

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210719.1831.005.html\(2021-07-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210719.1831.005.html(2021-07-20))脓毒症患者血清 HMGB1 水平与免疫指标、  
心肌损伤的相关性分析\*赵立新<sup>1</sup>,王琳<sup>1</sup>,于四方<sup>2</sup>,侯俊名<sup>1</sup>,李雪松<sup>1△</sup>

(1. 河北省唐山市工人医院重症医学二科 063000;2. 唐山中心医院急诊 ICU,河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨脓毒症患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平与免疫指标、心肌损伤的相关性。**方法** 2017 年 8 月至 2019 年 8 月间河北省唐山市工人医院收治的脓毒症患者 90 例,根据入院时是否合并休克分为脓毒症组 58 例、脓毒症休克组 32 例,将同期在本院进行体检的健康志愿者 50 例作为健康对照组。检测各组患者血清心肌损伤标志物[乳酸脱氢酶(LD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTn I)、肌红蛋白(Mb)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)]水平的差异,采用相关性分析评估脓毒症患者血清 HMGB1 水平与免疫指标、心肌损伤的相关性。**结果** 脓毒症组、脓毒症休克组患者血清中 HMGB1 的水平均高于健康对照组( $P<0.05$ ),其中脓毒症休克组患者 HMGB1 的水平最高( $P<0.001$ )。脓毒症组患者外周血中  $CD3^+$  T、 $CD4^+$  T、 $CD8^+$  T 细胞分布比例高于健康对照组,脓毒症休克组外周血中各个免疫细胞分布比例低于健康对照组和脓毒症组( $P<0.001$ )。脓毒症组、脓毒症休克组患者血清中上述心肌损伤标志物的水平高于健康对照组,其中脓毒症休克组患者各指标水平更高( $P<0.001$ )。相关性分析显示,脓毒症患者血清 HMGB1 水平与 T 淋巴细胞亚群分布、心肌损伤标志物水平均相关( $P<0.001$ )。**结论** 脓毒症患者血清 HMGB1 水平异常增高,具体水平可反映机体免疫紊乱及心肌损伤程度。

**[关键词]** 脓毒症;高迁移率族蛋白 B1;免疫失衡;心肌损伤**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3289-05Correlation analysis between serum HMGB1 level and immune index,  
myocardial injury in patients with sepsis\*ZHAO Lixin<sup>1</sup>,WANG Lin<sup>1</sup>,YU Sifang<sup>2</sup>,HOU Junming<sup>1</sup>,LI Xuesong<sup>1△</sup>

(1. The Second Department of Critical Care Medicine, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Emergency ICU, Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between serum high mobility group protein B1 (HMGB1) level and immune index, myocardial injury in patients with sepsis. **Methods** From August 2017 to August 2019, a total of 90 patients with sepsis who were admitted to the Tangshan Gongren Hospital were divided into the sepsis group (58 cases) and the septic shock group (32 cases) according to whether shock was combined with at the time of admission. A total of 50 cases of healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were taken as the normal control group. The differences of the levels of serum myocardial injury markers [lactate dehydrogenase (LD), creatine kinase isoenzyme (CK-Mb), cardiac troponin I (cTn I), myoglobin (Mb), heart-type fatty acid binding protein (H-FABP)] were detected. Correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum HMGB1 level and immune index, myocardial injury in patients with sepsis. **Results** The serum HMGB1 level of the sepsis and septic shock groups were higher than those in the normal control group. And the HMGB1 level in the septic shock group was the highest ( $P<0.001$ ). The distribution proportion of the  $CD3^+$  T,  $CD4^+$  T and  $CD8^+$  T cells in the peripheral blood of the sepsis group were higher than those of the normal control group. The distribution proportion of immune cells in the sepsis shock group were lower than those in the normal control group and

\* 基金项目:河北省卫生计生青年科技课题项目(20201506)。 作者简介:赵立新(1984—),硕士,主要从事脓毒症的基础与临床研究。 △

通信作者, E-mail: A0986@126.com。

the sepsis group ( $P < 0.001$ ). Serum levels of the myocardial injury markers in the sepsis and septic shock groups were higher than those in the normal control group. Among them, the level of each indicator in the septic shock group was higher ( $P < 0.001$ ). Correlation analysis showed that the serum HMGB1 level in sepsis patients was directly correlated with the distribution of T lymphocyte subsets and levels of myocardial injury markers ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Serum HMGB1 level of sepsis patients increases abnormally. Its specific level can reflect the immune disorder and the degree of myocardial injury.

**[Key words]** sepsis; HMGB1; immune imbalance; myocardial damage

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征,是机体对感染性因素的一种反应,其疾病本质是感染的病原体毒素释放后激活免疫系统、炎症反应,进而导致全身各个重要组织脏器功能发生不可逆性损伤<sup>[1-2]</sup>。脓毒症是临床致死风险极高的疾病,通过相关指标监测病情变化趋势及评估病情感染程度,确定实时、合理、有效、规范的治疗方案,能够明显改善预后及降低病死率。相关文献报道高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是脓毒症下游炎症反应中最为重要的晚期炎症因子之一,已经在小鼠脓毒症模型中发现使用 HMGB1 抗体可有效提高小鼠存活率<sup>[3]</sup>,且有研究指出 HMGB1-RAGE/TLRs-NF- $\kappa$ B 信号通路参与脓毒症的发生发展<sup>[4]</sup>,推测 HMGB1 在脓毒症病情进展过程中扮演重要角色。目前关于 HMGB1 对脓毒症病情的评估价值研究并不多,本文以此为切入点探讨脓毒症患者血清 HMGB1 水平及其与机体免疫紊乱、心肌损伤的内在联系,旨在为日后脓毒症病情更简便的评估寻找新的相关手段。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月至 2019 年 8 月间河北省唐山市工人医院收治的脓毒症患者 90 例,根据入院时是否合并休克分为脓毒症组 58 例、脓毒症休克组 32 例。纳入标准:(1)符合中国医师协会急诊医师分会制订的《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[5]</sup>中对脓毒症的定义;(2)首次发生脓毒症,既往无相关病史;(3)年龄 18~<80 岁;(4)直系亲属签署知情同意书。排除标准:(1)合并基础性严重心肝肾疾病;(2)既往心脏手术史;(3)合并严重自身免疫性疾病;(4)妊娠或者哺乳期女性。将同期在本院进行体检的健康志愿者 50 例作为健康对照组,志愿者年龄 18~79 岁,各项检查结果均在正常范围内,既往无心脏疾病及手术史,本人签署知情同意书。3 组研究对象的基础资料分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。研究获河北省唐山市工人医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 血清 HMGB1 水平、心肌损伤标志物检测

入组即刻(脓毒症患者尚未接受治疗干预),留取 3 组研究对象的外周静脉血标本,分离血清并采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 HMGB1 水平,以及心肌

损伤标志物的水平,包括乳酸脱氢酶(LD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTn I)、肌红蛋白(Mb)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)。

表 1 3 组研究对象的基础资料分布情况比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体重指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	APACHE II ( $\bar{x} \pm s$ , 分)
脓毒症组	58	31/27	63.29 $\pm$ 8.59	22.18 $\pm$ 3.49	12.21 $\pm$ 2.18
脓毒症休克组	32	17/15	63.10 $\pm$ 9.22	22.30 $\pm$ 3.26	23.52 $\pm$ 3.07
健康对照组	50	27/23	63.42 $\pm$ 8.74	22.54 $\pm$ 3.42	5.32 $\pm$ 0.37
P		0.997	0.987	0.859	0.934

APACHE II:急性生理与慢性健康状况评分系统。

### 1.3 T 淋巴细胞亚群分布

外周血标本采集同 1.2,采用美国 BD FACS-Canto II 流式细胞仪测定其中 T 细胞亚群的分布情况,包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间数据的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HMGB1 水平

3 组研究对象血清中 HMGB1 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。脓毒症组、脓毒症休克组患者血清中 HMGB1 水平均高于健康对照组,其中脓毒症休克组患者 HMGB1 的水平最高,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 2。

### 2.2 T 淋巴细胞亚群

3 组研究对象外周血中 CD3<sup>+</sup> T、CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T 细胞分布比例的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。脓毒症组患者外周血中 CD3<sup>+</sup> T、CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T 细胞分布比例高于健康对照组( $P < 0.001$ ),脓毒症休克组外周血各个免疫细胞分布比例低于健康对照组和脓毒症组( $P < 0.001$ ),差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 2。

### 2.3 心肌损伤标志物

3 组研究对象血清中 LD、CK-MB、cTnI、Mb、H-

FABP 水平差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。脓毒症组、脓毒症休克组患者血清中上述心肌损伤标志物水

平高于健康对照组,其中脓毒症休克组患者各个指标水平最高,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 3。

表 2 3 组研究对象外周血 T 淋巴细胞亚群分布情况比较( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	<i>n</i>	HMGB1	CD3 <sup>+</sup> T	CD4 <sup>+</sup> T	CD8 <sup>+</sup> T
脓毒症组	58	40.26±5.94	3.20±0.37	1.21±0.17	1.23±0.16
脓毒症休克组	32	71.03±9.66	1.92±0.24	0.70±0.08	0.63±0.06
健康对照组	50	6.49±0.81	2.71±0.31	0.97±0.11	0.93±0.14
<i>F</i>		1 162.640	162.061	153.777	207.444
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> <sub>1</sub>		39.857	7.390	8.555	10.289
<i>P</i> <sub>1</sub>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> <sub>2</sub>		47.149	12.248	11.992	11.448
<i>P</i> <sub>2</sub>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> <sub>3</sub>		18.719	17.609	15.992	20.394
<i>P</i> <sub>3</sub>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*t*<sub>1</sub>、*P*<sub>1</sub>:脓毒症组 vs. 健康对照组;*t*<sub>2</sub>、*P*<sub>2</sub>:脓毒症休克组 vs. 健康对照组;*t*<sub>3</sub>、*P*<sub>3</sub>:脓毒症组 vs. 脓毒症休克组。

表 3 3 组研究对象外周血心肌损伤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LD(U/L)	CK-MB(U/L)	cTn I (ng/mL)	Mb(ng/mL)	H-FABP(ng/mL)
脓毒症组	58	794.27±10.64	285.46±37.28	0.29±0.04	110.47±14.51	21.66±3.58
脓毒症休克组	32	2 104.33±286.25	539.66±72.59	0.57±0.08	276.92±35.88	48.93±6.19
健康对照组	50	264.39±40.18	54.27±7.10	0.09±0.01	63.28±7.19	4.85±0.57
<i>F</i>		1 754.680	20.158	1 046.940	1 176.490	1 608.390
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> <sub>1</sub>		96.646	43.155	34.420	20.883	32.825
<i>P</i> <sub>1</sub>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> <sub>2</sub>		44.918	47.095	42.060	40.972	50.197
<i>P</i> <sub>2</sub>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> <sub>3</sub>		34.972	21.987	22.165	31.122	26.524
<i>P</i> <sub>4</sub>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*t*<sub>1</sub>、*P*<sub>1</sub>:脓毒症组 vs. 健康对照组;*t*<sub>2</sub>、*P*<sub>2</sub>:脓毒症休克组 vs. 健康对照组;*t*<sub>3</sub>、*P*<sub>3</sub>:脓毒症组 vs. 脓毒症休克组。

2.4 相关性分析

相关性分析发现,脓毒症组患者血清 HMGB1 水平与 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 的分布比例呈正相关;脓毒症休克组患者血清 HMGB1 水平与 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞的分布比例呈负相关;两组患者血清 HMGB1 水平均与血清心肌损伤标志物 LD、CK-MB、cTnI、Mb、H-FABP 水平呈正相关( $P < 0.001$ )。见表 4。

表 4 患者血清 HMGB1 水平与免疫失衡、心肌损伤的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
脓毒症组		
CD3 <sup>+</sup> T	0.573	0.029
CD4 <sup>+</sup> T	0.620	0.019

续表 4 患者血清 HMGB1 水平与免疫失衡、心肌损伤的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
CD8 <sup>+</sup> T	0.594	0.020
脓毒症休克组		
CD3 <sup>+</sup> T	-0.662	0.016
CD4 <sup>+</sup> T	-0.819	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T	-0.707	0.008
LD	0.695	0.011
CK-MB	0.711	0.007
cTn I	0.583	0.024
Mb	0.769	<0.001
H-FABP	0.802	<0.001

### 3 讨 论

脓毒症是急诊及重症监护室常见的一种疾病,因其很高的死亡率越来越多地受到急诊和 ICU 医师的重视。常规炎症指标超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6 (IL-6)、降钙素原(PCT)或是白细胞等往往早期升高比较明显,晚期受到各种因素影响往往存在一定局限性。而 HMGB1 是一种晚期炎症介质,在体外试验中被发现,与脓毒症发生发展密切相关<sup>[6-7]</sup>。组织损伤及缺氧等均可导致损伤细胞核被动释放 HMGB1,同时活化的单核巨噬细胞、内皮细胞等均可以剂量依赖方式主动将核内 HMGB1 释放至细胞外,通过正反馈效应导致机体炎症级联反应发生<sup>[8-9]</sup>。文中脓毒症组、脓毒症休克组患者血清中 HMGB1 的水平呈异常增高趋势,其中脓毒症休克患者该指标水平进一步增加,说明高表达的 HMGB1 参与脓毒症病情进展。

过度激活的炎症反应是导致脓毒症病情进展的重要因素,目前越来越多研究<sup>[10]</sup>也证实疾病后期严重的免疫抑制是导致患者病死率增加的主要原因。国内外研究均发现脓症患者 T 细胞分布比例反应性增加<sup>[11-12]</sup>,可能是受抗原刺激、机体保护性免疫功能被激活所致;随病情持续进展逐步进入免疫抑制期、即 T 细胞耗竭,具体表现为 T 细胞增殖分泌能力下降且凋亡活性增加,提示疾病预后不良。文中脓毒症组患者外周血中 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞分布比例较健康人群上升,而脓毒症休克患者各免疫细胞比例大幅下降,这与疾病严重性吻合,当脓症患者病情持续恶化并进展为休克时,免疫抑制出现、导致 T 细胞大量凋亡。因此相关性分析发现,血清 HMGB1 水平与脓症患者 T 细胞亚群水平呈正相关,与脓毒症休克患者 T 细胞亚群水平呈负相关。以上结果可能与抗原早期激活人体细胞免疫系统功能,但由于持续高抗原载量的存在、导致促炎因子大量合成释放,构成 T 细胞耗竭,最终导致脓毒症免疫抑制期出现。

研究指出脓毒症时可能存在心肌损伤,是患者在休克时出现心律失常、顽固性低血压的主要病因之一<sup>[13-14]</sup>。目前认为脓症患者出现心肌损伤的原因与以下几点相关:(1)脓症患者循环血中存在大量心肌抑制因子,直接影响心肌细胞的兴奋-收缩偶联,降低 β 肾上腺素能受体反应性心肌收缩力;(2)线粒体功能系统作用异常,心肌细胞无法获得有效的能量供应;(3)全身血循环异常及心肌微循环障碍,导致心脏充盈不足、排血量减少,心肌血供及氧供均不足<sup>[15-16]</sup>。心肌损伤标志物是量化反映心肌损伤程度的可靠指标,其中 LD、CK-MB 属于心肌酶类,cTn I、Mb 属于心肌蛋白,其在心肌损伤时大量释放进入循环血、其水平动态改变可实时反映心肌功能变化。H-

FABP 不属于以上两类,但较多研究发现其在诊断心肌损伤方面也具有较高的灵敏度及特异度<sup>[17-18]</sup>,其特异性存在于心室肌内并在心肌缺血缺氧时动员机体脂肪酸供能,故心肌损伤时心肌细胞内及循环血中的 H-FABP 水平均异常增高。本研究中脓毒症组、脓毒症休克组患者血清中上述心肌损伤标志物的水平均较健康人群增高,其中脓毒症休克组患者各个指标水平最高,这与患者病情严重、心肌损伤加剧的现状吻合。本文相关性分析发现,脓症患者血清中 HMGB1 的水平与以上心肌损伤标志物水平呈正相关。以上结果可能与 HMGB1 促使脓症患者全身炎症级联反应出现,激活 CXCR4、TIM3 等信号通路,直接或间接攻击心肌细胞并导致其损伤密切相关。

综上所述,脓症患者血清异常增高的 HMGB1 水平可能参与机体免疫指标紊乱及心肌损伤,检测血清 HMGB1 水平对脓毒症及脓毒症休克时的预后评估方面有一定的指导作用。本研究脓毒症病例数有限,可能使数据存在一定偏倚,有待大样本量研究进一步开展;同时关于脓毒症相关免疫方面的研究应该进一步从多角度进行对比研究,发现其失衡机制。

### 参考文献

- [1] AHMAD A M, AHMED Z, WAQAR T, et al. Response to comment on Asad Maqbool Ahmad et al. (JPMA 2018; 68: 1613) -- Granulocyte-colony stimulating factor in neonatal sepsis with leukopenia: a prospective cohort study[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(9): 1405.
- [2] AKHAWAN H, JAFARABADI E A, MALEKI M H. Comment on Asad Maqbool Ahmad et al. (JPMA 2018; 68: 1613) -- Granulocyte-colony stimulating factor in neonatal sepsis with leukopenia: A prospective cohort study[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(9): 1404.
- [3] 韩延辉, 王燕, 王红雷, 等. 脓毒症小鼠血清 HMGB1 与心肌损伤程度、炎症相关因子、BNP 及 cTnI 水平的关系[J]. 实用预防医学, 2019, 26(4): 450-452.
- [4] 周霞, 凌斌, 孙洁, 等. HMGB1-RAGE /TLRs-NF-κB 信号通路与脓毒症关系的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(37): 101-103.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741-756.
- [6] CHANG C L, CHEN H H, CHEN K H, et al.

- Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes markedly protected the brain against sepsis syndrome induced injury in rat[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7):3955-3971.
- [7] YUAN F H, CHEN Y L, ZHAO Y, et al. microRNA-30a inhibits the liver cell proliferation and promotes cell apoptosis through the JAK/STAT signaling pathway by targeting SOCS-1 in rats with sepsis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17839-17853.
- [8] DENG M, TANG Y, LI W, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis [J]. *Immunity*, 2018, 49(4):740-753.
- [9] KARAKIKE E, ADAMI M E, LADA M, et al. Late peaks of HMGB1 and sepsis outcome: evidence for synergy with chronic inflammatory disorders[J]. *Shock*, 2019, 52(3):334-339.
- [10] SLAVIN M A, WORTH L J, SEYMOUR J F, et al. Better sepsis management rather than fluoroquinolone prophylaxis for patients with cancer-related immunosuppression [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(13):1139-1140.
- [11] 薛秋丽, 董丽华, 刘忠民. T 淋巴细胞在脓毒症发病机制中的作用[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(2):329-332.
- [12] MCKENNA N P, HABERMANN E B, GLASGOW A E, et al. Intra-abdominal sepsis after ileocolic resection in crohn's disease: the role of combination immunosuppression[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(12):1393-1402.
- [13] 李昕原, 吴彩军, 郭楠, 等. 脓毒症心肌病的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26(3):373-378.
- [14] 王国兴, 吴迪, 谢苗荣, 等. 脓毒症心肌损伤病理生理研究进展[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2019, 3(2):74-77.
- [15] WANG S M, LIU G Q, XIAN H B, et al. LncRNA NEAT1 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11):4898-4907.
- [16] SHANG X, LI J, YU R, et al. Sepsis-related myocardial injury is associated with Mst1 up-regulation, mitochondrial dysfunction and the Drp1/F-actin signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(2):91-103.
- [17] 罗思文, 张琳. h-FABP 在检测脓毒症早期心肌损伤中的意义[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(5):89-91.
- [18] JIANG D, SHEN M, YUAN X, et al. Serum heart-type fatty acid-binding protein as a predictor for the development of sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(8):757-765.

(收稿日期:2021-01-23 修回日期:2021-05-19)

(上接第 3288 页)

- and lobular cartilage[J]. *Rhinology*, 2007, 45(2):153-157.
- [11] 聂兵. 正常人耳廓生物力学基本特征的研究[D]. 上海:第二军医大学, 2016.
- [12] 孔晓, 牛永敢, 王阳. 鼻整形图谱--应用解剖与手术操作[J]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2019.
- [13] 罗峰, 牟小勇, 张铁桓. 自体鼻中隔软骨及耳软骨移植鼻尖部整形手术的应用研究[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(43):8394-8394.
- [14] JOODI M, AMERIZADEH F, HASSANIAN S M, et al. The genetic factors contributing to hypospadias and their clinical utility in its diagnosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):5519-5523.
- [15] SAWH-MARTINEZ R, PERKINS K, MADARI S, et al. Control of nasal tip position: quantitative assessment of columellar strut versus caudal septal extension graft[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019, 144(5):772e-780.
- [16] STEINBACHER D M. Reply: control of nasal tip position: quantitative assessment of columellar strut versus caudal septal extension graft[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 146(3):362e-363.
- [17] ROHRICH R J, SAVETSKY I L, AVASHIA Y J. The role of the septal extension graft[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020, 8(5):e2710.
- [18] 彭炜锋, 欧昕宇, 赵海福, 等. 双侧耳甲艇软骨构建鼻尖软骨支架复合体在鼻综合整形中的应用[J]. *中华整形外科杂志*, 2020, 36(8):899-904.

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-05-08)