

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221109.1039.004.html\(2022-11-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221109.1039.004.html(2022-11-09))HMGB1、cTn I、CK-MB 及 NT-proBNP 对脓毒症
心肌损伤的诊断价值*颜培夏,王媛媛[△]

(蚌埠医学院附属连云港市第二人民医院急诊科,江苏连云港 222006)

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、心肌肌钙蛋白 I(cTn I)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、氨基末端脑钠尿肽前体(NT-proBNP)水平变化及诊断价值,为脓毒症心肌损伤患者的诊断提供指导。**方法** 选取 2019 年 10 月至 2021 年 11 月该院急诊科收治的 60 例脓毒症患者为研究对象,根据是否发生心肌损伤分为心肌损伤组(27 例)和非心肌损伤组(33 例)。检测并分析 HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 在脓毒症患者中的变化及其对脓毒症心肌损伤的诊断价值。**结果** 心肌损伤组血清 HMGB1 $[(3\,468.97\pm 909.10)\text{ng/mL vs. } (2\,672.33\pm 749.11)\text{ng/mL}]$ 、cTn I $[(0.79\pm 0.58)\text{ng/mL vs. } (0.42\pm 0.39)\text{ng/mL}]$ 、CK-MB $[(14.71\pm 7.19)\text{ng/mL vs. } (9.67\pm 3.43)\text{ng/mL}]$ 、NT-proBNP $[(2\,877.55\pm 1\,142.58)\text{pg/mL vs. } (1\,735.08\pm 519.15)\text{pg/mL}]$ 水平高于非心肌损伤组($P<0.05$)。HMGB1 诊断脓毒症心肌损伤的曲线下面积(AUC)为 0.761(95%CI:0.634~0.887),cTn I 为 0.736(95%CI:0.604~0.867),CK-MB 为 0.711(95%CI:0.575~0.847),NT-proBNP 为 0.810(95%CI:0.688~0.931),四者联合为 0.944(95%CI:0.893~0.995),且大于单独检测的 AUC,差异有统计学意义($P<0.05$);四者联合检测的灵敏度、特异度分别为 96.3%、75.8%。**结论** HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 可用于脓毒症心肌损伤的早期诊断,联合检测价值更高。

[关键词] 脓毒症;心肌损伤;高迁移率族蛋白 B1;心肌肌钙蛋白 I;肌酸激酶同工酶;氨基末端脑钠尿肽前体

[中图法分类号] R542.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)05-0737-05

Value of HMGB1, cTn I, CK-MB and NT-proBNP in
myocardial injury caused by sepsis*YAN Peixia, WANG Yuanyuan[△](Department of Emergency Medicine, the Second People's Hospital of Lianyungang
Affiliated to Bengbu Medical College, Lianyungang, Jiangsu 222006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes and diagnostic value of high mobility group box protein B1 (HMGB1), cardiac troponin I (cTn I), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with sepsis so as to provide guidance for the diagnosis of sepsis patients with myocardial injury. **Methods** From October 2019 to November 2021, a total of 60 patients with sepsis admitted to the Department of Emergency Medicine of the hospital were selected as research objects, and they were divided into the myocardial injury group (27 cases) and the non-myocardial injury group (33 cases) according to whether myocardial injury occurred. The changes of HMGB1, cTn I, CK-MB and NT-proBNP in sepsis patients were detected and analyzed, and their diagnostic values for myocardial injury in sepsis were also analyzed. **Results** The levels of HMGB1 $[(3\,468.97\pm 909.10)\text{ng/mL vs. } (2\,672.33\pm 749.11)\text{ng/mL}]$, cTn I $[(0.79\pm 0.58)\text{ng/mL vs. } (0.42\pm 0.39)\text{ng/mL}]$, CK-MB $[(14.71\pm 7.19)\text{ng/mL vs. } (9.67\pm 3.43)\text{ng/mL}]$, NT-proBNP $[(2\,877.55\pm 1\,142.58)\text{pg/mL vs. } (1\,735.08\pm 519.15)\text{pg/mL}]$ in the myocardial injury group were higher than those in the non-myocardial injury group ($P<0.05$). Area under curve

* 基金项目:蚌埠医学院自然科学重点项目(BYKY2019258ZD)。 作者简介:颜培夏(1989—),主治医师,硕士,主要从事脓毒症诊治研究。
[△] 通信作者, E-mail:yuans1206@163.com。

(AUC) of HMGB1 in diagnosing myocardial damage in sepsis was 0.761(95%CI:0.634–0.887), cTn I was 0.736(95%CI:0.604–0.867), CK-MB was 0.711(95%CI:0.575–0.847), NT-proBNP was 0.810(95%CI:0.688–0.931), and the combined value of the four was 0.944(95%CI:0.893–0.995), which was greater than AUC of single detection, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of the four methods were 96.3% and 75.8%, respectively. **Conclusion** HMGB1, cTn I, CK-MB, and NT-proBNP can be used in the early diagnostic of myocardial injury in sepsis, and the combined detection is more valuable.

[Key words] sepsis; myocardial injury; high mobility group box protein B1; cardiac troponin I; creatine kinase isoenzyme; N-terminal pro brain natriuretic peptide

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征,不积极控制体内炎症反应可引起机体内环境失衡,导致多器官功能障碍、休克甚至死亡^[1]。心脏是脓毒症易受累器官之一,如果脓毒症患者合并心肌损伤则病情加重,死亡率升高^[2]。积极预防脓毒症心肌损伤的发生对抑制脓毒症的病情进展、提高患者存活率有积极意义。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是人体早期、晚期重要的促炎细胞因子,是炎症级联反应的启动者,与脓毒症患者的病情严重程度和不良预后相关^[3]。研究发现, HMGB1 作为炎症反应启动子参与脓毒症的发病和进展,与脓毒症患者临床结局有关^[4],但 HMGB1 是否参与脓毒症并发心肌损伤尚不清楚。高迁移率族蛋白 B1 是一种高度保守的核蛋白,广泛分布于淋巴组织、脑、肝、心、脾、肾等组织中, HMGB1 参与了脓毒症局部器官功能损伤的过程^[5-6]。脓毒症大鼠血液 HMGB1 表达明显升高,可通过增加血管紧张素 II 的水平,激活 HMGB1 受体,促进脓毒症大鼠的炎症和心肌损伤^[7]。目前少有关于 HMGB1 参与临床脓毒症心肌损伤的报道。关于脓毒症心肌损伤标志物的研究是当前研究的热点,目前已知的有意义的指标有:心肌肌钙蛋白 I(cTn I)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。脓毒症心肌损伤患者血 cTn I 升高,可以反映心肌细胞损伤的严重程度,其升高的幅度可以反映心肌细胞损伤的严重程度^[8]。CK-MB 在心肌细胞中广泛存在,心肌以外的组织 CK-MB 含量极少,心肌缺血时心肌细胞严重损伤,增加 CK-MB 的释放量,临床上对患者进行 CK-MB 检测可以判定心肌损伤程度^[9]。NT-proBNP 是心脏疾病的一个准确指标,在脓毒症的发生、发展过程中也具有重要的作用。有研究发现,脓毒症心肌损伤患者的血浆 NT-proBNP 水平明显升高,其为脓毒症患者发生心肌损伤的影响因素^[10]。临床中缺乏早期诊断脓毒症心肌损伤的确切指标,心脏彩超的检测不能提供连续变化的数据,为动态评估患者病情,指导脓毒症心肌损伤患者的临床治疗和病情评估,寻找一些简便、快捷的检测指标,改善脓毒症患者的预后,显得尤为重要。因此,在已有关于脓毒症

标志物研究的基础上,本研究探讨血清 HMGB1 在脓毒症心肌损伤中的表达,分析其对脓毒症患者并发心肌损伤的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2021 年 11 月本院急诊科住院的 60 例脓毒症患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 2016 年美国重症医学学会与欧洲重症医学学会联合发布的脓毒症 3.0 定义及诊断标准;(2)心肌损伤判定标准为心脏彩超检查左心室射血分数(LVEF)下降($<50\%$)。排除标准:心脏手术后(包括冠状动脉旁路移植术、瓣膜置换术、先天性心脏病外科手术)、心肺复苏术后、急性冠状动脉综合征、慢性肾衰竭、慢性心力衰竭。60 例患者中男 34 例,女 26 例,年龄 34~88 岁,根据是否发生心肌损伤分为心肌损伤组(27 例)和非心肌损伤组(33 例)。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

全部患者在确诊脓毒症当天采集空腹静脉血 3 mL,取血后离心分离血清,置于冷冻箱内储存备用。采用 ELISA 法检测 HMGB-1、cTn I、CK-MB 及 NT-proBNP。对所有患者进行随访,记录患者 28 d 转归。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用 logistic 回归分析求得单指标及多指标联合的受试者工作特征(ROC)曲线并取得截断值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

非心肌损伤组死亡率低于心肌损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 水平比较

心肌损伤组 HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 水平均明显高于非心肌损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较

项目	非心肌梗伤组 (n=33)	心肌梗伤组 (n=27)	χ^2/t	P
男/女(n/n)	16/17	15/12	0.297	0.586
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	75.55±13.30	72.04±15.12	0.421	0.519
主要感染部位(n)			0.547	0.908
肺	11	11		
腹腔	13	9		
泌尿道	7	6		
软组织及其他	2	1		
死亡率[n(%)]	6(18.2)	12(44.4)	4.877	0.027

2.3 血清 HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 对脓毒症心肌损伤的诊断价值分析和 ROC 曲线

表 2 两组 HMGB-1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	非心肌梗伤组(n=33)	心肌梗伤组(n=27)	t	P
HMGB-1(ng/mL)	2 672.33±749.11	3 468.97±909.10	13.858	<0.001
cTn I (ng/mL)	0.42±0.39	0.79±0.58	8.459	0.005
CK-MB(ng/mL)	9.67±3.43	14.71±7.19	11.284	0.001
NT-proBNP(pg/mL)	1 735.08±519.15	2 877.55±1 142.58	26.410	<0.001

表 3 血清 HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 对脓毒症心肌损伤的诊断价值分析

项目	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI	Z	P
HMGB-1	2 863.90 ng/mL	81.5	70.3	0.512	0.761	0.634~0.887	0.261	0.009
cTn I	0.32 ng/mL	77.8	75.8	0.535	0.736	0.604~0.867	2.894	0.004
CK-MB	10.45 ng/mL	63.0	75.8	0.387	0.711	0.575~0.847	3.120	0.002
NT-proBNP	2 370.74 pg/mL	70.4	87.9	0.582	0.810	0.688~0.931	1.993	0.046
四者联合	—	96.3	75.8	0.721	0.944	0.893~0.995	—	—

—:无数据。

3 讨 论

脓毒症病程中过度的炎症反应会导致多器官功能障碍甚至多器官衰竭^[11],心脏是脓毒症最易受损的器官之一,脓毒症心肌损伤是可逆性心功能不全,但延误治疗可进一步加重器官的衰竭,大大增加死亡率,早期诊断及治疗尤为重要。虽然脓毒症的治疗措施越来越多,包括广谱抗菌药物、呼吸机维持机械通气、肾脏替代治疗、体外膜肺氧合等多种器官功能支持手段的应用,但其死亡率仍居高不下,其中脓毒症诱导的心肌损伤使重症监护病房住院患者死亡率明显升高^[12]。脓毒症患者早期就存在心肌损伤,表现为心肌收缩力下降、心排量降低,患者也可出现左心室舒张功能不全和右心功能不全,导致低血压、心力衰竭和心律失常,在脓毒症的并发的器官损伤中,心肌损伤是脓毒症患者最常见的并发症和主要死亡原

因之一^[13-15]。四者联合检测的曲线下面积(AUC)大于HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 单独检测的AUC,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3、图1。

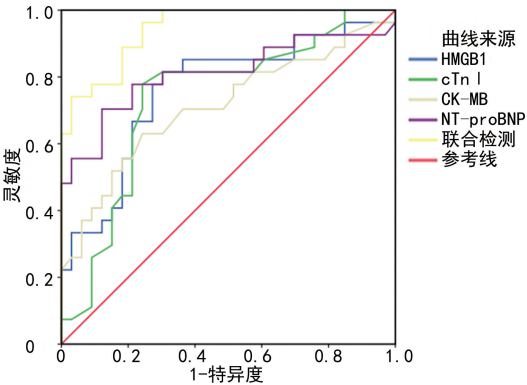


图 1 血清 HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 检测脓毒症心肌损伤的 ROC 曲线

HMGB1 是一种 DNA 结合蛋白,在多数组织细胞核中都有表达,在细胞内通过与 DNA 结合发挥调节基因转录、稳定细胞结构的功能。HMGB1 通过活化主动分泌或坏死细胞被动释放形式从细胞核中进入外周血循环,发挥激活炎症反应、趋化、调节免疫应答、代谢等多种功能,活化的 HMGB1 具有较强致炎性,参与心血管疾病的病理生理过程^[16]。有研究显示,HMGB1 通过引起炎症反应中的血管重构,参与急性冠状动脉综合征的发生,一定程度上可以反映疾病的严重程度^[17]。脓毒症心肌损伤患者血清 HMGB1 水平明显高于健康人群,且发生心血管事件的脓毒症患者 HMGB1 水平表达较高,与脓毒症心肌损伤的发病关系密切,考虑是因为 HMGB1 是真核生物细胞内的非组蛋白,发生心肌损伤时,通过与细胞

膜受体结合,促进炎性介质的释放,通过正反馈作用刺激 HMGB1 的分泌,进一步增强炎症反应^[18]。本研究结果显示,脓毒症心肌损伤组血清 HMGB1 水平明显高于非心肌损伤组,对脓毒症心肌损伤诊断有良好的预测价值,诊断脓毒症心肌损伤的 AUC 为 0.761,灵敏度为 81.5%,特异度为 70.3%,HMGB1 对脓毒症心肌损伤有较高灵敏度,可以预测脓毒症心肌损伤的发生。

本研究中 cTn I 诊断脓毒症心肌损伤的 AUC 为 0.736,CK-MB 诊断脓毒症心肌损伤 AUC 为 0.711。cTn I 和 CK-MB 被认为是诊断急性冠状动脉综合征常用的心肌损伤标志物,CK-MB 在心肌受损后 3~4 h 升高,可判断早期的心肌损伤。cTn I 是一种横纹肌上的结构蛋白,调节横纹肌和心肌收缩,比 CK-MB 具有更高的灵敏度和特异度,其水平升高是心肌组织损伤的早期重要诊断依据^[19]。有研究显示,cTn I 和 CK-MB 可作为反映脓症患者伴有心肌损伤的标志物,脓症患者早期 cTn I 水平与脓毒症心肌病患者的预后密切相关^[20]。

本研究根据 ROC 曲线分析结果来看,血 NT-proBNP 诊断脓毒症心肌损伤 AUC 为 0.810,灵敏度和特异度分别为 70.4%、87.9%。脑钠尿肽(BNP)是一种心室肌细胞合成的神经多肽,是 1988 年在猪脑组织中分离出来的神经内分泌激素,在正常生理条件下,心室肌压力与心室内容量负荷会导致心肌细胞受到一定程度的牵拉,心肌细胞能够分泌出有益于机体的少量 BNP^[21]。NT-proBNP 是 BNP 的前体,半衰期比 BNP 长,在体外相对稳定;有研究发现其水平升高与心功能不全有良好的相关性^[22],NT-proBNP 主要生理功能包括排钠和利尿,对交感神经轴、肾上腺素轴有明显的抑制功能,能够对循环血量进行调节,也可在疾病引起心肌功能受损时降低循环压力来实现对心脏的保护,控制心肌异常代谢,达到较好地抑制心力衰竭效果。有研究者认为,NT-proBNP 可作为评估心脏功能的金标准^[23]。进一步统计分析得出四者联合诊断脓毒症心肌损伤的 AUC 为 0.944,大于单独检测的 AUC。

综上所述,外周血 HMGB1、cTn I、CK-MB、NT-proBNP 检测有助于明确脓毒症患者是否存在心肌损伤,联合检测对于脓毒症心肌损伤诊断价值更高。但本研究病例数偏少,还需要更大样本量来证实脓毒症心肌损伤最佳的生物标志物及更多的临床用途。

参考文献

[1] 钱建丹,李俊,霍娜,等.《拯救脓毒症运动:2021 年脓毒症和脓毒症休克管理国际指南》感染管理

更新要点解读[J]. 中华传染病杂志,2022,40(7):385-391.

[2] 李锐,何先弟. 脓毒症的发生发展与微量营养素的相关性研究进展[J]. 中国医师杂志,2020,22(5):797-800.

[3] 李炳奇,叶俊伟,梅喜平,等. 脓症患者血液激活素 a、CRP、HMGB1 和 vWF 表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2022,37(1):97-102.

[4] 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.

[5] CHAO D,LIN Z,ZHI Y,et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis induced organ injury [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2022,43(3):520-528.

[6] YANG K,FAN M,WANG M,et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis associated content [J]. Cell Death Differ,2021;1-14.

[7] JIN Y,WANG H,LI J,et al. Exploring the beneficial role of telmisartan in sepsis-induced myocardial injury through inhibition of high-mobility group box 1 and glycogen synthase kinase-3 beta/nuclear factor-kappa B pathway [J]. Korean J Physiol Pharmacol,2020,24(4):311-317.

[8] 杨巍,李雪斌,莫雪妹. 酚妥拉明治疗脓毒症心肌损伤患者的疗效及预后 [J]. 中华医学杂志, 2020,106(17):1320-1325.

[9] 李引钰,叶登华,张佳婕,等. CK-M 质量与活性的联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的价值 [J]. 实验与检验医学,2022,40(2):210-213.

[10] 贺芬,郑艳妮,沙海旺,等. NT-proBNP 与红细胞压积对脓症患者心肌损伤的诊断价值 [J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(20):2150-2153.

[11] FLEISCHMANN S C,MELLHAMMAR L,ROSE N,et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med,2020,46(8):1552-1562.

[12] 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 His-

- tol, 2019, 50(2): 91-103.
- [13] WANG S M, LIU G Q, XIAN H B, et al. Lnc RNA NEAT1 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF- κ B signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4898-4907.
- [14] BI C F, LIU J, YANG L S, et al. Research progress on the mechanism of sepsis induced myocardial injury [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4275-4290.
- [15] KHALID N, PATEL P D, ALGHAREEB R, et al. The effect of sepsis on myocardial function: a review of pathophysiology, diagnostic criteria, and treatment [J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e26178.
- [16] BELMADANI S, MATROUGUI K. Role of high mobility group box 1 in cardiovascular diseases [J]. *Inflammation*, 2022, 45(5): 1864-1874.
- [17] 江文科, 程卓, 李锦良, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清 HMGB1、cTn I、BNP、hs-CRP 表达及其诊断价值 [J]. *海南医学*, 2020, 31(12): 1530-1533.
- [18] 谭红梅, 谭春梅, 冯晓丽, 等. 重症呼吸衰竭患者血清 NT-proBNP、HMGB1、IL-17 水平与心肌损伤的相关性 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2021, 22(3): 358-362.
- [19] 蔡莉芬, 侯桂英, 董建霞, 等. 心肌损伤标志物水平变化与脓毒症心肌病患者的预后质量分析 [J]. *河北医药*, 2017, 39(19): 2971-2973.
- [20] 谢胜, 王国标. 肌钙蛋白 I、N 末端脑钠肽前体检测对脓毒症心肌损伤早期诊断及预后评估的价值 [J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(22): 3123-3124.
- [21] 陈杰勇, 石星媛, 李文启, 等. 心肌损伤标志物与脓毒症合并心肌病患者预后的相关性研究 [J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(12): 1-3.
- [22] DENG H L, ZHANG Y F, LI Y P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels associated with severe hand, foot and mouth disease [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 585.
- [23] 于斌, 陈华, 秦皓, 等. 血 cTn I、NT-proBNP 水平对脓毒症心肌损伤患者 28 d 存活率的预测价值 [J]. *河北医药*, 2020, 42(24): 3708-3712.
- (收稿日期: 2022-06-02 修回日期: 2022-10-12)
-
- (上接第 736 页)
- [7] AHARONI S, NEVO Y, ORENSTEIN N, et al. Impact of a national population-based carrier-screening program on spinal muscular atrophy births [J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30(12): 970-974.
- [8] JOËL Z, ITAMAR G, EHUD K, et al. The Israeli national population program of genetic carrier screening for reproductive purposes [J]. *Genet Med*, 2016, 18(2): 203-236.
- [9] DANGOULOFF T, VRSCAJ E, SERVAIS L, et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go [J]. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31(6): 574-582.
- [10] 张菁菁, 王玉国, 马定远, 等. 江苏地区 5 776 例孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(6): 434-437.
- [11] ARCHIBALD A D, MELANIE J S, TRENT B, et al. Reproductive genetic carrier screening for cystic fibrosis, fragile X syndrome, and spinal muscular atrophy in Australia: outcomes of 12 000 tests [J]. *Genet Med*, 2018, 20(5): 513-523.
- [12] 龚波, 章莉, 侯雅萍, 等. 中国上海地区 4 719 名孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(6): 670-672.
- [13] 章印红, 王蕾, 贺静, 等. 云南地区 3 049 名育龄人群脊髓性肌萎缩症携带者筛查结果分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(4): 384-388.
- [14] WEI X, TAN H, YANG P, et al. Notable carrier risks for individuals having two copies of SMN1 in Spinal muscular atrophy families with 2-copy alleles: estimation based on Chinese meta-analysis data [J]. *J Genet Couns*, 2017, 26(1): 72-78.
- [15] 张柳娟, 庞丽红, 黎萍, 等. 多重连接依赖性探针扩增技术在脊髓性肌萎缩症产前诊断中的应用 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(4): 323-327.
- [16] 徐晨阳, 项延包, 卢金芳, 等. 温州地区 14 个脊髓性肌萎缩症家系临床表型与基因分析及产前诊断 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(10): 21-24.
- (收稿日期: 2022-05-08 修回日期: 2022-09-22)