

维生素 E 对动物免疫功能影响的生理机制

黄志毅, 安立龙, 许英梅

(湛江海洋大学农学院动物科学系, 广东 湛江湖光岩东 524088)

[摘 要] 维生素 E 具有其特定的免疫功能, 能以免疫佐剂的形式发挥作用, 对人、动物免疫功能产生重要影响, 尤其是可以提高动物在应激状态下的免疫力。适当剂量的维生素 E 能增强抗体和补体的产生以及抗体对抗原的应答反应, 促进淋巴细胞的增殖、分化和细胞因子的产生, 提高免疫细胞的免疫功能和吞噬细胞的吞噬作用。维生素 E 作用于靶细胞, 通过细胞抗氧化作用、影响 PGE₂ 分泌与 Vc 和 Se 协同等来增强动物体液免疫、提高细胞介导的免疫应答、影响吞噬细胞功能, 进而影响机体免疫状态。

[关键词] 维生素 E; 免疫; 体液免疫; 细胞免疫

[中图分类号] S811.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-2528(2005)04-0004-204

VE 又名生育酚, 是一组生育酚与生育三烯醇衍生物的总称, 具有多种异构体形式, 其中以 α 生育酚活性最强。过去认为 VE 具有促进动物生殖, 维持中枢神经系统、心血管系统和骨骼肌的正常功能的作用, 近年来研究表明, VE 对动物免疫功能产生重要影响, 已有文献对 VE 通过增强体液免疫、提高细胞介导的免疫应答、影响吞噬细胞功能等作用作过探讨。本文主要从细胞水平、生物化学和内分泌水平论述 VE 影响动物免疫功能的机制。

1 VE 与动物免疫功能

1.1 VE 对畜禽免疫功能的作用

有试验表明, 产前给母猪注射 VE 或硒都能使初乳免疫球蛋白 M 水平升高, 母猪初乳中的 VE 水平与母猪饲料中 VE 添加水平成正相关, 添加 VE 可使初乳及常乳中的 VE 含量提高 6~35 倍。也就是说, 母猪在妊娠期必须有足够的 VE 摄入量, 才能保证乳猪在初乳中获得较高的 VE 及抗体, 以提高抗传染病的能力。每千克种鸡日粮中添加 150~450 IU VE, 其种蛋孵化出的雏鸡接种布氏杆菌抗原可产生较多的抗体; 每千克饲料添加 100 IU VE, 可以降低感染柔嫩艾美尔球虫雏鸡死亡率并能提高雏鸡增重。在接种新城疫疫苗的同时, 每千克饲料添加

300 mg VE, 雏鸡能产生较多的新城疫抗体。饲料中添加高剂量的 VE, 接种鸭瘟巴氏杆菌疫苗, 可以有效地改善鸭子对病毒和细菌性抗原的免疫应答^[3]。鸡群在亚临床法氏囊的感染下, 用高水平 VE 饲料(每千克 178 IU 含量)比用一般水平的 VE 饲料(每千克 48 IU 含量)饲喂肉鸡, 经济效益可以提高 10%。可见, 在畜禽机体防御系统受到刺激时, 采食添加高剂量的 VE 的饲料是十分有益的, 它能有效地改善畜禽的防御功能。沈敏等(1997)在产前产后给动物口服或注射 VE, 发现与产前相比, 中性粒细胞产生 SA、巨噬细胞产生 IL 21 和 MHC 类抗原表达的水平均无差异; 而未加 VE 组各项指标都降低。据此推断, 在奶牛产后早期添加 VE 可防止血液中粒细胞和巨噬细胞功能的抑制。史清河(1999)认为添加 VE 有益于反刍家畜免疫反应与乳房健康。

刘铀等(1999)在采用全价日粮并给予肉鸡饲喂高剂量的 VE, 证实其对免疫功能是有益的, 且这种作用对 30 日龄肉鸡的效果更为明显, 血清中 IgG 含量、淋巴细胞反应性、新城疫免疫应答及白细胞数等指标的变化规律基本一致。文杰等(1996)报道, 添加 VE 明显提高肉仔鸡血清 HI 抗体滴度, 表明添加 VE 可以增强鸡的体液免疫功能。曹永长等(1996)试验证实, 在新城疫 ND 油乳化疫苗中添加适量

[收稿日期] 2004207209

[基金项目] 湛江海洋大学科研基金, 广东省动物营养与饲料科学重点建设学科基金资助。

[作者简介] 黄志毅(1978-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 动物环境与高效无公害饲料。

VE 可以促进 ND 抗体的生成。

李强等(1994)对烧伤的小鼠投予 VE, 结果表明 VE 可防止烧伤动物体内 LPO 水平升高, GSH 含量明显提高, 免疫功能受抑制的程度明显小于未投 VE 组。提示 VE 可改善烧伤后动物免疫功能。梁华平等(1995)观察了 VE 对创伤小鼠细胞免疫功能及感染后死亡率的影响, 结果表明 VE 在体内的应用可明显恢复创伤后细胞免疫功能的受抑状态。

1.2 VE 对老年人免疫功能的影响

很多资料表明老龄化与免疫系统调节相关。这种变化使老年人感染性及肿瘤性疾病的发生率增加, 病后恢复延期, 合并症增多。美国老年人群调查显示, 40% 的老年人 VE 摄入量仅为正常量的 2/3, 60 岁以上的老年健康者, 每天补充 800 mg 的 2A2 VE, 连补 30 d, 可提高与年龄有关 T 细胞介导的功能降低的 3 项指标, 即迟发型超敏皮试、ConA 促有丝分裂应答和 IL2 产生。补充 VE 也与 PHA 刺激外周血单核细胞产生前列腺素的减少和血浆脂过氧化物水平有关。用小剂量 VE 对健康老人进行 6 个月补充后可观察到其免疫刺激作用。

1.3 VE 在提高应激动物免疫功能中的作用

大量研究表明, VE 可缓解热应激对动物的不良影响, 降低死亡率。VE 有抗氧化作用, 能提高机体的免疫功能, 在高温应激时有助于维持和提高抗体水平, 增加抵抗力, 促进采食, 表现出明显的抗应激效应。傅伟龙等(1995)用应激实验证明了高剂量的 VE 可提高机体应激前后的免疫功能, VE 可以作为一种免疫增强剂。刘铀等(1998)也用试验证明了在肉用鸡饲料中添加高剂量 VE 可明显改善热应激对鸡的不良反应。

2 VE 影响动物免疫的机制

虽然 VE 的作用机制至今尚不明确, 但从以下几方面考虑可以获得有价值的线索。

2.1 VE 作用的抗原的靶细胞

VE 的作用可能涉及多种细胞, 首先 VE 通过叶绿基尾的 13 个碳原子固定于双层膜碳氢化合物部位, 作为细胞膜脂质的一部分发挥抗氧化剂的作用; 其次, VE 可作为免疫系统普遍的刺激剂, 或者通过选择性影响某些调节细胞簇, 以提高免疫反应。

Reffett 等发现补充 VE 的羔羊抗副流感型 E 病毒二次免疫抗体增加, 并高于初次, 认为 VE 能增加形成抗体的细胞数量, 而不是增加单个细胞分泌或产生抗体的数量。VE 可能通过提高辅助 T 细胞

活性而有效刺激 B 淋巴细胞反应。Sakai 等认为 VE 可能通过 3 种途径促进 ConA 诱导的淋巴细胞的增殖作用: (1) VE 可以直接刺激对 ConA 反应特异的 T 细胞; (2) 由于 ConA 能激活淋巴细胞和 M5。因此, VE 可能通过提高 M5 功能来增强淋巴细胞增殖反应; (3) VE 直接作用于 M5 并且降低 PGE₂ 产生。长期大剂量补充 VE 可刺激老龄鼠骨髓不成熟 T 细胞数量增多, 并诱导不成熟 T 细胞分化和成熟, 导致成熟 T 淋巴细胞数量的增加, 因此 VE 是调节 T 细胞成熟与分化的重要因子。

VE 主要经肝脏、脾脏和肺脏中的 M5 摄取, 主要影响 M5 的辅助细胞功能和 Ia 抗原的表达, 使缺乏 VE 小鼠的 M5 不仅无辅助细胞功能, 而且可能具有抑制作用。补充高剂量 VE (500 mg/kg) 的大鼠肺灌流液中, 存在一种大分子 (MW > 1000) 的巨噬细胞激活因子 (MAF) 样物质, 该因子与补充 VE 后大鼠 AM 的吞噬活性增强有关。

2.2 对免疫系统的生化反应产生作用

VE 的一个重要功能是作为抗氧化剂起作用。免疫细胞膜上 VE 含量高于其它系统, 且免疫细胞含较多不饱和脂肪酸, 对自由基损伤更为敏感。因此, VE 可以通过生化作用方式调节免疫系统的功能。

2.2.1 影响细胞膜和细胞器膜的功能 缺乏 VE 的膜脂质过氧化反应可引起膜流动性改变, 从而影响淋巴细胞膜上受体分布, 改变淋巴细胞对靶细胞或抗原的识别与结合。在淋巴细胞增殖过程中, VE 通过防止细胞膜磷脂不饱和酰基链自发氧化作用而稳定膜流动性。VE 缺乏和脂质过氧化作用会减弱淋巴细胞线粒体膜去极化能力, 造成细胞器的大量丢失。因此, VE 的抗氧化性质可能直接影响淋巴细胞的免疫反应。

2.2.2 VE 调节前列腺素 E₂ 的合成 免疫细胞膜含有较多的不饱和脂肪酸如花生四烯酸, 花生四烯酸在酶作用下转化为过氧化代谢产物 PGE₂、白三烯等。PGE₂ 作为负向免疫调节剂, 在免疫反应中起重要作用, 主要表现在: (1) 抑制细胞因子 IL2 的产生、丝裂原和抗原诱导的淋巴细胞增殖、抗体产生、细胞毒 T 细胞活性; (2) 涉及早期细胞信号传导的控制: 抑制细胞内钙流动和一种 100 kDa 蛋白的酪氨酸磷酸化作用, 该蛋白能促进丝裂原刺激反应并刺激表达产生 IL2 的信号; (3) 调节 Th1 和 Th2 两种辅助 T 细胞亚群活性平衡, 抑制 Th1 产生 IL2, 增加 IL25 产生, 但不影响 Th2 细胞产生 IL24。

T 细胞经历增殖、分化及激活而完成免疫反应。丝裂原诱导的 T 细胞增殖由丝裂原、IL 21、IL 22 三种信号启动: 丝裂原刺激 T 细胞进入 G1 期, M5 产生的 IL 21 作用于 T 细胞产生 IL 22, IL 22 刺激细胞膜表达 IL 22 受体而使细胞进入 S 期, IL 22 信号作用的结果使 T 细胞完成细胞周期。已有多个试验表明补充 VE 可通过限制环氧化酶而抑制淋巴细胞和 M5 产生 PGE2, 从而上调 M5 产生 IL 21, T 淋巴细胞产生 IL 22, 促进淋巴细胞的增殖。

VE 对动物免疫功能的作用机制复杂, 可能是作为免疫刺激剂有选择地影响某些调节细胞簇, 也可能是由于其抗氧化剂性质通过维持或改变免疫细胞膜流动性和调节 PGE2 的合成而调节免疫反应。VE 对动物免疫功能的作用方式不只是简单的抗氧化剂作用, 其作用机制有待于进一步研究。

2.3 VE 影响动物免疫功能的途径

2.3.1 体液免疫 VE 可激活 B 淋巴细胞的抗原增殖, 参与从 IgG 到 IgM 抗体合成的转化。Ziem 2 lanski 等每天两次供给健康老年妇女 100 mg VE, 并在 4 个月和 12 个月后测定其血清中蛋白质和免疫蛋白浓度, 发现在 4 个月时总血清蛋白增加, 主要增加在 A2 和 B2 球蛋白部分。12 个月时在供给维生素 C 和 E 的试验组表现出 IgG 和补体 C₃ 水平明显增加。文杰等(1996)报道, 添加 VE 明显提高肉仔鸡血清 HI 抗体滴度, 这表明添加 VE 可提高鸡的体液免疫。

另外, VE 对鸡体液免疫激活有继代效应, 已证实, 当母鸡饲喂高水平 VE (150 mg/kg) 时, 后代鸡体被动转移抗体水平增加。

2.3.2 细胞免疫 细胞免疫主要由 T 细胞介导。林晓明等(1994)测定 61 例健康青年血清 VE 及 6 项免疫学指标, 表明 VE 能提高外周血 T 淋巴细胞数目, 对维持和增强人体细胞免疫具有一定作用, VE 能促进 T 淋巴细胞的成熟与分化, 也可能在免疫调节中起关键作用。文杰等(1996)试验结果表明: 日粮中高水平 VE (80 mg/kg) 可以提高 28 日龄肉鸡血液淋巴细胞转化率。

2.3.3 内分泌 VE 通过调控机体内分泌进而影响其免疫功能, 其作用机理到目前为止, 人们了解得并不多。对皮质醇来说, 它是由胆固醇转化而来的, 其中据认为细胞内 cAMP 含量的增高可加速胆固醇孕烯酮醇, 这是在皮质醇合成中的一个基本的和限制速率步骤, 也就是说, 细胞内 cAMP 的增多可导致皮质醇浓度上升, 而高剂量的 VE 可以减少前

列腺素的生成, 从而减少细胞内腺苷酸环化酶的活性, 使淋巴细胞内 cAMP 浓度下降进而使皮质醇的生成减少。对于甲状腺素来说, VE 可能通过增强机体的免疫功能而调节其分泌, 也可能通过 VE 直接作用于下丘脑、垂体前叶或甲状腺某部位而影响其分泌, 进而调节机体的免疫功能。刘铀等(1998)用热应激试验证实了 VE 可显著降低血清皮质醇含量, 提高甲状腺激素 T3 和 T4 浓度进而影响其免疫功能。刘铀等(1999)再次用热应激实验表明补给 VE 后肉鸡血清甲状腺激素显著增加, 血清皮质醇含量显著下降, 从而缓解机体的热应激状况。

2.3.4 VE 可以作为免疫佐剂 有试验结果证实, 疫苗中含 20% 和 30% VE 时, 能提高对 NDV、EDS76V 和 BDV 的体液免疫反应。这种作用可能与在疫苗接种部位, 矿物油的炎症效应和 VE 刺激免疫细胞活性之间达到良好的平衡有关。曹永长等(1996)用 ELISA 检测了用添加 VE 的 ND 油乳化灭活苗免疫的鸡群的 ND 抗体水平的变化规律, 结果显示, ND 油乳化疫苗中添加 VE 的第二组和添加 VE 及亚硒酸钠的第三组的免疫效果明显优于不添加 VE 的第一组, 认为造成免疫效果差异的原因主要是在 ND 油乳化疫苗中添加了 VE。VE 作为一种细胞内抗氧化剂, 能促进免疫球蛋白合成, 从而提高了机体的抗病能力。试验证明了 VE 能够促进 ND 抗体的合成, 可以作为 ND 疫苗免疫增强剂。

2.3.5 VE 与其它营养物质在动物免疫活动中的协同作用

2.3.5.1 与 VC 的协同作用 VC 和 VE 这两种抗氧化类维生素可影响一些动物的免疫反应。但 VE 与 VC 的联用的效果却不明显。文杰等(1996)用 VE 与 VC 结合, 观察到提高 VE 水平对肉仔鸡体内 VC 合成有促进作用, 但只有 VE 对免疫功能有影响。刘明江(1996)对犍牛补充 VE 和 VC 观察其免疫反应, 但结果却表明 VE 与 VC 添加剂对健康犍牛的免疫机能没有作用。刘军等(1998)给雌性小鼠灌胃 VE (100 mg/kg)、VE+ 维生素 C (300 mg/kg)、VE+ VC+ VB₂ (10 mg/kg), 每天 1 次, 连续 30 d, 结果显示: VE 明显增高了胸腺和脾脏重量, 增高了脾细胞对 ConA 和脂多糖的增殖反应, 以及增高了天然杀伤细胞和巨噬细胞对肿瘤细胞的毒性。VE 与 VC 联用, 小鼠胸腺重量明显大于仅给予 VE 组, 但未观察到 VC 或 VB₂ 对 VE 的上述免疫增强效应有明显的协同作用。

2.3.5.2 与硒元素 VE 与硒都有保护细胞免受

损害的作用。VE是细胞膜和亚细胞膜抗自由基的第一道防线,含硒的谷胱甘肽酶(GSH2Px)是第二道防线,两者相互配合并保护组织免受自由基的氧化。林潘平(1994)认为VE与硒两者可提高乳牛对乳房炎的抗病力。李泰万等(1995)用硒和VE对鸡新城疫油乳苗免疫效果进行观察,结果表明以含有VE和硒作为免疫调节剂的灭活ND油乳苗较为理想,HI较高,维持时间也长,个体间差异小。VE与硒协同配合,可以减少VE的用量,但硒的用量必须控制。程伶(1994)认为,添加VE时,可以刺激IgG在动物体内合成,而硒则能使生产IgM的细胞数增加,进而促进IgM抗体的合成。

3 展望

VE的营养免疫作用研究取得了很大的进展,今后将在更广阔的领域内进行更为广泛的研究,夏春风等(1995)认为,在ADS鼠补充VE可减少免疫球蛋白的产生,因而减轻高免疫球蛋白血症,补充VE能使由于逆转录病毒感染而引起的抑制性免疫应答增加,因此,可用于人或鼠ADS的治疗。Wang等发现,补充VE可使逆转录病毒感染小鼠引起的T细胞和B细胞增殖抑制明显恢复,并使NK细胞激活,推测在小鼠ADS的发展过程中,VE有助于恢复逆转录病毒诱导的免疫缺陷,表明VE可能作为调节HIV感染引起的人类免疫功能紊乱的一种潜在治疗剂。

参考文献:

- [1] 高宁,叶建锋 维生素E的免疫调节剂作用[J]. 国外医学卫生学分册, 2000, 27(1): 46- 50
- [2] 刘忠琛,张翠华 饲料中添加维生素E可提高畜禽的免疫效果[J]. 四川畜牧兽医, 1999, 2: 31
- [3] 刘钊,刘艳芬,罗东君,等 维生素E对肉鸡免疫功能的增强作用[J]. 中国兽医杂志, 1999, 25(6): 11- 13
- [4] 刘钊,刘艳芬,罗东君,等 维生素E防治肉鸡热应激机理的初步研究[J]. 中国家禽, 1999, 21(6).
- [5] 郭松林,谌南辉 维生素E的营养作用与免疫功能研究进展[J]. 动物科学与动物医学, 2000, 17(4): 22- 23
- [6] 翟少伟,高俊 维生素E对鸡的营养免疫作用[J]. 饲料研究, 2001, 8: 12- 14
- [7] 杨丽萍 维生素同禽类免疫[J]. 饲料博览, 1994, 26(4): 26
- [8] 沈敏 维生素E对奶牛免疫功能的影响[J]. 中国奶牛, 1997, 6: 16- 18
- [9] 史清河 维生素E对反刍家畜免疫反应与乳房健康的作用效应[J]. 饲料研究, 1999, 2: 13- 16
- [10] 文杰,林济华,王和民 日粮维生素E、抗坏血酸水平对肉仔鸡生长及免疫功能的影响[J]. 畜牧兽医学报, 1996, 27(6): 481- 488
- [11] 曹永长,毕英佐 维生素E对鸡新城疫疫苗效果的影响[J]. 中国兽医杂志, 1996, 22(8): 46- 47
- [12] 张强,李通 维生素E对烧伤小鼠免疫功能改善及其机制[J]. 营养学报, 1994, 16(1): 34- 38
- [13] 梁华平,王正国,田丰群,等 维生素E对创伤小鼠细胞免疫功能及感染后死亡率的影响[J]. 营养学报, 1995, 17(2): 152- 156
- [14] 任福林等 维生素E与免疫系统[J]. 国外医学免疫学分册, 1996, 3: 166

Physiology Mechanism of Effect of Vitamin E on Immune System for Animal

HUANG Zhiyi, AN Liliang, XU Yingmei

(The Department of Animal Sciences The College of Agriculture
University of Zhanjiang Ocean, Zhanjiang Guangdong 524088, China)

Abstract Vitamin E has specific immune function on pigs and poultry as forms of an addition and immunological adjuvant. Antibody, its immune response to antigen, complement are strengthened by appropriate supplement VE, accelerating proliferating and differentiation in lymphocyte, producing cytokine, enhancing immune function in immunocyte and phagocytosis in phagocyte. Vitamin E may improve the function in immune system by means of humoral immunity and cell mediated immunity and phagocytosis, with the mechanisms of antioxidant and reducing excreting PGE2. Meanwhile, prevention of stress with supplement VE may be obtained, as well as enhancing the immune function combination with other element.

Key words: Vitamin E; immune; humoral immunity; cell mediated immunity