

n-3 多不饱和脂肪酸对动脉粥样硬化的作用

汪 钟

(中国医学科学院基础医学研究所药理室, 北京 100005)

动脉粥样硬化是一种由多因素引起的、发病机理复杂的疾病。许多传统的防治方法,例如应用血小板功能抑制剂,或者服用降血脂、降低血液粘稠度等药物,常常只限于针对某种致病因子或某一致病环节,而且由于种种原因,效果往往并不理想。流行病学调查表明,常食鱼类、海兽或鱼油的爱斯基摩人,平均寿命为60岁,但冠心病的死亡率却只有3.5%。与年龄相当的丹麦人或北美黑人相比,爱斯基摩人心肌梗塞的死亡率大约只有前者的10%。爱斯基摩人食物组成中n-3不饱和脂肪酸占脂肪摄入量的0.8%,而前者却多达13.1%。进一步的研究发现,在鱼类,特别是海鱼、海兽或鱼油中含有丰富的n-3多不饱和脂肪酸(以下简称n-3脂肪酸)--廿碳五烯酸(EPA)和廿二碳六烯酸(DHA)。因此广泛地引起人们的特别关注和兴趣,期望它们可能成为防治动脉粥样硬化的一种有效措施。

1 n-3 脂肪酸对前列腺素代谢的影响

n-3 脂肪酸被摄入后,其代谢产物 EPA 和 DHA 在许多方面与 n-6 脂肪酸的代谢产物 AA 发生竞争。由于 EPA 与 AA 同时争作环氧酶的底物,因此抑制血小板产生 TXA_2 , 仅仅产生少量无生理活性的 TXA_3 。在内皮细胞, PGI_2 的合成没有受到明显抑制,而且还与来自 EPA 的 PGI_3 共同作用,最终导致止血平衡朝着血管扩张和抑制血小板聚集的方向发展。事实上, Fische 等在测定格陵兰岛爱斯基摩人的二十碳脂肪酸衍生物的代谢物时发现,血栓素水平减少, PGI_2 合成没有改变或有所增加,但由于 PGI_3 的合成增加,因此表现出总的前列环素增加。这可能是爱斯基摩人容易出现皮下出血和出血时间延长的原因。

2 n-3 脂肪酸对白三烯代谢的影响

EPA 和 AA 还通过 5-脂氧化酶代谢生成另一类二十碳脂肪酸衍生物,即白三烯。实验资料表明白三烯参与血管损伤和心肌梗塞引起的急性炎症反应。在嗜中性白细胞和单核细胞中,与细胞膜结合的 AA 通过中间介质转变为 4-系列的白三烯,包括对血液循环中的嗜中性白细胞和单核细胞有强的趋化吸附力的白三烯 B_4 (LTB_4)。由单核细胞合成的白三烯 C_4 、 D_4 和 E_4

与冠状血管收缩、缺血性心肌抑制和室性心律不齐有关。

存在于细胞膜磷脂的 EPA 产生 5-系列的白三烯。在这个过程中,它再度与 AA 竞争,使 AA 生成白三烯 LTB_4 受到抑制, EPA 形成的小量白三烯 B_5 (LTB_5), 活性比较低, 并同 LTB_4 竞争受体。

给人食物中增添 n-3 脂肪酸后,发现 EPA 掺入到中性粒细胞的膜磷脂,在体外形成 LTB_5 。Lee 等用每日摄入 3.2 g EPA 的正常人中性粒细胞进行实验发现,在体外合成了 LTB_5 , 而 LTB_4 的合成却被抑制了 48%。

3 n-3 脂肪酸对血脂的作用

自从 Dyerberg 等发现爱斯基摩人血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 在所有年龄组不论男女均较丹麦人明显低,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 却明显高以来,不少人开始探讨 n-3 脂肪酸对脂质的作用。虽经多年研究,但是食鱼或浓缩鱼油对实验动物或人血清脂质影响的结果仍然比较混乱。概括起来 n-3 脂肪酸对 TC、LDLC、HDL 的影响差异很大,有报告减低,但也有报告升高或无改变。但对降低甘油三酯水平具有较强的特效作用,剂量效应相关。

4 n-3 脂肪酸对动脉粥样硬化的作用

4.1 动脉粥样硬化的发病机理

关于动脉粥样硬化的发病机理曾有多种学说,根据目前认识,概括来说主要是由于高血脂、氧化型 LDL (OLDL) 及多种危险因子对血管内皮细胞的炎性与免疫性损伤所引起的一种复杂疾病。OLDL 具有很强的细胞毒作用,使内皮细胞损伤、甚至脱落,导致单核细胞粘附,血小板被激活,释放血小板源生长因子 (PDGF), TXA_2 / PGI_2 平衡失调,内皮细胞源舒张因子作用减低。此外,来自单核细胞、平滑肌细胞、内皮细胞和血小板的促细胞分裂和趋化吸附因子和来自巨噬细胞的毒素释放产物相互作用致使血管平滑肌细胞从内膜,特别是内膜发生增殖,并合成结缔组织。循环的单核细胞也发生增殖,合成白介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子 (TNF) 和血小板激活因子 (PAF), 这些因子被认为

有促动脉粥样硬化的作用。此外, LDL 还被平滑肌细胞、巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,并可抑制巨噬细胞游走而堆积在病灶中。再加上粘附的血栓、结缔组织增生、坏死及钙的沉积,连年累月,逐渐使血管内膜变厚,管腔狭窄,内皮细胞进一步受损,形成恶性循环,最终导致动脉粥样硬化形成。

4.2 抗动脉粥样硬化的作用基础

从动脉粥样硬化发病机理可将 n-3 脂肪酸的作用基础归纳为以下几个方面:①增加前列腺素合成,导致内皮细胞表面血栓形成减少;②抑制血小板激活,减少血小板源生长因子和 TXA₂ 生成,使血栓形成较少较小;③减少氧自由基的生成,LDL 氧化减少,内膜蓄积的巨噬细胞和平滑肌细胞摄入胆固醇减少,并增加 NO 的作用;④减低单核细胞的趋化性,抑制白介素-1、肿瘤坏死因子和血小板激活因子的生成,因而,可以减少内皮细胞损伤和白细胞粘附;⑤减低 LTB₄,从而减少血管壁损伤部位的炎症反应;⑥增加纤维蛋白溶解活性,有利于防止血栓形成和血管堵塞。

4.3 实验性动脉粥样硬化模型和人的临床研究

在众多的实验动物模型中,看来 n-3 脂肪酸对猪、猴效果最好。实验结果提供了令人信服的证据,表明鱼油对防治动脉粥样硬化有良好的作用。然而对较低种属动物如鹌鹑、大鼠、兔等的抗动脉粥样硬化作用则不一致。以高脂血症家兔为例,病变或减轻,或无变化,有的甚至反而加重。n-3 脂肪酸对人的临床研究主要集中在观察 n-3 脂肪酸对人血管成形术后再次狭窄发生率的作用。有报告表明再狭窄减少,但也有报告提出没有作用。

5 n-3 脂肪酸对其它与动脉粥样硬化相关因素的作用

5.1 对生长因子的影响

n-3 脂肪酸可能还影响来自血小板、内皮细胞和单核细胞的生长因子的合成。

5.1.1 血小板 当血小板粘附到损伤血管壁时,合成和释放数种生长因子包括血小板源生长因子、表皮生长因子、转化生长因子 β 、血小板因子 4 及 β -血栓球蛋白。血小板因子 4 和 β -血栓球蛋白对平滑肌细胞和单核细胞有趋化性。当血管损伤刺激血小板与血管壁相互作用时,血小板因子 4 迅速浸入到内膜和中膜,在相继发生的增生反应中,可能起重要作用。关于 n-3 脂肪酸对血小板释放的生长因子的影响, Hay 等进行了探讨。给 13 例缺血性心脏病病人每天服 3.5 g EPA,结果病人血中血小板因子 4 水平减低了 75%,同时 β -血栓球蛋白含量也减低了 35%,而代表血小板激活和消

耗的血小板存活时间则增加了 10%。Knapp 等同样观察到补充大剂量的 EPA, β -血栓球蛋白的水平降低。但关于鱼油对上述因子影响的机理尚需进一步研究。

5.1.2 内皮细胞 已知内皮细胞合成对血管平滑肌细胞和成纤维细胞的促细胞分裂剂包括血小板源生长因子。体外实验证明,当鱼油浓缩物与培养的牛主动脉内皮细胞孵育时,几乎完全抑制内皮细胞血小板源生长因子活性。这可能会对抑制由于血管成形术后所引起的剥脱性内皮损伤处的内膜增生有重要意义。内皮细胞还能生成内皮源性松弛因子(EDRF), EDRF 包括 PGI₂ 和一氧化氮(NO),动脉粥样硬化病人内皮源的血管扩张作用减低, n-3 脂肪酸减少超氧基的形成,增加内皮细胞中 NO 的活性。

5.1.3 单核细胞 文献报道,食物中补充 n-3 脂肪酸能抑制来自正常人的单核细胞或其它细胞合成的 IL-1 和 TNF。TNF 可促使白细胞粘附于血管壁内皮细胞。IL-1 增加培养的人和牛主动脉内皮细胞纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂(PAI)的活性。看来,抑制这些因子释放能从多方面抑制动脉粥样硬化的发生。

5.2 对纤维蛋白溶解反应的影响

有人观察到给正常人和患冠状动脉疾病的病人食物中补充 n-3 脂肪酸, 4 周后,他们血中的纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平下降。纤维蛋白原也呈现剂量依赖性降低。并且提示 DHA 的作用较 EPA 强。但也有相反结果的报道。

5.3 对红细胞可塑性和血液粘滞性的影响

临床资料表明:小剂量 n-3 脂肪酸可使进行腹膜透析或接受肾移植的病人红细胞可塑性增加,血液粘滞性明显下降。

5.4 对血压的影响

高血压也是一种多因素疾病,研究表明,不论对血压正常的志愿者或原发性高血压病人, n-3 脂肪酸(9 克/日)都能使血压中度下降,剂量效应相关。但如用小剂量(3 克/日)则无降压作用。

5.5 对缺血再灌注的影响

预先给实验性冠状动脉阻塞和再灌注的狗、猫、大鼠等用 n-3 脂肪酸处理,结果表明,梗塞面积较对照组显著减小,心律失常和突然死亡也较对照组显著减少,短期存活也有改善,但这种保护作用似乎需要较长期(如 8 周)补充鱼油,短期则无作用。

6 副作用

鱼作为人类的食品已有数千年的历史。经验证明,大多数的鱼是无毒的。不过,仍然有些问题值得关注。

6.1 重金属和毒素污染。

从靠近海岸的水域和湖泊中捕获的鱼,可能积聚有汞和有毒的化学物质,例如杀虫剂。这些有毒物质主要集中在鱼油中。不过,在制备的工艺过程中,这些毒物很容易被消除掉。看来有必要对各种有毒物质在不同种类鱼中的含量加以分类,并估算其对大量食鱼的人可能产生的生物学后果。

6.2 致癌作用

服用某种药物或食物是否会引起肿瘤发生,这是人们最关心的问题。有报告提出,食用鱼类可能增加自身氧化和过氧化过程,这些过程的产物可能具有致癌性。不过,这种担心并没有得到实验研究和临床研究的证实。相反,有报告表明,n-3 脂肪酸有对抗实验性肿瘤的作用。

6.3 出血反应

由于 n-3 脂肪酸会使出血时间延长,因此担心服用鱼油的人会发生自发性出血,或者在接受手术或遭到其它创伤时会出血过多。初步报告指出,同时服用 n-3 脂肪酸和阿司匹林与单独服用阿司匹林相比,出血时间即使有所延长,也非常有限。食鱼或浓缩鱼油常常引起血小板轻度减少,但极少出现临床上明显的血小板减少症。

6.4 降低免疫反应

n-3 脂肪酸可以通过改变廿碳脂肪酸衍生物和白介素-1 的生成而降低炎症和免疫反应。这对免疫系统过分活跃的自身免疫性疾病可能有利,n-3 脂肪酸能否抑制免疫系统使其水平低于正常,目前尚未阐明。假如能够,则可能增高对某些传染病的易感性。不过,这种情况至今还没有证实。

6.5 使糖尿病人的血糖升高

有人报告 n-3 脂肪酸能使非胰岛素依赖性糖尿病人的血糖升高,因此对大量食用鱼类或浓缩鱼油的这类病人来说,小心一点为好。但是,并未发现对胰岛素依赖性糖尿病病人也有这种反应,相反,他们服用鱼油却带来了一些有益的代谢作用,例如,白蛋白毛细血管透率部分正常化。

7 展望

流行病学调查一再证明,食用富含 n-3 脂肪酸的

海鱼或鱼油补充剂可以降低冠状动脉心脏病的发病率和死亡率,并且得到了动物和人体实验结果的支持。这些研究在不同程度上表明,n-3 脂肪酸具有抗动脉粥样硬化,抑制血小板激活和降低血脂、血液粘度和血压等作用。但是,n-3 脂肪酸对血浆胆固醇、血管成形术后再狭窄及纤维蛋白溶解系统等的影响,研究结果尚不一致,甚至有人提出,鱼油可促进动脉粥样硬化的形成。在美国,它仅仅被认为是一种营养食品,并未作为药物获得食品与药品管理局(FDA)的批准。

同样,对 n-6 脂肪酸在人体中的作用的评价也不完全一致。有报告表明,亚油酸的代谢产物 γ -亚麻酸具有降低血脂,抑制血小板聚集和 TXA_2 合成,以及抗脂质过氧化的作用。但是,如果在植物油有益于健康的观点支配下,过量地摄取亚油酸,则会使食物中 n-3 与 n-6 脂肪酸的比值变小,AA 及其代谢物增多,反而会导致许多不良后果。

现在看来,n-3 和 n-6 脂肪酸的代谢物各有特点,两者可能具有协同作用,它们之间的平衡对维持人体的健康可能有重要意义。因此,似乎只有同时适当地提高 n-3 和 n-6 脂肪酸的水平,将它们的代谢产物结合起来,联合应用,才会获得更佳效果。事实上,国外已经有人按照这种思路在股动脉成形术病人中进行探讨。英国 Scotia 公司正在坦桑尼亚对爱滋病人进行 γ -亚麻酸和 EPA 合并应用的非对照性研究,结果表明,这种复合制剂能使病人感觉良好。国内也已有人对富含 EPA 和 DHA 的七星鳗油、富含 γ -亚麻酸的月见草油和两者混合的复合制剂进行了比较研究。结果表明,复合制剂组的免血小板聚集抑制率,以及大鼠红细胞膜脂荧光偏振度和血浆粘稠度的降低值,都大于单用鱼油或月见草油组,高血脂动物血浆中 6-酮-PGF- 1α 含量也明显增加,同时还有较强的降血压作用。这可能是由于复合制剂中的 γ -亚麻酸和 EPA、DHA 共同发挥了协同作用,更新了细胞膜磷脂中所含的不饱和脂肪酸,从而改善了细胞膜的结构和功能。上述初步结果提示,把 n-3 和 n-6 脂肪酸结合应用的思路是有价值的,它可能成为鱼油研究的一个新方向。