

γ -亚麻酸对小鼠免疫系统的调节作用

乔冬, 庞广昌*, 李杨

(天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津市食品生物技术重点实验室, 天津 300134)

摘要: 目的: 分析 γ -亚麻酸3种不同作用途径对小鼠血清中24种细胞因子的影响, 进而探索 γ -亚麻酸对小鼠免疫系统的调节作用。方法: 将 γ -亚麻酸以口服灌胃、腹腔注射、耳静脉注射3种方式作用于小鼠, 分别在3、2、2h后眼球取血, 分离血清。采用液体芯片检测技术测定小鼠血清中24种细胞因子含量的变化。结果: 口服灌胃组中, G-CSF、MCP-1、MIP-1 α 、VEGF、IL-1 α 、IL-3、IL-10、IL-13, 8种细胞因子显著变化; 腹腔注射组中有IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-5、IL-6、IL-10, 6种细胞因子显著变化; 耳静脉注射组中G-CSF、KC、IP-10、IL-1 α 、IL-4、IL-12(p40)、IL-17 7种细胞因子显著变化。根据每种作用途径显著变化的细胞因子的产生及作用靶细胞, 分别构建 γ -亚麻酸作用后机体细胞通讯网络的变化。结论: γ -亚麻酸能通过小鼠胃肠黏膜系统和血液系统传递信号, 调节机体的免疫, 其作用的信号途径涉及NF- κ B、P38/JNK/MAPK、JAK-STAT等途径。 γ -亚麻酸不仅具有必需脂肪酸的作用, 而且具有显著的免疫调节作用, 不仅具有刺激炎症作用, 同时还可以发挥抗炎作用。

关键词: γ -亚麻酸; 细胞因子; 免疫调节; 细胞通讯网络

Immunoregulatory Function of γ -Linolenic Acid in Mouse

QIAO Dong, PANG Guang-chang*, LI Yang

(Tianjin Key Laboratory of Food Biotechnology, College of Biotechnology and Food Science,
Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

Abstract: Objective: To analyze the effects of three different administration approaches of γ -linolenic acid on 24 cytokines in mouse serum, with the purpose to reveal the immunoregulatory effect of γ -linolenic acid. Methods: γ -linolenic acid was given to mice by intragastric administration, intraperitoneal injection or ear vein injection and serum was collected from eye ball at 3, 2 and 2 h after administration of γ -linolenic acid, respectively. Luminex xMAP technology was used to determine 24 cytokines in mouse serum. Results: 8 cytokines, 6 cytokines, and 7 cytokines, respectively, showed significant changes after intragastric administration, intraperitoneal injection and vein injection of γ -linolenic acid. Based on the change patterns of cytokines after administration of γ -linolenic acid, cells that secrete these cytokines and their target cells were analyzed and intercellular communication networks responding to these administration methods were proposed. Conclusion: γ -Linolenic acid signals through mouse gastrointestinal mucosa and blood system to regulate the immune system. Signal transduction might involve NF- κ B, P38/JNK/MAPK, JAK-STAT etc. γ -Linolenic acid not only is an essential fatty acid, but also has significant immunoregulatory effects. It stimulates inflammation and plays an anti-inflammatory role as well.

Key words: γ -linolenic acid; cytokines; immunoregulatory; intercellular communication network

中图分类号: R151.41

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2011) 21-0247-06

γ -亚麻酸, 即全顺式6, 9, 12-十八碳三烯酸(octadeca-6,9,12 trienoic acid, GLA), 是一种 ω -6系列多不饱和脂肪酸^[1]。GLA最初是在月见草中发现的, 目

前国际市场上销售的GLA均来自月见草种子油^[2]。近些年来, 随着科技水平的日新月异和人们生活水平的快速提高, 多不饱和脂肪酸(尤其是GLA, 人体本身无法合

收稿日期: 2011-07-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(30871591)

作者简介: 乔冬(1987—), 女, 硕士研究生, 研究方向为生物活性物质的分离筛选。E-mail: qiaodong.99@163.com

*通信作者: 庞广昌(1956—), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品生物技术及食品免疫学。E-mail: pgc@tjcu.edu.cn

成而又必需的一种重要脂肪酸)与健康的关系日益受到重视。GLA 在生物体内会经过复杂的代谢过程,产生多种次生代谢产物^[3],主要形成二高- γ -亚麻酸(DGLA)或花生四烯酸(AA),进一步转化为前列腺素(PGs)、白三烯(LT)和凝血恶烷(TXB)。由于 GLA 及其系列次级代谢物在免疫系统、心脑血管系统、内分泌系统以及生殖系统中均具有重要广泛的生理作用,因此, GLA 被高度评价为“21 世纪功能性食品主角”^[4],倍受国内外营养学及临床学界的广泛关注。

本实验使用 γ -亚麻酸对小鼠通过口服灌胃、腹腔注射、耳静脉注射 3 种方式,检测其血清中 24 种细胞因子浓度的变化情况,使用统计软件对细胞因子的变化情况进行显著性分析,进而构建细胞通讯网络图,探索 γ -亚麻酸对机体产生的免疫调节。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

γ -亚麻酸 天津科瑞杰生物技术开发有限公司; Millipore mouse kit、96 孔酶标板、ddH₂O Millipore 公司。

1.2 实验动物

Balb/c 小鼠,雄性,清洁级,8~9 周龄,20~25g/只 天津市利居生物用品供应中心。

1.3 仪器与设备

Millipore 液体芯片扫描仪 美国 Millipore 公司; 3K15 高速冷冻离心机 美国 Sigma 公司; -70℃ 冷冻冰箱 日本 Sanyo 公司; 涡旋振荡器 北京创博生物科技有限公司。

1.4 方法

1.4.1 动物分组及作用途径

Balb/c 小鼠适应性喂养 1 周后,随机分成 4 组,每组 3 只:空白对照组、口服灌胃组、腹腔注射组、耳静脉注射组。口服灌胃组 γ -亚麻酸作用剂量为 2000 μ L/kg,腹腔注射组剂量为 800 μ L/kg,耳静脉注射组剂量为 400 μ L/kg,空白对照组给与实验组同等剂量的 0.9% 生理盐水。在实验前 1d 晚上禁食,口服灌胃组在服用 γ -亚麻酸后 3h 摘除眼球取血,注射组在注射 γ -亚麻酸后 2h 摘除眼球取血(本实验室通过给小鼠注射或者口服脂多糖(LPS)系统研究了细胞因子的涨落规律,发现口服需要 3~4h,注射则只有 2~3h^[5]),4℃ 离心分离血清(3500r/min 离心 15min),分装,-20℃ 保存待测。

1.4.2 小鼠血清中细胞因子浓度及其变化率的测定

采用 Millipore 小鼠细胞因子试剂盒检测小鼠血清中 24 种细胞因子的浓度(MFI 值)。本实验检测的 24 种细胞因子中包括:干扰素类:IFN- γ ;肿瘤坏死因子类:

TNF- α ;生长因子类:VEGF;集落刺激因子类:G-CSF,GM-CSF;白细胞介素类:IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-17;趋化因子类:Eotaxin、KC、MCP-1、IP-10、MIP-1 α 、RANTES。

$$\text{细胞因子浓度变化率} = \frac{C_{\text{实验组}} - C_{\text{空白对照组}}}{C_{\text{空白对照组}}}$$

1.5 数据处理

应用 SPSS11.5 统计分析软件对数据进行统计学分析。数据用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析进行显著性检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异, $P < 0.01$ 为有极显著性差异。采用 Matlab7.0 进行矩阵运算和 Microsoft Visio 2007 绘图软件绘制出细胞间的通讯网络图^[6]。

2 结果与分析

2.1 3 种作用途径下 γ -亚麻酸对小鼠 24 种细胞因子的作用

以 24 种细胞因子作为横坐标,纵坐标为与空白对照组相比实验组细胞因子浓度的变化率(即实验组/空白组-1,用测得的 MFI 值表示细胞因子的浓度)。

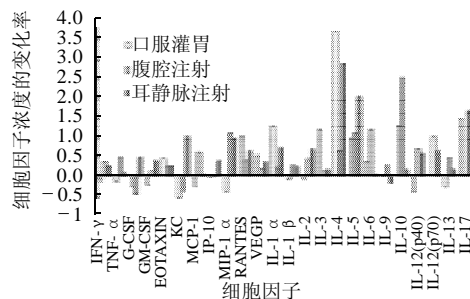


图1 3种作用途径下 γ -亚麻酸对小鼠 24 种细胞因子的作用
Fig.1 Analysis of 24 serum cytokines after administration of γ -linolenic acid to mice by three different methods

与空白对照组相比各种细胞因子的变化情况如表 1 所示。

在口服灌胃组中,小鼠口服 γ -亚麻酸后上调了 EOTAXIN、RANTES、VEGF、IL-1 α 、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-17 的表达量,即实验组血清中的浓度高于空白对照组的浓度。IFN- γ 、TNF- α 、G-CSF、GM-CSF、KC、MCP-1、MIP-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-12(p40)、IL-13 灌胃后在血清中的浓度低于对照组。IP-10、IL-9、IL-12(p70) 3 种细胞因子,在灌胃前后浓度没有显著变化。

在腹腔注射组中,小鼠注射 γ -亚麻酸后,只有 G-CSF、KC 两种细胞因子的浓度低于空白对照组。IP-10 在注射前后浓度没有显著变化,其余 21 种细胞因子在作用后的浓度均高于空白对照组血清中细胞因子的浓度。

表 1 γ -亚麻酸对小鼠各类细胞因子 MFI 值的变化
Table 1 Changes in serum cytokine levels after γ -linolenic acid administration

细胞因子	口服灌胃			腹腔注射			耳静脉注射		
	实验组	空白对照组	变化	实验组	空白对照组	变化	实验组	空白对照组	变化
IFN- γ	40.33 \pm 1.78	45	↓	48.5 \pm 2.86	35	↑	49.33 \pm 3.18	39	↑
TNF- α	33.67 \pm 3.80	38	↓	37.67 \pm 4.49	25	↑	35 \pm 1.94	32	↑
G-CSF	1636.5 \pm 9.79	2183	↓	1175.5 \pm 14.83	2084.5	↓	732.33 \pm 8.56	486.5	↑
GM-CSF	6.33 \pm 0.94	8	↓	8 \pm 0.16	7	↑	11.33 \pm 1.44	8	↑
EOTAXIN	3316.67 \pm 14.08	2224.5	↑	3092.5 \pm 12.43	2467	↑	3912.17 \pm 15.97	357.29	↑
KC	967.5 \pm 11.96	2062	↓	809.5 \pm 9.81	1288	↓	323.83 \pm 4.87	160	↑
MCP-1	16.67 \pm 0.47	22	↓	27.67 \pm 0.91	17	↑	17 \pm 1.10	16	↑
IP-10	2056 \pm 26.77	2112	—	2243.83 \pm 11.15	2172	—	2278.667 \pm 10.11	1605	↑
MIP-1 α	14.33 \pm 1.25	24	↓	17 \pm 2.08	8	↑	25.67 \pm 1.08	13	↑
RANTES	922.67 \pm 9.26	454	↑	715.33 \pm 4.61	502	↑	1009.167 \pm 8.37	613.5	↑
VEGF	59 \pm 2.35	38	↑	59.33 \pm 3.25	49	↑	67.5 \pm 4.08	49	↑
IL-1 α	162 \pm 5.18	71	↑	107.67 \pm 3.02	87.5	↑	314.33 \pm 9.87	181	↑
IL-1 β	15.67 \pm 1.25	17	↓	18 \pm 0.82	14	↑	18.67 \pm 2.64	15	↑
IL-2	34.17 \pm 1.73	36	↓	43.67 \pm 1.27	30	↑	46 \pm 2.28	27	↑
IL-3	189.5 \pm 3.43	86	↑	81.33 \pm 1.81	72	↑	125.83 \pm 2.11	106	↑
IL-4	80.167 \pm 2.51	17	↑	28.33 \pm 1.15	17	↑	113.33 \pm 1.70	29	↑
IL-5	177.83 \pm 5.70	90	↑	55.33 \pm 3.39	26	↑	73 \pm 4.01	24	↑
IL-6	461.17 \pm 5.31	332	↑	653.67 \pm 11.25	297	↑	129.33 \pm 2.16	123.5	—
IL-9	26.67 \pm 2.01	26	—	31.33 \pm 1.92	24.5	↑	25 \pm 1.90	30	↓
IL-10	179.33 \pm 3.64	78	↑	145.33 \pm 4.40	41	↑	121.17 \pm 5.66	102.5	↑
IL-12(p40)	86.5 \pm 4.16	143	↓	96.33 \pm 6.63	56	↑	182.33 \pm 11.08	115	↑
IL-12(p70)	18.33 \pm 0.47	18	—	32.33 \pm 1.08	16	↑	57.83 \pm 2.30	35	↑
IL-13	34.67 \pm 3.30	47	↓	35.67 \pm 2.36	24	↑	45.17 \pm 3.06	38	↑
IL-17	59.33 \pm 4.78	24	↑	39 \pm 0.85	36	↑	228.17 \pm 6.73	85	↑

注：与空白对照组相比；↑.浓度升高；↓.浓度降低；—.细胞因子浓度变化率 <0.05 ，变化极不明显。

表 2 统计学 t 检验 γ -亚麻酸作用小鼠后变化显著的细胞因子

Table 2 After intragastric administration, intraperitoneal injection and vein injection of γ -linolenic acid, 8, 6, and 7 serum cytokines, respectively, showed significant difference compared to control

细胞因子	IFN- γ	TNF- α	G-CSF	KC	MCP-1	IP-10	MIP-1 α	VEGF		
口服灌胃			↓ *		↓ **		↓ **	↑ *		
腹腔注射	↑ *	↑ *								
耳静脉注射			↑ *	↑ *		↑ *				
细胞因子	IL-1 α	IL-1 β	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12(p40)	IL-13	IL-17
口服灌胃	↑ *		↑ *				↑ *		↓ *	
腹腔注射		↑ *			↑ *	↑ **	↑ *			
耳静脉注射	↑ **			↑ **				↑ *		↑ **

注：与空白对照组相比，*. $P < 0.05$ 为差异显著；**. $P < 0.01$ 为差异极显著。

在耳静脉注射组中，小鼠注射 γ -亚麻酸后，IL-6 在注射前后浓度没有显著变化。IL-9 在被检血清中的浓度低于空白对照组的浓度，其余 22 中细胞因子的浓度均高于对照组的浓度。

2.2 数据的统计学分析

应用 SPSS11.5 统计分析软件对实验数据进行方差 t -检验，根据 P 值进行显著性分析，结果见表 2。

从表 2 可见，在口服灌胃组中，MCP-1、MIP-1 α 与空白对照组相比极显著性降低，G-CSF、IL-13 的浓度

显著降低，VEGF、IL-1 α 、IL-3、IL-10 的浓度相对于空白对照组显著升高；在腹腔注射组中，IL-6 与空白对照组相比极显著升高，IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-5、IL-10 的浓度相对于空白对照组显著升高；在耳静脉注射组中，IL-1 α 、IL-4、IL-17 与对照组相比极显著升高，G-CSF、KC、IP-10、IL-12(p40)的浓度相对于空白对照组显著升高。

2.3 细胞通讯网络图的建立

根据 3 种作用途径中显著变化的细胞因子，查找相

关文献和细胞因子在线百科全书(cytokines online pathfinder encyclopedia, COPE)^[7-8], 总结产生这些细胞因子的细胞和这些细胞因子作用的靶细胞, 然后根据它们的相互作用建立这些细胞通过细胞因子作用的网络^[9]。图中细胞之间的连线代表细胞之间通过细胞因子进行信息的传递与交流即细胞间的通讯, 线条的粗细代表作用的强度, 实线代表促进作用, 虚线代表抑制作用。

细胞因子(cytokine)是一类由活化的免疫细胞(淋巴细胞、单核巨噬细胞)和相关细胞(纤维细胞、内皮细胞)等产生的具有调节细胞功能的高活性、多功能蛋白质多肽分子或糖蛋白。可以作用于其他细胞受体, 它们和相应的靶细胞外膜上的受体相结合, 依赖于细胞和所作用于它的细胞因子产生某种应答。而且经常是靶细胞在刺激下产生另外的细胞因子。细胞因子主要作为细胞间的信号传递分子, 介导和调节机体免疫应答、细胞分化、造血、肿瘤免疫等多种生理及病理过程。总之, 机体免疫应答的发生发展, 以及发炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的相互作用和平衡构成一个复杂的通讯网络系统^[10,12]。

2.3.1 γ -亚麻酸通过口服灌胃对小鼠免疫的调节

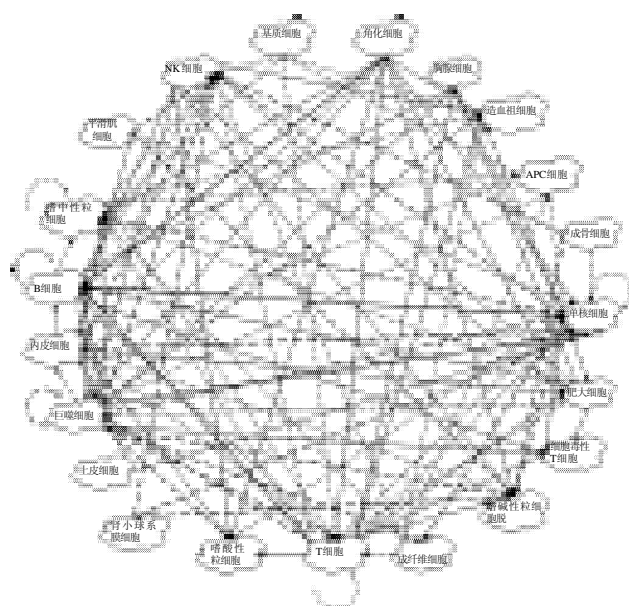


图2 口服灌胃 γ -亚麻酸后细胞通讯网络图

Fig.2 Proposed communication network leading to serum cytokine changes after intragastric administration of γ -linolenic acid

由图2可见, 角化细胞、基质细胞、平滑肌细胞、肾小球细胞、成骨细胞和上皮细胞是信号发出细胞; 信号传递细胞有单核细胞、巨噬细胞、T细胞、NK细胞、嗜中性粒细胞、内皮细胞、B细胞、肥大细胞、

成纤维细胞; 效应细胞有造血祖细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、胸腺细胞、细胞毒性T细胞。

小鼠口服灌胃 γ -亚麻酸后, MCP-1、MIP-1 α 、G-CSF和IL-13浓度显著性降低; VEGF、IL-1 α 、IL-3、IL-10浓度显著性升高, 其中MCP-1、MIP-1 α 的变化极其显著。说明 γ -亚麻酸可以通过肠道上皮细胞传递和调节趋化信号, 对肠黏膜免疫和免疫细胞的定向移动具有重要的调节作用。亚麻酸在经过胃肠道消化后, 可直接促进肠上皮细胞表达VEGF, 也可能是通过有线通讯促进角化细胞表达IL-1 α 和IL-3, 抑制基质细胞表达G-CSF, 平滑肌细胞表达MCP-1。这些细胞因子可通过旁分泌、内分泌的形式作用于单核细胞、巨噬细胞、T细胞、NK细胞等信号传递细胞, 从而调节IL-10、IL-13、MIP-1 α 的表达, 进而作用于靶细胞发挥免疫调节作用。IL-1、IL-3和G-CSF均可活化JAK及STAT家族中的部分成员, 故可能是通过JAK-STAT途径来进行信号的传导。也可能是 γ -亚麻酸结合或插入细胞膜, 直接改变了细胞膜的流动性及其他生理性质从而影响细胞因子的表达^[13]。

2.3.2 γ -亚麻酸通过腹腔注射对小鼠免疫的调节

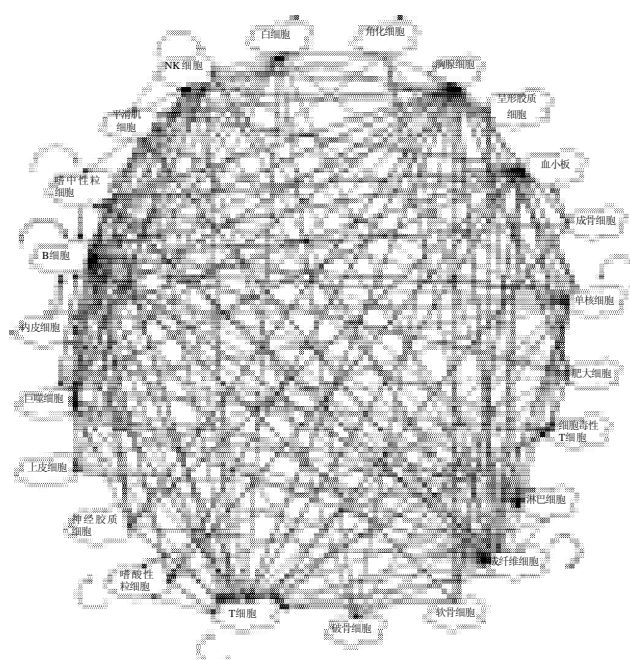


图3 腹腔注射 γ -亚麻酸后细胞通讯网络图

Fig.3 Proposed communication network leading to serum cytokine changes after intraperitoneal injection of γ -linolenic acid

由图3可见, 上皮细胞、神经胶质细胞、肥大细胞、破骨细胞、软骨细胞、成骨细胞、角化细胞、星形胶质细胞是信号发出细胞; 信号传递细胞有NK细胞、单核细胞、巨噬细胞、T细胞、NK细胞、嗜中性粒细胞、内皮细胞、B细胞、肥大细胞、

胞、嗜中性粒细胞、B 细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞、T 细胞、成纤维细胞、内皮细胞等；效应细胞有胸腺细胞、白细胞、血小板、细胞毒性 T 细胞。

γ -亚麻酸不经过胃肠道，直接注射腹腔对肠黏膜系统发挥作用。炎症细胞因子 IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 和抗炎细胞因子 IL-10、IL-5 的浓度均显著性升高。亚麻酸可刺激肠上皮细胞分泌 IL-1 β ，也可能是通过有线通讯促进成骨细胞、软骨细胞、神经胶质细胞分泌 IL-6，星形胶质细胞也可分泌 IL-1 β ，这些炎症细胞因子可促进一系列相关转录因子磷酸化/去磷酸化，使这些炎症细胞因子的信号被放大，进而刺激单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、嗜酸性粒细胞等信号传递细胞产生抗炎细胞因子 IL-10、IL-5 来中和过高的炎症反应，也可刺激肠黏膜淋巴细胞分泌 IFN- γ 。IFN- γ 是一种最重要的细胞因子，也是最重要的发炎细胞因子，它可作用于黏膜和外周血中的 T-细胞对 IL-5、IL-6 和 TNF- α 的产生^[14]。最后这些细胞因子作用于效应细胞发挥免疫调节作用。通过 IL-1，TNF- α 等与相应受体结合后活化 NF- κ B，刺激细胞产生炎症细胞因子。研究表明，MAPK 途径可调控 IL-10 的生成，灌胃组 IL-10 的显著性升高可能是激活了 P38/JNK/MAPK 途径。

2.3.3 γ -亚麻酸通过耳静脉注射对小鼠免疫的调节

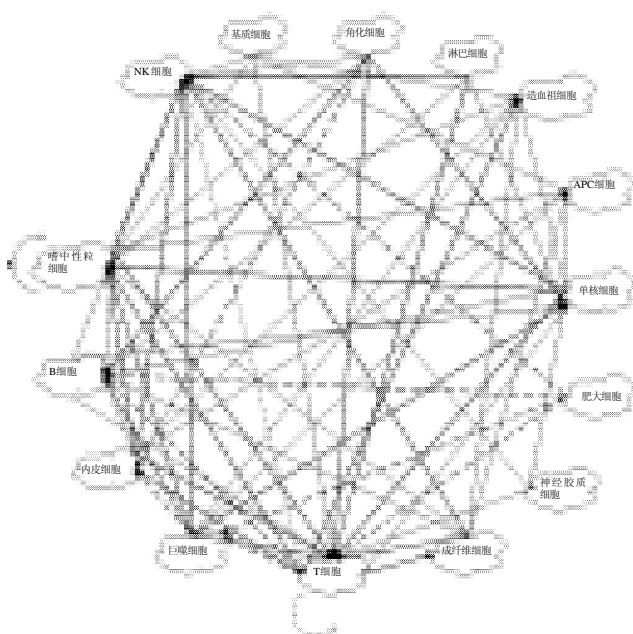


图 4 耳静脉注射 γ -亚麻酸后细胞通讯网络图

Fig. 4 Proposed communication network leading to serum cytokine changes after vein injection of γ -linolenic acid

由图 4 可见，基质细胞、角化细胞、淋巴细胞、肥大细胞、神经胶质细胞是信号发出细胞；信号传递细

胞有 B 细胞、嗜中性粒细胞、内皮细胞、巨噬细胞、T 细胞、成纤维细胞、单核细胞；效应细胞有：NK 细胞、造血祖细胞。

静脉注射组中 G-CSF、KC、IP-10、IL-1 α 、IL-4、IL-17、IL-12(p40) 的浓度均显著性升高。静脉注射亚麻酸是避开胃肠道和黏膜系统直接进入血液作用于小鼠的，可促进基质细胞产生 G-CSF，角化细胞产生 KC、IP-10、IL-1 α ，淋巴细胞产生 IL-12(p40)，这些细胞因子可通过旁分泌、内分泌作用于其他信号传递细胞。如作用于肥大细胞，促进 IL-4 的产生；作用于 T 细胞，促进 IL-17 的生成。最后作用于效应细胞发挥免疫调节作用。可能涉及的信号途径有 NF- κ B 和 JAK-STAT 途径。

有研究表明，长链脂肪酸的摄入，一方面可通过刺激多形核白细胞来产生活性氧自由基(ROS)，从而调节炎症反应^[15]。ROS 又是强细胞溶解剂，在炎症反应中可调节其他免疫效应细胞从而共同发挥抗炎作用^[16]。另一方面，嗜中性粒细胞可以通过减少细胞色素 C 而使过氧化物水平升高，从而增强巨噬细胞的抗炎作用^[17]。

3 结 论

本项研究结果表明，给与 γ -亚麻酸后，从细胞因子通讯网络可以看出， γ -亚麻酸对小鼠的免疫系统具有调节作用，3 种不同的作用途径，实验结果明显不同。其中腹腔注射 γ -亚麻酸对小鼠血清细胞因子的影响最强，充分说明了肠黏膜系统在免疫调节中的重要作用。与“肠黏膜系统是食品调节细胞因子网络的最主要的系统”^[18]的理论相一致。 γ -亚麻酸不仅具有必需脂肪酸的作用，从它对小鼠体内细胞因子通讯网络的变化情况可以看出，它还具有显著的免疫调节作用，而且也不仅具有刺激炎症作用，同时还可以发挥抗炎作用。亚麻酸对小鼠的免疫调节可能涉及的信号途径有 NF- κ B、P38/JNK/MAPK、JAK-STAT 等途径，一些植物营养素(phytochemical) 都是通过抑制这几条途径来达到抗炎、抗氧化及抗肿瘤的作用。近年来，人们一味地追求增强免疫的食品，这可能导致机体处于持续的发炎状态，并不是一种健康的饮食方式，一个有利于免疫平衡的饮食结构才可能保证机体的健康。

参考文献：

- [1] 林峰, 张燕. γ -亚麻酸及其研究和应用[J]. 中国药学杂志, 1994, 29(5): 263-267.
- [2] 单长海, 赵丹. γ -亚麻酸的生物学功效及其微生物发酵法生产的研究进展[J]. 四川食品与发酵, 2006, 42(1): 17-20.
- [3] 魏莲. γ -亚麻酸的研究进展[J]. 青海大学学报: 自然科学版, 2002, 20(3): 13-16.
- [4] 周同永, 任飞. γ -亚麻酸及其生理生化功能研究进展[J]. 贵州农业科学, 2011, 39(3): 53-58.

- [5] 庞广昌, 于立芹, 郭丽. 食品发挥非营养生物功能的胃肠黏膜信号通路[J]. 食品科学, 2009, 30(19): 314-321.
- [6] 滑艳君, 庞广昌, 郭丽. 口服酪蛋白复合肽对细胞通讯网络的作用[J]. 食品科学, 2010, 31(17): 310-317.
- [7] THOMSON A W, LOTZE M T. The cytokine handbook[M]. 4th ed. Amsterdam: Academic Press, 2003.
- [8] VISIT S. Sorting out cytokines[J]. Science, 2000, 288: 1131b.
- [9] 庞广昌, 陈庆森, 胡志和, 等. 食品与机体中的移动通讯网络[J]. 食品科学, 2010, 31(21): 1-9.
- [10] PLATA-SALAMAN C R. Cytokines and ingestive behavior: methods and overview[M]//de SOUZA E B. Neurobiology of cytokines: methods in neurosciences. Academic Press, 1993: 151-169.
- [11] KASAIT, INADA K, TAKAKUWA T, et al. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock[J]. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 1997, 98: 34-42.
- [12] HADDAD J J. Interleukin-10 and the regulation of mitogen-activated protein kinases: are these signaling modules targets for the anti-inflammatory action of this cytokine?[J]. Cellular Signaling, 2003, 15: 255-267.
- [13] HATANAKAE, LEVADA-PIRES A C. Systematic study on ROS production induced by oleic, and γ -linolenic acids in human and rat neutrophils[J]. Free Radic Bio Med, 2006, 41: 1124-1132.
- [14] 庞广昌, 陈庆森, 胡志和. 食品是如何通过细胞因子网络控制人类健康的(II)[J]. 食品科学, 2006, 27(6): 260-270.
- [15] KOVACIC P, POZOS R S, SOMANATHAN R, et al. Mechanism of mitochondrial uncouples inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships[J]. Cur Med Chem, 2005, 12: 2601-2623.
- [16] FORMANH J, TORRES M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 15: 4-8.
- [17] WILLIAMS S, KWON J. T Cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 15: 1144-1151.
- [18] 庞广昌, 陈庆森, 胡志和. 食品是如何通过细胞因子网络控制人类健康的(I)[J]. 食品科学, 2006, 27(5): 258-264.