

## 油脂营养

 $\omega$ -3 脂肪酸及磷脂酰丝氨酸的益智作用研究进展李阅兵<sup>1</sup>, 刘承初<sup>1</sup>, 谢晶<sup>1</sup>, 李应森<sup>2</sup>, 李家乐<sup>2,3</sup>, 陈苏<sup>4</sup>

(1. 上海海洋大学 食品学院, 上海 201306; 2. 上海海洋大学 省部共建水产种质资源发掘与利用教育部重点实验室, 上海 201306; 3. 上海市高等学校水产养殖学 E-研究院, 上海 201306; 4. 美国焯安神经增长因子生物技术有限公司, 纽约 12020, 美国)

**摘要:** 磷脂酰丝氨酸(PS)与 $\omega$ -3脂肪酸在大脑中具有保护神经细胞及改善大脑信号传导功能的作用,但目前两者的作用机理尚不清楚。主要综述了DHA及磷脂酰丝氨酸在改善大脑功能方面的作用及相互协调作用,DHA可以促进大脑对磷脂酰丝氨酸的吸收,同时单纯服用DHA,不仅会增加胃肠的负担,而且也容易氧化,导致吸收效率下降,较有效的方法是将其与磷脂酰丝氨酸结合而相互发挥作用。

**关键词:** 磷脂酰丝氨酸; DHA; 溶血磷脂酰胆碱

中图分类号: Q591.5; R969 文献标志码: A 文章编号: 1003-7969(2011)09-0051-05

### Research advance in the function on intelligence of $\omega$ -3 fatty acid and phosphatidylserine

LI Yuebing<sup>1</sup>, LIU Chengchu<sup>1</sup>, XIE Jing<sup>1</sup>, LI Yingsen<sup>2</sup>, LI Jiale<sup>2,3</sup>, CHEN Su<sup>4</sup>

(1. College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 2. Key Laboratory of Exploration and Utilization of Aquatic Genetic Resources, Shanghai Ocean University, Ministry of Education, Shanghai 201306, China; 3. Aquaculture Division, E-Institute of Shanghai Universities, Shanghai 201306, China; 4. Research and Development, Chainon Neurotrophin Biotechnology Inc., New York 12020, United States of America)

**Abstract:** Phosphatidylserine and  $\omega$ -3 fatty acid can protect neurocytes and improve signal transmission in brain, but their mechanisms of action are unknown. The function and synergistic effect on improving the brain function of DHA and phosphatidylserine were reviewed. DHA could promote the brain uptake of phosphatidylserine, but simply taking the DHA would increase the burden of gastrointestinal and easily be oxidized, and decrease the absorption efficiency. Combining DHA with phosphatidylserine was the more effective approach.

**Key words:** phosphatidylserine; DHA; lyso-phosphatidylcholine

磷脂酰丝氨酸在改善大脑功能方面的作用如信号传导、分泌小泡的释放及细胞之间的信息传递已

经得到证实<sup>[1]</sup>。同样,单独给予富含DHA食物后,人类婴幼儿的认知能力和视觉功能都得到了改善,并且小鼠的学习能力也得到了提高<sup>[2-3]</sup>。相关的研究也发现,补充DHA可以促进磷脂酰丝氨酸的积累从而发挥抑制神经细胞死亡的功能,尽管二者发挥作用的机理还没有搞清楚,但已经确定DHA保护神经功能的作用部分得通过磷脂酰丝氨酸的积累完成。针对上述情况,本文综合了近年来有关DHA及磷脂酰丝氨酸益智方面的一些研究成果,希望能够为国内相关工作提供一定的指导与帮助。

收稿日期: 2010-11-23; 修回日期: 2011-03-11

基金项目: 973计划前期研究专项(2009CB126001); 上海高校创新团队建设项目和上海市教育委员会重点学科建设项目资助(J50704)

作者简介: 李阅兵(1985),男,硕士研究生,研究方向为海洋生物资源利用(E-mail) yuebingli@163.com。

通信作者: 刘承初,教授(Tel) 021-61900387 (E-mail) chengchuliu@yahoo.com。

## 1 磷脂酰丝氨酸对大脑的作用

### 1.1 磷脂酰丝氨酸的动物试验

目前在大脑益智方面研究较多的磷脂类物质是磷脂酰丝氨酸,然而其作用机理尚不十分清楚。国内外的研究者通过动物试验观察了磷脂酰丝氨酸在改善大脑功能方面的效果<sup>[4]</sup>。

Claro 等<sup>[5]</sup>通过十字迷宫试验发现牛脑磷脂酰丝氨酸可以有效地使莨菪碱处理过的小鼠学习能力得到改善。Claro 等<sup>[6]</sup>通过对莨菪碱处理过的小鼠进行被动回避试验和环境恐惧条件反射试验,证明磷脂酰丝氨酸可以改善莨菪碱诱导的小鼠记忆损伤,也可以提高在环境恐惧条件反射试验中小鼠的停留时间。Zanotti 等<sup>[7]</sup>对小鼠进行了干预试验,行为损伤的老年鼠喂食牛脑磷脂酰丝氨酸后,在莫恩水迷宫试验和被动回避测试中均表现良好,说明牛脑磷脂酰丝氨酸在治疗和缓解大脑记忆功能方面具有一定作用。莫恩水迷宫测试中的逃逸测试和空间探测分数被认为能够反映长期空间记忆能力。Suzuki 等<sup>[8]</sup>对小鼠进行了水迷宫测试,结果显示大豆卵磷脂转磷脂酰丝氨酸能够缩短小鼠的逃逸潜伏期而不影响游泳速率,同时又增加了乙酰胆碱的释放和突触小体中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  ATP 酶活性。但 Castilho 等<sup>[9]</sup>研究发现磷脂酰丝氨酸可以起到抗抑郁的效果,而不能起到增强意识的作用。研究者在强迫游泳试验中给小鼠口服牛脑磷脂酰丝氨酸,对照组口服丙咪嗪(一种抗抑郁剂),结果试验组小鼠在水中的静止时间比对照组的明显下降。对小鼠的莫恩水迷宫测试中,试验组和对照组在空间记忆方面没有显著差异。

### 1.2 磷脂酰丝氨酸的临床试验

#### 1.2.1 磷脂酰丝氨酸的生物有效性与安全性评价

磷脂酰丝氨酸在食物中的含量尽管很少,但通常的来源仍然是食物。为此对于其生物有效性与安全性的评价具有非常重要的意义。Toffano 等<sup>[10]</sup>分析得出,血液中的磷脂酰丝氨酸在口服后约 30 min 时达到最大值,数分钟后又会在下丘脑与海马体中出现。Shinitsky 等<sup>[11]</sup>研究表明,血液中的磷脂酰丝氨酸在口服 3~24 h 后,在组织中彻底分配完毕,且约 90% 可以在排泄物和小便中找到,而另外的 10% 因新陈代谢转化为溶血磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺。Heywood 等<sup>[12]</sup>做了磷脂酰丝氨酸的毒理学试验,结果表明以 70 g/d 的剂量口服 1 年后,没有引起明显的组织损伤。Colangeli 等<sup>[13]</sup>对 32 只私人犬进行了多中心试验,喂食含有磷脂酰丝氨酸的营养食品 7 年后,认为 68% 的犬对磷脂酰丝氨酸的耐受性为“非常好”,23% 为“好”。

#### 1.2.2 磷脂酰丝氨酸的人体试验

阿尔茨海默病在美国已成为导致死亡的第六大因素,从 2000 年到 2006 年因心脏病死亡的比例下降 12%,因吸烟下降的比例是 18%,而因阿尔茨海默病致死病例却增加了 47%,其中每 70 s 就增加 1 位患者,大概到 2050 年每 33 s 就增加 1 位患者<sup>[14]</sup>。上海市南汇区养老院对 163 名 60 岁以上老人的一项调查发现,有 36 人患有老年痴呆病,患病率为 22.09%<sup>[15]</sup>。针对这些情况,应该采取哪些有效的手段进行防治将是研究的重点。有研究<sup>[16]</sup>表明磷脂酰丝氨酸在神经信号传递与神经元保护方面有一定的作用,而且给患有阿尔茨海默病的病人口服磷脂酰丝氨酸能够起到减轻病症的作用,特别是记忆力、注意力、情绪等方面能够得到有效改善。

不同研究者<sup>[17-21]</sup>对患有阿尔茨海默病和轻度认知障碍的老年人进行了磷脂酰丝氨酸的双盲试验,以安慰剂为对照组,结果表明磷脂酰丝氨酸能够有效改善大脑的认知功能。Nerozzi 等<sup>[17]</sup>对 48 位老年患者(60~80 岁)进行了试验,得出磷脂酰丝氨酸对延迟记忆有积极的效果。Maggioni 等<sup>[16]</sup>对 10 位患有抑郁症的老年妇女进行了试验,受试人员先服用安慰剂 15 d,然后又服用牛脑磷脂酰丝氨酸(剂量 300 mg/d) 30 d,结果表明牛脑磷脂酰丝氨酸可以明显改善病人的记忆、注意力和社交行为。Gindin 等<sup>[18]</sup>对 72 位 60~80 岁的社区老年人进行试验,随机分配对照组与试验组,每天给予 300 mg 植物磷脂酰丝氨酸持续 3 个月,发现受试人员在记忆和情绪方面都有所改善。Monteleone 等<sup>[19]</sup>给予 9 位健康人员 800 mg/d 的磷脂酰丝氨酸 10 d,分析表明其可以减弱由于体能运动导致的促肾上腺素与皮质醇的反应,但不会影响血液中的生长激素和催乳素。而规模最大,持续时间最长的一次试验是由 Cenacchi 等<sup>[20]</sup>进行的,这次试验覆盖意大利北部的 23 个城市,65~93 岁的受试人员为 425 人,所有人员都带有中度或者重度的认知下降,他们每天每人服用 300 mg 的磷脂酰丝氨酸(对照除外),对数据分析得出,逃避现实和无兴趣明显改善,同时记忆力和学习能力也明显提高。Korczyzn 等<sup>[21]</sup>对 157 个患有记忆障碍而非痴呆的人员进行了临床试验,试验组人员服用 DHA-PS 15 周后,发现在试验组中响应者的比例要明显高于对照组;而认知表现相对较好的受试人员在服用 DHA-PS 后也表现了相对较好的认知改善。

## 2 $\omega$ -3 脂肪酸对大脑的作用

近年来由于老年疾病的蔓延,针对多不饱和脂

肪酸尤其是 DHA 和 EPA 的研究逐渐深入。尽管它们的作用机理尚没有完全搞清楚,但是通过动物试验和人体临床试验发现多不饱和脂肪酸在改善大脑功能和老年痴呆症方面有着显著的效果<sup>[2-3]</sup>。

Fedorva 等<sup>[22]</sup>给小鼠喂食缺乏  $\omega-3$  脂肪酸的食物,待小鼠死后测定其大脑不同部位中一元胺传导物水平及其代谢物含量。结果表明,喂食缺乏  $\omega-3$  脂肪酸食物的小鼠中脑边缘路径和间脑皮层路径中多巴胺与 5-羟色胺都发生了改变,而且这种改变很可能与小鼠的行为损伤有关联。通过巴恩迷宫测试发现,喂食缺乏  $\omega-3$  脂肪酸食物的小鼠必须用更多的时间才能找到逃生出口的位置。而且当把逃生出口的位置变为原来位置的相反方向时,喂食缺乏  $\omega-3$  脂肪酸的小鼠仍按原来的方向逃生,明显缺乏灵活的适应能力,可见  $\omega-3$  脂肪酸能够使得小鼠在行为学习中得到改善。Freund-Levi 等<sup>[23]</sup>对 174 个患老年痴呆的病人进行干预治疗,发现  $\omega-3$  脂肪酸略微可以降低患有中度老年痴呆病人认知能力的下降速度,但是并未观察到明显的治疗效果。Raf-1 激酶可以调节生长因子的信号传导, Kim 等<sup>[24]</sup>通过大量研究发现 Raf-1 激酶的这种作用与 DHA 有着密切关联:一方面是由于磷脂酰丝氨酸的积累,另一方面还与细胞膜中 DHA 的大量积累有关。然而磷脂酰丝氨酸和 DHA 的缺乏都会对 Raf-1 激酶的活化造成不利影响。Kim 等<sup>[25]</sup>通过体外培养用重氢标记的神经 2A 细胞,发现 DHA 可以通过减少神经 2A 细胞的 DNA 片段和降低 Caspase-3 的活性而阻止由血清饥饿诱导的细胞程序性死亡,而加入油酸后,既不能使得磷脂酰丝氨酸得到有效积累又不能保护神经 2A 细胞,作者同时也注意到 DHA 的这些神经细胞保护功能至少有一部分是通过磷脂酰丝氨酸的积累得到体现的。Kim<sup>[26]</sup>通过试验发现 DHA 与 DPA 不同程度地影响磷脂酰丝氨酸的积累,与 DPA 相关的磷脂酰丝氨酸积累水平要比与 DHA 相关的磷脂酰丝氨酸积累水平低 80%,随着 DHA 与 DPA 比例的提高,磷脂酰丝氨酸也明显地增加。而磷脂酰丝氨酸能够防止细胞的程序性死亡,间接证明了 DHA 在抑制神经细胞程序性死亡的作用。Lim 等<sup>[27]</sup>对刚出生 2 d 的小鼠进行干预,给小鼠分别喂食由油酸 + 1% 的 DHA、油酸 + 1% DPA 及油酸组成的人工乳品,当小鼠成年时对其大脑的 DHA 和学习能力进行分析,发现喂食油酸 + 1% DHA 的小鼠大脑的 DHA 要比喂食油酸 + 1% DPA 的小鼠大脑 DHA 含量高 63% ~ 65%,而且莫恩水迷宫试验发现大脑缺乏 DHA 的小

鼠其逃逸潜伏期较长。

大量临床试验证明了 DHA 对大脑神经的保护和功能发挥起到很好的促进作用。而这些仅仅是从试验现象得到的结论,关于 DHA 如何来发挥这些作用及作用机理则是下一步研究的重点。

### 3 DHA 与磷脂酰丝氨酸的协同作用

一些研究者通过体外培养发现单纯 DHA 的增加对神经 2A 细胞不能起到保护作用,而当 DHA 与磷脂酰丝氨酸结合后才能对 2A 细胞发挥保护功能。同样在 Kim 等<sup>[24-26]</sup>的研究中也发现当细胞富含 DHA 但缺乏磷脂酰丝氨酸时,细胞的程序性死亡仍不能被有效阻止。在神经保护方面,可能是 DHA 与磷脂酰丝氨酸中的一种起到关键性作用,也可能是两者的相互协调才能得到较理想的效果。

#### 3.1 DHA 促进磷脂酰丝氨酸的积累

通过体外细胞培养和动物试验发现磷脂酰丝氨酸能够影响神经的部分功能,如神经信号的传导、记忆、学习能力等。而影响体内磷脂酰丝氨酸的合成却存在诸多因素,本文只针对多不饱和脂肪酸中的 DHA 影响体内磷脂酰丝氨酸含量做了归纳总结。Kim 等<sup>[28]</sup>对以多不饱和脂肪酸为底物产生的磷脂酰丝氨酸和微粒体组分进行检测,发现大脑皮层的微粒体通常以 18:0, 22:6-PC 为底物合成磷脂酰丝氨酸,其次是以 18:0, 22:5-PC 为合成底物,底物专一性为 18:0, 22:6-PC > 18:0, 22:5-PC > 18:0, 20:4-PC = 18:0, 18:1-PC。而肝脏微粒体合成磷脂酰丝氨酸的最佳底物是 18:0-PC、22:6-PC,而不以 18:0, 22:5-PC 作底物。Hamilton 等<sup>[29]</sup>给小鼠和其子代喂食缺乏  $\omega-3$  多不饱和脂肪酸的食物,然后对其大脑微粒体、大脑皮层、大脑嗅球进行单独分析,发现这些神经组织中的磷脂酰丝氨酸总量要比平时少 30% 左右,推测在这些神经组织中的磷脂酰丝氨酸的合成很可能多以  $\omega-3$  多不饱和脂肪酸为底物。Guo 等<sup>[30]</sup>通过体外培养神经 2A 细胞发现,增加 DHA 只能相应增加神经细胞中磷脂酰丝氨酸的合成量,而在其他非神经细胞如 CHO-K1、NIH-3T3 和 HEK-293 中却没有得到增加。通过补充 DHA 可以发现在神经细胞与非神经细胞中的磷脂酰丝氨酸总量得到了增加,同时也发现非神经细胞中的 18:0, 22:6-PS 却减少了,取而代之的是 18:0, 18:1-PS 和 18:1, 18:1-PS 的增加,而磷脂酰丝氨酸总量却没有改变。新鲜分离的小脑颗粒细胞中,总磷脂酰丝氨酸水平要比解剖后小脑颗粒细胞中的磷脂酰丝氨酸水平降低 23%,分离过程中,AA-和 DHA-PS 下降最明显。在 7 d 的时间里,

小脑颗粒细胞中的磷脂酰丝氨酸总量下降了将近 52% ,但是这些损失可以通过补充 1  $\mu\text{mol/L}$  的 DHA 而得到有效阻止。而且从分子形态来看, 18:0 22:6 - PS 在 0 ~ 7 d 的时间里下降得最明显, 约为 43%<sup>[31]</sup>。

### 3.2 DHA 作用于大脑神经的有效形式

DHA 在神经保护及大脑功能方面具有重要作用,那么以何种形式能将 DHA 有效地运送到作用部位也非常关键。单纯地服用 DHA 会造成胃肠的负担,而且不容易通过血脑屏障<sup>[32]</sup>。有关数据<sup>[33]</sup>表明,当 DHA 连接到溶血磷脂甘油骨架的 2 位时,其吸收效率是非酯化 DHA 的 10 倍。Lagarde 等<sup>[34-35]</sup>借助体外重组血脑屏障,发现酯化为溶血磷脂酰胆碱(LysoPC)的 DHA 比非酯化的 DHA 更容易穿越血脑屏障,表明 LysoPC 是 DHA 运往大脑较好的工具。Thies 等<sup>[36]</sup>为了验证键合在血浆白蛋白上的不饱和 2-酰基-溶血磷脂酰胆碱(2-acyl-lysoPC)是多不饱和脂肪酸运送到大脑的有效工具,给 20 d 龄的小鼠喂食标记过的油酸、亚油酸、花生四烯酸及其各自的酯化形式 LysoPC,30 s 后观察发现它们酯化到 LysoPC 后的吸收速率和吸收峰值都是未酯化时的 6 ~ 10 倍。可见 LysoPC 能够将 DHA 有效地运送到其作用部位。

DHA 在体外以 2-DHA-PS、2-DHA-PE、2-DHA-PMME 等形式进入小肠内,以胶态离子的形式不经消化而直接吸收,或者以溶血磷脂的形式被磷脂酶水解后消化吸收。经过小肠后而重新形成的 2-DHA-PE 和 2-DHA-PMME 在肝脏中转化为 2-DHA-PE 与 2-DHA-PC,内皮脂肪酶又将二者转化为 2-DHA-LysoPE 与 2-DHA-LysoPC。此时 2-DHA-LysoPE 与 2-DHA-LysoPC 进入大脑,在大脑中最终转化为 DHA-PS 而进行神经保护作用<sup>[37]</sup>。

## 4 展望

尽管基于磷脂酰丝氨酸的神经保护作用大都针对狗和猫的幼崽阶段,但是收集到的数据肯定了其在神经保护方面的作用。磷脂酰丝氨酸的营养食品为抑制大脑衰老提供了一种新工具,有望能够再结合行为疗法和药物疗法以加强协同效果并缩短给药时间。鉴于 DHA-PS 在神经保护方面的突出作用,大批量的纯化将具有很重要的意义。亟待研究的是 DHA-PS 的形成机理及体外合成的最佳途径。

### 参考文献:

[1] NISHIZUKA Y. Turn over of inositol phospholipids and signal transduction [J]. *Science*, 1984, 225 ( 4668 ): 1365 - 1370.

- [2] WILLATTS P, FORSYTH J S, DIMODUGNO M K, et al. Effect of long - chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age [J]. *The Lancet*, 1998, 352: 688 - 691.
- [3] BIRCH E E, GARFIELD S, HOFFMAN D R, et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long - chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants [J]. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000, 42: 174 - 181.
- [4] OSELLA M C, RE G, BADINO P, et al. Phosphatidylserine ( PS ) as a potential nutraceutical for canine brain aging: a review [J]. *Journal of Veterinary Behavior* 2008, 3 ( 2 ): 41 - 51.
- [5] CLARO F T, SILVA R H, FRUSSA - FILHO R. Bovine brain phosphatidylserine attenuates scopolamine - induced amnesia [ J ] . *Physiology & Behavior* , 1999 , 67( 4 ) : 551 - 555.
- [6] CLARO F T, PATTI C L, ABILIO V C, et al. Bovine brain phosphatidylserine attenuates scopolamine induced amnesia in mice [J]. *Progress in Neuro - Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006, 30: 881 - 885.
- [7] ZANOTTI A, VALZELLI L, TOFFANO G. Chronic phosphatidylserine treatment improves spatial memory and passive avoidance in aged rats [J]. *Psychopharmacology* , 1989 , 99: 316 - 321.
- [8] SUZUKI S, YAMATOYA H, SAKAI M, et al. Oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine improves memory impairment in aged rats [J]. *Nutritional Neurosciences* 2001, 131: 2951 - 2956.
- [9] CASTILHO J C, PERRY J C, ANDREATINI R, et al. Phosphatidylserine: an antidepressive or a cognitive enhancer? [J]. *Progress in Neuro - Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004, 28: 731 - 738.
- [10] TOFFANO G, BATTISTELLA A, ORLANO P. Pharmacokinetics of radiolabelled brain phosphatidylserine [J]. *Clin Trials* , 1987, 24: 18 - 24.
- [11] SHINITSKY M. Kinetics and safety of soy lecithin phosphatidylserine( PS ) absorption [R]. Weizmann Institute of Science Rohovot, Israel Study Report, 1999.
- [12] HEYWOOD R, COZENS D D, RICHOLD M. Toxicology of a phosphatidylserine preparation from bovine brain ( BC - PS ) [J]. *Chin Trial* , 1987, 24: 25 - 32.
- [13] COLANGELI R, CENA F, FASSOLA F, et al. Valutazione dell'effetto e della tollerabilità di un nutraceutico neuroprotettivo contenente fosfatidilserina e Ginkgo biloba sui segni clinici di invecchiamento cerebrale nel cane: studio pilota multicentrico [J]. *Veterinaria* 2005, 4( 19 ): 13 - 18.
- [14] Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's disease facts

- and figures [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2009, 5(3): 234 - 270.
- [15] 赵芳, 马天雯, 俞幼娟, 等. 上海市南汇区养老院老年痴呆症流行病学调查 [J]. *现代预防医学*, 2007, 34(15): 2864 - 2866.
- [16] MAGGIONI M, PICCOTTI G B, BONDIOLOTTI G P, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders [J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1990, 81: 265 - 270.
- [17] NEROZZI D, ACETI F, MELIA E, et al. Phosphatidylserine and memory disorders in the aged [J]. *Clin Ter*, 1987, 120: 399 - 404.
- [18] GINDIN J, NOVIKOV M, DEDAR D, et al. The effect of plant phosphatidylserine on age-associated memory impairment and mood in the functioning elderly [R]. Kaplan: The Geriatric Institute for Education and Research, 1995.
- [19] MONTELEONE P, MAJ M, BEINAT L, et al. Blunting by chronic phosphatidylserine administration of the stress-induced activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy men [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 42(4): 385 - 388.
- [20] CENACCHI T, BERTOLDIN T, FARINA C, et al. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration [J]. *Aging*, 1993, 5: 123 - 133.
- [21] KORCZYN A D, VAKHAPOVA V. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly with memory complaints: a double-blind placebo-controlled trial [R]. Israel: Tel-Aviv University Medical School, Sourasky Medical Center, 2010.
- [22] FEDOROVA I, HUSSEIN N, BAUMANN M H. An  $\omega$ -3 acid deficiency impairs rat spatial learning in the Barnes maze [J]. *Behavioral Neuroscience*, 2009, 123(1): 196 - 198.
- [23] FREUND-LEVI Y, ERIKSDOTTER-JONHAGEN M, CEDERHOLM T, et al.  $\omega$ -3 Fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: omegAD study [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1402 - 1405.
- [24] KIM H Y, AKBAR M, LAU A. Effects of docosapentaenoic acid on neuronal apoptosis [J]. *Lipids*, 2003, 38(4): 453 - 456.
- [25] KIM H Y, AKBAR M, LAU A, et al. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6  $\omega$ -3) [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(45): 35215 - 35221.
- [26] KIM H Y. Biochemical and biological functions of docosahexaenoic acid in the nervous system: modulation by ethanol [J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2008, 153: 34 - 44.
- [27] LIM S Y, HOSHIBA J, SALEM N. An extraordinary degree of structural specificity is required in neural phospholipids for optimal brain function:  $\omega$ -6 docosapentaenoic acid substitution for docosahexaenoic acid leads to a loss in spatial task performance [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2005, 95: 848 - 855.
- [28] KIM H Y, BIGELOW J, KEVALA J H. Substrate preference in phosphatidylserine biosynthesis for docosahexaenoic acid containing species [J]. *Biochemistry*, 2004, 43: 1030 - 1032.
- [29] HAMILTON L, GREINER R, SALEM N Jr, et al.  $\omega$ -3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues [J]. *Lipids*, 2000, 35(8): 863 - 868.
- [30] GUO M, STOCKET L, AKBAR M, et al. Neuronal specific increase of phosphatidylserine by docosahexaenoic acid [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2007, 33: 67 - 71.
- [31] KIM H Y, AKBAR M, KIM Y S. Phosphatidylserine-dependent neuroprotective signaling promoted by docosahexaenoic acid [J]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2010, 82: 165 - 172.
- [32] BECKERMANN B, BENEKE M, SEITZ I. Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from triacylglycerides, free fatty acid and ethyl esters in volunteers [J]. *Arzneimittelforschung*, 1990, 40(6): 700 - 704.
- [33] LAGARDE M. Docosahexaenoic acid: nutrient and precursor of bioactive lipids [J]. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2008, 110(8): 673 - 678.
- [34] LAGARDE M, BERNOUD N, THIES F, et al. Lysophosphatidylcholine as a carrier of docosahexaenoic acid to target tissues [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2001, 88: 173 - 177.
- [35] LAGARDE M, BERNOUD N, BROSSARD N, et al. Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2001, 16: 201 - 204.
- [36] THIES F, DELACHAMBRE M C, BENTEJAC M, et al. Unsaturated fatty acids esterified in 2-acyl-1-lysophosphatidylcholine [J]. *Journal of Neurochemistry*, 1992, 59(3): 1110 - 1115.
- [37] CHEN Su. Highly pure phospholipids based brain docosahexaenoic acid transporters [J]. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2010, 5(2): 135 - 146.



知网查重限时 **7折** 最高可优惠 **120元**

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重: <http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载: <http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重: [http://www.paperyy.com/reduce\\_repetition](http://www.paperyy.com/reduce_repetition)

PPT免费模版下载: <http://ppt.ixueshu.com>

---