

EPA 微藻油及 EPA 的功能研究进展

王磊^{1,2}, 吴小莉¹, 崔伟民^{1,2}, 刘逸帆¹, 俞威^{1,2}

(1. 广西小藻农业科技有限公司, 广西防城港 538002; 2. 防城港市微藻医药科技有限公司, 广西防城港 538002)

摘要:二十碳五烯酸(EPA)是一种重要的多不饱和脂肪酸,与二十二碳六烯酸(DHA)一样,都是Omega-3长链脂肪酸家族的重要代表。大量的研究表明,EPA在调节机体生理健康方面具有多种功能作用,如调节血压、血脂和血糖,抗炎和抗氧化活性等,对动脉粥样硬化斑块因子和减肥也有一些潜在的有益作用。介绍了EPA的主要来源,从拟微球藻作为典型EPA微藻着手重点介绍了EPA微藻油的特性,阐述了EPA减少或预防血脂异常、调节血压和糖代谢、减肥、抗炎和降低抑郁症等方面的功能,提出了EPA微藻油产品开发方向,为食品、医药领域更广泛地利用EPA微藻油提供一定的理论依据。

关键词:二十碳五烯酸(EPA);微藻油;功能

中图分类号:TS225.6;TS221 文献标识码:A 文章编号:1003-7969(2021)08-0101-05

Advance in function of EPA microalgae oil and EPA

WANG Lei^{1,2}, WU Xiaoli¹, CUI Weimin^{1,2}, LIU Yifan¹, YU Wei^{1,2}

(1. Guangxi Xiaozao Agricultural Technology Co., Ltd., Fangchenggang 538002, Guangxi, China; 2. Fangchenggang Microalgae Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Fangchenggang 538002, Guangxi, China)

Abstract: Eicosapentaenoic acid (EPA) is an important polyunsaturated fatty acid. Like docosahexaenoic acid (DHA), EPA is an important representative of the *omega*-3 long chain fatty acid family. A large number of studies have shown that EPA has a variety of functions in regulating body physiological health, such as regulating blood pressure, blood lipid and blood sugar, anti-inflammatory and antioxidant activities, etc. It also has some potential beneficial effects on atherosclerotic plaque factors and weight loss. The main sources of EPA were introduced, the characteristics of EPA microalgae oil were highlighted from *Nannochloropsis* sp. as typical EPA microalgae, the functions of EPA in reducing or preventing dyslipidemia, regulating blood pressure and metabolism glyco, losing weight, anti-inflammatory and reducing depression were expounded, and the product development direction of EPA microalgae oil was put forward, so as to provide certain theoretical basis for the wider use of EPA microalgae oil in food and medicine fields.

Key words: eicosapentaenoic acid; microalgae oil; function

二十碳五烯酸(EPA)主要来源于海洋生物,目前深海鱼油是其商业来源,而深海鱼体内的EPA主要是通过捕食海藻富集。众所周知,全球深海鱼由于过度捕捞其资源量一直在下降,鱼油产量不足以满足日益增长的消费需求。另外,鱼油不适

合素食主义者,其气味也可能不受欢迎。当前正在探索的各种可替代的EPA来源,如细菌、真菌、微藻和植物,或可用于商业生产^[1-2]。

微藻作为营养和膳食补充剂的研究开发已经有几十年的历史,如人们从雨生红球藻中提取虾青素,从盐生杜氏藻中提取 β -胡萝卜素,从裂殖壶藻(*Schizochytrium* sp.)中提取DHA油脂,这些藻种从上游培育到下游提取目标产物已经实现了工业化生产。拟微球藻(*Nannochloropsis* sp.)作为主要用于富集植物性EPA的藻种在国外也有产业开发。

收稿日期:2020-09-21;修回日期:2021-05-10

作者简介:王磊(1987),男,工程师,主要从事油脂生产管理及技术应用开发等工作(E-mail)wanglei@xiaozatech.com。

通信作者:俞威,博士(E-mail)sylvan@xiaozatech.com。

拟微球藻是一种绿色微藻,在生长过程中能够合成 EPA 并消耗 CO₂,产生氧气^[3]。Hibberd^[4]对拟微球藻的属、科、目、纲进行了描述,并阐述了其在水产养殖、生物燃料开发、富含多不饱和脂肪酸的新食品等方面的应用。

国家卫健委于 2021 年 4 月 25 日发布了《关于 β-1,3/α-1,3-葡聚糖等 6 种“三新食品”的公告》,明确了拟微球藻的新食品原料身份。拟微球藻(*Nannochloropsis gaditana*)属于单胞藻科拟微球藻属,藻体微小,通常为绿色或黄绿色。含有该藻的食品在美国、智利、加拿大等国家有销售。该藻含有蛋白质、EPA 等营养成分,其推荐摄入量为小于等于 2 g/d(以干品计)。前人已在拟微球藻培育养殖方面做了大量的研究工作,笔者从拟微球藻作为典型 EPA 微藻着手,介绍了 EPA 微藻油的特性,综述了 EPA 的功能研究进展,以期为更广泛地利用 EPA 微藻油提供一定的理论依据。

1 EPA 微藻油的特性

拟微球藻通常在光生物反应器和开放池塘系统中培养,其培养基由含矿物质的无菌海水组成,通入处理的富含 CO₂ 的空气以支持光合作用^[5]。拟微球藻生物量中的脂质含量因藻种而异,除了脂质,还包括蛋白质、碳水化合物、叶绿素、纤维素、矿物质等^[5]。

不同于裂殖壶藻脂质中以甘油三酯为主,拟微球藻脂质组分比较复杂。表 1 是两种微藻中脂质组成的对比。

表 1 裂殖壶藻和拟微球藻脂质组成的对比^[6] %

脂质	裂殖壶藻	拟微球藻
甘油三酯	77.5	8.6
游离脂肪酸	0.7	5.9
极性脂	0.9	24.6
不皂化物	1.9	14.6
脱植醇叶绿素	-	5.8
其他	19.1	40.5

注:两种微藻总脂质的萃取均采用异丙醇预处理-氯仿甲醇混合溶剂从干藻片中提取;极性脂是指采用 HPLC-MS 定量的糖脂类和磷脂类;叶绿素的植醇链部分计算在不皂化物中,不皂化物主要包括碳水化合物、植醇、甾醇等;“其他”可能包括甾醇酯的酰基、类胡萝卜素、二酰基甘油三甲基高丝氨酸等。

由表 1 可知,EPA 微藻油的组成与常规的以甘油三酯为主的油种有较大的差异,EPA 微藻油以磷脂、糖脂和其他类脂物为主,而只含有 14.5% 的中性脂。磷脂型 EPA 和糖脂型 EPA 是微藻中 EPA 主要的形式。

EPA 微藻油中糖脂的具体种类为双半乳糖甘

油二酯(DGDG)9.09%,单半乳糖甘油二酯(MGDG)1.71%,硫代异鼠李糖甘油二酯(SQDG)1.19%;EPA 微藻油中磷脂的具体种类为磷脂酰胆碱(PC)5.1%,磷脂酰甘油(PG)2.89%,磷脂酰肌醇(PI)2.77%,溶血磷脂酰胆碱(LPC)1.05%,还有少量的溶血磷脂酰甘油(LPG)、脑磷脂(PE)、溶血脑磷脂(LPE)等^[6]。

磷脂和糖脂作为极性脂,是构成细胞膜的主要成分,是重要的信号和调节分子。EPA 微藻油中的糖脂可以有效促进 EPA 递送到血浆和组织中^[7],而磷脂则可以缓解糖代谢紊乱^[8-10]。

拟微球藻干藻粉中 EPA 含量占藻粉质量的 3%~8%(DHA 含量为 0%),EPA 微藻油中 EPA 含量占微藻油质量的 10%~25%,添加到食品后可以满足营养补充剂的需求。高纯度的 EPA 乙酯微藻油中 EPA 含量可以达到 96% 以上,可以满足药用需求。

2 EPA 的功能研究

2.1 EPA 减少或预防血脂异常

血脂异常是指血液中脂质和脂蛋白水平的异常。通常血脂(甘油三酯、胆固醇)过高会引发高脂血症,并可能导致胰岛素抵抗或引发心血管疾病。这种代谢性疾病是由生活方式(过度食用工业化食品、过度摄入糖和饱和脂肪以及久坐)和遗传因素共同导致的,而后在体内引发一系列促炎反应^[11]。

EPA 具有抗氧化作用,可防止脂质过氧化和阻碍胆固醇结构域,同时能阻止自由基通过细胞膜磷脂双分子层。EPA 转化为 3 系前列腺素(即含 3 个双键)和 5 系白三烯(即含 5 个双键)时,可减少促炎性二十烷酸和白三烯的产生,从而起到抗炎、抗血栓和免疫调节作用^[12]。氧化低密度脂蛋白胆固醇(ox-LDL)会导致泡沫细胞形成,EPA 可显著降低高甘油三酯患者的泡沫细胞^[13]。EPA 可降低动脉粥样硬化斑块脆弱性并防止斑块的发展^[14]。另外,EPA 还能降低血浆甘油三酯、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、残余样颗粒胆固醇(RLP-C)和氧化的低密度脂蛋白胆固醇的水平,而不会提高低密度脂蛋白胆固醇的水平^[14-15]。

使用 EPA 降低血液中胆固醇和甘油三酯的平均剂量建议在 1.8~4 g/d^[15],不过,EPA 与 DHA 一同摄入对疾病的防治效果最有效。

2.2 EPA 调节血压的作用

定期食用 EPA 可以降低或预防非传染性慢性疾病的风险。EPA 与心血管健康直接相关,其抗氧化和抗炎特性可调节血压(BP)^[12]。高血压是导致一些心血管疾病,如动脉粥样硬化、心肌梗死、中风、

高血压性心脏病、主动脉瘤、心力衰竭、外周动脉疾病和肾脏疾病如终末期肾病的危险因素^[16]。

一项用3月龄雄性大鼠评估的研究发现,EPA可防止2型糖尿病大鼠钠负荷后收缩压(SBP)的升高,同时检测到血清白细胞介素-6(IL-6)和活性氧(ROS)含量没有增加。研究认为EPA具有抗氧化和抗炎特性,且在腹腔每月注射2.5 mg EPA可能会预防糖尿病大鼠高血压的发生^[17]。Todoroki等^[18]研究发现,护理院居民的血压可通过提高血浆中EPA的水平来降低。

Miller等^[19]采用Meta分析评估了EPA+DHA消耗量与低血压之间的关系,认为控制或降低未服用降压药的高血压患者收缩压和舒张压的EPA+DHA理想剂量为不小于2 g/d。其他Meta分析和系统性综述表明,高剂量补充EPA+DHA(>3 g/d)可以降低高血压患者的收缩压和舒张压(分别降低0.27~0.53 kPa(2~4 mmHg)和0.13~0.40 kPa(1~3 mmHg))^[19-20]。

2.3 EPA调节葡萄糖代谢的作用

糖尿病(DM)是世界范围内导致死亡和残疾的主要原因,也是心血管疾病的重要危险因素^[21]。糖尿病是一种非传染性的以血糖水平升高为特征的慢性代谢疾病。WHO在2020年的报告中指出,随着时间的推移,糖尿病会导致心脏、血管、眼睛、肾脏和神经的严重损害。血液中高水平的葡萄糖与脂质氧化有关,可促进膜结构组织的病理改变,包括胆固醇结晶结构域的发展^[22]。

胰岛素是人体中唯一直接负责降低血糖水平的激素,通过复杂的代谢机制,维持人体葡萄糖代谢稳态^[23]。当发生胰岛素抵抗时,靶器官的葡萄糖摄取和利用效率明显下降,机体需要分泌过量胰岛素作为补偿性机制,导致高胰岛素血症。这意味着胰腺的一系列损伤,如加速胰腺β细胞的凋亡,损害胰岛素的功能,迅速降低胰岛素分泌能力,减少葡萄糖摄取和利用,导致高血糖、葡萄糖代谢紊乱^[12]。

富含EPA的磷脂可以缓解糖代谢紊乱。研究发现,无论是雌性小鼠还是雄性小鼠,食用含EPA的磷脂可以通过降低空腹血糖和增加胰岛素敏感性来改善葡萄糖稳态^[8-10]。适当的EPA摄入也可以通过一种独立于葡萄糖代谢但与防止肾脏氧化应激的产生有关的机制防止糖尿病大鼠的盐敏感性^[17]。

2.4 EPA在减肥方面的作用

2.4.1 EPA是瘦素的兴奋剂

瘦素在生物体内对控制食欲和能量消耗有关键作用。研究指出,灌胃大鼠EPA乙酯(1 g/kg,按体

重计)35 d后,肥胖大鼠的瘦素水平显著上调^[24]。

2.4.2 EPA能增加脂联素的表达

脂联素可以减少脂肪的储存,促进脂肪利用。研究发现,在3T3-L1细胞成熟早期(诱导分化8 d),用EPA(100 μmmol/L)和DHA(50 μmmol/L)处理48 h,脂联素增加^[25]。

2.4.3 EPA能增加爱帕琳肽的表达

爱帕琳肽具有抗肥胖的作用。研究发现,EPA处理可刺激培养的脂肪细胞中爱帕琳肽表达上调^[26]。

2.5 EPA的抗炎作用

长期服用EPA(1个月)可显著降低肌纤维细胞损伤以及血液中炎性细胞因子IL-6或TNF-α的浓度。体内和临床研究表明,Ω-3多不饱和脂肪酸补充剂可以减轻关节炎、结肠炎和哮喘的症状。一项对60名类风湿关节炎妇女进行为期12周的临床试验发现,每天服用5 g鱼油(其中含有1.5 g DHA、1.0 g EPA和0.5 g其他Ω-3多不饱和脂肪酸)的妇女比服用安慰剂的妇女发生软组织疼痛的可能性更小^[27-28]。

2.6 EPA可能有助于降低抑郁症

抑郁是指一个人感到昏睡、易怒和内疚,无法享受生活,情绪易波动,有时有自杀的想法。全世界有上亿人患有严重的抑郁症。被诊断患有抑郁症的患者通常Ω-3多不饱和脂肪酸摄入量都处于很低的水平。

Ω-3多不饱和脂肪酸被证明对治疗抑郁症和其他精神疾病非常有效。其中一项针对150 000人的研究表明,拥有高Ω-3多不饱和脂肪酸摄入量的人群患抑郁症的概率会大大降低^[3]。一项针对6 665位患者的研究表明,同为Ω-3多不饱和脂肪酸,EPA相比DHA更为有效^[29]。

Ω-3多不饱和脂肪酸在抑郁症治疗中的作用随着抑郁症发病率的提高而得到了越来越多的研究^[29]。值得一提的是,Ω-3多不饱和脂肪酸没有相关副作用的记录,这使进一步的研究被更多的关注^[30]。

3 结束语

Ω-3多不饱和脂肪酸(EPA+DHA)对人体健康发挥着重要的作用,而单独的EPA摄入(不添加DHA的情况下)对人体心血管健康以及治疗相关疾病时作用也显著。

如今的保健品市场上素食群体对于植物性EPA和DHA的需求有比较大的增长,目前微藻油

产品的应用开发方向包括功能性调和油,素食微胶囊粉,素食软胶囊、片剂、冲剂,高纯度原料药等,相应的工艺和设备开发也在同步开展。随着相关研究的深入和产品的逐渐上市,相信 EPA 微藻油在食品、医药领域的应用会愈加广泛。

参考文献:

- [1] ADILI R, HAWLEY M, HOLINSTAT M. Regulation of platelet function and thrombosis by *omega*-3 and *omega*-6 polyunsaturated fatty acids[J]. Prostag Oth Lipid M, 2018,139:10-18.
- [2] ADARME-VEGA T C, LIM D K Y, TIMMINS M, et al. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable *omega*-3 fatty acid production[J]. Microb Cell Fact, 2012,11(1):96.
- [3] LI F, LIU X Q, ZHANG D F. Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis[J]. J Epidemiol Commun H, 2016,70(3):299-304.
- [4] HIBBERD D J. Notes on the taxonomy and nomenclature of the algal classes Eustigmatophyceae and Tribophyceae (synonym Xanthophyceae)[J]. Botan J Linn Soc,1981,82(2):93-119.
- [5] ZANELLA L, VIANELLO F. Microalgae of the genus *Nannochloropsis*: chemical composition and functional implications for human nutrition[J/OL]. J Funct Foods, 2020,68:103919[2020-09-21]. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103919>.
- [6] YAO L X, GERDE J A, LEE S L, et al. Microalgae lipid characterization[J]. J Agric Food Chem, 2015,63(6):1773-1787.
- [7] DA COSTA E, SILVA J, MENDONÇA S H, et al. Lipidomic approaches towards deciphering glycolipids from microalgae as a reservoir of bioactive lipids[J/OL]. Mar Drugs,2016,14(5):101[2020-09-21]. <https://doi.org/10.3390/md14050101>.
- [8] BUNEA R, EL FARRAH K, DEUTSCH L. Evaluation of the effects of Neptune krill oil on the clinical course of hyperlipidemia[J]. Altern Med Rev, 2004,9(4):420-428.
- [9] LIU X, XUE Y, LIU C, et al. Eicosapentaenoic acid enriched phospholipid ameliorates insulin resistance and lipid metabolism in diet induced-obese mice[J/OL]. Lipids Health Dis, 2013, 12:109[2020-09-21]. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-109>.
- [10] RUNDBLAD A, HOLVEN K B, BRUHEIM I, et al. Effects of krill oil and lean and fatty fish on cardiovascular risk markers: a randomised controlled trial[J/OL]. J Nutr Sci, 2018,7:e3[2020-09-21]. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.64>.
- [11] ARAGÓN J J, MARTINEZ-COSTA O H. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia and cardio metabolic disease[J]. New England J Med, 2014, 371(23):131-141.
- [12] ZHANG T T, XU J, WANG Y M, et al. Health benefits of dietary marine DHA/EPA-enriched glycerophospholipids[J/OL]. Prog Lipid Res, 2019, 75:100997[2020-09-21]. <https://doi.org/10.1016/j.phipres.2019.10097>.
- [13] BAYS H E, BALLANTYNE C M, BRAECKMAN R A, et al. Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies[J]. Am J Cardiovasc Drug,2013,13:37-46.
- [14] NELSON J R, WANI O, MAY H T. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques[J]. Vasc Pharmacol, 2017,91:1-9.
- [15] BOROW K M, NELSON J R, MASON R P. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2015, 242:357-366.
- [16] RAHIMI K, EMDIN C A, MACMAHON S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management[J]. Circul Res, 2015,116:925-936.
- [17] VARA-MESSLER M, MUKDSI J H, OSIEK N, et al. Eicosapentaenoic acid prevents salt sensitivity in diabetic rats decreasing oxidative stress[J]. Nutrition,2020,72:110-644.
- [18] TODOROKI K, IKEYA Y, FUKUI S, et al. Nutrition-dependent eicosapentaenoic acid deficiency in care house residents[J]. Nutrition, 2016,32:806-810.
- [19] MILLER P E, VAN ELSWYK M, ALEXANDER D D. Long-chain *omega*-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Hypert, 2014,27:885-896.
- [20] CAMPBELL F, DICKINSON H O, CRITCHLEY J A, et al. A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of hypertension[J]. Eur Prev Cardiol, 2013,20:107-120.
- [21] PETERS S A, HUXLEY R R, WOODWARD M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes[J]. Lancet, 2014,383:1973-1980.
- [22] MASON R P, JACOB R F. Eicosapentaenoic acid inhibits glucose-induced membrane cholesterol crystalline domain formation through a potent antioxidant mechanism[J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1848(2):502-509.

(下转第118页)

- Preservative effect of a previous high - pressure treatment on the chemical changes related to quality loss in frozen hake (*Merluccius merluccius*) [J]. *Food Bioprocess Tech*, 2018, 11 :293 - 304.
- [8] OUCIF H, MIRANDA J M, MEHIDI S A, et al. Effectiveness of a combined ethanol - aqueous extract of alga *Cystoseira compressa* for the quality enhancement of a chilled fatty fish species[J]. *Eur Food Res Technol*, 2018, 244:291 - 299.
- [9] CARVAJAL A K, MOZURAITYTE A, STANDAL I B, et al. Antioxidants in fish oil production for improved quality [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2014, 91(9): 1611 - 1621.
- [10] SONG D, CHEN M, CHENG H. Collagen - immobilized lipases show good activity and reusability for butyl butyrate synthesis[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2016, 180(5): 826 - 840.
- [11] YU T, CAO X. Effect of chaotropes on lipase back extraction recovery in the process of reverse micellar extraction [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2014, 172 (6): 3287 - 3296.
- [12] 食品安全国家标准 食品中酸价的测定: GB 5009. 229—2016[S]. 北京:中国标准出版社,2016.
- [13] 胡琴, 黄庆华. 分析化学[M]. 北京: 科学出版社, 2012.
- [14] BAINS G S, RAO S V, BHATIA D S. Acolorimetric procedure for the estimation of fat acidity in peanuts and peanut meals[J]. *J Am Oil Chem Soc*, 1964, 41: 831 - 832.
- [15] 程能林. 溶剂手册[M]. 5版. 北京: 化学工业出版社, 2015.
- [16] 大豆油: GB/T 1535—2017[S]. 北京:中国标准出版社,2018.
- [17] 棉籽油: GB/T 1537—2019[S]. 北京:中国标准出版社,2019.
- [18] 棕榈油: GB/T 15680—2009[S]. 北京:中国标准出版社,2009.
- [19] 食品安全国家标准 食用油脂制品: GB 15196—2016 [S]. 北京:中国标准出版社,2016.
- [20] 食品安全国家标准 方便面: GB 17400—2015[S]. 北京:中国标准出版社,2016.
- [21] 食品安全国家标准 糕点、面包: GB 7099—2015[S]. 北京:中国标准出版社,2016.
- [22] 食品安全国家标准 坚果与籽类食品: GB 19300—2014 [S]. 北京:中国标准出版社,2015.
- [23] 汪东风. 高级食品化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009.
- [24] 食品安全国家标准 食品添加剂使用标准: GB 2760—2014[S]. 北京:中国标准出版社,2015.
- [25] 香料 2 - 甲基戊酸:QB/T 5059—2017[S]. 北京:中国轻工业出版社, 2017.
- [26] 食品安全国家标准 食品添加剂 山楂核烟熏香料: GB 1886. 127—2016 [S]. 北京: 中国标准出版社,2016.
- [27] 食品安全国家标准 食品添加剂 肉桂醛: GB 28346—2012[S]. 北京:中国标准出版社,2012.
- [28] 食品安全国家标准 食品添加剂 中国肉桂油: GB 1886. 207—2016[S]. 北京:中国标准出版社,2016.
- [29] 食品安全国家标准 食品添加剂 杭白菊花浸膏: GB 1886. 118—2015[S]. 北京:中国标准出版社,2015.
-
- (上接第 104 页)
- [23] JIN J, PANSEERAT S, KAMALAM B S, et al. Insulin regulates lipid and glucose metabolism similarly in two lines of rainbow trout divergently selected for muscle fat content[J]. *Gen Comp Endocr*, 2014, 204: 49 - 59.
- [24] PÉREZ - MATUTE P, PEREZ - ECHARRI N, MARTINEE J A, 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]. *Brit J Nutr*, 2007, 97(2): 389 - 398.
- [25] PROSTEK A, GAJEWSKA M, KAMDOLA D, 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 - 9.
- [26] LORENTE - CEBRIAN S. Eicosapentaenoic acid up - regulates apelin secretion and gene expression in 3T3 - L1 adipocytes[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54: 104 - 111.
- [27] CALDER P C. *Omega* - 3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man[J]. *Biochem Soc T*, 2017, 45(5): 1105 - 1115.
- [28] MIRJANA V, DRAGAN V, VESNA V, et al. Clinical benefits of *n* - 3 PUFA and γ - linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis[J/OL]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 325 [2020 - 09 - 21]. <https://doi.org/10.3390/nu9040325>.
- [29] SANHUEZA C, RYAN L, FOXCROFT D R. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2012, 26:56 - 70.
- [30] PETER M, VADADI K S. Highly purified ethyl EPA and other EPA derivatives for psychiatric and neurological disorders: CN1338929A[P]. 2020 - 03 - 06.