

# n-3 多不饱和脂肪酸改善糖脂代谢的研究进展

何李琳,陈晓倩,章宇\*

浙江大学生物系统工程与食品科学学院,杭州 310058

**摘要:**糖脂代谢的稳态调控是维持机体基本生命活动的基础,糖脂代谢的紊乱与糖尿病、肥胖、脂肪肝、心血管病及细胞异常增殖的发生和发展密切相关。富含生物活性 n-3 多不饱和脂肪酸的鱼油具有调控糖脂代谢紊乱的功能,然而其作用是复杂多方面的,目前对其靶点和分子作用机制的理解尚不全面。本文结合近年来国内外的最新研究进展,综述了 n-3 多不饱和脂肪酸对生物体糖代谢和脂代谢的影响。

**关键词:**多不饱和脂肪酸;糖代谢;脂代谢;肠道微生物;神经系统

中图分类号:R965;R151.1;Q547

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.9.030

## Research Progress of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Glucose and Lipid Metabolism

HE Li-lin, CHEN Xiao-qian, ZHANG Yu\*

*College of Biological Systems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China*

**Abstract:** The steady state regulation of glycolipid metabolism is the basis of maintaining the basic life activities of the body. The disorder of glycolipid metabolism is closely related to the occurrence and development of diabetes mellitus, obesity, fatty liver, cardiovascular disease and abnormal cell proliferation. Fish oil, enriched in bioactive n-3 polyunsaturated fatty acids, has therapeutic value for the treatment of glucose metabolism and lipid metabolism disorders. But the role of n-3 polyunsaturated fatty acids is complex and multifaceted, and the current understanding of its cellular targets and molecular mechanism of action is still incomplete. This review discusses recent evidence on how n-3 polyunsaturated fatty acids modify the glucose and lipid metabolism.

**Key words:** polyunsaturated fatty acids; glucose metabolism; lipid metabolism; gut microbiota; nervous system

n-3 多不饱和脂肪酸(n-3 polyunsaturated fatty acid, n-3 PUFA)是人体必需脂肪酸以及维持细胞结构和功能的重要组成成分,其对生物体的有益调节作用,近年来备受营养与慢性病研究领域关注<sup>[1,2]</sup>。以二十碳五烯酸(Eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid, DHA)为代表的 n-3 多不饱和脂肪酸,主要来源于海洋生物,如鲑鱼、鲱鱼、鲭鱼、金枪鱼和沙丁鱼<sup>[3]</sup>。此外,植物来源的 $\alpha$ -亚麻酸( $\alpha$ -linolenic acid, ALA)能够在生物体内转化为 EPA 和 DHA,但转化率是有限的。根据性别不同,男性体内 EPA 和 DHA 的转化率分别在 4%~8% 和 0~4% 范围内,而在女性中 EPA 和 DHA 的转化率则为 21% 和 9.2%<sup>[4]</sup>。

众所周知,生物体内的糖脂代谢平衡对于维持基本生命活动起着至关重要的作用。越来越多的研

究表明,富含 n-3 多不饱和脂肪酸的膳食摄入能够有效改善糖脂代谢,对防御心血管等慢性疾病具有潜在有益效果。研究其对糖脂稳态的健康贡献与相关机制,积极探索营养干预新策略,是预防及控制糖脂紊乱的重要科学问题。本文结合近年来国内外的研究概况,重点论述 n-3 多不饱和脂肪酸对糖脂代谢的调控作用及分子机制。

### 1 多不饱和脂肪酸对糖代谢的影响

细胞中葡萄糖的摄取是代谢、生长和体内能量平衡的基本过程。流行病学研究和体外研究相继表明,n-3 多不饱和脂肪酸具有促进葡萄糖摄取、调节胰岛素抵抗等生物学功能。

#### 1.1 促进葡萄糖转运体(GLUT1 和 GLUT4)表达

葡萄糖分子高度亲水,无法自由通过疏水的生物膜,其进出细胞需要依靠膜上的葡萄糖转运蛋白(GLUTs)完成,其中 GLUT1 是红细胞和血脑屏障中最主要的葡萄糖转运蛋白,并且普遍存在于基础水

平的葡萄糖摄取<sup>[5,6]</sup>, GLUT4 对胰岛素有反应, 是肌肉和脂肪组织的主要葡萄糖转运蛋白<sup>[7,8]</sup>。葡萄糖转运体表达降低和移位能力下降, 被认为是糖代谢受阻的分子机制。

有研究发现用 DHA 和 EPA 培养大鼠原代脑内皮细胞后, 葡萄糖摄取和 GLUT1 蛋白表达均显著增加, 认为 n-3 PUFA 可能通过改变 GLUT1 蛋白表达来调节血脑屏障内皮细胞的脑葡萄糖转运<sup>[9]</sup>。Bargut 等人研究表示高脂饮食会造成小鼠肥胖和胰岛素抵抗, 引起糖耐受不良, 而鱼油饲料的摄入能够减少小鼠体重的增长, 改善糖耐受不良, 提高糖代谢因子 GLUT4 的表达<sup>[10]</sup>。也有研究表明用 EPA (0.5 g/kg 体重) 喂养自发性糖尿病大鼠 9 周后, 脂肪组织中的 GLUT4 表达仅有轻微的影响, 而在骨骼肌中发现有显著上调<sup>[11]</sup>。

### 1.2 提高胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗

胰岛素能结合细胞表面受体, 导致胰岛素受体底物 (Insulin receptor substrate, IRS) 蛋白酪氨酸残基的磷酸化, 并影响下游效应器 AKT 磷酸化<sup>[12]</sup>。

在大鼠实验中, 缺乏 n-3 多不饱和脂肪酸的饮食会导致葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗、减少胰岛素受体及 AKT 磷酸化<sup>[13,14]</sup>。对于饲喂高糖高脂饲料的肥胖大鼠, 补充 ALA、EPA、DHA 八周之后, 胰岛素敏感性得到改善<sup>[15]</sup>。Lionetti 等人用含有鱼油的高脂饲料喂养大鼠 6 周后, 肌肉组织中 IRS1 表达增加, 和胰岛素敏感性的提高结果相一致<sup>[16]</sup>。在高脂饲养的小鼠模型中, 鱼油的补充摄入也能够提高其对胰岛素的敏感性, 能上调肌肉组织中胰岛素受体底物 1 (Insulin receptor substrate-1, IRS1)、糖原合成酶 1 (Glycogen synthase-1, GYS1) 基因水平, 这些基因是促进机体对葡萄糖利用的分子靶点<sup>[17-19]</sup>。此外, 一项横断面研究表明, 在正常体重人群中, ALA 摄入与低胰岛素抵抗发病率相关<sup>[20]</sup>。对于超重的 2 型糖尿病患者, 补充 EPA (2 g/d) 3 个月能够降低空腹血糖、胰岛素、糖化血红蛋白、和胰岛素抵抗指数<sup>[21]</sup>。众多的文献研究提供有力的证据表明, 增加鱼类或富含 n-3 多不饱和脂肪酸食物的摄入比例可改善生物体胰岛素抵抗, 显著降低 2 型胰岛素抵抗的罹患风险<sup>[22,23]</sup>。

### 1.3 调节胰高血糖素样肽 1 的分泌

胰高血糖素样肽 1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是由肠道 L 细胞分泌的一种激素, 能促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的同时减少胰岛  $\alpha$  细胞分泌

胰高血糖素, 从而降低血糖<sup>[24]</sup>。因此, 已有 GLP-1 类似物作为治疗糖尿病的药物上市。

DHA 灌胃 KK-A(y) 糖尿病小鼠四周, 能够增加血浆 GLP-1 浓度, 降低非空腹血糖浓度<sup>[25]</sup>。在 ddY 小鼠中, EPA 能促进 G 蛋白受体介导的 L 细胞中 GLP-1 的释放, 促进胰腺  $\beta$  细胞的胰岛素分泌, 以改善外周胰岛素反应<sup>[26]</sup>。在体外分离的小鼠胰腺组织中, ALA 可以通过对胰腺的直接作用以及通过 GLP-1 介导的间接机制促进  $\beta$ -细胞分泌胰岛素<sup>[27]</sup>。这些结果都暗示 n-3 多不饱和脂肪酸通过上调 GLP-1 释放从而促进胰岛素分泌, 降低血糖含量。

## 2 多不饱和脂肪酸对脂代谢的影响

脂质以多种形式存在于各种组织中, 起着保护机体、提供能量的生物学作用。脂代谢失调可以引发多种疾病, 如肥胖、炎症等。有研究证实 n-3 多不饱和脂肪酸能够通过调节脂肪因子表达、脂合成酶活性等调控脂代谢。

### 2.1 调节脂肪因子的产生

海洋来源的 n-3 多不饱和脂肪酸可以缓解肥胖过程中发生的脂肪因子调节异常<sup>[28,29]</sup>, 主要包括在能量稳态中起关键作用的脂连蛋白、瘦素和爱帕琳肽。

#### 2.1.1 脂联素

脂联素是一种重要的脂肪因子, 可减少脂肪储存, 促进脂肪利用<sup>[30]</sup>。Oster 等<sup>[31]</sup>发现 DHA (125  $\mu\text{M}$ , 24 h) 能够诱导 3T3-L1 脂肪细胞中脂联素基因表达和蛋白分泌, 但 EPA 无类似作用。也有研究发现, 在 3T3-L1 细胞成熟早期 (诱导分化 8 天), 用 EPA (100  $\mu\text{M}$ ) 和 DHA (50  $\mu\text{M}$ ) 处理 48 小时, 脂联素表达增加, 而在成熟晚期 (诱导分化 12 ~ 16 天) 后没有显著的效果<sup>[32]</sup>。这些研究结果表明, n-3 多不饱和脂肪酸对脂联素的调节可能是剂量和时间依赖的, 并且可能受脂肪细胞的分化成熟阶段的影响。

#### 2.1.2 瘦素

众所周知, 瘦素在生物体内控制食欲和能量消耗中起关键作用。体外培养研究已经观察到 EPA 能上调 3T3-L1 脂肪细胞<sup>[33]</sup>和原代大鼠脂肪细胞<sup>[34]</sup>中瘦素蛋白水平表达。另有研究指出 EPA 和 DHA 对 3T3-L1 脂肪细胞中瘦素表达的调控是有差异的, EPA 是瘦素的兴奋剂, 而 DHA 没有任何显著效果<sup>[32]</sup>。有研究报道, 用高度纯化的 EPA (1g/kg 体重) 灌胃大鼠, 35 天后在肥胖大鼠中瘦素水平显

著上调,而在瘦大鼠中则显著降低<sup>[35]</sup>。这些数据揭示 n-3 多不饱和脂肪酸的种类、作用的剂量、持续时间以及研究模型的生理状态,都会影响瘦素的代谢状态。

### 2.1.3 爱帕琳肽

爱帕琳肽 (Apelin) 由脂肪细胞生成,具有抗肥胖、抗糖尿病等潜在作用。Apelin 能够促进骨骼肌线粒体产热、脂肪酸氧化以及胰岛素刺激的葡萄糖摄取<sup>[36]</sup>。有研究发现 EPA 处理刺激培养的脂肪细胞<sup>[37]</sup>和肌细胞中 Apelin 表达均上调<sup>[38]</sup>。在高脂喂养 35 天的大鼠中补充 EPA (1 g/kg 体重) 能增加脂肪组织中 Apelin mRNA 水平<sup>[39]</sup>。

## 2.2 调节脂合成酶的活性

生物体内甘油三酯的积累程度是通过实现脂质分解和合成之间的动态平衡来确定的<sup>[40]</sup>。n-3 多不饱和脂肪酸已被证实为是脂合成酶的调节剂,能够调节白色脂肪组织中的脂质生成。

在 3T3-L1 细胞中,DHA 和 EPA 能够降低硬脂酰 CoA 去饱和酶 (Stearoyl-CoA desaturase, Scd)-1 基因表达和蛋白表达水平<sup>[41,42]</sup>。同样在 3T3-L1 细胞中,也有研究发现浓度为 150  $\mu\text{M}$  的 EPA 作用 48 小时后能够下调甘油三磷酸脱氢酶的表达,它是另一种在脂肪生成中发挥作用的酶<sup>[43]</sup>。此外,将含有 45% DHA 和 15% EPA (替代 15% 的膳食脂质) 的饲料喂养脂肪组织中特异性敲除 PPAR $\gamma$  的小鼠 42 天,Scd-1 表达下调<sup>[44]</sup>。脂蛋白脂肪酶 (Lipoprotein lipase, LPL) 是负责脂肪组织中毛细血管内皮细胞中的乳糜微粒和极低密度脂蛋白-甘油三酯 (VLDL-TG) 脂解的主要作用酶。研究表明 EPA 和 DHA 能增加 LPL 活性并加速生物体内甘油三酯的清除<sup>[45]</sup>。总之,细胞模型和动物模型中的研究均指出 n-3 多不饱和脂肪酸在下调脂合成酶基因表达中的重要性,从而减少脂肪生成和脂肪堆积。

## 2.3 影响脂肪细胞增值和分化

脂肪细胞由前脂肪细胞增值分化而成,主要受转录因子家族 C/EBPs 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 的调控。其中 C/EBP $\beta$  和 C/EBP $\alpha$  (参与脂肪形成的早期阶段,C/EBP $\beta$  的活化能激活 C/EBP $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的表达。C/EBP $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  都是用于维持末端脂肪细胞分化的主要转录因子,其协调激活具有脂肪细胞表型基因的表达<sup>[46]</sup>。

Kim 等<sup>[47-49]</sup>认为 DHA (25 ~ 200  $\mu\text{M}$ ) 作用下能

抑制脂肪细胞的分化且具有剂量依赖性,细胞中脂滴数量和体积大小也有减少。进一步研究发现,DHA 和 EPA 在 100  $\mu\text{M}$  作用浓度下,能够减少脂肪细胞在分化过程中的脂滴聚集和 PPAR $\gamma$  基因的表达。在动物实验中,膳食中低剂量的 n-3 多不饱和脂肪酸摄入能够下调小鼠脂肪组织中的细胞数量,这被认为是造成脂肪组织重量减少的主要原因之一<sup>[50]</sup>。以上研究都证明 n-3 多不饱和脂肪酸能够通过下调关键转录因子的表达来抑制脂肪细胞的增值分化。

## 2.4 促进白色脂肪米色化

哺乳动物体内存在两种脂肪,即白色脂肪和棕色脂肪。白色脂肪主要存在于皮下、腹腔、内脏等处,占体重的 10%<sup>[51]</sup>,以脂肪形式储存机体剩余能量;而棕色脂肪主要分布在婴儿颈部、主动脉周围、心脏等区域,约占体重的 2% 以下,其中分布着大量的线粒体及特有的解偶联蛋白 1 (uncoupling protein-1, UCP-1),能解偶联呼吸过程中的氧化磷酸化作用,消耗能量产生热量,被称为非颤栗性产热<sup>[52]</sup>。近年来,有研究发现体内白色脂肪组织在一定条件下如冷暴露、鸢尾素刺激时,会出现类似棕色脂肪组织的表型,能增加全身的新陈代谢,具有产热功能,这一现象被认为是“白色脂肪米色化”<sup>[53]</sup>。

有研究表明 n-3 多饱和脂肪酸 DHA 和 ALA (200  $\mu\text{M}$ , 24 h) 能增加 3T3-L1 细胞中 PPAR $\gamma$  协同刺激因子 1- $\alpha$  (proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1- $\alpha$ ) 和核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1) 的 mRNA 表达,PGC1- $\alpha$  和 NRF1 都被认为是线粒体产热过程中的重要转录因子<sup>[54]</sup>。同样 Bargut 等<sup>[55]</sup> 研究发现鱼油饲料的摄入能够促进肥胖小鼠棕色脂肪组织生热基因 PGC1 $\alpha$  和 UCP1 的表达<sup>[10]</sup>。此外,最近的一项研究揭示 EPA 不仅能够增加线粒体 DNA 含量和线粒体产热基因 PGC1- $\alpha$  和 NRF1 的表达,而且能够增加大鼠腹股沟脂肪细胞在分化过程中的 UCP1、UCP2、UCP3 和 Cidea mRNA 表达。重要的是,当将 EPA 作用于成熟腹股沟脂肪细胞时,没有发现这种作用,表明 EPA 能促进分化过程中的脂肪细胞米色化。

## 3 多不饱和脂肪酸对肠道微生物和炎症反应的影响

近十多年来,随着高通量测序技术与宏基因组学的快速发展,以肠道微生物为切入点探索代谢性

疾病的发病机制已成为国际上的研究热点<sup>[56]</sup>。Backhed 等<sup>[57]</sup>发现,将正常小鼠肠道微生物接种到无菌小鼠体内饲养 14 天后,与无菌小鼠相比,被接种肠道微生物的小鼠在食物摄入量减少的情况下,总体脂和附睾脂肪含量都有不同程度的增加,并且肠道内拟杆菌门(*Bacteroidetes*)微生物数量上升、厚壁菌门(*Firmicutes*)微生物数量下降。该结果说明肥胖的发生与小鼠肠道微生物组成有关,为进一步揭示糖脂代谢的机制奠定坚实的基础。

n-3 多不饱和脂肪酸在改善肠道微生态失调和抑制炎症反应方面发挥着重要作用<sup>[58,59]</sup>。Caesar 等<sup>[60]</sup>揭示膳食脂肪酸的类型会改变肠道微生物的组成和多样性。他们给两组小鼠分别喂养鱼油和猪油,结果发现鱼油组小鼠肠道中乳酸杆菌(*Lactobacillus*)和 AKK 菌(*Akkermansia muciniphila*)的含量高于猪油组小鼠,其中乳酸杆菌的增加能减轻炎症性肠病<sup>[61]</sup>,AKK 菌的增加能促进葡萄糖代谢,抑制白色脂肪组织巨噬细胞浸润<sup>[62]</sup>。进一步研究发现,采用粪便菌群移植法将鱼油组小鼠的肠道菌群移植到猪油组小鼠中,能减轻饱和脂肪酸引发的炎症反应<sup>[60]</sup>。另有一项小鼠研究报道,与添加油酸的饮食相比,添加 EPA 和 DHA 的饮食能显著增加小鼠厚壁菌的丰度并降低拟杆菌的丰度<sup>[63]</sup>。另外,n-3 多不饱和脂肪酸可以分别通过增加双歧杆菌(*Bifidobacteria*)数量、降低肠杆菌(*Enterobacteria*)数量来改变肠道微生物的组成<sup>[64]</sup>,前者能降低肠道通透性<sup>[65]</sup>,后者则会增加肠道通透性<sup>[66]</sup>。Myles 等<sup>[67]</sup>研究指出,n-3 多不饱和脂肪酸可以通过抗炎作用调控孕鼠后代的肠道微生物群组成和炎症反应。而在人群实验中,未经胰岛素治疗或抗糖尿病药物治疗的患者每周补充 100 克沙丁鱼(约 3 克 EPA 和 DHA)6 个月后,沙丁鱼组患者肠道中厚壁菌/拟杆菌(*Firmicutes/Bacteroidetes*)比率下降<sup>[68]</sup>。

这些研究表明,n-3 多不饱和脂肪酸的膳食补充对于生物体肠道微生物组成和免疫系统的正常发育是至关重要的,未来需要更多的临床试验研究来进一步分析它们之间的相互作用关系。

## 4 多不饱和脂肪酸对神经系统的影响

n-3 多不饱和脂肪酸的膳食摄入不足会造成与神经传递受损和脑葡萄糖利用受损相关的神经传感障碍,特别是在脑发育的围产期。

动物实验研究指出,小鼠和大鼠在妊娠期饮食

中缺乏 n-3 多不饱和脂肪酸,会降低后代脑中的 DHA 水平,改变小胶质细胞表型和运动性,并增加脑促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[69,70]</sup>。用缺乏 n-3 脂肪酸的饲料喂养新生小鼠,小鼠在成年期会出现空间记忆障碍<sup>[71]</sup>,而用缺乏 n-3 脂肪酸的饲料喂养断奶小鼠,小鼠成年后则不会出现空间记忆障碍<sup>[72]</sup>。Kitajka 等<sup>[73]</sup>研究证实 n-3 多不饱和脂肪酸与脑细胞色素 C 氧化酶、NADH 脱氢酶和 ATP 合成酶等脑能量代谢基因的表达水平存在着密切关系。在链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠中,n-3 多不饱和脂肪酸的膳食补充对神经病理损伤和氧化状态起着保护作用<sup>[74]</sup>。Pifferi 等<sup>[75]</sup>发现,用含有 n-3 脂肪酸(6 mg EPA、30 mg DHA/天/只)的饲料喂养成年鼠狐猴(*Microcebus murinus*)12 个月后,鼠狐猴具有更高的脑葡萄糖摄取和脑葡萄糖代谢率,在野外作业中也具有更高的探索活性,并且在 Barnes 迷宫实验中具有更低的焦虑迹象。研究结果首次证实,在非人灵长类动物中,膳食中 n-3 多不饱和脂肪酸的补充可增加脑葡萄糖的摄取和代谢,同时减少焦虑。以上研究结果表明 n-3 多不饱和脂肪酸在神经系统和能量代谢方面起着不可忽视的作用。然而,具体作用机理及调控机制仍需要科学家们进一步深入探索。

## 5 结语与展望

糖脂代谢调控是生命活动中能量调控的最基本问题。研究者们通过细胞生物学、动物生理学和流行病学统计等学科的研究方法,多层次、多角度探究多不饱和脂肪酸的代谢调控作用。n-3 多不饱和脂肪酸能有效调控生物体的糖脂代谢,但是不同种类的 n-3 多不饱和脂肪酸具体分子机制可能是不同的,因此进一步探究作用机制有助于增强对糖脂代谢紊乱疾病治疗选择的理解。这些研究成果能够指导我们的膳食结构,使我们有更合理的多不饱和脂肪酸摄入量及其搭配比例。建立有效的营养干预措施,是其防治糖脂代谢紊乱及相关代谢综合征的关键,对于人群健康促进与疾病减负具有重要指导意义。

然而目前有关 n-3 多不饱和脂肪酸改善糖脂代谢及其分子机制的科学探索仍处于起步阶段,此类研究技术还尚停留在一些常规的生化指标的测定上,通过荧光标记技术和显微技术实现相关分子靶点的动态成像来探究具体作用分子机制的研究少之

甚少。如果能够应用荧光蛋白标记目标作用位点实现活体细胞的葡萄糖蛋白转运及脂滴融合成像,用超高分辨显微技术追踪微米级甚至纳米级的实时运动过程,可加深多不饱和脂肪酸对糖脂代谢调控过程中的生物分子、胞内物质和信息流动的进一步了解,将生物体内信号通路置于一种更加直观可视的分析平台之上,为早日应用于糖脂紊乱治疗提供新的理论依据和研究资料。

#### 参考文献

- Bazinet RP, *et al.* Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease [J]. *Nat Rev Neu*, 2014, 15:771-785.
- De Caterina R, *et al.* n-3 fatty acids in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364:2439-2450.
- Lalia A, *et al.* Insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids: lost in translation? [J]. *Nutrients*, 2016, 8:329-352.
- Baker EJ, *et al.* Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 64:30-56.
- Deng D, *et al.* Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1 [J]. *Nature*, 2014, 510:121-125.
- Szablewski L, *et al.* Glucose transporters in brain: in health and in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55:1307-1320.
- James DE, *et al.* Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein [J]. *Nature*, 1988, 333:183-185.
- Birnbaum MJ, *et al.* Identification of a novel gene encoding an insulin-responsive glucose transporter protein [J]. *Cell*, 1989, 57:305-315.
- Pifferi F, *et al.* n-3 Fatty acids modulate brain glucose transport in endothelial cells of the blood-brain barrier [J]. *Prostag Leukotr Ess*, 2007, 77:279-286.
- Bargut TCL, *et al.* Mice fed fish oil diet and upregulation of brown adipose tissue thermogenic markers [J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55:159-169.
- Figueras M, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes; improvement of the inflammatory status [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19:362-369.
- Oliver E, *et al.* The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69:232-243.
- Agrawal R, *et al.* Metabolic syndrome in the brain; deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition [J]. *J Physiol*, 2012, 590:2485-2499.
- Cancelas J, *et al.* Glucose intolerance associated to insulin resistance and increased insulin secretion in rats depleted in long-chain omega3 fatty acids [J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39:823-825.
- Poudyal H, *et al.* Effects of ALA, EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24:1041-1052.
- Lionetti L, *et al.* Differential effects of high-fish oil and high-lard diets on cells and cytokines involved in the inflammatory process in rat insulin-sensitive tissues [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15:3040-3063.
- Lanza IR, *et al.* Influence of fish oil on skeletal muscle mitochondrial energetics and lipid metabolites during high-fat diet [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304:1391-1403.
- Liu X, *et al.* Eicosapentaenoic acid-enriched phospholipid ameliorates insulin resistance and lipid metabolism in diet-induced-obese mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12:109-118.
- Kalupahana NS, *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, 140:1915-1922.
- Muramatsu T, *et al.* Higher dietary intake of alpha-linolenic acid is associated with lower insulin resistance in middle-aged Japanese [J]. *Prev Med*, 2010, 50:272-276.
- Sarbolouki S, *et al.* Eicosapentaenoic acid improves insulin sensitivity and blood sugar in overweight type 2 diabetes mellitus patients; a double-blind randomised clinical trial [J]. *Singapore Med J*, 2013, 54:387-390.
- Abbott KA, *et al.* Sex-dependent association between erythrocyte n-3 PUFA and type 2 diabetes in older overweight people [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115:1379-1386.
- Wallin A, *et al.* Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes; systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35:918-929.
- Baggio LL, *et al.* Biology of incretins; GLP-1 and GIP [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132:2131-2157.
- Shida T, *et al.* Colonic delivery of docosahexaenoic acid improves impaired glucose tolerance via GLP-1 secretion and suppresses pancreatic islet hyperplasia in diabetic KK-A(y) mice [J]. *Int J Pharm*, 2013, 450(2):63-69.
- Morishita M, *et al.* Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion [J]. *J Control Release*, 2008, 132:99-104.

- 27 Wei D, *et al.* Cellular production of n-3 PUFAs and reduction of n-6-to-n-3 ratios in the pancreatic beta-cells and islets enhance insulin secretion and confer protection against cytokine-induced cell death [J]. *Diabetes*, 2010, 59:471-478.
- 28 Moreno-Aliaga MJ, *et al.* Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69:324-332.
- 29 Kang JX, *et al.* Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids [J]. *Subcell Biochem*, 2008, 49:133-143.
- 30 Turer AT, *et al.* Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications [J]. *Diabetologia*, 2012, 55:2319-2326.
- 31 Oster RT, *et al.* Docosahexaenoic acid increases cellular adiponectin mRNA and secreted adiponectin protein, as well as PPARgamma mRNA, in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2010, 35:783-789.
- 32 Prostek A, *et al.* The influence of EPA and DHA on markers of inflammation in 3T3-L1 cells at different stages of cellular maturation [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(1):1-9.
- 33 Prostek A, *et al.* The influence of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on expression of genes connected with metabolism and secretory functions of ageing 3T3-L1 adipocytes [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2016, 125:48-56.
- 34 Perez-Matute P, *et al.* Eicosapentaenoic fatty acid increases leptin secretion from primary cultured rat adipocytes; role of glucose metabolism [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288:1682-1688.
- 35 Perez-Matute P, *et al.* Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats; role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha [J]. *Br J Nutr*, 2007, 97:389-398.
- 36 Attane C, *et al.* Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice [J]. *Diabetes*, 2012, 61:310-320.
- 37 Lorente-Cebrian S, *et al.* Eicosapentaenoic acid up-regulates apelin secretion and gene expression in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54:104-111.
- 38 Bertrand C, *et al.* Effects of dietary eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation in high-fat fed mice on lipid metabolism and apelin/APJ system in skeletal muscle [J]. *PLoS One*, 2013, 8:78874-78883.
- 39 Perez-Echarri N, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid ethyl ester on visfatin and apelin in lean and overweight (cafeteria diet-fed) rats [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101:1059-1067.
- 40 Lodhi IJ, *et al.* Inhibiting adipose tissue lipogenesis reprograms thermogenesis and PPARgamma activation to decrease diet-induced obesity [J]. *Cell Metab*, 2012, 16:189-201.
- 41 Manickam E, *et al.* Suppressive actions of eicosapentaenoic acid on lipid droplet formation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1):57-64.
- 42 Vaidya H, *et al.* Sea cucumber and blue mussel; new sources of phospholipid enriched omega-3 fatty acids with a potential role in 3T3-L1 adipocyte metabolism. [J]. *Food Funct*, 2014, 5:3287-3295.
- 43 Kalupahana NS, *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, 140:1915-1922.
- 44 Hensler M, *et al.* The inhibition of fat cell proliferation by n-3 fatty acids in dietary obese mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10(1):1-7.
- 45 Park Y, *et al.* Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44:455-463.
- 46 Tang QQ, *et al.* Adipogenesis: from stem cell to adipocyte [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81:715-736.
- 47 Manickam E, *et al.* Suppressive actions of eicosapentaenoic acid on lipid droplet formation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1):57.
- 48 Barber E, *et al.* Comparative actions of omega-3 fatty acids on in-vitro lipid droplet formation [J]. *Prostag Leukotr Ess*, 2013, 89:359-366.
- 49 Kim HK, *et al.* Docosahexaenoic acid inhibits adipocyte differentiation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *J Nutr*, 2006, 136:2965-2969.
- 50 Ruzickova J, *et al.* Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue [J]. *Lipids*, 2004, 39:1177-1185.
- 51 Langin D, *et al.* Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes; strategies to fight the metabolic complications of obesity? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801:372-376.
- 52 Richard D, *et al.* Determinants of brown adipocyte development and thermogenesis [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34:S59-S66.
- 53 Petrovic N, *et al.* Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:7153-7164.
- 54 Flachs P, *et al.* Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat [J]. *Diabetologia*, 2005, 48:2365-2375.

- 55 Zhao M, *et al.* Eicosapentaenoic acid promotes thermogenic and fatty acid storage capacity in mouse subcutaneous adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450: 1446-1451.
- 56 Komaroff AL, *et al.* The Microbiome and risk for obesity and diabetes[J]. *JAMA*, 2017, 317(4): 355-356.
- 57 Backhed F, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718-15723.
- 58 Greiner T, *et al.* Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22: 117-123.
- 59 Duan YH(段叶辉), *et al.* The regulation of n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid ratio in physiological functions of the body[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2014, 26: 626-631.
- 60 Caesar R, *et al.* Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling[J]. *Cell Metab*, 2015, 22: 658-668.
- 61 Nishikawa J, *et al.* Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44: 180-186.
- 62 David LA, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2014, 505: 559-563.
- 63 Mujico JR, *et al.* Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110: 711-720.
- 64 Kaliannan K, *et al.* A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11276.
- 65 Cani PD, *et al.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. *Dia-betologia*, 2007, 50: 2374-2383.
- 66 Lam YY, *et al.* Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34233.
- 67 Myles IA, *et al.* Effects of parental omega-3 fatty acid intake on offspring microbiome and immunity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87181.
- 68 Balfego M, *et al.* Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation and gut microbiota in drug-naive patients with type 2 diabetes: a pilot randomized trial[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 78.
- 69 Mcnamara RK, *et al.* Mitigation of inflammation-induced mood dysregulation by long-chain omega-3 fatty acids[J]. *J Am Coll Nutr*, 2015, 34 Suppl 1: 48-55.
- 70 Madore C, *et al.* Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41: 22-31.
- 71 Moranis A, *et al.* Long term adequate n-3 polyunsaturated fatty acid diet protects from depressive-like behavior but not from working memory disruption and brain cytokine expression in aged mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26: 721-731.
- 72 Delpech JC, *et al.* Dietary n-3 PUFAs deficiency increases vulnerability to inflammation-induced spatial memory impairment[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 2774-2787.
- 73 Kitajka K, *et al.* The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2002, 99: 2619-2624.
- 74 Yadav S, *et al.* Beneficial effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on neurosensorial impairments and oxidative status in Streptozotocin induced diabetic rats[J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2014, 58: 346-353.
- 75 Pifferi F, *et al.* Long-chain n-3 PUFAs from fish oil enhance resting state brain glucose utilization and reduce anxiety in an adult nonhuman primate, the grey mouse lemur[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56: 1511-1518.