

μ型阿片受体与炎症性肠病

王建发, 付守鹏, 刘英, 王茂鹏, 王清敬, 柳巨雄, 王玮

王建发, 付守鹏, 刘英, 王茂鹏, 王清敬, 柳巨雄, 王玮, 吉林大学畜牧兽医学院 吉林省长春市 130062

国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 30901057

作者贡献分布: 本文综述由王建发、付守鹏、刘英及王茂鹏共同撰写; 柳巨雄与王玮审校。

通讯作者: 王玮, 讲师, 130062, 吉林省长春市西安大路5333号, 吉林大学畜牧兽医学院. wangwei@jlup.edu.cn

电话: 0431-87836163

收稿日期: 2010-11-23 修回日期: 2011-04-27

接受日期: 2011-05-05 在线出版日期: 2011-05-18

Mu opioid receptor and inflammatory bowel disease

Jian-Fa Wang, Shou-Peng Fu, Ying Liu, Mao-Peng Wang, Qing-Jing Wang, Ju-Xiong Liu, Wei Wang

Jian-Fa Wang, Shou-Peng Fu, Ying Liu, Mao-Peng Wang, Qing-Jing Wang, Ju-Xiong Liu, Wei Wang, Department of Basic Veterinary Medicine, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, Jilin Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30901057

Correspondence to: Wei Wang, Department of Basic Veterinary Medicine, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Jilin University, 5333 Xi'an Road, Changchun 130062, Jilin Province, China. wangwei@jlup.edu.cn

Received: 2010-11-23 Revised: 2011-04-27

Accepted: 2011-05-05 Published online: 2011-05-18

Abstract

The mu opioid receptor (MOR), a member of G protein-coupled receptors, plays a pleiotropic role in various physiological and pathological processes, such as pain, inflammation, and immune modulation. MOR is expressed abundantly in both central and peripheral tissues and plays a significant role in peristalsis and secretion. It has been documented that MOR agonists are potentially valuable agents for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). This paper will explore the link between MOR and IBD, aiming at providing a theoretical basis for future development of new treatments for IBD.

Key Words: Mu opioid receptor; Inflammatory bowel disease; Neuroendocrine-immune regulation

Wang JF, Fu SP, Liu Y, Wang MP, Wang QJ, Liu JX, Wang W. Mu opioid receptor and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(14): 1489-1493

摘要

μ型阿片受体(mu opioid receptor, MOR)作为G蛋白偶联受体的成员之一,在疼痛传递、炎症过程、免疫调节等多种生理及病理反应中发挥重要作用。MOR在中枢和外周都有大量表达,在胃肠道中主要分布于肠道淋巴细胞、肠肌层及黏膜下神经元中,对肠道蠕动、分泌功能都有重要作用。一些动物实验和体外实验结果表明MOR的激动剂在治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)方面具有重要的潜在价值,已经成为治疗IBD的一种新靶点。本文对MOR的功能及其与IBD的潜在联系进行了综述,为深入研究治疗IBD的新途径提供理论依据。

关键词: μ型阿片受体; 炎症性肠病; 神经-内分泌-免疫调节

王建发, 付守鹏, 刘英, 王茂鹏, 王清敬, 柳巨雄, 王玮. μ型阿片受体与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2011; 19(14): 1489-1493

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1489.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是近年来在我国及欧美诸多国家极为普遍的一种自身免疫性疾病^[1]。IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),以肠道炎症和肠黏膜损伤为主要特征。临床上以腹痛、腹泻、便血、多次排便等为主要症状,其病因由遗传、免疫、环境及黏膜屏障等多种因素协同构成。其中肠道局部神经内分泌免疫调控网络的稳态对于IBD发生发展中起着重要作用。阿片肽是一类具有吗啡样活性的内源性活性物质,在化学结构上属于肽类,因此,称他们为内源性阿片肽。主要分为3大家族:脑啡肽、内啡肽和强啡肽。目前所知的内源性阿片肽绝大部分可归入下列3个前体系统,即前脑啡肽系统、新内啡肽-强啡肽系统和前阿黑皮素系统。脑啡肽来自前脑啡肽系统,β-内啡肽来自前阿黑皮素系统,强啡肽来自新内

■背景资料

炎症性肠病是一种以腹痛、便血为特征的多因素引起的肠道疾患,在中国近十年的患病率成快速增长的趋势,严重影响人们的正常生活。作为一种危害严重的胃肠道疾病,其发病机制已成为研究热点,具有潜在性治疗价值的新靶点不断被发现,μ型阿片肽受体就是其中很重要的一种。

■同行评议者

夏冰, 教授, 武汉大学中南医院消化内科

■研发前沿

利用吗啡等阿片肽类药物治疗炎症性肠病的案例国内外都有报道,但对药物的依赖性使这种治疗方法不能广泛应用。因此,究竟 μ 型阿片肽受体在炎症性肠病中发挥怎样作用成为科研工作者研究的热点。

啡肽-强啡肽系统^[2,3]。阿片受体属G蛋白偶联受体,包括 μ 、 δ 、 κ 和OFQ 4类,其中 μ 型阿片肽受体(mu opioid receptor, MOR)在体内的广泛分布,并在疼痛传递、炎症过程、免疫调节等多种生理反应中发挥重要作用^[4,5],而这3种生理过程,都直接与IBD的发生发展有关,并且已经有利用阿片肽类药物缓解IBD患者病痛和治疗疾病的先例,所以MOR与IBD存在必然联系。本文拟对二者的关系做简要阐述,希望对深入研究治疗IBD的新策略提供帮助。

1 阿片肽功能及调控

1.1 镇静止痛作用 阿片类物质的主要作用是缓解疼痛。内啡肽对不同损伤大鼠痛觉反应模型具有类似的抑制痛觉作用,脑室注射(i.c.v.)或鞘内注射(i.t.)均可产生强效的镇痛作用。他们的镇痛作用与吗啡相当, MOR阻断剂 β -富马纳曲酮(β -funaltrexamine, β -FNA)和纳洛酮能够阻断内啡肽的这种作用^[6]。阿片肽对 μ 、 δ 、 κ 和OFQ 4类阿片肽受体亲和性具有一定的选择性,通过啮齿类动物脑膜及重组受体提取物的结合实验研究发现,吗啡在体外优先选择MOR, Ki值在nmol/L数量级,对 δ 、 κ 受体亲和性则接近 μ mol/L数量级^[7]。在MOR基因敲除小鼠中,内啡肽丧失了镇痛作用^[8-10],说明内啡肽的镇痛作用是由MOR介导的。内啡肽作为突触前或突触后MOR内源性配基起着调节痛觉的作用。在体内(主要在脑中),阿片肽通过与中枢上分布的MOR高效特异结合实现其介导麻醉、呼吸抑制、成瘾等作用。实验证明,无论是吗啡镇痛、脑刺激镇痛或针刺镇痛都激活了以阿片肽系统为主要中介的内源性痛觉调制系统^[11]。但是从近年来发现的孤啡肽系统来看,阿片肽在痛觉调制中也存在着双重的作用^[12]。

1.2 免疫调节作用 证明免疫细胞表面存在MOR的方法主要包括功能性研究、受体-配体结合实验、分子生物学研究、组织化学研究等。吗啡能增加感染大鼠的死亡率,并能抑制自然杀伤细胞的溶细胞活动和丝裂原诱导的增殖反应。有证据表明吗啡通过调节IL-1 β -依赖性通路来影响脑-免疫系统轴。在体实验长期慢性给予吗啡可减弱淋巴细胞的增殖反应,自然杀伤细胞的细胞毒性以及抗体和血清溶血素的形成。而吗啡的受体主要是MOR,说明MOR存在于自然杀伤细胞、淋巴细胞等免疫细胞表面。Sedqi等首先于1995年报道了小鼠腹膜巨噬细胞存在有

MOR mRNA^[13], Chuang等^[14]报道了在T、B淋巴细胞, CD4⁺T淋巴细胞, 单核细胞中存在有MOR mRNA。李雪等应用免疫组织化学技术检测了80例淋巴组织冰冻切片中MOR、脑啡肽受体,和强啡肽受体的表达情况,证实在人类免疫系统的细胞上表达有阿片肽受体,其中MOR在脾脏、淋巴结、肠黏膜腺体及肠黏膜下淋巴组织均有表达,阿片肽类神经肽通过受体与配体结合的直接作用方式对免疫功能起调节作用^[15]。

通过体外研究已经证实外源性阿片肽(如鸦片)和MOR抑制剂(例如纳洛酮)可以调控促细胞分裂原诱导的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)和脾细胞增殖,还可以调控NK细胞活性,产生炎症性和免疫调节类细胞因子。在自身免疫性疾病和炎症性疾病的动物模型中MOR也具有调控免疫功能的作用^[2,16]。除此以外,研究表明阿片肽类物质作为一种神经递质,可以诱发巨噬细胞表面表达大量的MOR,分泌更多白介素-6,通过破坏TLR-9-NF- κ B信号通路,抑制巨噬细胞的吞噬能力,下调机体抵御外源性物质的能力,增加了细菌扩布的可能性^[17-19]。由此可见,阿片类物质与MOR结合后可引起免疫调节作用和信号传导通路的激活,在免疫调节过程中具有重要作用。

1.3 植物性神经作用 阿片类药物具有呼吸抑制、便秘和嗜睡等不良反应。机体的内源性阿片肽参与机体的一系列植物性神经功能的调节,包括心血管活动、消化活动和体温调节等。应该指出,许多经典递质(包括交感神经及副交感神经的主要递质去甲肾上腺素、乙酰胆碱等)都是调节植物性神经功能的主要活性物质。但是阿片系统也是参与调节的一种因素。这种调节功能在正常生理状态时,作用一般不很明显,但在异常状态下(如因创伤、缺氧和疼痛引起应激时)可能具有重要的病理生理意义^[20-22]。

1.4 影响阿片肽功能的主要因素 采纳洛酮是 μ 、 δ 、 κ 型阿片受体竞争性拮抗剂而无激动活性,与阿片受体的亲和力大于吗啡和脑啡肽,能竞争性地阻断阿片样物质和内源性阿片肽介导的各种效应^[23]。其主要机制为通过药理伴随作用(pharmacological chaperones act)以稳定阿片受体前体,调控其生物功能。Leskela等^[24]通过对HEK293细胞用四环素和布雷非得菌素A(brefeldin A)共同处理,阻止其内质网运输,分离位于内质网上的 δ 型阿片受体前体,发现该前体可以与3H-二丙诺啡[(3H)diprenorphine]高度

■相关报道

E.Sienkiewicz-Szlapka等通过 μ 型阿片肽受体介导的类阿片肽在caco-2单层细胞的转移实验,证明了阿片肽类药物治疗炎症性肠病的口服应用前景,并为后续机制研究奠定基础。

亲和, 与纳曲酮结合位点数量增加两倍。

2 MOR与IBD的联系

IBD是一种在我国及欧美等诸多国家极为普遍的慢性胃肠道疾病。目前认为IBD的发病机制涉及遗传、环境、微生物、黏膜屏障、内环境和神经-内分泌-免疫调控网络等多个方面。发病过程主要是刺激因子作用于遗传易感者导致其体内肠道菌群种类和数量发生变化, 从而引起肠道微环境的改变, 诱发肠道免疫系统和非免疫系统启动免疫反应和炎症反应, 最终表现出腹痛、腹泻、便血等临床症状。可见IBD与免疫系统的激活及免疫细胞产物之间的关系非常密切^[25,26]。

在高等动物及人类机体中, 神经系统、内分泌系统及免疫系统是控制机体生理功能的3大调节系统。而阿片肽则是全面参与这3大系统调节功能的重要因素。阿片肽除了作为神经递质或调质参与中枢神经功能的调节之外, 阿片肽还对下丘脑-垂体-内分泌腺体的多条途径具有一定的影响, 其中 β -内啡肽的影响最为明显。阿片肽作为神经系统与免疫系统相联系的一种中介物质, 其在调节神经-内分泌-免疫网络与机体免疫稳态方面的作用受到越来越多的研究人员的重视, 已经成为许多疾病研究的新靶点。鉴于鸦片酊能通过位于中枢神经系统中的MOR配体调节肠道蠕动功能, 对急慢性肠炎具有镇痛和治疗作用, 并且随着研究的不断深入, 在肠道周围组织(如肠道隐窝上皮细胞)中也发现有MOR存在, MOR在治疗IBD中的潜在作用受到了很多学者的关注^[27-29]。

2003年Philippe采用在三硝基苯磺酸(TNBS)或外周扩增CD4⁺T淋巴细胞诱导的结肠炎模型小鼠皮下注射MOR激动剂和抑制剂的方式研究了MOR在调控肠炎方面的作用。结果证实, 注射阿片肽抑制剂纳洛酮后能极大程度上降低结肠炎的药物治疗效果; MOR基因敲除鼠对TNBS诱导的结肠炎的易感性明显提高, 在造模后第3天的死亡率可达50%; 注射MOR的激动剂DALDA, 可以显著下调结肠黏膜内炎症前细胞因子TNF- α mRNA的表达, 从而减轻肠道内的炎症损伤^[30]。该课题组还利用Real time RT-PCR的方法对IBD患者的小肠和结肠病理样本进行MOR mRNA的检测, 发现无论CD或是UC样品中, 炎性结肠MOR mRNA含量相对正常组织和非炎结肠组织均有明显提高, 并且发现MOR主

要在回肠和结肠神经元以及免疫细胞和骨髓细胞表达; MOR过表达主要通过调控TNF- α , IL-1 β 和IFN- γ 来影响IBD的发病机制; 细胞因子可以促进MOR在肠道调控功能, 淋巴细胞和骨髓细胞的NF- κ B能抑制MOR在肠道的调控功能^[31]。Monica等研究证实, 在IBD转为慢性时期, 结肠部位T淋巴细胞浸润, MOR表达升高, β -内啡肽表达增多, 从而提高痛觉传入神经纤维痛阈, 使炎症部位产生痛觉缺失。证明MOR是炎症过程中炎症部位与中枢神经系统进行信号传递的通路之一^[32]。

调节性T淋巴细胞是一类具有免疫调节功能的T细胞亚群, 在转录因子Foxp3、Janus激酶-信号转导和转录激活子(JAK-STAT)等细胞内信号机制介导下, 可通过直接接触和细胞因子依赖等方式下调机体免疫反应, 维持自身免疫耐受, 在IBD的发生发展中发挥重要作用^[33]。IBD患者肠黏膜固有层下肠相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)内的淋巴细胞、单核细胞及NK细胞数量明显降低, 由其产生的细胞因子种类和数量也发生变化, 导致致炎因子和抗炎因子之间的平衡被打破, 加重了疾病危害^[34]。MOR激动剂也能调控GALT中调节性细胞的增殖, 影响NK细胞的活性, 对缓解IBD症状具有一定的作用^[31]。

根据本研究室最近的研究结果来看, 在TNBS诱导的炎症性肠病大鼠模型中, 动物模型建造后第3-7天为临床症状显著期, 表现为稀便、血便, 里急后重, 被毛粗乱, 剖检常见肠管瘀血、坏死和粘连。利用Real-time PCR的方法, 对结肠组织、外周血淋巴细胞和胸腺等进行MOR mRNA含量检测, 发现后两者在7 d变现明显的MOR表达量增加, 而结肠组织表现出MOR mRNA的减少, 可见MOR与IBD具有显著的相关性。

3 结论

IBD是一种由多因素引起的自身免疫病, MOR在机体内广泛分布, 在神经内分泌和免疫方面调节着这一疾病的发生发展过程。MOR激动剂在治疗IBD方面的潜在作用也已经得到证实^[24]。但MOR在调控细胞因子和免疫细胞增殖方面的精确信号通路, 不同部位的MOR在IBD发生发展不同阶段中扮演的角色, 不同类型MOR激动剂在缓解IBD病情方面的效果等问题仍然需要进行深入探讨。相信随着研究的进一步深入, MOR与IBD的关系将会进一步被揭示, 从而为

■创新盘点

本文详细阐述了 μ 型阿片肽受体与炎症性肠病的相关性, 简要解读了二者关系的机制性问题, 并为后续研究提供良好素材。

■应用要点

本文包含了 μ 型阿片肽受体与炎症性肠病的相关研究,为潜在治疗性靶点的广泛应用提供理论支持。

在IBD发展的哪个阶段,选择什么类型、使用多大剂量的MOR激动剂进行IBD治疗提供更科学的决策。

4 参考文献

- Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 5S-11S
- 张建辉, 庞广昌. 阿片肽的研究进展与展望. *食品科学* 2006; 27: 823-829
- 王玉秀, 童昭岗, 胡海青. 内源性阿片肽系统免疫调节功能的研究进展. *中国临床康复* 2003; 7: 1558-1559
- Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 567-592
- Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain* 2008; 9: 122-145
- 毋维敏. 内源性阿片肽内啡肽与天然多酚类化合物咖啡酸苯乙酯的药理学活性研究. 兰州大学 2007: 1-106
- 孟爱民, 刘景生. 阿片受体功能研究进展. *中国神经免疫学和神经病学杂志* 2002; 9: 180-182
- Goldberg IE, Rossi GC, Letchworth SR, Mathis JP, Ryan-Moro J, Leventhal L, Su W, Emmel D, Bolan EA, Pasternak GW. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 1007-1013
- Mizoguchi H, Narita M, Oji DE, Suganuma C, Nagase H, Sora I, Uhl GR, Cheng EY, Tseng LF. The mu-opioid receptor gene-dose dependent reductions in G-protein activation in the pons/medulla and antinociception induced by endomorphins in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuroscience* 1999; 94: 203-207
- Loh HH, Liu HC, Cavalli A, Yang W, Chen YF, Wei LN. mu Opioid receptor knockout in mice: effects on ligand-induced analgesia and morphine lethality. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 54: 321-326
- Iwan M, Jarmołowska B, Bielikowicz K, Kostyra E, Kostyra H, Kaczmarek M. Transport of micro-opioid receptor agonists and antagonist peptides across Caco-2 monolayer. *Peptides* 2008; 29: 1042-1047
- Guan JS, Xu ZZ, Gao H, He SQ, Ma GQ, Sun T, Wang LH, Zhang ZN, Lena I, Kitchen I, Elde R, Zimmer A, He C, Pei G, Bao L, Zhang X. Interaction with vesicle luminal protachykinin regulates surface expression of delta-opioid receptors and opioid analgesia. *Cell* 2005; 122: 619-631
- Sedqi M, Roy S, Ramakrishnan S, Elde R, Loh HH. Complementary DNA cloning of a mu-opioid receptor from rat peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 563-574
- Chuang TK, Killam KF Jr, Chuang LF, Kung HF, Sheng WS, Chao CC, Yu L, Chuang RY. Mu opioid receptor gene expression in immune cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216: 922-930
- 李雪. 免疫系统来源的细胞中阿片肽受体的检测. 青岛大学 2002: 1-52
- De Carolis C, De Sanctis G, Perricone R, Moretti C, Fabbri A, Gnassi L, Fraioli F, Fontana L. Evidence for an inhibitory role of beta-endorphin and other opioids on human total T rosette formation. *Experimentia* 1984; 40: 738-739
- Tomassini N, Renaud FL, Roy S, Loh HH. Mu and delta receptors mediate morphine effects on phagocytosis by murine peritoneal macrophages. *J Neuroimmunol* 2003; 136: 9-16
- Wang J, Barke RA, Charboneau R, Schwendener R, Roy S. Morphine induces defects in early response of alveolar macrophages to *Streptococcus pneumoniae* by modulating TLR9-NF-kappa B signaling. *J Immunol* 2008; 180: 3594-3600
- Wang J, Barke RA, Ma J, Charboneau R, Roy S. Opiate abuse, innate immunity, and bacterial infectious diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2008; 56: 299-309
- Sakaguchi M, Murayama K, Jinsmaa Y, Yoshikawa M, Matsumura E. Neurite outgrowth-stimulating activities of beta-casomorphins in Neuro-2a mouse neuroblastoma cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67: 2541-2547
- Pérez-Castrillón JL, Olmos JM, Gómez JJ, Barrallo A, Riancho JA, Perera L, Valero C, Amado JA, González-Macías J. Expression of opioid receptors in osteoblast-like MG-63 cells, and effects of different opioid agonists on alkaline phosphatase and osteocalcin secretion by these cells. *Neuroendocrinology* 2000; 72: 187-194
- Wollemann M, Benyhe S. Non-opioid actions of opioid peptides. *Life Sci* 2004; 75: 257-270
- Sacerdote P, Gaspari L, Panerai AE. The opioid antagonist naloxone induces a shift from type 2 to type 1 cytokine pattern in normal and skin-grafted mice. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 755-763
- Leskelä TT, Markkanen PM, Pietilä EM, Tuusa JT, Petäjä-Repo UE. Opioid receptor pharmacological chaperones act by binding and stabilizing newly synthesized receptors in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2007; 282: 23171-23183
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
- Turnberg LA. Antisecretory activity of opiates in vitro and in vivo in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1983; 84: 79-83
- Valle L, Puig MM, Pol O. Effects of mu-opioid receptor agonists on intestinal secretion and permeability during acute intestinal inflammation in mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 389: 235-242
- Sun WM, Read NW, Verlinden M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 34-38
- Philippe D, Dubuquoy L, Groux H, Brun V, Chuoï-Mariot MT, Gaveriaux-Ruff C, Colombel JF, Kieffer BL, Desreumaux P. Anti-inflammatory properties of the mu opioid receptor support its use in the treatment of colon inflammation. *J Clin Invest* 2003; 111: 1329-1338
- Philippe D, Chakass D, Thuru X, Zerbib P, Tsicopoulos A, Geboes K, Bulois P, Breisse M, Vorng H, Gay J, Colombel JF, Desreumaux P, Chamaillard M. Mu opioid receptor expression is increased in inflammatory bowel diseases: implications for homeostatic intestinal inflammation. *Gut* 2006; 55: 815-823

- 32 Verma-Gandhu M, Verdu EF, Bercik P, Blennerhassett PA, Al-Mutawaly N, Ghia JE, Collins SM. Visceral pain perception is determined by the duration of colitis and associated neuropeptide expression in the mouse. *Gut* 2007; 56: 358-364
- 33 何相宜, 陈维雄. 调节性T细胞在炎症性肠病中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3015-3019
- 34 任宏宇, 邹开芳. 炎症性肠病肠黏膜组织内淋巴细胞激活和效应应答. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3178-3180

■同行评价

本文有助于读者了解 μ 型阿片受体激动剂在治疗炎症性肠病方面的重要的潜在价值, 但内容较简单.

编辑 曹丽鸥 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •**招聘生物医学编辑部主任**

本刊讯 百世登出版集团(Baishideng Publishing Group Co., Limited, BPG)已经为各位编辑部主任搭建好整体架构, 希望培养出对编辑与出版行业真正感兴趣甚至愿意将其作为终身事业的专业人才, 成为BPG的核心人物. 欢迎应届毕业生加盟BPG团队, 请将您的简历E-mail发至: j.l.li@wjgnet.com

■工作职责

- 1 贯彻执行员工手册、编辑手册、编委手册和作者手册.
- 2 根据作者指南及学科发展动向和读者的需求, 制订期刊的总体发展规划, 负责编辑、出版、发行和经营管理.
- 3 策划年度编委会成员的社论和专题亮点等栏目约稿, 并按照计划负责监督落实.
- 4 负责期刊同行评议和定稿会, 按期编排、加工, 发排稿件, 发排后参与校对或审核校样、核红、签字付印.
- 5 组织期刊印刷版或网络版出版后审读, 发现问题及时修改.

■职位要求

硕士及以上学历, 具有生物医学专业学科背景及丰富的写作和发表生物医学文章者优先录用.

■薪资待遇面议**■培训流程**

第一步学习手册; 第二步编务; 第三步排版制作; 第四步编辑; 第五步投稿办公系统操作; 第六步期刊网络系统学习; 第七步期刊管理培训; 第八步BPG管理委员会考核; 第九步考核通过后正式签订劳动合同, 并颁发编辑部主任聘任书.