

· 综述 ·

西罗莫司在小儿卡波西型血管内皮瘤中的应用进展



全文二维码

丁颖菁 李 凯

复旦大学附属儿科医院外科, 上海 201102

通信作者: 李凯, Email: likai2727@163.com

【摘要】 卡波西型血管内皮瘤(kaposiform hemangioendothelioma, KHE)是罕见的小儿脉管性肿瘤,合并卡梅现象(Kasabach-Merritt phenomenon, KMP)时,可危及生命。药物治疗是 KHE 的主要治疗方式,近年来多项研究表明哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂西罗莫司对卡波西型血管内皮瘤合并卡梅现象的治疗效果可靠,不良反应少,有望成为一线用药。本文总结了国内外对卡波西型血管内皮瘤治疗的研究进展,从传统治疗方案的现状和局限、西罗莫司的治疗原理和优势、西罗莫司治疗的瓶颈与未来展开综述。

【关键词】 卡波西型血管内皮瘤; 卡梅现象; 药物疗法; 西罗莫司

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202008017-015

Current applications and future perspectives of sirolimus in the treatment of kaposiform hemangioendothelioma

Ding Yingjing, Li Kai

Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author, Li Kai, Email: likai2727@163.com

【Abstract】 Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a rare childhood vascular tumor. A frequent complication, Kasabach-Merritt phenomenon (KMP), may be life-threatening. Medicine is a major treatment. Sirolimus, a mTOR inhibitor, is a novel effective treatment for KMP and it has acceptable side effects. This review summarized the latest domestic and international researches on KHE from the perspectives of current status and limitations of traditional treatments, the principles and advantages of sirolimus and its bottlenecks and future directions.

【Key words】 Kaposiform hemangioendothelioma; Kasabach-Merritt phenomenon; Drug Therapy; Sirolimus

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202008017-015

卡波西型血管内皮瘤(kaposiform hemangioendothelioma, KHE)是一种发生于新生儿期、婴儿期以及儿童早期的罕见小儿脉管性肿瘤。根据 2014 年国际脉管异常研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)对脉管性肿瘤的分类,卡波西型血管内皮瘤是交界性脉管性肿瘤,具有局部侵袭性特征,病理特征为进行性血管生成和淋巴管生成^[1]。它引起的临床表现多样,多形成形态不规则的占位,导致患儿局部外观形态改变,严重者甚至死亡^[2]。在此过程中,患儿生活质量逐渐下降。卡梅现象(Kasabach-Merritt phenomenon, KMP)是一种极为罕见且危及生命的并发症,超过 70% 的 KHE 患儿合并 KMP^[3]。由于 KHE 罕见,尚未有循证依据形成治疗指南,本文将针对西罗莫司在小儿卡波西型血管内皮瘤中的应用进展进行综述。

一、传统治疗的现状和局限

KHE 的治疗方式相对有限。手术切除因合并凝血功能紊乱、毗邻重要的神经血管风险极大,而受到限制^[4];而栓塞、激光、硬化剂注射等非手术治疗方式对脉管性畸形的治疗效果虽然很好,但对脉管性肿瘤效果有限,因此目前临床上多以药物治疗为主^[5]。

皮质类固醇激素可诱导血管内皮细胞凋亡、抑制增殖,促进血管瘤自然消退,大剂量甲泼尼龙曾被推荐用于 KHE 的一线治疗,因为它能使血小板计数快速达到正常水平^[6]。但是一项定量系统性综述显示使用皮质类固醇激素复发率达 36%,不良反应发生率达 35%^[7],这限制了此类药物的长期使用。

当肿瘤无法手术切除且需要减少皮质类固醇激素治疗

的不良反应时,长春新碱(vincristine,VCR)成为了一个相对合理的选择。长春新碱可通过抑制微管蛋白的聚合而影响纺锤体微管形成,使有丝分裂停止于中期,从而抑制细胞增殖。Wang 等^[8]通过对 37 例皮质类固醇激素治疗无效的 KHE 合并 KMP 患儿进行回顾性分析,发现长春新碱对此类血管瘤疗效肯定。Liu 等^[9]对 KHE 治疗方式的疗效评估也显示,长春新碱比类固醇、干扰素、西罗莫司、硬化剂注射更加有效。Yao 等^[10]通过对糖皮质激素和长春新碱治疗 KHE 与从状血管瘤(tufted angioma,TA)的结局进行荟萃分析,得出了同样的结论。然而也有研究者提出 VCR 在病情严重的患儿中的疗效尚不确定,其外周神经毒性、耐药性和复发率也值得进一步研究^[11]。

自 2010 年西罗莫司首次应用于 KHE 后,已有越来越多的文献证实其治疗 KHE 安全有效,是潜在的推荐治疗方案,并且可以有效改善预后,特别是合并 KMP 的情况下,耐受良好,不良反应可接受^[12-13]。目前,波士顿儿童医院一项临床试验(NCT02110069)正在比较西罗莫司与长春新碱的有效性 & 副作用。

二、西罗莫司治疗的原理和优势

(一)西罗莫司治疗的机理

哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin,mTOR)是受磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)和蛋白激酶 B(Akt)调节的丝氨酸/苏氨酸激酶。PI3K/AKT/mTOR 途径是许多细胞过程的主要开关,调节细胞分解代谢和合成代谢、细胞运动、血管生成和细胞生长。mTOR 通路表达增强时,血管内皮生长因子的表达增加,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是血管生成和淋巴管生成的关键因子之一^[14]。

mTOR 抑制剂具有抗增殖、抗血管生成和淋巴血管生成的作用,其机制是通过阻断 mTORC1 来抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路,通常被作为预防移植中器官排斥的免疫抑制剂。例如西罗莫司作为第一代 mTOR 抑制剂,可以阻止下游蛋白质合成以及随后的细胞增殖和血管生成^[15]。

鉴于西罗莫司的作用机制以及在脉管性肿瘤中的抗血管生成潜力,2010 年 Blatt 等^[12]首先对 KHE 患儿使用西罗莫司治疗,在皮质类固醇激素和长春新碱不敏感的情况下,西罗莫司可以使瘤体体积减小,使血小板计数回到正常范围,并在一年后的随访获得功能改善的临床结局。mTOR 抑制剂西罗莫司成为了一种新的、非常有效的治疗方案,对 KHE 合并 KMP 治疗效果可靠,同时副作用较少,因而开启了针对复杂脉管性疾病的靶向分子治疗时代,成为治疗 KHE 与 TA 的一种新选择^[16]。

药代动力学上,西罗莫司具有快速吸收($t_{\max} = 1.43 \text{ h}$)、全身可用率低($F = 14\%$)、半衰期长($t_{1/2} = 60 \text{ h}$)的特点^[17]。对于肾脏移植患儿使用西罗莫司治疗,发现对体重进行标准化后,血管外经过生物利用度校正的清除率 Cl/F 值在大龄儿童中显著更高^[18]。因此西罗莫司剂量也应该对年龄进行划分,且西罗莫司是肝酶 CYP3A4 的底物,其成熟过程与生

长发育密切相关,为年龄分层又提供一层理论依据^[19]。因此,在起始剂量上,大多数研究采用 0.8 mg/m^2 ,每日 2 次;且其有效性依赖于其所能达到的血浆内有效浓度,大多数研究将血药浓度维持于 $10 \sim 15 \text{ ng/mL}$ 。

(二)西罗莫司治疗的优势

当西罗莫司应用于 KHE 时,通过对回顾性研究中外观、主诉、血小板计数、纤维蛋白原、瘤体大小等监测指标的梳理,西罗莫司展现出一定治疗优势。

目前样本量最大的队列研究来自 Adams^[20],包含了 61 例复杂性血管疾病患儿。在全部 12 个疗程结束后,仍留在队列中的 53 例患儿中没有人获得完全反应,45 例获得部分反应,无一例进展或死亡。Ji 等^[21]纳入 52 例 KHE 患儿,其中 37 例合并 KMP,这些患儿在开始使用西罗莫司治疗后平均 14 d 血小板计数达到正常值下限($100 \times 10^9/\text{L}$)、平均 5 天后纤维蛋白原达到正常水平($>1.0 \text{ g/L}$),其中合并 KMP 的患儿 12 个月后瘤体大小为原来的 $(16.22 \pm 9.60)\%$,无 KMP 的患儿 12 个月后瘤体大小为原来的 $(39.00 \pm 32.14)\%$ 。Wang 等^[22]的研究纳入了 26 例 KHE 患儿,其中 15 例合并 KMP,25 例在 (3.6 ± 3.0) 周内血小板计数恢复正常,14 例在 (3.5 ± 1.9) 周内血红蛋白水平恢复正常,19 例在 (3.7 ± 2.8) 周内瘤体显著减小。在 19 例 CR 患儿中,2 例停药后出现复发,重新用药后缓解,提示西罗莫司对复发 KHE 有效,也为后续研究进程提供了启示。其他研究也分享了各自对于西罗莫司的使用经验,普遍肯定了西罗莫司的疗效,提出西罗莫司可作为一线治疗或综合治疗的一部分。

西罗莫司治疗的不良事件较少,耐受性良好。血液系统不良事件最多,常见的有白细胞减少症、轻度血小板升高等;消化道症状居第二,表现包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等;转氨酶升高、口腔溃疡等的发生频率也较高。另外,很多研究者会将皮质类固醇激素作为合并用药的一种,此时患儿在免疫抑制状态下,容易受到机会性感染,因此一般会在给予西罗莫司的同时给予抗感染药物^[23]。

三、西罗莫司治疗的瓶颈与未来方向

(一)如何停药

首先,西罗莫司治疗维持时间、如何减药、如何降低复发的风险等问题并没有解决。现报道的治疗持续时间最长可达 4 年,最短的仅用 12 周,不确切的原因是缺乏证据表明个体到底应该接受多长时间的治疗^[24]。虽然维持治疗可有效控制症状,但是如前所述相关不良事件可能引起依从性变差。这些长期维持治疗的负面效应提出了一个问题:如何合理减药与停药。

由于西罗莫司治疗的有效性依赖于其所能达到的血浆内有效浓度,而且它是一个在使用时需要监测的药物^[24]。因此,需要密切结合监测用法、用量、血药浓度、血液生化指标、影像学指标。大部分研究者都关注到了西罗莫司的长期疗效、安全性以及维持治疗时间不确定的问题,更加提示了减药停药策略的实施是可以接受的,也是很有必要的^[25]。开展一项比较减药停药措施与维持治疗措施的临床研究可

望为西罗莫司治疗的最佳治疗持续时间提供参考依据。

(二)联合用药

现有的研究在使用西罗莫司之前,大多使用过其他药物,包括但不限于皮质类固醇激素、普萘洛尔、长春新碱等^[26]。有的研究者在西罗莫司治疗过程中将其他药物逐渐减量直至停用,而有的研究者一直采用合并用药的方案。还有的研究者认为,应该先采用包含类固醇、长春新碱、西罗莫司在内的多种药物联合治疗,再使用西罗莫司作为单一疗法^[27]。但这也给我们带来了疑惑:临床反应是否至少部分是由于先前治疗所致,以及西罗莫司与皮质类固醇或普萘洛尔或其他治疗药物联合使用与单一用药的效果有何区别。

对于卡波西型血管内皮瘤,2013 年发布的多学科专家小组的共识肯定了糖皮质激素、长春新碱和西罗莫司治疗的有效性,并推荐使用皮质类固醇激素和(或)长春新碱治疗 KHE^[28]。随着对西罗莫司应用的不断深入,也有更多的目光投向了西罗莫司的联合用药方式,目前,华西医院的一项临床研究正在比较西罗莫司联合普萘洛尔与西罗莫司联合泼尼松龙对 KHE 的作用。

(三)疫苗接种

免疫抑制是西罗莫司的主要副作用之一。使用西罗莫司治疗的 KHE 患儿可能因为对疫苗的免疫反应下降,导致疫苗的效力下降,在某些疫苗接种后可能出现接种失败或者其他不良事件^[29]。在免疫抑制的儿童中,许多常用疫苗的安全性尚未确定^[30]。

疫苗可以分为减毒活疫苗和灭活疫苗,前者的优点是复制能力,使得病原体的抗原表位长时间暴露于免疫系统,从而增强机体的免疫力并且促进记忆性细胞的增殖。由于引起感染的风险更高,一般减毒活疫苗在免疫抑制剂治疗期间直至治疗结束后 3~6 个月内存在其他疫苗注射禁忌,包括 BCG 减毒细菌疫苗、麻腮风、脊髓灰质炎等减毒病毒疫苗^[31]。

对于长期服用免疫抑制剂的患儿,一般选用灭活疫苗^[32]。灭活疫苗往往需要多次接种以维持机体的免疫力,主要诱导体液免疫反应。由于免疫抑制作用引起的细胞免疫和体液免疫水平都降低,灭活疫苗的效应也会降低^[33]。在应用时,灭活疫苗在免疫抑制的患儿中能否产生足够免疫反应的能力也是临床上重要的考虑因素^[34]。被动免疫对于免疫抑制的患儿也是安全可行的,其含义为机体被动接受抗体、致敏淋巴细胞或其产物所获得的特异性免疫能力。但是因为维持时间短、再进行其他主动免疫方式需要 3~6 个月的清除期,因此临床应用非常有限^[29]。

疫苗接种的安全性和有效性取决于患儿自己的免疫抑制程度,然而对于此类儿童的疫苗接种问题几乎是空白。因此有必要研究使用西罗莫司的儿童疫苗反应,以指导合理的疫苗接种策略。该策略应当包含对儿童免疫状态的评估、接种安全性的评估、对疫苗制剂免疫原性的评估 3 个部分,并解决疫苗效力降低的问题^[35]。

四、小结

卡波西型血管内皮瘤是罕见的小儿脉管性肿瘤,影响患儿生活质量,合并卡梅现象时甚至可以危及生命。西罗莫司作为第一代 mTOR 抑制剂,其安全性、有效性以及较少的副作用已经在临床应用过程中得到了初步验证,有望成为一线用药。西罗莫司对于治疗卡波西型血管内皮瘤有着极大的潜力,但需要解决的问题也很多,这促使我们寻找更高强度的循证依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为丁颖菁、论文讨论分析为丁颖菁、李凯

参 考 文 献

- [1] Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies [J]. *Pediatrics*, 2015, 136 (1): e203-e214. DOI:10.1542/peds.2014-3673.
- [2] Schmid I, Klenk AK, Sparber-Sauer M, et al. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options [J]. *World J Pediatr*, 2018, 14 (4): 322-329. DOI:10.1007/s12519-018-0171-5.
- [3] Ji Y, Chen S, Yang K, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 (1): 39. DOI:10.1186/s13023-020-1320-1.
- [4] O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, et al. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171 (1): 38-51. DOI:10.1111/bjh.13557.
- [5] 姚祥,王珊. 儿童脉管性疾病的诊治进展 [J]. *现代医药卫生*, 2016, 32 (18): 2824-2827. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2016.18.014.
Yao X, Wang S. Recent advances in the diagnosis and treatment of pediatric vascular diseases [J]. *J Mod Med Health*, 2016, 32 (18): 2824-2827. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2016.18.014.
- [6] Rodriguez V, Lee A, Witman PM, et al. Kasabach-merritt phenomenon: case series and retrospective review of the mayo clinic experience [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31 (7): 522-526. DOI:10.1097/MPH.0b013e3181a71830.
- [7] Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation [J]. *Arch Dermatol*, 2001, 137 (9): 1208-1213. DOI:10.1001/archderm.137.9.1208.
- [8] Wang Z, Li K, Yao W, et al. Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: A retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62 (4): 577-580. DOI:10.1002/pbc.25296.
- [9] Liu XH, Li JY, Qu XH, et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (7): 1658-1666. DOI:10.1002/ijc.30216.
- [10] Yao W, Li K, Wang Z, et al. Comparison of corticosteroid and vincristine in treating kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2019, 29 (5): 401-407. DOI:10.1055/s-0038-1673708.
- [11] Wang H, Duan Y, Gao Y, et al. Sirolimus for vincristine-resistant Kasabach-Merritt phenomenon: report of eight patients [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34 (3): 261-265. DOI:10.1111/pde.13077.
- [12] Blatt J, Stavos J, Moats-Staats B, et al. Treatment of childhood ka-

- posiform hemangioendothelioma with sirolimus [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2010, 55 (7): 1396–1398. DOI: 10.1002/pbc.22766.
- [13] Wang H, Guo X, Duan Y, et al. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. *Pediatric Dermatology*, 2018, 35 (5): 635–638. DOI: 10.1111/pde.13600.
- [14] Sandbank S, Molho-Pessach V, Farkas A, et al. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: a multicentre study and review [J]. *Acta dermato-venereologica*, 2019, 99 (11): 990–996. DOI: 10.2340/00015555-3262.
- [15] Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review [J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71 (1): 318–327. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.06.217.
- [16] Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt Phenomenon: classic presentation and management options [J]. *Clin Med Insights Blood Disord*, 2017, 10: 1179545X–17699849. DOI: 10.1177/1179545X17699849.
- [17] Wang D, Chen X, Li Z. Population pharmacokinetics of sirolimus in pediatric patients with kaposiform hemangioendothelioma: A retrospective study [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18 (3): 2412–2419. DOI: 10.3892/ol.2019.10562.
- [18] Macdonald A, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus [J]. *Clin Ther*, 2000, 22: B101–B121. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)89027-X.
- [19] Czechowicz JA, Long-Boyle JR, Rosbe KW, et al. Sirolimus for management of complex vascular anomalies-A proposed dosing regimen for very young infants [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 105: 48–51. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.11.034.
- [20] Adams DM, Trenor RCC, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. *Pediatrics*, 2016, 137 (2): e20153257. DOI: 10.1542/peds.2015-3257.
- [21] Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141 (4): 848–855. DOI: 10.1002/ijc.30775.
- [22] Wang Z, Yao W, Sun H, et al. Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up [J]. *J Dermatol*, 2019, 46 (11): 956–961. DOI: 10.1111/1346-8138.15076.
- [23] Russell TB, Rinker EK, Dillingham CS, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia during sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma [J]. *Pediatrics*, 2018, 141 (Suppl 5): S421–S424. DOI: 10.1542/peds.2017-1044.
- [24] Tan X, Zhang J, Zhou S, et al. Successful management of steroid-resistant vascular tumors associated with the Kasabach-Merritt phenomenon using sirolimus [J]. *J Dermatol*, 2018, 45 (5): 580–583. DOI: 10.1111/1346-8138.14231.
- [25] Sethia R, Cerne JW, Jatana KR, et al. Pediatric facial kaposiform hemangioendothelioma: a case report and review of the literature [J]. *J Surg Case Rep*, 2019, 2019 (4): rjz113. DOI: 10.1093/jscr/rjz113.
- [26] Sakata N, Suenobu SI, Okano M, et al. Impact of sirolimus treatment for refractory kaposiform hemangioendothelioma with exacerbation of the disease 10 years after initial diagnosis [J]. *Rare Tumors*, 2018, 10: 1152527630. DOI: 10.1177/2036361318776185.
- [27] Chinello M, Di Carlo D, Olivieri F, et al. Successful management of kaposiform hemangioendothelioma with long-term sirolimus treatment: a case report and review of the literature [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018, 10 (1): e2018043. DOI: 10.4084/MJHID.2018.043.
- [28] Drolet BA, Trenor CC 3rd, Brandão LR, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma [J]. *J Pediatr*, 2013, 163 (1): 285–291. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.080.
- [29] Shetty AK, Winter MA. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ochsner J*, 2012, 12 (3): 228–243.
- [30] Esposito S, Cecinati V, Brescia L, et al. Vaccinations in children with cancer [J]. *Vaccine*, 2010, 28 (19): 3278–3284. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.02.096.
- [31] Papp KA, Haraoui B, Kumar D, et al. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies [J]. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23 (1): 50–74. DOI: 10.1177/1203475418811335.
- [32] Han JH, Harmony KM, Dokmeci E, et al. Dynamic re-immunization of off-treatment childhood cancer survivors: An implementation feasibility study [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (2): e191804. DOI: 10.1371/journal.pone.0191804.
- [33] Mustafa MM, Bunchanan GR, Winick NJ, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1998, 20 (5): 451–457. DOI: 10.1097/00043426-199809000-00008.
- [34] Ruggiero A, Battista A, Coccia P, et al. How to manage vaccinations in children with cancer [J]. *Pediatric Blood Cancer*, 2011, 57 (7): 1104–1108. DOI: 10.1002/pbc.23333.
- [35] Abzug MJ. Vaccination in the immunocompromised child: a probe of immune reconstitution [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 (3): 233–236. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819d31bc.

(收稿日期: 2020-08-11)

本文引用格式: 丁颖菁, 李凯. 西罗莫司在小儿卡波西型血管内皮瘤中的应用进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21 (10): 987–990. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202008017-015.

Citing this article as: Ding YJ, Li K. Current applications and future perspectives of sirolimus in the treatment of kaposiform hemangioendothelioma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21 (10): 987–990. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202008017-015.