

儿童实体肿瘤合并高血压与心肌肥厚 3 例诊治分析及文献复习



全文二维码

丁浙玉 王金湖 王棋 李雅雯 熊洁妮 蔡嘉斌 贺敏 管忠海 舒强

浙江大学医学院附属儿童医院肿瘤外科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052

通信作者: 舒强, Email: shuqiang@zju.edu.cn

【摘要】 目的 分析儿童肿瘤引发高血压与心肌肥厚的相关因素, 并探讨其诊治策略。 **方法** 回顾性分析浙江大学医学院附属儿童医院于 2015—2020 年收治的 3 例儿童肿瘤合并高血压与心肌肥厚患儿的临床资料, 观察年龄、病理类型、肿瘤大小以及位置等与高血压及心肌肥厚发生的关系, 总结其综合治疗经验与预后。 **结果** 3 例患儿发病时年龄均 < 1 岁, 均因腹部肿物就诊, 均合并高血压, 超声均提示明显的心肌肥厚和左室射血功能下降。3 例肿瘤类型分别为神经母细胞瘤、肾母细胞瘤和畸胎瘤。均于术前予降压、强心等综合治疗, 在血压相对平稳的情况下均顺利完成手术治疗。术后血压均逐步恢复正常, 心肌肥厚逐步缓解, 心功能逐步改善。 **结论** 不同肿瘤可能通过不同机制引发高血压, 小婴儿高血压较难早期发现, 持续高血压可能引发心肌肥厚和心功能不全。切除肿瘤是缓解高血压、改善心肌肥厚及心功能的根本性治疗手段。小婴儿心肌肥厚在尽早干预下可有较大机会逆转。

【关键词】 高血压/病因学; 高血压/治疗; 心肌肥厚; 神经母细胞瘤/并发症; 神经母细胞瘤/外科学; Wilms 瘤/并发症; Wilms 瘤/外科学; 畸胎瘤/并发症; 畸胎瘤/外科学; 治疗结果

基金项目: 浙江省自然科学基金青年项目 (LQ20H160027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202111043-017

Solid Tumor with hypertension and myocardial hypertrophy in children: report of 3 cases and literature review

Ding Zheyu, Wang Jinhua, Wang Qi, Li Yawen, Xiong Jieni, Cai Jiabin, He Min, Guan Zhonghai, Shu Qiang
Department of Oncology Surgery, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Shu Qiang, Email: shuqiang@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective The purpose of the study is to analyze the related factors of hypertension and myocardial hypertrophy secondary to solid tumors in children and explore the diagnosis and treatment strategies. **Methods** Three cases of hypertension and myocardial hypertrophy secondary to solid tumors were admitted to Children's Hospital Zhejiang University School of Medicine from 2015 to 2020. The treatment process and clinical data were studied retrospectively. The relationship between age, pathological diagnosis, tumor size, tumor location, hypertension and myocardial hypertrophy was analyzed. **Results** The onset age of the 3 cases were all under 1 year old. All 3 cases presented with abdominal mass and were diagnosed with obvious hypertension after admission. Ultrasonography indicated obvious myocardial hypertrophy and decreased left ventricular ejection function. The tumor types of 3 patients included neuroblastoma, nephroblastoma and teratoma. All patients were treated with hypotension and cardiotonic therapy before operation, and the operation was successfully completed under the condition of relatively stable blood pressure. Postoperative blood pressure level gradually returned to normal, cardiac hypertrophy gradually relieved, and cardiac function gradually improved. **Conclusion** Hypertension could be caused by different tumors through different mechanisms. Hypertension in small infants is difficult to detect early, and persistent hypertension may lead to myocardial hypertrophy and cardiac insufficiency. Complete resection of tumor is the key step in the treatment and in relieving hypertension and improving myocardial hypertrophy and cardiac function. Myocardial hypertrophy in young infants has a good chance of being

reversed by early intervention.

【Key words】 Hypertension/ET; Hypertension/TH; Myocardial Hypertrophy; Neuroblastoma/CO; Neuroblastoma/SU; Wilms Tumor/CO; Wilms Tumor/SU; Teratoma/CO; Teratoma/SU; Treatment Outcome

Fund program: Natural Science foundation of Zhejiang Province(LQ20H160027)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202111043-017

高血压发生在婴儿时期的概率通常很低,可能与血管病变、肾脏及心脏疾病、神经内分泌系统疾病等有关。高血压继发于肿瘤的机制较多,包括肾动脉受压或牵拉导致狭窄、儿茶酚胺类物质过度释放、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活等以及其他未知原因^[1-2]。婴儿的心肌肥厚临床上也较为罕见,通常分为先天性肥厚型心肌病和继发性心肌肥厚。肿瘤是引发继发性心肌肥厚的可能原因之一,其机制包括儿茶酚胺类物质引起血管收缩和冠状血管痉挛、 β -肾上腺素能受体下调、自由基的产生和促进钙流入肌膜等^[3]。临床上,肿瘤可引起高血压进而引发心肌肥厚,也可以直接引起心肌肥厚而不伴有血压升高^[4]。浙江大学医学院附属儿童医院于2015年至2020年收治了3例实体肿瘤合并高血压与心肌肥厚的患儿,现将3例患儿临床资料和诊治情况报告如下。本研究已通过浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会批准(审批号:2022-IRB-134)。

材料与方法

病例1,男,初诊年龄8个月9天。因发现腹部肿物一周余入院。患儿入院前1周常规体检发现左腹部肿块,无其他阳性症状。查体:全身浅表淋巴结无明显肿大,心脏听诊未闻及杂音,左腹部可扪及包块,活动度差,边界不清。血压115/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。腹部增强CT提示后腹膜腹主动脉旁左侧软组织肿块影,约5.6 cm×5.2 cm大小,伴左肾动脉包埋改变,考虑神经母细胞瘤,三维重建见图1。心脏超声检查显示左心室增大,内膜增厚,左室后壁心内膜增厚达0.56 cm,左心收缩功能减低,射血分数(ejection fraction, EF)为46%。心电图提示左心室高电压。胸片提示心影大。肿瘤标志物检查提示神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)41.32 ng/mL(正常范围0~16.3 ng/mL);脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)7 855 pg/mL(正常范围:<135 pg/mL)。初步诊断为:腹膜后肿瘤,高血压,心肌肥厚,心功能不全。予氢氯噻嗪、螺内酯及卡托普利降血压,地高辛改

善心功能。入院后第14天血压相对稳定后行左后腹膜肿瘤切除+后腹膜淋巴结清扫术,术中见肿块位于左侧后腹膜肾上腺区,大小约4.0 cm×6.0 cm×8.0 cm,左侧肾动静脉被肿瘤包绕。术后病理结果为左后腹膜神经母细胞瘤(低分化,低MKI)。术后继续口服氢氯噻嗪、螺内酯、卡托普利及地高辛,逐渐减量直至停药。术后3个月复查心脏超声,左室后壁心内膜厚度为0.33 cm,EF值57%;术后6个月左右复查心脏超声,心内膜厚度正常,EF值>60%。

病例2,男,初诊年龄5个月1天,因发现腹部肿物2周入院。查体:全身浅表淋巴结无明显肿大,心肺听诊无阳性体征,右侧腹部可扪及大小约10.0 cm×6.0 cm包块,质硬,触痛不明显,较固定。腹部增强CT提示右肾巨大占位(10.1 cm×7.0 cm×8.8 cm),考虑多房型囊性肾瘤、囊性部分分化型肾母细胞瘤可能,三维重建见图2。心脏超声提示心内膜增厚达0.39 cm,左心收缩功能减低,EF值40%。心电图提示左心室增大。胸片无明显异常。心肌标志物肌酸肌酶同工酶(creatinine kinase myocardial band, CKMB)质量7.4 ng/mL(正常值<5.2 ng/mL)。血压100~120 mmHg/50~70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。初步诊断为右肾肿瘤,高血压,心肌肥厚,心功能不全。予口服卡托普利片及地高辛。入院第4天血压相对稳定后行肾肿瘤切除术,术中见肿瘤大小约10.0 cm×8.0 cm×8.0 cm,来源于右侧肾脏。术后病理结果为右肾囊性部分分化型肾母细胞瘤。继续口服卡托普利及地高辛,手术后15 d内血压波动在80~100 mmHg/40~50 mmHg,收缩压和舒张压均有明显下降趋势。术后3个月复查心脏超声,左室心内膜厚度为0.29 cm,EF值58%;术后7个月复查心脏超声,左室心内膜厚度正常,EF值>60%。

病例3,女,初诊年龄4个月,因发现腹部肿物1周余入院。患儿在当地医院因血压高、尿偏少,考虑肿瘤压迫肾血管所致可能性大,予口服氢氯噻嗪、螺内酯及卡托普利后症状稍改善后转本院。查体:全身浅表淋巴结无明显增大,心律齐,心音低钝,心尖区可闻及Ⅱ~Ⅲ/6级收缩期杂音,右上腹可扪及巨大肿物,大小约10.0 cm×10.0 cm,质硬,

活动度差。血压 121/77 mmHg。腹部增强 CT 提示腹部巨大混杂密度占位,大小约为 13.0 cm × 8.8 cm × 13.8 cm,肾动脉被肿块包绕,明显变长,部分肾动脉管腔纤细,考虑腹膜后畸胎瘤。三维重建见图 3。心脏超声提示心内膜增厚,左心室收缩功能降低,EF 为 42.5%。心电图提示右心室高电压,胸片提示两肺纹理增多。肿瘤标志物甲胎蛋白 2 490 ng/mL (参考范围 25 ~ 100 ng/mL)。心肌标志物肌钙蛋白 I 0.5720 ng/mL (参考范围 <0.0156 ng/mL),CKMB 质

量 5.4 ng/mL (正常值 <3.1 ng/mL),B 型钠尿肽 821 pg/mL (参考范围 <135 pg/mL)。初步诊断为腹膜后肿瘤、高血压、心肌肥厚、心功能不全。予氢氯噻嗪、螺内酯及卡托普利口服治疗,入院第 3 天血压相对稳定后行右侧腹膜后肿瘤切除术(保留肾脏)。术中见肿瘤大小约 15.0 cm × 14.0 cm × 9.0 cm,向右侧肾门延伸,将右肾推挤向盆腔,完全包绕下腔静脉、右肾动静脉,并包绕右肾内侧上面。术后病理结果为未成熟畸胎瘤(Ⅲ级)。

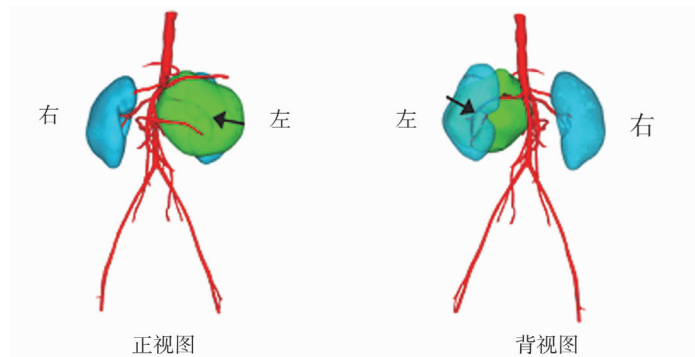


图1 左后腹膜神经母细胞瘤三维重建视图 左腹膜后占位位于腹主动脉与左肾之间,左肾动脉被包绕;绿色示占位,红色示动脉,蓝色示肾脏,箭头示肾动脉

Fig.1 3D reconstruction of case 1

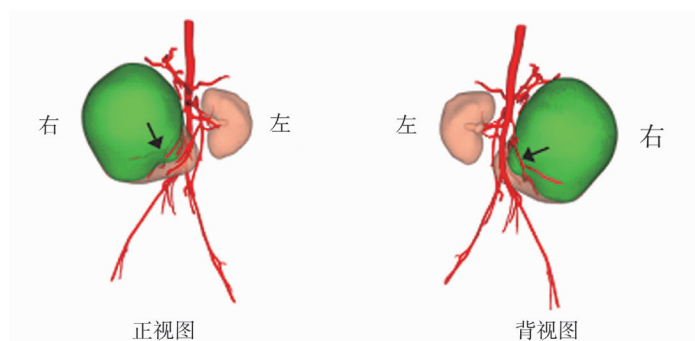


图2 右肾囊性部分分化型肾母细胞瘤三维重建视图 起源于右肾的巨大占位,肾动脉被拉长,全程细小;绿色示占位,红色示动脉,粉色示肾脏,箭头示肾动脉

Fig.2 3D reconstruction of case 2

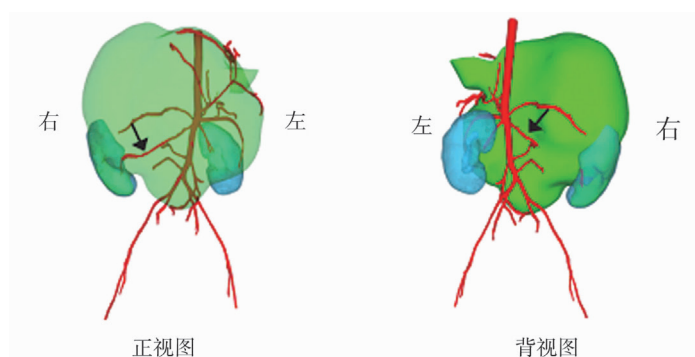


图3 未成熟畸胎瘤三维重建视图 腹部巨大占位,右肾动脉受压管腔变细长;绿色示占位,红色示动脉,蓝色示肾脏,箭头示肾动脉

Fig.3 3D reconstruction of case 3

继续予氢氯噻嗪、螺内酯及卡托普利口服,四肢血压监测仍偏高,波动在100~120 mmHg/50~60 mmHg,肾素、血管紧张素及醛固酮测定值明显偏高,加用强的松及地高辛口服。术后第15~20 d血压在75~90 mmHg/37~52 mmHg,回当地医院治疗。电话随访患儿于术后3个月左右停药,血压基本恢复正常,心脏超声显示心内膜厚度正常,心功能改善,EF值>60%。

讨 论

高血压在婴儿期的发生概率通常很低,婴儿心肌肥厚临床上也较罕见。本组3例发病年龄均<1岁,均因腹部肿块就诊,均存在高血压、心肌肥厚、心功能不全、腹膜后占位。术后病理诊断为不同类型肿瘤,手术切除肿瘤后血压均逐步降至正常,心肌肥厚逐步缓解,心功能逐渐恢复。分析3例同时存在高血压及心肌肥厚的原因,考虑为肿瘤引发高血压,进而引起心肌肥厚的可能性较大。神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、畸胎瘤均为儿童较为常见实体肿瘤,可能通过不同的机制引发高血压与心肌肥厚^[5-10]。神经母细胞瘤引起高血压的机制可能为:①肿瘤直接压迫或过度牵拉肾脏及肾血管,引起肾脏血管狭窄,肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活;②部分神经母细胞过度分泌儿茶酚胺类物质,引起全身血管舒缩变化。病例1三维视图显示左肾动脉被肿瘤包绕,考虑肾动脉受压,过度激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统引起高血压和心肌肥厚。虽然该例围术期并未监测儿茶酚胺水平,但不能排除其影响。既往有多篇文献共报道7例神经母细胞瘤引起继发性心肌病变,以扩张型心肌病表现为主;其中3例存在心肌肥厚表现,同时伴血儿茶酚胺类物质升高以及肿瘤包绕或牵拉肾脏血管;在切除肿瘤后,心肌病均得到改善,血压恢复正常^[4,11-15]。

肾母细胞瘤伴高血压及心肌病变临床少见,有文献报道切除肿瘤后血压恢复正常、心肌改善^[16-19]。肾母细胞瘤引起高血压和心肌肥厚的机制,一方面涉及肾脏本身病变引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统异常活跃,醛固酮分泌增多,血压升高;另一方面肿瘤压迫肾血管也会引起血压升高,进而引起心肌肥厚^[20-22]。另外相关研究也表明,肿瘤本身的内分泌性及肿瘤对肾脏血管的影响,归根于肾素水平的升高。也有研究推测肾母细胞瘤也

可能产生肾素或儿茶酚胺以外的其他血管活性介质^[18,23]。张冬云等^[24]等报道2例肾母细胞瘤合并高血压及心功能低下,考虑其高血压的原因主要与高肾素活性有关,而心功能不全的原因与高血压有关。

畸胎瘤引起高血压的主要机制是肿瘤压迫肾脏和肾血管。王宇锋等^[25]对小儿腹膜后畸胎瘤引起可逆性心肌病的原因进行了分析,其原因包括畸胎瘤自身分泌儿茶酚胺类物质。肾素分泌性畸胎瘤引起高血压的病例既往也有报道^[8]。本组中病例3肿瘤巨大使右肾动脉受压、管腔变细长,进而引起高血压和心肌肥厚。

手术切除肿瘤是这类患儿改善高血压及心功能不全的关键手段,此外围术期管理至关重要。严重心肌肥厚、心功能不全以及肿瘤的复杂性,对手术的安全性是重大挑战,让临床治疗决策面临困难。关于手术时间点的选择,我们认为不需要完全控制血压至正常,但关于血压控制的标准及稳定时间目前没有精确的数据,建议经心内科及麻醉科评估,选择个体化精准方案,一般在患儿尚未出现心力衰竭等严重症状前尽早切除肿瘤。术中血压的控制需要麻醉技术来配合。密切监测血压及心功能,合理有效应用降压和强心药物,确保血压相对稳定,是保障手术安全的重要措施。术后应继续合理应用降压及改善心肌的药物,根据血压及心脏超声结果逐步调整药物剂量直至停药。小婴儿高血压症状早期较难发现,确诊时常已引起继发性心内膜改变,但年龄小可能是心肌肥厚容易逆转的有利因素。

总之,不同类型儿童实体肿瘤可能通过不同机制引发高血压和心肌改变,切除肿瘤是缓解高血压、改善心肌肥厚和心功能不全的根本性治疗手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为丁浙玉、王棋、李雅雯、熊洁妮、管忠海,论文调查设计为丁浙玉、舒强、王金湖,数据收集与分析为丁浙玉、蔡嘉斌、贺敏,论文结果撰写为丁浙玉,论文讨论分析为丁浙玉

参 考 文 献

- [1] Madre C, Orbach D, Baudouin V, et al. Hypertension in childhood cancer: a frequent complication of certain tumor sites[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2006, 28(10): 659-664. DOI: 10.1097/01.mph.0000212995.56812.bb.
- [2] Starr MC, Flynn JT. Neonatal hypertension: cases, causes, and clinical approach[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(5): 787-799. DOI: 10.1007/s00467-018-3977-4.
- [3] Sardesai SH, Mourant AJ, Sivathandon Y, et al. Phaeochromocytoma

- ma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure[J]. Br Heart J, 1990, 63 (4): 234-237. DOI: 10. 1136/hrt. 63. 4. 234.
- [4] Kwok SY, Cheng FW, Lo AF, et al. Variants of cardiomyopathy and hypertension in neuroblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36 (3): e158-e161. DOI: 10. 1097/MPH. 0b013e318290c628.
- [5] Whittle SB, Smith V, Doherty E, et al. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma[J]. Expert Rev Anti-cancer Ther, 2017, 17 (4): 369-386. DOI: 10. 1080/14737140. 2017. 1285230.
- [6] Tas ML, Nagtegaal M, Kraal K, et al. Neuroblastoma stage 4S: Tumor regression rate and risk factors of progressive disease[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67 (4): e28061. DOI: 10. 1002/pbc. 28061.
- [7] Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children[J]. J Pediatr Urol, 2009, 5 (1): 56-65. DOI: 10. 1016/j. jpuro. 2008. 08. 007.
- [8] Pursell RN, Quinlan PM. Secondary hypertension due to a renin-producing teratoma[J]. Am J Hypertens, 2003, 16 (7): 592-595. DOI: 10. 1016/s0895-7061(03)00865-3.
- [9] 张柳慧, 吴晔明. 儿童肿瘤临床分子诊断研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13 (3): 233-235. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2014. 03. 019.
- Zhang LH, Wu YM. Advances in research of clinical molecular diagnosis in childhood tumors[J]. J Clin Ped Sur, 2014, 13 (3): 233-235. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2014. 03. 019.
- [10] 陈籽荣, 厉亚坤, 万锋. 儿童神经肿瘤临床和病理特点[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18 (9): 723-727. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 09. 003.
- Chen ZR, Li YK, Wan F. Clinicopathological features of children with neurological tumors[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18 (9): 723-727. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 09. 003.
- [11] Rosti L, Festa P, Corbetta C. Rapid reversal of dilated cardiomyopathy following removal of neuroblastoma[J]. Cardiol Young, 1999, 9 (5): 519-521. DOI: 10. 1017/s1047951100005473.
- [12] Kato M, Hirata S, Kikuchi A, et al. Neuroblastoma presenting with dilated cardiomyopathy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50 (2): 391-392. DOI: 10. 1002/pbc. 21065.
- [13] Joseph T, Olivier B, Magnier S, et al. Cardiomyopathy induced by catecholamines in neuroblastoma[J]. Arch Pediatr, 1997, 4 (1): 32-35. DOI: 10. 1016/s0929-693x(97)84303-5.
- [14] Sendo D, Katsuura M, Akiba K, et al. Severe hypertension and cardiac failure associated with neuroblastoma: a case report[J]. J Pediatr Surg, 1996, 31 (12): 1688-1690. DOI: 10. 1016/s0022-3468(96)90051-2.
- [15] Singh HR, Paules M, Forbes TJ, et al. Reversible dilated cardiomyopathy and neuroblastoma[J]. J Pediatr, 2005, 147 (2): 271. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2004. 12. 030.
- [16] Sosnowska-Sienkiewicz P, Gowin E, Jończyk-Potoczna K, et al. Bilateral Nephroblastoma with Dilated Cardiomyopathy as an Indication for Off-Protocol Treatment: A Case Report[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (24): 9483. DOI: 10. 3390/ijerph17249483.
- [17] Stine KC, Goertz KK, Poisner AM, et al. Congestive heart failure, hypertension, and hyperreninemia in bilateral Wilms' tumor: successful medical management[J]. Med Pediatr Oncol, 1986, 14 (1): 63-66. DOI: 10. 1002/mpo. 2950140115.
- [18] Trebo MM, Mann G, Dworzak M, et al. Wilms tumor and cardiomyopathy[J]. Med Pediatr Oncol, 2003, 41 (6): 574. DOI: 10. 1002/mpo. 10398.
- [19] Chalavon E, Lampin ME, Lervat C, et al. Dilated cardiomyopathy caused by wilms tumor[J]. Pediatr Emerg Care, 2017, 33 (1): 41-42. DOI: 10. 1097/pec. 0000000000000338.
- [20] Mitchell JD, Baxter TJ, Blair-West JR, et al. Renin levels in nephroblastoma (Wilms' tumour). Report of a renin secreting tumour[J]. Arch Dis Child, 1970, 45 (241): 376-384. DOI: 10. 1136/adc. 45. 241. 376.
- [21] Spahr J, Demers LM, Shochat SJ. Renin producing Wilms' tumor[J]. J Pediatr Surg, 1981, 16 (1): 32-34. DOI: 10. 1016/s0022-3468(81)80111-x.
- [22] Jastaniah W, Elimam N, Alluhaibi RS, et al. The prognostic significance of hypertension at diagnosis in children with wilms tumor[J]. Saudi Med J, 2017, 38 (3): 262-267. DOI: 10. 15537/smj. 2017. 3. 15991.
- [23] Maas MH, Cransberg K, van Grotel M, et al. Renin-induced hypertension in wilms tumor patients[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48 (5): 500-503. DOI: 10. 1002/pbc. 20938.
- [24] 张冬云, 张宏文, 华瑛, 等. 有高血压、心功能低下的小儿肾母细胞瘤二例及文献复习[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5 (5): 1473-1474. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-0785. 2011. 05. 048.
- Zhang DY, Zhang HW, Hua Y, et al. Pediatric nephroblastoma with hypertension and low cardiac function: A report of two cases and literature review[J]. Chinese journal of clinicians, 2011, 5 (5): 1473-1474. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-0785. 2011. 05. 048.
- [25] 王宇锋, 何巧, 胡明, 等. 小儿腹膜后成熟畸胎瘤合并扩张型心肌病 1 例并文献回顾[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40 (10): 998-1002. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-5227. 2019. 10. 021.
- Wang YF, He Q, Hu M, et al. Retroperitoneal mature teratoma complicating dilated cardiomyopathy in an infant: A case report and literature review[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2019, 40 (10): 998-1002. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-5227. 2019. 10. 021.

(收稿日期: 2021-11-20)

本文引用格式: 丁浙玉, 王金湖, 王棋, 等. 儿童实体肿瘤合并高血压与心肌肥厚 3 例诊治分析及文献复习[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21 (6): 586-590. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202111043-017.

Citing this article as: Ding ZY, Wang JH, Wang Q, et al. Solid Tumor with hypertension and myocardial hypertrophy in children: report of 3 cases and literature review[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21 (6): 586-590. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202111043-017.