

- [18] Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models[J]. *Skeletal Muscle*, 2011, 1(1):4.
- [19] Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005, 12(4):401-406.
- [20] Iellamo F, Volterrani M, Calmanti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure. A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 56(16):1310-1316.
- [21] Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure[J]. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91(1):54-62.
- [22] Jankowska EA, Biel B, Majda J, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival[J]. *Circulation*, 2006, 114(17):1829-1837.
- [23] Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(5):442-450.
- [24] Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, et al. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e41701.
- [25] Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review[J]. *Congest Heart Fail*, 2011, 17(3):110-114.
- [26] Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis[J]. *Cardiology*, 2011, 120(1):27-35.
- [27] Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9310):926-930.
- [28] Aquilani R, Opasich C, Gualco A, et al. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(11):1127-1135.
- [29] Wandrag L, Brett SJ, Frost G, et al. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2015, 28(4):313-330.
- [30] Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional capacity, skeletal muscle performance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(10):919-927.
- [31] Palus S, Schur R, Akashi YJ, et al. Ghrelin and its analogues, BIM-28131 and BIM-28125, improve body weight and regulate the expression of MuRF-1 and MAFbx in a rat heart failure model[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e26865.

收稿日期:2015-11-25 修回日期:2015-12-23

n-3 多不饱和脂肪酸对心血管疾病的临床应用

史敬 综述 马依彤 审校

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】近年来大量的研究发现, n-3 多不饱和脂肪酸对控制和避免心脏系统疾病及相关慢性疾病发生风险会产生极其良好的作用, 但是目前大多数临床医生对 n-3 多不饱和脂肪酸的认识仍停留在保健品的层面, 阐述 n-3 多不饱和脂肪酸与心血管疾病关系的既往研究成果以及近来的研究进展, 大量证据表明, n-3 多不饱和脂肪酸在一些慢性相关疾病如冠心病、高血压、糖尿病等中发挥着重要的作用, 将 n-3 多不饱和脂肪酸作为疾病常规治疗的一种有益补充是一种有效并且可行的方案, 必将使我国更多的心血管疾病患者获益。

【关键词】: 冠心病; 高血压; 糖尿病; n-3 多不饱和脂肪酸

【中图分类号】 R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.016

Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Disease

SHI Jing, MA Yitong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 In recent years, many studies have found that n-3 polyunsaturated fatty acids can produce very good effect to control and avoid heart system disease, and related chronic disease risk. But even now, most clinicians consider n-3 polyunsaturated fatty acids as health-care products. Previous research results and recent research progress of relationship between n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease are introduced in this paper. Evidence suggests that n-3 polyunsaturated fatty acids plays an important role in some chronic diseases such as coronary heart disease, high blood pressure, diabetes and other diseases. Consuming n-3 polyunsaturated fatty acids can be a

beneficial supplement of conventional treatment.

【Key words】Coronary heart disease; Hypertension; Diabetes ; n-3 Polyunsaturated fatty acids

n-3 多不饱和脂肪酸 (PUFAs), 因 PUFAs 中第一个不饱和键出现在碳链甲基端的第三位, 故称之为 n-3 PUFAs, 也被称为 ω -3 PUFAs。重要的 n-3 PUFAs 包括 α -亚麻酸 (alpha-linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)。近年来大量的研究发现, n-3 PUFAs 有减少心血管疾病死亡、心源性猝死的发生以及降低三酰甘油 (TG) 水平等作用, 但是目前大多数临床医生对 n-3 PUFAs 的认识仍停留在保健品的层面, 实际上 n-3 PUFAs 可以产生的心血管保护作用远远超出一般保健品所能达到的功效。回顾以及阐述 n-3 PUFAs 与心血管疾病关系的既往研究成果以及近来的研究进展, 让更多的临床一线医生以及研究人员认识到 n-3 PUFAs 可能产生心血管保护作用, 推动该药进一步的研究以及临床的应用。

1 高血压

n-3 PUFAs 被认为有一定的降血压的作用, 国内外的横断面研究通过检测对象的血压以及长链 n-3 PUFAs 的血清浓度, 均得出相同的结论: n-3 PUFAs 的血清浓度与其动脉压及脉压呈负相关^[1-2]; 其余研究也得出相似的结论^[3-4], Shantakumari 等^[5] 通过包含 100 例对象的随机对照研究证实在给予基础降压药物的同时给予 n-3 PUFAs 的补充可以显著地提高降压的效果, Morriss 等的 meta 分析指出, 长期服用 n-3 PUFAs 可以降低患者的血压 3.4/2.0 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)^[1], 动物实验同样证明了向大鼠的中央静脉注射 DHA 可以在不影响呼吸频率和心率的前提下大幅度降低其动脉血压; 其降血压的可能机制是通过上调血管紧张素转换酶 2 活性^[6] 以及直接激活大电导钙离子激活的钾通道而起到扩血管降低血压的作用^[7-8], 促进内皮释放一氧化氮 (NO) 和前列环素, 改善大动脉顺应性, 调节血管反应性等。总而言之, 大量的证据表明, n-3 PUFAs 对于血压的控制可以起到良好的作用。

2 冠心病

北京同仁医院的一项随机对照研究招募了 62 例经颈动脉超声证实存在颈动脉粥样硬化的高血压患者, 随机分为 2 组: 试验组 (高血压常规治疗 + omega-3 脂肪酸 22.5 mg 每日 3 次) 和对照组 (高血压常规治疗), 观察随访 8 周后发现 omega-3 脂肪酸治疗能使患者的血管内皮功能得到一定的改善, 能减少颈动脉内膜的厚度, 有一定的抗动脉粥样硬化的作用^[9]。2013

年 Urabe 等^[10] 的一项临床研究招收了 172 例受试者 (平均年龄: 68.2 岁, 男性占 64%, 入选前均接受 6 个月的正规他汀类药物治疗), 监测其血清中 EPA、DHA 的含量, 同时通过冠状动脉 CT 血管造影术检查明确患者冠状动脉斑块形成情况, 结果显示: 低血清 EPA 组对比高血清 EPA 组显示出更高的 3 支血管斑块形成率 (62% vs 43%, $P=0.015$), 更高的未钙化斑块形成率 (74% vs 52%, $P=0.0016$), 更高的广泛的 (≥ 2 段) 非钙化斑块形成率 (56% vs 34%, $P=0.0036$) 以及高风险斑块 (CT 扫描最小密度 < 39 Hu, 重塑指数 > 1.05) 形成率 (43% vs 22%, $P=0.0034$); 而血清 DHA 等级与以上相关指标无明显相关性。有研究表明, 女性血清 DHA 水平高于平均水平时, 冠状动脉粥样硬化进程平均延长 3.2 年^[11]。在流行病学研究中也由证据表明长期食用鱼或长链的 n-3 脂肪酸可以有效降低心血管疾病死亡率的风险^[12], 但上述流行病学研究的人群中男性比例均较高, Hu 等^[13] 的护士健康研究收录 84 688 例均无心血管疾病及癌症的女护士, 随访 16 年, 记录对象每周吃鱼次数以及有无摄入 n-3 PUFAs, 随访过程中有 1 513 例发生冠心病 (CHD) (484 例 CHD 死亡, 1 029 例非致命性心肌梗死), 在校正年龄、吸烟以及其他心血管危险因素后得出结论: 女性中, 每周吃鱼较多和吃鱼摄入较多的 n-3 PUFAs 与 CHD 的发病率以及危险性呈负相关, 在 CHD 致死率上的表现尤为明显。关于 omega-3 脂肪酸对 CHD 的发生、发展的作用机制, 研究认为 omega-3 脂肪酸对存在动脉粥样硬化患者的血管内皮功能有一定的改善作用。也有研究认为 omega-3 多元不饱和脂肪酸可以抵消发生在脂肪组织、肝脏和骨骼肌代谢异常, 如过度 TG 积累、组织炎症或胰岛素抵抗, 以此起到预防以及延缓 CHD 的进程的作用^[14]。

3 心律失常

n-3 PUFAs 被认为具有广泛的抗心律失常作用, 动物实验表明, 对于急性心肌梗死以及心肌梗死后的动物模型, n-3 PUFAs 可以显著提高模型的心率变异性, 提高心室颤动阈, 减少室性心律失常的发生^[15]。在 Kumar 等^[16] 的非盲随机对照研究中, 178 例经过电复律治疗的持续性心房颤动患者被分为 n-3 PUFAs 组 (每日 6 g 鱼油) 和对照组, 在 242 d 的随访过程中, n-3 PUFAs 组中有 38.5% 出现心房颤动的复发, 而对照组则有 77.5% 的心房颤动复发率, 表明 n-3 PUFAs 能减

少持续性心房颤动的复发。Mayyas 等^[17]通过研究犬的心脏手术后模型发现 n-3 PUFAs 对持续性心房颤动有治疗效果;但对于 n-3 PUFAs 的抗心律失常作用尚存在较大争议,Belevych 等^[18]使用了心肌梗死后心室颤动的犬类模型,分为安慰剂组和 n-3 PUFAs (1 ~ 4 g/d) 组,而得出的结论提示 n-3 PUFAs 可能会增加心肌梗死对象发生室性心律失常的概率。2013 年发表的一篇系统回顾认为 n-3 PUFAs 对减少术后心房颤动的发生或复发没有帮助^[19]。同一年 1 项包含有 586 例临床确诊的阵发性心房颤动患者的随机对照研究表明,在每日补充 1 g n-3 PUFAs 之后并没有减少其心房颤动的复发^[20]。根据目前的研究,n-3 PUFAs 抗心律失常的可能机制包括对动作电位时程、膜兴奋性及传导的影响,以及使钠通道的失活阈值左移,降低细胞的兴奋性,还可能通过介导心肌细胞的钙转运机制,调节细胞内钙离子水平^[21]。临床上心律失常发生是多种原因共同作用的结果,所以 n-3 PUFAs 发挥的抗心律失常作用同样是其各种机制的综合作用且具有多样性;但根据目前的研究结果,临床应用 n-3 PUFAs 治疗心律失常有必要进一步研究,尽可能发挥其最大的抗心律失常作用。

4 脂质代谢异常和糖尿病

脂质代谢异常被认为是多种心血管疾病的发生发展的条件,调节脂质代谢对于心血管疾病的预防以及治疗均有重要作用,2012 年发表的 1 项大型随机对照研究共招募了 18 645 例志愿者,随机分为 EPA 治疗组和对照组,通过 5 年的跟踪随访,证实 EPA 可以明显地降低 EPA 治疗组对象血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 水平,从而降低患心血管疾病的风险^[22]。关于血脂代谢,Reis 等收集了自 1990 ~ 2014 年报道的关于应用 n-3 PUFAs 对合并 2 型糖尿病的高 TG 血症影响的文献,回顾分析后认为补充 n-3 PUFAs 可以明显改善患者的 TG 水平,同时不对患者的糖代谢水平产生任何不利影响。2009 年的一篇荟萃分析共纳入了 25 篇随机对照研究,指出高 TG 血症患者每增加 1 g 鱼油制剂的摄入,可使血清 TG 平均降低 0.09 mmol/L, LDL-C 平均降低 0.15 mmol/L,而使高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 平均增加 0.04 mmol/L^[23]。动物实验指出,高含量 DHA/EPA TG 能降低模型小鼠血清中 TC、TG 以及 LDL-C 的含量,显著提高 HDL-C 含量,降低 LDL-C/HDL-C 之比^[24]。研究者对小鼠饮食干预 6 周和 13 周,添加 ALA 后小鼠 LDL-C 水平发生了显著的下降^[25],

一项双盲的随机对照研究将 42 例受试者分为辛伐他汀 + omega-3 脂肪酸组与辛伐他汀 + 安慰剂组,omega-3 脂肪酸组治疗后,TC、TG、non-HDL-C 较基线分别显著降低 $[(1.06 \pm 0.74) \text{ mmol/L } 31.1\%]$ 、 $[(0.35 \pm 0.58) \text{ mmol/L } 6.3\%]$ 、 $[(0.44 \pm 0.58) \text{ mmol/L } 10.4\%]$ $P < 0.05$],提示辛伐他汀加用国产 omega-3 脂肪酸调脂治疗 CHD 及其等危症合并混合性血脂异常患者安全有效。其余研究也得出 n-3 PUFAs 与他汀类药物合用可以降低其剂量,减少不良反应,增加他汀类药物的降脂和抗炎效果^[26]。n-3 PUFAs 的调节血脂的机制尚未完全明确,可能机制包括:ALA 可通过作为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的配体而活化 PPAR γ ,活化后的 PPAR γ 上调 B 族 I 型清道夫受体的表达从而促进胆固醇的逆转运过程。也有研究认为高含量 DHA/EPA 可显著抑制固醇调节元件结合蛋白-1c、脂肪酸合成酶 (FAS)、苹果酸酶 (ME)、葡萄糖 6 磷酸脱氢酶等脂肪合成基因 mRNA 表达,有效上调 PPAR- α 和肉碱棕榈酰转移酶 (CPT-1) 等脂肪分解基因 mRNA 的表达。高含量 DHA/EPA 还可以有效降低大鼠肝脏脂肪合成相关酶 FAS 和 ME 活力;增强 CPT-1 和过氧化物酶体 β -氧化酶系的活力,提高线粒体和过氧化物酶体的 β -氧化进程,促进体内脂肪酸的 β -氧化^[27]。

糖尿病长期无法纠正,会发生全身大血管病变、微血管病变和自主神经病变,可能出现或者加重已有的 CHD、心肌病、心律失常甚至心功能衰竭。Zheng 等^[28]2012 年发表的系统回顾以及荟萃分析纳入 24 个前瞻性随机对照研究,共包括 545 275 例参与者(包括 24 509 例 2 型糖尿病患者),结论是海洋 n-3 PUFAs 在亚洲人群中可以对 2 型糖尿病的预防产生有益的影响,2010 年 Huang 等^[29]为了明确 n-3 PUFAs 与 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的关系,在中国进行了一项病例对照研究,招募了 182 例 2 型糖尿病患者以及 180 例健康的对象,在性别、年龄和身体质量指数等偏倚得到控制的基础上得出结论:血清等离子体 n-3 PUFAs 等级与空腹以及随机血糖均呈明显的负相关,并且进一步指出增加血清等离子体 n-3 PUFAs 能够改善 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性。也有研究表明膳食中适当提高 n-3 PUFA 摄入有利于提高胰岛素敏感性,与肖新才等^[30]得出研究结果类似。动物实验也证实,DHA 可以改善 2 型糖尿病大鼠全身和肝脏的胰岛素抵抗。作用机制考虑为 DHA 通过下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 介导的“TNF- α -TAK1-JNK”炎症信号通路,

解除了对胰岛素“Ins/IRS-PI3K-AKT”信号的抑制,改善肥胖 2 型糖尿病肝脏的胰岛素抵抗^[31];但也有研究提示:n-3 PUFAs 对 2 型糖尿病大鼠的空腹血糖、胰岛抵抗和胰岛细胞分泌功能都没有改善作用^[32]。虽然目前 n-3 PUFAs 对血糖以及脂肪代谢影响的机制仍有待进一步发现,但其调节血糖以及血脂代谢的积极作用可能产生临床效益值得期待。

与此同时,查阅文献的过程中出现了一个有趣的现象,以往的关于 n-3 PUFAs 随机对照研究,大部分 2005 年之前的研究均得出 n-3 PUFAs 可以降低患者心血管疾病发病率以及病死率的结果,而之后很多随机对照研究尤其是西方的研究则得出二者没有相关性的结论。关于这点, Sekikawa 等^[33]提出了一个观点,以往的研究和近来的研究关于 n-3 PUFAs 对心血管有无保护作用上有差别,可能是 n-3 PUFAs 剂量存在差异,样本量大小不同,以及过去和近来研究中对象心血管基础疾病治疗方案的差异以及饮食差异尤其是食用鱼类次数的差异, Sekikawa 的荟萃分析仍然认为 n-3 PUFAs 与 CHD 发病呈负相关。

综上所述,目前大量证据表明, n-3 PUFAs 可以在一些慢性相关疾病如 CHD、高血压、糖尿病等疾病中发挥着重要作用,应当积极推广该药在中国的临床应用,将 n-3 PUFAs 作为疾病常规治疗的一种有益补充是一种有效并且可行的方案,必将使中国更多的心血管病患者获益。

【参 考 文 献】

- [1] 丁芳,王峰磊,杨波,等. 高血压患者血清脂肪酸与血压的相关性研究[J]. 浙江预防医学, 2015, 6: 551-555.
- [2] Nyantika AN, Tupmainen TP, Kauhanen J, et al. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, methylmercury and blood pressure in an older population [J]. J Nutr Health Aging, 2015, 19(5): 498-503.
- [3] Huang T, Shou T, Cai N, et al. Associations of plasma n-3 polyunsaturated fatty acids with blood pressure and cardiovascular risk factors among Chinese [J]. Int J Food Sci Nutr, 2012, 63(6): 667-673.
- [4] Liu JC, Conklin SM, Manuck SB, et al. Long-chain omega-3 fatty acids and blood pressure [J]. Am J Hypertens, 2011, 24(10): 1121-1126.
- [5] Shantakumari N, Eldeeb RA, Ibrahim SA, et al. Effect of PUFA on patients with hypertension: a hospital based study [J]. Indian Heart J, 2014, 66(4): 408-414.
- [6] Hoshi T, Wissuwa B, Tian Y, et al. Omega-3 fatty acids lower blood pressure by directly activating large-conductance Ca^{2+} -dependent K^{+} channels [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(12): 4816-4821.
- [7] 倪珺, 陆利民. 肾脏血管紧张素转化酶 2 [J]. 生理科学进展, 2012, 2: 145-149.
- [8] Wang RX, Chai Q, Lu T, et al. Activation of vascular BK channels by docosahexaenoic acid is dependent on cytochrome P450 epoxygenase activity [J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(2): 344-352.
- [9] 刘立新. Omega-3 脂肪酸对高血压合并颈动脉粥样硬化患者血管内皮功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 5: 330-333.
- [10] Urabe Y, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Association between serum levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary plaque detected by coronary computed tomography angiography in patients receiving statin therapy [J]. Circulation, 2013, 77(10): 2578-2585.
- [11] Erkkilä AT, Matthan NR, Herrington DM, et al. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD [J]. J Lipid Res, 2006, 47(12): 2814-2819.
- [12] Guallar E, Sanz-Gallardo M, van't Veer P, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2002, 347: 1747-1754.
- [13] Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women [J]. JAMA, 2002, 287(14): 1815-1821.
- [14] Gerber PA, Gouni-Berthold I, Berneis K. Omega-3 fatty acids: role in metabolism and cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(17): 3074-3093.
- [15] Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, et al. Eicosapentaenoic acid reduces ischemic ventricular fibrillation via altering monophasic action potential in pigs [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(3): 329-336.
- [16] Kumar S, Sutherland F, Morton JB, et al. Long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reduces the recurrence of persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(4): 483-491.
- [17] Mayyas F, Sakurai S, Ram R, et al. Dietary ω 3 fatty acids modulate the substrate for post-operative atrial fibrillation in a canine cardiac surgery model [J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(4): 852-861.
- [18] Belevych AE, Ho HT, Terentyeva R, et al. Dietary omega-3 fatty acids promote arrhythmogenic remodeling of cellular Ca^{2+} handling in a postinfarction model of sudden cardiac death [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78414.
- [19] Mariani J, Doval HC, Nul D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(1): e5-33.
- [20] Macchia A, Grancelli H, Varini S, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 463-468.
- [21] Zhao Z, Wen H, Fefelova N, et al. Docosahexaenoic acid reduces the incidence of early afterdepolarizations caused by oxidative stress in rabbit ventricular myocytes [J]. Front Physiol, 2012, 3: 252.
- [22] Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al. Relationship between coronary artery disease and non-HDL-C, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELLS) [J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(2): 194-204.
- [23] Gaio EG, Karla L, Aline CS, et al. Safety in the hypertriglyceridemia treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. Nutr Hosp, 2015, 31(2): 570-576.
- [24] 詹麒平, 朱昱哲, 张昕, 等. 高含量 DHA/EPA 甘油三酯的降血脂和保肝作用的研究 [J]. 食品工业科技, 2014, 13: 355-358.
- [25] 张暉. 不同比率 n-6/n-3 多不饱和脂肪酸对动脉粥样硬化发展的干预机制探讨 [D]. 山东: 山东师范大学, 2009.
- [26] 陈燕芬, 李肖蓉, 王如兴, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸对脂代谢的影响及其抗炎抗心律失常作用的相关研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2007.
- [27] 朱昱哲, 王静凤. 高含量 DHA/EPA 甘油三酯调节脂质代谢和改善胰岛素抵抗作用的研究 [D]. 山东: 中国海洋大学, 2013.
- [28] Zheng JS, Huang T, Yang J, et al. Marine N-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with risk of type 2 diabetes in Asians: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44525.

- [29] Huang T, Wahlqvist ML, Xu T, et al. Increased plasma n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with improved insulin sensitivity in type 2 diabetes in China [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(Suppl 1):S112-S119.
- [30] 肖新才, 刘健, 罗晓林, 等. 代谢综合征患者血清磷脂脂肪酸构成及其与胰岛素抵抗的关系研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2012, 16(5):388-391.
- [31] 何天博, 姜玲玲. DHA 抑制 2 型糖尿病大鼠肝脏炎症改善胰岛素抵抗的机制研究[D]. 河北: 河北医科大学, 2013.

- [32] 潘小姣, 夏宁. n-3 多不饱和脂肪酸对 SD 大鼠患 2 型糖尿病的防治作用以及对其凝血、纤溶系统的影响[D]. 广州: 广州医科大学, 2014.
- [33] Sekikawa A, Doyle MF, Kuller LH. Recent findings of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids (LCn-3 PUFAs) on atherosclerosis and coronary heart disease (CHD) contrasting studies in Western countries to Japan[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(8):717-723.

收稿日期: 2015-11-26 修回日期: 2015-12-23

心源性恶病质发病机制的研究进展

查凤艳¹ 综述 覃数² 审校

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 心源性恶病质是慢性充血性心力衰竭晚期的并发症之一, 表现为体质量下降、人体组分改变及多系统平衡紊乱。其发病机制复杂, 目前尚未完全明确, 普遍认为是多因素综合影响所致。

【关键词】 心力衰竭; 心源性恶病质; 发病机制

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.017

Advances in Pathogenesis of Cardiac Cachexia

ZHA Fengyan¹, QIN Shu²

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400016, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*)

【Abstract】 Cardiac cachexia is a serious complication of advanced congestive heart failure that is characterized by reduced weight gain, changes in body composition and balance disorders. Its pathogenesis is complex and not yet entirely clear and is caused by multiple factors.

【Key words】 Heart failure; Cardiac cachexia; Pathogenesis

心源性恶病质是慢性充血性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 晚期的一种严重并发症, 表现为进行性体质量下降, 伴有人体组分改变和多个系统的平衡紊乱, 是病情危重的预测指标之一。心源性恶病质的定义尚无统一标准, 目前较广泛应用的是 Anker 等^[1] 的标准, 需同时满足以下两点: (1) 患者 CHF 病程超过 6 个月, 除外其他可造成恶病质的疾病 (如恶性肿瘤、严重感染、甲状腺功能亢进症、肝脏疾病、慢性肾脏病等); (2) 与原体质量相比, 非水肿状态的体质量 (即净体质量) 减少超过 7.5%, 前者定义为心脏病发生前的体质量, 若疾病早期患者体质量增加, 则以起病后最高体质量为准。近年来, 随着对心源性恶病质的广泛关注, 其发病机制逐渐成为研究热点, 现

阐述其发病机制的研究进展。目前普遍认为心源性恶病质是营养不良、胃肠道改变、代谢失衡、免疫-神经激素激活等多因素综合影响所致。

1 营养不良

终末期心力衰竭患者常伴有厌食、恶心等消化道症状及胃肠道的淤血、水肿, 前者可导致营养摄入不足, 后者可造成消化吸收功能障碍, 从而易出现营养不良, 致使体质量下降, 是严重心力衰竭患者发生心源性恶病质的主要原因之一。其中, 心力衰竭患者出现厌食等消化道症状的可能原因有: (1) 体质及精神性因素如疲乏、虚弱、呼吸困难、抑郁常导致食欲不振; (2) 医源性因素: 日常多次服药、低盐饮食以及服用洋地黄类、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、利尿