

ω-3脂肪酸对糖尿病肾病患者代谢、炎症和氧化应激的影响

吴耿茂¹, 吴义强^{2*}, 洪卓周¹, 李梓瑞³, 邓晓玮⁴, 林志斌² (1. 广东省揭阳市人民医院全科医学科, 广东揭阳 522000; 2. 广东省揭阳市人民医院风湿肾内科, 广东揭阳 522000; 3. 中山大学附属第一医院惠亚医院内科一区, 广东惠州 516081; 4. 广东省肇庆市高要区人民医院肾内风湿科, 广东肇庆 526040)

摘要: **目的** 探讨ω-3脂肪酸对糖尿病肾病(DN)患者代谢、炎症和氧化应激的影响。**方法** 66例DN患者分别给予常规治疗(对照组)或加用亚麻油(观察组)治疗12周, 比较两组代谢、炎症和氧化应激相关指标变化。**结果** 观察组治疗后空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、胰岛β细胞功能指数、甘油三酯、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、超敏C反应蛋白、一氧化氮和丙二醛低于对照组($P<0.01$ 或 0.05), 而胰岛素敏感性检测指数、总抗氧化能力和谷胱甘肽高于对照组($P<0.01$)。**结论** DN患者服用ω-3脂肪酸可显著改善胰岛素抵抗, 降低血脂、炎症和氧化应激水平。

关键词: 糖尿病肾病; ω-3脂肪酸; 代谢; 炎症; 氧化应激

中图分类号: R 587.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)04-0389-04

Effect of omega-3 fatty acid on metabolism, inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy

WU Geng-mao¹, WU Yi-qiang^{2*}, HONG Zhuo-zhou¹, LI Zi-rui³, DENG Xiao-wei⁴, LIN Zhi-bin² (1. Department of General Medicine; Department of Rheumatology and Nephrology; Jieyang People's Hospital, Jieyang 522000, China; 3. Department I of Internal Medicine, Huiya Hospital, First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Huizhou 516081, China; 4. Department of Nephrology and Rheumatology, Gaoyao People's Hospital, Zhaoqing 526040, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of omega-3 fatty acid on metabolism, inflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** Sixty-six DN cases were treated with conventional therapy (control group) or additional linseed oil (experimental group) for 12 weeks. Metabolism, inflammation and oxidative stress-related parameters were compared between two groups. **Results** Compared with control group, fasting insulin, insulin resistance index, β-cell function index, triglycerides, very low-density lipoprotein, low-density lipoprotein, hypersensitive C-reactive protein, nitric oxide and malondialdehyde levels were decreased ($P<0.01$ or 0.05), while quantitative insulin sensitivity check index, total antioxidant capacity and glutathione contents increased in experimental group posttreatment ($P<0.01$). **Conclusion** Omega-3 fatty acid supplementation improves insulin resistance and reduces blood lipid, inflammation and oxidative stress in DN patients.

Key words: diabetic nephropathy; omega-3 fatty acid; metabolism; inflammation; oxidative stress

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者严重并发症之一, 是发展至终末期肾病(ESRD)的主要原因。DN的发生发展与血糖控制不良、血脂异常、高血压、糖基化终末产物累积、蛋白激酶C激活、多元醇通路表达上升、炎症和氧化应激等因素密切相关^[1]。ω-3脂肪酸是多元不饱和脂肪酸, 具有调节代谢、抗炎和抗氧化应激作用^[2-3]。然而, 目前ω-3脂肪酸在

DN患者中的作用尚未明确。本研究拟通过探讨ω-3脂肪酸对DN患者血糖、血脂、促炎因子和氧化应激因子的影响, 为临床上ω-3脂肪酸在DN患者中的应用提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取3家医院2011年1月1日-2017年12月31日DN患者66例, 均符合以下入选和排除标准。纳入标准: (1)年龄 ≥ 18 岁; (2)尿蛋白 >0.3 g/d^[4]。排除标准: (1)3个月内曾经服用ω-3脂肪酸; (2)糖尿病未经控制, 包括糖化血红蛋白(HbA1c) $>7.5\%$ 、空腹血糖

收稿日期: 2019-02-11; 修订日期: 2019-05-14

作者简介: 吴耿茂(1981-), 男, 本科, 主治医师

通信作者: 吴义强, 男, 副主任医师, E-mail:

wuyiqiangjy@163.com

(FPG)> 7 mmol/L和餐后2 h血糖> 10 mmol/L; (3)正在服用华法林; (4)患有恶性肿瘤; (5)肝功能不全; (6)严重心肺功能不全; (7)吸烟。所有患者均签署相关知情同意书, 本研究已通过医院伦理委员会同意批准。66例通过随机数字法分成对照组和观察组, 每组33例。两组患者年龄、性别、糖尿病类型、身体质量指数(BMI)、患病时间、接受胰岛素治疗比例、接受降脂治疗比例、HbA1c、Ccr和UAER的差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

表1 两组患者一般资料的比较

指标	对照组($n=33$)	观察组($n=33$)
年龄/岁	62.28±7.16	62.52±7.35
性别/例		
男	10	12
女	23	21
糖尿病类型/例		
1型	3	3
2型	30	30
BMI/(kg/m ²)	29.61±3.06	28.95±3.13
患病时间/a	15.82±3.13	16.03±3.22
胰岛素治疗/例	23	22
降脂治疗/例	25	24
HbA1c/(%)	6.88±2.52	6.93±2.54
Ccr/(mL/min)	48.85±12.96	48.56±13.11
UAER/(mg/d)	506.85±55.68	513.34±56.51

1.2 方法

对照组患者接受控制血糖、控制血压和饮食疗法等DN常规治疗, 观察组患者在对照组治疗的基础上, 连续12周服用亚麻油 1 000 mg/d。记录两组患者年龄、性别、BMI、糖尿病类型等一般资料。分别在治疗前和治疗后12周对空腹患者抽取10 mL静脉血, 1 500 r/min离心20 min后进行检测。两组患者FPG、空腹胰岛素(FINS)、甘油三酯、胆固醇、极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、肌酐、尿素氮(BUN)、尿蛋白排泄率(UAER)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)等常规指标可通过医院检验科获得, 一氧化氮(NO)、总抗氧化能力(tTAC)、谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)等指标通过用酶联免疫吸附试验获得(试剂盒均为美国Cell Signaling Technology公司)。通过Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率(Ccr), 男性 $Ccr=[(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}(\text{kg})]/[0.818 \times \text{血肌酐}(\mu\text{mol/L})]$, 女性 $Ccr=[(140 - \text{年$

龄) $\times \text{体质量}(\text{kg})]/[0.818 \times \text{血肌酐}(\mu\text{mol/L})] \times 0.85$ ^[5]。稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS $\times$ FPG/22.5、稳态模型胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-B)=20 $\times$ FINS/(FPG-3.5)和胰岛素敏感性检测指数(QUICKI)=1/(lgFINS+lgFPG)。

1.3 统计学处理

通过SPSS 22.0软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用(配对) t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后代谢相关指标的比较

两组间治疗前的FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA-B、QUICKI、甘油三酯、VLDL、LDL和HDL差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者治疗前后的FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA-B、QUICKI、甘油三酯、VLDL、LDL和HDL差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组的FINS、HOMA-IR、HOMA-B、甘油三酯、VLDL和LDL低于治疗前和对照组治疗后($P<0.01$ 或 0.05), QUICKI高于对照组治疗后($P<0.01$)。详见表2。

2.2 两组患者炎症及氧化应激相关指标的比较

两组间治疗前的hs-CRP、NO、TAC、GSH、MDA、肌酐、BUN水平差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者治疗前后的hs-CRP、NO、TAC、GSH、MDA、肌酐、BUN水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组患者hs-CRP、NO和MDA低于治疗前和对照组治疗后($P<0.01$ 或 0.05), TAC和GSH高于治疗前和对照组治疗后($P<0.01$)。详见表3。

3 讨论

目前, 我国ESRD发病率呈上升趋势, DN是其重要原因^[6]。代谢异常、炎症和氧化应激在DN的发生发展中起重要作用。此外, DN还与心血管疾病及其相关并发症的发生密切相关, 因此, 延缓DN疾病发展对个人和社会均具有重要意义^[7]。 ω -3脂肪酸包含了植物来源的亚麻酸和鱼油来源的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)^[8]。尽管亚麻油不含EPA和DHA, 却富含它们的前体亚麻酸^[9]。摄入 ω -3脂肪酸对2型糖尿病、肥胖症和妊娠期糖尿病患者(GDM)的代谢具有调节作用^[10-11], 且可降低GDM和恶病质患者体内炎症及氧化应激水平^[12-3], 说明其对DN的疾病发展具有潜在的抑制作用。

表2 两组患者治疗前后代谢相关指标的比较 (x̄±s, n=33)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG/(mg/dL)	128.64±8.62	128.32±8.52	129.26±8.55	126.61±9.01
FINS/(pmol/L)	115.85±10.24	113.21±9.85	118.37±10.58	100.52±9.51 ^{ac}
HOMA-IR	6.15±0.65	6.11±0.71	6.18±0.68	5.52±0.62 ^{ac}
HOMA-B	59.46±6.06	58.85±6.13	59.16±5.85	42.13±5.53 ^{ac}
QUICKI	0.31±0.02	0.31±0.02	0.32±0.03	0.33±0.03 ^c
甘油三酯/(mg/dL)	179.52±16.85	176.32±16.52	180.65±17.16	165.74±16.68 ^{ad}
总胆固醇/(mg/dL)	165.52±8.65	163.85±8.94	163.93±9.13	152.15±8.42 ^{ac}
VLDL/(mg/dL)	35.64±3.35	36.12±3.52	36.01±3.62	32.25±3.05 ^{ac}
LDL/(mg/dL)	84.15±7.56	83.56±7.46	83.85±7.85	75.52±7.16 ^{ab}
HDL/(mg/dL)	44.85±3.11	44.58±3.23	44.52±3.32	43.21±3.17

与同组治疗前比较：^a*P*<0.01，^b*P*<0.05；与同时期对照组比较：^c*P*<0.01，^d*P*<0.05

表3 两组患者炎症及氧化应激相关指标的比较 (x̄±s, n=33)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs-CRP	2868.85±312.55	2794.62±305.69	2816.95±321.36	2556.31±285.65 ^{ac}
NO/(μmol/L)	60.52±6.68	59.68±7.13	61.05±6.85	55.62±6.34 ^{ad}
TAC/(mmol/L)	1358.65±105.25	1362.82±115.37	1364.85±112.46	1458.67±118.85 ^{ac}
GSH/(μmol/L)	610.29±55.84	613.42±56.85	606.34±60.61	669.66±57.73 ^{ac}
MDA/(μmol/L)	2.55±0.31	2.53±0.33	2.58±0.35	2.31±0.28 ^{ac}
肌酐/(mg/dL)	125.53±10.61	127.31±13.35	124.64±11.49	125.69±12.29
BUN/(mg/dL)	25.61±3.06	25.05±3.11	25.87±3.13	25.64±3.32

与同组治疗前比较：^a*P*<0.01，^b*P*<0.05；与同时期对照组比较：^c*P*<0.01，^d*P*<0.05

机体内循环水平的ω-3脂肪酸和T2DM发病率呈负相关^[12-13]。有文献报道ω-3脂肪酸可提高女性超重患者的胰岛素敏感性^[14]。Hutchins等^[15]发现糖尿病前期的超重或肥胖患者服用12周亚麻油可降低机体内FINS水平，提高胰岛素敏感性。Samimi等^[11]发现GDM患者服用6周ω-3脂肪酸1000 mg/d后FINS显著降低。本文同样发现DN患者服用12周ω-3脂肪酸1000 mg/d后血浆FINS水平、HOMA-IR和HOMA-B降低，QUICKI升高，说明DN患者服用12周ω-3脂肪酸后胰岛素敏感性显著提高，与上述研究结果相符，ω-3脂肪酸可能通过降低核转录因子κB激活水平从而改善机体胰岛素抵抗状态^[16]。而Barre等^[17]发现2型糖尿病患者服用高剂量ω-3脂肪酸后血糖相关指标无明显变化，但其研究中ω-3脂肪酸服用剂量为10 g/d，剂量远远高于常规的服用剂量，可能会对相关检测结果产生影响。

Nogueira等^[18]发现非酒精性脂肪肝患者服用3个月ω-3脂肪酸后血甘油三酯水平显著降低。本文同样

发现DN患者服用12周ω-3脂肪酸可显著降低机体甘油三酯、VLDL和LDL水平，说明ω-3脂肪酸对DN患者血脂水平具有积极的调控作用，与Nogueira等研究结果相符。ω-3脂肪酸可能通过改变细胞膜结构和活动，调控脂质介质和脂肪酸基因表达水平等机制降低患者血脂水平^[19]。然而，长期血液透析患者服用120 d亚麻油2 g/d后甘油三酯水平无显著改变^[17]，研究结果差异可能与长期血液透析患者机体甘油三酯水平较低有关。

Jamilian等^[2]发现GDM患者服用6周ω-3脂肪酸后血清hs-CRP和MDA水平显著降低。本文同样发现DN患者服用12周ω-3脂肪酸后hs-CRP、NO和MDA水平降低，TAC和GSH水平升高。而Kontogianni等^[20]现正常年轻人服用6周亚麻油15 mL/d后CRP水平无显著变化。Cunnane等^[21]发现正常年轻人服用4周亚麻油后氧化应激产物——脂质过氧化物水平无显著变化。但上述研究对象均为正常成人，体内炎症和氧化应激基础水平较低，要得出服用ω-3脂肪

酸后的显著性变化需要更大的样本量。

综上所述, DN患者服用12周 ω -3脂肪酸可显著改善胰岛素抵抗, 降低体内血脂、炎症和氧化应激水平, 值得在临床上推广。

参考文献:

- [1] LEE J Y, YANG J W, HAN B G, et al. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(3): 480-491.
- [2] JAMILIAN M, SAMIMI M, KOLAHDOOZ F, et al. Omega-3 fatty acid supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4): 669-675.
- [3] PAPPALARDO G, ALMEIDA A, RAVASCO P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism[J]. *Nutrition*, 2015, 31(4): 549-555.
- [4] GROSS J L, DE AZEVEDO M J, SILVEIRO S P, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(1): 164-176.
- [5] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. *Nephron*, 1976, 16(1): 31-41.
- [6] MACISAAC R J, EKINCI E I, JERUMS G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2 Suppl 2): S39-S62.
- [7] JOVEN M H, ANDERSON R J. Update on blood pressure control and renal outcomes in diabetes mellitus[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(7): 44.
- [8] SAUNDERS A V, DAVIS B C, GARG M L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vegetarian diets[J]. *Med J Aust*, 2013, 199(4 Suppl): S22-S26.
- [9] SU H, LIU R, CHANG M, et al. Effect of dietary alpha-linolenic acid on blood inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(3): 877-891.
- [10] CROCHEMORE I C, SOUZA A F, DE SOUZA A C, et al. omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation does not influence body composition, insulin resistance, and lipemia in women with type 2 diabetes and obesity[J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(4): 553-560.
- [11] SAMIMI M, JAMILIAN M, ASEMI Z, et al. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(3): 388-393.
- [12] JO S, AN W S, PARK Y. Erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of type 2 diabetes in Koreans: a case-control study[J]. *Ann Nutr Metab*, 2013, 63(4): 283-290.
- [13] STEFFEN B T, STEFFEN L M, ZHOU X, et al. n-3 Fatty acids attenuate the risk of diabetes associated with elevated serum nonesterified fatty acids: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): 575-580.
- [14] BROWNING L M, KREBS J D, MOORE C S, et al. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(1): 70-80.
- [15] HUTCHINS A M, BROWN B D, CUNNANE S C, et al. Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: a randomized study[J]. *Nutr Res*, 2013, 33(5): 367-375.
- [16] BELLENGER J, BELLENGER S, BATAILLE A, et al. High pancreatic n-3 fatty acids prevent STZ-induced diabetes in fat-1 mice: inflammatory pathway inhibition [J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1090-1099.
- [17] BARRE D E, MIZIER-BARRE K A, GRISCTI O, et al. High dose flaxseed oil supplementation may affect fasting blood serum glucose management in human type 2 diabetics [J]. *J Oleo Sci*, 2008, 57(5): 269-273.
- [18] NOGUEIRA M A, OLIVEIRA C P, FERREIRA A V, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(3): 578-586.
- [19] WEI J, HOU R, XI Y, et al. The association and dose-response relationship between dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of CHD: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Br J Nutr*, 2018, 119(1): 83-89.
- [20] KONTOGIANNI M D, VLASSOPOULOS A, GATZIEVA A, et al. Flaxseed oil does not affect inflammatory markers and lipid profile compared to olive oil, in young, healthy, normal weight adults[J]. *Metabolism*, 2013, 62(5): 686-693.
- [21] CUNNANE S C, HAMADEH M J, LIEDE A C, et al. Nutritional attributes of traditional flaxseed in healthy young adults[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61(1): 62-68.