

n-6/n-3 多不饱和脂肪酸比例对机体生理功能的调节

段叶辉^{1,2}, 李凤娜^{1*}, 李丽立¹, 印遇龙¹

¹中国科学院亚热带农业生态研究所 中国科学院亚热带农业生态过程重点实验室 湖南省畜禽健康养殖工程技术中心 农业部中南动物营养与饲料科学观测实验站, 长沙 410125; ²中国农业科学院麻类研究所, 长沙 410205

摘要: 多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acids, PUFA), 尤其是 n-6 和 n-3 PUFAs, 不仅是人体必需营养素, 在调节和预防人类疾病方面同时发挥着重要作用。n-6 和 n-3 PUFAs 在哺乳动物细胞内不能相互转换, 且是动植物细胞膜的重要组成部分, 具有不同的生理功能。细胞膜多不饱和脂肪酸组成比例很大程度上由膳食决定, 因此平衡膳食中 n-6/n-3 PUFAs 具有重要意义。本文总结了 n-6 和 n-3 PUFAs 的代谢途径和作用机制, 结合临床试验, 阐述了平衡 n-6/n-3 PUFA 的重要性。

关键词: PUFAs; n-6/n-3 比例; 炎症; 调节

中图分类号: O623.61

文献标识码: A

The Regulation of n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Ratio in Physiological Functions of the Body

DUAN Ye-hui^{1,2}, LI Feng-na^{1*}, LI Li-li¹, YIN Yu-long¹

¹Scientific Observing and Experimental Station of Animal Nutrition and Feed Science in South-Central, Ministry of Agriculture, Hunan Provincial Engineering Research Center for Healthy Breeding of Livestock and Poultry, Key Laboratory of Agro-ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, China;

²Institute of Bast Fiber Crops, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Changsha 410205, China

Abstract: Polyunsaturated fatty acids (PUFAs), especially n-6 and n-3 PUFAs, are not only the body's essential nutrients, but also play an important role in the regulation and prevention of human diseases. n-6 and n-3 PUFAs can not convert mutually in mammalian cells, having different physiological functions. The composition of polyunsaturated fatty acids in cell membranes is determined largely by diets, so balancing the ratio of n-6/n-3 PUFAs is very significant. This article summarizes the metabolic pathways and mechanisms of n-6 and n-3 PUFAs, and combines clinical trials, elaborating the importance of a balanced n-6/n-3 PUFAs ratio.

Key words: PUFAs; n-6/n-3 ratio; inflammation; regulation

多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acids, PUFA), 尤其是 n-6 和 n-3 系列, 是膳食中的重要营养素。由于机体内缺乏 n-3 脱饱和酶, 这两系列脂肪酸在机体内不能相互转化, 必须从膳食中摄取。因此, 平衡膳食中 n-6/n-3 PUFAs 的比例非常重要。

当今人类饮食中 n-6/n-3 PUFAs 比例已经高达 10~30:1, 过量的 n-6 脂肪酸或者高比例的 n-6/n-3 PUFA 将引发现代疾病, 而较低比例 n-6/n-3 PUFAs 则有助于抗炎和抗癌。不同疾病中所需适宜的膳食 n-6/n-3 比例不是固定的, 疾病的严重程度可能决定

了 n-3 脂肪酸的需要量。在心血管疾病的二级预防中, 4:1 的 n-6/n-3 PUFAs 使死亡率降低 70%, 2.5:1 的比例使结直肠癌患者减少直肠细胞增生, 2~3:1 的比例抑制风湿性关节炎患者的炎症发生, 5:1 有利于哮喘患者, 低比例 n-6/n-3 PUFAs 有利于患乳腺癌的女性恢复健康^[1,2]。因此, 平衡机体组织中 n-6/n-3 PUFAs 的比例将是控制疾病和癌症的有效方法。本文将重点介绍不同疾病适宜 n-6/n-3 PUFA 比例与重要性, 及其发挥作用的可能机制。

1 n-6/n-3 脂肪酸的比例

n-6/n-3 PUFAs 比例的概念起源于早期的啮齿动物实验, 日粮中高水平的亚油酸(Linoleic acid, LA)(n-6)能部分抑制日粮来源的 α -亚麻酸(α -lino-

收稿日期: 2013-07-02 接受日期: 2013-10-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(31372325); 中国科学院亚热带农业生态研究所青年人才领域前沿项目(ISACX-LYQY-QN-1104)

* 通讯作者 Tel: 86-532-88963253; E-mail: lifengna@isa.ac.cn

lenic acid, ALA) 在体内转换为 EPA 和二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic Acid, DHA) 的效率。摄入高水平的 ALA 和低比例的 LA/ALA 是提高机体内 ALA 到 EPA 转化效率的一个有效途径。

若膳食中 n-3 和 n-6 脂肪酸同时存在, 将会竞争彼此代谢途径中所需的相同的酶, 因此 n-6/n-3 比例将会直接影响所产生的类二十烷酸类型。通过膳食增加 n-3 脂肪酸的摄入, 减少 n-6 脂肪酸的摄入是抑制机体 n-6 类二十烷酸生物合成的最简单的方法, 因 n-3 脂肪酸在体内能形成抗炎物质 n-3 脂氧素^[3]。总体来说, n-3 脂肪酸对健康的积极影响主要通过调节和抑制类二十烷酸合成途径, 进而改变炎症反应和相关分子蛋白表达活性、调节与正常及病理细胞功能有关的各种信号通路中分子及酶活性, 且 n-3 脂肪酸可并入膜磷脂直接影响基因的表达, 所有这些通路均高度相关, n-3 脂肪酸对健康和疾病的生物有益作用是靠多种协调机制完成的^[4]。n-3 与 n-6 PUFA 在影响机体免疫机制方面发生竞争效应, 日粮中 n-3 与 n-6 PUFA 比例也可能通过对免疫细胞和体液的调节来影响机体免疫反应, 膳食中不同 n-6/n-3 PUFA 可通过免疫细胞脂肪酸组成来影响免疫功能。

2 n-3、n-6 脂肪酸与炎症的关系

炎症是机体感染和受伤后的正常反应, 但过度或者不适当的炎症反应会引发一系列急性或慢性疾病, 特征是炎性细胞因子、花生四烯酸衍生的类二十烷酸(前列腺素类、血栓烷类、白三烯类及其他氧化衍生物)、活性氧及黏附分子的产生。

2.1 EPA 衍生的类二十烷酸对抗 AA 衍生的类二十烷酸

膳食中的 LA 转化成 AA, 进而酯化为细胞膜磷脂。在一系列炎性刺激下, AA 结合细胞上的受体形成类二十烷酸。另外, AA 也能扩散至细胞核中, 与转录因子相互作用, 调控细胞因子或其它激素的 DNA 转录。AA 衍生的类二十烷酸一般具有促炎效应, 而 EPA 衍生的类二十烷酸则是炎性较低、没有活性或者是抗炎的。膳食中的 n-3 脂肪酸通过以下三种方式对抗 AA 衍生的类二十烷酸^[5]: ①置换: 动物性试验显示膳食中 n-3 脂肪酸增加能减少大脑及其他组织中的 AA, 因 ALA 置换 AA 生物合成中所需的 LA, 且 EPA 抑制磷脂酶 A2 从细胞膜中释放 AA; ②竞争性抑制: EPA 与 AA 竞争环加氧酶(cyclooxygenase, COX) 和脂氧合酶(lipoxygenase,

LOX), 因此组织中 EPA 的存在减少 AA 衍生的类二十烷酸浓度; ③对抗作用: EPA 衍生的类二十烷酸对抗 AA 衍生的类二十烷酸, 如 EPA 衍生的前列腺素-I3 和白介素 B₅ 对抗 AA 衍生的白介素 B₄。

2.2 n-3 和 n-6 PUFAs 对炎症的调节

通过膳食摄取的 n-3 和 n-6 PUFAs, 主动结合进入细胞膜磷脂, 影响细胞膜中 n-6 和 n-3 脂肪酸浓度和比例, 进而影响细胞许多重要的生理功能, 如: 膜流动性, 离子通道的开启, 膜受体功能, 类二十烷酸合成, 第二信使合成及许多信号通路^[6]。因为 n-6 和 n-3 PUFAs 均是类二十烷酸的有效前体, 故而磷脂中 PUFAs 组成情况与慢性疾病(如冠状动脉心脏病、高血压、癌症、关节炎、精神疾病及其他自身免疫疾病)的发展趋势有一定的关联^[7,8]。n-6 和 n-3 PUFAs 均能调节许多转录因子, 且与细胞核受体(过氧化物酶体增生物激活受体, 肝脏 X 受体; 肝细胞细胞核因子-4 α , 细胞核因子- κ B, 固醇调节元件结合蛋白)相互作用, 这些细胞核受体均能影响炎症反应^[9]。n-3 PUFAs 是所有 PUFAs 中最具免疫调节活性的脂肪酸, 其调节炎症的方式可以是直接的, 也可以是间接的, 即作为类花生物质底物抑制花生四烯酸-环加氧酶衍生的类花生类物质的产生, 或通过影响转录因子的活性而改变炎症基因的表达, 或通过 COX-2 途径产生具有抗炎效应的溶胞^[10-12], 从而降低具有炎性的类二十烷酸、细胞因子、活性氧及黏附分子的表达含量。许多研究表明许多 n-6 PUFAs 衍生的类二十烷酸(前列腺素类、血栓烷类、白三烯类及相应的代谢产物)能传导炎症信号, 有助于炎症的发生发展^[2,13]。Greenland Eskimos 最先报道 n-3 系列脂肪酸对机体健康的有利影响, 发现摄食高水平海味后, 冠状动脉心脏病、哮喘、I 型糖尿病及多发性硬化等疾病发病率降低。自从这个研究结果报道以后, n-3 系列脂肪酸对机体有利作用的研究扩展到癌症、炎性肠病、风湿性关节炎及银屑病等慢性病^[11,13,14]。

类二十烷酸是炎症的关键调节物质^[15,16], 其对生物机体作用效果取决于它来源于 AA 还是 EPA。二十碳不饱和脂肪酸(EPA 和 AA)均可衍生为类二十烷酸, 但 EPA 衍生的类二十烷酸作用特性不同于 AA 衍生的类二十烷酸, AA 衍生的类二十烷酸有促炎特性^[15,17-19]。故膳食中 AA 含量增加, 因 AA 和 EPA 相互竞争催化它们形成各自类二十烷酸的相同酶(COX-2/5-LOX), 过量的 AA 改变细胞膜脂肪酸组成比例, 导致膜磷脂中 AA 占优势。在一系列

刺激之后,AA在磷脂酶的作用下从膜磷脂中释放出来,经环加氧酶的作用转换为前列腺素H₂,前列腺素H₂在前列腺素合酶的作用下反过来活化类二十烷酸,有助于炎症反应,因此膳食中摄入的n-6脂肪酸(亚油酸或花生四烯酸)具有促进炎症发生发展的作用^[11,20-22]。但n-6 PUFAs在体内也不完全是促炎的,其衍生的脂氧素就具有抗炎作用^[23]。因此,现代营养研究的不是要从摄食中消除n-6脂肪酸,而是应该在一种健康的平衡中摄入n-6及n-3脂肪酸。

3 n-6/n-3 PUFAs 比例平衡对临床疾病的治疗预防作用

近几十年来,人们逐渐意识到n-3 PUFAs和n-6 PUFAs在人类健康与疾病预防中所起的重要作用。AA衍生的n-6类二十烷酸(主要来自精炼蔬菜油,如玉米、葵花籽及红花油)增加促炎细胞因子的产生,且是促炎类二十烷酸物2-系列前列腺素的前体。而n-3 PUFAs能调控AA衍生的类二十烷酸产生。促炎细胞因子影响一系列疾病的发生发展,包括冠状动脉心脏病、关节炎、癌症等。因此,较低的n-6/n-3 PUFAs比例或较高的n-3 PUFAs水平有利于降低促炎细胞因子的产生^[24]。然而,人类现代膳食中n-6/n-3 PUFAs比例已经发生了巨大的变化,而这些变化被认为促进了炎症相关疾病的发生发展^[25]。在整个生命过程中,平衡n-6/n-3比例对内环境稳定、正常生长发育、保持健康及预防治疗慢性疾病均极其重要。

3.1 防治心血管疾病及其作用机制

冠状动脉心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)是现代致使人死亡的主因之一,且随着老龄化人口的增加及肥胖症、II型糖尿病发病率的增加,其致死率在未来会越来越高^[9]。血小板磷脂中n-6/n-3 PUFAs比例越高,CAD致死的几率越大^[2],因为细胞膜磷脂中EPA和DHA减少,而AA含量增加,来源于AA的前列腺素是致炎的,而来源于EPA和DHA的前列腺素作用效果却恰与之相反^[1]。观察性研究、随机对照实验及临床、动物和体外实验等实验结果表明,膳食中的长链n-3脂肪酸增加而非ALA的单一摄取可以降低CAD的危害性^[26]。n-3脂肪酸的心脏保护功能部分原因是由于降低了炎症细胞因子、IL-6、IL-1 β 和TNF- α 产量^[27],ApoE基因缺失的小鼠饮食中n-6/n-3 PUFAs比值为1.28时,通过抑制促炎因子的表达及增加主

动脉胆固醇外流而抑制动脉粥样硬化(AS)的发展^[28]。

在我国目前膳食模式下,适当提高膳食中n-3脂肪酸的摄入量,降低n-6脂肪酸的摄入量,使n-6/n-3 PUFAs比值降低至17.4:1以下,从而可以降低患心血管疾病的风险,显示出对心血管疾病的保护效应^[29]。PUFAs对心血管系统的调节和保护作用主要通过以下几种途径:调节血脂、调节糖代谢、抗心率不齐、抗高血压、抗炎等,影响细胞膜脂肪酸组成,从而作用于下游信号通路,发挥心脏保护功能^[30]。

3.2 防治癌症及其作用机制

流行病学研究表明^[31],以海洋鱼油为主要脂肪来源的格陵兰爱斯基摩人,其癌症发病率却明显低于其他人群,其原因认为是与食物中n-3和n-6多不饱和脂肪酸比例有关。n-6和n-3脂肪酸比例的失衡是导致心血管疾病、癌症等许多慢性疾病的重要原因之一。在确保脂肪酸摄入量适宜的情况下,脂肪酸摄入平衡才有利于健康。

结直肠癌是人类第三大癌症,其致死率居第四位,7.6%的癌症死亡率与其有关。Reddy和Sugie^[32]发现和仅仅饲喂23.5%的玉米油(corn oil, CO)的日粮相比,随着日粮中鲱油(memhaden oil, MO)比例(17.6% CO + 5.9% MO, 11.8% CO + 11.8% MO, and 5.9% CO + 17.6% MO)的不断升高,动物患结肠癌的风险降低,表明膳食中n-3/n-6比例的升高抑制结肠癌发病率。其作用机制主要是通过参与显著减少L-重氮丝氨酸诱导癌前病变的发展、减少n-6脂肪酸掺入剂量而改变脂肪酸掺入结肠粘膜细胞和肿瘤微粒体中的剂量、EPA和DHA不会兴奋蛋白激酶C^[13]。肺癌因其发病率及转移率高而成为最常见的癌症之一,致死率极高。目前可用的药物疗法和其他疗法的药效低且具有副作用,因此开发额外有效又安全的癌症治疗方法就显得迫在眉睫。Xia等^[33]提出用遗传方法来修改n-6/n-3比例,发现当细胞中n-6/n-3脂肪酸比例从相对较高到较低或者平衡变化时,对A549细胞发病可能性产生抑制作用。正是因为n-6和n-3脂肪酸在癌症转移中作用的不同甚至是相反使得n-6/n-3脂肪酸在癌症控制中非常重要。体内和体外动物实验均显示n-6/n-3脂肪酸比例的变化影响前列腺癌的发展。海产来源n-3脂肪酸,如EPA和DHA,可能会对前列腺癌的发展产生抑制作用^[34-37]。尽管Leitzmann等^[38]指出LA和AA摄取

与患前列腺癌的风险没有相关性,但 AA 能刺激前列腺癌细胞系中 LNCaP 和 PC-3 的产生,长链 n-6 脂肪酸促进人类前列腺肿瘤细胞的生长,其原因可能是抑制经 LA 衍生的 AA 在 COX-2 的作用下生物合成类二十烷酸^[39]。Kobayashi 等^[40]发现,饲喂 n-6/n-3 脂肪酸比例为 1:1 时,老鼠 LAPC-4 肿瘤生长和血清前列腺特异性抗原水平都降低。这其中的机制可能就存在于血清和细胞膜 n-6/n-3 脂肪酸比例,一方面,和摄取 n-6 脂肪酸日粮相比,摄取 n-3 脂肪酸日粮老鼠血清中 DHA 和 EPA 含量升高、AA 和 LA 含量降低;另一方面,和 n-6 日粮组相比(3.9),n-3 日粮组老鼠 LAPC-4 肿瘤细胞膜 AA/(EPA + DHA)比例(0.23)显著降低。乳腺癌是一种与膳食脂肪关系极为密切的肿瘤,Shannon 等^[41]的实验结果阐述 n-3 脂肪酸对乳腺癌有积极作用,且平衡 n-6/n-3 PUFAs 对治疗乳腺癌是非常重要的。不同比例 n-6/n-3 PUFAs 可能通过调节雌激素水平、影响雌激素信号通路及乳腺癌相关基因表达来影响乳腺癌的发生发展^[42-44]。雌激素水平及血清雌二醇的浓度被认为是乳腺癌发生发展的主要决定因素。

3.3 防治其他疾病及作用机制

人类心理压力将诱导促炎细胞因子,如干扰素- γ 、TNF- α 、IL-6 和白介素-10 的产生。外周血中比例不平衡的 n-6/n-3 PUFAs 导致促炎细胞因子和类二十烷酸的过量产生。Tiemeier 等^[45]发现血浆脂肪酸组成比例与老年抑郁相关,当比例高达 7.2:1 时,被实验人员患抑郁性疾病。Kiecolt-Glaser 等^[46]同样发现,膳食中 n-6/n-3 PUFAs 比例高时可能会增加老年人患抑郁症及炎症性疾病的风险。EPA 和 DHA 通过封闭 NF- κ B 通路显著降低脂多糖诱导的 TNF- α 表达^[47]。

溃疡性结肠炎是一种以腹痛腹泻、粘液脓血等为主要症状的慢性非特异性炎症性肠病。近年来,该病的发病率呈逐年上升的趋势,严重影响人们的生活。多不饱和脂肪酸因其在体内的众多生理作用而与结肠炎的发病较为密切,膳食中适宜的 n-6/n-3 PUFAs 可缓解结肠炎。为了探讨不同配比 PUFA 对葡聚糖硫酸钠诱导的大鼠溃疡性结肠炎的作用,曹文婷等^[48]选取 40 只雄性 SD 大鼠,将其随机分为对照组、葡聚糖硫酸钠模型组及 3 个 PUFA 组(n-6/n-3 PUFAs 比值分别为 1:1、5:1、10:1),结果显示 n-6/n-3 PUFAs 比值为 5:1 时对大鼠溃疡性结肠炎有明显的缓解作用,其作用机制可能是与提高血清 SOD 活性、降低结肠炎大鼠血清 MAD 含量、减轻氧

自由基和脂质过氧化作用,提高抗炎因子 IL-10、降低血清中促炎因子 IL-6 和 IL-1 β 水平有关。

4 n-3 PUFAs 的抗肿瘤作用机制

脂肪酸的摄入与肿瘤的发生发展密切相关,不同类型的 PUFAs 对肿瘤的发病具有不同影响,其中 n-3 PUFAs 具有抑制肿瘤发生发展及诱导肿瘤细胞凋亡等一系列抗肿瘤作用,而 n-6 PUFAs 的作用恰与之相反,具有促进肿瘤发生发展的作用^[49-51]。PUFAs 是生物膜的重要组成成分,膜磷脂中 n-6/n-3 比例直接影响生物膜的生物活性及生理功能。n-3 PUFAs 主要通过以下几个方面来发挥抗肿瘤作用:①通过受体介导的 Gi 蛋白-耦联信号转导通路降低细胞中 cAMP 含量,抑制肿瘤细胞对 LA 的摄取和转运;②与 LA 竞争代谢过程中相同的酶(Δ 5、 Δ 6 去饱和酶和碳链延长酶),从而减少 AA 的产生;③与 AA 竞争膜磷脂 2-酰基结合位点,加大肿瘤细胞对 n-3 PUFAs 的摄取,最终导致肿瘤细胞膜磷脂中 n-6/n-3 PUFAs 比例降低,改变膜生物特性,影响膜表面酶活性、受体表达及离子通道的功能,促使肿瘤细胞内蛋白代谢、信号转导及细胞周期调控等一系列过程受到干扰;④还可通过调节脂筏、细胞膜穴样内陷胆固醇及鞘磷脂含量和膜脂微区结构与功能,通过一些信号蛋白及 IGF-1R 作用于下游信号通路,发挥抗肿瘤作用;⑤通过抑制 5-LOX 和 COX-2 的表达来促进细胞凋亡,因高表达 5-LOX 和 COX-2 可以抑制肿瘤细胞凋亡^[52-55]。

5 膳食脂肪酸平衡

在饮食中提高 n-3 PUFAs 摄入量以维持合理的 n-6 和 n-3 PUFAs 膳食比例是十分必要的。多项研究表明,比例平衡的 n-6/n-3 PUFAs(而非这两系列脂肪酸单一浓度)对慢性疾病及癌症的发生发展更为重要,且人体对 n-6/n-3 PUFAs 比例的最佳需求随着疾病的改变而改变,但较低比例的 n-6/n-3 PUFAs 对慢性疾病的预防治疗作用更明显。

人的饮食习惯在青少年时代就已形成,而青少年时期缺乏对膳食脂肪酸平衡的认识,且脂肪沉滞性动脉硬化等病症倾向于在青少年时期形成,故人类膳食脂肪酸不平衡易导致各种疾病。目前,随着植物油消费量的增加,渔业消费的降低且喂养动物肉、禽、鱼和蛋等产品均富含 n-6 而缺乏 n-3 脂肪酸,甚至人工栽培的蔬菜中 n-3 系列的脂肪酸少于野生的植物,结果人类膳食中 n-6/n-3 PUFAs 之间

的比例严重失调,已严重偏离为 25:1,甚至为 30:1^[56]。而目前国际上关于最佳 n-6/n-3 PUFAs 推荐值尚未统一:FAO 推荐比例为 5~10:1,国际脂类学会为 4~6:1,欧盟食品科学委员会为 4~4.5:1,美国为 2.3:1,日本为 4:1,加拿大为 5~6:1^[57-60],中国营养学会在《中国居民膳食营养素参考摄入量》中提出 n-6/n-3 PUFAs 适宜比值为(4~6):1^[61]。

6 结语

近年来,对 n-6/n-3 PUFAs 比例对慢性疾病的防治及作用机制的研究取得一定进展,但研究的空白仍然存在:慢性疾病具有多基因性及多因素性,因此 n-6/n-3 PUFAs 防治慢性疾病时的适宜比例取决于疾病的严重程度,不能统一;n-6 和 n-3 PUFAs 成分众多,将其作为整体研究较多,对其有效成分如 LA、ALA、AA、EPA 和 DHA 的研究较分散,从而对其作用机制的阐述不尽相同;对 n-3 PUFAs 的生理功能的研究已趋近成熟,而对 n-6 PUFAs 的生理功能研究较少,限制 n-6/n-3 PUFAs 机理的透彻阐述;n-6/n-3 PUFAs 对慢性疾病的研究主要集中在动物试验或体外模型上,临床方面的研究薄弱;平衡膳食中 n-6/n-3 PUFAs 对慢性疾病的预防和治疗十分重要,需增强关于膳食中提高 n-3 脂肪酸并降低 n-6 脂肪酸改善健康的意识。

由于经膳食进入体内的 ALA 转化为生物活性较强的 EPA 和 DHA 的效率较低,健康成年男性经膳食进入体内的 ALA 只有约 8% 的含量转化生成成为 EPA,其中 0~4% 被进一步转化生成 DHA,而健康成年女性约有 21% 的 ALA 转为 EPA,其中 9% 转为 DHA^[62]。并且,膳食中 n-6 和 n-3 脂肪酸含量可能会影响 ALA 转化生成成为 EPA 和 DHA 的效率。未来研究重点应放在人工生物合成 EPA 和 DHA,推荐摄入量,提高 n-6 和 n-3 PUFAs 防治疾病的效率。

参考文献

- 1 Simopoulos AP. Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food Rev Int*, 2004, 20:77-90.
- 2 Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56: 365-379.
- 3 Shearer GC, et al. Detection of omega-3 oxylipins in human plasma and response to treatment with omega-3 and ethyl esters. *J Lipid Res*, 2010, 51:2074-2081.
- 4 Seo T, et al. n-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16:11-18.

- 5 Kaur N, et al. Essential fatty acids as functional components of foods-a review. *J Food Sci Technol*, 2012, 12:677.
- 6 Chioléro RL, Berger MM. Omega-3 fatty acids in acutely ill patients. *Clin Nutr Sup*, 2007, 2:9-10.
- 7 Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharm*, 2006, 60:502-507.
- 8 Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol*, 2011, 44:203-215.
- 9 Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*, 2010, 21:781-792.
- 10 Duan YH(段叶辉), et al. Review on the regulatory mechanisms of n-3 pufas on lipid metabolism and inflammation-immunity. *Biotechnology Bulletin* (生物技术通报), 2012, 3: 28-34.
- 11 Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83: 1505S-1519S.
- 12 Chapkin RS, et al. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostag Leukotr Ess*, 2009, 81:187-191.
- 13 Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*, 2008, 233:674-688.
- 14 Simopoulos AP, Facn MD. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21: 495-505.
- 15 Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. *Biochimie*, 2009, 91:791-795.
- 16 Tilley SL, et al. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*, 2001, 108:15-23.
- 17 Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostag Leukotr Ess*, 2007, 77:327-335.
- 18 Serhan CN, et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol*, 2003, 171:6856-6865.
- 19 Gewirtz AT, et al. Lipoxin A4 analogs attenuate induction of intestinal epithelial proinflammatory gene expression and reduce the severity of dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Immunol*, 2002, 168:5260-5267.
- 20 Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85:1171-1184.
- 21 Thies F, et al. Dietary supplementation with γ -linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr*, 2001, 131:1918-1927.
- 22 Wang D, Dubois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut*, 2006,

- 55;115-22.
- 23 Hibbeln JR, *et al.* Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83:1483S-1493S.
- 24 Ferrucci L, *et al.* Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocr Metab*, 2006, 91:439-446.
- 25 Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and mental health. *Brit J Psychiat*, 2005, 186:275-277.
- 26 Wang CC, *et al.* n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84:5-17.
- 27 Zhao G, *et al.* Dietary α -linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85:385-391.
- 28 Zhang Q(张琼). The mechanisms of varying the ratios of n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids on atherogenesis in apolipoprotein E deficient mice. Jinan: Shandong Normal University(山东大学), PhD. 2009.
- 29 Dai XW(代小维), *et al.* Association of dietary n-6/n-3 fatty acid ratio and the risk factors of cardiovascular disease in adults in Guangzhou. *Acta Nut Sin* (营养学报), 2012, 34:114-118.
- 30 Hu R(胡锐), Li BL(李宝莉). The role and mechanism of polyunsaturated fatty acids on the cardiovascular system. *Northwest Pharm J*(西北药学杂志), 2008, 23:118-120.
- 31 Wang XX(王心昕), *et al.* The research progress in the relationship between dietary fat intake and fatty acid composition and cardiovascular and cerebrovascular diseases. *J Kunming Med Univ*, 2012, 6:154-158.
- 32 Reddy BS, Sugie S. Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res*, 1988, 48:6642-6647.
- 33 Xia SH, *et al.* Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by downregulation of cell adhesion/invasion-related genes. *Carcinogenesis*, 2005, 26:779-784.
- 34 Leitzmann MF, *et al.* Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80:204-16.
- 35 Terry P, *et al.* Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*, 2001, 357:1764-1766.
- 36 Augustsson K, *et al.* A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidem Biomar*, 2003, 12:64-67.
- 37 Leitzmann MF, *et al.* Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80:204-216.
- 38 Leitzmann MF, *et al.* Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80:204-16.
- 39 Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 83:217-244.
- 40 Kobayashi N, *et al.* Effect of altering dietary n-6/n-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin e2. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:4662-4670.
- 41 Shannon J, *et al.* Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a casecontrol study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85:1090-1097.
- 42 Wang J(王静), *et al.* Effect of n-6/n-3 PUFA dietary of different constituent ratio on expressions of CYP17, CYP19 mRNA in rat breast tissues of MNU-induced breast cancer. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae* (第三军医大学学报), 2007, 29:674-677.
- 43 Rosch S, *et al.* Prostaglandin E2 induces cyclooxygenase-2 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through activation of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinases. *Biochem Bioph Res Co*, 2005, 338:1171-1178.
- 44 Wang J(王静). Study of different ratios of dietary n-6/n-3 PUFA on occurrence and progression of breast cancer and relating mechanism. Chong Qing: The Third Military Medical University(第三军医大学), MeD. 2007.
- 45 Tiemeier H, *et al.* Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the rotterdam study. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78:40-46.
- 46 Kiecolt-Glaser JK, *et al.* Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosom Med*, 2007, 69:217-224.
- 47 Frasare-Smith N, *et al.* Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiat*, 2004, 55:891-896.
- 48 Cao WT(曹文婷), *et al.* Effects of polyunsaturated fatty acids ratios on rats with DSS-induced colitis. *Chin J Public Health*(中国公共卫生), 2013, 29:538-540.
- 49 Yu FL, *et al.* Studies on the chemopreventive potentials of vegetable oils and unsaturated fatty acids against breast cancer carcinogenesis at initiation. *Eur J Cancer Prev*, 2004, 13:239-248.
- 50 Stillwell W, Jenks L. International workshop on cellular and molecular aspects of ω -3 fatty acids and cancer. *J Lipid Res*, 2002, 43:1579-1580.
- 51 Escrich E, *et al.* Dietary polyunsaturated n-6 lipids effects on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors. *J Nutr Biochem*, 2001, 12:536-549.