

## 油脂营养

# 不同类型 $n-3$ 多不饱和脂肪酸对心血管疾病的防治作用及其机制研究进展

马方, 杨宜婷, 陈则华

(无限极(中国)有限公司, 广州 510665)

**摘要:** 3种主要的食源性  $n-3$  多不饱和脂肪酸包括  $\alpha$ -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。综述了ALA、EPA和DHA降低甘油三酸酯水平和血小板凝集,改善炎症和氧化应激指标以及改善血管和心脏血液动力学的功能,从而对动脉粥样硬化等心血管疾病起到防治作用。此外,总结了联合使用ALA、EPA和DHA防治心血管疾病的作用,并进行了展望。

**关键词:**  $\alpha$ -亚麻酸(ALA);二十碳五烯酸(EPA);二十二碳六烯酸(DHA);心血管疾病;机制

中图分类号:TQ645.6;R54

文献标识码:A

文章编号:1003-7969(2018)02-0065-05

## Role and mechanism of different types of $n-3$ polyunsaturated fatty acids in prevention of cardiovascular diseases

MA Fang, YANG Yiting, CHEN Zehua

(Infinitus (China) Co., Ltd., Guangzhou 510665, China)

**Abstract:** Three major foodborne  $n-3$  polyunsaturated fatty acids include *alpha*-linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). The functions of ALA, EPA and DHA were reviewed, including reduction of triacylglycerol levels and platelet aggregation, relieving inflammation and oxidative stress index, and improvement of hemodynamics of blood vessel and heart, and prevention of atherosclerosis and other cardiovascular diseases. At last, the combined effects of ALA, EPA and DHA on cardiovascular diseases were summarized and prospected.

**Key words:** *alpha*-linolenic acid (ALA); eicosapentaenoic acid (EPA); docosahexaenoic acid (DHA); cardiovascular disease; mechanism

长期以来,不同种类膳食脂肪酸对于慢性疾病的作用引发了人们的兴趣。根据营养生活方式,膳食脂肪包含饱和脂肪酸(SFAs)、单不饱和脂肪酸(MUFAs)和多不饱和脂肪酸(PUFAs),其中多不饱和脂肪酸主要是  $n-3$  PUFAs 和  $n-6$  PUFAs。当今人类饮食中  $n-6$ PUFA/ $n-3$  PUFA 值偏高,已涉及许多慢性疾病,如高脂血症、高血压、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管和肾脏疾病以及炎症性疾病等<sup>[1-2]</sup>。3种主要的食源性  $n-3$  PUFAs 包括  $\alpha$ -亚麻酸

(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。EPA和DHA主要存在于海产品及植物油中,如深海鱼油、藻油等。ALA是人体内EPA和DHA的代谢前体,仅存在于植物油中,如亚麻籽油、火麻仁油、紫苏籽油等。

已有研究证明,3种  $n-3$  PUFAs,即ALA、EPA和DHA的摄入对心血管疾病的预防及治疗具有积极作用。这些脂肪酸存在于哺乳动物的细胞膜中,其不同含量影响各种细胞功能,对脂质和蛋白质代谢起调节作用<sup>[3]</sup>。 $n-3$  PUFAs可以降低血液中的甘油三酸酯(TG)水平,预防高脂血症的发生,同时可减少低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量,增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量,从而防止动脉粥样硬化的发生。本文综述了ALA、EPA和DHA

收稿日期:2017-06-08;修回日期:2017-11-22

作者简介:马方(1986),女,工程师,硕士,主要从事健康产品的开发工作(E-mail) mafang3150@163.com。

通信作者:陈则华,工程师(E-mail) Jeff.Chen@infinitus-int.com。

的生理代谢作用及调节血脂和抗动脉粥样硬化的作用特点和途径,且对3种  $n-3$  PUFAs 联合使用的作用进行总结并展望,旨在进一步理解其对心血管疾病的防治作用。

### 1 ALA、EPA 和 DHA 的生理功能

$n-3$  PUFAs 的结构特征及其生物学特性,使其在膜结构和功能、组织代谢和遗传调控中起着不同的作用。试验证明, $n-3$  PUFAs 的效果包括调节细胞和细胞器膜结构和功能,调节离子通道和细胞电生理学,调节核受体和转录因子及对花生四烯酸(AA)衍生的类花生酸的调节。

因含有长烃链和多重双键,ALA、EPA 和 DHA 都能改变脂膜的性质。一项临床研究证实,高剂量的 ALA(5.2% 能量来源于 ALA)对于内皮细胞激活的标志物(VCAM-1、ICAM-1 等)具有显著的有效作用<sup>[4]</sup>。在培养的小鼠淋巴细胞中,DHA 能够改变脂筏的分布和大小,特定化细胞膜中的脂质结构域<sup>[5]</sup>。在培养的人类 T 细胞中,EPA 也能够影响脂筏组成和功能<sup>[6]</sup>。

$n-3$  PUFAs 可以调节离子通道。在 HEK293 细胞模型中,ALA、EPA 和 DHA 能够抑制  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换剂的活性<sup>[7]</sup>。许多离子通道集中在脂筏中,膜和脂筏的物理性质能够调节离子通道活性。DHA 能够抑制神经元离子通道中的红藻氨酸受体的敏感性,也能够通过近距离相互作用改变膜蛋白功能<sup>[8]</sup>。

长链  $n-3$  PUFAs 是几种调节基因表达的核受体的天然配体,这些核受体包括过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、肝细胞核因子(HNF)、肝 X 受体(LXR)和类视黄醇 X 受体(RXR),并且还改变某些转录因子如固醇调节元件结合蛋白(SREBP)和碳水化合物反应元件结合蛋白(CREBP)的表达<sup>[9]</sup>。这些基因表达有助于  $n-3$  PUFAs 对脂质代谢的生理作用。

$n-3$  PUFAs 可以调节 AA 衍生的类花生酸的代谢。研究<sup>[10]</sup>证明, $n-3$  PUFAs 的消耗可以降低体外白细胞中一些类花生酸的合成,这些物质如 PGE<sub>2</sub>、LTB<sub>4</sub>、血栓素 B<sub>2</sub>(Thromboxane B<sub>2</sub>)等,为“致炎因子”,会加剧炎症。这种作用是由于  $n-3$  PUFAs 可以取代 AA,调控类花生酸合成的基因,并与 AA 竞争其代谢酶。

### 2 ALA、EPA 和 DHA 对心血管疾病的防治作用

已有大量的研究证实,ALA、EPA 和 DHA 对心血管疾病具有预防和治疗作用。最近一项研究<sup>[11]</sup>表明, $n-3$  PUFAs 在冠状动脉心脏病(CHD)的初级

预防中起作用。此研究对 16 个国家的 45 000 多人进行了 19 次队列研究,结果发现 3 种  $n-3$  PUFAs, ALA、EPA 和 DHA 均与降低致死 CHD 的风险有关,每种脂肪酸的浓度每增加一个标准差,相对风险便降低约 10%。Pan 等<sup>[12]</sup>发表了包括 27 项研究的分析表明,摄入足量的 ALA 可以降低心血管疾病风险。 $n-3$  PUFAs 可通过调节血脂、减少炎症、改善内皮细胞功能、抑制血栓形成的作用抑制动脉粥样硬化。EPA 同 DHA 生理应答相似,EPA 是先导,由 DHA 进行反馈调节。在人体内,ALA 可以转化为 EPA 与 DHA,但其转化效率很低,ALA 转化为 EPA 的效率仅为 8%~12%,转化为 DHA 的效率小于 1%,而且转化效率受吸烟、饮酒、压力、药物、咖啡因等多种因素干扰<sup>[13]</sup>。这说明,ALA 对心血管疾病的积极防治作用不仅是通过其代谢物 EPA 和 DHA 而发挥作用,ALA 本身可能也发挥着重要的作用。

#### 2.1 EPA 与 DHA 对心血管疾病的防治作用

##### 2.1.1 EPA 与 DHA 对脂质代谢的影响

动物实验和临床研究<sup>[14]</sup>表明,EPA 和 DHA 都可降低血液中的 TG 水平,预防高脂血症的发生。同时 EPA 和 DHA 可以降低总胆固醇水平,减少 LDL-C 含量,增加 HDL-C 含量,从而防止动脉粥样硬化的发生。

在 224 名健康男性、74 名健康男性和 56 名超重型高脂血症男性的 3 项试验中,DHA 将 TG 水平分别降低了 18%、31% 和 33%,EPA 将 TG 水平分别降低了 12%、16% 和 21%<sup>[15-17]</sup>,证明 EPA 和 DHA 都能降低 TG 水平,但 DHA 的作用更为明显。这些试验对其他脂质部分和载脂蛋白的影响较小,且不太一致。EPA 与 DHA 等长链脂肪酸可以通过与 HNF-4 $\alpha$  的配体结合域结合形成乙酰辅酶硫酯,直接调控 HNF-4 $\alpha$  的转录活性,从而参与脂肪酸、胆固醇的代谢<sup>[18]</sup>。另外,EPA 与 DHA 降低 TG 的作用可能是由于其对 SREBP 1-c 与 CREBP 等的抑制及对 PPAR $\alpha$  的促进作用,从而抑制脂肪酸的合成,降低甘油三酯酰基转移酶的活性,促进血脂的分解及清除。Vasandani 等<sup>[19]</sup>的研究显示, $n-3$  PUFAs 明显降低 LDL 受体缺陷小鼠肝脏中的 TG 和胆固醇酯水平以及血浆中载脂蛋白 B 的浓度。 $n-3$  PUFAs 可抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA-R)活性,增强脂酰辅酶 A-胆固醇酰基转移酶(ACAT)的活性,从而抑制胆固醇的生物合成,增加游离胆固醇向胆固醇酯转化;同时能够刺激胆固醇转化成胆汁酸等物质排出体外,从而有

效降低总胆固醇的水平<sup>[20]</sup>。*n*-3 PUFAs 具有降低 LDL-C 和超低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C), 增加 HDL-C 的作用。另外有试验证实 DHA 可提高 HDL-C 和/或载脂蛋白 A-1(ApoA-1) 水平<sup>[15]</sup>。并且, DHA 提高 HDL-C 浓度, 主要是由于粒径增加而不是数量<sup>[21]</sup>。EPA 与 DHA 对 LDL-C 和/或 HDL-C 影响的差异性的临床相关性尚不清楚, 但这些差异表明这些脂肪酸对脂质代谢的作用有所不同。

### 2.1.2 EPA 与 DHA 对炎症和氧化应激的影响

*n*-3 PUFAs 的生物学效应可以改变几种炎症和氧化应激途径。*n*-3 PUFAs 可以减少人和大鼠淋巴细胞的增殖以及人和动物体内白介素 1(IL-1) 和白介素 2(IL-2) 的生成<sup>[22]</sup>。在对近 3 000 名老年人进行多变量调整的横断面分析中, 血浆磷脂中的 EPA(而不是 DHA) 与 C 反应蛋白和纤维蛋白原水平成反比<sup>[23]</sup>。在 34 例高脂血症患者中, DHA(3 g/d, 13 周)降低白细胞介素-6(IL-6) 和 C 反应蛋白水平, 增加基质金属蛋白酶-2 水平<sup>[24]</sup>。在 51 例 II 型糖尿病患者中, 摄入 EPA 和 DHA(4 g/d, 6 周)均未发现 IL-6 或 C 反应蛋白发生明显变化, 肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )有减少趋势但无显著性差异, 但尿液中氧化应激的生物标志物 F2-异前列腺素的含量显著降低 20%<sup>[25]</sup>。类似的, 在 56 名高脂血症患者中, EPA 和 DHA(4 g/d, 6 周)均使尿液中 F2-异前列腺素的含量减少 27%<sup>[26]</sup>。在一项双盲试验<sup>[27]</sup>中, 怀孕期间每日补充含 EPA 和 DHA 的鱼油, 能够降低母体炎症细胞因子(T<sub>H</sub>1 细胞因子)基因表达量。这种作用主要是由于 EPA 和 DHA 的代谢产物 PGE2 抑制 T<sub>H</sub>1 细胞因子的产生, 促进 T<sub>H</sub>2 细胞因子的合成。

此外, 核转录因子(NF $\kappa$ B)和游离脂肪酸受体 4(FFA4)也受到长链 *n*-3 PUFAs 的调控。NF $\kappa$ B 是一种细胞核转录因子, 其调控的靶基因包括细胞因子、炎症因子等, 在调控炎症反应等方面发挥重要作用。Weldon 等<sup>[28]</sup>发现, EPA 和 DHA 都能显著减少巨噬细胞在内毒素(LPS Lipopolysaccharides)诱导下的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-6 的生成及其基因表达, 降低 NF $\kappa$ B 与 DNA 的结合率。有研究<sup>[29]</sup>证实, 鱼油来源的 *n*-3 PUFAs 能够调节 NF $\kappa$ B 的活性, 减少 p65 NF $\kappa$ B 的磷酸化作用, 从而缓解炎症反应。而 FFA4 作为 *n*-3 PUFAs 的 G 蛋白耦合受体, 其表达可以抑制 NF $\kappa$ B 的促炎信号通路, *n*-3 PUFAs 可以激活巨噬细胞中的 FFA4, 抑制激活酶的磷酸化反应, 也可促进  $\beta$ -抑制蛋白-2 的增加, 促进  $\beta$  激活

酶 1 结合蛋白 1(TAB1)的分子结合、磷酸化反应并激活  $\beta$  激活酶 1(TAK1)<sup>[30]</sup>。而在 TAK1 存在时, NF $\kappa$ B 信号通路受到抑制<sup>[30]</sup>。

### 2.1.3 EPA 与 DHA 对血管和心脏血液动力学的影响

EPA 与 DHA 的联合使用能够降低静息心率和血压, 改善心脏舒张期充盈, 在 224 名健康男性的大型试验中, 补充 DHA 或 EPA(每次 4 g/d), 能够降低静息心率, 且改善早期左心室充盈<sup>[31]</sup>。在基于 31 个对照试验的云分析回归模型中, DHA 和 EPA(1 g/d)都可以降低血压(收缩压分别下降 1.5、0.9 mm 汞柱)<sup>[32]</sup>。在 38 名超重成年人的试验中, EPA 和 DHA(3 g/d, 7 周)同样改善了全身动脉顺应性<sup>[33]</sup>。但这些试验都采用 EPA 和 DHA 的组合, 回归模型将无法探究其各自作用。

### 2.2 ALA 对心血管疾病的防治作用

摄入 ALA 可能带来心血管益处, ALA 摄入量每增加 1 g/d 可使心脑血管死亡风险降低 10%<sup>[12]</sup>。除转化为 EPA 和 DHA 外, 研究表明 ALA 可能在心血管健康方面有一些独立的作用。Goyens 等<sup>[34]</sup>发现, 在健康老年受试者中, 短期 ALA 补充剂在改善 LDL-C 和载脂蛋白 B(ApoB)方面优于 EPA/DHA 补充剂。在对 74 例血脂异常男性和女性的研究中, 中度剂量 ALA(4.4 g/d, 6 周)的治疗显著降低空腹血清 TG 浓度<sup>[15]</sup>。ALA 和 EPA/DHA 还可以共享一些常见的机制, 例如试验观察到的抗心律失常特性<sup>[35]</sup>, 对抑制血栓形成的有益作用和临床观察到的对炎症因子的改善作用<sup>[36]</sup>。所以, 对于不经常摄取海洋动植物及鱼油的个体或不容易获得海洋鱼类的地区来说, 植物来源的 *n*-3 PUFAs(ALA)的摄入对动脉粥样硬化及心血管疾病的预防可能特别重要。

### 3 联合使用 ALA、EPA 和 DHA 对防治心血管疾病的作用

有研究表明, 增加 ALA 的摄入量会导致一些脂肪组织中的 ALA 含量增加, 并且还能增强 EPA 和 DHA 的含量<sup>[37]</sup>。外周血管疾病(PVD)是全身性动脉粥样硬化的表现。在针对 PVD 患者的一项研究<sup>[38]</sup>中, S 组提供含有 EPA、DHA、ALA 和其他维生素的强化乳制品(500 mL/d), C 组提供不含 EPA、DHA 和 ALA 的半脱脂奶(500 mL/d), 12 个月干预后, 结果显示 C 组的总胆固醇与 LDL-C 含量与试验起始期相比有显著性升高, 而 S 组总胆固醇与 LDL-C 有下降趋势, 但效果不显著。这一结果显示添加了 EPA、DHA 和 ALA 的乳制品可能会有效

控制心血管疾病的风险。另有研究<sup>[39]</sup>表明,单独服用含有 ALA 的紫苏籽油小鼠与服用含有 ALA、EPA 和 DHA 的紫苏籽油与鱼油合用小鼠相比,其血浆相关指标表明 ALA、EPA 和 DHA 联合使用降低胆固醇和血糖的效果优于单独使用 ALA。

#### 4 结束语

综上所述,ALA 和 EPA、DHA 能够防治心脑血管疾病。ALA 对防治心脑血管疾病不仅通过其代谢物 EPA 和 DHA 发挥作用,其本身也可能发挥着重要的作用。结合植物来源的 ALA 同海洋动植物来源的 EPA 和 DHA,可能会通过多途径对调节血脂、抗动脉粥样硬化等心血管疾病起到协同增效作用,从而全面维护心血管健康。

随着人们健康意识的增强及 ALA、EPA 和 DHA 在食品和药品上的应用,人们对 *n*-3 PUFAs 的需求将不断扩大。然而在使用 EPA、DHA、ALA 对心血管疾病进行防治时,EPA、DHA 与 ALA 的比例,需要进一步的研究确定。

#### 参考文献:

- [1] AGATSTON A S. The end of the diet debates? All fats and carbs are not created equal [J]. *Cleve Clin J Med*, 2005, 72(10): 946-950.
- [2] 慕鸿雁,金青哲,李晓. 三文鱼油中多不饱和脂肪酸的富集与纯化 [J]. *中国油脂*, 2016, 41(8):49-53.
- [3] COLUSSI G, CATENA C, NOVELLO M, et al. Impact of *omega*-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure; relevance for cardiovascular outcomes [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(3): 191-200.
- [4] ZHAO G, ETHERTON T D, MARTIN K R, et al. Dietary *alpha*-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women [J]. *J Nutr*, 2004, 134(11): 2991-2997.
- [5] SHAIKH S R, ROCKETT B D, SALAMEH M, et al. Docosahexaenoic acid modifies the clustering and size of lipid rafts and the lateral organization and surface expression of MHC class I of EL4 cells [J]. *J Nutr*, 2009, 139(9): 1632-1639.
- [6] STULNIG T M, HUBER J, LEITINGER N, et al. Polyunsaturated eicosapentaenoic acid displaces proteins from membrane rafts by altering raft lipid composition [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(40): 37335-37340.
- [7] ANDER B P, HURTADO C, RAPOSO C S, et al. Differential sensitivities of the NCX1.1 and NCX1.3 isoforms of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger to *alpha*-linolenic acid [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(2): 395-403.
- [8] WILDING T J, ZHOU Y, HUETTNER J E. Q/R site editing controls kainate receptor inhibition by membrane fatty acids [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(41): 9470-9478.
- [9] JUMP D B. *N*-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(3): 242-247.
- [10] DE ROOS B, MAVROMMATIS Y, BROUWER I A. Long-chain *n*-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(2): 413-428.
- [11] DEL GOBBO L C, IMAMURA F, ASLIBEKYAN S, et al. *Omega*-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies [J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8): 1155-1166.
- [12] PAN A, CHEN M, CHOWDHURY R, et al. *Alpha*-linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(6): 1262-1273.
- [13] GOYENS P L, SPILKER M E, ZOCK P L, et al. Conversion of *alpha*-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of *alpha*-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(1): 44-53.
- [14] IKEDA I, KUMAMARU J, NAKATANI N, et al. Reduced hepatic triglyceride secretion in rats fed docosahexaenoic acid-rich fish oil suppresses postprandial hypertriglyceridemia [J]. *J Nutr*, 2001, 131(4): 1159-1164.
- [15] EGERT S, KANNENBERG F, SOMOZA V, et al. Dietary *alpha*-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans [J]. *J Nutr*, 2009, 139(5): 861-868.
- [16] GRIMSGAARD S, BONAA K H, HANSEN J B, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66(3): 649-659.
- [17] MORI T A, BURKE V, PUDDEY I B, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(5): 1085-1094.
- [18] HERTZ R, MAGENHEIM J, BERMAN I, et al. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4 alpha [J]. *Nature*, 1998, 392(6675): 512-516.
- [19] VASANDANI C, KAFROUNI A I, CARONNA A, et al. Upregulation of hepatic LDL transport by *n*-3 fatty acids in LDL receptor knockout mice [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(5): 772-784.

- [20] 吴克刚, 柴向华, 杨连生.  $n-3$  系多不饱和脂肪酸防治心血管疾病的研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2000, 21(6): 6-9.
- [21] KELLEY D S, SIEGEL D, VEMURI M, et al. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(2): 324-333.
- [22] ZIMMER L, DELPAL S, GUILLOTEAU D, et al. Chronic  $n-3$  polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex [J]. Neurosci Lett, 2000, 284(1/2): 25-28.
- [23] MOZAFFARIAN D, LEMAITRE R N, KING I B, et al. Circulating long-chain  $\omega-3$  fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults; the cardiovascular health study: a cohort study [J]. Ann Intern Med, 2011, 155(3): 160-170.
- [24] KELLEY D S, SIEGEL D, FEDOR D M, et al. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men [J]. J Nutr, 2009, 139(3): 495-501.
- [25] MORI T A, WOODMAN R J, BURKE V, et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects [J]. Free Radic Biol Med, 2003, 35(7): 772-781.
- [26] MORI T A, PUDDEY I B, BURKE V, et al. Effect of  $\omega-3$  fatty acids on oxidative stress in humans; GC-MS measurement of urinary F2-isoprostane excretion [J]. Redox Rep, 2000, 5(1): 45-46.
- [27] KRAUSS-ETSCHMANN S, HARTL D, RZEHA P, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(2): 464-470.
- [28] WELDON S M, MULLEN A C, LOSCHER C E, et al. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid [J]. J Nutr Biochem, 2007, 18(4): 250-258.
- [29] DE BOER A A, MONK J M, LIDDLE D M, et al. Fish-oil-derived  $n-3$  polyunsaturated fatty acids reduce NLRP3 inflammasome activity and obesity-related inflammatory cross-talk between adipocytes and CD11b(+) macrophages [J]. J Nutr Biochem, 2016, 34: 61-72.
- [30] OH D Y, TALUKDAR S, BAE E J, et al. GPR120 is an  $\omega-3$  fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects [J]. Cell, 2010, 142(5): 687-698.
- [31] GRIMSGAARD S, BONAA K H, HANSEN J B, et al. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(1): 52-59.
- [32] MORRIS M C, SACKS F, ROSNER B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials [J]. Circulation, 1993, 88(2): 523-533.
- [33] NESTEL P, SHIGE H, POMEROY S, et al. The  $n-3$  fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans [J]. Am J Clin Nutr, 2002, 76(2): 326-330.
- [34] GOYENS P L, MENSINK R P. Effects of  $\alpha$ -linolenic acid versus those of EPA/DHA on cardiovascular risk markers in healthy elderly subjects [J]. Eur J Clin Nutr, 2006, 60(8): 978-984.
- [35] MCLENNAN P L, DALLIMORE J A. Dietary canola oil modifies myocardial fatty acids and inhibits cardiac arrhythmias in rats [J]. J Nutr, 1995, 125(4): 1003-1009.
- [36] RALLIDIS L S, PASCHOS G, LIAKOS G K, et al. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients [J]. Atherosclerosis, 2003, 167(2): 237-242.
- [37] BAKER E J, MILES E A, BURDGE G C, et al. Metabolism and functional effects of plant-derived  $\omega-3$  fatty acids in humans [J]. Prog Lipid Res, 2016, 64: 30-56.
- [38] CARRERO J J, LÓPEZ-HUERTAS E, SALMERÓN L M, et al. Simvastatin and supplementation with  $\omega-3$  polyunsaturated fatty acids and vitamins improves claudication distance in a randomized PILOT study in patients with peripheral vascular disease [J]. Nutr Res, 2006, 26: 637-643.
- [39] HUN C S, HASEGAWA K, KAWABATA T, et al. Increased uncoupling protein2 mRNA in white adipose tissue, and decrease in leptin, visceral fat, blood glucose, and cholesterol in KK-Ay mice fed with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in addition to linolenic acid [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 259(1): 85-90.