

共轭亚油酸对免疫应激调控的研究进展

赖长华 李德发 尹靖东

(中国农业大学 动物科学技术学院, 北京 100094)

摘要 免疫应激常常引起动物生长抑制,对畜牧生产造成一定损害。本文介绍了免疫应激的特点及其影响动物生产的免疫学机制,并综述了共轭亚油酸对免疫应激动物生长和免疫功能的调控作用及调控机理。

关键词 共轭亚油酸;免疫应激;调控机理;综述

中图分类号 Q 45; Q 591.5

文章编号 1007-4333(2005)04-0027-04

文献标识码 A

Recent advance in modulation of conjugated linoleic acid on immunological stress

Lai Changhua, Li Defa, Yin Jingdong

(College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

Abstract Immunological stress induces growth depression, then lead to damage in animal production. The characteristic of immunological stress and its immunological mechanism to animal production were summarized, and the regulation of conjugated linoleic acid on growth and immune function of animal in immunological stress and its action mechanism were also elucidated in this review.

Key words conjugated linoleic acid; immunological stress; regulation mechanism; review

共轭亚油酸(CLA)是必需脂肪酸亚油酸(C18 2n-6)的一组异构物的总称,由于其分子结构中2个双键被共轭连接,表现出顺式及反式两种空间构型,从而具有广泛而多样的生物学特性。近年来,共轭亚油酸在动物营养中的作用日益受到关注,并逐渐成为研究的热点。研究表明共轭亚油酸具有营养重分配剂作用,可降低机体脂肪含量,提高瘦肉率^[1,2];共轭亚油酸还具有抗癌、抗动脉粥样硬化作用;低剂量的共轭亚油酸也有降低血脂和血液胆固醇的效应;另外,共轭亚油酸在不同动物模型中均表现出不同程度的免疫调控作用。本文仅就动物免疫应激以及共轭亚油酸对免疫应激的调控作一综述。

1 免疫应激及其对动物生产的影响

1.1 免疫应激的特点

免疫应激,又称免疫激发,在免疫学中指注入抗原以激发免疫应答。在动物生命过程中,有许多因素(包括各种感染、创伤和内部肿瘤等)都可引起免疫应激。在免疫应激的整个过程中,细胞因子尤其是由单核细胞和巨噬细胞产生的炎性细胞因子 IL-

1、IL-6 和 TNF- α 可介导系统的炎症反应,如发烧、食欲减退等,同时起着营养重分配剂的作用,即可使用于生长和骨骼肌蛋白质沉积的养分转而用于维持机体免疫应答的相关过程,主要包括免疫细胞的分化和增殖、抗体的合成及肝脏急性期蛋白质的合成等^[3-5]。炎性细胞因子的适量产生有利于机体抵御感染,但过多产生则会对机体造成不同程度的损伤。这些细胞因子特别是 TNF- α 在炎症条件下或某些炎性疾病中会引起病理反应。

1.2 免疫应激对动物生长和代谢的影响及其免疫学机制

动物在免疫应激情况下,采食量明显下降,结果动物生长缓慢,饲料利用率也降低。免疫应激期动物食欲的降低主要由 IL-1 和 TNF- α 介导,而 IL-1 对食欲的影响比 TNF- α 更大^[6,7]。免疫应激可降低猪的肌肉组织、脂肪组织、体蛋白及脂肪的生长或沉积速度,但相对于肌肉组织和体蛋白的沉积速度而言,脂肪沉积速度的降低幅度低于肌肉组织。此外,免疫应激还降低猪的胴体品质,使热胴体重、眼肌面积和瘦肉率降低,背膘增厚。

收稿日期: 2005-03-18

作者简介: 赖长华, 博士研究生; 李德发, 教授, 主要从事猪的营养与饲料加工研究, Tel: 010-62733588, E-mail: defali@pub-lic2.bta.net.cn

处于免疫应激状态的动物,机体的代谢也发生明显改变。主要表现在:(1)蛋白质周转速度加快,氮排泄量增加,外周蛋白质的分解加速,骨骼肌蛋白质的沉积减少,但肝脏急性期蛋白(acute-phase protein, ACP)合成量增加^[8];(2)细胞因子通过调节脂类代谢的关键酶活性而实现对循环系统及肝脏脂类代谢的影响,如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 一方面通过降低脂肪组织中脂蛋白脂酶的活性而降低甘油三酯的清除率;另一方面,它们可促进肝脏脂肪酸的合成和非必需脂肪酸的重新酯化,造成极低密度脂蛋白的增加^[8]。而 TNF- α 除了上述作用外,还能抑制脂肪组织中脂肪酸的合成及促进脂肪降解;(3)肝脏内葡萄糖的异生和糖原水解作用加强,导致葡萄糖生成量增加^[9],同时,骨骼肌、心肌等外周组织的葡萄糖摄取量减少^[10]。此时葡萄糖的氧化作用增强、转化为乳酸的速率加快,以满足特异性的细胞生成和参与免疫反应的组织代谢对能量的需要^[10];(4)矿物元素代谢中,血清铜含量升高而血清锌和铁含量降低^[3];(5)由于各种养分的代谢发生了变化,动物对这些养分的需要量也可能发生改变。另外,由于组织蛋白质的氨基酸组成与维持需要的氨基酸组成不同,使免疫应激猪的氨基酸需要的比例有所改变。

免疫应激抑制生长的机制主要有两方面:一是通过激活免疫细胞分泌炎症细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 而直接作用于外周组织,引起一系列降解代谢反应;二是通过直接作用于中枢神经系统或引发中枢神经系统细胞中细胞因子的合成,从而改变神经内分泌系统活动,减少了生长激素^[11]和 IGF-1 的分泌,增加了血浆类固醇激素水平,同时也促进了儿茶酚胺的分泌。而肾上腺素与糖皮质激素不仅对免疫系统有负反馈作用,同时也改变胃肠道机能,加速脂肪的分解与肌肉蛋白质的降解^[8]。因此,免疫应激对机体生长及畜牧生产造成很大的损失。

2 共轭亚油酸对免疫应激的缓解作用

2.1 对免疫应激动物生长的调控

Cook 等^[12]在关于营养调控免疫诱导的生长抑制研究中,首先证实了 CLA 具有缓解免疫应激引起生长抑制的作用,发现在给鸡注射 LPS 后,饲喂 CLA 的鸡生长没有受到影响,而饲喂对照日粮的鸡生长停滞或体重减轻。大鼠^[12]和小鼠^[13]的试验也表明,CLA 可防止免疫应激诱导的体重损失。同时,Miller 等^[13]在对比鱼油与 CLA 缓解内毒素引起

小鼠生长和采食量抑制的试验时发现,注射 LPS 后,饲喂 CLA 日粮的小鼠体重损失及采食量的降低要低于饲喂对照日粮和鱼油日粮的小鼠。腹膜注射交联葡聚糖也可导致免疫诱导的体重减轻^[3]。当给小鼠饲喂对照日粮或添加 CLA 的日粮并注射交联葡聚糖后,饲喂 CLA 的小鼠体重损失明显低于饲喂对照日粮的小鼠,而且饲喂 CLA 的小鼠因免疫引起的食欲降低程度显著低于饲喂对照日粮的小鼠^[14]。Bassaganya-Riera 等^[15]研究了 CLA 与环境应激对早期断奶仔猪生长的影响,结果表明较差的环境导致仔猪生长受阻,而日粮中添加 CLA 则可缓解这种由环境条件引起的生长抑制。Lai 等^[16]在仔猪日粮中添加 0、1%、2% 和 3% 的 CLA 研究 CLA 对断奶应激仔猪生长性能的影响,发现随 CLA 添加量的增加,断奶仔猪的平均日增重和平均日采食量均呈二次曲线增加($P < 0.05$),饲料转化效率也呈线性改善($P < 0.01$)。这些研究结果表明,CLA 可缓解免疫应激或其他应激引起的生长抑制,同时,这些结果也提示,CLA 的作用及其作用机制不存在种属差异。

2.2 对免疫应激动物免疫功能的调控

研究表明,CLA 能增强机体的非特异性免疫功能。仔猪日粮中添加 0.5% 或 1.0% 的 CLA,其血清总 IgG 水平较对照组显著升高^[17]。在大鼠日粮中添加 0.5% 和 1% 的 CLA 也使大鼠免疫球蛋白 IgA、IgM 和 IgG 含量增加,而 IgE 水平降低^[18]。Bontempo 等^[19]也发现,给断奶仔猪饲喂 0.5% CLA 4 周后,血清 IgG 和溶菌酶产量明显提高。

营养免疫学方面的研究发现,日粮 CLA 还可促进淋巴细胞的增殖。Michal 等^[20]首次报道,在美洲商陆丝裂原(PWM)刺激下,血淋巴细胞增殖率与 CLA 呈剂量依赖关系,ConA 及 PHA 诱导的淋巴细胞增殖也提高。Cook 等^[12]随后报道,给大鼠饲喂 0.5% 的 CLA 4 周后,PHA 诱导的淋巴细胞增殖明显提高。饲喂 CLA 的小鼠脾脏细胞在体外用 PHA 刺激时,也发现该细胞增殖率得到提高^[13]。类似的报道也表明 CLA 可促进淋巴细胞增殖。

CLA 对细胞因子的调节作用是不同的。CLA 可增加体外刺激的小鼠淋巴细胞白细胞介素-2(IL-2)^[21]和 LPS 刺激后仔猪的 IL-10 的产生,却使炎症细胞因子 IL-1、TNF- α 和 IL-6 的产生减少^[22],这提示 CLA 能增强免疫和抑制炎症反应。

日粮 CLA 对 CD8⁺ T 细胞的数量和功能都具有重要的调控作用。Bassaganya-Riera 等^[23]通过体

内疫苗接种和攻击的方法研究证实,CLA增强了外周血淋巴细胞的细胞毒性功能,并促进了T细胞受体细胞的增殖。在用伪狂犬病病毒(Prv)刺激猪的研究中,Bassaganya-Riera等(2002)^[24]发现,CLA可使Prv刺激猪的Prv特异性CD8⁺T细胞数量增加和功能增强。因此,通过CLA对这种特异的T细胞亚群进行营养免疫调控能增强对病毒性疾病的抵御作用。另外,Bassaganya-Riera等^[25]试验还表明,CLA与型环状病毒(PCV₂)的互作促进了CD8⁺T细胞的增殖,并抑制了CD4⁺T细胞的PCV₂-特异性IFN- γ 的产量。由此可见,日粮CLA是对参与获得性免疫和自然免疫的CD8⁺细胞的表型和效应器功能的调控来增强细胞的免疫功能。

对CLA不同的异构体研究结果表明,顺-9,反-11和反-10,顺-12 CLA具有重要的免疫调控特性。在小鼠中,对CD8⁺T细胞数量进行调控的主要是顺-9,反-11 CLA,而反-10,顺-12 CLA则不同程度的调控着B细胞功能,饲喂反-10,顺-12 CLA可提高小鼠脾脏淋巴细胞IgA的水平,相反,顺-9,反-11 CLA并不影响任一种Ig亚型的产量,但它却促进了小鼠淋巴细胞TNF- α 的产生^[26]。然而体外实验研究则发现,顺-9,反-11 CLA抑制了巨嗜细胞TNF- α 的产生^[27]。这些研究结果表明,两种CLA异构体对机体的免疫反应都起着调控作用,但它们的作用有所不同。

3 共轭亚油酸对免疫应激的调控机理

近年有报道认为,CLA对免疫应激尤其是炎症细胞因子(IL-1、IL-6和TNF- α)的调控可能与核转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)有关^[28]。PPAR主要参与对调节细胞因子表达的几种转录因子的活性调控,具有调节细胞分化、脂肪代谢、能量平衡和免疫反应等作用。由于CLA与PPAR的配体过氧化物酶体增殖物(PP)的结构与生理特性相似^[29],因此,人们认为CLA抗免疫应激的机制可能是通过激活PPAR实现的。Houseknecht等^[30]报道,日粮CLA的抗糖尿病作用与PPAR有关,而且,CLA的异构体混合物在体外也能激活PPAR的反应元件。Lai等^[22]试验发现,CLA增强了LPS刺激仔猪外周血淋巴细胞PPAR的活性与脾脏和胸腺中PPAR mRNA的表达,同时抑制了由LPS刺激引起的IL-1、IL-6和TNF- α 的产生与mRNA表达。

研究表明,PPAR在多种生理功能中起着关键

的调控作用。其中,PPAR对炎症细胞因子基因表达的调控已有比较清楚的阐述。炎症细胞因子的基因表达是在转录因子核因子(NF)- κ B的调节下启动的,而PPAR的配体可抑制转录因子活化蛋白-1(AP-1)、信号转导和转录活化因子-1(STAT-1)及NF- κ B等的活性。对于NF- κ B,PPAR配体抑制可诱导NF- κ B抑制因子(I κ B)激酶的活性。正常情况下,I κ B激酶促使I κ B磷酸化,导致NF- κ B靶基因的转录活化^[31]。而当NF- κ B受到抑制时,炎症反应则可得到缓解。研究表明,PPAR可能就是通过抑制NF- κ B和丝裂原激活蛋白(MAP)信号通路,从而抑制结肠黏膜IL-1和TNF- α 的产生^[32]。因此,Lai等^[22]认为,CLA是通过直接或间接作为PPAR的配体调节PPAR的mRNA表达和活性,后者再通过信号转导通路调控免疫应激过程中某些细胞因子的表达。

4 结束语

为了缓解免疫应激,通常采用尽量减少致病源与动物接触的机会,从而减少环境病原性或非病原性微生物对免疫系统的刺激;而对免疫应激导致的生长抑制也常通过抑制免疫反应来缓解。能否通过营养调控缓解免疫应激一直是营养学家关注的问题。大量的试验表明,CLA是一种既可增强动物免疫机能,同时又可降低炎症反应导致的诸如生长受阻等副效应的天然物质。因此,CLA在动物疾病防治和健康养殖中将发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Thiel-Cooper R L, Parrish F C Jr, Sparks J C, et al. Conjugated linoleic acid changes swine performance and carcass composition[J]. J Anim Sci, 2001, 79: 1821-1828
- [2] Dugan M E R, Aalhus J L, Jeremiah L E, et al. The effects of feeding conjugated linoleic acid on subsequent pork quality[J]. Can J Anim Sci, 1999, 79: 45-51
- [3] Klasing K C, Laurin D E, Peng R K, et al. Immunologically mediated growth depression in chicks: Influence of feed intake, corticosterone and interleukin-1[J]. J Nutr, 1987, 117: 1629-1637
- [4] Fong Y, Moldawer L L, Marano M, et al. Cachectin/TNF or IL-1 induces cachexia with redistribution of body proteins[J]. Am J Physiol, 1989, 256: R659-R665
- [5] Webel D M, Finck B N, Baker D H, et al. Time course of increased plasma cytokines, cortisol and urea nitrogen in pigs following intraperitoneal injection of lipopolysaccharide[J]. J Anim Sci, 1997, 75: 1514-1520

- [6] Ohgo S, Nakatsuru K, Ishikawa E, et al. Stimulation of cholecystokinin (CCK) release from superfused rat hypothalamo-neurohypophyseal complexes by interleukin-1 (IL-1) [J]. *Brain Res*, 1992, 593: 25-31
- [7] Daun J M, McCarthy D O. The role of cholecystokinin in interleukin-1-induced anorexia[J]. *Physiol Behav*, 1993, 54: 237-241
- [8] Johnson R W. Inhibition of growth by proinflammatory cytokines: An integrated view[J]. *J Anim Sci*, 1997, 75: 1244-1255
- [9] Webel D M, Finck B N, Baker D H, et al. Time course of increased plasma cytokines, cortisol and urea nitrogen in pigs following intraperitoneal injection of lipopolysaccharide [J]. *J Anim Sci*, 1997, 75: 1514-1520
- [10] Spurlock M E. Regulation of metabolism and growth during immune challenge: An overview of cytokine function[J]. *J Anim Sci*, 1997, 75: 1773-1783
- [11] Lang C H, Pollard V, Fan J, et al. Acute alterations in growth hormone-insulin-like growth factor axis in humans injected with endotoxin[J]. *Am J Physiol*, 1997, 273: R371-R378
- [12] Cook M E, Miller C C, Park Y, et al. Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune-induced growth depression [J]. *Poult Sci*, 1993, 72: 1301-1305
- [13] Miller C C, Park Y, Pariza M W, et al. Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic response due to endotoxin injection[J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 1994, 198: 1107-1112
- [14] Park Y, Albright K J, Liu W, et al. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice [J]. *Lipids*, 1997, 32: 853-858
- [15] Bassaganya-Riera J, Hontecillas-Magarzo R, Bregendahl K, et al. Effects of dietary conjugated linoleic acid in nursery pigs of dirty and clean environments on growth, empty body composition, and immune competence[J]. *J Anim Sci*, 2001, 79: 714-721
- [16] Lai, C H, Yin J D, Li D F, et al. Effects of dietary conjugated linoleic acid supplementation on performance and immune function of weaned pigs[J]. *Arch Anim Nutr* (Accepted), 2004
- [17] Corino C, Bontempo V and Sciannimanico D. Effects of dietary conjugated linoleic acid on some specific immune parameters and acute phase protein in weaned piglets [J]. *Can J Anim Sci*, 2002, 82: 115-117
- [18] Sugano M, Tsujita A, Yamasaki M, et al. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats. *Lipids*, 1998, 33: 521-527
- [19] Bontempo V, Sciannimanico D, Pastorelli G, et al. Dietary Conjugated Linoleic Acid Positively Affects Immunologic Variables in lactating sows and piglets[J]. *J Nutr*, 2004, 134: 817-824
- [20] Michal J J, Chew B P, Schultz T D, et al. Interaction of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid with carotene on cellular host defense[J]. *FASEB J*, 1992, 6: A1102
- [21] Hayek M G, Han S N, Wu D, et al. Dietary conjugated linoleic acid influences the immune response of young and old C57BL/6NCR1BR mice[J]. *J Nutr*, 1999, 129: 32-38
- [22] Lai C H, Yin J D, Li D F, et al. Conjugated linoleic acid attenuates the production and gene expression of proinflammatory cytokines in weaned pigs challenged with lipopolysaccharide [J]. *J Nutr*, 2005, 135: 239-244
- [23] Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Zimmerman D R, et al. Dietary conjugated linoleic acid modulates phenotype and effector functions of porcine CD8(+) lymphocytes [J]. *J Nutr*, 2001, 131: 2370-2377
- [24] Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Zimmerman D R, et al. Long-term influence of lipid nutrition on the induction of CD8(+) responses to viral or bacterial antigens [J]. *Vaccine*, 2002, 20: 1435-1444
- [25] Bassaganya-Riera J, Pgranichniy R M, Jobgen S C, et al. Conjugated linoleic acid ameliorates viral infectivity in a pig model of virally induced immunosuppression[J]. *J Nutr*, 2003, 133: 3204-3214
- [26] Yamasaki M, Chujo H, Hirao A, et al. Immunoglobulin and cytokine production from spleen lymphocytes is modulated in C57BL/6J mice by dietary cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid[J]. *J Nutr*, 2003, 133: 784-788
- [27] Yang M, Cook M E. Dietary conjugated linoleic acid decreased cachexia, macrophage tumor necrosis factor-alpha production, and modifies splenocyte cytokines production[J]. *Exp Biol Med*, 2003, 228: 51-59
- [28] Ricote M, Li A C, Willson T M, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation [J]. *Nature (Lond.)*, 1998, 391: 79-82
- [29] Su C G, Wen X, Bailey S T, et al. A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit inflammatory response[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104: 383-389
- [30] Houseknecht K L, Vanden Heuvel J P, Moya-Camarena S Y, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244: 678-682
- [31] Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive P, et al. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 544: 181-196
- [32] Desreumaux P, Dubuquoy L, Nutten S, et al. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) heterodimer. A basis for new therapeutic strategies[J]. *J Exp Med*, 2001, 193: 827-838