

维生素 E 对机体免疫、生殖和发育功能影响的研究进展

徐建平, 周显青

(首都医科大学基础医学院实验动物学系, 北京 100069)

【摘要】 目的 介绍了维生素 E(V_E)对机体免疫、生殖和发育影响的研究进展。阐明了适当剂量的 V_E 对机体的体液免疫、细胞免疫、生殖和发育有明显的促进作用;而 V_E 缺乏,能抑制机体的免疫机能,降低对疾病的抵抗能力,导致生殖和发育的异常。

【关键词】 维生素 E; 免疫; 生殖; 发育

【中图分类号】 R151 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2006)08-0506-04

Advances in Research on the Effects of Vitamin E on Immunity, Reproduction and Development

XU Jianping, ZHOU Xianqing

(Department of Laboratory Animal Sciences, School of Basic Medical Sciences, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China)

【Abstract】 Objective In this paper, recent advances in research on the effects of vitamin E on immunity, reproduction and development in humans and animals were reviewed. It was shown that proper amount of vitamin E may promote evidently cellular and humoral immune responses, while dietary vitamin E deficiency can lead to impaired immune function, reduce resistance to diseases and result in abnormality of reproduction and development in human beings and animals.

【Key words】 Vitamin E; Immunity; Reproduction; Development

维生素 E(V_E)是人体内具有广泛生理功能的重要的脂溶性维生素,也是一种有效的抗氧化剂和免疫调节剂。 V_E 能够保护机体组织结构的完整性,促进机体正常的免疫和生殖功能,并在生命发育过程中起非常重要的作用^[1]。本文就 V_E 在免疫、生殖和发育方面的研究进展进行了综述。

1 V_E 对免疫功能的影响

1.1 V_E 对体液免疫的影响

上世纪 70 年代,国外著名学者 Tanaka 等^[1]研究发现, V_E 能够通过激活 B 淋巴细胞参与免疫球蛋白 IgM 到 IgG 生成的转化。日粮中添加适量的 V_E ,能明显提高肉仔鸡血清中 H_1 抗体的滴度,增强抵抗

大肠杆菌感染的能^[2];并增加抗感染性支气管炎病毒 (IBV) 特异性抗体的产生和对传染性法式囊病 (IBD) 的抵抗能力^[3]。给入孵 18 日鸡胚注射 10 IU 的 V_E ,能加强孵化后的鸡对绵羊红细胞 (SRBC) 的免疫应答反应,提高其血清中总免疫球蛋白及 IgG 和 IgM 的水平^[4]。这与 Muir 等^[5]的研究结果类似。给雏鸡腹腔内注射 SRBC 后,补饲不同剂量 V_E (10 ~ 300 mg/kg),其体内 IgG 和 IgM 抗体效价呈剂量依赖性增加^[6]。体外实验也表明, V_E 能加强巨噬细胞表面抗原受体和免疫调节细胞的联系,增加抗体的合成^[7]。

V_E 对母体免疫系统的作用可以直接影响后代。

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(30470278)。

[作者简介]徐建平(1963-),2003 级硕士研究生。电话:63294309,13522179563。

[通讯作者]周显青,博士,副教授。

在母鸡日粮中添加 V_E 150 mg/kg, 其仔鸡体内被动转移的 IgM 水平升高, 并能刺激仔鸡自身合成抗体。在母猪日粮中补充一定量的 V_E , 促进妊娠母猪体内免疫球蛋白的生成, 并促使其进入乳汁, 转移给后代, 提高仔猪血清中 IgG 的水平^[31]。

V_E 缺乏, 能抑制机体的体液免疫功能。Meydani 等^[8] 研究发现, 缺乏 V_E 的大鼠, 其空斑形成细胞数和对 SRBC 的凝集滴度显著降低; V_E 缺乏症雏鸡模型, 其血液中嗜中性粒细胞、IgG 及新城疫血凝抑制抗体滴度均明显低于正常对照组^[9]。但过高剂量的 V_E (> 100 mg/kg), 对机体免疫应答反应没有明显影响, 而稍高于维持正常生长发育的剂量对健康更有益^[10]。这表明, V_E 只有在一定的剂量范围内, 才能增强机体的体液免疫功能, 而这个剂量, 在不同的动物, 或同一动物的不同发育阶段, 可能不同。

1.2 V_E 对细胞免疫的影响

补充适当剂量的 V_E , 能促进巨噬细胞的趋化性, 增强吞噬功能, 使其对丝裂原的增殖反应能力增强, IL-2 释放增多, NK 细胞 (自然杀伤细胞) 活性增强, 增加抗寄生虫感染的能力^[11]。Lee 等^[12] 研究发现, 补充 V_E (233 mg/kg) 能促进正常人 T 淋巴细胞对丝裂原植物血凝素 (PHA) 和脂多糖 (LPS) 的反应, 提高 T 淋巴细胞的数量。 V_E 还能促进刀豆蛋白 A (Con A) 诱导的 T 淋巴细胞增殖, LPS 诱导的 IL-1 产生、-TNF 的细胞毒作用和细胞因子的活性, 有效地预防母牛产后引起的嗜中性粒细胞吞噬功能的下降, 增加鸡脾脏重量和淋巴细胞数量, 促进其抵抗细菌和病毒感染的能力, 增强虹鳟鱼巨噬细胞和嗜中性粒细胞数量与吞噬功能, 并促进溶菌素的分泌补充 V_E , 减少细胞内自由基生成, 对抗炎症因子引起的树突状细胞表型和功能变化, 转录起始因子 2、NF- κ B、蛋白激酶 C 和 P38MAPK 途径不能被激活, 异源性 T 淋巴细胞亚型 (CD4 + CD45RO, CD4 + CD45RA 等) 活性加强, 使 IL-2 和 IL-10 分泌增多, 诱导机体对外源性或自体抗原的耐受性^[13-17]。

缺乏 V_E , 可导致人和动物细胞免疫功能降低。Meydani 等^[18] 工作表明, 缺乏 V_E 的大鼠腹膜多形核细胞 (PMN) 的趋化作用受抑制; V_E 摄入不足, 能抑制鸡法氏囊、胸腺和脾脏的生长以及小鼠外周血液中淋巴细胞的增殖, 降低鸡中枢淋巴器官和脾脏的淋巴细胞总数^[19]。当人体缺乏 V_E 时, 迟发型超敏反应 (DHT) 明显受抑制, T 淋巴细胞对 Con A、PHA

的丝裂原反应降低, T 淋巴细胞增殖、分化、活化数量减少^[20]。不同动物模型的研究结果表明, V_E 缺乏抑制细胞免疫, 导致机体对各种抗原的易感性增加, 使多种疾病的发生率明显上升^[21], 增加奶牛产后乳房炎的发生率, 降低奶牛对寄生虫感染的抵抗力^[22]。

从以上两个方面的阐述中可以看出, 适当剂量的 V_E 能增加机体细胞免疫和体液免疫的功能, 由此使它能缓解一些临床病症。通过上调 T 淋巴细胞的功能, 影响信号传导途径, 增强老人免疫功能, 以降低老人流感和上呼吸道感染的发病率^[23]; 消除特异性综合症, 减少抗生素的使用量, 逆转与年龄有关的细胞免疫功能失调^[24]; 改善 HIV 感染者的症状和体征, 防止 HIV 的垂直传递, 并能阻止病情的进展^[25]; 使宫颈癌患者中性粒细胞数量和吞噬功能增强, CD8 (+) T 淋巴细胞增多, IgG 和 IgA 浓度升高^[26]; 降低肿瘤患者体内炎性介质的含量, 改善晚期结肠直肠癌患者的临床症状, 缓解肿瘤引起的细胞免疫和体液免疫反应的抑制, 机理可能与促进 T 淋巴细胞产生淋巴因子和 γ -IFN, 抑制致癌物的形成和活性, 加强细胞内信号传导, 增强其特异性细胞免疫功能等有关^[27, 28]。

2 V_E 影响免疫反应的作用机理

2.1 抗氧化理论

近年来, 许多研究强调了细胞内的抗氧化水平对于保护免疫功能的重要性。 V_E 被广泛认为是生物膜上重要的脂溶性断链抗氧化剂, 通过清除自由基, 抑制脂质过氧化反应的形成和链的延伸, 保护细胞膜的结构完整, 防止其遭受氧化应激损害。当动物体缺乏 V_E 时, 细胞的完整性受损, 无法维持细胞膜的流动性, 使细胞膜和细胞器膜在免疫调节中不能发挥正常作用。

2.2 前列腺素 (PG) 学说

随着免疫学和分子生物学技术的不断发展, 人们对 V_E 的免疫调节机制产生了许多新的认识。目前研究较为深入, 免疫-神经-内分泌学说中的 PG 学说得到普遍认可。 V_E 的抗氧化作用干扰细胞调节物 (PG 等) 生物合成的氧化通路已是明确的作用模式之一。 V_E 可能是通过防止花生四烯酸的过氧化反应而影响 PG 前体的合成, 也可能通过抑制环加氧酶活力, 而降低 PGE_2 的产生, 因为 PGE_2 的产生与环加氧酶的活性密切相关^[17]。

血清 PG 的水平与机体免疫功能呈负相关。 PG

(尤其是 PGE₂) 能抑制 T、B 淋巴细胞的功能及细胞因子的产生^[29]; V_E 可能通过抑制 PGE₂ 的合成, 干扰 cAMP 反应元件结合家族 (CREB₁ 和 CREB₂) 的功能, 以调节细胞介素的产生及淋巴细胞的分化、增殖和活化过程^[30-31]。

3 V_E 对生殖和发育的影响

在 V_E 发现的初期, 已证实其对动物的生殖和发育均有明显的影响。V_E 与哺乳动物的繁殖性能密切相关。补充适量的 V_E, 可改善怀孕期母体健康, 降低胎儿先天性缺陷、早产及低体重的发生率^[32]; 增加母猪产仔数, 降低母猪子宫炎、乳房炎和泌乳不足综合征等疾病的发生^[33]。在预产期最后 1 周, 补充 V_E, 可降低母牛胎盘滞留 (20%) 和乳房炎 (60%) 的危险性^[34]。给公兔补充 V_E, 能显著增加其射精量、精子总数和活力, 减少畸形精子和死精子的数量^[34]。但给雌性小鼠饲喂大剂量 V_E (104 ~ 198 mg/kg), 结果发现, 则使其卵巢黄体数减少, 左侧子宫角隐性流产的胚胎数增加, 产仔间隔延长, 产仔数下降, 断奶时雄性仔鼠存活率下降^[35]。这说明, V_E 只有在一定的剂量范围内才能改善机体的生殖机能, 剂量过高反而产生抑制作用。

V_E 能对抗生殖系统的氧化应激损害, 逆转由活性氧诱导的小鼠胚胎发育毒性, 提高胚囊的发育率, 也可以有效地缓解某些毒物对生殖系统发育的毒性作用^[36]。活性氧 (ROS) 的产生和精子膜的过氧化均可损伤精子的运动能力, 导致精子中段畸形和精卵融合障碍, 而 V_E 能保护精子免受损伤, 并缓解黄曲霉菌所诱导的小鼠睾丸生物化学变化, 及甲氧氯诱导的附睾和附睾精子氧化应激反应, 防止睾丸形态结构异常、精子数量和活动度的变化^[30,37,38]。每天给予 SD 雄性大鼠 V_E (20 mg/kg), 能够有效地对抗二恶英诱导的睾丸、附睾、精囊和前列腺重量的减轻, 及精子数量的减少^[39]。给雄性小鼠饲喂 VE, 也能有效地逆转由氯化汞引起的附睾精子数量减少和活力下降^[40]。

缺乏 V_E, 会导致一系列生殖系统的病症, 如雌鼠不易受精、习惯性流产、不孕症; 孕鼠 10 d 内妊娠中止; 雄鼠睾丸上皮变性、精子数量减少、不育症; 公猪睾丸退化等^[41]。在人体胚胎期和生长期, V_E 严重缺乏, 会导致婴幼儿神经系统发育畸形, 出现明显的结构和功能损害^[10,42]。如果儿童长期缺乏 V_E, 成年后, 可能引起神经系统后遗症, 并可发生进行性神经

系统疾病综合征, 如小脑运动失调、后索损害等^[43]。

4 结语

在营养学、免疫学以及自由基理论等方面的研究发现, V_E 对机体的免疫和生殖功能具有显著的保护作用。近一个世纪以来, 人们从不同的学科领域对 V_E 进行了多个角度深入的研究, 但仍然有许多问题尚不明确; 由于 V_E 作用机制较复杂, 在细胞分子水平方面, 还有待于进一步研究; V_E 有多种生物活性, 但在对疾病的治疗作用方面, 仍处于实验研究阶段。

参考文献:

- [1] Tanaka J, Fujiwara H, Torisu M. Vitamin E and immune response. Enhancement of helper T cell activity by dietary supplementation of vitamin E in mice [J]. *Immunology*, 1979, 38(4): 727 - 734.
- [2] 文杰, 林济华. 日粮 VE、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(8): 481 - 488.
- [3] 庞全海, 候洪平, 张春有. 妊娠母猪皮下注射维生素 E、硒对其哺乳仔猪体内免疫球蛋白的影响 [G]. 第二届国际微量元素与食物链学术研讨会论文集, 1998. 221 - 225.
- [4] Gre AB, Qureshi, -MFA. Enhancement of humoral and cellular immunity by vitamin E after embryonic exposure [J]. *Poult Sci*, 1997, 76(7): 984 - 991.
- [5] Muir WI, Husband AJ, Bryden, WL. Dietary supplement with vitamin E modulates avian intestinal immunity [J]. *Br J Nutr*, 2002, 87(6): 579 - 585.
- [6] Boar-Amponsem K, Price SC, Picard M, et al [J]. Vitamin E and immune responses of broiler pureline chickens. *Poult Sci*, 2000. 79(4): 466 - 470.
- [7] Gebremichael RP, Levy M, Corwin LM. Adherent cell requirement for the effect of vitamin E in vitro antibody synthesis [J]. *Nutr*, 1984, 114: 1297 - 1305.
- [8] Meydani SN, Hayek M, Coleman L. Influence of vitamins E and B6 on immune response [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, 669: 125 - 139.
- [9] 李艳飞, 石发庆, 王洪伟, 等. 雏鸡脑软化症免疫功能的研究 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2002, 2: 3 - 4.
- [10] Ramakrishna T. Vitamin E and brain development [J]. *Physiol Res*, 1999, 48(3): 175 - 187.
- [11] Alvarado C, Alvarez P; Jimenez L. De-la-Fuente, -M. Improvement of leukocyte functions in young prematurely aging mice after a 5-week ingestion of a diet supplemented with biscuits enriched in antioxidants [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(9 - 10): 1203 - 1210.
- [12] Lee CY, Wan MF. Vitamin E supplementation improves cell-mediated immunity and oxidative stress of Asian men and women [J]. *Nutr*, 2000, 130(12): 2932 - 2937.
- [13] Horvath ME, Gonzalez CR, Blazovics A, et al. Effect of silybinin and vitamin E on restoration of cellular immune response after partial hepatectomy [J]. *Ethnopharmacol*, 2001, 77(2 - 3): 227 - 232.
- [14] Spears JW. Micronutrients and immune function in cattle [J]. *Proc*

- Nutr Soc, 2000, 59(4) : 587 - 594.
- [15] Tengerdy AE, Heinzerling RH, Brown CL, et al. Enhancement of humoral immune response by vitamin E[J]. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1984, 44(2) : 221 - 226.
- [16] Musaev MU. Comparative study of the effects of thymalin and vitamin E on certain indices for local pulmonary protection in rheumatoid arthritis[J]. *Lik Sprava*, 2001, 4: 143 - 146.
- [17] Tan PH, Sagoo P, Chan C, et al. Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2005, 174(12) : 7633 - 7644.
- [18] Meydani SN. Vitamin E enhancement of T cell-mediated function in healthy elderly: mechanisms of action[J]. *Nutr Rev*, 1995, 53(4) : 52 - 58.
- [19] Moriguchi S, Muraga M. Vitamin E and immunity[J]. *Vitamin Horm*, 2000, 59: 305 - 306.
- [20] Kowdley KV, Mason JB, Meydani SN, et al. Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption [J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(6) : 2139 - 2142.
- [21] Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection[J]. *Leukoc Biol*, 2002, 71(1) : 16 - 32.
- [22] Bhaskaram P. Micronutrition malnutrition, infection and immunity: an overview[J]. *Nutr Rev*, 2002, 60(5Pt2) : S40 - 45.
- [23] Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Immunol Rev*, 2005, 205: 269 - 284.
- [24] High KP. Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(11) : 1892 - 1900.
- [25] Patrick L. Nutrition and HIV: part two-vitamin A and E, zinc, B-vitamins, and magnesium[J]. *Altern Med Rev*, 2000, 59(1) : 39 - 51.
- [26] Kandil OM, Abou Zeina HA. Effect of parenteral vitamin E and selenium supplementation on immune status of dogs vaccinated with subunit and somatic antigens against *Taenia hydatigena*[J]. *J Egypt Soc Parasitol*, 2005, 35(2) : 537 - 550.
- [27] Lebedev VV. The superoxide theory of pathogenesis and theory of disorders[J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2004, 2: 34 - 40.
- [28] Malmberg KJ, Lenkei R, Petersson M, et al. A short-term dietary supplementation of high doses of vitamin E increases T helper 1 cytokine production in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(6) : 1772 - 1778.
- [29] 张世珍,王兴亚,齐志明,等. 硒和 VE 在硒缺乏动物自由基代谢中作用机制研究[J]. *畜牧兽医学报*, 28(4) : 311.
- [30] Verma RJ, Nair A. Vitamin E ameliorates aflatoxin-induced biochemical change in testis of mice[J]. *Asian JA*, 2001, 3(4) : 305 - 309.
- [31] Wu D, Mura C, Beharka AA, et al. Age-associated increase in PGE2 synthesis and COX activity in murine macrophages is reversed by vitamin E [J]. *Am J Physical*, 1998, 275: C661 - 668.
- [32] Bendich A. Micronutrition in women's health and immune function [J]. *Nutrition*, 2001, 17(10) : 858 - 867.
- [33] Mahan DC. Effects of dietary vitamin E on sow reproductive performance over a five-parity period. Mahan, -D-C[J]. *Anim Sci*, 1994, 72(11) : 2870 - 2879.
- [34] LeBlanc SJ, Herdt TH, Seymour WM, et al. Peripartum serum vitamin E, retinol and beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease [J]. *Dairy Sci*, 2004, 87(3) : 609 - 619.
- [35] Yousef MI, Abdallah GA, Kamel KI. Effect of ascorbic acid and Vitamin E supplementation on semen quality and biochemical parameters of male rabbits [J]. *Anim Reprod Sci*, 2003, 76(1 - 2) : 99 - 111.
- [36] Tarin JJ, Perez Albala S, Pertusa JF. Oral administration of pharmacological doses of vitamin C and E reduces reproductive fitness and impairs the ovarian functions of female mice [J]. *Theriogenology*, 2002, 57(5) : 1539 - 1550.
- [37] Wang X, Falcone T, Attaran M, et al. Vitamin C and Vitamin E supplementation reduce oxidative stress-induced embryo toxicity and improve the blastocyst development rate [J]. *Fertile-Steril*, 2002, 78(6) : 1272 - 1277.
- [38] 陶勇,张美佳,谢辉蓉,等. 维生素 C 和 E 与哺乳动物生殖的关系[J]. *生理科学进展*, 2005, 36(1) : 74 - 76.
- [39] Latchoumycandane C, Chitra KC, Mathur PP. The effect of methoxychlor on the epididymal antioxidant system of adult rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2002, 16(2) : 161 - 172.
- [40] Latchoumycandane C, Mathur PP. Effects of vitamin E on reactive oxygen species-mediated 2, 3, 7, 8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin toxicity in rat testis [J]. *Appl Toxicol*, 2002, 22(5) : 345 - 351.
- [41] Rao MV, Sharma PS. Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice [J]. *Reprod Toxicol*, 2001, 15(6) : 705 - 712.
- [42] Bohles H. Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 1997, 67(5) : 321 - 328.
- [43] Guiraud-Chaumeil C, Battaglia F, Tranchant C, et al. Spinocerebellar ataxia and polyneuropathy secondary to vitamin E deficiency [J]. *Presse Med*, 1999, 28(10) : 524 - 526.

收稿日期 2006-04-24