

# $\omega$ -3多不饱和脂肪酸改善2型糖尿病研究进展

周梦柔, 兰咏梅\*, 阿赛古丽

西北民族大学医学部, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年2月1日; 录用日期: 2024年3月20日; 发布日期: 2024年3月28日

## 摘要

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是遗传与环境共同作用的结果, 目前公认的2型糖尿病的病理生理变化主要涉及到胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能受损。许多研究显示, 在T2DM发生发展过程中, 炎症与氧化应激是调控胰岛素分泌的重要发病因素。 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid,  $\omega$ -3PUFAs)在调节炎症反应、糖脂代谢、氧化与抗氧化反应等方面具有重要作用。但能否有效改善T2DM的发病风险, 目前尚存争议。本文结合近年来国内外的相关研究进展, 综述了 $\omega$ -3PUFAs在T2DM发病风险的具体作用机制。探讨饮食营养对改善T2DM的意义, 为 $\omega$ -3PUFAs改善T2DM以及相关营养干预提供依据。

## 关键词

2型糖尿病,  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸, 炎症, 氧化应激, 胰岛素抵抗, 胰岛 $\beta$ 细胞

# Research Progress of $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Improving Type 2 Diabetes

Mengrou Zhou, Yongmei Lan\*, Asaigul

Medical College, Northwest Minzu University, Gansu Lanzhou

Received: Feb. 1<sup>st</sup>, 2024; accepted: Mar. 20<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 28<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is the result of the interaction of heredity and environment. At present, the pathophysiological changes of type 2 diabetes are mainly related to insulin resistance and pancreatic  $\beta$  Impaired cellular function. Many studies have shown that inflammation and oxidative stress are important pathogenic factors regulating insulin secretion during the occurrence and

\*通讯作者。

development of T2DM.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 PUFAs) play important roles in regulating inflammatory responses, glucose and lipid metabolism, oxidation, and antioxidant responses. However, there is still controversy over whether it can effectively improve the risk of developing T2DM. This article reviews the relevant research progress both domestically and internationally in recent years  $\omega$ -The specific mechanism of action of  $\omega$ -3 PUFAs in the risk of developing T2DM. Exploring the significance of dietary nutrition in improving T2DM, in order to  $\omega$ -3 PUFAs provide a basis for improving T2DM and related nutritional interventions.

## Keywords

Type 2 Diabetes,  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, Oxidative Stress, Insulin Resistance, Pancreatic  $\beta$ -Cells

Copyright © 2024 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

在过去的几十年里,糖尿病席卷全球,目前全世界糖尿病患者人数达 5.37 亿[1],而我国糖尿病患者人数高达 1.41 亿,列全球首位。其中以 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最为多见,约占糖尿病总数的 90%~95%。T2DM 的发病原因与胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞受损密切相关。近年来诸多研究证实,慢性低水平炎症和氧化应激是导致糖尿病等代谢性疾病的重要因素[2]。 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid,  $\omega$ -3PUFAs)作为膳食脂肪酸,其生理效应已被广泛研究,尤其是它具有调节糖脂代谢紊乱、减轻炎症反应等方面的重要作用。另外有相关报道, $\omega$ -3PUFAs 与 T2DM 的炎症以及氧化应激均有关系[3][4]。因此,很多研究者在营养学方面试图探索  $\omega$ -3PUFAs 与 T2DM 发病机制之间的关系,从而为预防和辅助治疗 T2DM 提供新方向。但膳食  $\omega$ -3PUFAs 对 T2DM 是否有利以及能否影响发病风险目前还尚存争议[5][6][7]。现就  $\omega$ -3PUFAs 通过调节炎症和氧化应激对 T2DM 的影响进行综述,为 T2DM 患者临床干预和治疗提供理论依据。

## 2. $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与胰岛素抵抗的相关关系

### 2.1. 胰岛素抵抗与 T2DM 关系

在糖尿病发病前期,出现胰岛素抵抗是最早也是最常见的异常表现,是指靶器官对胰岛素敏感性下降,即当机体分泌胰岛素时,介导的信号级联出现障碍,如参与炎症反应和氧化应激的核因子- $\kappa$ B 信号转导通路(nuclear factor-kappaB, NF- $\kappa$ B) [8]和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号转导途径[9]等信号通路,通过蛋白质与蛋白质、炎症细胞之间以及各蛋白之间磷酸化,使肌肉、脂肪、肝脏等组织摄取和利用葡萄糖的作用减弱,无法将血糖转化成能量,造成血糖大量堆积[10]。因此它被认为 T2DM 的发病基础之一。

### 2.2. $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对胰岛素抵抗作用

为探究  $\omega$ -3PUFAs 在脂肪膳食中比例与胰岛素抵抗的具体关系,邱雅[11]等人将 40 只雄性大鼠分为空白对照组(普通饲料)、高脂组(饱和脂肪)、 $\omega$ -3:  $\omega$ -6 = 1:1 组、 $\omega$ -3:  $\omega$ -6 = 1:4 组,喂养 16 周,评估胰岛素敏感指数(Insulin sensitivity index, ISI)。结果发现,高脂 1:1 组 ISI 与空白对照组无显著性差异,并

且显著高于高脂组和高脂 1:4 组, 说明在膳食中增加  $\omega$ -3PUFAs 的比例可以降低体内 ISI, 从而改善胰岛素抵抗。Castro 等人[12]将 Wistar 大鼠分为对照组和高果糖大鼠模型组, 又将模型组分为 3 组, 分别添加 2%、5%、7% 的富含  $\omega$ -3PUFAs 的鱼油, 喂养 30 天。研究结果显示高果糖饮食可诱导动物产生胰岛素抵抗, 5% 和 7% 鱼油组可以逆转高果糖饮食的所造成胰岛素抵抗, 而 2% 鱼油组不能改善。说明  $\omega$ -3PUFAs 含量可能影响胰岛功能, 提示  $\omega$ -3PUFAs 在胰岛素抵抗发展过程中可能具有保护作用, 在实验过程中, 还探讨了鱼油比例对高果糖饮食带来的肝脏代谢可能的机制, 提示  $\omega$ -3PUFAs 有助于治疗代谢综合征的其他并发症。

2013 年 Lillà [13] 等人发表的一篇关于探究  $\omega$ -3PUFAs 引起胰岛素抵抗的其他动力学机制——线粒体动力学, 线粒体的融合裂解与胰岛素抵抗的发生发展密切相关。研究者通过给予雄性 Wistar 大鼠不同类型的脂肪膳食, 并监测胰岛素抵抗, 使用免疫组化和蛋白印迹评估线粒体裂解和融合的动力学机制, 发现喂食鱼油组能诱导较低的胰岛素抵抗, 且线粒体融合增加, 裂解减少。研究人员进一步探索发现该机制还能改善饱和脂肪引起的胰岛素抵抗。

为进一步探究  $\omega$ -3PUFAs 对糖尿病代谢的作用机制, 2021 年的 BMC 微生物组杂志上报道[14], 在不改变糖尿病小鼠体重的情况下, 补充动物性的  $\omega$ -3PUFAs: 二十碳五烯酸(Eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid, DHA), 会减轻高血糖和胰岛素抵抗, 而这一机制的发生是肠道微生物、肝脏、胰腺与脂肪代谢的共同结果, 并且 EPA 在糖尿病治疗中更占优势。Guadarrama 在[15] Hindawin 免疫学研究杂志提出, 摄入多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acids, PUFA)对胰岛素有保护作用, 膳食  $\omega$ -3PUFAs 补充剂对葡萄糖代谢、胰岛素抵抗等 T2DM 发生演变机制具有积极影响。

但 De Assis [16] 等人以高脂肪热解饮食喂养的糖尿病和非糖尿病大鼠, 从而测定肝脏的糖原代谢情况, 结果发现, 改变膳食中的  $\omega$ -3PUFAs 并未改善肝脏中的血糖和胰岛素抵抗。同时, Flachs [17] 等人分析  $\omega$ -3PUFAs 对肥胖小鼠、胰岛素抵抗小鼠和正常小鼠的葡萄糖稳态和胰岛素敏感性的影响,  $\omega$ -3PUFAs 对胰岛素敏感性和葡萄糖代谢均产生了有益影响。又针对健康人、代谢综合征患者以及 T2DM 患者, 探究不同患病类型的受试者中  $\omega$ -3PUFAs 与胰岛素敏感性及葡萄糖稳态之间的关系。结果存在显著差异,  $\omega$ -3PUFAs 对健康人及代谢综合征患者均有改善葡萄糖代谢紊乱的作用。对于糖尿病前期受试者使用  $\omega$ -3PUFAs 对其代谢没有影响或影响很小。出现此结果的原因可能与 T2DM 的发病病程有关。因此  $\omega$ -3PUFAs 对 T2DM 发病全程的具体影响仍有待进一步表征。一项关于中西方人群膳食  $\omega$ -3PUFAs 与 T2DM 发病风险的前瞻性研究发现[18], 在亚洲人群中,  $\omega$ -3PUFAs 与 T2DM 发病风险呈负相关, 西方人群中膳食  $\omega$ -3PUFAs 却成为 T2DM 发病的危险因素。2017 年, 一项在亚洲人群中的 Meta 分析也得出了相似结论[6]。另外有研究发现, 不同来源的  $\omega$ -3PUFAs 对 T2DM 胰岛素抵抗的影响不尽一致[19]。综上所述,  $\omega$ -3PUFAs 对胰岛素抵抗的调节机制仍需进一步临床试验。

### 2.2.1. 胰岛素抵抗下的 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与炎症相关机制

人们普遍认为, 炎症的增加是胰岛素抵抗发展的主要因素之一, 且胰岛素抵抗被定义为慢性非特异性炎症。大量研究发现, 在胰岛素抵抗的状态下, 多种促炎因子被激活, 而机体发生炎症时, 炎症信号分子损伤胰岛信号转导通路, 如 IRS-1/PI3K/AKT 通路、TLR4 信号活化通路、p38MAPK 通路[20] [21] 等, 从而降低胰岛素敏感性。除此之外, 炎症因子还能损伤线粒体形态结构及功能, 阻断了线粒体呼吸链的传递[22], 使活性氧(reactive oxygen species, ROS)的表达水平升高, 而 ROS 持续积累会打破氧化酶和抗氧化酶的平衡, 最终导致线粒体代谢异常。炎症因子、ROS 水平升高以及线粒体功能障碍三者相互影响, 是导致细胞胰岛素抵抗的重要原因[23] [24] [25]。因此合理调节炎症水平, 达到防治胰岛素抵抗的意义显得尤为重要。

为探究在肥胖儿童中  $\omega$ -3PUFAs 与 IL-6、胰岛素抵抗的相关性,汪洁云[26]等人测量 150 名肥胖儿童和 150 名健康儿童的血清  $\omega$ -3PUFAs 和 IL-6,并计算稳态模型 ISI,结果发现, $\omega$ -3 PUFAs 在肥胖儿童中占比较低,且与 IL-6 以及胰岛素抵抗显著相关,证明检测血清中  $\omega$ -3PUFAs 有助于反映胰岛素抵抗能力。但对于 IL-6 这类炎症因子与胰岛素抵抗的关系并未明确阐明。为探究  $\omega$ -3PUFAs 的抗炎机制与胰岛素抵抗的关系,朱玉娟[27]等人将 30 只小鼠分为对照组(10 只)和 T2DM 模型组(20 只)。并随机选取 10 只 T2DM 小鼠体内注射新型抗炎介质: $\omega$ -3 PUFAs 衍生物——消退素 1 (Resolvin D1, RvD1),干预 21 天,与未注射的 T2DM 组对照,测量体内 ISI 以及各种炎症信号活化水平和炎症因子表达情况,发现 RVD1 干预的小鼠血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、炎症信号通路 P38MAPK 活化水平较对照组高,但较 T2DM 组低。说明这类  $\omega$ -3PUFAs 衍生物可以通过减少炎症因子,从而改善胰岛素抵抗,但其机制是否与 P38MAPK 信号通路磷酸化水平有直接关系,还需进一步深入研究。

有研究表明, $\omega$ -3 PUFAs 是炎症反应的强大抑制剂,尤其能抑制 TLR-2 和 TLR-4 的活性[28]。为探究  $\omega$ -3 PUFAs 与胰岛素抵抗相关关系与炎症相关生物标志物 TLR-4 关系,邱雅[11]等人给予 40 只雄性大鼠不同脂肪类型及配比,喂养 16 周后测定大鼠血清和骨骼肌中炎症因子及相关生物标志物表达情况(TLR4、IL-6、TNF- $\alpha$ ),结果发现高比例  $\omega$ -3PUFAs 组与正常组 TLR4、IL-6、TNF- $\alpha$  水平较其余两组低,推测较高  $\omega$ -3PUFAs 含量可下调 TLR4,从而抑制这类炎症因子及相关标志物的产生。同时通过检测线粒体超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)活性,评估线粒体功能,并使用透射电镜观察线粒体形态和数目,发现高比例  $\omega$ -3PUFAs 组体内 SOD 明显上升,且线粒体结构较完整,数目与正常组相似,证明在脂肪配比中,较高比例的  $\omega$ -3PUFAs 能对线粒体的形态和生理功能具有一定的保护功能,进而可以防御胰岛素抵抗的发生,其机制与 TLR4 活性水平降低密切相关。

研究发现,用来源于植物的  $\omega$ -3 PUFAs 代表物  $\alpha$ -亚麻酸( $\alpha$ -lignonic acid, ALA)替代脂肪组织后,胰岛素抵抗下降,原因是 ALA 可以使 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子分泌减少[29]。为探究  $\omega$ -3PUFAs 的体内调节机制,来自意大利北部的一项横断面研究显示[30],对参与者调整膳食脂肪质量,并评估 ISI,发现遵从地中海饮食(膳食中富含  $\omega$ -3PUFAs)参与者体内促炎介质 IL-18 含量下降,IL-18 与胰岛素抵抗呈正相关。这表明  $\omega$ -3PUFAs 代替饱和脂肪酸能够下调 IL-18 并有效改善胰岛素抵抗,但该研究中的地中海饮食脂肪酸的具体类型与胰岛素抵抗的关系却未直接阐明,未来研究中也应该增加样本量,具体分析不同来源的  $\omega$ -3PUFAs 对不同研究对象胰岛素抵抗的影响。明确  $\omega$ -3PUFAs 介导的炎症机制与胰岛素抵抗的相关关系。

### 2.2.2. 胰岛素抵抗下的 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与氧化应激反应

T2DM 的胰岛素抵抗不仅与炎症有关,还与氧化应激反应密切相关。其中氧化应激相关因子发挥作用,一方面高血糖使得致氧化因子 ROS 自由基产生,体内 ROS 增多是氧化应激反应激活的标志,因为它干扰了胰岛素与受体正常结合,使胰岛素信号通路受阻[31];另一方面抗氧化因子 SOD 可通过歧化反应,降低和恢复氧化因子 ROS 对细胞的损害。但长期高血糖会使糖代谢紊乱致使抗氧化酶活性降低,抗氧化系统失衡,当氧化系统和抗氧化系统严重失衡则导致胰岛素抵抗。大量体内实验表明, $\omega$ -3PUFA 可以平衡氧化与抗氧化反应,从而防治胰岛素抵抗[32]。

为评估脂肪类型对胰岛素抵抗小鼠的氧化应激水平的影响,Dante [33]等人先建立代谢性疾病小鼠模型,再用鱼油替代玉米油,检测替代前后抗氧化和氧化酶活性、ROS 含量、过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- $\gamma$ )的蛋白水平、以及胰岛素敏感性,发现鱼油加入后可以增加抗氧化作用,也降低了 ROS 含量,从而有效改善胰岛素抵抗。

脂肪酸的氧化代谢要经过线粒体、过氧化物酶体,发挥调节作用的细胞因子就有肉碱-棕榈酰转移



酶 1 [34] (carnitine palmitoyl transterase-1, CPT-1, PPAR)。其中的任意环节出现异常, 都可能导致氧化与抗氧化的不平衡。有证据表明, 由过量膳食脂肪摄入引发的氧化应激会导致骨骼肌中线粒体呼吸链过氧化氢过量排放, ROS 生成增多, 改变氧化还原状态, 最终导致胰岛素抵抗[35]。Sinha [36]等人通过探究线粒体活性与胰岛素抵抗之间的关系, 明确了 DHA 可以增加肌肉中线粒体的数目, 降低线粒体 DNA 氧化损伤, 可能会帮助机体抵御胰岛素抵抗的发生。但线粒体氧化能力受损的具体表现尚缺乏相关证据, 且骨骼肌线粒体数目缺乏是否会对胰岛素抵抗有直接的致病作用, 仍需进一步探究[37]。

### 3. $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与胰岛 $\beta$ 细胞的关系

#### 3.1. 胰岛 $\beta$ 细胞与 T2DM 关系

T2DM 的发病原因除了胰岛素抵抗, 还涉及胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷。在糖尿病早期, 出现轻度高血糖和胰岛素抵抗, 胰岛  $\beta$  细胞迅速进入代偿期维持机体糖脂代谢稳态, 然而在持续的代谢应激条件下, 胰岛  $\beta$  细胞很快进入失代偿期, 最终损伤胰岛  $\beta$  细胞, 使其不能正常分泌胰岛素以供机体使用, 导致血糖水平失衡, 最终出现糖尿病[38]。

#### 3.2. $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与胰岛 $\beta$ 细胞关系

王子婧[39]通过体外探究膳食不同类型脂肪酸对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响, 发现高脂(高饱和、高单不饱和、高多不饱和)饮食均会损伤胰岛  $\beta$  细胞的功能, 且高饱和饮食损伤最为严重。EPA 能富集胰岛细胞膜, 对糖尿病患者的胰岛  $\beta$  功能有积极意义。有研究显示,  $\omega$ -3PUFAs 可竞争性抑制花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)的代谢, 且 EPA 可降低前列腺素受体 3 (Prostaglandin E receptor 3, EP3)的表达, 前列腺素 E3 通过该受体使胰岛素减少, 但具体机制尚不明确。为探究  $\omega$ -3PUFAs 对胰岛质膜的影响, Neuman [40]等人将断奶 6 周后小鼠分为富含 EPA 组和饲喂组, 检测小鼠膜磷脂, 发现 EPA 可以通过富集胰岛细胞膜, 降低 AA 丰度, 对胰岛  $\beta$  细胞起到积极影响。为确定富含 EPA 的饮食对胰岛功能的影响, 对 EPA 组和对照组进行 15 分钟和 30 分钟的葡萄糖耐量实验(Oral glucose tolerance test, OGTTs), 发现 EPA 组血糖较对照组低, 猜想富含 EPA 的饮食能改善胰岛细胞功能。为验证猜想, 该研究小组分离胰岛, 并向小鼠添加或不添加 EP3 激动剂, 检测胰岛素分泌量, 结果发现, 富含 EPA 的小组血糖较低, 且并没有抑制 EP3 激动剂的作用机制。说明饮食中增加 EPA, 可减少 EP3 信号传导, 间接改善胰岛  $\beta$  细胞的功能。

结合大量代谢综合征的动物模型和临床实验, 证明  $\omega$ -3PUFAs 可能会减缓胰腺  $\beta$  细胞功能障碍的进展[41] [42]。当机体补充  $\omega$ -3PUFAs 可防止  $\beta$  细胞破坏[43]。链脲佐菌素(Streptozocin, STZ)可诱导的胰腺损伤, 对胰岛  $\beta$  细胞有毒性作用, 可诱导出现 T2DM。通过向小鼠体内注射 STZ 和 EPA, 观察小鼠胰岛损伤情况, 结果发现, EPA 可以完全恢复 STZ 所诱导胰腺  $\beta$  细胞功能损伤[44]。提示  $\omega$ -3PUFAs 可以通过改善胰岛  $\beta$  细胞损伤机制达到治疗 T2DM 的效果。

$\omega$ -3 PUFAs 可防止淋巴细胞浸润至再生胰岛, 从而急剧升高胰腺  $\beta$  细胞标志物的表达。据 Bi [45]等人研究, 对糖尿病小鼠进行  $\omega$ -3PUFAs 营养补充后, 观测到小鼠体内淋巴细胞浸润到胰岛的数目减少, 并且能显著提高胰岛  $\beta$  细胞标志物的表达水平。提示  $\omega$ -3PUFAs 可介导免疫机制从而改善胰岛  $\beta$  细胞功能。

##### 3.2.1. 胰岛细胞介导的 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与炎症相关机制

沈淼达[46]建立 Fat-1 转基因小鼠模型, 该基因能将  $\omega$ -6PUFAs 转化成  $\omega$ -3PUFAs, 转基因小鼠体内胰岛素分泌显著升高。当炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  侵入机体时, 小鼠体内的胰岛  $\beta$  细胞能抵抗这些促炎细胞因子诱导的死亡, 说明  $\omega$ -3PUFAs 能促使胰岛  $\beta$  细胞发挥保护机体的作用。

代谢性疾病的炎症能诱导胰腺  $\beta$  细胞应激进而干扰胰岛素的正常分泌[47]。炎症刺激使 NO 的产生, 并在体内大量堆积, 这是导致胰岛  $\beta$  细胞受损的重要机制之一。Ganugula [48]等人探究 DHA 对糖尿病炎

症状态的改变,在 STZ 诱导小鼠成为糖尿病后,其胰岛功能同时受到损伤,检测到体内炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 NO 表达水平显著上升,但给予 DHA 饮食干预后,TNF- $\alpha$  和 NO 水平降低,但通过 ALA、EPA 等  $\omega$ -3 PUFAs 饮食的干预对 TNF- $\alpha$  和 NO 水平没有显著影响,说明 DHA 能够通过降低炎症因子表达水平改善胰岛  $\beta$  细胞功能障碍。

炎症能诱导胰岛  $\beta$  细胞发生凋亡,该过程应该有胰岛免疫细胞的参与[49]。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)作为免疫受体家族,介导宿主防御机制,其中 TLR-2、TLR-3 等的信号均可在胰岛  $\beta$  细胞表面表达,参与胰岛免疫细胞浸润,介导炎症反应,从而损伤胰岛  $\beta$  细胞[50] [51]。 $\omega$ -3 PUFAs 可以通过平衡辅助性 T 细胞的比例、降低炎症因子表达水平,从而降低 T 细胞介导的特异性免疫过程[52],最终抑制胰岛  $\beta$  细胞发生免疫反应。

### 3.2.2. 胰岛细胞介导下 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与氧化应激反应

氧化应激是损害胰腺的重要机制之一,长期接触大量脂肪酸会增强细胞器(特别是线粒体和内质网)中 ROS 的形成。ROS 的增加和这种长期的氧化应激导致胰岛  $\beta$  细胞功能障碍[53]。但胰岛  $\beta$  细胞具有一种特殊的酶——内源性抗氧化酶,它含 SOD、过氧化氢酶(Catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx-1)等,能够保护机体免受 ROS 的侵害[54]。当抗氧化酶活性降低,预示胰岛功能受损。

邹宏宇[44]等人构建  $\omega$ -3PUFAs 缺乏小鼠模型,并预先给予 EPA 和 DHA,测量小鼠干预前后体内抗氧化酶的表达水平,发现与干预前相比 CAT 和 GSH-Px 活性显著升高,且只有 DHA 能使 T-SOD 活性升高。说明给予一定量的  $\omega$ -3PUFAs 可预防胰岛受损。Graciano [55]等人,将具有分泌胰岛素功能的克隆  $\beta$  细胞系(INS-1E)与 EPA 和 DHA 联合饱和脂肪酸(棕榈酸)共同孵育,分别测量 1 小时、48 小时体内胰岛素分泌量、超氧化物量、NO 量、gp91 (NADPH 氧化酶的催化亚基)表达情况、抗氧化酶含量。48 小时后,含  $\omega$ -3 PUFAs 组能使胰岛素含量增加,联合或单独孵育增加了抗氧化酶表达水平,尤其是 GPx-1,控制了 NADPH 氧化酶的表达,并且恢复了棕榈酸导致 NO 增加的不良影响。这可能是  $\omega$ -3 PUFAs 激活了抗氧化酶的防御能力。另外,有研究发现[56]了  $\omega$ -3PUFAs 对胰岛的氧化还原状态有影响。GPx-1 的过表达或敲低对胰岛  $\beta$  细胞的功能密切相关。GPx-1 的过表达能导致机体的 ROS 水平下降,并提高胰岛  $\beta$  细胞功能。因此可猜测, $\omega$ -3PUFAs 能通过增加 GPx-1 的表达水平减少氧化应激对胰岛的损伤。但就胰岛  $\beta$  细胞中  $\omega$ -3PUFAs 与 GPx-1 的明确关系研究甚少,仍需进一步临床研究。

T2DM 的发病机制十分复杂,遗传因素的不可控和现代生活方式的多样性,使 T2DM 的发病人数逐渐增多,且趋向年轻化。治愈 T2DM 仍是医学界的重大难题。T2DM 患者体内存在胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞受损,但导致上述两种病因的发病机制尚不完全清楚。 $\omega$ -3PUFAs 的功能已被多项研究证实,在 T2DM 的发生发展过程中起着不可忽视的作用。 $\omega$ -PUFAs 能从阻断炎症信号通路,降低炎症因子表达水平,激活内源性抗氧化酶,平衡氧化和抗氧化水平等多方面影响胰岛素分泌,在一定程度上能改善 T2DM 的胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能障碍,为未来预防和治疗 T2DM 提供营养膳食新思路[57] [58]。

综上所述,当体内发生炎症、氧化应激反应便可促进胰岛素抵抗、胰岛  $\beta$  细胞受损。 $\omega$ -3PUFAs 能通过缓解炎症反应和氧化应激状态进而改善 T2DM。但由于遗传因素、生活习惯、 $\omega$ -3PUFAs 来源不同和物种差异, $\omega$ -3PUFAs 对 T2DM 发病风险的影响尚存争议,且研究大多集中在单一来源的  $\omega$ -3PUFAs 的动物实验,因此,今后仍需增加临床试验明确不同来源的  $\omega$ -3PUFAs 对不同 T2DM 人群发病机制的影响,为预防和治疗 T2DM 提供合理膳食依据[59]。

## 致 谢

感谢此论文过程中导师对我的指导和支持。

## 基金项目

1) 甘肃省自然科学基金项目(23JRRA725); 2) 西北民族大学中央高校基本科研业务费项目(31920230127); 2023年西北民族大学创新创业教育教学改革研究项目(XJCXCYSFKC14)。

## 参考文献

- [1] Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N.C.W., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Undiagnosed Diabetes in Adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109118. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>
- [2] Djuricic, I. and Calder, P.C. (2021) Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients*, **13**, Article No. 2421. <https://doi.org/10.3390/nu13072421>
- [3] 孙桂菊, 柳和春, 许登峰, 等. N-3 多不饱和脂肪酸的抗炎作用和 2 型糖尿病[J]. 健康教育与健康促进, 2020, 15(2): 116-119.
- [4] 滑丽美, 张力, 吴明月, 等. N-3 多不饱和脂肪酸辅助治疗 2 型糖尿病的临床效果观察[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(5): 38-43.
- [5] Brown, T.J., Brainard, J., Song, F., *et al.* (2019) Omega-3, Omega-6, and Total Dietary Polyunsaturated Fat for Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *British Medical Journal*, **366**, L4697. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4697>
- [6] Chen, C., Yang, Y., Yu, X.F., *et al.* (2016) Association between Omega-3 Fatty Acids Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 480-488. <https://doi.org/10.1111/jdi.12614>
- [7] Pinel, A., Morio-Liondore, B., Capel, F., *et al.* (2014) N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Modulate Metabolism of Insulin-Sensitive Tissues: Implication for the Prevention of Type 2 Diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **70**, 647-658. <https://doi.org/10.1007/s13105-013-0303-2>
- [8] 薛冰, 母义明. NF- $\kappa$ B 信号转导通路 with 胰岛素抵抗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8): 68-71.
- [9] 周方圆, 杨宇峰, 等. 2 型糖尿病胰岛素与胰岛素抵抗信号转导通路研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 71-73.
- [10] Casanova, P. and Monleon, D. (2023) Role of Selenium in Type 2 Diabetes, Insulin Resistance and Insulin Secretion. *World Journal of Diabetes*, **14**, 147-158. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.147>
- [11] 邱雅, 张磊. 不同配比高 N-3/N-6 多不饱和脂肪酸对大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 卫生研究, 2013, 42(1): 10-13.
- [12] Castro, G.S., Deminice, R., Simoes-Ambrosio, L.M.C., *et al.* (2015) Dietary Docosahexaenoic Acid and Eicosapentaenoic Acid Influence Liver Triacylglycerol and Insulin Resistance in Rats Fed a High-Fructose Diet. *Marine Drugs*, **13**, 1864-1881. <https://doi.org/10.3390/md13041864>
- [13] Iiillà, L., Raffaella, S., Immacolata, D., *et al.* (2013) High-Lard and High-Fish Oil Diets Differ in Their Effects on Insulin Resistance Development, Mitochondrial Morphology and Dynamic Behaviour in Rat Skeletal Muscle. *Food and Nutrition Sciences*, **4**, 105-112. <https://doi.org/10.4236/fns.2013.49A1017>
- [14] Zhuang, P., Li, H.Y., Jia, W., *et al.* (2021) Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Attenuate Hyperglycemia through the Microbiome-Gut-Organ Axis in Db/Db Mice. *Microbiome*, **9**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01126-6>
- [15] Guadarrama-López, A.L., Valdés-Ramos, R. and Martínezcarrillo, B.E. (2014) Type 2 Diabetes, PUFAs, and Vitamin D: Their Relation to Inflammation. *Journal of Immunology Research*, **2014**, Article ID: 860703. <https://doi.org/10.1155/2014/860703>
- [16] Deassis, A.M., Rech, A., Longoni, A., *et al.* (2012) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Lipoperoxidation, Modulate Antioxidant Enzymes, and Reduce Lipid Content but Do Not Alter Glycogen Metabolism in the Livers of Diabetic Rats Fed on a High Fat Thermolyzed Diet. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **361**, 151-160. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1099-4>
- [17] Flachs, P., Rossmeisl, M. and Kopecky, J. (2014) The Effect of N-3 Fatty Acids on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity. *Physiological Research*, **63**, S93-S118. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932715>
- [18] Zheng, J.S., Huang, T., Yang, J., *et al.* (2012) Marine N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Are Inversely Associated with Risk of Type 2 Diabetes in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **7**, E44525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044525>

- [19] 王锋, 孙桂菊, 刘小松, 等. 不同来源  $\omega$ -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[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(6): 570-575.
- [20] Feng, M., Liu, F., Xing, J.L., *et al.* (2021) Anemarrhena Saponins Attenuate Insulin Resistance in Rats with High-Fat Diet-Induced Obesity via the IRS-1/PI3K/AKT Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **277**, Article ID: 114251. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114251>
- [21] Degirmenci, I., Ozbayer, C., Kebapci, M.N., *et al.* (2019) Common Variants of Genes Encoding TLR4 and TLR4 Pathway Members TIRAP and IRAK1 Are Effective on MCP1, IL6, IL1 Beta, and TNF Alpha Levels in Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. *Inflammation Research*, **68**, 801-814. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01263-7>
- [22] 阎婷婷, 赵英政, 等. 氧化应激及炎症对糖尿病肾病的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(8): 701-705.
- [23] 孙悦. 高脂饮食通过促进氧化应激和线粒体功能障碍诱导肾脏损伤[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [24] 张暄琳, 李毅, 刘丽, 等. 炎症因子对非 PCOS 患者颗粒细胞活性氧水平及线粒体 DNA 拷贝数的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(9): 1099-1101.
- [25] Gao, W.W., Du, X.L., Lei, L., *et al.* (2018) NEFA-Induced ROS Impaired Insulin Signalling through the JNK and P38MAPK Pathways in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 3408-3422. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13617>
- [26] 汪洁云, 吴芳, 朱琼. 肥胖儿童血清  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸水平及其与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(7): 1246-1249.
- [27] 朱玉娟, 王瑞英, 姚敏, 等. 消退素 D1 改善 T2DM 小鼠胰岛素抵抗[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(9): 1327-1328.
- [28] Hwang, D.H., Kim, J.A. and Lee, J.Y. (2016) Mechanisms for the Activation of Toll-Like Receptor 2/4 by Saturated Fatty Acids and Inhibition by Docosahexaenoic Acid. *European Journal of Pharmacology*, **785**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>
- [29] Lenighan, Y.M., McNulty, B.A. and Roche, H.M. (2019) Dietary Fat Composition: Replacement of Saturated Fatty Acids with PUFA as a Public Health Strategy, with an Emphasis on  $\alpha$ -Linolenic Acid. *Proceedings of the Nutrition Society*, **78**, 234-245. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002793>
- [30] Sergi, D., Sanz, J.M., Lazzar, S., *et al.* (2023) Interleukin-18 Is a Potential Biomarker Linking Dietary Fatty Acid Quality and Insulin Resistance: Results from a Cross-Sectional Study in Northern Italy. *Nutrients*, **15**, Article No. 1782. <https://doi.org/10.3390/nu15071782>
- [31] 曹莉华, 张红琼, 赵倩. 桂枝茯苓丸联合二甲双胍对 PCOS 患者胰岛素抵抗相关炎症反应、氧化应激反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23): 3211-3214, 3218.
- [32] 吴明昊, 刘剑, 胡桂才, 等. 利拉鲁肽对胰岛素抵抗大鼠肾脏 8-羟基脱氧鸟苷、丙二醛及超氧化物歧化酶表达的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(3): 177-180.
- [33] Selenseig, D., Ferreira, M.D., Chicco, A., *et al.* (2018) Dietary Fish Oil Ameliorates Adipose Tissue Dysfunction in Insulin-Resistant Rats Fed a Sucrose-Rich Diet Improving Oxidative Stress, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and Uncoupling Protein 2. *Food & Function*, **9**, 2496-2507. <https://doi.org/10.1039/C7FO01993A>
- [34] Lepretti, M., Martucciello, S., Aceves, M.A.B., *et al.* (2018) Omega-3 Fatty Acids and Insulin Resistance: Focus on the Regulation of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress. *Nutrients*, **10**, Article No. 350. <https://doi.org/10.3390/nu10030350>
- [35] 严琴慧, 周炜, 朱晓蕾, 等. 二十碳五烯酸对白色脂肪细胞线粒体功能和氧化还原状态的影响[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 568-574.
- [36] Sinha, S., Haque, M., Lugova, H., *et al.* (2023) The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Insulin Resistance. *Life*, **13**, Article No. 1322. <https://doi.org/10.3390/life13061322>
- [37] Holloszy, J.O. (2013) Deficiency of Mitochondria in Muscle Does Not Cause Insulin Resistance. *Diabetes*, **62**, 1036-1040. <https://doi.org/10.2337/db12-1107>
- [38] 吕承安, 王若然, 孟卓贤. 2 型糖尿病进程中胰岛  $\beta$  细胞功能变化的分子机制[J]. 遗传, 2022, 44(10): 840-852.
- [39] 王子婧. 不同脂肪酸饮食对大鼠胰岛  $\beta$  细胞功能的影响及其机制的探讨[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [40] Neuman, J.C., Schaid, M.D., Brill, A.L., *et al.* (2017) Enriching Islet Phospholipids with Eicosapentaenoic Acid Reduces Prostaglandin E-2 Signaling and Enhances Diabetic-Cell Function. *Diabetes*, **66**, 1572-1585. <https://doi.org/10.2337/db16-1362>
- [41] 邢朝凤, 唐敏怡, 徐绮华, 等.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸促进 1 型糖尿病模型小鼠胰岛  $\beta$  细胞再生的作用研究[J]. 中



- 国药理学通报, 2023, 39(11): 2141-2148.
- [42] Xing, C.F., Tang, M.Y., Yang, J.Q., *et al.* (2023) Eicosapentaenoic Acid Metabolites Promotes the Trans-Differentiation of Pancreatic  $\alpha$  Cells to  $\beta$  Cells. *Biochemical Pharmacology*, **216**, Article ID: 115775. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115775>
- [43] Baynes, H.M., Mideksa, S. and Ambachew, S. (2018) The Role of Polyunsaturated Fatty Acids (N-3 PUFAs) on the Pancreatic Beta-Cells and Insulin Action. *Adipocyte*, **7**, 81-87. <https://doi.org/10.1080/21623945.2018.1443662>
- [44] Zou, H.Y., Zhang, H.J., Zhao, Y.C., *et al.* (2023) N-3 PUFA Deficiency Aggravates Streptozotocin-Induced Pancreatic Injury in Mice but Dietary Supplementation with DHA/EPA Protects the Pancreas via Suppressing Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis. *Marine Drugs*, **21**, Article No. 39. <https://doi.org/10.3390/md21010039>
- [45] Bi, X.Y., Li, F.H., Liu, S.S., *et al.* (2017) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorate Type 1 Diabetes and Autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 1757-1771. <https://doi.org/10.1172/JCI87388>
- [46] 沈淼达. 解偶联蛋白 2 和  $\rho$ -3 多不饱和脂肪酸增强胰岛功能与移植功能的研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [47] Leite, N.D., Montes, E.G., Fisher, S.V., *et al.* (2015) Splenectomy Attenuates Obesity and Decreases Insulin Hypersecretion in Hypothalamic Obeserats. *Metabolism-Clinical and Experimental*, **64**, 1122-1133. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.003>
- [48] Ganugula, R., Arora, M., Patcharawalai, J., *et al.* (2016) Orally Bioavailable Curcumin Nanosystems (nCUR) Prevent Pancreatic Islets/Beta Cells from Cellular Stress Induced Inflammation and Apoptosis in *in Vitro* and *in Vivo* Models of Type 1 Diabetes. *FASEB Journal*, **30**, 1269.2. [https://doi.org/10.1096/fasebj.30.1\\_supplement.1269.2](https://doi.org/10.1096/fasebj.30.1_supplement.1269.2)
- [49] Yang, B.Y., Yang, L., Wang, Y.Y., *et al.* (2022) Macrophages and Neutrophils Are Necessary for ER Stress-Induced  $\beta$  Cell Loss. *Cell Reports*, **40**, Article ID: 111255. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111255>
- [50] 沙莎. B 细胞通过 TLR9-TIMP1 信号通路参与调控 1 型糖尿病发生发展的机制研究及胰岛  $\beta$  细胞 TLR9 分子通过肠道菌群调控肥胖的机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [51] Helminen, O., *et al.* (2017) Localization of Nucleic Acid-Sensing Toll-Like Receptors in Human and Mouse Pancreas. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, Et Immunologica Scandinavica*, **125**, 85-92. <https://doi.org/10.1111/apm.12632>
- [52] Patel, D., Newell, M., Goruk, S., *et al.* (2021) Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Supplementation in the Suckling and the Post-Weaning Diet Influences the Immune System Development of T Helper Type-2 Bias Brown Norway Rat Offspring. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article ID: 769293. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.769293>
- [53] 赵颖. 羟基红花黄色素 A 改善高糖诱导胰岛  $\beta$  细胞氧化应激的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2019.
- [54] Dai, H.B., Wang, H.Y., Wang, F.Z., *et al.* (2022) Adrenomedullin Ameliorates Palmitic Acid-Induced Insulin Resistance through PI3K/Akt Pathway in Adipocytes. *Acta Diabetologica*, **59**, 661-673. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01840-5>
- [55] Graciano, M., Leonelli, M., Curi, R., *et al.* (2016) Omega-3 Fatty Acids Control Productions of Superoxide and Nitrogen Oxide and Insulin Content in INS-1E Cells. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **72**, 699-710. <https://doi.org/10.1007/s13105-016-0509-1>
- [56] Wang, X.D., Vatamaniuk, M.Z., Roneker, C.A., *et al.* (2011) Knockouts of SOD1 and GPX1 Exert Different Impacts on Murine Islet Function and Pancreatic Integrity. *Antioxidants & Redox Signaling*, **14**, 391-401. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3302>
- [57] 谭惠文, 李农, 向蔚婷. Omega-3 多不饱和脂肪酸预防 1 型糖尿病发病风险的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(9): 1784-1789.
- [58] 傅晶蕾, 楼大钧. 二十二碳六烯酸与炎症因子在糖尿病胰岛素抵抗中的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(20): 193-195.
- [59] 于鸿悦, 肖新华, 胡玲. N-3 多不饱和脂肪酸在胰岛素抵抗、肥胖、糖尿病治疗作用的研究进展[J]. 食品与营养科学, 2016, 5(4): 188-193.