

二十二碳六烯酸对醛固酮合成调控的研究

高茂婷, 杨宇宏, 孙敏

南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029

【摘要】目的 探讨原发性醛固酮增多症患者血液和组织中二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)对肾上腺皮质细胞中醛固酮合成的作用及其潜在的作用靶点。**方法** 单侧和双侧原发性醛固酮患者 60 例。利用质谱法检测患者外周血及单侧原发性醛固酮增多症术后病理组织中 DHA 浓度。采用 HAC15 肾上腺皮质细胞作为体外模型,比较不同浓度(0、20、80、200 μM)的 DHA 对其细胞增殖活力 CCK-8 的影响。分析 DHA 干预后 HAC15 醛固酮分泌量,醛固酮合成限速酶 CYP11B2 的蛋白和 mRNA 表达变化。使用钙离子荧光检测分析 DHA 对钙信号的影响。**结果** 单侧原发性醛固酮增多症患者外周血 DHA 水平高于双侧原发性醛固酮增多症,醛固酮腺瘤患者组织病理显示瘤体 DHA 水平高于周边皮质。DHA 药物对 HAC15 细胞的增殖有抑制作用,细胞增殖率显著下降($P<0.05$),但并未显著诱导细胞凋亡。DHA 干预后, HAC15 细胞醛固酮分泌明显增高($P<0.001$), CYP11B2 的蛋白和 mRNA 均上调,细胞内钙离子水平也显著升高($P<0.001$)。**结论** DHA 可能通过调控钙信号途径促进 CYP11B2 的表达促进 HAC15 醛固酮的合成与分泌。

【关键词】 二十二碳六烯酸;醛固酮;CYP11B2;钙信号; ω -3 脂肪酸

【中图分类号】 R586.2⁺4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0012-05

Study on the regulation of aldosterone synthesis by docosahexaenoic acid GAO Mao-ting, YANG Yu-Hong, SUN Min *Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

【Corresponding author】 SUN Min

【Abstract】Objective To investigate the effect of docosahexaenoic acid (DHA) in the blood and tissues of patients with primary aldosteronism (PA) on aldosterone synthesis in adrenocortical cells and its potential targets of action. **Methods** Sixty patients with unilateral and bilateral PA were selected. The concentration of DHA in peripheral blood of the patients and in pathologic tissues after surgery for unilateral PA was measured using mass spectrometry. HAC15 adrenocortical cells were used as an in vitro model. The effects of different concentrations of DHA (0, 20, 80, and 200 μM) on the cell proliferation activity of CCK-8 was compared. The aldosterone secretion, and the changes of protein and mRNA expression of CYP11B2 were analyzed. The effect of DHA on calcium signaling was analyzed using calcium ion fluorescence assay. **Results** Peripheral blood DHA levels were higher in patients with unilateral PA than those in patients with bilateral PA. Histopathology of patients with aldosterone adenoma (APA) showed higher tumor DHA levels than those of the peripheral. DHA drug had an inhibitory effect on the proliferation of HAC15 cells with a significant decrease in the rate of cell proliferation ($P<0.05$) but did not significantly induce apoptosis. Aldosterone secretion was significantly higher in HAC15 cells after DHA intervention ($P<0.001$). The protein and mRNA of CYP11B2 were up-regulated, and the intracellular calcium ion level was also significantly increased ($P<0.001$). **Conclusions** DHA may promote the expression of CYP11B2 to endorse the synthesis and secretion of aldosterone by regulating the calcium signaling pathway.

【Key words】 Docosahexaenoic acid; Aldosterone; CYP11B2; Calcium signaling; Omega-3 fatty acid

DHA 是一种人体所必需的不饱和脂肪酸(PUFA),最初来自微藻和海洋植物^[1-4]。在所有细胞系中,DHA 降低了基础呼吸活动、ATP 产生和线粒体的备用容量。此外, ω -3 诱导线粒体超极化、ROS 过量产生和膜磷脂酰甘油组成的变化^[5]。DHA 在细胞膜和细胞器中起结构和功能作用,在大脑和眼睛中富含,并且对心脏有益,有预防心脏病的作用^[6]。

醛固酮是由肾上腺皮质分泌的类固醇激素之一,主要作用是调节水和电解质的平衡,通过在肾脏中促进钠的重吸收和钾的排泄,维持血压的稳定^[7]。在临床上,醛固酮水平异常升高与高血压、心力衰竭等多种疾病相关,因此对其合成和分泌的调控具有重要的医学意义^[8]。除了常规的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和促肾上腺皮质激素(ACTH)等因素外,醛固酮的分泌还受到胰岛素、性激素、甲状腺激素、电解质平衡(如钙和镁)、炎症因子(如肿瘤坏死因子和白细胞介素)、自主神经系统以及营养和代谢状态等因素的影响。这些因素通过各自的机制作用于醛固酮的合成和释放,影响血压调节和电解质平衡^[9]。在此过程中,多不饱和脂肪酸如 DHA 和花生四烯酸(ARA)对醛固酮合成可能具有潜在的调节作用。

【基金项目】江苏省卫生健康委员会医学科研重点项目(编号:K2023046);中国博士后基金(编号:2022TQ0132)

【通讯作者简介】孙敏,女,博士,教授。中华医学会内分泌学分会青年委员,中华医学会内分泌学分会垂体学组、肾上腺学组组员,江苏省内分泌学分会常务委员,江苏省内分泌学分会垂体肾上腺学组副组长。研究方向:垂体肾上腺疾病的临床和基础研究。

DHA 对炎症、脂质代谢和血管功能的调节作用已经得到了广泛的研究^[4, 10~15],但其对肾上腺皮质激素,尤其是醛固酮的合成调控机制尚未完全明确。肾上腺皮质细胞是合成醛固酮的主要部位,醛固酮的过度合成可导致高血压等一系列健康问题。因此,探究 DHA 如何影响醛固酮的合成,具有一定的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 4 月至 2022 年 4 月于南京医科大学第一附属医院内分泌科确诊的 PA 患者 60 例。本项研究得到了南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准(批件号:2021-SR-417.A2),所有参与的患者均已签订知情同意书。入选标准包括:①符合 2020 版《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识》^[16]:a. 通过筛查试验醛固酮肾素活性比值(ARR):血浆醛固酮浓度(PAC, pg/ml)/血浆肾素活性(PRA, $\mu\text{g/L/h}$) ≥ 20 ;b. 至少一项确诊试验阳性;生理盐水试验:试验后醛固酮 >100 pg/ml,诊断明确,50~100 pg/ml 须根据患者临床表现、实验室检查及影像学表现综合评价;卡托普利试验:服药后 PAC 下降 $\leq 30\%$,或者谷值 PAC >110 pg/ml。②AVS 成功且亚型诊断明确^[17]:a. 无 ACTH 刺激下,同步双侧肾上腺静脉采血成功,即 SI(肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值) ≥ 2 ;b. 双侧肾上腺静脉多位点采血,分别计算两侧成功位点的醛固酮、皮质醇平均值,优势侧醛固酮皮质醇比值与非优势侧醛固酮皮质醇比值之比即 LI ≥ 4 或 LI 在 2~4 之间且优势侧皮质醇比值与下腔静脉醛固酮皮质醇比值之比 >1 ;c. LI <2 或 LI 在 2~4 且 CI ≥ 1 。符合单侧病变且符合专家共识的患者,同意接受手术治疗。排除标准包括:缺少术后六个月以上的临床转归随访数据。

1.2 实验材料 HAC15 细胞系(人类肾上腺皮质球状带细胞)购自 ATCC 公司(American Type Culture Collection)。

1.3 方法

1.3.1 游离脂肪酸脂质组学分析 研究对象空腹外静脉血用于中链和长链游离脂肪酸测定。50 μl 血清样本与 1 ml 氯仿-甲醇(2:1, v/v)和 2 ml 1% 硫酸甲醇溶液混合,随后进行超声处理和甲酯化反应。样本接着与 1 ml 正己烷和 5 ml 水混合。取上清液(500 μl),加入内标(25 μl , 500 ppm 水杨酸甲酯),并使用安捷伦 7890A/5975C 气相色谱-质谱联用系统进行气相色谱-质谱分析。使用 Supelco 37

组分 FAME(脂肪酸甲酯)混合物(Sigma-Aldrich)构建定量的校准曲线。样本通过安捷伦 DB-WAX 毛细管气相色谱柱进行分离。

单侧 PA 术后经过 CYP11B2 染色确认为 APA 的标本,选取 9 对 APA 瘤体和瘤旁的冰冻组织样本用于组织中中链和长链游离脂肪酸测定($n=9$)。将新鲜冷冻的样本与 1 ml 冷的甲醇/乙腈/水(2:2:1, v/v)提取溶剂混合。使用稳定同位素内标同时进行绝对定量。样本经过真空离心并重新溶解在 100 μl 乙腈/水(1:1, v/v)溶剂中后,进行液相色谱-串联质谱分析。使用超高效液相色谱系统(1290 Infinity LC,安捷伦科技)与 Orbitrap 质谱联用系统(6500+, SCIEX)。分析物分别通过 HILIC 柱(Waters UPLC BEH Amide 柱)和 C18 柱(Waters UPLC BEH)进行分离。

1.3.2 细胞培养与处理 细胞培养: HAC15 细胞培养于含 10% FBS 的 DMEM 培养基中,加入 1% 青霉素-链霉素溶液。细胞在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的恒温培养箱中孵育,定期更换培养基以保持细胞生长状态。DHA 干预:将 DHA 储备液用饥饿培养基稀释至不同浓度(0、20、80、200 μM),并加入到培养的 HAC15 细胞中干预 5 天。

1.3.3 细胞增殖活力的检测 使用 CCK-8 试剂盒评估细胞增殖活力。将 HAC15 细胞接种于 96 孔板中,每孔约 5000 个细胞,待细胞贴壁后加入不同浓度的 DHA(0、20、80、200 μM),并孵育 24 小时。每孔加入 10 μl 的 CCK-8 试剂,继续孵育 2 小时后,使用酶标仪(波长 450 nm)测定吸光度值。通过计算各处理组的细胞活力百分比评估 DHA 对细胞增殖的影响。

1.3.4 醛固酮浓度的检测 收集细胞培养上清,采用迈瑞公司醛固酮试剂盒通过化学发光法检测醛固酮浓度,并通过蛋白浓度校准。

1.3.5 Western Blot 分析 CYP11B2 蛋白表达 蛋白提取:从处理过的 HAC15 细胞中提取蛋白质,使用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液进行细胞裂解。裂解后将细胞悬液在冰上放置 30 分钟,再以 12000 rpm 离心 10 分钟,收集上清液。蛋白定量:使用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。电泳与转膜:将等量的蛋白样品(40 μg)加至 SDS-PAGE 凝胶中进行电泳分离,随后将蛋白转移至 PVDF 膜上。膜在 5% 脱脂奶粉中封闭 1 小时。抗体孵育:用一次抗(如 CYP11B2, Cleaved PARP 1:1000,和 GAPDH 1:50000 稀释)孵育 PVDF 膜过夜,4 $^{\circ}\text{C}$ 。次日用 TBS-T 缓冲液洗涤三次,每次 10 分钟。然后

将膜在室温下与二抗 (HRP 标记) 孵育 1 小时。显色与定量: 使用 ECL 显色液显色, 化学发光成像仪获取蛋白条带图像。使用 Image J 软件对蛋白条带进行定量分析, 并计算目标蛋白与内参 GAPDH 的相对表达量。

1.3.6 qRT-PCR 分析 CYP11B2 mRNA 表达 RNA 提取: 使用 RNA-easy 试剂提取 HAC15 细胞中的总 RNA。提取后的 RNA 用 NanoDrop 分光光度计测定其浓度和纯度。逆转录: 使用逆转录试剂盒将 1 μ g RNA 逆转录为 cDNA。实时定量 PCR: 使用 SYBR Green qPCR 试剂盒在 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪上进行扩增。引物序列为: CYP11B2: 前向 5'-ACTCGCTGGGTCGCAATG-3', 反向 5'-AGTGTCTC-CACCAGGAAGTGC-3'。GAPDH: 前向 5'-GTCTC-CTCTGACTTCAACAGCG-3', 反向 5'-ACCACCCT-GTTGCTGTAGCCAA-3'。PCR 扩增程序为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 2 分钟, 随后进行 40 个循环: 95 $^{\circ}$ C 变性 15 秒, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 秒, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 秒。使用 $\Delta\Delta C_t$ 法计算 CYP11B2 相对表达量, 并以 GAPDH 为内参基因进行标准化。

1.3.7 钙离子荧光强度检测 将细胞接种在 96 孔板中 (每孔 1×10^4 个细胞), 培养 24 小时后, 用 DMSO 或指定的试剂 ARA 处理特定的时间。胞质钙离子浓度通过 Fluo-4 AM 钙荧光探针进行测定。使用 5 μ M 的 Fluo-4 AM 和 4% Pluronic F-127 在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 20 分钟后, 使用多通道酶标仪 (激发/发射波长 = 485/525 nm) 测定荧光。

1.4 统计学方法 使用 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行统计。数据以均值 \pm 标准差表示。两组间比较使用 t 检验, 多组间比较使用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PA 外周血和组织中 DHA 浓度 单侧 PA 患者的外周血血清 DHA 浓度高于双侧 PA 患者 ($P < 0.05, n = 30$), 而单侧 PA 患者术后病理组织中 APA 瘤体中 DHA 浓度高于周边皮质 (Adrenal cortex, AC) ($P < 0.05, n = 9$), 见图 1a 和 1b。

2.2 DHA 对 HAC15 细胞活力和细胞凋亡的影响 经过不同浓度 DHA 处理 24 小时后, HAC15 细胞 200 μ M 的 DHA 处理组 HAC15 细胞活力显著降低 ($P < 0.05, n = 4$), 与未处理组 (NC 组) 相比, 细胞活力明显下降, 见图 2a。进一步探讨 DHA 对细胞凋亡的影响, 200 μ M DHA 处理 5 天后 Cleaved PARP 蛋白的表达和对照组比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2b。

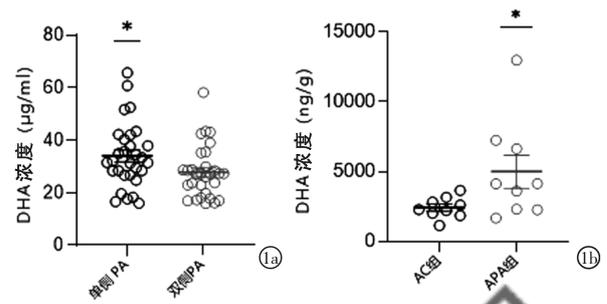


图 1 PA 患者中的外周血和组织中 DHA 浓度比较 a: 单侧和双侧 PA 患者外周静脉血清 DHA 浓度, * $P < 0.05$ ($n = 30$); b: 原发性醛固酮瘤患者瘤体和瘤旁冰冻组织样本测定 DHA 浓度, * $P < 0.05$ ($n = 9$)

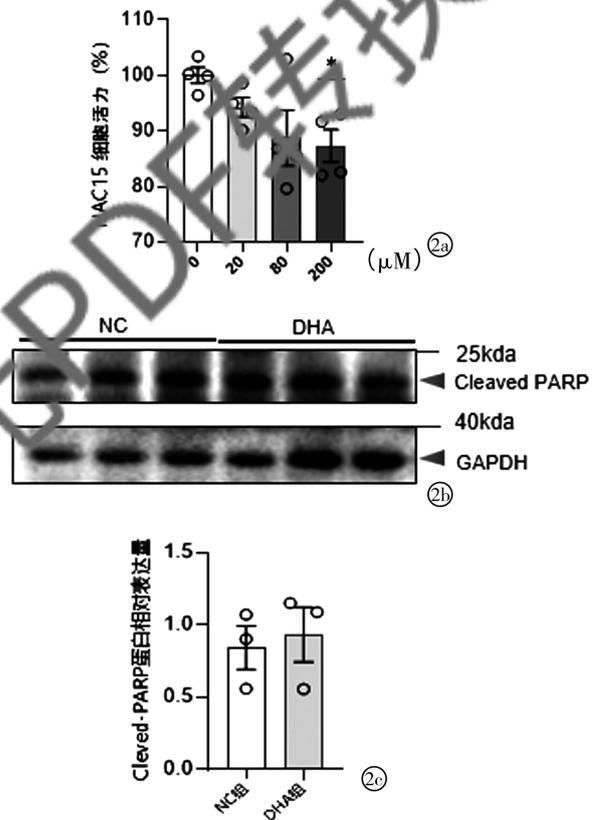


图 2 DHA 对 HAC15 细胞活力和细胞凋亡的影响 a: CCK8 检测 HAC15 细胞经不同浓度 DHA 处理 24 小时后的细胞活力, 与 NC 组比较, * $P < 0.05$ ($n = 4$); b: Western Blot 检测 HAC15 细胞经 200 μ M DHA 处理 5 天后的 Cleaved PARP 的蛋白水平; c: 半定量分析, 与 NC 组比较, 无差异

2.3 DHA 对 HAC15 细胞中 CYP11B2 表达及醛固酮合成的影响 经过 200 μ M DHA 处理 5 天后, Western Blot 结果表明 HAC15 细胞 CYP11B2 蛋白水平显著增加 ($P < 0.05, n = 3$)。见图 3a ~ c。化学发光法检测法发现处理组的培养基中醛固酮水平显著高于对照组 ($P < 0.001, n = 3$)。见图 3d。

2.4 DHA 对 HAC15 细胞内钙离子荧光强度的影响 DHA 可显著增强 HAC15 细胞的胞内钙离子荧光强度 ($P < 0.0001, n = 6$)。见图 4。

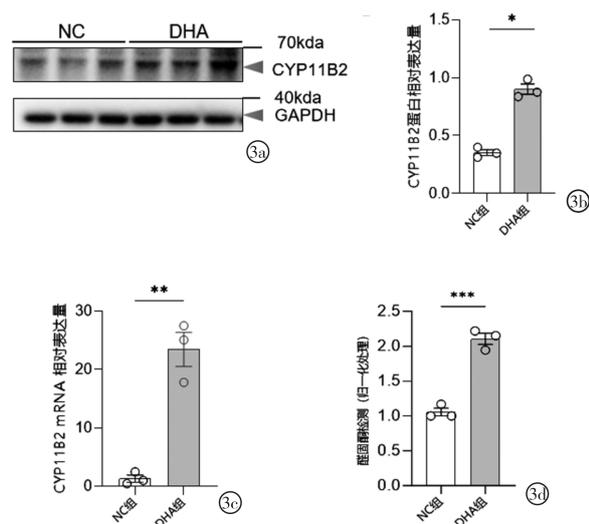


图3 DHA对HAC15细胞中CYP11B2表达及醛固酮合成的影响 a: Western blot检测HAC15细胞经200 μM DHA处理5天后的CYP11B2的蛋白水平及;b:半定量分析,与NC组比较, * $P < 0.05$ ($n = 3$); c: qRT-PCR检测HAC15细胞经200 μM DHA处理5天后的CYP11B2的mRNA水平,与NC组比较, * * $P < 0.01$ ($n = 3$); d: 化学发光免疫分析法检测HAC15细胞经200 μM DHA处理5天后的培养基上清醛固酮水平, * * * $P < 0.001$ ($n = 3$)

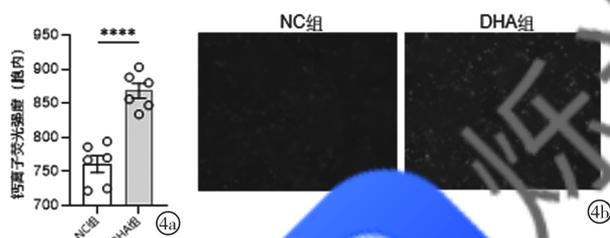


图4 DHA对HAC15细胞钙离子流的影响 a: HAC15细胞经200 μM DHA处理3小时后的钙离子流,与NC组比较($n = 6$), * * * * $P < 0.0001$; b: HAC15细胞经200 μM DHA处理3小时后的培养基上清醛固酮水平,与NC组比较($n = 6$), * * * * $P < 0.0001$

3 讨论

DHA作为一种重要的 ω -3多不饱和脂肪酸,以其在心血管健康和代谢调控中的多重作用而受到广泛关注。本研究首先发现PA亚型外周血中DHA存在差异,APA瘤体内DHA浓度显著高于瘤旁,提示了DHA和醛固酮合成的潜在关联性。进一步体外研究提示DHA上调了HAC15细胞CYP11B2的表达进而显著提高了其醛固酮分泌能力浓度。这一结果与文献报道的DHA在调节基因表达、尤其是类固醇合成相关基因如芳香化酶、胆固醇侧链裂解酶(CYP11A1)表达方面的作用一致。例如,在牛卵泡颗粒细胞中,DHA被发现可以促进类固醇生成,这一作用可能通过细胞膜受体如FFAR4实现^[3]。此外,DHA通过改变细胞膜的脂质组成,可以增加膜流动性,促进脂质筏的形成和组织,从而影响信

号传导路径。这些机制显示了DHA在细胞生物学中的重要角色,包括其通过内在的细胞感应器如过氧化物酶体增殖激活受体(PPARs)和核因子 κB 等调控其目标基因的表达^[3]。

CYP11B2是一种位于肾上腺皮质中醛固酮合成的关键限速酶。本研究证明,DHA处理后HAC15细胞中CYP11B2蛋白和mRNA的表达显著增加,表明DHA可能通过上调CYP11B2的表达来促进醛固酮合成。DHA这种调控作用可能涉及其对核受体和转录因子的激活,例如过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α)。PPAR- α 是一种已知的脂质代谢调节因子,DHA作为PPAR- α 的天然激动剂可能通过激活这一通路来增强类固醇生成酶的表达^[17]。这种作用机制解释了DHA对类固醇激素合成的促进效果,并支持其在内分泌系统中的调控作用。

DHA可能对HAC15细胞产生一定的抑制作用,提示其在某些条件下可能具有细胞毒性。这一结果与DHA在某些细胞类型中表现出的细胞抑制效果一致,如在高浓度下通过影响细胞膜的流动性或激活应激反应途径,从而抑制细胞生长^[2]。

为了进一步探讨DHA对细胞凋亡的影响,200 μM DHA处理5天后HAC15细胞凋亡标志物Cleaved PARP蛋白的表达,如图2b和图3c所示,和对照组相比无显著差异。这表明尽管DHA在短期内可能对HAC15细胞活力产生影响,但并未显著诱导细胞凋亡。这与一些研究结果一致,DHA在一定浓度下可能仅抑制细胞增殖,而不会直接触发细胞凋亡途径^[18]。

此外,DHA的抗炎和抗氧化特性可能在调节CYP11B2表达中发挥了间接作用。醛固酮的过度生成通常与肾上腺中的炎症状态和氧化应激反应密切相关,而DHA被认为可以抑制炎症因子的表达、减轻氧化应激,这有助于促进CYP11B2表达和醛固酮的生成。该机制进一步强调了DHA在平衡炎症和代谢过程中可能扮演的多功能角色^[19]。

钙离子作为细胞内重要的信号分子,在醛固酮合成调控中具有关键作用。L型钙通道(如CAV1.2)调节着细胞内钙离子的流入,钙信号的增加可以激活CYP11B2的表达,从而增强醛固酮的合成^[8, 20]。本研究中,DHA显著增加了HAC15细胞内钙离子的浓度。这表明DHA可能通过增强钙离子信号来促进醛固酮合成。其他研究显示DHA能够通过增加钙离子流动和增强钙信号,来调节心血管细胞的活性,这一过程可能涉及L型钙通道的激活^[21]。

此外,DHA的浓度依赖性作用还可能与细胞膜的结构特性有关。在较高浓度下,DHA可以有效地

插入细胞膜,影响膜蛋白的活性,从而显著增加钙离子流入和激活醛固酮合成通路。因此,DHA 在不同浓度下对醛固酮合成的调节机制可能涉及膜物理化学特性的变化以及信号转导路径的差异,这一特点为 DHA 在不同剂量下的临床应用提供了依据。

本研究结果揭示了 DHA 在 PA 中的潜在应用价值。PA 是一种以醛固酮过量分泌为特征的疾病,通常伴随高血压和电解质失衡。DHA 作为一种天然的抗炎和抗氧化剂,可能通过调节 CYP11B2 的表达和钙离子信号,促进醛固酮生成,从而有助于控制血压和维持电解质平衡^[8]。此外,DHA 的这种作用机制提示它在 PA 的营养干预中具有潜在的应用价值,可能为 PA 患者提供新的治疗选择。

除了在 PA 中的潜力,DHA 在心血管和代谢疾病中也表现出显著的保护作用^[14]。其抗炎和抗氧化特性对高血压、心血管疾病以及代谢综合征等患者具有多方面的益处^[14, 22]。通过调节醛固酮合成,DHA 可能在这些疾病的管理中发挥双重作用,不仅通过直接的抗炎效果减轻血管损伤,还通过调节激素水平帮助控制代谢和血压^[15]。

综上所述,本研究初步发现 DHA 可促进 CYP11B2 的表达和醛固酮水平的提高,这可能与激活细胞内钙信号通路激活钙内流有关。尽管本研究揭示了 DHA 对醛固酮合成的影响及其潜在作用机制,但仍有许多问题需要进一步探讨。例如,DHA 通过特定的受体或信号通路直接调控 CYP11B2 的表达,以及其在不同组织中的影响是否具有细胞特异性尚未明确。未来研究可在动物模型和临床试验进一步验证。在临床应用方面,应重点关注 DHA 在不同患者人群中的效果,探索其在 PA 及其他代谢性疾病中的应用潜力。

【参考文献】

- [1] Swinkels D, Baes M. The essential role of docosahexaenoic acid and its derivatives for retinal integrity [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 247:108440.
- [2] Moustaka K, Maleskou E, Lambrianidou A, et al. Docosahexaenoic Acid Inhibits Proliferation of EoL-1 leukemia cells and induces cell cycle arrest and cell differentiation [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 574.
- [3] Maillard V, Desmarchais A, Durcin M, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) effects on proliferation and steroidogenesis of bovine granulosa cells [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1):40.
- [4] Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA) [J]. *Pharmacol Res*, 1999, 40(3):211-225.
- [5] Tamarindo GH, Ribeiro CF, Silva ADT, et al. The polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic affects mitochondrial function in prostate cancer cells [J]. *Cancer Metab*, 2024, 12(1):24.
- [6] von Schacky C. Importance of EPA and DHA blood levels in brain structure and function [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1074.
- [7] Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(12):876-892.
- [8] Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(10):578-589.
- [9] Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, et al. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34(1):15-27.
- [10] de Lorgeril M, Salen P, Monjaud I, et al. The 'diet heart' hypothesis in secondary prevention of coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 1997, 18(1):13-18.
- [11] Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids [J]. *Balance Pharmacother*, 2002, 56(8): 365-379.
- [12] Mozaffarian D, Wu JHY. ω -3 fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary [J]. *J Nutr*, 2012, 142(3):614S-625S.
- [13] Richard C, Calver PC. Docosahexaenoic acid [J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(6):1109-1141.
- [14] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the american heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(15):e867-e884.
- [15] Ling G, Bruno J, Albert SG, et al. Fatty acids as a direct regulator of aldosterone hypersecretion [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2023, 561:111836.
- [16] 魏强, 朱育春. 原发性醛固酮增多症的功能分型诊断: 肾上腺静脉采血专家共识 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(3): 205-208.
- [17] Sapieha P, Stahl A, Chen J, et al. 5-Lipoxygenase metabolite 4-HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(69):69ra12.
- [18] Ortega L, Lobos-González L, Reyna-Jeldes M, et al. The Ω -3 fatty acid docosahexaenoic acid selectively induces apoptosis in tumor-derived cells and suppress tumor growth in gastric cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 896:173910.
- [19] Borsini A, Stangl D, Jeffries AR, et al. The role of omega-3 fatty acids in preventing glucocorticoid-induced reduction in human hippocampal neurogenesis and increase in apoptosis [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1):219.
- [20] Te Riet L, van Esch JHM, Roks AJM, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations [J]. *Circ Res*, 2015, 116(6):960-975.
- [21] Lee JY, Nam M, Son HY, et al. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(51):32433-32442.
- [22] Yamagata K. Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):118.

(收稿日期:2024-11-06;修回日期:2024-11-20)

(本文编辑:侯晓林)