

· 综述 ·

## 增强免疫营养素研究进展

刘玉猛, 张碰, 刘英华\*

(解放军总医院第一医学中心营养科, 北京 100853)

**【摘要】** 营养素是食物中经过消化、吸收和代谢而维持生命活动的物质。近年研究表明, 一些营养素除了维持生命活动, 在调节免疫、抗疲劳、调节睡眠等多个方面也有十分重要的作用。提高机体免疫力对抵御病毒、细菌等微生物的入侵大有裨益。本文综述了增强免疫营养素的研究进展, 旨在为正确选择免疫增强剂提供参考。

**【关键词】** 营养素; 免疫; 微生物

**【中图分类号】** R186 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.02.034

## Research progress in immune-enhancing nutrients

LIU Yu-Meng, ZHANG Peng, LIU Ying-Hua\*

(Department of Nutrition, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】** Nutrients are substances that maintains life activities by being obtained from food through digestion, absorption and metabolism. Recent studies have shown that some of these nutrients play important roles in immunity regulation, anti-fatigue, sleep regulation and other aspects in addition to maintenance of life activities. Improving the immunity of the body is of great benefit to resist the invasion of viruses, bacteria and other microorganisms. This paper reviews the research progress of immune-enhancing nutrients in order to provide reference for the correct selection of immune-enhancing agents.

**【Key words】** nutrient; immune; microbe

Corresponding author: LIU Ying-Hua, E-mail: liuyinghua77@163.com

免疫是机体免疫系统识别“自己”与“异己”、并通过免疫应答排除“异己”、维持机体内环境稳定的一种生理学防御反应, 对于抵御病毒等微生物感染意义重大。当病毒进入机体后, 可刺激巨噬细胞、淋巴细胞及体细胞产生各种干扰素, 从而抑制病毒在细胞内增殖, 阻止病毒扩散。细胞免疫中自然杀伤细胞可与受病毒感染的细胞结合, 释放穿孔素, 诱导受感染细胞凋亡。体液免疫中特异性抗体可中和存在于宿主细胞外的病毒, 随后抗体和病毒结合物会被吞噬细胞吞噬和降解。营养素与机体免疫密切相关, 营养素摄取不足、某些营养素丢失都会导致机体免疫力下降。随着对营养素研究的不断深入, 很多营养素被发现具有增强免疫的作用, 它们被称为免疫营养素。如优质蛋白中的谷氨酰胺 (glutamine, Gln), 研究发现其是淋巴细胞增殖的关键营养素, 在细胞因子、巨噬细胞和中性粒细胞的产生过程中起着至关重要的作用, 对于抗病毒感染不可或缺<sup>[1]</sup>。 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 ( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,

$\omega$ -3 PUFA) 可结合 G 蛋白偶联受体 120 (G protein-coupled receptors 120, GPR120), 激活抗炎的 M1 巨噬细胞, 产生抗炎细胞因子<sup>[2]</sup>。维生素则可与树突状细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞相关受体结合, 调控细胞的分化和增殖。益生菌与益生元可帮助维持免疫稳态和肠道黏膜屏障的完整性<sup>[3]</sup>。然而最近一些对免疫营养素在重症患者中的应用研究结论不一致, 为此本文综述了这些增强免疫营养素的相关研究, 以期为正确选择免疫增强剂提供参考。

### 1 优质蛋白质

蛋白质是参与构成机体免疫系统的物质基础, 不仅是胸腺、脾脏等免疫器官的重要组成成分, 也是血液中抗体、补体等的主要构成要素, 其质的优劣和量的多少与免疫功能强弱密不可分。郭长江等<sup>[4]</sup>通过研究蛋白质营养不良大鼠血浆蛋白水平与细胞免疫功能的动态变化, 发现低蛋白水平饲养大鼠的血浆前白蛋白和 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群水平以及淋巴

细胞的转化速率均显著下降,改为 20%酪蛋白的饮食饲养大鼠 1 周后,血浆前白蛋白的水平恢复至正常,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群水平及转化速率变得缓慢。郑纪山等<sup>[5]</sup>通过蛋白质营养不良对小鼠血淋巴细胞影响的研究也得出相似结论。

优质蛋白质是指来源于肉、蛋、奶及大豆的蛋白质,其氨基酸组成与机体相近,吸收率较高,摄入充足,可保证机体免疫系统在病毒入侵时发挥作用,维持免疫细胞的功能。新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第 2 版)中也要求强化蛋白质供给,达到目标需要量 1.5~2.0 g/(kg·d),当蛋白质摄入不足时,建议标准整蛋白制剂基础上额外添加蛋白粉,以保证机体的高代谢需要及免疫系统的正常运行。

另外,部分氨基酸也与机体免疫功能密切相关,参与细胞免疫和抗体的合成。精氨酸(arginine, Arg)是一种条件必需氨基酸,广泛参与机体多种细胞的代谢活动,包括免疫调控、蛋白质代谢、肠道免疫、创伤愈合等<sup>[6]</sup>,它是机体多种组织和细胞重要生物信使一氧化氮的前体物质,通过一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化合成一氧化氮,发挥免疫调控作用。其还可改善肠黏膜的屏障功能,降低肠源性感染的发生率。但 Arg 的临床应用目前还存在争议。有研究表明 Arg 并不改善危重症患者的临床结局,反而会增高患者病死率<sup>[7]</sup>。其原因可能为大量一氧化氮合成后除了激活机体免疫细胞,也诱导产生大量炎症介质和自由基,从而加重炎症反应和组织损伤,因此 2016 年《美国肠外肠内营养学会成人重症营养支持指南》中不建议内科重症患者常规应用含 Arg 的营养制剂,仅限外科危重症患者术后使用,目的在于促进术后创面愈合<sup>[8]</sup>。Gln 在机体内含量非常丰富,主要储存于骨骼肌和肝脏中,是内源性谷胱甘肽的前体,应激状态下可转变为谷氨酸,进而合成抗氧化的谷胱甘肽,发挥抗炎和抗氧化作用。Gln 对细胞免疫及维持肠黏膜屏障完整性作用显著,是肠黏膜上皮细胞代谢的重要底物,可减轻肠道炎症、降低肠源性感染的发生风险。也有研究表明 Gln 可减少烧伤和创伤性危重症患者的并发症和死亡率,原因可能与 Gln 减少体液大量丢失有关<sup>[9]</sup>。2018 年欧洲肠外肠内营养学会重症营养指南推荐重症监护病房中除了烧伤和创伤患者,其他患者不推荐额外肠内补充 Gln<sup>[10]</sup>。其他氨基酸对机体免疫也有一定的影响,如异亮氨酸和缬氨酸缺乏会造成胸腺和外周淋巴组织功能损伤;色氨酸有助于抗体合成及发挥作用;苯丙氨酸和酪氨酸可增强

免疫细胞对肿瘤的免疫应答。但上述氨基酸的应用还处于实验研究阶段,其对免疫系统的影响还需进一步的临床研究。

## 2 ω-3 多不饱和脂肪酸

近年 ω-3 PUFA 因其较好的抗炎、调节免疫作用成为了营养研究的重点。二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是其主要活性成分,主要存在于深海鱼油中。ω-3 PUFA 具有减轻炎症反应、调节机体免疫、改善患者预后等多种功能<sup>[11]</sup>,其机制主要为通过抑制机体前列腺素和白三烯生成而减少促炎因子产生,抑制炎症反应;还能够抑制白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-2、IL-6 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等炎症因子的合成,减少单核细胞和淋巴细胞黏附,促进 T 淋巴细胞增殖,发挥调节和增强免疫作用。

ω-3 PUFA 在重症患者中的应用已得到了较广泛地研究。Pradelli 等<sup>[12]</sup>对应用富含 ω-3 PUFA 和常规肠外营养住院患者的感染风险进行了 Meta 分析,共纳入 49 项随机对照试验,结果表明应用 ω-3 PUFA 患者相比常规营养患者的相对感染风险低 40%,住院时间缩短约 2 d,败血症风险降低约 56%,死亡率无显著性差异。Palmer 等<sup>[13]</sup>的 Meta 分析结果也表明应用 ω-3 PUFA 肠外营养可缩短患者平均住院时间。因此 2018 年欧洲肠外肠内营养学会推荐可给予接受肠外营养患者富含 EPA/DHA 的肠外脂质乳剂,但不推荐常规给予凝血功能障碍者<sup>[10]</sup>。

## 3 维生素和矿物质

维生素和矿物质都对体液及细胞免疫起重要辅助作用,可提高机体抗感染能力。维生素 A 从多个方面影响免疫功能。(1)影响抗体生成。研究表明反复呼吸道感染患儿 IgG、IgA 水平与血清维生素 A 水平正相关,即维生素 A 缺乏会导致患儿抗体水平低下,免疫力下降<sup>[14]</sup>。其机制可能为维生素 A 缺乏时,Ⅱ型 T 淋巴细胞分泌 IL-4 和 IL-5 受限, B 淋巴细胞获得的刺激信号不强,从而影响抗体生成。另外维生素 A 也可直接参与抗体生成。(2)调节肠道菌群,减轻炎症反应。Xiao 等<sup>[15]</sup>通过对坏死性小肠结肠炎小鼠模型研究,发现使用维生素 A 和视黄酸治疗后,小鼠体内炎症因子水平均显著降低,且拟杆菌丰度明显升高。(3)增强自然杀伤细胞活性,减轻由类固醇激素引起的免疫抑制。

维生素 B<sub>6</sub> 参与机体核酸和蛋白质合成及细胞增殖,其缺乏时免疫器官及免疫系统均会受到影响。研究表明维生素 B<sub>6</sub> 缺乏动物的胸腺和脾脏发育不良,淋巴结萎缩,外周血淋巴细胞数均较少<sup>[16]</sup>。维生素 B<sub>6</sub> 缺乏会延缓小鼠生长发育,抑制淋巴细胞增殖,并干扰其分化<sup>[17]</sup>。

维生素 C 与机体免疫功能的关系最先受到重视,其对胸腺、脾脏、淋巴结等免疫器官的发育及作用均有显著影响,也可通过提高体内抗氧化剂水平增强免疫功能。维生素 C 增强单核吞噬细胞的杀菌作用,且与血清 IgG、IgM 水平正相关<sup>[18]</sup>。研究表明维生素 C 可预防呼吸道感染,常规每日摄入>200 mg 维生素 C 人群的感冒患病率显著低于未摄入人群,且患病天数较短,病情较轻<sup>[19]</sup>。

锌缺乏会影响机体免疫器官发育,导致细胞和体液免疫功能异常。另外还会影响自然杀伤细胞和单核吞噬细胞的功能,以及抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用及胸腺素的合成和活性<sup>[20]</sup>。缺锌患儿主要表现为胸腺萎缩,淋巴细胞减少,对病原微生物防御能力降低,伤口愈合缓慢等。硒是机体必需的微量元素之一,可提高血液中免疫球蛋白水平,增强实验动物对外来抗原产生抗体的能力。近几年其抗肿瘤和增强免疫作用越来越受到关注,机制可能是通过影响细胞表面二硫键来调节免疫应答<sup>[21]</sup>。

#### 4 益生元和益生菌

益生元是一类被宿主体内微生物选择利用且有益于宿主健康的物质,如低聚果糖和半乳糖。它和膳食纤维一样不能被机体消化,选择性促进宿主肠道有益菌的生长。益生菌被世界卫生组织定义为适当补充有利于宿主身体健康的活的微生物,目前多数益生菌属于乳酸菌和双歧杆菌属,具有抗氧化、免疫调节、抗菌等多种功效,不同的益生菌相互之间也可协同互补,共同发挥对宿主有益的作用。

益生元和益生菌主要在肠黏膜免疫和免疫刺激方面发挥重要作用。研究表明相比常规小鼠,使用抗生素处理的小鼠和无菌小鼠的肠道结构、肠道固有层及淋巴结的免疫细胞组成有显著差异,其肠系膜绒毛更细,隐窝更窄,CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量较少,充分说明肠道益生菌参与肠黏膜免疫系统的构建,促进免疫细胞分化,从而激活炎症和抗菌程序,抵御病原体入侵肠道<sup>[22]</sup>。益生元和益生菌对全身免疫也有一定作用。研究表明益生菌直接作用于宿主肠道,能更直接地增强免疫。肠道菌群可调节

T 淋巴细胞的增殖分化,刺激 T 淋巴细胞产生免疫应答,还能通过刺激调节性 B 淋巴细胞产生 IL-10、TGF- $\beta$  等抑制性细胞因子,从而影响其他免疫细胞和免疫球蛋白,抑制炎症发生。笔者团队开展的一项针对士兵免疫力的研究证实,口服补充益生菌可降低士兵的炎症反应,改善免疫功能,对预防呼吸道感染有一定益处<sup>[23]</sup>。

然而很多免疫调节机制是某类益生菌菌株或其代谢产物特有的,并不适用于其他益生菌。而且对免疫不全、免疫力极低或危重症患者,使用益生菌也有肠道细菌移位的风险,益生元相对安全。总之,肠道是一个开放复杂的微生态环境,不同的益生菌可能针对不同的人群,未来仍需确切的研究证据证实益生菌与免疫的相互关系。

综上所述,增强免疫的营养素可概括为优质蛋白质、维生素与矿物质、 $\omega$ -3 PUFA 以及益生元与益生菌。对于普通人或疾病早期患者,这些营养素均能很好地增强机体抵抗力,预防疾病进展;疾病危重期则需针对患者具体的临床表现和变化选择适当的营养素进行支持或治疗。

#### 【参考文献】

- [1] Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? [J]. J Nutr, 2001, 131(9 Suppl): 2515S-2522S. DOI: 10.1093/jn/131.9.2515S.
- [2] Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects[J]. Cell, 2010, 142(5): 687-698. DOI: 10.1016/j.cell.2010.07.041.
- [3] Zmora N, Bashiardes S, Levy M, et al. The role of the immune system in metabolic health and disease[J]. Cell Metab, 2017, 25(3): 506-521. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.02.006.
- [4] 郭长江, 徐琪寿, 韦京豫, 等. 蛋白质营养不良大鼠血浆蛋白水平与细胞免疫功能的动态变化[J]. 营养学报, 1996, 18(1): 30-34.  
Guo CJ, Xu QS, Wei JY, et al. The dynamic changes of plasma protein levels and cellular immunity in protein deficient rats[J]. Acta Nutr Sin, 1996, 18(1): 30-34.
- [5] 郑纪山, 唐祖明, 唐瀚满. 蛋白质营养不良对小鼠血淋巴细胞的影响[J]. 苏州医学院学报, 1997, 17(5): 836-837.  
Zhen JS, Tang ZM, Tang HM. Effects of protein deficiency on blood lymphocytes in mice[J]. Acta Acad Med Suzhou, 1997, 17(5): 836-837.
- [6] Nieves Jr C, Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: an unique perspective[J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56(10): 471-482. DOI: 10.1016/s0753-3322(02)00291-3.
- [7] Helminen H, Raitanen M, Kellosoalo J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients [J]. Scand J Surg, 2007,

- 96(1): 46-50. DOI: 10.1177/145749690709600109.
- [8] McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(3): 277-316. DOI: 10.1177/0148607109335234.
- [9] Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, *et al.* Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation[J]. Nutrients, 2018, 10(11): e1564. DOI: 10.3390/nu10111564.
- [10] Singer P, Blaser AR, Berger MM, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [11] Li D, Wahlqvist ML, Sinclair AJ. Advances in n-3 polyunsaturated fatty acid nutrition[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2019, 28(1): 1-5. DOI: 10.6133/apjcn.201903\_28(1).0001.
- [12] Pradelli L, Mayer K, Klek S, *et al.* Omega-3 fatty-acid enriched parenteral nutrition in hospitalized patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(1): 44-57. DOI: 10.1002/jpen.1672.
- [13] Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, *et al.* The role of omega-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 307-316. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182657578.
- [14] 刘春梅, 王淑华, 李文莉, 等. 反复呼吸道感染患儿血 IgG、IgA 与血维生素 A 水平的相关性研究[C]. 急诊医学临床学术探讨研究会, 2016: 402.
- Liu CM, Wang SH, Li WL, *et al.* Study on the correlation between blood IgG, IgA and blood vitamin A levels in children with recurrent respiratory tract infection[C]. Clinical Academic Research Board on Emergency Medicine, 2016: 402.
- [15] Xiao S, Li QP, Hu K, *et al.* Vitamin A and retinoic acid exhibit protective effects on necrotizing enterocolitis by regulating intestinal flora and enhancing the intestinal epithelial barrier[J]. Arch Med Res, 2018, 49(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.04.003.
- [16] Ueland PM, McCann A, Midttun O, *et al.* Inflammation, vitamin B6 and related pathways[J]. Mol Aspects Med, 2017, 53: 10-27. DOI: 10.1016/j.mam.2016.08.001.
- [17] Qian BJ, Shen SQ, Zhang JH, *et al.* Effects of vitamin B6 deficiency on the composition and functional potential of T cell populations[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 2197975. DOI: 10.1155/2017/2197975.
- [18] Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function[J]. Nutrients, 2017, 9(11): 1211.
- [19] Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 1: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.
- [20] Maeres M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation[J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 611: 58-65. DOI: 10.1016/j.abb.2016.03.022.
- [21] Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins and immunity[J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
- [22] Evoy D, Lieberman MD, Fahey TJ, *et al.* Immunonutrition; the role of arginine[J]. Nutrition, 1998, 14(7-8): 611-617. DOI: 10.1016/s0899-9007(98)00005-7.
- [23] 张新胜, 刘钊, 张永, 等. 口服补充益生菌对军事训练条件下士兵的感染发生率及其机体免疫功能的影响[C]. 2017 中国营养医学发展论坛暨全军营养医学大会论文集, 2017: 75.
- Zhang XS, Liu Z, Zhang Y, *et al.* Effects of oral probiotics on the incidence of infection and immune function of soldiers under military training conditions[C]. Proceedings of the 2017 China Nutrition Medicine Development Forum and the PLA Nutrition Medicine Conference, 2017: 75.

(编辑:王彩霞)

## · 消息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn