文章编号:1000-5404(2006)18-1881-04

论著

苏子油对大鼠体内细胞因子及肾草酸钙结晶形成影响的研究

王 军[1],宋 波[1],叶章群[2],金锡御[1],杨为民[2],王少刚[2],周四维[2] ([1]第三军医大学西南医院全军泌尿外科中心,重庆 400038;[2]华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科,武汉 430030)

提 要:目的 了解炎性细胞因子白细胞介素-1α(IL-1α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)在尿结石形成中的作用以及α-亚麻酸(α- Linolenic acid, α-LNA)对这些因子及肾草酸钙结晶形成的影响。**方法** 45只雄性Wistar成年大鼠随机分成空白对照组(Ⅰ)、成石组(Ⅱ)和苏子油组(Ⅲ),分别接受普通饲料加自来水饮水,普通饲料加诱石剂饮水和普通饲料加诱石剂饮水并每日苏子油灌胃(2 g·只$^{-1}$·d^{-1}),实验8周后检测各组大鼠肾功能,24 h血尿生化指标,肾草酸钙结晶情况及IL-1α、IL-1β、IL-6和TNF-α水平。利用体外培养的大鼠肾系膜细胞(RMC),设立空白对照组、10 μg/L IL-6处理组、EPA 10 μmol/L+IL-6 10 μg/L处理组、EPA 50 μmol/L +IL-6 10 μg/L处理组以及无水乙醇处理组,采用放免法检测培养上清中PGE_2含量。**结果** 苏子油组肾组织水肿较轻,肾内草酸钙结晶数及肾钙含量明显低于成石组($P<0.01$),24 h尿钙排泄,血尿素氮,肌酐浓度显著低于成石组($P<0.05$),苏子油组和对照组IL-1α、IL-6水平显著低于成石组($P<0.01$),3组间IL-1β、TNF-α水平差异无显著性($P>0.05$)。细胞培养上清PGE2含量,空白对照组、EPA 10 μmol/L+IL-6 10 μg/L处理组、EPA 50 μmol/L +IL-6 10 μg/L处理组显著低于10 μg/L IL-6处理组($P<0.01$),EPA 50 μmol/L +IL-6 10 μg/L处理组显著低于EPA 10 μmol/L+IL-6 10 μg/L处理组($P<0.01$),空白对照组、无水乙醇处理组二组间差异无显著性($P>0.05$)。**结论** PGE_2 α-亚麻酸可能通过抑制炎性细胞炎子的产生而对尿石形成起保护作用,其在尿石症防治方面可能有一定的应用价值。

关键词: 尿石症;草酸钙;α-亚麻酸;细胞因子
中图法分类号: R392.11;R692.4;R977.6 **文献标识码:** A

Effect of perilla frutescens (L·) Britt·oil on cytokines and renal calcium oxalate crystallization formation in rats

WANG Jun[1], SONG Bo[1], YE Zhang-qun[2], JIN Xi-yu[1], YANG Wei-min[2], WANG Shao-gang[2], ZHOU Si-wei[2] ([1]Urinary Surgery Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, [2]Department of Urinary Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Objective To investigate the possible role of cytokines interleukin (IL)-1β, IL-1α, IL-6 and TNF-α in urinary stone formation and the inhibitory effect of α-Linolenic acid on these cytokines and renal calcium oxalate crystallization formation in rats. **Methods** Forty-five male adult Wistar rats were divided receive normal forage and water as negative control (Ⅰ), normal forage and water containing 1% ethylene glycol and 1% muriat to induce renal stone as group Ⅱ, or normal forage and water containing 1% ethylene glycol and 1% muriat and 10 g·kg^{-1}·d^{-1} perilla frutescens (L·) Britt·oil as group Ⅲ for 8 weeks. Then all rats were sacrificed and the renal tissue calcium, the urinary calcium, the calcium oxalate crystallization and urinary oxalate and serum IL-1β, IL-1α, IL-6 and TNF-α were detected. RMCs were pretreated with 10 μg/L IL-6, 10 μmol/L EPA +10 μg/L IL-6, 50 μmol/L EPA +10 μg/L IL-6, or absolute alcohol for 24 h. RMCs without pretreatment served as normal control. The PGE_2 concentration in RMC supernatant was measured by radioimmunoassay. **Results** As compared with group Ⅱ, the hydronephrosis and parenchymal swelling were obviously slight, and calcium oxalate crystalization, renal tissue calcium, urinary calcium excretion, blood urea nitrogen and creatinine were significantly lower in group Ⅲ ($P<0.05$). The serum level of IL-1α, IL-6 in groups Ⅰ and Ⅲ was significantly lower than group Ⅱ ($P<0.01$), while the level of IL-1β and TNF-α showed no

作者简介:王 军(1969-),男,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市人,博士,副主任医师,主要从事泌尿系结石形成机制及膀胱排尿功能障碍方面的研究。电话:(023)68773086,E-mail: wj7567@163.com

收稿日期:2005-10-09;修回日期:2006-06-23

significant difference among the 3 groups. The PGE_2 concentration in RMC supernatant were significantly lower in groups A, C and D than that of group B ($P<0.01$), and lower in group D than group C ($P<0.01$), but of no difference between group A and E. **Conclusion** α-Linolenic acid may prevent urinary stone formation by the inhibitory role on these cytokines.

Key words: urinary calculi; calcium oxalate; α- Linolenic acid; cytokines

目前已有越来越多的研究证据表明，炎症性细胞因子在尿结石的发病机制中起着重要作用。随着对多不饱和脂肪酸生物特性、代谢特点和药物动力学研究的不断深入，发现属于 n-3 多不饱和脂肪酸类的二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）能改善内皮细胞功能，增加尿纤溶活性，降低花生四烯酸代谢产物合成，调节免疫功能，抑制细胞因子的产生[1]。大量动物实验及临床研究证实，鱼油中富含的 EPA、DHA 能有效减少尿钙、尿草酸的排泄，对尿石有很好的预防和治疗作用[2]。主要存在于植物体内的 α-亚麻酸（α-LNA）是最简单的 n-3 多不饱和脂肪酸，做为 EPA、DHA 前体的 α-LNA，在体内经脱饱和增加双键和延长碳链可生成 EPA 和 DHA 而发挥其生理功能。

本研究旨在证实苏子油中所含 n-3 多不饱和脂肪酸（n-3PUFA）二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）的前体物质 α-LNA 对实验鼠肾草酸钙结晶的抑制作用，并观察其对尿钙、尿草酸及炎症性细胞因子等成石因素的影响。

1 材料与方法

1.1 材料选择

3 月龄雄性成年 Wistar 大鼠 45 只，体质量 200～250 g，由第三军医大学实验动物中心提供，用完全随机法将大鼠分成空白对照组（Ⅰ），成石组（Ⅱ），苏子油组（Ⅲ），每组 15 只。苏子油选用市售精制苏子油（辽宁省铁岭市天元实业有限公司生产），含 α-亚麻酸 63%，亚油酸 15%，油酸 12%。动物给药量按人日服量 50 倍计算，即 10 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，每日用灌胃针头经口灌胃注药。诱石剂采用 1% 乙二醇 +1% 氯化氨水。

择上述大鼠 4 只，用以肾系膜细胞培养。RPMI1640 培养液、L-谷氨酰胺、Ⅳ型胶原酶（美国 GIBCO 公司），胎牛血清（武汉亚法生物公司），IL-6、二十碳五烯酸（EPA）、Hanks 缓冲液、胰蛋白酶（Sigma 公司）。

1.2 实验方法

大鼠在相同环境下适应性喂养 1 周，随后 7 周Ⅰ组饮用自来水；Ⅱ组前 4 周饮用自来水，后 3 周饮用诱石剂水，每日自来水 2 g/只灌胃 1 次；Ⅲ组饮水同Ⅱ组，每日苏子油 2 g/只灌胃 1 次。实验结束前 1 d 用代谢笼收集 24 h 尿（加 1% 叠氮钠防腐，置 4 ℃冰箱保存）。测 24 h 尿量，尿 pH 值，光镜下观察尿液中草酸钙结晶，测 24 h 尿草酸、尿酸（光电比色法，721 分光光度计）、尿肌酐（苦味酸法），离心后的可溶性钙（邻甲酚酞法，Olympus Aul000）的含量。8 周后大鼠断颈处死，心脏穿刺取血，抗凝，测血钾、血钙、血磷、尿素氮、肌酐（RA-1000 型自动生化分析仪）含量。ELISA 双抗体夹心法测 TNF-α、IL-1α、IL-1β、IL-6 含量。试剂盒购自美国 ADI 公司，具体按说明书操作。一抗为羊抗鼠抗－TNF-α、IL-1α、IL-1β、IL-6 IgG 单抗（固相抗体），二抗为生物素标记的兔抗羊抗－TNF-α、IL-1α、IL-1β、IL-6（检测抗体），辣根过氧化物酶标记的亲和素（AV-HRP）和生物素特异性地结合，OPD/H_2O_2 显色，酶标仪 450 nm 处读数并记录 OD 值，绘制标准曲线，根据标准曲线推算样品值。

切取双肾，纵向剖开，镜下观察草酸钙结晶大小、形态分布及肾组织病理改变。左肾用 10% 甲醛液固定，作 HE 染色石蜡切片；右肾置烤箱中 100 ℃烘烤 12 h，于石墨恒温消化器内通过酸充分消化至有机物完全分解，原子吸收分光光度法（日本岛津 180-80 原子吸收光谱仪）测肾组织总钙、总镁，尿总钙、尿总镁含量。

1% 戊巴比妥腹腔注射麻醉大鼠后腹部消毒，剪开腹腔，分离结扎肾动脉，剪破肾静脉，2 min 后，摘取双肾，肾脏对半剖开，撕去包膜，切取肾皮质将其剪成 1～2 mm^3，碎块用 Hanks 液洗涤 2～3 次，倒入 3 道重叠的不锈钢筛网（筛孔直径从上至下分别为 250、150、75 μm），用消毒针筒蕊轻压肾皮质碎块，同时用 4 ℃ Hanks 液冲洗，平皿收集通过 3 层筛网的悬液，消毒吸管吸入离心管，1 000 r/min 离心悬液 3 min，弃上清，再加入 Hanks 液，重复以上步骤 2 次。加入Ⅳ型胶原酶（1 g/L）5 ml，37 ℃水浴，间隔振摇 2 h，加入完全培养液（RPMI1640 +20% 胎牛血清 +0.66 U 胰岛素及 L-谷氨酰胺）悬浮细胞，以 1×10^4 的小球数接种于 25 cm^2 培养瓶。经 37 ℃ 5% CO_2 静止培养 4 d。第 6 天肾小球充分贴壁，更换培养液。以后常规换液，第 30 天细胞布满瓶底，加入 0.25% 胰蛋白酶和 0.02% EDTA 混合液（体积分数 1∶1）进行常规传代。台盼蓝染色观察细胞活力并计数。培养各时期用相差显微镜，光镜（HE 染色）常规观察。免疫组化检查：细胞肌动蛋白、第Ⅷ因子染色阳性，证实为系膜细胞。取第 4 代肾小球系膜细胞，以每瓶 1×10^6 个接种于 75 cm^2 培养瓶中，待细胞长至 80% 融合时更换培养液（含 0.5% 胎牛血清的完全培养液 RPMI1640）继续培养 48 h，使细胞生长基本处于静止状态。分别给予空白、10 μg/L IL-6、及终浓度 EPA 为 10、50 μmol/L 加 IL-6 继续培养 24 h，收集培养上清。由于实验用 EPA 由无水乙醇稀释配置，故设 1 组 50 μmol/L 终浓度的无水乙醇组作对照。放射免疫法测上清液前列腺素 E_2（PGE_2）含量（放免试剂盒购自邦定泰克生物技术公司），具体按说明书操作。

1.3 统计学分析

实验结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，应用 SPSS 8.0 统计软件包进行组间 t 检验。

2 结果

实验过程中Ⅱ组大鼠死亡 2 只，Ⅲ组死亡 1 只。

3 组大鼠血生化检查结果见表 1。血尿素氮Ⅰ、Ⅲ组显著低于Ⅱ组($P<0.01$);血肌酐、血钾Ⅰ($P<0.01$)、Ⅲ($P<0.05$)组均显著低于Ⅱ组;血钙各组间差异无显著性($P>0.05$);血磷Ⅲ组显著低于Ⅱ组($P<0.01$)。

3 组大鼠 24 h 尿生化检查结果见表 2。结果显示,各组 24 h 尿量差异无显著性($P>0.05$);Ⅰ、Ⅲ二组尿总钙、尿酸较Ⅱ组显著降低($P<0.05$、$P<0.01$);尿总镁、镁/钙、草酸Ⅰ组与Ⅱ组有显著差异($P<0.01$),Ⅱ、Ⅲ组间差异无显著性($P>0.05$);尿肌酐,可溶性钙Ⅲ组与Ⅰ、Ⅲ组间比较有显著性差异($P<0.01$)。

3 组大鼠干肾组织钙镁含量比较:肾组织钙含量Ⅰ、Ⅲ组显著低于Ⅱ($P<0.01$);肾组织镁含量各组间差异无显著性($P>0.05$)。

表 1　3 组大鼠血生物化学检查结果(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	肌酐	血钾	血钙	血磷	肌酐
空白对照组(Ⅰ)	15	5.06±0.5[b]	79.33±7.9[b]	4.23±0.4[b]	2.26±0.1	2.91±0.1
成石组(Ⅱ)	13	23.69±4.1	123.65±18.5	8.03±0.8	2.22±0.2	2.77±0.4
苏子油组(Ⅲ)	14	11.20±1.9[b]	88.52±13.3[a]	7.41±0.8[a]	2.27±0.1	2.33±0.1[b]

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与成石组(Ⅱ)比较

表 2　3 组大鼠 24 h 尿生物化学检查结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	尿总钙(μg)	尿总镁(μg)	镁/钙	草酸(μmol)	肌酐(μmol)	尿酸(μmol)	可溶性钙(μmol)
对照组(Ⅰ)	15	553.97±70.53[b]	36.07±1.62[b]	0.066±0.08[b]	22.13±1.99[b]	9.07±2.75[b]	1.37±0.22[b]	1.3±0.000 42[b]
成石组(Ⅱ)	13	3456.12±940.50	47.89±7.10	0.015±0.005	61.61±6.33	1.97±0.48	1.66±0.13	0.35±0.000 13
苏子油组(Ⅲ)	14	2273.41±431.91[a]	42.94±14.20	0.016±0.005	64.11±5.05	31.25±6.86[b]	1.27±0.31[b]	2.25±0.000 43[b]

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与成石组(Ⅱ)比较

肾组织病理改变Ⅱ、Ⅲ组肾脏与Ⅰ组相比外形增大,肾组织水肿,以Ⅱ组更明显。Ⅰ组肾脏无结石形成;Ⅱ组肾结石形成率为 100%(13/13),肾脏被膜可见散在分布的暗白色结晶和钙化斑,8 只鼠肾盂内有肉眼可见的微结石或较大结石颗粒,6 只鼠有肾盂积水。Ⅲ组大鼠成石率为 64%(9/14),4 只鼠肾盂内有肉眼可见的微结石,2 只有肾盂积水。对照组肾组织结构清晰,皮髓分界清楚,组织内未见草酸钙结晶;Ⅱ组皮质、髓质可见成堆或连成片状的结晶颗粒;Ⅲ组鼠肾脏病理改变轻微,肾内仅见少数散在细小的结晶颗粒。

3 组大鼠血细胞因子检测结果见表 3。Ⅰ组、Ⅲ组 IL-1α、IL-6 水平显著低于Ⅱ组(P 均 <0.01),3 组间 IL-1β、TNF-α 含量差异无显著性($P>0.05$)。

表 3　大鼠不同细胞因子检测结果(pg/ml)

组别	n	IL-1α	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照组(Ⅰ)	15	9.61±1.12[a]	9.89±2.21	9.72±1.29[a]	87.05±8.34
成石组(Ⅱ)	13	27.19±1.38	10.75±1.86	20.41±2.36	93.60±8.97
苏子油组(Ⅲ)	14	11.98±1.66[a]	9.55±1.85	10.35±1.89[a]	87.89±4.61

a: $P<0.01$,与Ⅱ组比较

RMC 培养上清 PGE_2 含量检测显示:空白对照组、EPA 10 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组、EPA 50 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组显著低于 IL-6(10 μg/L)组($P<0.01$);EPA 50 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组显著低于 EPA 10 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组($P<0.01$);空白对照组、无水乙醇组之间差异无显著性($P>0.05$)。

3　讨论

随着对草酸钙结石发病机制的不断深入研究,已有证据表明 IL-6 等炎性细胞因子在结石形成过程中起着一定的促进作用。通过对不同细胞因子在尿石形成中的作用机制研究表明,细胞因子主要通过以下几条途径促进或影响尿石疾病的发生、发展。首先,炎性细胞因子可激活磷脂酶 A_2(PLA_2),使之释放活性附产品花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和溶血磷脂(lysophospholipid)。文献[1]报道,IL-1β、TNF-α 能促进肾脏系膜细胞(RMC)内 PLA_2 活化和(或)表达,使 PLA_2 水解膜磷脂,释放 AA,又为环氧化酶-2(COX-2)提供了必需的底物,最终导致前列腺素 E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)释放增加。炎性细胞因子活化 PLA_2 的根本原因在于 PLA_2 基因启动子中含有 AF-KB、AP-1 等转录因子结合位点,而 RMC 内均含有上述转录因子,IL-1β 等炎症细胞因子可通过活化这些转录因子上调 PLA_2 基因转录和蛋白合成。Baggio 等[3]认为:PLA_2 激活增加了红细胞离子载体蛋白磷酸化和草酸交换,使尿草酸、尿钙排泄增加,导致尿石发生。另外,PLA_2 可使 AA 水解释放增多,导致其代谢产物 PGE_2 生成增加,PGE_2 作为一种尿石形成促进因子具有增加尿钙排泄、引起肾实质钙化,导致肾结石发生以及促进骨吸收,增加血钙和尿钙水平,诱发结石生成等作用[4]。其次,炎性细胞因子可激活 COX-2,从而使其利用 AA 产生 PGE_2 促进结石形成。由于 COX-2 是 AA 代谢通路中的关键限速酶,其活性升高是导致 AA 上升的根本原因。第三,炎症细胞因子对破骨细胞的影响。Weisinger 等[5]对特发性高钙尿症(IH)伴肾结石患者进行研究,认为骨动员增加是除肠道吸收钙增高和肾小管缺陷肾漏钙外另一 IH 发病的重要原因,而其始动因素则是由于 IL-1α、IL-6 等炎性细胞因子刺激破骨细胞引起的。作者的临床研究显示,肾结石患者骨密度与尿钙排泄及血清 IL-1α 呈负相关,患者外周血单核细胞培养 IL-1α 明显增高,RT-PCR 检测显示 IL-1α mRNA 表达增加。RHEE 等[6]临床研究报道,肾结石

患者 IL-6 水平显著升高，部分患者 IL-1β 亦有升高表现，作者认为微结石形成对上皮细胞产生刺激，可能引起 IL-6 释放增加，而释放的 IL-6 引起骨的再吸收，使血清钙水平升高，促进了结石形成。

60 年代末，Modlin 首先报道了爱斯基摩人和日本沿海居民尿结石发生率较低可能与他们多食海生动物有关。近年研究表明，n-3 多不饱和脂肪酸（n-3PUFA）的主要代谢产物二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）在机体代谢中可能有增加尿纤溶活性[7]、保护肾脏功能、降低花生四烯酸及其代谢产物前列腺素 E_2 合成、调节免疫功能，抑制细胞因子的产生，减少尿钙、尿草酸排泄[8]等作用。

苏子油系自唇形科植物紫苏 Perilla frutescens（L·）Britt·的干燥成熟果实中压榨而得的脂肪油，α-LNA 的含量为 60% ~70%。α-LNA 在体内经脱饱和增加双键和延长碳链可生成 EPA 和 DHA 而发挥其对肾草酸钙结晶的抑制作用。本实验中，苏子油组大鼠肾脏组织水肿轻微，肾皮质、髓质结晶分布较少，肾组织钙含量减少，IL-1α，IL-6 水平较成石组显著降低。RMC 培养上清检测，在基础培养状态下，RMC 分泌低水平的 PGE_2，但在 IL-6 刺激作用下，PGE_2 释放显著增加，这表明炎性细胞因子 IL-1α、IL-6 可能参与了尿石形成过程，同时，IL-6 可促进系膜细胞 PGE_2 的释放。本研究结果还显示，EPA 10 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组、EPA 50 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组 PGE_2 显著低于 IL-6（10 μg/L）组，且 EPA 50 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组与 EPA 10 μmol/L + IL-6 10 μg/L 组 PGE_2 之间亦有显著性差异，这些证据表明，富含 α-LNA 的苏子油可以降低结石鼠体内 IL-1α、IL-6 的水平，EPA 可呈剂量依赖性地抑制 IL-6 诱导的系膜细胞 PGE_2 释放。

关于 EPA、DHA 对炎症细胞因子的作用，近年已被许多学者所认识。Mayer 等[9]发现 EPA、DHA 可降低 IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平，Hernandez 等[10]通过对 81 例肾脏移植患者的对照试验，发现鱼油可降低患者 IL-1、TNF-α 的表达。目前认为，EPA、DHA 摄入增多后，可使其代谢产物白三烯 B_5（LTB_5）生成增多，并有效抑制 AA 代谢产物白三烯 LTB_4、LTC_4、LTD_4 合成，从而降低了 LTB_4 对中性粒细胞和单核细胞的趋化作用，并降低了巨噬细胞，中性粒细胞的活性，导致 IL-1 等炎症细胞因子合成减少，并使其活性下降[11]。

泌尿系结石发病原因复杂，饮食影响尿石产生已为多数人认同。紫苏在我国种植广泛，我国食用、药用苏子油的历史古老，《神农本草经（五世纪）》中就有记载。苏子油富含 α-LNA，油质澄清，气味清香，氧化稳定性和热稳定性优于鱼油，价格低廉，使其成为 α-LNA 的最好食用油脂资源。若能应用于尿石防治和肾脏功能保护中，可发挥巨大的经济效益。

通过实验，我们认为：富含 α-LNA 的苏子油可有效抑制结石鼠体内炎性细胞因子的产生，对尿石的形成起抑制作用。

参考文献：

[1] 夏延平，苏宜香. n-3 多不饱和脂肪酸影响炎症及免疫分子机制研究进展[J]. 现代免疫学，2004，24(6)：517-519.

[2] 王少刚，章咏裳，刘继红. 鱼油抑制实验鼠草酸钙结晶形成[J]. 中华泌尿外科杂志，2002，21(2)：115-117.

[3] BAGGIO B, GAMBARO G, ZAMBON S, *et al*. Anomalous phospholipid n-6 polyunsaturated fatty acid composition in idiopathic calcium nephrolithiasis[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(4): 613-620.

[4] 王 军，叶章群，宋 波，等. α-亚麻酸对实验性大鼠前列腺素 E2 及肾草酸钙结晶形成的影响[J]. 第三军医大学学报，2005，27(23)：2341-2344.

[5] WEISINGER J R, ALONZO E, BELLORIN-FONT E, *et al*. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria [J]. Kidney Int, 1996, 49(1): 244-250.

[6] RHEE E, SANTIAGO L, PARK E, *et al*. Urinary IL-6 is elevated in patients with urolithiasis[J]. J Urol, 1998, 160(6 Pt 1): 2284-2288.

[7] MONTERO D, SOCORRO J, TORT L, *et al*. Glomerulonephritis and immunosuppression associated with dietary essential fatty acid deficiency in gilthead sea bream, Sparus aurata L., juveniles[J]. J Fish Dis, 2004, 27(5): 297-306.

[8] LO C J, CHIU K C, FU M, *et al*. Fish oil augments macrophage cyclooxygenase Ⅱ (COX-2) gene expression induced by endotoxin[J]. J Surg Res, 1999, 86(1): 103-107.

[9] MAYER K, MEYER S, REINHOLZ-MUHLY M, *et al*. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans[J]. J Immunol, 2003, 171(9): 4837-4843.

[10] HERNANDEZ D, GUERRA R, MILENA A, *et al*. Dietary fish oil does not influence acute rejection rate and graft survival after renal transplantation: a randomized placebo-controlled study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(5): 897-904.

[11] LIU Y, GONG L, LI D, *et al*. Effects of fish oil on lymphocyte proliferation, cytokine production and intracellular signalling in weanling pigs[J]. Arch Tierernahr, 2003, 57(3): 151-156.

（编辑 栗 嘉）