

外源核苷酸与免疫功能研究进展

王楠¹, 蔡夏夏¹, 李勇^{1*}

(1.北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191)

摘要: 核苷酸是一类生物小分子, 参与了生物体几乎所有生化反应过程, 其中对维持机体免疫功能, 促进免疫细胞的增殖和细胞因子的分泌具有重要作用。免疫细胞更新迅速, 内源性从头合成的核苷酸无法满足需求, 因此外源性核苷酸, 尤其是膳食核苷酸与机体免疫功能有密切联系。本文就外源核苷酸对机体免疫功能的影响进行综述。

关键词: 外源核苷酸; 免疫功能; 炎症;

Research advances of exogenous nucleotides and immune function

WANG Nan¹, CAI Xia-xia¹, LI Yong^{1*}

(1.Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: Nucleotides (NTs) are low molecular weight biological molecules key to biochemical processes. They play an important role in maintaining the immune system, accelerating the proliferation of immune cells and the secretion of the cytokines. Though endogenous production serves as the main nucleotide source, evidence suggests that exogenous sources, mainly dietary nucleotides, have more connection with immune system. This article reviews the previous researches on the effects of NTs on immune function.

Key words: exogenous nucleotides; immune function; inflammation

中图分类号: R151.2 文献标志码: A 文章编号:

核苷酸(Nucleotides, NTs)是一类具有重要生物学功能的小分子, 是生物大分子核酸(Nucleic acid, NA), 即 DNA 和 RNA 的前体物, 参与了机体内几乎所有的生物化学反应。生物体既可以进行从头合成也可以利用细胞内代谢产物进行补救合成。同时 NTs 还是人类饮食中的常见组成成分, 他们可以被吸收并结合为机体组织的一部分。由于膳食核苷酸及核酸在被消化、吸收以及体内代谢是有基

收稿日期:

作者简介: 王楠(1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为营养与疾病。E-mail: wangnan0818@sina.com

*通信作者: 李勇(1958—), 男, 教授, 博士, 研究方向为营养与疾病。E-mail: liyong@bjmu.edu.cn

本相同的代谢途径,生物学作用也十分相似,所以有理由推测,不论是口服核苷酸还是核酸,它们在体内发挥的营养作用是相似的。

机体的免疫分为特异性免疫和非特异性免疫,其中特异性免疫包括体液免疫和细胞免疫。正常的免疫功能与免疫器官的正常发育、免疫细胞的增殖和免疫分子的合成与分泌具有重要联系。核苷酸与细胞免疫和体液免疫有密切关系,能够影响免疫细胞的成熟、活化和增殖,与巨噬细胞的吞噬能力提高、迟发型超敏反应甚至异体器官移植排斥与抗肿瘤反应有关。本文综述了有关外源核苷酸与免疫功能关系的体内体外实验研究进展,阐明其对免疫功能影响的研究现状。

1 外源性核苷酸对人体免疫功能影响的研究进展

1.1 外源性核苷酸对成人免疫功能的影响

外源核苷酸与免疫之间的关系最初来自于临床观察。Van Buren等^[1]发现接受肾移植手术的病人接受肠外营养时器官移植更易成功,免疫排斥反应明显减少。尽管患者在一段时间内降低了免疫反应,但在恢复正常饮食后,免疫反应得以恢复。随后研究人员发现肠外营养物中缺乏核苷酸,由此推测这可能是造成免疫抑制的原因。之后的二十年间又有临床研究证实,外源性NTs能够维持正常的特异性免疫和非特异性免疫,并降低感染并发症的发生,提高临床干预效果,提供更高效率的营养支持^[2]。

但这些临床研究多是对患者尤其是需要肠外营养的手术患者的临床观察,鲜有关于核苷酸或核酸对于正常人体免疫功能影响的报道。2003年,复旦大学公共卫生学院报道了其于2001年和2002年进行的核酸胶囊人体试食试验^[3]。该研究发现,老年前期的正常人在连续服用核酸胶囊2个月后白细胞介素-2(interleukin 2, IL-2)水平较对照组有所增高,同时白细胞吞噬指数试食组和安慰剂组比较差异有统计学意义。IL-2是一类具有免疫调节功能的重要的细胞因子,具有促进B细胞增殖分化,促进抗体生成等生理作用。同时IL-2还能刺激T细胞的增殖和分化,激活自然杀伤细胞和吞噬细胞^[4]。而白细胞吞噬指数反映了中性粒细胞对病原体的吞噬能力,是机体非特异性免疫的重要过程。该结果表明外源口服摄入核酸可以提高中老年人的免疫功能。随后,Mc等^[5,6]进行了核苷酸对健康个体的免疫功能影响的研究,该研究发现,试验组连续补充NTs 60天后,相对安慰剂组和对照组,受试者运动后唾液免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)A浓度有明显增高,且皮

质醇水平明显降低,从而可推断,慢性添加NTs可以抵消生理压力相关的激素反应,从而增强免疫反应。Ostojic等^[7]研究也发现,正常成人在补充核苷酸后血清中IgA与NK细胞活性增高。同时,膳食核苷酸的补充还能够促进高强度运动后唾液IgA水平和血液中淋巴细胞增殖水平,修复受损的免疫系统^[8]。

上述研究均证实了核苷酸及核酸对成人免疫功能具有积极影响,可以增强机体的特异性和非特异性免疫反应,提高体液免疫和细胞免疫水平,促进淋巴细胞增殖分化和免疫球蛋白的分泌,进而提高抵抗力。

1.2 外源性核苷酸对婴幼儿免疫功能的影响

婴幼儿时期是免疫系统形成的重要时期,因此对于其营养的补充尤其重要。在发现核苷酸对免疫功能的重要影响后,人们将关注的重点转移到了外源性核苷酸对婴幼儿尤其是早产儿免疫功能的影响。Martinez-Augustin等^[9]研究发现在早产儿配方奶粉中加入与母乳水平一致的核苷酸,可以促进早产儿血清IgG抗体的分泌,从而提出膳食核苷酸可能促进早产儿体液免疫的成熟。Navarro等^[10]也发现,在配方奶粉中加入与母乳水平的核苷酸后,早产儿的血浆IgM和IgA均有所提高,认为膳食核苷酸的摄入有利于提高婴幼儿体内免疫球蛋白水平从而提高新生儿尤其早产儿的抵抗力,然而该研究并未发现核苷酸对白细胞计数以及淋巴细胞亚群的影响。2003年,Yau等^[11]研究了配方奶粉中加入核苷酸对健康足月婴儿的腹泻和呼吸道感染发生以及免疫应答的影响,结果发现添加核苷酸组的婴儿腹泻发生率明显降低,同时血清IgA水平明显提高。Hawkes等^[12]和Schaller等^[13]还发现,添加核苷酸组与母乳喂养组的婴儿在注射疫苗后产生的抗体较普通奶粉组水平高,随后Buck等^[14]就此研究进行淋巴细胞亚群分析,结果显示核苷酸的补充可以提高记忆/效应T细胞(memory/effector T cell, M/E T cell)的总数,并改变NK细胞亚型,从而促进免疫细胞的成熟以及免疫调节功能。随后一系列研究也同样证明了核苷酸对婴幼儿免疫力提高的结论^[15-18]。

综合大量临床观察以及随机对照试验可以认为,外源核苷酸的摄入可以促进婴幼儿免疫细胞的发育以及免疫球蛋白的分泌,进而提高免疫力并促进免疫功能的完善,同时还可以改善接种疫苗的应答效应,增强对传染病的抵抗力。

2 外源性核酸对实验动物免疫功能的影响及可能的作用机制

体外实验和动物实验均表明,在免疫应激的情况下 NTs 对维持免疫功能具

有重要的作用。免疫细胞迅速增殖时,免疫细胞内源性从头合成的核苷酸往往不能满足需求,因而免疫细胞更多地倾向于利用来自血液和膳食 NTs 的代谢中间物通过补救途径合成所需核苷酸。

2.1 外源核苷酸对细胞免疫的影响及可能机制

细胞免疫是指T细胞在受到抗原刺激后,分化、增殖、转化为致敏T细胞,当同种抗原再次进入机体时,致敏T细胞对靶细胞的直接杀伤作用及致敏T细胞所释放的细胞因子的协同杀伤作用的免疫过程。外源性核苷酸对细胞免疫的影响主要与核苷酸能够促进T淋巴细胞增殖有关。赵明等^[19]、Xu等^[20]观察发现无NTs饮食可显著减弱BALB/c小鼠的细胞免疫,而在膳食中添加NTs后,小鼠的淋巴细胞增殖能力、足跖肿胀度均提高,并达到正常组水平,提示外源核苷酸缺乏会抑制小鼠的细胞免疫,通过外源补充核苷酸后小鼠的细胞免疫得到恢复。

研究表明,外源NTs不仅可以提高T淋巴细胞增殖能力,同时还对T细胞的分化方向有重要影响。Nagafuchi等^[21]研究发现,膳食核苷酸的摄入可以提高细菌感染小鼠Th1细胞的水平。Nobuyuki等^[22]研究发现,膳食核酸可以降低无菌BALB/c小鼠和双歧杆菌小鼠脾细胞的IL-4水平,从而促进Th1细胞分化、抑制Th2细胞分化,使Th1/Th2平衡向Th1方向移动,而Th1细胞在细胞免疫应答中具有重要作用,其比例提高有助于提升机体细胞免疫水平。Xu等^[20]还发现,未添加NTs组的小鼠CD4+/CD8+比例下降,调节性T细胞(regulatory T cell, Tr)比例增加,免疫应答减弱,而添加NTs后可见小鼠Th1/Th2比例升高。综上,当机体受到细菌等感染引起细胞免疫时,外源核苷酸对Th1细胞分化促进作用的机制可能与核苷酸可以促进IL-12并抑制IL-4的分泌有关,进而促进IL-2、IL-3和IFN- γ 等Th1型细胞因子的分泌。

Yamauchi等^[23]研究发现,在微重力环境中未添加NTs组的小鼠会出现以T细胞计数减少、T细胞对抗原反应能力下降等为主要表现的细胞免疫抑制现象,而膳食中补充NTs后,小鼠淋巴细胞增殖水平提高,且IL-2和TNF- γ 水平也升高,小鼠细胞免疫抑制现象得到恢复。其机制可能是因为核苷酸能够显著降低皮质醇水平,从而减轻微重力所引起的应激程度。此外,核苷酸还与中枢神经系统活动有关,核苷酸和RNA由此可抑制皮质醇等应激激素产生,通过中枢神经系统抑制皮质醇产生、促进IL-2和INF等可能提高免疫能力的细胞因子生成,进而减轻

小鼠的应激水平。

外源核苷酸对细胞免疫影响还可能与NTs对胸腺细胞的损伤修复作用有关。有研究表明,核苷酸对免疫细胞DNA具有保护作用,能够减轻毒物、高脂等引起的细胞DNA损伤^[24]。王兰芳等^[25-27]通过检测外源核苷酸经环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠胸腺细胞DNA损伤的影响发现,NTs能显著降低受损胸腺细胞百分率和受损细胞DNA尾长,降低小鼠免疫抑制程度,促进小鼠胸腺细胞受损DNA的修复,同时认为NTs的作用效果与其添加水平和DNA受损程度相关。其机制可能与外源核苷酸直接参与核苷酸的切除修复以及调节损伤修复相关基因表达相关。Korb等^[28]研究也证实,外源补充核苷酸可以为合成DNA、RNA提供原料,从而减少细胞中DNA损伤,提高细胞DNA损伤修复能力。同时,Wang等^[29]研究发现,膳食核苷酸摄入能减少环磷酰胺诱导的小鼠胸腺细胞DNA的损害水平,认为外源核苷酸的对胸腺细胞的保护效应可能与DNA修复相关基因的表达水平相关。补充核苷酸能有效地减少由于摄入高剂量多不饱和脂肪酸所致的淋巴细胞中DNA的氧化损伤。

体外细胞培养发现,不同种类的核苷酸对细胞因子的影响有所不同。DNA、RNA、dCMP和dUMP可以增强流感病毒感染的引起的外周血单核细胞的增殖,而dGMP则作用相反。病毒感染外周血单核细胞后,RNA和dAMP主要表现为增强IFN- α 、IL-10和TNF- α 的分泌,而dUMP则主要表现为对IL-10分泌的增强^[30]。

2.2 外源核苷酸对体液免疫的影响及可能机制

目前鲜有文章报道外源核苷酸对B淋巴细胞的直接作用,但大量实验均表明核苷酸确实可以影响机体的体液免疫功能。研究表明,小鼠日粮核苷酸的缺乏会引起参与体液免疫反应过程的辅助T细胞活化降低,从而影响依赖于T细胞抗原的体液免疫,在核苷酸得到补充后,小鼠的体液免疫反应可以得到提升。赵明等发现,无核苷酸饲料组的BALB/c小鼠的溶血空斑数降低,而添加0.04%的核苷酸组小鼠其溶血空斑数有所增高,同时无核苷酸组的小鼠血清免疫球蛋白含量下降,补充核苷酸后含量提高,表明核苷酸的添加有利于提高小鼠的体液免疫能力。Ahmad等^[31]发现外源NTs可以提高链球菌感染的鱼类血浆中IgM的分泌,进而增强体液免疫反应。Lee等^[32]、Weaver等^[33]和Sauer等^[34]研究均发现,饲料中添加

NTs可以提高仔猪血浆中IgA。推断其机制与膳食核苷酸增强派尔集合淋巴结(Peyer's patch)产生 I 型和 II 型细胞因子, 促进B淋巴细胞分化, 进而促进免疫球蛋白的分泌, 从而提高体液免疫水平。然而核苷酸的摄入对B淋巴细胞有无直接影响以及对非依赖T细胞的抗原的体液免疫是否影响尚需证明。

2.3 外源核苷酸对炎性反应的影响及可能机制

正常情况下机体局部接触少量病原微生物后, 会出现以炎性细胞活化和炎性介质分泌为特征的炎性反应, 同时, 机体也会启动抗炎机制以对抗炎性反应对机体可能造成的损害, 从而达到维持机体内环境稳定的目的。另外, 体内促炎性物质可导致慢性疾病的发展, 营养失调与炎症活动所致的机体改变和功能障碍有关。衰老和不同的慢性疾病都伴有神经-内分泌轴功能紊乱、炎性反应与氧化应激作用增加。Schetinger等^[35]研究发现, 细胞外核苷酸在调节各种免疫应答和分子信号中起着重要的生物学作用。有研究发现, 外源核苷酸的摄入对机体的炎性反应也会产生影响, 其主要机制为抑制炎性细胞因子的分泌, 促进抗炎性细胞因子的分泌, 从而维持机体内炎性/抗炎性细胞因子的平衡, 减轻机体的炎性损伤。Norton等^[36]研究发现添加外源核苷酸能降低新断乳小鼠的腹泻发生率, 改善乳糖诱导小鼠的小肠的炎性浸润。李石莹等^[37, 38]以CpG DNA和脂多糖刺激构建炎性反应模型, 发现饲料中添加核苷酸后可使小鼠IL-1和IFN- γ 分泌的降低, 同时巨噬细胞分泌的抗炎性因子IL-10有所增加, 表明核苷酸可以调节机体的炎性/抗炎性细胞因子的平衡, 降低炎性反应对机体的损伤。

研究还发现, 在各种细胞中, 核苷酸和相应受体的水平在各种生物学应答及炎症反应过程中均有增加^[39]。Di Virgilio等^[40]研究发现了嘌呤信号在中枢神经系统炎症中的作用, 再次证实细胞外核苷酸在各种炎症、免疫应答中的调节作用。Ortega等^[41]发现, 膳食核苷酸影响了参与细胞生长、分化与凋亡, 以及免疫反应和炎症反应的几个转录因子的表达和活性。近年研究还发现细胞外核苷酸可以通过调节肾上腺皮质激素水平, 进而发挥抗炎抗应激作用^[42]。

核苷酸对炎性反应的调节还可能与其具有清除自由基的能力、提高机体抗氧化能力有关。Maria等^[43]在硫代乙酰胺(TAA)诱导的肝损伤实验中发现, 外源核苷酸能促进肝损伤的恢复。李石莹^[37]研究发现, 小鼠接受CPG DNA或LPS刺激后, GSH含量以及抗氧化酶SOD、GSH-PX的活性下降, MDA含量升高, 小肠和

巨噬细胞NO含量和CNOS、INOS、T-NOS活性增加,而添加外源核苷酸后,以上状况均有所改善。由此可见,当机体炎性反应增强、处于氧化应激状态时,过氧化物反应增强,外源核苷酸的摄入能够提高机体抗氧化酶活性,清除过多的自由基,进而减轻机体的氧化损伤程度,有效地保护机体免受氧化损伤。

综上所述,外源核苷酸对炎性反应的影响机制可能为与其可以参与细胞因子的调控,维持机体稳态有关。同时研究还显示,外源核苷酸可以参与机体抗氧化反应,并抑制肾上腺皮质激素的分泌,进而发挥抗炎抗应激作用。

3 结语

外源核苷酸对于促进免疫系统的成熟、维持机体免疫功能、促进免疫细胞的增殖和细胞因子的分泌具有重要作用,可以很好地改善机体免疫功能,提高机体免疫能力,同时还可以调节机体炎性反应,减轻机体炎性损伤。当机体出于免疫力低下等不良状况时,内源性核苷酸往往不能满足机体的需求,因此外源核苷酸,尤其是膳食核苷酸的摄入,对于健康的促进与维持具有重要意义。目前国内外对于核苷酸对免疫功能调节的机制研究已取得了一定的结果,但人的核苷酸最佳摄入量尚未得到一致结果,有待进一步研究。

参考文献

- [1] KULKARNI A D, RUDOLPH F B, Van BUREN C T. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review[J]. *Journal of Nutrition*, 1994,124(8 Suppl):1442S-1446S.
- [2] Van BUREN C T, KULKARNI A D, RUDOLPH F B. The role of nucleotides in adult nutrition[J]. *Journal of Nutrition*, 1994,124(1 Suppl):160S-164S.
- [3] 郭红卫, 卢锋, 顾雪峰, 等. 珍奥核酸胶囊对机体免疫作用的人体试食研究[N]. *中国老年报*.
- [4] 金伯泉. 医学免疫学[G]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [5] MC N L, BENTLEY D J, KOEPEL P. The effects of a nucleotide supplement on salivary IgA and cortisol after moderate endurance exercise[J]. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 2006,46(1):84-89.
- [6] MC N L, BENTLEY D, KOEPEL P. The effects of a nucleotide supplement on the immune and metabolic response to short term, high intensity exercise performance in trained male subjects[J]. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 2007,47(1):112-118.
- [7] OSTOJIC S M, IDRIZOVIC K, STOJANOVIC M D. Sublingual nucleotides prolong run time to exhaustion in young physically active men[J]. *Nutrients*, 2013,5(11):4776-4785.
- [8] RIERA J, PONS V, MARTINEZ-PUIG D, et al. Dietary nucleotide improves markers of immune response to strenuous exercise under a cold environment[J]. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2013,10(1):20.
- [9] MARTINEZ-AUGUSTIN O, BOZA J J, DEL P J, et al. Dietary nucleotides might influence the

- humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates[J]. *Biology of the Neonate*, 1997,71(4):215-223.
- [10] NAVARRO J, MALDONADO J, NARBONA E, et al. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants[J]. *Biofactors*, 1999,10(1):67-76.
- [11] YAU K I, HUANG C B, CHEN W, et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2003,36(1):37-43.
- [12] HAWKES J S, GIBSON R A, ROBERTON D, et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial[J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2006,60(2):254-264.
- [13] SCHALLER J P, KUCHAN M J, THOMAS D L, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral responses[J]. *Pediatric Research*, 2004,56(6):883-890.
- [14] BUCK R H, THOMAS D L, WINSHIP T R, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development[J]. *Pediatric Research*, 2004,56(6):891-900.
- [15] SINGHAL A, KENNEDY K, LANIGAN J, et al. Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2010,126(4):e946-e953.
- [16] SCHALLER J P, BUCK R H, RUEDA R. Ribonucleotides: Conditionally essential nutrients shown to enhance immune function and reduce diarrheal disease in infants[J]. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2007,12(1):35-44.
- [17] SINGHAL A, MACFARLANE G, MACFARLANE S, et al. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: a randomized controlled trial[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008,87(6):1785-1792.
- [18] TIMMERMANS M J, DAGNELIE P C, THEUNISZ E H, et al. Dietary nucleotide and nucleoside exposure in infancy and atopic dermatitis, recurrent wheeze, and allergic sensitization[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2015,60(5):691-693.
- [19] 赵明, 杨睿悦, 张召锋, 等. 5'-核苷酸对小鼠获得性免疫调节作用研究[J]. *科技导报*, 2010(06):46-49.
- [20] XU M, ZHAO M, YANG R, et al. Effect of dietary nucleotides on immune function in Balb/C mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2013,17(1):50-56.
- [21] NAGAFUCHI S, HACHIMURA S, TOTSUKA M, et al. Dietary nucleotides can up-regulate antigen-specific Th1 immune responses and suppress antigen-specific IgE responses in mice[J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2000,122(1):33-41.
- [22] SUDO N, AIBA Y, OYAMA N, et al. Dietary nucleic acid and intestinal microbiota synergistically promote a shift in the Th1/Th2 balance toward Th1-skewed immunity[J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2004,135(2):132-135.
- [23] YAMAUCHI K, HALES N W, ROBINSON S M, et al. Dietary nucleotides prevent decrease in cellular immunity in ground-based microgravity analog[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2002,93(1):161-166.
- [24] FRANKIC T, PAJK T, REZAR V, et al. The role of dietary nucleotides in reduction of DNA damage induced by T-2 toxin and deoxynivalenol in chicken leukocytes[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2006,44(11):1838-1844.
- [25] 王兰芳, 乐国伟, 戴秋萍. 外源核苷酸对受损小鼠胸腺细胞DNA修复的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2007(07):613-615.

- [26] 王兰芳, 乐国伟, 戴秋萍. 外源核苷酸促进小鼠胸腺细胞受损DNA修复的体外研究[J]. 复旦学报(医学版), 2007(02):310-312.
- [27] 王兰芳, 乐国伟, 施用晖, 等. 外源核苷酸对免疫抑制小鼠胸腺细胞DNA损伤的影响[J]. 营养学报, 2004(04):257-261.
- [28] KORB V, TEP K, ESCRIOU V, et al. Current data on ATP-containing liposomes and potential prospects to enhance cellular energy status for hepatic applications[J]. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2008,25(4):305-345.
- [29] WANG L F, GONG X, Le GW, et al. Dietary nucleotides protect thymocyte DNA from damage induced by cyclophosphamide in mice[J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2008,92(2):211-218.
- [30] HOLEN E, BJORGE O A, JONSSON R. Dietary nucleotides and human immune cells. II. Modulation of PBMC growth and cytokine secretion[J]. *Nutrition*, 2006,22(1):90-96.
- [31] TAHMASEBI-KOBYANI A, KEYVANSHOKOOH S, NEMATOLLAHI A, et al. Dietary administration of nucleotides to enhance growth, humoral immune responses, and disease resistance of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fingerlings[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2011,30(1):189-193.
- [32] LEE D N, LIU S R, CHEN Y T, et al. Effects of diets supplemented with organic acids and nucleotides on growth, immune responses and digestive tract development in weaned pigs[J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2007,91(11-12):508-518.
- [33] WEAVER A C, KIM S W. Supplemental nucleotides high in inosine 5'-monophosphate to improve the growth and health of nursery pigs[J]. *Journal of Animal Science*, 2014,92(2):645-651.
- [34] SAUER N, EKLUND M, BAUER E, et al. The effects of pure nucleotides on performance, humoral immunity, gut structure and numbers of intestinal bacteria of newly weaned pigs[J]. *Journal of Animal Science*, 2012,90(9):3126-3134.
- [35] SCHETINGER M R, MORSCH V M, BONAN C D, et al. NTPDase and 5'-nucleotidase activities in physiological and disease conditions: new perspectives for human health[J]. *Biofactors*, 2007,31(2):77-98.
- [36] NORTON R, LEITE J, VIEIRA E, et al. Use of nucleotides in weanling rats with diarrhea induced by a lactose overload: effect on the evolution of diarrhea and weight and on the histopathology of intestine, liver and spleen[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2001,34(2):195-202.
- [37] 李石营. 日粮核苷酸对小鼠炎症反应及基因表达的影响[D]. 江南大学, 2006.
- [38] 李石营, 施用晖, 乐国伟. 日粮核苷酸对机体炎症抗炎症平衡体系的影响[J]. *中国兽医科学*, 2006(01):66-69.
- [39] KOLACHALA V L, BAJAJ R, CHALASANI M, et al. Purinergic receptors in gastrointestinal inflammation[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008,294(2):G401-G410.
- [40] Di VIRGILIO F, CERUTI S, BRAMANTI P, et al. Purinergic signalling in inflammation of the central nervous system[J]. *Trends in Neurosciences*, 2009,32(2):79-87.
- [41] ORTEGA A, GIL A, SANCHEZ-POZO A. Exogenous nucleosides modulate expression and activity of transcription factors in Caco-2 cells[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011,22(6):595-604.
- [42] PALERMO F A, CARDINALETTI G, COCCI P, et al. Effects of dietary nucleotides on acute

- stress response and cannabinoid receptor 1 mRNAs in sole, *Solea solea*[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology A-Molecular & Integrative Physiology*, 2013,164(3):477-482.
- [43] SAEZ-LARA M J, MANZANO M, ANGULO A J, et al. Exogenous nucleosides stimulate proliferation of fetal rat hepatocytes[J]. *Journal of Nutrition*, 2004,134(6):1309-1313.

中国知网