

· 维生素与矿物质专栏 ·

微量营养素与人体免疫功能的研究进展

董媛 黄晓旭 蔡美琴

【关键词】微量营养素；维生素；矿物质；免疫

【中图分类号】151.1

【文献标志码】B

【文章编号】1674-635X(2012)06-0392-02

一直以来,微量营养素各自特有的生理功能得到广泛关注,而对其刺激免疫细胞和调节细胞因子等免疫调节作用的关注较少。本文对微量营养素与免疫功能的关系的研究进展进行综述。

1 维生素与免疫功能

CD4⁺T 细胞是 1,25-(OH)₂D₃ 作用的直接靶点,在功能上可分为 Th1 和 Th2,两者互为抑制性 T 细胞。当维生素 D 缺乏或维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)传递信号减弱时, Th1 细胞活动增强,而 Th2 细胞和调节性 T 细胞活动减弱,由此诱导出 Th1 优势免疫应答。1,25-(OH)₂D₃ 可通过以下机制调节 Th1/Th2 的免疫偏移:(1)下调 CD4⁺T 细胞生成 IL-2 和 IFN-γ,阻止 T 细胞的过度聚集和抗原呈递,并促进 Th2 相关细胞因子 IL-4 和 IL-5 的生成;(2)抑制 T 细胞向 Th1 和 Th17 分化,抑制 IL-2 的分泌,降低 CD4⁺T 细胞的分化;(3)促进 CD4⁺T 细胞分化时偏向 Th2 细胞。

1,25-(OH)₂D₃ 对树突状细胞(dendritic cells, DC)的抑制机制为:(1)下调共刺激分子,从而增加 DC 的免疫耐受性;(2)上调 DC 上的抑制性受体表达;(3)抑制单核细胞分化成 DC。最终效果是抑制 DC 的成熟,抑制 DC 呈递抗原和激活 T 细胞的作用,抑制 T 细胞的应答及增殖分化,诱导 T 细胞凋亡,从而增加机体的免疫耐受性。

部分自身免疫性疾病存在 VDR 基因的遗传多态性,因此 1,25-(OH)₂D₃ 作为一种新型的免疫调节剂被广泛用于阻止多种自身免疫性疾病的进展。Kamen 等发现 1,25-(OH)₂D₃ 在体外可抑制 DC 的成熟和活化,减少多克隆抗体的分泌及 anti-dsDNA 自身

抗体的产生,达到缓解系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的目的。Borba 等对 112 例活动期 SLE 患者的研究发现,血浆 1,25-(OH)₂D₃ 浓度与疾病的活动度呈负相关,且抗核抗体阳性患者的活性维生素 D₃ 水平也明显低于抗核抗体阴性患者。研究还发现,1,25-(OH)₂D₃ 可预防和治疗自身免疫性脑脊髓膜炎,预防和减轻各种急性慢性移植排斥反应,治疗肾衰患者因长期血透而导致的自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性下降,治疗甲状旁腺功能亢进。维生素 D 还可降低多发性硬化症的风险。

Sasazuki 等开展的一项为期 5 年的随机对照研究对 244 例研究对象膳食补充维生素 C,500 mg 组于观察期内发生 3 次及以上感冒的风险仅为 50 mg 组的 0.34 倍(95% CI: 0.12 ~ 0.97),但两组间感冒症状的严重性和症状持续期差异无统计学意义。然而, Douglas 等对 29 项研究共 11 306 例研究对象进行了 Meta 分析,发现膳食补充 ≥ 200 mg/d 的维生素 C 并不能降低一般人感冒的发生率(RR = 0.97, 95% CI: 0.94 ~ 1.00),但可以缩短感冒持续期并改善症状;其中 598 例涵盖马拉松运动员、滑雪运动员和士兵的亚组分析却发现膳食补充 ≥ 200 mg/d 的维生素 C 可以降低感冒发生风险(RR = 0.48, 95% CI: 0.35 ~ 0.64)。关于维生素 C 可否预防感冒的争论已经持续了 60 多年,造成研究结果差异的原因可能是补充剂量、持续时间、研究对象等因素,甚至流感病毒的演化。但是,人体补充维生素 C 可促进中性粒细胞和单核细胞的趋化性,促进 T 淋巴细胞对感染的应激性,增加细胞因子合成和免疫球蛋白分泌,通过抑制炎症因子表达和抑制 T 细胞凋亡信号机制来防止免疫-炎症反应失调。一项针对学龄前儿童的研究发现维生素 C 摄入量不足会导致 CD3⁺、Ig A 水平低于正常,从机制和分子水平证实维生素 C 缺乏会导致免疫力降低。

2 矿物质与免疫功能

锌是合成胸腺特异性激素胸腺素的必需成分,轻度缺锌会引起血清胸腺素活性下降,体内外实验均证实补锌可纠正该症状。此外,锌缺乏还会导致胸腺萎缩、脾脏细胞绝对数下降、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞生长受阻且凋亡加速、T 细胞依赖和非 T 细胞依赖的抗原反应降低、扁桃体发育不全、皮肤迟发性过敏反应减弱、淋巴细胞转化率降低、 $CD4^+/CD8^+$ 比值下降、Th1 细胞活性因子 IL-2 和 IFN- γ 显著减少、NK 细胞溶解酶活性下降、细胞毒性 T 细胞前体活性下降。

硒也具有免疫调节作用,可以刺激淋巴细胞增殖,活化细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞,上调淋巴细胞和 NK 细胞表面的 IL-2 表达,选择性降低 T 细胞抑制因子,增加 IFN- γ 的合成,增强吞噬细胞的细胞毒性作用。

3 复合微量营养素与免疫功能

国内在复合营养素与癌症方面仅有一项动物实验,该实验发现 β -胡萝卜素与维生素 E 合用可提高荷瘤小鼠 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ 的百分比以及 $CD4^+/CD8^+$ 比值,降低 $CD8^+$,各剂量均可促进化疗小鼠 IL-2 的表达和产生,荷瘤小鼠化疗后的免疫功能得到显著恢复。

于晓明等认为并发感染是糖尿病患者致死、致残的主要原因之一,而感染发生的主要原因是免疫功能低下和血脂异常。对特定糖尿病患者补充微量营养素可改善免疫功能,减少一般感染的发生,从而改善生活质量。2 型糖尿病患者补充微量营养素更加有效的原因是该人群容易发生营养素缺乏,机体抗氧化能力低下。于晓明等对 196 例 2 型糖尿病患者持续补充 8 种维生素和 3 种矿物质 6 个月,与对照组相比,干预组患者血清 IgE、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/$

$CD8^+$ 比值、白细胞数、淋巴细胞数和嗜碱性粒细胞数增加, $CD8^+$ 下降,且上呼吸道感染、甲沟炎、皮肤脓肿、阴道炎、尿路感染、牙龈炎、口腔溃疡发生率降低,而且发热时体温降低,发热持续时间缩短。由此可见,2 型糖尿病患者补充微量营养素有助于改善其免疫功能,降低一般感染发生率。

补充多种维生素和矿物质对于强化老年人的免疫功能有一定意义。Gariballa 等发现 225 例重症老年住院患者接受 12 种维生素和 10 种矿物质干预 6 个月后,生理功能和社会功能状态得到显著改善,因此指出口服营养素可改善重症老年住院患者的生活质量。60 例 70 岁以上老年人除常规饮食外联合补充叶酸、维生素 E 和维生素 B_{12} ,结果显示 NK 细胞的细胞毒性增加,发生感染的几率降低,说明营养补充可提高老年患者内源性免疫功能,从而有效抗感染。Barbara 等采用 18 种微量营养素对 763 例敬老院研究对象进行膳食干预,结果未能改善感染情况,研究对象年纪偏大,机体各项机能严重下降可能是造成干预无效的一个重要原因。该研究也存在局限性,痴呆患者在两组间的分配不均衡,而非痴呆患者本身的感染发生率更高。

综上,微量营养素经不同途径选择性地影响机体的细胞免疫和/或体液免疫功能,微量营养素摄入不足和体内水平失衡均可导致机体免疫功能失调,尤其是慢性营养素缺乏更容易引起机体免疫失调。充足且平衡的营养素水平对维持机体免疫功能有重要作用,经膳食补充复合微量营养素纠正营养素缺乏是改善机体免疫功能的有效途径。由于人体免疫系统存在诱导、抑制、受体调节等相互作用机制,为给营养素的合理补充和膳食指导提供依据,仍需开展更多研究。

(收稿日期:2012-06-18)