

组明显升高,且单纯高血压组高于对照组。血清 Hcy、Cys C 及尿  $\beta_2$ -MG 联合检测高血压早期肾损伤的检测灵敏度为 71.43%,明显高于任一单项指标。说明 Scr 不能作为反映高血压早期肾损伤的敏感指标,血清 Hcy、Cys C、Scr 及尿  $\beta_2$ -MG 对高血压早期肾损伤则具有较好的诊断价值,三者联合检测则可进一步提高诊断灵敏度。

#### 4 结 论

血清 Hcy、Cys C 及尿  $\beta_2$ -MG 水平可以从不同方面反映高血压早期肾损伤,三者联合检测更有助于提高老年高血压早期肾损伤的检出率。

#### 参考文献

- [1] 刘文斌. 社区老年人高血压流行病学调查[J]. 中国全科医学, 2011, 14(3): 300-302.
- [2] 孙良. 缬沙坦联用叶酸治疗老年高血压肾病临床效果观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(30): 94-96.
- [3] 马钧, 石冬敏. 随机尿微量白蛋白肌酐比值在糖尿病及高血压肾损伤诊疗中的价值[J]. 中国血液流变学杂志, 2012, 22(1): 124-127.
- [4] 刘力生. 中国高血压防治指南[J]. 中华高血压杂志, ·短篇论著·
- [5] 李庆. 高血压肾病 56 例临床分析[J]. 山东医药, 2007, 47(14): 66.
- [6] CARLSSON A C, RUGE T, SUNDSTROM J, et al. Association between circulating endostatin, hypertension duration, and hypertensive target-organ damage[J]. Hypertension, 2013, 62(6): 1146-1151.
- [7] 符春晖, 严华, 陆永光, 等. 原发性高血压病患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的影响因素[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(7): 633-635.
- [8] 高桂凤, 刘凌, 李玉平, 等. 高血压早期肾损伤的筛查及相关因素分析[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(1): 36-37.
- [9] 周青霞. 脱抑素 C、尿  $\beta_2$  微球蛋白在老年糖尿病患者早期肾损伤临床监测应用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 528-529.
- [10] 唐红梅, 姜振伟. 脱抑素 C 的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 216-218.
- [11] 杨春生, 梁金山, 刘艳梅, 等. 血清同型半胱氨酸水平变化与原发性高血压肾损伤的关系[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(2): 58-60.

(收稿日期:2017-12-12 修回日期:2018-02-18)

## 4 种血清心肌标志物在 AMI 患者中的水平及其临床意义分析

朱吉刚

(江苏省新沂市中医院检验科, 江苏新沂 221400)

**摘要:**目的 分析血清心脏肌球蛋白结合蛋白 C(cMyBP-C)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(Myoglobin)在急性心肌梗死(AMI)患者中的水平及其临床意义。方法 选择 2016 年 3 月至 2017 年 3 月该院就诊的 AMI 患者 80 例作为观察组, 选择同期于该院进行体检健康者 80 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 cMyBP-C 浓度, 采用化学发光法检测血清 cTnI、CK-MB、Myo 浓度, 分别对观察组入院时与对照组、观察组发病小于 4 h 患者与大于或等于 4 h 患者、行急诊经皮冠状动脉介入(PCI)术后 12 h 患者与入院时的血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB 和 Myo 浓度进行比较分析。结果 观察组的血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度均明显高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 发病大于或等于 4 h 的患者与小于 4 h 的患者相比血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度明显升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 发病小于 4 h 的患者, 血清 cMyBP-C、CK-MB、Myo 浓度与对照组相比明显升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 血清 cTnI 浓度与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 患者行急诊 PCI 术后 12 h 与入院时相比, 血清 cMyBP-C、CK-MB 浓度下降, 血清 cTnI、Myo 浓度升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB 和 Myo 在 AMI 患者中的水平较健康者明显升高, 血清 cMyBP-C、CK-MB、Myo 浓度在 AMI 患者发病 4 h 内即开始升高, 故可以为 AMI 的早期诊断提供依据, 行急诊 PCI 术后 12 h 血清 cMyBP-C、CK-MB 浓度较入院时下降, 故可以为 PCI 术后效果评价提供依据。

**关键词:** 心脏肌球蛋白结合蛋白 C; 肌钙蛋白 I; 肌酸激酶同工酶; 肌红蛋白; 急性心肌梗死

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.029

**文章编号:** 1673-4130(2018)13-1642-04

**中图法分类号:** R542.22

**文献标识码:** B

急性心肌梗死(AMI)是指由于冠状动脉急性、持续性的缺血缺氧而导致的心肌坏死, 临床多表现为持续而剧烈的胸痛, 不能在休息或服用硝酸酯类药物后完全缓解, 严重者可并发心力衰竭、休克等, 危及生

命, 在临幊上较为常见且致死率较高<sup>[1]</sup>。AMI 在欧美国家发病率最高, 但随着我国老龄化加重、饮食习惯改变及生活节奏加快等, AMI 发病率也呈现逐年增高的趋势, 严重危害了人民群众的生命健康<sup>[2]</sup>。对于该

疾病的治疗,经皮冠状动脉介入(PCI)已成为急诊临床中的首选治疗方法,而早期及时而准确地诊断是治疗的基础<sup>[3]</sup>。该病诊断主要依据包括临床表现、心电图检查、实验室检查等,而其中实验室检查可以及时而准确的反应出患者的情况,在疾病诊断中占据重要地位。现如今,被发现的 AMI 生物标志物众多且各有特点,因此在疾病各阶段使用不同的标志物检测从而使诊断快速、准确、有效就显得尤为重要。本研究分析了心脏肌球蛋白结合蛋白 C(cMyBP-C)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(Myoglobin)4 种标志物在患者发病早期各时段、治疗前后的浓度水平变化,以期为 AMI 的早期诊断提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 3 月至 2017 年 3 月于本院就诊的 AMI 患者 80 例作为观察组,其中男 48 例,女 32 例,年龄 28~76 岁,平均( $57.42 \pm 8.95$ )岁,就诊时发病小于 4 h 的患者 33 例,发病大于或等于 4 h 的患者 47 例,行急诊 PCI 术的患者 41 例。所有患者均符合《心肌梗死第三次全球统一定义—2012 ESC/ACCF/AHA/WHF 专家共识要点解读》中对于 AMI 的诊断标准<sup>[4]</sup>,入院时均表现为持续剧烈胸痛、心悸、胸闷等,且所有患者入院时发病时间小于或等于 12 h。排除标准:(1)有过心脏手术史的患者;(2)有出血性脑血管意外病史的患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)近一年内有重大手术史的患者;(5)全身系统性疾病患者,如肝、肾功能不全等。选择同期于本院进行体检健康者 80 例作为对照组,其中男 48 例,女 32 例,年龄 30~69 岁,平均( $55.93 \pm 7.54$ )岁。两组在性别、年龄等基础资料方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究在所有患者知情的情况下进行,且已经医院医学伦理委员会批准。

**1.2 方法** 观察组所有患者均在入院后即进行外周

静脉血采集(2 管,每管 2 mL),行急诊 PCI 术的 41 例患者于术后 12 h 再次进行外周静脉血采集(2 管,每管 2 mL),对照组所有体检者在体检时进行外周静脉血的采集(2 管,每管 2 mL),所有采集的血液均分别采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 cMyBP-C 浓度(试剂盒来自康肽生物科技有限公司,中国北京),采用化学发光法检测血清 cTnI、CK-MB、Myo 浓度(试剂盒来自兆康生物科技有限公司,中国广州),对各组见数据进行比较分析。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 进行数据统计,计量资料的数据采用  $\bar{x} \pm s$  来表示,均数的比较采用  $t$  检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度比较** 观察组的血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度均明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同发病时间患者血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度比较** 发病大于或等于 4 h 的患者与小于 4 h 的患者相比血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );发病小于 4 h 的患者,血清 cMyBP-C、CK-MB、Myo 浓度与对照组相比明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),血清 cTnI 浓度与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度比较( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )

组别	n	cMyBP-C	cTnI	CK-MB	Myo
观察组	80	$109.74 \pm 41.68$	$15.032 \pm 11.531$	$55.83 \pm 25.66$	$124.02 \pm 39.43$
对照组	80	$18.36 \pm 11.79$	$0.027 \pm 0.019$	$4.82 \pm 2.22$	$22.58 \pm 7.46$
t		18.869 2	11.638 9	17.714 3	22.609 5
P		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

注:与对照组相比,\*  $P < 0.05$

表 3 患者入院与行急诊 PCI 术后 12 h 血清各指标浓度比较( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )

项目	n	cMyBP-C	cTnI	CK-MB	Myo
术后 12 h	41	$52.11 \pm 26.82$	$32.79 \pm 8.09$	$23.18 \pm 12.75$	$134.72 \pm 28.06$
入院时	41	$129.36 \pm 42.97$	$9.17 \pm 3.58$	$47.25 \pm 21.37$	$121.84 \pm 30.29$
t		10.343 6	17.095 8	6.193 5	1.997 4
P		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.049 2

**2.3 患者入院与行急诊 PCI 术后 12 h 血清 cMyBP-**

C、cTnI、CK-MB、Myo 浓度比较 患者行急诊 PCI 术后 12 h 与入院时相比,血清 cMyBP-C、CK-MB 浓度下降,血清 cTnI、Myo 浓度升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨 论

随着 AMI 发病率的逐渐上升,对其治疗手段的研究也在不断的进展中,对于冠状动脉急性、持续性的缺血缺氧,冠状动脉介入使其再灌注是有效的治疗

方式,可以减轻心肌损伤,降低疾病致死率<sup>[5]</sup>。而再灌注治疗在发病后越早进行效果越好,因此,对于 AMI 早期的诊断就显得尤为重要。在 AMI 的诊断中,血清标志物检测起着至关重要的作用,而最为理想的标志物需同时具备心肌含量高、只存在于心肌组织中、心肌损伤后释放迅速、灵敏度及特异度高、在血液体液中清除速度快、检查快速方便且成本低多方面特征,但就现今研究发现尚未有完全符合的标志物,但不同标志物的特点各不相同,多种标志物结合更有利于疾病的诊断<sup>[6]</sup>。本研究对 cMyBP-C、cTnI、CK-MB、Myo4 种标志物进行研究,旨在寻找更有效的 AMI 早期诊断依据。

cMyBP-C 是心肌蛋白的结合蛋白,在心肌细胞中以磷酸化的形式存在,在 AMI 的超早期即可大量释放入血,而其本身又具备心肌特异性、分子量大易被检测等特征,因此,现已作为 AMI 检查的重要标志物之一而引起关注<sup>[7]</sup>。本研究也显示,在 AMI 患者血清中 cMyBP-C 浓度明显高于健康者,且在发病小于 4 h 的 AMI 患者中,cMyBP-C 浓度也明显高于健康者,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。而 cMyBP-C 浓度在 AMI 发病后迅速增高可能是由于其可溶性高且对蛋白水解酶敏感度高,当心肌损伤发生时,蛋白水解酶作用,使 cMyBP-C 在短时间内去磷酸化,浓度迅速增高<sup>[8]</sup>。本研究还显示在患者行 PCI 术后 12 h,cMyBP-C 浓度较入院下降,提示其可作为治疗效果的评估标准,但其在血液中清除的机制仍不明确<sup>[9]</sup>。

cTnI 是一种心肌肌原纤维上的调节收缩蛋白,正常情况下存在于血清中的浓度非常低,当心肌细胞损伤时,可以快速持续释放入血,使得其在血清中的浓度在损伤后一段时间内持续增高,增高浓度可达正常情况下的数百倍,对心机损伤的敏感度极高,而且其具有心机特异性,因此在临床已被视为 AMI 的诊断金标准<sup>[10]</sup>。本研究也显示,在 AMI 患者血清中 cTnI 浓度明显高于健康者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但在发病小于 4 h 的患者中却无明显提高,提示其缺乏超早期诊断的意义,而且在行急诊 PCI 术的患者 12 h 后其浓度仍在增高,提示其无法对治疗效果做出有效评价。

CK-MB 作为一种酶类主要存在于骨骼肌和心肌中,有研究显示其在 AMI 发病 4~8 h 后升高,特异性高,且可以反映病变范围及治疗效果,曾被作为 AMI 的诊断金标准<sup>[11]</sup>。本研究也显示,在 AMI 患者血清中 CK-MB 浓度明显高于健康者,且在发病小于 4 h 的 AMI 患者中,CK-MB 浓度也明显高于健康者,而在行 PCI 术后 12 h,其浓度则较入院时降低,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。但由于其不仅仅存在于心肌中,还存在于骨骼肌等其他部位,因此现临床已不将其作为单独诊断标准,而常常与其他标志物联合检测<sup>[12]</sup>。

Myo 作为储存氧的蛋白质,存在于心肌和骨骼肌中,其分子量小的特征使得其可在心肌损伤时直接快

速入血<sup>[13]</sup>。有研究显示,在 AMI 发病 2~4 h 内,其血清浓度即可达到正常值的 10 倍,因此其在可在 AMI 的超早期诊断起到作用<sup>[14]</sup>。本研究也显示,在 AMI 患者血清中 Myo 浓度明显高于健康者,且在发病小于 4 h 的 AMI 患者中,Myo 浓度也明显高于健康者,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。但由于其不仅存在于心肌中,特异度较差,临幊上多联合其他标志物使用<sup>[15]</sup>。

#### 4 结 论

血清 cMyBP-C、cTnI、CK-MB 和 Myo 都可以作为 AMI 诊断依据,但为提高诊断率,可联合检测;血清 cMyBP-C、CK-MB、Myo 可以为 AMI 的早期诊断提供依据;血清 cMyBP-C、CK-MB 可以为 PCI 术后效果评价提供依据。

#### 参考文献

- [1] MAGALHAES T, LOPES S, GOMES J, et al. The predictive factors on extended hospital length of stay in patients with AMI: Laboratory and administrative data[J]. J Med Syst, 2016, 40(1): 2.
- [2] TARANTINI G, BERTI S, DE LUCA L, et al. Position paper of the Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE): antithrombotic therapy in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Gior Itali Cardiol, 2016, 17(1): 64-79.
- [3] BROLIN E B, BRISMAR T B, COLLSTE O, et al. Prevalence of Myocardial bridging in patients with Myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries[J]. Amer J Cardiol, 2015, 116(12): 1833-1839.
- [4] 张方芳,李勋,丁兵.青年人急性心肌梗死预后危险因素回顾性分析[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(11):1142-1146.
- [5] 高晓津,杨进刚,杨跃进,等.中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J].中国循环杂志,2015,30(3):206-210.
- [6] 王亚蓉,郭壮波,黄丽萍.三种心肌损伤标志物对早期急性心肌梗死的诊断价值[J].南方医科大学学报,2014,34(9):1347-1350.
- [7] 顾遵才,李勋,王正忠,等.血清心脏肌球蛋白结合蛋白 C 检测在急性心肌梗死患者诊断中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(9):954-958.
- [8] 门莉,杨毅宁,马依彤,等.基质金属蛋白酶 9 对 ST 段抬高型心肌梗死的诊断价值研究[J].中国全科医学,2014,17(18):2073-2078.
- [9] 郭慧佳,张建义,胡亚军,等.高敏肌钙蛋白 T 与慢性心力衰竭的相关性及对急性心肌梗死的鉴别意义[J].中国全科医学,2014,17(8):871-874.
- [10] 张浩,任国庆,孙文文,等.检测和肽素及肌钙蛋白 I 对急性非 ST 段抬高型心肌梗死的早期诊断价值[J].实用医学杂志,2014,30(19):3096-3099.
- [11] 田志鹏,孟亮,杨帆,等.microRNA-1 对急性心肌梗死的早期诊断价值研究[J].中国现代医学杂志,2015,25(17):30-34.
- [12] 王亚蓉,郭壮波,黄丽萍.三种心肌损伤标志物对早期急

- 性心肌梗死的诊断价值[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9): 1347-1350.
- [13] 王江元, 刘天明, 袁宝山, 等. H-FABP 和 cTnT 在老年心绞痛及心肌梗死中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(2): 314-316.
- [14] 彭继仁, 葛萱. 联合检测和肽素与高敏心肌肌钙蛋白 T 对急性心肌梗死早期诊断的价值[J]. 中国循环杂志, • 短篇论著 •

- 2014, 29(10): 772-775.
- [15] 曾桂芬, 徐宝灵, 刘行超, 等. 血清心肌酶和超敏 C 反应蛋白联合检测在急性冠脉综合征诊断中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1106-1108.

(收稿日期: 2017-12-14 修回日期: 2018-02-20)

## 珠海口岸 30 962 例出入境人员乙肝抗原、ALT 及 HBV DNA 检测结果分析<sup>\*</sup>

苏影<sup>1</sup>, 陈新彬<sup>1</sup>, 周小坚<sup>1</sup>, 谭华<sup>1</sup>, 史咏梅<sup>1</sup>, 张小川<sup>2</sup>, 汪海波<sup>1△</sup>

(1. 珠海国际旅行卫生保健中心, 广东珠海 519020; 2. 广东科登法医物证司法鉴定所, 广东珠海 519020)

**摘要:** 目的 了解珠海口岸乙肝抗原、谷丙转氨酶(ALT)及乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)的检测情况, 为加强乙肝的监测工作和防控工作提供科学依据。方法 利用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测乙肝抗原, 利用全自动生化仪测定 ALT, 采用荧光定量聚合酶链反应法检测 HBV DNA, 综合检测结果并进行统计分析。结果 2016 年 1 月至 2017 年 6 月珠海口岸 30 962 例出入境人员中乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率 11.27%, 乙肝 e 抗原(HBeAg)阳性率 1.77%, ALT 升高比率 1.67%。HBeAg 阳性和阴性患者 ALT 升高比率和异常水平、年龄、性别比等方面比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBsAg 阳性、ALT 升高、HBeAg 阳性者中确诊慢性乙肝 203 例, HBsAg 阳性、ALT 升高、HBeAg 阴性、HBV DNA 阳性者中确诊慢性乙肝 224 例。结论 通过加强对 HBV DNA 的检测, 可提高慢性乙肝的确诊率, 进一步减少其传播, 保护出入境人员身体健康。

**关键词:** 出入境人员; 乙肝抗原; 谷丙转氨酶; HBV DNA**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.030**文章编号:** 1673-4130(2018)13-1645-04**中图法分类号:** R446.6**文献标识码:** B

乙型肝炎仍是全球性重大的公共卫生问题, 据世界卫生组织(WHO)报道, 全球约 20 亿人曾感染过乙肝病毒, 其中 3.5 亿人为慢性乙肝感染者, 每年约有 100 万人死于乙肝感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌。我国是乙型肝炎大国, 乙肝病毒感染率约近 60%, 其中慢性乙型肝炎(CHB)患者约 2 000 万, 占全球的 1/3。CHB 根据乙型肝炎乙肝标志物乙肝 e 抗原(HBeAg)状态不同可分为 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎和 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎。近年 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎发病率不断增加, HBeAg 阴性慢性乙型肝炎占慢性乙型肝炎患者的 37%~54%, 且有逐年上升的趋势<sup>[1-2]</sup>。本文根据 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎最新诊断标准, 进一步探讨乙肝抗原、谷丙转氨酶(ALT)及 HBV DNA 对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎诊断的确诊率的影响。研究结果对提高珠海口岸出入境人员 HBeAg 阴性慢性乙肝肝炎患者的阳性率以及国境口岸乙肝传染病的防治与监测工作具有重要指导意义。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料 2016 年 1 月至 2017 年 6 月到珠海

国际旅行卫生保健中心进行健康体检的 30 962 例出入境人员血液样本。

**1.2 仪器与试剂** FAME2420 全自动酶免分析仪购自瑞士澳斯邦公司; 乙肝表面抗原(HBsAg)及 HBeAg 测定试剂盒均由厦门英科新创科技有限公司提供; 日立 7180 全自动血液生化分析仪; ALT 测定试剂由日本和光纯药工业株式会社提供; 实时荧光定量聚合酶链反应仪(Bio-Rad CFX96); HBV DNA 检测聚合酶链反应基础试剂购于日本 TAKARA 公司。生化质控品购自英国朗道公司, 乙肝酶联免疫吸附测定法(ELISA)质控品、聚合酶链反应质控品均购自北京康彻斯坦生物技术有限公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 质控措施** 为保证检验质量, 所有检测时间均为样本采集后 2 h 内。乙肝血清标志物检测时引入质控血清, 生化检测时采用高、低两个水平的质控, 绘制 Levy-Jennings 质控图, 对检测进行质量控制。聚合酶链反应检测时设立阴阳对照及外部弱阳性对照, 以确保检测结果的准确可靠。

**1.3.2 HBsAg 及 HBeAg 测定** 采用 ELISA 方法,

\* 基金项目: 国家质检总局科技计划项目(2016IK302); 广东省科技计划项目(2015A020211004)。

△ 通信作者, E-mail: wanghb1013@hotmail.com。

本文引用格式: 苏影, 陈新彬, 周小坚, 等. 珠海口岸 30 962 例出入境人员乙肝抗原、ALT 及 HBV DNA 检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1645-1648.