

·临床与预防·

# 血浆 Omega-6/Omega-3 脂肪酸比例与心血管疾病患者死亡率的关联

李晴<sup>1,2</sup>, 李惠先<sup>2</sup>, 郑海清<sup>2</sup>, 李佳美<sup>1,2</sup>, 陈紫英<sup>3</sup>, 孙佳琦<sup>1,2</sup>, 梁会营<sup>2,1</sup>

1. 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110122;

2. 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)医学大数据中心, 广东 广州 510800;

3. 南方医科大学公共卫生学院

**摘要:**目的 分析 Omega-6/Omega-3 比例与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患者死亡率的关联, 为降低 CVD 患者死亡风险提供参考。方法 本研究数据来源于英国前瞻性队列 (UK Biobank) 数据库, 暴露变量为血浆 Omega-6/Omega-3 比例, 结局为全因、CVD 死亡、缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)死亡和卒中死亡。采用多变量 Cox 比例风险回归模型分析 Omega-6/Omega-3 比例与 CVD 患者死亡风险的关联, 计算风险比 (hazard ratio, HR)和 95%置信区间(confidence interval, CI), 对性别、年龄等危险因素分层并分析其与 Omega-6/Omega-3 比例的交互作用, 采用限制性立方样条法(restricted cubic spline, RCS)描述其剂量反应关系, 利用敏感性分析检验模型的稳健性。结果 共纳入 35 096 名参与者, 多变量 Cox 比例风险回归模型显示 Omega-6/Omega-3 比例增加, CVD 患者的全因死亡、CVD 死亡和缺血性心脏病死亡率均增加(均  $P_{趋势} < 0.05$ )。Omega-6/Omega-3 比例每增加一个单位, 全因、CVD 和 IHD 死亡风险分别增加 2.1% ( $HR=1.021, 95\% CI: 1.016 \sim 1.025$ )、1.9% ( $HR=1.019, 95\% CI: 1.010 \sim 1.028$ ) 和 2.3% ( $HR=1.023, 95\% CI: 1.013 \sim 1.034$ )。将 Omega-6/Omega-3 比例按四分位数法进行分组后作为分类变量纳入模型进行分析, 与 Q1 相比, Q4 的全因、CVD 和 IHD 死亡风险 HR 分别为 1.394 ( $95\% CI: 1.267 \sim 1.534$ )、1.292 ( $95\% CI: 1.085 \sim 1.540$ ) 和 1.528 ( $95\% CI: 1.200 \sim 1.945$ ), 未发现与卒中死亡风险有关( $HR=0.987, 95\% CI: 0.660 \sim 1.477$ )。RCS 结果显示 Omega-6/Omega-3 比例与死亡风险呈正相关。结论 Omega-6/Omega-3 比例是 CVD 患者的死亡风险的危险因素。

**关键词:** Omega-6 多不饱和脂肪酸; Omega-3 多不饱和脂肪酸; 比例; 死亡率; 前瞻性队列研究

中图分类号: R54 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)05-943-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311061

## Relationship between plasma omega-6/omega-3 fatty acid ratio and mortality in patients with cardiovascular disease

LI Qing\*, LI Hui-xian, ZHENG Hai-qing, LI Jia-mei, CHEN Zi-ying, SUN Jia-qi, LIANG Hui-ying

\*School of Public Health, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110122, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between the proportion of omega-6/omega-3 and mortality in patients with cardiovascular disease (CVD), so as to provide reference for reducing the risk of death in patients with CVD. **Methods** The data were collected from the UK perspective cohort (UK Biobank) database. The exposure variable was the proportion of plasma omega6/omega-3, and the outcomes were all-cause deaths, CVD deaths, ischemic heart disease (IHD) deaths, and stroke deaths. Multivariate Cox proportional hazard regression model was used to analyze the relationship between omega-6/omega-3 ratio and death risk of CVD patients. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. Gender, age, and other risk factors were stratified and their interaction with omega-6/omega-3 ratio was analyzed. Restricted cubic spline (RCS) was used to describe the dose-response relationship. Sensitivity analysis was used to test the robustness of the model. **Results** A total of 35 096 participants were enrolled. Multivariate Cox proportional hazard regression model showed that all-cause deaths, CVD deaths, and ischemic heart disease deaths risk increased in CVD patients with the increase of the proportion of omega-6/omega-3. For each unit increase in omega-6/omega-3 ratio, the risk of all-cause, CVD, and IHD deaths increased by 2.1% ( $HR=1.021, 95\% CI: 1.016-1.025$ ), 1.9% ( $HR=1.019, 95\% CI: 1.010-1.028$ ), and 2.3% ( $HR=1.023, 95\% CI: 1.013-1.034$ ), respectively. The proportion of omega-6/omega-3 was grouped according to quartile method and included in the model as a classified variable. Compared with Q1, the HR of all-cause, CVD, and IHD deaths of Q4 was 1.394 ( $95\% CI:$

基金项目: 广东省人工智能医学图像分析与应用重点实验室(2022B1212010011)

作者简介: 李晴(1997—), 女, 硕士在读, 研究方向: 多不饱和脂肪酸与心血管疾病的临床流行病学研究

通信作者: 梁会营, E-mail: lianghuiying@gdph.org.cn

1.267–1.534), 1.292 (95%CI: 1.085–1.540), and 1.528 (95%CI: 1.200–1.945), respectively, and no correlation was found between Q4 and stroke death risk ( $HR=0.987$ , 95%CI: 0.660–1.477). The results of RCS showed that the proportion of omega-6/omega3 was positively correlated with the risk of death. **Conclusion** The proportion of omega-6/omega-3 is a risk factor for death in patients with CVD.

**Keywords:** Omega-6 polyunsaturated fatty acids; Omega-3 polyunsaturated fatty acids; Proportion; Mortality; Prospective cohort study

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)已经成为全球关注的主要死因之一<sup>[1]</sup>。研究显示,少摄入饱和脂肪酸并用多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)替代可降低 CVD 的发生率<sup>[2-3]</sup>。多数观察性研究支持 Omega-3 PUFAs<sup>[4]</sup>及其生物标志物(Omega-3 指数)的保护作用<sup>[5-6]</sup>。一些研究支持高水平 Omega-6 PUFAs 增加炎症,从而加重 CVD 风险<sup>[7-8]</sup>,但也有研究显示无关联<sup>[9]</sup>。因此,单个或总的 Omega-3 或 Omega-6 PUFAs 与 CVD 关联的研究尚不能提供清晰的生物学见解。

现代西化饮食 Omega-6/Omega-3 比例增加至旧石器时代的 20~50 倍<sup>[10]</sup>,比例失衡导致 CVD、癌症和自身免疫性疾病等疾病<sup>[11]</sup>。一项来自英国的队列研究中,血浆 Omega-6/Omega-3 比例与全因、癌症和心血管疾病死亡风险的增加相关<sup>[6]</sup>。然而,来自中国和美国的两个独立队列的前瞻性研究没有发现饮食中的 Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡率之间存在线性正相关<sup>[10]</sup>。为了进一步阐明 Omega-6/Omega-3 比例在 CVD 患者中对死亡率的影响,本研究采用来自 UK Biobank 基于人群的队列数据,调查血浆 Omega-6/Omega-3 比例与全因、CVD 死亡、缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)死亡和卒中死亡的关联。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 研究对象在 UK Biobank 中获取,本研究将 CVD 患者定义为在入组前患有“医生诊断的血管/心脏问题”或“健康相关结局-首次出现时间-血浆系统紊乱”早于入组时间。其中,后者根据 ICD-10 编码,本研究纳入的 CVD 编码为 I10~I15、I20~I25、I26、I42、I48、I50、I60~I64、I69、I73、I80、G45。排除基线时未患有 CVD 的参与者( $n=330\ 457$ )、基线时患有癌症( $n=22\ 034$ )、缺少完整 PUFAs 数据( $n=114\ 707$ )和失访( $n=93$ )的参与者后,有 35 096 名参与者被纳入研究,在随访期间有 3 781 人死亡,其中 1 090 人死于 CVD,600 人死于 IHD,190 人死于卒中。

**1.2 结局确定** 本研究的主要结局是全因死亡和 CVD 死亡,次要结局是 IHD 死亡和卒中死亡。死亡日期和死因通过国家卫生服务(National Health Service, NHS)信息中心的死亡登记处确定,英格兰和威尔士

的死亡数据截至 2021 年 10 月 14 日,苏格兰的死亡数据截至 2021 年 11 月 6 日。因此,将 2021 年 10 月 14 日定为本研究的截止日期。随访时间为入组日期与研究截止日期或死亡日期之间的时间,以先发生者为准。死亡原因根据 ICD-10 编码,CVD 死亡代码:I00~I99, IHD 死亡代码:I20~I25,卒中死亡代码:I60~I64 和 I69。

**1.3 协变量的确定** 基于以前的文献和生物学合理性<sup>[6, 12-13]</sup>,在多变量模型中选择以下协变量:人口学因素(年龄、性别、种族、家庭收入、受教育资质)、社会经济地位(汤森剥夺指数)、生活习惯(酒精、吸烟状况)体重指数(body mass index, BMI)、国际体力活动问卷(international physical activity questionnaire, IPAQ)、基础疾病(长期疾病、高血压、糖尿病)、药物使用情况(胰岛素、阿司匹林)和生化指标(血浆载脂蛋白 B、血浆胆固醇、血浆肌酐、血浆高密度脂蛋白胆固醇、血浆低密度脂蛋白直接、血浆脂蛋白 A 和血浆甘油三酯)。糖尿病以基线时医生诊断为准,高血压定义为基线时自我报告高血压史和正在服用抗高血压药物。

**1.4 统计分析** 利用多重插补技术填补缺失值。基线时 Omega-6/Omega-3 比例四分位数的参与者的特征使用描述性统计并比较。连续型资料若符合正态分布用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异用方差分析描述,若不符合正态分布则用  $M(Q)$  表示,组间差异用秩和检验描述;定性资料用频数(%)表示,组间差异用  $\chi^2$  检验描述。

Omega-6/Omega-3 比例分为连续变量和分类变量(按四分位数分组),多变量 Cox 比例风险回归模型计算 HR 和 95%CI,分析其与全因和特异性死亡率的关联<sup>[14]</sup>。将 Omega-6/Omega-3 比例以分位数间距分组后转化为等级变量进行趋势性检验。在评估不同亚组人群之间 Omega-6/Omega-3 比例与死亡风险关联的潜在差异的分层分析中,按性别(男性或女性)、年龄(<60 或 ≥60 岁)、BMI(<30 或 ≥30 kg/m<sup>2</sup>)、糖尿病(是或否)、阿司匹林服用情况(是或否)和当前吸烟状况(是或否)进行分层,利用模型 3 重复上述分析。然后再通过各分层变量与 Omega-6/Omega-3 比例的乘积项建模做交互作用,阐明比例与结局的关联在各亚组的不同水平上存在差异。使用 RCS 估计潜在的非线性关联和 Omega-6/Omega-3 比例与死亡风险的

剂量反应关系(回归样条中使用 4 节)。

本研究使用三套模型:根据基线年龄(岁)、性别(男性或女性)、种族[白人、黑人、亚洲人(印度、巴基斯坦、孟加拉人或任何其他亚洲背景)、混血或其他种族]、汤森贫困指数、收入(<10 000 英镑、18 000 ~ 30 999 英镑、31 000 ~ 51 999 英镑、52 000 ~ 100 000 英镑或>10 000 英镑)、受教育资质(大学水平或其他)、吸烟状况(从不、以前或现在)、身体活动(IPAQ 低、中或高)、饮酒状况(从不、以前或现在)和熟蔬菜摄入量(<2、2 ~ 4 或>4 份/d)对基本模型 1 进行了调整。在调整模型 2 中,将胰岛素的使用(有或无)、阿司匹林的使用(有或无)、BMI(kg/m<sup>2</sup>)、长期疾病(是或否)、高血压(是或否)、糖尿病(是或否)添加到模型 1 中。在模型 2 的基础上进一步添加血浆生化指标作为协变量来调整完整模型 3:血浆载脂蛋白 B、血浆胆固醇、血浆肌酐、血浆高密度脂蛋白胆固醇、血浆低密度脂蛋白直接、血浆脂蛋白 A 和血浆甘油三酯。

在亚组分析时利用模型 3 按性别(男性或女性)、年龄(<60 或≥60 岁)、BMI(<30 或≥30 kg/m<sup>2</sup>)、糖尿病(是或否)、阿司匹林的使用(有或无)和当前吸烟状况(是或否)进行分层,并检验上述危险因素与 Omega-6/Omega-3 比例的交互作用。

利用敏感性分析来检验结果的稳健性,排除随访两年内死亡的参与者以评估观察到的关联是否因反向因果关系而减弱。本研究认为 P 值小于 0.05(双侧)或 HR 的 95%CI 不包括 1.0 具有统计学意义。所有分析均使用 4.2.3 版 R 软件进行。检验水准 α=0.05。

## 2 结果

**2.1 基线特征** 在 35 096 名参与者的队列中,平均年龄为 61 岁,94.1%为白人,男性居多,占 53.3%。不同 Omega-6/Omega-3 比例组别的 CVD 患者在人口学特征、社会经济地位、生活习惯、基础疾病、药物使用情况和生化指标方面存在差异(P<0.05)。比例最高四分位数人群和(或)更年轻者居多,男性占 58.3%,从不吸烟者占 50.4%。此外,他们目前饮酒占 87.9%,身体活动活跃占 40.2%,没有大学资格占 76.1%,不频繁吃油性鱼类占 91.2%,长期疾病占 48.2%;糖尿病的患病率较低,为 10.1%,而高血压的患病率较高,为 93.1%。同时,最高四分位数人群更可能服用抗高血压药物,占 61.9%,但较少服用阿司匹林、他汀类药物、维生素补充剂和矿物质及其他膳食补充剂,分别为 25.8%、24.6%、25.9%、31.5%。见表 1。

表 1 按血浆 Omega-6/Omega-3 比例四分位数分组的研究参与者的基线特征[( $\bar{x} \pm s$ ), M(Q<sub>R</sub>), n(%)]

特征	全部 (n=35 096)	Q1(0 ~ <8.88) (n=8 780)	Q2(6.88 ~ <8.57) (n=8 752)	Q3(8.57 ~ <10.86) (n=8 783)	Q4(≥10.86) (n=8 781)	χ <sup>2</sup> /T/H 值	P 值
年龄(岁)	61.0 ± 10.0	62.0 ± 9.0	61.0 ± 9.0	60.0 ± 11.0	59.0 ± 13.0	962.670	<0.001
性别(女性)	16 391(46.7)	4 554(51.9)	4 273(48.8)	3 898(44.4)	3 666(41.7)	215.490	
汤森剥夺指数	-1.99 (-3.56, 0.97)	-2.30(-3.70, 0.34)	-2.07 (-3.63, 0.69)	-1.97 (-3.55, 1.05)	-1.54 (-3.35, 1.62)	216.650	<0.001
家庭收入(英镑)						48.760	<0.001
<18 000	11 607(33.1)	2 845(32.4)	2 838(32.4)	2 894(33.0)	3 030(34.5)		
18 000 ~ 30 999	9 588(27.3)	2 488(28.3)	2 419(27.6)	2 370(27.0)	2 311(26.3)		
31 000 ~ 51 999	7 735(22.0)	1 921(21.9)	1 909(21.8)	1 930(22.0)	1 975(22.5)		
52 000 ~ 100 000	5 035(14.3)	1 212(13.8)	1 257(14.4)	1 315(15.0)	1 251(14.2)		
>10 000	1 131(3.22)	314(3.58)	329(3.76)	274(3.12)	214(2.44)		
受教育资质						65.150	<0.001
大学	9 228(26.3)	2 556(29.1)	2 337(26.7)	2 232(25.4)	2 103(23.9)		
其他	25 868(73.7)	6 224(70.9)	6 415(73.3)	6 551(74.6)	6 678(76.1)		
种族						297.000	<0.001
白人	33 017(94.1)	8 215(93.6)	8 284(94.7)	8 321(94.7)	8 197(93.3)		
黑人	866(2.47)	336(3.83)	222(2.54)	172(1.96)	136(1.55)		
亚洲	724(2.06)	92(1.05)	125(1.43)	178(2.03)	329(3.75)		
混血	178(0.51)	40(0.46)	43(0.49)	44(0.50)	51(0.58)		
其他	311(0.89)	97(1.10)	78(0.89)	68(0.77)	68(0.77)		
IPAQ						38.180	<0.001
低	7 487(21.3)	1 775(20.2)	1 855(21.2)	1 892(21.5)	1 965(22.4)		
中等	14 056(40.1)	3 608(41.1)	3 565(40.7)	3 593(40.9)	3 290(37.5)		
高	13 553(38.6)	3 397(38.7)	3 332(38.1)	3 298(37.5)	3 526(40.2)		
吸烟状况						331.320	<0.001
从不吸烟	17 686(50.4)	4 486(51.1)	4 380(50.0)	4 396(50.1)	4 424(50.4)		
目前吸烟	3 569(10.2)	595(6.78)	780(8.91)	930(10.6)	1 264(14.4)		
曾经吸烟	13 841(39.4)	3 699(42.1)	3 592(41.0)	3 457(39.4)	3 093(35.2)		

(续表)

特征	全部 (n=35 096)	Q1(0 ~ <8.88) (n=8 780)	Q2(6.88 ~ <8.57) (n=8 752)	Q3(8.57 ~ <10.86) (n=8 783)	Q4(≥10.86) (n=8 781)	$\chi^2/T/H$ 值	P 值
饮酒状况						99.960	<0.001
从不饮酒	1 781(5.07)	400(4.56)	381(4.35)	446(5.08)	554(6.31)		
目前饮酒	31 761(90.5)	8 042(91.6)	8 018(91.6)	7 984(90.9)	7 717(87.9)		
曾经饮酒	1 554(4.43)	338(3.85)	353(4.03)	353(4.02)	510(5.81)		
熟蔬菜摄入量(份/d)						393.050	<0.001
<2	6 120(17.4)	1 094(12.5)	1 353(15.5)	1 662(18.9)	2 011(22.9)		
2~4	25 079(71.5)	6 548(74.6)	6 429(73.5)	6 250(71.2)	5 852(66.6)		
>4	3 897(11.1)	1 138(13.0)	970(11.1)	871(9.92)	918(10.5)		
水果摄入量(份/d)						510.420	<0.001
<2	12 215(34.8)	2 338(26.6)	2 900(33.1)	3 306(37.6)	3 671(41.8)		
2~4	19 989(57.0)	5 539(63.1)	5 118(58.5)	4 800(54.7)	4 532(51.6)		
>4	2 892(8.24)	903(10.3)	734(8.39)	677(7.71)	578(6.58)		
油性鱼摄入量(片/d)						2 404.160	<0.001
<2	28 028(79.9)	5 549(63.2)	6 948(79.4)	7 519(85.6)	8 012(91.2)		
≥2	7 068(20.1)	3 231(36.8)	1 804(20.6)	1 264(14.4)	769(8.76)		
抗高血压药使用						179.270	<0.001
否	11 694(33.3)	2 543(29.0)	2 786(31.8)	3 017(34.4)	3 348(38.1)		
是	23 402(66.7)	6 237(71.0)	5 966(68.2)	5 766(65.6)	5 433(61.9)		
胰岛素治疗						4.768	0.19
否	34 244(97.6)	8 573(97.6)	8 553(97.7)	8 577(97.7)	8 541(97.3)		
是	852(2.43)	207(2.36)	199(2.27)	206(2.35)	240(2.73)		
阿司匹林使用						242.970	<0.001
否	24 176(68.9)	5 635(64.2)	5 820(66.5)	6 204(70.6)	6 517(74.2)		
是	10 920(31.1)	3 145(35.8)	2 932(33.5)	2 579(29.4)	2 264(25.8)		
他汀类药物使用						983.060	<0.001
否	22 234(63.4)	4 775(54.4)	5 072(58.0)	5 766(65.6)	6 621(75.4)		
是	12 862(36.6)	4 005(45.6)	3 680(42.0)	3 017(34.4)	2 160(24.6)		
维生素补剂						264.010	<0.001
否	24 360(69.4)	5 584(63.6)	5 954(68.0)	6 316(71.9)	6 506(74.1)		
是	10 736(30.6)	3 196(36.4)	2 798(32.0)	2 467(28.1)	2 275(25.9)		
矿物质和其他膳食补充剂						1 378.070	<0.001
否	19 595(55.8)	3 697(42.1)	4 555(52.0)	5 325(60.6)	6 018(68.5)		
是	15 501(44.2)	5 083(57.9)	4 197(48.0)	3 458(39.4)	2 763(31.5)		
鱼油补剂						1 774.440	<0.001
否	23 445(66.8)	4 565(52.0)	5 504(62.9)	6 303(71.8)	7 073(80.5)		
是	11 651(33.2)	4 215(48.0)	3 248(37.1)	2 480(28.2)	1 708(19.5)		
舒张压(mm Hg)	85.0 (78.0,92.0)	84.0 (77.0,90.5)	84.5 (78.0,91.5)	85.5 (78.0,92.0)	86.0 (78.5,93.0)	168.610	<0.001
收缩压(mm Hg)	144 (132,156)	144 (132,156)	144 (132,156)	144 (132,156)	143 (131,156)	16.990	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 ± 5.3	28.2 ± 5.7	28.5 ± 6.1	28.5 ± 6.2	28.4 ± 6.8	56.150	<0.001
长期疾病						9.434	0.024
否	18 340(52.3)	4 643(52.9)	4 478(51.2)	4 672(53.2)	4 547(51.8)		
是	16 756(47.7)	4 137(47.1)	4 274(48.8)	4 111(46.8)	4 234(48.2)		
高血压						0.705	0.872
否	2 440(6.95)	622(7.08)	595(6.80)	618(7.04)	605(6.89)		
是	32 656(93.0)	8 158(92.9)	8 157(93.2)	8 165(93.0)	8 176(93.1)		
糖尿病						33.981	<0.001
否	31 096(88.6)	7 668(87.3)	7 702(88.0)	7 836(89.2)	7 890(89.9)		
是	4 000(11.4)	1 112(12.7)	1 050(12.0)	947(10.8)	891(10.1)		

2.2 Omega-6/Omega-3 比例与死亡风险的关系 血浆 Omega-6/Omega-3 比例与全因和特定原因死亡风险的关联见表 2, 模型 3 中, Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡、CVD 死亡和 IHD 死亡率呈正相关(均  $P_{趋势} < 0.05$ )。在将 Omega-6/Omega-3 比例视为连续

变量的模型 3 中, Omega-6/Omega-3 比例每增加一个单位, 全因、CVD 和 IHD 死亡风险分别增加 2.1% ( $HR=1.021, 95\% CI: 1.016 \sim 1.025$ )、1.9% ( $HR=1.019, 95\% CI: 1.010 \sim 1.028$ )和 2.3% ( $HR=1.023, 95\% CI: 1.013 \sim 1.034$ )。将 Omega-6/Omega-3 比例按四分位数法进行

分组后作为分类变量纳入模型进行分析,与 Q1 相比,Q4 全因、CVD 和 IHD 死亡风险 HR 分别为 1.394 (95%CI:1.267 ~ 1.534)、1.292(95%CI:1.085 ~ 1.540)和

1.528(95%CI:1.200 ~ 1.945),未发现与卒中死亡风险有关(HR=0.987,95%CI:0.660 ~ 1.477)。

表 2 Omega-6/Omega-3 比例与结局关联[HR (95%CI)]  
Table 2 Omega-6/Omega-3 ratio and outcome association [HR (95%CI)]

结局	模型	连续型	四分位数				P 趋势
			Q1	Q2	Q3	Q4	
全因死亡	死亡人数	3 781	880	886	924	1 091	
	模型 1	1.017(1.013 ~ 1.022)	1	1.026(0.934 ~ 1.126)	1.059(0.965 ~ 1.163)	1.219(1.178 ~ 1.415)	<0.001
	模型 2	1.019(1.014 ~ 1.023)	1	1.014(0.924 ~ 1.114)	1.070(0.935 ~ 1.175)	1.328(1.212 ~ 1.456)	<0.001
	模型 3	1.021(1.016 ~ 1.025)	1	1.027(0.935 ~ 1.129)	1.100(1.001 ~ 1.210)	1.394(1.267 ~ 1.534)	<0.001
CVD 死亡	死亡人数	1 090	271	242	361	316	
	模型 1	1.012(1.002 ~ 1.022)	1	0.896(0.753 ~ 1.066)	0.937(0.789 ~ 1.112)	1.137(0.962 ~ 1.344)	0.104
	模型 2	1.016(1.007 ~ 1.025)	1	0.882(0.741 ~ 1.015)	0.955(0.804 ~ 1.134)	1.205(1.019 ~ 1.425)	0.017
	模型 3	1.019(1.010 ~ 1.028)	1	0.902(0.758 ~ 1.075)	0.989(0.830 ~ 1.179)	1.292(1.085 ~ 1.540)	0.002
IHD 死亡	死亡人数	600	134	133	154	179	
	模型 1	1.013(1.000 ~ 1.026)	1	0.972(0.764 ~ 1.136)	1.064(0.843 ~ 1.344)	1.199(0.952 ~ 1.510)	0.080
	模型 2	1.018(1.007 ~ 1.030)	1	0.960(0.755 ~ 1.222)	1.103(0.873 ~ 1.394)	1.316(1.045 ~ 1.658)	0.009
	模型 3	1.023(1.013 ~ 1.034)	1	1.013(0.759 ~ 1.291)	1.195(0.940 ~ 1.518)	1.528(1.200 ~ 1.945)	<0.001
卒中死亡	死亡人数	190	60	39	39	52	
	模型 1	1.001(0.967 ~ 1.036)	1	0.674(0.450 ~ 1.010)	0.683(0.455 ~ 1.026)	0.972(0.662 ~ 1.428)	0.810
	模型 2	1.003(0.970 ~ 1.038)	1	0.680(0.453 ~ 1.019)	0.702(0.467 ~ 1.056)	1.009(0.686 ~ 1.483)	0.962
	模型 3	1.002(0.968 ~ 1.038)	1	0.668(0.445 ~ 1.003)	0.690(0.456 ~ 1.045)	0.987(0.660 ~ 1.477)	0.985

2.3 分层分析 根据对年龄、性别、BMI、糖尿病、是否服用阿司匹林和吸烟状况进行分层分析,见图 1、2。对于全因死亡,与 Q1 人口相比,Q4 组 Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡率的相关性在服用阿司匹林者和目前吸烟者中更强(分别  $P_{交互} < 0.001$  和  $P_{交互} = 0.012$ );对于 CVD 死亡和 IHD 死亡率,未发现其他风险因素的显著交互作用(均  $P_{交互} \geq 0.05$ )。

2.4 限制性三次样条图 Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡、CVD 死亡和 IHD 死亡率呈正相关(均  $P < 0.001$ ),见图 3。在这些正相关中,全因死亡率( $P < 0.001$ )、心血管疾病死亡率( $P = 0.008$ )和 IHD 死亡风险( $P = 0.015$ )均存在非线性关系。死亡风险均先在较低的比例下降,然后开始升高,拐点在 8.57 左右。

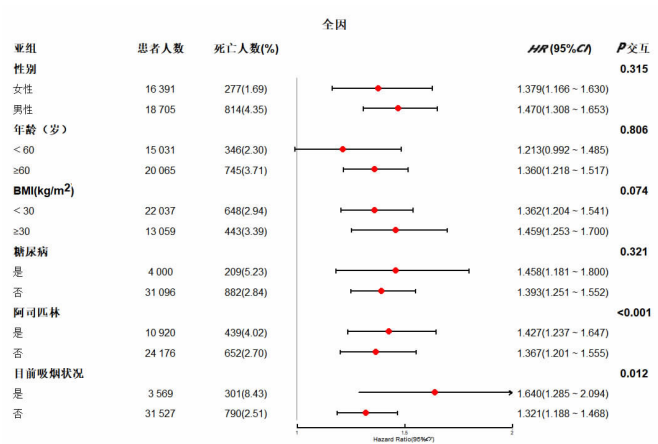


图 1 血浆 Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡风险的完全调整关联按潜在风险因素分层

Figure 1 Fully adjusted association between plasma Omega-6/Omega-3 ratio and all-cause mortality risk stratified by potential risk factors

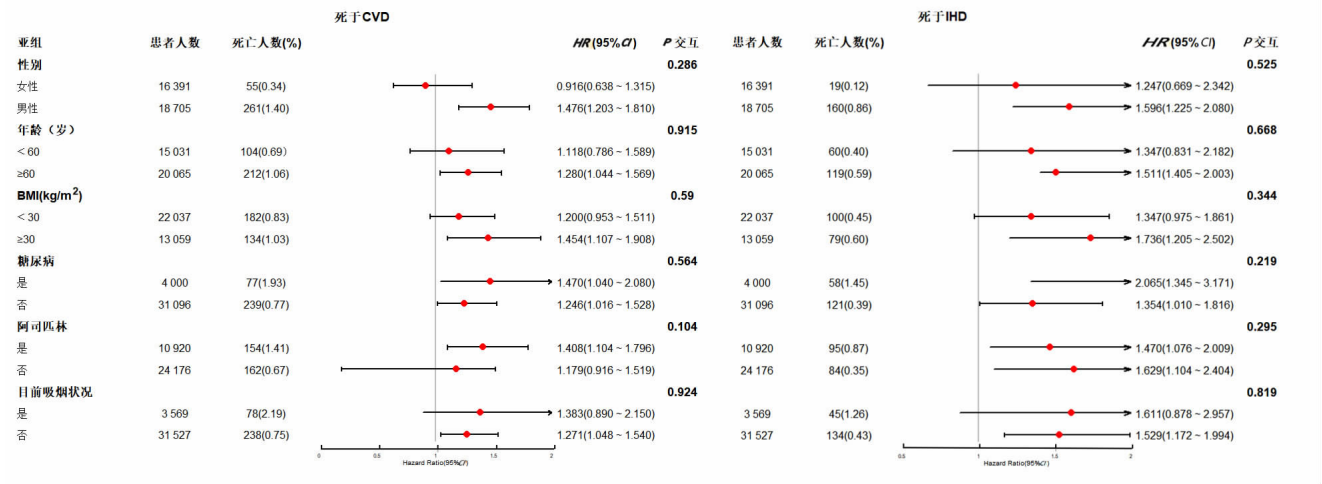


图2 血浆 Omega-6/Omega-3 比例与 CVD 和 IHD 死亡风险的完全调整关联按潜在风险因素分层

Figure 2 Fully adjusted association between plasma Omega-6/Omega-3 ratio and mortality risk in CVD and IHD stratified by potential risk factors

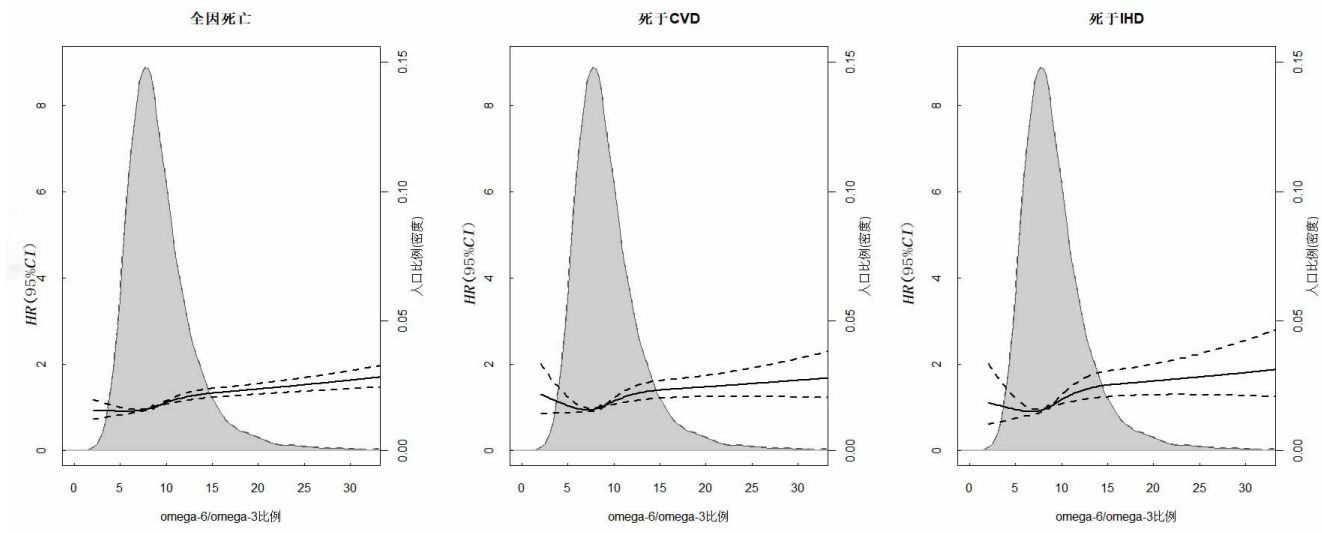


图3 Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡和特定原因死亡风险的剂量反应关系

Figure 3 Dose response relationship between the Omega-6/Omega-3 ratio and the risk of all-cause and specific cause mortality

2.5 敏感性分析 排除 UK Biobank 中在随访两年内发生结局事件的 CVD 患者, Omega-6/Omega-3 PUFAs 比例按潜在风险因素分层与全因死亡、CVD 死亡、IHD 死亡和卒中死亡的风险评估显示模型稳健。见表 3。

### 3 讨论

这项基于人群的前瞻性研究发现, 血浆 Omega-6/Omega-3 比例失衡与 CVD 患者的全因、CVD 和 IHD 死亡率呈正相关。虽然这种关联的确切机制尚不完全清楚, 但是这可能与通过导致内皮功能障碍、和促炎等过程从而影响 CVD 的发生发展<sup>[15-16]</sup>。例如, Omega-3PUFAs 可以扩张血管, 减少血栓形成和炎症, 从而减轻动脉粥样硬化的风险<sup>[17-18]</sup>, Omega-3PUFAs 还可以通过诱导涉内皮细胞祖细胞的新生血管形成, 从而防止缺血性损伤<sup>[19-20]</sup>; 此外, 循

环中较高的 Omega-3PUFAs 有利于减缓衰老过程, 从而降低各种死亡风险。另一方面, Omega-6PUFAs 的增加可能导致白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 C 反应蛋白等炎性生物标志物出现, 这些标志物与 CVD 风险和死亡率增加有关<sup>[8, 21-22]</sup>。总的来说, Omega-6/Omega-3 比例失衡, 不论是 Omega-3PUFAs 降低还是 Omega-6PUFAs 增加, 都不利于 CVD 患者的生存。

既往研究也提示了 Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡率或特异性死亡率之间存在类似的联。2019 年一项基于中国和美国的两个前瞻性队列的研究显示, 最高四分位数人群与最低四分位数人群相比, 膳食摄入的 Omega-6/Omega-3 比例对死亡率的影响不显著(中国 HR=0.95, 95%CI:0.80 ~ 1.14; 美国 HR=0.99, 95%CI:0.89 ~ 1.11)<sup>[10]</sup>。另一项涉及 2001—2007 年来自南加州 8 家透析诊所的血液透析患者的队列

结果发现, 相对于膳食 Omega-6/Omega-3 最低的四分位数人群, 比例高的人群的全因死亡风险为  $HR=0.39(95\%CI:0.14 \sim 1.08)$ , 尽管效果不显著, 但考虑到样本量和研究人群, 仍提示饮食摄入较低 Omega-6/Omega-3 比例对过早死亡潜在的保护趋势<sup>[23]</sup>。一个支持本研究结果的是 2023 年的一项基于人群的前瞻性队列研究, 随着血浆 Omega-6/Omega-3

比例的增加, 全因、CVD 和癌症三种死亡结局的风险均增加(均  $P<0.001$ )<sup>[6]</sup>。这些研究与本文的不同之处以及结果有差别可能的原因在于: 采用的暴露指标不同, 本研究利用血浆 NMR 的 Omega-6/Omega-3 比例这一客观指标, 降低了回忆偏差以及估计的膳食摄入量不准确导致的偏倚; 此外, 研究对象种族差异、所患有的基础疾病不同也是重要因素。

表 3 排除在第二年随访期间死亡的受试者后 Omega-6/Omega-3 比例与结局关联[HR(95%CI)]

Table 3 Omega-6/Omega-3 ratio and outcome association after excluding subjects who died during the second year of follow-up

结局	连续型	四分位数				P <sub>趋势值</sub>
		Q1	Q2	Q3	Q4	
全因死亡	死亡人数 3 569	841	839	883	1 006	
模型 1	1.016(1.011 ~ 1.021)	1	1.019(0.926 ~ 1.122)	1.064(0.968 ~ 1.171)	1.255(1.142 ~ 1.379)	<0.001
模型 2	1.018(1.013 ~ 1.023)	1	1.008(0.916 ~ 1.109)	1.074(0.976 ~ 1.181)	1.290(1.173 ~ 1.417)	<0.001
模型 3	1.020(1.015 ~ 1.025)	1	1.021(0.927 ~ 1.124)	1.105(1.002 ~ 1.217)	1.355(1.228 ~ 1.495)	<0.001
CVD 死亡	死亡人数 1 012	254	226	252	280	
模型 1	1.010(0.999 ~ 1.021)	1	0.896(0.749 ~ 1.073)	0.971(0.814 ~ 1.157)	1.086(0.916 ~ 1.293)	0.250
模型 2	1.014(1.004 ~ 1.025)	1	0.882(0.737 ~ 1.056)	0.987(0.828 ~ 1.174)	1.149(0.946 ~ 1.369)	0.064
模型 3	1.018(1.001 ~ 1.028)	1	0.903(0.754 ~ 1.083)	1.024(0.856 ~ 1.227)	1.236(1.029 ~ 1.484)	0.012
IHD 死亡	死亡人数 553	129	120	147	157	
模型 1	1.011(0.997 ~ 1.026)	1	0.915(0.713 ~ 1.174)	1.062(0.937 ~ 1.348)	1.107(0.871 ~ 1.406)	0.238
模型 2	1.017(1.005 ~ 1.030)	1	0.904(0.705 ~ 1.161)	1.098(0.864 ~ 1.394)	1.214(0.955 ~ 1.543)	0.044
模型 3	1.023(1.011 ~ 1.034)	1	0.957(0.745 ~ 1.231)	1.195(0.935 ~ 1.526)	1.418(1.104 ~ 1.823)	0.002
卒中死亡	死亡人数 178	53	38	38	49	
模型 1	1.001(0.966 ~ 1.037)	1	0.748(0.492 ~ 1.136)	0.761(0.499 ~ 1.158)	1.049(0.703 ~ 1.568)	0.866
模型 2	1.004(0.969 ~ 1.039)	1	0.753(0.496 ~ 1.144)	0.779(0.511 ~ 1.881)	1.087(0.727 ~ 1.626)	0.729
模型 3	1.001(0.965 ~ 1.039)	1	0.739(0.485 ~ 1.125)	0.761(0.496 ~ 1.169)	1.051(0.690 ~ 1.601)	0.857

本研究还发现 Omega-6/Omega-3 比例与全因死亡率的关联在当前吸烟者和服用阿司匹林者中关联更强, 死亡风险先在保持在较低的水平, 然后在 8.57 左右开始迅速增加。Zhang Y 等人<sup>[6]</sup>的发现与我们的结果类似: 死亡风险在 8 左右开始迅速升高。由此, 我们发现 CVD 患者适宜的 Omega-6/Omega-3 比例与普通人群相差不大, 比例维持在较低水平有助于降低死亡率。此外, 交互作用的结果也提示 Omega-6/Omega-3 比例较高的 CVD 患者应积极检

查、改善不良生活和 Omega-6/Omega-3 比例的调整, 有助于早期发现 CVD 并得到尽早治疗和干预。

本研究有以下优势: 首先, 对 CVD 患者的死亡风险展开研究, 并且结局较多, 虽然不同结局之间风险比差别不大, 但也提示降低 CVD 患者血浆中 Omega-6/Omega-3 比例对全因乃至其他因 CVD 过早死亡的风险的保护趋势。其次, 研究的暴露因素采用血浆中客观检测的 PUFAs 水平代替饮食问卷中的估计摄入量, 降低了暴露评估时可能会产生的偏倚。最

后,本研究是基于人群的一项样本量大、随访时间长的大型队列研究,包含了较多潜在混杂变量的详细信息,大大降低了反向因果关系的可能和混杂偏倚。

存在的局限性:一是血浆 NMR 在在基线时仅测量一次,可能会导致错误分类;二是尽管分析囊括不同种族,但白人占比高达 94%,未来还需要进一步探讨本研究的结果在全球人口的普适性。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [ 1 ] Soppert J, Lehrke M, Marx N, et al. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2020, 159: 4–33.
- [ 2 ] Shramko VS, Polonskaya YV, Kashtanova EV, et al. The short overview on the relevance of fatty acids for human cardiovascular disorders[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1127.
- [ 3 ] Yang TT, Yi J, He YT, et al. Associations of dietary Fats with All-Cause mortality and cardiovascular disease mortality among patients with cardiometabolic disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3608.
- [ 4 ] Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(3): 225–234.
- [ 5 ] Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 7(7): CD003177.
- [ 6 ] Zhang Y, Sun Y, Yu Q, et al. Higher ratio of plasma omega-6/omega-3 fatty acids is associated with greater risk of all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: a population-based cohort study in UK Biobank [J]. *MedRxiv: the Preprint Server for Health Sciences*, 2023, 11: m26.
- [ 7 ] Marklund M, Wu JHY, Imamura F, et al. Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality[J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2422–2436.
- [ 8 ] Osuna-Prieto FJ, Martinez-Tellez B, Ortiz-Alvarez L, et al. Elevated plasma succinate levels are linked to higher cardiovascular disease risk factors in young adults[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2021, 20(1): 151.
- [ 9 ] Harris K, Oshima M, Sattar N, et al. Plasma fatty acids and the risk of vascular disease and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: results from the ADVANCE study [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(8): 1637–1647.
- [ 10 ] Zhuang P, Wang WQ, Wang J, et al. Polyunsaturated fatty acids intake, omega-6/omega-3 ratio and mortality: Findings from two Independent nationwide cohorts[J]. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2019, 38(2): 848–855.
- [ 11 ] Mariamenatu AH, Abdu EM. Overconsumption of omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) versus deficiency of omega-3 PUFAs in Modern-Day diets: the disturbing factor for their "balanced antagonistic metabolic functions" in the human body[J]. *Journal of Lipids*, 2021, 2021: 8848161.
- [ 12 ] Li ZH, Zhong WF, Liu SM, et al. Associations of habitual fish oil supplementation with cardiovascular outcomes and all cause mortality: evidence from a large population based cohort study [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2020, 368: m456.
- [ 13 ] Zhang Y, Zhuang P, He W, et al. Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2018, 284(4): 399–417.
- [ 14 ] Perez-Cornago A, Pollard Z, Young H, et al. Description of the updated nutrition calculation of the Oxford WebQ questionnaire and comparison with the previous version among 207,144 participants in UK Biobank [J]. *European Journal of Nutrition*, 2021, 60(7): 4019–4030.
- [ 15 ] Bassuk SS, Manson JE, VITAL Research Group. Marine omega-3 fatty acid supplementation and prevention of cardiovascular disease: update on the randomized trial evidence[J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 119(6): 1297–1309.
- [ 16 ] Djuricic I, Calder PC. Pros and Cons of Long-Chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular health [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2023, 63: 383–406.
- [ 17 ] Borow KM, Nelson JR, Mason RP. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 357–366.
- [ 18 ] Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: an update for 2021[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2421.
- [ 19 ] Back M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease[J]. *Future Sci OA*, 2017, 3(4): FSO236.
- [ 20 ] Tang XF, Lv XY, Wang RH, et al. Association of Marine PUFAs intakes with cardiovascular disease, all-cause mortality, and cardiovascular mortality in American adult male patients with dyslipidemia: the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2016[J]. *Nutrition Journal*, 2023, 22(1): 48.
- [ 21 ] Froyen E, Burns-Whitmore B. The effects of linoleic acid consumption on lipid risk markers for cardiovascular disease in healthy individuals: a review of human intervention trials[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2329.
- [ 22 ] Zhang T, Au yeung SL, Schooling CM. Associations of arachidonic acid synthesis with cardiovascular risk factors and relation to ischemic heart disease and stroke: a univariable and multivariable mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1489.
- [ 23 ] Noori N, Dukkipati R, Kovessy CP, et al. Dietary omega-3 fatty acid, ratio of omega-6 to omega-3 intake, inflammation, and survival in long-term hemodialysis patients[J]. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2011, 58(2): 248–256.

收稿日期:2023-11-04