

严重脓毒症血管致内皮细胞损伤与临床对策研究

李敏 于永慧

脓毒症是一全身炎症反应,其症状由机体防御系统、而非由侵入病原体产生。严重脓毒症是在由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)的基础上,并发器官功能障碍、组织灌注不足或低血压^[1],其特征性的病理生理变化包括过度的全身炎症反应、凝血功能激活和微血管功能障碍,三者相互促进,从而导致脓毒症的失控性进展^[2]。越来越多的研究证实,内皮细胞的激活和功能紊乱在其发生发展过程中发挥重要作用。现就近年来有关严重脓毒症内皮细胞功能状态的研究综述如下。

1. 血管内皮细胞的生物学特性:血管内皮细胞(VEC)为衬覆于血管内膜表面的单层扁平细胞,正常情况下只有极少部分存在于循环血液中。VEC 具有高度的生物学活性,参与体内多种生理过程,包括调控血管平滑肌张力、完成细胞与营养物质的交换、维持血液流动性、调节局部促炎及抗炎介质的平衡、参与新生血管的生成及程序化细胞凋亡以及维持机体凝血功能平衡。

在正常情况下,内皮细胞具有高度活性,不断地感受继发于一过性菌血症、微小创伤及其他应激等所导致的细胞外环境的变化并做出反应。但在严重脓毒症中,机体表现为过度的、持久的、广泛的内皮细胞活化,远远超出了机体的适应性反应,从而导致内皮细胞损伤、微循环功能障碍,进而多器官系统受累,发生多器官功能障碍综合征(MODS)^[3]。

2. 脓毒症内皮细胞激活机制:在脓毒症的病理过程中,内皮细胞是病原体及其毒素的主要靶器官之一,由此造成的内皮细胞损伤是导致全身炎症反应和 MODS 的重要机制。其激活有三种途径:(1)细菌直接攻击完整的内皮细胞;(2)细菌壁的某些成分,如脂多糖(LPS)可激活内皮细胞表面的模式识别受体;(3)来源于宿主的其它血浆成分(如补体、细胞因子、趋化因子、活化的血小板及白细胞等)均可激活内皮细胞。内皮细胞的适应性反应有利于机体清除入侵的病原微生物与坏死组织,但内皮的过度激活则可导致严重的损伤。内皮细胞首先与循环中的病原体分子相互作用并识别其结构,继而启动炎症介质的表达。

当血管内皮暴露于 LPS、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血小板活化因子(PAF)、白三烯及血栓素 A₂ 后,其通透性即增强,一方面使大量液体渗入组织间隙,增加毛细血管与细胞间的距离,加重组织细胞缺氧;另一方面还使炎症细胞过多

聚集于局部组织,通过释放蛋白酶及氧自由基等,造成炎症组织浸润及组织细胞的损伤^[4]。此外,补体的激活也能直接损伤内皮细胞,亦可通过中性粒细胞的激活使其受到损伤,从而增强其他介质对内皮的损伤^[5]。

3. 严重脓毒症中内皮细胞功能状态:脓毒症可通过许多不同的机制诱导内皮细胞的表型调控机制、激活内皮细胞。内皮细胞常见的结构改变包括细胞核空泡化和细胞质肿胀、断裂、剥脱和脱离,其功能改变主要包括凝血功能紊乱、细胞黏附功能和白细胞转运增强、血管舒缩张力改变、屏障功能丧失及程序化细胞凋亡^[6]。

(1)促血栓形成与凝血功能紊乱:生理情况下,内皮细胞发挥抗血栓形成表面的功效,防御凝血系统在细胞膜的不适当激活。然而,在脓毒症中一旦内皮被激活,它变身为促血栓形成界面,参与到导致多器官功能衰竭的有害级联事件中。其发生机制包括组织因子的上调导致凝血的启动,细胞促凝磷脂类暴露的增强对凝血过程的扩增,通过活化纤溶酶原激活抑制剂 1(PAI-1)所致的纤溶抑制,以及定向下调天然抗凝剂蛋白 C 通路等。临床与实验研究已证实,重症患儿常同时出现炎症和凝血系统的激活,二者之间存在广泛的“交叉对话”^[7],最终导致微血管功能障碍及随之的多脏器功能衰竭。目前已阐明引致炎症-诱导凝血系统激活的分子通路,凝血系统的激活及随之的凝血酶的生成依赖于白介素-6(IL-6)诱导的组织因子在活化的单核细胞和内皮细胞的表达;同时,机体也通过多种机制调节凝血过程激活的炎症反应,被激活的凝血蛋白酶,如组织因子-因子 VIIa 复合物,因子 Xa 和凝血酶可结合到多种细胞上的蛋白酶-活化受体(PAR),随之出现的细胞内信号传导导致前炎症细胞因子和化学趋活素的产生增加^[8]。有关炎症和凝血系统激活的多种机制的更多认识将有助于探索重症患儿的更好的辅助治疗方案。

(2)血管通透性增加:在完整的血管系统中,内皮细胞构成了一个连续性、半透明性的屏障,在不同的血管床,这种屏障的完整性和调控是不同的。脓毒症中内皮细胞的一个核心特征是通透性增加及屏障功能丧失,从而导致循环物质的移位和组织水肿。

研究发现,炎症因子如组织胺、凝血酶、血管内皮生长因子和活化的中性粒细胞作用于内皮细胞,可导致内皮细胞-细胞间紧密连接蛋白降解、黏附连接外功能区脱落以及细胞骨架重组、细胞收缩,细胞间隙形成,进而引发血管通透性增高^[9]。随着炎症的进展,血管活性物质不断释放,黏附于内皮细胞上的白细胞释放蛋白酶、氧自由基等物质,损伤内皮

细胞,其通透性进一步升高。单核巨噬细胞受刺激后合成大量 TNF- α ,后者可与血管内皮细胞发生黏附而损伤内皮细胞;同时,TNF- α 可激活多形核白细胞和内皮细胞等效应细胞产生大量炎性介质损伤血管内皮细胞而引起毛细血管通透性进一步增高^[5]。

(3) 内皮细胞黏附活性增强:生理状态下,内皮细胞几乎不表达黏附分子,但在白介素-1(IL-1)、TNF- α 、内毒素等炎症因子诱导下,内皮细胞可表达多种黏附分子,其中选择素介导了白细胞与内皮细胞的最初黏附,E-选择素是选择素家族三成员之一,且惟一的表达于内皮细胞。研究表明^[10],内皮细胞在受到炎症介质激活后 6 h 即可增加 E-选择素的合成,继而启动由核转录因子- κ B(NF- κ B)介导的细胞表面黏附分子如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等的表达,引致白细胞和血管内皮细胞之间的黏附增加,进而炎症细胞在微循环黏附、聚集及浸润,该效应与脓毒性脏器功能障碍/损伤密切相关。

(4) 血管张力改变:血管张力的调节是通过内皮细胞依赖性和内皮细胞非依赖性机制共同作用的结果。内皮细胞产生血管活性因子调节小动脉张力及控制血压,包括血管舒张剂一氧化氮(NO)、前列腺素以及血管收缩剂内皮素(ET)、血栓素 A₂(TXA₂)和血小板活化因子(PAF)。在脓毒症中,活化的内皮细胞发生部位特异性的改变,从而影响血管收缩剂和血管舒张剂的净平衡,使得机体表现出血管张力的改变。NO 是调节大多数血管扩张剂的介质,系列研究证实^[6],脓毒症中 NO 的过度产生可能是导致脓毒性休克特征性病理变化——血管升压药抵抗性低血压的最重要原因;利钠肽水平亦升高,它通过多种途径对循环系统以及直接或间接地对心肌细胞发挥功效;血管活性物质 ET、抗利尿激素(ADH)、肾上腺髓质素以及前列腺素均在脓毒症血管张力的调节中发挥其作用。

(5) 内皮细胞凋亡:内皮细胞凋亡是一个受高度调控的过程。正常情况下,只有极小部分(<0.1%)内皮细胞发生凋亡。脓毒症的级联反应中存在大量炎症介质可以诱导内皮细胞凋亡,包括 TNF- α 、IL-1、干扰素、氧自由基等。内皮细胞凋亡能够进一步增强机体的促炎症反应。体外研究发现^[11],凋亡的内皮细胞能够增加 ICAM-1、VCAM-1、活性氧簇(ROS)的生成,活化补体,并增强与血小板的结合。

当血管内皮暴露于内毒素、TNF- α 、PAF、白三烯及 TXA₂后,其通透性即增强,加重组织细胞缺氧,释放蛋白酶及氧自由基等,造成炎症组织浸润及组织细胞的损伤,进一步诱导内皮细胞的凋亡。

4. 脓毒症内皮细胞损伤的评估:在脓毒症的发生发展过程中,内皮细胞功能状态的评估可预测严重脓毒症器官功能障碍的发生并评估其程度,同时反映脓毒症的病程进展并预测其预后。很多内皮细胞生物标志物如黏附分子、血栓调节蛋白、组织因子、血管紧张素-2 及内皮细胞活化的凝血标志物蛋白质 C 都可以反映内皮细胞受损的程度。研究已证实

在脓毒症中内皮细胞的结构功能发生了显著的改变,如内皮细胞通透性显著增加。而这些改变作为宿主整体反应的一部分,能够在特定的部位启动并促进炎症凝血系统活化及细胞间的相互作用,最终导致微血管闭塞、组织缺氧及器官功能障碍。

(1) 内皮细胞活化的生物标志物:如黏附分子、血栓调节蛋白(TM)、vWF、内皮细胞 C 蛋白受体(EPCR)、血管生成素-2 和多糖-蛋白复合物等。新近系列研究证实,血清可溶性黏附分子(sE-选择素、sICAM-1、sVCAM-1)以及高敏 C 反应蛋白(hsCRP)对新生儿感染具有重要的临床诊断价值^[12];血清血管生成素-2 水平升高^[13]、血清 TM 水平^[14]与严重脓毒症患者 MODS、弥漫性血管内凝血(DIC)的进程及其病死率密切相关。

(2) 内皮细胞活化的凝血标志物——活化蛋白 C^[15-16]:蛋白 C 是一种维生素 K-依赖性血浆丝氨酸蛋白酶,蛋白 C 必须被转化为其活性形式活化蛋白 C(APC)才具有生物学效应。蛋白 C 系统是机体一重要的天然抗凝机制,研究已证实,内源性 APC 是以低浓度(大约 2 ng/ml)循环在健康人血液中的主要的抗凝血蛋白质。在严重脓毒症中蛋白 C 向 APC 的转化受抑。Mesters 等检测发现,在严重脓毒症高危人群——化疗-诱导中性粒细胞减少症肿瘤患者中蛋白 C 浓度的降低出现在严重脓毒症临床诊断确立之前 16 h、脓毒性休克确诊前 12 h,提示蛋白 C 作为疾病严重程度标志物的重要价值。另外,血清蛋白 C 浓度与脓毒症以及其他严重病症的发病率和死亡率呈负相关;动态监测蛋白 C 浓度对评估预后具有提示意义,也可反映患儿对治疗的反应情况。

(3) 内皮细胞凋亡增殖标志物:流式细胞仪检测外周血循环内皮细胞(CECs)、内皮祖细胞(EPCs)以及循环、内皮细胞微粒(EMP)等,发现它们与严重脓症患者 MODS、尤其微循环功能障碍密切相关^[17]。

(4) 内皮通透性的检测:采用在完整小静脉床活体显微镜检测白细胞黏附、白细胞迁移,以荧光素异硫氰酸酯标记-白蛋白检测小静脉漏^[18],以及组织形态学分析并测定内皮两侧电阻差评估内皮屏障功能状态。

5. 严重脓毒症内皮细胞功能障碍的干预措施研究:尽管恰当的抗生素和支持治疗对脓毒症患者的生存都是至关重要的,针对其病理生理学的靶向治疗对严重脓毒症的最后预后具有重要影响。因此,早期发现和早期诊断脓毒症、及时控制炎症反应的放大和失控是降低死亡率、防止 MODS 发生的关键。

(1) 微循环复苏:积极的液体复苏是严重脓毒症循环支持的一关键措施。研究已证实,在脓毒症早期目标性治疗中,能否恢复机体组织氧需求和氧供给之间的失衡、修复微循环功能障碍和内皮功能障碍与降低病死率密切相关,微循环灌注的早期改善与器官功能的恢复直接相关^[19]。临床研究发现^[20],羟乙基淀粉通过生物物理性堵塞内皮间隙、发挥抗炎效应以及减少内皮细胞的激活从而降低微血管通透性、减少毛细血管渗漏,在早期急性呼吸窘迫综合征

(ARDS)患者,以胶体液羟乙基淀粉进行液体复苏可显著降低肺循环通透性、改善其血流动力学、增加心输出量而不加重肺水肿。

(2)内皮功能调节剂他汀类药物:血管内皮既是损伤的靶器官,同时亦可作为治疗的靶器官,即通过降低内皮的反应性以减轻组织的损伤。近年来越来越多的研究显示, β -羟- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制剂他汀类药物在脓毒症中发挥有益作用^[21]。其机制可能是通过调整诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)与内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)之间的平衡保护内皮功能,避免了脓毒症时因广泛的内皮功能损伤而引发的一系列严重的病理生理变化。iNOS是通过TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ)等刺激内皮细胞,经由细胞内NF- κ B通路、信号转导因子和转录激活因子(STAT)信号转导通路调控合成的。他汀类药物可直接抑制iNOS表达,下调NO合成,阻止毛细血管渗漏,改善脓毒症预后;也可增加eNOS表达水平,间接抑制iNOS的活性,纠正脓毒症时eNOS与iNOS比例失衡状态,发挥内皮保护效应。新近研究发现,阿伐他汀修复严重脓毒症中受损的由NO介导的血管内皮依赖性舒张以及内皮依赖性超极化因子,保护微血管功能^[22];帕伐他汀改善一氧化氮合成酶(NOS)III-介导的血管舒张,在LPS诱导的脓毒症大鼠微循环中发挥抗炎效应^[23]。故认为,在eNOS低表达和iNOS过度表达的平衡中,他汀类药物的作用倾向于保持微循环血流动力学的稳定,减弱脓毒症特有的过度的血管舒缩变化。

(3)活化蛋白C:蛋白C系统是机体一重要的天然抗凝机制,其活性形式APC通过限制性蛋白水解灭活促凝因子Va和VIIIa而下调凝血瀑布。蛋白C向APC的转化需要凝血酶和血栓调节蛋白(TM)二者的结合。近来研究提示,除抗凝作用外,APC还通过内皮蛋白C受体(EPCR)和蛋白酶活化受体-1(PAR-1)而在内皮细胞发挥细胞保护和抗炎活性^[24],但其确切机制尚不明确,也可能是多种效应共同作用的结果。基于APC可通过减少凝血酶的产生和调制炎症介质而减轻机体炎症反应,重组人APC(rhAPC)即Drotrecogin alfa(activated)(DrotAA)已获准用于严重脓毒症的治疗,其临床应用纠正了蛋白C系统的失调,降低严重脓毒症患者的死亡率,临床试验已认可它在严重脓毒性休克患者早期应用可降低住院死亡率^[25]。但由于rhAPC价格昂贵、且具有诱发严重出血事件(如颅内出血、出血倾向)的潜在风险,尤其在儿童和小婴儿的应用目前仍在世界范围内存在激烈争议^[26]。所以应用该制剂时必须衡量其效益-风险比,仔细考量到底哪些患儿适合应用rhAPC。

6. 结语:严重脓毒症的本质在于机体过度释放介质引起炎症反应失控、免疫机能紊乱和凝血系统异常,引起血管内皮细胞的损伤如内皮细胞通透性的增加、内皮细胞黏附性增加、血管张力改变及内皮细胞凋亡等等。随着对脓毒症的发病机制和病理生理过程进一步阐明,对体内各种炎症介质、细胞因子与凝血因子构成的网络系统的认识进一步加深,严重脓毒症新的治疗技术和手段将不断发展,针对其病理生理

学的靶向治疗有望改善患者的最终预后。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊学分会儿科组.《中华儿科杂志》编辑委员会.儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案.中华儿科杂志,2006,44:596-598.
- [2] Schouten M, Wiersinga WJ. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. J Leukoc Biol, 2008, 83: 536-545.
- [3] De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. Curr Opin Anaesthesiol, 2009, 22: 150-154.
- [4] Niessen F, Furlan-Freguia C, Fernández JA, et al. Endogenous EPCR/aPC-PAR1 signaling prevents inflammation-induced vascular leakage and lethality. Blood, 2009, 113: 2859-2866.
- [5] Xu H, Ye X, Steinberg H, et al. Selective blockade of endothelial NF-kappaB pathway differentially affects systemic inflammation and multiple organ dysfunction and injury in septic mice. J Pathol, 2010, 220: 490-498.
- [6] Kotsovolis G, Kallaras K. The role of endothelium and endogenous vasoactive substances in sepsis. Hippokratia, 2010, 14: 88-93.
- [7] Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. Maturitas, 2008, 61: 122-131.
- [8] Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. Hamostaseologie, 2010, 30: 10-12, 14-16.
- [9] Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, et al. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation. Expert Rev Mol Med, 2009, 11: 1-19.
- [10] Bracco D. Microcirculation: more questions than answers. Crit Care Med, 2009, 37: 2470-2471.
- [11] Hemmer CJ, Vogt A, Unverricht M, et al. Malaria and bacterial sepsis: similar mechanisms of endothelial apoptosis and its prevention in vitro. Crit Care Med, 2008, 36: 2562-2568.
- [12] Edgar JD, Gabriel V, Gallimore JR, et al. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. BMC Pediatr, 2010, 10: 22-37.
- [13] Siner JM, Bhandari V, Engle KM, et al. Elevated serum angiopoietin 2 levels are associated with increased mortality in sepsis. Shock, 2009, 31: 348-353.
- [14] Lin SM, Wang YM, Lin HC, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. Crit Care Med, 2008, 36: 683-689.
- [15] Mann HJ, Short MA, Schlichting DE. Protein C in critical illness. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66: 1089-1096.
- [16] Panwar R, Venkatesh B, Kruger P, et al. Plasma protein C levels in immunocompromised septic patients are significantly lower than immunocompetent septic patients: a prospective cohort study. J Hematol Oncol, 2009, 2: 43-51.
- [17] Mostefai HA, Meziani F, Mastrorandi ML, et al. Circulating microparticles from patients with septic shock exert protective role in vascular function. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178: 1148-1155.
- [18] Bartolome S, Wood JG, Casillan AJ, et al. Activated protein C attenuates microvascular injury during systemic hypoxia. Shock, 2008, 29: 384-387.
- [19] Bozza FA, Carnevale R, Japiassú AM, et al. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. Shock, 2010, 34: 40-43.
- [20] Huang CC, Kao KC, Hsu KH, et al. Effects of hydroxyethyl starch resuscitation on extravascular lung water and pulmonary permeability in sepsis-related acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med, 2009, 37: 1948-1955.

- [21] McGown CC, Brookes ZL. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth*, 2007, 98: 163-175.
- [22] Subramani J, Kathirvel K, Leo MD, et al. Atorvastatin restores the impaired vascular endothelium-dependent relaxations mediated by nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors but not hypotension in sepsis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 54: 526-534.
- [23] McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, et al. Beneficial microvascular and anti-inflammatory effects of pravastatin during sepsis involve nitric oxide synthase III. *Br J Anaesth*, 2010, 104: 183-190.
- [24] Schuepbach RA, Feistritz C, Fernández JA, et al. Protection of vascular barrier integrity by activated protein C in murine models depends on protease-activated receptor-1. *Thromb Haemost*, 2009, 101: 724-733.
- [25] Lindenauer PK, Rothberg MB, Nathanson BH, et al. Activated protein C and hospital mortality in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*, 2010, 38: 1101-1107.
- [26] Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 836-843.

(收稿日期:2010-10-26)

(本文编辑:李贵存)

· 会议· 征文· 消息 ·

第一届全国儿科感染性疾病诊疗新进展学习班第一轮通知

首都医科大学附属北京儿童医院将于 2011 年 10 月 13 至 16 日在首都北京举办第一届全国儿科感染性疾病诊疗新进展学习班, 此届学习班将密切结合临床实际, 针对感染性疾病中的热点问题选择题目, 实用性强, 主要包括革兰阳性菌与阴性菌感染与对策、慢性活动性 EB 病毒感染、重症手足口病与甲型 H1N1 流感早期识别, 以及症状性巨细胞病毒、肺炎支原体、侵袭性真菌感染与对策等, 还将对结核病、中枢神经系统感染、免疫缺陷与感染、各类感染性疾病皮疹特征与鉴别、药物超敏反应综合征、嗜血细胞综合征以及不明原因发热诊断思路等内容进行专题讨论; 学习班将邀请国内感染、呼吸和急救领域的知名专家学者进行相关专题学术讲座, 并增加临床病例讨论及应用技术经验交流; 结合理论课授课的同时, 安排临床疑难和少见病例讨论, 并欢迎参会代表自带病例进行交流。此次学习班主要培训对象为广

儿科医务工作者, 特别是从事儿科感染、呼吸、急救等多领域专业临床医师, 参会学员将授予国家级继续教育 I 类学分。同时欢迎各级医护人员踊跃参加并提供病例参加病例讨论交流, 稿件将编入学习班讲义汇编。

学习班地点: 北京(具体会议地址详见第二轮通知)。
报到时间: 2011 年 10 月 12 日全天。会务费: 1000 元/人(含资料费、培训费、会议餐费)。会务组: 陈荷英, 郭欣。通信地址: 北京儿童医院感染科, 北京市西城区南礼士路 56 号北京儿童医院, 100045。联系电话: (010) 59612311, 13520139321。电子邮箱: wansui2008xin@yahoo.com.cn。

参会学员请在 2011 年 8 月 15 日前通过邮寄回执、电话、电邮报名及投稿, 我们将邮寄第二轮通知含具体授课内容。

北京市道培医院诚聘医疗人才

北京市道培医院成立于 2001 年, 是一所民办非营利性血液病专科医院, 医院以世界著名的血液病专家、中国工程院院士陆道培的名字命名。道培医院汇聚了国内外血液病诊治领域的高级医疗和科研人才, 拥有全方位的血液病诊断及治疗技术。医院谨记陆道培院士提出的“严格、谨慎、认真、求真、求精、求是”的院训, 秉承“学术带动临床、创新促进发展”的办院理念, 致力于在中国打造出一个具有世界领先水平的民办血液肿瘤专科医院。

现因医院扩建, 特面向社会诚聘医疗人才, 医院将为您

提供有竞争力的薪酬福利待遇, 以及广阔的发展空间, 道培医院大家庭期待您的加入。

招聘职位: 儿科主治医师、儿科住院医师、儿科护士、护士。

联系方式: 简历邮寄地址: 北京市海淀区玉泉路 15 号, 邮政编码: 100049。电子简历可投递至 hr@ludaopei.org。医院网址: www.daopeiyiyuan.com。联系电话: 010-88261091。联系人: 杨晓丹。