

肠道菌群与结直肠癌的研究进展

徐超综述¹,姚庆华 审校²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院,浙江 杭州 310053;

2. 浙江省肿瘤医院,浙江省肿瘤医院中西医结合重点实验室,浙江 杭州 310022)

摘要:肠道细菌屏障即肠黏膜生物屏障及肠道益生菌的功能与临床多种疾病的成因和治疗有着紧密的联系,如炎症性肠病、肝硬化、肿瘤等。肠道细菌屏障及肠道益生菌能够通过协同免疫屏障、机械屏障对肿瘤起杀伤作用,并可分泌相关生化产物对抑制肿瘤生成,同时可以促进肿瘤细胞的凋亡,改善肠道肿瘤微环境。全文结合最近国内外的研究状况对肠道细菌屏障及益生菌与肿瘤之间的关系作一综述。

关键词:肠道细菌屏障;结直肠肿瘤;益生菌;凋亡

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)08-0634-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A011

Research Progress in Relationship between Gut Microbiota and Colorectal Cancer

XU Chao¹, YAO Qing-hua²

(1. First Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Cancer Hospital, Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The function of gut bacteria barrier also known as gut biological barrier and gut probiotic microbiota is associated with the pathogenesis and therapy of disease, for instance, inflammatory bowel disease, cirrhosis, colorectal cancer. Gut bacteria barrier cooperated with immune barrier and physiological barrier induces the apoptosis of colorectal cancer cells, meanwhile secretes a lot of cytokines to inhibit the generation of colorectal cancer cells which can improve the tumor microenvironment. This article reviews research on the relationship between gut probiotic microbiota and colorectal cancer.

Key words: gut bacteria barrier; colorectal cancer; gut probiotic microbiota; apoptosis

肠道细菌在肠道微环境中发挥着重要的作用,同时双向调节肠道微生态平衡。肠道致病菌能够使肠道炎症以及炎症性肠病的进展,同时又促进肠道肿瘤的发生发展及转移。然而肠内益生菌及所形成的屏障不仅在防止致病菌和内毒素经肠道入侵中发挥着重要的作用,而且能通过调节相关信号通路产生对肿瘤的免疫反应,同时又能介导相关凋亡通路促使结直肠肿瘤的凋亡。在基因层面上又能抑制肿瘤基因突变。肠道菌群并能通过自身分泌相关物质直接作用于肠上皮细胞到达抗癌作用。

收稿日期:2015-11-24;修回日期:2016-01-24

基金项目:浙江省自然科学基金(Q12H160028)

通讯作者:姚庆华, E-mail: yaoqh@zjcc.org.cn

1 肠道细菌屏障的组成

健康人的胃肠道内寄居着种类繁多的微生物,这些微生物称为肠道菌群。在人类胃肠道内的细菌可构成一个巨大而复杂的生态系统,一个人结肠内就有400个以上的菌种。肠道微生物是一个极其庞大而复杂的微生态系统^[1]。回肠末端细菌主要为乳杆菌、大肠埃希菌、类杆菌和梭状芽孢杆菌等;结肠中主要为双歧杆菌、类杆菌、乳杆菌等厌氧菌,而潜在的致病性的梭状芽孢杆菌和葡萄球菌仅少量^[2,3]。肠道细菌对致病因子和肠屏障达到了一个动态的平衡。

2 肠道细菌屏障协同免疫、机械屏障抗肿瘤作用

共生菌诱导机体产生的固有免疫反应对于黏膜和外周免疫系统的成熟和发育及对肿瘤杀伤起到了重要性作用,研究表明与普通喂养小鼠相比较,无菌条件下饲养小鼠易造成免疫缺陷^[4,5]。肠道微环境表现为:派伊尔结(Peyer's patches)缺失、固有层 CD4⁺ T 细胞和产 IgA 的 B 细胞构象改变。这表明肠道共生菌可以提升黏膜 T 细胞分化和招募能力。Mariman 等^[4]给肠道益生菌对免疫系统刺激作用的可能途径:一为微生物代谢产物或碎片作为小分子抗原直接过普通上皮细胞或者透过上皮细胞间的紧密连接缝隙;二为微生物细胞本身由微褶细胞(M 细胞)通过胞饮作用传送给位于 M 细胞包裹中的巨嗜细胞等。抗原进入淋巴组织后,或由抗原提呈细胞处理后或直接交给淋巴细胞,产生相应的免疫应答,引导 NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞的肿瘤杀伤作用。Sekine 等^[5]认为双歧杆菌的肽聚糖(WPG)的抑瘤机制主要是可通过激活机体免疫系统中的巨噬细胞、NK 细胞以及 B 淋巴细胞等免疫效应细胞,使之分泌大量的具有杀瘤活性的细胞毒性效应分子,如 IL-1、IL-6、TNF-A、IFN-C、NO 以及多种抗体。

2.1 肠道细菌与 Toll 样受体参与抗肿瘤

Toll 样受体是跨膜模式识别受体(PRRs)的内体浆质隔室的代表^[6]。共生菌与宿主之间的对话依靠一系列的信号分子,宿主方面,肠道细胞表面和胞浆表达 PRRs(pattern-recognition receptors),参与识别 MAMP(microbial molecular motifs)和 PAMP(pathogen-associated molecular patterns)。PRR-MAMP 之间的相互作用激起信号通路,导致转录途径的激活,最终导致炎症因子的产生,形成对肿瘤的杀伤。

Dugas 等^[7]在研究中发现,益生菌(如乳杆菌 LAC-GG)有诱导细胞核因子 κ B(NF- κ B)介导反应的能力,Toll 相关蛋白在经过肠细胞和免疫细胞的加工和表达后,再经过 NF- κ B 途径诱导 Th1 细胞因子的产生。Th1 细胞为 CD4 阳性细胞,主要分泌白细胞介素 2(IL-2)、 γ 干扰素(IFN- γ)、 β 肿瘤坏死因子(TNF)等,功能为参与调节细胞免疫,辅助细胞毒性 T 细胞分化,可介导巨噬细胞免疫应答,能够吞噬并消化掉细菌,可对肿瘤细胞产生杀伤。Cario 等^[8]发

现通过肠道上皮细胞 TLR 传递的信号涉及到包括 p42/44 或 p38 的丝裂原蛋白激酶(MAPK),MAPK p42/44 和 p38 和益生菌诱导的膜稳定性有关,还参与了诱导表皮防御(trans epithelial resistance,TER)的提高^[9],减少致病菌繁殖产生致癌物质。

2.2 肠道细菌与 NKG2D 配体参与抗肿瘤

NKG2D 属于 C 型凝集素样受体家族,由于这个基因编码的受体存在于 NKG2 复合体中,NKG2D 配体在不同的肿瘤细胞系中广泛表达,也可以在其他多种癌细胞系中被检测到^[10]。NKG2D 可介导 NK 细胞、巨噬细胞、T 细胞的肿瘤杀伤作用。2013 年 Camilla 等^[11]通过大鼠腹腔注射氨苄西林观察到 NKG2D 配体中的 H60 和 Rae-1 表达增加。Tieng 等^[12]通过注射致病性大肠杆菌观察到 NKG2D 配体表达增加,同时也见于 TLR-3 依赖的 poly I:C。在一些转染实验和抗体封闭实验中发现,肿瘤中的 NKG2D 配体的自然表达或诱导表达都可增强其对 NK 细胞的敏感性,从而介导 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用。CD8⁺T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞可对表达 NKG2D 配体的肿瘤细胞的攻击增强,但要求 T 细胞抗原受体识别肿瘤抗原。

2.3 肠道细菌增强机械屏障功能

肠道细菌可通过调节紧密连接蛋白加强肠黏膜机械屏障,紧密连接蛋白-1(ZO-1)和紧密连接蛋白-2(ZO-2)是肠道机械屏障的重要组成部分^[13]。Zyrek 等^[14]发现 Escherichia coli nissle 1917(Ecn)可通过上调 ZO-2 表达来修复和保护肠道机械屏障。另外,Ukena 等^[15]发现 Ecn 可以上调 ZO-1 的表达,降低肠黏膜的通透性,增强机械屏障功能,抵御外来和内生的侵袭。

2.4 肠道细菌与药物抗肿瘤

肠道细菌可协同抗肿瘤药物提高淋巴免疫。2013 年 Sophie 等实验发现,在 CTX 可以改变肠道菌群的结构,引起菌群位置的转移,使得 G⁺细菌能够进入次级淋巴器官,这些细菌能够刺激 pTh17 细胞特殊亚型的增殖,并且产生记忆 Th1 细胞的免疫反应^[16]。

3 肠道细菌对肿瘤凋亡的影响

3.1 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是有核细胞在基因调控下发生的一种

细胞的主动死亡方式。Hockenbery 等^[17]证实了 BCL-2 基因家族是重要的凋亡调控基因。BCL-2 可通过细胞内抗氧化作用以及抑制 Ca²⁺离子跨膜运动等途径来抑制多种因素诱发的细胞凋亡,最终延长细胞的生命,而非刺激细胞增殖。BCL-2 蛋白家族在肿瘤凋亡调控中占有独特的地位,BCL-2、BCL-XL、BCL-w、MCL-1 和 A1 等具有明显的抗凋亡作用。相反,BAX、BAK 和 BAD 却具有促凋亡功能。BAD 能和 BCL-XL 结合形成异源二聚体,逆转 BCL-XL 抑制凋亡活性,对细胞程序性死亡的过程起开启作用^[32]。同时天门冬氨酸的半胱氨酸酶(Caspase)家族成员介导的蛋白酶级联反应也参与到复杂的肿瘤细胞凋亡中,其中 Caspase-3 被认为是各种凋亡刺激因子激活 Caspase 家族中的关键蛋白酶,Thomberry 等^[18]于 1998 年证实了活化后的 Caspase-3 能使多种细胞骨架蛋白发生裂解,导致细胞从所黏附的基质上脱落和细胞形态异常而出现凋亡。另一方面,活化 Caspase-3 也可直接激活内源性核酸酶,最终使细胞发生凋亡。Sekine 等^[5]研究发现,双歧杆菌细胞壁中的完整肽聚糖(WPG)OK-432、BCG 及短小棒状杆菌等微生物制剂一样,在体内能抑制多种肿瘤的发生与发展,并证实了证实婴儿型双歧杆菌的 WPG 能明显抑制小鼠皮下移植的 MethA 纤维肉瘤的发生与发展。王立生研究小组^[19]将双歧杆菌的(WPG)作用于荷瘤小鼠,鼠体内的大肠癌移植组织表达促凋亡基因 BAD 和 Caspase-3 表达升高,表明了双歧杆菌增强凋亡促进 *bad* 和 *Caspase* 基因的表达是其诱导肿瘤细胞凋亡的一个途径。同时该小组又通过免疫组化和电镜检测观察用双歧杆菌处理过的实验组和对照组得出结果:双歧杆菌处理的实验组和对照组大肠癌移植瘤组织 BCL-2 蛋白表达率分别为 70%和 90%,*Bax* 基因的表达率分别为 100%和 40%,进一步说明了双歧杆菌可以正向调节移植瘤 *Bax* 基因的表达,负向调节 *BCL-2* 基因,以此来增加 BAX 与 BCL-2 的比例,从而诱导肿瘤细胞的凋亡^[20]。

3.2 对 ras-p21 诱癌蛋白的影响

ras 早癌基因(*cKi-ras*,*c-Ha-ras* 和 *N-ras*)的组成是能够编码一个 21Kd 蛋白质(ras-p21)的具有高度保守性的基因家族,这个蛋白锚定在浆膜的胞质面,结合 GTP 和 GDP,而且被认为能够传导控制细胞生长及分化的信号^[21]。Jagveer 等^[22]在用氧化偶氮基甲

烷(azoxymethane, AOM)处理大鼠的同时喂饲长杆双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)的冻干培养物后发现,与仅用 AOM 处理的对照组相比,实验组大鼠结肠癌的发生率、有肿瘤生长时结肠肿瘤的体积以及癌组织的多形性明显减少,并且 ras-p21 诱癌蛋白表达受到了抑制。

3.3 对端粒酶的抑制作用

端粒酶在细胞中的主要生物学功能是通过其逆转录酶活性复制和延长端粒 DNA 来稳定染色体端粒 DNA 的长度^[23]。近年有关端粒酶与肿瘤关系的研究进展表明,在肿瘤细胞中端粒酶还参与了对肿瘤细胞的凋亡和基因组稳定的调控过程。端粒酶在正常人体组织中的活性被抑制,在肿瘤中被重新激活,端粒酶可能参与恶性转化。端粒酶的活性与结直肠癌肿瘤的发生及其机制,结直肠癌肿瘤细胞分裂较快,端粒酶的活性就高;而细胞分裂较慢的肿瘤组织,端粒酶的活性就低^[24]。端粒酶活性的强弱与结直肠癌肿瘤细胞在积液中的生存时间呈正相关。

王跃研究小组^[25]采用了 PCR-ELISA 法检测了经双歧杆菌表面分子脂磷壁酸(LTA)处理前后的 HL-60 白血病细胞株端粒酶活性的改变。发现经 LTA 处理过后,HL-60 白血病细胞的生长受到抑制,端粒酶活性明显降低,说明双歧杆菌 LTA 对 HL-60 白血病细胞具有生长抑制作用,其抗肿瘤细胞的机制可能与抑制肿瘤细胞的端粒酶有关。

4 肠道细菌对肿瘤生长代谢的作用

4.1 减少致癌物质生成

肠道细菌能抑制肠内致癌物质的形成,乳酸杆菌可帮助改善由肠道病原菌大量繁殖所致的细菌酶催化致癌前体物质向致癌物转化的过程。乳酸杆菌可使细菌酶的产生和活性下降,减少了致癌物形成和滞留的机会。肠道乳酸杆菌可通过其梭菌属的生长,减少次级胆汁酸的产生,DeGirolamo 等^[26]研究发现次级胆汁酸是消化道肿瘤的激活因子。

4.2 诱导 NO 生成

NO 属细胞间的通讯物质,是生物体重要的信号分子和活化巨噬细胞的效应分子。肠道双歧杆菌可以产生乳酸和乙酸,使得肠道酸化,以此促进肠蠕动,减少致癌物质与肠上皮细胞的接触,并可诱导提

高血液中 NO 水平,激活巨噬细胞活性,通过与肿瘤代谢关键酶活性部位 Fe2S 结合使酶的活性消失,同时又与氧相结合形成使癌细胞凋亡的羟自由基^[27]。

4.3 抗肿瘤突变

2009 年 Hu 等^[28]研究发现双歧杆菌并且能降低肠道内偶氮还原酶、 β -葡萄糖醛酸酶和硝酸盐还原酶等细菌酶的活性,抑制突变剂和致癌剂的活化。Tejada 等^[29]发现多种乳酸杆菌能与 3-氨基-1,4-二甲基-5H 吡啶[4,3-b]吡啶[Trp-P-1]等结合发挥抗突变的作用。

另外 Rowland 等^[30]发现双歧杆菌分泌一种降解 N-亚硝胺的酶,使亚硝胺分解,预防其引起的肿瘤产生。Lee 等^[31]通过大量动物实验证实了乳酸杆菌能够较好的抑制纤维瘤、浅表膀胱癌、淋巴瘤、黑色素瘤等肿瘤的发生、转移与复发。秦环龙等^[32]研究发现双歧杆菌能产生脂肪酸 cis-9 和共扼亚油酸,其能抑制肿瘤环境。

5 展 望

肠道细菌屏障对机体免疫、抗肿瘤、治疗肝性脑病等具有重要意义。细菌屏障与肿瘤的关系已成为关注的研究话题,原因在于肠道细菌及益生菌与人体组成一个动态平衡的整体。肠道细菌对肠道炎症反应及肠道肿瘤起到了双向调节的作用,其机制有待进一步发掘。目前,中医药与肠道细菌及益生菌的机制尚不明确,用中医药来干预肠道细菌的发展,更好地实现肠道细菌对机体免疫和抗肿瘤的作用将是未来发展的热点。

参考文献:

[1] West NR, Powrie F. Immunotherapy not working check your microbiota[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6):687-689.
[2] Ray K. Inflammation: maintaining the mucosal barrier in intestinal inflammation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(1):5.
[3] Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota [J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(2):59-69.
[4] Mariman R, Tielen F, Koning F, et al. The probiotic mixture VSL#3 has differential effects on intestinal immune

parameters in healthy female BALB/c and C57BL/6 mice [J]. *J Nutr*, 2015, 145(6):1354-1361.

- [5] Sekine K, Ohta J, Onishi M, et al. Analysis of antitumor properties of effector cells stimulated with a cell wall preparation (WPG) of bifidobacterium infantis [J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(1):148-153.
[6] Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of Drosophila required for dorsalventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein[J]. *Cell*, 1988, 52(2):269-279.
[7] Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, et al. Immunity and probiotics[J]. *Immunol Today*, 1999, 20(9):387-390.
[8] Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3(TLR3) and TLR4 inflammatory bowel disease[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(12):7010-7017.
[9] Wickremasinghe RG, Hoffbrand AV. Biochemical and genetic control of apoptosis: relevance to normal hematopoiesis and hematological malignancies [J]. *Blood*, 1999, 93(11):3587-3600.
[10] Garrity D, Call ME, Feng J, et al. The activation NKG2D receptor assembles in the membrane with two signaling dimers into a hexameric structure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(21):7641-7646.
[11] Hansen CH, Holm TL, Krych, et al. Gut microbiota regulates NKG2D ligand expression on intestinal epithelial cells[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(2):447-457.
[12] Tieng V, Le Bouguéne C, du Merle L, et al. Binding of Escherichia coli adhesion AfaE to CD55 triggers cell-surface expression of the MHC class I-related molecule MIC-6A[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(5):2977-2982.
[13] Kotler BM, Kerstetter JE, Insogna KL. Claudins, dietary milk proteins, and intestinal barrier regulation[J]. *Nutrition Reviews*, 2013, 71(1):60-65.
[14] Zyrek AA, Cichon C, Helms S, et al. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair[J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(3):804-816.
[15] Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity[J]. *PLoS One*, 2007, 2(12):e1308.
[16] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J]. *Science*, 2013, 342(6161):971-976.
[17] Hockenbery D, Nunez G, Millman C, et al. Bcl-2 is an

- innermitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death[J]. *Nature*, 1990, 384(6299):334-338.
- [18] Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases; enemies within[J]. *Science*, 1998, 281(5381):1312-1316.
- [19] Wang LS, Zhu HM, Pan LJ, et al. Influence of bifidobacterium on the expression of apoptotic promoting genes in experimental colorectal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2001, 13(4):206-207. [王立生, 朱惠明, 潘令嘉, 等. 双歧杆菌对实验性大肠癌凋亡促进基因表达的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2001, 13(4):206-207.]
- [20] Wang LS, Pan LJ, Cheng H, et al. Influence of bifidobacterium on the expression of bcl-2 and bax genes in experimental carcinoma of large bowel[J]. *China Oncology*, 1998, 8(4):254-255. [王立生, 潘令嘉, 陈宏, 等. 双歧杆菌对实验性大肠癌 bcl-2 及 bax 基因表达的影响[J]. *中国癌症杂志*, 1998, 8(4):254-255.]
- [21] Barbacid M. Ras oncogenes; their role in neoplasia[J]. *Eur J Clin Invest*, 1990, 20(3):225-235.
- [22] Singh J, Rivenson A, Tomita M, et al. Bifidobacterium longum, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 1997, 18(4):833-841.
- [23] Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection[J]. *Science*, 2015, 350(6265):1193-1198.
- [24] Teral K, Yilmazer A. New surprises from an old favourite: The emergence of telomerase as a key player in the regulation of cancerstemness[J]. *Biochimie*, 2016, 121:170-178.
- [25] Wang Y, Deng YP, Hu H. Effects to telomerase activity by lipoteichoic acids of bifidobacterium in hl-60 cells[J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2000, 20(4):316-318. [王跃, 邓一平, 胡宏. 双歧杆菌脂磷壁酸对 HL-60 细胞端粒酶活性的影响 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2000, 20(4):316-318.]
- [26] Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, et al. Bile acids and colon cancer: solving the puzzle with nuclear receptors[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(10):564-572.
- [27] Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003, 38(2):165-172.
- [28] Hu B, Kou L, Li C, et al. Bifidobacterium longum as a delivery system of TRAIL and endostatin cooperates with chemotherapeutic drugs to inhibit hypoxic tumor growth[J]. *Cancer Gene Ther*, 2009, 16(8):655-663.
- [29] Tejada-Simon MV, Pestka JJ. Proinflammatory cytokine and nitric oxide induction in murine macrophages by cell wall and cytoplasmic extracts of lactic acid bacteria [J]. *J Food Prot*, 1999, 62(12):1435-1444.
- [30] Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, et al. Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats[J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(2):281-285.
- [31] Lee TY, Kim YH, Lee KS, et al. Human papillomavirus type 16 E6-specific antitumor immunity is induced by oral administration of HPV16 E6-expressing lactobacillus casei in C57BL/6 mice [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(11):1727-1737.
- [32] Qin HL, Liang Y. Clinical application and changes of gut microbiota[J]. *Chin J Bases Clin General Surg*, 2011, 18(12):1237-1240. [秦环龙, 梁勇. 肠道肠道微生态变化及临床应用 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(12):1237-1240.]

《中国肿瘤》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统(<http://www.chinaoncology.cn>), 作者登录网站后, 请在左上角选择《中国肿瘤》, 选中后进入首页, 首次投稿作者请先注册, 在完成稿件上传、作者信息填写等程序后, 请您在网站首页(<http://www.chinaoncology.cn>)“下载中心”栏中下载《中国肿瘤》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”, 填写后 1 周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部, 本刊确认收到上述材料后, 该文稿才能进入审稿编辑流程。