

ω-3 多不饱和脂肪酸在心力衰竭中的作用研究进展

Research progress on the role of ω-3PUFAs in heart failure

文 梁¹,都 欢¹,蔡永祥¹,周 龙²,李 刚^{2△}

WEN Liang, DU Huan, CAI Yong-xiang, ZHOU Long, LI Gang

1. 电子科技大学医学院,四川 成都 610054;2. 四川省医学科学院 四川省人民医院(电子科技大学附属医院)心血管病研究所心血管内科,四川 成都 610072

【摘要】 心力衰竭是心血管疾病终末期的表现和主要死因,尽管目前已有很多种药物和设备治疗心力衰竭,但其治疗仍面临较多难题,心力衰竭患者的患病率和死亡率仍然较高。近年来多项研究发现 Omega-3 多不饱和脂肪酸(ω-3 PUFAs)在治疗心力衰竭方面具有一定特殊作用。本综述简要介绍了 ω-3PUFAs 的分类、特征和来源,讨论并总结了 ω-3PUFAs 对心力衰竭的作用,为未来 ω-3PUFAs 在心力衰竭的预防和治疗提供科学依据。

【关键词】 心力衰竭;Omega-3 多不饱和脂肪酸;鱼油

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0202-04

Omega-3 多不饱和脂肪酸(ω-3 PUFAs)是从甲基碳起第 1 个双键位于第 3 碳与第 4 碳之间且含有大于等于 2 个双键的脂肪酸,主要包括 α-亚麻酸(α-linolenic acids, ALA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acids, DHA) 和二十碳五烯(eicosapentaenoic acids, EPA)^[1,2]。在结构上,它们主要区别在于碳链长度及双键位置、数量不同^[3]。ALA、EPA 主要存在于血管组织,主要对心血管系统产生积极作用;DHA 主要参与神经细胞结构的构成。因为人体缺乏合成 ω-3PUFAs 甲基末端双键合成酶,所以 ω-3PUFAs 被认为是一种必需脂肪酸,主要经食物外源性摄入。ALA 主要来源是植物,集中在一些植物种子和坚果中,如紫苏籽、亚麻籽、核桃油等。DHA 和 EPA 主要来自深海鱼类,包括冷水鱼、鲑鱼、金枪鱼等,某些海藻也是 ω-3PUFAs 的来源^[4]。

1 ω-3PUFAs 的主要生物学功效

目前相关研究表明 ALA、DHA 和 EPA 均具有调节脂代谢^[5]、抗血小板^[6]、抗炎^[7]、抗过敏、抗氧化^[8]、稳定细胞膜^[9]等功能。ALA、EPA, 主要对心血管系统产生积极作用,对于改善冠心病、心力衰竭、心律失常、高血压等患者的预后具有重要作用^[10~13];DHA 俗称脑黄金,主要参与神经细胞结构的构成^[14],可促进脑发育,改善记忆、视力等。

2 ω-3PUFAs 对 HF 的临床研究证据

2.1 ω-3PUFAs 对 HF 的一级预防 Mozaffarian 等的里程碑式队列研究首次证实:65 岁以上无心力衰竭(HF)病史人群通过膳食非油炸鱼类摄入可显著降低 HF 风险,且呈现剂量依赖关系。在 12 年随访

中,与低摄入组相比:每周 1~2 次,风险降低 20%;每周 3~4 次,风险降低 31%;每周 ≥5 次,风险降低 32%^[15]。该研究奠定了“鱼类摄入预防 HF”的流行病学基础,其核心结论规律性非油炸鱼类摄入仍是当前心血管疾病一级预防的重要策略。

2009 年的一项对 39367 名瑞典中老年男性进行的一项基于人群的前瞻性研究发现摄入富含脂肪的鱼类和海洋 ω-3PUFAs 与较低的 HF 发生率相关。与不食用鱼类相比,每周吃一次多脂鱼的男性的 HR 为 0.88(95% CI 0.68-1.13);每周食用两次和每周 ≥3 次的 HR 分别为 0.99 和 0.97^[16]。

近年来一项队列研究发现较高的 EPA、DHA 和 DPA 循环水平使全因死亡率降低 9%~13%,心血管疾病死亡率降低约 15%~18%。EPA+DHA 联合水平与心血管疾病死亡风险呈线性负相关(HR = 0.87),尤其在基线水平较低的人群中效果更显著。植物源性 ALA 未显示显著相关性,提示海洋源性 ω-3PUFAs(EPA/DHA) 是主要活性成分^[17]。该研究为海洋源性 ω-3PUFAs(EPA/DHA) 对心血管健康的保护作用提供了有力的流行病学证据。

2.2 ω-3PUFAs 对 HF 的二级预防 关于 ω-3PUFAs 对 HF 作用最具里程碑意义是 2008 年的 GISSI-HF 研究^[18],该研究在意大利的 357 个医疗中心共招募了 6975 例纽约心功能分级(NYHA) II~IV 级且已接受标准治疗方案的患者,并将其随机分配至两组:一组每日接受 ω-3 PUFAs 治疗,另一组则给予安慰剂作为对照,中位随访时间为 3.9 年,研究结果显示 ω-3 PUFAs 的干预可显著降低全因死亡风险和心血管死亡或住院的复合终点。基于上述 GISSI-HF 主要研究,后续又开展了一项心脏超声子研究^[19],研究调查了 ω-3PUFAs 和瑞舒伐他汀对此类患者左心室功能的影响,发现对于已接受标准药物

【基金项目】四川省卫生健康委员会临床研究专项(编号:23LCYJ045)

△通讯作者

治疗的 HF 患者, ω -3PUFAs (EPA+DHA) 在改善左心室功能方面有额外获益且疗效随时间累积。

近年来又进行了多项 ω -3PUFAs 对 HF 的大型研究, Bhatt 等开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 REDUCE-IT 试验^[20] 探讨了高纯度二十五碳五烯酸乙酯(IPE) 对心血管高危患者的影响, 其核心论点虽直接针对 HF, 但通过亚组分析和间接指标为心衰管理提供了重要见解。在既往有心梗病史 (PRIOR MI) 的亚组中, IPE 治疗显著降低了患者首次发生主要终点事件的风险, 同时总体 (首次+再发) 事件风险也大幅下降; 这些终点包括心血管死亡、非致死性心梗或卒中以及冠脉血运重建等。此外, IPE 还明显减少了如心源性猝死和心脏骤停等次要终点事件的发生, 表明该治疗对缺血性 HF 具有一定预防价值。在既往接受过 PCI 的亚组 (PRIOR PCI) 中, IPE 使主要复合终点和关键次要终点风险均降低。而在既往有 CABG 史的亚组 (PRIOR CABG) 中, 同样使主要终点风险和关键次要终点风险降低, 这支持 IPE 在合并冠心病的 HF 高危人群中具有一致的二级预防获益。

发表于 2020 年在 Circulation 杂志上的 VITAL-HF 研究^[21] 揭示了: 尽管联合使用维生素 D 与 ω -3PUFAs 未能显著降低 HF 患者的首次住院风险, 但却可有效减少其再次入院的风险。进一步亚组分析显示^[22], 在合并 2 型糖尿病的受试者中, ω -3PUFAs 可显著降低其首次 HF 住院风险, 而在无糖尿病的人群住院风险未见明显降低。与此同时, 该干预还使糖尿病患者的再次住院风险大幅降低, 但在非糖尿病人群中未见显著效果。另一项双盲、随机、多中心研究, STRENGTH 试验^[23], 采用了与 REDUCE-IT 试验不同的干预策略: STRENGTH 试验选用高剂量 EPA 与 DHA 联合制剂, 并以玉米油作为安慰剂对照, 结果显示, 中位随访 42 个月后, ω -3PUFAs 组与安慰剂组在主要心血管事件 (包括心血管死亡、心肌梗死、卒中、冠状动脉血运重建或不稳定心绞痛) 发生率方面无显著差异。此外, ω -3PUFAs 也未能降低 HF 住院风险, 亚组分析进一步显示, 其对 HF 患者未带来额外临床获益。与 GISSI-HF 试验相比, STRENGTH 试验纳入人群为非 HF 患者, 也不能证明对 HF 具有预防作用。该试验凸显了 HF 干预的精准化需求: 即便同属 ω -3PUFAs, 但不同成分的生物学效应及临床结局可能截然不同, 未来研究需要聚焦于特定脂肪酸的机制。

3 ω -3PUFAs 对 HF 的作用机制

3.1 能量供应 ω -3PUFAs 可作为能量来源为心脏供能, 满足心脏的高能量需求。 ω -3PUFAs 可通

过 β 氧化途径在心肌细胞中产生大量 ATP, 为心脏的收缩和舒张活动提供必要的能量。在心力衰竭状态下, 心肌细胞的能量代谢途径受损, 导致能量供应不足。此时, 摄入足够的 ω -3PUFAs 可增加 β 氧化的效率, 从而提高能量供应水平, 改善 HF 患者的症状。另外有证据表明, EPA 可通过抑制动力蛋白相关蛋白-1 (Drp1) 减少细胞凋亡、改善线粒体功能障碍和减少线粒体断裂, 减少发生 HF 时慢性肾上腺素能刺激导致血清游离脂肪酸过量导致的心脏毒性^[24]。

3.2 改善心肌代谢 研究揭示, ω -3PUFAs 能够通过多种途径调节脂肪代谢, 有效降低血液中的甘油三酯、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL) 以及极低密度脂蛋白的水平。这些作用有助于减少脂肪积累和动脉粥样硬化的发生, 从而预防和控制冠状动脉粥样硬化性心脏病的发展。对于 HF 患者而言, ω -3PUFAs 改善心肌代谢的功能尤为关键。它们通过减少脂肪沉积, 能够降低心肌细胞受损和死亡的风险, 进而减缓 HF 的进程。此外, ω -3PUFAs 还能通过抑制与甘油三酯合成相关的转录因子的表达, 减少肝脏合成和分泌极低密度脂蛋白, 降低血清中的 TC 水平。此外, 有研究在胆汁中发现了一类低甘油三酯 ω -3PUFAs 衍生的 n-酰基牛磺酸 (NATs), 在膳食补充 ω -3PUFAs 后, 可作为一种限制过量肠道脂质吸收的负反馈介质降低甘油三酯^[25]。ALA 通过抑制 HMG-CoA 还原酶的活性和 mRNA 表达来降低 TC 水平。Hosomi 等认为 EPA 和 DHA 可增加脂酰 CoA 脱氢酶的活性, 抑制 HMG-CoA 还原酶的活性^[26]。膳食 ω -3 脂肪酸选择性地驱动脂肪细胞数量的增加以产生新的脂肪细胞并储存饱和脂肪酸, ω -3PUFAs 受体 FFAR4/GPR120 的 TULP3 依赖性纤毛定位促进脂肪生成。FFAR4 激动剂和 ω -3 脂肪酸 (而非饱和脂肪酸) 通过快速激活纤毛内 cAMP 的产生来触发有丝分裂和脂肪生成。纤毛 cAMP 激活 EPAC 信号传导、CTCF 依赖性染色质重塑以及 PPAR γ 和 CEBP α 的转录激活以启动脂肪生成, 从而实现健康脂肪组织的稳态^[27]。

3.3 保护心肌细胞 ω -3 PUFA 有助于减轻细胞损伤和死亡, 促进心脏修复。在 HF 中, 心肌细胞受损, ω -3 PUFA 通过抗炎、抗氧化和改善内皮细胞功能来保护心肌细胞, 防止进一步损伤, 这对改善患者预后很重要。 ω -3 PUFA 是炎症反应和脂质介质生成的基础物质。脂质介质是一类免疫调节剂, 其生物合成和受体机制有助于炎症消退、微生物清除、疼痛减轻和组织再生。另一方面, ω -6 PUFA 中

的花生四烯酸(AA)是多种炎症促进物质的前体,包括前列腺素和白三烯,这些物质能加剧炎症反应。而 ω -3PUFAs 是促 SPM 分离底物,补充 ω -3PUFAs 增加了二十碳五烯酸的总和游离形式,二十碳五烯酸是促消退介质的前体,并减少了心脏中游离形式的花生四烯酸^[28],所以,可以通过补充 ω -3PUFAs 和减少 ω -6PUFAs 抑制炎症反应来影响心血管疾病病理进展。除了 ALA,还有研究证实补充 EPA,比 DHA 更能改善急性和慢性血管炎症^[29]。脂异常和氧化应激促进内皮细胞膜中氧化(ox)LDL 和胆固醇晶体结构域的形成,从而促进内皮功能障碍和血管炎症。OxLDL 触发内皮活化和巨噬细胞募集,导致泡沫细胞的形成,从而促进炎症和动脉粥样硬化。膳食 ω -3PUFAs 还可以通过多种机制预防 CS 诱导的血管功能障碍,包括增加不依赖 NO 的血管舒张和减少氧化应激^[30]。

3.4 抗心肌纤维化和心室重构 ω -3PUFAs 抗炎、抗氧化的基础上,能够抗心肌细胞纤维化,减少心室重构。核因子促红细胞生成素相关因子 2 (NRF2) 参与控制氧化应激的过程;由于其抗氧化活性,NRF2 可以保护心脏免受心脏纤维化的发作。EPA、DHA 和一些专门的促分解脂质介质,如消退素 D1,能够激活 NRF2,证明对心脏纤维化有效,因此证明对 HF 发作有效^[31]。此外,一些机制研究提出了 ω -3PUFAs 的不同心脏保护机制,涉及它们与游离脂肪酸受体 4 的相互作用,游离脂肪酸受体 4 是长链脂肪酸的 G 蛋白偶联受体,这种作用机制存在的想法来源于压力超负荷诱导的 HF 小鼠模型的结果。其中 EPA 抵消了纤维化的发生,但并没有将自身整合到心肌细胞和成纤维细胞膜中^[32]。

4 总结与展望

ω -3PUFAs 对心血管疾病预防和治疗具有重要作用,能降低血脂、血糖,抑制炎症,改善内皮功能,稳定心肌,抗血小板聚集,对多种心血管疾病有积极影响,尤其在二级预防中至关重要。尽管 ω -3PUFAs 与心力衰竭的研究取得进展,但存在局限性,如观察性研究难以确定因果关系,临床试验中 ω -3PUFAs 来源不一,机制研究不足。未来研究需更多临床试验和流行病学研究来验证其在 HF 中的作用,深入探讨其分子和细胞机制,并探索作为治疗策略的潜力,包括药物开发和综合干预措施,为 HF 患者提供有效治疗方案,改善病情,提高生活质量。

【参考文献】

[1] Sakamoto A, Saotome M, Iguchi K, et al. Marine-derived omega-3 polyunsaturated fatty acids and heart failure: current understanding

for basic to clinical relevance[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 4025.

[2] Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, et al. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 138(1): e35-e47.

[3] Djuričić I. Pros and cons of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular health[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63(1): 383-406.

[4] Chen W, Li T, Du S, et al. Microalgal polyunsaturated fatty acids: Hotspots and production techniques[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1146881.

[5] Pareek M, Mason RP, Bhatt DL. Icosapent ethyl: safely reducing cardiovascular risk in adults with elevated triglycerides[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2022, 21(1): 31-42.

[6] Bozbas E, Zhou R, Soyama S, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids alter the number, fatty acid profile and coagulatory activity of circulating and platelet-derived extracellular vesicles: a randomized, controlled crossover trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 119(5): 1175-1186.

[7] Ishihara T, Yoshida M, Arita M. Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis. *Int Immunol*, 2019, 31(9): 559-567.

[8] Trommer S, Leimert A, Bucher M, et al. Polyunsaturated fatty acids induce ros synthesis in microvascular endothelial cells[J]. *Oxygen Transport to Tissue*, 2018, 1072: 393-397.

[9] Li ZH, Zhong WF, Liu S, et al. Associations of habitual fish oil supplementation with cardiovascular outcomes and all cause mortality: evidence from a large population based cohort study[J]. *BJM*, 2020, 368: m456.

[10] Jin D, Trichia E, Islam N, et al. Associations of circulating fatty acids with incident coronary heart disease: a prospective study of 89,242 individuals in UK Biobank[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2023, 23(1): 365.

[11] Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, et al. Effect of long-term marine ω -3 fatty acids supplementation on the risk of atrial fibrillation in randomized controlled trials of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2021, 144(25): 1981-1990.

[12] Ni S, Zhong Z, Wei J, et al. Association between dietary intake of polyunsaturated fatty acid and prevalence of hypertension in US adults: A cross-sectional study using data from NHANES 2009-2016[J]. *Hypertension Research*, 2022, 45(3): 516-526.

[13] 高茂婷, 杨宇宏, 孙敏. 二十二碳六烯酸对醛固酮合成调控的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2025, 22(1): 12-16.

[14] Martinat M, Rossitto M, Di Miceli M, et al. Perinatal dietary polyunsaturated fatty acids in brain development, role in neurodevelopmental disorders[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1185.

[15] Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, et al. Fish intake and risk of incident heart failure[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45(12): 2015-2021.

[16] Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fish consumption, marine omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men[J]. *European Heart Journal*, 2009, 30(12): 1495-1500.

人工智能在间质性肺疾病管理中的应用进展

Advances in application of artificial intelligence in interstitial lung disease management

周婷^{1,2},何星³,张椿^{2,4},方慧^{2,4},郑丹⁵,刘阳^{1,2},郭璐^{1,2△}

ZHOU Ting, HE Xing, ZHANG Chun, FANG Hui, ZHENG Dan, LIU Yang, GUO Lu

1. 电子科技大学医学院,四川成都 610054;2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)呼吸与危重症医学科,四川成都 610072;3. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科,四川成都 610041;4. 西南医科大学,四川泸州 646099;
5. 成都市温江区人民医院重症医学科,四川成都 611130

【摘要】 间质性肺疾病(ILD)又称弥漫性肺实质性疾病(DPLD);其基本病变特征为各种原因导致的肺泡和肺间质的广泛炎症和纤维化,导致肺部结构破坏、呼吸衰竭,致死率高。由于该病致病因素繁多、分类复杂、早期症状不明显、诊断难度大、治疗效果差,因此,给呼吸科医生临床工作带来巨大挑战。随着人工智能技术在间质性肺疾病中应用研究的不断深入,尤其是医学图像分析在ILD疾病管理中的应用,给ILD的诊断、分类及预后预测等方面带来了强大助力。本文旨在对人工智能在ILD疾病的管理,包括诊断、疾病分类、疾病进展与预后预测中的应用进展予以综述。

【关键词】 间质性肺疾病;人工智能;机器学习;卷积神经网络

【中图分类号】 R563

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0205-05

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是一大类异质性疾病的统称,目前研究已发现超过200余种^[1],其共同病理特征为炎症和纤维化病变不同程度地累及肺泡和肺间质,又称为弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD),

因该病可导致肺部结构破坏、肺功能进行性损伤,最终导致呼吸衰竭而严重威胁人类健康。近年来,全球多地区相继报道显示该病发病率呈逐年上升趋势,给患者家庭及社会带来沉重负担;有文献报道^[2],至2020年,欧洲ILD的总体发病率为76.0/

[17] Harris WS, Tintle NL, Imamura F, et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2329..

[18] Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet* (London, England), 2008, 372(9645): 1223-1230.

[19] Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(12): 1345-1353.

[20] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380(1): 11-22.

[21] Djoussé L, Cook NR, Kim E, et al. Supplementation with vitamin D and omega-3 fatty acids and incidence of heart failure hospitalization: VITAL-Heart Failure[J]. *Circulation*, 2020, 141 (9): 784-786.

[22] Djoussé L, Cook NR, Kim E, et al. Diabetes mellitus, race, and effects of omega-3 fatty acids on incidence of heart failure hospitalization[J]. *Heart Failure*, 2022, 10(4): 227-234.

[23] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280.

[24] Sakamoto A, Saotome M, Hasan P, et al. Eicosapentaenoic acid ameliorates palmitate-induced lipotoxicity via the AMP kinase/dynamin-related protein-1 signaling pathway in differentiated H9c2 myocytes[J]. *Experimental Cell Research*, 2017, 351(1):109-120.

[25] Grevenoed TJ, Trammell SAJ, Svenningsen JS, et al. An abundant biliary metabolite derived from dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids regulates triglycerides[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(6):e143861.

[26] Hosomi R. Health benefits of dietary docosahexaenoic acid- and eicosapentaenoic acid-enriched glycerophospholipids from marine sources[J]. *J Oleo Sci*, 2025, 74(1):1-11.

[27] Hilgendorf KI, Johnson CT, Mezger A, et al. Omega-3 fatty acids activate ciliary FFAR4 to control adipogenesis[J]. *Cell*, 2019, 179 (6): 1289-1305.

[28] Toko H, Morita H, Katakura M, et al. Omega-3 fatty acid prevents the development of heart failure by changing fatty acid composition in the heart[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 15553.

[29] Pisaniello AD, Psaltis PJ, King PM, et al. Omega-3 fatty acids ameliorate vascular inflammation: a rationale for their atheroprotective effects[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 324: 27-37.

[30] Wiest EF, Walsh-Wilcox MT, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against cigarette smoke-induced oxidative stress and vascular dysfunction[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 156 (1): 300-310.

[31] Kang GJ, Kim EJ, Lee CH. Therapeutic effects of specialized pro-resolving lipids mediators on cardiac fibrosis via NRF2 activation[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(12):1259.

[32] O'Connell TD, Block RC, Huang SP, et al. ω3-Polyunsaturated fatty acids for heart failure: Effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 103: 74-92.

(收稿日期:2025-01-08;修回日期:2025-06-26)

(本文编辑:侯晓林)