

# $\omega-3$ 和 $\omega-6$ 多不饱和脂肪酸改善轻度认知障碍机制的研究进展

刘佳欣,付朝旭,许妍姬

(延边大学医学院,吉林延吉133002)

**摘要:**近年来,轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)作为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的一个早期症状引发关注,对其进行早期干预具有积极意义。现有的人群实验、动物实验及细胞实验多方面研究表明,多不饱和脂肪酸(PUFAs)中的 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸( $\omega-3$  PUFAs)可以改善炎症反应,影响轻度认知障碍的发生发展。但 $\omega-6$ 多不饱和脂肪酸( $\omega-6$  PUFAs)的相关代谢产物既包含抗炎物质,又有促炎物质,机制较为复杂,目前研究具有争议性。综述了两种多不饱和脂肪酸对轻度认知障碍作用的机制,探讨饮食营养对改善轻度认知障碍的意义,为多不饱和脂肪酸改善轻度认知障碍以及相关营养干预提供依据。

**关键词:** $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸; $\omega-6$ 多不饱和脂肪酸;轻度认知障碍;神经系统

**中图分类号:**R749.1;TQ645.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-7969(2022)04-0081-06

## Progress on the mechanism of $\omega-3$ and $\omega-6$ polyunsaturated fatty acids in improving mild cognitive impairment

LIU Jiaxin, FU Chaoxu, XU Yanji

(School of Medicine, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin, China)

**Abstract:** In recent years, mild cognitive impairment (MCI) has attracted attention as an early symptom of Alzheimer's disease (AD), and its early intervention is of positive significance. Existing studies in population, animal and cell experiments have shown that  $\omega-3$  polyunsaturated fatty acids ( $\omega-3$  PUFAs) in polyunsaturated fatty acids (PUFAs) can improve inflammation, and affect the occurrence and development of MCI. However, the related metabolites of  $\omega-6$  polyunsaturated fatty acids ( $\omega-6$  PUFAs) contain both anti-inflammatory substances and pro-inflammatory substances, and the mechanism is relatively complicated, and current research is controversial. The mechanisms of the effects of two kinds of polyunsaturated fatty acids on MCI were reviewed, and the significance of dietary nutrition in improving MCI was explored, so as to provide a basis for polyunsaturated fatty acids to improve MCI and related nutritional interventions.

**Key words:**  $\omega-3$  polyunsaturated fatty acids;  $\omega-6$  polyunsaturated fatty acids; mild cognitive impairment; nervous system

轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)

是介于正常衰老和痴呆之间的一种过渡状态,患者对此种状况会有所察觉,但尚不足以影响日常生活,通过临床检查可以查出<sup>[1]</sup>,其结局的转归具有可逆性,且不同的转归结局对于老年人的生活质量及社会的发展具有重要的影响。

由于多不饱和脂肪酸(PUFAs)具有重要的营养作用和生理功能,对MCI患者的转归具有显著价值,近年来被学者们广泛研究<sup>[2-4]</sup>。Francesca等<sup>[5]</sup>

收稿日期:2021-07-14;修回日期:2021-09-12

基金项目:吉林省中医药科技项目(2018-135);吉林省大学生创新创业训练计划项目(202010184017)

作者简介:刘佳欣(2000),女,在读本科,研究方向为神经毒理学(E-mail)1204982479@qq.com。

通信作者:许妍姬,教授(E-mail)xuyanji@ybu.edu.cn。

指出,在临床人群实验中有关 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸( $\omega-3$  PUFAs)对阿尔茨海默病影响的证据很少,但 $\omega-3$  PUFAs会影响MCI的转归,通过饮食干预可以使MCI患者转归为正常。社区居民患者的meta分析支持通过增加富含DHA的鱼油摄入来增强认知功能这一观点<sup>[6]</sup>。对阿尔茨海默病患者的报告分析表明,血清中 $\omega-3$  PUFAs的增加与认知能力改善之间存在剂量反应关系<sup>[7]</sup>。目前对PUFAs中 $\omega-3$  PUFAs和 $\omega-6$  PUFAs研究较多: $\omega-3$  PUFAs具有抗炎和抗氧化的作用,并与神经系统的发育相关<sup>[8-9]</sup>,通过抑制神经细胞凋亡和炎症因子通路的活化、增强神经元和突触可塑性来改善神经行为<sup>[10]</sup>。 $\omega-6$  PUFAs的代谢产物和衍生物既有促炎作用,又有抗炎特性,其对大脑神经炎症的调节机制复杂并且尚不清晰,目前存在争议性。摄入量与吸收量对机体的影响与物质的作用机制密不可分,作用机制与吸收量共同决定物质的表达特征。 $\omega-3$  PUFAs与 $\omega-6$  PUFAs在大脑中的含量及比例与认知功能障碍具有潜在性联系,因此关于机体摄入量的研究至关重要<sup>[11]</sup>。了解PUFAs含量与MCI的关系及机制有利于未来通过膳食对MCI进行营养干预和预防保健。

## 1 PUFAs的分类、来源及组成

### 1.1 PUFAs的分类

PUFAs是碳原子数在18~22,含有两个或两个以上双键的直链脂肪酸。根据不饱和和双键位置不同,可以分为 $\omega-3$ 、 $\omega-6$ 、 $\omega-7$ 和 $\omega-9$ 系列,其中 $\omega-3$  PUFAs、 $\omega-6$  PUFAs与学习记忆功能和MCI有密切关系。二十二碳六烯酸(DHA)、 $\alpha$ -亚麻酸和二十碳五烯酸(EPA)属于 $\omega-3$  PUFAs,其中 $\alpha$ -亚麻酸是必需脂肪酸。亚油酸、 $\gamma$ -亚麻酸和花生四烯酸(ARA)属于 $\omega-6$  PUFAs,亚油酸是 $\gamma$ -亚麻酸和花生四烯酸的前体,是必需脂肪酸。

### 1.2 PUFAs的来源

PUFAs主要来源于油脂、植物、各类谷物、水果、部分坚果、蛋类、鱼类、禽肉类等。在目前常用的几类食用油中,大豆油中 $\omega-6$  PUFAs含量高,为50%~60%,玉米胚芽油和葵花籽油中 $\omega-6$  PUFAs含量较多,亚麻籽油中 $\omega-3$  PUFAs含量较多,由于饮食方式、含量及转化率等原因导致我国居民普遍 $\omega-3$  PUFAs摄入不足<sup>[12]</sup>。深海鱼的鱼油、内脏以及藻类富含油脂,PUFAs含量较多,有些鱼油及藻类提取物可直接作为营养保健药品的原料<sup>[13]</sup>。随着科学技术的发展和人类对健康保健意识的增强,人工合成PUFAs成为一个主要来源。

有科学家指出, $\omega-3$ 系列的磷脂型PUFAs具有磷脂以及PUFAs共同的生理功能。因此,开发制备天然的磷脂型DHA产品具有非常广泛的应用前景<sup>[14]</sup>。目前,可以通过酰基替换法、酰基结合法以及酰基消除法制备磷脂型EPA及磷脂型DHA(EPA/DHA-PL),其优点表现为生物利用率高,氧化稳定性强<sup>[15-16]</sup>,近年来其在食品营养领域得到广泛关注。王丹等<sup>[17]</sup>研究表明,磷脂型DHA能通过JNK和p38MAPK通路改善1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的脑内氧化应激损伤。

### 1.3 PUFAs在脑组织的构成

$\omega-3$  PUFAs和 $\omega-6$  PUFAs是大脑组织的重要组成部分,占脑组织脂肪酸含量的30%~35%,其中DHA占大脑灰质中脂肪酸含量的12%~16%<sup>[18]</sup>。脑组织中PUFAs呈不对称分布,此种分布的生理意义还在进一步研究中,未来将会为PUFAs对大脑的营养作用提供新观点。PUFAs构成的磷脂在细胞膜脂质双层结构中也呈现不对称分布<sup>[18]</sup>,这可能与细胞膜的结构及特点有关,即流动性和可塑性。PUFAs作用的载体是磷脂,脑组织中 $\omega-3$  PUFAs、 $\omega-6$  PUFAs的存在对认知功能具有影响,二者的含量及比例也起到了关键的作用,失衡会对大脑功能有潜在的危害。

## 2 MCI概述

MCI是阿尔茨海默病的早期症状,主要表现为功能进行性减退,但具有日常功能,属于一种早期不太严重的病理变化,尚不符合痴呆的诊断标准,表现为记忆障碍超出了本身年龄阶段所允许的范围<sup>[19-20]</sup>。MCI目前没有获得批准的药物治疗方法,因此饮食干预和生活方式的改变是其重要的预防和治疗措施。根据认知领域损害的类型以及数量,将MCI分为4种亚型<sup>[21-22]</sup>:①遗忘型记忆障碍;②伴有记忆障碍的多种领域型;③无记忆障碍的单一领域型;④无记忆障碍的多种领域型。本文对于MCI的诊断标准使用Petersen(2004)版<sup>[23]</sup>:由患者证实的主观认知上的症状(主诉),神经心理学测试显示(存在)年龄认知障碍,尚保留一般认知功能,具有完整的日常生活活动,并未达到痴呆的诊断标准。

### 3 $\omega-3$ PUFAs对MCI的作用机制

Kunkle等<sup>[24]</sup>发现富含EPA和DHA的鱼油可以降低 $\beta$ -、 $\gamma$ -分泌酶的活性、减少 $A\beta_{1-42}$ 的含量,从而缓解APP/PS1转基因模型小鼠的认知障碍;付朝旭等<sup>[25]</sup>使用D-半乳糖构建衰老小鼠模型,通过体内、体外实验发现鱼油成分及微量元素锌、硒通过

抑制 $\beta$ -、 $\gamma$ -分泌酶的活性,减少了 $A\beta_{1-40}$ 生成的途径,从而可以缓解衰老模型小鼠认知功能障碍。鱼油中的重要成分EPA、DHA对认知功能障碍的缓解干预具有积极意义。 $\omega$ -3 PUFAs对MCI的干预作用主要表现在对神经元和突触的作用、抗炎作用、对胆碱能神经元的影响等方面。神经炎症的累积加剧会导致神经元死亡和脑细胞的凋亡,使MCI转归为较为严重的痴呆症。 $\omega$ -3 PUFAs能够减轻炎症反应、增强脑组织抗氧化能力、增强神经元的突触活性,从而提高MCI患者的学习记忆能力<sup>[26]</sup>。而炎症反应会干扰神经递质的调节与突触信息的传递, $\omega$ -3 PUFAs在调节学习记忆能力机制上呈现增强作用。

### 3.1 $\omega$ -3 PUFAs对大脑兴奋性神经元的作用

记忆的形成过程与神经元和突触有不可分割的联系,突触是神经系统信息传递的枢纽,与突触可塑性的敏感度息息相关,突触可塑性直接参与神经系统的修复损伤与生长发育<sup>[27]</sup>。 $\omega$ -3 PUFAs中的DHA广泛分布在神经组织中,是神经突触最重要的组成部分。 $\omega$ -3 PUFAs主要通过作用于突触后谷氨酸促离子受体——NMDA受体来易化NMDA所产生的突触后电位,有益于形成海马结构的长时程增强(LTP),并且能够增加突触后树突棘密度和突触蛋白的含量<sup>[28]</sup>,从而对大脑学习记忆障碍的缓解产生积极作用。研究表明,添加DHA后,小鼠的突触后树突棘密度和突触蛋白含量明显增加<sup>[29]</sup>。除此之外,由于 $\omega$ -3 PUFAs是膜的重要成分之一,具有保护流动性等特征,可通过影响大脑质膜的特性,或作为游离脂肪酸对递质释放进行干预来增加神经递质的释放和加快传递效率<sup>[28]</sup>。此外,能够产生和分泌某些神经递质的星形胶质细胞作为 $\omega$ -3 PUFAs重要的靶细胞,具有支持和分割神经细胞的作用,有利于突触小体的形成,缓解轻度认知功能障碍。

### 3.2 $\omega$ -3 PUFAs对大脑抑制性神经元的作用

谷氨酸是脑内主要兴奋性神经元的一种,大脑中主要的抑制性神经元是 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)<sup>[29]</sup>,其受体广泛参与中枢神经系统的活动,GABA能神经系统参与 $\omega$ -3 PUFAs对大脑学习记忆功能的增强效果近年来受到关注。 $\omega$ -3 PUFAs中的DHA可以减少小鼠海马区CA3回路兴奋性,能够提高学习记忆能力,这与GABA能神经系统对海马神经元兴奋性的调节有关<sup>[30]</sup>。

### 3.3 $\omega$ -3 PUFAs的抗炎作用

饮食中 $\omega$ -3 PUFAs的摄入能够影响大脑内的炎症水平,是抗炎因素的一种。 $\omega$ -3 PUFAs的抗炎

作用对于改善MCI主要体现在两个方面:一方面能抑制炎症物质的产生以及刺激机体产生保护性物质<sup>[10]</sup>。 $\omega$ -3 PUFAs富集于细胞膜,细胞膜EPA和DHA比例的提高会影响胞内信号传导,抑制炎症相关的转录因子NF- $\kappa$ B的转录活性和途径,从而减少促炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8等的表达<sup>[31-33]</sup>。刘志国等<sup>[34]</sup>分析发现, $\omega$ -3 PUFAs通过有效降低CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平,从而减轻患者的炎症反应,表明其对MCI具有积极意义。另一方面与 $\omega$ -3 PUFAs参与花生四烯酸的竞争代谢和改变脂筏途径有关<sup>[18]</sup>。 $\omega$ -3 PUFAs可以抑制花生四烯酸类产生促炎症调节作用的前列腺素(PGE2)和白三烯B<sub>4</sub>等,代谢生成具有消炎、止痛等生理活性的衍生物,如消退素(resolvins)和保护素(protectins)等,通过减轻炎症反应和调节大脑内炎症水平来改善MCI<sup>[35]</sup>。申文雯等<sup>[35]</sup>研究表明,给予记忆缺陷多动障碍(ADHD)小鼠灌胃 $\omega$ -3 PUFAs,可以明显降低小鼠脑组织IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 的炎性因子表达,Al Omairi等<sup>[36]</sup>证实了这一机理的可靠性。由于脑组织中各种物质的分布具有特异性,从分子水平检验 $\omega$ -3 PUFAs在大脑中的具体分布及结构是具有必要意义的。

### 3.4 $\omega$ -3 PUFAs对胆碱能神经元的影响

记忆功能障碍发生的重要因素之一是中枢胆碱能神经元的变化与损伤,这与神经系统退行性疾病密切相关。胆碱能损伤学说被认为是关于记忆功能障碍最主要的学说,这一学说表明胆碱能神经传递的减少是记忆功能障碍缺陷的关键组成部分<sup>[34]</sup>。皮层胆碱能神经元递质紊乱是由于海马和新皮层胆碱乙酰转移酶(ChAT)及乙酰胆碱(Ach)的显著减少<sup>[36]</sup>,而ChAT的减少与神经纤维缠结数量增多有密切关系,胆碱能通路受损通过胆碱能神经元递质紊乱从而影响学习记忆功能。饮食中的 $\omega$ -3 PUFAs及其在大脑中的含量水平,能够影响胆碱能神经元递质的释放并对受体的功能进行干预。在 $\omega$ -3 PUFAs摄入充足、吸收正常的情况下,会增加Ach的基础释放量和氯化钾诱导的Ach释放,保证神经元递质释放量的正常与稳定,提高学习记忆能力。

## 4 $\omega$ -6 PUFAs与MCI的关系

$\omega$ -6 PUFAs存在于大脑突触中的磷脂里,包括亚油酸、 $\gamma$ -亚麻酸和花生四烯酸及其衍生的脂质介质, $\omega$ -6 PUFAs对MCI的影响主要是通过代谢产物及相关介质发挥作用。 $\omega$ -6 PUFAs的代谢产物和衍生物既有促炎作用,又有抗炎特性,其对大脑

神经炎症的调节机制复杂并且尚不清晰。现有研究表明, $\omega-6$  PUFAs 在某些大脑疾病中起促炎作用,如阿尔茨海默病和抑郁症<sup>[37]</sup>。

#### 4.1 $\omega-6$ PUFAs 中花生四烯酸的代谢途径及产物对 MCI 的影响

花生四烯酸(ARA)是大脑中含量最丰富的 $\omega-6$  PUFAs,参与中枢神经系统的神经传递、神经发生和神经炎症。ARA 在体内的 3 种代谢途径决定了其对炎症反应的意义,其中环氧化酶代谢通路的终产物为前列腺素和血栓素 A2 等致炎介质;脂氧化酶代谢通路主要生成白三烯等致炎介质和具有抗炎作用的脂氧素,脂氧素通过抑制核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的激活和抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)磷酸化的途径来产生抗炎机制<sup>[33,37]</sup>; CYP450 环氧化酶通路的代谢产物主要是 EETs 和羟基二十碳四烯酸(HETE)<sup>[38]</sup>,代谢生成的 EETs 具有抗炎作用,通过抑制肿瘤坏死因子诱导的细胞凋亡,对认知功能障碍的干预具有积极影响。

#### 4.2 $\omega-6$ PUFAs 炎症标志物的研究进展

$\omega-6$  PUFAs 对 MCI 的影响与炎症反应相关,因此炎症因子标志物的研究是 $\omega-6$  PUFAs 研究的一个重要切入点。以往的研究在一个时间点内只评估了几个促炎标志物<sup>[39-40]</sup>,而细胞因子、趋化因子、小胶质细胞等相关炎症标志物有待评估,因此现阶段无法证明 $\omega-6$  PUFAs 对大脑认知功能和学习记忆能力的具体作用表现,这与其代谢产物与代谢途径相关,这部分内容也是目前营养学领域的空白。

$\omega-6$  PUFAs 的研究目前主要围绕炎症反应展开,尚具有局限性,找到其具体作用机制是膳食营养制定的重要基石,也是 MCI 靶向药物研究的主要方向。

### 5 $\omega-3$ PUFAs 与 $\omega-6$ PUFAs 的比例与 MCI 的关系

在大脑中, $\omega-6$  PUFAs 约占总脂肪酸的 10%<sup>[41]</sup>。研究表明,饮食中的 $\omega-6$  PUFAs 和 $\omega-3$  PUFAs 的比例会影响机体的内源性作用机制,影响其衍生物的合成,对其在神经系统的作用产生影响<sup>[42]</sup>。目前大众的膳食习惯一般会导致 $\omega-6$  PUFAs 摄入过多,而 $\omega-3$  PUFAs 摄入不足,二者摄入平衡对于 MCI 的缓解干预具有正相关性的作用。 $\omega-3$  PUFAs 与 $\omega-6$  PUFAs 作为一些相同代谢酶的竞争底物,存在代谢竞争抑制,二者在机体内相互制约,共同维持机体稳定<sup>[43-45]</sup>。此外, $\omega-3$  PUFAs、 $\omega-6$  PUFAs 在机体的转化途径受年龄、吸烟、酒精等因素的影响。两种多不饱和脂肪酸共同

存在于机体和食物中,对 MCI 影响作用的机制具有差异性, $\omega-6$  PUFAs 摄入过多会抑制 EPA 与 DHA 的合成与吸收,导致机体抗炎物质作用的减弱,诱发脑组织发生学习记忆障碍; $\omega-3$  PUFAs 摄入过多时,其能够通过与 $\omega-6$  PUFAs 竞争  $\Delta 6$  去饱和酶,导致花生四烯酸的合成受到抑制,使机体内 $\omega-6$  PUFAs 含量降低<sup>[46]</sup>。因此,二者饮食摄入的具体含量与比例平衡的制定是未来从膳食营养方面干预 MCI 的重要手段,也将是未来膳食营养的重点方向。

### 6 结语

PUFAs 与神经系统联系紧密,对 MCI 的发展和转归具有重要意义。较多摄入 $\omega-3$  PUFAs 能够增强 LTP 和突触可塑性,抑制炎症反应,保护胆碱能神经元,有助于大脑神经的健康;但是也会受到其他因素的影响,如遗传因素和环境因素以及机体自身的作用影响等。 $\omega-6$  PUFAs 的代谢产物既有抗炎作用,又有促炎机制,其对 MCI 的影响作用有待于更多研究。无法从多方面检测大脑对 PUFAs 的敏感性是目前研究的局限性;在未来,对 PUFAs 基因方面的检测和分子机制的发现是一个新的研究途径。以此为依据制定出合理的 PUFAs 饮食摄入指南,将会为 MCI 的保健预防类药物的研究提供新思路。

#### 参考文献:

- [1] YANG A N, WANG X L, RUI H R, et al. Neuropsychiatric symptoms and risk factors in mild cognitive impairment: a cohort investigation of elderly patients [J]. J Nutr Health Aging, 2020, 24(2): 237-241.
- [2] CARDOSO C, AFONSO C, BANDARRA N M. Dietary DHA and health: cognitive function aging [J]. Nutr Res Rev, 2016, 29(2): 281-294.
- [3] YAN L, XIE Y, SATYANARAYANAN S K, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote brain-to-blood clearance of  $\beta$ -amyloid in a mouse model with Alzheimer's disease [J]. Brain Behav Immun, 2020, 85: 35-45.
- [4] 李琪, 张娴. 多不饱和脂肪酸的生理功能概述 [J]. 食品安全导刊, 2019(18): 55.
- [5] FRANCESCA L R, MARIO C, DANIELA R, et al. The gut-brain axis in Alzheimer's disease and omega-3. A critical overview of clinical trials [J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1267 [2021-07-01]. <https://doi.org/10.3390/nu10091267>.
- [6] CEDERHOLM T. Fish consumption and omega-3 fatty acid supplementation for prevention or treatment of cognitive decline, dementia or Alzheimer's disease in older adults - any news? [J] Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2017, 20(2): 104-109.

- [7] JERNERÉN F, CEDERHOLM T, REFSUM H, et al. Homocysteine status modifies the treatment effect of *omega*-3 fatty acids on cognition in a randomized clinical trial in mild to moderate Alzheimer's disease; the omegAD study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(1): 189-197.
- [8] 杨敏, 魏冰, 孟橘, 等.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的来源及生理功能研究进展 [J]. *中国油脂*, 2019, 44(10): 110-115.
- [9] BOZZATELLO P, ROCCA P, MANTELLI E, et al. Polyunsaturated fatty acids: what is their role in treatment of psychiatric disorders? [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5257 [2021-07-01]. <https://doi.org/10.3390/ijms20215257>.
- [10] 付雪媛, 钟宏, 宋文山, 等. 章鱼内脏鱼油的提取及品质分析 [J]. *中国油脂*, 2020, 45(5): 17-22.
- [11] 王慧. 长链多不饱和脂肪酸与轻度认知障碍关系的研究进展 [J]. *卫生研究*, 2017, 46(3): 490-494.
- [12] GÓRNAS P, RUDZIŃSKA M, GRYGIER A, et al. *Tephrosia apollinea* seed: a new rich source of essential polyunsaturated fatty acids, tocopherols, sterols, and squalene [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(2): 296-299.
- [13] KOTHRI M, MAVROMMATI M, ELAZZAZY A M, et al. Microbial sources of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and the prospect of organic residues and wastes as growth media for PUFA-producing microorganisms [J/OL]. *FEMS Microbiol Lett*, 2020, 367(5): 28 [2021-07-01]. <https://doi.org/10.1093/femsle/fmaa028>.
- [14] 李翔宇, 田勇, 陆姝欢, 等. 响应面法优化藻类来源磷脂型 DHA 的提取工艺 [J]. *中国油脂*, 2017, 42(4): 118-122.
- [15] 孙兆敏, 蔡胜利. 酶促制备 EPA/DHA 磷脂的研究进展 [J]. *生物加工过程*, 2019, 17(5): 497-503.
- [16] 王俊, 王淑娜, 许新德, 等. *Omega*-3 脂肪酸磷脂制备方法综述 [J]. *中国油脂*, 2018, 43(8): 47-51.
- [17] 王丹, 王玉明. 磷脂型鱼油对 MPTP 诱导的脑内氧化应激损伤的保护作用 [C]//2015 年中国水产学会学术年会论文摘要集. 北京: 中国水产学会, 2015.
- [18] ZHANG T, LIU P, SUN Y, et al. The impairment of *trans* fatty acids on learning, memory and brain amino acid neurotransmitters in mice [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2018, 64(1): 63-67.
- [19] ANDERSON N D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI) [J]. *CNS Spectr*, 2019, 24(1): 78-87.
- [20] SHERMAN D S, MAUSER J, NUNO M, et al. The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): a meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures [J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(4): 440-484.
- [21] SANFORD A M. Mild cognitive impairment [J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33(3): 325-337.
- [22] JONGSIRIYANYONG S, LIMPAWATTANA P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2018, 33(8): 500-507.
- [23] BRETON A, CASEY D, ARNAOUTOGLU N A. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: meta-analysis of diagnostic accuracy studies [J]. *Int J Geriatric Psych*, 2019, 34(2): 233-242.
- [24] KUNKLE B W, GRENIER-BOLEY B, SIMS R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A $\beta$ , tau, immunity and lipid processing [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 414-430.
- [25] 付朝旭, 许妍姬. 鱼油联合锌硒对衰老模型小鼠学习记忆障碍及淀粉样前体蛋白酶解通路的保护作用 [J]. *营养学报*, 2020, 42(1): 56-60.
- [26] 王小龙, 艾鑫, 郭杰, 等.  $\alpha$ -亚麻酸对小鼠创伤性脑损伤后急性炎症及神经功能的影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(5): 294-298.
- [27] 赵喆, 张昊婧, 隋海娟, 等. 知母皂苷对慢性乙醇中毒小鼠学习记忆能力和突触可塑性的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(14): 3084-3087.
- [28] 傅增辉, 姜岩, 杜姝, 等. 白桦脂醇对 APP/PS1 双转基因痴呆模型小鼠认知及海马突触功能相关蛋白表达的影响 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(4): 372-376.
- [29] 刘志国, 张宏宇, 王华林, 等.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对大脑突触结构和传递功能影响的研究进展 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(6): 703-710.
- [30] ZHOU L, PENG F L. An extension of unpredictable chronic stress on brain-derived neurotrophic factor expression in different aged rats hippocampus [J]. *Chin Med J*, 2020, 133(16): 2015-2016.
- [31] 孙桂菊, 柳和春, 许登峰, 等. *n*-3 多不饱和脂肪酸的抗炎作用和 2 型糖尿病 [J]. *健康教育与健康促进*, 2020, 15(2): 116-119.
- [32] SAINI R K, KEUM Y S. *Omega*-3 and *omega*-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance: a review [J]. *Life Sci*, 2018, 203: 255-267.
- [33] SILVA-ZOLEZZI I, SAMUEL T M, SPIELDENNER J. Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes [J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(1): 32-50.
- [34] 刘志国, 王丽梅, 王华林, 等. 多不饱和脂肪酸对大脑功能影响研究进展 [J]. *食品科学*, 2015, 36(21):

- 284 – 290.
- [35] 申文雯, 戚小红.  $n-3$  多不饱和脂肪酸对注意缺陷多动障碍小鼠脑组织炎症的影响[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(1): 75 – 78.
- [36] AL OMAIRI N E, AL – BRAKATI A Y, KASSAB R B, et al. Soursop fruit extract mitigates scopolamine – induced amnesia and oxidative stress via activating cholinergic and Nrf2/HO – 1 pathways [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(3): 853 – 864.
- [37] KANDA N, HOASHI T, SAEKI H. Nutrition and psoriasis [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5405 [2021 – 07 – 01]. <https://doi.org/10.3390/ijms11155405>.
- [38] LI X X, BI X Y, WANG S, et al. Therapeutic potential of  $\omega-3$  polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2241 [2021 – 07 – 01]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02241>.
- [39] WANG X Z, ZHU M Q, HJORTH E, et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11: 40 – 50.
- [40] 魏宏敏, 于继徐, 刘振川, 等. 环氧二十碳三烯酸在脑出血中的作用研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(1): 93 – 97.
- [41] ALASHMALI S M, LIN L, MARC – OLIVIER T, et al. The effects of  $n-6$  polyunsaturated fatty acid deprivation on the inflammatory gene response to lipopolysaccharide in the mouse hippocampus [J]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1): 918 – 934.
- [42] ALASHMALI S M, KITSON A P, LIN L, et al. Maternal dietary  $n-6$  polyunsaturated fatty acid deprivation does not exacerbate post – weaning reductions in arachidonic acid and its mediators in the mouse hippocampus [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20: 1 – 12.
- [43] D'ANGELO S, MOTTI M L, MECCARIELLO R.  $\omega-3$  and  $\omega-6$  Polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer [J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2751 [2021 – 07 – 01]. <https://doi.org/10.3390/nu12092751>.
- [44] MAKI K C, EREN F, CASSENS M E, et al.  $\omega-6$  Polyunsaturated fatty acids and cardiometabolic health: current evidence, controversies, and research gaps [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(6): 688 – 700.
- [45] KUMAR N G, CONTAIFER D, MADURANTAKAM P, et al. Dietary bioactive fatty acids as modulators of immune function: implications on human health [J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2974 [2021 – 07 – 01]. <https://doi.org/10.3390/nu11122974>.
- [46] 王天栋. 多不饱和脂肪酸对睡眠剥夺大鼠学习记忆的影响和可能机理[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2020.
- .....
- (上接第 80 页)
- [5] MARINA A M, CHE M Y B, NAZIMAH S A H, et al. Chemical properties of virgin coconut oil [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2009, 86: 301 – 307.
- [6] LIU F P, LIN Y X, LI Z, et al. Glutathione S – transferase A1 (GSTA1) release, an early indicator of acute hepatic injury in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 71: 225 – 230.
- [7] 伍沙沙, 王延, 徐婷, 等. 八月瓜对四氯化碳所致肝损伤小鼠的保护作用 [J]. *安徽农业科学*, 2021, 49(4): 163 – 165, 174.
- [8] 徐博, 田晶, 马宁, 等. 肝损伤动物模型的研究进展 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(14): 38 – 40, 44.
- [9] 张守堂, 光新兰, 李璐, 等. 药物性肝损伤及其治疗药物研究进展 [J]. *武警医学*, 2016, 27(6): 625 – 627.
- [10] 杨铁戈, 梁爽, 周波. 中药治疗肝纤维化研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28(8): 68 – 71.
- [11] JIA X Y, ZHANG Q A, ZHANG Z Q, et al. Hepatoprotective effects of almond oil against carbon tetrachloride induced liver injury in rats [J]. *Food Chem*, 2011, 125: 673 – 678.
- [12] AL – SEENI M N, EL R H A, ZAMZAMI M A, et al. The hepatoprotective activity of olive oil and *Nigella sativa* oil against CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity in male rats [J/OL]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 438 [2021 – 04 – 23]. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1422-4>.
- [13] 张风波, 罗光明, 肖日传, 等. 梔子油对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *中国油脂*, 2017, 42(7): 128 – 131.
- [14] 程敏, 塔巍, 刘睿杰, 等. 精炼工艺对椰子油品质的影响 [J]. *中国油脂*, 2018, 43(7): 1 – 5.
- [15] 孙家昌, 孙妩弋, 厉歆然, 等. 不同浓度四氯化碳诱导小鼠肝纤维化模型的比较 [J]. *实验动物与比较医学*, 2018, 38(4): 255 – 260.