

硒对奶牛乳腺炎的调节作用及抗炎机制

张雯^{1,2} 张乃生^{2*}

(1.东北林业大学野生动物资源学院动物医学系,哈尔滨 150040;2.吉林大学动物医学学院,长春 130062)

摘要: 奶牛乳腺炎在临产和泌乳期奶牛中发病率较高,严重影响乳腺健康和牛奶生产,对世界范围内的奶牛业造成重大经济损失。微量元素硒可降低奶牛乳腺炎的发病率和严重程度。本文从硒与奶牛乳腺炎的关系、硒在炎症中对先天性免疫和获得性免疫的调节作用以及硒对炎症相关信号转导机制的调控等几个方面进行了综述,为通过饲料补硒以改善奶牛乳腺健康提供理论支持。

关键词: 硒;乳腺炎;免疫;抗炎;信号通路

中图分类号: S823;S856

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2015)04-1021-07

奶牛乳腺炎是乳腺组织炎症的统称,以乳腺组织中中性粒细胞和巨噬细胞大量聚集、吞噬和清除病原微生物,乳腺组织炎症性因子表达上调为基本特征,特别是在围产期和泌乳早期乳腺炎发病率较高,严重影响乳腺健康、产乳量和牛乳品质。硒(Se)是重要的食源性微量元素,以硒蛋白的形式存在于机体中。试验和临床数据表明,硒对奶牛乳腺炎的防治具有积极作用。在炎症反应中,核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号转导增强,硒通过调节NF- κ B和MAPK等信号转导途径,调节炎症相关基因的表达和促进重建免疫稳态而使机体恢复健康^[1]。因此,更好地了解饲料硒水平与奶牛乳腺炎的关系以及硒在炎症调控中的作用机制,对于改善奶牛乳腺健康具有重要的生产意义。

1 硒在动物体内的存在和功能

硒作为机体必需微量元素,以硒代半胱氨酸(selenocysteine, Secys)的形式存在于硒蛋白(selenoproteins, SePs)中,作为其活性中心发挥作用,它

的生物学功能主要是抗氧化、抗炎、免疫调节和参与新陈代谢。Secys由传统终止密码子UGA编码,与位于3'-非翻译区(UTR)的硒代半胱氨酸插入序列(Secys-insertion sequence, SECIS)共翻译^[2]。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)是被发现的第1个硒蛋白,随着进一步的研究发现,硒作为主要的抗氧化元素存在于多种具有催化氧化还原反应的蛋白酶中^[3]。推测动物体内含有硒蛋白30~50种,包括GPX,硫氧还蛋白还原酶(TRxR),硒蛋白P、W、T、V、H、M、K、S等多种类型的硒蛋白。

2 饲料硒水平和奶牛乳腺炎的关系

反刍动物严重缺硒可导致营养性肌病,又称白肌病(white muscle disease, WMD)。临界水平的硒缺乏在成年奶牛中常见,长期处于临界水平的缺硒,增加了奶牛罹患乳腺炎和子宫内膜炎的风险^[4]。1984年,Smith首次研究了硒和维生素E对临床型奶牛乳腺炎的影响,80头奶牛随机分成4组饲喂添加硒或维生素E的饲料,结果表明,添加维生素E组显著降低临床型奶牛乳腺炎的发病

收稿日期:2014-11-14

基金项目:国家自然科学基金(31272622);中央高校基本科研业务费专项(2572015BAX01)

作者简介:张雯(1984—),女,吉林吉林人,讲师,博士,主要从事野生动物产科病和临床免疫学研究。E-mail: zhangwenwakeup@126.com

*通信作者:张乃生,教授,博士生导师, E-mail: zhangns@jlu.edu.cn

率,可降低37%,而单独加硒组不能降低临床型乳腺炎的发病率,但可使临床症状减轻46%,合用组则减轻70%,据推测硒缺乏与奶牛乳腺炎的持续发生和反复发作有关^[5]。随后的多项研究表明,硒缺乏与乳中高体细胞数(somatic cell count, SCC)和泌乳早期易患临床型乳腺炎有直接关系^[6-8]。进一步研究发现,当硒添加量每天达16 mg时,反而提高了奶牛临床型乳腺炎的发病率,因此硒添加量超过临界阈值时对机体有损伤作用^[6]。奶牛乳中硒含量与奶牛罹患金黄色葡萄球菌型乳腺炎风险呈负相关,饲料中添加硒降低了放牧奶牛乳腺内感染病原菌的几率,同时降低了泌乳早期较高的乳中体细胞数^[9]。每千克饲料干物质添加亚硒酸钠0.05~0.35 mg,在奶牛泌乳14~16周通过乳头管人工感染大肠杆菌,加硒组未发生临床型乳腺炎,而对照组发生了较为严重的乳腺炎症状^[10]。不同硒源对经产荷斯坦奶牛乳腺炎的影响研究结果显示,与基础饲料组对比,从产前30 d到产后3个月每日饲喂亚硒酸钠、富硒益生菌或益生菌的奶牛,其乳腺炎阳性率分别下降了30%、35%和20%,乳中体细胞数也有所降低^[11]。营养学中关于饲料硒的添加量,美国科学委员会(National Research Council, NRC)建议为0.3 mg/kg DM,德国营养生理学会(German Society for Nutritional Physiology, GfE)推荐0.15~0.2 mg/kg DM,英国的推荐使用量是0.1 mg/kg DM^[1]。多项研究均已表明,饲料中添加适量的硒,能够最大限度地降低乳腺炎、白肌病和呼吸系统疾病的发病率^[12]。在奶牛乳腺炎中研究较深入的硒蛋白是GPX1,它具有保护吞噬细胞免受氧化损伤的作用,其在血液中的含量与乳中体细胞数呈负相关,因此,GPX1的抗氧化作用对亚临床乳腺炎的发病率和临床型乳腺炎的疾病严重程度均具有一定的治疗作用^[13]。最新研究表明,饲料加硒可以显著提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性(16.01 U/mL),与乳腺炎组(12.85 U/mL)和正常组(14.78 U/mL)相比显著提高。临床添加硒,特别是与维生素E合用时,提高了GPX活性,同时增强了血液和乳中多形核白细胞(polymorph nuclear neutrophils, PMNs)的吞噬活性和吞噬指数,与单独的恩诺沙星治疗组相比,加硒组显著提高了乳腺中性粒细胞抗炎作用,降低了乳中体细胞数,提高了奶牛对乳腺内感染的抗病能力^[14]。

3 硒对奶牛乳腺炎的调节作用及其机制

3.1 调控机体免疫反应

硒对机体的有益作用归结于其对动物机体免疫反应的优化和炎症反应的调控。先天性免疫对预防乳腺感染发挥着首要作用。奶牛患有乳腺炎时,巨噬细胞第一时间发挥其吞噬活性杀灭细菌,同时释放细胞因子和花生四烯酸代谢产物,促进血液中中性粒细胞向炎症组织的迁徙,共同抵抗病原继续入侵并形成局部炎症病灶将感染尽可能局限在可控范围内^[15]。早期的研究表明,硒缺乏导致奶牛血液和乳中中性粒细胞和巨噬细胞抗微生物感染能力降低,因此硒对先天性免疫的研究多集中在其对中性粒细胞或巨噬细胞的影响上^[16]。当乳腺受大肠杆菌刺激后,乳中中性粒细胞呈指数级迅速提高到 10^5 个/mL,中性粒细胞主要通过产生活性氧杀灭病原,硒缺乏降低中性粒细胞活性氧的含量,补硒提高了其趋化性和向炎症部位迁移的能力,增强了其氧化反应,进而提高了杀菌效力。在一侧乳房注射15~40 CFU的大肠杆菌,制备奶牛乳腺炎人工感染模型,感染4 d内,缺硒组泌乳量减少程度、完全丧失泌乳能力的时间以及乳头组织病变和坏死的程度均较高硒组较早较快出现,且病变严重;在感染后的20 h内,缺硒组的乳中细菌繁殖速度、细菌数、体细胞数,血液中中性粒细胞数和乳腺巨噬细胞数均较高硒组显著增多^[17]。并且,饲喂较高硒水平饲料的奶牛血液中性粒细胞的产过氧化物和杀菌能力比饲喂正常饲料和缺硒饲料的奶牛更强^[18]。

饲料硒水平和硒蛋白不仅通过优化先天性免疫调控机体免疫稳态,而且可以通过影响获得性免疫,调节机体免疫系统。当先天性免疫不能完全清除入侵的病原体,或感染的病原微生物从局部巨噬细胞和中性粒细胞扩散、逃逸后,获得性免疫则发挥特异性免疫反应,通过免疫记忆快速增殖、活化淋巴细胞,产生免疫抗体,结合游离的病原形成抗原抗体复合物,最终通过和先天性免疫系统的合作将入侵微生物全部清除或将病原微生物限制于局部可控范围内^[16,19]。与饲料硒水平正常的奶牛相比,硒缺乏奶牛血液和淋巴系统内特定的淋巴细胞亚群的分化成熟能力降低^[20],硒缺乏奶牛外周血淋巴细胞的增殖反应降低,由5-脂氧合酶途径产生的花生四烯酸的生物合成能力降

低。因此推测 5-脂氧合酶代谢途径的阻抑可能是淋巴细胞增殖率降低和缺硒奶牛抗病能力降低的原因之一,外源添加硒则可有效增强外周血和脾脏淋巴细胞的增殖能力,以及机体抵抗和清除病原感染的能力^[21]。T 细胞更易受到硒缺乏的影响,这可能与 T 细胞细胞膜的流动性高以及不饱和脂肪酸含量较高有关^[22]。人体和小鼠试验均验证了硒调节 T 细胞的免疫反应依赖于白细胞介素(IL)-2 及其受体信号通路的活化^[23]。硒营养对体液免疫同样具有促进作用。在羊上的试验证明,饲料中添加硒可以有效提高患腐蹄病羊对外源血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)的免疫反应,提高了 KLH 的抗体效价和中性粒细胞的杀菌能力^[24]。最近在成年母牛和犊牛的大肠杆菌疫苗免疫试验中证实了硒对获得性免疫的增强作用,血清抗体水平和 *TRxR-2* 基因表达水平与饲料硒水平呈正相关,而 *IL-8* 受体、*L-选择素* 和 *TRxR-1* 的基因表达水平与饲料硒水平呈负相关,因此,营养补硒不仅提高了牛用疫苗的效力,一定程度上提高了牛的生产效率^[25]。

3.2 调节内皮细胞黏附和炎症浸润

硒的其中另外一个重要抗炎机制为其调节单核细胞与内皮细胞的黏附及炎症浸润。内皮细胞调节炎症反应通过物理和化学途径调节,既可以通过调节血管张力和血流变化来调控血液中中性粒细胞向炎症感染区域的迁移,作为促炎细胞因子的源细胞和靶细胞,血管内皮细胞也通过自分泌和内分泌黏附分子、炎性细胞因子和类花生酸等免疫相关因子调节炎症反应。硒营养直接影响血管内皮细胞功能和乳腺内皮细胞^[22]。在硒贫瘠培养基上培养牛乳腺内皮细胞和主动脉内皮细胞,血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)的生物合成增加。PAF 的合成增加与氧化应激造成的血管内皮损伤有关,硒营养变化也调节其他具有血管调节活性的脂类介质的合成,如花生四烯酸的生物合成。有研究认为,饲料硒水平可能通过影响花生四烯酸的新陈代谢进而调节淋巴细胞增殖和其他免疫反应;与正常大鼠相比,硒缺乏大鼠的淋巴细胞产生前列腺素(prostaglandins, PGs)的能力显著降低,导致磷脂酶 D(phospholipase D, PLD)活性减弱,磷脂酸和甘油二醛合成减少,蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)活性降低;添加 PGs 可逆转这些结果,PLD 活性增强;硒

缺乏的牛内皮细胞,细胞内花生四烯酸的 2 个代谢途径环氧合酶(cyclooxygenase, COX)途径和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)途径均发生改变;与硒含量较丰富的细胞相比,硒缺乏血管内皮细胞中前列腺素 I₂(*PGI₂*)、前列腺素 F_{2a}(*PGF_{2a}*)和前列腺素 E₂(*PGE₂*)的基因表达水平显著降低,而参与炎症性疾病的病理生理学相关的炎症因子血栓素 B₂(thromboxane B₂, TXB₂)和 15-过氧羟基二十碳四烯酸(15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 15-HPETE)的生物合成显著增加^[26-27]。因此 15-HPETE 的基因表达上调是硒缺乏时内皮细胞凋亡的分子基础^[28]。患有大肠杆菌型乳腺炎的硒缺乏奶牛,其花生四烯酸的代谢也有类似的变化^[11]。在硒缺乏时,花生四烯酸的代谢路径变化可能与奶牛乳腺炎病理学进程有关。

单核细胞与血管内皮细胞间的黏附是由 *L-选择素* 介导的,*L-选择素* 通过其 N 端 C 型凝集素样结构与其多种配体唾液酸化路易斯糖 X(sialyl Lewisx, sLex)、硫酸肝素和硫苷脂等结合介导中性粒细胞与血管内皮细胞最初的滞留和滚动,介导白细胞迁移到炎症部位以及经淋巴结高内皮微静脉(HEV)归巢未致敏的淋巴细胞^[26]。基质金属蛋白酶通过酶解作用使细胞表面 *L-选择素* 的表达急剧下调,而使血浆中产生高水平的可溶性 *L-选择素*(sL-selection),可溶性 *L-选择素* 抑制淋巴细胞向内皮细胞的黏附^[29]。研究表明,硒诱导单核细胞 *L-选择素* 脱落,抑制了单核细胞向巨噬细胞的分化,同时导致可溶性 *L-选择素* 水平相应增加^[30-31]。大肠杆菌型乳腺炎可导致中性粒细胞向炎症组织的迁移延迟,补硒可以提高其迁移速率。血管黏附分子如细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的过表达可能影响白细胞跨膜转移进而加重炎症性疾病的病理进程,硒缺乏奶牛乳腺内皮细胞在促炎因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)或过氧化氢(H₂O₂)的作用下,血管黏附分子的基因表达迅速上调,中性粒细胞黏附力提高,使白细胞向炎症区域的迁移发生延迟,进而降低炎症的强度^[16]。

3.3 调控 NF- κ B 和 MAPK 信号转导通路

在免疫和炎症反应中,NF- κ B 和 MAPK 是至关重要的 2 类转录因子,它们的活化往往伴随着 *IL-6* 和 *TNF- α* 的基因表达上调^[32-33]。NF- κ B 的

经典信号转导途径中当细胞受外界信号如活性氧刺激后,激活 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶复合物,使 I κ B α 的部分位点氨基酸磷酸化,进而泛素化,使 NF- κ B 的核定位序列(nuclear localization signal, NLS)暴露,介导 NF- κ B 入核发挥转录功能,如结合炎症细胞因子的启动子而使炎症因子基因活化、表达^[34]。此外,核内 NF- κ B 的转录活性可被终止,一是通过 NF- κ B 启动子区的一段序列刺激 I κ B α 的重新合成,继而与核内的 NF- κ B 结合并把 NF- κ B 带到胞质中;二是通过共转录因子交换的方式如组氨酸去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)取代组氨酸乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT),减弱 NF- κ B 复合体和 DNA 结合能力,同时使 I κ B α 更容易结合到 NF- κ B 上。在激活的后期,p65 二聚体可以通过泛素化途径被降解。这种负反馈调节机制是独特的,代表着在炎症进程中,NF- κ B 发挥有限性调节,一旦负反馈途径被阻断,多个促炎因子如细胞因子和黏附分子等将同步表达增加。然后,黏附分子将从外周淋巴系统招募中性粒细胞和 T 细胞至炎症处,高表达 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 基因,更进一步刺激 NF- κ B 信号活化,导致炎症疾病扩散^[34-36]。

MAPK 信号通路在细胞增殖分化、炎症反应、免疫调节、细胞凋亡等生命活动中起重要作用^[32]。细胞凋亡信号激酶(apoptosis-signaling kinase, ASK-1)是 MAPK 通路的上游激动剂,还原型硫氧还蛋白与 ASK-1 结合,抑制其活化,当硫氧还蛋白由于 TRxR 活性降低转变为氧化形式时,ASK-1 被激活,导致 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)以及细胞外调节蛋白激酶(ERK)的磷酸化,启动下游信号转导机制,进而调控免疫细胞的增殖、凋亡以及炎症反应。

硒的抗炎机理主要是其对靶细胞的信号转导调控作用。研究表明,补硒通过抑制 MAPK 信号途径显著地降低了细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的主要促炎因子 TNF- α 和 COX-2 的基因表达^[37-38]。TNF- α 是黏附分子的强力诱导剂,ICAM-1、内皮白细胞黏附分子-1(endothelial leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)等招募白细胞跨越血管内皮层到达炎症区域促进内皮细胞炎症反应^[29]。这种背景下,NF- κ B 对黏附分子基因的转录是必不可少的。向

人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECS)添加亚硒酸钠,显著降低 TNF- α 诱导的黏附分子的表达,并呈剂量依赖性。因此,硒水平的提高可以通过 GPX 抑制 NF- κ B 的活化并减轻炎症反应^[29]。LPS 刺激的巨噬细胞添加外源硒后,主要由 COX-1 诱导形成的 15-脱氧- Δ 12,14-前列腺素 J2(15-deoxy Δ 12,14-prostaglandin J2, 15d-PGJ2)基因表达增加,并呈时间依赖性^[39]。这可能是机体通过抑制促炎基因的表达调控氧化还原反应,并进行自我保护的一种适应性机制。有研究证实,过表达 GPX 基因通过抑制 I κ B α 磷酸化和使 NF- κ B 核移位来降低活性氧含量,使 I κ B α 半衰期减半并加速其降解。硒水平增加阻抑了编码炎症因子的反式激活基因的表达,因此在抑制 NF- κ B 的基础上抑制了急性期反应蛋白(CRP)的释放。近年来,药物刺激乳腺上皮细胞研究其对 MARK 途径的报道逐渐增多^[40],微量元素硒、锌等对乳腺上皮细胞的炎症调节机制研究少有报道,笔者从小鼠乳腺炎模型、小鼠乳腺细胞炎症模型研究硒对炎症信号的调节作用,研究结果表明,外源添加亚硒酸钠,显著抑制 MARK 通路活化,降低了 p38、JNK 和 ERK 的磷酸化并呈剂量依赖性,促炎和炎症细胞因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、COX-2 和 TNF- α 等基因呈剂量效应表达下降^[41]。

4 小 结

目前奶牛饲料中补充外源性硒主要是为了预防机体硒元素的缺乏,防止白肌病等硒营养性疾病的发生。硒,特别是与维生素 E 联合应用能够预防乳腺炎的发生,并一定程度上降低临床型和隐性乳腺炎的发病率以及发病程度。因此,解析硒的抗乳腺炎机制,特别是阐明不同类型细菌感染后的抗炎机制将为临床补硒治疗措施的科学性提供理论基础。硒通过复杂而有序的方式调节炎症反应,现有研究结果仅明晰了部分调控机制。今后对哪些硒蛋白参与抑制乳腺炎症进程?硒蛋白是如何精细地调控炎症相关因子的分泌?炎症信号转导通路中的哪些分子起主要调节作用等都需要进行系统而深入的研究。

参考文献:

- [1] SALMAN S, KHOL-PARISINI A, SCHAFFT H, et

- al. The role of dietary selenium in bovine mammary gland health and immune function [J]. *Animal Health Research Review*, 2009, 10(1): 21-34.
- [2] DUNTAS L H. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms [J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2009, 41(6): 443-447.
- [3] KOHRLE J. Selenium and the thyroid [J]. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2013, 20(5): 441-448.
- [4] BOURNE N, WATHES D C, LAWRENCE K E, et al. The effect of parenteral supplementation of vitamin E with selenium on the health and productivity of dairy cattle in the UK [J]. *The Veterinary Journal*, 2008, 177(3): 381-387.
- [5] SMITH K L, HARRISON J H, HANCOCK D D, et al. Effect of vitamin E and selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms [J]. *Journal of Dairy Science*, 1984, 67(6): 1293-1300.
- [6] ERSKINE R J, EBERHART R J, HUTCHINSON L J, et al. Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in dairy herds with high and low somatic cell counts [J]. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 1987, 190(11): 1417-1421.
- [7] WEISS W P, HOGAN J S, SMITH K L, et al. Relationships among selenium, vitamin E, and mammary gland health in commercial dairy herds [J]. *Journal of Dairy Science*, 1990, 73(2): 381-390.
- [8] 周文彬, 余鹏湘, 缪建祖, 等. 硒和维生素 E 对奶牛胎衣滞留乳腺炎及受孕率的影响 [J]. *中国兽医科技*, 1993, 23(1): 30-31.
- [9] CEBALLOS-MARQUEZ A, BARKEMA H W, STRYHN H, et al. The effect of selenium supplementation before calving on early-lactation udder health in pastured dairy heifers [J]. *Journal of Dairy Science*, 2010, 93(10): 4602-4612.
- [10] CEBALLOS A, KRUIZE J, BARKEMA H W, et al. Barium selenate supplementation and its effect on intramammary infection in pasture-based dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2010, 93(4): 1468-1477.
- [11] 张克春, 徐国忠, 吴显实, 等. 日粮添加富硒益生菌对奶牛乳房炎和乳汁体细胞数的影响 [J]. *上海交通大学学报: 农业科学版*, 2010, 28(1): 59-63.
- [12] SHIBATA Y, MORITA M, FUWA K. Selenium and arsenic in biology: their chemical forms and biological functions [J]. *Advances in Biophysics*, 1992, 28: 31-80.
- [13] SPEARS J W, WEISS W P. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows [J]. *The Veterinary Journal*, 2008, 176(1): 70-76.
- [14] MCDOUGALL S, PARKER K I, WEIR A M, et al. Effect of application of an external teat sealant and/or oral treatment with a monensin capsule pre-calving on the prevalence and incidence of subclinical and clinical mastitis in dairy heifers [J]. *New Zealand Veterinary Journal*, 2008, 56(3): 120-129.
- [15] SORDILLO L M, AITKEN S L. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2009, 128(1/2/3): 104-109.
- [16] SORDILLO L M. Selenium-dependent regulation of oxidative stress and immunity in periparturient dairy cattle [J]. *Veterinary Medicine International*, 2013, 2013: 154045.
- [17] ERSKINE R J, EBERHART R J, GRASSO P J, et al. Induction of *Escherichia coli* mastitis in cows fed selenium-deficient or selenium-supplemented diets [J]. *American Journal of Veterinary Research*, 1989, 50(12): 2093-2100.
- [18] CONTRERAS G A, RODRIGUEZ J M. Mastitis: comparative etiology and epidemiology [J]. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2011, 16(4): 339-356.
- [19] WANG J, ZHANG Y, YUAN Y, et al. Immunomodulatory of selenium nano-particles decorated by sulfated *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, 68: 183-189.
- [20] NDIWENI N, FINCH J M. Effects of *in vitro* supplementation of bovine mammary gland macrophages and peripheral blood lymphocytes with alpha-tocopherol and sodium selenite: implications for udder defences [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1995, 47(1/2): 111-121.
- [21] 弓剑, 闫素梅. 硒对奶牛乳腺氧化应激与乳腺免疫功能的调节作用 [J]. *动物营养学报*, 2014, 26(3): 557-564.
- [22] AITKEN S L, CORL C M, SORDILLO L M. Immunopathology of mastitis: insights into disease recognition and resolution. [J]. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2011, 16(4): 291-304.
- [23] WALSH D M, KENNEDY D G, GOODALL E A, et al. Antioxidant enzyme activity in the muscles of

- calves depleted of vitamin E or selenium or both[J]. *British Journal of Nutrition*, 1993, 70(2): 621-630.
- [24] CHEN K J, YUAN S B, CHEN J, et al. Effects of sodium selenite on the decreased percentage of T cell subsets, contents of serum IL-2 and IFN- γ induced by aflatoxin B1 in broilers [J]. *Research in Veterinary Science*, 2013, 95(1): 143-145.
- [25] GURJAR A A, KLAESSIG S, SALMON S A, et al. Evaluation of an alternative dosing regimen of a J-5 mastitis vaccine against intramammary *Escherichia coli* challenge in nonlactating late-gestation dairy cows [J]. *Journal of Dairy Science*, 2013, 96(8): 5053-5063.
- [26] CAO Y Z, REDDY C C, SORDILLO L M. Altered eicosanoid biosynthesis in selenium-deficient endothelial cells[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 28(3): 381-389.
- [27] WEAVER J A, MADDOX J F, CAO Y Z, et al. Increased 15-*HPETE* production decreases prostacyclin synthase activity during oxidant stress in aortic endothelial cells[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, 30(3): 299-308.
- [28] SORDILLO L M, WEAVER J A, CAO Y Z, et al. Enhanced 15-*HPETE* production during oxidant stress induces apoptosis of endothelial cells[J]. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2005, 76(1/2/3/4): 19-34.
- [29] ZHANG F, YU W, HARGROVE J L, et al. Inhibition of *TNF- α* induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(2): 381-386.
- [30] D'AMICO T A, BROOKS K R, JOSHI M B M, et al. Serum protein expression predicts recurrence in patients with early-stage lung cancer after resection[J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2006, 81(6): 1982-1987.
- [31] DIEZ-FRAILLE A, MEHRZAD J, MEYER E, et al. Comparison of *L*-selectin and *Mac-1* expression on blood and milk neutrophils during experimental *Escherichia coli*-induced mastitis in cows [J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2004, 65(8): 1164-1171.
- [32] NEWTON R, HOLDEN N S. New aspects of p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) biology in lung inflammation[J]. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 2006, 3(1): 53-61.
- [33] TORNATORE L, THOTAKURA A K, BENNETT J, et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation[J]. *Trends in Cell Biology*, 2012, 22(11): 557-566.
- [34] MC GUIRE C, PRINZ M, BEYAERT R, et al. Nuclear factor kappa B (NF- κ B) in multiple sclerosis pathology[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2013, 19(10): 604-613.
- [35] AN M J, CHEON J H, KIM S W, et al. Bovine colostrum inhibits nuclear factor κ B-mediated proinflammatory cytokine expression in intestinal epithelial cells [J]. *Nutrition Research*, 2009, 29(4): 275-280.
- [36] CELEC P. Nuclear factor kappa B-molecular biomedicine: the next generation [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2004, 58(6/7): 365-371.
- [37] ZAMAMIRI-DAVIS F, LU Y, THOMPSON J T, et al. Nuclear factor- κ B mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW 264.7 macrophages in selenium deficiency [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 32(9): 890-897.
- [38] KIM S H, JOHNSON V J, SHIN T Y, et al. Selenium attenuates lipopolysaccharide-induced oxidative stress responses through modulation of p38 MAPK and NF-kappaB signaling pathways [J]. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, 2004, 229(2): 203-213.
- [39] KOYANI C N, WINDISCHHOFER W, ROSSMANN C, et al. 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis [J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 173(3): 472-480.
- [40] LI D P, FU Y H, ZHANG W, et al. Salidroside attenuates inflammatory responses by suppressing nuclear factor- κ B and mitogen activated protein kinases activation in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice [J]. *Inflammation Research*, 2013, 62(1): 9-15.
- [41] ZHANG W, ZHANG R X, WANG T C, et al. Selenium inhibits LPS-induced pro-inflammatory gene expression by modulating MAPK and NF- κ B signaling pathways in mouse mammary epithelial cells in primary culture [J]. *Inflammation*, 2014, 37(2): 478-485.

Regulation and Anti-Inflammatory Mechanisms of Selenium for Bovine Mastitis

ZHANG Wen^{1,2} ZHANG Naisheng^{2*}

(1. College of Wildlife Resources, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China; 2. College of Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, China)

Abstract: Bovine mastitis has a high morbidity during the periparturient and lactation period. As a result, mammary gland health and milk performance are affected, thereby causing worldwide economic losses. The trace element selenium (Se) reduces the morbidity and the severity of mastitis. This article provided an overview of the most recent researches in the fields of the relationship between the Se and bovine mastitis, the regulation of Se in the innate and adaptive immunity, and the regulation of Se on inflammatory response associated signaling pathways. The better understanding on the mechanisms of anti-inflammatory effects of Se can help during the improvement of mammary health of dairy cows. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2015, 27 (4): 1021-1027]

Key words: selenium; bovine mastitis; immune; anti-inflammatory; signaling pathway