

乌司他丁对脓毒症大鼠黏附分子及内皮功能的影响

郝雪景¹ 蔡国龙² 胡才宝² 颜默磊² 饶群²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江医院重症医学科, 浙江 杭州 310013)

【摘要】 目的 探讨乌司他丁(UTI)对脓毒症大鼠内皮细胞的保护作用及其机制。**方法** 52 只雄性 SD 大鼠,按随机数字表法分为生理盐水预处理组(对照组)和 UTI 预处理组(UTI 组)两组,每组 26 只。两组均腹腔注射脂多糖(LPS)10 mg/kg 制备脓毒症大鼠模型;UTI 组于 LPS 注射前 18 h 腹腔注射 UTI 100 kU/kg(溶于 5 mL 生理盐水中)预处理,对照组于 LPS 注射前 3 h 腹腔注射 5 mL 生理盐水预处理。分别于制模后 0.5、2、4、12、24、72 h 取尾静脉血和心肌组织,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)和血管细胞黏附分子(VCAM)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,并分析 TNF- α 与 ICAM-1 的相关性;用免疫组化法检测心肌细胞 ICAM-1 表达。**结果** 制模后两组脓毒症大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、ICAM、VCAM 均逐渐升高,分别于 24 h、12 h、12 h、72 h、72 h 达到峰值。与对照组比较,UTI 组各时间点 TNF- α 、IL-6、ICAM-1、VCAM 均明显降低[24 h TNF- α (ng/L): 119.8 ± 28.9 比 190.2 ± 30.4 , 12 h IL-6 (ng/L): 327.8 ± 26.9 比 948.7 ± 63.8 , 72 h VCAM (ng/L): 36.3 ± 3.2 比 68.8 ± 2.4 , 72 h ICAM (ng/L): 115.6 ± 11.6 比 129.4 ± 8.2 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$], IL-10 明显升高[12 h (ng/L): 80.7 ± 1.9 比 42.3 ± 4.9 , $P < 0.01$]。TNF- α 与 ICAM 呈显著正相关(UTI 组: $r = 0.907$, $P = 0.050$; 对照组: $r = 0.961$, $P = 0.010$)。免疫组化显示,两组制模后 0.5 h 心肌细胞基本无 ICAM-1 阳性表达;12 h 时对照组 ICAM-1 阳性表达增加,UTI 组有少量表达;72 h 时两组 ICAM-1 表达均明显增加。**结论** UTI 通过调节促炎因子、抑炎因子及黏附分子的表达,改善微血管通透性从而起到保护内皮细胞功能的作用。

【关键词】 脓毒症; 乌司他丁; 内皮细胞; 黏附分子; 大鼠

Effects of ulinastatin on adhesion molecules and endothelial function in rats with sepsis Hao Xuejing*, Cai Guolong, Hu Caibao, Yan Molei, Rao Qun. *The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

Corresponding author: Cai Guolong, Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China, Email: caiguolong725@hotmail.com

【Abstract】 Objective To approach the effect of ulinastatin (UTI) on protection of vascular endothelial cells in rats with sepsis and its mechanism. **Methods** Fifty-two Sprague-Dawley (SD) male rats were randomly divided into a normal saline pretreatment group (control group) and a UTI pretreatment group (UTI group), each group $n = 26$. The rats in two groups were given lipopolysaccharide (LPS, 10 mg/kg) intra-peritoneal injection for the establishment of rat septic models. In UTI group, 18 hours before LPS injection, intraperitoneal injection of UTI 100 kU/kg dissolved in 5 mL normal saline was given, while in the control group, 3 hours before LPS injection, intraperitoneal injection of 5 mL normal saline was given to the rats for pretreatment. Respectively, at 0.5, 2, 4, 12, 24, 72 hours after model establishment, tail venous blood and myocardial tissue were taken. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-6, IL-10), vascular cell adhesion molecule (VCAM) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the correlation between TNF- α and ICAM-1 was analyzed; the expression of ICAM-1 in myocardial cell was determined by immunohistochemistry. **Results** After model establishment, the levels of TNF- α , IL-6, IL-10, ICAM and VCAM in two groups were gradually increased, reaching the peaks at 24, 12, 12, 72, 72 hours, respectively. Compared with control group, the levels of TNF- α , IL-6, ICAM-1, VCAM of UTI group were significantly lower at various time points [24 hours TNF- α (ng/L): 119.8 ± 28.9 vs. 190.2 ± 30.4 , 12 hours IL-6 (ng/L): 327.8 ± 26.9 vs. 948.7 ± 63.8 , 72 hours VCAM (ng/L): 36.3 ± 3.2 vs. 68.8 ± 2.4 , 72 hours ICAM-1 (ng/L): 115.6 ± 11.6 vs. 129.4 ± 8.2 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$], IL-10 was significantly increased [12 hours (ng/L): 80.7 ± 1.9 vs. 42.3 ± 4.9 , $P < 0.01$]. TNF- α was positively correlated to ICAM significantly (UTI group: $r = 0.907$, $P = 0.050$; control group: $r = 0.961$, $P = 0.010$). Immunohistochemistry showed that after modeling for 0.5 hour, basically no positive expression of ICAM-1 in myocardial cells was found in the two groups; in the control group, at 12 hours the positive expression of ICAM-1 was increased, and in UTI group, a little expression of ICAM-1 was seen; at 72 hours, the expression of ICAM-1 was significantly increased in both groups. **Conclusion** UTI can protect the function of endothelial cells in rats with

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.015

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y14H150020); 卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划项目(WKJ2012-2-020); 浙江省医药卫生平台重点资助计划项目(2013ZDA001); 浙江省科技厅重症医学重点科技创新团队项目(2011R50018-2); 浙江省卫生高层次人才项目(2012)

通讯作者: 蔡国龙, Email: caiguolong725@hotmail.com

sepsis by regulating the expressions of proinflammatory cytokine, anti-inflammatory cytokine, adhesion molecules, and improving the microvascular permeability.

【Key words】 Sepsis; Ulinastatin; Endothelial cell; Adhesion molecule; Rat

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),涉及复杂的炎症反应、凝血功能障碍、微循环功能障碍及组织器官损伤等。内皮细胞作为全身炎症反应的第一道保护屏障,其结构和功能的完整性对脓毒症的进展有重要作用。乌司他丁(UTI)是从人尿液中提取的一种广谱蛋白酶抑制剂,可以抑制多种蛋白酶的活性,减少各种炎性因子的生成和释放,拮抗炎症反应^[1-2]。本研究拟通过观察 UTI 对脓毒症大鼠炎性因子和黏附分子的影响,探讨 UTI 对脓毒症大鼠内皮功能的影响,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物、药物及试剂:选择健康雄性 SD 大鼠 52 只,体质量(250 ± 35)g,由浙江中医药大学动物实验中心提供,动物合格证号:SCXK2013-0016。UTI 由广东天普生化医药股份有限公司提供(规格:100 kU/瓶,批号:国药准字 H19990134),用生理盐水配制成 20 kU/mL。脂多糖(LPS, L4130)购自美国 Sigma 公司;酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒由美国 eBioscience 公司提供。

1.2 实验分组及处理:按随机数字表法将大鼠分为 UTI 预处理组(UTI 组, $n=26$)和生理盐水预处理组(对照组, $n=26$)。两组均腹腔注射 LPS 10 mg/kg 诱导大鼠脓毒症模型;UTI 组于 LPS 注射前 18 h 腹腔注射 UTI 100 kU/kg(溶于 5 mL 生理盐水中),对照组于 LPS 注射前 3 h 腹腔注射 5 mL 生理盐水。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学要求。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 动物大体观察:制模成功后,两组分别随机选取 8 只大鼠,观察活动、进食、竖毛、腹泻、眼球凹陷、呼吸等情况。

1.3.2 炎性因子及黏附分子检测:剩余大鼠分别于制模后 0.5、2、4、12、24、72 h 各时间分别收集 3 只大鼠的尾静脉血,4℃静置分离血清,置于-80℃保存,采用 ELISA 检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)及细胞间黏附分子(ICAM)、血管细胞黏附分子(VCAM)的水平,并分析 TNF- α 与 ICAM-1 的相关性。收集血清后取心肌组织制作冰冻切片,采用免疫组化法检测 ICAM-1 蛋白表达。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 t 检验;相关分析采用 Pearson 相关性检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况:制模后两组大鼠一般情况类似,均有竖毛、进食减少、疲倦、腹泻、眼周分泌物增多等表现,但 UTI 组较对照组动物灵活,活动度增加等。

2.2 两组血清炎性因子水平变化比较(表 1):两组 TNF- α 浓度逐渐升高,24 h 达高峰;IL-6 浓度于 0.5 h 开始升高,12 h 达峰值,随后 UTI 组呈下降趋势,对照组浓度居高不下;IL-10 浓度于 2 h 开始显著升高,12 h 达峰值,随后呈下降趋势。与对照组比较,UTI 组各时间点 TNF- α 、IL-6 显著下降,IL-10 显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 UTI 预处理对脓毒症大鼠血清炎性因子和黏附分子的影响($\bar{x} \pm s$)

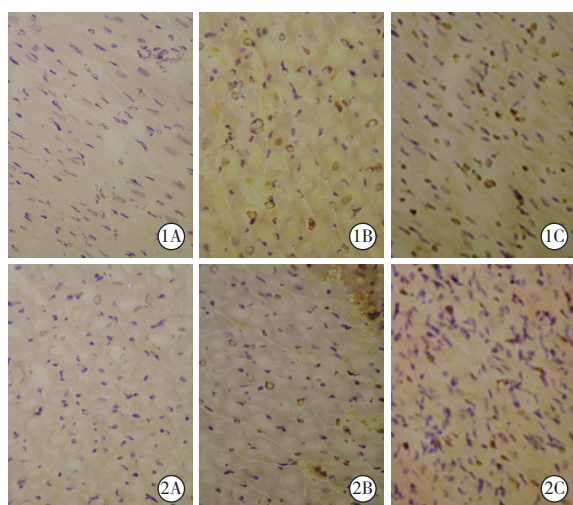
指标	组别	动物数(只)	制模后 0.5 h	制模后 2 h	制模后 4 h	制模后 12 h	制模后 24 h	制模后 72 h
TNF- α (ng/L)	对照组	3	21.6 $\pm$ 3.8	69.2 $\pm$ 3.2	74.8 $\pm$ 6.9	120.2 $\pm$ 43.8	190.2 $\pm$ 30.4	159.7 $\pm$ 10.5
	UTI 组	3	14.8 $\pm$ 2.5 ^a	48.8 $\pm$ 3.9 ^b	56.3 $\pm$ 4.2 ^a	106.4 $\pm$ 65.8 ^a	119.8 $\pm$ 28.9 ^a	112.3 $\pm$ 10.2 ^a
IL-6 (ng/L)	对照组	3	145.4 $\pm$ 5.9	343.7 $\pm$ 18.8	458.2 $\pm$ 35.7	948.7 $\pm$ 63.8	841.4 $\pm$ 60.7	898.7 $\pm$ 34.9
	UTI 组	3	118.7 $\pm$ 4.6 ^b	224.6 $\pm$ 22.4 ^a	273.3 $\pm$ 28.3 ^b	327.8 $\pm$ 26.9 ^b	306.2 $\pm$ 6.5 ^a	278.3 $\pm$ 15.6
IL-10 (ng/L)	对照组	3	5.7 $\pm$ 0.8	17.2 $\pm$ 1.6	22.3 $\pm$ 2.1	42.3 $\pm$ 4.9	29.7 $\pm$ 1.4	21.4 $\pm$ 2.9
	UTI 组	3	11.7 $\pm$ 0.9 ^a	31.9 $\pm$ 2.6 ^a	54.7 $\pm$ 4.8 ^a	80.7 $\pm$ 1.9 ^b	69.4 $\pm$ 3.4 ^b	74.3 $\pm$ 5.5 ^b
ICAM (ng/L)	对照组	3	59.3 $\pm$ 3.6	90.1 $\pm$ 3.4	97.5 $\pm$ 4.2	108.3 $\pm$ 2.4	123.5 $\pm$ 5.2	129.4 $\pm$ 8.2
	UTI 组	3	39.7 $\pm$ 3.5 ^a	81.7 $\pm$ 2.9 ^b	84.5 $\pm$ 3.8 ^a	91.5 $\pm$ 1.9 ^a	98.9 $\pm$ 7.4 ^a	115.6 $\pm$ 11.6 ^a
VCAM (ng/L)	对照组	3	20.1 $\pm$ 1.1	32.6 $\pm$ 3.2	38.3 $\pm$ 2.4	46.2 $\pm$ 1.8	54.4 $\pm$ 1.8	68.8 $\pm$ 2.4
	UTI 组	3	15.4 $\pm$ 0.7 ^b	22.7 $\pm$ 1.8 ^a	25.9 $\pm$ 1.5 ^a	31.1 $\pm$ 2.6 ^b	24.3 $\pm$ 3.0 ^b	36.3 $\pm$ 3.2 ^b

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.3 两组血清黏附分子水平变化比较(表 1):两组黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 均于制模后 2 h 开始升高,且随感染时间延长逐渐升高,至 72 h 达峰值;但 UTI 组各时间点 ICAM-1、VCAM-1 均较对照组显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 TNF- α 与 ICAM-1 相关性分析:UTI 组($r_1=0.907$ 、 $P_1=0.050$)和对照组中 TNF- α 与 ICAM-1 均呈显著正相关($r_2=0.961$ 、 $P_2=0.010$)。

2.5 心肌细胞 ICAM-1 蛋白表达(图 1):免疫组化法检测 0.5、12、72 h 心肌细胞 ICAM-1 表达,阳性物质呈黄色、棕黄色颗粒。两组制模后 0.5 h 心肌细胞基本无 ICAM-1 阳性表达;12 h 对照组 ICAM-1 阳性表达增加,UTI 组少量表达;72 h 两组 ICAM-1 表达均明显增加。



1: 对照组; 2: UTI 组;

A: 制模后 0.5 h; B: 制模后 12 h; C: 制模后 72 h

图 1 光镜下观察 UTI 预处理对脓毒症大鼠心肌 ICAM-1 的表达的影响(免疫组化 高倍放大)

3 讨论

脓毒症是感染所引起的 SIRS,目前广泛认为其发生发展与炎性介质的大量释放、凝血系统过度激活等密切相关。内皮细胞作为全身炎症反应侵袭的第一屏障,感染初期,在 IL-6、TNF- α 、LPS 等炎性介质刺激下活化,内皮细胞黏附分子表达上调,细胞间隙增大,血管通透性增加,淋巴细胞浸润增多,协助机体的炎症反应。如果炎症反应持续存在,血管活性物质不断释放,激肽系统激活,可导致内皮细胞严重损伤,器官的稳态被打破,最终导致器官功能衰竭^[3-4]。近年来研究发现 UTI 可以降低脓毒症患者病死率,其具体机制尚不明确^[5-7]。

TNF- α 是脓毒症发生发展中重要的促炎因子。

在脓毒症早期,细胞内毒素刺激巨噬细胞及其他炎性细胞释放大量 TNF- α ,而 TNF- α 又可以刺激炎性细胞分泌 IL-6、IL-1 等炎性介质,从而引起炎症反应放大,炎性介质过度释放,导致组织器官损伤。本研究结果显示,制模后脓毒症大鼠 TNF- α 显著升高,在 24 h 达到峰值,UTI 预处理可使 TNF- α 明显下降。IL-10 是一种抗炎因子,可以抑制巨噬细胞、单核细胞的活性,减少炎性介质 TNF- α 、IL-6 等的释放,而本实验中制模后两组脓毒症大鼠 IL-10 均升高,且 UTI 组较对照组升高更显著。研究发现,UTI 治疗多器官功能障碍综合征(MODS)患者,可使 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎性因子浓度较常规治疗明显下降^[8-11],这与本实验研究结果是一致的。UTI 可以显著降低炎性介质的释放,减轻炎症反应,其机制可能为:一方面,UTI 是一种广谱蛋白酶抑制剂,可以抑制多种蛋白酶的活性,如粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶等,减轻组织细胞损伤,从而阻断炎症反应的恶性循环,减少炎性介质的产生^[12-14];另一方面,UTI 通过促进抗炎因子 IL-10 的表达,抑制炎症免疫应答作用,对抗炎性因子,维持抗炎与促炎因子之间的平衡,防止过度炎症反应。

ICAM-1 又称 CD54,是黏附分子免疫球蛋白超家族的主要代表。生理状态下,内皮细胞可少量表达 ICAM-1,当受到 TNF- α 、氧化物、IL-1、 γ -干扰素或 LPS 等刺激时,内皮细胞表面在数小时后迅速增加表达上调的 ICAM-1 与其白细胞表面配体的相互作用,引起中性粒细胞和内皮细胞的黏附反应,加重由白细胞介导的炎症病理损伤,使白细胞黏附于血管内皮表面而形成小栓子,阻塞毛细血管,导致微循环障碍^[15]。ICAM-1 过量表达是内皮细胞损伤、血管通透性增高、血气屏障破坏的重要因素^[16-17]。研究证实,心肺复苏术后患者应用乌司他丁可以下调 ICAM-1 的表达^[18]。本研究观察到,随着感染时间的延长,ICAM 表达明显升高,同时还观察到 ICAM 与 TNF- α 的表达呈显著相关性,这与 1997 年 Mandi 等^[19]研究中发现经 TNF- α 粒/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和金黄色葡萄球菌的刺激,ICAM-1 的表达是增加的,TNF- α 是 ICAM-1 有效诱导剂的结论是一致的。

综上所述,UTI 对脓毒症所致血管内皮细胞损伤有一定的保护作用,其机制一方面是通过抑制炎症反应,减少炎性介质的释放,促进抗炎因子表达,防止过度炎症反应;另一方面是通过下调黏附分子的表达,抑制炎性细胞与内皮细胞的黏附反应,降低

微血管的通透性,改善循环状态,从而减轻对各组织器官的损伤。

参考文献

- [1] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [2] 林思涵,詹思延.乌司他丁应用概况的可视化研究[J].中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 754-759.
- [3] Boistrup-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, et al. Endothelial dysfunction in sepsis [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(2): 150-160.
- [4] Shapiro NI, Schuetz P, Yano K, et al. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis [J]. Crit Care, 2010, 14(5): R182.
- [5] Shu H, Liu K, He Q, et al. Ulinastatin, a protease inhibitor, may inhibit allogeneic blood transfusion-associated pro-inflammatory cytokines and systemic inflammatory response syndrome and improve postoperative recovery [J]. Blood Transfus, 2014, 12 Suppl 1: s109-118.
- [6] Zhang Y, Chen H, Li YM, et al. Thymosin alpha1- and ulinastatin-based immunomodulatory strategy for sepsis arising from intra-abdominal infection due to carbapenem-resistant bacteria [J]. J Infect Dis, 2008, 198(5): 723-730.
- [7] Chen H, He MY, Li YM. Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin alpha1: a prospective, randomized, controlled pilot study [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(8): 883-888.
- [8] 谢逢春,李振华.乌司他丁联合连续性血液滤过对多器官功能障碍综合征患者细胞因子及血管内皮的影响[J].中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(3): 182-183.
- [9] 从树国,孙红杰,赵鸿雁,等.乌司他丁联合连续性血液滤过对多器官功能障碍综合征患者白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子 α 的影响[J].中国医药导报, 2012, 9(7): 52-53, 56.
- [10] 徐杰,宋樱花,马明远,等.乌司他丁联合大黄治疗对严重脓毒症心肌损伤的影响[J].中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3): 159-161.
- [11] 吴铁军,张丽娜,亢翠翠.乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调节作用[J].中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 219-223.
- [12] Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K. The effect of ulinastatin, a human protease inhibitor, on the transfusion-induced increase of plasma polymorphonuclear granulocyte elastase [J]. Anesth Analg, 1996, 82(1): 108-112.
- [13] Jonsson-Berling BM, Ohlsson K, Rosengren M. Radioimmunological quantitation of the urinary trypsin inhibitor in normal blood and urine [J]. Biol Chem Hoppe Seyler, 1989, 370(11): 1157-1161.
- [14] Inoue K, Takano H, Shimada A, et al. Urinary trypsin inhibitor protects against systemic inflammation induced by lipopolysaccharide [J]. Mol Pharmacol, 2005, 67(3): 673-680.
- [15] Etzioni A. Adhesion molecules: their role in health and disease [J]. Pediatr Res, 1996, 39(2): 191-198.
- [16] Lim JY, Park SJ, Hwang HY, et al. TGF- β 1 induces cardiac hypertrophic responses via PKC-dependent ATF-2 activation [J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(4): 627-636.
- [17] Delivoria-Papadopoulos M, Mishra OP. Mechanism of activation of caspase-9 and caspase-3 during hypoxia in the cerebral cortex of newborn piglets: the role of nuclear Ca^{2+} influx [J]. Neurochem Res, 2007, 32(3): 401-405.
- [18] 武军元,王烁,李春盛,等.乌司他丁对改善猪心肺复苏后炎症反应和心肺组织损伤的作用[J].中华危重病急救医学, 2013, 25(2): 106-108.
- [19] Mandi Y, Nagy Z, Ocsowski I, et al. Effects of tumor necrosis factor and pentoxifylline on ICAM-1 expression on human polymorphonuclear granulocytes [J]. Int Arch Allergy Immunol, 1997, 114(4): 329-335.

(收稿日期: 2015-05-21)

(本文编辑: 李银平)

• 书讯 •

《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行

中国人民解放军第四〇一医院重症医学科李海玲教授组织主编的《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行,全国各地新华书店均有售,定价: 25.0 元/本。

《热射病防治技术手册》是一部热射病防治方面的工具书,共 11 章约 17 万字。详细阐述了热射病的流行病学特点、发病原因、病理生理机制、临床表现、辅助检查、诊断、监测技术、现场急救与后送、治疗方案、预防与健康宣教、护理、预后及管理策略等。

本书内容简明实用,指导性强,可以作为基层部队卫生预防宣教、急救后送指导教材,以及供二、三线医院救治热射病参考。

《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行

武警总医院急救医学中心主任王立祥教授主编的《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行,全国各地新华书店均有售,定价: 198.0 元/本,购书服务电话: 4006-120-160。

《腹部心肺复苏学》是国内外第一部系统阐述腹部心肺复苏(CPR)的大型专著。第一篇全面论述了腹部 CPR 的概念、范畴、特征与途径,深度解析了腹部 CPR 的解剖生理基础以及“腹泵”等参与复苏的“多泵机制”原理,着重诠释了腹部提压 CPR 的研究与转化。第二篇系统归纳总结了腹部 CPR 的实验研究结果与临床实践案例。第三篇深刻揭示了 CPR 研究的现状、技术及趋势,从整合医学的全新理念出发,揭示腹部 CPR 的内在规律。本书内容翔实,科学性强,对于从事临床医学与基础医学的医界同仁具有重要的阅读价值。

