

· 综述 ·

必需脂肪酸与免疫

张婷艳 综述 彭咏梅 审校

(复旦大学附属儿科医院, 上海 200032)

[中图分类号] R392 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2006)02-0169-03

过去几十年,由于发达国家膳食中脂肪摄入的变化,导致多种疾病的发病急剧增加。所以对脂肪酸,特别是必需脂肪酸(EFA)的研究已经成为如今营养学以及儿童保健学研究的重点。EFA不能在活的有机体内合成,只能从食物中获得。EFA和它的衍生物,长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA),对优化围产期胎儿和婴儿发育、作为膜的结构成分和功能调节器,起到关键性的作用,它们还能影响基因的表达和转录^[1,2]。多不饱和脂肪酸是指含有两个或两个以上不饱和双键的长链脂肪酸,根据其结构中甲基端起第一个不饱和双键所联结的碳原子在碳链中的位置不同,将此分为n-3, n-6, n-9等系列。我们通过对必需脂肪酸在免疫方面的研究进展的总结,可以更好地理解一些免疫相关性疾病的营养因素,有利于今后更好地开展免疫相关性疾病的预防及营养治疗工作。

1 必需脂肪酸与免疫反应

1.1 必需脂肪酸与口服耐受

在新生儿期,新生儿胃肠道会接触各种各样的微生物和食物相关性抗原。口服食物或外来蛋白质抗原通常会产生一种特异性免疫低反应状态,被称为口服耐受^[3]。这样,不能产生口服耐受将会导致过敏性疾病发生。已有流行病学资料显示目前某些非饱和脂肪酸摄入的增加与过敏性疾病的增加有关^[4,5]。早有食物敏感性肠病的小鼠模型中发现食物中限制n-6EFA可以削弱肠道中正在进行的炎症反应,近年来Nagakura等^[6]在人群试验中发现饮食中限制n-6EFA可以降低过敏反应的严重性。最近,Korotkova等^[7]在小鼠实验中发现母鼠摄入EFA后可以通过授乳影响其子代新生鼠对卵清蛋白口服耐受的产生,结果表明母鼠EFA缺乏组与EFA补

充组其后代鼠相比,更不能发生口服耐受,但母鼠EFA摄入并不影响其对卵清蛋白的口服耐受的产生。这个发现对于我们理解西方膳食结构与过敏发生率增加的关系有重要的意义。

1.2 必需脂肪酸与T细胞增殖

早有小鼠实验发现食物中给予富含n-3EFA的鱼油可降低其体外淋巴细胞增殖。后来,Thies等^[8]在健康老人的人群实验中发现增加饮食中 γ -亚麻酸(γ -LA)或鱼油可以降低其体外T淋巴细胞增殖。也有n-3EFA并不能降低其体外T淋巴细胞增殖的报道^[9,10],在某些情况下,还可以增加其增殖^[11,12]。但目前普遍接受的观点仍然是n-3EFA饮食可降低其体外T淋巴细胞的增殖。早有研究发现富含n-3EFA的鱼油饮食可以降低人群的迟发性超敏反应,而且在小鼠实验中也有同样的发现。为了证明n-3EFA是否影响体内淋巴细胞增殖,最近,Anderson等^[13]在动物实验中发现对体内CD4⁺T细胞增殖没有影响,相反,给予富含n-6EFA食物组小鼠其体内CD4⁺T细胞增殖显著高于低EFA组和高n-3EFA组。最近,Thanasak等^[14]在牛外周血的体外实验中发现,提高其外周血中 α -LA(n-3EFA)的水平,可显著降低外周血中有丝分裂原诱导的淋巴细胞水平。

1.3 必需脂肪酸代谢与免疫

饮食中的必需脂肪酸是二十烷类的前体。在衍生于花生四烯酸的二十烷类中的前列腺素E2具有免疫抑制作用。这样,饮食中脂肪酸的免疫调节作用至少与改变前列腺素的合成有关。前列腺素类通过与其同类的受体结合发挥生物学效应。目前发现有四种类型的前列腺素受体(EP1, EP2, EP3和EP4)。虽然已清楚知道EP受体与G蛋白偶联腺苷酸环化酶结合后刺激细胞内钙,但还不知道这些受体的级联信号转导途径。所以分析每种EP受体的信号转导途径及通过受体激活调节靶基因,将有助

[收稿日期]2005-08-01;[修回日期]2005-10-25

[作者简介] 张婷艳,女,硕士。主攻方向:小儿生长发育及其影响因素。

于理解脂肪酸通过调节前列腺素 E_2 的生物合成来影响免疫反应的机制。大量证据表明脂肪酸可以充当第二信使,信号转导分子的调节剂或转录因子。长链脂肪酸的酰化作用可以发生在各种信号分子,从而影响其细胞膜的置换和功能。饮食中的脂肪酸可以通过改变二分之一脂质调节剂的酰基结构来改变其功能特性。近年来不断增加的证据表明长链多不饱和脂肪酸和它们的代谢产物能够连接和激活过氧化物酶体增殖刺激受体(PPARs)。PPARs 是细胞核激素受体和转录因子,不仅可以调节脂质和葡萄糖代谢基因谱的表达,而且可以调节免疫和炎症反应。PPARs 也是饮食脂肪酸调节免疫反应的重要的细胞内靶点。现在已经明确脂肪酸可以参与各种受体相关信号转导途径的多个步骤^[15]。

2 必需脂肪酸与免疫相关性疾病

2.1 必需脂肪酸与遗传性过敏症

早有 Yu 等^[16]在比较过敏母亲与非过敏母亲前6个月初乳和成熟乳的脂肪酸成分时发现差异有显著性。后来,Karel 等^[17]在人群实验中也发现初乳和成熟乳必需脂肪酸成分有显著差异,初乳中 n-3EFA 和 n-6EFA 均低于成熟乳,而且成熟乳中低水平的 n-3EFA 是母亲和其后代遗传性过敏症发生的重要危险因素。近年来,Kaukauna 等^[18]在比较遗传性过敏症母亲及健康母亲饮食、母乳和血清脂肪酸时发现,虽然母亲饮食没有差异,但是遗传性过敏症母亲其母乳中 γ -LA (n-6EFA) 含量低于健康母亲,同样的,虽然遗传性过敏症小儿血清脂质片段中 n-6EFA 水平已经提高,但其磷脂中 n-6EFA 水平仍低于健康小儿,结果表明食物中 n-6EFA 不容易转移到母乳及血清磷脂,因此饮食中高比例的 n-6EFA、低比例的 n-3EFA 都是遗传性过敏症发生的高危因素。后来, Van 等^[19]在人群的随机双盲对照实验中发现早期给予有家族危险因素的小儿 γ -LA,虽然并不能阻止其遗传性过敏症相关因子的表达,如血清中总 IgE,但是能够缓解这些儿童幼年晚期遗传性过敏性皮炎的严重程度。最近, Abba 等^[20]给予早期遗传性过敏症和慢性遗传性过敏症狗的食物 EFA 的补充,发现前组血清中花生四烯酸(AA)显著低于后组,而后组血清中 γ -LA 显著低于前组,这说明遗传性过敏症不同阶段的狗对 EFA 补充会有不同的反应。

2.2 必需脂肪酸与哮喘

脂肪酸摄入失衡也可促进哮喘发生,富含 LA

的膳食能促进前列腺素 E_2 和 IL-4 生成。早已证实,补充鱼油能降低白三烯(LT)等前炎性介质产生,虽然对哮喘的临床治疗作用有限,但妊娠期脂质摄入的变化对胎儿免疫发育能产生较大的影响。妊娠晚期,母亲的营养摄入和胎盘的分布并不均衡,此时的营养不良也会对快速分化的免疫系统和 Th1/Th2 的活性平衡产生微妙的影响。后来在猪的动物实验中也发现 AA(n-6EFA)的代谢产物可以诱导气道对乙酰胆碱的高反应性。近年来,许多研究结果都发现哮喘和肥胖发病率呈上升趋势,而且往往是伴随发生。研究表明适应西方饮食不仅是导致肥胖的一个因素,而且不断摄入特殊营养素可以增加哮喘发生的频率和严重程度。现在认为哮喘主要是因为不断吸收柴油机微粒以及童年时期缺乏接触感染物或内毒素的机会,从而导致 Th2 免疫反应的偏移,引起细胞因子和白细胞产生增加。拮抗此炎症反应的包括抗细胞因子物和抗白细胞物。许多研究发现可以通过饮食干预降低哮喘发生的炎症程度,例如富含 γ -LA (n-6EFA) 和二十碳五烯酸(n-3EFA)的油类饮食^[21]。

2.3 必需脂肪酸与其它细胞免疫相关疾病

膳食中高 LA 的摄入,导致组织产生前列腺素 E_2 ,反过来抑制 Th1 细胞增殖及其细胞因子的产生,从而调节细胞免疫。细胞免疫中 Th1 细胞减少将加重一些相关疾病,如肺结核病、麻疹、肝细胞瘤、HIV 的二重感染和恶性营养不良。这就是为什么非洲的亚撒哈拉地区好发以上疾病,可能在于他们膳食的主食为 LA 高含量的玉米,抑制 Th1 细胞相关的细胞免疫^[22]。在给予富含 γ -LA (n-6EFA) 和 α -LA (n-3EFA) 的人群实验中,发现膳食组比对照组血浆中前列腺素 E_2 明显下降,证明黑葡萄籽油可通过降低血浆中前列腺素 E_2 产生来适度地提高免疫效应^[23]。

2.4 必需脂肪酸与肠道疾病

据报道^[24],小鼠的小肠肠段和大肠对 EFA 缺乏具有不同的敏感性,众所周知在感染性肠道疾病(IBD)和乳糜泻病人,氨基酸代谢产物明显增加^[25]。肠道的脂肪酸成分能够随着膳食的改变而变化,并且影响营养素的吸收。已经发现肠道乳糜泻活动期病人有肠黏膜 EFA 的显著缺乏。虽可肯定 EFA 影响免疫功能,但这些改变究竟是继发于感染,还是肠黏膜对不同的 FA 成分具有基因易感性差异,而造成这些改变,仍缺乏研究。

3 必需脂肪酸在免疫方面工作展望

我们主要通过对必需脂肪酸在免疫反应以及免疫相关性疾病方面的研究进展的总结,发现必需脂肪酸影响免疫系统的相关机制仍需要进一步的研究。现已可明确饮食中增加 n-3EFA,可以降低遗传性过敏症和哮喘的发生,饮食中 n-6EFA 含量过高,可以加重一些细胞免疫相关性疾病,例如肺结核病、麻疹、肝细胞瘤、HIV 的二重感染和恶性营养不良。这样,就可以部分通过饮食调节干预上述疾病的发生。所以,还需要进一步的实验研究制定合理的饮食结构,特别是 n-6/n-3EFA 的合理比例,来预防及干预上述疾病。

[参 考 文 献]

- [1] Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance[J]. Br J Nutr, 2000,83 (Suppl 1):S59-66.
- [2] Maloney CA, Gosby AK, Phuyal JL, Denyer GS, Bryson JM, Catterton ID. Site-specific changes in the expression of fat-partitioning genes in weanling rats exposed to a low-protein diet in utero[J]. Obes Res, 2003,11(3):461-468.
- [3] Strobel S. Immunity induced after a feed of antigen during early life: oral tolerance v. sensitization[J]. Proc Nutr Soc, 2001,60(4):437-442.
- [4] Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Rasanen L, Uhari M. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood[J]. Allergy, 2001,56(5):425-428.
- [5] Bolte G, Frye C, Hoelscher B, Meyer I, Wjst M, Heinrich J. Margarine consumption and allergy in children[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001,163(1):277-279.
- [6] Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma[J]. Eur Respir J, 2000, 16(5):861-865.
- [7] Korotkova M, Telemo E, Hanson LA, Strandvik B. Modulation of neonatal immunological tolerance to ovalbumin by maternal essential fatty acid intake[J]. Pediatr Allergy & Immun, 2004,15(2):112-122.
- [8] Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans[J]. J Nutr, 2001,131(7):1918-1927.
- [9] Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Muggli R, Albers R, et al. Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function[J]. Am J Clin Nutr, 2003,77(5):1287-1295.
- [10] Wallace FA, Miles EA, Calder PC. Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects[J]. Br J Nutr, 2003, 89(5):679-689.
- [11] Arrington JL, Chapkin RS, Switzer KC, Morris JS, McMurray DN. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids modulate purified murine T-cell subset activation[J]. Clin Exp Immunol, 2001,125(3):499-507.
- [12] Byleveld M, Pang G, Clancy R, Roberts D. Fish oil feeding enhances lymphocyte proliferation but impairs virus-specific T lymphocyte cytotoxicity in mice following challenge with influenza virus[J]. Clin Exp Immunol, 2000,119(2):287-292.
- [13] Anderson MJ, Fritsche KL. Dietary polyunsaturated fatty acids modulate in vivo, antigen-driven CD4⁺ T-cell proliferation in mice[J]. J Nutr, 2004,134(8):1978-1983.
- [14] Thanasak J, Muller KE, Dieleman SJ, Hoek A, Noordhuizen JP, Rutten VP. Effects of polyunsaturated fatty acids on the proliferation of mitogen stimulated bovine peripheral blood mononuclear cells[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2005,104(3-4):289-295.
- [15] Hwang D. Fatty acids and immune responses – a new perspective in searching for clues to mechanism[J]. Annu Rev Nutr, 2000, 20:431-456.
- [16] Yu G, Duchon K, Bjorksten B. Fatty acid composition in colostrums and mature breast milk during the first 6 months of lactation from allergic and non-allergic mothers[J]. Acta Paediatr, 1998,87(7):720-736.
- [17] Duchon K, Yu G, Bjorksten B. Polyunsaturated fatty acids in breast milk in relation to atopy in the mother and her child[J]. Int Arch Allergy Immunol, 1999,118(2-4):321-323.
- [18] Kankaanpää P, Nurmela K, Erkkila A, Kalliomaki M, Holmberg-Marttila D, Salminen S. Polyunsaturated fatty acids in maternal diet, breast milk, and serum lipid fatty acids of infants in relation to atopy[J]. Allergy, 2001,56(7):633-638.
- [19] Van Gool CJ, Thijs C, Henquet CJ, van Houwelingen AC, Dagnelie PC, Schrandt J. Gamma-linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis – a randomized controlled trial in infants at high familial risk[J]. Am J Clin Nutr, 2003,77(4):943-951.
- [20] Abba C, Mussa PP, Vercelli A, Raviri G. Essential fatty acids supplementation in different-stage atopic dogs fed on a controlled diet[J]. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl), 2005,89(3-6):203-207.
- [21] Sheldon SL, Surette ME. Diet and asthma: has the role of dietary lipids been overlooked in the management of asthma? [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003,90(4):371-377.
- [22] Black PN. The prevalence of allergic disease and linoleic acid in the diet[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999,103(2 Pt 1):351-352.
- [23] Wu D, Meydani M, Leka LS, Nightingale Z, Handelsman GJ, Blumberg JB, et al. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects[J]. Am J Clin Nutr, 1999,70(4):536-543.
- [24] Korotkova M, Strandvik B. Essential fatty acid deficiency affects the fatty acid composition of the rat small intestinal and colonic mucosa differently[J]. Biochim Biophys Acta, 2000,1487(2-3):319-325.
- [25] Carty E, De Brabander M, Feakins RM, Rampton DS. Measurement of in vivo rectal mucosal cytokine and eicosanoid production in ulcerative colitis using filter paper[J]. Gut, 2000,46(4):487-492.

(本文编辑:吉耕中)