

- pulmonary adenocarcinoma [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2014.
- [21] RANPURA V, HAPANI S, WU S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: A Meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305(5): 487-494.
- [22] YANG Z Y, MAO C, TANG J L. Bevacizumab and cancer treatment-related mortality [J]. JAMA, 2011, 305(22): 2291-2292.
- [23] SORIA J C, MAUGUEN A, RECK M, et al. Metaanalysis of bevacizumab in advanced NSCLC collaborative group.

- Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 20-30.
- [24] SUN H Y, XU F H, GUO R R. Gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a Meta-analysis of survival outcomes [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(7): 884-890.

收稿日期: 2015-05-28

精神分裂症阳性和阴性症状患者奥氮平治疗疗效与血浆BDNF关系研究

宋明芬^a, 章隆^a, 董介正^b, 陈海萍^b, 陶云海^b, 朱春燕^b, 王晟东^a, 施剑飞^{b*} (杭州市第七人民医院, a.分子生物学实验室; b.精神科, 杭州 310013)

摘要: 目的 研究阳性症状和阴性症状精神分裂症患者奥氮平治疗前后血浆BDNF水平的变化。方法 按入组和排除标准分别募集阳性、阴性症状精神分裂症患者以及健康对照, 2组精神分裂症患者均接受奥氮平治疗, 治疗前后PANSS量表得分变化评价奥氮平治疗效果, ELISA法测定病例组治疗前后以及对照组血浆BDNF水平, 并比较差异。结果 阳性症状精神分裂症患者治疗前后PANSS得分与血浆BDNF水平均呈显著负相关($P<0.01$); 治疗前血浆BDNF明显低于对照组($P<0.01$); 奥氮平治疗效果为好或中的患者, 治疗后血浆BDNF水平比治疗前显著升高($P<0.01$), 而治疗无效的患者, 治疗前后血浆BDNF差异无统计学意义。阴性症状患者奥氮平治疗前后PANSS得分与血浆BDNF水平均无明显相关性, 且治疗前后血浆BDNF水平差异无统计学意义。结论 血浆BDNF可作为判断阳性症状精神分裂症患者奥氮平治疗是否有效的参考指标。

关键词: 精神分裂症; 阳性症状; 阴性症状; 血浆BDNF; 奥氮平

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)11-1388-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.024

Association Study Between Olanzapine Effect and Plasma BDNF in Schizophrenia Patients with Positive or Negative Symptoms

SONG Mingfen^a, ZHANG Long^a, DONG Jiezheng^b, CHEN Haiping^b, TAO Yunhai^b, ZHU Chunyan^b, WANG Shengdong^a, SHI Jianfei^{b*} (Hangzhou Seventh People's Hospital, a.Molecular Biology Laboratory; b.Department of Psychiatry, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the plasma BDNF levels in schizophrenia patients with positive or negative symptoms before and after olanzapine treatment. **METHODS** Schizophrenia patients with positive symptoms, schizophrenia patients with negative symptoms and healthy controls were recruited based on the criteria of inclusion and exclusion. The two groups of patients received olanzapine treatment. Positive and negative syndrome scale (PANSS) questionnaire was used to estimate the response to olanzapine treatment. Plasma BDNF levels from the healthy controls and two groups of schizophrenia patients before and after olanzapine treatment were determined by ELISA method. **RESULTS** Significant negative correlations were obtained between PANSS scores and plasma BDNF levels both before and after olanzapine treatment in the patients with positive symptoms ($P<0.01$). In this group, plasma BDNF levels before olanzapine treatment were significantly lower than those of healthy controls. Furthermore, good or median response to olanzapine treatment had obviously increase in plasma BDNF levels when compared to those before treatment, while BDNF levels were not enhanced significantly in treatment-resistant patients. Neither significant change of plasma BDNF levels nor significant correlation between PANSS scores and plasma BDNF levels

基金项目: 杭州市科技发展计划项目重点专科专病科研攻关项目(20130733Q27, 21030733Q26); 浙江省自然科学基金(LQ13H090003); 杭州市卫生科技计划重点项目(2014Z10)

作者简介: 宋明芬, 女, 博士, 主管医师 Tel: (0571)87356717
医师 Tel: (0571)85126502 E-mail: shijf659293@163.com

E-mail: songmingfen2005@163.com *通信作者: 施剑飞, 男, 主任

was observed in schizophrenia patients with the negative symptoms before and after olanzapine treatment. **CONCLUSION** Plasma BDNF could serve as the index of treatment response of olanzapine in schizophrenia patients with the positive symptoms. **KEY WORDS:** schizophrenia; positive symptoms; negative symptoms; plasma BDNF; olanzapine

精神分裂症(schizophrenia)是一种常见的精神疾病,全球终身患病率约为1%,并呈逐年上升趋势^[1]。该病病程迁延,反复发作,75%以上患者精神残疾而无法从事正常的工作^[2]。精神分裂症病因、发病机制未明,至今尚无一种有效的生物学指标反映该病的发生、发展以及治疗效果,因此,有必要在精神分裂症生物学指标方面进行深入研究,以期为该病的诊断和治疗提供参考。

精神分裂症神经发育障碍假说愈来愈受到广泛支持。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是体内含量最多的神经营养因子^[1],可增加突触可塑性^[3]、促进神经发生和细胞生存^[4]。近年来,BDNF被认为参与了精神分裂症的病理过程^[5]。但是,其在精神分裂症患者体内的变化,尤其是药物治疗后,它是否随着病情的康复发生变化,研究结果不尽相同^[2,6-7],可能与精神分裂症的异质性以及服用药物的种类不同有关^[8]。因此,本研究将精神分裂症患者按照症状不同分为阳性症状组和阴性症状组,同时尽量排除潜在的影响因素以纯化样本,并选择单一奥氮平用药,比较精神分裂症患者治疗前后以及健康对照之间血浆BDNF水平的差异,以期探明血浆BDNF与奥氮平疗效的关联性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究通过笔者所在医院的伦理委员会批准,研究对象本人或家属同意参加此研究,并签署知情同意书。

1.1.1 阳性症状组 在本院就诊的患者,符合以下入组标准:经2位副主任以上医师诊断,符合ICD-10精神分裂症的诊断标准;患者只有幻觉、妄想阳性症状;患者处于精神分裂症急性发作期;首次发作就诊或者停用抗精神病药物>6个月;18~45岁的青中年,去除老年化因素对结果的影响。排除标准:合并其他精神障碍者;吸烟者;酒精或药物依赖者;合并重要脏器严重疾病者;妊娠或哺乳期妇女。

1.1.2 阴性症状组 患者以阴性症状为主,排除阳性症状明显者,其他条件同阳性症状组。

1.1.3 健康对照组 符合以下入组标准:18~45岁的青中年;既往无精神疾患史。排除标准:严重的或不稳定的躯体疾病;怀孕或哺乳期妇女;吸烟者;饮酒者。

1.2 研究对象基本资料收集

设计调查表,调查表内容包括基本信息(性别、年龄、婚姻状况、职业、学历等)、生活习惯(吸烟情况、饮酒情况、体育锻炼情况等)、疾病史(各类急慢性躯体、精神疾病)等。

1.3 基线血液采集

3组研究对象入组时,在同一时间段(8:00—9:00)收集血液5 mL,至含乙二胺四乙酸二钾(K₂EDTA)的真空采血管中。分离血浆,等分成3份,−80℃保存,其中1份用于检测,2份备查。

1.4 病例组治疗及疗效判定

病例组患者经PANSS量表测定后,采用奥氮平(再普乐,美国礼来公司)对病例进行治疗,期间不联合用药。治疗4周后,重新测定PANSS量表。与治疗前比较,以减分率作为疗效评价标准。减分率≥50%,治疗效果为好;25%~49%,治疗效果为中;减分率≤25%或症状恶化,治疗效果为差。减分率=(治疗前PANSS得分−治疗后PANSS得分)/治疗前PANSS得分×100%。

1.5 治疗后血液样本采集

治疗4周后,病例组再次采集血液,分离血浆,−80℃保存待测。

1.6 ELISA法测定血浆BDNF浓度

采用双抗体夹心ELISA法测定血浆BDNF浓度,试剂盒购自美国IBL公司,检测步骤按照说明书进行。

1.7 统计分析

采用SPSS 19.0进行统计分析,对照组和病例组之间一般特征如性别、婚姻、学历的比较采用 χ^2 检验,年龄、血浆BDNF水平的比较采用方差分析。病例组治疗前后PANSS得分与血浆BDNF的关联性采用Spearman相关分析,治疗前后血浆BDNF比较采用配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象一般特征

阳性症状组100例、阴性症状组108例、对

照组 100 例进入本次研究。3 组研究对象的一般特征见表 1，各组间差异均无统计学意义。

2.2 病例组 PANSS 得分与血浆 BDNF 浓度的相关性

阳性症状组 PANSS 得分治疗前为 25.7 ± 4.2 ，治疗后为 13.6 ± 7.6 ，差异有统计学意义($t=18.95$ ，

$P<0.01$)。阴性症状组 PANSS 得分治疗前为 27.2 ± 4.8 ，治疗后为 14.4 ± 7.8 ，差异具有统计学意义($t=25.11$ ， $P<0.01$)。阳性症状组治疗前后，PANSS 得分与血浆 BDNF 浓度均呈明显负相关，而阴性症状组未观察到两者存在相关性，结果见图 1。

表 1 研究对象一般特征($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 General characteristics of the study subjects($\bar{x} \pm s$)

变量	性别(男/女)	年龄/岁	婚姻(未婚/已婚/离异)	学历(高中及以下/大学及以上)	吸烟情况	饮酒情况	病程/月
阳性症状组	54/46	31.6 ± 7.4	43/51/6	29/71	非吸烟者	非吸烟者	5.2 ± 2.5
阴性症状组	60/48	30.4 ± 10.2	35/61/12	25/83	非吸烟者	非吸烟者	4.7 ± 2.6
对照组	50/50	30.1 ± 7.5	40/52/8	21/79	非吸烟者	非吸烟者	—
统计值	$0.68(\chi^2)$	$1.09(F)$	$3.61(\chi^2)$	$1.87(\chi^2)$	—	—	$1.33(t)$
P 值	0.71	0.33	0.46	0.39	—	—	0.18

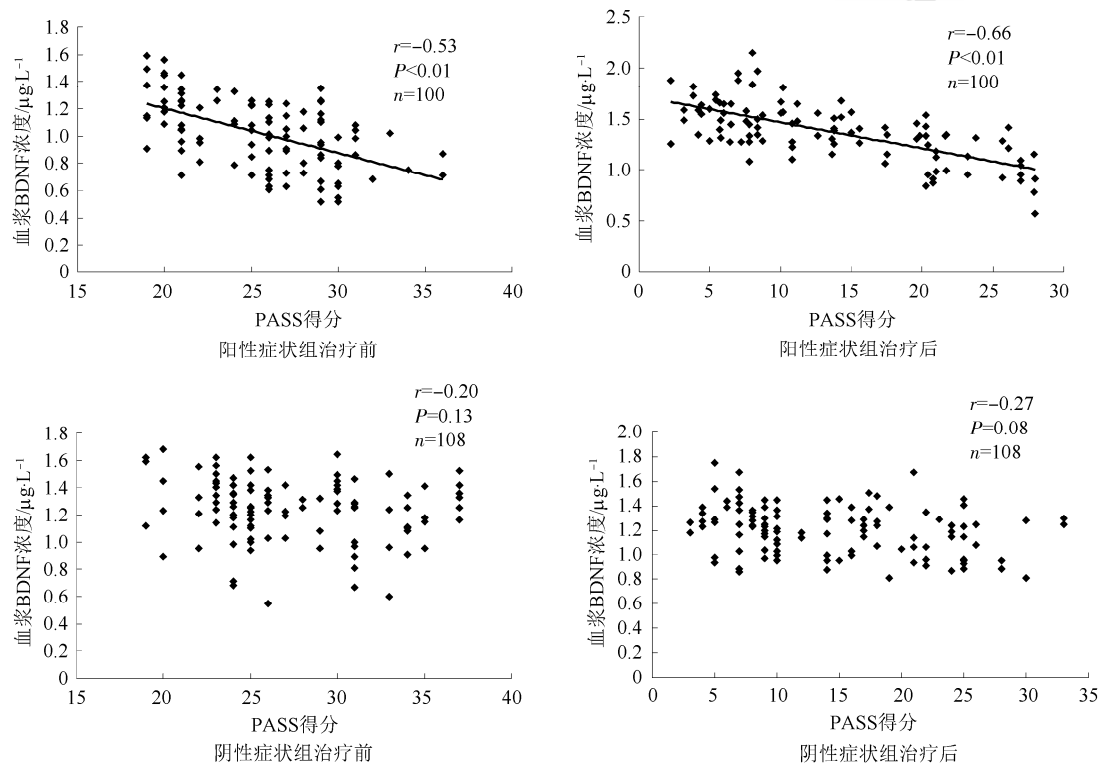


图 1 病例组治疗前后 PANSS 评分与血浆 BDNF 浓度相关性

Fig. 1 The association between PANSS scores and plasma BDNF levels before and after treatment in the two groups of patients

2.3 病例组治疗前后及对照组血浆 BDNF 水平

阳性症状组治疗前血浆 BDNF 水平显著低于对照组($P<0.01$)。阳性症状组患者奥氮平治疗后，血浆 BDNF 明显上升($P<0.01$)，治疗后与对照组比较，差异无统计学意义。阴性症状组治疗前血浆 BDNF 水平与对照组比较，差异无统计学意义，且治疗前后差异也无统计学意义。结果见表 2。

2.4 不同疗效患者血浆 BDNF 比较

阳性症状患者接受奥氮平治疗前，疗效差者

表 2 3 组研究对象血浆 BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of plasma BDNF levels in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	治疗前/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	治疗后/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
阳性症状组	100(54/46)	$1.01 \pm 0.25^{1)}$	$1.37 \pm 0.29^{2)}$
阴性症状组	108(60/48)	1.24 ± 0.23	1.20 ± 0.20
对照组	100(50/50)	1.31 ± 0.27	

注：与对照组比较，¹⁾ $P<0.01$ ；与治疗前比较，²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with before treatment, ²⁾ $P<0.01$.

血浆 BDNF 明显低于疗效中或好者, 差异具有统计学意义($P<0.01$)。与治疗前比较, 疗效中或好者治疗后血浆 BDNF 水平均明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.01$); 而疗效差者, 血浆 BDNF 水平未见明显升高, 但仍明显低于疗效好或中者($P<0.01$), 结果见表 3。

表 3 阳性症状组奥氮平不同疗效患者血浆 BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of plasma BDNF in different response to olanzapine of positive symptom group($\bar{x} \pm s$)

疗效	例数(男/女)	治疗前/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	治疗后/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
好	50(27/23)	$1.08 \pm 0.26^{(1)}$	$1.48 \pm 0.24^{(1)(2)}$
中	32(19/13)	$0.98 \pm 0.24^{(1)}$	$1.41 \pm 0.18^{(1)(2)}$
差	18(8/10)	0.86 ± 0.18	0.97 ± 0.20

注: 与疗效差者比较, $^{(1)}P<0.01$; 与治疗前比较, $^{(2)}P<0.01$ 。
Note: Compared with poor efficacy, $^{(1)}P<0.01$; compared with before treatment, $^{(2)}P<0.01$.

阴性症状患者治疗前, 疗效差者血浆 BDNF 明显低于疗效中或好者($P<0.01$)。接受奥氮平治疗后, 3 种疗效血浆 BDNF 水平均无明显改变。治疗后, 疗效差者血浆 BDNF 水平仍明显低于疗效中或好者($P<0.01$), 结果见表 4。

表 4 阴性症状组不同疗效患者血浆 BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of plasma BDNF in different response to olanzapine of negative symptom group($\bar{x} \pm s$)

疗效	例数(男/女)	治疗前/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	治疗后/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
好	54(31/23)	$1.31 \pm 0.20^{(1)}$	$1.27 \pm 0.18^{(1)}$
中	30(16/14)	$1.21 \pm 0.13^{(1)}$	$1.20 \pm 0.18^{(1)}$
差	24(13/11)	1.11 ± 0.30	1.09 ± 0.21

注: 与疗效差者比较, $^{(1)}P<0.01$ 。
Note: Compared with poor efficacy, $^{(1)}P<0.01$.

3 讨论

关于抗精神病药物与 BDNF 的关系, 已有一些报道, 然而, 结果却不甚一致。动物研究表明抗精神病药物可显著降低大鼠额皮质、枕叶皮质和海马区的 BDNF 水平^[9-11]。Valvassori 等^[12]却认为, 它们不能改变大鼠海马区 BDNF 的水平。近年来, 人体血液 BDNF 与精神分裂症药物治疗间的关联性研究得到了研究者的广泛重视。在 Grillo 等^[13]的研究中, 20 名精神分裂症患者接受氯氮平治疗, 血清 BDNF 浓度与氯氮平的服用剂量呈明显正相关, 表明氯氮平在治疗精神分裂症的同时, 具有升高血清 BDNF 的作用。另外, 研究者发现,

奥氮平也有使精神分裂症患者血液 BDNF 升高的作用^[7,14]。然而, Pirildar 等^[6]与 Yoshimura 等^[15]得到与上述不同的结果, 他们的研究指出, 抗精神病药(利培酮、氯氮平、奥氮平)4 或 6 周治疗后, 虽然患者症状改善, PANSS 得分也显示好转, 但是血清 BDNF 浓度与治疗前无差异。

出现以上不一致结果的原因可能有以下 3 方面: ①没有对精神分裂症患者进行纯化。精神分裂症是一种异质性很大的疾病, 研究对象的年龄、症状的不一致、生活习惯(如吸烟、饮酒等)都会影响血液 BDNF 水平, 从而导致结果的不一致性。②检测样本不同。有些研究者测定血清 BDNF, 而有些测定血浆 BDNF, 有学者认为, 血液在凝固过程中, 血小板可能会释放少量 BDNF, 使血清 BDNF 浓度偏高, 影响血液 BDNF 浓度的准确性, 因此, 血浆 BDNF 更能反映血液 BDNF 的真实水平。③患者服用药物不同。Xiu 等^[16]的研究中, 利培酮治疗者血液 BDNF 水平低于氯氮平以及典型抗精神病药物治疗者, 可见, 抗精神病药物也是影响血液 BDNF 水平的一个因素。

针对以上问题, 本研究按症状将精神分裂症患者分为阳性症状组和阴性症状组, 并选择首发、无药物治疗史的精神分裂症患者作为研究对象, 同时年龄限制在 18~45 岁(排除老年化因素的影响), 分析精神科常用的、阳性症状和阴性症状均适用的抗精神病药物奥氮平治疗 4 周后血浆 BDNF 的变化情况, 以期探明奥氮平不同治疗效果的患者血浆 BDNF 的差异性。本研究结果显示, 阳性症状精神分裂症患者奥氮平治疗前后, PANSS 得分与血浆 BDNF 浓度均呈明显负相关, 而阴性症状组未观察到两者存在相关性。另外, 阳性症状组血浆 BDNF 水平明显低于对照组; 奥氮平治疗有效的阳性症状患者, 治疗后其血浆 BDNF 与治疗前比较, 显著升高; 而治疗效果差的阳性症状患者, 治疗前后血浆 BDNF 无显著差异。阴性症状患者血浆 BDNF 水平与对照组比较, 无明显差异; 同时, 奥氮平治疗不能使阴性症状患者血浆 BDNF 水平升高。

本研究通过纯化样本, 比较了阳性症状和阴性症状精神分裂症奥氮平治疗前后血浆 BDNF 水平的差异及其与 PANSS 量表得分的相关性, 得出阳性症状患者治疗前血浆 BDNF 水平较低, 奥氮平具有升高疗效好或中的患者血浆 BDNF 水平的

作用,且治疗前后 PANSS 得分与血浆 BDNF 水平呈负相关。因此,血浆 BDNF 可作为阳性症状精神分裂症患者疗效评价的辅助指标。

REFERENCES

- [1] AUTRY A E, MONTEGGIA L M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(2): 238-258.
- [2] AJAMI A, HOSSEINI S H, TAGHIPOUR M, et al. Changes in serum levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor-beta in schizophrenic patients before and after treatment [J]. *Scand J Immunol*, 2014, 80(1): 36-42.
- [3] HYMAN C, HOFER M, BARDE Y A, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra [J]. *Nature*, 1991, 350(6315): 230-232.
- [4] MARTINOTTI G, DI IORIO G, MARINI S, et al. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3): 347-356.
- [5] CARLINO D, LEONE E, DI COLA F, et al. Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(2): 273-279.
- [6] PIRILDAR S, GÖNÜL A S, TANELI F, et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(4): 709-713.
- [7] GONZALEZ-PINTO A, MOSQUERA F, PALOMINO A, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(4): 241-245.
- [8] SUN Y F, YING Y, XIA Z N. Comparison of efficacy and safety of paliperidone and risperidone in treatment of schizophrenia by Meta analysis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2014, 31(10): 1263-1267.
- [9] ANGELUCCI F, MATHE A A, ALOE L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 60(6): 783-794.
- [10] PARIKH V, KHAN M M, MAHADIK S P. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 356(2): 135-139.
- [11] PARK S W, LEE C H, LEE J G, et al. Differential effects of ziprasidone and haloperidol on immobilization stress-induced mRNA BDNF expression in the hippocampus and neocortex of rats [J]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(3): 274-281.
- [12] VALVASSORI S S, STERTZ L, ANDREAZZA A C, et al. Lack of effect of antipsychotics on BDNF and NGF levels in hippocampus of Wistar rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2008, 23(2): 213-219.
- [13] GRILLO R W, OTTONI G L, LEKE R, et al. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics [J]. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(1/2): 31-35.
- [14] RIZOS E N, PAPADOPOULOU A, LASKOS E, et al. Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11(2 Pt 2): 251-255.
- [15] YOSHIMURA R, HORI H, SUGITA A, et al. Treatment with risperidone for 4 weeks increased plasma 3-methoxy-4-hydroxyprenylglycol (MHPG) levels, but did not alter plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenic patients [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(5): 1072-1077.
- [16] XIU M H, HUI L, DANG Y F, et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(8): 1508-1512.

收稿日期: 2015-05-06

喹硫平与利培酮治疗中国老年精神分裂症的系统评价

谢星星¹, 杜彪^{2*} (1.四川医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 2.重庆三峡中心医院, 重庆 404000)

摘要: 目的 比较喹硫平与利培酮治疗中国老年精神分裂症疗效及不良反应。方法 检索国内喹硫平与利培酮治疗老年精神分裂症临床对照研究文献,检索时间为2000年1月—2014年12月。采用系统评价的Peto法对查阅到的12篇文献进行评估。**结果** 喹硫平与利培酮的疗效无显著性差异($P>0.05$, $OR_{合并}=1.2$, 95%CI: 0.90~1.62), 2组药物不良反应比较,失眠、恶心呕吐、肝功能异常差异有统计学意义($P<0.05$),利培酮组不良反应多于喹硫平组; a 锥体外系反应、b 体质量增加差异具有显著性($P<0.001$, $^aOR_{合并}=0.15$, 95%CI: 0.10~0.20, $^bOR_{合并}=0.3$, 95%CI: 0.18~0.50), 利培酮组明显多于喹硫平组,其他不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 喹硫平与利培酮治疗中国老年精神分裂症疗效相当,但喹硫平不良反应较轻。

基金项目: 重庆市万州区科技计划项目(201403055)

作者简介: 谢星星,男,硕士生 Tel: 18798120599 E-mail: xiexingxing07@163.com *通信作者: 杜彪,男,主任药师,硕士 Tel: (023)58103184 E-mail: dubiao1967@aliyun.com