

鱼油 n-3 多不饱和脂肪酸抗动脉粥样硬化研究进展

张岫美 魏欣冰 吴葆杰

(山东医科大学药理学教研室, 济南 250012)

摘要 本文主要综述鱼油 n-3 多不饱和脂肪酸对血脂和脂蛋白的影响及抗动脉粥样硬化的效应。

关键词 鱼油; 廿碳五烯酸; 廿二碳六烯酸; 动脉粥样硬化

自从 70 年代后期发现丹麦格陵兰岛爱斯基摩人的心血管病发病率低与其多食海生动物有关以来, 应用鱼油制剂防治心血管病已引起生物医学界的广泛注意。鱼油中富含 n-3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA), 特别是廿碳五烯酸 (eicosapentenoic acid, EPA) 和廿二碳六烯酸 (docosahexenoic acid, DHA)。研究认为, 鱼油防治心血管病的效应与其所含的 EPA 和 DHA 有关。近年来, 大量研究了鱼油对血脂及脂蛋白的影响及其抗动脉粥样硬化效应, 并且在作用机理的研究方面也取得了进展。

1 廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸对血脂和脂蛋白代谢的作用

1.1 一般实验资料

许多研究证明, 鱼油或鱼油制剂能改变血脂水平和影响脂蛋白代谢。EPA 和 DHA 能降低人 VLDL-甘油三酯 (VLDL-TG) 的合成^[1~4], 不同的动物实验也发现 EPA 和 DHA 能掺入到肝或小肠细胞的中层, 抑制 VLDL-TG 的合成^[7~12], 并且 EPA 和 DHA 能损伤大鼠肝细胞培养的 VLDL 装配和分泌^[13,14], 长链的 n-3 PUFA 能抑制 TG 合成环节的两种重要酶: 磷脂酰磷酸羟化酶和酰基辅酶 A: 二酰基甘油酰基转移酶^[15~17], 从而减少脂肪酸形成甘油三酯, 使磷脂合成和脂肪酸氧化增加^[18~20]。Weitraub 等^[21]发现, 喂饲 n-3 PUFA 的动物较喂饲饱和脂肪酸动物乳糜微粒 (CM) 分解加速, n-3 PUFA 能减小正常人、高胆固醇血症病人和高甘油三酯病人的 VLDL 分泌颗粒, VLDL 较小的颗粒比较大的颗粒易于转化为 LDL^[22], 并且 VLDL 小颗粒与 LDL 竞争 LDL 受体的摄取。动物实验证明, 喂饲鱼油可降低食物中胆固醇的吸收, 增加 n-3 PUFA 摄入, 同时降低人和动物肝脏胆固醇合成, 降低载脂蛋白 B 合成和分泌的比率, 并且 n-3 PUFA 能

增加血浆胆固醇向胆汁分泌, 使血清胆固醇降低^[23]。

1.2 对正常人血脂和脂蛋白的影响

n-3 多不饱和脂肪酸对正常人 HDL 影响较小。最近的资料显示, n-3 PUFA 可提高正常人的 HDL, 低剂量 n-3 PUFA (1.5~3 g/d) 能使血浆 VLDL 和 TG 降低^[24], 并且随剂量增加这种降低作用明显。

1.3 对高脂血症患者血脂水平的影响

1.3.1 对高胆固醇血症的作用 对杂合子家族性高胆固醇血症 (FHC) 和 II a 型高脂血症的患者研究证实 10 名 FHC 患者 n-3 PUFA 每天 4.5~6 g, 用药 6 周, 血浆 LDLC 降低 10%^[25], 每天 7.5 g 连续应用 30 天, 可使 14 名高胆固醇血症 (其中包括 9 名 II a 型) 血浆 LDLC 降低 13%^[26], 而在 12 名 II a 型高脂血症病人 EPA+DHA 每天 4.5 g, 4 周后, LDLC 降低 5%^[27]。Demke 等^[28]用双盲法临床试验证明, 高胆固醇血症患者服用 MaxEPA (EPA+DHA 1.7 g·d⁻¹) 28 天后, 血浆 TC 明显提高, LDL 提高 16%, HDL 提高 13%, HDL₂ 提高 36%, 并且提高 TC/HDL 和 LDL/HDL 比值, 认为对高胆固醇血症患者 n-3 PUFA 有升高血浆胆固醇的作用。Zuker 等^[29]最近也报告, 饮食中补充鱼油 18 g·d⁻¹ (相当于 EPA 3.24 g, DHA 2.16 g), 能明显降低高脂血症患者血浆 TG 和 VLDL, 对 II 型高脂血症患者却明显增加 LDLC。Brox 等^[30]的研究也未能证明鱼油能改变 II a 型高脂蛋白血症患者的 TC 和 HDL。Simons 等也注意到 MaxEPA 不改变 II a 和 II b 型高脂蛋白血症患者的 TC。因此, 迄今 n-3 PUFA 对血浆胆固醇影响报道不一致, 需要进一步研究, 对高胆固醇血症患者应用鱼油制剂须慎重。

1.3.2 对高甘油三酯血症的作用 n-3 多不饱和脂肪酸能明显降低 HTG 血症的 TG 水平, 且呈剂量依赖关系^[25,31~33]。当 n-3 PUFA 在 4 g·d⁻¹ 以上时, 此种作用不再增加, 对 TG 的最大降低可达 40%~50%。在多数高 TG 血症患者, 应用 n-3 PUFA 能提高 LDLC, 尤其在 n-3 PUFA 大剂量应用时。因此多数研究对 n-3 PUFA 5 g·d⁻¹ 应用可降低血浆 TG 达 50%, 有的甚至降至接近正常水平^[31]。

1.3.3 对Ⅲ型高脂血症的影响 9名Ⅲ型高脂血症患者应用 $4.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ n-3 PUFA 16周, TC降低19%, TG降低53%, 载脂蛋白B降低19%, 但对LDLC和HDLc没有影响^[35]。另一项研究证明, 9名Ⅲ型高脂血症患者n-3 PUFA $6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 应用6周, TC、VLDLC、载脂蛋白B以及TG降低达50%, 但LDLC和HDLc却升高20%和13%^[32]。在这类患者中n-3 PUFA使脂蛋白A降低30%^[36]。

2 廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸的抗动脉粥样硬化作用

n-3多不饱和脂肪酸能够调整血脂和脂蛋白水平, 抑制血小板聚集功能, 降低血压, 抗炎、抗免疫以及降低血液粘滞性和增加红细胞的可塑性等, 是其抗动脉粥样硬化的基础。

体内EPA和DHA主要以合成磷脂的形式存在于各种组织细胞膜中, 不同组织EPA和DHA含量不同, 从而产生各种生物效应。

2.1 廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸抑制花生四烯酸生物合成

n-3多不饱和脂肪酸能竞争性抑制花生四烯酸(AA)合成过程中的 Δ^6 -、 Δ^5 -、 Δ^9 -脱氢酶, 并且对 Δ^6 -脱氢酶的抑制作用是通过反馈性抑制酶活性或/和抑制酶合成而实现的^[37]。EPA和DHA均能抑制亚油酸代谢生成AA^[38]。

2.2 廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸竞争性抑制花生四烯酸代谢酶

廿碳五烯酸经环氧酶代谢通路生成三系PG和TXA₂, EPA不是环氧酶的良好底物, EPA转化为三系PG的速度较慢, 但EPA存在能导致AA代谢产物合成减少^[39], 其原因可能是AA代谢产物脂质过氧化物可加速环氧酶对n-3 PUFA的代谢, 从而加强了EPA对环氧酶的竞争性抑制作用, EPA经环氧酶代谢产生LTB₄, 从而有效的抑制LTB₄的生成。AA、TXA₂具有损伤血管内皮细胞和促血小板聚集作用, 是诱发动脉粥样硬化的重要因素, EPA掺入血小板膜磷脂, 减少TXA₂合成与释放, 同时EPA经环氧酶产生的TXA₂和PGI₂, TXA₂不具有TXA₂的作用, 而PGI₁与PGI₂作用相同。因此, EPA通过抑制AA代谢, 减少TXA₂生成, 是其抗动脉粥样硬化的重要机理。

2.3 廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸平滑肌细胞增殖

血小板聚集到损伤的内皮细胞表面, 可导致血小板源性生长因子释放, 使血管平滑肌细胞向内皮受损部位移行、增殖, 同时PDGF和其他因子一起诱发单核细胞向受损部位移行增殖, 形成巨噬细胞, 当血浆LDL

升高时, 巨噬细胞吞噬LDL, 形成泡沫细胞, 导致动脉粥样硬化形成。EPA和DHA掺入内皮细胞磷脂后, 可显著降低内皮细胞产生PDGF。Fox等证明, EPA和DHA降低PDGF是由于减少内皮细胞分泌PDGF或使PDGF变性的结果, 最近的资料也提示EPA和DHA降低PDGF与其抑制AA代谢有关^[40]。细胞培养也证明, EPA和DHA抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖, 并且EPA的抗VSMC增殖作用较DHA强^[41~43]。

2.4 廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸对白三烯和血小板活化因子的作用

廿碳五烯酸抑制AA代谢生产LTB₄, 同时EPA经脂氧酶途径生成有很低生物效应的LTB₅, 并且EPA也减少PAF的生成, 从而降低动脉粥样硬化早期的炎症, 单核细胞吞噬、趋化等作用。

2.5 廿碳五烯酸和廿二碳六烯酸的抗氧化作用

在动脉粥样硬化形成过程中, 氧自由基作用于LDL颗粒, 使其载脂蛋白形成一个能够被巨噬细胞受体识别的部位, 这样大量的LDL可经受体途径进入细胞, 形成泡沫细胞。体内AA代谢产生氧自由基, EPA、DHA抑制AA代谢, 减少体内氧自由基的生成, 从而保护机体免遭自由基损害, 并且鱼油中的EPA和DHA亦能增强内皮源舒张因子(EDRF)的舒血管作用^[44]。

3 结语与展望

n-3多不饱和脂肪酸抗动脉粥样硬化的因素涉及许多方面, 诸如调整血脂, 如使LDL合成减少, 并使LDL较少滞留在血管内膜, 致使中层VSMC增殖减少, 使动脉粥样硬化形成的起始阶段受阻。EPA和DHA使肝脏合成HDL增多, 大量HDL进入血液, 将动脉壁多余胆固醇运抵肝脏降解, 这可进一步限制动脉粥样硬化形成。另一方面, EPA和DHA抑制血小板TXA₂形成, 抗氧自由基等均导致动脉粥样硬化形成受阻。EPA和DHA的抗动脉粥样硬化效应尽管已引起广泛重视, 但是鱼油制剂与其他调血脂药合用能否降低心血管病的致病因素, 与其他调血脂药比较, 长期应用鱼油制剂的价值需做进一步研究。

参考文献

- 1 Nestel PJ, et al. *J Clin Invest*, 1984, **74**: 82.
- 2 Sanders TAB, et al. *Arterioscl Thromb*, 1985, **5**: 459.
- 3 Connor WE. *Sem Thromb Hem*, 1988, **14**: 271.
- 4 Harris ES. *J Lipid Res*, 1989, **30**: 785.
- 5 Nestel PJ. *Annu Rev Nutr*, 1990, **10**: 149.
- 6 Harris WS, et al. *J Lipid Res*, 1990, **31**: 1549.

- 7 Wong S, et al. *Atherosclerosis*, 1987, **64**: 139.
- 8 Wong S, et al. *Arterioscl, Thromb* 1989, **9**: 836.
- 9 Strum-Odin R, et al. *Biochem Biophys Acta*, 1987, **921**: 378.
- 10 Huff WH, et al. *Arterioscl Thromb*, 1989, **9**: 58.
- 11 Parks JS, et al. *Atherosclerosis*, 1990, **84**: 83.
- 12 Murthy S, et al. *Arterioscl Thromb*, 1992, **12**: 691.
- 13 Lang CA, et al. *J Lipid Res*, 1990, **31**: 2079.
- 14 Homan R, et al. *J Lipid Res*, 1991, **32**: 231.
- 15 Wong SH, et al. *Metabolism*, 1988, **37**: 1177.
- 16 Al-Shurbaji A, et al. *Lipids*, 1991, **26**: 385.
- 17 Rustan AC, et al. *Biochem J*, 1992, **283**: 333.
- 18 Zhang ZJ, et al. *Lipids*, 1991, **26**: 504.
- 19 Lottenberg AMP, et al. *Lipids*, 1991, **27**: 326.
- 20 Gronn M, et al. *Biochem Biophys Acta*, 1992, **1125**: 35.
- 21 Weintraub MS, et al. *J Clin Invest*, 1988, **82**: 1884.
- 22 Balasubramaniam S, et al. *J Lipid Res*, 1985, **26**: 684.
- 23 Smit MJ, et al. *J Clin Invest*, 1991, **88**: 943.
- 24 Kinsella JE, et al. *Am J Clin Nutr*, 1990, **52**: 1.
- 25 Davidson MH, et al. *Arch Intern Med*, 1991, **151**: 1732.
- 26 Subbaiah PV, et al. *Atherosclerosis*, 1980, **79**: 157.
- 27 Sirtori CR, et al. *Am J Clin Nutr*, 1992, **56**: 113.
- 28 Demke DM, et al. *Atherosclerosis*, 1988, **70**: 73.
- 29 Zuker ML, et al. *Atherosclerosis*, 1988, **73**: 13.
- 30 Brox JH, et al. *Acta Med Scand*, 1983, **213**: 137.
- 31 Harris WS, et al. *Am J Clin Nutr*, 1990, **51**: 399.
- 32 Dallongeville J, et al. *Arterioscl Thromb*, 1991, **11**: 864.
- 33 Beil FU, et al. *Atherosclerosis*, 1991, **90**: 95.
- 34 Richter WO, et al. *Metabolism*, 1992, **41**: 1100.
- 35 Molgaard J, et al. *Atherosclerosis*, 1990, **81**: 1.
- 36 Dallongeville J, et al. *Clin Chem*, 1992, **38**: 1510.
- 37 Christiansen EN, et al. *Bioch Bioph Acta*, 1991, **1082**: 57.
- 38 Carg ML, et al. *Bioch J*, 1988, **249**: 351.
- 39 Knapp HR. *Prostaglandins*, 1990, **39**: 407.
- 40 Sellmayer A, et al. *Kidney Int*, 1990, **37**: 351.
- 41 Shiina T, et al. *Atherosclerosis*, 1993, **104**: 95.
- 42 Benistamt C, et al. *Atherosclerosis*, 1993, **104**: 27.
- 43 刘玉军, et al. *营养学报*, 1994, **16**: 6.
- 44 Boulanger C, et al. *Br J Pharmacol*, 1990, **99**: 176.