

2型糖尿病病理进程中多不饱和脂肪酸的多维度调控作用

徐瑾睿¹, 曹雨萌², 路思敏², 刘 卉^{1*}

¹西安医学院第一附属医院血液科, 陕西 西安

²西安医学院研究生院, 陕西 西安

收稿日期: 2025年7月9日; 录用日期: 2025年8月1日; 发布日期: 2025年8月12日

摘 要

近年来, 许多研究报道多不饱和脂肪酸与2型糖尿病的发生发展密切相关, 其作用机制包括影响氧化应激、炎症反应、脂质代谢、信号传导通路、基因表达等方面, 从而对糖尿病的发生发展起到调控作用。现通过对该领域相关研究进行归纳总结, 探索 ω -3与 ω -6系列PUFAs对2型糖尿病的双向调控机制, 重点解析其在炎症、氧化应激、脂代谢等关键路径中的作用差异, 为精准营养干预提供理论依据, 为临床管理糖尿病提供一定理论帮助。

关键词

2型糖尿病, 多不饱和脂肪酸, 胰岛素抵抗, 炎症, 氧化应激, 传导通路

Multi-Dimensional Regulatory Roles of Polyunsaturated Fatty Acids in the Pathological Progression of Type 2 Diabetes Mellitus

Jinrui Xu¹, Yumeng Cao², Simin Lu², Hui Liu^{1*}

¹Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 9th, 2025; accepted: Aug. 1st, 2025; published: Aug. 12th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 徐瑾睿, 曹雨萌, 路思敏, 刘卉. 2 型糖尿病病理进程中多不饱和脂肪酸的多维度调控作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 648-656. DOI: 10.12677/acm.2025.1582278

Abstract

In recent years, numerous studies have demonstrated that polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are closely associated with the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The underlying mechanisms involve influencing oxidative stress, inflammatory responses, lipid metabolism, signal transduction pathways, and gene expression, thereby regulating the occurrence and development of diabetes. By summarizing relevant research in this field, this study explores the bidirectional regulatory roles of ω -3 and ω -6 series PUFAs in T2DM, focusing on their differential effects in key pathways such as inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism. The findings provide a theoretical basis for precision nutrition interventions and clinical management strategies for diabetes.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Polyunsaturated Fatty Acids, Insulin Resistance, Inflammation, Oxidative Stress, Transduction Pathways

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是全球面临的重大公共卫生挑战，2024 年国际糖尿病联盟(IDF)数据显示，全球成年糖尿病患者已达 5.37 亿，其中 2 型糖尿病(T2DM)占比达 90%以上。我国糖尿病患病率更是高达 11.9%，且呈现年轻化、并发症多样化的趋势[1]。尽管胰岛素替代疗法与口服降糖药物在血糖控制中取得显著进展，但 T2DM 的病理复杂性决定了单纯血糖管理难以遏制心血管并发症、神经病变等终末事件的发生。

多不饱和脂肪酸(PUFAs)是一类直链脂肪酸，其碳链长度通常为 18 至 22 个碳原子，并含有至少两个双键。按照从甲基端开始第 1 个双键的位置又将多不饱和脂肪酸分为 n-3 (ω 3)或 n-6 (ω 6)系列。其中 ω 3 家族，其特征是甲基端第 3 位碳原子上存在第一个双键，动物性来源 ω 3 以二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)为代表，多见于鱼油等海产品。植物性来源以 α -亚麻酸(ALA)为代表，多见于紫苏油、亚麻油等。而 ω 6 脂肪酸的特点是甲基端第 6 位碳原子存在首个双键，主要包括亚油酸、 γ -亚麻酸、二高- γ -亚麻酸和花生四烯酸等重要成员。PUFAs 在人体内可以利用乙酰辅酶 A 等物质为原料，在相关酶的催化下合成。其中作为必需脂肪酸，亚油酸和 α -亚麻酸必须通过饮食补充，人体不能自主产生。PUFAs 在人体的肝脏、心脏、大脑、肾脏等重要器官以及脂肪组织中均有分布。不同的器官和组织中多不饱和脂肪酸的种类和含量会有所差异，以满足其特定的生理功能需求。PUFAs 在人体中发挥着多重作用，例如 PUFAs 可作为细胞膜磷脂的重要组成成分有助于维持细胞膜的流动性和柔韧性并对神经细胞的神经信号传导发挥关键作用；此外，PUFAs 可储存在脂肪组织中，在需要时被分解代谢为身体组织供能；同时， ω 6 系列多不饱和脂肪酸可以通过去饱和酶和延长酶的作用，合成花生四烯酸，它是许多生物活性物质如前列腺素、白三烯等的前体，在炎症反应、免疫调节等生理过程中发挥关键作用[2]。

近年来越来越多的证据表明，营养代谢紊乱与遗传易感性、肠道生态失衡共同构成 T2DM 发病的“代谢三角”，其中多不饱和脂肪酸(PUFAs)作为关键的膳食营养素，其代谢异常与胰岛素抵抗、 β 细胞功能衰竭密切相关。基于此，本文系统综述 ω -3 与 ω -6 系列 PUFAs 对 T2DM 的双向调控机制，重点解

析其在炎症小体激活、脂代谢重编程、表观遗传修饰等关键路径中的作用差异。研究结果为构建基于营养代谢组学的糖尿病风险预警模型、制定个体化膳食干预方案提供理论依据。

2. 方法学

2.1. 检索策略

本研究严格遵守系统评价的 PRISMA 指南, 系统性检索并筛选国内外公开发表的关于不饱和脂肪酸与糖尿病周围神经病变相关的文献。采用多数据库联合检索策略, 覆盖 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 及中国知网(CNKI), 检索时限为建库至 2024 年 12 月。本研究检索词采用主题词与自由词结合方式, 英文检索词为: “polyunsaturated fatty acids/PUFAs、type 2 diabetes/T2DM、inflammation/oxidative stress/lipid metabolism、gut microbiota”。中文检索词为“多不饱和脂肪酸/PUFAs、2 型糖尿病、炎症、氧化应激、脂代谢、肠道菌群”。

2.2. 纳入与排除标准

本研究纳入标准包括: 研究类型为原创性研究(如随机对照试验、队列研究、病例对照研究)、系统综述及 Meta 分析; 研究对象为符合 WHO 1999 诊断标准的 2 型糖尿病患者; 干预措施涉及多不饱和脂肪酸(ω -3/ ω -6)补充、膳食干预或代谢组学分析; 对照组包括健康对照组和常规治疗组; 结局指标涵盖炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α)、氧化应激标志物(如 MDA、SOD)及脂代谢指标(如 TG、HDL-C)。排除标准包括: 动物实验(仅保留机制验证性研究)、重复发表文献及数据不完整文献。

2.3. 文献检索结果

研究共纳入初检文献 2840 篇, 经过去重重复文献(1245 篇, 占 37.9%)后, 剩余 1595 篇进入标题/摘要初筛阶段, 排除 1000 篇(占 62.7%); 剩余 595 篇进入全文筛选, 排除 552 篇(占 92.8%), 其中因非 2 型糖尿病研究排除 200 篇、非 PUFAs 相关研究排除 180 篇、缺乏对照组排除 172 篇(注: 200 + 180 + 172 = 552, 与全文筛选排除总数一致); 最终符合纳入标准的文献共 44 篇, 占总文献量的 1.5% (44/2840 $\approx$ 1.5%)。

3. N-3 (或 ω 3)系列脂肪酸的作用

3.1. ω -3 脂肪酸抗炎作用

既往流行病学与基础研究证实, 2 型糖尿病(T2DM)是一种以代谢性炎症为特征的慢性低度炎症性疾病。尽管缺乏典型炎症的局部红肿热痛表现, 但其病理进程中存在持续的低强度炎症反应[3] [4]。而 ω -3 脂肪酸通过介导炎症小体的激活、信号传导通路、炎症相关介质的释放等方面减轻糖尿病患者炎症反应, 延缓 2 型糖尿病进展。

3.1.1. ω -3 脂肪酸抑制炎症小体激活

炎症小体是由核苷酸结合结构域和含有富含亮氨酸重复序列的蛋白质(NLR)或 AIM2、ASC 和胱天蛋白酶-1 组成的胞质蛋白质复合物, 是先天免疫和炎症的中枢调节因子。当机体出现病原菌感染或其他相关危险信号, 会导致炎症小体激活, 从而进一步促进包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-18 和 IL-33 在内的几种炎症相关细胞因子的成熟和释放。研究表明, 炎症小体可直接或间接影响胰岛素信号通路的传导, 参与胰岛素抵抗(IR)从而进一步导致 2 型糖尿病(T2DM)的发生[5]。Yan 等人的研究证明, ω -3 脂肪酸通过抑制炎症小体激活来抑制炎症, 发现 ω -3 脂肪酸抑制 NLRP3 和 NLRP1b 依赖性胱天蛋白酶-1 激活和 IL-1 β 分泌[6]。此外, ω -3 脂肪酸可通过抑制体内 NLRP3 炎症小体激活从而对高脂肪饮食(HFD)诱导的代谢紊乱起到一定的预防作用[7]。而一项小鼠实验进一步证明, DHA 通过激活 Akt 磷酸化灭活糖原合酶

激酶-3 β (GSK-3 β)从而逆转 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 β 释放,减轻高脂饮食诱导的胰岛素抵抗[8]。

3.1.2. ω -3 脂肪酸调控信号通路

Toll 样受体(TLRs)是一类在先天免疫系统中起关键作用的蛋白质,体外细胞培养研究显示,来源于 TLR4 信号通路激活的促炎细胞因子对葡萄糖摄取具有抑制作用[9],同时另一项实验证实调控 TLR4 生成的基因缺失对脂肪组织炎症和胰岛素抵抗具有保护作用[10]。而 ω -3 脂肪酸可通过减弱 TLR4 信号通路的激活从而改善胰岛素抵抗[11],其机制涉及 TLR4/MyD88 依赖性途径[12]。另外,有报道称二十二碳六烯酸(DHA)可通过在 M2 巨噬细胞内合成一种抗炎物质称 Maresins,从而抑制 TLR4、MAPK 和 NF- κ B 信号通路所产生促炎细胞因子,包括 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β ,发挥其抗炎作用[13]。

3.1.3. ω -3 脂肪酸增加抗炎介质生成

ω -3 脂肪酸可促进如二十烷酸(E-消散素)和二十二碳烯酸(D-消散素、D-保护素、马来素)等抗炎介质的产生[14]。这些介质如 E-消散素、D-消散素以及 D-保护素通过抑制中性粒细胞跨内皮细胞的移动以及趋化因子、中性粒细胞和炎症相关细胞因子(如 IL-1 β 和 TNF- α)的产生,起到抗炎物质的作用[15]。同时,E-消散素还可增强巨噬细胞吞噬死亡多形核中性粒细胞的能力,并对调节促炎白细胞上粘附分子(即 L-选择素)的表达具有很强的作用[16]。

综上所述, ω -3 脂肪酸可通过减少炎症反应对于胰岛素信号传导的抑制并改善胰岛素抵抗从而对 2 型糖尿病的发展起到抑制作用。

3.2. ω -3 脂肪酸降血脂作用

ω -3 脂肪酸通过抑制肝脏脂质合成、促进脂质分解及调节核受体功能等多途径改善脂代谢紊乱。部分研究表明,补充 ω -3 可以增加高密度脂蛋白胆固醇[17],同时另一些实验证明 ω -3 脂肪酸可以降低甘油三酯水平[18]。 ω -3 脂肪酸的降血脂机制可能涉及三方面。一方面, ω -3 脂肪酸减少肝脏脂肪生成、减少肝脏极低密度脂蛋白(VLDL)和载脂蛋白 B-100 的合成、抑制参与肝脏甘油三酯合成的甘油二酯酰基转移酶[19]。另一方面, ω -3 脂肪酸促进脂肪酸 β 氧化、促进含有脂蛋白的载脂蛋白 B-100 的细胞内分解代谢、通过增强脂蛋白脂肪酶(LPL)表达促进血浆甘油三酯清除、提高极低密度脂蛋白(VLDL)到 LDL 的转化、促进胆固醇外排[20]。最后, ω -3 脂肪酸还可通过影响甾醇调节元件结合蛋白(SREBP)、肝 X 受体- α (LXR α)、类视黄醇 X 受体 α (RXR α)、法尼醇 X 受体(FXR)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)等核受体的功能来控制甘油三酯水平[20]。如通过抑制脂质合成相关基因表达的转录因子 SREBP-1c 的活性来减少肝脏中的脂肪生成[21],通过激活 PPAR- α 抑制脂肪酸的合成,减少新脂肪的产生[22]。此外, ω -3 脂肪酸可通过激活 UCP-1(解偶联蛋白-1)和 PPAR- γ 来促进新线粒体的产生、增强脂肪酸的分解、诱导细胞凋亡来抑制甘油三酯的升高和脂肪组织的生长[23]。

3.3. ω -3 脂肪酸抗氧化作用

ω -3 脂肪酸通过减少 ROS 生成、修复线粒体功能及调控表观遗传等多维度阻断氧化应激损伤。活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的产生可通过引起胰岛细胞线粒体功能障碍、胰岛素基因表达下降、增强炎症反应、干扰胰岛素信号传导通路、下调葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4)等方面引起胰岛 β 细胞功能障碍,胰岛素分泌减少,胰岛素抵抗增强从而进一步引发糖尿病[24]。大量临床数据表明, ω -3 脂肪酸具有抗氧化作用[25]。一方面, ω -3 脂肪酸可通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎性细胞因子的产生从而减少 ROS 生成,同时可降低 3T3-L1 脂肪细胞中 NADPH 氧化酶(NOX)产生的 ROS [26]。另一方面, ω -3 脂肪酸还可替换细胞膜中的花生四烯酸并随后降低其浓度来减少氧化应激生物标志物 F2-异前列腺素的产生[27]。同时,有研究认为, ω -3 脂肪酸通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK),减少脂质积累和 ROS 生成,并增加线粒体脂

肪酸 β -氧化[28]。此外, ω -3 脂肪酸可诱导参与线粒体生物合成的转录因子(如核呼吸因子-1 (NRF-1))的表达上调来预防或纠正线粒体功能障碍。

3.4. ω -3 脂肪酸与表观遗传修饰

Tremblay 及其合作者在分析了 36 位受试者在补充外源性 ω -3 脂肪酸 6 周前后的全基因组 DNA 甲基化谱后, 发现其中 16 条与 2 型糖尿病信号传导有关基因的 CpG 位点甲基化水平在研究前后具有差异性[29]。同时, 另一项研究提出, 补充 ω -3 脂肪酸与 CD36 中一个特定 CpG 位点的甲基化模式的变化有关, CD36 是一种编码膜糖蛋白的基因, 在脂质代谢中起相关作用, 可能与肥胖相关并发症如葡萄糖不耐受和 T2D 有关[30]。与此同时, 在对 185 名代表 ω -3 脂肪酸摄入量顶部和底部十分位数的受试者进行的横断面研究中, 作者发现了 27 个差异甲基化的 CpG 位点, 并强调参与氧化应激的基因 AHRR (芳香烃受体阻遏物)的甲基化模式受到 ω -3 脂肪酸摄入的影响, 这一变化对葡萄糖耐量和胰岛素敏感性具有积极影响[30]。综上所述, ω -3 脂肪酸可调控基因甲基化水平, 从而通过影响胰岛素信号传导、脂质代谢、氧化应激等方面来进一步调节糖尿病发生发展。

4. N-6 (或 ω 6)系列脂肪酸的作用

既往研究揭示, ω -6 系列脂肪酸对 2 型糖尿病(T2DM)的促进作用并非单一维度的线性效应, 而是通过肠道菌群 - 氧化应激 - 炎症反应 - 代谢网络的多维度交叉对话实现的复杂调控。不同于 ω 3 系列脂肪酸对于氧化应激以及炎症反应的抑制, ω -6 脂肪酸可激活氧化应激、炎症反应。

4.1. ω -6 脂肪酸与肠道菌群

截至目前, 国内外研究者普遍认为肠道微生物与 2 型糖尿病和胰岛素抵抗之间具有相关性[31]。而 Miao 等人[32]的研究发现, ω -6 脂肪酸可能通过改变肠道微生物群多样性和组成从而增加 2 型糖尿病发病风险。此外, 他们的研究表明, 较低水平的 ω -6 脂肪酸可增加布劳特氏菌、振荡螺旋体和臭杆菌等细菌的丰度, 从而防止 2 型糖尿病发生发展。据报道, 这些细菌具有利用果糖或葡萄糖醛酸的能力, 并且与肥胖呈负相关[33]。同时, 国内另一项随机对照试验也证明了此观点[34]。总而言之, 人体内 ω -6 脂肪酸水平的增高可能通过抑制肠道有益菌群的数量从而进一步加剧 2 型糖尿病恶化。

4.2. ω -6 脂肪酸与氧化应激

高活性羰基物质(RCS)是 ω -6 脂肪酸暴露于加热等氧化条件时, 所产生的一类物质, 主要包括反式, 反式-2,4-癸二烯醛(tt-DDE)、4-羟基壬烯醛(4-HNE)、丙烯醛(ACR)、乙醛和甲基乙二醛(MG)等[35]。最新研究表明, 上调的 RCS 可通过损伤葡萄糖耐量、增强胰岛素抵抗、升高空腹血糖等多种途径导致糖尿病及其微血管并发症[36]。例如甲基乙二醛是晚期糖基化终产物(AGEs)的前体, 当与过量的热量消耗结合时会导致胰岛素抵抗, 而在正常饮食下, 它对葡萄糖代谢具有相对温和的影响[37]。此外, 4-HNE 破坏胰腺发育并导致与糖尿病相关的改变, 而丙烯醛(ACR)升高是糖尿病和糖尿病并发症的生物标志物和诱导剂[38]。同时反式, 反式-2,4-癸二烯醛(tt-DDE)可通过改变胰岛素信号传导、糖异生来介导糖尿病的发生并促进微血管疾病[35]。这些研究表明 ω -6 脂肪酸对于 2 型糖尿病的负面影响可能与其氧化产生高活性羰基物质相关。而 ω -3 脂肪酸可通过替代花生四烯酸、抑制氧化应激从而减少糖尿病的发生发展。

4.3. ω -6 脂肪酸与炎症

2 型糖尿病作为一种慢性炎症性疾病, 炎症对于 2 型糖尿病的发生发展十分重要, 而 ω -6 脂肪酸可通过介导炎症反应, 从而对 2 型糖尿病的发生发展产生影响。但是目前对于 ω -6 脂肪酸与炎症的关系存

在争论,一部分研究认为,花生四烯酸(AA)代谢可以产生类花生酸,如前列腺素(PG)E₂ 和白三烯(LT) B₄, 它们是血栓形成和炎症的介质分子[39]。而另一部分研究报道 PGE 和 PGE₁ (前列腺素 E_{1/2})可增强大鼠比目鱼肌细胞的胰岛素敏感性,从而延缓 2 型糖尿病的发生[40]。汇总上述研究,我们可以得出 ω -6 脂肪酸可通过介导炎症反应来影响糖尿病发生发展以及胰岛素抵抗,但对于 ω -6 脂肪酸对于糖尿病的发展是正向作用还是负向作用尚未有统一结论。

5. ω -3 和 ω -6 PUFAs 的平衡

由于人体缺乏 ω -3 去饱和酶的缘故, ω -3 和 ω -6 PUFAs 在体内不可相互转化。此外,两者在代谢和功能上是不同的,并且通常具有重要的相反的生理功能。营养学相关研究显示,当前工业社会背景下 ω -6 PUFAs 的摄入远高于 ω -3 PUFAs [41]。在西方人群中, ω -6/ ω -3 摄入比率可高达 15-20/1 [42]。研究表明, ω -3 和 ω -6 PUFAs 的比率与许多疾病的发病机制呈负相关,例如心血管疾病、糖尿病、类风湿性关节炎和许多癌症[43]。但目前关于 ω -6/ ω -3 的合适比率尚未有统一结论。Bartram 等人的研究提出,在膳食 ω -6/ ω -3 比率为 2.5/1 时,可以抑制人体细胞内炎症物质前列腺素 2 (PGE₂)的生物合成[42]。而另一部分研究认为,两者比率为 2-3/1 的比例可抑制炎症反应[42]。同时,国内一项动物实验报道 ω -6/ ω -3 比率控制到 3-10/1 时可增高高密度脂蛋白/低密度脂蛋白比值,从而对高血脂相关疾病起到一定的积极作用[43]。综上, ω -3 与 ω -6 多不饱和脂肪酸因人体缺乏相互转化的酶而代谢独立,其功能呈现显著对立性。当前工业社会背景下, ω -6 摄入量远超 ω -3 (西方人群 ω -6/ ω -3 比率高达 15~20:1),这种失衡与心血管疾病、糖尿病、类风湿性关节炎及癌症等多种慢性病发病风险呈负相关。本文通过整合观察性研究、动物实验及机制研究证据,按 ω -6/ ω -3 比值区间划分,对临床结局的量化结果显示,当 ω -6/ ω -3 $\leq$ 5:1,称之为低比值区间,这一区间内的比值对炎症反应有直接抑制作用,可改善高血脂相关代谢异常并降低疾病的发生风险。当 ω -6/ ω -3 比值 $\geq$ 11:1 时,称之为高比值区间, ω -6 代谢产物(如 PGE₂、LTB₄)显著累积, IL-6 水平比值 $\leq$ 5:1 时升高,同时 HDL-C/LDL-C 比值降低,提示代谢风险增加,此外 ω -6/ ω -3 $\geq$ 11:1 的人群中, 2 型糖尿病风险增加,心血管事件发生率升高,与西方高比值人群的疾病负担一致。而当 ω -6/ ω -3 比值区间维持在 6~10:1 时, ω -6 的促炎效应与 ω -3 的抗炎效应达到部分平衡,炎症因子 IL-6 水平较比值 $\leq$ 5:1 时升高,但 HDL-C/LDL-C 比值仍维持较高水平。目前关于二者最佳摄入比率尚无统一标准,其可能受种族、代谢状态、遗传背景等多因素影响,亟需更多大样本、多中心研究明确个体化最优区间。

6. 总结与展望

基于现有研究证据,多不饱和脂肪酸(PUFAs)对 2 型糖尿病(T2DM)的发生发展呈现双向调控机制:一方面, ω -3 系列 PUFAs (如 EPA、DHA、ALA)通过多维度抗炎、脂质代谢网络重构、氧化应激抑制及表观遗传调控等核心机制,显著改善胰岛素抵抗、修复胰岛 β 细胞功能、促进胰岛素分泌并降低血糖水平,从而延缓 T2DM 的疾病进展;另一方面, ω -6 系列 PUFAs (如亚油酸、花生四烯酸)则通过抑制肠道有益菌群增殖、激活促炎信号通路(如 TLR4/NF- κ B)及诱导氧化应激损伤(如 4-HNE 等毒性代谢物生成)等多重途径,加速胰岛功能衰退与糖脂代谢紊乱,促进 T2DM 的发生发展。值得关注的是, ω -6/ ω -3 PUFAs 摄入比例的动态平衡对 T2DM 病程具有显著影响:降低该比值(如控制在 5:1 以下)可通过抑制 ω -6 的促炎促氧化效应、增强 ω -3 的保护作用,有效延缓疾病进展;反之,高比值(如 $>$ 11:1)则可能加剧代谢紊乱。此外,相较于 ω -3 PUFAs 的明确保护作用, ω -6 PUFAs 与 T2DM 的关联仍存在研究争议——部分临床前研究提示其可能通过特定代谢产物(如 PGE₁)发挥胰岛素增敏效应,但多数流行病学及机制研究仍支持其促病作用。未来亟需通过多组学整合研究(如代谢组-宏基因组联合分析)及大样本队列验证,阐明 ω -6 PUFAs 在不同遗传背景、代谢状态下的作用异质性,为其精准营养干预提供理论依据。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
- [2] Wiktorowska-Owczarek, A., Berezińska, M. and Nowak, J.Z. (2015) PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **24**, 931-941. <https://doi.org/10.17219/acem/31243>
- [3] 彭阳, 王战建. 肥胖相关慢性炎症与 2 型糖尿病[J]. 临床荟萃, 2016, 31(4): 458-461.
- [4] 朱大龙. 炎症与 2 型糖尿病[J]. 中国糖尿病杂志, 2006(1): 73-74.
- [5] Lu, S., Li, Y., Qian, Z., Zhao, T., Feng, Z., Weng, X., *et al.* (2023) Role of the Inflammasome in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1052756. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1052756>
- [6] Yan, Y., Jiang, W., Spinetti, T., Tardivel, A., Castillo, R., Bourquin, C., *et al.* (2013) ω -3 Fatty Acids Prevent Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation. *Immunity*, **38**, 1154-1163. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.05.015>
- [7] Lumeng, C.N., Bodzin, J.L. and Saltiel, A.R. (2007) Obesity Induces a Phenotypic Switch in Adipose Tissue Macrophage Polarization. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 175-184. <https://doi.org/10.1172/jci29881>
- [8] Kim, F., Pham, M., Luttrell, I., Bannerman, D.D., Tupper, J., Thaler, J., *et al.* (2007) Toll-Like Receptor-4 Mediates Vascular Inflammation and Insulin Resistance in Diet-Induced Obesity. *Circulation Research*, **100**, 1589-1596. <https://doi.org/10.1161/circresaha.106.142851>
- [9] Rogero, M. and Calder, P. (2018) Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*, **10**, Article 432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
- [10] 王锋. 不同来源 ω -3 多不饱和脂肪酸对 2 型糖尿病合并血脂异常人群糖脂代谢的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2019.
- [11] Li, Q.F., Hao, H., Tu, W.S., Guo, N. and Zhou, X.Y. (2020) Maresins: Anti-Inflammatory Pro-Resolving Mediators with Therapeutic Potential. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 7442-7453.
- [12] de Castro, G.S. and Calder, P.C. (2018) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Treatment with N-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Clinical Nutrition*, **37**, 37-55. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.006>
- [13] Rogero, M.M., Leão, M.d.C., Santana, T.M., Pimentel, M.V.d.M.B., Carlini, G.C.G., da Silveira, T.F.F., *et al.* (2020) Potential Benefits and Risks of ω -3 Fatty Acids Supplementation to Patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine*, **156**, 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>
- [14] Clària, J., Titos, E., López-Vicario, C. and González-Pérez, A. (2010) Resolvins, Protectins and Other Lipid Mediators in Obesity-Associated Inflammatory Disorders. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, **7**, e219-e225. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2010.10.002>
- [15] Burillo, E., Martín-Fuentes, P., Mateo-Gallego, R., Baila-Rueda, L., Cenarro, A., Ros, E., *et al.* (2012) ω -3 Fatty Acids and HDL. How Do They Work in the Prevention of Cardiovascular Disease? *Current Vascular Pharmacology*, **10**, 432-441. <https://doi.org/10.2174/157016112800812845>
- [16] Skulas-Ray, A.C., Wilson, P.W.F., Harris, W.S., Brinton, E.A., Kris-Etherton, P.M., Richter, C.K., *et al.* (2019) ω -3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, **140**, e673-e691. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000709>
- [17] Shearer, G.C., Savinova, O.V. and Harris, W.S. (2012) Fish Oil—How Does It Reduce Plasma Triglycerides? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1821**, 843-851. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.10.011>
- [18] 柳和春. ω -3 多不饱和脂肪酸对 2 型糖尿病人群和模型动物高密度脂蛋白亚组分和动脉粥样硬化影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2023.
- [19] Backes, J., Anzalone, D., Hilleman, D. and Catini, J. (2016) The Clinical Relevance of ω -3 Fatty Acids in the Management of Hypertriglyceridemia. *Lipids in Health and Disease*, **15**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0286-4>
- [20] Albracht-Schulte, K., Kalupahana, N.S., Ramalingam, L., Wang, S., Rahman, S.M., Robert-McComb, J., *et al.* (2018) ω -3 Fatty Acids in Obesity and Metabolic Syndrome: A Mechanistic Update. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **58**, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>
- [21] Zayed, E.A., AinShoka, A.A., El Shazly, K.A. and Abd El Latif, H.A. (2018) Improvement of Insulin Resistance via Increase of GLUT4 and PPAR γ in Metabolic Syndrome-Induced Rats Treated with ω -3 Fatty Acid Orl-Carnitine. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **32**, e22218. <https://doi.org/10.1002/jbt.22218>
- [22] Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S.L. and Sahebkar, A. (2020) Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8609213.

- <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- [23] Fan, C., Zirpoli, H. and Qi, K. (2013) N-3 Fatty Acids Modulate Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **16**, 124-132. <https://doi.org/10.1097/mco.0b013e32835c02e8>
 - [24] Yang, J., Fernández-Galilea, M., Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Pérez-Chávez, A., Martínez, J.A., *et al.* (2019) Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients*, **11**, Article 872. <https://doi.org/10.3390/nu11040872>
 - [25] Adkins, Y. and Kelley, D.S. (2010) Mechanisms Underlying the Cardioprotective Effects of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **21**, 781-792. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.12.004>
 - [26] Lepretti, M., Martucciello, S., Burgos Aceves, M., Putti, R. and Lionetti, L. (2018) ω -3 Fatty Acids and Insulin Resistance: Focus on the Regulation of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress. *Nutrients*, **10**, Article 350. <https://doi.org/10.3390/nu10030350>
 - [27] Tremblay, B.L., Guénard, F., Rudkowska, I., Lemieux, S., Couture, P. and Vohl, M. (2017) Epigenetic Changes in Blood Leukocytes Following an ω -3 Fatty Acid Supplementation. *Clinical Epigenetics*, **9**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0345-3>
 - [28] Amaral, C.L.d., Milagro, F.I., Curi, R. and Martínez, J.A. (2014) DNA Methylation Pattern in Overweight Women under an Energy-Restricted Diet Supplemented with Fish Oil. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 675021. <https://doi.org/10.1155/2014/675021>
 - [29] Aslibekyan, S., Wiener, H.W., Havel, P.J., Stanhope, K.L., O'Brien, D.M., Hopkins, S.E., *et al.* (2014) DNA Methylation Patterns Are Associated with N-3 Fatty Acid Intake in Yup'ik People. *The Journal of Nutrition*, **144**, 425-430. <https://doi.org/10.3945/jn.113.187203>
 - [30] Kaliannan, K., Li, X., Wang, B., Pan, Q., Chen, C., Hao, L., *et al.* (2019) Multi-Omic Analysis in Transgenic Mice Implicates ω -6/ ω -3 Fatty Acid Imbalance as a Risk Factor for Chronic Disease. *Communications Biology*, **2**, Article No. 276. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0521-4>
 - [31] Ozato, N., Saito, S., Yamaguchi, T., Katashima, M., Tokuda, I., Sawada, K., *et al.* (2019) *Blautia* Genus Associated with Visceral Fat Accumulation in Adults 20-76 Years of Age. *npj Biofilms and Microbiomes*, **5**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0101-x>
 - [32] Miao, Z., Lin, J., Mao, Y., Chen, G., Zeng, F., Dong, H., *et al.* (2020) Erythrocyte N-6 Polyunsaturated Fatty Acids, Gut Microbiota, and Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*, **43**, 2435-2443. <https://doi.org/10.2337/dc20-0631>
 - [33] Wan, Y., Wang, F., Yuan, J., Li, J., Jiang, D., Zhang, J., *et al.* (2019) Effects of Dietary Fat on Gut Microbiota and Faecal Metabolites, and Their Relationship with Cardiometabolic Risk Factors: A 6-Month Randomised Controlled-Feeding Trial. *Gut*, **68**, 1417-1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>
 - [34] Qian, X., Klatt, S., Bennewitz, K., Wohlfart, D.P., Lou, B., Meng, Y., *et al.* (2023) Impaired Detoxification of Trans, Trans-2,4-Decadienal, an Oxidation Product from ω -6 Fatty Acids, Alters Insulin Signaling, Gluconeogenesis and Promotes Microvascular Disease. *Advanced Science*, **11**, Article ID: 2302325. <https://doi.org/10.1002/advs.202302325>
 - [35] Wohlfart, D.P., Lou, B., Middel, C.S., Morgenstern, J., Fleming, T., Sticht, C., *et al.* (2022) Accumulation of Acetaldehyde in *aldh2.1^{-/-}* Zebrafish Causes Increased Retinal Angiogenesis and Impaired Glucose Metabolism. *Redox Biology*, **50**, Article ID: 102249. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102249>
 - [36] Lodd, E., Wigganhauser, L.M., Morgenstern, J., Fleming, T.H., Poschet, G., Büttner, M., *et al.* (2019) The Combination of Loss of Glyoxalase1 and Obesity Results in Hyperglycemia. *JCI Insight*, **4**, e126154. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126154>
 - [37] Qi, H., Schmöhl, F., Li, X., Qian, X., Tabler, C.T., Bennewitz, K., *et al.* (2021) Reduced Acrolein Detoxification in *akr1a1a* Zebrafish Mutants Causes Impaired Insulin Receptor Signaling and Microvascular Alterations. *Advanced Science*, **8**, Article ID: 2101281. <https://doi.org/10.1002/advs.202101281>
 - [38] Kang, J.X. (2003) The Importance of ω -6/ ω -3 Fatty Acid Ratio in Cell Function. In: Simopoulos, A.P. and Cleland, L.G., Eds., *World Review of Nutrition and Dietetics*, KARGER, 23-36. <https://doi.org/10.1159/000073790>
 - [39] Simopoulos, A.P. (1998) Overview of Evolutionary Aspects of ω 3 Fatty Acids in the Diet. In: Simopoulos, A.P. and Cleland, L.G., Eds., *World Review of Nutrition and Dietetics*, KARGER, 1-11. <https://doi.org/10.1159/000059674>
 - [40] Simopoulos, A.P. (2002) The Importance of the Ratio of ω -6/ ω -3 Essential Fatty Acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **56**, 365-379. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(02\)00253-6](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00253-6)
 - [41] Arterburn, L.M., Hall, E.B. and Oken, H. (2006) Distribution, Interconversion, and Dose Response of N-3 Fatty Acids in Humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **83**, 1467S-1476S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1467s>
 - [42] Bartram, H., Gostner, A., Scheppach, W., Reddy, B.S., Rao, C.V., Dusel, G., *et al.* (1993) Effects of Fish Oil on Rectal Cell

Proliferation, Mucosal Fatty Acids, and Prostaglandin E2 Release in Healthy Subjects. *Gastroenterology*, **105**, 1317-1322.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90135-y](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90135-y)

- [43] 吴红梅, 赖炳森, 吴玉萍, 等. n6、n3 系多烯脂酸配比油对兔血浆载脂蛋白的影响[J]. 上海实验动物科学, 2002(1): 39-41.