

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 05. 001

· 论 著 ·

血乳酸水平对重症手足口病患儿病情及预后评估的意义

周海银, 左超, 曾方玲, 仇君, 刘萍萍, 隆彩霞, 罗兰, 赵小平, 肖政辉 (湖南省儿童医院, 湖南长沙 410007)

[摘要]目的:探讨早期血乳酸水平监测对重症手足口病患儿病情及预后评估的意义。方法:选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月湖南省儿童医院收治的重症手足口病住院患儿 362 例,按是否发生脑干脑炎分为危重症组 68 例和非危重症组 294 例,按不同预后分为死亡组 25 例和非死亡组 337 例。入院时检测血乳酸水平,观察脑干脑炎、肺水肿、肺出血和循环衰竭并发症发生情况,比较不同预后患儿血乳酸水平的差异并分析血乳酸水平对诊断各类并发症的影响。结果:危重症组患儿血乳酸水平为 (3.97 ± 3.77) mmol/L,非危重症组为 (1.46 ± 0.80) mmol/L,死亡组血乳酸水平为 (5.67 ± 4.10) mmol/L,非死亡组为 (1.47 ± 0.86) mmol/L,危重症组及死亡组均明显高于非危重症组及非死亡组 ($P < 0.05$)。以血乳酸 3.2 mmol/L 为界值, > 3.2 mmol/L 组脑干脑炎、肺水肿、循环衰竭、肺出血发生率和病死率较 ≤ 3.2 mmol/L 组升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。血乳酸水平诊断肺出血、循环衰竭、预后是否死亡的 ROC 曲线下面积分别为 0.81 (0.70, 0.92)、0.82 (0.74, 0.94)、0.85 (0.74, 0.96);血乳酸水平以 3.2 mmol/L 为界值时,最大约登指数为 1.69,对预测发生肺水肿、肺出血、循环衰竭和死亡具有较高的敏感度和特异度。结论:血乳酸水平可反映重症手足口病患儿病情严重程度。入院血乳酸水平 > 3.2 mmol/L 的重症手足口病患儿可能发生肺水肿、肺出血和循环衰竭等严重并发症,甚至死亡。

[关键词]重症;手足口病;血乳酸;肺出血;预后

[中图分类号]R725.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)05-0001-04

Significance of Blood Lactate Level on Condition and Evaluation of Prognosis of Children with Severe Hand-Foot-Mouth Disease

Zhou Haiyin, Zuo Chao, Zeng Fangling, Qiu Jun, Liu Pingping, Long Caixia, Luo Lan, Zhao Xiaoping, Xiao Zhenghui (Hunan Children's Hospital, Huanan Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the significance of blood lactate level on condition and evaluation of prognosis of children with severe hand-foot-mouth disease. **Methods:** Totally 362 children with severe hand-foot-mouth disease admitted into Hunan Children's Hospital from Jan. 2012 to Dec. 2013 were extracted as the research objects. According to occurrence of brainstem encephalitis, all patients were divided into 68 cases in the critically ill group and 294 cases in the non-critically ill group. According to different prognosis, all patients were divided into 25 cases in the death group and 337 cases in the non-death group. Blood lactate level was detected after admission. Complications of brainstem encephalitis, pulmonary edema, pulmonary hemorrhage and circulatory failure were observed. Differences of blood lactate level in children with different prognosis were compared, effects of blood lactate level on the diagnosis of various complications were analyzed. **Results:** The blood lactate level in the critically ill group was (3.97 ± 3.77) mmol/L, and in the non-critically ill group was (1.46 ± 0.80) mmol/L, the blood lactate level in the death group was (5.67 ± 4.10) mmol/L, and in the non-death group was (1.47 ± 0.86) mmol/L, the critically ill group and the death group were significantly higher than the non-critically ill group and the non-death group ($P < 0.05$). Taking the blood lactate level of 3.2 mmol/L as the cut-off value, the incidence and mortality of brainstem encephalitis, pulmonary edema, circulatory failure, pulmonary hemorrhage in the > 3.2 mmol/L group were higher than those in the ≤ 3.2 mmol/L group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curve for the diagnosis of pulmonary hemorrhage, circulatory failure, and prognosis of blood lactate level were 0.81 (0.70, 0.92), 0.82 (0.74, 0.94), and 0.85 (0.74, 0.96). With the blood lactate level of 3.2 mmol/L as the cut-off value, the maximum Youden index was 1.69, which had higher sensitivity and specificity for predicting the occurrence of pulmonary edema, pulmonary hemorrhage, circulatory failure and death. **Conclusion:** Blood lactate level can reflect the condition and severity of children with severe hand-foot-mouth disease. Children with severe hand-foot-mouth disease with blood lactate level of > 3.2 mmol/L may develop severe complications such as pulmonary edema, pulmonary hemorrhage, and circulatory failure, and even death.

[Keywords] severe; hand-foot-mouth disease; blood lactate level; pulmonary edema; prognosis

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)主要是由肠道病毒引起的急性传染病^[1]。重症手足口病常由肠道病毒 71 型(EV71)引起,伴严重并发症,如无菌性脑膜炎、脑干脑炎、脊髓灰质炎样麻痹、格林-巴利综合征、心肌炎等,其中脑干脑炎、肺水肿、肺出血和心力衰竭引起

的呼吸、循环衰竭是患儿死亡主要原因。持续呕吐、高血糖、高热等是重症手足口病的高危因素,重症手足口病由重型进展至危重型的过程迅速,病死率高。故早期识别可能导致死亡的重症手足口病,对提高救治成功率具有十分重要的意义。血乳酸是糖代谢的中间产

基金项目:2015 年度湖南省卫生和计划生育委员会科研项目,编号 B2015-131;2020 年度湖南省卫生健康委员会科研立项课题,编号 20200611。

作者简介:周海银(1978. 12-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿科危重症及急救工作,E-mail: 29438780@qq. com。

通讯作者:肖政辉(1966. 10-),女,博士,主任医师,主要从事儿科危重症及急救工作,E-mail: xzh2010@163. com。

物^[2-3],主要来源于骨骼、脑、肾髓质和红细胞在肝脏的转化。血乳酸可作为反映组织缺氧的敏感指标。正常情况下血乳酸水平不高,但危重患儿在心肺功能衰竭或循环衰竭时,可引起组织缺氧导致体内血乳酸水平升高。因此,监测血乳酸水平有利于反映患儿病情严重程度,也是重症病例诊断指标之一。本研究观察了重症手足口病患儿入院时血乳酸水平,明确血乳酸水平在早期判断重症手足口病患儿发生肺水肿、肺出血和循环衰竭中的应用价值,并探讨其水平与预后的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究已通过医院医学伦理委员会审查,患儿家属均已签署知情同意书。回顾性选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月湖南省儿童医院收治的重症手足口病住院患儿 362 例。参照 2010 版手足口病诊疗指南^[3],按是否发生脑干脑炎分为危重症组 68 例和非危重症组 294 例,按不同预后分为死亡组 25 例和非死亡组 337 例,其中男 230 例(63.5%),女 132 例(36.5%),年龄 14.80~24.04 个月。排除标准:(1)原发心脏疾病及严重基础性疾病(先天性心脏病、原发肾脏疾病及严重细菌感染等);(2)病史记录不详;(3)实验室检查不完善。观察两组患儿临床症状:有无疱疹、皮疹、惊跳、脑干脑炎、肺水肿和肺出血症状。对重症手足口病及其并发症的诊断由 2 名工作 5 年以上的儿科重症监护病房专科医师完成。

1.2 血乳酸水平监测

抽取所有患儿静脉血 3 mL 分离血清,采用罗氏 6000 全自动发光仪测定血乳酸血清浓度水平,以血乳酸水平 ≥ 2.0 mmol/L 为阳性标准。

1.3 统计学方法

应用 SPSS18.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。诊断价值判断采用受试者工作特征(ROC)曲线,ROC 曲线下面积 >0.70 为具有诊断价值。预后以死亡及存活进行二分类。

2 结果

2.1 血乳酸水平比较

危重症组患儿血乳酸水平为 (3.97 ± 3.77) mmol/L,非危重症组为 (1.46 ± 0.80) mmol/L,死亡组血乳酸水平为 (5.67 ± 4.10) mmol/L,非死亡组为 (1.47 ± 0.86) mmol/L,危重症组及死亡组血乳酸水平均明显高于非危重症组及非死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病情危重程度及预后患儿血乳酸水平比较

组别	例数	血乳酸水平 (mmol/L)	秩均值	Z	P
危重症组	68	3.97 ± 3.77	23.45	3.82	<0.05
非危重症组	294	1.46 ± 0.80	17.50		
死亡组	25	5.67 ± 4.10	294.20	5.62	<0.05
非死亡组	337	1.47 ± 0.86	169.95		

2.2 不同血乳酸水平并发症发生率及病死率比较

以血乳酸 3.2 mmol/L 为界值, >3.2 mmol/L 组脑干

脑炎、肺水肿、循环衰竭、死亡、肺出血发生率和病死率较血乳酸 ≤ 3.2 mmol/L 组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同乳酸水平组并发症发生率及病死率比较 例(%)

组别	脑干脑炎	肺水肿	肺出血	循环衰竭	死亡
≥ 3.2 mmol/L 组	20(60.61)	20(60.61)	20(60.61)	20(60.61)	17(51.52)
< 3.2 mmol/L 组	48(14.50)	23(6.99)	11(3.55)	9(2.88)	6(1.90)
χ^2	41.63	82.36	118.38	128.61	117.54
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血乳酸水平对预测并发症和预后的作用

以是否发生并发症进行二分类,预后以生存和死亡进行二分类,血乳酸水平以连续型变量对并发症和预后作 ROC 曲线。血乳酸水平以 3.2 mmol/L 进行二分类,预测发生并发症和死亡的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。血乳酸水平以连续型变量分别作诊断是否肺出血、循环衰竭及死亡的 ROC 曲线,诊断肺出血的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.81(0.70,0.92)(见图 1),循环衰竭 ROC AUC 为 0.82(0.74,0.94)(见图 2),预后是否死亡 ROC AUC 为 0.85(0.74,0.96)(见图 3)。血乳酸水平以 3.2 mmol/L 为界值时,最大约登指数 1.69,其诊断死亡发生的敏感度及特异度分别为 73.91%、94.87%。见表 3。

表 3 血乳酸水平诊断肺出血、循环衰竭及预后的效能

并发症及预后	敏感度/%	特异度/%	阴性预测值/%	阳性预测值/%	AUC
肺出血	64.50	87.50	96.57	58.82	0.81
循环衰竭	68.96	95.70	97.19	58.82	0.82
预后	73.91	94.87	98.13	50.00	0.85

3 讨论

重症手足口病进入第 3、4 期时病情进展迅速,病死率高^[1,4-6]。重症 EV71 感染病理生理过程可能涉及多种机制,目前广泛认可的是“儿茶酚胺风暴”机制^[7],最终引起心肺功能衰竭^[8]。心肺功能衰竭前,广泛的微循环障碍可能导致血乳酸水平的升高。已有研究发现部分临床表现及检查指标可预测重症手足口病进行性进展发生脑干脑炎、肺水肿、肺出血和循环衰竭的可能^[9-11],早期干预措施对阻止病情恶化及改善预后具有重要意义。

乳酸是无氧条件下糖酵解的代谢产物,可反映组织细胞缺氧代谢状态,其水平升高可反映机体的相对缺氧状态,目前有学者认为乳酸是最常用的脓毒症诊断和预后评估的重要生物标志物^[12],可用于判断疾病的严重程度。本研究结果显示,危重症组及死亡组患儿入院时血乳酸水平均升高,李心笛^[13]研究表明,血乳酸的表达升高提示病情加重,与本研究结果相似。既往研究^[14]表明,重症手足口病患儿入院时临床表现为首发呼吸系统病变,无缺氧及休克表现,血乳酸水平升高的可能与 EV71 感染患者产生病毒血症或病毒直接侵入中枢神经系统导致血流低灌注、应激致高儿茶酚胺血症密切相关。有文献^[15-17]报道手足口病合并神经源性肺水肿病死率高达 80%~90%,多于发病数小时内死亡,对乳酸增高的重症手足口病患儿应引起重视。

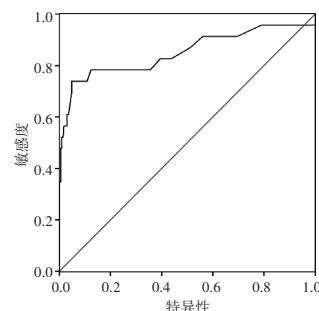
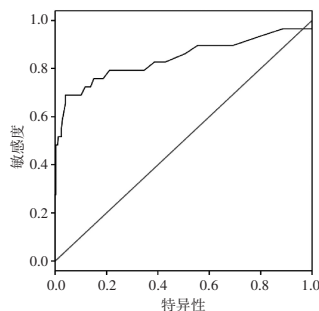
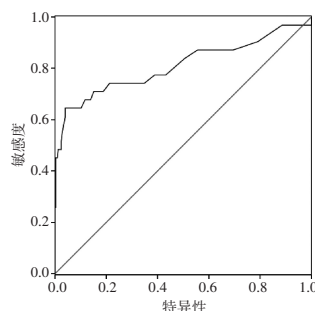


图1 血乳酸水平诊断肺出血的 ROC 曲线 图2 血乳酸水平诊断循环衰竭发生的 ROC 曲线 图3 血乳酸水平诊断预后的 ROC 曲线

本研究结果显示,危重症组患儿血乳酸水平为 (3.97 ± 3.77) mmol/L,非危重症组为 (1.46 ± 0.80) mmol/L,死亡组血乳酸水平为 (5.67 ± 4.10) mmol/L,非死亡组为 (1.47 ± 0.86) mmol/L,危重症组及死亡组血乳酸水平均明显高于非危重症组及非死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示血乳酸水平升高患儿预后显著不良。与既往研究^[14]一致。血乳酸水平以连续型变量分别作诊断是否肺出血、循环衰竭及死亡的 ROC 曲线,诊断肺出血的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.81(0.70,0.92),循环衰竭 ROC AUC 为 0.82(0.74,0.94),预后是否死亡 ROC AUC 为 0.85(0.74,0.96)。提示血乳酸水平升高,病情加重,与国内研究^[18-19]结果一致。血乳酸水平对诊断重症手足口病患儿的严重并发症及不良预后均具有较高价值。因循环状态影响因素较多,血乳酸水平的改变与患儿呼吸、活动状态亦有相关性,需适当提高其特异度,故选取 3.2 mmol/L 的乳酸水平进行分组。血乳酸水平以 3.2 mmol/L 为界值,其诊断死亡发生的敏感度及特异度分别为 73.91%、94.87%。提示以血乳酸水平 3.2 mmol/L 为界值可为临床评估重症手足口病患儿预后提供参考。卢秀兰等^[20]对预测重症手足口病患儿预后具有较大意义的实验室指标进行 Logistic 回归分析,结果表明血乳酸、NT-proBNP、血糖、WBC 对重症手足口病患儿预后具有显著影响。有研究证实^[21-23]血乳酸水平能够作为危重患者死亡风险的预测指标,反映 PICU 住院患儿死亡风险。Chang L Y 等^[24]分析 1998 年至 2002 年中国台湾手足口病大流行时的资料,发现危重症手足口病患儿及早重症监护、及早气管插管机械通气和给予心血管活性药物干预可降低病死率,危重症手足口病患儿血乳酸水平越高,表示病情严重程度越高。本研究结果也表明入院时血乳酸水平越高的重症手足口病患儿病情越重,提示血乳酸水平对重症手足口病患儿预后具有较高诊断价值。

综上所述,血乳酸水平可反映重症手足口病患儿病情及危重度。入院血乳酸水平 >3.2 mmol/L 的重症手足口病患儿可能发生肺水肿、肺出血和循环衰竭严重并发症,甚至死亡。

参考文献:

[1] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 675-678.
[2] SUETRONG B, WALLEY K R. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic implications for diagnosis and management [J].

Chest, 2016, 149(1): 252-261.

[3] BAR-OR D, CARRICK M, TANNER A, et al. Overcoming the war-burg effect: is it the key to survival in sepsis [J]. J Crit Care, 2018, 43: 197-201.
[4] 隆彩霞, 胥志跃, 范江花, 等. 肠道病毒 71 型感染导致重症手足口病并发神经源性肺水肿临床高危因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(1): 61-64.
[5] NADEL S. Hand, foot, mouth, brainstem, and heart disease resulting from enterovirus 71 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(7): 1821-1822.
[6] 宋春兰, 郭燕军, 成怡冰, 等. 合并神经损害的危重型手足口病患儿临床特征及预后分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(1): 128-130.
[7] 朱艳, 崔云, 张育才. 血液滤过辅助抢救儿童危重型肠道 71 型感染[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(4): 278-281.
[8] SEDY J, KUNE S J, ZICHA J. Pathogenetic mechanisms of neurogenic pulmonary edema [J]. J Neurotrauma, 2015, 32(15): 1135-1145.
[9] 李侗曾, 姜太一, 梁连春. 手足口病患儿血清细胞因子水平变化及免疫球蛋白治疗效果分析[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(4): 427-430.
[10] NGUYEN N T, PHAM H V, HOANG C Q, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011 [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 341.
[11] FANG Y R, WANG S P, ZHANG L J, et al. Risk factors of severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis [J]. Scand J Infect Dis, 2014, 4(7): 515-522.
[12] 李心笛. D-二聚体联合乳酸对急诊科疑似脓毒症患者的预测价值[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 323-327.
[14] 郭金玲, 张长春, 贾晓君, 等. 多种生物标志物在脓毒症患者中的临床价值[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(11): 826-829.
[15] WANG S M, CHEN L C, LIAO Y T, et al. The clinical correlation of regulatory T cells and cyclic adenosine monophosphate in enterovirus 71 infection [J]. PLoS One, 2014, 9: E102025. doi: org/10.1371/journal.pone.0102025.
[16] MIDGLEY C M, WATSON J T, NIX W A, et al. Severe respiratory illness associated with a nationwide outbreak of enterovirus D68 in the USA (2014): a descriptive epidemiological investigation [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(11): 879-887.
[17] 晋兴楠, 邹映雪, 于玫, 等. 重症手足病合并神经源性肺水肿 11 例临床研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(3): 198-203.
[18] 李文雄, 陈惠德, 万力. 脓毒性休克患者氧代谢参数监测的临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2002, 17(3): 163-164.
[19] 王东浩. 乳酸清除率评估重度脓毒症患者预后的临床分析[J]. 中国急救医学, 2007, 27(1): 15-17.

- [20] 卢秀兰, 左超, 仇君, 等. 重症手足口病患者死亡风险评估模型的建立[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(4): 250-254.
- [21] KRUSE O, GRUNNET N, BARFOD C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2011, 19: 74. doi: 10.1186/1757-7241-19-74.
- [22] 卢秀兰, 吴琼, 肖政辉, 等. 连续性血液滤过治疗重症手足口病心肺衰竭患儿的临床研究[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(3): 145-149.
- [23] 王美芬, 杜曾庆, 陈韬, 等. 不同危重程度手足口病患儿茶酚胺、S-100 蛋白和 D-乳酸水平变化的研究[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(5): 302-303.
- [24] CHANG L Y, HSIA S H, WU C T, et al. Outcome of EV71 infections with or without stage-based management [J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(4): 327-332.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2019-12-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.05.002

· 论著 ·

神经母细胞瘤中八聚体结合转录因子 4 的表达及与瘤细胞侵袭转移的关系初探

李晓英¹, 叶向梅², 张瑛¹, 柯海燕¹, 范俊杰¹ (1. 杭州市临安区人民医院, 浙江杭州 311300; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江哈尔滨 150001)

[摘要]目的:观察八聚体结合转录因子 4 (Oct4) 在神经母细胞瘤中的表达情况,并探讨其与神经母细胞瘤转移和侵袭的关系。方法:采用免疫组织化学方法和 RT-PCR 方法检测神经母细胞瘤组织及癌旁组织中 Oct4 的表达情况。收集患者临床病理参数,分析 Oct4 表达与神经母细胞瘤临床病理参数之间的关系。采用电穿孔转染法,将 Oct4 siRNA 转入神经母细胞瘤 SK-N-MC 细胞中,通过伤口愈合实验和 Boyden 小室检测 Oct4 对神经母细胞瘤 SK-N-MC 细胞转移和侵袭能力的影响。结果:神经母细胞瘤组织中 Oct4 的表达水平高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。Oct4 的阳性表达率与患者有无淋巴结转移和分化程度密切相关 ($P < 0.01$),但与患者性别、年龄、肿瘤大小和临床病理分期均无明显关系 ($P > 0.05$);转染 Oct4 siRNA 可显著抑制神经母细胞瘤 SK-N-MC 细胞的转移和侵袭能力 ($P < 0.01$)。结论:Oct4 具有促进神经母细胞瘤转移和侵袭的作用,其高表达可能与神经母细胞瘤的发生和发展密切相关。

[关键词]八聚体结合转录因子 4;神经母细胞瘤;转移;侵袭

[中图分类号]R726.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)05-0004-04

Expression of Octamer-Binding Transcription Factor 4 in Neuroblastoma and Its Correlation with Invasion and Metastasis of Tumor Cells

Li Xiaoying¹, Ye Xiangmei², Zhang Ying¹, Ke Haiyan¹, Fan Junjie¹ (1. Hangzhou Lin'an District People's Hospital, Zhejiang Hangzhou 311300, China; 2. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Harbin 150001, China)

[Abstract] Objective: To observe the expression of octamer-binding transcription factor 4 (Oct4) in neuroblastoma, and probe into its correlation with metastasis and invasion of neuroblastoma. Methods: The expression of Oct4 in neuroblastoma tissues and paracancerous tissues was detected by immunohistochemistry and real-time PCR (RT-PCR). The clinicopathological parameters of the patients were collected, and the correlation between expression of Oct4 and clinicopathological parameters of neuroblastoma was analyzed. The electroporation transfection method was used to transfer Oct4 siRNA into neuroblastoma SK-N-MC cells. Effects of Oct4 on metastasis and invasion of neuroblastoma SK-N-MC cells were detected by wound healing assay and Boyden chamber. Results: The expression level of Oct4 in neuroblastoma tissues was higher than that in paracancerous tissues ($P < 0.05$). The positive expression rate of Oct4 was closely related to the presence or absence of lymph node metastasis and differentiation ($P < 0.01$), but it is not significantly related to patient's gender, age, tumor size and clinical pathological stage ($P > 0.05$). Transfection of Oct4 siRNA can significantly inhibit the metastasis and invasion of neuroblastoma SK-N-MC cells ($P < 0.01$). Conclusion: Oct4 can promote the metastasis and invasion of neuroblastoma, and its high expression may be closely related to the occurrence and development of neuroblastoma.

[Keywords] octamer-binding transcription factor 4; neuroblastoma; metastasis; invasion

基金项目:黑龙江省卫生计生委科研课题,编号 2014-275。

作者简介:李晓英 (1979.10-),女,硕士,主管技师,主要从事免疫诊断技术研究,E-mail: lixiaoying-1979@163.com。

通讯作者:叶向梅 (1979.08-),女,硕士,助理研究员,主要从事免疫诊断技术研究,E-mail: 190015711@qq.com。