

尼可地尔治疗急性呼吸窘迫综合征患者的疗效观察

刘兰 叶八宁 潘渝 王宇辉 胡远东 李岑 成小蓉 施贤清

(贵州省人民医院重症医学科, 贵州 贵阳 550002)

【摘要】 目的 观察尼可地尔对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的临床疗效。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2012 年 10 月至 2014 年 10 月贵州省人民医院重症医学科收治的 ARDS 患者 40 例,按完全随机原则分为观察组和对照组,每组 20 例。两组入院后均给予西医常规治疗,在此基础上,观察组给予尼可地尔 10 mg 胃管注入,对照组给予温开水 10 mL 胃管内注入;两组均每日 3 次,连用 5 d。观察两组治疗后重症加强治疗病房(ICU)住院时间、机械通气时间,比较两组治疗前后氧合指数(OI)、肺泡动脉氧分压差($P_{A-a}O_2$)、呼气末正压(PEEP)、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、预期死亡风险(PDR)及 28 d 病死率的差异。采用二元 logistic 回归分析影响 ARDS 患者 28 d 病死率的预测因子。结果 对照组 ICU 住院时间、机械通气时间较观察组延长,但差异均无统计学意义[ICU 住院时间(d): 14.55 ± 12.71 比 9.15 ± 6.00 ,机械通气时间(d): 13.25 ± 12.27 比 7.75 ± 5.32 ,均 $P > 0.05$]。对照组和观察组治疗后 GCS 评分均较治疗前升高(分: 11.95 ± 3.98 比 10.75 ± 4.89 , 12.95 ± 3.67 比 12.20 ± 4.56),APACHE II 评分、PDR、PEEP 均较治疗前降低[APACHE II(分): 21.05 ± 8.58 比 24.90 ± 5.63 , 18.70 ± 11.21 比 26.65 ± 7.67 ;PDR:(47.71 ± 29.49)% 比 (61.00 ± 23.29)%, (36.79 ± 18.49)% 比 (56.12 ± 18.16)%;PEEP(cmH_2O , $1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$): 4.40 ± 3.14 比 5.75 ± 2.59 , 3.80 ± 2.55 比 7.55 ± 3.32],但两组治疗前后同时间点比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗后 OI 均较治疗前明显升高, $P_{A-a}O_2$ 均较治疗前明显降低,且以观察组的改善程度较对照组更显著[OI(mmHg , $1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$): 224.72 ± 85.12 比 141.37 ± 45.82 , $P_{A-a}O_2$ (mmHg): 132.60 ± 46.64 比 204.30 ± 121.2 ,均 $P < 0.05$]。观察组 28 d 病死率较对照组降低,但两组比较差异无统计学意义[15%(3/20) 比 25%(5/20), $\chi^2=0.156$, $P > 0.050$]。二元 logistic 回归分析显示,治疗后 $P_{A-a}O_2$ [优势比(OR)=0.958, $P=0.013$,95% 可信区间(95%CI)=0.927~0.991]、APACHE II 评分(OR=0.882, $P=0.010$,95%CI=0.803~0.970)、GCS 评分(OR=1.399, $P=0.004$,95%CI=1.111~1.761)、PDR(OR=0.907, $P=0.002$,95%CI=0.853~0.965)是患者 28 d 病死率的独立预测因子。结论 尼可地尔可以改善 ARDS 患者的氧合,但不能降低患者的 28 d 病死率。

【关键词】 尼可地尔; 急性呼吸窘迫综合征; 氧合指数; 肺泡动脉氧分压差; 28 d 病死率

Therapeutic effect of nicorandil for treatment of patients with acute respiratory distress syndrome Liu Lan, Ye Banning, Pan Yu, Wang Yuhui, Hu Yuandong, Li Cen, Cheng Xiaorong, Shi Xianqing. Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550002, Guizhou, China
Corresponding author: Liu Lan, Email: 1311067267@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect of nicorandil for treatment of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. A total of 40 cases of patients with ARDS admitted to Department of Critical Care Medicine of Guizhou Provincial People's Hospital from October 2012 to October 2014 were enrolled, and they were randomly divided into two groups, 20 cases in each group. The two groups were treated with routine western medicine after admission. On this basis, the observation group was given nicorandil 10 mg, while the control group was given warm boiled water 10 mL, through gastric tubes 3 times a day, the therapeutic course being consecutive 5 days in both groups. The length of stay in intensive care unit (ICU), duration of mechanical ventilation after treatment, oxygenation index (OI), alveolo-arterial oxygen partial pressure difference ($P_{A-a}O_2$), positive end-expiratory pressure (PEEP), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, Glasgow coma score (GCS) before and after treatment, the predicted death rate (PDR) and 28-day mortality were compared between the two groups. The predictive factors for 28-day mortality were screened by binary logistic analysis. **Results** The length of stay in ICU and duration of mechanical ventilation of control group were longer than those of observation group, but the difference was not statistically significant [ICU length of stay (day): 14.55 ± 12.71 vs. 9.15 ± 6.00 , duration of mechanical ventilation (day): 13.25 ± 12.27 vs. 7.75 ± 5.32 , both $P > 0.05$]. After treatment, the GCS was higher than that before treatment in control group and observation group (11.95 ± 3.98 vs. 10.75 ± 4.89 , 12.95 ± 3.67 vs. 12.20 ± 4.56), while APACHE II score, PDR and PEEP were all lower than those before treatment [APACHE II: 21.05 ± 8.58 vs. 24.90 ± 5.63 , 18.70 ± 11.21 vs. 26.65 ± 7.67 ; PDR: (47.71 ± 29.49)%]

vs. (61.00 ± 23.29)%, (36.79 ± 18.49)% vs. (56.12 ± 18.16)%; PEEP (cmH₂O, 1 cmH₂O = 0.098 kPa): 4.40 ± 3.14 vs. 5.75 ± 2.59, 3.80 ± 2.55 vs. 7.55 ± 3.32], but there were no statistically significant differences between the two groups before and after treatment (all $P > 0.05$). After treatment, the OI was significantly higher and the P_{A-a}O₂ was significantly lower than those before treatment in the two groups, and the degrees of improvement of the observation group were more remarkable than those of the control group [OI (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 224.72 ± 85.12 vs. 141.37 ± 45.82, P_{A-a}O₂ (mmHg): 132.60 ± 46.64 vs. 204.30 ± 121.2, both $P < 0.05$]. The 28-day mortality of observation group was lower than that of control group, but no statistically significant difference was seen [15% (3/20) vs. 25% (5/20), $\chi^2 = 0.156, P > 0.05$]. Binary logistic regression analyses showed that the P_{A-a}O₂ [odds ratio (OR) = 0.958, $P = 0.013$, 95% confidence interval (95%CI) = 0.927 - 0.991], APACHE II score (OR = 0.882, $P = 0.010$, 95CI = 0.803 - 0.970), GCS (OR = 1.399, $P = 0.004$, 95%CI = 1.111 - 1.761) and PDR (OR = 0.907, $P = 0.002$, 95%CI = 0.853 - 0.965) after treatment were the independent predictors of 28-day mortality. **Conclusion** Nicorandil can significantly improve oxygenation, but cannot reduce 28-day mortality in patients with ARDS.

【Key words】 Nicorandil; Acute respiratory distress syndrome; Oxygenation index; Alveolo-arterial oxygen partial pressure difference; 28-day mortality

三磷酸腺苷敏感性钾离子通道(K_{ATP}通道)开放剂尼可地尔已被广泛用于治疗冠心病,理论上推测其作用机制是尼可地尔对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺循环有一定改善作用。本院将尼可地尔用于治疗 ARDS 患者取得一定效果,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 的研究对象入选标准和排除标准:采用前瞻性随机对照研究方法,选择贵州省人民医院重症医学科 2012 年 10 月至 2014 年 10 月收治的 ARDS 患者 40 例。所有患者诊断符合 2011 年柏林标准^[1-2]。排除有严重的心力衰竭(心衰)、休克、消化道出血者;需禁食禁饮者;孕妇。

1.2 患者分组及基线资料比较:将患者按完全随机原则分为对照组和观察组,每组 20 例。两组性别、年龄、原发病、氧合指数(OI)、肺泡动脉氧分压差(P_{A-a}O₂)、呼气末正压(PEEP)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)、预期死亡风险(PDR)等基线资料均衡,两组比较差异均无统计学意义(表 1~2;均 $P > 0.05$),有可比性。

表 1 两组 ARDS 患者基线情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	原发病(例)			
		男性	女性		胸外伤	脑外伤	多发伤	急腹症
对照组	20	15	5	53.80 ± 16.83	9	7	11	5
观察组	20	13	7	53.50 ± 14.83	11	5	11	4
t/χ^2 值		0.476		0.060	0.630			
P 值		>0.050		0.953	>0.050			

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

1.3 治疗方法:两组患者均给予包括有创机械通

气(小潮气量、控制平台压、适当呼气末正压及肺复张策略)、抗感染(根据药敏结果选药、经验用药)、器官功能支持、营养支持、镇静镇痛、控制血糖、预防消化性溃疡、预防深静脉血栓形成、维持水和电解质及酸碱平衡、对症支持等综合治疗措施。观察组:给予尼可地尔 10 mg(商品名喜格迈,注册证号 H20060401,由日本中外制药株式会社生产,规格:每片 5 mg;每盒 100 片)溶于温开水 10 mL 中胃管内注入,每日 3 次,连续 5 d;对照组给予温开水 10 mL 胃管内注入,每日 3 次,连续 5 d。

1.4 观察指标:观察两组重症加强治疗病房(ICU)住院时间、机械通气时间及治疗前后 OI、P_{A-a}O₂、PEEP、APACHE II 评分、GCS 评分、PDR 及 28 d 病死率,计算治疗前后 OI 的变化及 P_{A-a}O₂ 的变化(Δ OI 和 Δ P_{A-a}O₂)。采用二元 logistic 回归分析影响患者 28 d 病死率的独立因子。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两个独立样本均数的比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,采用二元 logistic 回归分析影响 28 d 病死率的预测因子, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 OI、P_{A-a}O₂、PEEP、APACHE II 评分、GCS 评分、PDR 比较(表 2):两组治疗后 OI 较治疗前明显升高, P_{A-a}O₂ 较治疗前明显降低,且观察组的改善程度较对照组更显著(均 $P < 0.01$)。两组治疗后 PEEP、APACHE II 评分、PDR 水平均较治疗前降低, GCS 评分均较治疗前升高,但两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组治疗后 ICU 住院时间、机械通气时间比较(表 3):两组治疗后 ICU 住院时间、机械通气时间及 28 d 病死率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 OI、P_{A-a}O₂、PEEP、APACHE II 评分、GCS 评分、PDR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	OI (mmHg)	P _{A-a} O ₂ (mmHg)	PEEP (cmH ₂ O)	APACHE II 评分 (分)	GCS 评分 (分)	PDR (%)
对照组	治疗前	20	103.12 ± 34.39	253.35 ± 141.00	5.75 ± 2.59	24.90 ± 5.63	10.75 ± 4.89	61.00 ± 23.29
	治疗后	20	141.37 ± 45.82 ^a	204.30 ± 121.20 ^a	4.40 ± 3.14	21.05 ± 8.58	11.95 ± 3.98	47.71 ± 29.49
观察组	治疗前	20	93.89 ± 22.03	329.50 ± 111.73	7.55 ± 3.32	26.65 ± 7.67	12.20 ± 4.56	56.12 ± 18.16
	治疗后	20	224.72 ± 85.12 ^{ab}	132.60 ± 46.64 ^{ab}	3.80 ± 2.55	18.70 ± 11.21	12.95 ± 3.67	36.79 ± 18.49

注:与本组治疗前比较,^aP<0.01;与对照组同期比较,^bP<0.01;^cP<0.05;1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa

表 3 两组治疗后 ICU 住院时间、机械通气时间及 28 d 病死率比较

组别	例数 (例)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [% (例)]
对照组	20	14.55 ± 12.71	13.25 ± 12.27	25 (5)
观察组	20	9.15 ± 6.00	7.75 ± 5.32	15 (3)
χ^2 值		1.718	1.839	0.156
P 值		0.094	0.074	>0.050

2.3 二元 logistic 回归分析影响 ARDS 患者 28 d 病死率的预测因子(表 4):二元 logistic 回归分析显示, P_{A-a}O₂、APACHE II 评分、GCS 评分、PDR 是预测 ARDS 患者 28 d 病死率的独立因子。

表 4 预测患者 28 d 病死率的二元 logistic 回归分析

预测因子	P 值	OR 值	95%CI
P _{A-a} O ₂	0.013	0.985	0.927 ~ 0.991
APACHE II 评分	0.010	0.882	0.803 ~ 0.970
GCS 评分	0.004	1.399	1.111 ~ 1.760
PDR	0.002	0.907	0.853 ~ 0.965

注:OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

继 1983 年有学者首先在心肌细胞上发现 K_{ATP} 通道后,其他研究者又先后在许多组织上发现该通道^[3-4]。K_{ATP} 通道是一种受细胞内 ATP 浓度调节的通道,在生理条件下基本处于关闭状态,当细胞内二磷酸腺苷 / 三磷酸腺苷 (ATP/ADP) 比值下降时被激活,可将细胞代谢状态与膜兴奋性快速协调起来,从而形成一种独特的细胞保护机制。研究发现, K_{ATP} 通道存在于多种组织的细胞中,在调节膜电位上起着重要作用^[5]。生理情况下,血管平滑肌膜 K_{ATP} 通道不开放,急性缺氧时,通道开放,细胞膜超极化, Ca²⁺ 通道关闭,细胞内游离 Ca²⁺ 减少,血管平滑肌舒张,是机体急性缺氧时重要的代偿机制。目前 ARDS 治疗手段主要是机械通气及去除病因^[6],而

药物治疗手段很少^[7]。

尼可地尔是 K_{ATP} 通道开放剂,不仅能明显扩张冠状动脉(冠脉)等传输大血管,还可扩张阻力小血管,且对痉挛的血管也有舒张作用。同时通过保护线粒体膜结构,减少氧自由基产生及增加 ATP 生成等作用显著改善心脏能量代谢,减轻和部分逆转心肌缺血引起的心室重构,目前临床已广泛运用于心血管领域,尤其是各种类型冠心病和心绞痛的治疗^[8-12]。但尼可地尔用于其他领域的研究少见。王维等^[13]研究表明尼可地尔可扩张缺氧及酸中毒导致的肺血管收缩,且此作用可被其特效阻断剂氯化铯阻断。动物实验证明,尼可地尔可减轻肺血管内皮细胞损害^[14-17],减轻肺动脉压力^[18-19]。李跃艳等^[20]观察到,尼可地尔能显著降低慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关性肺动脉高压患者的肺动脉压力,改善患者活动耐量及预后。

ARDS 的基本病理生理改变是肺泡上皮和肺毛细血管内皮通透性增加所致的非心源性肺水肿。由于肺泡水肿、肺泡塌陷导致严重通气 / 血流比例失调,特别是肺内分流明显增加,从而产生严重的低氧血症。肺血管痉挛和肺微小血栓形成引发肺动脉高压。根据 ARDS 病理生理机制,而且 K_{ATP} 通道广泛存在于心肌及血管平滑肌,推测 K_{ATP} 通道开放剂尼可地尔对 ARDS 患者肺循环应该有一定改善作用。我们的结果支持这一推测,观察组治疗后的 OI 明显高于对照组, P_{A-a}O₂ 明显低于对照组,证明尼可地尔能改善 ARDS 患者氧合,其机制可能是通过扩张痉挛的肺血管,减轻肺内分流及肺动脉压力而改善肺换气功能,增加氧合。

本研究发现,两组患者治疗后 APACHE II 评分、GCS 评分、PDR 及 28 d 病死率差异无统计学意义,提示尼可地尔对本组患者意识改善及预后无明显影响。二元 logistic 回归分析显示,治疗后 P_{A-a}O₂、APACHE II 评分、GCS 评分、PDR 是患者 28 d 病死率的独立预测因子。另外,观察组治疗后 ICU 住

院时间及机械通气时间较对照组有所缩短,但差异无统计学意义,其原因考虑以下几点:①本研究样本量较小,若扩大样本量,可能会出现统计学差异;②ICU 住院时间及机械通气时间不单纯由肺氧合状态决定,还与意识障碍程度,咳痰能力等多因素相关;③本组研究设计尼可地尔疗程为 5 d,若延长疗程是否会出现阳性结果,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] 刘军,邹桂娟,李维勤.急性呼吸窘迫综合征的诊断新进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(2):70-73.
- [3] Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle [J]. Nature, 1983, 305(5930): 147-148.
- [4] 张鸿,刘艳艳,马英,等.ATP 敏感性钾通道开放剂对脑缺血/再灌注损伤的保护作用及信号转导机制研究[J].中华危重病急救医学,2007,19(4):221-224.
- [5] 司延斌,赵志刚. KATP 通道开放剂的药理作用及临床应用研究进展[J].中国药房,2007,18(34):2704-2705.
- [6] 刘兰,孙兆林,王建怡,等.贵州省首例重症人感染高致病性 H5N1 亚型禽流感致急性呼吸窘迫综合征患者的机械通气策略探讨[J].中华危重病急救医学,2009,21(4):237-239.
- [7] 李晓华,李福祥,肖贞良.严重急性呼吸窘迫综合征的治疗策略[J].中华危重病急救医学,2013,25(3):186-189.
- [8] 王彦山,宋坤青,王莉,等.尼可地尔的临床应用进展[J].医学综述,2013,19(16):2930-2932.
- [9] 刘永泉,刘宁.尼可地尔在冠心病治疗中的临床应用进展[J].临床和实验医学杂志,2009,8(9):132-133.
- [10] 高敏,王海.血管平滑肌 ATP 敏感性钾通道开放剂研究进展[J].中国药理学报,2004,20(8):845-849.
- [11] 赵京林,杨跃进,尤士杰,等.尼可地尔对猪急性心肌梗死再灌注后无再流的影响[J].中华危重病急救医学,2005,17(7):421-425.
- [12] 冯力,邱健,马骏,等.缺血/再灌注不同时间点给予尼可地尔对犬心肌梗死范围的影响[J].中华危重病急救医学,2005,17(3):157-160.
- [13] 王唯,王逸平,孙伟康.钾通道开放剂尼可地尔和钾通道阻断剂氯化钡对缺氧引起离体大鼠肺动脉收缩反应的影响[J].中国药理学通报,1999,15(6):547.
- [14] Sahara M, Sata M, Morita T, et al. Nicorandil attenuates monocrotaline-induced vascular endothelial damage and pulmonary arterial hypertension [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33367.
- [15] 雷斌,邹东华,何世安,等.尼可地尔对内皮细胞氧化应激损伤的保护作用[J].中国临床药理学杂志,2013,29(7):527-529.
- [16] Dumas M, Dumas JP, Rochette L, et al. Comparison of the effects of nicorandil, pinacidil and nitroglycerin on hypoxic and hypercapnic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused lung of rat [J]. Br J Pharmacol, 1996, 117(4): 633-638.
- [17] Hongo M, Mawatari E, Sakai A, et al. Effects of nicorandil on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 46(4): 452-458.
- [18] 俞砚喆,解卫平,左祥荣,等.尼可地尔对大鼠低氧性肺高压的影响[J].南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(3):364-368.
- [19] Yadav R, Anandaraja S, Bhargava B, et al. Acute hemodynamic effects of nicorandil in patients with primary pulmonary arterial hypertension [J]. Indian Heart J, 2005, 57(6): 666-669.
- [20] 李跃艳,罗如滢.尼可地尔治疗慢性阻塞性肺疾病相关性肺动脉高压的疗效观察[J].吉林医学,2011,32(27):5729-5730.

(收稿日期:2014-11-28)(本文编辑:李银平)

• 学术活动预告 •

“诺扬 ICU”有奖征文通知

诺扬(酒石酸布托啡诺注射液)是由江苏恒瑞医药股份有限公司研发、生产,由江苏新晨医药有限公司负责销售的新型阿片类镇痛药物,是全新的阿片受体激动-拮抗剂,不仅可激动 κ 受体产生镇痛作用,还对 μ 受体有弱拮抗作用,可有效治疗和缓解各类中、重度疼痛。

疼痛作为第五大生命体征,是 ICU 患者主诉之一,选择合适的镇痛药无疑能够改善 ICU 患者的临床预后。为了推动诺扬(酒石酸布托啡诺注射液,混合型阿片受体激动拮抗剂)在 ICU 的合理应用,《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》编委会与江苏新晨医药有限公司将于 2015 年 2 月至 2016 年 2 月联合举办第二届全国“诺扬 ICU”有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

- 1 征文内容:①ICU 诺扬的实验研究;②ICU 诺扬临床应用的病例分享;③ICU 诺扬应用的临床总结。
- 2 征文要求:论文请按照《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》稿约的要求撰写,从《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》网站(<http://www.cccm-em120.com>)上查看投稿须知,一律寄打印稿并附单位介绍信及稿件电子版(Word 文档)。来稿恕不退还,请自留底稿。来稿请寄:江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号恒瑞行政中心 7 楼 706 室(邮编:222047),江苏新晨医药有限公司收(注明“诺扬 ICU”有奖征文)。征文截稿日期:2016 年 2 月 29 日(以邮戳为准)。
- 3 评奖及奖励办法:由组委会组织有关专家,按照“公平、公正、公开”的原则,评出以下奖项:①一等奖 1 名,奖励科研经费 20000 元;②二等奖 3 名,奖励科研经费 10000 元;③三等奖 20 名,奖励科研经费 5000 元;④优秀论文奖 200 名,奖励全年《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》。
- 4 论文刊出办法:所有投稿论文将汇编成册,部分获奖论文将推荐给《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》编辑部,审核合格后刊出。
- 5 诺扬咨询电话及联系地址:电话:0518-81221706,联系人:桂平。地址:江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号恒瑞行政中心 7 楼 706 室 江苏新晨医药有限公司;Email: luckygui@163.com。