

# 阿泰宁对牛结肠黏膜蛋白诱发大鼠免疫性溃疡性结肠炎的治疗作用

王文杰, 王霖, 刘洋, 彭珊瑛, 张弗盈, 李萍, 万阜昌, 崔云龙

王文杰, 王霖, 刘洋, 彭珊瑛, 张弗盈, 李萍, 中国医学科学院  
中国协和医科大学药物研究所 北京市 100050  
万阜昌, 青岛市微生物生态工程技术研究中心 山东省青岛市  
266400  
崔云龙, 青岛东海药业有限公司 山东省青岛市 266400  
王文杰, 1968年上海第二军医大学药理学系毕业, 研究员, 主要从事药理学研究工作。  
系列微生物生态新药高技术产业化示范工程项目资助, No.  
发改高技[2004]2078号  
通讯作者: 崔云龙, 266400, 青岛胶南市上海中路8号, 青岛东海  
药业有限公司. donghaicuiyunlong@yahoo.com.cn  
电话: 0532 - 87199868 传真: 0532 - 87199788  
收稿日期: 2007-04-04 修回日期: 2007-11-17

## Therapeutic effects of Ataining on immune ulcerative colitis induced by calf colonic mucosal protein in rats

Wen-Jie Wang, Lin Wang, Yang Liu, Shan-Ying Peng,  
Fu-Ying Zhang, Ping Li, Fu-Chang Wan, Yun-Long Cui

Wen-Jie Wang, Lin Wang, Yang Liu, Shan-Ying Peng,  
Fu-Ying Zhang, Ping Li, Department of Pharmacology,  
Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical  
Sciences and Peking Union Medical College, Beijing  
100050, China

Fu-Chang Wan, Qingdao Center of Micro-ecology Engineering  
Technology Research, Qingdao 266400, Shandong  
Province, China

Yun-Long Cui, Qingdao East Sea Pharmaceutical Co. Ltd.,  
Qingdao 266400, Shandong Province, China

Supported by: The Model Subject of High-tech Industrializing  
Conversion of Series Micro-ecological New Drugs  
[National Development and Reform Commission high-tech  
No. [2004]2078]

Correspondence to: Dr. Yun-Long Cui, Qingdao Eastern  
Sea Pharmaceutical Co. Ltd., 8 Shanghai Middle Road,  
Qingdao 266400, Shandong Province,  
China. donghaicuiyunlong@yahoo.com.cn

Received: 2007-04-04 Revised: 2007-11-17

## Abstract

**AIM:** To study the therapeutic effects of Ataining (*Clostridium butyricum*, CGMCC 0313.1 strain) on immune ulcerative colitis (UC) induced by calf colonic mucosal protein (CCMP) in rats.

**METHODS:** Rats were randomly divided into: UC model + saline (group B), UC model + *C. butyricum* ( $10^{11}$  CFU/L) (group D), UC model +

*C. butyricum* ( $10^{10}$  CFU/L) (group E), UC model + mesalazine (5-SAS, 200 g/L) (group C), UC model + *C. butyricum* ( $10^{11}$  CFU/L) + 5-SAS (100 g/L) (group F), and non-UC model (group A). After 21 d, all animals were killed by decollation. Colon mucosal damage was observed with the naked eyes. Body weight, colon wet weight, and ulcerative index were measured. Pathological changes in colon tissue were observed by microscopy. The conversion rate of T and B lymphocytes from intestinal mesentery was measured by MTT assay. Serum interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were determined by ELISA. Serum IgG was determined by unilateral immune diffusion.

**RESULTS:** Rats with UC produced white mucous feces. After treatment, they all produced normal feces. Compared with group B, colon wet weight, pathological colon mucosal damage and pathological damage to the upper and middle regions of colon mucosa in groups C-F were significantly reduced. Conversion of T lymphocytes in C, D, E, F groups was significantly increased ( $1.53 \pm 0.44$ ,  $1.25 \pm 0.49$ ,  $1.39 \pm 0.40$ ,  $1.18 \pm 0.41$  vs  $0.59 \pm 0.20$ ,  $P < 0.05$ ). The content of IL-8 in serum of groups C-F was significantly reduced ( $47.7 \pm 16.9$  ng/L,  $39.7 \pm 13.4$  ng/L,  $57.0 \pm 8.6$  ng/L,  $31.9 \pm 5.0$  ng/L vs  $81.0 \pm 10.9$  ng/L,  $P < 0.01$ ), however, the decrease in group E was greater than that in group C. Serum TNF- $\alpha$  in groups D-F was significantly decreased ( $31.7 \pm 11.2$  ng/L,  $47.2 \pm 21.7$  ng/L,  $30.3 \pm 17.1$  ng/L vs  $78.0 \pm 12.3$  ng/L). Serum IgG in groups D and F was reduced ( $9.6 \pm 1.8$  g/L,  $7.5 \pm 0.2$  g/L vs  $11.9 \pm 0.4$  g/L,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** A rat model of UC could be induced by CCMP. Pathological changes in UC appear in the colonic mucosa, levels of IL-8, TNF- $\alpha$  and IgG are significantly increased, and conversion of T lymphocytes is significantly reduced. *C. butyricum* significantly improves these changes. *C. butyricum* and 5-SAS may have synergistic therapeutic effects.

**背景资料**  
炎性肠病(溃疡性结肠炎和克罗恩病)在世界范围内日见增多, 我国该病的发病率也有日益增加的趋势, 且无有效治疗药物和措施, 复发率高。所以, 医药和临床工作者正在努力寻找有效的治疗药物和措施, 本文课题组也试图从酪酸梭菌微生物生态制剂方面打开新的突破口, 找到安全有效的治疗新药和措施。

研发前沿  
应用生态制剂  
治疗炎症肠病的  
报道日见增多,特  
别是酪酸梭菌微  
生态制剂显示了  
良好的应用前景,  
但亟待了解其有  
效治疗的作用机  
制。目前研究的  
重点是酪酸梭菌  
生态制剂对UC模  
型及患者免疫方  
面的影响。

Key Words: Immune ulcerative colitis; Ataining; Mesalazine; *Clostridium butyricum*

Wang WJ, Wang L, Liu Y, Peng SY, Zhang FY, Li P, Wan FC, Cui YL. Therapeutic effects of Ataining on immune ulcerative colitis induced by calf colonic mucosal protein in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(1): 25-32

## 摘要

目的: 观察阿泰宁对牛结肠黏膜蛋白(CCMP)诱发大鼠免疫性溃疡性结肠炎(UC)的治疗作用及机制。

方法: 将大鼠随机分为空白对照A组( $n=8$ ), 模型B组( $n=10$ ), 美沙拉秦(5-SAS)C组( $n=10$ ), 阿泰宁大、小剂量D、E组( $10^{11}$  CFU/L,  $10^{10}$  CFU/L), 阿泰宁大剂量+美沙拉秦F组( $n=10$ ), 21 d后处死动物, 肉眼观察结肠病变, 分别测体质量、结肠湿质量、溃疡指数和结肠组织病理学变化, 用MTT法测定各组肠系膜T/B淋巴细胞转化率, ELISA法测定大鼠血清中IL-8和TNF- $\alpha$ 含量, 单向免疫扩散法测定血清样品中IgG含量。

结果: B、C、D、E组大鼠体质量均小于A组, 但没有显著性差异。B组大多数大鼠排出的便呈白色, 黏液且质软, 治疗后排便均正常, 结肠病变均减轻。C、D、E组大鼠的肠湿质量指数和溃疡指数得分以及D、E和F组的结肠中上段肠黏膜病变积分与B组均显著降低。与B组相比, C、D、E和F组的T淋巴细胞转化率显著增高( $1.53 \pm 0.44$ ,  $1.25 \pm 0.49$ ,  $1.39 \pm 0.40$ ,  $1.18 \pm 0.41$  vs  $0.59 \pm 0.20$ ,  $P < 0.05$ )。而血清中IL-8含量均显著降低( $47.7 \pm 16.9$  ng/L,  $39.7 \pm 13.4$  ng/L,  $57.0 \pm 8.6$  ng/L,  $31.9 \pm 5.0$  ng/L vs  $81.0 \pm 10.9$  ng/L,  $P < 0.01$ )。D、E、F组血清中TNF- $\alpha$ 和D、F组IgG的含量均显著降低(TNF- $\alpha$ :  $31.7 \pm 11.2$  ng/L,  $47.2 \pm 21.7$  ng/L,  $30.3 \pm 17.1$  ng/L vs  $78.0 \pm 12.3$  ng/L; IgG:  $9.6 \pm 1.8$  g/L,  $7.5 \pm 0.2$  g/L vs  $11.9 \pm 0.4$  g/L,  $P < 0.05$ )。

结论: 用CCMP可使大鼠结肠黏膜出现典型UC病变, 并伴随IL-8、TNF- $\alpha$ 、IgG致炎因子显著升高, T淋巴细胞转化率显著减低。用阿泰宁治疗后, IL-8、TNF- $\alpha$ 及IgG的表达下调, T淋巴细胞转化升高, 肠黏膜溃疡被修复。阿泰宁和美沙拉秦有协同作用。

关键词: 免疫性溃疡性结肠炎; 阿泰宁; 美沙拉秦; 酪酸梭菌

王文杰, 王霖, 刘洋, 彭珊瑛, 张弗盈, 李萍, 万阜昌, 崔云龙. 阿泰宁对牛结肠黏膜蛋白诱发大鼠免疫性溃疡性结肠炎的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(1): 25-32  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/25.asp>

## 0 引言

近年来, 用产丁酸的酪酸梭菌微生态制剂治疗溃疡性结肠炎(UC)的研究获得快速进展<sup>[1-5]</sup>, 并引起医学界的高度重视。我们在动物实验和临床应用中发现, 阿泰宁(酪酸梭菌CGMCC0313.1制剂)对动物及人的UC均有良好的治疗效果, 且阿泰宁与5-氨基水杨酸类药物联合使用, 或在缓解期单独使用, 均显示良好疗效、且联合应用的不良反应较少, 但其治疗机制不明。故我们采用较先进的结肠组织致敏法建立大鼠免疫性UC, 用美沙拉秦作对照, 用单个阿泰宁和阿泰宁+美沙拉秦联合进行实验性治疗, 来观察试药对损伤肠黏膜的修复情况, 并检测白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和IgG的表达水平及T淋巴细胞转化率, 探讨其治疗机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂SD大鼠, 体质量180-220 g, 购自维通利华实验动物中心, 美沙拉秦片(市售), 阿泰宁(酪酸梭菌CGMCC0313.1制剂)和原料粉末由青岛东海药业有限公司提供, 弗氏完全佐剂、MTT、伴刀豆素球蛋白(ConA)、脂多糖(LPS)和MTT为Sigma公司产品, 购自北京舒伯伟化工仪器有限责任公司, 1640培养液为Gibco公司产品, 牛结肠黏膜蛋白冻干粉自制, IL-8 ELISA试剂盒为BD公司产品, TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒为Ebioscience公司产品, 大鼠IgG测定用参考血清和兔抗大鼠IgG抗血清购自北京天象仕达生物技术有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 牛结肠黏膜蛋白冻干粉的制备: 取新生小牛结肠, 刮取黏膜, 反复冻溶法获取牛结肠黏膜蛋白, 纯化浓缩, 真空冻干后于4℃保存备用。

1.2.2 大鼠免疫性UC模型的建立: 取牛结肠黏膜蛋白与完全弗氏佐剂(1:1)制成完全抗原, 选用体质量 $200 \pm 20$  g的大鼠, 造模大鼠首次足跖内注射抗原4 mg/只, 于第10、17、24、31天分别于足跖、背部、腹股沟、腹腔内注射抗原6 mg/只, 最后1次注射不加佐剂, 至血清抗结肠抗体达到作用有效量。第35天模型组大鼠用异戊巴比妥钠ip麻醉, 并分别进行下列处理(处理前禁食24 h), 先用20 g/L的甲醛溶液1.5 mL灌肠, 留置1 h, 用生理盐水洗净后排去。再用抗原液(4 g/L, 不加佐剂)2 mL灌肠, 留置2 h, 然后洗净排去。3 d后, 随机抽取2只模型组大鼠处死, 取其结肠标本(肛门向上10 cm), 病理检查确认有充

血、水肿、炎细胞浸润和溃疡形成等一系列病理变化<sup>[6-9]</sup>。

**1.2.3 动物分组及治疗:** 设空白对照组8只, 造模大鼠, 造模成功后随机分组, 模型组10只, 阳性药(美沙拉秦)对照组10只, 阿泰宁大剂量( $10^{11}$  CFU/L)组10只, 阿泰宁小剂量( $10^{10}$  CFU/L)组7只, 阿泰宁大剂量+美沙拉秦组10只(中途死亡4只)。各组动物按10 mL/kg. 体质量/次, ig, 1次/d(但阿泰宁大剂量+美沙拉秦组, 分隔为上午给阿泰宁, 下午给美沙拉秦各1次), 连续给药21 d。期间每周称体质量一次, 并持续观察动物一般情况以及粪便性状。

**1.2.4 动物处理及相关指标测定:** 各组动物给药至第21天后, 断头处死动物, 取血制备血清样品, 取结肠标本, 称量结肠湿质量, 结肠湿质量指数 = 结肠湿质量(g)/kg. 体质量。将新鲜结肠肠管纵行切开, 清除肠内容物, 将结肠中上段和结肠下段分别编号, 固定在硬纸板上, 新鲜标本拍照后, 在100 g/L的甲醛液中固定, 按李兆申 *et al* 报道<sup>[10]</sup>的方法, 用卡尺测量结肠黏膜上细条索状或线形出血性病变, 以全部病变总长度加以测量。溃疡指数的计算: 病灶长度小于1 mm为1分, 1-2 mm为2分, 2-3 mm为3分, 3-4 mm为4分, 如病灶长度大于4 mm, 将其分为若干段, 每段按上法计分, 当病灶宽度大于2 mm时, 其得分加倍。一只动物全结肠各病灶得分的总和为其溃疡指数。然后将结肠段修成块, 用不同梯度乙醇脱水, 石蜡包埋, 切片厚度5  $\mu$ m, HE染色, 光镜检查, 显微组织彩色照相, 根据病变严重程度打分(轻度1分: 黏膜表面有少量分泌物, 黏膜下层轻微充血、水肿, 少量炎性细胞浸润; 中度2分: 黏膜表面有较多分泌物, 少量黏膜上皮脱落, 黏膜下层明显充血、水肿, 固有层大量炎性细胞浸润; 重度3分: 黏膜表面分泌物多, 黏膜上皮脱落多, 黏膜全层炎症, 杯状细胞减少, 出现溃疡病灶), 分别计算每组每只动物直肠及结肠下段和结肠中上段的病变积分, 得出平均数。无菌环境下取大鼠肠系膜淋巴细胞, 过200目细胞筛, 无菌PBS洗涤两次, 1000 r/min, 5 min离心。用完全1640培养液调整细胞浓度为 $5 \times 10^8$ 个/L, 每孔100  $\mu$ L, 接种于96孔圆底细胞板中, 同时加ConA(终浓度为3 mg/L)或LPS(终浓度为5 mg/L), 100  $\mu$ L/孔。另设定空白对照孔(未加诱导剂), 37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>孵育72 h, 培养结束前4 h, 加MTT(5 g/L)20  $\mu$ L, 培养结束后, 测定540 nm处测定其A值, 计算淋巴细胞刺激指数。淋巴细胞刺激指数

(SI) = 刺激组A值/未刺激组A值。断头处死大鼠, 取血, 于4℃静置过夜, 3000 r/min, 20 min离心, 取上清, 分装, 放于-20℃待测。使用ELISA试剂盒, 按照说明书, 测定大鼠血清中IL-8和TNF- $\alpha$ 的含量。使用单向免疫扩散法测定血清中IgG的含量, 将适当稀释(事先滴定)的诊断血清与溶化的20 g/L琼脂, 在60℃水浴预热数分钟后等量混合制成免疫琼脂板。在免疫琼脂板上按一定距离(1.2-1.5 cm)打孔, 在孔内加入一定比例稀释的参考血清或抗原液, 已经加样的免疫琼脂板置湿盒中37℃温箱扩散24 h。测定各孔形成的沉淀环直径(mm), 用参考血清各稀释度测定值绘出标准曲线, 再由标准曲线查出被检血清中IgG的含量<sup>[8-10]</sup>。

**统计学处理** 各组间的数据差异的统计学显著性检验, 用 $t$ 检验, 差异显著性界限为 $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 阿泰宁对免疫性UC大鼠体质量、粪便性状、结肠病变和结肠湿质量指数的影响** 模型组和给药组大鼠体质量均小于正常对照组大鼠, 但没有显著性差异。在造型期间模型组大多数大鼠排出的便呈白色, 黏液且质软, 期间有26%的大鼠因不能耐受免疫应答而死亡, 尸检见结肠肠管充气、有大量血性分泌物、肠黏膜充血水肿和溃烂等。治疗后各给药组大鼠均排正常便, 结肠病变肉眼观察均有改善。美沙拉秦组和阿泰宁大小剂量组大鼠的结肠湿质量指数均比模型组显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 阿泰宁大剂量+美沙拉秦组肠湿重指数也低于模型组, 但没有显著性差异(表1)。

**2.2 阿泰宁对免疫性UC大鼠结肠溃疡指数的影响** 各个组溃疡指数得分均明显比模型组少( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 其中以阿泰宁大剂量组和阿泰宁+美沙拉秦组作用最好( $P < 0.01$ ) (表2)。

**2.3 阿泰宁对免疫性UC大鼠结肠溃疡病变的影响** 空白对照组结肠上段偶见黏膜表面分泌物, 固有膜可见小灶性炎性细胞浸润(自发性炎症)。模型组大鼠全结肠均出现病变, 有1/3动物直肠和结肠上段黏膜表面可见分泌物, 黏膜上皮脱落, 固有层炎性细胞浸润, 主要为淋巴细胞。1例细胞肠黏膜溃疡愈合病灶, 4例肠腺萎缩, 黏膜变薄, 2例肠腺杯状细胞减少, 结肠下段病变较重。多数动物肠黏膜表面有分泌物, 上皮细胞脱落, 炎性细胞浸润。4例动物肠黏膜发生溃疡愈

**相关报道**  
关于溃疡性结肠炎的动物造型, 国内外报道较多的确是用醋酸或葡聚糖硫酸钠(DSS)给大、小鼠造成实验性溃疡模型并进行实验性治疗研究, 而用牛结肠黏膜蛋白制成抗原造成免疫性溃疡性结肠炎模型则尚属首次。

### 创新盘点

由于溃疡性结肠炎的发病与黏膜免疫及机体免疫功能的调控异常密切相关,所以,本研究创造性的用牛结肠黏膜蛋白作抗原,给大鼠注射造成免疫性溃疡性结肠炎模型,并进行了实验性治疗,检测到血清促炎因子(如肿瘤坏死因子等)伴随发病异常升高,经阿泰宁治疗好转后,促炎因子也趋于回复正常,初步探明酪氨酸菌制剂阿泰宁有效治疗UC的作用机制是通过调控促炎因子恢复正常而起作用的,并进一步发现,阿泰宁与美沙拉秦有协同作用。

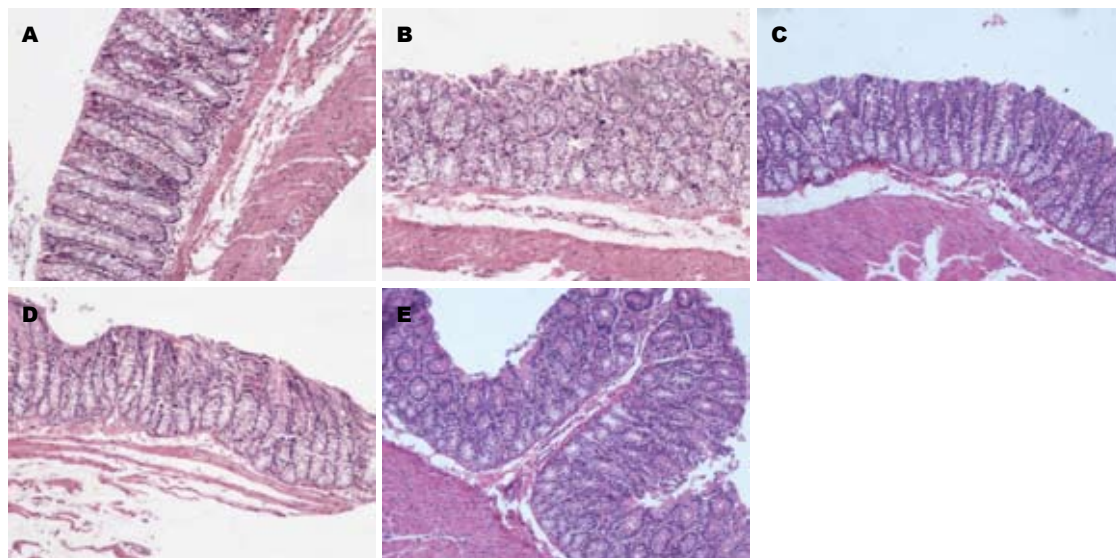


图1 大鼠结肠黏膜溃疡病变组间比较(H&E × 50). A: 正常对照组; B: 模型组; C: 阿泰宁组; D: 美沙拉秦组; E: 阿泰宁+美沙拉秦组.

表1 阿泰宁对免疫性UC大鼠体重、结肠湿质量指数和结肠溃疡指数的影响(mean ± SD)

分组	剂量	n	体重(g)	结肠湿质量指数(g/kg体重)	肠溃疡指数(积分)
正常对照组	-	8	513 ± 17	4.2 ± 0.4	0.0
模型组	-	10	486 ± 37	4.4 ± 0.4	28.7 ± 9.7
美沙拉秦组	200 g/L	10	483 ± 29	3.8 ± 0.3 <sup>b</sup> ( <i>t</i> = 3.10)	15.4 ± 6.3 <sup>b</sup> ( <i>t</i> = 3.63)
阿泰宁大剂量组	1 × 10 <sup>11</sup> CFU/L	7	472 ± 25	3.9 ± 0.5 <sup>a</sup> ( <i>t</i> = 2.29)	11.6 ± 8.4 <sup>b</sup> ( <i>t</i> = 3.97)
阿泰宁小剂量组	1 × 10 <sup>10</sup> CFU/L	7	488 ± 43	3.9 ± 0.3 <sup>b</sup> ( <i>t</i> = 3.97)	17.7 ± 9.3 <sup>b</sup> ( <i>t</i> = 2.34)
阿泰宁+美沙拉秦组	1 × 10 <sup>11</sup> CFU/L+100 g/L	6	474 ± 28	4.3 ± 0.5	12.8 ± 3.0 <sup>b</sup> ( <i>t</i> = 3.85)

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 模型组.

合,在愈合处可见结缔组织增生,肠腺窝减少或消失.在溃疡愈合处炎性细胞浸润不明显.美沙拉秦组1例动物表明可见分泌物,3只动物肠黏膜脱落和炎性细胞浸润.3只动物肠黏膜发生溃疡愈合,1只动物肠腺萎缩,肠黏膜损伤积分与模型组的比较未见明显差异(*P* > 0.05).结肠中上段肠黏膜表面1例可见分泌物,3例肠黏膜上皮脱落,2例可见炎性细胞浸润和溃疡愈合,肠腺萎缩,肠黏膜损伤积分轻于模型组(*P* > 0.05).阿泰宁大小剂量组、阿泰宁+美沙拉秦组直肠、结肠下段肠黏膜病变较模型组和美沙拉秦组轻.肠黏膜损伤积分分别与模型组相比未见明显差异.阿泰宁大小剂量组、阿泰宁+美沙拉秦组的结肠中上段肠黏膜病变明显轻于模型组.病变积分分别与模型组比较差异显著(*P* < 0.05)和非常显著(*P* < 0.01)(表2,图1).

**2.4 阿泰宁对免疫性UC大鼠肠系膜淋巴细胞转化率的影响** 模型组大鼠与正常对照组比较,B淋巴细胞转化率无明显差异,各给药组的B淋巴细

表2 阿泰宁对免疫性溃疡结肠炎大鼠结肠黏膜损伤积分的影响(mean ± SD)

分组	n	直肠、结肠下段	结肠中上段
空白对照组	3	0	1.0 ± 1.0
模型组	6	1.83 ± 1.17	3.2 ± 0.8
美沙拉秦组	6	2.17 ± 1.17	1.3 ± 1.3 <sup>a</sup> ( <i>t</i> = 2.84)
阿泰宁大剂量组	6	1.17 ± 0.98	1.8 ± 0.8 <sup>a</sup> ( <i>t</i> = 3.04)
阿泰宁小剂量组	6	1.00 ± 2.00	1.6 ± 1.1 <sup>a</sup> ( <i>t</i> = 2.88)
阿泰宁+美沙拉秦组	6	1.00 ± 1.10	0.8 ± 0.9 <sup>b</sup> ( <i>t</i> = 4.89)

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 模型组.

胞转化率与模型组比较,只有阿泰宁+美沙拉秦组有明显差异(*P* < 0.05),模型组的T淋巴细胞转化率比正常对照组显著低下(*P* < 0.01),而各给药组的T淋巴细胞转化率都比模型组显著地增高(*P* < 0.05或*P* < 0.01)(表3).



表 3 阿泰宁对免疫性UC大鼠肠系膜淋巴细胞转化率和血清IgG含量的影响( $n = 5$ , mean  $\pm$  SD)

分组	剂量	刺激指数(SI)		IgG(ng/L)	抑制率(%)
		B淋巴细胞转化率(%)	T淋巴细胞转化率(%)		
正常对照组	-	1.15 $\pm$ 0.26	1.03 $\pm$ 0.20	18.0 $\pm$ 9.0	-
模型组	-	1.24 $\pm$ 0.18	0.59 $\pm$ 0.20 <sup>d</sup> ( $t = 3.49$ )	11.9 $\pm$ 0.4 <sup>d</sup> ( $t = 20.0$ )	-
美沙拉秦组	200 g/L	1.05 $\pm$ 0.22	1.53 $\pm$ 0.44 <sup>b</sup> ( $t = 4.37$ )	12.0 $\pm$ 1.8	-
阿泰宁大剂量组	1 $\times$ 10 <sup>11</sup> CFU/L	1.14 $\pm$ 0.19	1.25 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup> ( $t = 2.75$ )	9.6 $\pm$ 1.8 <sup>a</sup> ( $t = 2.80$ )	51
阿泰宁小剂量组	1 $\times$ 10 <sup>10</sup> CFU/L	1.04 $\pm$ 0.23	1.39 $\pm$ 0.40 <sup>b</sup> ( $t = 4.0$ )	11.5 $\pm$ 0.4	13
阿泰宁+美沙拉秦组	1 $\times$ 10 <sup>11</sup> CFU/L+100 g/L	0.91 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup> ( $t = 3.3$ )	1.18 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup> ( $t = 2.95$ )	7.5 $\pm$ 0.2 <sup>b</sup> ( $t = 22.1$ )	100

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 正常对照组.表 4 阿泰宁对免疫性UC大鼠血清IL-8和TNF- $\alpha$ 含量的影响( $n = 5$ , mean  $\pm$  SD)

分组	剂量	IL-8 (ng/L)	抑制率(%)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	抑制率(%)
正常对照组	-	37.3 $\pm$ 14.7	-	18.0 $\pm$ 9.0	-
模型组	-	81.0 $\pm$ 10.9 <sup>d</sup> ( $t = 5.36$ )	-	78.0 $\pm$ 12.3 <sup>d</sup> ( $t = 8.84$ )	-
美沙拉秦组	200 g/L	47.7 $\pm$ 16.9 <sup>b</sup> ( $t = 3.71$ )	76	52.8 $\pm$ 23.4	42
阿泰宁大剂量组	1 $\times$ 10 <sup>11</sup> CFU/L	39.7 $\pm$ 13.4 <sup>c</sup> ( $t = 5.37$ )	95	31.7 $\pm$ 11.2 <sup>b</sup> ( $t = 6.25$ )	77
阿泰宁小剂量组	1 $\times$ 10 <sup>10</sup> CFU/L	57.0 $\pm$ 8.6 <sup>b</sup> ( $t = 3.88$ )	55	47.2 $\pm$ 21.7 <sup>a</sup> ( $t = 2.77$ )	51
阿泰宁+美沙拉秦组	1 $\times$ 10 <sup>11</sup> CFU/L +100 g/L	31.9 $\pm$ 5.0 <sup>c</sup> ( $t = 9.55$ )	112	30.3 $\pm$ 17.1 <sup>b</sup> ( $t = 5.09$ )	79

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 正常对照组.

**2.5 阿泰宁对免疫性UC大鼠血清IL-8和TNF- $\alpha$ 含量的影响** 模型组大鼠血清中IL-8含量与正常对照组的比较显著升高( $P < 0.001$ ). 而各给药组血清中IL-8含量比模型组的均显著降低( $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$ ), 而阿泰宁+美沙拉秦组作用比美沙拉秦组降得更低( $P < 0.001$ )(表4). 模型组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 含量与正常对照组的比较显著升高( $P < 0.001$ ). 阿泰宁大小剂量组与阿泰宁+美沙拉秦组中血清TNF- $\alpha$ 含量比模型组的显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 而美沙拉秦组的作用不明显(表4).

**2.6 阿泰宁对免疫性UC大鼠血清IgG含量的影响** 模型组血清IgG含量显著高于正常对照组( $P < 0.001$ ), 除美沙拉秦组外, 各给药组的血清IgG含量均低于模型组, 其中以阿泰宁大剂量组及阿泰宁+美沙拉秦组作用显著( $P < 0.05$ 和 $P < 0.001$ )(表3).

### 3 讨论

本研究结果表明, 用牛结肠组织作为抗原造成大鼠UC模型是很成功的, 表现为造模组大鼠肠道出现充气、充血水肿, 黏膜出血、糜烂或溃疡, 肠上皮组织脱落, 隐窝减少, 杯状细胞明显减少, 致炎性细胞因子IL-8、TNF- $\alpha$ 和IgG的含

量均显著上升, T细胞转化率显著下降. 用阿泰宁、或阿泰宁与美沙拉秦联合治疗后, 致炎性细胞因子IL-8、TNF- $\alpha$ 和IgG的表达被明显抑制, 而T细胞转化率却明显上升, 结肠的病变明显减轻或消失, 提示酪酸梭菌CGMCC0313.1能通过下调多种致炎细胞因子的表达, 消除肠道炎症, 促进肠上皮组织的再生和修复, 治疗UC.

IL-8是在UC活动期, 由肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)和Th1型细胞分泌的多种趋化细胞因子的一种, 主要作用是促进中性粒细胞进入炎症部位消除炎症因素. 当IL-8表达过量时, 过多的中性粒细胞聚集于炎症部位, 在消除炎症性刺激物时, 产生了过多的生物氧化剂( $H_2O_2$ 和OH<sup>-</sup>等)和蛋白降解酶, 反而损伤了组织<sup>[11-18]</sup>. Daig *et al*<sup>[19]</sup>研究发现, UC病变肠黏膜的IL-8水平明显高于正常组织, 且与黏膜的中性粒细胞数、病灶的大体炎症程度成正相关. 陈昱 *et al*<sup>[20]</sup>发现UC患者血清IL-8浓度高于正常者, 并随病情缓解呈下降趋势. 上述研究表明IL-8直接参与了UC的病理过程, 与炎症程度呈正相关, 而且也可作为疗效检测的指标之一. 本实验中, UC模型组大鼠的IL-8浓度比正常组大鼠升高了2.17倍. 用酪酸梭菌CGMCC0313.1制剂阿泰宁治疗后, 用药组大鼠血清中IL-8的表达

**应用要点**  
本文观察到酪酸梭菌活菌制剂阿泰宁能有效修复受损的肠黏膜, 其作用机制是通过在免疫水平上调降低血清中的促炎因子和IgA水平, 显著提升抑制因子和T淋巴细胞的水平而发挥了作用, 并与美沙拉秦有协同作用, 为临床上应用酪酸梭菌活菌制剂阿泰宁治疗UC提供了较充分的理论依据和实验资料.

### 名词解释

酪酸梭菌: 又名丁酸梭菌, 因在发酵过程中能产生丁酸而得名, 而丁酸是促进肠黏膜上皮细胞再生和修复的重要物质。

被显著下调, 高剂量组及联合用药组中的IL-8水平降至正常水平, 其中联合用药组作用更加显著, 起到了从源头上调控, 阻断炎症的作用。

在炎症前期, 上皮细胞分泌的多种趋化因子的作用下, 迁移到炎症部位的巨噬细胞和肥大细胞被激活并分泌大量致炎症因子TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$ 既能诱导IEC前列腺素的产生和上调内皮细胞粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达, 促进炎症, 又能促进成纤维细胞(mesenchymal fibroblasts, MSF)产生大量的胞外蛋白降解酶, 即基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 他们共有三种, 分别是间质胶原酶(MMP-1)、明胶酶-A(MMP-2)和基质溶酶(MMP-3), 能将黏膜基质溶解, 导致上皮细胞脱落<sup>[21]</sup>。TNF- $\alpha$ 还通过降低跨膜闭合蛋白的表达, 促使肠上皮的通透性增加, 这是IBS、IBD的重要前期黏膜病理变化<sup>[22]</sup>。张文远 *et al*<sup>[23]</sup>用葡聚糖硫酸钠(DSS)造型, 发现大鼠结肠炎结肠组织中TNF- $\alpha$ 、IL-26、PGE2较对照组显著增高, 用白头翁醇提取物治疗后则显著降低, 说明白头翁醇提取物对这三种炎症介质和炎症细胞因子具有抑制作用, 从而能减轻他们对结肠的损害作用。郑萍 *et al*<sup>[24]</sup>在DSS造型UC大鼠中, 经用氧化苦参碱(OM)治疗, OM可抑制NF- $\kappa$ B活化, 降低TNF- $\alpha$ 、IL-6和ICAM-1的生成, 从而减轻结肠炎性损伤。牛凤丽 *et al*<sup>[25]</sup>也发现在DSS诱导的大鼠结肠炎中, DSS可能通过活化NF- $\kappa$ B使TNF- $\alpha$ 、IL-6和ICAM-1生成增加, 导致结肠黏膜炎性损害。万阜昌 *et al*<sup>[26]</sup>的研究表明在DSS造型UC大鼠中, 血清中髓过氧化物酶(MPO)明显增高和肠道中双歧杆菌数显著下降, 经用凝结芽孢杆菌制剂治疗后, 则MPO明显下降, 双歧杆菌数恢复到正常水平。吴小平 *et al*<sup>[27]</sup>也证实酪酸梭菌可减轻DSS造型UC大鼠的肠黏膜损伤及明显降低MPO的水平。Araki *et al*<sup>[31]</sup>给DSS造型UC大鼠, 喂服20%(w/w) 酪酸梭菌制剂8 d, 发现该活制剂能减轻UC大鼠的出血性腹泻和结肠黏膜损伤。吕永慧 *et al*<sup>[27]</sup>观察到中药肠炎清可治疗DSS结肠炎, 降低肠组织TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6 mRNA的表达可能是其疗效机制之一。卢义涛 *et al*<sup>[28]</sup>通过临床研究发现活动期UC患者血清TNF- $\alpha$ 与IL-6水平与病情呈正相关, 认为活动期UC患者存在着严重的细胞免疫功能紊乱, 而TNF- $\alpha$ 、IL-6、sIL-2R等在UC的发生和病情发展中起着重要作用。在本实验中, UC大鼠的TNF- $\alpha$ 浓度比正常大鼠异常地升高了4.3倍, 说

明TNF- $\alpha$ 是伴UC高度表达的致炎因子。用酪酸梭菌CGMCC0313.1制剂阿泰宁治疗后, TNF- $\alpha$ 的过度表达被显著下调, 而美沙拉秦不能抑制TNF- $\alpha$ 的过度表达。TNF- $\alpha$ 的过度表达一直是炎症性肠病治疗研究的热点之一<sup>[29-30]</sup>。但已往的研究主要集中在单抗和化学化合物抑制剂的寻找方面, 酪酸梭菌CGMCC0313.1高效阻断TNF- $\alpha$ 过度表达的发现, 开辟了阻断TNF- $\alpha$ 治疗UC的新途径。

T淋巴细胞由胸腺产生, 然后转移到黏膜相关淋巴组织(MALT)等外周组织, 对侵入的抗原起防御作用。已往的研究证实, UC患者的肠黏膜T淋巴细胞反应趋于低下<sup>[31]</sup>, T淋巴细胞的异常打破了免疫平衡, 促进了炎症的发展。所以, 调控T淋巴细胞的正常转化表达, 对于恢复正常的体液和黏膜免疫功能, 消除炎症具有重要意义。本研究结果证实, UC大鼠的T淋巴细胞转化率比正常鼠显著下降, 阿泰宁大小剂量组、美沙拉秦组及二者联合用药组均能显著地升高T淋巴细胞的转化率。

IgG是由B细胞分泌的对抗入侵抗原的抗体。已往的研究证实, 在CD和UC患者肠道分泌的IgG抗体量均增加。但过量表达的IgG激活了补体反应和一系列炎症介质的级联反应, 形成抗体复合物沉积, 反而对黏膜造成损伤。本实验结果显示, UC大鼠的IgG浓度比正常大鼠升高了1.6倍, 用美沙拉秦单独治疗不能下调IgG的表达, 阿泰宁大剂量组有显著的下调表达作用, 与美沙拉秦合用, 呈现协同作用, 能极显著地将IgG的表达下调至正常水平。说明酪酸梭菌CGMCC0313.1有恢复B淋巴细胞正常表达IgG的作用, 实质上是恢复了B淋巴细胞的免疫耐受, 消除了过度表达IgG对黏膜组织的伤害。Venkatraman *et al*<sup>[32]</sup>的研究证实, 丁酸能逆转UC肠黏膜的通透性使其恢复正常。Hata *et al*研究又证实, GBF有促进肠道细菌产生丁酸抑制NF- $\kappa$ B的表达的作用<sup>[33-34]</sup>。因此, 酪酸梭菌对UC的治疗作用有可能部分通过促进肠道丁酸水平而实现的。另外, Mikami *et al*<sup>[35]</sup>报道UC患者NF- $\kappa$ B活性升高, 同时伴有IL-1、IL-8、ICAM- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等各种炎症因子水平的增加。Luhers *et al*<sup>[36]</sup>证实用丁酸盐灌肠治疗UC患者4-8 wk后, 伴随临床症状明显缓解, 肠黏膜中NF- $\kappa$ B的表达也明显减少。本研究证实酪酸梭菌能抑制炎症趋化因子IL-8和细胞因子TNF- $\alpha$ 的过度表达, 也可能是通过酪酸梭菌产生丁酸, 抑制了NF- $\kappa$ B活化的途径。

本研究结果说明, 酪酸梭菌CGMCC0313.1制剂阿泰宁不仅单独使用对UC有良好的治疗效果, 还能与5-氨基水杨酸合并使用对UC进行治疗。开辟了治疗UC的新途径。具体临床应用方案尚待进一步研究。

本研究结果还提示, 酪酸梭菌对UC的治疗不是单一作用的, 而是通过调控各种炎症因子的表达和恢复机体免疫功能等多个方面进行了正向的调控而发挥治疗作用的。更全面深入的研究尚在继续之中。

致谢: 感谢中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所赵乃坤研究员和中国军事医科院五所李成文研究员对本课题提供的支持和帮助。

#### 4 参考文献

- Masaya Sasaki, Yoshio Araki, Tomoyuki Tsujikawa, Akira Andoh and Yoshihide Fujiyama. Intestinal Cell Proliferation and Microflora. *Journal of Intestinal Microbiology* 2005; 19: 1-8
- 吴小平, 刘德良, 凌奇荷. 酪酸菌对大鼠右旋葡聚糖硫酸钠结肠炎的治疗作用. *中华消化杂志* 2003; 23: 305
- Araki Y, Andoh A, Takizawa J, Takizawa W, Fujiyama Y. Clostridium butyricum, a probiotic derivative, suppresses dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in rats. *Int J Mol Med* 2004; 13: 577-580
- Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Takizawa J, Takizawa W, Bamba T. Oral administration of a product derived from Clostridium butyricum in rats. *Int J Mol Med* 2002; 9: 53-57
- Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Takizawa J, Takizawa W, Bamba T. Short-term oral administration of a product derived from a probiotic, Clostridium butyricum induced no pathological effects in rats. *Int J Mol Med* 2002; 9: 173-177
- 姚惠芬, 陈务华, 周毅. 溃疡性结肠炎动物模型研究概况. *天津药学* 2006; 18: 72-74
- 刘万理, 沈红, 单兆伟, 朱莹莹, 施荣山. 肠安胶囊修复溃疡性结肠炎大鼠结肠损伤研究. *天津中医学报* 2003; 22: 7-9
- 黄永年, 张元德, 邢玉馥. 大鼠溃疡性结肠炎模型的建立与观察. *中华病理学杂志* 1995; 24: 392
- 李成文. 现代免疫化学技术. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社. 1992: 185-187
- 李兆申, 湛先保, 许国铭. 胃黏膜损伤与保护-基础与临床. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 708-710
- Papadakis KA, Targan SR. The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 303-313
- Yang SK, Eckmann L, Panja A, Kagnoff MF. Differential and regulated expression of C-X-C, C-C, and C-chemokines by human colon epithelial cells. *Gastroenterology* 1997; 113: 1214-1223
- Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995; 95: 55-65
- Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 675-705
- McCormick BA, Parkos CA, Colgan SP, Carnes DK, Madara JL. Apical secretion of a pathogen-elicited epithelial chemoattractant activity in response to surface colonization of intestinal epithelia by Salmonella typhimurium. *J Immunol* 1998; 160: 455-466
- Huang GT, Eckmann L, Savidge TC, Kagnoff MF. Infection of human intestinal epithelial cells with invasive bacteria upregulates apical intercellular adhesion molecule-1 (ICAM)-1 expression and neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 1996; 98: 572-583
- Begue B, Sarnacki S, le Deist F, Buc H, Gagnon J, Meo T, Cerf-Bensussan N. HML-1, a novel integrin made of the beta 7 chain and of a distinctive alpha chain, exerts an accessory function in the activation of human IEL via the CD3-TCR pathway. *Adv Exp Med Biol* 1995; 371A: 67-75
- Wershil BK. Role of mast cells and basophils in gastrointestinal inflammation. *Chem Immunol* 1995; 62: 187-203
- Daig R, Andus T, Aschenbrenner E, Falk W, Scholmerich J, Gross V. Increased interleukin 8 expression in the colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 216-222
- 陈垦, 梁坚, 周宇, 王婉梅, 汤斌, 陈群, 王胜春. 溃疡性结肠炎病人血清TNF- $\alpha$ 、IL-8和SIL-2R含量的测定. *上海免疫学杂志* 1998; 18: 112-113, 118
- Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch Dermatol Res* 1998; 290 Suppl: S47-54
- Sakaguchi T, Brand S, Reinecker HC. Mucosal barrier and immune mediators. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 573-577
- 张文远, 韩兴玺, 杨红. 白头翁提取物对大鼠溃疡性结肠炎的抗炎作用机制研究. *中华消化杂志* 2004; 24: 568-570
- 郑萍, 牛凤丽, 刘文忠, 施尧. 氧化苦参碱对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 207-210
- 牛凤丽, 郑萍, 刘文忠, 施尧. 葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎发病机制的研究. *胃肠病学* 2003; 8: 283-286
- 万阜昌, 崔云龙, 闫述翠. 凝结芽孢杆菌活菌TBC169株对右旋葡聚糖硫酸钠引发大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1850-1854
- 吕永慧, 胡品津, 陈文红, 毕向军, 庞瑞萍. 中药肠炎清治疗小鼠葡聚糖硫酸钠所致结肠炎的机制. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1283-1287
- 卢艺涛, 高静, 姚桂琴. 溃疡性结肠炎患者相关细胞因子的实验性研究. *现代预防医学* 2005; 32: 735-736
- Derckx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, van Deventer S. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 342: 173-174
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405
- Wirtz S, Neurath MF. Animal models of intestinal inflammation: new insights into the molecular pathogenesis and immunotherapy of inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 144-160
- Venkatraman A, Ramakrishna BS, Pulimood AB, Patra S, Murthy S. Increased permeability in dextran sulphate colitis in rats: time course of development and effect of butyrate. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:

同行评价  
本文选题新颖, 内容丰富, 方法恰当, 结果可信, 有一定的临床参考价值。

- 1053-1059
- 33 Kanauchi O, Andoh A, Iwanaga T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Toyonaga A, Bamba T. Germinated barley foodstuffs attenuate colonic mucosal damage and mucosal nuclear factor kappa B activity in a spontaneous colitis model. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1173-1179
- 34 Hata K, Andoh A, Sato H, Araki Y, Tanaka M, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T. Sequential changes in luminal microflora and mucosal cytokine expression during developing of colitis in HLA-B27/beta2-microglobulin transgenic rats. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1185-1192
- 35 Mikami T, Yoshida T, Akino F, Motoori T, Yajima M, Okayasu I. Apoptosis regulation differs between ulcerative colitis-associated and sporadic colonic tumors. Association with survivin and bcl-2. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 723-730
- 36 Luhrs H, Gerke T, Muller JG, Melcher R, Schaubert J, Boxberge F, Scheppach W, Menzel T. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 458-466

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》简介

《世界华人消化杂志》创刊于1993-01-15, 原刊名《新消化病学杂志》, 1999-03-25经国家科学技术部和新闻出版总署批准更名为《世界华人消化杂志》, 国科发财字[1999] 071号, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内外公开发行的综合性消化病学类学术期刊。2002-11-14经国家工商行政管理总局商标局核定使用商品(第16类), 获得商标注册证第2001071号。《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊和中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。《世界华人消化杂志》综合介绍消化病学前沿基础与临床研究的发现, 覆盖消化病学领域中经临床实验证明的技术进展。从1993-2007《世界华人消化杂志》发表的文章可以在线<http://www.wjgnet.com>免费阅读全文。《世界华人消化杂志》综合介绍以下内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊。《世界华人消化杂志》开通了<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>在线办公系统, 实现了在线投稿和审稿等功能。