

燕窝及唾液酸对免疫功能影响的定性循证研究

宋咏焯¹, 范群艳², 林咏惟¹, 周淑益¹, 柳训才², 曲畅¹, 申贵元¹, 张娜^{1,3}

(¹北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191;²北大医学-燕之屋燕窝营养与健康协同创新联合实验室, 福建厦门 361100;³食品安全毒理学研究与评价北京市重点实验室, 北京 100191)

摘要: 目的: 系统评价燕窝及唾液酸对免疫功能的影响及作用。方法: 在中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase数据库中检索自2012年1月—2023年6月国内外发表的相关研究文献, 并根据纳入排除标准对文献进行筛选, 并参照SYRCLE动物实验风险评估工具, 对相关文献进行综合评价。结果: 共纳入11项研究, 其中7篇为动物实验、4篇为体外实验。无论燕窝及唾液酸的来源、给药途径、干预时间和干预剂量是否一致, 本系统综述的结果均表明, 燕窝及唾液酸可以提高健康动物的免疫功能, 并具有抗病毒作用, 且呈现出剂量依赖效应。结论: 燕窝及唾液酸对动物具有提高免疫及抗病毒的作用。

关键词: 燕窝; 唾液酸; 免疫; 抗病毒; 循证

燕窝是雨燕科、金丝燕属的多种金丝燕用唾液与绒羽等混合物凝结所筑的巢窝^[1]。近年来, 研究者们通过实验探究了燕窝的多种药理活性, 研究结果显示, 燕窝在免疫调节^[2]、调节肠道菌群^[3]、促进细胞分裂^[4]、抗氧化^[4]、抗病毒^[5]、提高记忆力及学习能力^[6]、改善代谢指数^[7]、改善皮肤状态^[8]等方面具有一定的活性, 但目前人群研究相关证据尚少。不少学者对燕窝的化学组成进行了分析, 发现糖蛋白是燕窝的主要成分^[9-10]。其中唾液酸是主要的碳水化合物, 约占燕窝总含量的10%^[7], 是燕窝的特征成分, 在细胞保护、免疫、抗病毒等方面都有一定作用^[11]。目前, 不少研究都揭示了燕窝具有促进免疫细胞增殖及抗体分泌等作用, 有助于提高免疫能力, 但燕窝及唾液酸的免疫调节作用及其生物机制仍然有待深入研究^[12]。因此, 为进一步深入开展人群健康研究, 本文通过检索国内外相关文献, 系统分析燕窝及唾液酸对免疫功能的影响及作用。

1 材料与方法

1.1 检索策略

以“燕窝 OR 唾液酸” AND “免疫 OR 抗病毒”为检索词在中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data) 和中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine disc, CBMdisc) 进行检索, 以 “bird”

s nest OR sialic acid” AND “immune OR immunity OR antiviral OR anti-virus” 为检索词在PubMed和Embase数据库中进行检索。此外, 通过综述追踪、人工检索、追踪原始研究的参考文献方法补充文献, 收集2012年1月—2023年6月公开发表的相关中英文文献。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准

2012年1月—2023年6月公开发表的相关中英文文献。

1.2.2 排除标准

重复报告或未发表的数据、质量低的文献、摘要、病例报告、和评论类文章、科普性文章、会议报告。

1.3 数据提取及文献质量评价

根据纳入和排除标准对文献进行筛选, 同时对最终纳入的文献进行信息的提取。对最终纳入文献进行以下资料信息的提取: 文献的作者、发表年份、国家、试剂、研究类型、受试对象 (样本量)、干预方式、干预时间、给药途径、主要结果及结论。根据SYRCLE动物实验风险评估工具对纳入的动物实验进行质量评价。SYRCLE动物实验风险评估工具是在Cochrane偏倚风险评估工具的基础上建立的专门针对动物实验偏倚风险评估工具^[13]。SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具包含选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚6个偏倚类型, 共有10个条目。每项条目的

基金项目: 北大医学-燕之屋燕窝营养与健康协同创新联合实验室科研项目 (项目编号: 2022-1)。

作者简介: 宋咏焯 (1999—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 饮水、营养与健康。

通信作者: 张娜 (1986—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 饮水、营养与健康、食物与营养政策、学生营养。

评估结果都以“是”“否”“不确定”来表示。“是”“否”“不确定”分别代表“低风险”“高风险”“不确定风险”^[13]，且对应的分值分别为“2”“0”“1”。

2 结果与分析

2.1 文献筛选

通过对数据库（CNKI、万方数据库、中国生物文献数据库、PubMed、Embase）进行检索，共获得8703篇中英文文献，文献追踪到5篇文献，剔除重复文献后得到7865篇文献，通过阅读文章标题和摘要后得到22篇文献，阅读全文后最终得到符合纳入标准的文献11篇。文献检索及筛选的流程详见图1。

2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入11项研究作为本次循证结果的主要依据，

其中，7项为动物实验^[14-20]、4项为体外实验^[21-24]（表1）。7项动物实验中有3项均通过建立免疫功能低下小鼠模型，观察不同剂量燕窝及唾液酸干预对小鼠免疫功能的调节作用。1项对孕期、哺乳期和孕乳期小鼠灌胃不同剂量燕窝匀浆物，通过测定哺乳后母鼠胸腺指数、脾脏指数和白介素2（IL-2）含量以分析母鼠摄入燕窝后其免疫功能的变化。1项观察了酶解燕窝提取液与非酶解提取液对脾淋巴细胞增殖和活化的影响，并通过评估肠液中总sIgA的含量以评估粘膜免疫。1项对比了燕窝与商业抗病毒药物对小鼠免疫功能影响的差异。1项对小鼠灌胃不同剂量的N-乙酰神经氨酸，评估了不同组小鼠的细胞免疫功能、体液免疫功能、单核-巨噬细胞吞噬功能及NK-细胞活性，也测定了小鼠血清中IL-2、IL-12（P40）、TNF- α 、IFN- γ 的含量。动物实验的模型

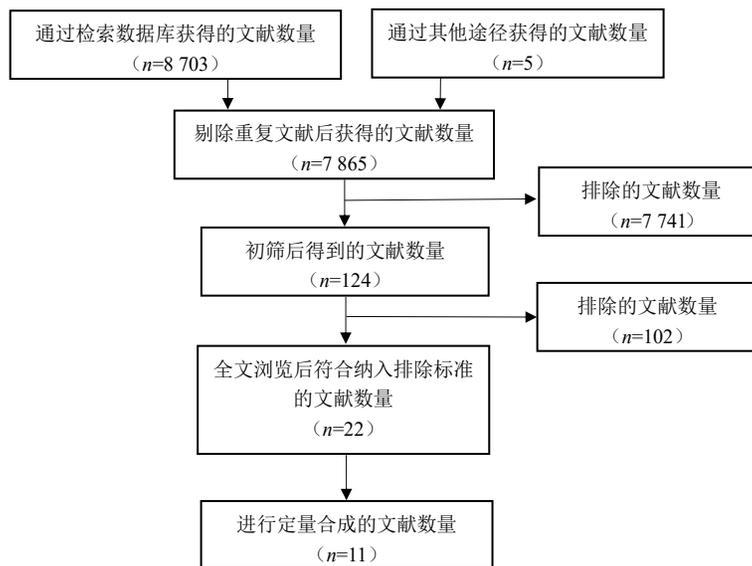


图1 文献筛选流程

表1 纳入文献信息

研究	研究类型	国家	受试对象	干预方式	主要结果	结论
曹妍等 ^[16] (2012年)	动物实验	中国	昆明 小鼠(70 只)	剂量组-I:燕窝匀浆 10 mg/kg; 剂量组-II:燕窝匀浆 50 mg/kg; 剂量组-III:燕窝匀浆 100 mg/kg; 剂量组-IV:燕窝匀浆 200 mg/kg; 正常对照组:生理盐水 0.1 mL/ (10 g/bw); 模型对照组:左旋咪唑(20 mg/kg); 阳性对照组:生理盐水为 0.1 ml/ (10 g/bw);灌胃;连续 28 d	对小鼠脾/体质量和胸腺/体质量比值的影 响:与正常组比,模型组胸腺指数较正常组 下降,但差异没有统计学意义,而模型组的 脾指数下降,差异有统计学意义($P<$ 0.01),与模型组比较,II、III两种高剂量燕 窝匀浆可显著提高小鼠的脾、胸腺指数(P <0.01 和 $P<0.05$);对血清溶血素水平的 影响:II、III、IV三种剂量的燕窝匀浆均能 显著提高小鼠的血清溶血素含量($P<$ 0.01);对迟发型变态反应的影响:与模型组 比较,不同剂量的燕窝均能显著增加免疫低 下模型小鼠的足趾厚度($P<0.01$);对小鼠 腹腔巨噬细胞吞噬能力的影响:对于免疫低 下小鼠与模型相比,各剂量燕窝匀浆能较显 著提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率($P<0.05$ 和 $P<0.01$)	燕窝匀浆 能促进小 鼠的体液 免疫功能, 提高小鼠 的细胞免 疫功能,并 能促进小 鼠非特异 性免疫功 能

续表

研究	研究类型	国家	受试对象	干预方式	主要结果	结论
赵冉 ^[21] (2014年)	细胞实验	中国	BALB/c 近交系小 鼠(40只)	燕窝低剂量组(EBNL):0.19 mg/ mL蛋白质,20 μL; 燕窝中剂量组(EBNM):0.38 mg/ mL蛋白质,20μL; 燕窝高剂量组(EBNH):0.75 mg/ mL蛋白质,20 μL; LPS组:5 μg/mL;空白对照组: 0.1ml/10g剂量 蒸馏水;灌胃;连续 28 d	与对照组相比,EBN各剂量组对T淋巴细胞 的早、中、晚期变化没有显著影响($P>$ 0.05);与空白组比较,LPS组和EBN各剂量 组均可刺激B细胞增殖($P<0.01$)	燕窝对小的 鼠T细胞 增殖无显 著影响,而 对B细胞 的增殖有 显著的促 进作用
林洁茹等 ^[22] (2016年)	细胞实验	中国	人肾上皮 细胞系 293T细胞	对H5N1禽流感加病毒的作用:3 种燕窝提取液(燕窝水提物、燕窝 水提物人工胃液消化物、燕窝水提 物人工肠液消化物)+50μL10×细 胞培养液稀释的H5N1假病毒+细 胞裂解液对H5N1禽流感病毒胞 膜蛋白的特异作用;3种燕窝提取 液(燕窝水提物、燕窝水提物人工 胃液消化物、燕窝水提物人工肠液 消化物)+50μL10×细胞培养液稀 释的VSV-G假病毒+细胞裂解液抑 制H5、H7、H9抗原血凝实验;3种 燕窝提取液(燕窝水提物、燕窝水 提物人工胃液消化物、燕窝水提物 人工肠液消化物)+4个血凝单位 的H5、H7、H9型抗原溶液+25μL 1%鸡红细胞悬液;培养48h	3种燕窝提取物对H5N1禽流感假病毒活性 均有抑制作用,抑制作用的强度随燕窝提取 物浓度增高而增加,其中人工肠液消化物作 用最,水提取物最弱,但对VSV-G假病毒 活性均无显著抑制作用。3种燕窝提取物 在一定浓度条件下对H5、H7、H9抗原血凝 反应均有抑制作用,但对神经氨酸酶均没有 抑制作用	燕窝提取 物具有抗 病毒作用, 并且可能 是通过抑 制血凝素 的活性而 实现的
简叶叶 ^[14] (2017年)	动物实验	中国	ICR小鼠 (60只)	①燕窝低剂量组(EBNL):0.5 mL (0.6 g/kg·BW);②燕窝中剂量组 (EBNM):0.5 mL(0.9 g/kg·BW); ③燕窝高剂量组(EBNH):0.5 mL (1.2 g/kg·BW);④阳性对照组:百 合固金汤 0.4 mL/10 g·BW; 5 μg/mL;⑤空白对照组、模型对照 组:0.5 mL生理盐水;灌胃;连续 28 d	燕窝中、高剂量组小鼠的胸腺指数和脾脏指 数显著高于模型对照组($P<0.05$),而与正 常对照组无显著差异;燕窝中、高剂量组的 IL-2、IFN-γ含量趋于正常对照组,而显著低 于模型对照组($P<0.05$),各组间的IL-4水 平无显著差异。	燕窝中、高 剂量在一 定程度能 够调节肺 阴虚小鼠 细胞因子 的分泌,从 分子水平 上证明了 燕窝对肺 阴虚小鼠 的免疫调 节作用
黄知几 ^[15] (2017年)	动物实验	中国	ICR小鼠 (140只)	空白对照组:不灌胃养燕窝或标准 品;阳性对照组A:孕期灌胃唾液 酸标准品0.5 mg/mL,0.5 mL,连续 21 d;阳性对照组B:哺乳期喂养唾 液酸标准品0.5 mg/mL,0.5 mL,连 续21 d;阳性对照组C:孕期至哺乳 期喂养唾液酸标准品0.5 mg/ mL,0.5 mL,连续42 d;孕鼠燕窝 喂养组(3组):孕期分别灌胃低、 中、高剂量燕窝匀浆物0.5 mL,连 续21 d;哺乳期燕窝喂养组(3组): 哺乳期开始分别灌胃低、中、高剂 量燕窝匀浆物0.5 mL,连续21 d; 孕乳鼠燕窝喂养组:孕期至哺乳期 分别灌胃低、中、高剂量燕窝匀浆 物0.5 mL,连续21 d;燕窝匀浆含 9 g燕窝/128g	仅在哺乳期食用燕窝对母鼠断乳后胸腺指 数无显著影响;孕期和哺乳期都灌胃燕窝匀 浆或唾液酸,各组变化趋势接近于孕期食用 燕窝后各组变化;灌胃高剂量燕窝匀浆五、 孕乳鼠提高最显著	哺乳期或 孕期食用 燕窝的母 鼠,断乳后 免疫功能 显著上升, 且高剂量 组作用相 对更强

续表

研究	研究类型	国家	受试对象	干预方式	主要结果	结论
陈思玮等 ^[17] (2022年)	动物实验	中国	昆明种小白鼠(84只)	燕窝饮料A剂量组:灌胃1.83 mg/(kg·d)燕窝饮料B剂量组:3.67 mg/(kg·d)燕窝饮料游离唾液酸C剂量组:12.50 mg/(kg·d)游离唾液酸D剂量组:25.00 mg/(kg·d)游离唾液酸阴性对照组:等体积0.9%生理盐水模型对照组:等体积0.9%生理盐水阳性对照组:灌胃转移因子,以多肽计为3.00 mg/(kg·d)每组每天均灌胃2次,每次0.2 mL/10g·BW,连续28 d	①对免疫器官的影响:与模型对照组比较,阳性对照及燕窝饮料B剂量组、游离唾液酸C剂量组、游离唾液酸D剂量组能显著提高免疫低下小鼠的胸腺指数和脾指数($P < 0.05, P < 0.01$);②对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响:与模型对照组比较,阳性对照及燕窝饮料B剂量组、游离唾液酸C剂量组、游离唾液酸D剂量组均能升高免疫低下小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬指数及吞噬百分率,有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$);③对小鼠迟发型变态反应的影响:与模型对照组比较,各剂量组免疫低下小鼠的耳廓肿胀度无明显改变,差异无显著性($P > 0.05$);④对小鼠血清溶血素形成的影响:与模型对照组比较,阳性对照及燕窝饮料B剂量组、游离唾液酸C剂量组、游离唾液酸D剂量组免疫低下小鼠的小鼠血清溶血素值升高,差异有显著性($P < 0.05, P < 0.01$),且剂量越大,血清溶血素值越高;⑤与模型对照组比较,阳性对照组与游离唾液酸D剂量组可促进淋巴细胞转化反应,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)	燕窝饮料及游离唾液酸均可提高巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数,可促进小鼠脾淋巴细胞的增殖,并呈现剂量关系
肖敏等 ^[20] (2023年)	动物实验	中国	ICR小鼠(244只)	本实验的免疫1组(48只)(含增加组52只)、免疫2组(48只)、免疫3组(48只)、免疫4组(48只)四个组别均各设3个剂量组和去离子水阴性对照组:①低剂量组:取6.5 mL N-乙酰神经氨酸,加去离子水定容至39 mL;②中剂量组:取13 mL N-乙酰神经氨酸,加去离子水定容至39 mL;③高剂量组:取150 mL N-乙酰神经氨酸,加去离子水定容至60 mL;④阴性对照组:对照组给予去离子水各组均按20 mL/kg·BW给予灌胃,每日1次,连续灌胃30 d,每周根据体重调整灌胃量	中、高剂量组小鼠的抗体生成细胞数明显高于阴性对照组($P < 0.05$),中剂量组小鼠的半数溶血值(HC50)明显高于阴性对照组($P < 0.05$);中、高剂量组小鼠巨噬细胞吞噬鸡红细胞的吞噬率高于阴性对照组($P < 0.05$);中、高剂量组小鼠血清中IL-12(P40)含量明显高于阴性对照组($P < 0.05$)	N-乙酰神经氨酸可以通过促进IL-12的分泌调节小鼠的免疫功能
Zhao et al. ^[18] (2016年)	动物实验	中国	BALB/c小鼠(25只)	对照组:等量的无菌水,连续灌胃28 d 环磷酰胺(CY)损伤组:等量的无菌水连续灌胃28 d,第27天腹腔注射环磷酰胺低剂量EBNE保护组(EBNL):0.42 g/kg 燕窝提取液,连续灌胃28 d,第27天腹腔注射环磷酰胺中剂量EBNE保护组(EBNM):0.83 g/kg 燕窝提取液,连续灌胃28 d,第27天腹腔注射环磷酰胺高剂量EBNE保护组(EBNH):1.66 g/kg 燕窝提取液,连续灌胃28 d,第27天腹腔注射环磷酰胺	不同的燕窝提取液浓度均可以加速B细胞的增殖,但不能促进T细胞的增殖;不同浓度的燕窝提取液导致CD19+/CD69+、B细胞的CD19+/CD25+和CD19+/CD23+的百分比显著增加,燕窝提取液可以在早期、中期和后期促进B细胞的活化及B细胞的增殖率,且与除LPS外的其他成分有关;燕窝组IgE、IgA、IgM和IgG3水平升高,但IgG1、IgG2a和IgG2b水平与对照组相比没有显著变化;燕窝治疗28天后,小肠中IgA升高,燕窝提取液可以促进小肠中sIgA的分泌;环磷酰胺处理增加了CD3+T细胞的百分比,降低了CD19+B细胞的百分比,在所有EBNE治疗组中,恢复了CD3+和CD19+细胞的百分比;	燕窝可以通过加速B细胞的增殖和活化以及增强B细胞的抗体分泌来减少环磷酰胺引起的肠道免疫损伤
Haghani et al. ^[26] (2016年)	动物实验	马来西亚	BALB/c小鼠	燕窝治疗组A:100 mg/kg 燕窝提取液+鼻内接种50 μL 病毒悬浮液磷酸奥司他韦治疗组:40 mg/kg 磷酸奥司他韦+鼻内接种50 μL 病毒悬浮液对照组:PBS作为安慰剂通过口服管饲或鼻内给药+鼻内接种50 μL 病毒悬浮液	不同来源的燕窝均可显著减少NA基因的增殖数量($P < 0.05$),酶处理的燕窝提取液均不能减少NA基因的增殖数量($P > 0.05$);感染后第1天,EBN导致血清中IFN γ 浓度显著增加($P < 0.05$),最高可达25.8 pg/ml,IL1、IL2、IL6和TNF α 等其他细胞因子的浓度也显著增加($P < 0.05$)	EBN具有抑制病毒、调节免疫反应和有效改善流感疾病结果的潜力

续表

研究	研究类型	国家	受试对象	干预方式	主要结果	结论
Haghani et al. ^[23] (2017年)	体外细胞实验	马来西亚	Madin Darby犬肾(MDCK)细胞系(CCL-34)	燕窝提取液+MDCK细胞1 h+病毒孵育1 h+单层细胞TPCK胰蛋白酶(0.5 μg/mL)48h 燕窝提取物+感染的细胞1 h+单层细胞TPCK胰蛋白酶(0.5 μg/mL)48h	燕窝提取液对IAV的抗病毒活性的HA和MTT测定结果表明,用燕窝治疗流感后显著降低了病毒滴度并增加了细胞活力,且延长治疗时间将显著增加抗病毒活性($P<0.05$)	燕窝对甲型流感病毒有较高的抑制作用,可以抑制流感病毒生命周期中的自噬过程,从而有效减少病毒复制
Helmi et al. ^[24] (2018年)	体外细胞实验	印度尼西亚	融合单层Vero细胞(非洲绿猴肾细胞)	燕窝组:单层Vero细胞+0.2 mL H5N1病毒+1~15 mg/mL燕窝提取液 阴性对照组:单层Vero细胞+1 mg/mL燕窝提取液 H5N1病毒阳性对照组:单层Vero细胞+0.2 mL H5N1病毒	12 μg/mL的燕窝提取液可以抑制H5N1病毒在鸡红细胞中的血凝活性。病毒中和试验表明,燕窝提取液可以中和H5N1病毒感染,并在治疗后降低病毒滴度。干预3天后,1~5 mg/mL和15 mg/mL燕窝提取液对H5N1病毒感染的抑制作用存在显著差异($p<0.05$),但6~10 mg/mL和15 mg/L提取液之间没有发现差异	不同浓度燕窝提取物在Vero细胞中对H5N1有抗病毒活性,燕窝可以抑制H5N1病毒的感染

实验对象不尽相同,从种类来看,包含BALB/c小鼠、ICR鼠和昆明小鼠;从生理状态上看,包括非孕产期小鼠、孕期小鼠、哺乳期小鼠;从性别来看,包含雌性鼠和雄性鼠。干预的样品也各有不同,8项研究中采用了燕窝水提液^[14, 15, 18, 21-25];1项研究中采用了燕窝匀浆^[16];1项研究中采用了燕窝饮料^[17];1项研究中采用了N-乙酰神经氨酸粉末^[20]。2项研究设置了唾液酸干预组^[15, 17];一项研究设置了N-乙酰神经氨酸干预组^[20]。研究的干预时间也长短不一(7~42 d)。燕窝、唾液酸及N-乙酰神经氨酸的干预途径均采用灌胃方式。

4篇体外实验中1项研究^[21]探究了不同剂量燕窝干预对小鼠肠道免疫功能的影响,3项研究^[22-24]探究了燕窝提取液在抗病毒方面的作用。其中,赵冉^[21]主要研究了不同剂量燕窝(灌胃)对小鼠肠道黏膜免疫功能及T、B淋巴细胞的影响,通过测定小鼠小肠液中sIgA含量、肠道派氏结数量以及派氏结数量,探究燕窝对环磷酸腺苷诱导的免疫抑制小鼠肠道免疫功能的影响。林洁茹等^[22]主要通过培养293T细胞,探究燕窝水提物、燕窝水提物人工胃液消化物、燕窝水提物人工肠液消化物对H5N1禽流感假病毒、VSV-G假病毒活性的影响,从而探究了燕窝提取物体外抑制H5N1禽流感病毒的作用。Amin Haghani等^[23]研究了燕窝提取物对流感病毒早期体内运输和自噬过程的影响,并探究了背后的分子机制。Helmi等^[24]通过血凝抑制试验(HI试验)和病毒中和试验来测量不同浓度(1~15mg/mL)的燕窝提取

物在Vero细胞中对H5N1病毒的抗病毒活性。

2.3 文献质量评价

根据SYRCLE动物实验风险评估工具对纳入的动物随机对照试验(RCT)进行评价,详情请见表2和图2。在10个条目中:(1)分配序列:所有的研究只提及“随机”而未有详细说明随机分配的方法,因此被评为“不确定风险”。(2)基线特征:所有研究均仅提及实验动物的种类、重量和性别,但是未指出实验中的重要结局指标的基线信息,所以均被评为“不确定风险”。(3)隐蔽分组:所有研究仅提及“随机”但未提供的详细说明,故均被评定为“不确定风险”。(4)动物安置随机化:有2项(28.6%)的研究表明实验动物的饲养环境和条件都相同(如置于屏障环境动物室内标准环境、可自由饮水、相同的温度和湿度),由此被评为“低风险”,其他因信息不足,被评为“不确定风险”。(5)和(7)盲法:所有研究均未对动物饲养者、研究者和结果评价者的施盲情况进行描述,所以全部被评为“不确定风险”。(6)随机结果评估:所有研究均未表明采用随机方法选取实验动物用于结果评价,所以均被评定为“不确定风险”。(8)不完整数据报告:所有研究均未提及实验过程中有数据丢失情况,故均评为“低风险”。(9)选择性结果报告:所有数据都未出现不完整数据报告,均评价为“低风险”。(10)其他偏倚来源:所有实验均无其他偏倚风险来源,故均被评为“低风险”。

表 2 利用SYRCLE 动物实验风险评估工具对纳入的动物实验进行偏倚的实验评价

纳入研究偏倚类型	选择偏倚			实施偏倚		测量偏倚		失访偏倚	报告偏倚	其他偏倚
	分配序列	基线特征	隐蔽分组	动物安置随机化	盲法	随机性结果评估	盲法	不完整数据报告	选择无形结果报告	其他偏倚来源
曹妍等(2012年)	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Ran Zhao, et al. (2016年)	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2
Amin Haghani, et al. (2016年)	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2
简叶叶(2017年)	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
黄知几(2017年)	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
陈思玮等(2022年)	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
肖敏等(2023年)	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2

使用SYRCLE 动物实验风险评估工具对纳入的动物随机对照试验 (RCT) 进行评价

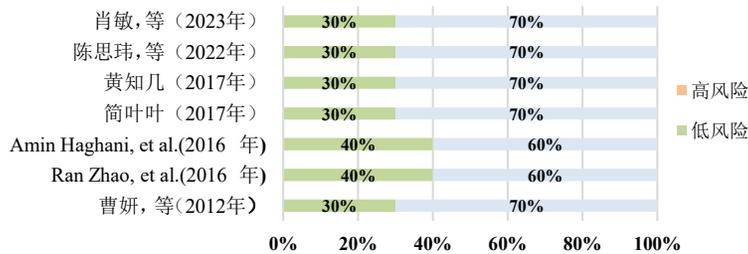


图 2 纳入文献的偏倚风险评价

2.4 结果

2.4.1 燕窝及唾液酸对免疫功能的影响

燕窝及唾液酸在抗病毒方面的作用共纳入 8 项研究，7 项为动物实验，1 项为细胞实验。不同研究中分别使用环磷酸胺、氢化可的松建立了免疫功能低下的动物模型，采用燕窝提取液、燕窝或唾液酸对免疫功能低下小鼠进行干预，结果显示，燕窝及唾液酸均可促进小鼠体内免疫细胞的增殖，也可提高抗体水平 ($P < 0.05$)。燕窝能显著提高小鼠血清溶血素含量，促进小鼠的体液免疫功能及细胞免疫功能、显著促进小鼠迟发型变态反应 ($P < 0.05$)，同时也会显著促进小鼠的非特异性免疫功能 ($P < 0.05$)。对孕期母鼠或哺乳期母鼠进行燕窝干预，可以有效增强母鼠断乳后免疫功能 ($P < 0.05$)，且存在剂量反应关系，这与高剂量燕窝组中唾液酸含量的提高相关。ZHAO 等^[18]研究发现，燕窝可以促进 B 细胞的增殖和活化，并提高 IgE、IgA、IgM 和 IgG3 水平，并促进小肠中 sIgA 的分泌，显著降低了环磷酸胺导致的肠道损伤 ($P < 0.05$)。肖敏等^[20]使用 N-乙酰神经氨酸干预小鼠 30 天后，结果显示，中、高剂量组抗体生成细胞数、中剂量组半数溶血值及中、高剂量组巨噬细胞吞噬鸡红细胞的吞噬率均显著高于阴性对照组 ($P < 0.05$)，可判定小鼠体液免疫功能、单核-巨噬细胞吞噬功能结果阳性。

2.4.2 燕窝及唾液酸在抗病毒方面的作用

燕窝级唾液酸在抗病毒方面的作用共纳入 3 项研究，均为细胞实验。Helmi 等^[24]研究发现，燕窝提取物可以抑制 H5N1 病毒感染，并在治疗后降低病毒滴度 ($P < 0.05$)，这与林洁茹等^[22]研究结论一致。EBN 提取物能抑制 H5N1 病毒在鸡红细胞中的凝集。此外，燕窝提取物通过抑制 H5N1 病毒附着于宿主细胞表面的唾液酸受体而起到抗病毒作用 ($P < 0.05$)。Amin Haghani 等^[23]研究发现，酶制剂后接种燕窝对甲型流感病毒的抑制效果最高 ($P < 0.05$)。燕窝具有与金刚烷胺和奥司他韦等商业抗病毒药物同样的病毒抑制效果 ($P < 0.05$)，但燕窝与抗病毒药物的作用机制不同，燕窝的抗病毒活性与唾液酸的含量相关。燕窝可以通过减少 Rab5 和 RhoA-GTPase 蛋白以及重新定向甲型流感病毒感染细胞的肌动蛋白细胞骨架来影响病毒的早期内体运输。此外，研究还发现，燕窝可以抑制甲型流感病毒生命周期的细胞内自噬过程。

3 讨论

燕窝对免疫功能的调节作用及抗病毒的机制可能包含以下几个途径：(1) 唾液酸作为燕窝中的重要生物活性成分，通过与病毒结合或存在病毒致病相关的酶，抑制病毒增殖或侵入细胞^[23, 27]。(2) 燕窝可以病毒的包膜蛋白为作用靶点，降低病毒对靶细胞的感染活性。(3) 燕窝可以抑制流感病毒生命周期中的自噬过程，从

而有效减少病毒复制^[28]。(4) 燕窝可以通过减少相关蛋白以及影响靶细胞的细胞骨架来影响病毒的早期体内运输^[29]。(5) 燕窝中的唾液酸可以帮助白细胞快速准确地到达被感染部位, 激活免疫细胞活性, 调节与T细胞的相互作用, 防止病原体侵袭正常细胞^[30]。

多项动物实验及细胞实验结果均显示燕窝及唾液酸具有免疫调节及抗病毒等作用, 且存在剂量反应关系^[23, 31]。但目前其机制尚未完全清楚, 燕窝对免疫低下小鼠的免疫增强作用可能与燕窝中唾液酸相关。也有多项研究表明单独施加唾液酸干预可以通过提高胸腺指数和脾指数、提高巨噬细胞吞噬指数及吞噬百分率来显著提高免疫能力^[32]。

Helmi等^[24]研究发现, 与较高浓度的燕窝提取液(35 mg/mL)相比, 低浓度提取液(25 mg/mL)具有较高的血凝抑制滴度, 这提示血凝抑制活性与燕窝浓度无关, 但与燕窝中唾液酸含量有关。也有研究发现, 环境变化对燕窝中生物活性化合物的组成有影响, 如马来西亚、印度尼西亚和泰国燕窝中的生物活性化合物的含量存在差异, 这可能是影响抗病毒活性的重要原因^[19]。

体内与体外研究表明, 在流感病毒的生命周期中, 唾液酸酶通过裂解病毒血凝素和膜糖蛋白之间的硅酸键, 促进病毒从宿主细胞膜释放新病毒颗粒。因此, 抑制这种酶会导致病毒颗粒聚集在受感染细胞表面, 从而降低病毒的传染性^[24]。燕窝的抗病毒作用存在一定的选择性, 这提示燕窝抑制病毒感染的作用机制可能是通过抑制病毒与细胞受体的结合来实现的。另外, 燕窝倾向性诱导淋巴细胞增殖和活化, 提示可以此利用燕窝的免疫调节及抗病毒能力, 作为癌症的辅助治疗或研发适合人体的免疫调节剂, 从而减少癌症药物及化疗对人体产生的危害。

目前尚无研究探究母体在孕产期补充燕窝或唾液酸对子代免疫系统的影响, 且尚未有燕窝对免疫功能影响及抗病毒作用的人群研究, 动物实验及细胞实验的结论无法外推到人体。尽管本循证结果存在以上的局限性, 但仍可为将来开展人群研究与临床试验研究提供重要的参考价值。

4 结论

燕窝及唾液酸可以提高实验动物的免疫功能, 并具有抗病毒作用。此外, 燕窝的免疫调节作用具有剂量依赖性。但目前研究多集中于动物实验及细胞实验, 该结论尚无法外推到人群, 需进一步开展人群研究, 并深入探究燕窝及唾液酸提高免疫功能的分子机制。

参考文献

- [1] 梅秀明, 吴肖肖, 乔玲, 等. 燕窝的营养成分和危害因子分析[J]. 现代食品科技, 2020, 36(2): 277-282.
- [2] Albishue A A, Yimer N, Zakaria M Z A, et al. Effects of EBN on embryo implantation, plasma concentrations of reproductive hormones, and uterine expressions of genes of PCNA, steroids, growth factors and their receptors in rats [J]. Theriogenology, 2019, 126: 310-319.
- [3] 赵冉, 孔秀娟, 李耿, 等. 燕窝对正常小鼠肠道菌群的影响[J]. 动物医学进展, 2014, 35(6): 86-89.
- [4] Albishue A A, Yimer N, Zakaria M Z A, et al. The role of edible bird's nest and mechanism of averting lead acetate toxicity effect on rat uterus [J]. Vet World, 2019, 12(7): 1013-1021.
- [5] Guo C, Takahashi T, Bukawa W, et al. Edible bird's nest extract inhibits influenza virus infection [J]. Antiviral Res, 2006, 70(3): 140-146.
- [6] Mahaq O, P. Rameli M A, Jaoui Edward M, et al. The effects of dietary edible bird nest supplementation on learning and memory functions of multigenerational mice [J]. Brain and Behavior, 2020, 10(11).
- [7] Ma F, Liu D. Sketch of the edible bird's nest and its important bioactivities [J]. Food research international (Ottawa, Ont.), 2012, 48(2): 559-567.
- [8] 陈长, 段雨劫, 熊亚茹, 等. 某透明质酸胶原蛋白燕窝改善皮肤水分的研究[J]. 海峡预防医学杂志, 2021, 27(1): 56-58.
- [9] Wang C C. The composition of chinese edible birds' nests and the nature of their proteins [J]. Journal of Biological Chemistry, 1921, 49(2): 429-439.
- [10] 曹妍, 徐杰, 高焱, 等. 白燕与血燕的营养成分分析和比较[J]. 食品工业科技, 2011, 32(10): 414-417.
- [11] 王梦花, 林小仙, 琚萌萌, 等. 唾液酸的制备和生物活性研究进展[J]. 药学研究, 2022, 41(9): 600-604.
- [12] Dobutr T, Kantamala W, Phimwapi S, et al. The effects of edible bird's nest on T-lymphocyte proliferation, secondary lymphoid organs, and interleukin-2 production [J]. Journal of Functional Foods, 2022, 90: 104977.
- [13] Hooijmans C R, Rovers M M, de Vries R B, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies [J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 1-9.
- [14] 简叶叶. 燕窝对肺阴虚小鼠免疫功能影响的研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2017.
- [15] 黄知几. 燕窝对断乳后仔鼠智力水平及母鼠免疫功能的影响研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2017.
- [16] 曹妍, 徐杰, 王静凤, 等. 印尼白燕窝对免疫低下模型小鼠免疫调节作用的研究[J]. 营养学报, 2012, 34(2): 168-171.
- [17] 陈斯玮, 刘明华, 邹顺梅, 等. 燕窝饮料及游离唾液酸对小鼠免疫功能调节作用研究[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(5): 64-69.

- [18] Zhao R, Li G, Kong X, et al. The improvement effects of edible bird's nest on proliferation and activation of B lymphocyte and its antagonistic effects on immunosuppression induced by cyclophosphamide [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 371-381.
- [19] Chua Y G, Bloodworth B C, Leong L P, et al. Metabolite profiling of edible bird's nest using gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry [J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2014, 28(12): 1387-1400.
- [20] 肖敏, 郑立新, 丰珂珏, 等. N-乙酰神经氨酸增强小鼠免疫力功能研究[J]. *中国食品添加剂*, 2023, 34(5): 103-110.
- [21] 赵冉. 燕窝对免疫抑制小鼠肠道免疫的影响及其作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [22] 林洁茹, 张莹, 戴卫平, 等. 燕窝提取物抗 H5N1 禽流感病毒的作用及机理研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(5): 710-715.
- [23] Haghani A, Mehrbod P, Safi N, et al. Edible bird's nest modulate intracellular molecular pathways of influenza A virus infected cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 22.
- [24] Helmi, Nuradji H, Dharmayanti N I, et al. Antiviral activity of edible bird's nest extract on highly pathogenic avian influenza H5N1 viral infection in vitro[Z]. 2018.
- [25] 杨武, 李梦媛, 刘朝阳, 等. 燕窝提取物生理效应研究进展[J]. *现代食品*, 2022, 28(15): 36-47.
- [26] Haghani A, Mehrbod P, Safi N, et al. In vitro and in vivo mechanism of immunomodulatory and antiviral activity of Edible Bird's Nest (EBN) against influenza A virus (IAV) infection[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185: 327-340.
- [27] Büll C, Boltje T J, Balneger N, et al. Sialic Acid Blockade Suppresses Tumor Growth by Enhancing T-cell-Mediated Tumor Immunity[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3574-3588.
- [28] Sieczkarski S B, Whittaker G R. Differential requirements of Rab5 and Rab7 for endocytosis of influenza and other enveloped viruses[J]. *Traffic*, 2003, 4(5): 333-343.
- [29] Sun X, Whittaker G R. Role of the actin cytoskeleton during influenza virus internalization into polarized epithelial cells[J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(7): 1672-1682.
- [30] Wuensch S A, Huang R Y, Ewing J, et al. Murine B cell differentiation is accompanied by programmed expression of multiple novel beta-galactoside alpha2, 6-sialyltransferase mRNA forms[J]. *Glycobiology*, 2000, 10(1): 67-75.
- [31] Guo C, Takahashi T, Bukawa W, et al. Edible bird's nest extract inhibits influenza virus infection[J]. *Antiviral Res*, 2006, 70(3): 140-146.
- [32] Tan S N, Sani D, Lim C W, et al. Proximate Analysis and Safety Profile of Farmed Edible Bird's Nest in Malaysia and Its Effect on Cancer Cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8068797.

Qualitative Evidence-Based Study on Effect of Bird's Nest and Sialic Acid on Immune Function

SONG Yong-ye¹, FAN Qun-yan², LIN Yong-wei¹, ZHOU Shu-yi¹, LIU Xun-cai², QU Chang¹, SHEN Gui-yuan¹, ZHANG Na^{1,3}

¹Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Collaborative Innovation Joint Laboratory of Peking University Health Science Center-Yanzhiwu Bird's Nest Nutrition and Health, Xiamen 361100, China; ³Laboratory of Toxicological Research and Risk Assessment for Food Safety, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: 【Objective】 To systematically evaluate the effect of bird's nest and sialic acid on immune function. 【Method】 Relevant studies published from January 2012 to June 2023 on PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, and China Biology Medicine disc (CBMdisc) were searched and selected based on the inclusion and exclusion criteria. The SYRCLE's risk of bias tool for animal studies was used to assess the bias of the selected studies. 【Result】 A total of 11 studies were included, including 7 animal studies, 4 vitro experiments. Despite different sources, routes of administration, intervention duration or intervention doses of bird's nest and sialic acid were used in these studies. The results of this systematic review showed that bird's nest and sialic acid had the function of enhancing immune and antivirus of animals, which showed a dose dependent effect. 【Conclusion】 Bird's nest and sialic acid have the effect of enhancing immune and antivirus to animals.

Keywords: edible bird's nest; sialic acid; immune; antiviral; evidence-based study