



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目: DHA 和 EPA 在脂肪组织中缓解胰岛素抵抗的作用机制研究进展
作者: 雷慧敏, 杨铮, 李骄洋, 杨慧娣
收稿日期: 2025-08-13
网络首发日期: 2026-05-27
引用格式: 雷慧敏, 杨铮, 李骄洋, 杨慧娣. DHA 和 EPA 在脂肪组织中缓解胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260526.1422.002>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

DHA 和 EPA 在脂肪组织中缓解胰岛素抵抗的作用机制研究进展

雷慧敏^{1,2}, 杨铮¹, 李骄洋¹, 杨慧娣¹✉

(1 内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特 010100; 2 内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010100)

*通信作者 杨慧娣 (1980—), 女, 博士, 教授, 研究生导师, 研究方向: 能量代谢及其相关疾病机制研究。E-mail: yanghuidi1980@163.com

摘要 胰岛素抵抗 (IR) 在肥胖等相关代谢性疾病中起关键作用, 脂肪组织功能失调在其中扮演重要角色。近年来, n-3 多不饱和脂肪酸中的主要成分二十二碳六烯酸 (DHA) 和二十碳五烯酸 (EPA) 在缓解 IR 中发挥了重要作用, 受到了广泛关注。大量研究表明, DHA 和 EPA 可以通过多种机制对脂肪组织起到调节作用。本文从抗炎、抗脂代谢紊乱、糖尿病通路和肠道菌群等方面对 DHA 和 EPA 在脂肪组织中缓解 IR 的作用机制进行综述, 为进一步分析其缓解 IR 的分子机制提供理论依据, 并为基于 n-3 多不饱和脂肪酸缓解代谢性疾病的药物开发奠定理论基础。

关键词 DHA; EPA; 脂肪组织; 胰岛素抵抗

Research progress on the mechanism of DHA and EPA in alleviating insulin resistance in adipose tissue

LEI Huimin^{1,2}, YANG Zheng¹, LI Jiaoyang¹, YANG Huidi¹✉

(1. College of Basic Medical Sciences, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010100; 2. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010100)

Abstract Insulin resistance is important in obesity and other related metabolic diseases, with adipose tissue dysfunction playing an important role. In recent years, docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), the main components of n-3 polyunsaturated fatty acids, have received extensive attention for their effects in alleviating insulin resistance. Numerous studies have shown that DHA and EPA can regulate adipose tissue. This article provides a comprehensive review of the mechanisms by which DHA and EPA alleviate insulin resistance in adipose tissue, focusing on anti-inflammatory effects, lipid metabolism regulation, diabetic pathways, and gut microbiota interactions. The findings offer theoretical foundations for further investigation into the molecular mechanisms involved in insulin resistance mitigation by these compounds, establishing a theoretical basis for developing drugs targeting metabolic diseases using n-3 polyunsaturated fatty acids.

Key words DHA; EPA; adipose tissue; insulin resistance

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指胰岛素靶器官或组织 (骨骼肌、肝脏和脂肪) 的胰岛素敏感性下降, 胰岛素促进机体葡萄糖摄取和利用的效率下降, 胰岛素代偿性分泌增多的一种病理状态^[1]。IR 与多种代谢相关性疾病有关, 对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) 等肥胖相关疾病的发生和发展起到决定性作用, 被认为是慢性非传染性疾病 (non-communicable diseases, NCDs) 的共同土壤。脂肪组织功能障碍, 特别是脂肪组织炎症, 是 IR 发生的重要原因。二十二碳六烯酸

收稿日期: 2025-08-13

基金项目: 国家自然科学基金 (32160247); 内蒙古自然科学基金杰出青年项目 (2024JQ14); 内蒙古医科大学重点项目 (YKD2023ZD007); 内蒙古医科大学治学人才项目 (ZY20241301); 内蒙古医科大学创客培育项目 (101322025050)。

作者简介: 雷慧敏 (1999—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肥胖及其代谢性相关疾病机制研究。E-mail: lhm16635763230@163.com

网络首发时间: 2026-05-27 09:45:10 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260526.1422.002>

(docosahexaenoic acid, DHA; C22:6 n-3) 和二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA; C20:5 n-3) 是 n-3 长链多不饱和脂肪酸 α -亚麻酸的代谢产物, 为 n-3 多不饱和脂肪酸中的重要组成部分, 并且是人类自身不能合成的必需脂肪酸, 对 MASLD 具有很强的治疗潜力^[2]。DHA 和 EPA 主要从鲑鱼、沙丁鱼和鲭鱼等海洋生物或深海鱼类中提取^[3]。研究发现 n-3 多不饱和脂肪酸具有调节血液中的脂质、促进体内饱和脂肪酸的代谢、防止脂肪堆积、减轻炎症等作用, 且发现 DHA 和 EPA 对于缓解 IR 具有重要作用。为此, 本篇综述将从抗炎、抗脂代谢紊乱、糖尿病通路和肠道菌群等几个方面综述 DHA 和 EPA 调节脂肪组织 IR 的机制。

1 脂肪组织与 IR 的关系

1.1 脂肪组织功能障碍与 IR

脂肪组织功能障碍是 IR 和 T2DM 的重要病理生理基础, 肥胖状态下, 脂肪组织发生病理性扩张, 从而导致胰岛素信号通路受损、胰岛素敏感性降低、脂肪细胞因子失衡、炎症反应增加以及脂质代谢紊乱, 最终引发 IR。脂肪组织既是储存能量的场所, 又是一个活跃的内分泌器官, 可以分泌多种细胞因子和激素, 如瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和抵抗素等。这些因子在调节胰岛素敏感性、炎症反应和能量代谢中发挥着重要作用。脂肪细胞肥大大会导致脂肪分解失控, 释放大量游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), 这些 FFA 在肝脏和肌肉中积累, 进一步加剧 IR^[4]。研究发现, 利用人类诱导多能干细胞 (human induced pluripotent stem cell, iPSC) 构建微生理系统 (microphysiological system, MPS) 建立体外模型, 能够模拟脂肪细胞、肝细胞和促炎性巨噬细胞之间的相互作用, 表明脂肪细胞炎症会导致全身性 IR^[5]。脂肪组织功能障碍也会通过增强脂肪分解、调控脂肪因子分泌异常及细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 释放紊乱, 进而导致全身 IR。例如, 在高脂饮食诱导的 C57BL/6J 小鼠中甘油三酯和 FFA 浓度显著增加, 脂肪分解增强^[6]; 对高脂饮食喂养小鼠进行性腺脂肪组织切除术的相关研究证实, 性腺脂肪组织释放的外泌体 miR-222 会作用于胰岛素受体底物 1 的表达, 从而加剧肥胖诱发的 IR 进程^[7]。此外, 肥胖小鼠、瘦素基因缺陷 (ob/ob) 小鼠和瘦素受体缺陷 (db/db) 小鼠的白色和棕色脂肪组织中, 锌指蛋白 36 的表达显著降低, 进一步加重了 IR 的发展^[8]。也有研究表明, 肥胖小鼠脂肪组织中免疫球蛋白 G 异常蓄积可诱发慢性炎症和介导 IR 形成^[9]。一项针对 94 例体重指数低于 25 kg/m² 的日本非肥胖男性的临床研究显示, 脂肪组织的 IR 指数升高和脂联素水平降低与机体代谢异常密切相关^[10]。同时, 交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 活动的增强也被认为是导致肥胖相关 IR 的一个重要机制。长期的 SNS 过度激活会导致肾上腺素能抗性, 进一步加剧脂肪组织功能障碍和 IR。在肥胖个体中, SNS 过度激活导致去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 分泌增加, 增加的 NE 通过肾上腺素能信号与胰岛素作用对抗, 增加脂肪分解和肝脏葡萄糖生成, 最终诱导 IR 发生^[4]。

1.2 脂肪组织与其他代谢器官的交互作用

肝脏的糖脂代谢等功能与脂肪组织分泌多种脂肪因子 (如脂联素、瘦素等) 有着密切联系。脂联素和瘦素可以减少肝脏脂肪生成并激活肝脏中的脂肪酸 β 氧化^[11]。脂肪组织功能障碍会导致脂肪酸异位沉积在肝脏, 形成 MASLD。在一项临床研究中, 发现 382 例、年龄在 9~16 岁之间的 MASLD 青少年, 其血清中脂联素水平与 IR 指数呈显著负相关^[12]。动物实验发现, 脂联素激动剂 JT003 在高脂饮食诱导的 MASLD 小鼠模型和 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型中, 可以改善 IR 并抑制肝纤维化中肝星状细胞的活化, 减少肝脏脂肪变性^[13]; 岩藻多糖和岩藻黄素可以减轻 MASLD 小鼠的肝脏脂肪变性和炎症, 降低血清中瘦素水平, 提高脂联素水平^[14]。此外, 通过细胞实验发现, 岩藻多糖和岩藻黄素可以抑制在棕榈酸诱导的脂毒性环境下的 HepaRG 细胞脂质积累和炎症因子表达^[14]。

脂肪因子和细胞因子是调节骨骼肌与脂肪组织之间相互作用的主要信号分子。LIU 等^[15]以 4 周龄雄性野生型小鼠和 SESN2 基因敲除小鼠作为研究对象, 同时利用 C2C12 小鼠骨骼肌细胞系作为体外模型, 发现球状脂联素上调 SESN2 蛋白的表达, 促进肝激酶 B1 的活化, 增强腺苷酸活化蛋白激酶

(AMP-activated protein kinase, AMPK) 的活性, 加强骨骼肌中的葡萄糖摄取, 改善骨骼肌的胰岛素敏感性。在大鼠 L6 骨骼肌细胞模型中也发现脂联素受体激动剂 ALY688 显著激活 AMPK、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路, 增强葡萄糖摄取和脂肪酸 β 氧化, 改善骨骼肌细胞的胰岛素敏感性^[16]。脂肪衍生的炎症细胞因子已被证明可以抑制胰岛素信号转导, 并损害肝脏和骨骼肌中的糖脂代谢^[17]。在运动中骨骼肌产生肌肉因子 (如鸢尾素、白细胞介素 (interleukin, IL) -6 和白血病抑制因子) 激活 p38 MAPK 通路, 促进产热相关基因的表达, 改善骨骼肌的糖代谢和脂代谢^[18]。有氧训练 8 周的小鼠其骨骼肌分泌的细胞因子 IL-1 β 水平降低、IL-10 水平增加, 抑制了骨骼肌中的慢性炎症反应^[19]; 作为肌细胞因子的 IL-6, 在小鼠运动过程中激活 AMPK, 从而增强了小鼠骨骼肌中的葡萄糖摄取, 改善了胰岛素信号传导和葡萄糖代谢^[20]。

脂肪组织分泌的脂肪因子可调节胰腺 β 细胞的功能及胰岛素分泌。慢性肥胖和 IR 会导致脂肪组织释放过量的脂肪酸和炎症因子, 导致胰腺 β 细胞功能障碍和细胞凋亡。研究表明, 在饲喂不同热量食物的雌性卵巢切除 C57BL/6J 小鼠 IR 模型中, 发现非诺贝特可以通过抑制胰腺脂质积累, 减少胰腺和内脏脂肪组织中的 CD68⁺巨噬细胞, 进而改善 IR^[21]。同时, 饲喂高脂饮食以及添加富含果糖饮料的 Wistar 大鼠脂肪细胞面积增加, 胰腺和脂肪组织中的炎症细胞因子增加^[22]。

脂肪组织分泌的外泌体通过自分泌、旁分泌和内分泌的方式, 介导全身组织器官间的信息交流。PAN 等^[23]发现在肥胖小鼠脂肪细胞分泌的外泌体中, miRNA-34a 的表达水平显著升高, 其通过靶向 Krüppel 样因子 4, 抑制 M2 型巨噬细胞极化, 促进 M1 型巨噬细胞极化, 加剧脂肪组织炎症。此外, 外泌体可以作用于肝脏、肌肉等组织中影响糖脂代谢、蛋白质代谢等多种过程。研究人员从肥胖小鼠和 miR-141-3p 敲低的正常小鼠中提取外泌体, 并作用于小鼠 AML12 肝细胞, 发现其能够抑制肝细胞的胰岛素敏感性和葡萄糖摄取, 介导 IR 发生^[24]。从高脂饮食喂养小鼠的脂肪组织中提取的外泌体作用于 C2C12 肌肉细胞和 AML12 肝细胞, 发现 AML12 细胞中甘油三酯积累和葡萄糖摄取显著增加, C2C12 细胞的葡萄糖摄取减少, 表明肥胖条件下的外泌体通过携带特定的 miRNA 和蛋白质, 调节骨骼肌和肝细胞的代谢功能, 影响胰岛素敏感性和脂质代谢^[25]。

2 DHA 和 EPA 缓解 IR 的机制

2.1 抗炎作用

发生 IR 的重要原因之一是炎症的产生, 由脂肪组织产生的炎症因子和脂肪细胞因子通过调节炎症反应进而影响胰岛素作用过程, 炎症因子也可与氧化应激过程相互作用加重 IR。DHA 和 EPA 是公认的抗炎和免疫调节剂^[26]。研究表明, DHA 和 EPA 能够通过激活小鼠脂肪组织 G 蛋白偶联受体 120 (G-protein-coupled receptor 120, GPR120) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 通路, 减少炎症因子的分泌, 特别是 DHA 在减少炎症方面表现出更强的效果^[27]。DHA 和 EPA 还增加了抗炎细胞因子 IL-10 的产生, 减少炎症反应^[28]。在临床试验中, 12 例 25~45 岁墨西哥肥胖女性在接受 1 个月 n-3 多不饱和脂肪酸 (3.5g EPA 和 1.75g DHA) 的干预后, 改善了外周血单个核细胞线粒体功能障碍, 并降低了促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 的表达^[29]。此外, DHA 和 EPA 还是合成特异性促炎症消退介质 (specialized pro-resolving mediators, SPMs) 的底物, 这些专用的 SPMs^[30], 如消退素 (resolvins, Rvs)、保护素 (protectins, PDs) 和噬消素 (maresins, MaRs) 能够发挥积极的抗炎作用。SPMs 通过高度协调的主动调控机制促进炎症消退, 进而介导组织修复与愈合, 并最终恢复组织稳态^[31]。PAL 等^[32]通过对 EPA 衍生的内源性抗炎介质消退素 E1 在饮食诱导肥胖 (diet-induced obesity, DIO) 小鼠模型中的研究发现, 其通过激活 ERV1/ChemR23 受体能够改善胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性。在 DIO 小鼠中发现 MaR1 可以减少白色脂肪组织中促炎性 M1 巨噬细胞表型标志物 Cd11c 的表达, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达, 并上调葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter protein type-4, GLUT4) 和脂联素的表达; 在 ob/ob 小鼠中 MaR1 可以增加脂联素的表达, 这表明 MaR1 可能通过

调节炎症信号通路,改善肥胖小鼠的胰岛素敏感性,并减轻脂肪组织的炎症反应^[33]。

2.2 脂质代谢调节

AMPK 是一种调节能量平衡的蛋白激酶,其依赖的信号通路在脂质代谢相关调控中发挥重要作用。当 AMPK 被激活时,它能促进 GLUT4 易位、增强线粒体自噬,并抑制胆固醇和脂肪酸合成。YANG 等^[34]在 3T3-L1 脂肪细胞中发现, DHA 可以导致 AMPK 磷酸化的剂量依赖性增加;在 C57BL/6J 小鼠中发现 DHA 通过激活 AMPK 抑制内质网应激,进而显著改善高脂饮食诱导的 IR。再者, AMPK 还可以参与 EPA 的抑制脂肪分解作用, LORENTE-CEBRIÁN 等^[35]在原代大鼠脂肪细胞和 3T3-L1 脂肪细胞中使用 AMPK 激活剂 5-氨基咪唑-4-甲酰胺-1-β-D-核糖呋喃核苷时,发现 EPA 的抑制脂肪分解作用增强;使用 AMPK 抑制剂化合物 C 时, EPA 的抑制脂肪分解作用被阻断; EPA 还能够刺激激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 在丝氨酸-565 位点的磷酸化,减少脂肪分解。在草鱼中添加不同含量的 DHA 饲料,能够显著降低甘油三酯和胆固醇的含量,增加 AMPK 的磷酸化水平,调节脂质代谢^[36]。此外, MaR1 可以增加 ob/ob 小鼠白色脂肪组织中蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和 AMPK 的磷酸化,改善胰岛素敏感性^[33]。然而,高脂饮食+EPA/DHA 饲喂的小鼠中,敲除肌源性 IL-6 基因后, EPA 调节脂质代谢的作用减弱,各组小鼠脂肪组织中 AMPK/STAT3 信号通路无显著差异,表明 EPA 对脂质代谢紊乱的预防作用依赖于肌源性 IL-6 在脂肪组织中介导增强的 AMPK/STAT3 信号通路^[37]。

DHA 和 EPA 对脂质代谢相关基因也具有调控作用。DHA 和 EPA 可以调节脂肪细胞中的脂质合成和分解过程,谭伟烽等^[38]在 3T3-L1 脂肪细胞中发现不同浓度 DHA 和 EPA 均能增加甘油三酯含量;适宜浓度的 DHA 和 EPA 能够上调促脂质合成相关基因,如固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)、ACC 和脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 的表达,其中 DHA 的效果更为显著。此外,各浓度 DHA 和 EPA 均能降低脂肪分解相关基因,如 HSL 的表达,减少 FFA 的释放,从而改善 IR。BAKONDI 等^[39]用 EPA 处理 3T3-L1 脂肪细胞时,发现脂质积累减少,脂滴体积显著减少。此外,研究显示补充 DHA 可以降低小鼠皮下脂肪组织中脂肪细胞的平均大小,增加脂肪分解基因 HSL 和脂肪三酰甘油脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 的表达,并增加脂肪酸氧化基因肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 和酰基辅酶 A 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase, ACOX1) 的表达,减少脂肪细胞的脂质积累^[40]。在临床研究中, REYES-BARRERA 等^[41]将 36 例健康受试者纳入实验,使用问卷的方式分析饮食习惯,通过活检获取其皮下脂肪组织对炎症和葡萄糖代谢标志物进行量化,结果显示 DHA 和 EPA 能够提升脂联素水平,降低瘦素水平,改善胰岛素敏感性,进而调节脂质代谢。

2.3 调节胰岛素信号通路

n-3 多不饱和脂肪酸可以作为 GPR120 和 PPAR γ 激动剂促进脂肪生成以及葡萄糖的摄取和利用,改善胰岛素敏感性。GPR120 参与多种胰岛素相关的生理过程,如糖脂代谢、炎症和血管生成。GPR120 激活后可以启动胰岛素信号通路中的下游分子,调节脂肪细胞的胰岛素敏感性^[42]。PPAR γ 是核受体超家族的一员,是脂肪生成、糖脂代谢、胰岛素敏感性和炎症反应的关键调节因子。已有研究表明,在巨噬细胞特异性 GPR120 敲除 (MKO) 小鼠或脂肪细胞特异性 GPR120 敲除 (AKO) 小鼠中, GPR120 可通过巨噬细胞发挥抗炎作用,同时与 PPAR γ 共同提高胰岛素敏感性^[43]。一项为期 12 周服用鱼油胶囊的双盲随机对照试验发现, DHA 和 EPA 可以提高脂联素水平,改善胰岛素敏感性^[44]。SONG 等^[45]用不同剂量的 DHA、EPA 和 PPAR γ 抑制剂 GW9662 处理 3T3-L1 脂肪细胞,发现 DHA 和 EPA 能够通过调控 PPAR γ 及其磷酸化水平,上调脂联素表达,改善胰岛素敏感性。YANG 等^[27]利用 4 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠 (给予添加质量分数 1%、2%、4% DHA 或 EPA 的高脂饲料 IR 模型) 和 3T3-L1 前脂肪细胞进行体内实验和体外实验,发现 DHA 可以直接通过激活 GPR120 和 PPAR γ 改善脂肪细胞的 IR, EPA 通过激活 PPAR γ 直接改善脂肪细胞的 IR, DHA 的预防作用比 EPA 更有效。其他学者也发现在脂肪细胞和巨噬细胞共培养模型中, DHA 通过 GPR120 和 PPAR γ 信号通路能够直接改善脂肪细胞的 IR^[46]。然而 GRIGOROVA 等^[47]的研究得出了与之相反的结论,使用 60

$\mu\text{mol/L}$ DHA 和棕榈酸对 3T3-L1 前脂肪细胞进行处理,发现 DHA 通过抑制 *GPR120* 和 *PPAR γ* 基因表达进而抑制脂肪生成、分解和葡萄糖摄取。该团队后续研究进一步表明,在未成熟脂肪细胞中,60 $\mu\text{mol/L}$ DHA 处理可显著下调 *PPAR γ* 表达,使脂质积累和葡萄糖摄取分别降低 56%和 44%;而在成熟脂肪细胞中,*PPAR γ* 表达无明显改变,DHA 反而促进脂质动员^[48]。此外,MARTINS 等^[49]和 NARTEY 等^[50]的研究均证实 EPA 可抑制 3T3-L1 脂肪细胞分化和脂肪生成,但机制有所不同,前者认为 EPA 与 DHA 通过抑制 *PPAR γ* -CIDEA 通路起作用,后者则发现 EPA 是通过减弱 *PPAR γ* 活性、转而激活蛋白激酶 A/环氧化酶-2 信号通路来实现的。为此,有必要进一步通过体内实验,全面阐明 DHA 和 EPA 在 *GPR120* 和 *PPAR γ* 信号通路上的作用机制。

DHA 和 EPA 还能通过激活胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和 AKT 等关键信号通路,提高胰岛素敏感性。在细胞内,胰岛素与胰岛素受体结合发生自磷酸化,激活酪氨酸激酶活性。磷酸化的 IRS 招募并激活 PI3K,PI3K 催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3),PIP3 将 AKT 募集到质膜,被 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2) 磷酸化并激活,进而磷酸化代谢组织中的各种下游底物,从而在骨骼肌、肝脏和脂肪组织中引发胰岛素依赖性的合成代谢,促进葡萄糖转化为糖原和甘油三酯等能量储备。研究表明,在饲喂 DHA/EPA 饲料的 4 周龄雄性 129;C57BL/6 混合遗传背景小鼠体内以及使用不同浓度的 DHA/EPA 处理的 3T3-L1 细胞中,均发现含亚甲基桥的 DHA/EPA 能够对色氨酸残基发生脂肪酸酰化修饰,能够促进 DHA 和 EPA 激活 PI3K/AKT 信号通路,促进葡萄糖摄取^[51]。在 3T3-L1 前脂肪细胞中发现 DHA 和 EPA 均能以剂量依赖的方式显著促进 AKT 磷酸化,动态促进胰岛素刺激的 GLUT4 囊泡转位,并通过特异性调节囊泡相关膜蛋白 2 (vesicle-associated membrane protein 2, VAMP2) 的表达,促进囊泡与质膜的对接和融合,进而改善 IR^[52]。使用高脂饮食喂养 *fat-1* 转基因小鼠,发现其内源性合成 n-3 多不饱和脂肪酸使 IR 得到改善,减弱了脂肪组织中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体的激活,并抑制了 IL-1 β 的分泌。在 3T3-L1 前脂肪细胞中,高糖诱导硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 表达并激活 NLRP3 炎性小体,n-3 多不饱和脂肪酸中的主要成分 DHA 通过 PI3K/AKT 通路下调 TXNIP 表达来改善这一过程^[53]。

2.4 肠道菌群调节

肠道菌群及其代谢产物对机体糖脂代谢的影响,是其调节机体代谢作用的重要途径^[54]。膳食脂肪中的饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸以及多不饱和脂肪酸对肠道菌群组成具有不同的影响,形成不同的肠道微生态。研究发现,血液中 n-3 多不饱和脂肪酸的浓度与人体肠道菌群的丰富程度呈正相关^[55]。且 n-3 多不饱和脂肪酸可以直接调节肠道菌群的多样性和丰度^[56]。ZHANG 等^[57]在多囊卵巢综合征小鼠中发现 n-3 多不饱和脂肪酸可改善雄激素诱导的肠道菌群失调。

也有研究表明 DHA 和 EPA 可以增加产短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 的细菌丰度,促进胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide, GLP-1) 的分泌,激活胰岛素信号通路,减少全身性炎症,改善胰岛素敏感性^[58]。例如,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中分别饲喂 DHA 和 EPA,发现二者均能增加乳酸杆菌及其它 SCFAs 产生菌的丰度,同时减少脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 产生菌的丰度,减轻脂肪组织炎症,上调 GLUT4 和 AKT 磷酸化水平,改善胰岛素敏感性^[59]。BALB/c 小鼠灌胃给予不同剂量的 n-3 多不饱和脂肪酸 (30 mg、60 mg 和 90 mg),发现不同剂量的 n-3 多不饱和脂肪酸对肠道菌群和免疫力的影响存在显著差异,高剂量 (60 mg 和 90 mg) 的补充效果优于低剂量 (30 mg)^[60]。此外,雄性 C57BL/6J 肥胖小鼠分别给予富含 n-3 多不饱和脂肪酸的脂肪饮食 (脂肪供能比 11%) 和普通高脂饮食,发现富含 n-3 多不饱和脂肪酸的脂肪饮食 (脂肪供能比 11%) 能够增加双歧杆菌的丰度,减少螺旋体的丰度,从而减轻中性粒细胞浸润,降低 IL-1 β 表达,改善胰岛素敏

感性^[61]。

3 结果与展望

IR、T2DM、MASLD 等多种代谢性相关疾病发生的重要诱因之一是脂肪组织的过度堆积或功能失调,已有大量研究证实 DHA 和 EPA 在缓解 IR 方面具有重要作用,但其具体的分子机制和临床应用仍面临诸多挑战。首先,DHA 和 EPA 的作用机制既有重叠又有差异,目前对二者特异性信号通路的认识仍不全面。例如,多数研究指出 DHA 在激活 GPR120 和抗炎方面效果更强,而 EPA 在依赖肌源性 IL-6 调节脂代谢方面可能具有独特作用^[28, 39],但其深层原因尚未阐明。甚至有研究发现 DHA 在特定条件下会抑制脂肪生成和葡萄糖摄取^[49],这种矛盾的结论表现出二者作用机制的复杂性,可能受细胞类型、补充剂量及代谢环境等多种因素影响。其次,现有研究多聚焦于动物模型和细胞实验,缺乏强有力的临床试验数据来明确 DHA 和 EPA 在人体中的最佳补充剂量、比例及长期效应。再者,DHA 和 EPA 本身水溶性差、易氧化,其生物利用度较低,如何通过递送系统(如纳米乳液、磷脂复合物等)提高其在靶组织、靶器官的富集效率,是将其转化为有效干预措施的关键技术瓶颈。

未来致力于在以下几个方面取得突破。首先,深化其机制研究,利用脂肪组织特异性敲除模型、单细胞测序及类器官等前沿技术,深入解析 DHA 和 EPA 在脂肪细胞及其免疫微环境中各自独特的信号网络,特别是它们在调节胰岛素信号通路、线粒体功能与巨噬细胞极化中的精细作用。明确其剂量与比例,设计和实施大规模、长周期的随机对照临床试验,以确定在不同人群(如不同代谢表型、年龄和性别)中,DHA 和 EPA 缓解 IR 的最佳剂量和黄金比例,为实现个性化营养干预提供依据。其次,克服其应用瓶颈,积极开发新型递送系统,例如基于纳米技术的载体或将其与磷脂结合,以提高 DHA 和 EPA 的稳定性、靶向性和生物利用度,增强其临床疗效。最后,拓展研究维度,加强关于 DHA 和 EPA 如何通过“肠道菌群-脂肪组织轴”调节全身代谢的研究,明确其关键代谢产物(如 SPM、SCFAs 等)在此过程中的中介作用,为通过多靶点调控代谢提供新思路。

总之,系统地揭示 DHA 和 EPA 改善 IR 的精确机制,并解决其临床应用中的关键技术问题,将为开发以 n-3 多不饱和脂肪酸为基础的精准营养策略和新型药物开辟广阔前景。

参考文献:

- [1] CZECH M P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. Nat Med, 2017, 23(7): 804-814.
- [2] 安晓羽, 杨慧娣. N-3 多不饱和脂肪酸对非酒精性脂肪肝病的治疗作用 [J]. 生理科学进展, 2020, 51(2): 157-160, F0003.
- [3] AN X Y, YANG H D. Therapeutic effect of N-3 polyunsaturated fatty acids on nonalcoholic fatty liver disease [J]. Prog Physiol Sci, 2020, 51(2): 157-160, F0003.
- [4] DE BUS I, WITKAMP R, ZUILHOF H, et al. The role of n-3 PUFA-derived fatty acid derivatives and their oxygenated metabolites in the modulation of inflammation [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2019, 144: 106351.
- [5] SAKAMOTO K, BUTERA M A, ZHOU C, et al. Overnutrition causes insulin resistance and metabolic disorder through increased sympathetic nervous system activity [J]. Cell Metab, 2025, 37(1): 121-137..
- [6] QI L, GROEGER M, SHARMA A, et al. Adipocyte inflammation is the primary driver of hepatic insulin resistance in a human iPSC-based microphysiological system [J]. Nat Commun, 2024, 15: 7991.
- [7] SU Y, REN J, ZHANG J, et al. *Lactobacillus paracasei* JY062 alleviates glucolipid metabolism disorders via the adipoinular axis and gut microbiota [J]. Nutrients, 2024, 16(2): 267.
- [8] LI D, SONG H, SHUO L, et al. Gonadal white adipose tissue-derived exosomal miR-222 promotes obesity-associated insulin resistance [J]. Aging, 2020, 12(22): 22719-22743..
- [9] HU Y, HAI J, TI Y, et al. Adipose ZFP36 protects against diet-induced obesity and insulin resistance [J]. Metabolism, 2025, 164: 156131.
- [10] YU L, YANG Y X, GONG Z, et al. FcRn-dependent IgG accumulation in adipose tissue unmasks obesity pathophysiology [J]. Cell Metab, 2025, 37(3): 656-672.e7.
- [11] KIYA M, TAMURA Y, TAKENO K, et al. Adipose insulin resistance and decreased adiponectin are correlated with metabolic abnormalities in nonobese men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(5): e2228-e2238.
- [12] RAJESH Y, SARKAR D. Association of adipose tissue and adipokines with development of obesity-induced liver cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2163.
- [13] LIU B, ZHENG H, LIU G, et al. Adiponectin is inversely associated with insulin resistance in adolescents with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2022, 22(6): 631-639.
- [14] XU H, ZHAO Q, SONG N, et al. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis [J]. Nat Commun, 2020, 11: 5807.
- [15] SHIH P H, SHIUE S J, CHEN C N, et al. Fucoindan and fucoxanthin attenuate hepatic steatosis and inflammation of NAFLD through modulation of leptin/adiponectin axis [J]. Mar Drugs, 2021, 19(3): 148.
- [16] LIU X, YANG Y, SHAO H, et al. Globular adiponectin ameliorates insulin resistance in skeletal muscle by enhancing the LKB1-mediated AMPK activation via SESN2 [J]. Phys Med Health Sci, 2023, 5(1): 34-41.

- [16] SUNG H K, MITCHELL P L, GROSS S, et al. ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(2): C151-C163.
- [17] KOJTA I, CHACIŃSKA M, BLACHNIO-ZABIELSKA A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1305.
- [18] TANG Y, WANG Y D, WANG Y Y, et al. Skeletal muscles and gut microbiota-derived metabolites: novel modulators of adipocyte thermogenesis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1265175.
- [19] LI N, SHI H, GUO Q, et al. Aerobic exercise prevents chronic inflammation and insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3730.
- [20] DE MENEZES LIMA V L, DE MELO MADUREIRA Á N, DE OLIVEIRA J R S. The role of IL-6 released during exercise to insulin sensitivity and muscle hypertrophy [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(18): 2419-2428.
- [21] LEE J, JEON S, LEE M, et al. Fenofibrate alleviates insulin resistance by reducing tissue inflammation in obese ovariectomized mice [J]. *Nutr Diabetes*, 2023, 13: 19.
- [22] MELO B P, ZACARIAS A C, OLIVEIRA J C C, et al. Thirty days of combined consumption of a high-fat diet and fructose-rich beverages promotes insulin resistance and modulates inflammatory response and histomorphometry parameters of liver, pancreas, and adipose tissue in Wistar rats [J]. *Nutrition*, 2021, 91: 111403.
- [23] PAN Y, HUI X, HOO R L C, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 834-849.
- [24] DANG S Y, LENG Y, WANG Z X, et al. Exosomal transfer of obesity adipose tissue for decreased miR-141-3p mediate insulin resistance of hepatocytes [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(2): 351-368.
- [25] KIM Y, SON T, PARK J, et al. Role of exosomes derived from adipose tissue under obese conditions in skeletal muscle and liver cells: commonalities and differences [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(23): 2200358.
- [26] PAROLINI C. The role of marine n-3 polyunsaturated fatty acids in inflammatory-based disease: the case of rheumatoid arthritis [J]. *Mar Drugs*, 2024, 22(1): 17.
- [27] YANG X, LI X, HU M, et al. EPA and DHA differentially improve insulin resistance by reducing adipose tissue inflammation—targeting GPR120/PPAR γ pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 130: 109648.
- [28] BURGER B, KÜHL C M C, CANDREVA T, et al. Oral administration of EPA-rich oil impairs collagen reorganization due to elevated production of IL-10 during skin wound healing in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 9119.
- [29] BORJA-MAGNO A I, FURUZAWA-CARBALLEDA J, GUEVARA-CRUZ M, et al. Supplementation with EPA and DHA omega-3 fatty acids improves peripheral immune cell mitochondrial dysfunction and inflammation in subjects with obesity [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 120: 109415.
- [30] BLAAUW R, CALDER P C, MARTINDALE R G, et al. Combining proteins with n-3 PUFAs (EPA + DHA) and their inflammation pro-resolution mediators for preservation of skeletal muscle mass [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 38.
- [31] SERHAN C N, LEVY B D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2657-2669.
- [32] PAL A, AL-SHAER A E, GUESDON W, et al. Resolvin E1 derived from eicosapentaenoic acid prevents hyperinsulinemia and hyperglycemia in a host genetic manner [J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 10640-10656.
- [33] MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ L, GONZÁLEZ-MUNIESA P, LAIGLESIA L M, et al. Maresin 1 improves insulin sensitivity and attenuates adipose tissue inflammation in ob/ob and diet-induced obese mice [J]. *FASEB J*, 2017, 31(5): 2135-2145.
- [34] YANG W, CHEN X, CHEN M, et al. Fish oil supplementation inhibits endoplasmic reticulum stress and improves insulin resistance: involvement of AMP-activated protein kinase [J]. *Food Funct*, 2017, 8(4): 1481-1493.
- [35] LORENTE-CEBRIÁN S, BUSTOS M, MARTI A, et al. Eicosapentaenoic acid inhibits tumour necrosis factor- α -induced lipolysis in murine cultured adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(3): 218-227.
- [36] HUANG X, SUN J, BIAN C, et al. Docosahexaenoic acid lessens hepatic lipid accumulation and inflammation *via* the AMP-activated protein kinase and endoplasmic reticulum stress signaling pathways in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) [J]. *Food Funct*, 2022, 13(4): 1846-1859.
- [37] XIE Q, MAO L, XIONG N, et al. EPA but not DHA prevents lipid metabolism disorders by regulating myogenic IL-6 in high-fat fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 139: 109815.
- [38] 谭伟烽, 黄洁, 李旭东, 等. DHA 和 EPA 调节 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗及糖脂代谢的作用差异 [J]. *营养学报*, 2022, 44(1): 57-63, 71.
- TAN W F, HUANG J, LI X D, et al. A comparative study on dha and epa in improving insulin resistance and glycolipid metabolism in 3t3-l1 adipocytes [J]. *Acta Nutr Sin*, 2022, 44(1): 57-63, 71.
- [39] BAKONDI E, JUNG T, MARG S, et al. Palmitic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in 3T3 adipocytes: impact on lipid storage and oxidative stress [J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2430882.
- [40] FÉLIX-SORIANO E, SÁINZ N, FERNÁNDEZ-GALILEA M, et al. Chronic docosahexaenoic acid supplementation improves metabolic plasticity in subcutaneous adipose tissue of aged obese female mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 111: 109153.
- [41] REYES-BARRERA J, MEDINA-URRUTIA A X, OSORIO-ALONSO H, et al. Self-reported dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids are associated with adipose tissue markers and glucose metabolism in apparently healthy subjects [J]. *Ann Hum Biol*, 2022, 49(7/8): 291-298.
- [42] JIA X, LIU W. Vaccarin improves insulin sensitivity and glucose uptake in diet-induced obese mice *via* activation of GPR120-PI3K/AKT/GLUT4 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 634: 189-195.
- [43] PASCHOAL V A, WALENTA E, TALUKDAR S, et al. Positive reinforcing mechanisms between GPR120 and PPAR γ modulate insulin sensitivity [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6): 1173-1188.e5.
- [44] SONG J, HU M, LI C, et al. Dose-dependent effects of fish oil on cardio-metabolic biomarkers in healthy middle-aged and elderly Chinese people: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3235-3243.
- [45] SONG J, LI C, LV Y, et al. DHA increases adiponectin expression more effectively than EPA at relative low concentrations by regulating PPAR γ and its phosphorylation at Ser273 in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Nutr Metab*, 2017, 14(1): 52.
- [46] WEI W, HU M, HUANG J, et al. Anti-obesity effects of DHA and EPA in high fat-induced insulin resistant mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12(4): 1614-1625.
- [47] GRIGOROVA N, IVANOVA Z, VACHKOVA E, et al. DHA-provoked reduction in adipogenesis and glucose uptake could be mediated by Gps2 upregulation in immature 3T3-L1 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13325.
- [48] GRIGOROVA N, IVANOVA Z, TACHEVA T, et al. DHA modulates Ppar γ gene expression depending on the maturation stage of 3T3-L1

- adipocytes at time of exposure [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(23): 11514.
- [49] MARTINS F F, AGUILA M B, MANDARIM-DE-LACERDA C A. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids lessen the expression of PPAR γ /Cidec affecting adipogenesis in cultured 3T3-L1 adipocytes [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(2): 151504.
- [50] NARTEY M N N, SHIMIZU H, SUGIYAMA H, et al. Eicosapentaenoic acid induces the inhibition of adipogenesis by reducing the effect of PPAR γ activator and mediating PKA activation and increased COX-2 expression in 3T3-L1 cells at the differentiation stage [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(8): 1704.
- [51] HU S H, HE X D, NIE J, et al. Methylene-bridge tryptophan fatty acylation regulates PI3K-AKT signaling and glucose uptake [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(11): 110509.
- [52] ZHANG Y, HE L, CHEN X, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote SNAREs mediated GLUT4 vesicle docking and fusion [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 101: 108912.
- [53] YU Q, WANG T, WANG F, et al. High n-3 fatty acids counteract hyperglycemia-induced insulin resistance in fat-1 mice *via* pre-adipocyte NLRP3 inflammasome inhibition [J]. *Food Funct*, 2021, 12(1): 230-240.
- [54] 梁源, 于瑞丽, 尹悦, 等. 肠道菌群及其代谢产物在糖脂代谢中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2019, 50(5): 321-325.
LIANG Y, YU R L, YIN Y, et al. Effects of gut microbiota and its metabolite in glucose and lipid metabolism [J]. *Prog Physiol Sci*, 2019, 50(5): 321-325.
- [55] HORIZOME A, OKUBO R, HAMAZAKI K, et al. Association between blood omega-3 polyunsaturated fatty acids and the gut microbiota among breast cancer survivors [J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(7): 751-758.
- [56] FU Y, WANG Y, GAO H, et al. Associations among dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids, the gut microbiota, and intestinal immunity [J]. *Mediat Inflamm*, 2021, 2021: 8879227.
- [57] ZHANG H, ZHENG L, LI C, et al. Effects of gut microbiota on omega-3-mediated ovary and metabolic benefits in polycystic ovary syndrome mice [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 138.
- [58] ZHUANG P, LI H, JIA W, et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids attenuate hyperglycemia through the microbiome-gut-organs axis in db/db mice [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 185.
- [59] ZHUANG P, ZHANG Y, SHOU Q, et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids differentially alter gut microbiome and reverse high-fat diet-induced insulin resistance [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(10): 1900946.
- [60] ZHU X, BI Z, YANG C, et al. Effects of different doses of omega-3 polyunsaturated fatty acids on gut microbiota and immunity [J/OL]. *Food Nutr Res*, 2025-08-13. <https://doi.org/10.29219/fnr.v65.6263>
- [61] PORTELA N D, GALVÁN C, SANMARCO L M, et al. Omega-3-supplemented fat diet drives immune metabolic response in visceral adipose tissue by modulating gut microbiota in a mouse model of obesity [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1404.