



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.025

· 继续教育园地 ·

地中海饮食对类风湿关节炎影响的研究进展

蔡欣荣 向阳

[关键词] 类风湿关节炎; 地中海饮食; 炎症反应

类风湿关节炎(RA)是以滑膜炎为病理特征的慢性自身免疫性疾病,临床表现以晨僵、关节肿痛及关节活动受限为主,具有较高的致残率。流行病学调查显示,RA 可发病于任何年龄,但 80% 发生于 35~50 岁,多见于女性^[1]。糖皮质激素、非甾体抗炎药物、慢作用抗风湿药物、生物制剂是治疗 RA 的常用药物,可改善 RA 患者症状,延缓其病情^[2-3]。除药物干预外,RA 的饮食控制也是现今 RA 研究的一大热点,其中地中海饮食(MD)备受关注。MD 以大量的水果、蔬菜、坚果、健康脂肪(主要是橄榄油)及鱼肉为主,包括适当饮酒并减少红肉摄入。MD 被证实是一种最健康的饮食模式,能够降低恶性肿瘤和动脉粥样硬化的发生率,并被推荐为对炎症性疾病患者有益的饮食模式^[4-5]。Skoldstam 等^[6]比较了 MD 与普通西方饮食对 RA 活动性的影响,结果显示,在经过 12 周的干预后,MD 组 RA 患者的 28 关节疾病活动指数评分(DSA28)、健康状况评估问卷(HAQ)评分、生活质量评分(SF-36)均有所改善。在一项为期 3 个月、共纳入 56 例活动性 RA 患者的研究中发现,传统的 MD 可降低炎症反应活性(包括降低 C 反应蛋白水平)^[7]。Johansson 等^[8]在一项基于人群的病例对照研究中发现 MD 评分与 RA 的发病风险呈负相关,但这种关联只发生在男性和血清阳性的 RA 患者中。因此,MD 能够一定程度上抑制 RA 的炎症反应,降低 RA 活动性,在 RA 一级预防中具有重要意义。本文就 MD 对 RA 的影响进行阐述。

一、水果和蔬菜

水果和蔬菜中富含抗氧化剂,如维生素 C、维生素 E、类胡萝卜素及多酚类^[9]。氧化应激是指机体在遭受物理、化学、炎症等损伤时,组织和细胞产生的自由基与机体抗氧化系统之间失去平衡,活性氧在组织和细胞内过多蓄积,进而引起细胞损伤的过程。氧化应激参与 RA 的发病过程,主要表现在活性氧(ROS)增多、脂质过氧化、DNA 损伤及抗氧化能力下降^[10]。ROS 能破坏透明质酸的结构,抑制软骨基质形成,造成骨破坏。同时,氧化应激能诱发体内炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 等]的生成,导致机体抗氧化能力下降,进一步加重组织的炎症损伤^[11]。

蓝莓、草莓等浆果中含有丰富的多酚类化合物,如花青素、槲皮素等。蓝莓能够清除体内的 ROS,提高超氧化物歧化酶

(SOD)活性,具有较强的抗氧化能力^[12]。Figueira 等^[13]研究发现,在胶原诱导的关节炎(CIA)小鼠模型中,连续 13 天喂食蓝莓能够一定程度上减轻关节肿胀,抑制骨吸收及骨赘形成,改善关节功能。

柑橘类水果含有丰富的黄酮类化合物,如柚皮素。研究发现,柚皮素能够通过抑制核因子(NF)- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,抑制树突状细胞的成熟和 T 细胞增殖,减少细胞因子及趋化因子的生成^[14]。同时,柚皮素能够改善 CIA 小鼠的关节炎症,降低其脾脏内辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17 细胞的百分比。

二、不饱和脂肪酸

MD 中的脂肪主要来源于橄榄油,橄榄油中以油酸多见,主要是单不饱和脂肪酸(MUFA)。Rosillo 等^[15]采用特级初榨橄榄油喂食 CIA 小鼠,发现其体内血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)、基质金属蛋白酶(MMP)-3 及炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17 水平均降低。COMP、MMP-3 被认为与关节软骨基质破坏有关^[16-17]。因此,长期摄入橄榄油能够在一定程度上延缓 RA 的骨破坏。也有研究报道,MUFA 作为 MD 饮食的一部分,能够降低 RA 患者的疾病活动度^[18]。

鱼油和鱼肉中含丰富的多不饱和脂肪酸(PUFA),主要是 ω -3 脂肪酸,包括二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)及 α -亚麻酸(ALA)。Tedeschi 等^[19]采用膳食频率问卷调查表(FFQ)调查 176 例 RA 患者过去 1 年食用鱼肉的次数,发现食用鱼肉 2 次/周的患者 DSA28 评分低于 1 次/周的患者,且每周增加 1 份鱼肉,DSA28 评分降低 0.18。多项研究表明,摄入 ω -3 脂肪酸能够降低 RA 的发病风险,减轻 RA 的炎症反应,降低 RA 的活动度,增加 RA 患者的临床疗效^[20-22]。Galarraga 等^[23]研究发现,每日补充 2.2 g 的 EPA 和 DHA 能够使约 40% 的 RA 患者减少非甾体抗炎药 1/3 的用量,对于有胃肠道疾病和心血管疾病风险的 RA 患者,补充含 ω -3 脂肪酸的鱼油能够减少非甾体抗炎药物的用量,进一步缓解 RA 患者的病情。Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg 细胞)的比例失衡是 RA 发病机制之一。Treg 细胞通过释放抑制性细胞因子 IL-10 和转化生长因子(TGF)- β 发挥抑制 T 细胞及抗原提呈细胞的功能,降低炎症细胞因子的产生及抑制抗体分泌而发挥免疫调节作用^[24]。 ω -3 脂肪酸能够抑制 IL-17 和 IL-6 的生成,上调 Treg 细胞的数量,使 Th17 细胞/Treg 细胞达到新的平衡,从而抑制 RA 的炎症反应,减轻 RA 的关节炎症^[25]。同时,EPA 和 DHA 能够抑制

花生四烯酸转化为前列腺素 E_2 (PGE_2) 和白三烯 B_4 (LTB_4), 从而发挥抗炎作用^[26]。细胞内 EPA 含量的增加能够抑制促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的生成^[27]。预防性 DHA 治疗能够降低 CIA 小鼠体内 II 型胶原抗体水平, 抑制促炎因子 IL-1 β 的生成, 进一步减轻关节炎症状^[26]。因此, 我们认为长期摄入 ω -3 脂肪酸能够减轻 RA 患者病情, 延缓关节和骨破坏, 健康人摄入 ω -3 脂肪酸能够降低 RA 的发病率。

三、红肉

Pattison 等^[28] 对 25 630 例志愿者进行为期 10 年的饮食调查, 其中 88 例志愿者发展为炎性关节病, 比较 88 例炎性关节病患者和 176 例对照者的饮食情况发现, 红肉 ($OR = 1.9, 95\% CI 0.9 \sim 4.0$)、肉制品 ($OR = 2.3, 95\% CI 1.1 \sim 4.9$) 及蛋白 ($OR = 2.9, 95\% CI 1.1 \sim 7.5$) 摄入量高的志愿者患炎性关节病的风险增加。红肉增加 RA 风险的机制尚未完全明确。红肉中含有 N-羟乙酰神经氨酸 (Neu5Gc), Neu5Gc 属于外源性唾液酸, 人体自身不能合成^[29]。Samraj 等^[30] 使用高液相质谱仪分析各种食物中 Neu5Gc 的含量, 发现 Neu5Gc 在大多数红肉 (如羊肉、猪肉、牛肉) 中广泛存在, 以牛肉中的 Neu5Gc 含量最高, 鸡肉、鱼肉中不含有 Neu5Gc。鼻咽部的非分型流感嗜血杆菌 (NTHi) 通过特定的唾液酸合成酶、唾液酸转移酶摄取食物源性的 Neu5Gc, 用以修饰自身表面的脂寡糖 (LOS), 并将 Neu5Gc 表达为具有免疫原性的表位抗原, 从而诱发体内抗 Neu5Gc 抗体的产生^[31]。Neu5Gc 与抗 Neu5Gc 抗体结合产生炎症反应, 促使体内炎症因子 [如 IL-6、血清淀粉样蛋白 A (SAA) 等] 生成增多, 此过程被认为与恶性肿瘤及慢性炎症的发生有关^[32]。

综上所述, 水果和蔬菜含有丰富的抗氧化剂, 能够清除 RA 患者体内的 ROS, 提高 SOD 活性, 减轻 RA 的氧化应激反应, 抑制 RA 的炎症反应。橄榄油、鱼油及一些种子中含有不饱和脂肪酸, 分别为 MUFA、 ω -3 脂肪酸, 其通过降低炎症因子水平发挥抗炎作用。而红肉中含有 Neu5Gc, 外源性 Neu5Gc 与体内抗 Neu5Gc 抗体结合产生炎症反应, 进而参与 RA 的慢性炎症过程。因此, 大量摄入水果、蔬菜、橄榄油并减少红肉摄入能够降低 RA 活动度, 改善 RA 患者的关节炎症状, 延缓骨破坏。作为 RA 的一级预防, 加强对 RA 患者的饮食指导能够改善 RA 的症状及预后。至于 MD 能否降低 RA 的发病率尚需进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al. Rheumatic diseases in China [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1): R17.
- [2] 范薇, 陈旭艳, 赖飞, 等. 小剂量糖皮质激素联合艾拉莫德治疗早期活动性类风湿关节炎的临床研究 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(9): 618-620.
- [3] 周涛, 许超平, 肖颖, 等. 药物联合血浆置换治疗难治性类风湿关节炎的临床观察 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(10): 689-692.
- [4] Bifulco M. Mediterranean diet: the missing link between gut microbiota and inflammatory diseases [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(9): 1078.
- [5] Comee L, Taylor CA, Nahikian-Nelms M, et al. Dietary patterns and nutrient intake of individuals with rheumatoid arthritis and osteoarthritis in the United States [J]. *Nutrition*, 2019, 67-68: 110533.
- [6] Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(3): 208-214.
- [7] Hagfors L. Mediterranean dietary intervention study of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Food Nutr Res*, 2003, 49(1): 42.
- [8] Johansson K, Asklung J, Alfredsson L, et al. Mediterranean diet and risk

- of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 175.
- [9] Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, et al. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis [J]. *Nutr J*, 2003, 2(2): 5.
- [10] Mateen S, Moin S, Khan AQ, et al. Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152925.
- [11] 许家栋, 上官婉婉, 徐孟杰. 类风湿关节炎的氧化应激与 SOD 抗氧化研究进展 [J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(7): 65-70.
- [12] Basu A, Schell J, Scofield RH. Dietary fruits and arthritis [J]. *Food Funct*, 2018, 9(1): 70-77.
- [13] Figueira ME, Oliveira M, Direito R, et al. Protective effects of a blueberry extract in acute inflammation and collagen-induced arthritis in the rat [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1191-1202.
- [14] Li YR, Chen DY, Chu CL, et al. Naringenin inhibits dendritic cell maturation and has therapeutic effects in a murine model of collagen-induced arthritis [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(12): 1467-1478.
- [15] Rosillo MA, Sanchez-Hidalgo M, Sanchez-Fidalgo S, et al. Dietary extra-virgin olive oil prevents inflammatory response and cartilage matrix degradation in murine collagen-induced arthritis [J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(1): 315-325.
- [16] 潘解萍, 吴敏, 马英淳. 类风湿关节炎患者血清软骨寡聚基质蛋白水平及意义的研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12(9): 610-612.
- [17] Hiura K, Iwaki-Egawa S, Kawashima T, et al. The diagnostic utility of matrix metalloproteinase-3 and high-sensitivity C-reactive protein for predicting rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative patients with recent-onset undifferentiated arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(9): 2309-2314.
- [18] Cheng P, Wang J, Shao W. Monounsaturated Fatty Acid Intake and Stroke Risk: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6): 1326-1334.
- [19] Tedeschi SK, Bathon JM, Giles JT, et al. Relationship Between Fish Consumption and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(3): 327-332.
- [20] Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, et al. Clinical Benefits n-3 PUFA and γ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 325.
- [21] Proudman SM, James MJ, Spargo LD, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 89-95.
- [22] Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, et al. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(11): 1949-1953.
- [23] Galarraga B, Ho M, Youssef HM, et al. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 2008, 47(5): 665-669.
- [24] 李忱, 刘晋河, 董振华. 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞在类风湿关节炎免疫调节中的作用 [J]. *协和医学杂志*, 2016, 7(1): 53-56.
- [25] Kim JY, Lim K, Kim KH, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids restore Th17 and Treg balance in collagen antibody-induced arthritis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194331.
- [26] Olson MV, Liu YC, Dangi B, et al. Docosahexaenoic acid reduces inflammation and joint destruction in mice with collagen-induced arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(12): 1003-1013.
- [27] James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(1): 343S-348S.
- [28] Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 3804-3812.
- [29] Hayakawa T, Satta Y, Gagneux P, et al. Alu-mediated inactivation of the human CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(20): 11399-11404.
- [30] Samraj AN, Pearce OM, Crittenden AN, et al. A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(2): 542-547.
- [31] Taylor RE, Gregg CJ, Padler-Karavani V, et al. Novel mechanism for the generation of human xeno-autoantibodies against the nonhuman sialic acid N-glycolylneuraminic acid [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1637-1646.
- [32] Alisson-Silva F, Kawanishi K, Varki A. Human risk of diseases associated with red meat intake: Analysis of current theories and proposed role for metabolic incorporation of a non-human sialic acid [J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 51: 16-30.

(收稿日期: 2019-12-10)

(本文编辑: 周三凤)