

- [13] Wang ZM, Cui YH, Li W, et al. Lentiviral-mediated siRNA targeted against osteopontin suppresses the growth and metastasis of gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(4):997-1003.
- [14] Yang L, Zhao W, Zuo WS, et al. Silencing of osteopontin promotes the radiosensitivity of breast cancer cells by reducing the expression of hypoxia inducible factor 1 and vascular endothelial growth factor [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(2):293-299.
- [15] Zhang A, Liu Y, Shen Y, et al. Osteopontin silencing by small interfering RNA induces apoptosis and suppresses invasion in human renal carcinoma Caki-1 cells [J]. *Med Oncol*, 2009, 27(4):1179-1184.
- [16] Yan W, Qian C, Zhao P, et al. Expression pattern of osteopontin splice variants and its functions on cell apoptosis and invasion in glioma cells [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(8):765-775.
- [17] Matsuura M, Suzuki T, Suzuki M, et al. Statin-mediated reduction of osteopontin expression induces apoptosis and cell growth arrest in ovarian clear cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2010, 25(1):41-47.
- [18] Pang H, Cai L, Yang Y, et al. Knockdown of osteopontin chemosensitizes MDA-MB-231 cells to cyclophosphamide by enhancing apoptosis through activating p38 MAPK pathway [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(2):165-173.
- [19] Sosa MS, Avivar-Valderas A, Bragado P, et al. ERK1/2 and p38alpha/beta signaling in tumor cell quiescence: opportunities to control dormant residual disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(18):5850-5857.
- [20] Ochando JC, Chen SH. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation and cancer [J]. *Immunol Research*, 2012, 54(1/3):275-285.
- [21] Naumov GN, Folkman J, Straume O. Tumor dormancy due to failure of angiogenesis: role of the microenvironment [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(1):51-60.
- [22] Liu W, Li Z, Luo Q, et al. The elevated expression of osteopontin and vascular endothelial growth factor in sinonasal inverted papilloma and its relationship with clinical severity [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(5):313-317.
- [23] Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, et al. Pre- and post-translational regulation of osteopontin in cancer [J]. *J Cell Commun Signal*, 2011, 5(2):111-122.
- [24] Blasberg JD, Pass HI, Goparaju CM, et al. Reduction of elevated plasma osteopontin levels with resection of non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6):936-941.

(收稿日期:2012-12-03 修回日期:2012-12-25)

• 综 述 •

胸腺瘤外科治疗进展

牛会军 综述, 赵云平, 蒋耀光[△] 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所胸外科/全军胸外科研究所, 重庆 400042)

关键词: 胸腺肿瘤/外科治疗; 胸腺肿瘤切除术; 复发; 治疗结果; 综述

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.08.046

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)08-0946-04

胸腺瘤较为少见,其发病率为 0.15/10 万人,但却是前纵隔最常见的肿瘤之一,占前纵隔肿瘤的 20%,成人可达 50%。由于异位胸腺的存在,约 10%的胸腺瘤位于颈部或纵隔的其他区域^[1],手术切除是治疗胸腺肿瘤的重要手段。现将近年有关胸腺瘤外科治疗的进展综述如下。

1 胸腺瘤的组织学分类和临床分期

1.1 胸腺瘤组织学分类 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)1999 年胸腺瘤的组织学分类提出新的组织学分类方法,这种分类方法是以 Müller-Hermelink 分类为基础,根据胸腺上皮细胞形态及组织中淋巴细胞与上皮细胞比例进行分类。1994 年进一步修订为以下 6 型:A 型由梭形或椭圆形上皮细胞组成,缺乏核异型性,不含典型或肿瘤淋巴细胞;B 型由圆形上皮样细胞组成,B 型又按照淋巴细胞比例的增加情况进一步分为 B1、B2 和 B3 型;AB 型为二者的混合表现,与 A 型类似,但含有肿瘤淋巴细胞;C 型表现明显恶性肿瘤细胞学特征,亦称为胸腺癌。A 型、AB 型为良性肿瘤,B1 型为低度恶性,B2 型为中度恶性,B3 或 C 型为高度恶性^[2-3]。这一分类公布后,已在临床得到广泛应用。尽管 WHO 分类仍存在一些缺点,但许多临床研究显示,这一分类对预测胸腺瘤的

预后具有重要意义,也是胸腺瘤患者手术后长期生存的独立因素^[4-5]。

1.2 Masaoka 临床分期 1994 年修订后的 Masaoka 临床分期^[6]对治疗方式和手术方法的选择以及预后的判定均有重要意义,是影响预后的独立因素。

1.3 组织学分类及 Masaoka 临床分期 组织学分类及 Masaoka 临床分期均是影响胸腺瘤远期效果的独立因素,二者的相关性非常密切。Ströbel 等^[5]研究认为,80%的 A 型、AB 型、B1 型患者为 Masaoka 分期 I 期或 II 期。在 Margaritora 等^[7]报道 317 例胸腺瘤外科治疗后长达 35 年的随访,证实其远期生存率、Masaoka 临床分期与 WHO 组织学分类有显著的相关性,因而除手术是否完全切除外,应将 WHO 组织学分类和 Masaoka 临床分期相结合,对临床治疗和预后的判定具有更重要的价值。

2 临床表现

胸腺瘤多见于成人,青少年较为少见,但亦有发生在婴幼儿的报道。小的胸腺瘤患者可无症状,常于体格检查或其他原因行影像学检查发现前纵隔包块。当肿瘤增大浸润或压迫邻近组织或器官,可有胸痛、心慌、气短、刺激性咳嗽、声音嘶哑或

上腔静脉阻塞综合征。胸腺瘤常伴发自身免疫性疾病,以重症肌无力症(myasthenia gravis, MG)最为常见。胸腺瘤有10%~30%伴MG,而MG患者15%~60%伴胸腺瘤。Yu等^[8]报道228例手术治疗的胸腺瘤中54.9%合并MG, Kharnas等^[9]报道300例MG中,50%伴胸腺瘤,其他少见的有甲状腺功能亢进、类风湿关节炎、纯红细胞再生障碍、Good综合征(两种球蛋白缺乏症)等^[10-11],在诊断中应注意约10%的纵隔肿瘤位于前纵隔的其他纵隔区域,甚至表现为颈部包块^[1]。

3 胸腺瘤的外科治疗

无远处转移的胸腺瘤一经明确诊断及及时手术治疗,完全切除是长期生存的关键,即使活检证实为WHO A型病例^[12],亦需要手术切除。目前,手术方式有开放和微创两大类。

3.1 开放手术 Masaoka I、II期和部分III期患者可行手术切除,部分IIIb和IVa期经放疗、化疗后也可手术。胸骨劈开是胸腺瘤切除的标准路径^[13],但如肿瘤偏向一侧或肿瘤较大亦可设计经胸或其他切口。尽管Onuki等^[14]研究认为,对Masaoka I、II期胸腺瘤只作有限的胸腺切除,不必作全胸腺切除,但多数学者主张扩大性胸腺瘤切除。有研究表明,胸腺瘤是多点起源的,有报道非侵袭性胸腺瘤局部切除复发者,也有报道胸腺瘤切除术后发生重症肌无力症,约占胸腺瘤切除病例1%左右,甚至在术后数日发生,说明扩大胸腺切除的必要性,因而要求切除全胸腺和肿瘤^[15-17]。

Masaoka III、IVa期的晚期胸腺瘤亦应创造条件,积极手术,争取完全切除,可获得良好的远期效果^[18-20]。目前,尚无规范的手术模式,大多是个人的经验报道。Yang等^[19]采用扩大全胸腺切除及胸膜外全肺切除治疗Masaoka IVa期7例,其中5例诊断时胸膜广泛扩散,2例为胸腺切除后复发累及肺及胸膜,无手术死亡病例,4例行新辅助化疗,5例术后化疗,平均生存时间30个月,1例未接受诱导化疗患者术后出现远处转移。Arvind等^[20]对胸腺瘤累及上腔静脉或/头臂静脉主干血管重建或修补术,虽然术后无死亡,但出现较多严重并发症,包括需要机械通气2例,移植血栓2例,肾衰及肺炎各1例,所有病例随访18~24个月仍然存活。Gonzalez等^[21]采用胸腺切除,上腔及头臂静脉置换(各2例),1例6个月后死亡,3例19~80个月仍存活。完全切除是治疗胸腺瘤的基石,对III期及IV期胸腺瘤术前诱导放疗及术后辅助化疗是影响预后长期生存的重要因素^[18]。

3.2 微创胸腺瘤切除 胸腺瘤的微创手术包括经颈、电视胸腔镜辅助(video-assisted thoracic surgery, VATS)和机器人辅助(Robotic)胸腺瘤切除。

3.2.1 VATS 胸腺瘤切除 自1990年VATS用于临床以来,发展非常迅速,几乎涵盖所有胸外科疾病,已有较多的用于胸腺瘤切除的报道^[22-24]。Agasthian等^[24]切除胸腺瘤的直径是1~9 cm,平均5 cm,为预防肿瘤的破裂和肿瘤的转移,作者采用了改进的no-touch技术。VATS胸腺瘤切除的优点是手术安全可行、出血量少、ICU停留时间短。与开放手术相比,同样能达到肿瘤学治疗的效果,更具有美容的效果,但在开展电视胸腔镜胸腺瘤切除应有胸腔镜胸腺切除的经验。Toker等^[25]利用胸腔镜手术的学习曲线研究后,推荐具有70例胸腔镜胸腺切除经验后才做胸腔镜胸腺瘤切除手术。

3.2.2 Robotic 手术^[26-27] 机器人胸腺瘤切除已开始少量用于胸腺瘤切除的报道,其优点与VATS相似。Sivarajah等^[27]采用胸腺瘤胸骨劈开术后复发,采用Robotic手术成功。

3.3 胸腺瘤术后的远期疗效 胸腺瘤术后的远期疗效与胸腺瘤的临床分期、WHO组织学分类、是否完全切除及辅助放、化

疗密切相关。Margaritora等^[7]对317例胸腺瘤手术完全切除占93.1%,手术死亡率及并发症的发生率分别为1.6%和7.6%,5、10、20年存活率分别为89.9%、73.0%及58.6%。术后放疗对II、III期胸腺瘤的长期生存是有益的。Wu等^[28]报道241例胸腺瘤术后常规行50 Gy放射治疗,I期10年生存率为87%,II期为78.7%,III期为57.4%,IV期为24.3%,除I期疗效需进一步研究,术后放疗应作为标准治疗的一部分。Berman等^[29]采用完全切除II期胸腺瘤患者,37例5040 Gy放疗,25例对照,平均随访52个月,放疗组无1例复发,未放疗组8例复发。Fernandes等^[30]研究认为,恶性胸腺瘤的放疗,并不增加因心脏意外死亡率的风险。

胸腺瘤合并MG对手术后疗效的影响各家报道尚不一致。Zieliński^[13]研究认为,MG伴胸腺瘤有别于无胸腺瘤的MG,胸腺瘤伴MG也有别于无MG的胸腺瘤。按WHO分类胸腺瘤伴MG较多的是B2、B1型及AB型。胸腺瘤伴MG的远期疗效优于无MG胸腺瘤,MG伴胸腺瘤的预后较无胸腺瘤的MG差。Kharnas等^[9]研究显示,300例MG中,150例伴胸腺瘤,MG伴胸腺瘤的3、5、10年生存率分别为91.2%、83.4%和72.3%,无胸腺瘤MG远期疗效更好,3、5、10年生存率分别为96.0%、91.6%和87.2%。胸腺瘤的预后与组织学分类及分期密切相关,手术不仅切除了肿瘤,也使MG的病情得到稳定和改善。Yu等^[31]研究显示,MG伴胸腺瘤术后似乎更严重,预后也不如不伴胸腺瘤那样乐观,特别是在围术期应尽可能减少肌无力征象,以降低术后死亡。而Margaritora等^[7]报道表明,胸腺瘤伴MG的手术结果无相关性,但长期生存率和无疾病缓解率均有延长。

4 胸腺瘤术后复发的外科治疗

胸腺瘤完全切除术后复发率为5%~50%,胸膜是最常见的复发部位^[32]。Margaritora等^[7]研究结果显示,317例胸腺瘤术后42例复发,其中59.5%在胸膜,其他部位如纵隔、肺,均可见到,远处转移低于5%,复发多在若干年后。Yano等^[33]研究显示,24例胸腺瘤术后复发时间为11.6~109.6个月,平均(36.4±25.7)个月。对胸腺瘤复发病例,如果病变局限,应尽可能争取手术治疗,完全切除可获得很好的治疗效果,配合放疗、化疗,甚至其远期效果可与第一次手术相当。目前,对胸腺瘤复发的外科治疗尚无规范化的模式,胸膜复发者可行广泛胸腺切除,累及肺者,可行胸膜肺切除,累及上腔静脉者可连同肿瘤及上腔静脉重建或修复。Yang等^[19]报道7例整块扩大胸腺切除及胸膜外全肺切除治疗IVa期病例中,2例为复发,术后2年随访均存活。Belcher等^[34]报道诱导化疗,减肿瘤细胞负荷手术(cytoreductive surgery),术中胸腔内用10%聚维酮碘40~41℃高温胸腔内灌洗治疗IV期或复发性胸腺瘤5例中,平均随访16个月,除1例14个月无肿瘤复发死亡外,其余均生存,认为这种多模式的治疗是安全、有效的。Lococo等^[35]报道1例恶性胸腺瘤术后6年右胸膜复发,再次手术,前后行7次手术,患者21年仍存活,对不能手术的胸腺瘤复发患者,可采用放、化疗为主的多种方法治疗。

胸腺瘤是前纵隔常见的肿瘤,应及时手术治疗,胸骨劈开是标准的手术路径。Masaoka I、II期亦可采用电视胸腔镜行胸腺瘤切除,III、IVa期手术前后放、化疗可提高切除率和远期疗效。完全切除、WHO组织学分类、Masaoka临床分期、化疗和放疗是影响远期效果的独立因素。对术后复发、病变局限的患者应争取以手术完全切除为主的多模式治疗,甚至可能获得与第1次手术效果相当的良好结果。

- 参考文献:**
- [1] Singh G, Rumende CM, Amin Z. Thymoma; Diagnosis and treatment[J]. *Acta Med Indones*, 2011, 43(1): 74-78.
 - [2] Amirghofran AA, Emaminia A, Rayatpisheh S, et al. Intracardiac invasive thymoma presenting as superior vena cava syndrome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(5): 1616-1618.
 - [3] 宋楠, 姜格宁. 胸腺瘤的分类进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2009, 16(2): 132-136.
 - [4] Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(4): 1134-1140.
 - [5] Ströbel P, Bauer A, Puppe B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas; a retrospective analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(8): 1501-1509.
 - [6] Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Thymectomy and malignancy[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1994, 8(5): 251-253.
 - [7] Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, et al. Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(1): 245-252.
 - [8] Yu L, Zhang XJ, Ma S, et al. Different characteristics of thymomas with and without myasthenia gravis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 94-98.
 - [9] Kharnas SS, Ippolitov LI, Fat'ianova AS. Long-term prognostic analysis of surgical treatment of the thymoma-associated myasthenia gravis[J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2009(7): 47-54.
 - [10] Chen J, Yang Y, Zhu D, et al. Thymoma with pure red cell aplasia and Good's syndrome [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(5): 1620-1622.
 - [11] Kikuchi R, Mino N, Okamoto T, et al. A case of Good's syndrome; a rare acquired immunodeficiency associated with thymoma[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 7(1): 74-76.
 - [12] Finsterer J, Müllauer L. Is resection of a thymoma WHO a indicated in the absence of myasthenia gravis[J]. *Clin Ter*, 2011, 162(1): 37-39.
 - [13] Ziełiński M. Management of myasthenic patients with thymoma[J]. *Thorac Surg Clin*, 2011, 21(1): 47-57.
 - [14] Onuki T, Ishikawa S, Iguchi K, et al. Limited thymectomy for stage I or II thymomas[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(3): 460-465.
 - [15] Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 70(4): 747-754.
 - [16] Mineo TC, Biancari F, D'Andrea V. Late onset of myasthenia gravis after total resection of thymoma; report of two cases[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1996, 37(5): 531-533.
 - [17] Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 28(1): 22-25.
 - [18] Cardillo G, Carleo F, Giunti R, et al. Predictors of survival in patients with locally advanced thymoma and thymic carcinoma (Masaoka stages III and IVa)[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(4): 819-823.
 - [19] Yang HC, Yoon YS, Kim HK, et al. Enbloc extended total thymectomy and extrapleural pneumonectomy in Masaoka stage IV A thymomas[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 12(6): 28.
 - [20] Arvind K, Roman D, Umashankar K, et al. Resection and reconstruction of mediastinal great vessels in invasive thymoma[J]. *Indian J Cancer*, 2010, 47(4): 400-405.
 - [21] Gonzalez M, Krueger T, Perentes JY, et al. Extrapleural pneumonectomy with venous confluence resection for stage IV A thymic tumors[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3): 941-943.
 - [22] Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, et al. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma; feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(3): 694-701.
 - [23] Zahid I, Sharif S, Routledge T, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(1): 40-46.
 - [24] Agasthian T, Lin SJ. Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2010, 18(3): 234-239.
 - [25] Toker A, Erus S, Ozkan B, et al. Does a relationship exist between the number of thoracoscopic thymectomies performed and the learning curve for thoracoscopic resection of thymoma in patients with myasthenia gravis? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(2): 152-155.
 - [26] Limmer KK, Kernstine KH. Minimally invasive and robotic-assisted thymus resection[J]. *Thorac Surg Clin*, 2011, 21(1): 69-83.
 - [27] Sivarajah M, Weksler B. Robotic-assisted resection of a thymoma after two previous sternotomies[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(2): 668-670.
 - [28] Wu KL, Mao JF, Chen GY, et al. Prognostic predictors and long-term outcome of postoperative irradiation in thymoma; a study of 241 patients[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(10): 1008-1015.
 - [29] Berman AT, Litzky L, Livolsi V, et al. Adjuvant radiotherapy for completely resected stage 2 thymoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(15): 3502-3508.
 - [30] Fernandes AT, Shinohara ET, Guo M, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma; a surveillance, epidemiology, and end results database analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1454-1460.
 - [31] Yu L, Zhang XJ, Ma S, et al. Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis with and without thymoma; a single-center experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(1):

240-244.

- [32] Lucchi M, Mussi A. Surgical treatment of recurrent thymomas[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(Suppl 4): S348-351.
- [33] Yano M, Sasaki H, Moriyama S, et al. Number of recurrent lesions is a prognostic factor in recurrent thymoma [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 13(1): 21-24.
- [34] Belcher E, Hardwick T, Lal R, et al. Induction chemotherapy, cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic pleural irrigation in patients with stage IV A thymoma

[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(5): 744-747.

- [35] Lococo F, Cesario A, Margaritora S, et al. Twenty-one-year survival in an invasive thymoma successfully treated with seven-fold iterative surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 11(3): 322-324.

(收稿日期: 2012-12-02 修回日期: 2012-12-28)

· 综 述 ·

地中海饮食与痴呆预防的研究进展

戚韵雯 综述, 晏 勇 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆市神经病学重点实验室 400016)

关键词: 膳食, 地中海; 痴呆; 氧化应激; 血管内皮

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.08.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)08-0949-03

随着世界人口迅速老龄化和人均寿命显著延长, 老年性疾病的发病率和患病率迅速攀升。研究显示, 除了改善生活方式、研发有效药物治疗相关疾病外, 更重要的是搭配科学合理的膳食。地中海式饮食 (Mediterranean diet, MeDi)^[1] 是目前备受推崇的饮食之一。MeDi 源于西班牙、意大利等地中海地区, 由清淡而富含营养的食物组成, 包括水果、蔬菜、坚果、豆类、谷类, 适量鱼类、肉类、禽类和乳类产品, 食用油以菜籽油和橄榄油为主, 用餐时辅以适量葡萄酒。美国斯坦福医学院的研究人员通过跟踪调查, 发现 MeDi 能有效预防高血脂、高血压、糖尿病等与现代生活方式有关的疾病。近期意大利学者前瞻性研究报告揭示 MeDi 可降低认知功能衰退, 从而减少老年性痴呆 (Alzheimer disease, AD) 的发生^[2]。

1 脂肪酸与痴呆

脂肪酸分为饱和脂肪酸 (saturated fatty acid, SFA) 和不饱和脂肪酸 (unsaturated fatty acid, UFA)。肉类、奶制品等含大量 SFA。UFA 分为单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA) 和多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA)。PUFA 主要系列是 n-6, 如亚油酸和 n-3, 如 α -亚油酸、二十二碳六烯酸 (docosahexenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)。MeDi 模式中, 植物油是 n-6 PUFA 的主要来源, 脂质鱼 (鲑鱼、马鲛鱼等) 是 n-3 PUFA 的主要来源。橄榄油里含有 70%~80% 的 MUFA (十八烯酸、油酸) 和 8%~10% 的 PUFA (6%~7% 的亚油酸和 1%~2% 的 α -亚油酸)。

1.1 MUFA 与痴呆 MUFA 指含有 1 个双键的脂肪酸。其种类和来源极其丰富, 橄榄油、棕榈油和鱼油等含量最高。初榨橄榄油富含 MUFA 及多酚抗氧化剂混合物, 对认知减退、冠心病等有保护作用。氧化的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 是形成动脉粥样硬化的主要作用因子, 提高 LDL 颗粒中油酸与亚油酸比例能提高其抗氧化能力, 降低动脉粥样硬化的发生。实验证实, 棕榈油能加强血管的代谢过程, 预防高血压大鼠发生中风。此外, 含高 MUFA 的特殊类型肠内营养制剂能减低 2 型糖尿病患者的血糖水平, 尤其能明显降低餐后血糖水平^[3]。因此, MUFA 能有效预防冠心病、糖尿病等相

关疾病, 从而降低脑卒中风险, 预防血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 的发生。海豹油中的 MUFA 与 DHA、EPA 具有协同作用, 有助于减缓与年龄相关的认知减退及 VD 等发病。

1.2 PUFA 与痴呆 意大利老龄化纵向研究中心对一组人群进行了为期 8.5 年的随访, 通过食物半定量调查表、简易精神状态检查表的测定, 发现摄入富含 MUFA 和 PUFA 的食物可预防年龄相关认知能力衰退。饮食中 PUFA 的 n-3 与 n-6 比值对认知减退及痴呆存在相关性^[2]。实验证明, 健康饮食中不饱和脂肪酸 n-6 与 n-3 的最佳比值应该小于 5:1^[4]。

1.2.1 n-3 PUFA 能保护对抗树突病变 AD 脑内的主要病理变化是神经元外 $A\beta$ 沉积形成老年斑, 细胞内神经原纤维缠结、神经元丢失、突触退化等。突触变化发生在 AD 的早期, 最先累及树突棘^[5]。树突棘与突触的正常发育及病理改变均与树突棘肌动蛋白结合蛋白 drebrin 及突触前成分内突触素的表达水平密切相关。激活磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 通路及增加 BAD (与细胞凋亡相关因子) 的磷酸化能减少突触缺失。在转基因 AD 模型鼠中观察到, 减少 DHA 会致磷脂酰肌醇 3-激酶亚单位 p85a 及突触后 drebrin 缺失, 增加 caspase 家族裂解肌动蛋白^[6]。加用 n-3 PUFA 则能对抗以上效应并增加 AD 的磷酸化从而抗凋亡^[7]。推测适度增加 n-3 PUFA 有益于神经元保护, 从而减缓认知衰退。

1.2.2 减少神经元内 $A\beta$ 和 tau 蛋白的聚集 动物实验证实, UFA 能减少 $A\beta$ 聚集, 对胰岛素裂解酶、脑啡肽酶等清除 $A\beta$ 酶类无影响^[8]; 富含 UFA 的膳食能减少早老素基因 (PS1) 的稳态浓度^[9]、减少 tau 蛋白在突触中的聚集及由 tau 蛋白异常磷酸化导致的神经原纤维缠结; 海生鱼油中的二十二碳五烯酸还能减少 tau 蛋白磷酸化抗原决定簇, 从而减少 tau 蛋白的磷酸化。推测 UFA 有预防 AD 发生的可能。

1.2.3 防止 $A\beta$ 片段诱导的神经元凋亡 神经元细胞膜上充足的 DHA 能对抗可溶性 $A\beta$ 寡聚体诱导的凋亡, 还可维持细胞骨架的稳定性、防止 caspase 家族的激活和凋亡, 从而提高神经元的存活率^[10]。然而, UFA 包括 EPA 和 DHA, 由于其烯键化学结构很不稳定, 易被氧化, 例如, 对脂质过氧化反应非常敏感^[11]。过度增加质膜上 DHA 的浓度会增加细胞对氧化