

# 脂肪酸免疫调节功能研究进展

徐晓燕<sup>1,2</sup>, 王加启<sup>1</sup>, 卜登攀<sup>1</sup>, 孙鹏<sup>1</sup>, 崔海<sup>1</sup>,  
赵小伟<sup>1</sup>, 孙妍<sup>1</sup>, 周凌云<sup>1</sup>, 赵国琦<sup>2</sup>

(1. 中国农业科学院 北京畜牧兽医研究所 动物营养学国家重点实验室 北京 100193;

2. 扬州大学 动物科学与技术学院 江苏 扬州 225009)

**摘要:** 随着对脂肪酸研究的不断深入,人们发现脂肪酸与机体的健康存在着密切的关系。近年来,脂肪酸与机体免疫系统的关系已成为研究的热点之一。笔者概述了脂肪酸的分类,着重归纳了饱和、单不饱和及多不饱和脂肪酸对机体免疫功能的影响,并阐述了脂肪酸影响免疫功能的作用机理。

**关键词:** 脂肪酸;免疫功能

中图分类号: Q946 文献标识码: A 文章编号: 1000-7091(2011)增刊-0239-04

## Research Progress of Fatty Acids in Immunoregulation Function

XU Xiao-yan<sup>1,2</sup>, WANG Jia-qi<sup>1</sup>, BU Deng-pan<sup>1</sup>, SUN Peng<sup>1</sup>, CUI Hai<sup>1</sup>,  
ZHAO Xiao-wei<sup>1</sup>, SUN Yan<sup>1</sup>, ZHOU Ling-yun<sup>1</sup>, ZHAO Guo-qi<sup>2</sup>

(1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, the Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China; 2. Institute of Animal Science & Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

**Abstract:** With continuous study of fatty acids, people realize the close relationship between fatty acid and the health of the body. In recent years, the research of the relationship between fatty acids and immune system has become one of the hottest topics. In this paper, research progress concerning the effects of saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on immune functions are presented. In addition, the mechanisms by which fatty acids might modulate immune functions are also elaborated.

**Key words:** Fatty acid; Immune function

过去数十年里,随着脂肪酸摄入模式的改变和免疫性疾病的不断增加,脂肪酸与免疫系统关系的研究日益受到重视。脂肪酸作为免疫细胞细胞膜的重要组成成分,其含量及组成的多样性会导致免疫细胞功能的差异。此外,多不饱和脂肪酸还能通过影响炎性介质及调控B淋巴细胞和T淋巴细胞的功能来实现对炎性反应的调节。笔者就脂肪酸调节免疫功能的机制及对免疫功能的影响进行综述。

### 1 脂肪酸的分类

脂肪酸是由碳、氢、氧三种元素组成的一类化合物,是中性脂肪、磷脂和糖脂的主要成分。脂肪酸的种类复杂,根据分子结构中碳链的长度可将脂肪酸

分为短链脂肪酸(碳链中碳原子少于6个)、中链脂肪酸(碳链中碳原子6~12个)和长链脂肪酸(碳链中碳原子超过12个)三类。而根据碳链中碳原子间双键的数目又可将脂肪酸分为饱和脂肪酸(SFA)、单不饱和脂肪酸(MUFA)及多不饱和脂肪酸(PUFA)。饱和脂肪酸不含双键,单不饱和脂肪酸在分子结构中仅有一个双键;多不饱和脂肪酸在分子结构中含两个或两个以上双键。随着营养科学的发展,发现双键所在的位置影响脂肪酸的营养价值,因此现在又常按其双键位置进行分类。双键的位置可从脂肪酸分子结构的甲基端开始编号,并以其第一个双键出现的位置的不同分别称为n-3族、n-6族、n-9族等不饱和脂肪酸。

收稿日期: 2011-10-18

基金项目: 国家“973”计划(2011CB100805)

作者简介: 徐晓燕(1987-),女,江苏南通人,硕士,主要从事反刍动物营养研究。

通讯作者: 王加启(1967-),男,研究员,博士生导师,主要从事反刍动物营养和牛奶质量改良研究。

## 2 脂肪酸影响免疫功能的机制

### 2.1 脂肪酸影响细胞膜的组成及流动性

细胞膜又称细胞质膜,是细胞表面的一层薄膜,由磷脂双层和相关蛋白质以及胆固醇和糖脂组成,其中脂类约占 42%。研究显示,调整动物日粮中脂肪酸的组成可以改变免疫细胞脂肪酸组成,增加日粮中的脂肪酸会使细胞膜中脂肪酸含量增加<sup>[1]</sup>。磷脂双分子层构成了膜的基本支架,它是轻油般的液体,具有流动性。饱和脂肪酸及不饱和脂肪酸均能影响细胞膜的流动性。用 PUFA 培养 Caco-2 细胞,可见 n-3 PUFA 的 (EPA、DHA) 能增加膜的流动性,并呈剂量反应<sup>[2]</sup>。Bateman 等<sup>[3]</sup>长期使用棕榈油处理 Caco-2 细胞,发现棕榈油可以破坏单层细胞结构的完整性。由于脂肪酸结构和性质的改变影响膜的流动性,进而改变膜连接酶、受体和离子通道功能。Leifert 等<sup>[4]</sup>对心肌细胞的研究发现 n-3 PUFA 是最强的钠离子通道抑制剂,而其他类型的脂肪酸的作用较弱。EPA 作用于血管肌细胞能减少静息细胞内钙离子的浓度,减少拮抗剂诱导的钙离子水平升高,抑制细胞因血小板来源生长因子所引起的迁移运动。同时,细胞内钾离子、钙离子水平能调节细胞因子 IL-2 的分泌,因而推测 n-3 PUFA 能改变细胞膜流动性从而影响离子通道,抑制细胞的炎症反应。

### 2.2 脂肪酸影响代谢产物的产生

细胞膜脂质双分子层中含有不同的磷脂,在内毒素、细胞因子、酵母多糖、氧自由基、细菌等刺激下,细胞膜各种磷脂酶活化,导致膜上磷脂中的不饱和脂肪酸在脂氧氧化酶(Lipoxygenase, LOX)和环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)的氧化作用下,产生各种类型的类二十烷酸。类二十烷酸,包括前列腺素、白三烯、凝血噁烷等,均能影响机体的免疫功能。大量研究表明 n-3PUFA 和部分的 n-6PUFA 可以通过产生类二十烷酸、细胞因子等发挥免疫抑制作用<sup>[5-7]</sup>,这可能是由于 n-3PUFA 与花生四烯酸(AA)竞争环氧化酶和脂氧氧化酶,AA 的代谢受到抑制,从而导致促炎类二十烷酸的产生减少。但也有研究显示 n-3 和 n-6PUFA 具有抗炎作用,如二高- $\gamma$ -亚麻酸能作为类二十烷酸代谢的竞争抑制剂,抑制促炎细胞因子的产生<sup>[8]</sup>。

### 2.3 脂肪酸影响信号的传导及细胞因子基因的表达

许多学者认为脂肪酸对免疫功能的影响,不仅仅在于脂肪酸能改变细胞膜的组成及代谢产物的产生,而且脂肪酸能影响信号的传导及细胞因子基因的表达。细胞信号转导途径方面的研究显示, n-

3PUFAs 除了作为甘油二酯的组成外,还能通过影响第二信使(甘油二酯及神经酰胺)的产生或作为调节因子调节受体介导的信号转导途径,最后影响基因表达<sup>[9]</sup>。Bomakaski 等<sup>[10]</sup>指出脂肪酸可以刺激辅助 T 细胞亚族 EL-4 释放细胞因子。他们发现在 IL-1 刺激下,EL-4 细胞内亚油酸明显升高,而亚油酸在低浓度时即可模拟 IL-1 的作用,使 IL-2 分泌增加。说明亚油酸及其代谢产物是一种调节淋巴细胞释放 IL-2 的常规介质,在细胞外特殊信使作用下释放进入胞浆。

### 2.4 脂肪酸影响细胞表面分子、粘附分子的表达及抗原的呈递

免疫系统会利用抗原呈递细胞表面的主要组织相容性复合体糖蛋白来引发同源 T 细胞的反应,从而清除抗原。已有大量的试验研究了 PUFA 对 MHCII 类分子表达及抗原呈递的影响。如使用鱼油胶囊(其中 EPA/DHA 为 3:2)处理 IFN- $\gamma$  刺激的单核细胞, MHCII 类分子的表达水平降低,且抗原呈递细胞呈递破伤风类毒素抗原至自体淋巴细胞的能力降低<sup>[11]</sup>。Sanderson 等<sup>[12]</sup>研究发现给动物饲喂富含鱼油的日粮,树突细胞表面 MHCII 类分子的表达受到抑制,这些树突细胞不能将钉形贝血蓝蛋白(KLH)呈递给 KLH 活化的脾细胞。在许多试验中也观察到 PUFA 可以抑制粘附分子的表达。Hughes<sup>[11]</sup>发现给人补充鱼油 21 d 后,除 MHCII 类分子的水平下降外,外周血单核细胞 ICAM-1 和 LFA-1 的表达也受到抑制。

## 3 脂肪酸对免疫功能的影响

### 3.1 饱和脂肪酸对免疫功能的影响

迄今为止,有关饱和脂肪酸影响免疫功能的研究甚少。有学者研究发现,巨噬细胞细胞膜中饱和脂肪酸含量增加时会使细胞膜僵硬,从而细胞膜的流动性降低,导致巨噬细胞的吞噬能力减弱<sup>[13]</sup>。Belur 和 Michael<sup>[14]</sup>使用棕榈油或油酸培养小鼠腹膜巨噬细胞,发现富含棕榈油的巨噬细胞内在化的细菌比正常腹膜巨噬细胞及油酸处理过的巨噬细胞低约 25%。

### 3.2 单不饱和脂肪酸对免疫功能的影响

动物试验研究表明橄榄油(富含油酸)与鱼油一样,可以调节免疫反应。研究发现,给 C57Bl/6 鼠饲喂不同脂肪酸组成的日粮,与低脂日粮组相比,饲喂橄榄油可以抑制肿瘤细胞的死亡<sup>[15]</sup>。Puertollano 等<sup>[16]</sup>给 Balb/c 鼠饲喂低脂日粮或含 200g 氢化椰子油、橄榄油或鱼油的日粮,研究体外细胞对单核细胞

增生性李斯特氏菌的反应,发现饲喂橄榄油不会影响T淋巴细胞的增殖,但会提高病原菌对脾细胞的细胞毒性,说明橄榄油可能有不利作用。但是,同样研究氢化椰子油、葵花油及橄榄油对Balb/c鼠噬菌能力的影响,发现橄榄油能增强噬菌能力以及增加IL-1的产生<sup>[17]</sup>。橄榄油对宿主保护的影响还需进一步研究。此外,橄榄油对人类的免疫功能几乎不起作用。不止一个试验发现,食物中的橄榄油对健康的中年男子仅起有限的免疫调节作用,因为它对淋巴细胞的增殖或NK细胞的活性没有影响,仅能降低细胞间粘附分子的表达<sup>[18]</sup>。橄榄油对人类的免疫功能缺乏作用,主要是因为与动物相比,人类食入的量较低<sup>[19]</sup>。

### 3.3 多不饱和脂肪酸对免疫功能的影响

多年来,人们已知多不饱和脂肪酸在机体的生长和发育上具有重要的作用<sup>[20]</sup>,而近些年来又发现PUFA(如亚油酸、亚麻酸等)可以调节免疫功能<sup>[21-22]</sup>。亚油酸或亚麻酸等PUFA可以通过 $\beta$ -氧化,储存于脂肪组织或细胞膜中,然后经过脱饱和、碳链的延伸形成合成类二十烷酸的前体物<sup>[23]</sup>。这些前体物也能作用于免疫系统,发挥免疫作用。

3.3.1 n-3 PUFA对免疫功能的影响 目前,一般认为n-3PUFA或其代谢产物能直接或间接地作用于免疫系统,继而抑制机体免疫作用的发挥以及炎症的发生。一些研究显示在食物中补充鱼油可以治疗风湿性关节炎<sup>[24-26]</sup>。补充含n-3PUFA的油脂会导致鼠类腹膜巨噬细胞的IL-1、IL-6及TNF- $\alpha$ 产生减少<sup>[27]</sup>。Endres<sup>[28]</sup>及Meydani等<sup>[29]</sup>给人体补充鱼油,同样观察到鱼油降低了外周血单核细胞产生TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的能力。但也有研究指出,鱼油对炎性细胞因子的产生没有影响<sup>[30-32]</sup>。产生这种不一致的原因可能是由n-3PUFA添加剂量的不同导致的。此外,动物试验表明,EPA和DHA具有免疫调节功能。研究发现,给鼠饲喂含EPA或DHA的日粮可以降低IL-2的分泌以及IL-2受体 $\alpha$ 链mRNA的表达<sup>[33]</sup>。然而,使用两种炎性动物模型研究发现,DHA和EPA具有不同的作用,一项研究表明DHA具有降低炎症反应的作用<sup>[34]</sup>,而另一研究发现EPA的抗炎作用更强<sup>[35]</sup>。

3.3.2 n-6 PUFA对免疫功能的影响 目前,对n-6 PUFA免疫调节功能的研究,主要集中在亚油酸上。刘小娟等<sup>[36]</sup>将亚油酸以口服、腹腔注射、耳静脉注射3种方式作用于小鼠,检测小鼠血清中细胞因子含量的变化,发现灌胃组中显著升高的细胞因子有IL-1 $\alpha$ 、Eotaxin和VEGF,显著降低的有IL-6、

IL-12(p40)、G-CSF和KC;腹腔注射组中炎症细胞因子IL-1和IL-17显著升高的同时也伴随着IL-4、IL-10抗炎细胞因子的显著升高,以及趋化因子G-CSF的显著降低;静脉注射组总体表现为促炎作用,IL-2、IL-5、IL-6浓度显著升高,抗炎细胞因子IL-3、IL-4、IL-9、IL-10、IL-12(p40)、IL-17浓度显著降低,说明不同的添加方式也会对机体的免疫功能产生不同的作用。

3.3.3 n-6/n-3 PUFA对免疫功能的影响 n-6 PUFA系列中的AA是类二十烷酸的主要前体物,它作为环氧酶及脂氧合酶的基质,产生具有促炎作用的细胞因子。n-3PUFA发挥免疫抑制作用的一个机制就是与花生四烯酸竞争作为环氧酶及脂氧合酶的基质,这样花生四烯酸的代谢受到抑制,从而减少了促炎类二十烷酸的产生。因此,n-6和n-3PUFA的不同比例对机体的免疫功能影响不同。Wander等<sup>[37]</sup>给健康的米格鲁猎犬饲喂n-6和n-3脂肪酸比例分别为31:1、5.4:1及1.4:1的日粮,发现n-6/n-3PUFA比例为1.4:1时,刺激犬单核细胞产生的前列腺素E2的量比比例为31:1时低52%,且皮下注射小鼠钥孔虫凝血蓝蛋白24小时后,其延迟型过敏反应最低。耿越等<sup>[38]</sup>研究不同比例的n-6/n-3PUFAs对小鼠前列增生及免疫功能的影响,发现当n-6/n-3PUFAs为5时,能明显降低促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的含量。

## 4 结语

综上所述,不同饱和程度、添加量及添加方式的脂肪酸对机体的免疫功能有着不同的影响。一般认为,饱和脂肪酸抑制机体的免疫机能,而不饱和脂肪酸需在提供适宜的添加量的前提下才能充分发挥免疫调节功能,否则免疫功能会有所下降。因此,畜禽养殖过程中,在日粮中添加脂肪酸时,需考虑脂肪酸的类型、添加剂量以及脂肪酸的添加方式,确保获得良好的经济效益和生产效益。

### 参考文献:

- [1] Stillwell W, Wassall S R. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid [J]. Chem Phys Lipids 2003, 126(1): 1-27.
- [2] Nano J L, Nobili C, Girard-Pipau F, et al. Effects of fatty acids on the growth of Caco-2 cells [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2003, 69(4): 207-215.
- [3] Bateman P A, Jackson K G, Maitin V, et al. Differences in cell morphology, lipid and apo B secretory capacity in Caco-2 cells following long term treatment with saturated and monounsaturated fatty acids [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1771(4): 475-485.
- [4] Leifert W R, McMurtrie E J, Saint D A. Inhibition of cardiac sodium currents in adult rat myocytes by n-3 polyun-

- saturated fatty acids [J]. *J Physiol* 1999 520: 671 – 679.
- [5] Kew S, Gibbons E S, Thies F *et al.* The effect of feeding structured triacylglycerols enriched in eicosapentaenoic or docosahexaenoic acids on murine splenocyte fatty acid composition and leucocyte phagocytosis [J]. *Br J Nutr* 2003 90( 6) : 1071 – 1080.
- [6] Costabile M, Hii C S, Melino M *et al.* The immunomodulatory effects of novel  $\beta$ -oxa  $\beta$ -thia and  $\gamma$ -thia polyunsaturated fatty acids on human T lymphocyte proliferation, cytokine production, and activation of protein kinase C and MAPKs [J]. *J Immunol* 2005 174( 1) : 233 – 243.
- [7] Meydani S N, Yogeewaran G, Liu S *et al.* Fish oil and tocopherol-induced changes in natural killer cell-mediated cytotoxicity and PGE<sub>2</sub> synthesis in young and old mice [J]. *J Nutr* 1988 118( 10) : 1245 – 1252.
- [8] Belluzzi A, Brignola C, Campieri M *et al.* Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in crohn's disease [J]. *N Engl J Med* 1996 334( 24) : 1557 – 1560.
- [9] Novak T E, Babcock T A, Jho D H *et al.* NF- $\kappa$ B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF- $\alpha$  transcription [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003 284( 1) : L84 – L89.
- [10] Bomalaski J S, Steiner M R, Simon P L *et al.* IL-1 increases phospholipase A<sub>2</sub> activity, expression of phospholipase A<sub>2</sub>-activating protein and release of linoleic acid from the murine T helper cell line EL-4 [J]. *J Immunol* 1992 148( 1) : 155 – 160.
- [11] Hughes D A, Pinder A C. N-3 polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes and inhibit antigen presentation in vitro [J]. *Clin Exp Immunol* 1997 110( 3) : 516 – 523.
- [12] Sanderson P, MacPherson G G, Jenkins C H *et al.* Dietary fish oil diminishes the antigen presentation activity of rat dendritic cells [J]. *J Leukoc Biol* 1997 62( 6) : 771 – 777.
- [13] Mahoney E M, Scott W A, Landsberger F R *et al.* Influence of fatty acyl substitution on the composition and function of macrophage membranes [J]. *J Biol Chem* 1980 255( 10) : 4910 – 4917.
- [14] Belur R, Lokesh and Michael Wrann. Incorporation of palmitic acid or oleic acid into macrophage membrane lipids exerts differential effects on the function of normal mouse peritoneal macrophages [J]. *Biochimica et Biophysica Acta* 1984 792( 2) : 141 – 148.
- [15] Wallace F A, Neely S J, Miles E A *et al.* Dietary fats affect macrophage-mediated cytotoxicity towards tumour cells [J]. *Immunol Cell Biol* 2000 78( 1) : 40 – 48.
- [16] Puertollano M A, de Pablo M A, Alvarez de Cienfuegos G. Relevance of dietary lipids as modulators of immune functions in cells infected with *Listeria monocytogenes* [J]. *Clinical Diagnostics and Laboratory Immunology* 2002 9( 2) : 352 – 357.
- [17] De Pablo M A, Ortega E, Gallego A M *et al.* Influence of diets containing olive oil, sunflower oil or hydrogenated coconut oil on the immune response of mice [J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 1998 25( 1) : 11 – 23.
- [18] Yaqoob P, Knapper J A, Webb D H *et al.* Effect of olive oil on immune function in middle-aged men [J]. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998 67( 1) : 129 – 135.
- [19] Yaqoob P. Monounsaturated fatty acids and immune function [J]. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002 56: S9 – S13.
- [20] Aaes-Jrgensen E. Essential fatty acids [J]. *Physiol Rev* 1961; 41: 1 – 51.
- [21] Calder P C. Dietary modification of inflammation with lipids [J]. *Proc Nutr Soc* 2002 61( 3) : 345 – 358.
- [22] Calder P C, Grimble R F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity [J]. *Eur J Clin Nutr* 2002 56 ( Suppl 3) : S14 – 9.
- [23] Cunnane S C, Ryan M A, Nadeau C R *et al.* Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis [J]. *Lipids* 2003 38( 4) : 477 – 84.
- [24] Kremer J M. Clinical studies of omega-3 fatty acid supplementation in patients who have rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am* 1991 17( 2) : 391 – 402.
- [25] Nielsen G L, Faarvang K L, Thomsen B S *et al.* The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial [J]. *Eur J Clin Invest* 1992 22( 10) : 687 – 691.
- [26] Geusens P, Wouters C, Nijs J *et al.* Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month double-blind controlled study [J]. *Arthritis Rheum* 1994 37( 6) : 824 – 829.
- [27] Yaqoob P, Calder P C. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages [J]. *Cell Immunol* 1995 163( 1) : 120 – 128.
- [28] Endres S, Meydani S N, Ghorbani R *et al.* Dietary supplementation with dietary fatty acids suppresses Interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation [J]. *J Leuk Biol* 1993 54( 6) : 599 – 603.
- [29] Meydani S N, Endres S, Woods M M *et al.* Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women [J]. *J Nutr* 1991 121( 4) : 547 – 555.
- [30] Schmidt E B, Varming K, Pederson J O *et al.* Long term supplementation with n-3 fatty acids. II. Effect on neutrophil and monocyte chemotaxis [J]. *Scand J Clin Lab Invest* 1992 52( 3) : 229 – 236.
- [31] Blok W L, Deslypere J P, Demacker P N *et al.* Pro- and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers fed various doses of fish oil for 1 year [J]. *European Journal of Clinical Investigation* 1997 27( 12) : 1003 – 1008.
- [32] Yaqoob P, Pala H S, Cortina-Borja M *et al.* Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions [J]. *European Journal of Clinical Investigation* 2000 30( 3) : 260 – 274.
- [33] Jolly C A, McMurray D N, Chapkin R S. Effect of dietary n-3 fatty acids on interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in activated murine lymphocytes [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998 58( 4) : 289 – 293.
- [34] Tomobe Y I, Morizawa K, Tsuchida M, Hibino H *et al.* Dietary docosahexaenoic acid suppresses inflammation and immunoresponses in contact hypersensitivity reaction in mice [J]. *Lipids* 2000 35( 1) : 61 – 69.
- [35] Volker D H, FitzGerald P E, Garg M L. The eicosapentaenoic to docosahexaenoic acid ratio of diets affects the pathogenesis of arthritis in Lew/SSN rats [J]. *Journal of Nutrition* 2000 130( 3) : 559 – 565.
- [36] 刘小娟, 庞广昌.  $\omega$ -6 亚油酸对小鼠免疫系统的调节作用 [J]. *食品科学* 2010 3( 23) : 375 – 379.
- [37] Wander R C, Hall J A, Gradin J L *et al.* The ratio of dietary (n-6) to (n-3) fatty acids influences immune system function, eicosanoid metabolism, lipid peroxidation and vitamin E status in aged dogs [J]. *J Nutr* 1997 127 ( 6) : 1198 – 1205.
- [38] 耿越, 刘连亮, 胥保华, 等. 不同比例 n-6/n-3 多不饱和脂肪酸对小鼠良性前列腺增生和炎症细胞因子的影响 [J]. *营养学报* 2010 32( 4) : 323 – 327.