

## $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的结构、代谢及与动脉粥样硬化的关系

曹野, 王伟琼, 陈晨, 覃雅婷, 郭小梅

(华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科, 湖北省武汉市 430000)

[关键词]  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸; 动脉粥样硬化; 冠心病

[摘要]  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸可以通过调节血脂谱、改善内皮功能、抗炎、稳定斑块等多种机制发挥抗动脉粥样硬化作用。本研究综述了  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的结构、代谢及抗动脉粥样硬化可能的机制和进展。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Structure and metabolism of $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid and its relationship with atherosclerosis

CAO Ye, WANG Wei-Qiong, CHEN Chen, QIN Ya-Ting, GUO Xiao-Mei

(Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China)

[KEY WORDS]  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid; Atherosclerosis; Coronary heart disease

[ABSTRACT]  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids can play an anti-atherosclerosis effect by regulating blood lipid profile, improving endothelial function, anti-inflammatory, improving plaque stability and other mechanisms. This study reviewed the structure, metabolism and the possible anti-atherosclerosis mechanisms of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid.

脂类是脂肪和类脂的总称。脂肪酸是脂类的重要组成部分,参与机体生物膜的构成,对生物膜的理化特性及细胞功能的维持起到重要作用,同时也是多种生物活性物质的前体,能够被转化为前列腺素、血栓烷、脂氧素、消退素等生物活性物质,对炎症反应、血管收缩、细胞趋化等生物学过程发挥重要的调节作用。

既往研究发现爱斯基摩人有较低的心血管疾病死亡率,这与其膳食结构中富含  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的海鱼相关,这一现象引起了人们对  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的研究兴趣<sup>[1-2]</sup>。随后几十年间,细胞和动物实验证实  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸及其衍生物参与心血管病发生发展的多个阶段并具有一定的保护作用。流行病学研究和部分临床试验也得出了相似的结果,但也有部分临床试验得出了不一致的结果, $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的心血管保护作用仍存在争议。基于现有的证据,许多权威机构均推荐增加健康人群和特定人群  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的摄

入<sup>[3-5]</sup>。 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸及其制品用于预防和治疗心血管疾病的探索性研究仍在进行。本文旨在说明  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的结构、代谢及其与动脉粥样硬化的关系。

### 1 脂肪酸的结构和命名

脂肪酸是一类羧酸化合物,由碳氢组成的烃类基团连接羧基所构成。脂肪酸通常含有 12~24 个碳原子,是甘油三酯、磷脂、糖脂等脂类的重要组成部分。依据脂肪酸碳原子个数可分为短链脂肪酸(碳原子少于 2~4 个)、中链脂肪酸(碳原子 6~12 个)和长链脂肪酸(碳原子 14~24 个)。依据碳碳双键的数量可将其分为饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)、单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFA)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)。PUFA 又依据其双键位置可以分  $\omega$ -3 PUFA 和  $\omega$ -6 PUFA。

[收稿日期] 2017-10-16

[修回日期] 2017-12-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81270353)

[作者简介] 曹野,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 caoye\_medical@163.com。通讯作者郭小梅,教授,博士研究生导师,主要从事心血管病的研究和治疗,E-mail 为 xiaomguo@yeah.net。

脂肪酸有其特殊的系统命名法,依据脂肪酸的碳链长度和双键位置命名。 $\Delta$  编码体系从羧基碳原子计双键位置, $\omega$  编码体系从甲基碳原子计双键位置。从 $\omega$  碳原子开始计数,依据第一个双键的位置可以区分 $\omega$ -3、 $\omega$ -6、 $\omega$ -9 脂肪酸。脂肪酸的化学结构通常用下列方式表示:碳原子数目、双键数目及第一个双键位置。如二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)表示为 C22:6 $\omega$ -3,即含有 22 个碳原子及 6 个双键,属于 $\omega$ -3 PUFA。

## 2 多不饱和脂肪酸的代谢及代谢产物

### 2.1 多不饱和脂肪酸的基本代谢与转化

PUFA 的合成需要四个步骤,首先乙酰辅酶 A 通过柠檬酸-丙酮酸循环从线粒体内进入胞质,接着在乙酰辅酶 A 羧化酶作用下合成丙二酸单酰辅酶 A,随后脂肪酸合酶以丙二酸单酰辅酶 A 为底物通过四步反应进行反复的聚合,合成含有 16 个碳原子的 SFA,最后 SFA 在去饱和酶系和延伸酶作用下转化为 MUFA 或 PUFA<sup>[6]</sup>。

SFA 由于不具有碳碳双键结构,所以能够在体内从头合成。PUFA 具有多个碳碳双键结构且均位于 C9 碳原子之后,但包含人类在内的许多哺乳动物没有或仅有很少的在 C9 碳原子后产生双键的去饱和酶系,所以人体不能或仅能少许从头合成这类含有远端双键的脂肪酸。这也是 PUFA 被称为外源性脂肪酸的原因,为强调其重要性,甚至有学者称之为必需脂肪酸(essential fatty acid, EFA)<sup>[7]</sup>。短链 PUFA 可以在内质网膜上的 $\Delta$ -5、 $\Delta$ -6 去饱和酶系和延伸酶的参与下转化为含有 20 或 22 个碳原子的新的 EFA,这一转化在机体内具有重要的生理意义。具体来说, $\alpha$ -亚麻酸(alpha linolenic acid, ALA; C18:3 $\omega$ -3)和亚油酸(linoleic acid, LA; C18:2 $\omega$ -6)分别为 $\omega$ -3 和 $\omega$ -6 PUFA 的短链母酸,经去饱和和延伸的转化过程,ALA 主要被转化为二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA; C20:5 $\omega$ -3)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA; C22:6 $\omega$ -3); LA 主要被转化为二十碳四烯酸(arachidonic acid, AA; C20:4 $\omega$ -6)和二十二碳四烯酸(docosatetraenoic acid, DA; C22:4 $\omega$ -6)。具体见图 1。 $\Delta$ -6 去饱和酶为此转化的限速酶,该酶的活性受到高龄、高血压、糖代谢异常等多种因素影响,故活性较低,降低了转化效率<sup>[8]</sup>。近几十年由于 LA 摄入量不断增加,LA 作为底物基本不会缺乏,转化而来的下游长链 $\omega$ -6 PUFA 可以满足机体需要。但 $\omega$ -3 PUFA 则不

然,由于 LA 竞争性抑制了 ALA 向 EPA 和 DHA 的转化,再加上 ALA 本身摄入极少,虽然去饱和酶系对 $\omega$ -3 PUFA 的亲合力更高,但长链 $\omega$ -3 PUFA 在体内转化仍严重不足,不能满足机体基本需求需外源性补充<sup>[8]</sup>。

脂肪酸的 $\beta$ -氧化是氧化供能的过程。脂肪酸在内质网及线粒体外膜的脂酰辅酶 A 合成酶作用下活化为脂酰辅酶 A,进入线粒体基质后分解乙酰辅酶 A,最后进入三羧酸循环氧化供能并产生水和二氧化碳。

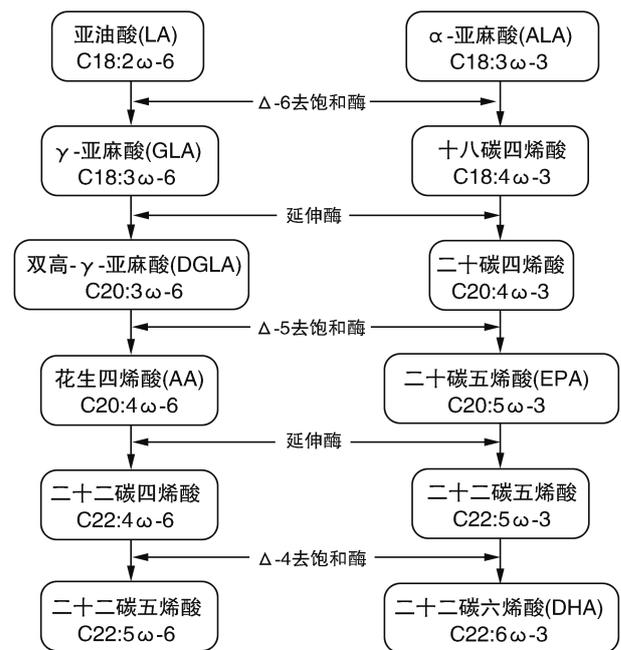


图 1. PUFA 的顺序转化<sup>[9]</sup>

Figure 1. Sequence conversion of PUFA

### 2.2 类二十烷酸的合成

类二十烷酸包含前列腺素(prostaglandin, PG)和白三烯(leukotriene, LT)两大类,该词来源于希腊词 eikosi,即二十,代表其前体为 20 个碳原子的 AA 和 EPA。AA 在环加氧酶(cyclooxygenase, COX)参与下可以产生前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、前列环素 I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)及血栓烷 A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)。PGE<sub>2</sub> 是一种重要的炎症介质,PGI<sub>2</sub> 可以介导血管舒张, TXA<sub>2</sub> 可以促进血小板聚集和血管收缩。AA 在脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)参与下可以产生 LT<sub>4</sub>, LT<sub>4</sub> 在炎症反应的发生和维持中起到了重要作用。EPA 的代谢与 AA 类似,也需要 COX 和 LOX 参与,产生代谢产物为具有抗炎特性的前列腺素 E<sub>3</sub>(PGE<sub>3</sub>)和白三烯 LT<sub>5</sub>、抑制血小板聚集的血栓烷 A<sub>3</sub>(TXA<sub>3</sub>)及介导血管舒张的前列环素 I<sub>3</sub>(PGI<sub>3</sub>)<sup>[2,10]</sup>。

见图 2。

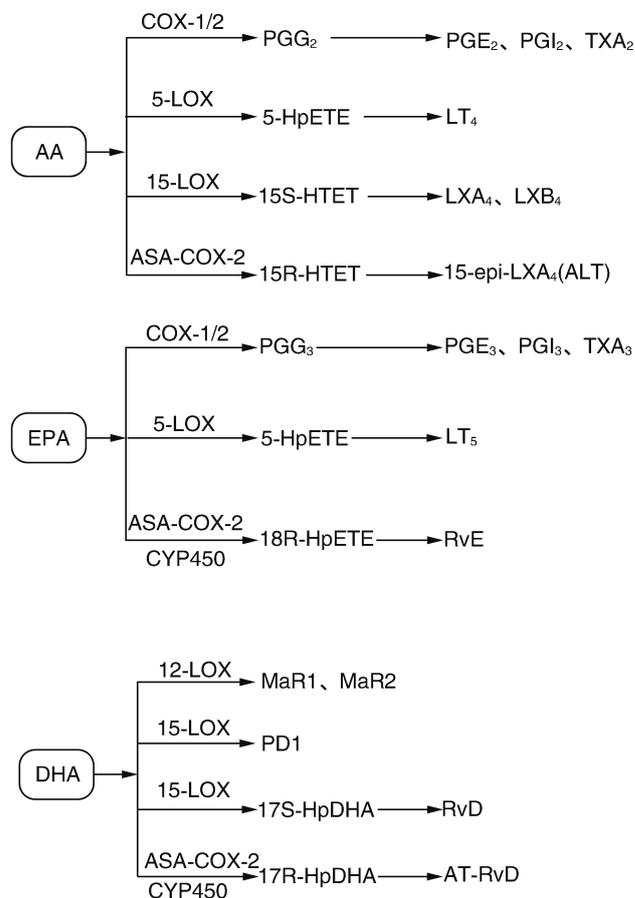
### 2.3 促进炎症消退物质的合成

AA、EPA、DHA 在 LOX 的参与下能够转化为多种促进炎症反应消退的脂类介质,如来源于 AA 的脂氧素 A<sub>4</sub>(lipoxin A<sub>4</sub>, LXA<sub>4</sub>) 和脂氧素 B<sub>4</sub>(lipoxin B<sub>4</sub>, LXB<sub>4</sub>)、来源于 EPA 的消退素 E (resolvin E, RvE)、来源于 DHA 的消退素 D (resolvin D, RvD)<sup>[11]</sup>。研究发现阿司匹林能够将 COX-2 乙酰化,乙酰化的环加氧酶虽然其合成 PG 的能力下降,但可以将 AA、EPA、DHA 代谢为中间产物,进一步在 LOX 的参与下转化为阿司匹林诱导的脂氧素 (aspirin-triggered lipoxin, ATL)、阿司匹林诱导的消退素 E (aspirin-triggered resolving E, ATRvE)、阿司匹林诱导的消退素 D (aspirin-triggered resolving D, ATRvD)。这些代谢产物被加上前缀“AT”,强调阿司匹林在这一转化中的始动作用<sup>[12]</sup>。EPA 和 DHA 也可以经细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 途径合成消退素<sup>[11]</sup>。LX 和 ATL 能够抑制白细胞向炎症部位趋化并促进巨噬细胞的胞葬作用,从而促进炎症反应的消退<sup>[13]</sup>。消退素能够抑制中性粒细胞浸润、抑制血小板聚集、促进中性粒细胞凋亡、减少促炎细胞因子的产生来发挥抗炎作用<sup>[11]</sup>。见图 2。

DHA 在 LOX 参与下还能够合成保护素 (protectins) 和 maresins 这两种具有抗炎作用的特殊化合物<sup>[14]</sup>。保护素又被称为 PD1 (protectins D1), 其中 D 代表来源于 DHA, 1 代表首次发现该类化合物。PD1 在中枢神经系统中被称为神经保护素 D1 (neuroprotectin D1, NPD1), 它在大脑皮层和视网膜色素上皮中广泛存在,能够促进抗凋亡蛋白的表达和活性同时抑制促凋亡蛋白的表达和活性,发挥神经保护和抗炎作用<sup>[15]</sup>。在鼠腹膜炎模型中,PD1 能够抑制中性粒细胞趋化,调控趋化因子和细胞因子的产生<sup>[16]</sup>。maresins (MaR) 一词来源于英文单词 macrophage、inflammation、resolution 的组合,描述了该化合物的产生及生物学作用,即由巨噬细胞产生并参与了炎症反应的消退。目前为止,该家族仅有 MaR1 和 MaR2 被发现。MaR1 能够抑制中性粒细胞的趋化并增强巨噬细胞的胞葬作用,同时也可以促进损伤组织的修复<sup>[17]</sup>。MaR2 也具有抗炎作用,但增强巨噬细胞胞葬的作用较 MaR1 弱<sup>[18]</sup>。见图 2。

持续时间较短的急性炎症反应是对机体有益的过程,它可以清除致病因素,使组织的结构功能恢复正常,但是长时间的炎症反应则会不可逆的损伤组织甚至迁延为慢性炎症,所以炎症反应在合适

的时机减弱、消退就格外重要。 $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 衍生代谢产物对炎症的消退过程发挥了重要的调控作用,有望成为炎症性疾病新的干预靶点。



HpETE: 羟基过氧化二十碳四烯酸

HTET: 羟基二十碳四烯酸

HpEPE: 羟基过氧化二十碳五烯酸

HpDHA: 羟基过氧化二十二碳六烯酸

图 2. AA、EPA 和 DHA 的代谢产物

Figure 2. Metabolites of AA, EPA and DHA

### 3 $\omega$ -3 PUFA 对动脉粥样硬化的影响

20 多年以前,人们就发现膳食中富含海鱼的爱斯基摩人心血管病死亡率较低<sup>[1-2]</sup>。这一现象让学者们产生膳食中的海鱼可能降低心血管死亡率的假设。许多前瞻性队列研究对该假设进行了验证,得到了不同的结果:一些研究证实增加海鱼摄入可以降低心血管死亡率<sup>[19-20]</sup>,然而另一些研究却证实不存在这种因果关系<sup>[21-22]</sup>。近 10 年来,许多随机对照试验发现,从海鱼或 EPA 和 DHA 的制品中获取外源性  $\omega$ -3 PUFA 可以降低全因死亡、心血管事件及猝死发生率<sup>[23-25]</sup>。见表 1。基础研究也发现  $\omega$ -

3 PUFA 可以通过调节血脂谱、改善内皮功能紊乱、抗炎、稳定斑块等机制发挥抗动脉粥样硬化作用。

表 1.  $\omega$ -3 PUFA 用于冠心病一级和二级预防的随机对照试验

Table 1. Randomized controlled trials of  $\omega$ -3 PUFA for primary and secondary prevention of coronary heart disease

研究名称及时间	纳入人群	纳入人数	干预措施	随访时间	主要终点事件
DART 1989 年	<70 岁的近期心肌梗死患者	2033 例	每周食用 2~3 次鱼类或每日服用鱼油胶囊 0.5 g/d	2 年	冠心病死亡或非致死性心肌梗死 RR 为 0.84, 95%CI 为 0.66~1.07; 全因死亡 RR 为 0.71, 95%CI 为 0.54~0.93
Lyon Diet Heart Study 1994 年	<70 岁 6 个月内发生心肌梗死的患者	605 例	低饱和脂肪酸高亚麻酸的地中海饮食	2.3 年	全因死亡 RR 为 0.30, 95%CI 为 0.11~0.82; 心脏源性死亡或非致死性心肌梗死 RR 为 0.27, 95%CI 为 0.12~0.59
GISSI-Prevenzione 1999 年	3 个月内发生心肌梗死的患者, 无年龄限制	11324 例	882 mg/d EPA+DHA	3.5 年	全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中 RR 为 0.85, 95%CI 为 0.74~0.98
OMEGA 2008 年	>18 岁 2 周内心肌梗死的患者	3804 例	840 mg/d EPA+DHA	1 年	猝死或心脏停搏 RR 为 0.95, 95%CI 为 0.56~1.60
Alpha-Omega 2010 年	60~80 岁既往心肌梗死患者	4837 例	376 mg/d EPA+DHA 或 2 g/d ALA	3.4 年	主要心血管不良事件 RR 为 1.01, 95%CI 为 0.87~1.17
SU.FOL.OM3 2010 年	45~80 岁近期有缺血性心脑血管事件的患者	2501 例	600 mg/d EPA+DHA	4.7 年	主要心血管不良事件 RR 为 1.08, 95%CI 为 0.79~1.47
JELIS 2007 年	40~75 岁, 他汀药物治疗下总胆固醇仍大于 6.5 mmol/L 的患者	18645 例	1.8 g/d EPA	4.6 年	主要冠状动脉事件(猝死、再发心肌梗死、不稳定心绞痛、血管重建) RR 为 0.81, 95%CI 为 0.69~0.95
Risk and Prevention 2013 年	4 个以上心血管病高危因素或糖尿病合并 1 个以上心血管病高危因素	12513 例	850 mg/d EPA+DHA	5 年	心血管死亡率或住院率 RR 为 0.98, 95%CI 为 0.88~1.08
AREDS2 2014 年	50~85 岁黄斑变性患者	4203 例	1 g/d EPA+DHA	4.8 年	主要心血管事件 RR 为 0.95, 95%CI 为 0.78~1.17

以上试验对照组均为安慰剂对照

### 3.1 $\omega$ -3 PUFA 与冠心病预防的随机对照试验

$\omega$ -3 PUFA 对冠心病二级预防效果已被多个大型随机对照试验验证。饮食与心肌再梗死试验 (diet and reinfarction trial, DART) 是评价  $\omega$ -3 PUFA 对心肌梗死二级预防效果的第一个大型随机对照试验。经过两年的随访, 每周食用 2 到 3 次富含脂肪酸的鱼类患者与对照组相比全因死亡率下降了 29%, 但再发心肌梗死率没有差异<sup>[23]</sup>。但对 DART 试验的长期随访数据进行分析却发现, 继续规律食用鱼类的患者与那些不再规律食用鱼类的患者相比全因死亡率增加了 31%<sup>[26]</sup>。里昂心脏病

膳食研究 (Lyon Diet Heart Study) 也是一项研究饮食对心肌梗死二级预防效果的随机对照试验, 该研究比较了地中海饮食 (富含植物源性 ALA) 和传统心脏病饮食对心肌梗死二级预防的优劣, 经过 27 个月随访发现地中海饮食组再发心肌梗死和心血管死亡率与对照组相比明显下降, 所以计划随访 5 年的试验因此提前终止<sup>[27]</sup>。该研究的最终报告称地中海饮食的保护作用在初次心肌梗死后可以持续 4 年时间<sup>[28]</sup>。GISSI-Prevenzione 试验是一项研究  $\omega$ -3 PUFA 和维生素 E 对心肌梗死二级预防效果的大型随机对照试验。经过 3.5 年的随访期后发现,  $\omega$ -3

PUFA 能够使心肌梗死患者的主要复合终点下降 10%,其中全因死亡率下降 20%、猝死发生率下降 30%<sup>[24]</sup>。尽管上述研究得到  $\omega$ -3 PUFA 对冠心病二级预防的阳性结果,但其他大型随机对照试验如 ORIGIN<sup>[29]</sup>、Alpha-Omega<sup>[30]</sup>、OMEGA<sup>[31]</sup>、SU. FOL. OM3<sup>[32]</sup> 却得出阴性结果。特别是 DART2 期研究,那些被建议吃富含 PUFA 的鱼类和鱼油制品的心绞痛患者反而有更高的心脏性猝死发生率<sup>[33]</sup>。

$\omega$ -3 PUFA 用于冠心病一级预防的研究相对较少。日本 EPA 干预研究(JELIS)是第一个评价  $\omega$ -3 PUFA 用于冠心病一级预防效果的随机对照试验。该研究纳入了超过 18000 名高脂血症患者,试验组在他汀治疗的基础上给予 EPA 1800 mg/d,对照组仅给予他汀治疗。在平均 4.6 年的随访期后发现,试验组主要复合终点降低了 19%,但是猝死和冠状动脉相关死亡两组没有差异<sup>[25]</sup>。JELIS 研究虽取得了一定的成功,随后的 Risk and Prevention 试验<sup>[34]</sup>和 AREDS2 试验<sup>[35]</sup>却并未得到预期结果。

许多荟萃分析纳入了上述的观察性和干预性研究,但均未能得到肯定的结论, $\omega$ -3 PUFA 用于冠心病的预防仍存争议<sup>[36]</sup>。最近发表的一篇荟萃分析纳入了 18 个随机对照试验和 16 个前瞻性队列研究,随机对照试验分析发现  $\omega$ -3 PUFA 能够降低冠心病风险但未达到统计学差异,但是亚组分析发现对于高危人群  $\omega$ -3 PUFA 能够显著降低心血管风险;前瞻性队列研究分析发现高剂量的  $\omega$ -3 PUFA 能够显著降低冠心病事件风险<sup>[37]</sup>。对上述结果进一步分析可以发现,早期的观察性研究和随机对照试验更容易得出阳性结果,这可能是由于他汀类药物的临床普及、介入技术的日臻完善等因素使  $\omega$ -3 PUFA 的有益作用被弱化所致。为进一步验证  $\omega$ -3 PUFA 能否发挥心血管保护作用,REDUCE-IT (NCT01492361) 试验和 STRENGTH (NCT02104817) 试验正在进行。

### 3.2 $\omega$ -3 PUFA 对血脂的影响

高脂血症是心血管病的主要危险因素之一,部分患者使用他汀类药物后虽然低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平已经达标,但由于血清甘油三酯(triglyceride, TG)不能有效控制,心血管事件仍然高发<sup>[38]</sup>。血清高 TG 水平是心血管疾病的危险因素之一,一项基于观察性研究的荟萃分析发现,空腹血清 TG 水平每增高 88 mg/mL,心血管病风险在男性和女性中分别增加 14% 和 37%<sup>[39-40]</sup>。COMBOS、ANCHOR、ESPRIT 研究均证实  $\omega$ -3 PUFA

能够在他汀类药物的基础上进一步降低 TG 水平<sup>[41-43]</sup>。一项纳入了 46 项随机对照试验的荟萃分析发现  $\omega$ -3 PUFA 及其制剂能够剂量依赖性地降低空腹 TG 水平,但不改变总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、LDL 的水平<sup>[44]</sup>。研究发现 EPA 和 DHA 对血脂谱的改变略有差异。DHA 和 EPA 均可使血脂正常或高血脂受试者的 TG 水平降低 15%~30%,但 DHA 可以在不升高 TC 水平的基础上升高 LDL 和 HDL 水平,然而 EPA 没有这种作用<sup>[45-47]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 降低 TG 的机制主要为下调固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)从而减少肝脏脂肪合成;激活 PPAR $\alpha$  以增强脂肪酸  $\beta$  氧化;增加外周毛细血管内皮细胞脂蛋白脂肪酶活性以增加脂肪分解<sup>[48]</sup>。

$\omega$ -3 PUFA 还可以改变脂蛋白颗粒体积。现已公认小而密 LDL 具有更强的致动脉粥样硬化作用,大体积的 HDL<sub>2</sub> 比体积较小的 HDL<sub>3</sub> 能够携带更多的胆固醇,心血管保护作用更强<sup>[49]</sup>。研究发现每日服用  $\omega$ -3 PUFA 制剂在不改变 HDL 水平的前提下能够升高 HDL<sub>2</sub> 水平,同时降低小而密 LDL 水平<sup>[50-51]</sup>。具体来说,DHA 增加了 LDL 和 HDL 的颗粒体积,而 EPA 没有这种作用<sup>[47]</sup>。DHA 这种增加脂蛋白颗粒体积的作用可能与他汀类药物类似,是通过调节胆固醇合成及脂质在脂蛋白间的转移实现的<sup>[52]</sup>。

总的来说, $\omega$ -3 PUFA 是通过降低血清 TG 水平和改变脂蛋白颗粒体积来改善高血脂患者的血脂谱。EPA 和 DHA 均能显著降低血清 TG 水平。DHA 还能够升高 HDL 水平,同时增大脂蛋白颗粒体积,这提示对于高甘油三酯血症患者以 DHA 为主的  $\omega$ -3 PUFA 制剂可能有更好的效果。

### 3.3 $\omega$ -3 PUFA 对内皮功能的影响

内皮细胞功能紊乱是动脉粥样硬化发生的早期事件<sup>[53]</sup>。内皮细胞功能紊乱与心血管病的发生密切相关,并且能够用来预测心血管病风险和死亡率<sup>[54-55]</sup>。经体表高频超声检测血流介导的内皮依赖性舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD)可以用来反映内皮细胞功能。 $\omega$ -3 PUFA 与内皮细胞功能密切相关,一项观察性研究发现,血浆和红细胞膜 DHA 水平与 FMD 呈正相关<sup>[56]</sup>。许多随机对照研究也发现  $\omega$ -3 PUFA 可以改善内皮细胞依赖的血管舒张,减少血管收缩或增加运动诱导的血流量,特别是在心血管病高危人群中<sup>[57-58]</sup>。EPA 和 DHA

对内皮功能的影响也有所差异。一项研究比较了高剂量 EPA 和 DHA 对高脂血症患者血管舒张功能的影响,结果发现 DHA 可以减弱去甲肾上腺素诱导的血管收缩反应,增强乙酰胆碱诱导的血管舒张反应,但 EPA 没有这种作用<sup>[57]</sup>。研究发现  $\omega$ -3 PUFA 还可以影响内皮细胞合成 PGI 和内皮依赖性超极化因子。前已述及 EPA 可以在 COX 参与下转化为 PGI<sub>3</sub>,有趣的是 EPA 和 DHA 均能在不影响 PGI<sub>2</sub> 产生的基础上通过内皮细胞增加 PGI<sub>3</sub> 产生,说明 EPA 和 DHA 之间存在着相互转化<sup>[59]</sup>。在糖尿病大鼠模型中发现 EPA 可以增加乙酰胆碱诱导的内皮源性血管舒张因子的合成,并通过血管平滑肌细胞介导血管舒张<sup>[60]</sup>。

一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达水平与内皮细胞功能密切相关,当内皮功能紊乱时,NO 的释放减少或停止。细胞膜上存在大量富含胆固醇和鞘磷脂的微结构域,被称作脂筏, NOS 的激活与脂筏密切相关<sup>[61]</sup>。在内皮细胞中, EPA 和 DHA 均可以影响脂筏小窝的微环境,将固定于小窝中的 NOS 移出并重新分布于细胞膜表面,随后 NOS 被激活,NO 的合成增加,这种影响小窝脂质构成和蛋白的作用可能影响动脉粥样硬化的发生<sup>[62-63]</sup>。

$\omega$ -3 PUFA 也能通过其抗炎作用调控内皮功能。当内皮细胞发生炎症性激活,其表达的黏附分子会使白细胞迁移并进入内皮下,这是动脉粥样硬化的一个重要的病理生理过程<sup>[64]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 可以抑制黏附分子、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 基因表达和蛋白翻译能力,从而抑制这一病理生理过程,其中 DHA 的作用比 EPA 更强<sup>[65-66]</sup>。

### 3.4 $\omega$ -3 PUFA 的抗炎作用

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病<sup>[67]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 的抗炎作用能够对抗动脉粥样硬化的发生发展。研究发现 DHA 能够降低高甘油三酯血症患者血清高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、IL-6 水平,减少自然杀伤细胞的活性并减少外周血单个核细胞因子的分泌<sup>[68-69]</sup>。EPA 能够降低心肌梗死术后 hs-CRP 水平,并明显减少复合终点事件,特别是室性心律失常的发生<sup>[70]</sup>。MARINE 和 ANCHOR 试验也发现, EPA 能够剂量依赖性地降低高脂血症患者的 hs-CRP、ox-LDL、Lp-PLA2 等动脉粥样硬化相关的炎症标志物水平<sup>[71]</sup>。研究发现,对等待颈动脉斑块切除术的患者,术前给予 EPA 制剂治疗,术后斑块内炎症反应明显减

弱, T 细胞数量明显减少, 促炎细胞因子 IL-6 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的转录水平明显下降<sup>[72]</sup>。更有趣的是, EPA 能够显著提高高脂血症患者血清中抗炎细胞因子 IL-10 的水平和外周血单个核细胞 IL-10 的基因转录水平<sup>[73]</sup>。

残粒样脂蛋白(remnant lipoprotein, RLP) 已经被证实是冠心病的独立危险因素<sup>[74]</sup>, 被认为是一种特殊的炎症标志物。富含甘油三酯极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、乳糜微粒经水解产生 RLP 和游离脂肪酸, 这将导致内皮细胞炎症并损害其屏障功能使其通透性增加。由于内皮细胞通透性增加, LDL 和 RLP 进入内皮细胞下, 在这里 ox-LDL 和 RLP 参与到泡沫细胞和斑块的形成<sup>[75-76]</sup>。除了降低 TG 水平,  $\omega$ -3 PUFA 可以降低 TG 患者的 RLP 水平, 发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[77-78]</sup>。

前已述及消退素是来源于 EPA 和 DHA 的一类脂质介质, 它们可以通过多种方式发挥抗动脉粥样硬化的作用。动物实验证实 RvE1 可以减小动脉粥样硬化小鼠模型斑块大小, 并减少主动脉肿瘤坏死因子  $\alpha$  和干扰素  $\gamma$  的基因表达水平<sup>[79]</sup>。类似的结果也在兔动脉粥样硬化模型中发现, RvE1 不仅能够减小动脉粥样硬化斑块的大小, 也能减少白细胞浸润<sup>[80]</sup>。体外实验发现 RvD 可以减少人血管平滑肌细胞的增殖、迁移、白细胞的黏附及促炎基因的表达<sup>[81]</sup>。另一项体外实验证实 RvE1 可以减少 ADP 诱导的血小板聚集<sup>[82]</sup>, 可能减少冠状动脉事件的发生。更为有趣的是, 在大鼠心肌缺血模型中 RvE1 可以剂量依赖性减少心肌梗死范围<sup>[83]</sup>, 但消退素在人体内的作用尚需进一步研究。

### 3.5 $\omega$ -3 PUFA 对动脉粥样斑块的影响

$\omega$ -3 PUFA 能够增强斑块的稳定性, 预防血栓事件发生。一项研究使用血管内超声评价冠状动脉内斑块构成与血清  $\omega$ -3 PUFA 水平的关系, 结果发现急性冠状动脉综合征患者血清  $\omega$ -3 PUFA 水平极低, 且血清  $\omega$ -3 PUFA 水平与粥样斑块脂核大小呈负相关, 与纤维帽厚度呈正相关<sup>[84]</sup>。血清低  $\omega$ -3 PUFA 水平与急性冠状动脉综合征相关, 提示低  $\omega$ -3 PUFA 水平可能与斑块不稳定破裂相关。另一项研究发现, PCI 术后在他汀治疗基础上给予 EPA 制剂, 9 个月后 EPA 组有较高 EPA/AA 水平和较低的炎症标志物水平, 光学相干断层成像(OCT)显示 EPA 组有较厚的纤维帽<sup>[85]</sup>。颈动脉斑块中也发现了类似的现象。一项研究发现, 颈动脉斑块中 EPA

水平与斑块不稳定和炎症反应呈负相关<sup>[72]</sup>。另一项类似研究也发现,给予欲行颈动脉内膜切除术的患者鱼油胶囊治疗后,斑块内 EPA 和 DHA 的水平增高,薄纤维帽及炎症反应出现的概率明显降低<sup>[86]</sup>。

$\omega$ -3 PUFA 还可以减小斑块体积。在高强度他汀治疗的基础上加用 EPA 1.8 g/d,6 个月后血管内超声发现与单用他汀相比 EPA 组斑块体积显著缩小,纤维帽厚度明显增加<sup>[87]</sup>。另有一项研究同样发现在高强度他汀治疗的基础上加用 EPA 可以减小斑块体积<sup>[88]</sup>。冠心病患者在服用 EPA 1 g/d 1 年后,64 排 CT 发现与依折麦布相比 EPA 组冠状动脉斑块体积明显缩小<sup>[89]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 也可以改变斑块细胞外基质构成。等待颈动脉斑块切除术的患者给予 EPA 治疗后,斑块中 MMP-7、MMP-9、MMP-12 的 mRNA 水平明显降低<sup>[72]</sup>。

### 3.6 $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 的比例对动脉粥样硬化的影响

人们已经逐渐意识到膳食中  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 的比例对健康的重要性,而不是某种脂肪酸的具体的量<sup>[8,90]</sup>。这一比例不仅影响心血管疾病的发生发展,而且也影响到癌症、炎症和自身免疫性疾病的发生。高  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 比例对人有害,趋近于 1 的比例则表现出保护作用<sup>[90]</sup>。爱斯基摩人膳食中  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 比例大约为 1:1,其心血管死亡率约为 7%。过去的几十年里由于  $\omega$ -6 PUFA 摄入增多, $\omega$ -3 PUFA 摄入减少,西方膳食中  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 比例增加到了 15:1 到 20:1,心血管死亡率也比爱斯基摩人高出近 40%<sup>[8]</sup>。里昂心脏病膳食研究将  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 比例降到 4:1,发现心肌梗死患者的全因死亡率下降了 70%<sup>[27]</sup>。研究发现地中海饮食与瑞典饮食血浆中  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 的比例分别为 2.6:1 和 4.72:1,低  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 比例可减少白细胞、血小板数量及血管内皮细胞生长因子水平<sup>[91]</sup>。许多动物实验也证实低  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 比例可以减少主动脉斑块面积及血清炎症指标<sup>[92-94]</sup>。但是最佳的  $\omega$ -6 PUFA/ $\omega$ -3 PUFA 比例目前还未被定义。

## 4 结 语

综上所述, $\omega$ -3 PUFA 能够通过调节血脂谱、改善内皮功能、抗炎、稳定斑块等多种机制发挥抗动脉粥样硬化作用。但  $\omega$ -3 PUFA 用于冠心病的随机

对照试验结果存在不一致,未来需进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland [J]. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33(12): 2 657-661.
- [2] Sinclair HM. Prevention of coronary heart disease: the role of essential fatty acids [J]. *Postgrad Med J*, 1980, 56(658): 579-584.
- [3] Chaddha A, Eagle KA. Cardiology patient page. Omega-3 fatty acids and heart health [J]. *Circulation*, 2015, 132(22): e350-352.
- [4] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: A science advisory from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(15): e867-e884.
- [5] Australia NHF. Position statement on fish, fish oils, n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health [J]. Presented at AIFST conference, 2008, Available at: [www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Fish-position-statement.pdf](http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Fish-position-statement.pdf).
- [6] 王联结. 生物化学与分子生物学原理 [M]. 化学工业出版社, 2014.
- [7] SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(1): 87-138.
- [8] Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(6): 674-688.
- [9] Doughty J. Fats and oils in human nutrition. Report of a joint expert consultation. Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization [J]. *FAO Food Nutr Pap*, 1994, 57: i-xix.
- [10] Le HD, Meisel JA, de Meijer VE, et al. The essentiality of arachidonic acid and docosahexaenoic acid [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009, 81(2-3): 165-170.
- [11] Capo XM, Busquets-Cortes C, Tejada S, et al. Resolvins as proresolving inflammatory mediators in cardiovascular disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.018.
- [12] Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): S200-215.
- [13] Romano M, Cianci E, Simiele F, et al. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in resolution of inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 760: 49-63.

- [14] Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 397-413.
- [15] Asatryan A, Bazan NG. Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(30): 12390-397.
- [16] Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, et al. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes[J]. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1848-859.
- [17] Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, et al. Macrophage pro-resolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain[J]. *FASEB J*, 2012, 26(4): 1755-765.
- [18] Deng B, Wang CW, Arnardottir HH, et al. Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102362.
- [19] Pottala JV, Garg S, Cohen BE, et al. Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients with stable coronary heart disease; the Heart and Soul study [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(4): 406-412.
- [20] Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(7): 515-525.
- [21] Osler M, Andreassen AH, Hoidrup S. No inverse association between fish consumption and risk of death from all-causes, and incidence of coronary heart disease in middle-aged, Danish adults[J]. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56(3): 274-279.
- [22] de la Fuente RL, Naesgaard PA, Nilsen ST, et al. Omega-3 index and prognosis in acute coronary chest pain patients with a low dietary intake of omega-3[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2013, 47(2): 69-79.
- [23] Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) [J]. *Lancet*, 1989, 2(8666): 757-761.
- [24] Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction; results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico[J]. *Lancet*, 1999, 354(9177): 447-455.
- [25] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369(9567): 1090-098.
- [26] Ness AR, Hughes J, Elwood PC, et al. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART) [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2002, 56(6): 512-518.
- [27] de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease [J]. *Lancet*, 1994, 343(8911): 1454-459.
- [28] de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study [J]. *Circulation*, 1999, 99(6): 779-785.
- [29] Investigators OT, Bosch J, Gerstein HC, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(4): 309-318.
- [30] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(21): 2015-026.
- [31] Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2010, 122(21): 2152-159.
- [32] Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2010, 341: c6273.
- [33] Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina; results of a controlled trial [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2003, 57(2): 193-200.
- [34] Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1800-888.
- [35] Writing Group for the ARG, Bonds DE, Harrington M, et al. Effect of long-chain omega-3 fatty acids and lutein+zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes; results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(5): 763-771.
- [36] Colussi G, Catena C, Sechi LA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids effects on the cardiometabolic syndrome and their role in cardiovascular disease prevention: An update from the recent literature [J]. *Recent Adv Cardiovasc Drug Discov*, 2014, 9(2): 78-96.
- [37] Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, et al. A meta-

- analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(1): 15-29.
- [38] Karalis DG. A review of clinical practice guidelines for the management of hypertriglyceridemia: A focus on high dose omega-3 fatty acids [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(2): 300-323.
- [39] Stalenhoef AF, de Graaf J. Association of fasting and non-fasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(4): 355-361.
- [40] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies [J]. *J Cardiovasc Risk*, 1996, 3(2): 213-219.
- [41] Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, et al. A highly bio-available omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial) [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(9): 1400-411.
- [42] Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(7): 984-992.
- [43] Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(7): 1354-367.
- [44] Eslick GD, Howe PR, Smith C, et al. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 136(1): 4-16.
- [45] Egert S, Kannenberg F, Somoza V, et al. Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans [J]. *J Nutr*, 2009, 139(5): 861-868.
- [46] Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66(3): 649-659.
- [47] Mori TA, Burke V, Puddey IB, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(5): 1085-094.
- [48] Harris WS, Miller M, Tighe AP, et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 12-24.
- [49] Morgan J, Carey C, Lincoff A, et al. High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6(5): 359-365.
- [50] Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, et al. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OP-TILIP Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(6): 1290-298.
- [51] Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, et al. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 181(1): 115-124.
- [52] Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules [J]. *Lipids Health Dis*, 2008, 7: 37.
- [53] Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(41): 3175-181.
- [54] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13): 1318-327.
- [55] Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 168-175.
- [56] Leeson CP, Mann A, Kattenhorn M, et al. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(3): 216-222.
- [57] Mori TA, Watts GF, Burke V, et al. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men [J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1264-269.
- [58] Rizza S, Tesaro M, Cardillo C, et al. Fish oil supplementation improves endothelial function in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2): 569-574.
- [59] Hishinuma T, Yamazaki T, Mizugaki M. Effects of long-term

- supplementation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on the 2-, 3-series prostacyclin production by endothelial cells[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 1999, 57(5-6): 333-340.
- [60] Matsumoto T, Nakayama N, Ishida K, et al. Eicosapentaenoic acid improves imbalance between vasodilator and vasoconstrictor actions of endothelium-derived factors in mesenteric arteries from rats at chronic stage of type 2 diabetes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(1): 324-334.
- [61] Yaqoob P. The nutritional significance of lipid rafts[J]. *Annu Rev Nutr*, 2009, 29: 257-282.
- [62] Li Q, Zhang Q, Wang M, et al. Eicosapentaenoic acid modifies lipid composition in caveolae and induces translocation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Biochimie*, 2007, 89(1): 169-177.
- [63] Li Q, Zhang Q, Wang M, et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 466(2): 250-259.
- [64] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 801-809.
- [65] Shaw DI, Hall WL, Jeffs NR, et al. Comparative effects of fatty acids on endothelial inflammatory gene expression[J]. *Eur J Nutr*, 2007, 46(6): 321-328.
- [66] Goua M, Mulgrew S, Frank J, et al. Regulation of adhesion molecule expression in human endothelial and smooth muscle cells by omega-3 fatty acids and conjugated linoleic acids: involvement of the transcription factor NF-kappaB[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2008, 78(1): 33-43.
- [67] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead[J]. *Cell*, 2001, 104(4): 503-516.
- [68] Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, et al. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men[J]. *J Nutr*, 2009, 139(3): 495-501.
- [69] Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, et al. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men[J]. *Lipids*, 1999, 34(4): 317-324.
- [70] Doi M, Nosaka K, Miyoshi T, et al. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 577-582.
- [71] Bays HE, Ballantyne CM, Braeckman RA, et al. Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid; effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(1): 37-46.
- [72] Cawood AL, Ding R, Napper FL, 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.
- [73] Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid increases interleukin-10 levels of peripheral blood monocytes in obese patients with dyslipidemia [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2631-639.
- [74] Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, et al. Prognostic value of remnant-like lipoprotein particle levels in patients with coronary artery disease and type II diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12): 2219-2224.
- [75] Wang L, Gill R, Pedersen TL, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(2): 204-213.
- [76] Eiselein L, Wilson DW, Lame MW, et al. Lipolysis products from triglyceride-rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(6): H2745-753.
- [77] Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the epanova for lowering very high triglycerides (EVOLVE) trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 94-106.
- [78] Ballantyne CM, Bays HE, Philip S, et al. Icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester): Effects on remnant-like particle cholesterol from the MARINE and ANCHOR studies[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 81-87.
- [79] Salic K, Morrison MC, Verschuren L, et al. Resolvin E1 attenuates atherosclerosis in absence of cholesterol-lowering effects and on top of atorvastatin[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 250: 158-165.
- [80] Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, et al. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(5): 1223-233.
- [81] Miyahara T, Runge S, Chatterjee A, et al. D-series resolvin attenuates vascular smooth muscle cell activation and neointimal hyperplasia following vascular injury[J]. *FASEB J*, 2013, 27(6): 2220-232.
- [82] Fredman G, Van Dyke TE, Serhan CN. Resolvin E1 regulates adenosine diphosphate activation of human platelets [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10):

- 2 005-013.
- [83] Keyes KT, Ye Y, Lin Y, et al. Resolvin E1 protects the rat heart against reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(1): H 153-164.
- [84] Amano T, Matsubara T, Uetani T, et al. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on coronary plaque instability: an integrated backscatter intravascular ultrasound study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(1): 110-116.
- [85] Nishio R, Shinke T, Otake H, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 114-119.
- [86] Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 361(9356): 477-485.
- [87] Niki T, Wakatsuki T, Yamaguchi K, et al. Effects of the addition of eicosapentaenoic acid to strong statin therapy on inflammatory cytokines and coronary plaque components assessed by integrated backscatter intravascular ultrasound [J]. *Circ J*, 2016, 80(2): 450-460.
- [88] Wakita Y, Wakida Y, Itou T, et al. High purity eicosapentaenoic acid in addition to a strong statin makes regression of coronary plaque in patients with angina pectoris [J]. *Circulation*, 2011, 124(Suppl 21): A8893.
- [89] Shintani Y, Kawasaki T. The impact of a pure-epa omega-3 fatty acid on coronary plaque stabilization; a plaque component analysis with 64-slice multi-detector row computed tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(13): E1731.
- [90] Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(6): 937-946.
- [91] Ambring A, Johansson M, Axelsen M, et al. Mediterranean-inspired diet lowers the ratio of serum phospholipid n-6 to n-3 fatty acids, the number of leukocytes and platelets, and vascular endothelial growth factor in healthy subjects [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(3): 575-581.
- [92] Riediger ND, Azordegan N, Harris-Janz S, et al. 'Designer oils' low in n-6:n-3 fatty acid ratio beneficially modifies cardiovascular risks in mice [J]. *Eur J Nutr*, 2009, 48(5): 307-314.
- [93] Riediger ND, Othman R, Fitz E, et al. Low n-6:n-3 fatty acid ratio, with fish- or flaxseed oil, in a high fat diet improves plasma lipids and beneficially alters tissue fatty acid composition in mice [J]. *Eur J Nutr*, 2008, 47(3): 153-160.
- [94] Zhang L, Geng Y, Yin M, et al. Low omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratios reduce hepatic C-reactive protein expression in apolipoprotein E-null mice [J]. *Nutrition*, 2010, 26(7-8): 829-834.
- (此文编辑 文玉珊)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 作者更正

本人要求将发表在《中国动脉硬化杂志》2017 年第 25 卷第 11 期 1159 页“头臂干彩色多普勒超声在经桡动脉行冠状动脉造影入径选择中的临床应用及分析”一文的第一作者单位由济宁市第一人民医院更改为济宁医学院。

申请人:王静