

· 论 著 ·

# 端粒长度介导老年人膳食 n-3 PUFAs 摄入量与认知功能之间的关联性：一项横断面研究

程 园, 李梦月, 刘乔欣, 张轶蕾, 张 展, 马玉霞\*

(河北医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 河北省环境与人群健康重点实验室, 河北 石家庄 050017)

**[摘要]** 目的 本研究旨在探讨老年人膳食 n-3 多不饱和脂肪酸(n-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFAs)摄入量与认知功能之间的关联,并探索白细胞端粒长度的中介作用。方法 利用1999—2002年美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库开展横断面研究,最终分析了2 228例符合纳入标准的参与者,通过24 h膳食回忆访谈评估n-3 PUFAs摄入量,采用定量聚合酶链反应量化白细胞端粒长度,借助韦氏成人智力量表Ⅲ数字符号替换测试测定认知功能。运用多元线性回归模型和亚组模型分析膳食n-3 PUFAs摄入量、白细胞端粒长度与认知功能之间的关联性,限制性立方样条分析膳食n-3 PUFAs摄入量与认知功能、白细胞端粒长度的剂量-反应关系,建立中介模型分析白细胞端粒长度在其中的中介作用。结果 多元线性回归结果显示膳食n-3 PUFAs摄入量( $P<0.001$ )与白细胞端粒长度( $P=0.044$ )是认知功能的影响因素。限制性立方样条模型分析显示膳食n-3 PUFAs摄入量与认知功能呈显著非线性正相关( $P<0.001$ );白细胞端粒长度与认知功能未检测到显著非线性趋势( $P=0.516$ )。亚组分析显示,膳食n-3 PUFAs与认知功能的正向关联在年龄( $P<0.001$ )、性别( $P>0.05$ )等亚组中均显著且无交互作用;与白细胞端粒长度的关联仅在饮酒史(是)、无高血压亚组中显著,各分层变量无交互作用( $P>0.05$ )。中介模型显示,白细胞端粒长度在膳食n-3 PUFAs摄入量与认知功能之间起部分中介作用,贡献率为1.400%。结论 白细胞端粒长度介导了老年人膳食n-3 PUFAs摄入与认知功能之间的关联性。

**[关键词]** 脂肪酸类,  $\omega 3$ ; 白细胞端粒长度; 认知功能 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.05.014

**[中图分类号]** R977.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2026)05-0592-09

## Telomere length mediates the association between dietary n-3 PUFAs intake and cognitive function:

### A cross-sectional study

CHENG Yuan, LI Meng-yue, LIU Qiao-xin, ZHANG Yi-lei, ZHANG Zhan, MA Yu-xia\*

(Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Hebei Medical University, Key Laboratory of Environment and Human Health of Hebei Province, Shijiazhuang 050017, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association between dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) and cognitive function in elderly individuals, and to explore the mediating role of leukocyte telomere length. **Methods** A cross-sectional study was conducted using data from the 1999—2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Finally, 2 228 participants who met the inclusion criteria were analyzed. A 24-hour dietary recall interview was used to evaluate the dietary intake of n-3 PUFAs. Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to quantify leukocyte telomere length. The Wechsler Adult Intelligence Scale- III Digit Symbol Substitution Test was used to measure cognitive function. Multiple linear regression models and subgroup models were used to analyze the association of dietary intake of n-3 PUFAs and leukocyte telomere length with cognitive function. Restricted cubic spline analysis was used to examine the dose-response relationship of dietary intake of n-3 PUFAs with cognitive function and leukocyte telomere length. A mediation model was established to

[收稿日期]2025-12-10

[基金项目]国家自然科学基金项目(82204011);河北省自然科学基金项目(H2024206447)

[作者简介]程园(1999-),女,陕西凤翔人,河北医科大学公共卫生学院医学硕士研究生,从事营养与食品卫生学研究。

\*通信作者。E-mail:mayuxia@hebmu.edu.cn



analyze the mediating role of leukocyte telomere length in this relationship. **Results** The multiple linear regression results showed that dietary n-3 PUFAs intake ( $P<0.001$ ) and leukocyte telomere length ( $P=0.044$ ) were influencing factors of cognitive function. Restricted cubic spline model analysis revealed that dietary intake of n-3 PUFAs showed a significant nonlinear positive correlation with cognitive function ( $P<0.001$ ), but no significant nonlinear trend was detected between leukocyte telomere length and cognitive function ( $P=0.516$ ). Subgroup analysis revealed that the positive association between dietary n-3 PUFAs and cognitive function remained significant across all subgroups stratified by age and gender, with no significant interaction ( $P<0.001$ ,  $P>0.050$ ). The association with leukocyte telomere length was significant only in subgroups with a history of alcohol consumption and without hypertension, with no significant interactions across stratification variables ( $P>0.050$ ). The mediation model indicated that leukocyte telomere length partially mediated the relationship between dietary intake of n-3 PUFAs and cognitive function, with a contribution rate of 1.400%. **Conclusion** The findings indicate that leukocyte telomere length mediates the association between dietary intake of n-3 PUFAs and cognitive function in elderly individuals.

**[Key words]** fatty acids, omega-3; leukocyte telomere length; cognitive function

随着人口老龄化加剧, 认知功能障碍问题愈发突出。衰老是阿尔茨海默病等神经疾病的重要危险因素, 阐明其机制至关重要<sup>[1-3]</sup>。n-3 多不饱和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFAs) 兼具抗炎、抗氧化活性, 可延缓衰老及认知衰退<sup>[4-8]</sup>。端粒在细胞分裂过程起重要作用, 可避免染色体发生末端融合或降解损伤<sup>[1]</sup>, 而白细胞端粒长度是经典衰老标志物, 与认知功能减退密切相关<sup>[1, 9-10]</sup>。目前关于白细胞端粒长度的中介作用研究不足, 本研究基于美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 数据库, 旨在探究 n-3 PUFAs 摄入量、白细胞端粒长度与认知功能的关联, 检验白细胞端粒长度的中介作用, 推测二者关联是否可能由白细胞端粒长度介导。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究选取了 NHANES 1999—2002 年 (<https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/>) 公共数据库进行横断面研究, 收集关于白细胞端粒长度、认知功能和膳食 n-3 PUFAs 摄入量的信息。本研究最初纳入 NHANES 1999~2002 数据库中的研究对象共 21 004 例。按照研究数据完整性标准开展逐级筛选流程: 首先剔除认知功能相关检测数据缺失的对象 18 029 例, 然后排除白细胞端粒长度数据不完整者 668 例, 最后剔除膳食 n-3 PUFAs 数据缺失的研究对象 79 例。经上述严格筛选后, 最终纳入本次统计分析的有效样本量为 2 228 例。

本研究数据库 NHANES 获得了美国国家卫生统计中心道德审查委员会的批准, 并获得了所有参与者的知情同意。

## 1.2 饮食中 n-3 多不饱和脂肪酸的摄入量

NHANES 研究对象均完成入户面对面访谈及健康体检。所有受试者需提供访谈前 24 h 的膳食摄入信息, 同期采集血液样本。膳食数据依托 NHANES 计算机辅助膳食访谈系统, 于移动体检中心完成收集。依据研究设计, 受试者被随机分至上午或午后/夜间时段开展检测。访谈所得数据以电子化形式传送至数据监控中心, 随后录入得克萨斯大学食物摄入分析系统及美国农业部膳食营养调查数据库, 完成膳食 n-3 PUFAs 摄入量的编码赋值。

**1.3 白细胞端粒长度测量** 血液样本用于白细胞端粒长度评估。端粒长度检测在加州大学旧金山分校伊丽莎白·布莱克本博士实验室完成, 采用定量聚合酶链反应方法, 通过标准参考 DNA (T/S 比值) 测定端粒长度。利用人二倍体成纤维细胞系 IMR9 的 DNA 样本, 通过比较 Southern blot 分析的端粒限制性内切片段长度和不同群体倍增时的 T/S 比, 计算 T/S 比到碱基对转换。将 T/S 比率转换为碱基对的公式为  $3274 + 2413 * (T/S)$ 。

**1.4 认知功能** 韦氏成人智力量表 III 数字符号替换测试是 NHANES 用于评估 60 岁及以上个体认知功能的工具。该测试通常被认为比广泛使用的简易精神状态检查更能敏感地测量痴呆症, 并已被用于国家老龄化研究所的健康 ABC 研究中。参与者需要复制与数字配对的符号。根据练习表顶部提供的键, 参与者在相应数字下方绘制符号。得分是在 120 s 内正确绘制的符号数量。每个在规定时间内正确绘制的符号得 1 分。最高分为 133 分。分数越高, 表明认知功能越好。

**1.5 协变量** 多元线性回归模型纳入年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、高血压、饮

酒情况、糖尿病、吸烟史、中风及心血管疾病为协变量，这些协变量与膳食脂肪酸摄入、端粒长度或认知功能直接相关，可能作为混杂因素干扰暴露与结局关联。中介分析模型仅纳入年龄、性别、BMI、高血压、饮酒情况构建精简协变量集。因糖尿病、吸烟史等变量与端粒长度的关联，经“血管损伤—氧化应激”通路介导，该通路与n-3 PUFAs调控端粒长度的核心机制（抗炎、抗凋亡）部分重叠，纳入易致过度校正、低估介导作用，精简后可降低模型复杂度，提升中介效应估计的稳定性与准确性。

**1.6 统计学方法** 应用R4.5.2统计软件进行数据分析。计数资料采用例数（%）表示，比较采用 $\chi^2$ 检验；正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，比较采用t检验。端粒长度通过对数变换归一化。采用多元线性回归分析调整3个模型，评估膳食n-3

PUFAs摄入量、白细胞端粒长度与认知功能之间的关联性（模型1未调整任何潜在协变量；模型2调整了年龄、性别、BMI、高血压和饮酒情况；模型3调整了所有协变量，包括年龄、性别、BMI、高血压、饮酒情况、糖尿病、吸烟史、中风和心血管疾病）。采用限制性立方样条分析膳食n-3 PUFAs摄入量与认知功能和白细胞端粒长度之间的线性关系和趋势。采用非参数自助法（ $n=5\ 000$ ）进行介导分析。采用基于M估计的稳健回归进行敏感性分析以确保混杂因素调整的一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

本研究共纳入2 228名60岁以上的老年人，其中男性1 116例（50.090%），女性1 112例（49.910%）。具体特征见表1。

表1 1999—2002年NHANES中60岁及以上参与者的入口统计学特征

Table 1 Demographic characteristics of participants aged 60 and older in the 1999—2002 NHANES

特征	总计 (n=2 228)	男性 (n=1 116)	女性 (n=1 112)
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	70.997 $\pm$ 7.714	70.728 $\pm$ 7.481	71.266 $\pm$ 7.935
种族/民族(例数,%)			
非西班牙裔白人	1 374(61.670)	695(62.276)	679(61.061)
非西班牙裔黑人	291(13.061)	141(12.634)	150(13.489)
墨西哥裔美国人	433(19.434)	224(20.072)	209(18.795)
其他种族含多种族	44(1.975)	21(1.882)	23(2.068)
其他西班牙裔	86(3.860)	35(3.136)	51(4.586)
BMI( $\bar{x} \pm s$ )	28.224 $\pm$ 5.243	27.973 $\pm$ 4.621	28.476 $\pm$ 5.791
饮酒情况(例数,%)			
是	1 380(61.939)	863(77.330)	517(46.493)
否	848(38.061)	253(22.670)	595(53.507)
高血压(例数,%)			
是	1 159(52.020)	536(48.029)	623(56.025)
否	1 069(47.980)	580(51.971)	489(43.975)
糖尿病(例数,%)			
是	364(16.338)	191(17.114)	173(15.558)
否	1 864(83.662)	925(82.885)	939(84.442)
吸烟史(例数,%)			
是	274(12.298)	161(14.427)	113(10.162)
否	1 954(87.702)	955(85.573)	999(89.838)
中风(例数,%)			
是	133(5.970)	72(6.452)	61(5.486)
否	2 095(94.031)	1 044(93.548)	1 051(94.514)
心血管疾病(例数,%)			
是	507(22.756)	304(27.240)	203(18.255)
否	1 721(77.244)	812(72.760)	909(81.744)
n-3 PUFAs摄入量( $\bar{x} \pm s$ ,g)	1.362 $\pm$ 0.988	1.489 $\pm$ 1.086	1.234 $\pm$ 0.861
白细胞端粒长度( $\bar{x} \pm s$ )	0.903 $\pm$ 0.215	0.880 $\pm$ 0.203	0.926 $\pm$ 0.224
认知功能( $\bar{x} \pm s$ ,分)	42.219 $\pm$ 18.520	40.598 $\pm$ 17.920	43.847 $\pm$ 18.971

## 2.1 膳食 n-3 PUFAs 摄入量、白细胞端粒长度与认知功能之间的关联

2.1.1 3个模型下膳食 n-3 PUFAs 摄入量、白细胞端粒长度与认知功能之间的关联 调整所有控制协变量后,美国老年人群中膳食 n-3 PUFAs 摄入量(连续变量)、白细胞端粒长度(连续变量)

表2 1999—2002年NHANES中膳食 n-3 PUFAs摄入量及白细胞端粒长度与认知功能的相关性

Table 2 Correlation of dietary intake of n-3 PUFAs and leukocyte telomere length with cognitive function based on 1999—2002 NHANES

变量	回归系数	标准回归系数	回归系数标准误	t值	P值
模型1					
n-3 PUFAs摄入量(g)	2.618	0.140	0.393	6.660	<0.001
白细胞端粒长度(T/S值)	8.706	0.108	1.701	5.119	<0.001
模型2					
n-3 PUFAs摄入量(g)	2.494	0.133	0.380	6.563	<0.001
白细胞端粒长度(T/S值)	3.931	0.049	1.686	2.332	0.020
模型3					
n-3 PUFAs摄入量(g)	2.365	0.126	0.374	6.321	<0.001
白细胞端粒长度(T/S值)	3.342	0.041	1.660	2.014	0.044

2.1.2 限制性立方样条模型分析膳食 n-3 PUFAs 摄入量与认知功能、白细胞端粒长度的剂量—反应关系 膳食 n-3 PUFAs 摄入量与认知功能具有显著关联,差异有统计学意义( $P<0.001$ ),且非线性检验结果提示二者存在显著非线性关联( $P<0.001$ )。随着膳食 n-3 PUFAs 摄入量升高,认知

与认知功能之间存在显著关联,膳食 n-3 PUFAs 摄入量是认知功能的影响因素(回归系数=2.365,  $P<0.001$ );较短的白细胞端粒长度与认知功能下降风险显著增加相关(回归系数=3.342,  $P=0.044$ )。见表2。

功能水平呈现上升的趋势(图1A);白细胞端粒长度与认知功能的无显著整体关联,差异无统计学意义( $P=0.147$ ),非线性检验未发现显著非线性趋势( $P=0.516$ ),提示二者关联更倾向于近似线性模式。随着端粒长度增加,认知功能水平小幅度上升(图1B)。

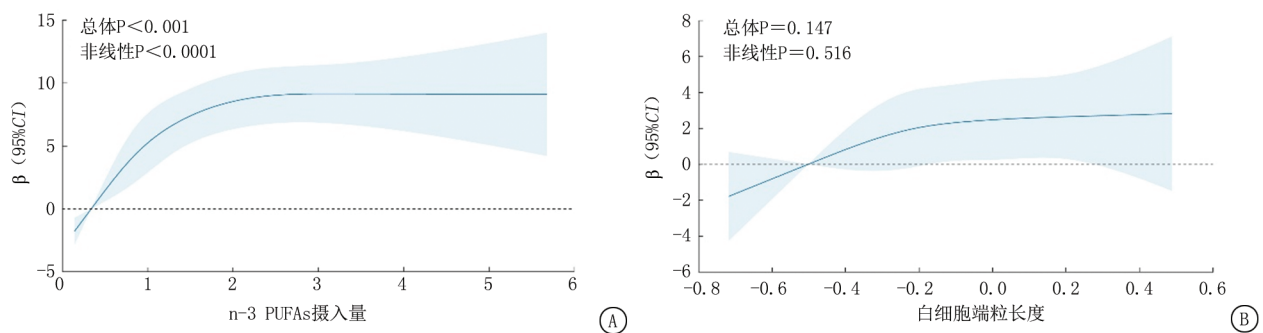


图1 限制性立方样条分析膳食 n-3 PUFAs摄入量、白细胞端粒长度与认知功能之间潜在的非线性关联

A. 膳食 n-3 PUFAs摄入量与认知功能;B. 白细胞端粒长度与认知功能

Figure 1 Restricted cubic spline analysis of the potential nonlinear associations between dietary n-3 PUFAs intake, leukocyte telomere length, and cognitive function

2.2 亚组分析膳食 n-3 PUFAs摄入量与白细胞端粒长度和认知功能之间的关联 整体人群中,膳食 n-3 PUFAs摄入量与认知功能呈显著正向关联(回归系数=2.618, 95%CI: 1.846~3.389,  $P<0.001$ ),在年龄、性别、饮酒史、高血压状态亚组中,二者均呈显著正向关联,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。所有分层变量与膳食 n-3 PUFAs摄入量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提

示该关联在各亚组中无交互作用,见图2A、表3。赋值情况见表4。膳食 n-3 PUFAs摄入量与白细胞端粒长度呈显著正向关联(回归系数=0.011, 95%CI: 0.002~0.021,  $P=0.020$ )。亚组分析显示,仅与存在饮酒史(回归系数=0.017,  $P=0.009$ )、无高血压亚组(回归系数=0.016,  $P=0.017$ )中有关联,其余亚组关联差异无统计学意义( $P>0.05$ ),所有分层变量与膳食 n-3 PUFAs

摄入量的无交互作用，即亚组间关联差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见图2B、表5。

表3 线性回归分析膳食n-3 PUFAs摄入量与认知功能之间的关联

Table 3 Linear regression analysis of the association between dietary n-3 PUFAs intake and cognitive function

变量	回归系数	标准回归系数	回归系数标准误	t值	P值
总体	2.618	0.140	0.393	6.660	<0.001
性别					
男性	2.530	0.153	0.483	5.242	<0.001
女性	2.590	0.118	0.623	4.172	<0.001
年龄					
60~72岁	2.748	0.151	0.487	5.645	<0.001
73~85岁	2.448	0.133	0.621	3.940	<0.001
饮酒					
是	2.497	0.133	0.487	5.126	<0.001
否	2.666	0.144	0.625	4.267	<0.001
高血压					
是	2.482	0.132	0.539	4.607	<0.001
否	2.713	0.146	0.546	4.965	<0.001
BMI					
<18.5	1.671	0.094	3.042	0.549	0.588
18.5~24.9	2.485	0.135	0.719	3.457	<0.001
25.0~29.9	2.386	0.117	0.662	3.604	<0.001
≥30.0	2.902	0.167	0.628	4.619	<0.001

表4 变量赋值表

Table 4 Variable assignment table

变量	变量赋值
性别	女性=0,男性=1
年龄	60~72岁=0,73~85岁=1
饮酒	否=0,是=1
高血压	否=0,是=1
BMI	<18.5=1,18.5~24.9=2,25.0~29.9=3,≥30.0=4

2.3 白细胞端粒长度在膳食n-3 PUFAs摄入量与认知功能关系中的中介作用 调整所有协变量后的中介模型分析结果显示，膳食n-3 PUFAs摄入量正向预测白细胞端粒长度（路径a：回归系数=

0.010，95%CI：0.001~0.020， $P=0.037$ ）；白细胞端粒长度正向预测认知功能（路径b：回归系数=3.452，95%CI：0.173~6.731， $P=0.039$ ）。控制白细胞端粒长度后，膳食n-3 PUFAs摄入量对认知功能的直接效应仍显著（回归系数=2.459，95%CI：1.701~3.350， $P<0.001$ ）；同时，膳食n-3 PUFAs摄入量通过白细胞端粒长度对认知功能的间接效应显著（间接效应值=0.035，95%CI：0.001~0.090， $P=0.046$ ），间接效应占总效应的1.400%。以上结果提示，白细胞端粒长度在膳食n-3 PUFAs摄入量与认知功能之间发挥部分中介作用。见表6、图3。

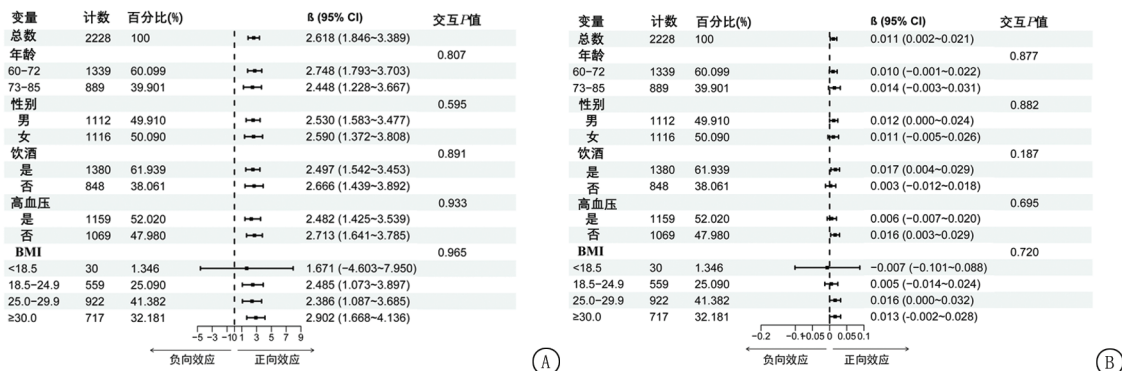


图2 亚组分析膳食n-3 PUFAs与认知功能、白细胞端粒长度的关联 A. 认知功能; B. 白细胞端粒长度

Figure 2 Subgroup analysis of the associations of dietary n-3 PUFAs with cognitive function and leukocyte telomere length

表5 线性回归分析膳食 n-3 PUFAs 摄入量与白细胞端粒长度之间的关联

Table 5 Linear regression analysis of the association between dietary n-3 PUFAs intake and leukocyte telomere length

变量	回归系数	标准回归系数	回归系数标准误	t 值	P 值
总体	0.011	0.049	0.005	2.337	0.020
性别					
男性	0.012	0.057	0.006	1.960	0.050
女性	0.011	0.040	0.008	1.363	0.173
年龄					
60~72 岁	0.010	0.049	0.006	1.776	0.076
73~85 岁	0.014	0.055	0.009	1.618	0.106
饮酒					
是	0.017	0.070	0.006	2.633	0.009
否	0.003	0.011	0.008	0.337	0.737
高血压					
是	0.006	0.026	0.007	0.907	0.364
否	0.016	0.073	0.007	2.399	0.017
BMI					
<18.5	-0.007	-0.027	0.046	-0.142	0.888
18.5~24.9	0.005	0.021	0.010	0.514	0.607
25.0~29.9	0.016	0.062	0.008	1.903	0.057
≥30.0	0.013	0.062	0.008	1.687	0.092

表6 1999—2002 年 NHANES 中白细胞端粒长度在膳食 n-3 PUFAs 摄入量与认知功能关系中的中介效应分析

Table 6 Mediation analyses of leukocyte telomere length in the association between dietary intake of n-3 PUFAs and cognitive function in 1999—2002 NHANES

变量	β 值	95% CI <sup>a</sup>	P 值 <sup>b</sup>
膳食 n-3 PUFAs 摄入量→白细胞端粒长度(路径 a)	0.010	(0.001~0.020)	0.037
白细胞端粒长度→认知功能(路径 b)	3.452	(0.173~6.731)	0.039
直接效应(路径 c')	2.459	(1.701~3.350) <sup>a</sup>	<0.001
间接效应(路径 c - 路径 c')	0.035	(0.001~0.090) <sup>a</sup>	0.046
总效应(路径 c)	2.494	(1.730~3.390) <sup>a</sup>	<0.001
间接效应与总效应的比值(%)	1.400	—	—

<sup>a</sup>采用 5 000 次重复抽样的自举法获取 95% 百分位置信区间; <sup>b</sup>所有分析均调整了年龄、性别、BMI、高血压及饮酒情况等混杂因素

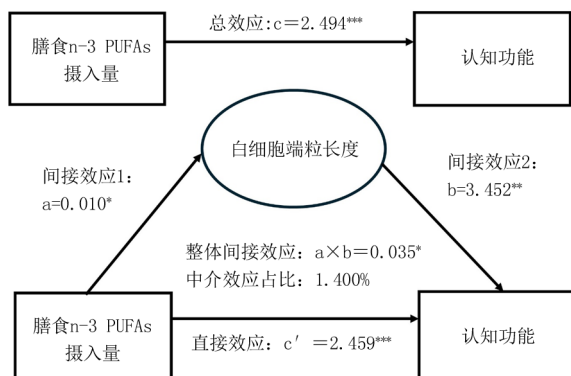


图3 中介效应分析模型的回归结果

模型已调整年龄、性别、BMI、高血压和饮酒情况等变量。路径上标注的是标准化回归系数

Figure 3 Regression results of the mediation effect analysis models

\*P 值<0.05, \*\*P 值<0.01, \*\*\*P 值<0.001

2.4 敏感性分析 采用基于 M 估计的稳健回归进行敏感性分析, 所有核心变量的回归系数方向与多元线性回归完全一致, 且系数差异率均小于 20% (最大为 11.460%), 其中, 膳食 n-3 PUFAs 摄入量与认知功能之间的显著性在两种模型中均保持  $P < 0.001$ , 白细胞端粒长度与认知功能之间的显著性虽略有波动, 但仍处于接近显著水平, 上述结果提示, 本研究的核心关联不受极端样本的影响, 具有良好的稳健性。见表 7。

### 3 讨论

本研究假设 n-3 PUFAs 与老年人认知功能之间的关联可能通过白细胞端粒长度介导。通过使用 NHANES 中 1999—2002 年的美国代表性样本, 研究发现膳食 n-3 PUFAs 摄入量与美国老年人的

表7 稳健性检验:多元线性回归与稳健回归结果比较

Table 7 Robustness analysis: Comparison of results between multivariate linear regression and robus regression

变量	多元线性回归		稳健回归		系数差异率(%)
	β值	P值	β值	P值	
模型1					
n-3 PUFAs摄入量(g)	2.618	<0.001	2.748	<0.001	4.966
白细胞端粒长度(T/S值)	8.706	<0.001	8.822	<0.001	1.332
模型2					
n-3 PUFAs摄入量(g)	2.494	<0.001	2.624	<0.001	5.213
白细胞端粒长度(T/S值)	3.931	0.020	3.626	0.036	7.759
模型3					
n-3 PUFAs摄入量(g)	2.365	<0.001	2.476	<0.001	4.693
白细胞端粒长度(T/S值)	3.342	0.044	2.959	0.078	11.460

认知功能呈正相关。此外,本研究还揭示了白细胞端粒长度在膳食 n-3 PUFAs 摄入量与认知功能关联中的中介作用。

本研究显示,增加饮食中 n-3 PUFAs 的摄入量与老年人认知功能的改善有关,这与先前的研究结果<sup>[11]</sup>一致。一项回顾了针对40岁及以上个体的随机对照试验的 Meta 分析研究<sup>[11]</sup>发现,补充 n-3 PUFAs 可以为老年人群执行功能带来潜在益处,其中每日摄入超过 500 mg 的 n-3 PUFAs 和高达 420 mg 的二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)中表现得尤为明显。Yang 等<sup>[6]</sup>在 2024 年的系统荟萃分析中,共纳入 12 项研究,发现与安慰剂相比, n-3 PUFAs 补充剂对整体认知有益。此外,二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和/或 EPA 补充剂还可能降低血液中 β-淀粉样蛋白相关生物标志物和炎症因子(如白细胞介素 6、白细胞介素 10)的水平,进一步验证了 n-3 PUFAs 对老年人认知功能的有益影响。一项网络荟萃分析<sup>[12]</sup>中涉及 21 111 名年龄在(65.2~85.7)岁的参与者,其最重要的发现是高剂量(1 500~2 000 mg/d) EPA 佐剂 n-3 PUFAs,结合不同剂量和治疗持续时间,改善了阿尔茨海默病参与者在认知、生活质量及行为缺陷方面的认知和行为障碍。这些结果表明,膳食 n-3 PUFAs 摄入对认知功能具有积极影响。

本研究发现,老年人白细胞端粒长度缩短与认知功能衰退存在显著关联。作为衰老核心指标,端粒随细胞分裂逐渐磨损,缩短至临界水平后引发端粒功能障碍并激活 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR),诱发细胞衰老,提示其功能缺损与衰老密切相关<sup>[13]</sup>。端粒缩短、基因组不稳定及线粒体功能障碍均为衰老典型特征,氧化应激与炎症因子升高已被证实可加速细胞衰

老<sup>[14]</sup>。这也使端粒长度成为评估认知障碍风险的有效生物标志物,维持其长度有助于延缓衰老、保护认知功能<sup>[15]</sup>。二者关联并非简单线性:端粒越长,个体情景记忆得分通常越高,且该关联可能存在性别差异<sup>[16]</sup>。具体而言,在非裔美国人群及女性中,较长端粒与执行功能、语音流畅性及言语能力提升显著相关<sup>[15, 17-18]</sup>。

本研究亦证实,膳食 n-3 PUFAs 摄入量与白细胞端粒长度存在显著关联,这与 Wu 等<sup>[19]</sup>的研究结论一致。在针对端粒酶缺陷小鼠的研究<sup>[20-21]</sup>显示,10~24 个月龄小鼠喂食高 n-3 PUFAs 饮食后,端粒损耗较对照组更少。Polom 等<sup>[22]</sup>的分层饮食干预模型也证实, n-3 PUFAs 可通过减轻氧化应激与全身炎症保护端粒。总体而言, DHA、EPA 等 n-3 PUFAs 可降低血清促炎因子,激活转录因子核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)(调控细胞保护蛋白及解毒酶表达),发挥抗氧化作用<sup>[23-24]</sup>。通过基因干预或修饰端粒酶活性维持端粒长度,已被证实能抑制细胞衰老、延长多种模式生物健康寿命<sup>[25]</sup>。Crous-Bou 等<sup>[26]</sup>的研究同样验证了 n-3 PUFAs 对端粒维持的益处,凸显膳食脂肪对健康的改善作用。

最重要的是,本研究探讨了白细胞端粒长度对膳食 n-3 PUFAs 摄入与认知功能之间关联的中介效应。结果表明,膳食 n-3 PUFAs 摄入对认知功能的总效应中,有 1.400% 的部分是通过白细胞端粒长度这一间接途径实现的。这些发现证实了研究的前提,即膳食 n-3 PUFAs 对认知功能的有益影响部分可以通过白细胞端粒长度来解释。目前,在探索细胞衰老对于神经退行性疾病的作用中,端粒长度现在被认为是年龄相关疾病和细胞衰老的一个新兴指标<sup>[27]</sup>。氧化应激标志物与白细

胞中较短的平均端粒长度相关<sup>[28]</sup>。炎症性氧化应激会导致活性氧和活性氮物种的显著生成,从而导致广泛的端粒磨损<sup>[29-30]</sup>。血浆 n-3 PUFAs 与促炎指标呈负相关<sup>[31]</sup>。n-3 PUFAs 还可以预防炎症和氧化应激,其可能有保护端粒免受其有害影响的作用<sup>[32-33]</sup>。细胞衰老的主要特征是细胞周期不可逆的停滞,在细胞衰老的过程中,端粒耗竭、氧化应激以及副分泌物等衰老诱因会改变干细胞环境,而干细胞耗竭转变为衰老干细胞则会进一步驱动邻近细胞的早衰<sup>[34]</sup>。因此,减轻氧化负荷和炎症反应可防止 DNA 损伤和端粒缩短,从而抑制细胞衰老及早期认知功能衰退<sup>[35]</sup>。

本研究具有多项优势:第一,采用成熟验证的实验室技术测定端粒长度,保障数据可靠性;第二,数据源自 1999—2002 年 NHANES 队列,样本量充足、覆盖多民族,经随机抽样设计,可代表全美人口特征;第三, NHANES 数据库整合问卷、体格检查及实验室检测等多维度信息,含各类健康与营养指标,为多层面分析、探究变量关联及控制混杂因素提供充分支撑;第四,现有文献对白细胞端粒长度在膳食 n-3 PUFAs 认知保护效应中的中介作用探讨较少,本研究的探索具有一定创新性。

与此同时,本研究也存在若干局限性:首先,研究采用横断面设计,这类设计的固有属性决定了无法明确变量间的因果关联;其次,白细胞端粒长度的数据仅能从 1999—2002 年的 NHANES 调查周期中获取,而 n-3 PUFAs 摄入量的评估依赖 24 h 饮食回忆法,难以精准反映研究对象的习惯性或长期饮食摄入情况,且认知功能的评估仅依托数字符号替换测试单一工具;最后,本研究主要依据既往文献选择年龄、性别、BMI 等核心变量,未纳入体力活动强度、教育水平等其他可能影响认知功能的因素,无法完全排除残余混杂对核心关联的影响。

综上所述,本项基于人群的研究揭示了膳食 n-3 PUFAs 的摄入水平与认知功能之间存在显著关联,且白细胞端粒长度在这一关联中承担着中介作用,并进一步阐明了膳食 n-3 PUFAs 摄入量影响认知功能的潜在机制,为制定旨在减少人群认知功能障碍、维护认知健康的干预策略提供了重要的理论支撑。

#### [参考文献]

[1] Hu Q, Zhou X, Xiao Z, et al. White matter injury, plasma

alzheimer's disease, and neurodegenerative biomarkers on cognitive decline in community-dwelling older adults: A 10-year longitudinal study[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14594.

- [2] Niu Q, Li D, Zhang J, et al. The new perspective of Alzheimer's disease research: Mechanism and therapeutic strategy of neuronal senescence[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 102:102593.
- [3] Chen D, Guo Y, Zhang M, et al. Exercise alleviates cognitive decline of natural aging rats by upregulating notch-mediated autophagy signaling[J]. *Brain Res*, 2025, 1850:149398.
- [4] Calderon Martinez E, Zachariah Saji S, Salazar Ore JV, et al. The effects of omega-3, DHA, EPA, Souvenaid® in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neuropsychopharmacology Rep*, 2024, 44(3):545-556.
- [5] Ali Z, Al-Ghouti MA, Abou-Saleh H, et al. Unraveling the omega-3 puzzle: Navigating challenges and innovations for bone health and healthy aging [J]. *Mar Drugs*, 2024, 22(10):446.
- [6] Yang L, Zhao F, Sun Y, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in elderly with mild cognitive impairment: A systemic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 99(s1): s81-s95.
- [7] Tian J, Zhang Y, Zhao X. The effects and mechanisms of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the central nervous system[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2025, 45(1):25.
- [8] Lin G, Tang J, Zeng Y, et al. Association of serum n-3 and n-6 docosapentaenoic acids with cognitive performance in elderly adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014[J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 135:109773.
- [9] Hong Y, Wang Y, Shu W, et al. Mapping the immune-genetic architecture of aging: A single-cell causal framework for biomarker discovery and therapeutic targeting[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 111:102835.
- [10] Wu Z, Qu J, Liu G H. Roles of chromatin and genome instability in cellular senescence and their relevance to ageing and related diseases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(12): 979-1000.
- [11] Suh SW, Lim E, Burm S, et al. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive function in individuals without dementia: A systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1):109.
- [12] Tseng P, Zeng B, Suen M, et al. Efficacy and acceptability of anti-inflammatory eicosapentaenoic acid for cognitive function in alzheimer's dementia: A network meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials with omega-3 fatty acids and FDA-approved pharmacotherapy [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 111:352-364.
- [13] Rossiello F, Jurk D, Passos JF, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2):135-147.
- [14] Maldonado E, Morales-Pison S, Urbina F, et al. Aging hallmarks and the role of oxidative stress[J]. *Antioxidants*,

- 2023,12(3):651.
- [15] Diukov Y, Bachinskaya N, Dzobak A, et al. Association of telomere length with cognitive impairment [J]. *J Mol Neurosci*,2023,73(7/8):448-455.
- [16] Rodriguez-Fernandez B, Sanchez-Benavides G, Genius P, et al. Association between telomere length and cognitive function among cognitively unimpaired individuals at risk of alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*,2024,141:140-150.
- [17] Gao S, Rohr JK, de Vivo I, et al. Telomere length, health, and mortality in a cohort of older black south african adults[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2023,78(11):1983-1990.
- [18] Chen C, Yang K, Nan H, et al. Associations of telomere length and change with cognitive decline were modified by sex and race: The REGARDS study[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*,2023,38:15333175231175797.
- [19] Wu Y, Zhang Y, Jiao J. The relationship between n-3 polyunsaturated fatty acids and telomere: A review on proposed nutritional treatment against metabolic syndrome and potential signaling pathways [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024,64(14):4457-4476.
- [20] Chen J, Wu S, Wu Y, et al. Long-term dietary DHA intervention prevents telomere attrition and lipid disturbance in telomerase-deficient male mice[J]. *Eur J Nutr*,2023,62(4):1867-1878.
- [21] Wu S, Wu Y, Chen J, et al. Lifelong docosahexaenoic acid intervention ameliorates aging in the telomere-DNA-mitochondria axis in telomerase-deficient mice [J]. *J Nutr Biochem*,2023,112:109202.
- [22] Polom J, Boccardi V. Employing nutrition to delay aging: A plant-based telomere-friendly dietary revolution[J]. *Nutrients*, 2025,17(12):2004.
- [23] Lucke-Wold B, Zasler ND, Ruchika F, et al. Supplement and nutraceutical therapy in traumatic brain injury [J]. *Nutr Neurosci*,2025,28(6):709-743.
- [24] Medoro A, Saso L, Scapagnini G, et al. NRF2 signaling pathway and telomere length in aging and age-related diseases [J]. *Mol Cell Biochem*,2024,479(10):2597-2613.
- [25] Ji S, Xiong M, Chen H, et al. Cellular rejuvenation: Molecular mechanisms and potential therapeutic interventions for diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2023,8(1):116.
- [26] Crous-Bou M, Lázaro I, Nadal-Zaragoza N, et al. Fatty acids and telomere length [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2025,28(2):86-90.
- [27] Wang Y, Kuca K, You L, et al. The role of cellular senescence in neurodegenerative diseases[J]. *Arch Toxicol*,2024,98(8):2393-2408.
- [28] Armstrong E, Boonekamp J. Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A Meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2023,85:101854.
- [29] Jinesh S, Özüpek B, Aditi P. Premature aging and metabolic diseases: The impact of telomere attrition [J]. *Front Aging*, 2025,6:1541127.
- [30] Chatelin M, Drobniak SM, Szulkin M. The association between stressors and telomeres in non-human vertebrates: A Meta-analysis[J]. *Ecol Lett*,2020,23(2):381-398.
- [31] Grytten E, Laupsa-Borge J, Cetin K, et al. Inflammatory markers after supplementation with marine n-3 or plant n-6 PUFAs: A randomized double-blind crossover study [J]. *J Lipid Res*,2025,66(4):100770.
- [32] Wu S, Wu Y, Chen J, et al. Lifelong docosahexaenoic acid intervention ameliorates aging in the telomere-DNA-mitochondria axis in telomerase-deficient mice [J]. *J Nutr Biochem*,2023,112:109202.
- [33] Assalve G, Lunetti P, Rocca MS, et al. Exploring the link between telomeres and mitochondria: Mechanisms and implications in different cell types [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3):993.
- [34] Holmannova D, Borsky P, Parova H, et al. Non-genomic hallmarks of aging-the review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20):15468.
- [35] Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms[J]. *Ageing Res Rev*,2022,73:101507.

(本文编辑:王聪)