

本文引用:郭伟丽,李航,安珍,等. n-3 多不饱和脂肪酸对心血管疾病的防治作用及其机制研究现状[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(3): 227-233. DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2016. 03. 019.

### 【综述】

## n-3 多不饱和脂肪酸对心血管疾病的防治作用及其机制研究现状

郭伟丽<sup>1</sup>, 李航<sup>1</sup>, 安珍<sup>1</sup>, 刘玲玲<sup>2</sup>, 吴卫东<sup>1</sup>

(1. 新乡医学院公共卫生学院, 河南 新乡 453003; 2. 新乡市中心医院心血管内科, 河南 新乡 453000)

**摘要:** n-3 多不饱和脂肪酸(n-3 PUFAs)主要包括  $\alpha$ -亚麻酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸,其中研究最多的是鱼油中的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸。大量临床试验结果表明,n-3 PUFAs 能从多个方面防治心血管疾病。本文将从血脂异常、氧化应激、心率变异性、炎症反应、高同型半胱氨酸血症、端粒缩短以及 PM<sub>2.5</sub> 污染多个方面概述 n-3 PUFAs 对心血管疾病的防治作用及可能机制研究进展。

**关键词:** n-3 多不饱和脂肪酸;心血管疾病;大气颗粒物

中图分类号: R54 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2016)03-0227-07

随着经济的高速发展、人民生活水平的提高,饮食习惯、生活方式和生活环境等各方面的变化,除高龄、性别、遗传、人种等不可控危险因素外<sup>[1]</sup>,高热量、高脂肪的摄入,生活和工作节奏的改变,缺乏运动以及空气污染加剧,特别是 PM<sub>2.5</sub> 浓度严重超标为特征的雾霾污染等可控危险因素也在不断增加<sup>[2]</sup>,这些因素交互作用,引起机体血脂异常、氧化应激、炎症反应、心率变异性降低、同型半胱氨酸增高以及端粒缩短等变化,从而促使心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病率和病死率逐年升高。CVD 目前被公认为全球疾病死亡的最主要原因之一。冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)是最常见的、最重要的一种动脉硬化性血管疾病,也是 CVD 中最常见的疾病。动脉硬化的基本病理变化有多种假说,近年来多数学者支持“内皮损伤反应学说”,即血脂异常、炎症反应、氧化应激等原因致动脉血管内膜损伤、炎性细胞浸润、脂质条纹形成,进而粥样斑块形成甚至破裂,从而导致动脉血管管壁变硬、变厚,管腔狭窄甚至闭塞,心、脑、肾及外周动脉供血器官引起缺血改变,最终导致 CVD 的发生。CVD 不仅严重威胁人民健康,而且给社会也带来了巨大的经济负担。因此,针对 CVD 采取有效的预防措施,控制其发病率及病死率的升高刻不容缓。

n-3 多不饱和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFAs) 的第 1 个不饱和双键出现在碳链甲基端第 3 位, 最重要的 3 种 n-3 PUFAs 为  $\alpha$ -亚麻酸 (alpha-linolenic acid, ALA; 主要存在于植物油中)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA; 主要存在于海洋动植物油中)。鱼油是目前已知的含 n-3 PUFAs 最多的食物之一。EPA 为 5, 8, 11, 14, 17 二十碳五烯酸, DHA 为 4, 7, 10, 13, 16, 19 二十二碳六烯酸, 二者均可由 ALA 代谢合成, ALA 是 n-3 PUFAs 其中之一, 是不能由人体自身合成的必需脂肪酸。近年的医学和营养学研究均表明, EPA、DHA 具有抑制血小板聚集、抗血栓、舒张血管、调整血脂等预防和治疗 CVD 的功效<sup>[3]</sup>。人们对 EPA、DHA 的关注来源于 70 年代初丹麦科学家 Dyerbery 对格陵兰岛爱斯基摩人流行病学调查, 他们发现以狩猎为生但是常食用鱼类、海兽油的爱斯基摩人的 CVD 发病率很低<sup>[4,5]</sup>。WANG 等<sup>[6]</sup> 根据大量报道, 分析了食用油和鱼油与 CVD 的关系, 证明除 ALA 外, n-3 PUFAs 确能减少 CVD 总病死率和猝死, 且二级预防优于一级预防。本文主要就 n-3 PUFAs 对 CVD 相关危险因素的防治研究进行阐述。

## 1 n-3 PUFAs 对血脂异常的控制作用

血脂异常是指机体脂质代谢或转运异常而引起的一种病理状态,常包括高胆固醇血症、高三酰甘油(triglyceride, TG)血症、低高密度脂蛋白血症和混合型高脂血症,其中以低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)增高为主要表现的高胆固醇血症是血脂异常的一种主要表现形式,往往是CVD的始动和促发因素。促进脂质代谢的

DOI:10.7683/xxxyxb.2016.03.019

收稿日期:2015-11-30

**基金项目:**国家自然科学基金资助面上项目(编号:81573112, 81373030);河南省教育厅科技创新团队项目(编号:14IRTSTHN017)。

**作者简介:**郭伟丽(1989-),女,河南郑州人,硕士研究生在读,研究方向:空气污染引起的心血管毒性效应及干预。

通信作者:吴卫东(1963-),男,河南商丘人,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:空气污染与健康;E-mail:wdwu2013@126.com。

措施可以拮抗动脉粥样硬化的进程。大剂量的鱼油可有助于降低血脂异常患者的 TG 水平。DE LUIS 等<sup>[7]</sup>用 n-3 PUFAs 对 30 例血脂异常  $\text{TG} > 2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的患者进行干预,结果发现 TG 及非高密度脂蛋白水平均较干预前降低,并且高密度脂蛋白水平较前升高,因此认为鱼油干预可以改善血脂代谢。PIOLLOT 等<sup>[8]</sup>对非高脂血症患者进行  $6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  鱼油 ( $3 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  n-3 PUFAs) 干预研究,2 周后患者总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 分别降低 21% 和 29%,8 周后 VLDL-C 仍控制在较低水平,但是 LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 则没有改变,对照组的血浆脂质和脂蛋白水平也没有明显的改变。此外,有大量的动物及人体干预实验均证明 TG 水平的降低和 n-3 PUFAs 的摄入量在一定范围内存在线性关系,同时与个体差异也有关,如 TG 基础水平较高的个体降脂效果可能更明显<sup>[9]</sup>。SAMPATH 等<sup>[10]</sup>研究发现,n-3 PUFAs 可作用于血脂动态平衡的基因,降低甾醇受体元件结合蛋白-1C 的活性(脂肪生成的关键),从而降低极低密度脂蛋白的合成和分泌。此外,n-3 PUFAs 还可通过激活线粒体内的过氧化物酶受体-A,增加脂肪酸的  $\beta$ -氧化,减少非酯化脂肪酸传送至肝脏,影响肝脏合成 TG 酶的活性,增加肝脏磷脂的合成等过程,从而减少极低密度脂蛋白的合成。张东伟等<sup>[11]</sup>指出,高纯度的 n-3 PUFAs 制剂用于临床,可降低 TG 和轻度升高 HDL-C,对 TC 和 LDL-C 无影响,并指出 n-3 PUFAs 与他汀类药物联合应用是临床治疗混合型高脂血症有效而安全的选择。2002 年美国心脏协会营养委员会建议:高 TG 血症患者可在医生指导下口服  $2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  EPA + DHA<sup>[12]</sup>。2007 年中国成人血脂异常防治指南指出:n-3 PUFAs 中的 EPA + DHA 含量应大于 85%,否则达不到临床调脂效果<sup>[13]</sup>。

## 2 n-3 PUFAs 对氧化应激的抑制作用

氧化应激是机体受到有害刺激时,活性氧、活性氮自由基等高活性分子生成过多或清除不足,机体氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤,引发各种疾病。氧化应激的标志物活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 包括超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢等,活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS) 包括一氧化氮、二氧化氮和过氧化亚硝酸盐等。机体内的 ROS 有多种来源:细胞内的酶促化学反应、内皮细胞一氧化氮合酶、黄嘌呤氧化

酶、细胞色素 P450 氧化酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、脂氧合酶、环氧合酶等催化反应<sup>[14-15]</sup>。以上几种途径产生的 ROS 均可能与动脉粥样硬化的形成有关<sup>[16]</sup>。氧化应激在 CVD 的发生、发展中扮演重要角色,其主要通过氧化作用,促进局部炎症反应,诱导血管基因改变等多方面参与 CVD 的发展过程,引发动脉粥样硬化、心力衰竭、高血压、心肌损伤等多种 CVD<sup>[17]</sup>。心脏缺血再灌注时心肌容易受到氧化应激损伤,包括 4 种不同的形式:再灌注心律失常、心肌顿抑、感应性致命损伤和加速心肌坏死。张福伟等<sup>[18]</sup>通过建立大鼠心肌缺血再灌注模型,观察 n-3 PUFAs 对大鼠心肌氧化损伤和氧化指标的影响,发现 n-3 PUFAs 可有效改善离体大鼠再灌注后心肌的抗氧化能力,减轻心肌细胞线粒体损伤,减少心肌梗死面积。李莉珊等<sup>[19]</sup>研究鱼油对  $\text{PM}_{2.5}$  所致心血管氧化损伤拮抗作用发现,与  $\text{PM}_{2.5}$  染毒组比较,深海鱼油干预组各组大鼠血清中的谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性均升高,丙二醛 (methane dicarboxylic aldehyde, MDA) 含量降低,提示深海鱼油对心血管氧化应激有拮抗作用。其机制可能与减少炎症因子释放、降低氧化应激反应有关。因而寻找有效的抗氧化措施,增加抗氧化饮食的摄入,减少心血管疾病患者 ROS 的产生,防止脂质过氧化,减轻氧化应激所产生的损伤,能够为 CVD 提供更有针对性的防治方案<sup>[17]</sup>。

## 3 n-3 PUFAs 对心率变异性 (heart rate variability, HRV) 改变的改善作用

HRV 是指窦性心律在一定时间内周期性改变的现象,是反映交感-副交感神经张力及其平衡的重要指标。一般认为,当冠状动脉发生病变时,其损伤程度与迷走神经损伤程度呈正相关。刺激迷走神经时,HRV 增高;刺激交感神经时,HRV 下降并伴去甲肾上腺素升高。故目前认为 CVD 患者,心肌缺血时对室壁机械、化学感受器是一种强有力的刺激,可以改变心脏自主神经调节的均衡性,进而交感神经张力增强,迷走神经张力下降,心脏应激性增高,心肌电生理不稳,室颤阈下降,致猝死发生<sup>[20]</sup>。研究表明,HRV 降低可以作为心肌梗死、慢性心力衰竭、不稳定型心绞痛、高血压等心血管疾病及糖尿病等其他疾病的不良预后因素<sup>[21]</sup>。高敏<sup>[22]</sup>研究发现,CAHD、高血压患者 HRV 频域及时域较非 CVD 患者均减低。HOLGUIN 等<sup>[23]</sup>通过对 58 名老年疗养院

居民的随机对照研究发现,补充鱼油组和豆油组均能显著增加 HRV 的平均时间和频域参数。调整年龄和心率的回归模型可以发现,补充鱼油能显著升高受试者 HRV 的低频成分(low frequency, LF)、高频成分(high frequency, HF)以及正常心动周期的标准差(standard deviation of normal to normal intervals, SDNN),而在豆油补充组只有 SDNN 显著升高。ROMIEU 等<sup>[24]</sup>研究发现,通过增加 n-3 PUFAs 的摄入量,能够降低心源性猝死、致死性和非致死性心肌梗死的风险,这种效应部分与保护心脏及心律失常有关,并且增加 HRV。看似健康的中老年人和心肌梗死后患者 HRV 降低预示着心律失常并发症发生率和病死率升高。因此,提高 HRV 对降低 CVD 的病死率有一级和二级预防作用,而这个目的可以通过适当地补充 n-3 PUFAs 来达到。

#### 4 n-3 PUFAs 对炎症反应的抑制作用

炎症反应是 CVD 的一个重要危险因子,病毒及其他感染因子如肺炎衣原体、I 型单纯疱疹病毒和巨细胞等与动脉粥样硬化的发生及随后的急性心肌梗死、CAHD 死亡有关,是当前研究的热点问题之一<sup>[25-26]</sup>。心血管炎症标志物如急性期炎症标志物 C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、淀粉样蛋白 A (serum amyloid a protein, SAA),组织损伤相关炎症标志物抗血管受体自身抗体、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)、抗心肌自身抗体、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,是 CVD 发生发展过程中的关键分子,已被用于疾病发生的预测,以及疾病的治疗靶点分子<sup>[27]</sup>。另外,患有慢性炎症性疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮的患者,因为机体长期处于炎症刺激状态,发生 CVD 及其并发症的风险更高<sup>[28]</sup>。LI 等<sup>[29]</sup>对 68 项鱼油干预的随机对照实验进行 Meta 分析,结果显示,鱼油可显著降低慢性病患者及健康人血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平。但对社区卫生服务中心中老年志愿者 240 例进行随机对照临床干预实验,结果发现,鱼油补充对 IL-6 及 TNF- $\alpha$  无作用,但可以显著降低 CRP 水平<sup>[30]</sup>。CALDER<sup>[31]</sup>指出炎性细胞的脂肪酸组成可以通过增加 n-3 PUFAs 的摄入量来改变,n-3 PUFAs 可以减少促炎类花生酸和促炎性因子的释放,从而达到抗炎的保护效应。n-3 PUFAs 的抗炎效应主要在于预防动脉粥样硬化疾病。MATSUMOTO 等<sup>[32]</sup>实验指出,在载脂蛋白-E 缺陷的小鼠,EPA 可通过减少巨噬细

胞和增加胶原来达到抑制动脉粥样硬化的作用。随机对照实验显示,颈动脉内膜切除的患者,补充 n-3 PUFAs 可以降低炎症反应和增加颈动脉斑块的稳定<sup>[33]</sup>。实验报道 n-3 PUFAs 可以降低中性粒细胞和单核细胞对多种化学趋化物(白三烯 B<sub>4</sub>、细菌多肽、人类血清)的趋化性,细胞的迁移距离缩短和迁移数量减少,从而达到抑制炎症反应的作用<sup>[31]</sup>。大量细胞培养研究报道指出,EPA 和 DHA 均可以降低核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)的激活,进而减少脂多糖和炎症细胞因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP)等炎性刺激因子的表达<sup>[29,34]</sup>。陈燕芬等<sup>[35]</sup>研究发现,用药 8 周后,鱼油组 CD40 下降显著,并且与阿托伐他汀组比较没有明显差异。CD40 信号通路与炎症、斑块不稳定性、血栓的形成密切相关,因此,鱼油降低 CD40 表达是目前 CVD 疾病防治中又一个新的作用靶点,对控制 CVD 的病程发展具有重要意义<sup>[36-37]</sup>。陈燕芬等<sup>[35]</sup>研究还发现,鱼油和阿托伐他汀治疗 8 周后 CRP 均无显著变化,而对高脂血症患者单独使用阿托伐他汀 40 mg  $\cdot$  d<sup>-1</sup>或联合应用鱼油 4 g  $\cdot$  d<sup>-1</sup> 6 周后发现 CRP 均明显下降,提示阿托伐他汀和鱼油降低 CRP 水平还可能与使用剂量大小有关<sup>[38]</sup>。AARSETOY 等<sup>[39]</sup>指出鱼油的抗炎、抗动脉硬化作用可能独立于降脂作用之外,抑制 CD40-CD40L 信号转导通路是其重要作用机制之一。但是鱼油补充对部分血清炎性因子的影响尚有争议,有研究显示其对健康及超重人群血清 IL-6、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平无显著作用<sup>[40]</sup>。这可能与干预的剂量、时间等原因相关。

#### 5 n-3 PUFAs 对高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)的干预作用

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸脱甲基产生的中间代谢产物,是一种具有细胞毒性的含硫氨基酸。各种原因导致的空腹血浆总 Hcy 水平升高称为 HHcy。中国高血压防治指南将空腹血浆总 Hcy 水平  $> 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  定义为 HHcy<sup>[41]</sup>。PIZZOLO 等<sup>[42]</sup>研究结果显示,血浆 tHcy 的水平与 CVD 的发病风险具有浓度依赖关系。BOUSHEY 等<sup>[43]</sup>研究发现,当血浆 tHcy 浓度高于  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,每升高  $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  增加的 CVD 发病风险相当于胆固醇升高  $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  引起的心血管效应。WALD 等<sup>[44]</sup>研究结果显示,血浆 Hcy 水平与 CVD 的危险性呈正相关,Hcy 每升高  $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,缺血性心脏病的发病风险升高 32%;Hcy 每降低  $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,缺血性心脏病发病风险降低 16%。姜红飞等<sup>[45]</sup>研

究发现,血清 Hcy 水平升高及 HHcy 发生各类 CVD 的发生率,陈旧性心肌梗死最高,不稳定性心绞痛次之,稳定性心绞痛最低,指出不同 CVD 之间血浆 Hcy 的水平是存在差别的。Hcy 可以通过血管内皮损伤、炎症反应、破坏机体凝血和纤溶平衡、致心肌及心肌细胞的损害以及脂质过氧化等过程导致 CVD 的发生和发展<sup>[46-47]</sup>。MEZZANO 等<sup>[48]</sup>研究发现,成年素食主义者血浆 tHcy 升高是 CVD 的负性影响因子,并且这种状况可以通过补充维生素 B<sub>12</sub> 和 n-3 PUFAs (EPA、DHA) 来得到调节。PIOLOT 等<sup>[49]</sup>研究发现,血脂正常的受试者,补充鱼油 6 g · d<sup>-1</sup> (3 g · d<sup>-1</sup> n-3 PUFAs) 4、8 周之后,治疗组与未治疗组比较血浆 tHcy 的基线水平显著降低,并且同时伴有其他血浆氨基硫醇类代谢产物的显著降低。DURAND 等<sup>[50]</sup>研究指出,补充鱼油引起的血浆 tHcy 水平降低可能是由于鱼油可以降低机体氧化应激并且刺激 Hcy 的分解代谢。另外,有研究证实补充鱼油可以引起机体一氧化氮的生成和释放增多,而一氧化氮已经被证明可以调节 Hcy 引起的潜在的血管损伤效应<sup>[51-52]</sup>。

## 6 n-3 PUFAs 对端粒缩短的干预作用

端粒是位于染色体两端的帽状结构,由富含鸟氨酸的串联序列 (TTAGGG) 及相关蛋白构成,主要功能是维持基因组的完整和稳定。端粒复合物由富含鸟氨酸的 DNA 序列、端粒酶和端粒复制因子 3 部分组成。由于 DNA 的半保留复制,端粒末端不能完全复制,随着细胞分裂端粒长度逐渐缩短,当缩短到一定程度时细胞的增殖能力下降,即出现衰老,因此,端粒长度被视为细胞生物年龄的标志物<sup>[53]</sup>。端粒长度受细胞的分裂能力、细胞分裂次数、端粒酶、种族、遗传等多方面的影响,此外端粒还受氧化应激、炎症反应、DNA 损伤等其他因素的影响。CVD 发生、发展过程中伴随氧化应激及持续炎症反应,这些病理过程均可促使端粒进一步缩短。相关研究表明,动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等 CVD 疾病的发生发展过程与端粒长度呈负相关<sup>[54]</sup>。此外,糖尿病、吸烟、胰岛素抵抗、肥胖、高脂血症及代谢综合征、胰岛素抵抗、颈内动脉内中膜厚度等 CVD 相关危险因素也与端粒的长度存在负相关<sup>[54-55]</sup>。因为这些 CVD 过程和危险因素都使机体处于氧化应激和低度炎症状态,加剧端粒缩短,促使 CVD 的发展过程,端粒长度具有预测心血管意外和死亡的作用。RAMIN 等<sup>[56]</sup>从美国加利福尼亚州募集了 608 例稳定型 CAHD 患者进行为期 5 a 的前瞻

性群组研究发现,血 DHA + EPA 水平在下四分位数的受试者,存在较高的端粒缩短率 [5 a 内端粒单拷贝基因比例 0.13, 95% CI (0.09, 0.17)], 而在上四分位数的受试者存在较低的端粒缩短率 [5 a 内端粒单拷贝基因比例 0.05, 95% CI (0.02, 0.08)]。在调整了其他已知的心血管危险因素和潜在的混杂因素后,血 DHA + EPA 水平升高 1 个标准差,减少端粒缩短的比例是 32%。n-3 PUFAs 减慢端粒缩短的速率的机制是 n-3 PUFAs 可以降低或抑制氧化应激,而氧化应激是端粒缩短和机体衰老的主要促进因素<sup>[57]</sup>。另一个可能的机制是 n-3 PUFAs 可以增加端粒酶的活性<sup>[58]</sup>,端粒酶不仅负责端粒的延长,而且对维持端粒结构稳定有重要作用。正常成年人摄入 n-3 PUFAs 3 g · d<sup>-1</sup> 可以显著增加外周血白细胞的端粒酶活性<sup>[59]</sup>,因而有助于维持端粒的长度和结构稳定,而外周血白细胞的端粒长度是预测 CVD 的发病率和病死率的一个新的预测指标<sup>[60]</sup>。KIECOLT-GLASER 等<sup>[61]</sup>对 106 位久坐的超重的中老年人进行随机对照双盲实验发现,与平均端粒长度变化比较,低剂量组 (1.25 g · d<sup>-1</sup> n-3 PUFAs) 增加 21 个碱基对,高剂量组 (2.50 g · d<sup>-1</sup> n-3 PUFAs) 增加 50 个碱基对,而安慰剂组减少 43 个碱基对。研究证实了端粒酶缺陷和端粒缩短与细胞损伤、过早衰老和死亡存在因果关系,而这种负性效应可以通过饮食增加摄入 n-3 PUFAs 得到控制。然而 O'CALLAGHAN 等<sup>[62]</sup>通过对 44 例年龄 > 65 岁的有轻度认知障碍的老年人进行随机对照实验,结果显示 n-3 PUFAs 干预没有增加端粒长度,并且在干预期间有端粒缩短的倾向,指出端粒缩短或许可以通过 n-3 PUFAs 的补充干预得到减弱,但是需要更大样本量的进一步调查研究。

## 7 n-3 PUFAs 对 PM<sub>2.5</sub> 的心血管毒性干预

大气颗粒物 (particulate matter, PM) 是由不同成分的固态和液态的混合物悬浮在空气中形成,在不同的时间和地点其成分不同<sup>[63]</sup>,是重要的空气污染物之一,也是影响我国大多数城市空气质量的首要污染物。大气颗粒中空气动力学直径 ≤ 2.5 μm 的细颗粒物为 PM<sub>2.5</sub>,其表面积大,易携带大量有毒有害物质经呼吸道进入肺部深处及血液循环,对人体产生的危害更大<sup>[64]</sup>,因此,目前国内外对颗粒物健康影响的研究重点以 PM<sub>2.5</sub> 为主。大量的流行病学及实验数据已经证明,PM<sub>2.5</sub> 急性暴露与 CVD 的发生发展有密切关系<sup>[63]</sup>。PM<sub>2.5</sub> 经呼吸进入人体肺部深处甚至血液循环,可以引起氧化应激、炎症反

应、内皮细胞损伤、血脂异常、心脏自主神经功能失调、心率加快、心率变异性下降、血压升高等反应,进而促使CVD的发生和发展<sup>[65]</sup>,并且可以使CVD患者病情加重。研究发现,PM<sub>2.5</sub>每升高10 μg·m<sup>-3</sup>,全因病死率、心肺病病死率将分别升高4%、6%<sup>[66]</sup>。国外研究还发现,PM<sub>2.5</sub>日平均浓度升高10 μg·m<sup>-3</sup>,CAHD的入院率升高1.89%,心肌梗死入院率升高2.25%,先天性心脏病发生率升高1.85%<sup>[67]</sup>。TONG等<sup>[68]</sup>通过干预颗粒物暴露的实验研究发现,补充n-3 PUFAs可以减轻颗粒物暴露引起的HF/LF比率降低、QT间期延长等心脏电生理学指标变化,并且可以降低VLDL、TG,升高HDL,改善颗粒物暴露引起的血脂异常。ISABILLE等<sup>[69]</sup>通过募集墨西哥城中环境PM<sub>2.5</sub>水平升高的1个疗养院的居民进行随机双盲实验,结果发现补充n-3 PUFAs可以逆转PM<sub>2.5</sub>引起机体Cu/Zn超氧化物歧化酶活性降低和血浆GSH水平下降,从而抑制PM<sub>2.5</sub>暴露引起的机体氧化应激反应。ISABILLE等<sup>[70]</sup>研究还发现,补充n-3 PUFAs可减弱PM<sub>2.5</sub>暴露引起的HRV下降,保护心脏自主神经功能。李姍莉等<sup>[19]</sup>研究发现,油对PM<sub>2.5</sub>所致的心血管炎性过程和氧化应激损伤有一定的拮抗作用。这些研究均证明n-3 PUFAs可以拮抗PM<sub>2.5</sub>暴露引起的心血管毒性作用。

8 问题和展望

综上所述,n-3 PUFAs对CVD有防治作用,对控制CVD的发病率、病死率以及延长患病人口的生存时间、提高其生存质量具有重要的意义。但是目前关于这方面的研究还存在一些问题。n-3 PUFAs包含有多个不饱和双键,有可能因为氢化作用而产生反式脂肪酸,对人体产生更大的危害;在用n-3 PUFAs进行CVD的防治时,n-3 PUFAs的剂量、纯度以及EPA与DHA的比例等的相关要求,均需进一步的研究确定;通过n-3 PUFAs饮食营养强化进行一级预防或治疗的剂量以及进行二级预防的人群的界定尚没有明确的规范和指南。随着社会经济的快速发展,PM<sub>2.5</sub>已经成为我国大部分城市的首要污染物,严重威胁居民的健康,导致CVD发病率、病死率增高,社会负担大大增加。因此,深入研究鱼油及其他抗炎抗氧化物质对大气污染所致心血管有害健康效应的拮抗及其机制具有重要的现实意义。

参考文献:

[1] 畅学艳. 心血管疾病的危险因素[J]. 实用医技杂志,2006,13

(23):4264-4265.

[2] BALLESTER F,TENIAS J M,PEREZ-HOYOS S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia,Spain[J]. *J Epidemiol Community Health*,2001,55(1):57-65.

[3] HUNG P,KAKU S,YUNOKI S,*et al.* Dietary effect of EPA-rich and DHA-rich fish oils on the immune function of Sprague-Dawley rats[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,1999,63(1):135-140.

[4] 徐天宇. 利用生物技术生产廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸[J]. 食品与发酵工业,1995,1(1):56-65.

[5] 曾晓雄,罗泽民. DHA和EPA的研究现状与趋势[J]. 天然产物研究与开发,1997,9(1):65-70.

[6] WANG C,HARRIS W S,CHUNG M,*et al.* n-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements,but not α-linolenic acid,benefit cardiovascular disease outcomes in primary-and secondary-prevention studies:a systematic review[J]. *Am J Clin Nutr*,2006,84(1):5-17.

[7] DE LUIS D A,CONDE R,ALLER R,*et al.* Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia;an open study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2009,13(1):51-55.

[8] PIOLOT A,BLACHE D,BOULET L,*et al.* Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health[J]. *J Lab Clin Med*,2003,141(1):41-49.

[9] MOZAFFARIAN D,WU J H Y. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease:effects on risk factors,molecular pathways,and clinical events[J]. *J Am Coll of Cardiol*,2011,58(20):2047-2067.

[10] SAMPATH H,NTAMBI J M. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*,2005,25:317-340.

[11] 张东伟,王海昌. 不同类型降脂药物的临床评价[J]. 中国实用内科杂志,2009,29(1):7-10.

[12] KRIS-ETHERTON P M,HARRIS W S,APPEL L J. Fish consumption,fish oil,omega-3 fatty acids,and cardiovascular disease[J]. *Circulation*,2002,106(21):2747-2757.

[13] 赵水平.《中国成人血脂异常防治指南》药物治疗部分解读[J]. 临床药物治疗杂志,2007,5(5):5-10.

[14] CAI H,HARRISON D G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases:the role of oxidant stress[J]. *Cir Res*,2000,87(10):840-844.

[15] BRANDES R P,KREUZER J. Vascular NADPH oxidases:molecular mechanisms of activation[J]. *Cardiovasc Res*,2005,65(1):16-27.

[16] 胡珂,晏新民,胡志雄,等. 关于冠状动脉粥样硬化氧化应激方面指标的研究进展[J]. 中国医药导报,2010,7(25):9-10.

[17] 王全伟,凡文博,王智昊,等. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2014,34(1):270-273.

[18] 张福伟,王颖博,赵小萍,等. ω-3脂肪酸后处理对大鼠缺血再灌注心肌抗氧化作用的影响[J]. 重庆医学,2012,41(1):58-60.

[19] 李莉珊,马琼锦,裴益玲,等. 鱼油对PM<sub>2.5</sub>所致心血管炎性和氧化损伤拮抗作用[J]. 中国公共卫生,2015,31(6):767-770.

- [20] 余华,刘俊.冠心病与长程心率变异性[J].临床医学,2001,21(6):1.
- [21] THAYER J F, YAMAMOTO S S, BROSSCHOT J F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(2): 122-131.
- [22] 高敏. 心血管病患者心率变异性分析[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(1): 75-76.
- [23] HOLGUIN F, TELLEZ-ROJO M M, LAZO M, et al. Cardiac autonomic changes associated with fish oil vs soy oil supplementation in the elderly[J]. *Chest*, 2005, 127(4): 1102-1107.
- [24] ROMIEU I, TELLEZ-ROJO M M, LAZO M, et al. Omega-3 fatty acid prevents heart rate variability reductions associated with particulate matter[J]. *Am J Respir and Crit Care Med*, 2005, 172(12): 1534-1540.
- [25] RUPPRECHT H J, BLANKENBERG S, BICKEL C, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2001, 104(1): 25-31.
- [26] VINK A, POPPEN M, SCHONEVELD A H, et al. Distribution of Chlamydia pneumoniae in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual[J]. *Circulation*, 2001, 103(12): 1613-1617.
- [27] 汪朝晖, 廖玉华. 如何评价心血管病中的炎症因子与炎症标志物[J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23(1): 1-2.
- [28] DUERSCHMIED D, SUIDAN G L, DEMERS M, et al. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice[J]. *Blood*, 2013, 121(6): 1008-1015.
- [29] LI K, HUANG T, ZHENG J, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha; a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88103.
- [30] 丁庆, 宋佳, 杨波, 等. 鱼油补充对中老年人血脂及炎症因子影响的随机对照研究[J]. 营养学报, 2015, 37(3): 300-302.
- [31] CALDER P C. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(7): 1073-1080.
- [32] MATSUMOTO M, SATA M, FUKUDA D, et al. Orally administered eicosapentaenoic acid reduces and stabilizes atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(2): 524-533.
- [33] CAWOOD A L, DING R, NAPPER F L, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 252-259.
- [34] BABCOCK T A, NOVAK T, ONG E, et al. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor- $\alpha$  production by n-3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10[J]. *Sur Res*, 2002, 107(1): 135-139.
- [35] 陈燕芬, 李肖蓉, 王如兴, 等. 鱼油和阿托伐他汀对高脂血症患者血脂和相关炎症因子水平影响的比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(30): 5885-5888.
- [36] SCHONBECK U, GERDES N, VARO N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells[J]. *Circulation*, 2002, 106(23): 2888-2893.
- [37] SCHONBECK U, LIBBY P. CD40 signaling and plaque instability[J]. *Circ Res*, 2001, 89(12): 1092-1103.
- [38] CHAN D C, WATTS G F, BARRETT P H R, et al. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(6): 877-883.
- [39] AARSETOY H, BRUGGER-ANDERSEN T, HETLAND Ø, et al. Long term influence of regular intake of high dose n-3 fatty acids on CD40-ligand, pregnancy-associated plasma protein A and matrix metalloproteinase-9 following acute myocardial infarction[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(2): 329-336.
- [40] SKULAS-RAY A C, KRIS-ETHERTON P M, HARRIS W S, et al. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(2): 243-252.
- [41] 刘力生, 吴兆苏, 朱鼎良. 中国高血压防治指南: 2010年修订版[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 39(7): 579-616.
- [42] PIZZOLO F, FRISO S, OLIVIERI O, et al. Homocysteine, traditional risk factors and impaired renal function in coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(10): 698-704.
- [43] BOUSHEY C J, BERESFORD S A A, OMENN G S, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes[J]. *JAMA*, 1995, 274(13): 1049-1057.
- [44] WALD D S, LAW M, MORRIS J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. *BMJ*, 2002, 325(7374): 1202.
- [45] 姜红飞, 陈筱凡. 血清同型半胱氨酸在心血管疾病检测中的诊断价值[J]. 中国乡村医药, 2014, 21(13): 57-59.
- [46] 赵彦楠, 杨博逸, 孙贵范. 同型半胱氨酸与主要慢性病关系研究进展[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(2): 241-245.
- [47] 方淑珍, 杨文明, 韩辉, 等. 高同型半胱氨酸血症致心血管病变的机制及治疗研究[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(11): 1187-1190.
- [48] MEZZANO D, KOSIEL K, MARTINEZ C, et al. Cardiovascular risk factors in vegetarians: normalization of hyperhomocysteinemia with vitamin B<sub>12</sub> and reduction of platelet aggregation with n-3 fatty acids[J]. *Thromb Res*, 2000, 100(3): 153-160.
- [49] PIOLOT A, BLACHE D, BOULET L, et al. Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health[J]. *J Lab Clin Med*, 2003, 141(1): 41-49.
- [50] DURAND P, PROST M, LOREAU N, et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease[J]. *Lab Invest*, 2001, 81(5): 645-672.
- [51] IKEAD U, IKEAD M, MINOTA S, et al. Homocysteine increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth mus-

cle cells[J]. *Circulation*,1999,99(9):1230-1235.

[52] STAMLER J S,OSBORNE J A,JARAKI O,*et al*. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen[J]. *Clin Invest*, 1993,91(1):308-318.

[53] FUSTER J J,ANDRES V. Telomere biology and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*,2006,99(11):1167-1180.

[54] 黄毕,杨艳敏. 端粒长度与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国循环杂志,2013,28(7):555-557.

[55] 姜爱侠,徐婷媛,丁群芳. 端粒和端粒酶与心血管疾病研究进展[J]. 国外医学(老年医学分册),2009,29(6):256-261.

[56] FARZANEH-FAR R,LIN J,EPEL E S,*et al*. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease[J]. *JAMA*,2010,303(3):250-257.

[57] MILNE G L,YIN H,MORROW J D. Human biochemistry of the isoprostane pathway[J]. *J Biol Chem*,2008,283(23):15533-15537.

[58] CHAN S R W L,BLACKBURN E H. Telomeres and telomerase[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*,2004,359(1441):109-122.

[59] ORNISH D,LIN J,DAUBENMIER J,*et al*. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study[J]. *Lancet Oncol*,2008,9(11):1048-1057.

[60] FUSTER J J,ANDRES V. Telomere biology and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*,2006,99(11):1167-1180.

[61] KIECOLT-GLASTER J K,EPEL E S,BELURY M A,*et al*. Omega-3 fatty acids,oxidative stress, and leukocyte telomere length: a randomized controlled trial[J]. *Brain Behav Immun*,2013,28(2):16-24.

[62] O'CALLAGHAN N,PARLETTA N,MILTE C M,*et al*. Telomere shortening in elderly individuals with mild cognitive impairment may be attenuated with n-3 fatty acid supplementation;a randomized controlled pilot study[J]. *Nutrition*,2014,30(4):489-491.

[63] BROOK R D,FRANKLIN B,CASCIO W,*et al*. Air pollution and cardiovascular disease A statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association[J]. *Circulation*,2004,109(21):2655-2671.

[64] 薛文博,付飞,王金南,等. 中国PM<sub>2.5</sub>跨区域传输特征数值模拟研究[J]. 中国环境科学,2014,34(6):1361-1368.

[65] SIMKHOVICH B Z,KLEINMAN M T,Kloner R A. Particulate air pollution and coronary heart disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009,24(6):604-609.

[66] POPE III C A,BURNETT R T,THUN M J,*et al*. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution[J]. *JAMA*,2002,287(9):1132-1141.

[67] MILLS K,LAY J,WU W,*et al*. Vitamin E,γ-tocopherol, diminishes *ex vivo* basophil response to dust mite allergen[J]. *Allergy*, 2014,69(4):541-544.

[68] TONG H,RAPPOLD A G,DIAZ-SANCHEZ D,*et al*. Omega-3 fatty acid supplementation appears to attenuate particulate air pollution-induced cardiac effects and lipid changes in healthy middle-aged adults[J]. *Environ Health Perspect*,2012,120(7):952-957.

[69] ROMIEU I,GARCIA-ESTEBAN R,SUNYER J,*et al*. The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM<sub>2.5</sub>[J]. *Environ Health Perspect*,2008,116(9):1237-1242.

[70] ROMIEU I,TELLEZ-ROJO M M,LAZO M,*et al*. Omega-3 fatty acid prevents heart rate variability reductions associated with particulate matter[J]. *Am J Res Crit Care Med*,2005,172(12):1534-1540.

( 本文编辑:徐刚珍)

## 《新乡医学院学报》2016 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于1984年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月5日出版,大16开本,每期80页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、技术与方法、护理研究、综述、医学教育研究、名院·名科·名医等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、河南省一级期刊,目前被《中国学术期刊(光盘版)全文检索数据库》、《万方数据-数字化期刊群》等重要数据库和美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价10.00元,全年120.00元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com,E-mail:xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部