

$\omega 3$ 和 $\omega 6$ 型多不饱和脂肪酸及其摄入比例对结肠黏膜屏障功能影响的研究进展

杜舒梦¹, 李蕊¹, 杨巍^{1,2}, 刘元法^{1,2}, 叶展^{1,2}

(1. 江南大学食品学院, 江苏无锡 214122; 2. 食品科学与资源挖掘全国重点实验室, 江苏无锡 214122)

摘要:旨在为居民 $\omega 3$ 和 $\omega 6$ 型多不饱和脂肪酸(PUFA)的平衡摄入提供指导,基于维持肠道屏障功能实现慢性代谢性疾病的预防,概述了结肠组织黏膜屏障的结构,总结了 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型 PUFA 摄入对结肠黏膜屏障功能的影响,并综述了 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型 PUFA 摄入比例对结肠黏膜屏障功能影响的研究进展。 $\omega 3$ 型 PUFA 可增加肠道有益菌群的丰度、抑制促炎细胞因子的生成,从而调控肠道屏障功能;而 $\omega 6$ 型 PUFA 的摄入会改变机体肠道微生物的种类与数量,影响肠道黏膜屏障功能的发挥; $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型 PUFA 比例与结肠黏膜屏障的稳定性密切相关,脂肪组织中低 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型 PUFA 比例在降低慢性病风险方面意义重大。未来还需进一步深入研究 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型 PUFA 的摄入影响结肠黏膜屏障功能的作用机制,为脂肪酸平衡摄入的膳食指导和慢性代谢性疾病的预防提供更精确的理论参考。

关键词: $\omega 6$ 型多不饱和脂肪酸; $\omega 3$ 型多不饱和脂肪酸; 脂肪酸比例; 肠道黏膜屏障

中图分类号: TS201.4; R151.3 文献标识码: A 文章编号: 1003-7969(2024)11-0066-06

Research progress of influences on $\omega 3$ and $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids and their intake ratio on colonic mucosal barrier function

DU Shumeng¹, LI Rui¹, YANG Wei^{1,2}, LIU Yuanfa^{1,2}, YE Zhan^{1,2}

(1. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China;

2. State Key Laboratory of Food Science and Resources, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: Aiming to provide guidance for a balanced intake of $\omega 3$ and $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the population to achieve the prevention of chronic metabolic diseases based on the maintenance of intestinal barrier function, the structure of the mucosal barrier of colonic tissues was outlined, the roles of $\omega 6$ and $\omega 3$ PUFA intake on its function were summarised, and research progress on the influences of the ratio of $\omega 6$ PUFA to $\omega 3$ PUFA intake on the colonic mucosal barrier function were reviewed. $\omega 3$ PUFA can increase the abundance of beneficial intestinal flora and inhibit the production of pro-inflammatory cytokines, thus regulating the intestinal barrier function; whereas the intake of $\omega 6$ PUFA will change the species and number of gut microorganisms in the organism, thus affecting the performance of the intestinal mucosal barrier function. The ratio of $\omega 6$ PUFA to $\omega 3$ PUFA is closely related to the stability of the colonic mucosal barrier, and a low ratio of $\omega 6$ PUFA to $\omega 3$ PUFA in fat tissue is significant in reducing the risk of chronic diseases. In the future, further in-depth studies are

needed to investigate the mechanism of action of $\omega 6$ and $\omega 3$ PUFA intake in affecting the colonic mucosal barrier function, so as to provide more precise theoretical references for the dietary guidance of balanced fatty acid intake and the prevention of chronic metabolic diseases.

Key words: $\omega 6$ PUFA; $\omega 3$ PUFA; proportion of fatty acid; intestinal mucosal barrier

收稿日期: 2023-12-15; 修回日期: 2024-07-31

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(32201936);

江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20221076)

作者简介: 杜舒梦(2000), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品脂质营养科学(E-mail) smxdushumeng@126.com。

通信作者: 叶展, 副研究员, 硕士生导师, 博士(E-mail) yezhan@jiangnan.edu.cn。

近些年,我国居民生活水平不断提高,慢性代谢性疾病的患病率随着膳食方式的改变呈现爆发式增长态势,其中膳食油脂摄入失衡影响居民健康,成为最备受关注的公共卫生问题之一。肠道作为人体最大的免疫器官,其特化的上皮细胞构成了将人体与外部环境分开的黏膜屏障,有利于共生菌的定植,发挥着营养素消化吸收、参与免疫调节等作用,当肠道黏膜屏障稳态遭到破坏,微生物的定植和内毒素的入侵就会给机体带来感染炎症的风险^[1-2]。越来越多的研究表明,脂肪酸摄入失衡可以通过改变肠道通透性、破坏肠上皮黏液层以及降低肠道菌群丰度进而破坏肠道黏膜屏障的完整性,导致肠黏膜低度炎症,大量代谢性内毒素向外周组织释放,出现“肠漏”现象,引起全身性慢性炎症,机体长期处于低水平炎症是肥胖、2型糖尿病(T2DM)等慢性代谢性疾病风险增加的关键因素^[3]。

近年来已有越来越多的研究聚焦于探究膳食脂肪酸摄入形式对结肠黏膜屏障的影响,解析背后的潜在作用机制,以期改善肠道黏膜屏障功能,进而降低慢性病风险。 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型多不饱和脂肪酸(PUFA)对肠道黏膜屏障功能的影响受到一定关注。研究发现: $\omega 6$ 型PUFA[如亚油酸(LA)、花生四烯酸(ARA)]是形成类花生酸的底物,类花生酸是参与炎症反应的重要信号分子,可促进炎症的发生和血栓的形成,并参与调控各种病理过程;而 $\omega 3$ 型

PUFA[(如 α -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA))]则可抑制血小板聚集,起到降低炎症反应水平和保护肠道黏膜屏障的作用,在高血压、糖尿病、代谢综合征等临床疾病中被证明具有治疗作用^[4]。然而现有研究中, $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA对肠内稳态的影响并不明确,因此明晰 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA对肠内稳态的影响,探究 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA摄入水平及比例调控肠道黏膜屏障功能的作用机制,对于慢性代谢性疾病的预防意义重大,其可能成为基于保护结肠黏膜屏障功能,降低相关慢性代谢性疾病发生的调控新靶点^[5]。

本文简要介绍了结肠组织黏膜屏障的结构,综述了 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA对结肠黏膜屏障功能的影响,在此基础上进一步总结了 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例对结肠黏膜屏障功能的调控作用,并对未来 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA的研究方向及居民科学合理的膳食脂肪酸摄入提出建议,以期为进一步指导居民油脂摄入,助力“健康中国”建设提供一定的参考。

1 结肠组织黏膜屏障的结构

肠道不仅是食物消化吸收的主要场所,还充当机体与外部复杂环境动态交互的桥梁,是机体最大的免疫器官,它总共包含四大屏障,即机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障。结肠组织黏膜屏障是肠道黏膜屏障的重要组成部分,其结构如图1所示。

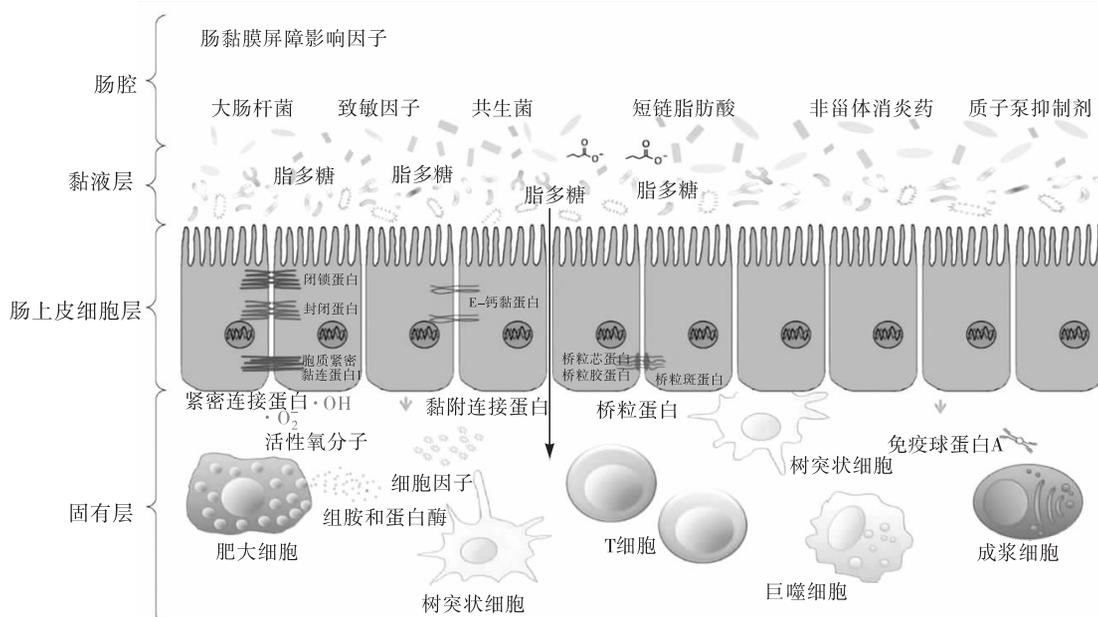


图1 结肠组织黏膜屏障结构(参考文献[6-7])

Fig.1 Structure of the mucosal barrier of colonic tissues

由图1可知:首先,肠上皮细胞及其之间的紧密连接,构成了将淋巴组织与肠腔分开的机械屏障,是

阻止有害物质入侵肠黏膜的关键防线,也是具有选择渗透性的动态屏障^[8]。其次,肠上皮细胞可通过

分泌黏液形成化学屏障,保护下层组织免受共生微生物和病原微生物的侵害,细胞分泌的黏液层作为机体重要的抗菌屏障,能够保护肠黏膜免受外界条件的侵蚀,也能影响肠道菌群的定植能力,与机械屏障共同构成维持肠道稳态的第一道防线,同时,黏液层中的物质组成也可反映机体的炎症水平^[9]。另外,肠道存在着数量众多、种类丰富的微生物,主要包括黏膜菌群和肠腔菌群,这些微生物大多定植在外层黏液层中,形成生物屏障,此生物屏障可以促进机体屏障功能的正常发挥,协助黏液层抵御有害微生物的入侵^[10]。最后,肠黏膜相关淋巴组织和肠道内浆细胞的分泌型抗体是肠道免疫屏障的重要组成部分,是防止病原微生物入侵的重要关口,在调节代谢以及维护免疫平衡的过程中发挥作用^[11]。总之,结肠组织黏膜屏障的完整性对于维持肠道健康和代谢稳态具有重要意义^[12-14]。

2 $\omega 3$ 型 PUFA 对结肠黏膜屏障功能的影响

有关 $\omega 3$ 型 PUFA 营养功能特性的研究较多,大量研究发现,以 DHA、EPA 等为代表的 $\omega 3$ 型 PUFA 对于促进婴幼儿大脑和视网膜发育具有重要作用,人们也普遍认为其是对人体健康有益的脂肪酸^[15]。近年来相关研究表明,富含生物活性的 $\omega 3$ 型 PUFA 可以通过增加肠道有益菌群的丰度来调节机体免疫反应^[16],从而调控糖脂代谢紊乱以及肠道黏膜屏障功能^[17-18]。例如,ALA 可直接作用于胰腺或通过上调由肠道 L 细胞分泌的胰高血糖素样肽 1 (GLP-1),间接促进 β -细胞分泌胰岛素,从而起到有效调控血糖的作用^[19]。研究者采用动物实验探究不同类型脂肪酸饮食对小鼠肠道功能的影响,结果发现,与添加油酸的饮食相比,添加 EPA 和 DHA 的饮食既能增加小鼠肠道双歧杆菌数量,又能降低肠杆菌数量,还能调节肠道通透性,多方面影响肠道黏膜屏障功能的发挥^[20]。Zhang 等^[21]通过饲喂小鼠海藻油(富含 $\omega 3$ 型 PUFA)观察其是否能减轻由头孢曲松钠(CS)引起的肠道损伤,结果表明,海藻油可通过抑制促炎细胞因子的生成,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和髓过氧化物酶(MPO),显著减轻小鼠肠黏膜的损伤和肠道炎症反应,同时增加小鼠肠道紧密连接蛋白 1(ZO-1)的表达,促进肠道有益菌群丰度的增加,对维持小鼠肠道黏膜屏障功能,抵抗抗生素诱导的损伤具有保护作用。然而也有相关研究认为 $\omega 3$ 型 PUFA 对炎症的抑制作用可以通过与 $\omega 6$ 型 PUFA 竞争底物的方式来实现,通过抑制 $\omega 6$ 型 PUFA ARA 的合成,调控促炎细胞因子的分泌水平,从而达到减轻炎症的

作用^[22]。但针对 $\omega 3$ 型 PUFA 对结肠黏膜屏障功能影响的相关分子机制的阐述尚不完整,且 $\omega 3$ 型 PUFA 在宿主体内的转化产物对炎症反应的影响也具有双面性,还需进一步研究探讨。

3 $\omega 6$ 型 PUFA 对结肠黏膜屏障功能的影响

LA 作为一种典型的 $\omega 6$ 型 PUFA,在被机体摄入后,会在体内合成 ARA,继而生成类花生酸,而类花生酸能够通过改变肠上皮细胞紧密连接蛋白进而直接调节或通过细胞骨架的影响间接调节肠上皮屏障^[23]。研究表明, $\omega 6$ 型 PUFA 是许多类花生酸的前体物质,包括前列腺素(PG)和白三烯(LT)等在炎症反应中活性很强的物质,这类物质可以诱导炎症细胞,趋化炎症介质,使免疫系统产生连锁炎症反应。因此,增加 ARA 或其前体物质 LA 的膳食摄入量可能会增加机体慢性炎症^[24]。Pinchaud 等^[25]采用含有 1% ARA 的高脂饮食喂食小鼠 9 周,发现该组小鼠粪便中与促炎反应相关的志贺氏菌属菌群丰度显著增加,并诱导小鼠肠内促炎标志物白细胞介素 1 β (IL-1 β)和白细胞分化抗原 40(CD40)的过表达,这表明摄入 ARA 可能会改变小鼠肠道微生物群,导致低度绞痛炎症。

有研究通过采用富含 $\omega 6$ 型 PUFA 的红花籽油饲料饲喂野生型小鼠,探究脂肪酸类型基于调节肠道菌群组成对机体肥胖的影响,结果发现,红花籽油促进了小鼠肥胖程度的增加,同时小鼠肠道内容物中梭菌科(Clostridiaceae)等厚壁菌门菌群丰度增加,拟杆菌科(Bacteroidaceae)、普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)和里肯菌科(Rickenellaceae)等拟杆菌门菌群丰度降低,这使得厚壁菌门与拟杆菌门菌群丰度比值升高^[26],而该比值的升高通常与肥胖和代谢障碍相关,可能引发糖尿病等一系列健康问题^[27-28]。Zhuang 等^[29]通过饲喂经高脂饮食诱导的肥胖小鼠 ARA 15 周,发现 ARA 有利于肠道促炎微生物群的定植,同时减少丁酸盐和循环血清素的产生,从而加重小鼠整体炎症状况。然而,另一研究却发现,用富含 LA(45% 脂肪供能比)的饲料干预小鼠 8 周后,其肠道内拟杆菌门丰度降低,不同厚壁菌门的丰度呈现不同变化,而小鼠的体脂、肥胖和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)程度以及胰岛素抵抗水平均降低^[30],表现出有益小鼠生理健康的结果。此外,流行病学研究发现,摄入足量的 LA 与血浆中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度的降低有关,在一定程度上可以降低罹患心血管疾病(CVD)的风险^[31]。目前关于 $\omega 6$ 型 PUFA 对慢性代谢性疾病的影响存在两面性,其与摄入量、干预时间以及病理部

位存在关联性,但大量研究表明 $\omega 6$ 型PUFA的摄入会改变机体肠道微生物的种类与数量,影响肠道黏膜屏障功能的发挥,进而调控慢性代谢性疾病的发生和发展。虽然 $\omega 6$ 型PUFA的代谢产物与机体炎症发生有关,但其潜在的作用机制尚未明晰,有待进一步探讨。此外,与 $\omega 6$ 型PUFA代谢存在竞争关系的 $\omega 3$ 型PUFA是否在这些过程中存在影响也需要深入研究。

4 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例对结肠黏膜屏障的影响

LA和ALA分别是 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA的代表^[32-33],由于人体缺乏 $\Delta 9$ 以上的去饱和酶系,二者无法被人体合成,是严格意义上的必需脂肪酸^[34]。已有研究表明,LA和ALA在机体内所需的代谢酶相同,二者存在代谢竞争关系,随着LA摄入量的增加,将优先改变 $\omega 6$ 型PUFA的延伸途径(LA在机体内先代谢为 γ -亚麻酸,随后被延伸为二高- γ -亚麻酸,再经去饱和酶作用得到ARA),促进ARA生成的增加,同时抑制ALA进一步合成EPA和DHA^[35],导致炎症反应和慢性代谢性疾病发生的风险加剧^[36]。近年来的研究表明, $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例与结肠黏膜屏障的稳定性密切相关^[37]。 $\omega 3$ 型PUFA通过与免疫、代谢和炎症途径相互作用,对炎症相关慢性代谢性疾病的发生具有一定缓解作用^[38]。当高脂膳食中 $\omega 6$ 型PUFA的含量增加, $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比值升高,这不仅会破坏肠道黏膜屏障的完整性,导致肠道炎症和肠黏膜损伤,还与肥胖、肠道肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病的发生密切相关^[39]。反之,增加 $\omega 3$ 型PUFA的摄入量,可使肠道屏障更加稳定,减少肠道炎症并有助于修复受损的肠黏膜,还可通过改变肠道菌群及肠道通透性进而调节代谢水平,脂肪组织中低 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例在降低慢性病风险方面意义重大^[40]。合理的 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA摄入比例可增加肠上皮细胞间紧密连接,降低肠道通透性,保护杯状细胞,减少有害细胞因子的产生和肠道炎症,还可以调节肠道微生物群丰度从而提高宿主有益代谢物的产生^[41]。

由于 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA在机体内代谢路径存在竞争关系,因此近年来关于 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA的摄入比例对人体健康影响方面的研究,比单一脂肪酸更加受到关注^[36]。有研究基于解析肠道菌群结构变化,考察不同 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例的膳食对糖尿病大鼠代谢作用的影响,实验将糖尿病大鼠分为3组,给予高、常规和低 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例(比值分别为9.29、6.39和3.02)饮食6周。结果表明:高 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例膳食增加了小鼠血

浆和肾脏组织中IL-6的水平,低 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例的膳食表现出改善血糖稳态、降低血浆TNF- α 水平和抑制系统性炎症等作用;而高、常规和低 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例膳食组糖尿病大鼠肠道菌群厚壁菌门丰度与拟杆菌门丰度的比值无显著差异^[42]。还有研究发现,与正常饲料组相比,喂食 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例为5:1的饲料可增加大鼠肠道微生物群丰度,并降低丙戊酸诱导的厚壁菌门丰度的升高,这表明其对于优化肠道微生物屏障,提升实验动物的代谢水平具有明显效果^[43]。另外,也有研究报道了降低 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA摄入比例对于优化肠道健康的积极作用,低 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例可降低肠道脂多糖水平,维持肠道黏膜屏障的正常通透性,并通过增加肠道菌群的丰度和活力,优化菌群结构,进而降低机体代谢性内毒素水平和机体慢性炎症^[44]。在一项研究高脂饮食对肥胖小鼠肠脑轴调节作用的实验中发现,高 $\omega 6$ 型PUFA饮食通过降低闭锁蛋白和ZO-1的表达,显著增加肠道通透性,破坏肠道屏障的完整性,而富含 $\omega 3$ 型PUFA的饮食则对肠上皮屏障的破坏程度较低,且对小鼠肠脑轴有一定的保护作用^[45]。然而在一项有关 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA摄入比例与NAFLD患者代谢水平的临床研究发现,膳食 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA比例与肠道微生物群组成和疾病严重程度并无相关性,高 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA摄入水平可能不是人类NAFLD发病机制的高度相关因素^[46]。

5 结束语

《中国居民膳食指南(2022)》中关于健康成年人食用油推荐摄入量为25~30 g/d,而目前我国居民食用油脂摄入量远超推荐值,但在相关政策法规的干预和一些公益性社会组织的引导下,国内居民食用油摄入量,特别是饱和脂肪酸的摄入量已逐渐得到控制。然而随着居民生活水平的不断提高,人们饮食结构中 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA摄入失衡问题突出,已成为影响人体健康的一大危害因素。因此,建议居民通过改善食用油摄入形式,适当增加 $\omega 3$ 型PUFA的摄入,减少 $\omega 6$ 型PUFA的摄入,优化 $\omega 6$ 与 $\omega 3$ 型PUFA摄入比例,实现脂肪酸(特别是 $\omega 3$ 和 $\omega 6$ 型PUFA)的平衡摄入。此外,由于目前多数研究结论是基于动物模型和体外细胞模型,未来需要从临床流行病学和人类营养学角度出发,进一步深入探究 $\omega 6$ 和 $\omega 3$ 型PUFA及二者比例对结肠黏膜屏障影响的具体作用机制,另外需要从膳食引导、产品标准支持和健康产品研发等方面促进居民脂肪酸平衡摄入,从脂肪酸合理摄入角度构建慢性代谢性

疾病预防措施,提升全民健康水平,助力实现“健康中国”。

参考文献:

- [1] PETERSON L W, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 141 – 153.
- [2] 叶展. 典型膳食油脂胃肠道消化吸收特性及其对肠道健康的影响研究[D]. 江苏 无锡: 江南大学, 2020.
- [3] MARTEL J, CHANG S H, KO Y F, et al. Gut barrier disruption and chronic disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(4): 247 – 265.
- [4] NEGI P C, SHARMA C K, NIHJAWAN R, et al. Role of *omega* 3 and *omega* 6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and vitamin D deficiency as risk determinants of metabolic syndrome in obesity: Worksite based case – control observational study[J/OL]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(4): 102467 [2023 – 12 – 15]. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102467>.
- [5] MOKKALA K, HOUTTU N, CANSEV T, et al. Interactions of dietary fat with the gut microbiota; Evaluation of mechanisms and metabolic consequences[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(4): 994 – 1018.
- [6] TURNER J R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(11): 799 – 809.
- [7] YE Z, XU Y J, LIU Y. Influences of dietary oils and fats, and the accompanied minor content of components on the gut microbiota and gut inflammation: A review[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2021, 113: 255 – 276.
- [8] FUKUI H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function; Does it really influence the risk of inflammation? [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2016, 1(3): 135 – 145.
- [9] SURIANO F, NYSTRÖM E E L, SERGI D, et al. Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 953196 [2023 – 12 – 15]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953196>.
- [10] QI C, WANG P, FU T, et al. A comprehensive review for gut microbes: Technologies, interventions, metabolites and diseases[J]. *Brief Funct Genomics*, 2021, 20(1): 42 – 60.
- [11] 刘雨薇. 1型糖尿病与肠道免疫屏障相关性的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2022, 32(3): 71 – 78.
- [12] ADOLPH T E, ZHANG J. Diet fuelling inflammatory bowel diseases; Preclinical and clinical concepts [J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2574 – 2586.
- [13] YE C, LIU L, MA X, et al. Obesity aggravates acute pancreatitis via damaging intestinal mucosal barrier and changing microbiota composition in rats[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 69 [2023 – 12 – 15]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36266-7>.
- [14] HOROWITZ A, CHANEZ – PAREDES S D, HAEST X, et al. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(7): 417 – 432.
- [15] INNIS S M. Human milk; Maternal dietary lipids and infant development[J]. *Proc Nutr Soc*, 2007, 66(3): 397 – 404.
- [16] PORTELA N D, GALVÁN C, SANMARCO L M, et al. *Omega* – 3 – supplemented fat diet drives immune metabolic response in visceral adipose tissue by modulating gut microbiota in a mouse model of obesity[J/OL]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1404 [2023 – 12 – 15]. <https://doi.org/10.3390/nu15061404>.
- [17] MONE P, VARZIDEH F, KANSAKAR U, et al. *Omega* – 3 fatty acids coordinate glucose and lipid metabolism in diabetic patients[J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 31 [2023 – 12 – 15]. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01642-w>.
- [18] SEETHALER B, LEHNERT K, YAHIAOUI – DOKTOR M, et al. *Omega* – 3 polyunsaturated fatty acids improve intestinal barrier integrity – albeit to a lesser degree than short – chain fatty acids; An exploratory analysis of the randomized controlled LIBRE trial [J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(7): 2779 – 2791.
- [19] WEI D, LI J, SHEN M, 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(2): 471 – 478.
- [20] MUJICO J R, BACCAN G C, GHEORGHE A, et al. Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet – induced obese mice[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(4): 711 – 720.
- [21] ZHANG H, XU Z, CHEN W, et al. Algal oil alleviates antibiotic – induced intestinal inflammation by regulating gut microbiota and repairing intestinal barrier [J/OL]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1081717 [2023 – 12 – 15]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1081717>.
- [22] MARION – LETELLIER R, SAVOYE G, GHOSH S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation[J]. *IUBMB Life*, 2015, 67(9): 659 – 667.
- [23] HUANG N, WANG M, PENG J, et al. Role of arachidonic acid – derived eicosanoids in intestinal innate immunity[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(14): 2399 – 2410.
- [24] INNES J K, CALDER P C. *Omega* – 6 fatty acids and inflammation[J]. *Prostag Leukotr Ess*, 2018, 132: 41 – 48.
- [25] PINCHAUD K, HAFEEZ Z, AUGER S, et al. Impact of dietary arachidonic acid on gutmicrobiota composition and

- gut - brain axis in male BALB/C mice [J/OL]. *Nutrients*, 2022, 14 (24): 5338 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.3390/nu14245338>.
- [26] DEVKOTA S, CHANG E B. Interactions between diet, bile acid metabolism, gut microbiota, and inflammatory bowel diseases[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(3): 351 - 356.
- [27] HILDEBRANDT M A, HOFFMANN C, SHERRILL - MIX S A, et al. High - fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1716 - 1724.
- [28] SANTOS - MARCOS J A, PEREZ - JIMENEZ F, CAMARGO A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 70: 1 - 27.
- [29] ZHUANG P, SHOU Q, LU Y, et al. Arachidonic acid sex - dependently affects obesity through linking gut microbiota - driven inflammation to hypothalamus - adipose - liver axis [J]. *BBA - Mol Basis Dis*, 2017, 1863(11): 2715 - 2726.
- [30] WIT N D, DERRIEN M, BOSCH - VERMEULEN H, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(5): G589 - G599.
- [31] POLI A, AGOSTONI C, VISIOLI F. Dietary fatty acids and inflammation: Focus on the $n - 6$ series [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (5): 4567 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.3390/ijms24054567>.
- [32] NAUGHTON S S, MATHAI M L, HRYCIW D H, et al. Linoleic acid and the pathogenesis of obesity [J]. *Prostag Oth Lipid M*, 2016, 125: 90 - 99.
- [33] BRENNAN J T, SALEM N Jr, SINCLAIR A J, et al. α - linolenic acid supplementation and conversion to $n - 3$ long - chain polyunsaturated fatty acids in humans [J]. *Prostag Leukotr Ess*, 2009, 80(2/3): 85 - 91.
- [34] ZHUANG P, SHOU Q, WANG W, et al. Essential fatty acids linoleic acid and α - linolenic acid sex - dependently regulate glucose homeostasis in obesity [J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62 (17): 1800448 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800448>.
- [35] SERGEANT S, RAHBAR E, CHILTON F H. γ - linolenic acid, dihommo - γ linolenic, eicosanoids and inflammatory processes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785: 77 - 86.
- [36] 安晓羽, 杨慧娣. $n - 3$ 多不饱和脂肪酸对非酒精性脂肪肝病的治疗作用 [J]. *生理科学进展*, 2020, 51(2): 157 - 161.
- [37] KALIANNAN K, DONNELL S O, MURPHY K, et al. Decreased tissue $\omega - 6/\omega - 3$ fatty acid ratio prevents chemotherapy - induced gastrointestinal toxicity associated with alterations of gut microbiome [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (10): 5332 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.3390/ijms23105332>.
- [38] HUTCHINSON A N, TINGÖ L, BRUMMER R J. The potential effects of probiotics and $\omega - 3$ fatty acids on chronic low - grade inflammation [J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2402 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.3390/nu12082402>.
- [39] SIMOPOULOS A P. An increase in the $\omega - 6/\omega - 3$ fatty acid ratio increases the risk for obesity [J/OL]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 128 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>.
- [40] KALIANNAN K, LI X Y, WANG B, et al. Multi - omic analysis in transgenic mice implicates $\omega - 6/\omega - 3$ fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease [J/OL]. *Commun Biol*, 2019, 2: 276 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0521-4>.
- [41] BELLENGER J, BELLENGER S, BOURRAGAT A, et al. Intestinal microbiota mediates the beneficial effects of $n - 3$ polyunsaturated fatty acids during dietary obesity [J/OL]. *OCL*, 2021, 28: 21 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.1051/ocl/2021006>.
- [42] LEE H C, YU S C, LO Y C, et al. A high linoleic acid diet exacerbates metabolic responses and gut microbiota dysbiosis in obese rats with diabetes mellitus [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 786 - 798.
- [43] WANG J P, XU Y C, HOU J Q, et al. Effects of dietary fat profile on gut microbiota in valproate animal model of autism [J/OL]. *Front Med*, 2020, 7: 151 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00151>.
- [44] KALIANNAN K, WANG B, LI X Y, et al. A host - microbiome interaction mediates the opposing effects of $\omega - 6$ and $\omega - 3$ fatty acids on metabolic endotoxemia [J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11276 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.1038/srep11276>.
- [45] HUA Y, SHEN J, FAN R, et al. High - fat diets containing different types of fatty acids modulate gut - brain axis in obese mice [J/OL]. *Nutr Metab*, 2022, 19 (1): 40 [2023 - 12 - 15]. <https://doi.org/10.1186/s12986-022-00675-3>.
- [46] HEINZER K, LANG S, FAROWSKI F, et al. Dietary $\omega - 6/\omega - 3$ ratio is not associated with gut microbiota composition and disease severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Res*, 2022, 107: 12 - 25.