. *World J Clin Pediatr*, 2016, 5 (3): 273 - 280. DOI:10.5409/wjcp.v5.i3.273.
- Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42 (1): 62 - 68. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2006.09.041.
- Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47 (1): 165 - 170. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2011.10.037.
- Roebuck D, Sebire N, Lehmann E, et al. Rapidly involuting congenital haemangioma (RICH) of the liver[J]. *Pediatr Radiol*, 2012, 42 (3): 308 - 314. DOI:10.1007/s00247-011-2268-z.
- Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas[J]. *Pediatrics*, 2019, 143 (1). DOI:10.1542/peds.2018-3475.
- 曲志博, 刘连新. 小儿肝脏血管瘤的诊疗进展[J]. *临床小儿外科杂志*. 2016, 15 (4): 393 - 396. DOI:10.3969/j.issn.671-6353.2016.04.024.
- Qu ZB, Liu LX. Advances in the diagnosis and treatment of infantile hepatic hemangioma[J]. *J Clin Ped Sur*, 2016, 15 (4): 393 - 396. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.04.024.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment[J]. *Pediatrics*, 2006, 118 (3): 882 - 887. DOI:10.1542/peds.2006-0413.
- 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.
- Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al. Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50 (5): 837 - 841. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.056.
- Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al. Impact of screening for hepatic hemangiomas in patients with multiple cutaneous infantile hemangiomas[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32 (6): 808 - 812. DOI:10.1111/pde.12656.
- Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (24): 2649 - 2651. DOI:10.1056/NEJM0708819.
- Kim KH, Choi TH, Choi Y, et al. Comparison of efficacy and safety between propranolol and steroid for infantile hemangioma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2017, 153 (6): 529 - 536. DOI:10.1001/jamadermatol.2017.0250.
- 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.
- Varrasso G, Schiavetti A, Lanciotti S, et al. Propranolol as first-line treatment for life-threatening diffuse infantile hepatic hemangioma: A case report[J]. *Hepatology*, 2017, 66 (1): 283 - 285. DOI:10.1002/hep.29028.
- Al Tasseh F, El-Khansa M, Abd O, et al. Diffuse hepatic hemangioma with single cutaneous hemangioma: an alerting occurrence[J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5 (6): 887 - 890. DOI:10.1002/ccr3.963.

(收稿日期:2019-08-14)

本文引用格式:杨开颖, 彭素华, 邱桐, 等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿肝血管瘤的临床研究[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19 (2): 145 - 149. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.02.011.

Citing this article as: Yang KY, Peng SH, Qiu T, et al. Clinical study of oral propranolol treatment of infantile hepatic hemangioma[J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19 (2): 145 - 149. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.02.011.