

本文引用: 刘秋雷, 杨燎, 刘硕, 等. 多不饱和脂肪酸代谢与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 891-900. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.10.010.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-10-0891-10

· 文献综述 ·

多不饱和脂肪酸代谢与动脉粥样硬化的关系

刘秋雷, 杨燎, 刘硕, 王盛

(首都医科大学附属北京安贞医院血管外科中心, 北京市 100011)

[摘要] 动脉粥样硬化是多因素共同作用引起的,其发病机制复杂,目前尚未完全阐明。多不饱和脂肪酸作为脂肪酸家族中的一员,是哺乳动物生长发育的关键营养物质,其摄入种类和摄入量以及脂肪酸去饱和酶均能影响动脉粥样硬化性疾病的进程。脂肪酸去饱和酶基因簇能够调控脂肪酸去饱和酶的活性并进一步影响动脉粥样硬化。基于代谢和遗传学的观点,本文综述了多不饱和脂肪酸在脂肪酸去饱和酶的调节下对动脉粥样硬化影响的研究进展,并总结了脂肪酸去饱和酶基因簇变异与动脉粥样硬化性心血管疾病之间的关系。

[关键词] 动脉粥样硬化; 多不饱和脂肪酸; 脂肪酸去饱和酶基因簇; 脂肪酸去饱和酶

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Polyunsaturated fatty acid metabolism and its relationship with atherosclerosis

LIU Qiuli, YANG Liao, LIU Shuo, WANG Sheng

(Department of Vascular Surgery Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100011, China)

[ABSTRACT] Multiple factors cause atherosclerosis, and its pathogenesis is complex and has not been fully elucidated. Polyunsaturated fatty acids, a member of the fatty acid family, are critical nutrients for mammalian growth and development. Types and intakes of polyunsaturated fatty acids, and fatty acid desaturase can affect the course of atherosclerotic disease. Fatty acid desaturase gene cluster can regulate fatty acid desaturase activity and further affect atherosclerosis. Based on the metabolic and genetic perspectives, this article reviewed the research progress of the effects of polyunsaturated fatty acids on atherosclerosis regulated by fatty acid desaturase and the relationship between genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster and atherosclerotic cardiovascular disease was summarized.

[KEY WORDS] atherosclerosis; polyunsaturated fatty acid; fatty acid desaturase gene cluster; fatty acid desaturase

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为一种慢性炎症性疾病,全身或局部炎症在As的发生和发展中起着核心作用^[1-2],且炎症标志物已被证明可以独立于传统危险因素来预测心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)^[3]。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的下游代谢产物,例如花生四烯酸(arachidonic acid, ARA)、前列腺素(prostaglandin, PG)、血栓烷素(thromboxane, TX)、白三烯(leukotriene, LT)等炎症因子对As的发生具有重要的影响,然而,PUFA本身及影响其代谢的关键酶脂肪酸去饱和酶(fatty acid desaturase, FADS)对As的

发病起着同样重要的作用^[4-5]。

PUFA作为人体重要的膳食脂肪酸之一,在体内的含量既反映了膳食摄入量,又反映了FADS的活性^[5]。既往研究发现,PUFA的摄入种类及摄入量与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)密切相关。前瞻性观察性研究支持 ω -3 PUFA在ASCVD一级预防中的作用^[6],但是随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)常得出中立结论^[7-8]。 ω -6 PUFA的摄入量对ASCVD的潜在影响同样存在争议,既往研究表明较高的 ω -6 PUFA摄入量[以亚油酸(linoleic

[收稿日期] 2023-01-06

[修回日期] 2023-03-21

[基金项目] 北京市科委基金项目(Z191100008319010);首都医科大学附属北京安贞医院院内课题(PX2017016)

[作者简介] 刘秋雷,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail: AutumnThunder@126.com。通信作者王盛,副教授,硕士研究生导师,研究方向为血管外科疾病的研究和治疗,E-mail: sdws188@163.com。

acid, LA) 为主] 与 ASVCD 的死亡风险降低有关^[9-10], 然而临床研究表明, 过量摄入 ω -6 PUFA 会导致促炎因子的产生增加, 进而会使 ASVCD 的患病风险升高^[11-12]。因此, ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 对 As 的作用是复杂的, 仍然没有得出确切的结论。有关基因表达调控所致脂质代谢紊乱及炎症反应的相关研究表明, 受到 FADS 基因簇调控的 FADS 与 As 之间存在着尚未明确的关联, FADS 的表达水平以及活性均能对 As 产生不同的影响^[13-15]。基于现有研究, PUFA 代谢对 As 的影响仍处于探索阶段。本文旨在说明 PUFA、受 FADS 基因簇调控的 FADS 与 As 之间的关系。

1 PUFA 的分类

脂肪酸是细胞膜磷脂的组成部分, 具有特定的功能、代谢和信号传导作用。脂肪酸根据所含有的碳原子个数可分为短链、中链和长链脂肪酸, 根据所含有的碳碳双键的数量又可分为饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸以及 PUFA。PUFA 作为脂肪酸家族中的一员, 是哺乳动物生长发育的关键营养物质, 是膜磷脂的生物活性细胞成分, 是信号分子的底物, 还是基因表达的直接调节剂, 会直接影响细胞功能以及细胞和组织对信号的响应性^[16-17]。并且, PUFA 可以通过调节信号通路进而调节炎症过程^[18-19]。PUFA 根据其化学结构中双键的位置, 并且依据从甲基碳原子开始计数第一个双键位置的原则, 可以分为 ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 两大类。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, 如二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 表示为 20:5 ω -3, 代表含有 20 个碳原子和 5 个双键, 属于 ω -3 PUFA。此外, 脂肪酸还有 Δ 编码体系, 不同于 ω 编码体系的原因在于其计算双键位置是从羧基碳原子开始的^[20]。

2 PUFA 的内源性代谢

人体不能或仅能少量合成 PUFA, 因此 ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 需要通过膳食补充, 故又称为必需脂肪酸^[21-22]。饮食中 PUFA 的占比多以 LA 和 α -亚麻酸 (α -linolenic acid, ALA) 为主, 两者作为前体短链 PUFA 可以在 Δ 5、 Δ 6 去饱和酶系和延伸酶的作用下转化为具有生物活性的长链 PUFA。以下将分别按照不同种类的 PUFA 对其代谢及代谢产物

进行总结。

2.1 ω -3 PUFA 的内源性代谢及代谢产物

ALA 在体内去饱和酶系和延伸酶的作用下可逐步转化为亚麻油酸 (stearidonic acid, SDA)、EPA、二十二碳五烯酸 (docosapentaenoic acid, DPA)、二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)。其中, EPA 和 DHA 的下游代谢产物对机体具有重要的生理意义。具体来说, EPA 和 DHA 经过环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)、脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 和细胞色素 P450 氧化酶 (cytochrome P450 oxidase, CYP450) 的催化可以产生一系列特异性消炎介质, 如消退素和保护素, 前者可以抑制中性粒细胞浸润、抑制血小板聚集以及减少促炎因子的产生^[23], 后者可以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^[24]。此外, EPA 在 COX 的催化下还可产生抑制血小板聚集的血栓烷 A₃、促进血管舒张的前列环素 I₃ 以及具有抗炎特性的前列腺素 E₃、LT₅^[20]。因此, EPA 和 DHA 的代谢产物均可发挥抗炎作用 (图 1)。

2.2 ω -6 PUFA 的内源性代谢及代谢产物

LA 同样在体内受到去饱和酶系和延伸酶的作用, 逐步转化为 γ -亚麻酸 (gamma-linolenic acid, GLA)、双高 γ -亚麻酸 (dihomo- γ -linolenic acid, DGLA)、ARA、DPA。其中, ARA 具有重要的生物学功能, ARA 在 COX 的作用下可以产生促炎反应、促进血小板聚集和血管收缩的前列腺素 E₂ 和血栓烷 A₂, 并且 ARA 在 LOX 的参与下还可以产生在炎症反应发生和维持中起重要作用的白三烯 4 家族促炎因子。此外, ARA 在 LOX 的作用下也可以产生具有促炎反应消退的脂氧素 A₄ 和脂氧素 B₄ (图 1)。但是在 CVD 背景下, ARA 的代谢产物更多地发挥促炎、促血栓、促血小板聚集和促 As 发病的不良作用^[25]。

3 PUFA 的摄入对 ASCVD 的影响

PUFA 的摄入种类和摄入量对 ASCVD 的作用一直存在争论^[6,8,26]。尽管已经证明 ω -3 PUFA 可以降低血甘油三酯水平, ω -6 PUFA 可以降低血胆固醇水平, 但是在临床应用中 ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 对 ASCVD 的影响结果并不一致, 并且各类临床指南对 PUFA 在 ASCVD 中的应用缺乏共识^[27]。因此, 将 PUFA 的摄入对 ASCVD 的影响做一简要总结并探讨各研究之间得出不同结果的原因。

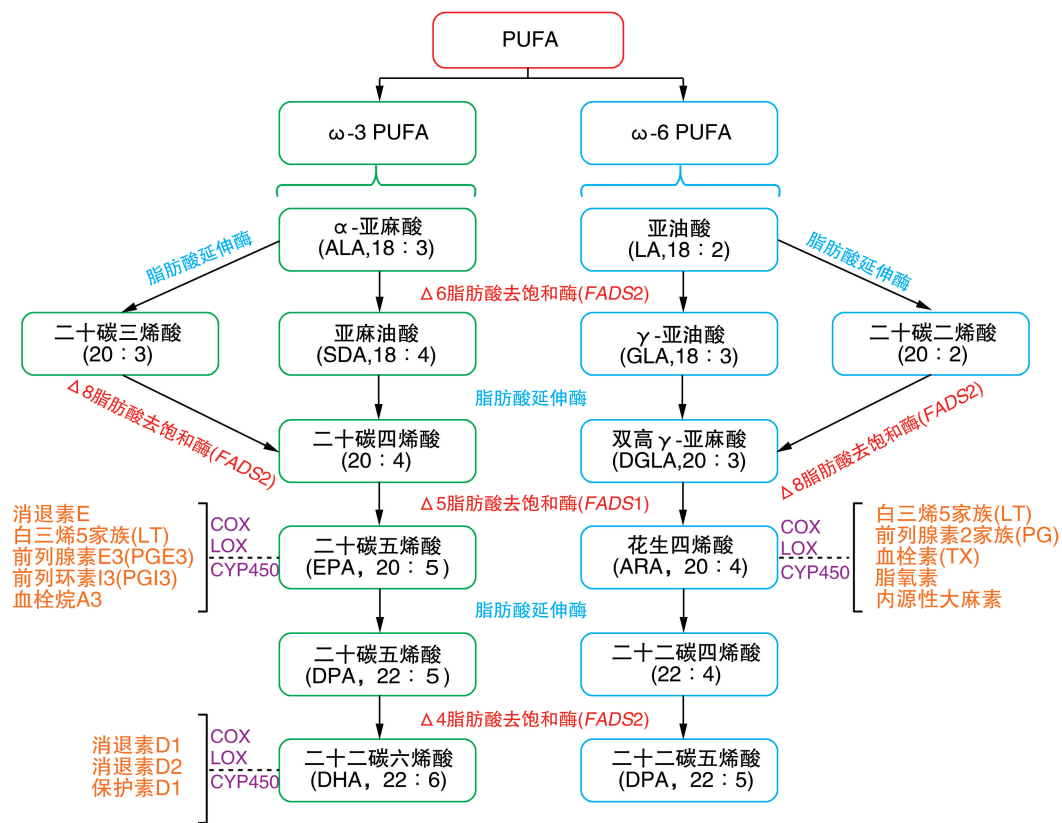


图 1. PUFA 的分类及代谢产物
Figure 1. Classification and metabolites of PUFA

3.1 ω-3 PUFA 对 ASCVD 的影响

ω-3 PUFA 对 ASCVD 的影响的争议在于不同的临床研究得出了不同的结果。REDUCE-IT 是一项多中心的 RCT 研究,共纳入了 8 000 余名 CVD 患者并随访了近 5 年时间,其研究表明:相比于安慰剂,摄入 EPA(4 g/d)的患者可显著降低心血管死亡及非致死性心肌梗死的风险^[28]。但是,另有两项类似的 RCT(OMEMI、STRENGTH 研究)得出 ω-3 PUFA (EPA+DHA) 摄入不能降低非致死性心肌梗死、中风及心血管死亡风险的结论^[29-30]。关于 ω-3 PUFA 对心血管健康影响的系统评价表明,虽然 EPA 和 DHA 的摄入增加可降低血浆甘油三酯、升高高密度脂蛋白水平,但是并不能减少冠心病、脑卒中等 ASCVD 的发病率及死亡风险。此外,ALA 的摄入增多可降低冠心病的死亡风险,增加 ALA 的摄入量对 ASCVD 有预防作用^[31-33]。有关美国 CVD 人群的一项 RCT 研究表明,增加 ω-3 PUFA(EPA+DHA) 的摄入量未能显著降低主要心血管事件(心肌梗死、中风、心血管死亡)的风险^[8]。

虽然上述研究得出了不同的结果,但是对不同研究结果的分析可以发现一个共同点,即每项研究

中患者所摄入的 ω-3 PUFA 成分不同,这可能是导致 ω-3 PUFA 对 ASCVD 的影响存在争议的原因之一。有研究指出,与 EPA+DHA 相比,单独摄入 EPA 可以更有效地降低 CVD 风险^[34],并且血清 EPA 水平可能需要达到一定阈值才能发挥对 ASCVD 的预防作用,与低剂量的 EPA 水平相比,高剂量(>1 g/d)可显著降低心血管事件的风险^[35-36]。此外,EPA 与 DHA 联合应用时,高 DHA 水平会损害 EPA 对 ASCVD 的预防作用^[27]。因此,ω-3 PUFA 中 EPA 的摄入量以及受试人群血液中 EPA 的水平可能是造成 ω-3 PUFA 对 ASCVD 的影响存在差异的重要原因^[27]。

3.2 ω-6 PUFA 对 ASCVD 的影响

类似地,ω-6 PUFA 的摄入对 ASCVD 的影响同样存在争议。一项涉及 44 个前瞻性队列研究的荟萃分析表明,较高的 LA 摄入量与冠心病的死亡风险降低相关,并支持 ω-6 PUFA 在降低 CVD 风险方面的潜在长期益处^[9]。此外,用 ω-6 PUFA(LA) 替代饱和脂肪酸饮食可以降低冠心病的相关风险^[37]。然而,关于 ω-6 PUFA 对心血管健康影响的系统评价表明:增加 ω-6 PUFA(LA+GLA) 的摄入量虽然可

以降低血总胆固醇水平,但是对 CVD 的患病风险及死亡率无明显影响,并且对减少心肌梗死方面的潜在益处也有待证实^[38]。另一项随机对照试验的荟萃分析表明,增加 ω -6 PUFA (LA、GLA、DGLA、ARA) 的摄入量不会影响心肌梗死、中风和冠心病的发生率及死亡率^[39]。一项关于我国高胆固醇血症成年人群摄入不同种类的 PUFA 植物油对 CVD 影响的 RCT 研究表明:在分别摄入富含油酸(饱和脂肪酸)的花生油、富含 LA 的玉米油以及富含 ALA 的调和油 1 年后,测定不同人群的空腹血脂、血糖、胰岛素浓度及高敏 C 反应蛋白水平,得出不同脂肪酸的摄入对 CVD 没有影响的结论^[40]。

尽管一些研究支持 ω -6 PUFA 的摄入量增加会给 CVD 带来有益结果,但是仍有多项研究得出了与之矛盾的结果。 ω -6 PUFA 摄入量增加可能会引起下游代谢产物增多,如具有促炎作用的前列腺素 2 家族及白三烯 4 家族,从而潜在地对 ASCVD 风险产生负面影响^[39],但是若将 ω -6 PUFA 的代谢产物对 ASCVD 的影响考虑在内,则难以说明 ω -6 PUFA 的摄入对 ASCVD 的直接影响^[37]。因此,需要更严谨的 RCT 研究阐明 ω -6 PUFA 对 ASCVD 起预防还是促进作用。

由于 ω -3 PUFA 与 ω -6 PUFA 之间存在酶的竞争性抑制,使得 ω -3 PUFA 与 ω -6 PUFA 两者之间的摄入比例平衡成为一个难以解决的问题。此外,PUFA 代谢还受到遗传因素的影响,导致 FADS 的活性及后续产物的转化发生改变。因此,只关注某

一种 PUFA 的摄入而不考虑 ω -3/ ω -6 PUFA 在饮食中的占比以及 PUFA 代谢遗传因素的影响,将会难以解释上述结果存在的差异性。

4 FADS 及 FADS 基因簇

4.1 FADS 的功能及分类

FADS 的主要功能是进行脱氢反应,并在脂肪酰基链的碳原子之间引入双键。在人体中,与细胞膜结合的 FADS 被称为“前端”去饱和酶,在现有的双键之间引入一个新生的双键,通常位于羧基和末端甲基的第 9 个碳原子之间,前端去饱和发生在 $\Delta 4$ 、 $\Delta 5$ 、 $\Delta 6$ 、 $\Delta 8$ 位置,主要负责 PUFA 的内源性生物合成。因此,根据去饱和发生的位置不同将 FADS 归为四种不同类型,即 $\Delta 4$ FADS、 $\Delta 5$ FADS、 $\Delta 6$ FADS 和 $\Delta 8$ FADS^[41]。

4.2 FADS 基因簇的结构

编码 FADS 的 FADS 基因簇位于人类 11 号染色体上 (11q12-13.1)^[42],由 NCBI 数据库得知 *FADS1*、*FADS2* 及 *FADS3* 均由 13 个外显子和 11 个内含子组成,*FADS1*、*FADS2* 和 *FADS3* 总长度分别为 17.2 kb、39.1 kb 和 18.7 kb (图 2)。 $\Delta 5$ FADS 由 *FADS1* 编码, $\Delta 4$ 、 $\Delta 6$ 、 $\Delta 8$ FADS 由 *FADS2* 编码, $\Delta 9$ 、 $\Delta 13$ FADS 由 *FADS3* 编码。由于该基因簇具有相同的位置及相似的结构,因此推测它们是在基因复制的基础上进化而来并且因此获得了底物特异性^[41,43-44]。

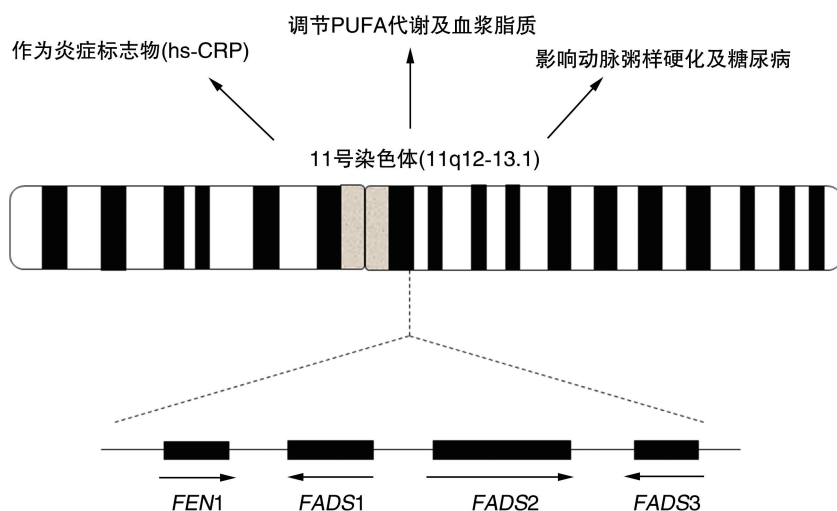


图 2. *FADS* 基因簇在染色体中的位置及功能

FEN1 为侧翼核酸内切酶。

Figure 2. The location and function of *FADS* gene cluster in chromosome

4.3 FADS 基因簇变异对机体代谢活动的影响

FADS 是 PUFA 代谢的关键酶, FADS 的基因多态性会影响到 FADS 的活性及功能^[45-46], 进而对人体的代谢活动产生影响, 例如: 血脂浓度、CVD 风险、妊娠、认知功能、阿尔茨海默症、超重及 2 型糖尿病^[21, 47-48]。

对 FADS 基因簇变异的第一个探索性研究发现, *FADS1* 与 *FADS2* 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 会影响健康成年人血清磷脂脂肪酸的组成, 具体表现为 LA、DGLA、ARA 和 DPA 的水平发生变化^[49]。后续的研究也得出了一致的结果, 高加索人群中 FADS 基因簇变异与较高的前体 PUFA 水平、较低的 ARA 和 EPA 水平、较少的炎症以及较低的 CVD 风险有关^[50-51]。另外, 一项最新的关于我国汉族人群中孕妇 *FADS* SNP 与胎儿生长发育的队列研究表明, *FADS1* rs174448G、*FADS3* rs174455T 和 *FADS3* rs174464A 等位基因型的孕妇, 由于 DHA 的内源性合成被阻断, 应在孕期外源性补充富含 DHA 的 ω -3 PUFA^[52]。上述研究结果表明, FADS 基因簇变异会对 PUFA 的代谢产生直接影响, 进而影响到炎症及 CVD 的患病风险, 并且孕妇的 FADS 基因簇变异会直接影响到母乳中 PUFA 的含量, 进而影响到婴儿的生长发育。多项关于 FADS 基因簇变异与儿童发育之间的关联性研究表明, *FADS* SNP 与体内 DHA 和 ARA 的合成密切相关, 并能影响婴幼儿的智商以及认知能力, 具体表现为内源性 PUFA 合成的遗传限制导致喂养不提供 DHA 和 ARA 的配方奶粉的婴儿认知发展较差, 但当婴儿接受了 ARA 和 DHA 的哺乳后, 该发育缺陷能够完全消除, 并且欧洲立法规定在婴儿配方奶粉中必须添加 ARA 及 DHA, 该举措或许能够解决因婴儿内源性 PUFA 合成不足或者 FADS 基因簇变异而导致的发育障碍^[21]。一项病例对照研究首次报告了 *FADS1* rs174556 基因型通过调控 ω -6 PUFA 中 ARA 的合成效率, 使得阿尔茨海默症的易感性大大增加^[53], 但是此研究的人群样本量较小并且对 ARA 的衍生物没有做详细的分析。另有一项病例对照研究报告了 *FADS1* rs174556、*FADS2* rs174617 与肥胖之间的关联, 该研究指出, 超重肥胖患者血浆中的 ω -6 PUFA、ARA 含量较高, 而 ω -3 PUFA 含量差异不明显, 并得出 *FADS1*/*FADS2* 位点突变可以引起代谢紊乱, 增加 CVD 风险的结论^[54]。欧洲及亚洲人群的全基因组关联研究 (genome-wide asso-

ciation studies, GWAS) 表明, *FADS1* rs174546 与 Δ 5 FADS 活性降低、肥胖和胰岛素抵抗风险相关^[55]。一项对 2 型糖尿病遗传学病因的研究表明, *FADS1* rs174546G 等位基因型的人群具有更高的空腹胰岛素水平和更高的 HOMA-IR (评估胰岛素抵抗水平的指标), 并且随着血浆 DGLA 和 ARA 水平的升高, HOMA-IR 的升高会更加明显^[56]。*FADS1* rs174547 对血脂异常的影响在许多种族中都有报道, 一项有关我国成年人群的研究表明, *FADS1* rs174547 在男性与高甘油三酯水平显著相关, 在女性中与低密度脂蛋白胆固醇水平负相关, 表明其可能是一个性别特异性 SNP 位点^[57]。

FADS 通过调控 PUFA 的代谢影响人体多种疾病, *FADS* 的遗传变异与血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗风险增加有关, 并且上述结果又与 As 疾病密切相关, 从而使人体处于一种促炎细胞因子高分泌和易患 As 疾病的状态。

4.4 FADS 基因簇变异对 ASCVD 的影响

既往对于饮食中 PUFA 的差异和人体 PUFA 的代谢与 ASCVD 关联的研究较多, 表明无论是 ω -3 PUFA/ ω -6 PUFA 本身, 还是其下游代谢产物均能对 ASCVD 产生影响。但是, 关于 *FADS* 对 ASCVD 影响的研究则相对较少。

遗传学研究已表明, 编码 Δ 5 FADS 的 *FADS1* 和编码 Δ 6 FADS 的 *FADS2* 的变异与血浆 PUFA 水平有最直接的遗传联系^[51, 58], 并且 *FADS* 是影响 PUFA 代谢的最重要基因位点^[59-60]。因此, *FADS* SNP 可以改变产物 PUFA 的积累, 进而对 ASCVD 产生影响, 而且遗传学研究也为探究 *FADS* 对 ASCVD 的发病影响奠定了理论基础。近 10 年来, 多项研究发现, *FADS* 基因簇变异与 ASCVD 之间存在密切关联 (表 1)。例如: 关于欧美人群的一项孟德尔随机化研究 (Mendelian randomization, MR) 表明, *FADS1* rs174547 等位基因人群中血浆 ALA 与 LA 水平较高, 并且该人群中冠心病、脑卒中、主动脉瓣狭窄的患病几率更低, 表明 PUFA 的血浆水平与 ASCVD 之间的关联性是由 *FADS1* SNP 驱动的^[61]。一项针对急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后 *FADS2* SNP 对左心室重塑影响的 RCT 研究表明, 在 AMI 后服用 6 个月高剂量的 ω -3 PUFA 会显著减弱不良左心室重塑和非梗死性心肌纤维化, 并且能改善 *FADS2* rs1535GG 所带来的高炎症反应^[46]。有关我国北方汉族人群的病例对照研究表明, *FADS3* SNP 与冠心

病之间关系密切,FADS3 rs1000778 隐性等位基因 G 与较高的冠心病风险相关,而次等位基因 A 与较低的冠心病风险相关,但是血浆中胆固醇及甘油三酯水平在两种基因型中不存在差异性^[62]。

FADS 基因簇变异对 ASCVD 的影响主要是通

过调节体内 PUFA 的代谢实现的,更确切地说是改变了 FADS 的活性。此外,外源性补充 PUFA 可以逆转某些 FADS 基因簇变异对机体带来的不利影响,提示通过摄入 PUFA 可治疗某些 FADS 基因缺陷性疾病。

表 1. FADS 基因簇变异与 ASCVD 之间关联的研究

Table 1. Studies on the association between FADS gene cluster variation and ASCVD

作者	发表年份	研究类型	干预措施/ 评估指标	基因突变类型	终点事件	结果
Baylin 等 ^[63]	2007	病例对照研究	血浆和脂肪 组织中 ALA 水平	FADS2 启动子 缺失	心肌梗死	无显著影响
Kwak 等 ^[64]	2011	病例对照研究	血浆 PUFA、 总胆固醇水平	FADS1 rs174537	冠心病	FADS1 rs174537 T 等位 基因人群血浆中总胆固 醇及 ARA/LA 比值降低, 且冠心病风险也降低
Li 等 ^[65]	2013	病例对照研究	Δ6 FADS 活性 (ARA/LA)	FADS1 rs174537	冠心病	FADS1 rs174537 T 等位基 因人群中 Δ6 FADS 活性较 低且冠心病风险降低,而 G 等位基因的 Δ6 FADS 活性 增高且冠心病风险增高
Hellstrand ^[66]	2014	队列研究	LA、ALA 饮食	FADS1 rs174546	ASCVD	次等位基因 T 携带者饮 食中 ALA/LA 比值或 ALA 摄入量与 ASCVD 存 在负相关关系
Liu 等 ^[67]	2015	病例对照研究	EPA、DHA 饮食	FADS1 rs174547	冠心病	饮食摄入较低的 EPA、 DHA 个体与较高的冠心 病风险相关
Wu 等 ^[62]	2017	病例对照研究	血脂水平	FADS3 rs1000778	冠心病	次等位基因 AA 与较低 的冠心病风险相关,而 隐性等位基因 G 与较高 的冠心病风险相关
Marklund 等 ^[10]	2019	荟萃分析	血浆 LA、ARA 水平	FADS1 rs174547	ASCVD	纯合子常见等位基因携 带者 LA 与 ASCVD 呈负 相关,次等位基因携带 者不存在此关联
Yuan 等 ^[61]	2019	孟德尔 随机化研究	血浆脂肪酸水平	FADS1 rs174547	冠心病、脑卒中、 主动脉瓣狭窄	FADS1 rs174547 次等位 基因与 ASCVD 呈负相关
Kwong 等 ^[46]	2019	随机对照研究	外源性补充 ω-3 PUFA	FADS2 rs1535	AMI 后 左心室重塑	高 ω-3 PUFA 饮食可改 善 FADS2 rs1535GG 带 来的高炎症反应,使不 良左心室重塑和非梗死 性心肌纤维化显著减弱
Chen 等 ^[68]	2020	全基因组 关联研究	血浆 LA、ARA 水平	FADS1/FADS2 rs174547	主动脉瓣狭窄及 钙化	FADS1/FADS2 位点变异 与主动脉瓣狭窄及钙化 相关,ω-6 PUFA 与主动 脉瓣狭窄密切相关

4.5 *FADS1* 对 As 影响的探索性研究

各种临床资料表明 *FADS* 对 PUFA 的代谢、ASCVD 及糖代谢等均有重要影响,鉴于 *FADS1* 编码 $\Delta 5$ FADS,并且其代谢产物 EPA 和 ARA 在炎症反应以及 As 中发挥重要作用,近年来对 *FADS1* 的探索已成为一个热点话题。为了探究 *FADS1* 对 As 的影响及作用机制, Powell 等^[14] 的研究表明,在高脂饮食条件下,以 ApoE 基因敲除小鼠为背景, *FADS1* 基因敲除鼠相比于野生型小鼠体质量减轻、血糖改善、As 斑块减少。该研究推测 *FADS1* 的低表达与动脉壁炎症反应降低有关,主要表现为血浆和脂肪组织中 ARA/LA 比值降低,对预防 As 起到了积极作用。Takagahara 等^[69] 研究发现, ApoE 基因敲除小鼠在高脂饮食背景下,口服 $\Delta 5$ FADS 抑制剂可使 As 斑块减少,并且肝脏中 ARA 和 DHA 的水平降低, DGLA 水平增高,该研究与 Powell 等的研究结果基本一致。但是, Gromovsky 等^[15] 采用反义寡核苷酸特异性敲除 LDLR 小鼠肝脏、脂肪及网状内皮系统 *FADS1* 后,得出了不同的结果: LDLR 基因敲除小鼠的 *FADS1* 被特异性敲除后加重了 As 及肝脏炎症反应,这与前两项研究结果有所不同。该作者指出了几种可能性,首先 Powell 等的研究未验证肝脏 *FADS1* 的表达水平;其次推测 Powell 等的小鼠模型产生了亚等位基因,因此 *FADS1* 的功能未完全丧失;另外,两种小鼠的遗传背景不同,可能是导致结果不一致的原因。该研究还指出,与饱和脂肪酸饮食相比, ω -3 PUFA (ALA+SDA) 饮食可减轻小鼠的主动脉根部粥样硬化斑块面积。

现有的研究表明,小鼠在不同的遗传背景下, *FADS1* 敲除后呈现出不同的结果,并且饮食中 PUFA 的占比会对小鼠的生存及 As 的进展产生影响。受 *FADS1* 调控的下游代谢产物及信号转导通路未得到充分的研究, *FADS1* 是否能够通过影响 PG、LT、TX 等炎症因子的产生对 As 产生直接作用还需要进一步探索。

5 总结与展望

本文首先对 PUFA 的分类及内源性代谢进行了描述,然后分别说明 ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 对 ASCVD 的影响,最后将 PUFA 的代谢与编码 FADS 的 *FADS* 联系起来,阐明 *FADS* 对 PUFA 的代谢起决定性作用以及 *FADS* 突变与 ASCVD 之间的关联,并

且探讨了 *FADS1* 编码的 $\Delta 5$ FADS 与 As 之间的关系的研究进展。综上所述, ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 的饮食摄入对 ASCVD 的影响存在争议,需要更严谨的 RCT 验证。此外, *FADS* 基因簇变异会对 ASCVD 产生重要影响,可能会成为相关疾病的潜在治疗靶点。PUFA 及其代谢产物受到 *FADS* 及饮食背景等多种因素的调控, PUFA 与 As 关联的深入性研究将丰富对 As 发病的认知,并为治疗 As 提供新的思路。

[参考文献]

- [1] HENEIN M Y, VANCHERI S, LONGO G, et al. The role of inflammation in cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12906.
- [2] MINISTRINI S, CARBONE F, MONTECUCCO F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: from pathophysiology to treatment [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(5): e13467.
- [3] RIDKER P M, KOENIG W, KASTELEIN J J, et al. Has the time finally come to measure hsCRP universally in primary and secondary cardiovascular prevention? [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(46): 4109-4111.
- [4] TOSI F, SARTORI F, GUARINI P, et al. Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 824: 61-81.
- [5] SCHULZE M B, MINIHANE A M, SALEH R N M, et al. Intake and metabolism of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: nutritional implications for cardiometabolic diseases [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(11): 915-930.
- [6] HARRIS W S, ZOTOR F B. n-3 fatty acids and risk for fatal coronary disease [J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(4): 526-531.
- [7] ASCEND Study Collaborative Group, BOWMAN L, MAHAM M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1540-1550.
- [8] MANSON J E, COOK N R, LEE I M, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 23-32.
- [9] LI J, GUASCH-FERRÉ M, LI Y P, et al. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(1): 150-167.
- [10] MARKLUND M, WU J H Y, IMAMURA F, et al. Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality [J]. *Circulation*, 2019,

- 139(21): 2422-2436.
- [11] DINICOLANTONIO J J, O'KEEFE J H. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation[J]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000946.
- [12] DINICOLANTONIO J J, O'KEEFE J H. Omega-6 vegetable oils as a driver of coronary heart disease: the oxidized linoleic acid hypothesis[J]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000898.
- [13] PANDA C, VARADHARAJ S, VORUGANTI V S. PUFA, genotypes and risk for cardiovascular disease[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2022, 176: 102377.
- [14] POWELL D R, GAY J P, SMITH M, et al. Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016, 9: 185-199.
- [15] GROMOVSKY A D, SCHUGAR R C, BROWN A L, et al. Δ -5 fatty acid desaturase FADS1 impacts metabolic disease by balancing proinflammatory and proresolving lipid mediators [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(1): 218-231.
- [16] CALDER P C. Functional roles of fatty acids and their effects on human health[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(1 Suppl): 18S-32S.
- [17] JASANI B, SIMMER K, PATOLE S K, et al. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD000376.
- [18] OPPEDISANO F, MACRÌ R, GLIOZZI M, et al. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: their role in cardiovascular protection[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(9): 306.
- [19] CALDER P C. n-3 PUFA and inflammation: from membrane to nucleus and from bench to bedside[J]. *Proc Nutr Soc*, 2020. DOI: 10.1017/S0029665120007077.
- [20] 曹野, 王伟琼, 陈晨, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸的结构、代谢及与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(6): 633-643.
- CAO Y, WANG W Q, CHEN C, et al. Structure and metabolism of ω -3 polyunsaturated fatty acid and its relationship with atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2018, 26(6): 633-643.
- [21] KOLETZKO B, REISCHL E, TANJUNG C, et al. FADS1 and FADS2 polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health[J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 21-44.
- [22] BOKOV D O, MAKARENKO M A, PALEEVA M A, et al. Squid fat as a promising source of polyunsaturated fatty acids[J]. *Vopr Pitan*, 2022, 91(5): 116-123.
- [23] CAPÓ X, MARTORELL M, BUSQUETS-CORTÉS C, et al. Resolvins as proresolving inflammatory mediators in cardiovascular disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 153: 123-130.
- [24] ASATRYAN A, BAZAN N G. Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(30): 12390-12397.
- [25] 赵银娇, 姚柳, 张栩, 等. Omega-3 多不饱和脂肪酸代谢产物的动脉粥样硬化拮抗机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(6): 461-467.
- ZHAO Y J, YAO L, ZHANG X, et al. Atherosclerosis protection mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acid metabolites[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(6): 461-467.
- [26] HU Y, HU F B, MANSON J E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated Meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19): e013543.
- [27] LI J J, DOU K F, ZHOU Z G, et al. Role of omega-3 fatty acids in the prevention and treatment of cardiovascular diseases: a consensus statement from the Experts' Committee of National Society of Cardiometabolic Medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1069992.
- [28] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [29] NICHOLLS S J, LINCOFF A M, GARCIA M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280.
- [30] KALSTAD A A, MYHRE P L, LAAKE K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 528-539.
- [31] ABDELHAMID A S, BROWN T J, BRAINARD J S, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7): CD003177.
- [32] SKULAS-RAY A C, WILSON P W F, HARRIS W S, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 140(12): e673-e691.
- [33] LÁZARO I, RUEDA F, CEDIEL G, et al. Circulating omega-3 fatty acids and incident adverse events in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(18): 2089-2097.
- [34] KHAN S U, LONE A N, KHAN M S, et al. Effect of o-

- mega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 38: 100997.
- [35] JACA A, DURÃO S, HARBRON J. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *S Afr Med J*, 2020, 110(12): 1158-1159.
- [36] LOMBARDI M, CHIABRANDO J G, VESCOVO G M, et al. Impact of different doses of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a pairwise and network Meta-analysis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(9): 45.
- [37] SANDERS T A B. Omega-6 fatty acids and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2437-2439.
- [38] HOOPER L, AL-KHUDAIRY L, ABDELHAMID A S, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7): CD011094.
- [39] MAZIDI M, SHEKOOHI N, KATSIKI N, et al. Omega-6 fatty acids and the risk of cardiovascular disease: insights from a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials and a Mendelian randomization study[J]. *Arch Med Sci*, 2022, 18(2): 466-479.
- [40] CHEN C G, WANG P, ZHANG Z Q, et al. Effects of plant oils with different fatty acid composition on cardiovascular risk factors in moderately hypercholesteremic Chinese adults: a randomized, double-blinded, parallel-designed trial[J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 7164-7174.
- [41] ZHANG J Y, KOTHAPALLI K S D, BRENNAN J T. Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(2): 103-110.
- [42] MARQUARDT A, STÖHR H, WHITE K, et al. cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family [J]. *Genomics*, 2000, 66(2): 175-183.
- [43] NAKAMURA M T, NARA T Y. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases [J]. *Annu Rev Nutr*, 2004, 24: 345-376.
- [44] NAGAO K, MURAKAMI A, UMEDA M. Structure and function of $\Delta 9$ -fatty acid desaturase [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(4): 327-332.
- [45] TSURUTANI Y, INOUE K, SUGISAWA C, et al. Increased serum dihomo- γ -linolenic acid levels are associated with obesity, body fat accumulation, and insulin resistance in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Intern Med*, 2018, 57(20): 2929-2935.
- [46] KWONG R Y, HEYDARI B, GE Y, et al. Genetic profiling of fatty acid desaturase polymorphisms identifies patients who May benefit from high-dose omega-3 fatty acids in cardiac remodeling after acute myocardial infarction-post-hoc analysis from the OMEGA-REMODEL randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222061.
- [47] CHEN J, RUAN X A, SUN Y H, et al. Plasma phospholipid arachidonic acid in relation to non-alcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study[J]. *Nutrition*, 2023, 106: 111910.
- [48] HUANG P C, CHENG H, SU Y T, et al. Interaction among dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid intake, fatty acid desaturase 2 genetic variants, and low-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes patients[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(2): 297-308.
- [49] SCHAEFFER L, GOHLKE H, MÜLLER M, et al. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(11): 1745-1756.
- [50] LEMAITRE R N, TANAKA T, TANG W H, et al. Genetic loci associated with plasma phospholipid n-3 fatty acids: a Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE Consortium[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(7): e1002193.
- [51] O'NEILL C M, MINIHANE A M. The impact of fatty acid desaturase genotype on fatty acid status and cardiovascular health in adults [J]. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76(1): 64-75.
- [52] LI P, CHEN Y H, SONG J Y, et al. Maternal DHA-rich n-3 PUFAs supplementation interacts with FADS genotypes to influence the profiles of PUFAs in the colostrum among Chinese Han population: a birth cohort study [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2022, 19(1): 48.
- [53] HAMMOUDA S, GHZAIEL I, KHAMLAOUI W, et al. Genetic variants in FADS1 and ELOVL2 increase level of arachidonic acid and the risk of Alzheimer's disease in the Tunisian population [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 160: 102159.
- [54] KHAMLAOUI W, MEHRI S, HAMMAMI S, et al. Association between genetic variants in FADS1-FADS2 and ELOVL2 and obesity, lipid traits, and fatty acids in tunisian population [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620915286.
- [55] ALBRACHT-SCHULTE K, KALUPAHANA N S, RAMALINGAM L, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 58: 1-16.
- [56] HIMANSHU D, ALI W, WAMIQUE M. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2): 1959-1966.

- [57] GUO H L, ZHANG L C, ZHU C N, et al. A single nucleotide polymorphism in the FADS1 gene is associated with plasma fatty acid and lipid profiles and might explain gender difference in body fat distribution [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 67.
- [58] JUAN J, HUANG H Y, JIANG X, et al. Joint effects of fatty acid desaturase 1 polymorphisms and dietary polyunsaturated fatty acid intake on circulating fatty acid proportions [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107(5): 826-833.
- [59] DE TORO-MARTÍN J, GUÉNARD F, RUDKOWSKA I, et al. A common variant in ARHGEF10 alters delta-6 desaturase activity and influence susceptibility to hypertriglyceridemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 311-320. e3.
- [60] MARKLUND M, MORRIS A P, MAHAJAN A, et al. Genome-wide association studies of estimated fatty acid desaturase activity in serum and adipose tissue in elderly individuals: associations with insulin sensitivity [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1791.
- [61] YUAN S, BÄCK M, BRUZELIUS M, et al. Plasma phospholipid fatty acids, FADS1 and risk of 15 cardiovascular diseases: a Mendelian randomisation study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 3001.
- [62] WU Y X, ZENG L X, CHEN X Y, et al. Association of the FADS gene cluster with coronary artery disease and plasma lipid concentrations in the northern Chinese Han population [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2017, 117: 11-16.
- [63] BAYLIN A, RUIZ-NARVAEZ E, KRAFT P, et al. Alpha-linolenic acid, delta6-desaturase gene polymorphism, and the risk of nonfatal myocardial infarction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(2): 554-560.
- [64] KWAK J H, PAIK J K, KIM O Y, et al. FADS gene polymorphisms in Koreans: association with ω 6 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids, lipid peroxides, and coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(1): 94-100.
- [65] LI S W, LIN K, MA P, et al. FADS gene polymorphisms confer the risk of coronary artery disease in a Chinese Han population through the altered desaturase activities: based on high-resolution melting analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55869.
- [66] HELLSTRAND S, ERICSON U, GULLBERG B, et al. Genetic variation in FADS1 has little effect on the association between dietary PUFA intake and cardiovascular disease [J]. *J Nutr*, 2014, 144(9): 1356-1363.
- [67] LIU F Q, LI Z X, LV X F, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid intakes modify the effect of genetic variation in fatty acid desaturase 1 on coronary artery disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0121255.
- [68] CHEN H Y, CAIRNS B J, SMALL A M, et al. Association of FADS1/2 locus variants and polyunsaturated fatty acids with aortic stenosis [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(6): 694-702.
- [69] TAKAGAHARA S, SHINOHARA H, ITOKAWA S, et al. A novel orally available delta-5 desaturase inhibitor prevents atherosclerotic lesions accompanied by changes in fatty acid composition and eicosanoid production in ApoE knockout mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(2): 290-298.

(此文编辑 文玉珊)