

# 基因治疗药物 Alipogene tiparvovec 的研究进展

徐洋<sup>1\*</sup>, 闫荟羽<sup>2</sup>, 陶婵娜<sup>2</sup>, 张四喜<sup>2#</sup>(1. 吉林省人民医院药学部, 长春 130000; 2. 吉林大学第一医院药学部, 长春 130000)

中图分类号 R452 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1579-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.49

**摘要** 目的: 为其他基因治疗药物的研发提供思路。方法: 查阅文献, 整理和归纳 Alipogene tiparvovec 药理学、毒理学、临床有效性和安全性相关研究进展。结果与结论: Alipogene tiparvovec 通过腺病毒载体(AVV1)将活性 LPL 基因(LPL<sup>SS47X</sup>)整合入肌细胞脱氧核糖核酸, 从而使这些肌细胞能产生正常数量的 LPL, 真正实现用外源正常基因替代缺陷基因治疗疾病的目的。临床研究显示, 一次性肌内注射单剂量本品, 可显著降低血液中的甘油三酯和乳糜微粒浓度, 临床症状和痛苦明显缓解, 腺炎发病率明显下降, 可有效治疗脂蛋白脂肪酶缺乏症及预防其并发症; 接受本品治疗的患者目前除局部的肌炎不良反应外, 未发现不可耐受的其其他严重不良反应。

**关键词** Alipogene tiparvovec; Glybera<sup>®</sup>, AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>; 药理学; 毒理学; 临床研究

脂蛋白脂肪酶缺乏症(LPLD), 又称家族性高乳糜微粒血症, 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 每百万人中有 1~2 例患者, 目前无法治愈。患者由于基因缺陷无法产生足够的脂蛋白脂肪酶(LPL), 使血液中的甘油三酯(TG)和乳糜微粒浓度升高, 最终导致后者在血液中积聚、堵塞血管, 易引发潜在致命性的急性胰腺炎或复发性胰腺炎, 同时易并发糖尿病和动脉粥样硬化等疾病<sup>[1]</sup>。

2012 年 11 月 2 日, Alipogene tiparvovec(G-lybera<sup>®</sup>, AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>) 终获欧盟委员会(EC)批准, 成为西方国家首个上市的基因治疗药物, 同时也是第一个获批用于治疗胰腺炎反复发作导致的 LPLD 的药物。向患者腿部肌肉内一次性注射单剂量(3×10<sup>11</sup> gc/ml)的 Alipogene tiparvovec, 疗效可持续 14~52 周, 有良好的长效性, 同时并未发现严重的不良反应。笔者现将国内外 Alipogene tiparvovec 相关资料进行综述, 以期为其

基因治疗药物的研发与应用提供一定的思路。

## 1 药理学研究

### 1.1 药物作用机制

Alipogene tiparvovec 通过腺病毒载体(AVV1)将活性 LPL 基因(LPL<sup>SS47X</sup>)整合入肌细胞脱氧核糖核酸(DNA), 从而使这些肌细胞能产生正常数量的 LPL, 真正实现了用外源正常基因替代缺陷基因治疗疾病的目的<sup>[2]</sup>。

### 1.2 临床前研究

随着 Alipogene tiparvovec 的剂量增加, LPL<sup>SS47X</sup> 转基因结合位点的数量也会增加<sup>[3-4]</sup>。有研究表明, 向 LPL 基因缺失小鼠肌肉内注射 AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>, 可使其血浆 TG 水平降低超过 95%, 且这种作用可持续超过 1 年并呈剂量依赖性; 当药物剂量达到 1×10<sup>13</sup> gc/kg 时, 小鼠高脂血症的症状完全消失, 同时血浆 TG 降至正常范围<sup>[5]</sup>。

## 参考文献

- [1] 曾聪彦, 梅全喜, 沈健, 等. 医院开展中药临床药学工作的实践[J]. 中医药管理杂志, 2013, 21(10): 1 027.
- [2] 梅全喜, 曾聪彦. 如何对待中药安全性问题[J]. 中国执业药师, 2008, (1): 17.
- [3] 梅全喜. 普及中药安全性知识, 提高医患对中药安全性的认识[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(1): 81.
- [4] 梅全喜. 普及中药安全性知识, 任重而道远[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(2): 1.
- [5] 梅全喜, 曾聪彦. 对中药安全性问题的探讨[J]. 中国药房, 2007, 18(12): 881.
- [6] 梅全喜, 曾聪彦. 试论中药现代化与中药安全性[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(2): 23.
- [7] 梅全喜, 曾聪彦. 中药注射剂安全合理使用之道[J]. 药品评价, 2010, 7(14): 10.
- [8] 周映夏, 梁晓雯. 专家给中药注射剂献计[N]. 中山日报, 2009-07-24(D1).
- [9] 曾聪彦, 梅全喜. 中药注射剂不良反应与应对[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 2-3.
- [10] 梅全喜, 曾聪彦. 中药注射剂不良反应速查[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 1.
- [11] 梅全喜, 曾聪彦, 沈健. 中药临床药学研究新进展[J]. 中国药房, 2013, 24(27): 2 584.
- [12] 梅全喜, 曾聪彦, 吴惠妃. 中药处方点评实施要点探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(15): 1 272.
- [13] 张建利. 西医开中成药应先学中医[N]. 中国中医药报, 2011-07-07(3).
- [14] 梅全喜. 新编中成药合理应用手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 4.
- [15] 梅全喜, 曾聪彦. 中药临床药学的现状与发展思考[J]. 中国药房, 2008, 19(36): 2 801.
- [16] 海霞, 曾聪彦. 专家呼吁重视发展中药临床药学[N]. 中国中医药报, 2013-12-11.

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床合理用药。电话: 0431-85595451。  
E-mail: xuyangsy86@sina.com

# 通信作者: 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药事管理与医院合理用药研究。E-mail: zhsixi@163.com。

(收稿日期: 2015-01-16 修回日期: 2015-02-28)

(编辑: 钟秋月)

Ross CJ等<sup>[6]</sup>的研究结果显示,给予低剂量AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>的LPL基因缺失小鼠组,注射部位腓肠肌局部LPL<sup>SS47X</sup>基因活性与正常小鼠组基本相当;而给予高剂量时,局部LPL<sup>SS47X</sup>基因活性组比正常小鼠组增加11倍( $P=0.01$ )<sup>[6]</sup>。此外,高剂量组LPL基因缺失小鼠组的蛋白表达量比低剂量组高14倍,两组LPL基因缺失小鼠组的蛋白表达量均比正常小鼠显著提高( $P<0.05$ )。研究发现与正常小鼠组相比,对LPL基因缺失的小鼠组肌肉注射剂量为 $8\times 10^{12}$  gc/kg的AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>,其血浆LPL值增加12倍,LPL的活性提高33%;而且,1周内LPL基因缺失小鼠的血浆TG水平显著降低,总胆固醇也降低92%,高密度脂蛋白(HDL)、胆固醇水平增加6倍,游离脂肪酸水平也处于正常范围内;若将剂量降低10倍,与正常小鼠相比,LPL基因缺失小鼠的血浆LPL值增加2倍,LPL的活性提高9%。

Rip J等<sup>[7]</sup>将ApoE转基因(ApoE2KI)的雌性小鼠分为两组,一组肌肉注射 $8\times 10^{12}$  gc/kg的Alipogelle tiparvovec,一组注射生理盐水,同时给这些小鼠静脉注射脂肪乳注射液,3个月后评价小鼠体内的血浆TG水平。与未接受治疗的ApoE2KI小鼠相比,接受治疗的小鼠体内LPL<sup>SS47X</sup>显著增加,血浆TG浓度降低20%( $P<0.05$ ),血浆TG清除速率加快2倍。研究小组为了继续研究AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>能否对抗LDL受体缺失小鼠的脂肪沉积性动脉硬化症,分别向低密度脂蛋白(LDL)受体缺失小鼠组注射AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>和生理盐水,4周后,开始接受12周的致动脉粥样硬化的饮食。虽然注射AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>的LDL受体缺失小鼠的总胆固醇水平或动脉粥样硬化症状无明显改变,但提高了血浆LPL<sup>SS47X</sup>水平,使血浆TG浓度减少了48%。

为了更准确模拟Alipogelle tiparvovec的临床疗效,学者们又研究了LPL<sup>SS47X</sup>在缺失LPL的猫模型中清除TG的速率和降低血浆TG浓度的能力。Ross C等<sup>[8]</sup>给雄性缺失LPL的猫肌肉注射AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>,剂量从 $1\times 10^7$  gc/kg到 $1.7\times 10^{12}$  gc/kg。当剂量大于 $5\times 10^{11}$  gc/kg时,1周内血脂异常症状完全消失,TG水平恢复至正常水平;最低剂量组TG水平降低了95%,显示出中等有效性;在 $4\times 10^{10}$  gc/kg到 $1\times 10^{12}$  gc/kg范围内,AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>的注射剂量与LPL<sup>SS47X</sup>的表达量呈正相关。

### 1.3 药动学

Rip J等<sup>[9]</sup>以C56BL/6小鼠为动物模型,进行关于Alipogelle tiparvovec组织分布的研究。向C56BL/6小鼠后腿的腓肠肌和内收肌注射Alipogelle tiparvovec,剂量分别为 $1\times 10^{11}$  gc/kg和 $1\times 10^{13}$  gc/kg,注射后第7、28、90天测定载体血浆含量和组织分布( $n=5$ )。结果,低剂量组注射7 d后,在肌肉、脾脏、肝脏、腹股沟淋巴结和骨髓中检测到载体DNA序列,但是90 d后,载体DNA序列仅可在腹股沟淋巴结和肝脏中检测到。虽然在低剂量组仅检测到少量的DNA序列,但组织分布情况与剂量无明显相关性。高剂量组注射7 d后,载体DNA在性腺中含量达到最高值,注射90 d后,载体DNA在性腺中的含量显著下降。但是低剂量组,载体DNA在性腺中浓度基本 $<10$  copies/ $\mu$ g,注射7 d后,在性腺中几乎检测不到载体DNA。高剂量组注射28 d后,在血浆中仍可检测到载体DNA,但载体血浆清除需要3~4 d。

Haddley K等<sup>[10]</sup>给予LPLD患者肌肉注射剂量分别为 $1\times 10^{11}$  gc/kg和 $3\times 10^{11}$  gc/kg的Alipogelle tiparvovec( $n=4$ ),并利用聚合酶链反应(PCR)定量测定载体序列在患者血浆、唾液、尿液和精液中的分布情况。结果,低剂量组血浆中载体序列的测

定值最高,但是以每周1~2个对数级减少;尿液中的载体序列在1周内被清除。载体序列在肌肉中的含量一直较高,但在精液中的含量非常低。

## 2 毒理学研究

Ross C等<sup>[8]</sup>给予LPL缺失小鼠肌肉注射剂量分别为 $8\times 10^{11}$  gc/kg和 $8\times 10^{12}$  gc/kg的Alipogelle tiparvovec,进行为期12周的观察。虽然检测到鼠血清淀粉蛋白A(mSAA)暂时升高,但不同剂量组LPL缺失小鼠均未发生毒性反应。LPL缺失的猫肌肉注射剂量分别为 $1\times 10^{11}$  gc/kg和 $1.7\times 10^{12}$  gc/kg的Alipogelle tiparvovec,检测到肌酸磷酸激酶(CPK)水平暂时性升高,3~4周达到最大值,但注射后8周可恢复至正常范围( $P<0.01$ )。此外,在一定范围内,在LPL缺失的猫体内抗LPL抗体产生的数量与Alipogelle tiparvovec剂量呈正相关;高/低剂量组的抗LPL抗体数量在6周时均达到最大值,但低剂量组可通过使用免疫抑制剂来抑制抗LPL抗体的产生。

Rip J等<sup>[9]</sup>向雌性和雄性C57BL/6小鼠肌肉注射Alipogelle tiparvovec,剂量分别为 $1\times 10^{11}$  gc/kg(低剂量)、 $1\times 10^{12}$  gc/kg(中剂量)、 $1\times 10^{13}$  gc/kg(高剂量),分别于注射后第7、28、90 d取血液和组织样品,进行药物毒理学研究。虽然90 d后,注射高剂量的C57BL/6雌鼠平均体质量减轻了30%,但是给予不同剂量的C57BL/6雌/雄小鼠均无死亡,且总体的健康状况基本良好。不同剂量组、不同时间点,样品的血液参数、血清临床化学和组织器官均无明显改变。给予高剂量的C57BL/6小鼠,在显微镜下观察第7天和第28天的脾脏组织样品,可见淋巴增生,脾脏白髓双核数量增加。注射后4 h,在血浆样品中可检测出mSAA含量升高,但是mSAA含量的增加只是暂时的,3 d内其检测值迅速下降。血浆样品中均可检测到高效价的抗AAV1的抑制性抗体,但是无证据表明这些抗体是特异性拮抗LPL<sup>SS47X</sup>。这也就是说,药物对C57BL/6小鼠的副作用主要为肌炎,给予高剂量Alipogelle tiparvovec的小鼠副作用为2级肌炎,表现为多病灶的弥散性的肌纤维变性,肌纤维再生,淋巴细胞浸润血管周围和组织内部。

Haddley K等<sup>[10]</sup>课题组以CD1小鼠为模型,研究Alipogelle tiparvovec的生殖毒性和胚胎的毒性。对4周以前交配的雌鼠(每组19~31只)后腿肌肉注射Alipogelle tiparvovec,剂量分别为 $1\times 10^{11}$  gc/kg(低剂量组)、 $1\times 10^{12}$  gc/kg(中剂量组)、 $1\times 10^{13}$  gc/kg(高剂量组),以生理盐水对照,CD1小鼠怀孕第18天被处死。52只胎儿体内均未检出载体DNA阳性,且无胎儿畸形。CD1小鼠无死亡率、无临床症状及食物消耗性副作用,体质量、器官质量、尸体解剖均无明显改变。尚无证据证明Alipogelle tiparvovec对生殖参数如怀孕次数、着床部位、性别比例、着床后流产、胎儿生存率有影响。

## 3 临床有效性研究

Stroes E<sup>[10]</sup>的课题组从18位遗传性LPLD且有胰腺炎病史的患者中筛选出8位入组,进行为期12周的I/II期临床研究。入组的8位患者患有严重的高TG血症(22.5~78.8 mmol/L),具有较低的LDL与HDL胆固醇水平和正常的总胆固醇水平,具有较低的肝酶化后的LPL活性。所有入组的患者均接受严格的低脂饮食,有可预期的胰腺炎发作。8位LPLD患者,平分两组,分别向两组患者腿部肌肉注射AVV-LPL<sup>SS47X</sup>  $1\times 10^{11}$  gc/kg、 $3\times 10^{11}$  gc/kg。3个月后,高剂量组患者的平均TG水平下降41%,低剂量组患者平均TG水平下降27%。4位患者(低剂量

组1位患者)的平均TG水平下降至预期的结果( $\leq 10$  mmol/L或降低40%)。注射后26~36周,高剂量组患者肌肉浆液中LPL活性和蛋白表达量显著增加。注射6个月后,在肌肉组织中检测到载体DNA和LPL<sup>SS47X</sup>表达,但是注射18~31个月后,疗效减弱。这可能是由于引起抗AAV1病毒壳体蛋白的免疫反应。上述研究结果为II期临床试验奠定了基础。

2011年9月,Alipogelle tiparvec进入开放性II期临床试验<sup>[1]</sup>。给予5位患者腿部肌肉注射剂量为 $1 \times 10^{12}$  gc/kg的AVV-LPL<sup>SS47X</sup>,这些患者在注射AVV-LPL<sup>SS47X</sup>前3d注射免疫抑制剂环孢素3 mg/(kg·d)+霉酚酸酯2 g/d,注射AVV-LPL<sup>SS47X</sup>30 min前注射甲泼尼龙(1 mg/kg)。所有患者均接受标准的液体饮食(含有13%的脂肪和游离脂肪酸成分,类似脂肪乳注射液),并加入3H-棕榈油酸作为标记物来评价游离脂肪酸水平。在治疗前,所有患者的平均血浆TG水平均高于对照组。14周后,4位的平均血浆TG水平呈下降趋势( $P=0.12$ )。治疗未影响空腹血浆游离脂肪酸和TG水平。餐后胰岛素水平不受Alipogelle tiparvec影响。Alipogelle tiparvec治疗后,所有患者餐后平均血浆TG水平和乳糜微粒水平分别降低60%和85%( $P<0.01$ )。此外,平均乳糜微粒,TG/总血浆TG的比例从0.64减小到0.15。未治疗前,所有患者的餐后血浆TG值和乳糜微粒3H活度曲线显著升高,直到进食后9h两者水平才达到峰值或稳态。治疗14周后,所有患者的餐后血浆TG值和乳糜微粒3H活度曲线明显下降,两者在9h内达到峰值或稳态( $P<0.01$ )。治疗后,24h餐后TG 3H曲线下面积减少了2倍,乳糜微粒含量下降了93%。

研究者对17位接受Alipogelle tiparvec治疗的LPLD患者,5位未经治疗的LPLD患者,腹痛或胰腺炎发作的次数进行了评估。接受治疗的患者,用药前,明确的腹痛的发作次数是73次,用药后发作次数仅为4次;可能的腹痛发作次数,用药前后分别为32次和1次。这相当于,接受治疗后,明确的腹痛发生次数降低了59%,可能的腹痛发生次数降低了62%~69%;而且,用药后,腹痛发作不需要入院治疗。有文献报道随访了参加临床试验的患者,经Alipogelle tiparvec治疗后,42个月内,每年断性胰腺炎发作的次数每位患者从0.33次降低至0.06次( $P<0.05$ )。据报道,与Alipogelle tiparvec治疗前第1次急性胰腺炎发作相比,治疗后急性胰腺炎的危险性显著降低,危及生命的急性胰腺炎的致死率降低了63%。

#### 4 临床安全性研究

根据目前的临床试验资料,均未发现Alipogelle tiparvec与治疗相关的严重的不良反应和剂量依赖性的毒性反应;对照组和Alipogelle tiparvec给药组的主要不良反应均是注射部位的局部反应。据I期临床试验组织分布试验结果显示,载体DNA仅持续存在于被注射的肌肉内,载体DNA序列含量在精液中非常低且暂时存在,因此载体DNA不太可能进入生殖细胞<sup>[4]</sup>。此外,Stroes E等的研究表明,Alipogelle tiparvec对血液学、临床化学参数、肌肉功能和脂肪含量均无影响。

Mingozzi F等<sup>[12]</sup>的临床试验结果显示,无证据表明有抗LPLSS47X转基因的特异性抗体产生,因此推断未发生由LPL转基因介导的T细胞或B细胞的免疫反应。但是,8位LPLD患者中的4位患者发生了AAV1病毒壳体引起的剂量依赖性的T细胞反应,激活了CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞,后续又产生了肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 $\gamma$ -干扰素。个别LPLD患者T细胞反应

增强发生于注射后2年。1位患者注射剂量为 $3 \times 10^{11}$  gc/kg的Alipogelle tiparvec 4周后,发生短暂的、无症状的血浆CPK水平升高,并持续数周;该患者LPL活性增加,TG水平下降,但不是持续性的,这是否与免疫反应有关尚不清楚。为此,Mingozzi F等<sup>[12]</sup>课题组进行了为期12周的联合应用环孢素和霉酚酸酯限制Alipogelle tiparvec的免疫反应的后续的研究。对于低剂量的Alipogelle tiparvec,合用免疫抑制剂的治疗可阻止T细胞激活,但对于高剂量的Alipogelle tiparvec,合用免疫抑制剂治疗仅可延迟T细胞的激活。总的来说,Alipogelle tiparvec在一定程度上表现出良好的安全性,暂时性的不良反应,特别在应用低剂量并合用免疫抑制剂时。

Gaudet D等<sup>[13]</sup>进行了一个为期2年的关于Alipogelle tiparvec有效性和长期安全性的研究。14位有胰腺炎病史的成年LPLD患者加入该项目,将其分为3组:组1( $n=2$ )和组2( $n=4$ )给予Alipogelle tiparvec  $3 \times 10^{11}$  gc/kg,组3( $n=8$ )给予Alipogelle tiparvec  $1 \times 10^{12}$  gc/kg,组2和组3在给予Alipogelle tiparvec的同时给予免疫抑制剂,持续给予12周。多数患者经药物治疗3~12周后,平均空腹血浆TG降低超过40%,并下降至正常范围,且2年内药物临床安全性良好。

#### 5 结语

综上所述,Alipogelle tiparvec在临床前和临床研究中均使用了AAV1型病毒载体和单次肌肉注射的给药方式,既保证了治疗疾病所需的药物浓度,又避免了重复给药引发免疫反应的风险;LPLD患者接受治疗后,临床症状和痛苦明显缓解,腺炎发病率显著下降,而且除局部的肌炎不良反应外,无不可耐受的其他严重不良反应。然而,Alipogelle tiparvec在欧盟的上市之路并非一帆风顺,部分是因为LPLD十分罕见,导致该药物的临床试验中仅邀请到27例患者参与,并没有严格遵循临床试验标准。因此,该药的疗效究竟如何仍是一个开放性课题。

#### 参考文献

- [1] Gaudet D, Méthot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(4):310.
- [2] Marco J. Gene therapy coming of age—prevention of acute pancreatitis in lipoprotein lipase deficiency through alipogene tiparvec[J]. *European Gastroenterology & Hepatology Review*, 2010, 6(1):48.
- [3] Anthony S, Wierzbicki A. Alipogene tiparvec: gene therapy for lipoprotein lipase deficiency[J]. *Expert Opin. Biol.*, 2012, 9(11):1.
- [4] Haddley K. Alipogene lipogene tiparvec for the treatment of lipoprotein lipase deficiency[J]. *Drugs of Today*, 2013, 49(3):161.
- [5] Gaudet D, Janneke DW, Karine T, et al. Review of the clinical development of Alipogene tiparvec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency[J]. *Atherosclerosis Supplements*, 2010, 11:55.
- [6] Ross CJ, Twisk J, Meulenberg JM, et al. Long-term correction of murine lipoprotein lipase deficiency with AAV1-mediated gene transfer of the naturally occurring LPL (S447X) beneficial mutation[J]. *Hum Gene Ther*,

# Omega-3 脂肪酸在防治人体疾病中的研究进展

谭 谔\*(武警重庆总队医院,重庆 400061)

中图分类号 R459.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1582-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.50

**摘要** 目的:为Omega-3脂肪酸用于防治人体疾病提供参考。方法:查阅文献,整理和归纳Omega-3脂肪酸在防治人体疾病中的最新研究进展。结果:Omega-3脂肪酸在维持人体内稳态环境、调节肠内肠外营养、调节免疫、抗肿瘤及抗心血管疾病方面具有积极作用。结论:Omega-3脂肪酸具有广泛的生物学活性及广阔的应用前景。

**关键词** Omega-3脂肪酸;肠内肠外营养;抗肿瘤;抗心血管疾病;抗抑郁;研究;进展

Omega-3脂肪酸的得名是由于在其分子结构的第3、4位碳原子之间有一个双键。在化学结构命名中,Omega-3脂肪酸属于多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid, PUFA),主要包括二十二碳六烯酸(C22:6, docosahexaenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸(C20:5, eicosapentaenoic acid, EPA)和 $\alpha$ -亚麻酸(C18:3, AA)<sup>[1]</sup>。其必须由食物供给,而在人体内不能合成,在食物中又以海洋生物中含量最多。Omega-3脂肪酸是免疫系统、内分泌系统及神经系统的重要组成部分,在神经系统中对神经递质的合成起着重要作用。另外,其在激素的释放及产生中可以调节释放因子而达到相应的活性。Omega-3脂肪酸在人体的正常发育和维持生长是必须的,该分子与人类健康密切相关。在人类恶性肿瘤、内分泌系统疾病、消化系统疾病及自身免疫性疾病、神经系统疾病如帕金森病、精神病、抑郁症等上都具有显著的作用,另外在防治心血管疾病中其作用也较为明显。本文对Omega-3脂肪酸在防治人体疾病中的最新研究进展进行综述,以利于其进一步应用。

## 1 Omega-6与Omega-3脂肪酸在维持人体内稳态环境中的作用

Omega-6脂肪酸代谢物是白三烯及前列腺素,是花生四烯酸的前体物质。与Omega-3脂肪酸一样,人体仅能通过食物

摄取,不能在体内合成。Omega-6脂肪酸与Omega-3脂肪酸都有较多的生物学活性,均参与了一些疾病的病理过程的发生和发展,以及正常的生理调节功能。在人体体内稳态环境的维持过程中,Omega-3及Omega-6脂肪酸起着重要的作用。在基因的调控与表达、细胞的膜质结构以及脂蛋白、细胞因子的平衡与传递上,均有较为重要的功能。联合国粮食与农业组织(Food and Agriculture Organization, FAO)及世界卫生组织(WHO)建议在居民膳食过程中摄入的Omega-3与Omega-6的最佳比例为1:5到1:10之间<sup>[2]</sup>。国际上的流行病学资料调查显示,相当比例的心脑血管疾病、肝肾功能障碍、内分泌疾病、过敏性疾病及肿瘤等的发生与发展均与饮食中Omega-3及Omega-6比例平衡失调有关<sup>[3]</sup>。不同的Omega-3及Omega-6脂肪酸具有抑制单核细胞及淋巴细胞增殖、降低炎症标志物、调节血脂,以及影响抗纤溶和血凝等作用。Omega-3及Omega-6脂肪酸平衡在人体健康中的作用较大,随着人们对现代健康饮食观念的认可及采纳,多食富含Omega-3脂肪酸的食物及鱼类将有利于人类健康。

## 2 Omega-3脂肪酸调节肠内肠外营养的作用

近年,在肠内营养的调节方法上,Omega-3脂肪酸逐渐以免疫代谢调节素的形式应用在脓毒血症、烧伤及各种创伤性

2004,15(9):906.

[7] Rip J, Sierts J, Vaessen S, *et al.* Adeno-associated virus LPLS447X gene therapy in LPL receptor knockout mice [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1):55.

[8] Ross C, Twisk J, Bakke A, *et al.* Correction of feline lipoprotein lipase deficient with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation[J]. *Hum Gene Therapy*, 2006, 17(5):487.

[9] Rip J, Nierman M C, Sierts J A, *et al.* Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: Working toward clinical application[J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 16(11):1 276.

[10] Srtoes E, Kuivenhoven J, van Deventer S, *et al.* Safety and efficacy of AMT-010 gene therapy in lipoprotein lipase deficiency (LPLD)[J]. *Atherosclerosis Suppl*, 2009,

10(2):475.

[11] Gaudet D, Brisson D, Methot J, *et al.* An open-label, dose escalation study to assess the safety and efficacy of AAV1-LPLS447X gene therapy with Alipogene tiparvovec (ATM-011) for patients with severe hypertriglyceridemia due to lipoprotein lipase deficiency (LPLD)[J]. *Atherosclerosis Suppl*, 2009, 10(2):554.

[12] Mingozzi F, Meulenberg JJ, Hui DJ, *et al.* AAV-1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells[J]. *Gene Therapy*, 2009, 114(10):2 077.

[13] Gaudet D, Methot J, Déry S, *et al.* Efficacy and long-term safety of Alipogene tiparvovec (AAV1-LPL<sup>SS47X</sup>) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial[J]. *Gene Therapy*, 2013, 20(11):361.

(收稿日期:2014-06-27 修回日期:2015-01-21)

(编辑:钟秋月)

\* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话:023-62529015。  
E-mail:poiooo@163.com