

ω -3 多不饱和脂肪酸在高血压中的作用机制及临床应用前景

赵瑞芳 白春林

【摘要】 高血压患病率逐年上升,为社会带来巨大的经济负担。研究发现, ω -3 多不饱和脂肪酸可通过改善内皮细胞功能,增加一氧化氮生物利用度,激活血管平滑肌细胞的钾通道起到舒张血管、降低血压的作用。该文介绍 ω -3 多不饱和脂肪酸及其代谢产物降低血压的相关机制及临床应用前景。

【关键词】 ω -3 多不饱和脂肪酸;高血压;内皮细胞;平滑肌细胞

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.004

高血压是心血管疾病的重要危险因素,患病率逐年上升^[1]。《2019 年全球疾病、伤害和风险因素负担研究》提出,心血管疾病是导致 960 万男性和 890 万女性死亡的根本原因,约占全球死亡人数的 1/3,中国的心血管疾病死亡人数居于首位,在归因风险中,高血压和低密度脂蛋白胆固醇升高分别排在第一位和第三位^[2]。

高血压的主要特征是血管舒张功能受损,涉及多种血管舒张机制障碍^[3]。药物治疗在高血压的防治中占主要地位。体育锻炼、控制体质量、健康的饮食习惯等生活方式的干预可以预防和辅助治疗高血压^[4]。生活方式的改善是高血压防治的基石,饮食中推荐增加富含 ω -3 多不饱和脂肪酸 (PUFA) 食物的摄入^[5-6]。富含 ω -3 PUFA 的饮食及膳食补充剂已被推荐用于心血管疾病的一级和二级预防^[7]。 ω -3 PUFA 主要包括二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), EPA 和 DHA 主要来自海洋中的鱼类、磷虾和鲑鱼^[8]。目前关于 ω -3 PUFA 的研究多集中在 ω -3 PUFA 可降低三酰甘油水平,降低心血管死亡,改善心血管事件风险^[9]。近期研究发现, ω -3 PUFA 还可以舒张血管,起降压作用^[10-12]。荟萃分析表明,降低血压最佳的 ω -3 PUFA 摄入量可能在 2~3 g/d。在心血管疾病高风险人群中,大于 3 g/d 的 ω -3 PUFA 摄入量可能会使患者获得降压的额外收益^[13]。

1 ω -3 PUFA 通过内皮依赖机制舒张血管

1.1 增加一氧化氮的生物利用度

ω -3 PUFA 通过促进内皮细胞中一氧化氮的产生和利用,引起血管舒张。研究发现, ω -3 PUFA 改善正常和受损内皮的功能,主要是通过增加一氧化氮的生物利用度,特别是通过增强内皮一氧化氮合酶的活性实现的^[14]。长期补充富含 ω -3 PUFA 的食物或药物时,血管内皮一氧化氮的产生会增加,血管舒张功能也会增强^[3]。1 项实验研究给予 2 组 SD 大鼠含有 5% 脂质的半纯化饮食 (玉米油或鲱鱼油),持续 8 周后分离出主动脉节段,检测发现喂食富含鲱鱼油饮食大鼠的主动脉中内皮一氧化氮合酶 mRNA 和蛋白表达水平升高,一氧化氮合酶活性增强,一氧化氮增加 90%,环磷酸鸟苷 (cGMP) 增加 100%,表明主动脉中一氧化氮水平的变化与鲱鱼油饮食有关,鲱鱼油可通过作用于内皮一氧化氮合酶-cGMP 通路维持血管稳态^[15]。此外,长期补充 ω -3 PUFA 可减少睾丸切除大鼠前列腺素和活性氧的释放,增加一氧化氮的生成,增强血管抗氧化能力^[16]。多项实验证明,短期补充 ω -3 PUFA 可通过增强内皮一氧化氮合酶活性和增加一氧化氮的生成,增强血管内皮功能,表明 ω -3 PUFA 引起的血管舒张效应不仅限于长期补充。

1.2 通过代谢产物发挥作用

ω -3 PUFA 通过其代谢产物环氧化物和类花生酸介导血管舒张。 ω -3 PUFA 中的 α -亚麻酸在去饱和酶和伸长酶的作用下产生 EPA。EPA 可以代谢为 DHA。环氧合酶和脂氧合酶作用于 EPA 后可

生成引起血管舒张的三系前列腺素和五系白三烯。DHA 和 EPA 均可通过细胞色素 P450 代谢为脂肪环氧化物,包括环氧二十二碳五烯酸和 17,18- 环氧二十碳四烯酸环氧化物,其可通过激活钙依赖性钾通道,引起血管舒张^[17]。

花生四烯酸(AA)主要来源于亚油酸(LA),是存在于膳食中的 ω -6 PUFA。AA 可以通过细胞色素 P450 代谢,形成活性代谢物 20- 羟基二十碳四烯酸(20-HETE)和环氧二十碳三烯酸,这些化合物已被证明与动物模型中的高血压发病机制有关。研究发现, ω -3 PUFA 补充剂或富含 ω -3 PUFA 的食物的抗高血压作用可能通过降低 ω -6 PUFA 与 ω -3 PUFA 的比值来实现, ω -3 PUFA 可与 ω -6 PUFA 中的 AA 竞争结合细胞色素 P450,促进血管扩张介质的产生^[18]。因此,适当增加 ω -3 PUFA 补充剂或富含 ω -3 PUFA 的食物可以通过其代谢产物起到心血管保护作用,降低血压,维持血管稳态。

2 ω -3 PUFA通过作用于血管平滑肌促进血管舒张

研究证实,去除大鼠的血管内皮后,大鼠肠系膜动脉中 DHA 和 EPA 诱导的血管舒张会部分受抑^[19],表明 DHA 和 EPA 介导的血管舒张不仅通过内皮依赖途径实现,还可能不存在其他机制。利用分离的动物血管进行的研究表明,在抑制一氧化氮合酶或去除内皮后,DHA 或 EPA 仍会引起血管舒张,表明 ω -3 PUFA 也可能通过作用于血管平滑肌引起血管舒张。血管的收缩和舒张功能主要依靠钙离子内流引起的去极化和钾离子外流引起的复极化或超极化。目前,关于 ω -3 PUFA 抑制 L 型钙离子通道引起血管舒张的研究较少^[3],证据不足。大量的证据集中在 ω -3 PUFA 激活钾离子通道,导致钾离子外排和细胞膜的复极化或超极化,进而减少钙通道的开放,引起血管舒张。

2.1 作用于大电导钙激活钾通道

大电导钙激活钾通道(BK_{Ca}通道)是细胞膜中重要的离子通道,在包括心血管系统在内的多系统中广泛表达,在调节心血管活动中起重要作用^[20]。BK_{Ca}通道在血管平滑肌细胞中密集表达,具有高电导率,是控制静息膜电位的关键。多项研究提供证据表明, ω -3 PUFA 作用于 BK_{Ca}通道后引起细胞膜超极化。DHA 和 EPA 可激活 BK_{Ca}通道并增强其电流。与健康受试者肺动脉平滑肌细胞相比,特发性肺动脉高压患者的平滑肌细胞膜电

位出现去极化,而 DHA 可激活 BK_{Ca}通道,并将静息膜电位恢复到与健康受试者一致的水平。BK_{Ca}通道由 4 个 α 亚基和 4 个 β 亚基组成,Slo1 α 亚基和 β 1 亚基为通道的关键亚基。阻断 BK_{Ca}通道将会减弱 DHA 诱导的血管舒张,在缺乏 BK_{Ca}通道 Slo1 α 亚基时,DHA 诱导的血管舒张也会减弱^[20]。抑制 BK_{Ca}通道可明显减弱 DHA 介导的大鼠主动脉和肠系膜动脉的舒张作用^[19]。Slo1 α 亚基是 ω -3 PUFA 的高亲和受体。DHA 而不是其乙酯衍生物可通过破坏离子通道的封闭构象,直接激活 BK_{Ca}通道,引起钾离子外流增加,进而引起超极化及血管舒张。DHA 通过破坏 BK_{Ca}通道的封闭构象促进离子通道开放,而不需要任何电压传感器激活 BK_{Ca}通道或与钙离子结合。 ω -3 PUFA 对 BK_{Ca}通道的调节具有结构特异性,不同的 ω -3 PUFA 结构可对血压产生不同的调节作用。非极性 DHA 乙酯不会出现类似 DHA 对 BK_{Ca}通道电流、活化动力学或血压的影响,表明脂肪族尾部和极性羧酸头部基团在激活 BK_{Ca}通道中发挥重要作用^[17]。

2.2 作用于电压门控钾通道

ω -3 PUFA 可作用于电压门控钾离子通道(Kv通道)的不同亚型,起到调节血压的作用。Kv7 通道在心血管系统中广泛表达。Kv7.1, Kv7.4 和 Kv7.5 通道是血管平滑肌中的主要亚型,其中 Kv7.4 和 Kv7.5 通道被认为是调节血管张力的关键通道^[21],而 Kv7.1 通道是研究最多的与 ω -3 PUFA 相互作用的亚型。DHA 和 EPA 带负电荷的头部基团和多不饱和酰基可激活 Kv7.1 通道,增加电导和超极化电流的幅度。研究表明, ω -3 PUFA 可激活大鼠心肌细胞和非洲爪蟾卵母细胞中的 Kv7.1 通道^[22],导致电导增加和负向电流增加。此外, ω -3 PUFA 也可通过激活 Kv7.4 和 Kv7.5 通道,调节血管张力和血压^[23-24]。

2.3 作用于ATP敏感型钾通道

ATP 敏感型钾通道(K_{ATP}通道)在 ADP 与 ATP 的比值升高时激活。血管 K_{ATP}通道是平滑肌细胞中的主要钾通道,研究发现内皮 K_{ATP}通道具有保护内皮,维持血管稳态的作用^[25],也是目前用于血压调节的药物靶点。作用于 K_{ATP}通道的药物,如米诺地尔,已在临床上用于治疗高血压。K_{ATP}通道在内皮和平滑肌中均有表达,研究表明在内皮和平滑肌细胞中敲除该通道相关基因,对冠状动脉循环均可产生不利影响^[26]。研究发现前列腺素和一氧

化氮可激活 K_{ATP} 通道,引起平滑肌细胞超极化,导致血管舒张。 ω -3 PUFA 摄入的增加会促进前列腺类及一氧化氮的产生,从而引起血管舒张,这可能是 ω -3 多不饱和脂肪酸引起血管舒张的潜在机制。Bercea 等^[27]研究发现,敲除小鼠血管平滑肌 K_{ATP} 通道中 Kir6.1 亚基, EPA 和 DHA 介导的血管舒张作用不受影响,加用 Kir6.1 通道阻断剂后该舒张作用减弱,表明 DHA 和 EPA 可引起小鼠血管舒张, K_{ATP} 通道不参与 ω -3 PUFA 诱导的血管舒张。因此, ω -3 PUFA 引起的血管舒张是否通过 K_{ATP} 通道发挥作用还存在争议,有待进一步深入研究。

3 ω -3 PUFA 降压的临床应用前景

ω -3 PUFA 可降低血压,但目前尚缺乏相关指南推荐^[28]。早期研究中,Knapp 等^[29]及 Levinson 等^[30]发现每日摄入高剂量膳食鱼油(含 15 g ω -3 脂肪酸)可有效降低轻度高血压患者的血压。Bercea 等^[3]在长期队列研究及短期随机对照研究中证实,增加 ω -3 脂肪酸的摄入量与高血压患者血压降低有关,但在血压正常的人群中证据不足。Miller 等^[31]的荟萃研究证实,与安慰剂相比, ω -3 PUFA 可将血压降低 1.52/0.99 mmHg。血压正常者和高血压患者的血压分别下降 1.25/0.62 mmHg 和 4.51/3.05 mmHg。Zhang 等^[13]通过荟萃分析证实, ω -3 PUFA 降低血压的最佳剂量为 2~3 g/d,在高血压、高脂血症患者及老年人群中剂量-反应关系几乎为线性。虽然 ω -3 PUFA 在多项临床及荟萃研究中的降压效果具有统计学意义,但其降压效果较弱。近期发布的相关指南和专家共识提出, ω -3 PUFA 对高血压仅显示出适度的益处,暂不足以支持其临床应用^[28]。

4 小结

ω -3 PUFA 及其衍生物通过作用于内皮细胞和平滑肌细胞起到舒张血管、适度降低血压的作用。药物降压仍然是目前临床上治疗高血压的主要方式。非药物措施,包括适当的饮食和生活方式改变,适用于所有人群,有利于以更少的成本控制血压并发挥独立于降压的心血管保护作用,可降低心血管疾病风险。 ω -3 PUFA 大多存在于海洋性食物中,通过膳食添加或服用药物补充剂,不仅可降低血压,还可在预防动脉粥样硬化、改善心力衰竭、抗心律失常、减少不良心血管事件发生等方面发挥作用。2022 年 5 月 7 日, ω -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊(Omacor)获得中国药监局批准,用于严重高三

酰甘油血症成年患者。Omacor 是首款进口的鱼油类口服原研处方药,标志着我国 ω -3 PUFA 的应用进入新阶段。

参 考 文 献

- [1] Wang JG, Zhang W, Li Y, et al. Hypertension in China: epidemiology and treatment initiatives[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(8):531-545.
- [2] Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25):2980-2981.
- [3] Bercea CI, Cottrell GS, Tamagnini F, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and hypertension: a review of vasodilatory mechanisms of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(4):860-877.
- [4] Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(4):251-275.
- [5] Singh RB, Nabavizadeh F, Fedacko J, et al. Dietary approaches to stop hypertension via indo-mediterranean foods, may be superior to DASH diet intervention[J]. Nutrients, 2022, 15(1):46.
- [6] Valookaran AF, Bouchard J, Aloud BM, et al. Therapeutic potential of select dietary compounds in the management of hypertension and its cardiovascular complications[J]. Molecules, 2022, 27(21):7222.
- [7] Jaca A, Durão S, Harbron J. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. S Afr Med J, 2020, 110(12):1158-1159.
- [8] Barry AR, Dixon DL. Omega-3 fatty acids for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Pharmacotherapy, 2021, 41(12):1056-1065.
- [9] Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Eclinicalmedicine, 2021, 38:100997.
- [10] Ni SM, Zhong ZH, Wei JT, et al. Association between dietary intake of polyunsaturated fatty acid and prevalence of hypertension in U.S. adults: a cross-sectional study using data from NHANES 2009-2016[J]. Hypertens Res, 2022, 45(3):516-526.
- [11] Ma MH, Yang FK, Wang Z, et al. Association of plasma polyunsaturated fatty acids with arterial blood pressure: a Mendelian randomization study[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(3):e24359.
- [12] George M, Gupta A. Blood pressure-lowering effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: are these the missing link to explain the relationship between omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease?[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(11):e026258.
- [13] Zhang X, Ritonja JA, Zhou N, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(11):e025071.

- [14] Colussi G, Catena C, Novello M, et al. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: relevance for cardiovascular outcomes[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(3):191-200.
- [15] López D, Orta X, Casós K, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase in rat aorta after ingestion of fish oil-rich diet[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(2):H567-H572.
- [16] Villalpando DM, Navarro R, Del Campo L, et al. Effect of dietary docosahexaenoic acid supplementation on the participation of vasodilator factors in aorta from orchidectomized rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0142039.
- [17] Hoshi T, Wissuwa B, Tian YT, 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.
- [18] Tagetti A, Ericson U, Montagnana M, et al. Intakes of omega-3 polyunsaturated fatty acids and blood pressure change over time: possible interaction with genes involved in 20-HETE and EETs metabolism[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2015, 120:126-133.
- [19] Limbu R, Cottrell GS, McNeish AJ. Characterisation of the vasodilation effects of DHA and EPA, n-3 PUFAs (fish oils), in rat aorta and mesenteric resistance arteries[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):e0192484.
- [20] Nagaraj C, Tang B, Nagy BM, et al. Docosahexaenoic acid causes rapid pulmonary arterial relaxation via KCa channel-mediated hyperpolarisation in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(4):1127-1136.
- [21] Fosmo AL, Skraastad ØB. The Kv7 channel and cardiovascular risk factors[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4:75.
- [22] Elinder F, Liin SI. Actions and mechanisms of polyunsaturated fatty acids on voltage-gated ion channels[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:43.
- [23] Barrese V, Stott JB, Figueiredo HB, et al. Angiotensin II promotes KV7.4 channels degradation through reduced interaction with HSP90 (heat shock protein 90)[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6):1091-1100.
- [24] Frampton DJA, Choudhury K, Nikesjö J, et al. Subtype-specific responses of hKv7.4 and hKv7.5 channels to polyunsaturated fatty acids reveal an unconventional modulatory site and mechanism[J]. *Elife*, 2022, 11:e77672.
- [25] Li YW, Aziz Q, Anderson N, et al. Endothelial ATP-sensitive potassium channel protects against the development of hypertension and atherosclerosis[J]. *Hypertension*, 2020, 76(3):776-784.
- [26] Dhar-Chowdhury P, Malester B, Rajacic P, et al. The regulation of ion channels and transporters by glycolytically derived ATP[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(23):3069-3083.
- [27] Bercea C, Limbu R, Behnam K, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid-induced vasodilation in mouse aorta and mesenteric arteries is not mediated by ATP-sensitive potassium channels[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:1033216.
- [28] Li JJ, Dou KF, Zhou ZG, et al. Role of omega-3 fatty acids in the prevention and treatment of cardiovascular diseases: a consensus statement from the Experts' Committee of National Society of Cardiometabolic Medicine[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1069992.
- [29] Knapp HR, FitzGerald GA. The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(16):1037-1043.
- [30] Levinson PD, Iosiphidis AH, Saritelli AL, et al. Effects of n-3 fatty acids in essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1990, 3(10):754-760.
- [31] Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(7):885-896.

(收稿:2023-06-02 修回:2024-01-13)

(本文编辑:胡晓静)