

ω -3 多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪肝的研究进展

刘 慧 刘晨晨 包剑锋

摘 要 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种全球范围内的最常见的肝脏疾病,随着人们生活水平的改善,其发生率日趋升高。近年来,研究发现 ω -3长链多不饱和脂肪酸(long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids, ω -3 PUFAs)具有预防 NAFLD 的作用。本文主要综述 ω -3 PUFAs 的主要活性成分、来源、代谢以及对 NAFLD 防治作用及机制。

关键词 非酒精性脂肪肝 ω -3 多不饱和脂肪酸 作用机制

中图分类号 R45 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.007

非酒精性脂肪性肝病,指无酒精和其他肝脏损害因素导致的肝脏实质细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、相关肝硬化和肝细胞癌^[1]。在欧美发达国家,NAFLD 的普通成人发生率约为 10%~30%^[2],其中 10%~20% 的为 NASH,最终可能发展成为肝硬化和肝癌^[3]。饮食调节预防 NAFLD 的发生、发展成为科研工作者的研究热点, ω -3 PUFAs 存在于多种食物中与脂类的吸收代谢有着密切的关系^[4]。

一、NAFLD 一种新型代谢综合征

NAFLD 是世界领域内最常发生的肝脏疾病,被认为是与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关的获得性代谢应激性肝损伤^[5] NAFLD 包含一系列肝组织内代谢紊乱,从单纯脂肪变性、弥漫性脂肪浸润、细胞凋亡坏死乃至晚期肝纤维化,最终发展成肝癌。NAFLD 的发病机制至今仍不明确, Dimitrios 等^[6]认为 NAFLD 发病涉及多因素、多通路的代谢。广为认为的是二次打击学说,炎性细胞因子、内毒素、氧化应激等损伤肝细胞造成 NAFLD^[7]。甘油三酯的堆积,是 NAFLD 发病的初次打击。单纯的脂肪肝预

后良好,而 NASH 伴随炎症和纤维化发展成肝硬化的概率大大增加,此类患者往往死于心血管意外^[8]。目前,对于 NAFLD 尚无特效的疗法,主要通过减少与心血管疾病及代谢综合征并存的危险因素。

二、 ω -3 多不饱和脂肪酸

1. 结构特性: ω -3 PUFAs 是一类第一不饱和双键出现在碳链甲基端第 3 位碳原子上的多不饱和脂肪酸,主要有 α -亚麻酸(alpha-linolenic acid, ALA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)。其中 DHA 和 EPA 是最活跃的 LC-PUFAs,是构成细胞膜磷脂的主要成分,它们是人体必需氨基酸,具有抗炎及降低血浆脂质水平的作用^[9]。对于青少年来说 DHA 和 EPA 对大脑、心脏、眼睛的正常发育是必不可少的,但人体内不能合成,必须从食物中获取^[10]。

2. 来源: ω -3 PUFAs 的 ALA、DHA、EPA 主要来源于天然动植物,ALA 多来自植物油,如亚麻籽、核桃仁、大豆等其他种子油,DHA 和 EPA 主要来自深海鱼油,此外,在藻纲植物中 EPA 和 DHA 的含量也较高^[11]。

3. 代谢过程:LC η -3PUFAs 在体内的代谢过程受 η -6PUFAs 的影响,二者有相对立的生理功能,在体内 Δ 5- Δ 6 延伸酶和去氧饱和酶代谢系统中,LC η -3PUFAs 比 η -6PUFAs 具有更高的亲和力^[12]。ALA 和亚油酸(linoleic acid, LA),代谢生成不同类花生酸类物质,ALA 生成 DHA 和 EPA,LA 衍生成花生四烯酸(arachidonic acid, AA)^[13]。AA 具有促血栓形成特性,相比之下 DHA 和 EPA 具有抗炎作用,同

基金项目:浙江省科学技术厅基金资助项目(2013C33094);浙江省中医药科技计划项目(2014ZA090)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学(刘慧、刘晨晨);310023 杭州市西溪医院(包剑锋)

通讯作者:包剑锋,教授,硕士生导师,电子信箱:15258867041@163.com

时参与脂质代谢。研究发现,DHA 和 EPA 可以通过相关反应,参与生成类花生酸抗炎物质,从而达到抗炎目的。

三、 ω -3 PUFAs 对 NAFLD 的作用及机制

ω -3 PUFAs 在医学界作为一种有益的营养补充剂已经被广泛接受,基于对 ω -3 PUFAs 研究,医学界认为 ω -3 PUFAs 可能有效地治疗 NAFLD。研究发现 η -6: η -3 的比值增高有可能促进 NASH 发生。Jump^[14]认为 ω -3 PUFAs 可以降低肝脏脂质沉积、TG、AST 以及提高 IR。值得注意的是 PUFAs 具有抗凝作用,大剂量使用可导致出血。

1. 改善胰岛素敏感度:夏露露等^[15]将鱼油按照 35g/kg 的比例加入高脂饲料中喂养小鼠 20 周,肝酶水平、血清甘油三酯和血糖浓度较对照组显著降低 ($P < 0.05$)。Mohammed 等^[16]研究发现 NAFLD 患者补充鱼油 2g 持续 6 个月,血清 TG、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 明显降低,脂肪肝程度明显减轻。 ω -3 PUFAs 参与血糖的控制,对 IR 和 NAFLD 有特殊的影响作用。 ω -3 PUFAs 缺乏,伴随胰岛素敏感度改变及脂肪变,与肝细胞膜上膜蛋白有关^[17]。细胞膜上脂肪酸组成决定膜的流动性,膜的流动性进而影响膜蛋白的运动,膜蛋白是脂质膜主要组成部分,由磷酸甘油和脂肪酸酯化反应产生,影响细胞的双层膜结构。DHA 和 EPA 通过影响膜蛋白改变肝细胞膜的生物及化学结构特性调节膜转运蛋白的作用^[18]。它们可以增加肝细胞膜的稳定性及流动性,促进胰岛素受体的表达,从而提高胰岛素敏感度,阻碍脂肪分离成游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA),降低 TG 的含量,进一步降低脂肪在肝脏中的沉积。

Hall 等^[19]研究发现,鱼油不仅可以抑制促炎分子,也可以增加抗炎分子如脂联素的效果。补充鱼油可以改善 NAFLD 与脂联素浓度增加有关,脂联素是一个胰岛素增敏剂,浓度增高可减少 IR, Kajikawa 等^[20]研究显示 NAFLD 组的脂联素水平与正常组比较是明显降低的。

2. 上调脂质氧化: Mohammed 等^[16]研究了 140 例 NAFLD 兼代谢综合征的患者,其中 64 例患者每天给予 2g 鱼油连续治疗 6 个月,结果显示无鱼油供给组相比于对照组过氧化氢 (H_2O_2) 和丙二醛 (MDA) 水平显著增加 ($P < 0.05$),而鱼油组有效地控制了 H_2O_2 和 MDA 的水平。Dasilva 等^[21]认为鱼油可能通过增加肝脏内的超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 水平,降低雄性大鼠的脂质

过氧化损伤。

膳食中的 ω -3 PUFAs 通过脂质的合成和过氧化来影响肝脏脂质代谢,它们与花生四烯酸竞争代谢,协调基因在脂质代谢中的表达。有研究发现,补充 DHA 预防 NAFLD 是通过诱导 cis-12 共轭亚油酸以及改变调控脂肪酸合成与氧化的肝基因的表达来实现。 ω -3 PUFAs 调节脂质稳态中两个重要因素,固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) 和过氧化物增殖激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPARs)。

SREBP-1c 是肝脂合成主调节器,存在 IR 时,体内高胰岛素水平时它会反应性升高,使得脂肪合成基因表达,增加脂肪酸的形成以及 TG 累积。 ω -3 PUFA 通过下调 SREBP-1c 基因的表达或释放抑制酶来抑制脂肪的合成^[22]。它们通过改变细胞膜成分来影响 SREBP 依赖基因的表达。PPAR- α 是一种主要在肝脏表达的核受体, ω -3 PUFA 是 PPAR- α 受体的天然配体,能够上调其受体,PPAR- α 激活后,它们降低血脂,增加肝脏线粒体氧化,同时通过促进脂肪酸降解基因的转录来抑制脂肪合成。循环中低水平的 ω -3 PUFA 和 η -3: η -6 比例增加可损害肝脏 PPAR- α 的活性,导致肝内氧化减低和 SREBP-1c 的上调^[23]。

3. 减轻炎症反应: Huang 等^[24]研究发现肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 作为炎症因子可介导肥胖相关的胰岛素抵抗、肝损伤及肝纤维化。另外, Al-Gayyar 等研究发现, NAFLD 患者 LC-PUFAs 治疗组血清 TNF- α 、白介素-6 (IL-6) 较对照组降低 ($P < 0.05$),证实 LC-PUFAs 具有干扰 NAFLD 早期炎症信号的转录过程,减轻超炎症反应。 ω -3 PUFAs 通过与 AA 竞争代谢,来调节 PG 相关的炎症反应。同时它们可以作为内源性抗炎分子,调节肝细胞核和细胞膜之间的信号转导,从而改变炎症细胞因子。 ω -3 PUFAs 摄入,使细胞膜中 η -3: η -6 比值降低,磷脂酶 A_2 被激活,细胞膜磷脂 EPA 的释放增加,而 AA 释放减少,AA 和 EPA 二者都是二十碳脂肪酸衍生物前体,区别在于一个不饱和双键,EPA 可竞争性抑制花生四烯酸合成 PG,并可抑制 LA 转成 AA,所以 EPA 与 AA 竞争代谢的结果是高活性炎症递质减少,低活性的炎症递质增加,从而减轻 NAFLD 的发生。

4. 抗细胞凋亡: 肝细胞凋亡是诱发 NASH 的关键,FFA 的升高可通过信号转导使 TNF- α 、IL-6 等

的表达增加,促进肝细胞损伤或凋亡,加重脂肪肝的损伤。 $\omega-3$ PUFAs 的摄入可以减少游离饱和脂肪酸的浓度,使得饱和脂肪酸相关的内质网应激反应减弱,线粒体功能恢复,肝细胞凋亡信号通路被阻断,减少了 NASH。

5. 其他: $\omega-3$ PUFAs 可以通过调节血脂、减少氧化应激以及肝脏 TG 含量,阻止 NAFLD 进一步发展成肝纤维化,但是尚无确切的证据证明 $\omega-3$ PUFAs 可以直接治疗肝硬化。

综上所述,NAFLD 是多疾病、多因素引起的肝脏病变,其发病机制尚未有定论。在西方国家由于高热量饮食,NAFLD 的发生率正在逐年上升,而在亚洲随着饮食的西化,NAFLD 的发生率也在升高。迄今为止,NAFLD 的治疗还处在探索阶段,研究显示, $\omega-3$ PUFAs 对于 NAFLD 的预防有一定的疗效,笔者认为,高纯度稳定的 $\omega-3$ PUFAs 将成为多不饱和脂肪酸应用于 NAFLD 治疗的一个趋势。

参考文献

- 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3):163-166
- Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: disparate associations among Asian populations [J]. World J Hepatol, 2014, 6(5): 263-273
- Aggarwal A, Puri K, Thangada S, *et al.* Nonalcoholic Fatty liver disease in children: recent practice guidelines, where do they take us? [J]. Curr Pediatr Rev, 2014, 10(2):151-161
- Pacifico L, Giansanti S, Gallozzi A. Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in pediatric metabolic syndrome[J]. Mini-Rev Med Chem, 2014, 14(10):791-804
- Carthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Acad Nutr Diet, 2012, 112(3): 401-409
- Dimitrios G, Stella D, Apostolos I. Potential treatment of human non-alcoholic fatty liver disease with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids[J]. Nut Clin Care, 2013, 71(11):753-771
- Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9(1):42
- Fierbinteanu - Braticevici C, Dina I, Petrisor, *et al.* Non invasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(38):4784-4791
- Veronika T, Bodil B, Lena B, *et al.* Fish oil and krill oil supplementations differentially regulate lipid catabolic and synthetic pathways in mice[J]. Nut Metab, 2014, 11(20):3-17
- Cella GW, Susan AJ, Philip CC. Stearidonic acid as a supplemental source of $\omega-3$ polyunsaturated fatty acids to enhance status for improved human health [J]. Nutrition, 2013, 29(2):363-369
- Sham A, Aly M. Bioinformatics based comparative analysis of omega-3 fatty acids in desert plants and their role in stress resistance and tolerance[J]. Int J Plant Res, 2012, 2(3):80-89
- Gerber PA, Gouni - Berthold I, Berneis K. Omega-3 fatty acids: role on metabolism and cardiovascular disease[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(17):3074-3093
- Rovere MT, Staszewsky L, Barlera S, *et al.* n-3 PUFA and Holter-derived autonomic variables in patients with heart failure: data from the gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'insufficienza cardiaca (GISSI-HF) Holter substudy [J]. Heart Rhythm, 2013, 10(2):226-232
- Jump DB. Fatty acid regulation of hepatic gene expression[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011, 14(2):115-120
- 夏露露, 颜克松, 樊超男, 等. n-3 多不饱和脂肪酸对肥胖小鼠非酒精性肝病相关基因表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(19):1459-1463
- Mohammed MH, Al - Gayyar, Mohammed EE, *et al.* Fish oil improves liquid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome: Impact of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Pharmaceut Biol, 2012, 50(3):297-303
- Kalupahana NS, Claycombe LK, Newman SJ, *et al.* Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation[J]. J Nutr, 2010, 140(11):1915-1922
- Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(7):679-692
- Hall IE, Coea SG, Perazella MA, *et al.* Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(12):2740
- Kajikawa S, Imada K, Takeuchi T, *et al.* Eicosapentaenoic acid attenuates progression of hepatic fibrosis with inhibition of reactive oxygen species production in rats fed methionine- and choline-deficient diet[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(3):1065-1074
- Dasilva G, Pazos M, A - Egidio EG, *et al.* Healthy effect of different proportions of marine $\omega-3$ PUFAs EPA and DHA supplementation in Wistar rats: lipidomic biomarkers of oxidative stress and inflammation [J]. J Nut Biochem, 2015, 26(11):1385-1392
- Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid - Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid[J]. Adv Food Nutr Res, 2012, 65(1):211-222
- Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE, *et al.* Docosahexaenoic acid prevents trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice by altering expression of hepatic genes regulating fatty acid synthesis and oxidation[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2012, 10(3):175-180
- Huang T, Bhulaidik S, Cai ZZ, *et al.* Plasma phospholipids n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with metabolic syndrome[J]. Mol Nutr Food Res, 2010, 54(11):1628-1635

(收稿日期:2016-07-03)

(修回日期:2016-07-11)