

N-6 多不饱和脂肪酸和非酒精性脂肪性肝病的关系

童戡 韩红梅^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

【摘要】非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 发病率逐年攀升, 威胁人类健康。N-6 多不饱和脂肪酸 (N-6 PUFAs) 作为人体必需脂肪酸, 在机体诸多生理过程中发挥关键作用, 其与 NAFLD 关系错综复杂。阐述 N-6 PUFAs 来源、代谢途径、生物学功能, 剖析其在 NAFLD 发病机制各环节, 包括脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、炎症反应及氧化应激中双相作用, 探讨基于 N-6 PUFAs 干预策略为全面理解两者关联及 NAFLD 防治提供理论支撑。

【关键词】N-6 多不饱和脂肪酸; 非酒精性脂肪性肝病; 脂质代谢; 炎症; 胰岛素抵抗

Association between N-6 polyunsaturated fatty acids and nonalcoholic fatty liver disease

Tong Jian Han Hongmei^(corresponding author)

(The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Yanbian 133000)

[Abstract] The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing year by year, threatening human health. As essential fatty acids, N-6 polyunsaturated fatty acids (N-6 PUFAs) play a key role in many physiological processes of the body, and they have a complex relationship with NAFLD. It expounds the sources, metabolic pathways and biological functions of N-6 PUFAs, analyzes their biphasic role in the pathogenesis of NAFLD, including lipid metabolism disorders, insulin resistance, inflammatory response and oxidative stress, and discusses the intervention strategies based on N-6 PUFAs to provide theoretical support for a comprehensive understanding of the association between the two factors and the prevention and treatment of NAFLD.

[Key words] N-6 polyunsaturated fatty acids; non-alcoholic fatty liver disease; lipid metabolism; inflammation; insulin resistance

随着生活水平提高、饮食结构西方化及运动量减少, 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为全球最常见慢性肝病之一, 涵盖从单纯性脂肪肝到非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌疾病谱, 需探究 NAFLD 发病机制及防治策略^[1]。N-6 多不饱和脂肪酸 (N-6 PUFAs) 作为膳食脂肪重要组分, 其代谢动态与生物学效应和 NAFLD 进程紧密交织, 吸引了众多科研与临床工作者研究。

1 NAFLD 发病机制

1.1 脂质代谢

肥胖、高脂高糖饮食促使血液游离脂肪酸 (FFA) 水平升高, 肝脏作为脂质代谢中心, 通过脂肪酸转运 CD36、FATP2 等蛋白摄取 FFA, 转运蛋白表达上调受胰岛素抵抗、炎症因子等多种因素驱动, 过量 FFA 超出肝脏代谢负荷, 成为肝内甘油三酯 (TG) 蓄积起始因素^[2]。高胰岛素血症及高糖环境激活肝脏脂肪酸从头合成途径, 乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC)、脂肪酸合成酶 (FAS) 等关键酶活性增强, 大量合成脂肪酸; 极低密度脂蛋白 (VLDL) 组装、分泌障碍, 载脂蛋白 B (ApoB) 合成减少、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 功能受损, 导致合成的 TG 无法及时转运出肝脏, 造成脂质在肝细胞内堆积, 形成脂肪肝。

1.2 胰岛素抵抗

在肥胖、NAFLD 等病理状态下, 脂肪组织分泌大量肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子, 激活细胞内一系列激酶 (如 JNK、IKK β), 使胰岛素受体底物 (IRS) 丝氨酸磷酸化增加, 抑制其酪氨酸磷酸化, 阻碍下游磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 胰岛素信号传导通路, 降低外周组织 (骨骼肌、脂肪组织) 对胰岛素敏感性, 血糖升高, 肝脏代偿性增加糖异生, 加重代谢紊乱^[3]; 过多脂质在肝脏、骨骼肌等非脂肪组织异位沉积, 干扰细胞内正常胰岛素信号传导, 在肝脏, 脂肪与内质网、线粒体紧密相邻, 脂质过载引发内质网应激、线粒体功能障碍, 影响胰岛素作用相关细胞器功能, 促使胰岛素抵抗形成与发展, 形成恶性循环, 推动 NAFLD 恶化^[4]。

1.3 炎症反应

肝内脂质蓄积引发肝细胞损伤, 释放损伤相关分子模式 (DAMPs), 激活 Kupffer 细胞, Kupffer 细胞作为肝脏固有免疫关键细胞, 识别 DAMPs 后迅速活化, 释放大量的 TNF- α 、IL-6 等促炎因子, 产生活性氧 (ROS), 启动肝脏炎症反应; 固有免疫激活后, 吸引中性粒细胞、淋巴细胞等浸润肝脏, CD4⁺T 淋巴细胞分化失衡, Th1、Th17 细胞过度活化, 分泌干扰素- γ 、白细胞介素-17 等促炎介质, 协同固有免疫细胞加剧炎症级联反应, 促使单纯型脂肪肝向 NASH 转

变,持续炎症刺激肝星状细胞活化,启动肝纤维化进程^[5]。

1.4 氧化应激

线粒体功能障碍:肝内脂肪酸 β 氧化过程主要在线粒体进行,脂质过载使线粒体负担过重,电子传递链受损,电子泄漏增加,生成大量 ROS,ROS 攻击线粒体 DNA、膜蛋白等自身成分,削弱线粒体功能,形成恶性循环,导致更多 ROS 产生^[6];除线粒体,细胞色素 P450 酶等微粒体氧化酶系、过氧化酶体脂肪酸氧化途径在 NAFLD 状态下异常活跃,产生额外 ROS,而超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等机体抗氧化防御系统,难以应对骤增的 ROS,氧化应激失控,损伤细胞膜脂质、蛋白质、核酸等生物大分子,加剧肝细胞损伤、炎症与纤维化。

2 N-6 PUFAs 与 NAFLD 的关联

2.1 脂质代谢

研究发现^[7]:在动物模型及部分人体研究中,适当增加 N-6 PUFAs 摄入或补充特定 N-6 PUFAs 代谢产物,可抑制肝脏脂肪酸转运蛋白表达,如降低 CD36 基因转录水平,减少 FFA 摄取,且通过激活核受体转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α),PPAR- α 与靶基因启动子区域结合,下调 ACC、FAS 等脂肪酸合成酶基因表达,从源头上减少脂肪酸合成,缓解肝内 TG 堆积;N-6 PUFAs 可增强肝脏 ApoB 合成及 VLDL 组装、分泌相关基因表达,优化 VLDL 颗粒质量与分泌速率,加速 TG 转出肝脏,其上调肉碱/有机阳离子转运体 2(OCTN2)等线粒体脂肪酸转载体,促进脂肪酸进入线粒体 β 氧化,提高肝脏脂肪酸代谢通量,维持脂质代谢动态平衡,对抗 NAFLD 脂质紊乱^[8]。

2.2 胰岛素抵抗

N-6 PUFAs 及其衍生物能干预胰岛素信号通路关键点。一方面,抑制 IRS 丝氨酸磷酸化相关激酶(如 JNK)活性,减少 IRS 丝氨酸磷酸化,恢复其酪氨酸磷酸化正常水平^[9];另一方面,增强 PI3K 活性,促进 Akt 磷酸化,强化下游糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)等底物磷酸化,改善外周组织胰岛素敏感性,降低肝脏糖异生,打破胰岛素抵抗与脂质代谢异常恶性循环;脂肪组织分泌众多脂肪因子参与胰岛素抵抗调节,N-6 PUFAs 可调节脂肪细胞内分泌功能,促使脂肪组织分泌脂联素增加,脂联素通过激活 AMPK 信号通路,增强骨骼肌脂肪酸氧化,减轻肝脏脂质沉积,改善全身胰岛素抵抗状态,协同 N-6 PUFAs 对肝脏代谢发挥有益影响^[10]。

2.3 炎症反应

在不同炎症阶段,N-6 PUFAs 对炎症细胞因子呈现差异化调控,生理状态下,其代谢产物前列腺素 E2(PGE2 通过与细胞表面 EP2、EP4 受体结合,激活 cAMP 信号通路,抑

制 NF- κ B 等炎症转录因子核转位,减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子基因转录与分泌,发挥抗炎作用,但在 NASH 等炎症过激阶段,花生四烯酸(AA)大量代谢生成白三烯 B4 等强促炎类花生酸,协同放大炎症反应,凸显 N-6 PUFAs 抗炎促炎平衡精妙与复杂^[11];N-6 PUFAs 可诱导 Kupffer 细胞向 M2 型抗炎表型极化,增强其吞噬清除凋亡细胞、病原体能力,减少炎症介质释放,对于 T 淋巴细胞,抑制 Th1、Th17 细胞活化,促进调节性 T 细胞(Treg)增殖与功能发挥,重塑肝脏免疫微环境,缓解免疫介导肝损伤,为 NAFLD 炎症管控开辟新思路^[12]。

2.4 氧化应激

适量 N-6 PUFAs 可激活细胞内抗氧化酶基因表达调控通路,通过 Nrf2 转录因子介导,上调 SOD、GPx 等抗氧化酶活性,增强机体清除 ROS 能力;N-6 PUFAs 掺入细胞膜磷脂,改变膜脂肪酸饱和度,降低膜脂质对 ROS 攻击敏感性,减少脂质过氧化链式反应启动,保护细胞免受氧化损伤^[13]。然而,当体内 N-6 PUFAs 代谢失衡,尤其是 AA 过度累积,在氧化应激刺激下,AA 成为 ROS 攻击靶点,大量生成过氧化产物,如丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯醛(4-HNE),具有强细胞毒性,攻击蛋白质巯基、核酸碱基等,损伤细胞结构与功能,恶化氧化应激状态,加速 NAFLD 向纤维化、肝硬化进展。

3 基于 N-6 PUFAs 的 NAFLD 干预策略探讨

3.1 膳食优化

N-6 PUFAs 主要源于膳食油脂,对于 NAFLD 患者,倡导调整食用油种类与比例,减少动物油脂、棕榈油等高饱和脂肪酸摄入,适量增加富含 N-6 PUFAs 的植物油,如以橄榄油、亚麻籽油搭配使用,保障必需脂肪酸供应,兼顾 N-3 与 N-6 PUFAs 平衡(推荐比例 4-6:1),协同发挥改善脂质代谢功效;结合高纤维食物,如全谷物、蔬菜、水果等,膳食纤维在肠道吸附胆汁酸,抑制胆固醇吸收,减少肝脏胆固醇合成原料供应,间接调节脂质代谢;膳食纤维促进肠道有益菌增殖,发酵产生短链脂肪酸,改善肠道屏障功能,减少内毒素入血,减轻肝脏炎症反应,与 N-6 PUFAs 协同助力 NAFLD 防治^[14]。

3.2 营养补充

部分 NAFLD 患者存在 $\Delta 6$ 去饱和酶活性不足或体内 N-6 PUFAs 代谢紊乱情况,可精准补充 γ -亚麻酸(GLA)等中间代谢产物,GLA 绕过限速酶步骤,直接参与后续代谢,调节类花生酸生成,精准调控炎症、脂质代谢,改善 NAFLD 相关指标,但需依据个体代谢特征制定个性化补充方案,谨防过量引发不良反应;考虑 N-6 PUFAs 单一成分作用局限,研发含 N-6 PUFAs 与其他营养素(如维生素 E、

硒等抗氧化剂)复合制剂,维生素E协同N-6 PUFAs增强抗氧化能力,硒作为抗氧化酶辅因子,三者联合强化对NAFLD氧化应激、炎症等环节干预效果^[15]。

3.3 联合治疗

结合现有NAFLD治疗药物,如二甲双胍、他汀类药物与N-6 PUFAs联合应用,二甲双胍改善胰岛素抵抗,他汀类药物调节血脂,协同N-6 PUFAs多靶点作用,从不同角度纠正NAFLD代谢异常、炎症与氧化应激,提升综合治疗效果,但联合用药需严密监测不良反应,确保安全性^[16];将N-6 PUFAs营养干预与运动、减重等生活方式改变相结合,规律运动促进骨骼肌线粒体生物发生,增强脂肪酸氧化能力,配合N-6 PUFAs优化肝脏脂质代谢,运动减重减轻全身炎症状态,全方位对抗NAFLD,提高患者预后质量^[17]。

结论

N-6 PUFAs与NAFLD关系呈多面性与复杂性,在脂质代谢、胰岛素抵抗、炎症反应及氧化应激等NAFLD发病核心环节既有潜在有益调控,又存在代谢失衡引发的负面效应,通过合理膳食规划、精准营养补充以及联合多元治疗策略,有望充分发挥N-6 PUFAs防治NAFLD优势^[18]。未来需跨越基础研究深度挖掘、临床研究严谨验证及转化应用落地等重重障碍,实现对N-6 PUFAs与NAFLD关系的透彻理解与精准应用。

参考文献:

- [1]吴卓青,郭崇慧,陈静锋,等.非酒精性脂肪肝风险人群分层健康管理框架及多维代谢指标数据挖掘方法[J].系统管理学报,2024,33(4):959-972.
- [2]葛晶晶,阮征.柚皮素对高脂与高糖诱导的小鼠非酒精性脂肪肝病的干预作用[J].中国食品学报,2023,23(9):60-66.
- [3]赵伟杰,冯晓华,梁竞文,等.甘露寡糖干预采食高脂饲料罗曼蛋鸡的脂肪肝综合征[J].华南农业大学学报,2024,45(1):15-22.
- [4]黄玮,赵晓玲,詹常森.胆宁片增加非酒精性脂肪肝适应症的"三结合"研究进展[J].中成药,2024,46(8):2685-2688.
- [5]李彩银,郭淑霞,李毓,等.新疆生产建设兵团农村维吾尔族居民非酒精性脂肪肝的发病情况和影响因素分析[J].中华流行病学杂志,2024,45(8):1149-1157.
- [6]吴礼邦,何如怡,虞恒,等.鲟鱼鱼油的酶法提取及对非酒精性脂肪肝病的干预作用[J].食品安全质量检测学报,2022,13(11):3532-3540.
- [7]马晓月,李钦钦,陆华贞,等.非酒精性脂肪肝动物模型及细胞模型研究进展[J].中国比较医学杂志,2023,33(6):120-127.
- [8]赵驿歌,赵一颖,丰晨然,等.高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠模型的代谢组学研究[J].中南药学,2023,21(11):2920-2925.
- [9]Šmíd V, Dvořák K, Šedivý P, et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD[J]. Hepatol Commun. 2022, 6(6):1336-1349.
- [10]张梦伟,刘双,马佳敏,等.枸杞多糖联合有氧运动对非酒精性脂肪肝伴发糖尿病前期模型大鼠血浆游离脂肪酸谱的影响[J].营养学报,2022,44(1):64-71.
- [11]李冠文,王辉敏,杨金梅,等.马齿苋多不饱和脂肪酸成分分析及对HepG2细胞脂质堆积的影响[J].食品工业科技,2022,43(15):352-358.
- [12]周小艺,邢娅,龚道清,等.线粒体和鹅肥肝形成的关系[J].动物营养学报,2023,35(2):699-707.
- [13]ANDREWJ.SINCLAIR,朱莹丹.世界食物供应中亚油酸含量高对人体健康的影响[J].粮油食品科技,2022,30(3):23-40.
- [14]陈则华,李泓颖,周勇,等.火麻仁油藻油组合物辅助降血脂功能人体试食试验[J].食品与机械,2023,39(8):147-154.
- [15]谭明乾,崔国馨,于潇婷,等.食品功能因子稳态化靶向递送与精准营养[J].中国食品学报,2022,22(7):1-20.
- [16]张湘龙,凌智辉,龙智博,等.黑老虎籽油化学成分、毒性与降脂活性研究[J].中国粮油学报,2022,37(5):128-135.
- [17]梁旭,王宪龄,陈德壮,等.紫苏籽油的研究和应用现状[J].中医学报,2022,37(3):547-551.
- [18]马明和,刘川川.铁死亡与急性肝损伤研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(12):1501-1506.

作者简介:童戡(1994-),男,湖南益阳人,硕士生,主要研究方向:非酒精性脂肪性肝病。

通讯作者简介:韩红梅(1979-),博士学位,女,吉林延吉人,硕士生导师,副教授,主要研究方向:非酒精性脂肪性肝病。