

# ω-3 不飽和脂肪酸與心血管疾病

吳承誌 藥師

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 張鐮璿

## 摘要

Omega-3 ( $\omega$ -3, n-3) 不飽和脂肪酸 (unsaturated fatty acids) 大部分存在海洋魚類與部分穀物，主要包含三種成分： $\alpha$ -亞麻油酸 ( $\alpha$ -linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳五烯酸 (docosapentaenoic acid, DHA)。藉由與細胞膜之嵌合與否，可以進一步穩定細胞膜及減少發炎介質生成，能有效延緩疾病進程。根據目前研究結果可知 omega-3 不飽和脂肪酸在心血管疾病的角色已然確立，適量補充可降低高血壓、動脈粥狀硬化、血脂異常等疾病之發生率，進一步達到較良好的預後。透過了解 omega-3 不飽和脂肪酸的作用機轉、臨床療效及使用注意事項，藥師可以依據病人身體狀況，提供病人一個安全又有效的選擇。

關鍵字：omega-3 不飽和脂肪酸、 $\alpha$ -linolenic acid (ALA)、eicosapentaenoic acid (EPA)、docosapentaenoic acid (DHA)、cardiovascular diseases

## 壹、前言

保健食品琳瑯滿目，櫃上各式各樣的營養品總是多到讓人難以選擇。然而，越來越多的研究發現，適當補充 omega-3 不飽和脂肪酸有助於維持人體健康及減少疾病發生率。研究發現，格陵蘭島 (Greenland) 愛斯基摩人 (Eskimos) 的飲食組成含有較大量的海豹、鯨魚等深海魚類，有較低的冠狀動脈疾病發生率<sup>1</sup>。本篇文章先透過了解 omega-3 不飽和脂肪酸的作用機轉，進一步論述 omega-3 不飽和脂肪酸對於心血管疾病的角色，輔以臨床試驗的結果，能更清楚勾勒此產品之好處。最後介紹治療指引中對於使用 omega-3 不飽和脂肪酸的建議，以證實適當

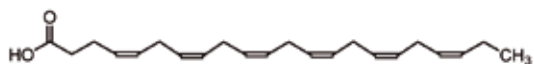
的補充可以有效改善疾病情形。

## 貳、Omega-3 不飽和脂肪酸簡介

不飽和脂肪酸指的是大於一個雙鍵的脂肪鏈有機酸，主要分成兩群： $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 脂肪酸。由於哺乳類動物無法藉由酵素作用將雙鍵加入在  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 的位子，故亞麻油酸 (linoleic acid) 和  $\alpha$ -亞麻油酸對於哺乳類來說，皆是必須的營養成份。一般而言，omega-3 不飽和脂肪酸負責供應成人一天所需熱量的0.2%<sup>2</sup>。

Omega-3 不飽和脂肪酸有三種主要的脂肪酸：富含於植物組織的  $\alpha$ -亞麻油酸以及大量存在海洋生物的 EPA 和 DHA。少量的 ALA 會經由一連串的酵素反應生成 EPA<sup>2</sup>。

$\alpha$ -亞麻油酸在體內轉換生成 EPA 的效率高達 8%，轉換成 DHA 的比例低<sup>3</sup>。EPA 也會進一步透過酵素反應生成 DHA，但是效率並不高（圖一）。絕大部份的 DHA 存在中樞神經系統與網膜，但亦可見其分佈於心臟與血管壁等其他部位<sup>2</sup>。



Docosahexaenoic acid (DHA) – 22:6n-3



Eicosapentaenoic acid (EPA) – 20:5n-3



Alpha-linolenic acid (ALA) – 18:3n-3

圖一 Omega-3 不飽和脂肪酸之結構與命名<sup>3</sup>

### 參、Omega-3 不飽和脂肪酸的生理作用

低濃度的 omega-3 不飽和脂肪酸可在不經代謝的情形下，產生藥理作用。由於不飽和脂肪酸對於鈉離子、鉀離子、鈣離子的立體阻隔效果 (steric interference)，omega-3 不飽和脂肪酸尚未與細胞膜嵌合前即可發揮抗心律不整的作用。此外，當 omega-3 不

飽和脂肪酸與細胞膜嵌合後，會改變脂質層的結構，進而改變細胞膜流動性，使得膜上荷爾蒙結合蛋白或細胞膜相關蛋白產生結構上的變化。此變化會使得活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 下降，改變促發炎 (proinflammatory) 和前粥狀硬化 (proatherogenic) 基因表現程度<sup>2</sup>。

### 肆、Omega-3 不飽和脂肪酸對心血管疾病的好處

透過流病學及人體與動物研究可證實 omega-3 不飽和脂肪酸的心臟保護效果<sup>4</sup>。整體而言，omega-3 不飽和脂肪酸可以透過許多機轉達到預防心血管疾病的目標。例如：預防心律不整、抗發炎特性、抑制細胞激素 (cytokines) 及誘導有絲分裂物質 (mitogens) 生成、刺激一氧化氮 (nitric oxide) 生成、抗血栓、減緩動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)、改善血脂異常<sup>1</sup> (表一)。以下透過各論詳述於後。

#### 一、血脂異常

Omega-3 不飽和脂肪酸能有效改善血脂異常情形而降低心血管疾病的風險。ALA

表一 ALA、EPA 及 DHA 之反應與可能之目標<sup>4</sup>

風險因子	生理學反應		可能之目標反應	
	ALA	EPA 及 DHA	ALA	EPA 及 DHA
血脂異常	降低總膽固醇、LDL 及 TG	增加 HDL 及 lipoprotein lipase 活性；減少 TG 與 TG lipase 活性	不明	正向調節 ApoE
高血壓	降低收縮壓		抑制 renin 分泌；thromboxane A2 生成	抑制 ACE 血管構造型修飾 抑制 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase 與 Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> 離子通道
發炎	減少前發炎反應性細胞激素與 arachidonic acid 之 LOX/COX 代謝產物		抑制 n-6 不飽和脂肪酸 (n-6 unsaturated fatty acid) 的代謝途徑與 EPA 和 DHA 衍生而來的 resolvins, protectins and maresins 的抗發炎作用	

的主要效果在於調整脂蛋白 (lipoproteins) 的表現；而 EPA 和 DHA 則能降低三酸甘油酯 (triglyceride, TG) 的合成<sup>4</sup>。脂蛋白脂解酶 (lipoprotein lipase) 和脂肪組織的三酸甘油酯解酶 (triacylglycerol lipase) 分別是催化三酸甘油酯轉換成脂肪酸和單醯基甘油 (monoacylglycerol) 轉換成脂蛋白 (lipoprotein) 的重要酵素。上述兩種酵素分別由 PPAR- $\alpha$  及 PPAR- $\gamma$  所調控。由於 omega-3 不飽和脂肪酸及其代謝物是 PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$  的強效配基 (ligands)，因此研究認為 omega-3 不飽和脂肪酸能調節體內脂質平衡<sup>4</sup>。

研究顯示，血脂正常及異常的族群一天補充20-50公克的亞麻籽 (flaxseed)，可降低總膽固醇和低密度膽固醇 (low-density lipoprotein, LDL) 的血中濃度。停經後婦女每天補充38-40公克磨碎的亞麻籽，亦可以降低脂蛋白-A (lipoprotein-A) 及載脂蛋白 (apolipoproteins-A 和 apolipoproteins-B1) 的濃度。使用 fluvastatin (80毫克/天) 的第二型糖尿病與混合性血脂異常的患者，一天補充4公克的 EPA+DHA，可有效降低三酸甘油酯、極低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL)，亦可提高高密度膽固醇 (high-density lipoprotein, HDL) 的濃度。在 AHEAD (Action for Health in Diabetes) 研究中發現，海洋性 omega-3 不飽和脂肪酸 (含 EPA+DHA) 的攝取與體內三酸甘油酯成反比關係，但和高密度膽固醇的相關性較低<sup>4</sup>。

## 二、血栓形成

海洋性 omega-3 不飽和脂肪酸具良好的抗血栓作用。主要是由於 EPA 抑制血小板內花生四烯酸 (arachidonic acid) 合成具有血小板凝集與血管收縮作用的血栓素 A2 (thromboxane

A2)。另外，服用魚油也會提高體內前列腺素 (prostacyclin) 的生成，prostacyclin 會使得血管舒張和減少血小板黏性<sup>1</sup>。

使用魚油可使形成的動脈粥狀硬化斑塊 (plaque) 減少血小板衍生生長因子 (platelet-derived growth factors) 和降低其信使 RNA (messenger RNAs) 的生成。由於動脈粥狀硬化導因於富含膽固醇的脂蛋白誘發細胞增生，有效地降低生長因子濃度即可減緩斑塊的生成<sup>1</sup>。

## 三、高血壓

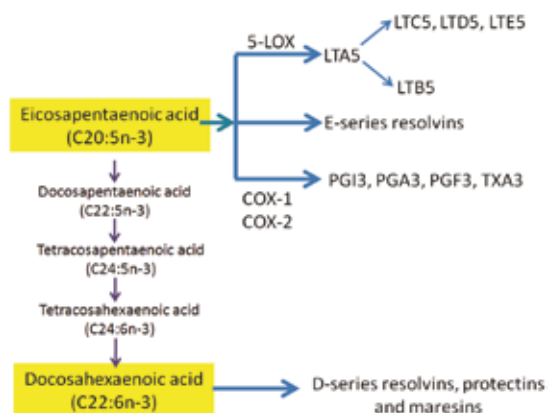
目前的研究顯示，omega-3 不飽和脂肪酸和血管張力素 II 接受器 (angiotensin II receptors) 的抑制效果有關。經由脂肪氧化酶 (lipoxygenase, LOX) 和環氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 反應路徑生成的 EPA 代謝物，也具有拮抗血管張力素 II (angiotensin II) 的血管收縮作用。內皮系統功能被破壞而出現異常的血管舒張能力也是造成血壓升高的原因之一。EPA 和 DHA 的補充可以藉由與細胞膜的嵌合修復原本受損的內皮系統，以回復內皮控制血管節律的能力。另有研究發現，EPA 和 DHA 也會抑制  $\alpha 1$  受器相關的血管收縮作用<sup>4</sup>。

## 四、發炎

Omega-3 不飽和脂肪酸會跟花生四烯酸競爭生成促發炎介質 (proinflammatory mediators)。雖然促發炎介質在適當濃度下對於控制體內的感染情形有益，但是長期不正常的分泌會導致體內慢性發炎，進一步誘發心血管疾病。Omega-3 不飽和脂肪酸會抑制發炎介質和纖維化因子 (fibrotic mediators) 包括 c-反應蛋白 (c-reactive protein, CRP)、白介素 (interleukins)、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、基質金

屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases)。最新的研究指出自  $\omega$ -3 不飽和脂肪酸衍生出的新物質 resolvin 是其抗發炎的關鍵因素 (圖二)。透過體外試驗和動物實驗可了解 resolvin 抗發炎機制是抑制 TNF- $\alpha$  和白介素-13 以及減少發炎細胞的募集 (recruitment) 作用<sup>4</sup>。

研究顯示，有運動習慣的族群每天攝取 2224 毫克的 EPA 和 2208 毫克的 DHA 六個月可以減少 CRP 和 TNF- $\alpha$  的濃度。另一研究指出，血脂異常的病人使用 EPA 和 DHA 六個月，亦發現基質金屬蛋白酶、纖維蛋白原 (fibrinogen) 等發炎介質<sup>4</sup>。



圖二 不飽和脂肪酸之代謝途徑<sup>2,4</sup>

## 伍、治療指引建議

美國心臟學會 (American Heart Association, AHA) 於 2003 年針對  $\omega$ -3 不飽和脂肪酸的使用提出臨床建議。Omega-3 不飽和脂肪酸中的 ALA 比起 EPA 和 DHA 而言，較不具臨床療效。指引中亦指出一天攝取 0.5-1.8 克的 EPA+DHA 能夠有效降低心臟相關疾病死亡率及總死亡率。然而，一天攝取 1.5-3 克的 ALA 被認為有好處，但尚需相關的前瞻性或隨機的臨床試驗證實其臨床效果<sup>5</sup>。

對於患有冠狀心臟疾病的病人，美國心臟學會建議一天大約需要補充 1 克的 EPA+DHA。此外，三酸甘油酯偏高的族群，可經由補充 DHA+EPA 獲得改善。一天 2-4 克的 EPA+DHA 可降低三酸甘油酯 20-40%<sup>5</sup>。

## 陸、飲食相關建議

飲食方面，美國心臟學會建議成人至少每周需食用兩次魚類，以攝取足量的 EPA 和 DHA；由於 ALA 主要存在於植物中，故建議可食用豆腐或相關黃豆製品、胡桃 (walnuts)、亞麻籽補充 ALA<sup>5</sup>。

雖然魚油製品能有效降低心血管疾病的發生率，但是魚油的品質、製品類型及食物本身所含的其他成分皆有可能會影響到人體對於此成分的吸收率。魚油容易因為氧化反應而失去原本的活性，進而生成具有毒性的過氧化物。若是選擇直接補充單一成份的 EPA 或 DHA，其劑型設計、配方成分、包裝完善與否和架貯期長短都有可能影響到產品品質的優劣。一般而言，經由食物攝取或是直接使用製劑補充的效果相差不多。然而，有研究指出從食物中攝取到的 EPA 和 DHA 比從膠囊製品中吸收速率快<sup>3</sup>。

EPA 和 DHA 的補充也不可過量。過度補充 EPA 和 DHA 可能會使得血液的凝結功能變差，增加大量出血風險。針對同時使用抗凝血劑的族群，更需特別注意補充量是否過高<sup>3,5</sup>。

## 柒、結論

補充  $\omega$ -3 不飽和脂肪酸已經證實對於心血管疾病 (高血壓、動脈粥狀硬化、血脂異常) 有好處，也於美國心臟學會 2003 年發表的論文，正式列入治療指引內，由此

可見 omega-3 不飽和脂肪酸的好處與價值。除此之外，也有文獻指出 omega-3 不飽和脂肪酸對於腎臟疾病亦有治療潛力，包括甲型球蛋白腎病變 (IgA nephropathy)、多囊性腎臟病 (polycystic kidney disease)、狼瘡性腎炎 (lupus nephritis) 等腎絲球疾病，可見 omega-3 不飽和脂肪酸的好處不僅侷限於心血管疾病<sup>6</sup>。另外，除了透過食物攝取補充，許多民眾會選擇到藥局選購相關產品。民眾選擇產品前，輔以藥師的專業諮詢，可在考量病人固有用藥的情形下，提供病人最具體及最安全的建議。

#### 參考資料：

1. Connor WE: Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 171S-5S.
2. De Caterina R: n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2439-50.
3. McManus A, Merga M, Newton M: Omega-3 fatty acids. What consumers need to know. *Appetite* 2011; 57: 80-83.
4. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, et al: Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 372-387.
5. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: New Recommendations From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 151-152.
6. Fasswt RG, Gobe GC, Peake JM, et al: Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 728-742.

---

# The Benefits of ω-3 Unsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases

Cheng-Chih Wu, Lei-Yu Chang<sup>1</sup>

Department of Pharmacy, Chung Shan Medical University Hospital<sup>1</sup>

---

## Abstract

Omega-3 (ω-3) unsaturated fatty acids are mainly composed of α-linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosapentaenoic acid (DHA). Based on the available evidence, EPA and DHA are much more potent than ALA. With the elucidation and delineation on the mechanism of omega-3 unsaturated fatty acids, we can realize the benefits on cardiovascular disease (CVD) including hypertension, atherosclerosis, and dyslipidemia.

According to the guideline, supplementation of omega-3 unsaturated fatty acids is beneficial to those who are high risk groups or healthy ones. But, from viewpoints of pharmacists, we need to clarify some concepts to patients. For example, omega-3 unsaturated fatty acids cannot replace the anti-hypertensive agents or anti-hyperlipidemia agents use. Furthermore, it's important and essential to review patients' drug lists before offering advice to them. Only when we pharmacists understand the pros and cons of omega-3 unsaturated fatty acids, we can give the practical recommendation along with safety concerns.