

膳食油脂与非酒精性脂肪肝病形成相关研究进展

严思思^{1,2}, 刘翔燕^{1,2}, 张琳玉^{1,2}, 李鑫^{1,2}, 王吉^{1,2,3}, 文利新^{1,2,3}

(1. 湖南农业大学 动物医学院, 畜禽保健湖南省工程研究中心, 长沙 410128; 2. 湖南畜禽安全生产协同创新中心, 长沙 410128; 3. 长沙绿叶生物科技有限公司, 长沙 410126)

摘要: 市场中的膳食油脂产品琳琅满目, 消费者在选择食用油的过程中通常会考虑其对健康的影响, 尤其是广泛流行的营养代谢性疾病非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)。我国 NAFLD 的患病率持续增长, 给个人和社会造成巨大的压力。大量的研究表明, 膳食油脂与 NAFLD 的形成关系密切, 合理的膳食用油能有效预防 NAFLD。通过对油脂脂肪酸链长、饱和度及双键位置、奇偶性与 NAFLD 形成的相关研究进行梳理, 结合饮食模式综述了膳食油脂与 NAFLD 形成相关研究进展, 以为学术探索和日常膳食油脂提供依据。

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 脂肪酸; 油脂; 饮食模式

中图分类号: TS225; TS201.4 文献标识码: A 文章编号: 1003-7969(2021)06-0076-09

Advance in relationship between dietary oil and nonalcoholic fatty liver disease

YAN Sisi^{1,2}, LIU Xiangyan^{1,2}, ZHANG Linyu^{1,2}, LI Xin^{1,2},
WANG Ji^{1,2,3}, WEN Lixin^{1,2,3}

(1. Hunan Engineering Research Center of Livestock and Poultry Health Care, College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 2. Hunan Co-innovation Center of Animal Production Safety, Changsha 410128, China; 3. Changsha Lvye Biotechnology Co., Ltd., Changsha 410126, China)

Abstract: There are many kinds of dietary oil products in markets. Consumers usually consider the impact on their health in the process of choosing edible oil, especially nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is a widely spread nutritional metabolic disease. The prevalence of NAFLD in China continues to increase, causing great pressure on individuals and society. The advances in the relationship between dietary oil and NAFLD were reviewed through the study of correlation between the chain length, saturation degree, double bond position, parity of fatty acids in oil and NAFLD combination with dietary pattern, in order to provide evidence for academic exploration and daily dietary oil.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; fatty acid; oil; dietary pattern

随着技术的进步以及人们生活水平的提高, 人们对饮食与健康的关注度越来越高, 包括每日必需的膳食油脂。市场上各类膳食油脂产品琳琅满目, 选择哪一种油脂更有益于健康, 有益于机体脂代谢, 有益于降低非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的风险是普遍关注的问题。已有大量的研究表明, 饮食习惯中不同油脂摄入与

NAFLD 的形成之间存在密切的关系^[1]。根据油脂的来源一般可以分为动物油 (如猪油、牛油等) 和植物油 (如大豆油、菜籽油和葵花籽油等), 一般动物油中的饱和脂肪酸含量高, 植物油中的不饱和脂肪酸含量高, 当然也有例外, 比如椰子油等。近年来, 随着对油脂的深入研究及其生物功能的了解, 也根据油脂中脂肪酸的链长及碳原子数的奇偶性进行了分类^[2]。

NAFLD 是指在不饮酒或少量饮酒的人群中, 肝细胞有 5% 以上的大囊泡性脂肪变性。NAFLD 分为两种主要类型: 一种是非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL), 也称单纯性脂肪变性, 是 NAFLD 的非进展型, 很少发展成肝硬化; 另一种是非酒精性

收稿日期: 2020-08-12; 修回日期: 2020-09-13

作者简介: 严思思 (1993), 女, 在读博士, 研究方向为营养代谢与动物保健 (E-mail) 1966567644@qq.com。

通信作者: 文利新, 教授 (E-mail) sfwlx8015@sina.com。

脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 是 NAFLD 的进展型, 可以导致肝硬化、肝癌, NASH 的特征是脂肪变性、气球样变性和小叶炎症^[3]。据统计, 至 2017 年, 全球 NAFLD 的患病率为 24%, 患病率最高的是中东 (32%) 和南美洲 (31%), 其次是亚洲 (27%)、美国 (24%) 和欧洲 (23%), 以意大利和希腊为代表的地中海饮食国家 NAFLD 患病率分别超过 20% 和 30%, 我国的患病率约为 20%^[4]。据报道, 我国部分发达城市的 NAFLD 患病率超过 15%, 广东、上海、香港分别为 15%、17%、16%^[5]。尽管我国的 NAFLD 患病率在全球范围内处于偏低水平, 但是患病人数位居全球之首, 此外我国的 NAFLD 患病率要远高于肥胖率, 而美国和地中海饮食国家的 NAFLD 患病率与肥胖率相当。因此, 如何预防和控制 NAFLD 的发展成为亟需解决的问题。本文从不同膳食油脂对 NAFLD 形成的影响进行综述, 并结合饮食模式进行讨论, 旨在为学术探索和居民日常膳食油脂提供依据。

1 油脂脂肪酸的链长与 NAFLD 形成的相关研究

油脂又被称为甘油三酯, 是由 3 分子脂肪酸和 1 分子甘油脱水缩合而成, 根据碳原子数可将脂肪酸分为短链脂肪酸 (碳原子数 < 6)、中链脂肪酸 (碳原子数为 6 ~ 12) 及长链脂肪酸 (碳原子数 > 12)。

近 10 年来, 有较多研究关注短链脂肪酸和中链脂肪酸, 这两类脂肪酸都是通过肝门静脉直接进入循环系统。研究表明, 在小肠中没有被消化的食物在结肠中可以被肠道微生物利用发酵, 产生短链脂肪酸, 包括乙酸、丙酸和丁酸^[6], 这些短链脂肪酸可以减少机体对其他脂质的吸收, 从而改善脂代谢和 NAFLD^[7-8]。在小鼠模型中, 饲喂短链脂肪酸混合物可以降低肝脏中胆固醇的合成效率^[9], 并且短链脂肪酸, 特别是丙酸和丁酸可以部分抵消高脂肪饮食导致的炎症反应^[10]。丁酸具有增强结肠中乳酸菌和双歧杆菌生长的能力, 增加产热和能量消耗, 有助于减轻体重和肝脏脂质沉积^[11-12]。丙酸存在于一些天然食品中, 如牛奶, 但在细菌发酵后的酸奶和奶酪中含量较高, 主要由丙酸菌产生^[13]。乙酸, 又称为醋酸, 是常见的调味品, 日常饮食中经常会摄入醋酸, 醋酸在前肠腔中含量丰富并且是结肠中主要的短链脂肪酸, 它在摄入后立即被吸收, 直接输送至肝脏^[14]。大量的研究表明, 乙酸和丙酸可以通过 G 蛋白偶联受体和腺苷酸活化蛋白激酶的活化调控脂肪酸代谢及炎症反应过程^[12, 15-16]。所以, 肠道菌群及菌群产生的短链脂肪酸与 NAFLD 的形成也是密切相关的, 有人建

议用益生菌治疗和防止 NAFLD 的发展^[12]。

棕榈油、椰子油、黄油和奶油是中链脂肪酸的主要来源^[17]。中链脂肪酸从肝门静脉进入肝脏后, 可以通过 β -氧化快速代谢, 增加产热^[18]。研究表明, 中链脂肪酸在肝线粒体中快速代谢并氧化降解为 CO_2 或转化为酮体, 饮食中的中链脂肪酸不会增加体重^[18]。Geelen 等^[19]研究发现, 大鼠摄入大量的中链脂肪酸后, 血浆甘油三酯水平升高, 肝脏乙酰辅酶 A 羧化酶和脂肪酸合成酶升高, 但是血浆和肝脏中的胆固醇水平降低。Ronis 等^[20]用中链脂肪酸替代长链脂肪酸饲喂 NAFLD 大鼠, 考察中链脂肪酸对防止 NAFLD 的有益作用。结果发现, 在饮食中用中链脂肪酸替代长链脂肪酸可以减少大鼠脂肪变性和肝损伤标志物, 如肝转氨酶, 同时导致肝脏的脂肪酸氧化上调。另有研究显示, 与长链脂肪酸相比, 中链脂肪酸可以降低白介素 6 和白介素 1 的含量, 抑制肝细胞中含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (Caspase 3) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9 (Caspase 9) 的活性, 减少炎症和细胞坏死^[21]。在一项临床实验中, 以中链脂肪酸作为油脂来源的轻度肥胖受试者比以长链脂肪酸作为油脂来源的受试者体重下降更多^[22]。但是含中链脂肪酸丰富的油脂在烹饪时存在烟点低, 泡沫多的缺点, 建议在饮食中控制中链脂肪酸和长链脂肪酸的平衡。

长链脂肪酸在日常膳食油脂中含量丰富。长链甘油三酯在小肠中被消化, 并且在胰脂肪酶的作用下, Sn - 1 和 Sn - 3 位的酯键被水解, 主要生成 2 - 单酰甘油, 该产物与其他脂肪酸一起被小肠黏膜细胞吸收, 之后再酯化为甘油三酯, 形成乳糜微粒, 并通过循环系统运输到外周组织^[17]。长链脂肪酸的生物学特性因其饱和度的不同而表现出差异。

在我国居民的厨房中, 常见烹饪用油有大豆油、菜籽油、葵花籽油、玉米油、猪油和橄榄油, 亚麻籽油和椰子油等在少数家庭中用于凉拌。范荣等^[23]分别给小鼠饲喂添加富含长链饱和脂肪酸的猪油、富含中链饱和脂肪酸的椰子油、富含 $n - 3$ 多不饱和脂肪酸的亚麻籽油、富含 $n - 6$ 多不饱和脂肪酸的大豆油、富含单不饱和脂肪酸的橄榄油的高脂饲料 (45% 脂肪供能比), 结果显示大豆油饮食的小鼠体重最高, 椰子油饮食的小鼠肝脏中可见明显的大脂滴, 大豆油饮食、猪油饮食和橄榄油饮食的小鼠肝脏中均可见密集的脂滴, 脂滴较椰子油饮食组小, 亚麻籽油饮食组无明显脂滴, 表明在这 5 种油脂中, 椰子油最容易导致肝脏脂肪变性, 且大豆油饮食、猪油饮

食和橄榄油饮食对小鼠肝脏脂肪沉积的影响无明显差别。本课题组利用小鼠模拟我国居民高脂饮食(35%脂肪供能比),发现猪油饮食的小鼠肝脏中甘油三酯含量显著高于葵花籽油饮食组和大豆油饮食组^[24]。另有研究表明,与对照组相比,椰子油饮食只会导致少量的肝脏脂肪沉积,而猪油、大豆油和橄榄油饮食均导致肝脏明显的脂肪变性,且橄榄油饮食的小鼠脂肪沉积最多^[25]。

2 油脂脂肪酸的饱和度及双键位置与 NAFLD 形成的相关研究

根据饱和度可将脂肪酸分为饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。自 20 世纪 30 年代以来,饱和脂肪酸饱受诟病,饱和脂肪酸的摄入被认为容易导致脂代谢紊乱。也有较多研究表明饱和脂肪酸促进肝脏炎症反应^[26],可以通过内质网应激诱导 NAFL 向 NASH 转化^[27],并且用棕榈酸酯超负荷诱导肝细胞脂肪变性已经成为重要的研究模型^[28]。但是近年来有研究表明,不能仅通过脂肪酸的饱和度评价脂肪酸的生物效应,奇碳链饱和脂肪酸和特定位置的饱和脂肪酸也表现出对机体有益的作用^[29]。

日常膳食油脂中含量较多的单不饱和脂肪酸为油酸,以往的研究表明油酸具有双重作用。在小鼠和人肝细胞模型中,油酸可以减弱由棕榈酸处理导致的细胞凋亡^[30]。油酸可以诱导肝脏 X 受体 mRNA 的合成,但是也会降低细胞内的脂质水平和炎症标记物含量^[31]。相反,在体外模型中,油酸会通过 p38 信号通路诱导肝脏脂肪变性^[32]。在一项临床研究中,NAFLD 和 NASH 患者表现为高油酸水平^[33]。总而言之,油酸在 NAFLD 发展过程中的作用和生理功能还在探索中。

日常膳食油脂中含量较多的多不饱和脂肪酸包括亚油酸($n-6$)和 α -亚麻酸($n-3$),二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)在鱼油中含量丰富。小鼠模型实验中表明, $n-3$ 多不饱和脂肪酸有抗肥胖和降低脂肪变性的作用^[34]。并且, $n-3$ 多不饱和脂肪酸加低热量饮食模式还可以改善血脂^[35]。体外和动物实验研究表明, $n-3$ 多不饱和脂肪酸特别是 DHA 既可以通过抑制载脂蛋白 B 合成,也可以通过下调肝脏 X 受体、固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)和碳水化合物反应元件结合蛋白这些与脂肪生成相关转录因子的表达调节肝脏脂质代谢,减少肝脏中甘油三酯沉积^[36-37]。 $n-3$ 多不饱和脂肪酸还可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体家族(PPAR)基因的表达调控脂肪酸氧化过

程和炎症因子的表达^[38]。Parker 等^[39]通过荟萃分析总结了 $n-3$ 多不饱和脂肪酸治疗 NAFLD 的效果,结果表明,补充 $n-3$ 多不饱和脂肪酸可能会减少肝脏脂肪沉积。大量研究表明,摄入鱼油有利于预防和缓解 NAFLD。刘裕等^[40]在大鼠饲料中分别添加 10% 的猪油、橄榄油、玉米油(富含 $n-6$ 多不饱和脂肪酸)和 8% 玉米油 + 2% 鱼油,结果发现,猪油饮食和橄榄油饮食均导致明显的肝脏脂肪沉积,玉米油饮食尤其是玉米油与鱼油搭配饮食可以延缓 NAFLD 的发生。其他多数动物实验和随机双盲实验也表明鱼油有预防和治疗 NAFLD 的作用,只是效果因人而异^[41-42]。在一项随机双盲对照实验中,分别给予两组 NAFLD 患者低脂亚麻籽油饮食和葵花籽油(富含 $n-6$ 多不饱和脂肪酸)饮食,持续 12 周,结果发现,两组的 ALT 和 AST 均极显著下降,肌肉量也显著下降,两组之间除了体重变化显著不同,腰围、脂肪量、肌肉量无显著差异,推测与葵花籽油相比,亚麻籽油可能更有利于 NAFLD 患者改善脂肪肝等级^[43]。另有一项随机对照实验显示,NAFLD 患者分别接受 $n-3$ 多不饱和脂肪酸和葵花籽油饮食 6 个月后,与葵花籽油饮食相比,补充 $n-3$ 多不饱和脂肪酸并没有增加 ALT 活性降低的患者人数,也没有影响超声检查对肝脏脂肪变性的影响,但改善了 NAFLD 患者的天冬氨酸转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶活性^[44]。本课题组研究发现在 25% 脂肪供能比条件下,大豆油饮食的小鼠体脂率最高,猪油饮食其次,猪油与大豆油复合油饮食的小鼠体脂率最低^[7]。其他多数动物实验研究也表明富含橄榄油饮食会导致肝脏脂肪堆积^[45-46],也有研究者得到不一致的结果^[47]。基于本课题组研究成果及文献查阅,猜测在动物实验设计中,脂肪供能比是影响不同油脂饮食生物功能的重要因素。Wang 等^[48]的研究表明,与高猪油饮食相比,高玉米油饮食对 CCl_4 诱导的肝纤维化没有影响,但是猪油通过增强纤维生成和内质网应激相关蛋白的表达,干扰了肝脏的甲基化反应,从而加剧了肝纤维化。程梦婕^[49]对比了高脂饮食条件下,摄入猪油和大豆油对大鼠肝脏脂肪变性的影响,发现猪油会导致更严重的肝细胞内质网应激和氧化损伤,促进 NAFLD 的发展。在酒精诱导的小鼠脂肪肝中,用一定比例的牛油和中链脂肪酸丰富的油脂代替玉米油,对酒精性肝病的发展具有保护作用^[50]。

由此可见,虽然越来越多证据支持 $n-3$ 多不饱和脂肪酸对 NAFLD 有治疗潜力^[51],但是 $n-3$ 多不饱和脂肪酸是否能有效抵抗 NAFLD 发展仍存在争议,数据表明,补充 $n-3$ 多不饱和脂肪酸可能只在

NAFLD 的早期阶段有效,不适用于严重的 NAFLD 或 NASH 患者^[52]。并且在不同的研究中,摄入大豆油、葵花籽油、玉米油、椰子油、猪油和橄榄油对 NAFLD 形成的影响未达成一致的结论,尽管椰子油因富含中链脂肪酸常被认为有利于降低肝脏脂肪变性,而猪油因富含饱和脂肪酸常被认为促进 NAFLD 的形成。对富含 $n-3$ 多不饱和脂肪酸的亚麻籽油及鱼油的多数相关研究表明,亚麻籽油和鱼油可能预防和缓解 NAFLD。

3 油脂脂肪酸的奇偶性与 NAFLD 形成的相关研究

饱和脂肪酸在过去半个世纪被视为动脉粥样硬化和冠心病的“杀手”,被认为与脂肪肝、炎症性疾病风险增加有关^[53]。随着技术的发展和脂质认识的深入,越来越多的研究者指出,饱和脂肪酸的生物功能需要根据碳原子的奇偶数进行区分。以往大部分脂肪酸代谢的研究主要是在偶碳链脂肪酸上进行的,因为这些脂肪酸占人体总脂肪酸血浆浓度的 99% 以上^[54-55]。但是,人体组织中也有可检测到的奇碳链脂肪酸,由于浓度较低,一般只有 4 种可以显著检测到,分别是 C15:0、C17:0、C17:1 和 C23:0^[56],特别是 C15:0 和 C17:0,引起了科研者广泛的研究兴趣。

奇碳链脂肪酸主要来源于乳脂^[57-58],且在乳脂中的含量在 1.5% ~ 2.5% 之间^[59-60]。前期有研究发现乳脂摄入量与血浆饱和脂肪酸含量呈正相关^[61],基于此现象,人们认为乳脂与心血管疾病之间存在正相关。但是,有证据表明 C15:0 和 C17:0 与健康有积极的联系^[55]。C15:0 和 C17:0 被认为可以增加膜的流动性^[62]。有研究表明,血浆奇碳链脂肪酸与脂肪肝和胰岛素抵抗呈负相关^[63]。体外研究显示,脂肪酸氧化产物的构成也受奇碳链脂肪酸影响^[64]。给小鼠饲喂奇碳中链甘油三酯三庚酸甘油酯 3 周后,肝脏中 PPAR α 、脂肪酸转位酶分化簇 36 (FAT/CD36)、线粒体解偶联蛋白 2 (UCP2) mRNA 的表达水平平均增加,增强了肝脏脂肪酸氧化能力和产热,但是肝脏中的脂质含量并没有受到影响^[65]。尽管如此,多数体内体外研究表明,奇碳链脂肪酸可以

减少肝脏脂肪沉积并降低胰岛素抵抗。

4 饮食模式与 NAFLD 形成的相关研究

地中海饮食被认为是一种健康的饮食模式,以摄入大量植物性食物、全谷物、鱼类、橄榄油、坚果,少量摄入红酒、肉类和乳制品为特征。目前,地中海饮食被推荐为治疗 NAFLD 的首选饮食^[29],已有大量研究表明,地中海饮食中的鱼类、坚果、全谷物、水果等食物有改善脂质代谢的作用^[66]。西方饮食是以高糖高脂,高摄入红肉、动物脂肪、精致谷物、糖果、甜点,低摄入新鲜水果、蔬菜和乳制品为特点的饮食模式。在西方饮食中,软饮料、糖果、大量的肉类和饱和脂肪酸被证明与 NAFLD 呈正相关^[67]。由此可见,尽管地中海饮食中的橄榄油对 NAFLD 形成的影响未达成一致结论,但是大多数研究证明地中海饮食可以预防和缓解 NAFLD。同样地,尽管在 2015 版《美国居民膳食指南》中取消了脂肪供能上限,但是西方高脂高糖饮食被普遍认为容易诱导 NAFLD 和其他相关慢性代谢疾病形成。虽然有证据表明,特定单一营养素或单一食物与 NAFLD 的发病率存在密切联系,但是单一营养素的研究不具有日常饮食的复杂性,容易忽略各种饮食成分间的相互作用。

我国居民饮食以植物性食物为主,谷类、薯类和蔬菜摄入量较高,食物中 70% 的热量和 67% 的蛋白质来自主食谷物,副食是新鲜的天然食品,有丰富的蔬菜,适量水果、菌类,外加少量肉类,烹饪油的品类也比较丰富,有大豆油、菜籽油、葵花籽油和猪油等。我国居民的饮食基本遵从膳食金字塔结构,这可能是我国的 NAFLD 患病率低于西方饮食国家甚至地中海饮食国家的原因之一。但是整体而言,我国居民饮食中的脂肪供能比达到 32%,超过膳食指南推荐,部分地区的豆类和奶制品消费量仍然偏低,蔬菜和水果摄入量不足的情况仍然存在^[68]。所以优化饮食结构,保障膳食均衡对预防 NAFLD 及相关代谢性疾病是十分重要的。本课题组对不同脂肪酸或富含不同脂肪酸的油脂与 NAFLD 形成的相关研究进行了总结,结果见表 1。

表 1 不同脂肪酸或富含不同脂肪酸的油脂与 NAFLD 形成的相关研究

分类	脂肪酸(油脂)	实验对象	结果	机理	参考文献	结论
脂肪酸链长	中链三酰甘油、玉米油	大鼠	中链三酰甘油代替玉米油后,体重、肝脏甘油三酯含量、肝炎降低	降低了肝脏中 C18:2 和 C20:4 含量;降低了膜对自由基攻击的敏感性;通过激活 PPAR α 刺激脂肪酸氧化;通过复合物 III 增强了线粒体呼吸作用	[20]	多数研究表明中链脂肪酸或者富含中链脂肪酸的油脂比长链脂肪酸或富含长链脂肪酸的油脂更有利于降低脂质沉积
	C8:0、C10:0、C16:0	人正常肝细胞	与 C16:0 相比,中链脂肪酸 C8:0 和 C10:0 减少了晚期凋亡和细胞坏死的比例	中链脂肪酸降低氧化应激相关蛋白质的表达;抑制 Caspase 3 和 Caspase 9 及炎性标记物的表达;促进抗氧化酶的表达	[21]	

续表 1

分类	脂肪酸(油脂)	实验对象	结果	机理	参考文献	结论
	中链三酰甘油、 长链三酰甘油	双盲对 照实验	摄入中链三酰甘油的受试者 体重、体脂降低幅度大于摄入 长链三酰甘油的受试者		[22]	少数研究表明 中链脂肪酸丰 富的油脂容易 导致肝脏脂肪 变性
	猪油、椰子油、 亚麻籽油、大豆 油、橄榄油	小鼠	椰子油饮食的小鼠肝脏中出 现明显可见的大脂滴,亚麻籽 油饮食的小鼠未见明显脂滴		[23]	
脂肪 酸 饱 和 度 及 双 键 位 置	C16:0	小鼠,肝 细胞	促进肝脏脂质沉积及肝脏炎 性反应	可能通过促进巨噬细胞的产 生刺激 IL-6 的表达,刺激神 经酰胺的产生	[26]	摄入饱和脂肪 酸和单不饱和 脂肪酸,尤其 是食用油中含 量较多的C16:0 和C18:1,会诱 导内质网应 激,促进炎症 反应,导致脂 肪肝形成
	棕榈酸钠	人正常肝 细胞、人 肝癌细胞	诱导细胞凋亡	通过 PERK/ATF ₄ /CHOP 信号 通路诱导内质网应激	[27]	
	棕榈酸酯、 油酸酯	大鼠肝癌 细胞	ROS 和 Caspase 3/7 增加	线粒体摄氧速率提高 1 倍	[28]	
	C16:0、C18:1	小鼠肝细 胞、人肝 细胞	棕榈酸诱导内质网应激相关 激酶活化,促进 CHOP 和 Caspase 3 表达	棕榈酸激活 S6K1,油酸抑制 其激活防止内质网应激	[30]	
	C18:1	人中性粒 细胞	降低细胞内脂质含量,降低 炎症	SREBP-1c 表达降低,ERK1/ 2 和 p38 磷酸化降低	[31]	
	C18:1	人肝癌 细胞	油酸诱导肝细胞脂肪变性	激活了 p38 信号传导	[32]	
	C20:5、C22:6	小鼠	降低高脂饮食诱导的肝脏脂 肪变性和肝炎	抑制 PPAR α 表达及 NF- κ B 激活	[34]	
	C20:5	小鼠		选择性抑制 SREBP-1c 蛋白 水解过程	[36]	
	C20:5、C22:6	小鼠	避免肝损伤和脂肪变性		[69]	
	n-3 多不饱 和脂肪酸	荟萃分析	n-3 多不饱和脂肪酸组与对 照组相比,可以减少肝脏脂质 沉积但存在异质性,且对 ALT 和 AST 无显著影响		[39]	
	猪油、橄榄油、 玉米油、鱼油	大鼠	玉米油,尤其是玉米油搭配鱼 油可以延缓 NAFLD 发展	降低 SREBP-1c 蛋白表达	[40]	
	鱼油	双盲随机 对照实验	一年内 3 000 mg/d 的鱼油降 低受试者肝脏脂肪含量,但是 并不能改变非酒精性脂肪肝 炎的病症结局		[41]	
	鱼油	大鼠	改善高脂高胆固醇饮食引起 的肝脏脂肪变性、炎症浸润和 纤维化	调控脂肪酸及胆固醇相关基 因表达,包括 <i>Srebf1</i> 、 <i>SCD1</i> 、 <i>lnsig2</i> 、 <i>CD36</i> 、 <i>Cyp7a1</i> 等	[42]	
亚麻籽油、葵花 籽油	随机双盲 对照	低能量饮食条件下,两组受试 者的 ALT 和 AST 活性均极显 著下降		[43]		
n-3 多不饱 和脂肪酸(C20:5、 C22:6)、葵花 籽油	随机对照	n-3 多不饱和和脂肪酸不会影 响 NAFLD 患者的人数,但可 以降低 AST 活性		[44]		
橄榄油、玉米油	小鼠	与玉米油相比,摄入橄榄油的 小鼠肝脏中 TG 含量增加约 2 倍	摄入橄榄油的小鼠 CPT-1 活性降低	[45]	不同实验设计 情况下,摄入 橄榄油对啮齿	

续表 1

分类	脂肪酸(油脂)	实验对象	结果	机理	参考文献	结论
	橄榄油、葵花籽油、棕榈油、牛油	大鼠	摄入橄榄油的大鼠肝脏 TG 含量最高,摄入牛油的大鼠肝脏 TG 含量显著降低	摄入橄榄油的大鼠 ACC 和 FAS 表达量最高	[46]	动物肝脏脂质含量的影响不同
	橄榄油、鱼油、黄油	大鼠	橄榄油降低甲硫氨酸胆碱缺乏饮食大鼠肝脏中 TG 含量		[47]	
	玉米油、猪油	大鼠	猪油加剧 CCl ₄ 诱导的肝纤维化	摄入猪油导致 α -SMA 启动子区域的 DNA 脱甲基	[48]	不同实验设计情况下,摄入饱和脂肪酸丰富的油脂对啮齿动物肝脏脂质含量的影响不同
	猪油、大豆油	大鼠	猪油加剧肝脏氧化损伤	摄入猪油促进炎症和脂肪酸合成相关基因表达	[49]	
	玉米油、牛油 - 中链甘油三酯 (比例 18:82)	大鼠	饱和脂肪酸以剂量依赖形式减少酒精诱导的肝损伤	显著增加 CYP4A 的表达,增强脂肪酸氧化	[50]	
	<i>n</i> -3 多不饱和脂肪酸	综述	<i>n</i> -3 多不饱和脂肪酸可能在 NAFLD 的早期阶段有效,但对更严重的 NAFLD 和 NASH 患者无效		[52]	
脂肪酸奇偶性	十五烷酸、十七烷酸	流行病学调查	摄入的乳脂总量与血清、脂肪组织中十五烷酸的含量呈正相关		[58]	多数体内体外和临床实验表明奇碳链脂肪酸可以改变脂质代谢,降低肝脏脂质含量,但可能会增加其他相关疾病的风险
	十五烷酸	临床研究	十五烷酸可作为乳制品脂肪摄入的生物标志物,高摄入乳脂会增加缺血性心脏病风险		[61]	
	奇碳链脂肪酸	临床研究		增强膜流动性	[62]	
	十五烷酸、十七烷酸	3T3-L1		分化的脂肪细胞奇碳链饱和脂肪酸浓度增加,可能与脂肪酸 α 氧化有关	[70]	
	十五烷酸、十七烷酸	临床病例分析	十五烷酸和十七烷酸降低肝脏硬化风险	增加膜的流动性	[71]	
	奇碳链脂肪酸	体外实验		奇碳链脂肪酸可能通过瘤胃微生物影响脂肪酸生物氢化	[64]	
	三庚酸甘油酯	小鼠	三庚酸甘油酯不能降低肝脏脂质含量		[65]	

5 结束语

大量的研究证实,富含 *n*-3 多不饱和脂肪酸的亚麻籽油和鱼油对改善脂肪变性、预防和治疗初期 NAFLD 有作用,但效果因人而异。对于我国居民厨房常见的几种油脂包括大豆油、葵花籽油、玉米油、猪油和橄榄油对 NAFLD 形成的影响未得到一致的结论,但是地中海饮食结构被认为有利于缓解 NAFLD 的形成,以膳食金字塔为标准的我国居民饮食也可能是我国的 NAFLD 患病率低于美国甚至地中海饮食国家饮食的原因之一。总而言之,合理搭配,均衡饮食,这不仅仅应该应用在膳食油脂上,更应该应用在整个膳食结构中,才可以使食物中的各种营养素通过机体的多条途径调节多种生物功能,以预防 NAFLD 及相关代谢性疾病。另外,对于研究

者而言,更应该注重全食研究而不仅仅是单一营养素研究。

参考文献:

- [1] JUÁREZ - HERNÁNDEZ E, CHÁVEZ - TAPIA N C, URIBE M, et al. Role of bioactive fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease [J/OL]. Nutr J, 2016, 15: 72 [2020 - 08 - 12]. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0191-8>.
- [2] CALDER P C. Functional roles of fatty acids and their effects on human health [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(1): 18s - 32s.
- [3] MATTEONI C A, YOUNOSSE Z M, GRAMLICH T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity [J]. Gastroenterology, 1999, 116 (6): 1413 - 1419.

- [4] YOUNOSSI Z, ANSTEE Q M, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2018, 15: 11–20.
- [5] 周雪, 宋怡, 邓波, 等. 我国非酒精性脂肪肝病流行现状及相关膳食营养因素探讨 [C]//第十二届全国营养科学大会论文汇编. 北京: 中国营养学会, 2015.
- [6] AL-LAHHAM S H, PEPPELENBOSCH M P, ROELOFSEN H, et al. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms [J]. *BBA - Mol Cell Biol L*, 2010, 1801(11): 1175–1183.
- [7] WANG J, YAN S J, XIAO H J, et al. Anti-obesity effect of a traditional Chinese dietary habit - blending lard with vegetable oil while cooking [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 1383–1386.
- [8] PUERTOLLANO E, KOLIDA S, YAQOUB P. Biological significance of short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(2): 139–144.
- [9] HARA H, HAGA S, AOYAMA Y, et al. Short-chain fatty acids suppress cholesterol synthesis in rat liver and intestine [J]. *J Nutr*, 1999, 129(5): 942–948.
- [10] JAKOBSDOTTIR G, XU J, MOLIN G, et al. High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80476 [2020-08-12]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080476>.
- [11] ROY C C, KIEN C L, BOUTHILLIER L, et al. Short-chain fatty acids: ready for prime time? [J]. *Nutr Clin Pract*, 2006, 21(6): 639–640.
- [12] ENDO H, NIOKA M, KOBAYASHI N, et al. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats; new insight into the probiotics for the gut-liver axis [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e63388 [2020-08-12]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063388>.
- [13] EKINCI F Y, GUREL M. Effect of using propionic acid bacteria as an adjunct culture in yogurt production [J]. *J Dairy Sci*, 2008, 91(3): 892–899.
- [14] WONG J M, DE SOUZA R, KENDALL C W, et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40: 235–243.
- [15] GE H F, LI X F, WEISZMANN J, et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(9): 4519–4526.
- [16] DEN BESTEN G, BLEEKER A, GERDING A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2398–2408.
- [17] TAKEUCHI H, SEKINE S, KOJIMA K, et al. The application of medium-chain fatty acids: edible oil with a suppressing effect on body fat accumulation [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2008, 17(1): 320–323.
- [18] AOYAMA T, NOSAKA N, KASAI M. Research on the nutritional characteristics of medium-chain fatty acids [J]. *J Med Invest*, 2007, 54: 385–388.
- [19] GEELEN M J, SCHOOTS W J, BIJLEVELD C, et al. Dietary medium-chain fatty acids raise and (*n*-3) polyunsaturated fatty acids lower hepatic triacylglycerol synthesis in rats [J]. *J Nutr*, 1995, 125: 2449–2456.
- [20] RONIS M J, BAUMGARDNER J, SHARMA N, et al. Medium chain triglycerides dose-dependently prevent liver pathology in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Exp Biol Med*, 2013, 238(2): 151–162.
- [21] WANG B G, LI L M, FU J, et al. Effects of long-chain and medium-chain fatty acids on apoptosis and oxidative stress in human liver cells with steatosis [J]. *J Food Sci*, 2016, 81(3): 794–800.
- [22] TSUJI H, KASAI M, TAKEUCHI H, et al. Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women [J]. *J Nutr*, 2001, 131: 2853–2859.
- [23] 范荣, 化轶男, 申静宜, 等. 不同类型膳食脂肪酸对肥胖小鼠肝脏及其血液中脂肪酸组成和代谢相关基因影响 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2020(1): 1–9.
- [24] YAN S S, ZHOU H J, LIU S P, et al. Differential effects of Chinese high-fat dietary habits on lipid metabolism: mechanisms and health implications [J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1) [2020-08-12]. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01212-y>.
- [25] DEOL P, FAHRMANN J, YANG J, et al. *Omega*-6 and *omega*-3 oxylipins are implicated in soybean oil-induced obesity in mice [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 12488 [2020-08-12]. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12624-9>.
- [26] LI Y C, LU Z Y, RU J H, et al. Saturated fatty acid combined with lipopolysaccharide stimulates a strong inflammatory response in hepatocytes in vivo and in vitro [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315: 745–757.
- [27] CAO J, DAI D L, YAO L, et al. Saturated fatty acid induction of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human liver cells via the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364(1): 115–129.

- [28] EGNATCHIK R A, LEAMY A K, NOGUCHI Y, et al. Palmitate - induced activation of mitochondrial metabolism promotes oxidative stress and apoptosis in H4IIEC3 rat hepatocytes[J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 283 - 295.
- [29] MOZAFFARIAN D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review[J]. *Circulation*, 2016, 133(2): 187 - 225.
- [30] PARDO V, GONZÁLEZ - RODRÍGUEZ Á, MUNTANÉ J, et al. Role of hepatocyte S6K1 in palmitic acid - induced endoplasmic reticulum stress, lipotoxicity, insulin resistance and in oleic acid - induced protection [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 80: 298 - 309.
- [31] REYES - QUIROZ M E, ALBA G, SAENZ J, et al. Oleic acid modulates mRNA expression of liver X receptor (LXR) and its target genes ABCA1 and SREBP1c in human neutrophils[J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53: 1707 - 1717.
- [32] GU L Y, QIU L W, CHEN X F, et al. Oleic acid - induced hepatic steatosis is coupled with downregulation of aquaporin 3 and upregulation of aquaporin 9 via activation of p38 signaling[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(4): 259 - 264.
- [33] ARAYA J, RODRIGO R, VIDELA L A, et al. Increase in long - chain polyunsaturated fatty acid $n - 6/n - 3$ ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non - alcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Sci*, 2004, 106(6): 635 - 643.
- [34] TAPIA G, VALENZUELA R, ESPINOSA A, et al. $N - 3$ long - chain PUFA supplementation prevents high fat diet induced mouse liver steatosis and inflammation in relation to PPAR - α upregulation and NF - κ B DNA binding abrogation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(6): 1333 - 1341.
- [35] ABETE I, GOYENECHEA E, ZULET M A, et al. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(2): B1 - B15.
- [36] TAKEUCHI Y, YAHAGI N, IZUMIDA Y, et al. Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element - binding protein - 1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(15): 11681 - 11691.
- [37] SHEARER G C, SAVINOVA O V, HARRIS W S. Fish oil: how does it reduce plasma triglycerides? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5): 843 - 851.
- [38] SCORLETTI E, BYRNE C D. *Omega - 3* fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Annu Rev Nutr*, 2013, 33: 231 - 248.
- [39] PARKER H M, JOHNSON N A, BURDON C A, et al. *Omega - 3* supplementation and non - alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta - analysis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 944 - 951.
- [40] 刘裕,高燕翔,冉莉,等. 不同膳食脂肪酸对大鼠肝脏 SREBP - 1c 基因表达和非酒精性脂肪肝发生的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(18): 2002 - 2007.
- [41] ARGO C K, PATRIE J T, LACKNER C, et al. Effects of $n - 3$ fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double - blind, randomized, placebo - controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 190 - 197.
- [42] YUAN F H, WANG H L, TIAN Y, et al. Fish oil alleviated high - fat diet - induced non - alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids metabolism and metaflammation: a transcriptomic study [J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15[2020 - 08 - 12]. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0190-y>.
- [43] REZAEI S, SASANI M R, AKHLAGHI M, et al. Flaxseed oil in the context of a weight loss programme ameliorates fatty liver grade in patients with non - alcoholic fatty liver disease: a randomised double - blind controlled trial [J]. *Brit J Nutr*, 2020, 123(9): 994 - 1002.
- [44] JANCZYK W, LEBENSZTEJN D, WIERZBICKA - RUCI ŃSKA A, et al. *Omega - 3* fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(6): 1358 - 1363.
- [45] FERRAMOSCA A, SAVY V, ZARA V. Olive oil increases the hepatic triacylglycerol content in mice by a distinct influence on the synthesis and oxidation of fatty acids[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72(1): 62 - 69.
- [46] PORTILLO M P, CHÁVARRI M, DURÁN D, et al. Differential effects of diets that provide different lipid sources on hepatic lipogenic activities in rats under ad libitum or restricted feeding[J]. *Nutr*, 2001, 17(6): 467 - 473.
- [47] HUSSEIN O, GROSOVSKI M, LASRI E, et al. Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in non - alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(3): 361 - 368.
- [48] WANG H, SIT W H, TIPOE G L, et al. Comparative proteomic analysis of fibrotic liver of rats fed high fat diet contained lard versus corn oil[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 198 - 208.
- [49] 程梦婕. 肝脏内质网应激与饮食诱导肥胖大鼠胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性的关系研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.

- [50] RONIS M J, KOROURIAN S, ZIPPERMAN M, et al. Dietary saturated fat reduces alcoholic hepatotoxicity in rats by altering fatty acid metabolism and membrane composition[J]. *J Nutr*, 2004, 134(4): 904–912.
- [51] DE CASTRO G S, CALDER P C. Non – alcoholic fatty liver disease and its treatment with *n* – 3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(1): 37–55.
- [52] YANG J, FERNÁNDEZ – GALILEA M, MARTÍNEZ – FERNÁNDEZ L, et al. Oxidative stress and non – alcoholic fatty liver disease: effects of *omega* – 3 fatty acid supplementation [J/OL]. *Nutrients*, 2019 (4): 872 [2020 – 08 – 12]. <https://doi.org/10.3390/nu11040872>.
- [53] ULBRICHT T L, SOUTHGATE D A. Coronary heart disease: seven dietary factors [J]. *Lancet*, 1991, 338 (8773): 985–992.
- [54] HODSON L, SKEAFF C M, FIELDING B A. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake[J]. *Prog Lipid Res*, 2008, 47(5): 348–380.
- [55] KHAW K T, FRIESEN M D, RIBOLI E, et al. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC – Norfolk prospective study [J/OL]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001255 [2020 – 08 – 12]. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001255>.
- [56] PHILLIPS G B, DODGE J T. Composition of phospholipids and of phospholipid fatty acids of human plasma [J]. *J Lipid Res*, 1967, 8(6): 676–681.
- [57] MATTHAN N R, OOI E M, VAN H L, et al. Plasma phospholipid fatty acid biomarkers of dietary fat quality and endogenous metabolism predict coronary heart disease risk: a nested case – control study within the Women’s Health Initiative observational study[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4) [2020 – 08 – 12]. <https://doi.org/10.1161/jaha.113.000764>.
- [58] BREVIK A, VEIERØD M B, DREVON C A, et al. Evaluation of the odd fatty acids 15:0 and 17:0 in serum and adipose tissue as markers of intake of milk and dairy fat[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59(12): 1417–1422.
- [59] DOHME – MEIER F, BEE G. Feeding unprotected CLA methyl esters compared to sunflower seeds increased milk CLA level but inhibited milk fat synthesis in cows[J]. *Asian Austral J Anim Sci*, 2012, 25(1): 75–85.
- [60] STEFANOV I, BAETEN V, ABBAS O, et al. Evaluation of FT – NIR and ATR – FTIR spectroscopy techniques for determination of minor odd – and branched – chain saturated and *trans* unsaturated milk fatty acids [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(14): 3403–3413.
- [61] SUN Q, MA J, CAMPOS H, et al. Plasma and erythrocyte biomarkers of dairy fat intake and risk of ischemic heart disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(4): 929–937.
- [62] HOLMAN R T, ADAMS C E, NELSON R A, et al. Patients with anorexia nervosa demonstrate deficiencies of selected essential fatty acids, compensatory changes in nonessential fatty acids and decreased fluidity of plasma lipids[J]. *J Nutr*, 1995, 125(4): 901–907.
- [63] JENKINS B, WEST J A, KOULMAN A. A review of odd – chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid (C15:0) and heptadecanoic acid (C17:0) in health and disease[J]. *Molecules*, 2015, 20(2): 2425–2444.
- [64] LEE M R, HUWS S A, SCOLLAN N D, et al. Effects of fatty acid oxidation products (green odor) on rumen bacterial populations and lipid metabolism in vitro[J]. *J Dairy Sci*, 2007, 90(8): 3874–3882.
- [65] COMHAIR T M, GARCIA CARABALLO S C, DEJONG C H, et al. The odd – carbon medium – chain fatty triglyceride triheptanoin does not reduce hepatic steatosis [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36: 229–237.
- [66] GODOS J, FEDERICO A, DALLIO M, et al. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of protection[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68(1): 18–27.
- [67] ZELBER – SAGI S, SALOMONE F, MLYNARSKY L. The mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non – alcoholic fatty liver disease: evidence and plausible mechanisms[J]. *Liver Int*, 2017, 37(7): 936–949.
- [68] 林玉桓, 王晓红. 中国居民膳食营养状况分析与对策 [J]. *江苏调味副食品*, 2019(2): 1–3.
- [69] ALWAYN I P, GURA K, NOSÉ V, et al. *Omega* – 3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Pediatr Res*, 2005, 57: 445–452.
- [70] ROBERTS L D, VIRTUE S, VIDAL – PUIG A, et al. Metabolic phenotyping of a model of adipocyte differentiation[J]. *Physiol Genomics*, 2009, 39: 109–119.
- [71] HOLMAN R T, JOHNSON S B, KOKMEN E. Deficiencies of polyunsaturated fatty acids and replacement by nonessential fatty acids in plasma lipids in multiple sclerosis[J]. *P Nat Acad Sci USA*, 1989, 86(12): 4720–4724.