

鱼油及 n-3 不饱和脂肪酸营养功能的研究进展(综述)

杨彩霞^① 计成戎 易
(动物科技学院)

摘要 鱼油中富含长链 n-3 族脂肪酸 EPA(廿碳五烯酸)和 DHA(廿二碳六烯酸)。关于 EPA 和 DHA 营养功能的研究已广泛展开,本文就 n-3 族脂肪酸营养功能的研究现状及其分子作用机理作一概要综述。

关键词 EPA; DHA; n-3 不饱和脂肪酸; 肝血脂; 免疫

中图分类号 R151.2; Q547

Nutritional Effects of Fish Oil and N-3 Polyunsaturated Fatty Acid

Yang Caixia Ji Cheng Rong Yi
(College of Animal Sciences)

Abstract Fish oil contains a high percentage of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). In this paper, recent development in the reseaches regarding the molecular mechanism and the nutritional effect of EPA and DHA are reviewed.

Key words EPA; DHA; n-3 fatty acid; liver and plasma lipid; immunity

关于 n-3 脂肪酸的研究首先是 80 年代中期在国外展开的,原因是发现富含长链 n-3 脂肪酸 EPA(廿碳五烯酸)和 DHA(廿二碳六烯酸)的鱼油有降低冠心病等心血管疾病发病率的独特作用。n-3 脂肪酸是一类特殊的不饱和脂肪酸,其第一个双键位于从碳链甲基端数起的第三个碳原子上。该类脂肪酸的前体物 α -亚麻酸在动物体内不能合成且长链 n-3 脂肪酸在体内合成的量不能满足机体的最大需要,必须由外源途径供给,是人类必需脂肪酸之一。DHA 和 EPA 仅存在于深海鱼类中而 α -亚麻酸也仅在少数陆地植物中少量存在。而另一个必需脂肪酸是 n-6 脂肪酸的前体物亚油酸, n-6 脂肪酸是另一类脂肪酸,其命名方式同 n-3 脂肪酸一样,但其第一个双键位于甲基端第六个碳原子上。n-6 脂肪酸在植物中含量较多。n-3 脂肪酸与 n-6 脂肪酸在体内代谢中存在着一系列的竞争。大量研究表明, n-3 脂肪酸 EPA(廿碳五烯酸)和 DHA(廿二碳六烯酸)具有抑制缺血性心血管疾病的作用并对动物机体免疫机能、正常脑发育等有影响。关于 DHA 和 EPA 以及其前体物 α -亚麻酸的分子基础的作用机理已引起了国内外学者们的极大兴趣。

收稿日期: 1995-12-29

①杨彩霞,北京圆明园西路 2 号中国农业大学(西校区),100094

1 对机体脂类代谢的影响

研究发现:日粮中添加鱼油可以使大鼠血液甘油三酯显著降低^[1],但是否有降低血浆胆固醇效应的试验结果却不一致。在 Ikeda^[2]的试验中,日粮保持相同比例的 n-6 脂肪酸/n-3 脂肪酸和不饱和脂肪/饱和脂肪比例(p/s)(这两种比例均对血浆胆固醇有影响),试验证实,血浆胆固醇的不一致是由于日粮中 n-3 脂肪酸的含量不同。另有试验发现^[3]:在 3%胆固醇-胆酸的日粮中添加 DHA 乙酯,可以使血浆胆固醇含量降低。添加 EPA 乙酯的对照组血浆甘油三酯降低,但胆固醇含量没有变化,表明 DHA 主要具有降低血浆 TC(总胆固醇)的效应,而 EPA 则主要有降低 TG(甘油三酯)的效应。由此不难得出,不同种类的 n-3 脂肪酸在降低血脂的效应上发挥着不同的作用,而其降低血脂的有效剂量,人体试验证实,每天食入 2~4 g 的 EPA 和 DHA,能显著降低血浆 TC 和 TG。 $4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 n-3 脂肪酸降低血浆胆固醇的效力相当于 $16 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 n-6 脂肪酸。可见长链 n-3 脂肪酸对于治疗高血脂比 n-6 脂肪酸更为有效。且由于 DHA 和 EPA 的作用不同,鱼油降低血浆 TC 和 TG 的效力大小决定于鱼油中 EPA 和 DHA 的含量及二者的比例。

就现有资料来看,鱼油降低血浆甘油三酯的作用机制有三个方面:①日粮中鱼油抑制了肝脏中脂肪酸和甘油三酯(TG)的合成^[4]。②抑制肝脏极低密度脂蛋白(VLDL)的合成和分泌。③富含鱼油的膳食可抑制 VLDL 中载脂蛋白 B 的合成,并促进周围组织的 VLDL 和肝脏的 VLDL 残体的清除^[5]。其过程可能与脂蛋白脂肪酶活性升高或与 VLDL 向 LDL(低密度脂蛋白)的转变途径部分受阻有关,这可能是 n-3 脂肪酸所特有的作用。④鱼油使肝脏中脂肪酸的 β -氧化作用增强,同时可能增加了脂肪组织中脂肪酸的动员量。在大鼠的灌注试验^[6]中发现,鱼油使大鼠肝脏中的脂肪酸氧化作用增强,推测其原因可能是线粒体内的丙二酰辅酶 A 对肉毒碱脂酰转移酶 I 的敏感性增强。

鱼油降低血浆总胆固醇的机制是:①膳食鱼油使肝脏中的胆固醇合成的关键酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG CoA 还原酶)减少而降低了机体中胆固醇的合成,这已在大鼠试验和兔的试验中得到证实^[6];②富含鱼油的膳食可以防止高胆固醇食物导致的血浆胆固醇升高,很可能是鱼油使 LDL(低密度脂蛋白)颗粒直径增加,LDL 核心胆固醇酯的不饱和度及其流动性增加从而使胆固醇从体内排泄加快。

关于鱼油对 HDL(高密度脂蛋白)的影响仍报道不一。但从现有试验结果看,血浆 HDL-C(高密度脂蛋白-胆固醇)对 DHA 反应的敏感性大于 EPA^[3]。刘玉军等^[5]在大鼠降血脂试验中发现,浓缩鱼油(EPA 15%, DHA 43%,每日每只 1 mL,共四周)有显著升高血浆 HDL-C 的效应,其机理可能为: EPA 和 DHA 通过促进 HDL 合成酶即卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)和脂蛋白脂酶(LPL)活性,抑制降解酶即肝内皮细胞酶(HEL)活性,从而使血清 HDL-C 水平升高。

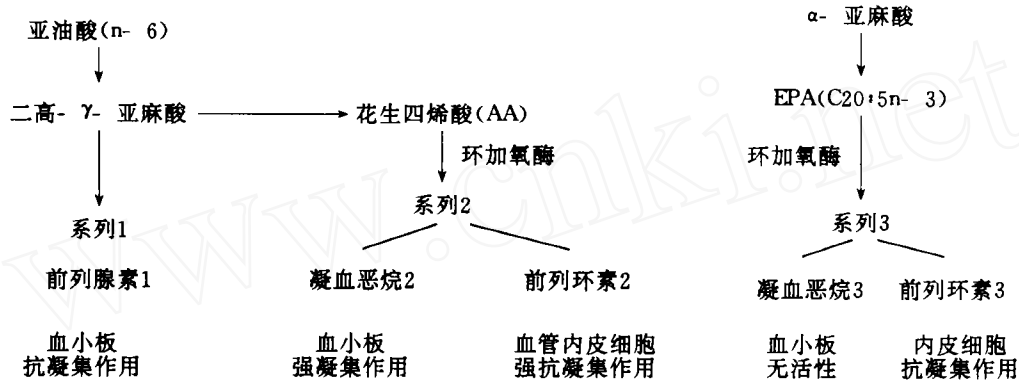
2 对血液流变性的影响

2.1 对前列腺烷酸的产生及其作用的影响

血小板内产生的血栓素有收缩血管和促进血小板凝集的作用,血管内皮产生的前列环素则有舒张血管和抑制血小板凝集的作用。这两类具有相反作用的物质之间的相互平衡,

是调节血小板和血管功能的关键。

有 3 种系列前列腺烷酸产生自不同的 PUFA(不饱和多烯酸), 即二高- γ -亚麻酸($C_{20}:3n-6$)、花生四烯酸和廿碳五烯酸($C_{20}:5n-3$, EPA)。体内前列腺烷酸的生成机制可归纳如下:



正常状态下, 胶原等激动剂可以刺激血小板膜磷脂酶 A2 的活性, 后者使存在于膜磷脂(卵磷脂、磷脂酰肌醇)中的花生四烯酸(AA, 是 n-6 脂肪酸的一种)释放出来, 生成系列凝血物质 TXA_2 , 同时内皮细胞迅速合成强抗凝集作用的 PGI_2 , 二者处于动态平衡以维持血管和血小板的正常机能。但在病理条件下, 内环境稳衡被破坏, 血小板和管壁内皮细胞互作失调, 血小板大量聚集粘着于病变部位, 大量释放 TXA_2 , 同时管壁破损使 PGI_2 合成减少, 由此加重了血栓形成。EPA 在体内能部分取代花生四烯酸, 较易进入膜磷脂中, 使膜磷脂中的花生四烯酸利用率下降, 生成的 TXA_2 显著减少, 同时刺激血管内皮细胞生成 PGI_3 , 使血小板聚集作用减弱。在血栓形成过程中血小板起关键作用, 因此 EPA 本身的效应对动脉壁的生物化学反应将起重要影响。

n-3 脂肪酸抑制血小板凝集的 cAMP(环一磷酸腺苷)途径: cAMP 是细胞内的第二信使, 它在调节细胞代谢过程中具有重要作用。鱼油通过增加血小板内 cAMP 浓度, 减少血小板释放。鱼油升高血小板内 cAMP 的机理可能在于其降低 TXA_2/PGI_2 的比值通过影响血液流变性的途径来抑制血小板聚集。

2.2 n-3 脂肪酸缺乏症的敏感指标

食用含亚麻酸较低的日粮(占日粮脂肪酸 1%), 仔猪体组织脂肪中出现低水平 DHA, 高水平廿二碳五烯酸($C_{22}:5n-6$)以及 DHA/ $C_{22}:5n-6$ 比例降低。在 n-3 脂肪酸缺乏症中组织廿二碳五烯酸($C_{22}:5n-6$)水平升高了^[7]。因此宜以 DHA/ $C_{22}:5n-6$ 比例做为衡量 n-3 脂肪酸是否充足的指标, 它比 DHA 或二十二碳五烯酸的百分含量更为敏感。

根据对大鼠、鸡及人的试验研究得出: 摄入亚麻酸含量占日粮能量比 0.75%~1.0% 时, 组织 DHA 水平达到最大。日粮亚麻酸仅占日粮能量的 0.2%~0.4% 时为亚麻酸的临界缺乏。当亚麻酸临界缺乏或缺乏时, 日粮亚油酸/亚麻酸比值超过 8 或 10 时, 组织 DHA 水平会进一步降低。亚麻酸缺乏对机体的影响是通过对幼龄动物的神经系统发育、机体脂类代谢、机体免疫机能的影响而表现出来。

3 对机体免疫机能的影响

n-3 脂肪酸影响机体免疫的机制中与 n-6 脂肪酸发生竞争效应,日粮 n-3 与 n-6 脂肪酸的平衡比例可能通过对免疫细胞的调节来影响机体免疫反应。但日粮中不饱和脂肪酸对淋巴细胞增生的影响很复杂,试验结果尚不一致。

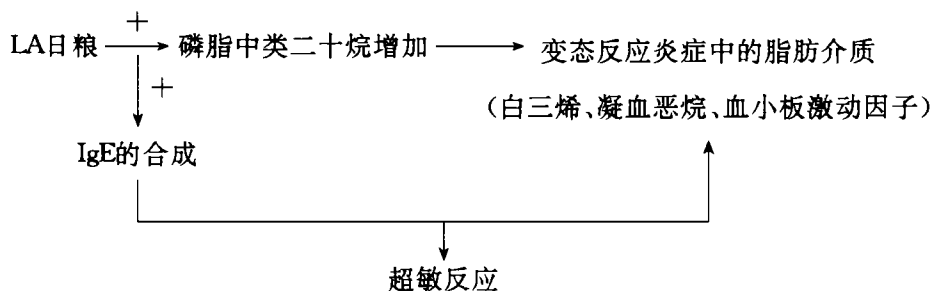
3.1 对分泌促分裂素淋巴细胞的影响

在对兔的试验中^[8],亚麻油比富含 EPA 的鱼油有更强的促进分裂素诱导的脾细胞的增殖,但亚麻油却有抑制人的外周血液单核细胞增殖(分裂素诱导的)的作用。已证明日粮 EPA 可促进成人外周血液单核细胞的增殖,但添加鱼油却对从老年妇女体内分离的外周血液单核细胞的增殖有抑制作用^[9]。这种不一致除了日粮因素外,试验者来源不同、年龄不同导致的不同免疫机能也可能有相当程度的影响。

3.2 对抗体反应的影响

食用鱼油的大鼠血清中具有鸡蛋蛋白反应性的 IgE(免疫球蛋白 E)和 IgG(免疫球蛋白 G)含量远远高于食牛油的大鼠。但鱼油又抑制免疫球蛋白 IgG 对二型胶原蛋白的反应^[10]。造成这种不一致的原因很复杂,其中外在因素不仅有日粮脂肪种类的差异、不饱和程度的差异和其混合效应的不同,n-3 脂肪酸与 n-6 脂肪酸比例差异,以及脂肪酸链长度的差异等影响,而目前还不能确定其中起主导作用的因素。许多研究发现,低(n-3)/(n-6)比例日粮促进了大鼠体内巨噬细胞的 PGE₂ 的合成,而已证明 PGE₂ 增加可以选择性地促进大鼠脾脏白细胞的特异性抗原 IgE 的合成。

Damas 推测^[11],由抗原再刺激引起的过敏性休克很可能是由免疫球蛋白 IgE 和变态反应的脂肪介质(特别是血小板激动因子)为媒介产生的。亚油酸(LA)对机体超敏反应的影响机制可用下图表示:



过敏性休克是由于组胺及其他血管活性物质广泛作用于效应器官所致的全身性过敏反应,其机制与其他速发型超敏反应相同,即抗原与结合在细胞上的抗体反应的结果。严重时,特别是静脉注入抗原后可导致迅速死亡。较常见的是青霉素引起的过敏性反应。因此,高 LnA/LA(即 α -亚麻酸/亚油酸)比例日粮减少过敏性休克死亡率的原因是其抑制了脂肪介质的产生。所以,日粮中富含亚麻酸或其他 n-3 脂肪酸可能有助于减少速发型超敏性疾病的危险。

目前关于 n-3 脂肪酸对机体抗体反应的影响的研究表明: 高 LnA/LA 比例的日粮可轻微促进免疫球蛋白 IgG 和 IgM 的反应, 但这种影响效果显著, 同时显著抑制 IgE 的反应。

4 对脑部发育的影响

现有试验结果表明, 动物的脑、视网膜和神经组织均含有极高浓度的 DHA^[12,13]。给大鼠连续几代饲喂缺少 n-3 脂肪酸的日粮仅导致大脑和神经组织 DHA 含量轻微减少, 这表明, 动物体为某种特殊目的而节约了体内 DHA 的消耗从而维持了大脑和神经组织内一定的 DHA 水平, 证明这些器官内一定的 DHA 含量很可能是其功能发挥的必需物质。

对动物和灵长类的研究表明, 如果母亲的食物中没有 n-3 脂肪酸, 其后代的智力发育不健全, 且视力受损。最近还有研究结果显示, 食母乳的儿童在 7~8 岁时的智商显著高于吃人工乳的儿童。这种不同很可能是缘于人工乳中的 DHA 缺乏。仔猪试验证实^[14], 在考察不饱和脂肪酸对中枢神经系统的影响时, 日粮 n-3 脂肪酸的含量可能比 n-6 脂肪酸/n-3 脂肪酸的比例更重要。另外, 关于哺乳料中亚麻酸浓度或亚油酸/亚麻酸比例对新生儿生物合成和利用 DHA 结合到外周突触质膜和视网膜磷脂酰乙醇胺中的机制的影响研究^[15]当前正引起研究者的极大兴趣。

5 脂肪酸的生物转化及代谢

5.1 n-3 脂肪酸与 n-6 脂肪酸的代谢竞争机制

n-3 脂肪酸与 n-6 脂肪酸在动物机体内的代谢中至少在三种酶上竞争: 脂肪酸转化过程中的碳链增长酶/脱氢酶; 脂肪酸氧化过程中的酰基转移酶; 前列腺烷酸产生过程中的环加氧酶。

5.2 n-3 脂肪酸生物转化途径的探讨

现已证明, 在 n-3 不饱和脂肪酸代谢中存在着 Δ^6 、 Δ^5 脱氢酶, 但至今尚未在体内观察到 Δ^4 脱氢酶的作用。Voss^[16]等提出了 n-3 脂肪酸的代谢途径, 即由亚麻酸 LnA 合成 DHA 的过程中不需要 Δ^4 脱氢酶, 而是经由 Δ^5 、 Δ^6 脱氢酶及 β -氧化途径, 因此对早先提出的 Δ^4 脱氢酶的作用需进一步探讨。

又有试验发现^[15], 高 LnA 日粮和高 EPA 日粮导致肝脏微粒体中卵磷脂中的 DHA 水平相似, 但只有高 EPA 日粮提高了 EPA 和廿二碳五烯酸(C22:5 n-3)的水平, 因此, α -LnA 向 DHA 的转化过程很可能不同于 EPA 向 DHA 的转化过程。

6 结语

尽管关于 n-3 脂肪酸的系统性研究还十分有限, 但其对于预防心血管疾病方面的独特作用已经为大量研究所证实。现有资料还证明 n-3 脂肪酸具有独特的免疫调节作用, 对脑及神经系统、视觉系统的早期发育均有有益影响。但 n-3 脂肪酸对于人类保健的特殊作用的研究应用尚处于起步阶段, 现有关于 n-3 脂肪酸的试验结果存在许多的不一致, 其原因除

试验动物不同外主要是因为日粮所用油脂的各类 n-3 脂肪酸配比不同而导致,但目前这方面因素尚未引起足够注意,也缺乏细致深入的研究探讨。关于各种 n-3 脂肪酸对于各种疾病的作用机理、不同条件下的有效剂量及为避免 n-3 脂肪酸在体内氧化产生细胞毒性的 n-3 脂肪酸与抗氧化剂水平的最佳配比、不同病理状况时的最佳需要量等问题尚需进行大量的科学研究,才能使 n-3 脂肪酸对人类健康发挥最大的有益作用。

参 考 文 献

- 1 Harris W S. Fish oil and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans; a critical review. *J Lipid Res*, 1989, 30:785
- 2 Ikeda I, Kosaburo W. α -linolenic, Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids affect lipid metabolism differently in rats. *J Nutr*, 1994, 124:1 898~1 906
- 3 Kobatake Y, et al. Differential effects of dietary eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids on lowering of triglyceride and cholesterol levels in the serum of rats on hypercholesterolemic diet. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1984, 30: 357~372
- 4 Broughton K S, Morgan. L J Frequency of (n-3) polyunsaturated fatty acid consumption induces alteration in tissue lipid in CD-1 mice. *J Nutr*, 1994, 124:1 104~1 111
- 5 刘玉军等. 浓缩鱼油对高脂饲料大鼠血脂水平的影响. *营养学报*, 1988, 10(2): 119
- 6 Wong S H, Nestel P J. The adaptive effects of dietary fish and safflower oil on lipid and lipoprotein metabolism in perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta*, 1984, 792: 103~109
- 7 Innis S M. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res*, 1991, 30: 39~103
- 8 Kelley D S, et al. Effects of type of dietary fat on indices of immune status of rabbits. *J Nutr*, 1988, 118:1 376~1 384
- 9 Kelley D S, et al. Dietary α -linolenic acid and immunocompetence in humans. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53: 40~46
- 10 Prickett J D, et al. Dietary fish oil augments the induction of arthritis in rats immunized with type collagen. *J Immunol*, 1984, 132:725~729
- 11 Watanabe S, Naomi S, Yoshiro Y. A high α -linolenate diet suppresses antigen-induced immunoglobulin E response and anaphylactic shock in mice. *J Nutr*, 1994, 124:1 566~1 573
- 12 Barbara L W, Y Shaw-mei. Linolenic acid provides a source of docosahexaenoic acid for artificially reared rat pups. *J Nutr*, 1994, 124:1 654~1 659
- 13 Wainwright P E, et al. The effects of dietary n-3/n-6 ratio on brain development in the mouse: a dose response study with long-chain n-3 fatty acids. *Lipids*, 1992, 27:98~103
- 14 Arbuckle L D, Innis S M. Docosahexaenoic acid is transferred through maternal diet to milk and to tissues of natural milk-fed piglets. *J Nutr*, 1993. 123: 1 668~1 675
- 15 Carlson S E, et al. First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil n-3 supplemented formula. *Lipids*, 1992, 27: 901~907
- 16 Voss A, et al. The metabolism of 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoic acid to 4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of 4-desaturase. *J Biol Chem*, 1991, 266: 19 995~20 000